

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

СТАТИЧНА ТА ДИНАМІЧНА СТЕРЕОХІМІЯ

Навчальний посібник
(для студентів спеціальності «Хімія»)

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України

Вінниця
ДонНУ
2015

ББК 426.59-26

Укладачі:

О. М. Швед, канд. хім. наук., доц.,

М. А. Сінельникова, старш. викл.,

Ю. М. Беспалько, наук. співроб.

Відповідальний за випуск:

М. М. Олійник, д-р хім. наук, проф.

*Рекомендовано Міністерством освіти і науки України
як навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей вищих
навчальних закладів
(лист № 1/11–16768 від 04.11.2013 р.)*

Статична та динамічна стереохімія: навч. посібник / уклад.: О. М. Швед,
М. А. Сінельникова, Ю. М. Беспалько. – Вінниця: ДонНУ, 2013. – 136 с.

ISBN

Наведено програму курсу «Основи стереохімії». Розглянуто розділи: «Точкові групи симетрії», «Конформації. Конформаційний аналіз», «Конфігурації», «Топізм», «Асиметричний синтез». Кожний розділ висвітлює основні моменти теорії, приклади розв'язання практичних завдань та завдання для самостійної роботи.

Навчальний посібник призначений для студентів хімічного факультету денної та прискореної форм навчання, може бути використаний аспірантами і викладачами для поглиблення знань з курсу «Основи стереохімії».

ББК 426.59-26

ISBN

© Швед О. М., 2015

© Сінельникова М. А., 2015

© Беспалько Ю. М., 2015

© ДонНУ, 2015

ВСТУП

Стереохімія вивчає просторову будову молекул та її вплив на хімічні та фізико-хімічні властивості сполук. Стереохімія – це «хімія в просторі», що має свої підходи до вивчення молекул, власну теоретичну базу, термінологію, її методи застосовуються до всіх молекулярних об'єктів з органічною, неорганічною, металоорганічною природою. Важливість стереохімічного мислення зростає не лише в традиційних розділах хімії, але і в нових галузях науки, таких як хімія матеріалів, хімічна біологія та ін. Нині систематичне вивчення стереохімії, яку найчастіше вважають заплутаною та складною дисципліною, є необхідним і фахівцям, що вдосконалюють свої знання, і студентам на початковому рівні освіти. Матеріал у посібнику викладений таким чином, щоб поступово ознайомити з цим розділом хімії студентів та дослідників, які мають бажання чи необхідність отримати певні знання стосовно стереохімічних уявлень при плануванні стратегії синтезу або для з'ясування результату деяких реакцій. Для розуміння стереохімії та її ролі в різноманітних модельних підходах необхідно уміти уявляти структури в трьохвимірному просторі та знати численну та часто малозрозумілу термінологію.

Навчальний посібник містить основні положення програми з курсу «Основи стереохімії» для студентів спеціальності «хімія», найголовнішу інформацію з наступних розділів курсу: «Точкові групи симетрії», «Конформації. Конформаційний аналіз», «Конфігурації», «Топізм», «Асиметричний синтез». У кожному розділі стисло наведено основні теоретичні положення, приклади виконання практичних завдань та завдання для самостійної роботи. Засвоєння запропонованого матеріалу дозволить студентам організувати самостійну роботу, що є необхідним доповненням лекційного курсу.



ПРОГРАМА КУРСУ «ОСНОВИ СТЕРЕОХІМІЇ»



Предмет стереохімії. Проблеми просторової ізомерії. Просторова будова. Стереοізомерія. Статична та динамічна стереохімія.

Оптична активність молекул та хіральність. Оптично активні речовини. Класифікація оптично активних сполук. Оптична активність кристалів. Оптичні антиподи. Асиметричні, дисиметричні та симетричні молекули. Хіральність. Хіральні об'єкти. Енантіомери. Рацемати.

Фізичні причини оптичної активності. Залежність кута обертання площини поляризації плоскополяризованого світла від умов експерименту.

Точкові групи симетрії. Операція симетрії та елемент симетрії. Елементи симетрії. Власна вісь обертання. Невласна вісь обертання. Площина симетрії. Центр інверсії. Тотожне перетворення. Класифікація точкових груп симетрії. Типи точкових груп симетрії. Неаксіальний тип точкових груп. Циліндрична група симетрії. Дієдрична група симетрії. Особливі групи симетрії. Тетраєдрична, октаєдрична, ікосаєдрична та сферична групи симетрії. Точкові групи симетрії чотирьох координованих пірамідальних центрів. Алгоритм встановлення точкових груп симетрії.

Точкові групи симетрії ахіральних та хіральних молекул. Типи хіральності. Центральна хіральність. Асиметричний центр. Аксіальна хіральність. Тип хіральності в аленах. Хіральність спіроциклів, дифенілів. Атропоізометрія. Планарна хіральність. Хіральність аренових комплексів карбонілів металу, ферроценів. Спіральна хіральність. Макроциклічні молекули: ротаксани, катенани, вузлові циклоалкани.

Конформація. Конформер. Конформаційний аналіз. Конформації етану, пропану, бутану. Номенклатура ІЮПАК. Енергетичний бар'єр конформаційних перетворень. Репульсивно-домінантний та аттрактивно-домінантний енергетичний бар'єр. Конформації циклогексану. Конформації піранозних форм вуглеводів.

Конфігурація. Конфігураційна стабільність. Абсолютна конфігурація. Правило Кана – Інгольда – Прелога. Правила послідовного старшинства. Відносна конфігурація. Проекція Фішера. Конфігура-

ційні індекси молекул із центральною, аксіальною та планарною хіральністю. Циклофани. Конфігураційні індекси молекул із спіральною хіральністю.

σ - та π -Діастереомери. π -Діастереомерні конфігурації алкенів, азометинів, оксимів, гідразонів, семикарбазонів, амідів. Номенклатура ІЮПАК. Z- та E-ізомери. Цис- та транс-ізомери.

Методи встановлення конфігурації хіральних молекул. Хімічні методи встановлення конфігурації. Хімічна кореляція під час встановлення конфігурації. Стандарти в кореляційних рядах вуглеводів, вторинних спиртів, амінокислот, терпенів та стероїдів, дифенілів. Основні вимоги до хімічних кореляцій.

Біохімічні методи встановлення конфігурації. Встановлення відносної конфігурації за допомогою фізичних методів. Хіроптичні методи. Методи дисперсії оптичного обертання (ДОО), колового дихроїзму (КД), ультрафіолетової (УФ) спектроскопії. Метод ЯМР. Лантанові комплекси як зсуваючі реагенти. Рентгеноструктурний аналіз для встановлення абсолютної конфігурації.

Методи розділення енантіомерів. Оптична чистота. Енантіомірний надлишок. Розщеплення через діастереомери як метод поділу енантіомерів. Розщеплення через діастереомери рацемату кислот. Природні та синтетичні основи для поділу рацемату кислот. Розщеплення через діастереомери рацемату основ. Оптично активні кислоти для поділу рацемату основ. Розщеплення через діастереомери рацематів, що не мають основних чи кислотних функцій. Хроматографічне та механічне розщеплення енантіомерів. Ферментативне розщеплення. Встановлення оптичної чистоти.

Топізм. Класифікація лігандів. Ідентичні чи еквівалентні ліганди. Гомотопні ліганди. Діастереотопні ліганди. Структурно-гетеротопні ліганди. Встановлення топізму лігандів за елементами симетрії.

Топізм поверхонь. Гомотопні, енантіотопні та діастереотопні поверхні. Асиметричний синтез. Основні принципи. Прохіральний реагент. Діастереомерні відносини в асиметричному синтезі. Умови проведення асиметричного синтезу. Стереоселективні та стереоспецифічні реакції.

Асиметричний синтез на основі карбонільних сполук. Асиметричне відновлення карбонільної групи. Асиметричний синтез з прохіральними енантіотопними карбонільними сполуками. Асиметричне алкилювання карбонільної групи. Діастереоселективність синтезу. Правила Крама і Прелога. Асиметрична індукція.

Асиметричний синтез на основі приєднання до подвійного зв'язку алкенів. Асиметричне гідроборування алкенів.

Асиметричний синтез амінокислот. Асиметричний синтез в хіральних розчинниках. «Абсолютний» асиметричний синтез. Асиметрична індукція аксіальної та планарної хіральності.

Асиметричний каталіз. Енантіоселективний каталіз в асиметричному синтезі. Енантіоселективний каталіз в синтезі спиртів.



ПРЕДМЕТ СТЕРЕОХІМІЇ



Сtereохімія – складова хімії, що вивчає просторову будову молекул і вплив цієї будови на фізичні та хімічні властивості речовин, напрям та швидкість реакцій.

Сtereохімія поділяється на статичну, що вивчає просторову будову молекул, та динамічну, що вивчає вплив просторової будови молекул на продукти реакції.

Часом виникнення стереохімії як науки можна вважати пропозицію Ж. Ле Беля (1911 р.) щодо тетраедричної будови атома вуглецю.

Після відкриття передбачуваної оптичної активності аленів стереохімічні уявлення набули значного поширення серед хіміків-органіків.

Безпосереднім розвитком підходу Я. Вант-Гоффа та Ж. Ле Беля стала поява координаційної теорії А. Вернера, створеної на основі уявлень про поліедр-октаедр (центр з координаційним числом 6) – для йонів Co, Rh та інших металів. З появою цієї теорії хаотичний світ комплексних сполук став зрозумілим та логічним.

Вагомий розвиток стереохімії відбувається протягом останніх 30–40 років, що пов'язано з появою інструментальних методів встановлення будови речовини. Визначено, що властивості полімерів істотно залежать від їх просторової будови. Це стосується як синтетичних полімерів (полістирол, поліпропілен, полібутадієн, поліізопрен), так і природних ВМС (полісахариди, білки, нуклеїнові кислоти). Просторова будова впливає на фізіологічні властивості речовин.

Т а б л и ц я 2.1

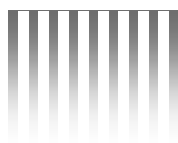
Взаємозв'язок просторової будови та біологічної дії речовин

Назва сполуки	Біологічна дія
R(+)-Нікотин	У кілька разів більш токсичний за S(–)-форму
R(–)-Адреналін	Значно більш сильна гормональна дія, ніж у S(+)-форми
1S,2S(+)-Хлорамфенікол	Позбавлений біологічної активності. 1R,2R(–)-Хлорамфенікол – активний антибіотик

Усі відкриті у білках амінокислоти є S-ізомерами.

Таким чином, стереохімія має велике значення для хімії та технології полімерних матеріалів, біохімії і молекулярної біології, фармакології й медицини.

Стереохімічні методи дослідження допомагають розв'язувати задачі теоретичної органічної та неорганічної хімії, наприклад, спостереження вальденівського обертання конфігурацій у випадку бімолекулярного розміщення. Це були перші спостереження в галузі динамічної стереохімії (стереохімії перебігу органічних реакцій), яка набула швидкого розвитку в другій половині ХХ ст. завдяки сучасним фізичним методам. Так, розробка автоматизованих методів рентгеноструктурного аналізу дає можливість визначити геометрію складних молекул у кристалічному стані. Дослідження температурних залежностей спектрів ЯМР дає змогу здобути кількісну інформацію переходів молекули у розчині.




2.1 Проблема просторової ізомерії молекул

Просторова будова – це положення в просторі ядер атомів, що складають дану молекулу в просторі.

Положення електронів (розподілення електронної густини в молекулі) називають електронною будовою. Просторова та електронна будова молекули тісно зв'язані.

Стереохімія вивчає вплив просторової будови молекул на хімічні та фізико-хімічні властивості сполук.

Більшість органічних молекул має тривимірну структуру, хоча відомі як лінійні (одновимірні), так і плоскі (двовимірні) молекули.

Наприклад, лінійні молекули $\text{HC}\equiv\text{CH}$; плоскі молекули бензолу .

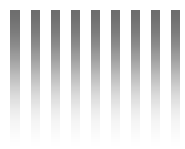
C_2H_2 і C_6H_6 – тривимірні молекули, тому що мають і «товщину», і «довжину». Наприклад, діаметр молекули $\text{C}_6\text{H}_6 = \sim 7\text{Å}$, а «товщина» = $\sim 3.5\text{Å}$. «Товщина» бензольного кільця обумовлена виключно розмірами електронної оболонки атомів вуглецю, але його

діаметр на 70 % складається з відстані між ядрами атомів. Ядерний склад майже не має «товщини» і тому, якщо не враховувати електрони, молекулу бензолу можна вважати плоскою.

В теоретичній стереохімії атоми розглядаються як безрозмірні точки, і структура молекул описується просторовим розташуванням таких точок, що утворюють шестикутник у випадку бензолу, пряму у випадку C_2H_2 , тетраедр у випадку CH_4 і т. д. Завдяки такому спрощенню можна легко провести класифікацію молекул за типологією та симетрією і знайти аналогію між абсолютно різними будовами, наприклад, між CH_4 та адамантаном.

У трьохвимірному просторі створюється явище, що називається стереоізомерія. **Стереоізомери** – це сполуки, що побудовані з однакового набору атомів з однаковою послідовністю хімічних зв'язків, але відрізняються розташуванням атомів у трьохвимірному просторі. Подібні ізомери для плоских молекул, наприклад, цис-, транс-ізомери алкенів, зазвичай називають геометричними ізомерами.

Основними поняттями стереохімії є **хіральність, конфігурація і конформація**, що розглядатимуться далі.



2.2 Оптична активність і хіральність

Поняття про хіральні об'єкти було введено в кінці XIX ст. У. Т. Кельвіном. За визначенням, будь-яка геометрична фігура або група точок називається хіральною, якщо її відображення в ідеально плоскому дзеркалі не можна сумістити з нею самою.

У хімії термін «хіральність» використовують лише з 1970 р. унаслідок теоретичного вивчення оптично активних речовин. Явище оптичної активності відомо з початку XIX ст.; в його вивчення на ранньому етапі головний внесок зробили французькі вчені Д. Араго, Ж. Біо, Л. Пастер, Е. Коттон, О. Френель.

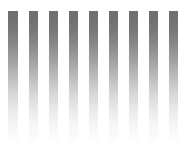
Оптична активність – це здатність середовища (кристалів, розчинів, пари речовини) викликати обертання площини поляризації випромінювання, що проходить крізь неї.

Уперше оптична активність була виявлена в 1811 р. Д. Араго у кристалах кварцу. У 1815 р. Ж. Біо винайшов оптичну активність чистих рідин (скипидару), а пізніше розчинів і пари інших, головним чином органічних, речовин. Ж. Біо встановив, що обертання площини поляризації світла відбувається або за годинниковою стрілкою, або проти неї, якщо дивитись назустріч обертам променів світла, й у відповідності з цим поділивши оптичні речовини на правообертаючі (за годинниковою стрілкою) та лівообертаючі (проти годинникової стрілки) різновиди. Значення φ -кута обертання площини поляризації світла, що спостерігається у випадку розчину, пов'язано з товщиною зразка (l) та концентрацією оптично активної речовини (C) наступною формулою:

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

де α – питома оптична активність або питоме обертання.

Оптично активними речовинами називають лише ті речовини, які виявляють природну оптичну активність. Існує також штучна або наведена оптична активність. Її виявляють оптично неактивні речовини під час розташування у магнітному полі. Розрізнити природну та штучну оптичну активність легко: якщо лінійно поляризоване світло, що пройшло крізь шар речовини з природною оптичною активністю відбивається і проходить крізь речовину у зворотному напрямку, то встановлюється вихідна поляризація світла (сумарний кут обертання $\varphi = 0$). У середовищі з наведеною оптичною активністю в аналогічному досліді кут оберту подвоюється. Далі розглядатимуться речовини з природною оптичною активністю.



2.3 Класифікація оптично активних речовин

2 типи

I. Речовини, що оптично активні лише в кристалічній фазі (кварц).

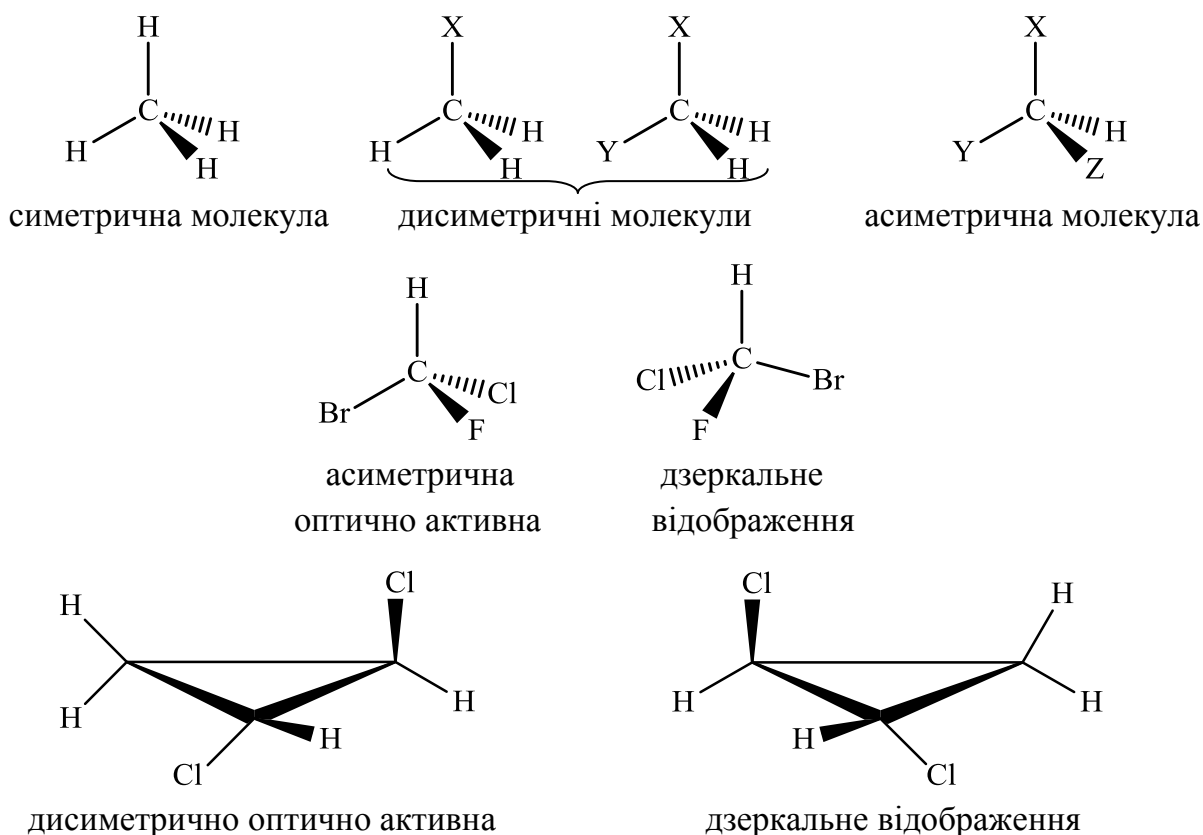
II. Речовини, що оптично активні в будь-якому агрегатному стані (цукор, камфора, винна кислота).

У сполук I типу оптична активність – властивість кристала як цілого, але самі молекули або йони, що складають кристал, оптично неактивні. Кристали оптично активних речовин завжди існують у 2-х формах – правій і лівій, при цьому ґратка правого кристала дзеркально-симетрична ґратці лівого кристала. Оптична активність правої та лівої форми кристалів має різні знаки та вони однакові за абсолютною величиною (за однаковими зовнішніми умовами). Праву і ліву форми кристалів називають оптичними антиподами.

У сполук II типу оптична активність обумовлена дисиметричною будовою самих молекул. Якщо дзеркальне відображення молекули ніякими обертаннями та переміщеннями не може співпадати з оригіналом, то молекула оптично активна (дзеркало – це відображувач, що знаходиться поза молекулою та дає відображення всієї молекули).

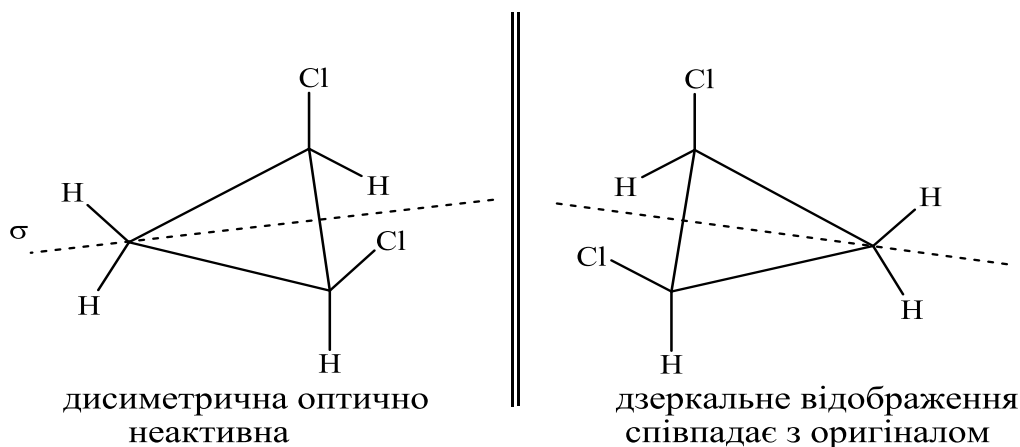
Необхідно вживати термін «дисиметрична будова» для оптично активних молекул, у яких залишаються деякі елементи симетрії. Асиметричні молекули не мають ніяких елементів симетрії (крім операції ідентичності).

С х е м а 2.1



Оптичну активність виявляють всі асиметричні молекули, але зовсім не всі дисиметричні молекули. Так, молекула цис-1,2-дихлорциклопропану, що має плоский елемент симетрії σ , що проходить крізь атом вуглецю CH_2 групи та середину зв'язку $\text{C}(1)\text{-C}(2)$ перпендикулярно площині кільця, дисиметрична, але оптично неактивна. Дзеркальне відображення співпадає з оригіналом:

С х е м а 2.2



Отже, оптична активність пов'язана лише з певним видом дисиметрії, а саме з дисиметрією, що обумовлює несумісність об'єкта з його дзеркальним відображенням. Такий вид дисиметрії отримав назву **хіральність**.

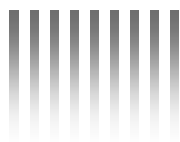
Хіральні об'єкти є дзеркальним відображенням один одного. Оптично активна молекула – хіральна, а оптично неактивна – ахіральна. Синтезоване дзеркальне відображення хіральної молекули є її реальним оптичним ізомером (термін оптичний антипод вживається для кристалів).

Чиста оптично активна речовина має тільки два оптичних ізомери (тому що кожному об'єкту відповідає лише одне дзеркальне відображення). *Оптичні ізомери називаються енантіомерами* (або іноді енантіоморфами). Ідеальне обертання площини поляризації світла (α) енантіомерів однакове за величиною і протилежне за знаком: лівообертаючий та правообертаючий енантіомери. Крім знаку обертання, всі інші фізичні та хімічні властивості енантіомерів в газовій фазі, а також в ахіральних рідких середовищах однакові. Однак, якщо рідке середовище хіральне (у розчин доданий хіральний реагент або каталізатор, або сам розчин хіральний), властивості енантіомерів починають відрізнятися. Під час взаємодії з іншими

хіральними елементами, що відкликаються на дзеркальну ізомерію молекул, енантіомери реагують з різною швидкістю. Особливо помітна різниця фізіологічної та біохімічної дії енантіомерів, що пов'язано з енантіомерією біологічних реагентів та каталізаторів. Так, природні білки складаються з «лівих» оптичних ізомерів амінокислот, тому штучно синтезовані «праві» амінокислоти організмом не засвоюються; дріжджі зброджують лише «праві» ізомери цукру, не реагуючі з «лівими» і т. д.

Загальне правило: енантіомери виявляють ідентичні властивості у симетричному (ахіральному) середовищі, а у несиметричному (хіральному) середовищі їх властивості можуть змінюватись. Ця властивість використовується в асиметричному синтезі та каталізі.

Суміш рівної кількості енантіомерів, хоч і складається з хіральних молекул, оптично неактивна, тому що однакові за величиною та протилежні за знаком обертання величини взаємно компенсуються. Такі суміші називають **рацемічними сумішами** або **рацематами**. У газоподібному стані, у рідкій фазі і розчинах властивості рацематів, зазвичай співпадають з властивостями чистих енантіомерів. У твердому стані такі властивості, як теплота плавлення, розчинність, зазвичай відрізняються. Наприклад: для рацемічної винної кислоти $t_{\text{пл}} = 204\text{--}206\text{ }^{\circ}\text{C}$, а (+) або (–) – енантіомери мають $t_{\text{пл}} = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$. Розчинність (S) рацемічної винної кислоти у воді в 6–7 разів нижче розчинності чистих енантіомерів.



2.4 Фізичні причини оптичної активності

В ахіральному середовищі два енантіомери мають однакові хімічні та фізичні властивості, але їх легко відрізнити за специфічною взаємодією з плоскополяризованим світлом (лінійно поляризованим).

Феноменологічну модель оптичної активності запропонував О. Ж. Френель у 1823 р. Вона заснована на хвильовій теорії світла і з сучасних позицій не є достатньо науковою. Однак, ця модель дає наочне уявлення відносно чинників оптичної активності та інших

явищ, що пов'язані із поглинанням світла хіральною сполукою, в рамках класичної електродинаміки. Просування циркулярно поляризованого світла в просторі можна навести схемою 2.3.

Згідно з класичними уявленнями, лінійно поляризоване світло характеризується тим, що вектори його складових залежні від часу, електричного (E) та магнітного (H) полів, осцилюють у взаємно перпендикулярних площинах та їх зміни мають синусоїдальний характер у часі та просторі (А). Плоскополяризоване світло можна розглянути як комбінацію лівого та правого циркулярно поляризованих променів, що рухаються у фазі один до одного (Б), (В). Якщо в початковій точці часу 1 (електричні та магнітні) вектори лівого та правого циркулярно поляризованих променів орієнтовані вгору, то у точці 2 вектор правого променя орієнтований вправо, а вектор лівого променя – вліво (якщо дивитись за напрямом руху світла по осі Z) і т. д., тоді правий та лівий циркулярно поляризовані промені мають праву та ліву спіральність обертання вектора електричного поля. Сума цих променів дає плоскополяризований промінь (Г), причому у просторово-часових точках 1, 3, 5 вектори підсумовуються, а у точках 2 і 4 – взаємно скорочуються. Відстань між точками 1 і 5 відповідає одному витку правої чи лівої спіралі або довжині плоскої хвилі.

С х е м а 2.3

	<p>А. Плоско (лінійно) поляризований світловий промінь</p>
	<p>Б. Лівий В. Правий } Циркулярно поляризовані промені (наведені лише вектори електричного поля)</p> <p>Г. Результуюча взаємодія електричних векторів променів Б та В, що знаходяться в одній фазі</p>

Під час попадання світла на будь-яку молекулу у прозорому середовищі активність її зменшується (зменшення активності пропорційне показнику заломлення середовища), тому що світло взаємодіє з електронними оболонками молекул. Ступінь такої взаємодії залежить від поляризованості молекул.

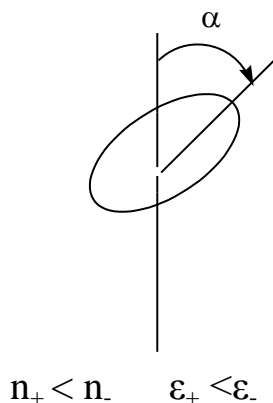
Якщо середовище ахіральне, дві циркулярно поляризовані складові проходять з однаковою швидкістю (тобто з однаковими показниками заломлення для правого і лівого променів). У процесі проходження через хіральне середовище у загальному випадку неоднакові не тільки швидкості, а і коефіцієнти поглинання лівого і правого циркулярно поляризованих компонент плоскополяризованого світла. В результаті вектори для правого і лівого променів, що пройшли крізь зразок, матимуть різну амплітуду, а результуючий вектор буде описувати еліптичну траєкторію з повернутою головною віссю (схема 2.4). Отриманий О. Ж. Френелем вираз для кута обертання площини поляризації світла має вигляд:

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

де ℓ – довжина кювети; λ – довжина хвилі світла; n_+ та n_- – показники заломлення правого і лівого циркулярно поляризованих компонентів.

Кут обертання зменшується зі збільшенням λ світла, що падає. Це можливо лише тоді, коли довжина хвилі світла більше λ максимуму поглинання в електронному спектрі даної речовини. Зміна кута оптичного обертання під час змінення довжини хвилі називається **дисперсією оптичного обертання (ДОО)**.

С х е м а 2.4



Різниця поглинання правої і лівої компонент називається **коловим дихроїзмом (КД)**. Кількісною характеристикою КД є кут еліптичності φ :

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

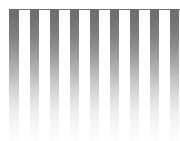
де ϵ_+ та ϵ_- – коефіцієнти екстинції. КД був винайдений Е. Коттоном (ефект Коттона).

Квантову теорію оптичної активності запропонував у 1928 р. бельгійський фізик Л. Резерфорд. Ця теорія враховує взаємодію електричного та магнітного дипольних моментів, що викликані в молекулі полем хвилі, яка проходить.

У **фотонній (корпускулярній) теорії** поляризацію світла пов'язують з поляризацією фотонів, яка обумовлена наявністю у цих частинках спіну та його певної спрямованості у просторі. Спін квантові числа – додаткові внутрішні ступені свободи частинки. Спін фотона $I = 1$ (фотони належать до класу бозонів, для яких не діє принцип заборон Паулі). Згідно з квантовою механікою частинка зі спіном I та ненульовою масою покою має $(2I+1)$ внутрішніх квантових станів, що визначають її поляризацію, тобто ступінь асиметрії частинки у просторі. Оскільки маса покою фотона дорівнює нулю, то кількість спінових станів на 1 менше, тобто 2 (+1 та -1). Це означає, що можливі лише дві орієнтації проекції спіну фотона на напрям його руху: паралельна та антипаралельна. У такому випадку виникає поняття «спіральність частинки». Якщо проекція на направленість руху позитивна, то частинка має правообертаючу (праву) спіральність, а якщо від'ємна, то лівообертаючу (ліву) спіральність. Спіральні об'єкти хіральні, тому фотони – хіральні частинки. Оскільки фотони мають цілочисловий спін, то в одному і тому ж стані може знаходитись будь-яка кількість фотонів. Це обумовлює можливість описання електромагнітної взаємодії за участю великої кількості фотонів в рамках класичної (а не квантової) механіки. Циркулярно поляризоване світло можна розглядати як потік фотонів, що мають тільки праву або тільки ліву спіральність. Плоскополяризоване світло складається з однакової кількості «лівих» і «правих» фотонів. Взаємодія по-різному поляризованих фотонів з хіральним середовищем відбувається неоднаково, що веде до хіроптичних ефектів.

Ахіральна молекула не обертає площину поляризації світла тільки за певної її орієнтації відносно до променя, що падає. Наприклад, ахіральна молекула, що має площину симетрії, не обертає площину поляризації лише у тому випадку, коли площина поляризації співпадає з площиною симетрії. Всі інші молекули, що не мають такої орієнтації, обертають площину поляризації, навіть якщо вони ахіральні. Однак в цілому, зразок не обертає, тому що у масі моле-

кули орієнтовані хаотично та одні молекули обертають площину поляризації в одному напрямі, а інші молекули – в іншому. Тобто, сумарне обертання сукупності ахіральних молекул дорівнює 0, хоча кожна молекула може обертати площину поляризації. У випадку хіральних молекул протилежної орієнтації молекул (якщо це не рацемічна суміш) просто не може існувати, тому спостерігається обертання площини поляризації плоскополяризованого світла.



2.5 Залежність кута обертання від умов експерименту

Згідно з (2.1) та (2.2) для кожного енантіомеру α залежить від товщини зразка ℓ , концентрації C , довжини хвилі λ , від температури, тиску (у випадку газів) і природи розчинника. Тому разом з питомим обертанням вказують параметри T і λ . $[\alpha]_{\lambda}^t \cdot [\alpha]_D$ означає, що обертання виміряне при $\lambda = 589$ нм, що відповідає D – лінії спектра натрієвої лампи.

Часто використовують величини молярного обертання:

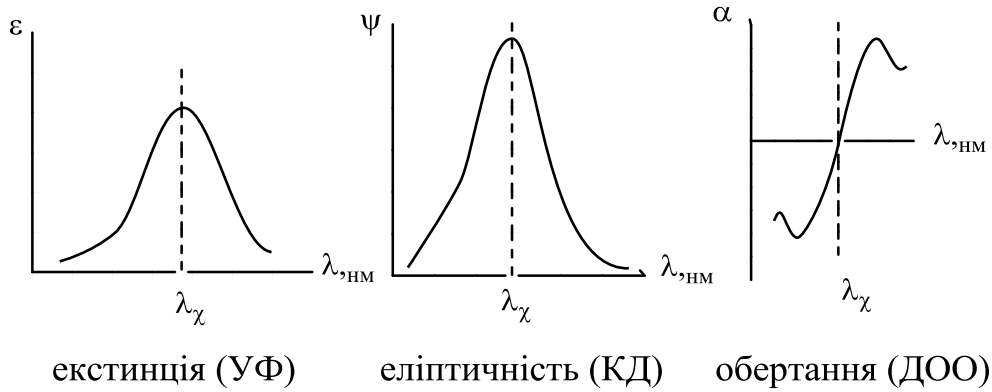
$$[\Phi] = [M]_{\lambda}^t = [\alpha]_{\lambda}^t \cdot M/100, \quad (2.4)$$

де M – молекулярна маса.

Відомі випадки зміни знака α при зміні λ , розчинника та концентрації (C). Теоретично $[\alpha]$ не повинно залежати від C , тому що C не враховується в (2.2). Однак, можливі відхилення від лінійної залежності $[\alpha]$ від C за рахунок асоціації, дисоціації, взаємодії між розчинником та розчиненою речовиною. Наприклад, хіральні карбонові кислоти можуть змінювати знак та величину обертання в залежності від рН та основності розчинника, тому що недисоційована кислота $RCOOH$ та її аніон $RCOO^-$ мають різний кут обертання плоскополяризованого світла.

Криві ДОО та КД тісно пов'язані з електронними спектрами хіральних молекул (схема 2.5):

С х е м а 2.5



У випадку індивідуального електронного переходу максимум на УФ та КД кривих і точка, в якій крива ДОО змінює знак, майже співпадають. Приклад на схемі 2.5 відповідає позитивному ефекту Коттона. Якщо максимум кривої КД та довжина хвильового екстремуму кривої ДОО від'ємні (напрямок вниз), то ефект Коттона від'ємний. Енантіомери дають дзеркально-симетричні криві ДОО і КД. Якщо є декілька максимумів в УФ спектрі, то ефект Коттона може бути складним. Хіроптичні методи широко використовуються для встановлення відносних конфігурацій молекул.

Обов'язковою умовою хіральності молекули є несумісність об'єкта з його дзеркальним відображенням в ідеальному плоскому дзеркалі. Для полегшення розпізнавання хіральних молекул використовують теорію симетрії.



3.1 Операції та елементи симетрії

Операцією симетрії називається дія над об'єктом, що веде до його нової орієнтації, яка не відрізняється від вихідної і суміщається з нею.

Операції симетрії, коли принаймні одна точка об'єкта залишається нерухомою, називаються **точковими**, а нерухома точка, що не змінює положення при всіх точкових операціях симетрії цього об'єкта – це центр ваги об'єкта, у якому перетинаються всі осі та площини симетрії. Такою точкою є центр сфери чи тетраедра.

Кожній операції симетрії відповідає певний елемент симетрії. **Елементом симетрії називається геометричне місце точок, що залишаються нерухомими при даній операції симетрії.**

Основними елементами симетрії є:

1) **власні осі обертання**, що у системі позначень Шенфліса мають символ C_n , де n – порядок осі, який означає, що поворот молекули на кут $2\pi/n$ радіан веде до структури, що не відрізняється від вихідної,

2) **невласні осі обертання** чи дзеркально-поворотні осі (S_n),

3) **дзеркальні площини симетрії** (σ), які поділяють молекулу навпіл так, що одна половина є дзеркальним відображенням іншої половини,

- 4) центр інверсії (i),
- 5) тотожне перетворення (E).

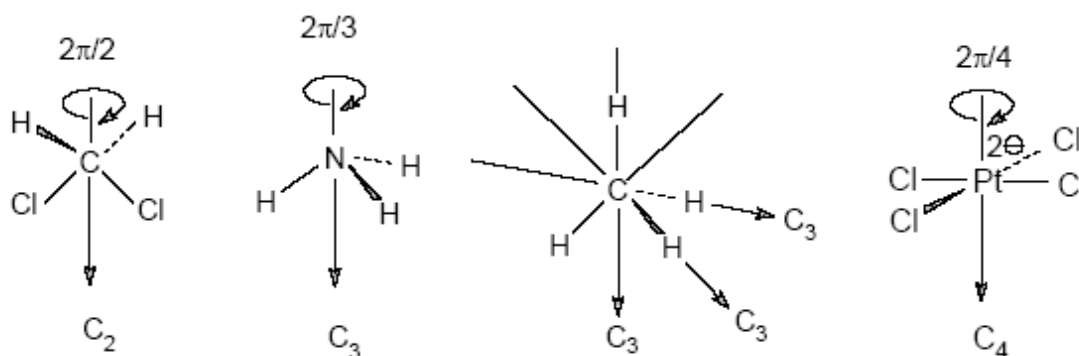
Відповідно до вказаного вище, операції симетрії поділяють на поворот об'єкта навколо осі симетрії C_n ; поворот навколо осі з наступним відображенням у площині, перпендикулярній цій осі (S_n); відображенням в площині симетрії σ ; інверсією в центрі симетрії i й операцію ідентичності E . Під час операції ідентичності з молекулою нічого не відбувається, але ця операція має сенс тому, що вона дозволяє включити в єдину класифікацію симетричні і асиметричні об'єкти.

Розглянемо докладніше два головні види елементів симетрії і пов'язані з ними операції симетрії, власну і невласну осі обертання.

Власна вісь симетрії. Усі молекули мають тривіальну вісь C_1 , оскільки в будь-якому випадку обертання на 360° повертає молекулу у вихідний стан. Отже, операція C_1 еквівалентна операції ідентичності ($C_1 \equiv E$).

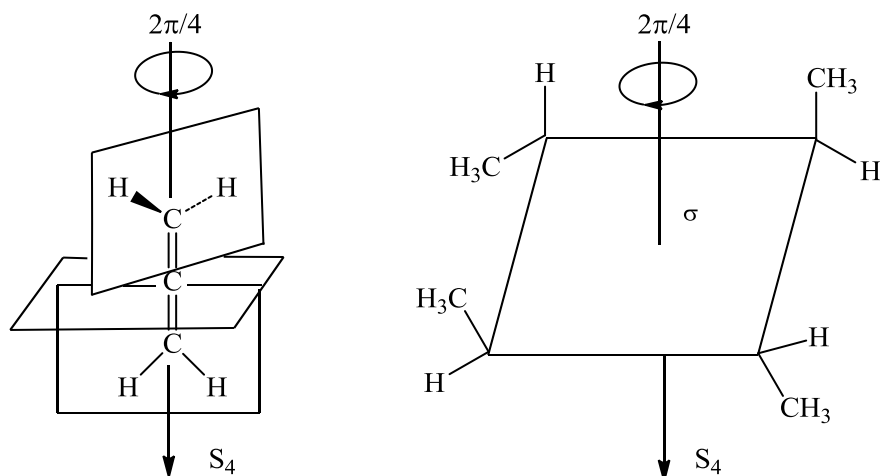
Дихлорметан має вісь C_2 , аміак – вісь C_3 , метан – чотири вісі C_3 , тетрахлорплатинат – вісь C_4 :

С х е м а 3.1



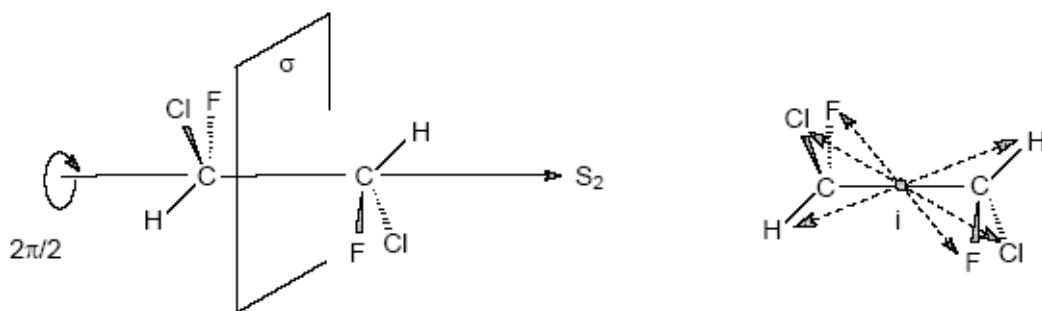
Невласна вісь симетрії. Найпростіша дзеркально-поворотна вісь S_1 еквівалентна перпендикулярній їй площині симетрії ($S_1 \equiv \sigma$). Прикладом є молекула хлорфторметану. Дзеркально-поворотні осі більш високого порядку (S_n) можна розглядати як комбінацію обертання на кут $2\pi/n$ з наступним відображенням у площині, перпендикулярній осі обертання. Так, алєн і зображений нижче ізомер 1,2,3,4-тетраметилциклобутана має дзеркально-поворотну вісь S_4 :

С х е м а 3.2



1,2-дихлор-1,2-дифторетан має вісь S_2 , що збігається зі зв'язком C–C. Як видно, операція S_2 еквівалентна інверсії в центр симетрії, що у даному випадку знаходиться посередині зв'язку C–C ($S_2 \equiv i$)

С х е м а 3.3

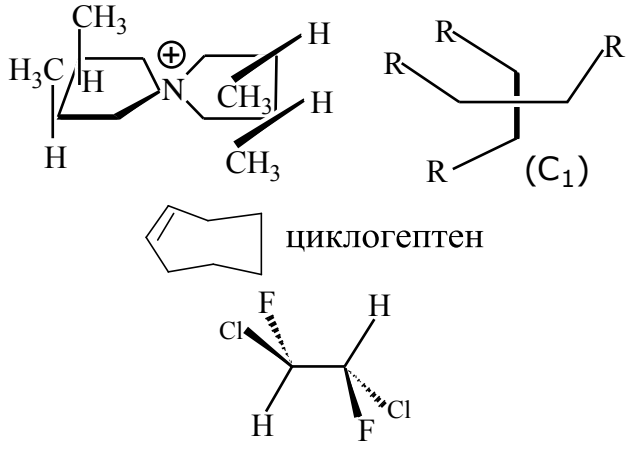
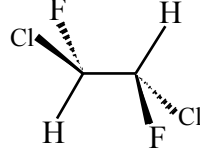
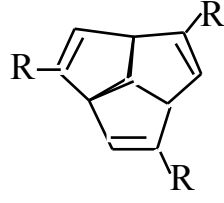
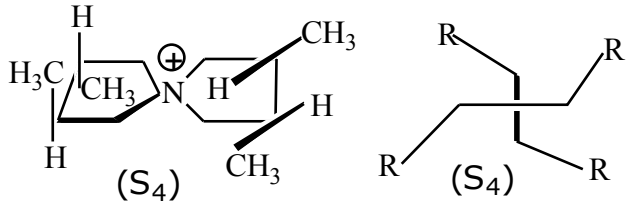
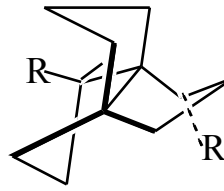
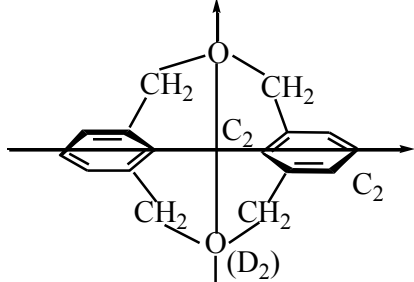


Точкові групи симетрії. Оскільки в молекулах може бути не один, а декілька елементів симетрії, їх зручніше класифікувати за точковими групами симетрії. Набір усіх операцій симетрії об'єкта утворює його групу симетрії. Відомі чотири типи точкових груп симетрії, див. табл. 3.1.

До **типу 1** належать точкові групи C_1 , C_s , C_i , що не мають нетривіальних поворотних осей, тому їх називають **неаксіальними**.

До **типу 2** належать **аксіальні** групи з єдиною поворотною віссю. У групі C_n інших елементів симетрії немає, у групі C_{nv} є n вертикальних площин σ_v , у місці перетинання яких знаходиться вісь C_n , а в групі C_{nh} одна горизонтальна площина σ_h , що перпендикулярна осі C_n . Сюди входить і група S_n , оскільки за наявності дзеркально-поворотної осі порядку n обов'язково є і власна вісь порядку $n/2$ (C_2 у S_4 , C_3 у S_6 і т. д.). При непарному n осі S_n можуть бути подані як комбінації інших операцій. Для нижчих порядків $S_1 \equiv \sigma$ і $S_2 \equiv i$.

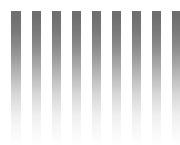
Точкові групи симетрії

Тип	Позначення	Елементи симетрії	Приклади
1	2	3	4
1	C_1	$E \equiv C_1$	 <p>циклопентен</p>
	C_s	$S_1 \equiv \sigma$	
	C_i	$S_2 \equiv i$	
2	C_n	C_n	 <p>C_3 ($R \neq H$) C_{3V} ($R=H$)</p>
	S_n	$S_n + C_{n/2}$	 <p>(S_4) (S_4)</p>
	C_{nv}	$S_x + n\sigma_y$	<p>H_2O (C_{2v}), NH_3 (C_{3v}), конус (C_{3v}), циклогексан (C_{3v})</p>
	C_{nh}	$C_n + \sigma_h$	 <p>C_3 ($R \neq H$) C_{3h} ($R=H$)</p>
3	D_n	$C_n + nC_2 \perp C_n$	
	D_{nd}	$C_n + nC_2 \perp C_n + n\sigma_v$	<p>Конформація «крісло» циклогексану (D_{3d})</p>

1	2	3	4
	D_{nh}	$C_n + nC_2 \perp C_n + n\sigma_v + \sigma_n$	Бензол (D_{6h}); 1,3,5-трихлорбензол (D_{3h}), циліндр (D_{nh})
4	T_d O_h I_h	$4C_3 + 3C_2 + S_4 + 6\sigma$ $3C_4 + 4C_3 + 6C_2 + I + 9\sigma$	Тетраедр (метан, адамантан) Октаедр Ікосаедр, додекаедр

Точкові групи **типу 3** мають одну вісь C_n і n осей другого порядку, що перпендикулярні осі C_n . Такі групи називаються **дієдральними**. Якщо немає площин симетрії, група позначається як D_n , якщо є кілька площин σ_v (вертикальних) – D_{nd} , а якщо ще і горизонтальна площина σ_h , то група позначається D_{nh} . До **типу 4** належать точкові групи, що мають більше ніж одну вісь порядку вище двох. Такі групи називаються **кубічними**. До них належать точкові групи правильних тетраедра (T_d), октаедра і куба (O_h), ікосаедра і додекаедра (I_h). Максимальну симетрію має сфера, що належить граничній групі K_h , яка крім $C_n + \sigma_h$, містить всі можливі операції симетрії.

Зазначимо, що терміни «тетраедрична будова» і «симетрія T_d » не ідентичні. Наприклад, молекула хлороформу $CHCl_3$ має тетраедричну будову, однак її симетрія не є тетраедричною; вона належить до групи C_{3v} (як аміак), а не до групи T_d .



3.2 Симетрійне визначення хіральності

Хіральною є будь-яка істинно асиметрична молекула, що належить до групи C_1 та не має ніяких елементів симетрії, крім ідентичності (та осі C_1 , тому що $C_1 \equiv E$).

Молекули, що мають площину симетрії (σ) або центр симетрії (i), ахіральні, оскільки вони складаються з двох «половинок».

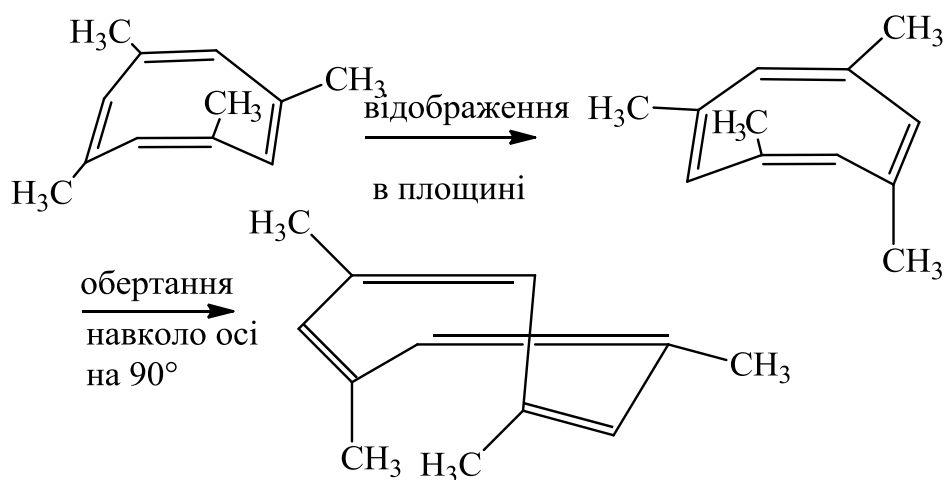
Молекули, що мають (S_n), також суміщаються зі своїм дзеркальним відображенням і тому ахіральні.

Отже, хіральні лише молекули, що належать до **аксіальних** точкових груп C_n и D_n .

Симетрійний критерій хіральності: будь-яка молекула, яка не має невласної осі обертання S_n , **хіральна**.

Визначення оптичної ізомерії, а саме, «у молекули не повинно бути ні площини, ні центру симетрії», недостатньо точне. Оскільки $S_1 \equiv \sigma$ та $S_2 \equiv i$, якщо у молекули немає невласної осі обертання, то у неї не має бути ні σ , ні i . Існують молекули, у яких немає i та σ , але є вісь S_n , і тому вони є ахіральними. Прикладом є молекула 1,3,5,7-тетраметилциклооктатетраєна (схема 3.4), у якої немає ні площини, ні центру симетрії, але є дзеркально-поворотна вісь S_4 . Тому вона оптично неактивна.

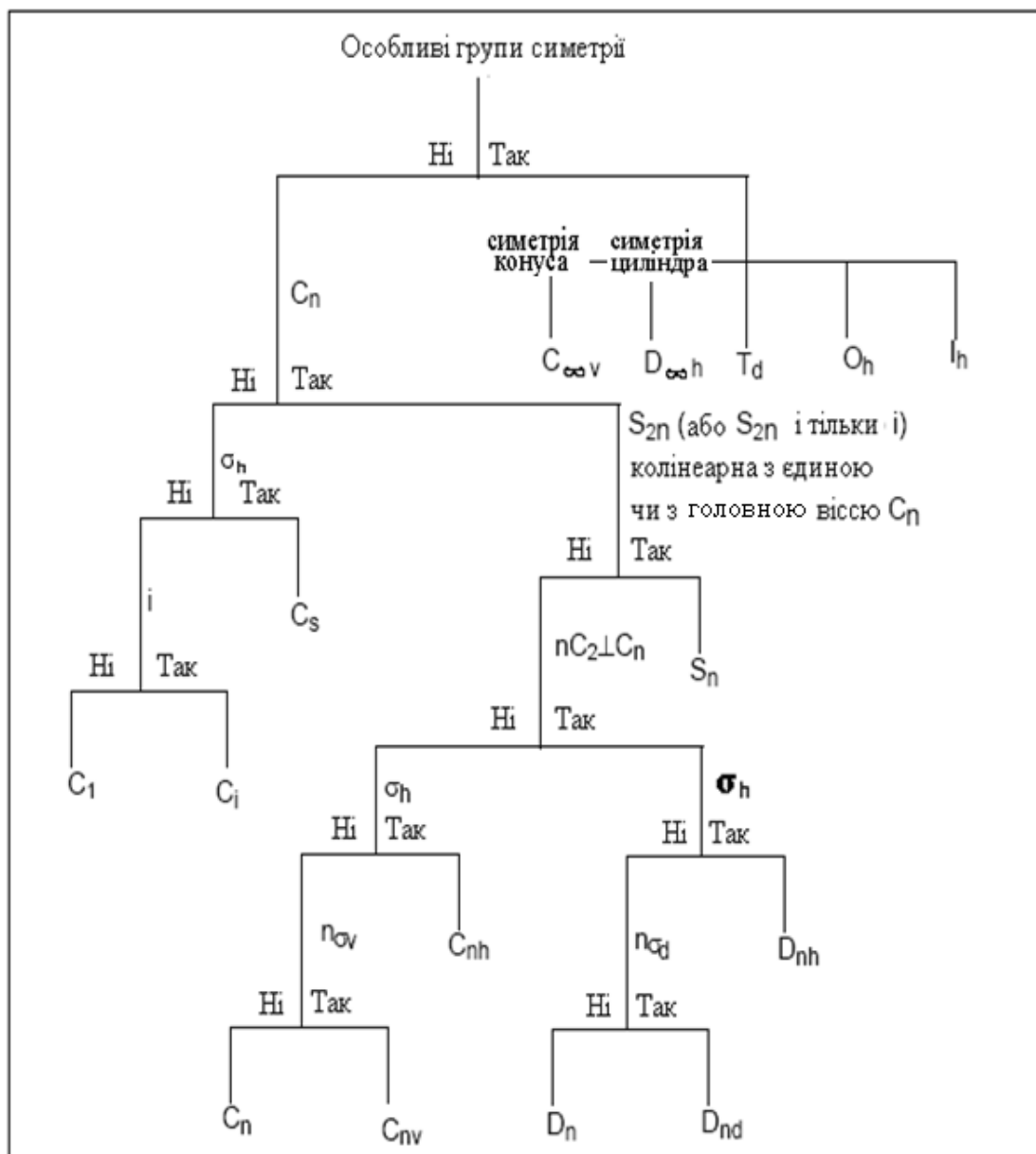
С х е м а 3.4



3.3 Правила класифікації молекул за симетрією

Структура молекул органічних сполук буває настільки складною, що пошук можливих елементів симетрії часто є складним завданням. Тому потрібен певний метод послідовних дій під час класифікації молекул за точковими групами симетрії. Нижче описана схема методу, запропонованого Ф. Коттоном у 1971 р. (табл. 3.2).

Діаграма, що ілюструє правила класифікації молекул за симетрією



1. Спочатку необхідно визначити, чи належить молекула до однієї з наступних груп: ($C_{\infty v}$ (симетрія конуса), $D_{\infty h}$ (симетрія циліндра), I_h , O_h , T_d (тип 4, табл. 3.1)). Ці групи умовно називають «особливими». Зазначимо, що до групи $C_{\infty v}$ чи $D_{\infty h}$ належать тільки лінійні молекули, наприклад, $H-C \equiv C-Cl$ ($C_{\infty v}$), $H-C \equiv C-H$, $Cl-C \equiv C-Cl$ ($D_{\infty h}$) і т. д.

2. Якщо молекула не належить до однієї з особливих груп, необхідно знайти власну вісь обертання C_n . Зробивши це, переходимо до операції (3). Якщо власної поворотної осі немає, необхідно шукати центр симетрії i чи дзеркальну площину σ . Якщо в молекулі виявиться центр інверсії, вона належить до точкової групи C_i , а якщо

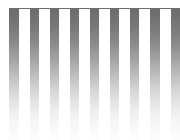
виявиться дзеркальна площина, – до точкової групи C_s . Якщо в молекулі немає елементів симетрії (крім E), вона належить до групи C_1 .

3. Далі знаходимо головну вісь C_n , тобто вісь з найбільшим значенням n . Визначаємо, чи є дзеркально-поворотна вісь S_{2n} , що збігається з головною віссю. Якщо вона існує, а інших елементів, за винятком, можливо, i немає, молекула належить до однієї з груп S_n , де n – парне число. Якщо вісь S_{2n} є, але є й інші елементи, чи якщо елемент S_{2n} відсутній, необхідно перейти до операції (4).

4. Знаходимо набір з n осей другого порядку, що лежать у площині, перпендикулярній C_n . Якщо такий набір виявлений, молекула належить до однієї з груп D_n , D_{nh} чи D_{nd} . Тоді починаємо операцію (5). Якщо ж таких осей немає, молекула належить до групи C_n , чи C_{nh} , чи C_{nv} . Тоді приступаємо до операції (6).

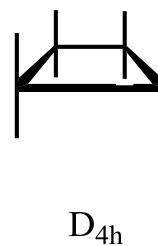
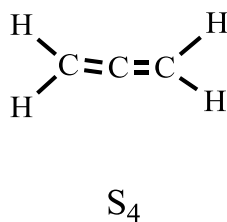
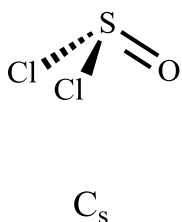
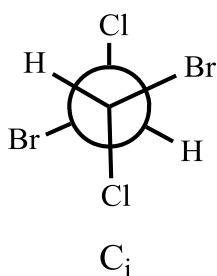
5. Якщо в молекулі є площина симетрії σ_h , яка перпендикулярна головній осі, вона належить до групи D_{nh} . Якщо такого елемента немає, необхідно шукати набір з n діагональних площин σ_d (тобто площин симетрії, у яких знаходиться головна вісь, але не лежить жодна з перпендикулярних осей другого порядку). Якщо відсутні σ_d , і σ_h , то молекула належить до групи D_n .

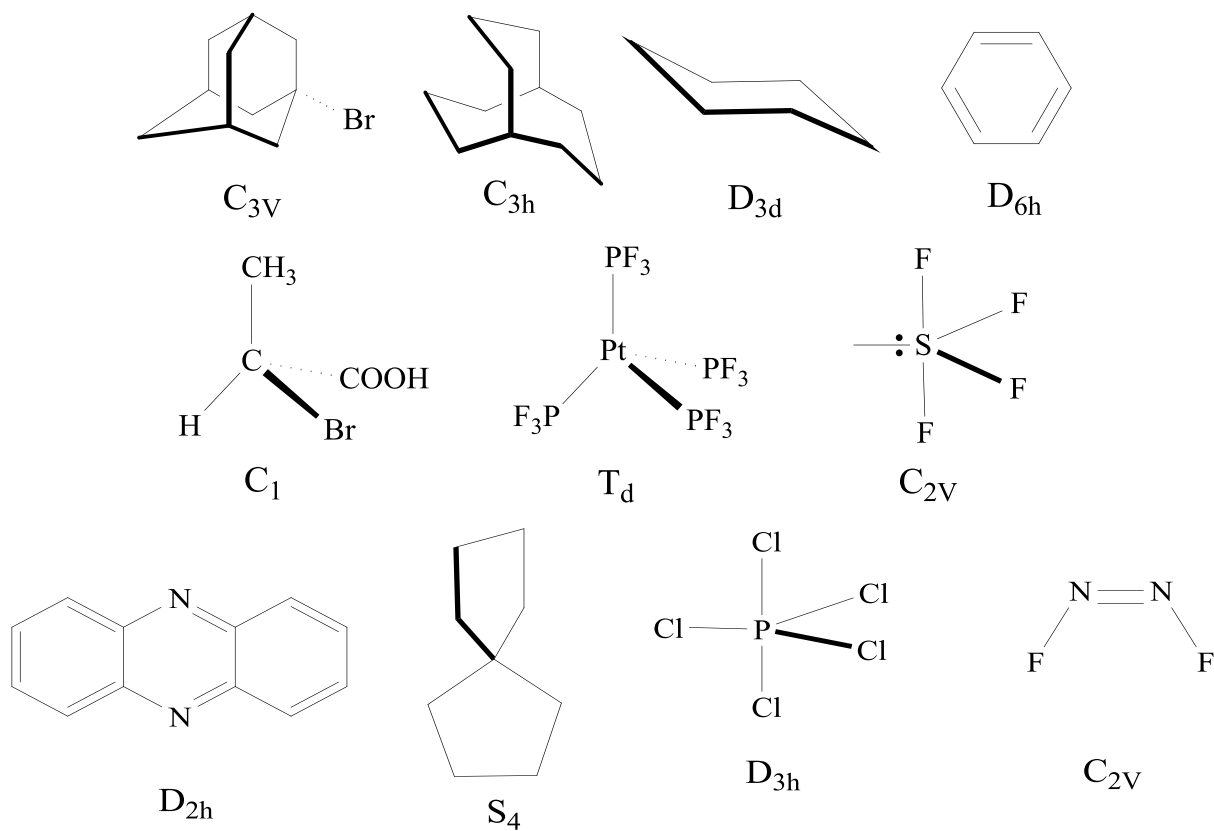
6. Якщо молекула має σ_h , вона належить до точкової групи C_{nh} . Якщо σ_h відсутня, потрібно знайти набір з n площин σ_v (які проходять через головну вісь). Наявність таких площин дозволяє зарахувати молекулу до групи C_{nv} . Якщо в молекулі немає ні σ_v , ні σ_h , вона належить до точкової групи C_n .



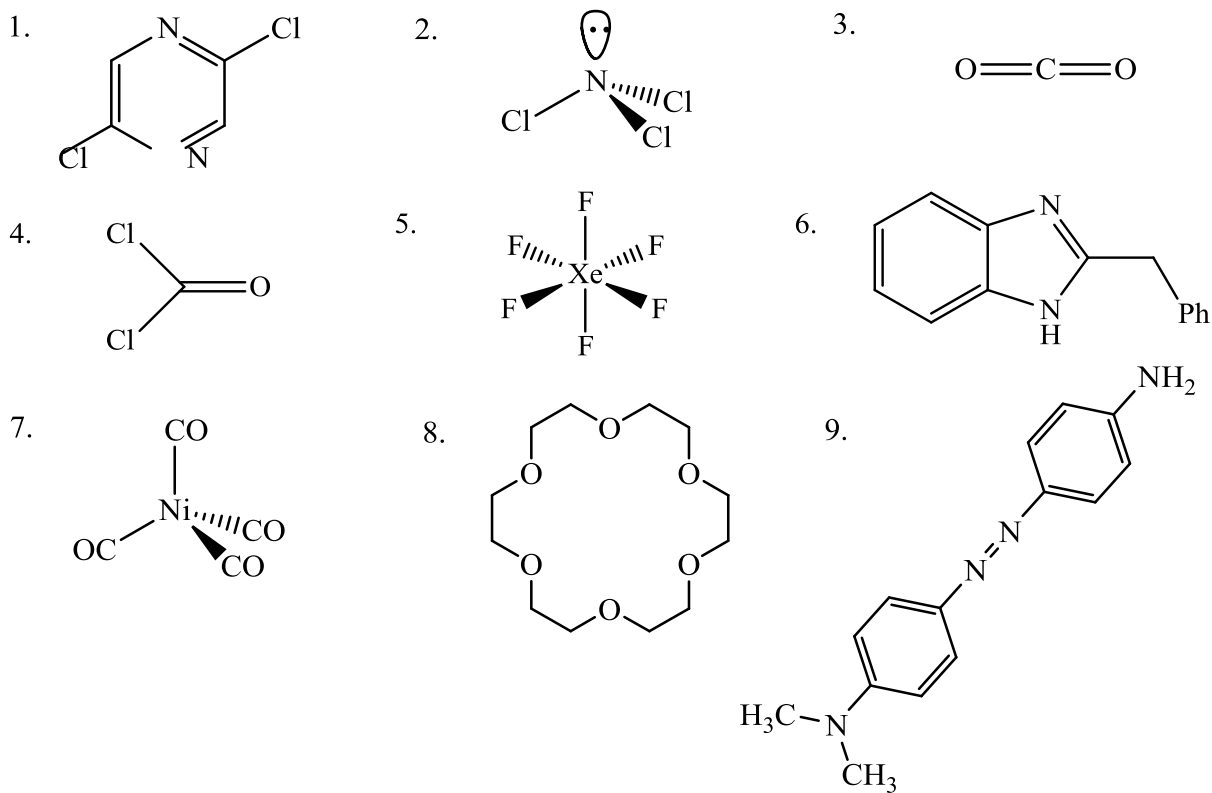
3.4 Завдання для самостійної роботи

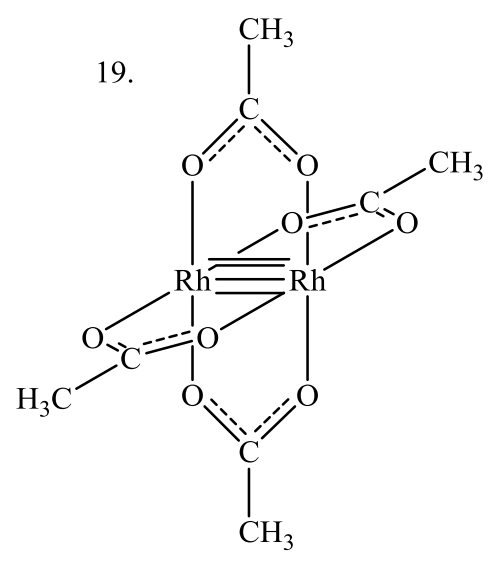
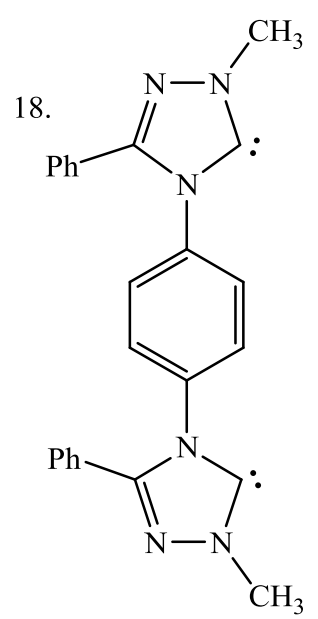
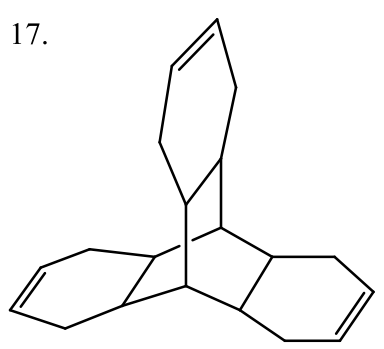
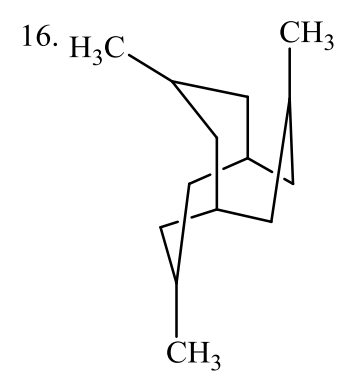
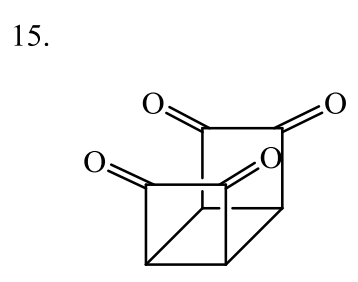
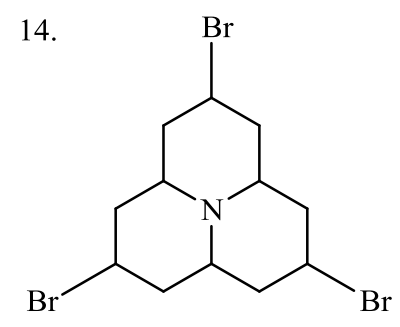
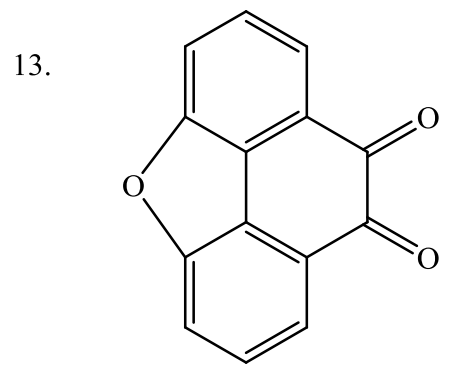
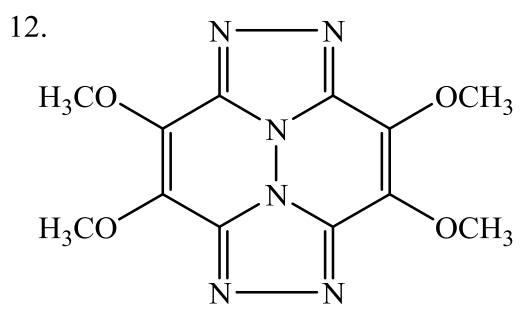
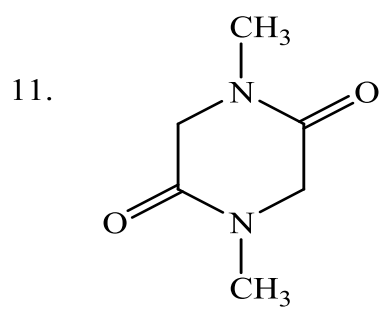
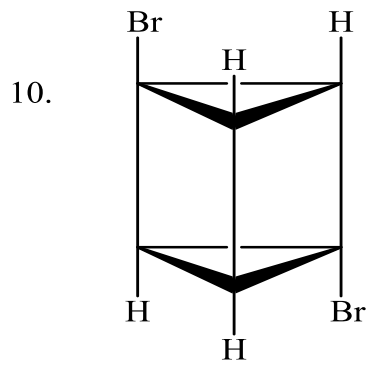
3.4.1 Молекули з визначеними точковими групами симетрії

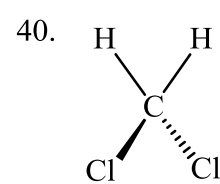
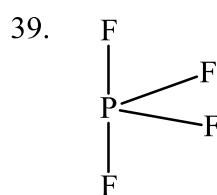
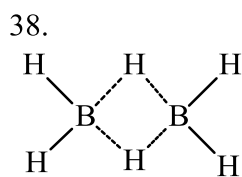
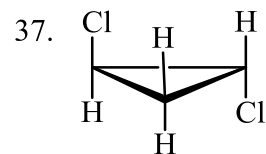
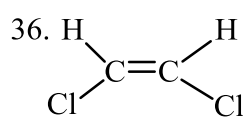
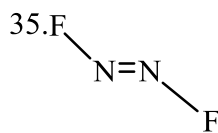
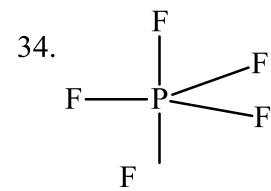
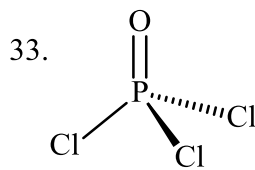
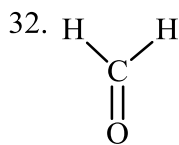
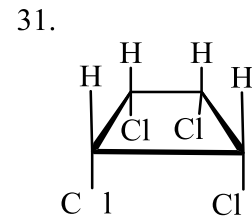
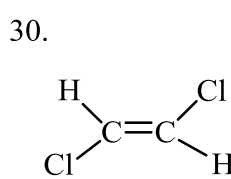
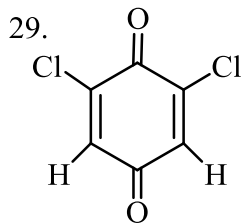
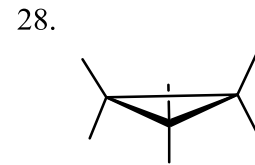
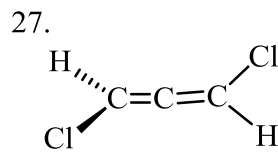
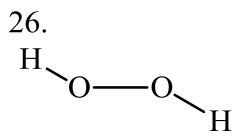
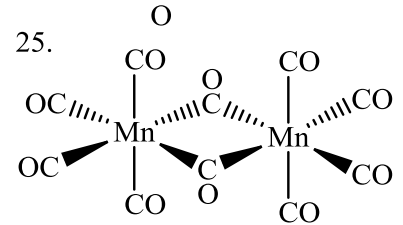
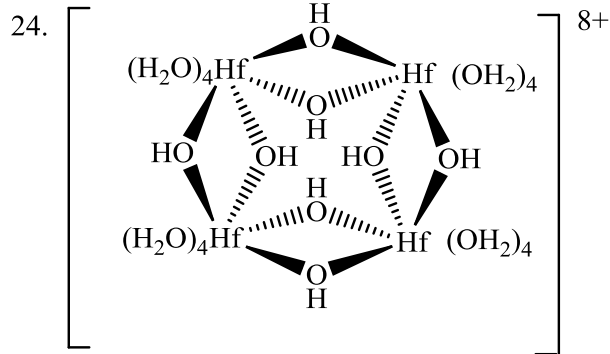
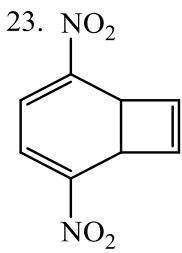
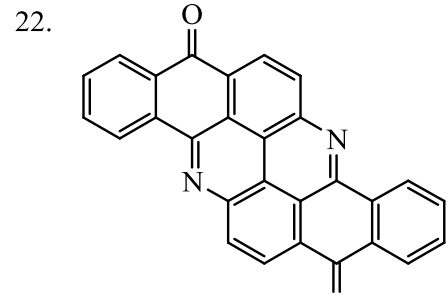
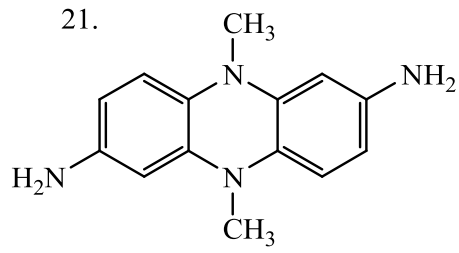
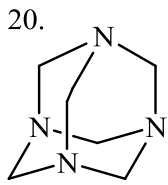




3.4.2 Молекули для визначення точкових груп симетрії:







КОНФОРМАЦІЯ.

КОНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ

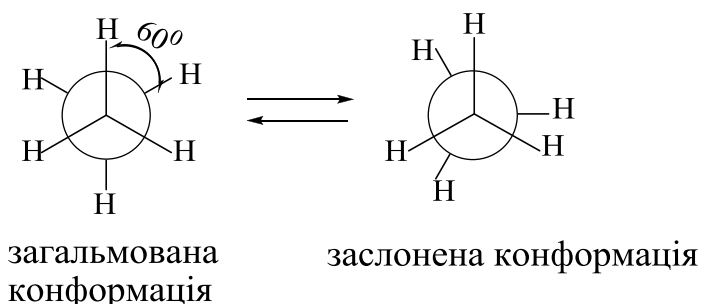
Конформація молекули визначається як будь-яке відносне розташування атомів молекули в просторі, що може бути досягнуте без порушення цілісності молекули. Конформаційні переходи виникають за рахунок стереохімічної рухливості більшості молекул, коли відбувається вільне обертання навколо одинарних σ -зв'язків або деформація валентних кутів. Важливо, що одна конформація перетворюється в іншу без розриву існуючих у молекулі валентних зв'язків. Різні конформації мають різну енергію. Звичайно під час вільного обертання навколо σ -зв'язку енергія змінюється хвилеподібно: максимуми чергуються з мінімумами. Мінімуми на енергетичній кривій відповідають ізомерним **конформерам**.

Вивчення вільного обертання і хімічних властивостей конформерів називається **конформаційним аналізом**.

4.1 Конформації алканів

Конформації зображують як проекції Ньюмена. У ньюменівській проекції молекулу розглядають вздовж зв'язку, навколо якого відбувається обертання. Ближчий атом вуглецю – більш старший – зображують точкою, навколо якої під кутом 120° розташовані три замісники. Дальній атом вуглецю зображують колом з розташуванням замісників під кутом 120° . Наприклад, конформації етану:

С х е м а 4.1



Найнижчу енергію мають загальмовані конформації.

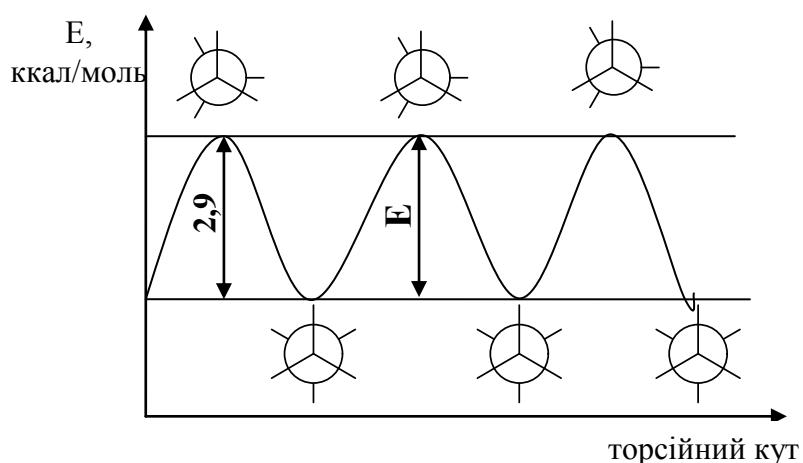
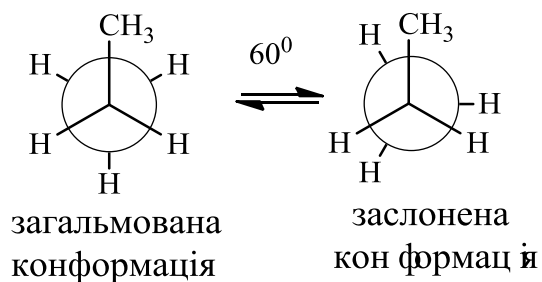


Рис 4.1 – Енергетична діаграма конформаційних перетворень етану

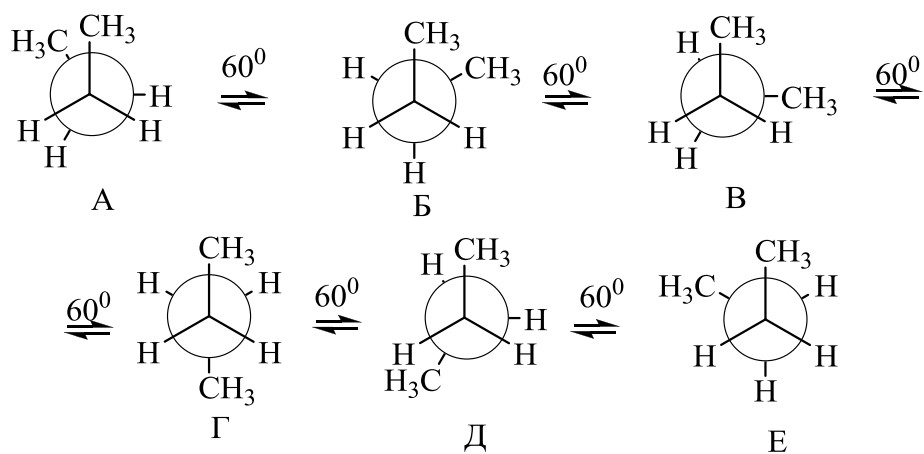
Для пропану теж існують дві конформації:

С х е м а 4.2



Для бутану існують шість конформацій:

С х е м а 4.3



Залежність потенціальної енергії конформацій н-бутану від величини кута ϕ зображена на рис. 4.2. Найнижча енергія у конформації А, найвища – у Г.

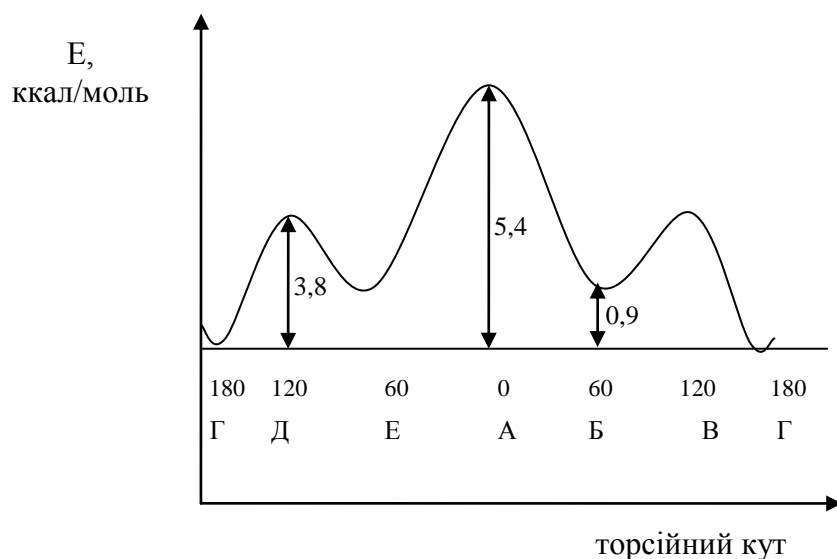
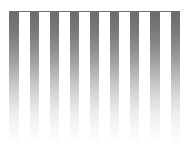


Рис. 4.2 – Енергії конформацій бутану



4.2 Номенклатура конформацій

Для конформацій, які виникають під час повороту навколо простих зв'язків в ациклічних сполуках, у літературі використовують багато позначень.

Назва конформації, що рекомендована правилами IUPAC, встановлюється за розташуванням головних замісників ближнього та дальнього атомів вуглецю. Головними є найстарші замісники за правилами старшинства. Якщо навколо одного атома розташовані два однакових найстарших замісники, то головним є унікальний замісник. На рис. 4.3 наочно наведено встановлення розташування головних замісників в проекції Ньюмена. Стосовно бутану не виникає сумнівів, на взаємному розташуванні яких замісників ґрунтується позначення конформацій; це CH_3 -група.

Якщо головні замісники розташовані в різних півкулях, то конформація називається анти (a), якщо в одній – син (s).

Якщо кут між головними замісниками складає 0° чи 180° , то конформація називається перипланарною (p), якщо $0^\circ < \text{кут} < 180^\circ$, то – клинальною (c).

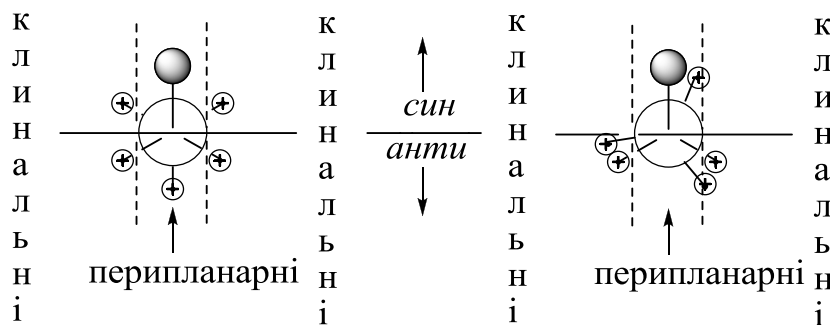
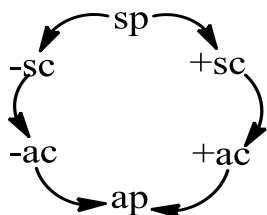


Рис. 4.3 – Назви конформацій за номенклатурою ІЮПАК

Щоб відрізнити клинальні конформації (sc, ac), які є парами енантіомерів, їм присвоюється знак «+» чи «-». Знак «+» ставиться, якщо найкоротший шлях переходу від синперипланарної конформації до даної клинальної – це поворот вправо (за годинниковою стрілкою), знак «-» – якщо поворот вліво (проти годинникової стрілки):

С х е м а 4.4



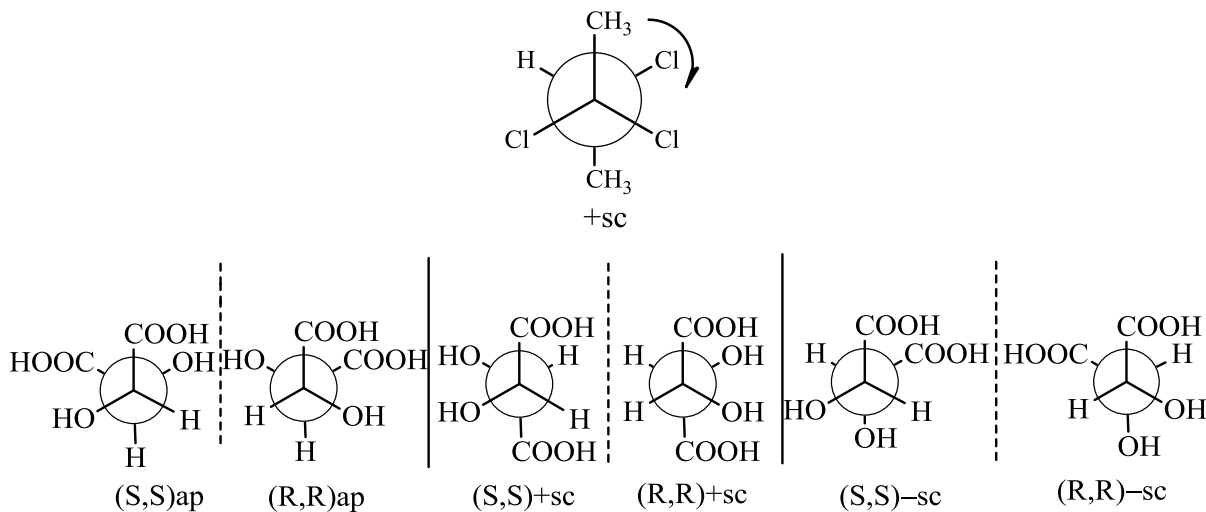
Згідно з правилами ІУРАС, конформації бутану необхідно називати:

- А – синперипланарна (**sp**);
- Б і Е – синклинальні (**+sc** і **-sc**);
- В і Д – антиклинальні (**+ac** і **-ac**);
- Г – антиперипланарні (**ap**).

Б, Г і Е – відносно стійкі конформації, тобто **конформери**.

Приклади конформацій та їх назви:

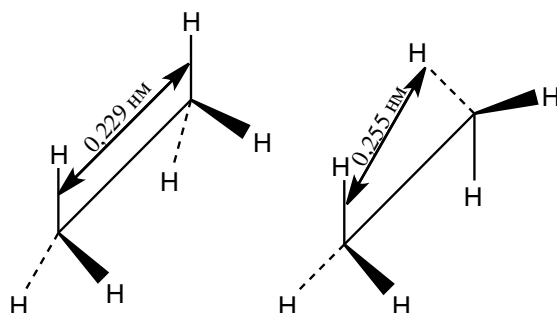
С х е м а 4.6



4.3 Енергетичні бар'єри обертання

Енергетичний бар'єр називається **репульсивно-домінантним**, якщо у заслонених конформаціях сили відштовхування більші за сили притягування. Це характерно для CH_4 , C_2H_6 , C_3H_8 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{F}$, CH_3OH , $\text{CH}_3(\text{OH})_2$, CH_3SH :

С х е м а 4.7



Для ряду молекул сили притягування переважають сили відштовхування. Такий енергетичний бар'єр називається **аттрактивно-домінантним**. Наприклад, для 1,3- и 1,4-диоксанів та ін.

На підставі значень торсійних напруг етану в 2,9 ккал/моль з рівняння Гіббса $\Delta G = -RT \ln k$ можна обчислити константу рівноваги між двома конформерами (табл. 4.1).

Т а б л и ц я 4.1

Співвідношення між загальмованим і заслоненим конформером етану залежно від вільної енергії

Відсоток загальмованого конформера	Відсоток заслоненого конформера	ΔG^0 (різних за енергією конформерів при 25 °C), ккал/моль
50	50	0
55	45	0,119
60	40	0,240
70	30	0,502
75	25	0,651
80	20	0,821
90	10	1,302
95	5	1,744
98	2	2,306
99	1	2,722
99,9	0,1	4,092

За звичайних умов при 25 °С 99 % молекул етану ($\Delta G = 3,4$ ккал/моль) знаходиться в загальмованих конформаціях і 1 % в заслонених. Оскільки енергія кожної взаємодії двох атомів водню в заслоненій конформації дорівнює 1 ккал/моль, енергія взаємодії CH_3 і H в заслоненій конформації C_3H_8 і наступних гомологів алканів може бути оцінена в $3,4 - 1 \cdot 2 = 1,4$ ккал/моль.

Під час обертання навколо простих зв'язків в ациклічних молекулах виникають конформації, що знаходяться в енантімерних відношеннях один до одного.

Як правило, енергетичний бар'єр обертання зростає при збільшенні об'єму замісника в заслоненому положенні (табл. 4.2).

Енергетичний бар'єр знижується під час обертання навколо $\text{C}^{\text{sp}^3}-\text{C}^{\text{sp}^2}$ зв'язку.

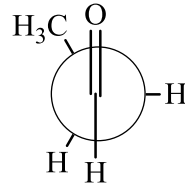
Т а б л и ц я 4.2

Енергетичний бар'єр обертання

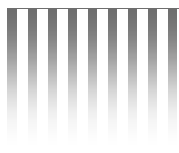
Молекула	Е, ккал/моль
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{X}$	
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{F}$	3,30
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	3,56
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{Br}$	3,57
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$	1,07
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{SH}$	1,26
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	1,94
$\text{H}_3\text{C}-\text{Y}$	
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$	1,15
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$	0,78
$\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$	0,48
$\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2$	0,006

У випадку $\text{C}^{\text{sp}^3}-\text{C}^{\text{sp}^2}$ зв'язку найбільш стійка заслонена конформація; наприклад, у пропаналі стійка конформація:

С х е м а 4.8



Для зв'язку $C^{sp^3}-X$ енергетичний бар'єр збільшується з підвищенням нуклеофільних властивостей гетероатома з неподіленою парою електронів.



4.4 Конформації циклогексану та піраноз

Конформації циклогексану та піраноз:

С х е м а 4.9

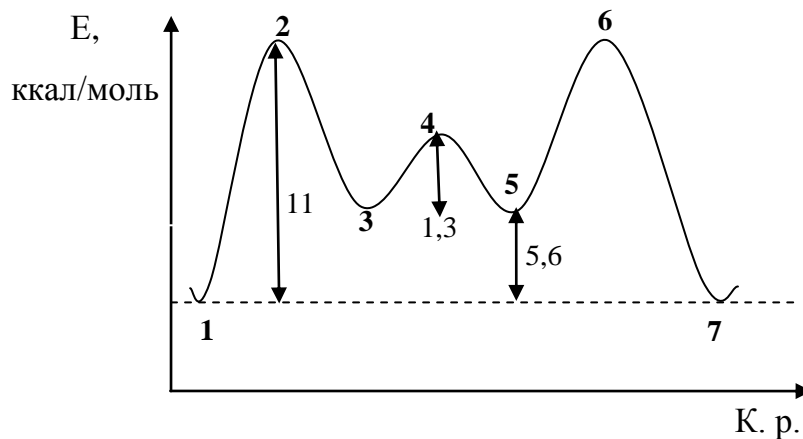
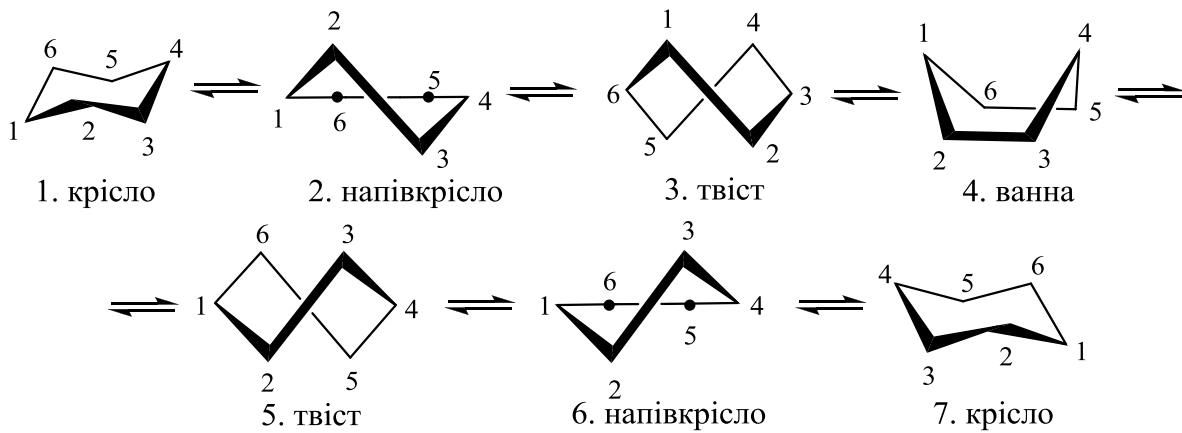
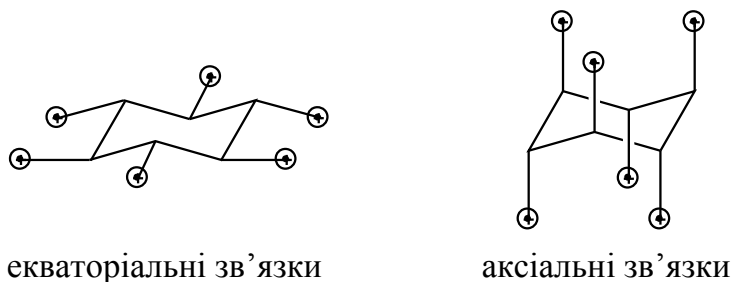


Рис. 4.4 – Енергетична діаграма конформацій циклогексану

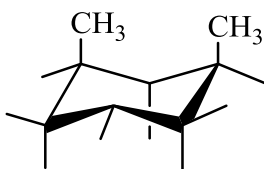
Для циклогексану найстійкішою є конформація «крісла». В циклогексані відносно головної осі C_3 замісники розташовані в аксіальних (а) та екваторіальних (е) положеннях. Аксіальні замісники розташовані паралельно C_3 , а екваторіальні відходять у бік під кутом до C_3 :

С х е м а 4.10



Найбільш стабільні похідні циклогексану, що мають замісники в екваторіальному положенні. За розташуванням замісників встановлюють геометричні ізомери дизаміщених циклогексанів: якщо два найстарші (однакові) замісники розташовані з одного боку від площини циклу, то маємо Z (цис)-ізомер; якщо два найстарші (однакові) замісники розташовані з різних боків від площини циклу, то маємо E (транс)-ізомер:

С х е м а 4.11



1,3-цис-(а,а)-диметилциклогексан

На стабільність конформацій гексоз впливають наступні фактори:

- 1) аномерний ефект;
- 2) наявність аксіальних ОН-груп;
- 3) одночасна присутність в аксіальних положеннях CH_2OH -групи при атомах Карбону C_5 і гідроксильної при C_1 (1,3-синклинальна взаємодія).

Наведені фактори ведуть до збільшення енергії конформації «крісло» гексоз. На рис. 4.5 наведені конформації β -D-альдогексопіраноз.

Найбільш стабільною є конформація β -D-глюкопіранози, де всі замісники розташовані в екваторіальному положенні, найменш стабільною є конформація β -D-ідопіранози, де найбільша кількість замісників розташована в аксіальному положенні.

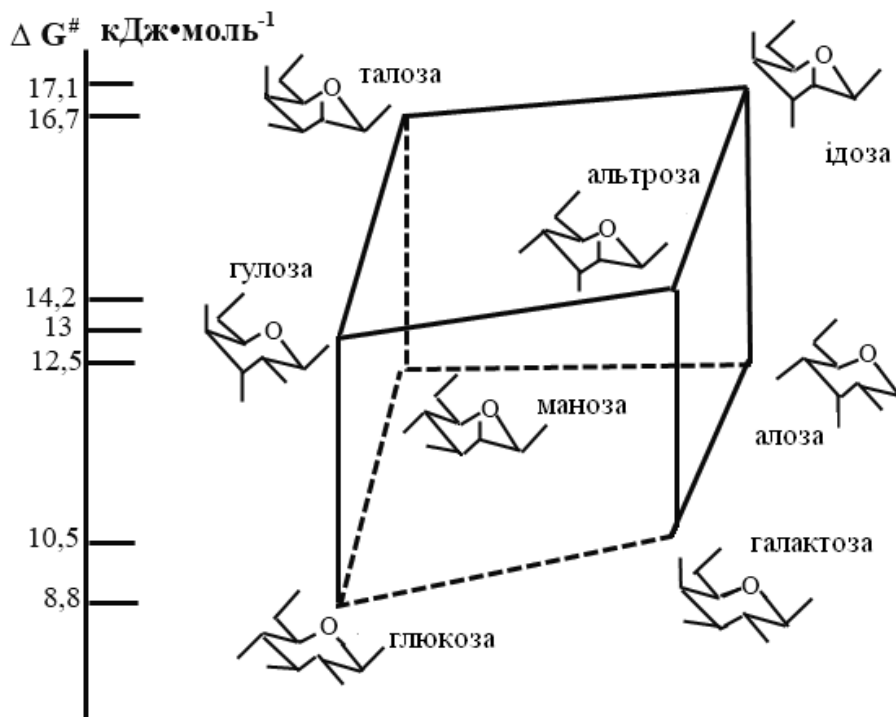
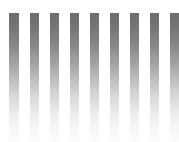


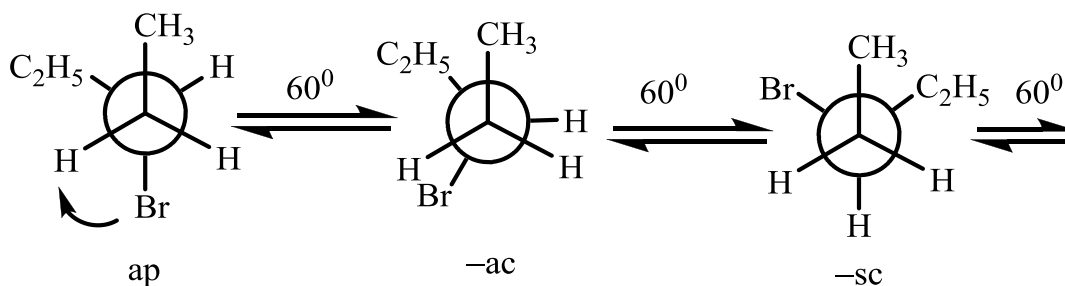
Рис. 4.5 – Вільні конформації β -D-альдогексопіраноз

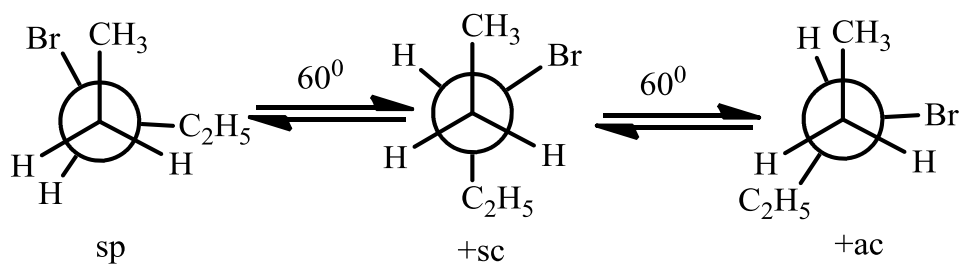


4.5 Завдання для самостійної роботи

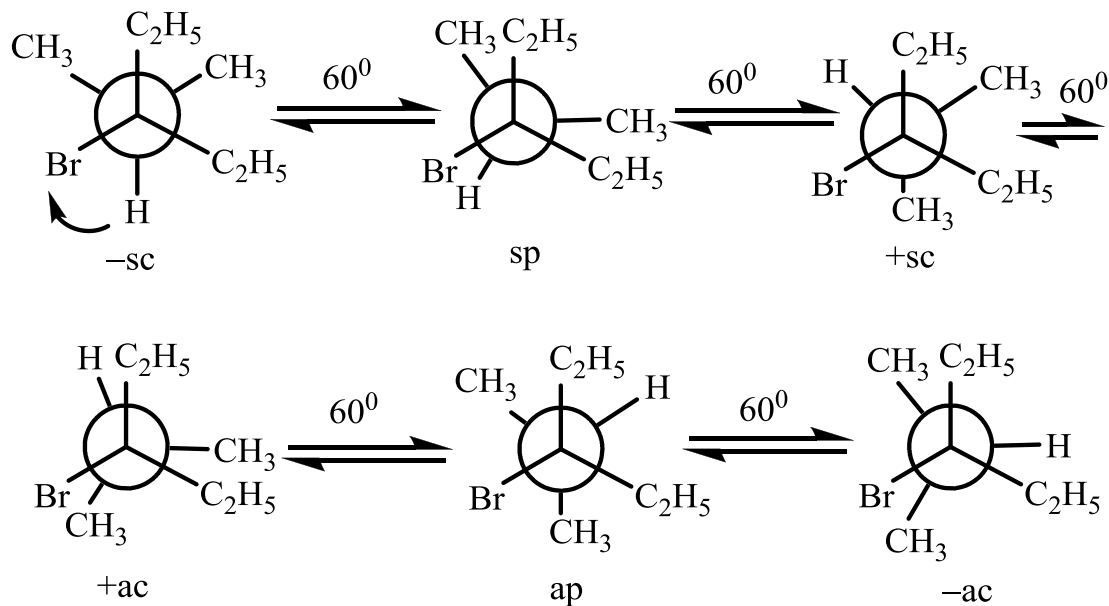
4.5.1 Написати конформації та навести їх назви.

П р и к л а д 1: 3-бромпентан





П р и к л а д 2: 3-бром-2-метил-3-етилпентан



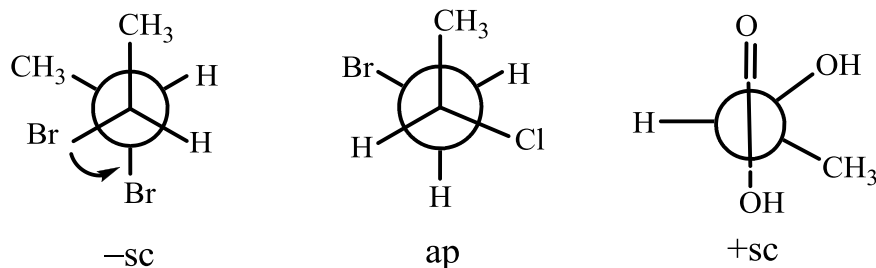
З а в д а н н я :

- | | |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1. α, β -диметил- β -фтор- α -хлоретан; | 4. α, α, β -триетилетан; |
| 2. α -метил- β -етил- β -хлоретан; | 5. α -аміно- β -карбоксіетан; |
| 3. α -метил- α, β, β -триброметан; | 6. α, β -дихлор- α -метилетан. |

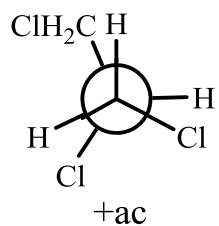
4.5.2 Встановити конформаційні індекси за номенклатурою ІЮПАК.

П р и к л а д и :

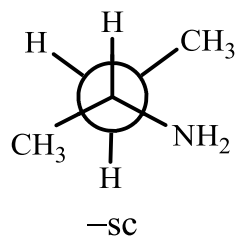
1,2-дибромбутан 1-бром-2-хлорбутан Молочна кислота



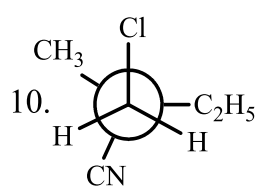
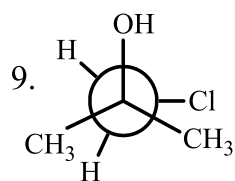
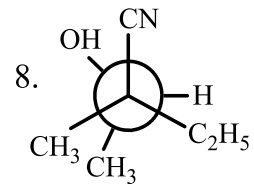
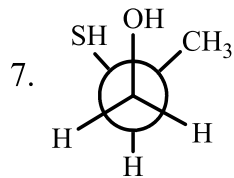
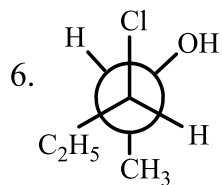
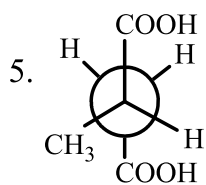
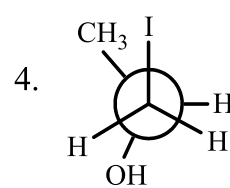
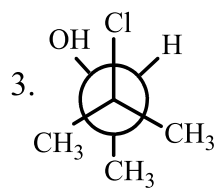
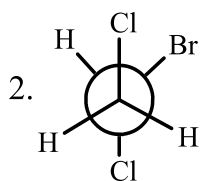
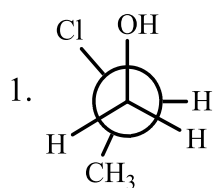
1,2,3-трихлорпропан



2-амінобутан



З а в д а н н я :






КОНФІГУРАЦІЯ



Конфігурація молекули – поняття більш якісне, яке деталізує положення атомів у просторі меншою мірою, ніж конформація.

Конфігурація – це стереохімічна особливість даного розташування атомів в просторі даної молекули. Одна і та ж стереохімічна конфігурація може містити велику кількість конформацій, які відрізняються одна від одної величинами відповідних валентних або торсійних кутів внутрішнього обертання. Конформаційні переходи можуть змінювати, а можуть і не змінювати стереохімічну конфігурацію молекули.

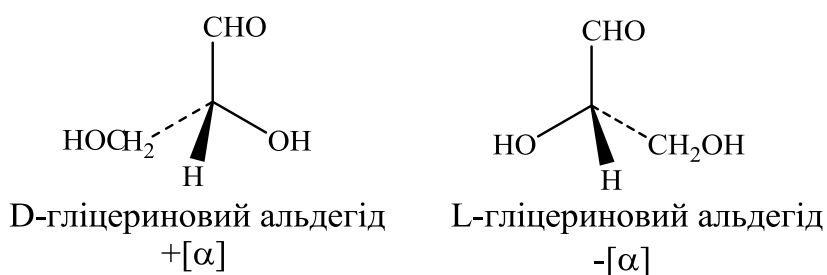


5.1 Перспективні формули та проєкційні формули Фішера

Якщо дві молекули є стереоізомерами, то їх можна описати дзеркальними формулами, і якщо один ізомер обертає площину поляризації плоскополяризованого світла вліво, то інший повинен обертати вправо. За знаком обертання можна визначити відносну конфігурацію стереоізомерів. Однак між абсолютною конфігурацією, тобто істинним розташуванням груп навколо даного хірального центру, і знаком обертання прямої відповідності немає. Визначити абсолютну конфігурацію хімічними методами, якщо невідома абсолютна конфігурація хоча б одного хірального реагенту (а так і було спочатку), неможливо. Спектральні методи можуть дати інформацію тільки про відносну конфігурацію. Сьогодні існують лише два методи незалежного визначення абсолютної конфігурації: теоретичний розрахунок і дослідження аномальної дифракції рентгенівських променів на ядрах важких елементів.

Але наприкінці XIX – початку XX століття цих методів не існувало і хіміки знайшли наступний вихід. Вирішили взяти за стандарт якусь одну сполуку і довільно приписати їй одну з можливих абсолютних конфігурацій. Обрали гліцериновий альдегід з тієї причини, що він структурно зв'язаний з сахаридами. Ізомеру(+) була надана певна абсолютна конфігурація і він був позначений буквою D (dextriogyrus – правий), а відповідний ізомер(–) – буквою L (laevogyrus – лівий). Коли обрали стандарт, стало можливим співвідносити з ним конфігурацію інших сполук. Наприклад, під час окислювання за допомогою HgO (+)-гліцериновий альдегід дає (–)-гліцеринову кислоту. Дана реакція не стосується асиметричного атома, тому дуже мало ймовірно, щоб його конфігурація змінилася, і отже (–)-гліцеринова кислота належить до D-ряду.

С х е м а 5.1

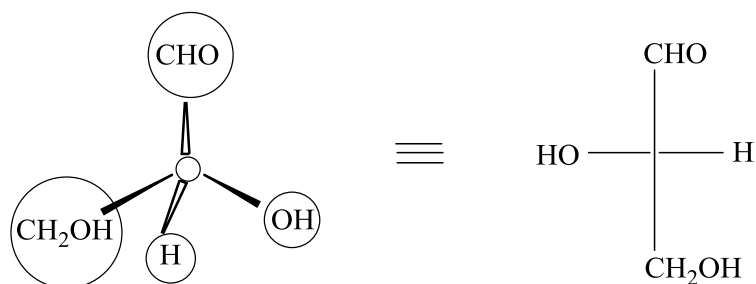


Подібно до цього було проведено співвіднесення інших сполук до тієї чи іншої конфігурації гліцеринового альдегіду. До D- чи L- ряду були співвіднесені навіть такі сполуки, що не мають асиметричних атомів, наприклад, алени і біфеніли.

Зобразити на папері просторову формулу складної органічної сполуки досить важко, тому у 1891 р. Е. Фішер запропонував подавати просторову будову у вигляді проекцій, названих його ім'ям.

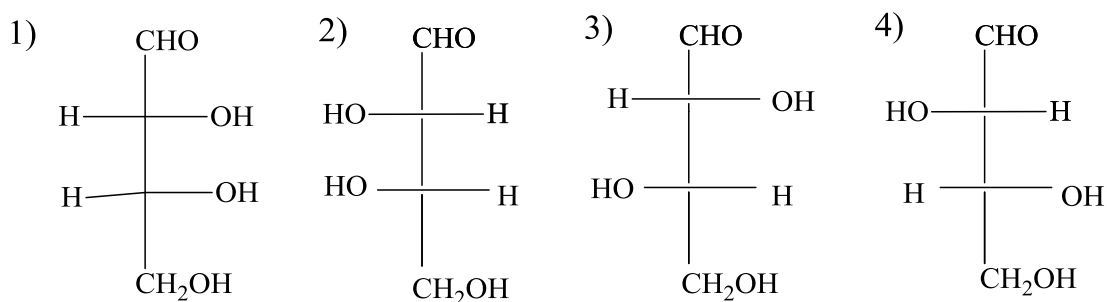
Для побудови **проекційних формул Фішера** тетраедр повертають так, щоб найстарший та наймолодший замісники розташувались вздовж горизонтальної лінії та були спрямовані до спостерігача, другий за старшинством замісник повинен розміщатися зверху в площині аркуша, третій за старшинством замісник знаходиться знизу за площиною аркуша:

С х е м а 5.2



Оптичні ізомери з декількома асиметричними центрами (n) існують як 2^n ізомери. Крім енантіомерів (дзеркальних ізомерів), оптичні ізомери існують як діастереомери, що відрізняються конфігурацією хоча б одного хірального центру. Конфігурації таких сполук зручно подавати проєкціями Фішера (1–2 і 3–4 – енантіомери; 1 і 2 – діастереомери для 3 і 4):

С х е м а 5.3

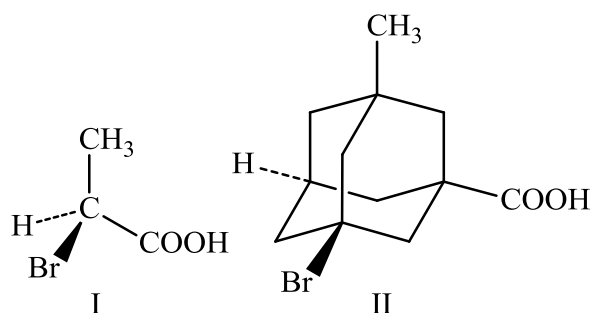


Проекції Фішера не можна застосовувати до молекул, хіральність яких пов'язана не з хіральним центром, а з іншими елементами (віссю, площиною). У таких випадках необхідно тривимірне зображення.

5.2 Типи хіральності

Молекули, що містять тетраедричний атом, наприклад, вуглецю з чотирма різними замісниками, належать до точкової групи C_1 . Вони асиметричні. Центральний атом називається **асиметричним атомом (I)**:

С х е м а 5.4

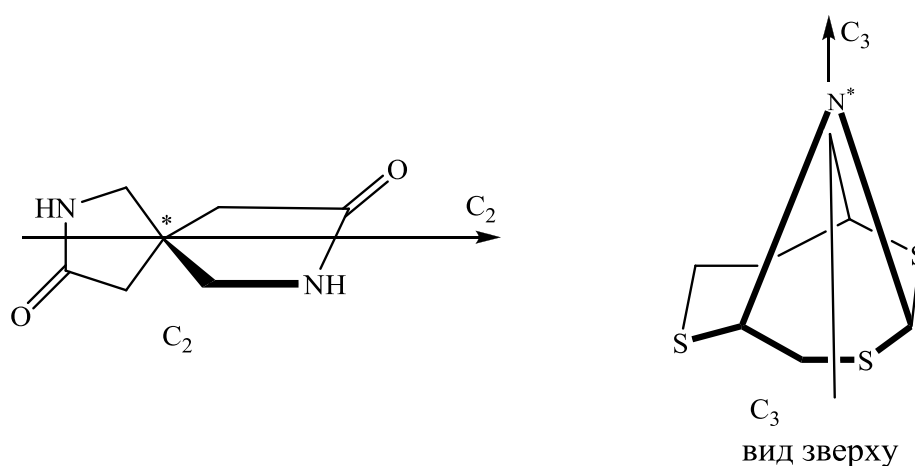


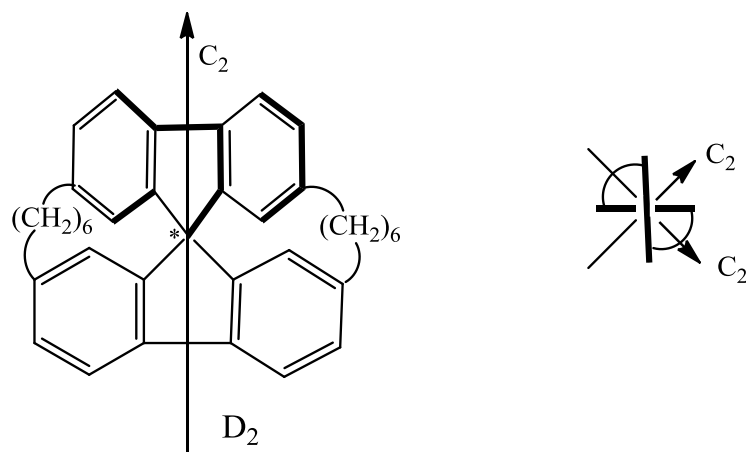
Адамантани (II) у третинних атомах вуглецю яких наявні чотири різні замісники, хіральні й оптично активні; наприклад, сполука II була розділена на енантіомери. Сполуки I і II за симетрією дуже схожі. Остов II можна подати як тетраедр зі «зламаними ребрами», він має симетрію T_d , яка переходить у C_1 , коли всі чотири замісники у третинних атомів вуглецю різні. У похідного адамантану II немає асиметричного атома вуглецю, але є центр, що знаходиться всередині молекули (центр ваги незаміщеного адамантану).

Асиметричний центр – це окремий випадок більш загального поняття **хіральний центр**. Хіральний центр (схема 5.5) можуть мати не тільки асиметричні молекули, але й молекули симетрії C_n або D_n .

Хіральний центр є лише одним з можливих елементів хіральності. Молекули, хіральність яких обумовлена наявністю центру хіральності, є найважливішими в органічній хімії.

С х е м а 5.5

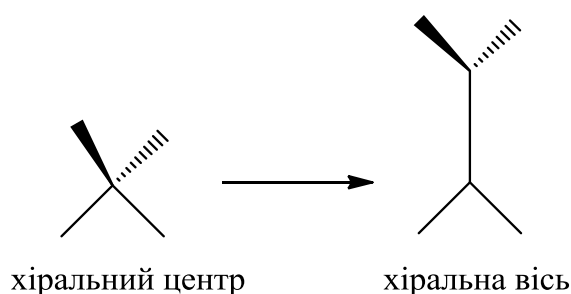




Крім центрального, існують ще й **аксіальний, планарний та спіральний типи хіральності.**

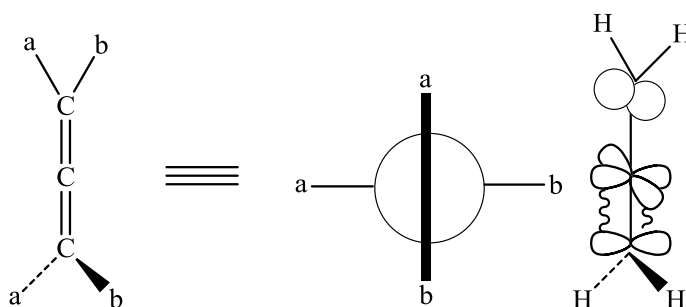
Аксіальну хіральність мають молекули, які містять хіральну вісь. Хіральну вісь легко отримати, мислено «розтягуючи» центр хіральності:

С х е м а 5.6



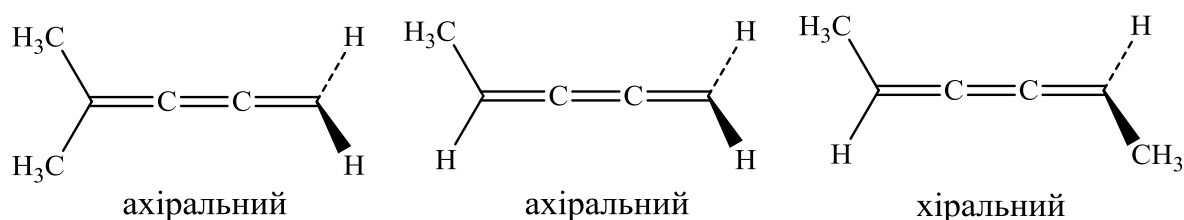
Хіральну вісь мають такі класи молекул, як алени, спіроцикли, дифеніли. В аленах центральний атом вуглецю sp -типу має дві взаємо-перпендикулярні p -орбіталі, кожна з яких перекривається з p -орбіталлю сусіднього атома вуглецю, в результаті чого зв'язки кінцевих атомів вуглецю, що залишились, розташовуються у взаємоперпендикулярних площинах. Сам ален ахіральний, оскільки має дзеркально-поворотну вісь S_4 , але несиметрично заміщені алени типу $avC=C=Cav$ хіральні (схема 5.7).

С х е м а 5.7

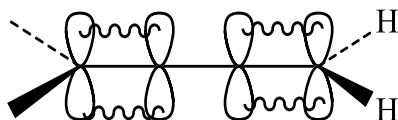


Алени хіральні тільки в тому випадку, якщо обидва кінцеві атоми вуглецю заміщені несиметрично (схема 5.8). При непарному числі кумульованих подвійних зв'язків чотири кінцеві групи розташовуються в одній площині, наприклад, для 1,2,3-бутатрієну. Такі молекули ахіральні, але для них спостерігається геометрична цис-транс-ізомерія:

С х е м а 5.8

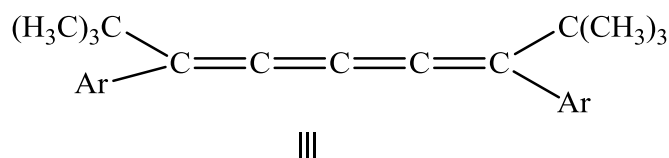


С х е м а 5.9



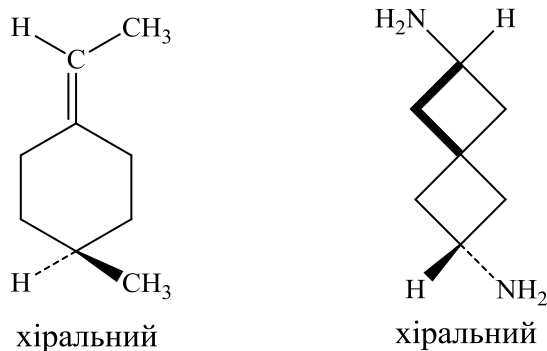
За будь-якого парного числа кумульованих подвійних зв'язків хіральність можлива. Сполука III була поділена на оптичні ізомери:

С х е м а 5.10



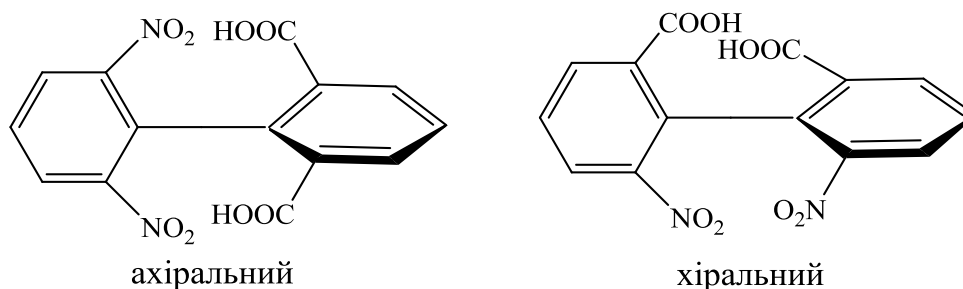
Якщо один або обидва подвійні зв'язки симетрично заміщеного алєну замінити на циклічну систему, то отримані молекули теж матимуть **аксіальну хіральність**, наприклад:

С х е м а 5.11



У дифенілах, що містять чотири об'ємні групи в орто-положеннях, вільне обертання навколо центрального зв'язку ускладнено через стеричні перешкоди, й тому два бензольних кільця не лежать в одній площині. Аналогічно аленам, якщо одне або обидва бензольних кільця заміщені симетрично, молекула ахіральна; хіральні лише молекули з двома несиметрично заміщеними кільцями, наприклад:

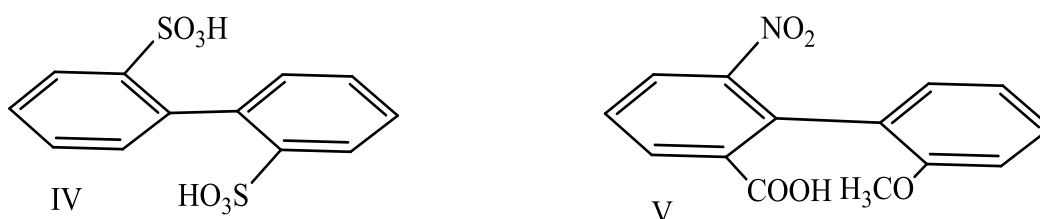
С х е м а 5.12



Ізомери, які можна розділити тільки завдяки тому, що обертання навколо простого зв'язку ускладнено, називаються **атропоізомерами**.

Іноді для запобігання вільного обертання в дифенілах достатньо трьох и навіть двох об'ємних замісників в орто-положеннях. Так, вдалося розділити на енантіомери дифеніл-2,2'-дисульфокислоту (IV). У сполуці V вільне обертання повністю не загальмовано, і, хоча її можна отримати в оптично активній формі, під час розчинення в етанолі вона швидко рацемізується (наполовину за 9 хв при 250 °С).

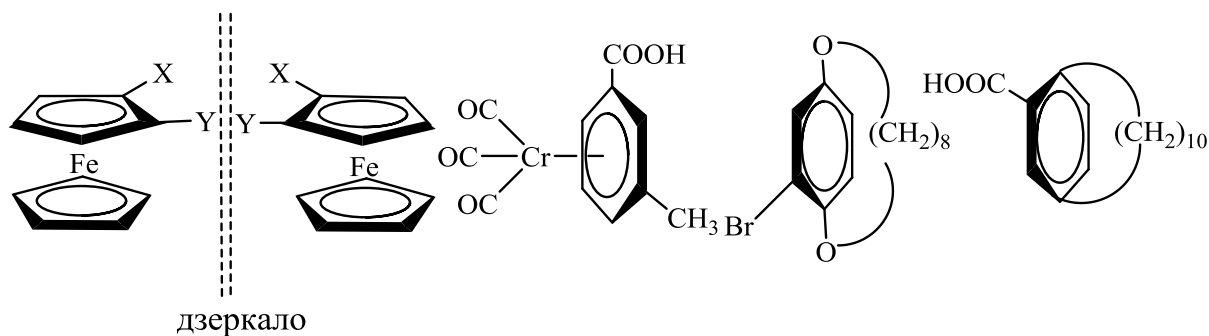
С х е м а 5.13



Для деяких хіральних молекул визначальним структурним елементом є не центр, не вісь, а площина. Найпростішу модель **планарної** хіральності легко сконструювати з будь-якої плоскої фігури, що не має осей симетрії, які лежать у цій площині, й окремої точки зовні площини. Найбільш вивчені планарно-хіральні похідні ферроцену (VI). Іншими прикладами є аренові комплекси хромтрикарбонилу (VII), а також сполуки VIII і IX (схема 5.14).

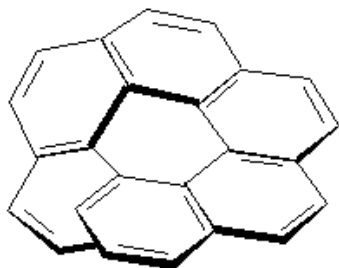
Спіральна хіральність обумовлена спіральною формою молекули. Спіраль може бути закручена вліво або вправо, утворюючи енантімерні спіралі. Наприклад, в гексагеліцені (X) одна частина молекули через просторові перешкоди вимушена розташовуватися над іншою.

С х е м а 5.14

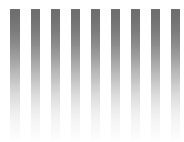


Спіраль гексагеліцену та інших подібних молекул має неповний поворот, але зберігає ліву або праву орієнтацію.

С х е м а 5.15



гексагеліцен (X) $C_{26}H_{16}$

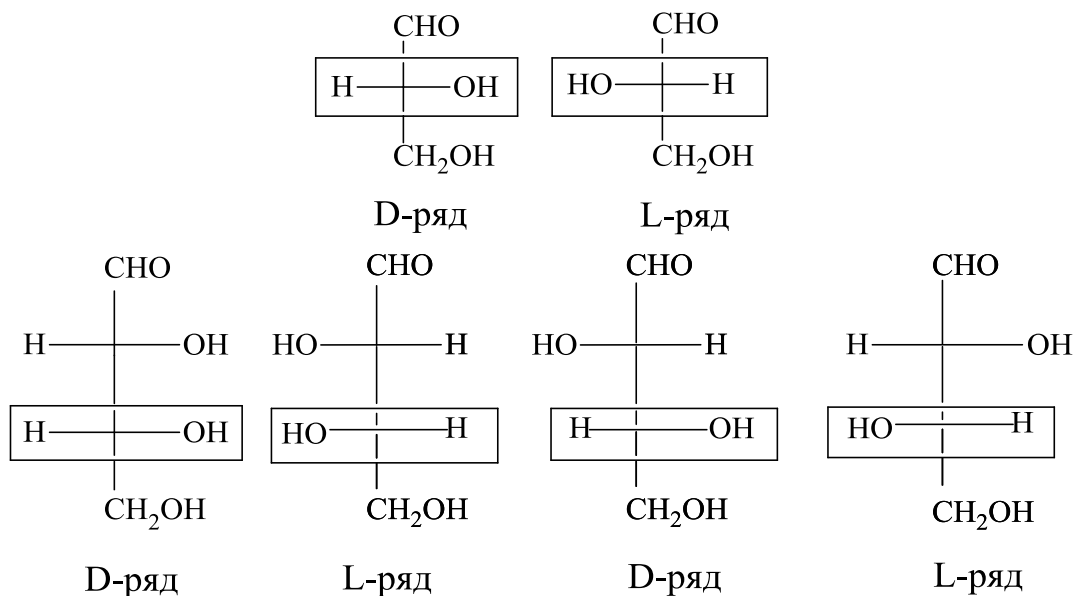


5.3 Номенклатура ІЮПАК сполук з різним типом хіральності

5.3.1 Конфігураційні індекси сполук з центральною хіральністю

Відносна конфігурація хіральних сполук встановлюється відносно до стандарту. Якщо у формулі Фішера найстарший замісник розташований справа, то сполука належить до D-ряду, якщо зліва, то L-ряду. Наприклад:

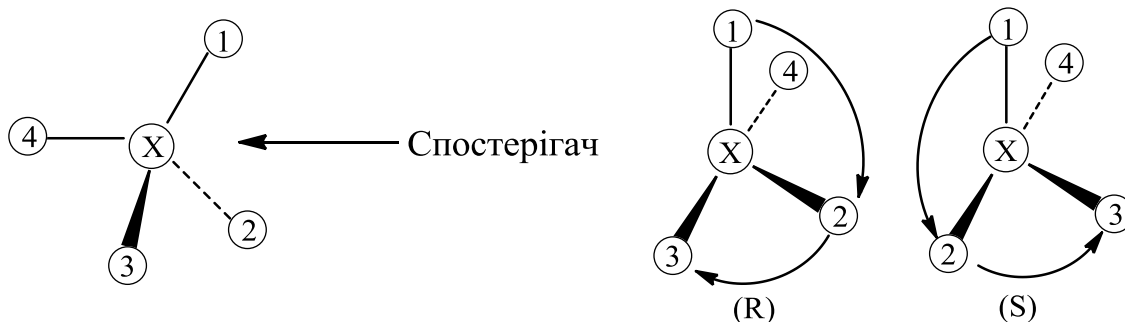
С х е м а 5.16



В 1951 році з'явився рентгеноструктурний метод визначення абсолютного розташування груп навколо хірального центру. Це зумовило створення у 1966 році нової, безсуперечливої системи описання стереоізомерів, відомої під назвою **R,S-номенклатури Кана – Інгольда – Прелога** або **правил послідовного старшинства**. Ця система сьогодні майже замінила D,L-систему Фішера (застосовується тільки для вуглеводів і амінокислот). У системі Кана – Інгольда – Прелога до звичайної хімічної назви додаються спеціальні дескриптори R- чи S-, що однозначно визначають абсолютну конфігурацію.

Візьмемо сполуку типу $Xabcd$, що містить один асиметричний центр X. Щоб встановити її абсолютну конфігурацію, чотири замісники атома X нумерують (ранжують) і розташують в ряд за порядком зменшення старшинства, тобто $1 > 2 > 3 > 4$. Замісники аналізуються спостерігачем з боку асиметричного центру, так щоб він закривав наймолодший замісник (позначений номером 4). Якщо при цьому напрямок зменшення старшинства $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ збігається з рухом вправо (за годинниковою стрілкою), то конфігурацію даного асиметричного центру позначають символом **R** (від латинського *rectus* – правий), а якщо вліво (проти годинникової стрілки) – символом **S** (*sinister* – лівий):

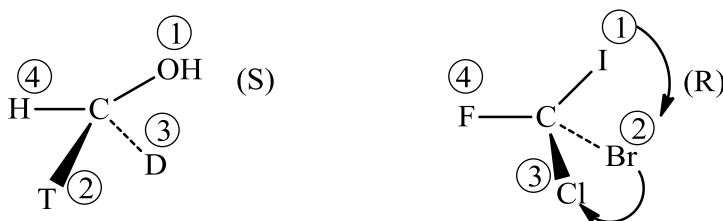
С х е м а 5.17



Правила послідовного старшинства є достатніми для розгляду більшості хіральних сполук.

1. Перевага старшинства надається атомам з більш високими атомними номерами. Якщо номери однакові (у випадку ізотопів), то більш старшим вважається атом з найбільшою атомною масою. Наймолодший «замісник» – неподілена електронна пара. Таким чином, старшинство зростає в ряду: неподілена пара < H < D < T < Li < B < C < N < O < F < Si < P < S < Cl < Br < I. Наприклад:

С х е м а 5.18

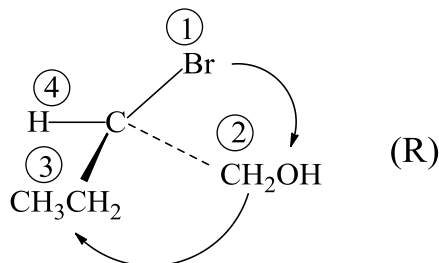


2. Якщо з асиметричним атомом безпосередньо зв'язано два, три чи всі чотири однакових атоми, порядок встановлюється за атомами другої оболонки, що зв'язані вже не з хіральним центром, а з тими атомами, що мали однакове старшинство. Наприклад, у наведеній молекулі (схема 5.19) за першим атомом груп CH_2OH і $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ встановити старшинство не вдається, однак перевага надається CH_2OH , тому що атомний номер кисню більший, ніж вуглецю. Група CH_2OH старша. Якщо й другі атоми в групі однакові, порядок визначається за атомами третьої оболонки і т. д. (схема 5.19).

Якщо й така процедура не веде до побудови однозначної ієрархії, її продовжують на більших відстанях від центрального атома, поки не з'явиться розходження і всі чотири замісники все-таки одержать своє старшинство. При цьому будь-яка перевага, що

здобувається тим чи іншим замісником на одній із стадій узгодження старшинства, вважається остаточною і на наступних стадіях переорієнтації не підлягає.

С х е м а 5.19



Якщо в молекулі зустрічаються точки розгалуження, процедуру встановлення старшинства необхідно продовжувати уздовж молекулярного ланцюга найбільшого старшинства. Під час встановлення старшинства того чи іншого центрального атома вирішальне значення має число зв'язаних з ним інших атомів вищого старшинства. Наприклад, $\text{CCl}_3 > \text{CHCl}_2 > \text{CH}_2\text{Cl}$.

3. Формально приймається, що валентність усіх атомів, крім водню, дорівнює чотирьом. Якщо істинна валентність атома менша (наприклад, у кисню, азоту, сірки), то вважається, що у цього атома є $4-n$ (де n – дійсна валентність) так званих фантомів-замісників, яким приписується нульовий порядковий номер і призначається останнє місце в переліку замісників. Відповідно до цього групи з подвійними і потрійними зв'язками подаються так, ніби вони були розщеплені на два чи три прості зв'язки. Наприклад, під час наведення подвійного зв'язку $\text{C}=\text{C}$ кожен атом розглядається як зв'язаний із двома атомами вуглецю, при цьому вважається, що другий з цих атомів вуглецю має три фантоми-замісники. Розглянемо подання груп $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$ і $-\text{C}_6\text{H}_5$.

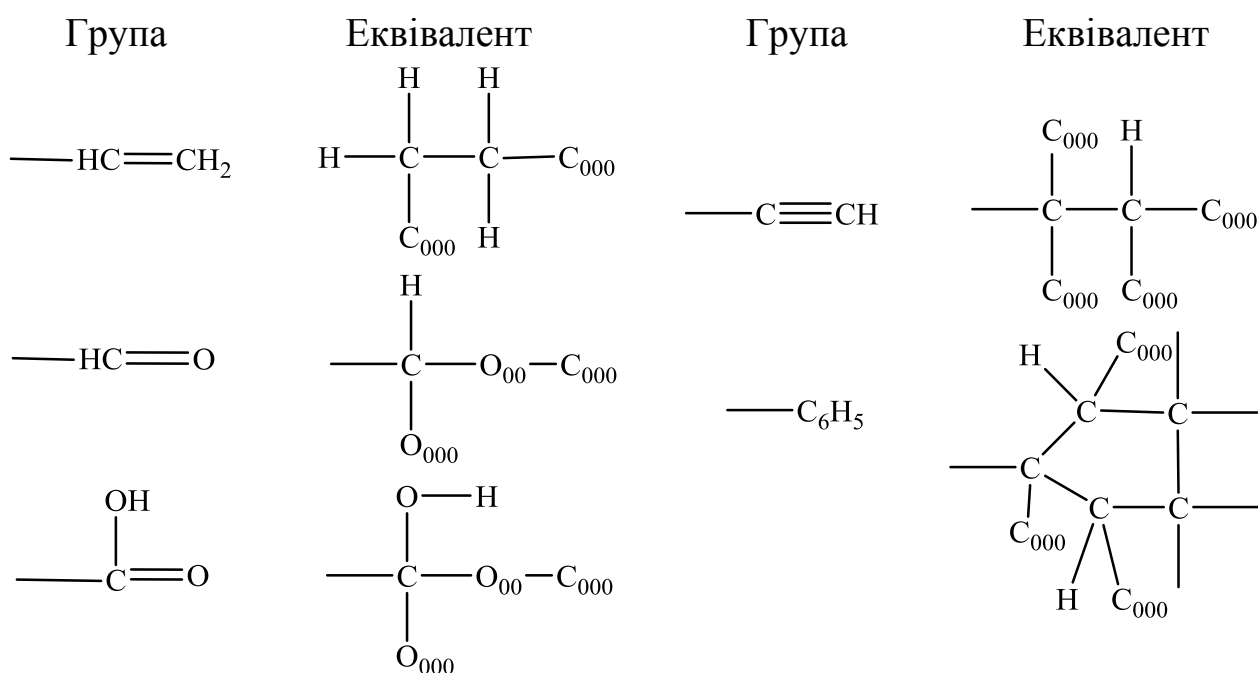
Ці подання наведені на схемі 5.20.

Перші атоми у всіх цих групах зв'язані відповідно з $(\text{H}, \text{C}, \text{C})$, $(\text{H}, \text{O}, \text{O})$, $(\text{O}, \text{O}, \text{O})$, $(\text{C}, \text{C}, \text{C})$ і $(\text{C}, \text{C}, \text{C})$. Цієї інформації досить, щоб групу COOH розмістити на першому місці (найстарша), групу CHO на другому, а групу $-\text{CH}=\text{CH}_2$ – на останньому (п'ятому) місці, оскільки наявність хоча б одного атома кисню переважніша за наявність навіть трьох атомів вуглецю. Щоб зробити висновок про відносне старшинство груп $-\text{C}\equiv\text{CH}$ і $-\text{C}_6\text{H}_5$, потрібно просуватися

далі по ланцюгу. Група $-\text{C}_6\text{H}_5$ має два атоми вуглецю типу (C,C,C), зв'язаних з (C,C,H), а третій атом належить до типу (O,O,O). Група $-\text{C}\equiv\text{CH}$ має тільки одне угруповання (C,C,H), але два угруповання (O,O,O). Отже, C_6H_5- старша, ніж $-\text{C}\equiv\text{CH}$, тобто за порядком старшинства п'ять зазначених груп займуть ряд: $\text{COOH} > \text{CHO} > \text{C}_6\text{H}_5 > \text{C}\equiv\text{CH} > \text{CH}=\text{CH}_2$.

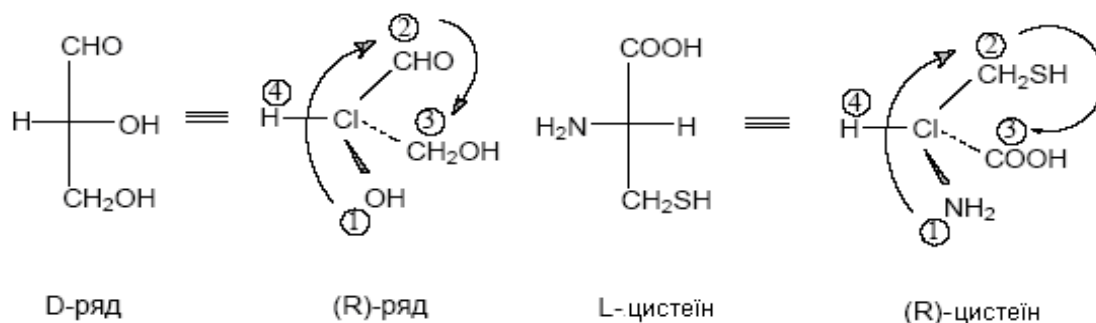
Правила послідовного старшинства були спеціально створені так, щоб вони максимально відповідали ранній систематиці Фішера, бо завдяки щасливому випадку виявилось, що D-гліцериновий альдегід має саме таку конфігурацію, яку йому довільно приписали спочатку. У результаті більшість D-центрів і, що дуже важливо, сам гліцериновий альдегід, мають (R)-конфігурацію, а L-стереоізомери звичайно належать до (S)-ряду (схема 5.20).

С х е м а 5.20



Одним з винятків є L-цистеїн, що належить до (R)-ряду (схема 5.21), оскільки сірка за правилами старшинства переважніша кисню. У системі Кана – Інгольда – Прелога (табл. 5.1) генетичне споріднення між молекулами до уваги не береться. Ця система може застосовуватися тільки до сполук з відомою абсолютною конфігурацією. Якщо конфігурація невідома, то сполуку доводиться обов'язково характеризувати за знаком її обертання.

С х е м а 5.21



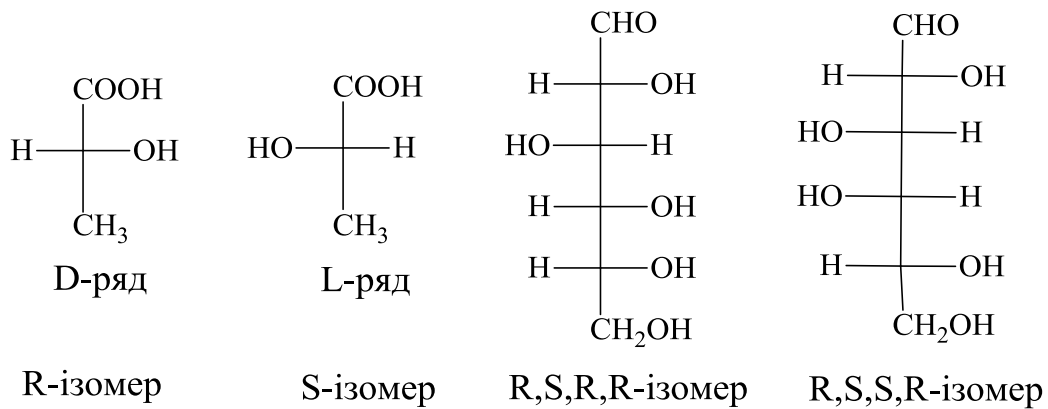
Т а б л и ц я 5.1

Старшинство деяких груп за Каном – Інгольдом – Прелогом

Умовний номер	Група	Умовний номер	Група	Умовний номер	Група
1	H	10	CH ₂ =CH-CH ₂ - аліл	19	(CH ₃) ₃ C- третбутил
2	CH ₃ - метил	11	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ - неопентил	20	CH ₂ =C(CH ₃)- ізопропеніл
3	CH ₃ CH ₂ - етил	12	CH≡C-CH ₂ - пропаргіл	21	CH≡C- ацетиленіл
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ - пропіл	13	C ₆ H ₅ -CH ₂ - бензил	22	C ₆ H ₅ - феніл
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - н-бутил	14	(CH ₃) ₂ CH- ізопропіл	23	CH ₃ -C ₆ H ₅ - п-толіл
6	CH ₃ (CH ₂) ₄ - н-пентил	15	CH ₂ =CH- вініл	24	O ₂ N-C ₆ H ₅ - п-нітрофеніл
7	CH ₃ (CH ₂) ₅ - н-гексил	16	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)- вторбутил	25	CH ₃ -C ₆ H ₅ - м-толіл
8	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ - ізопентил	17	C ₆ H ₁₁ - циклогексил	26	(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅ - 3,5-ксиліл
9	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ - ізобутил	18	CH ₃ -CH=CH-		
			пропеніл		

За правилами Кана – Інгольда – Прелога встановлюються конфігураційні індекси хіральних сполук, що подані формулами Фішера. Якщо асиметричних центрів декілька, то спочатку встановлюється конфігураційний індекс верхнього. Наприклад:

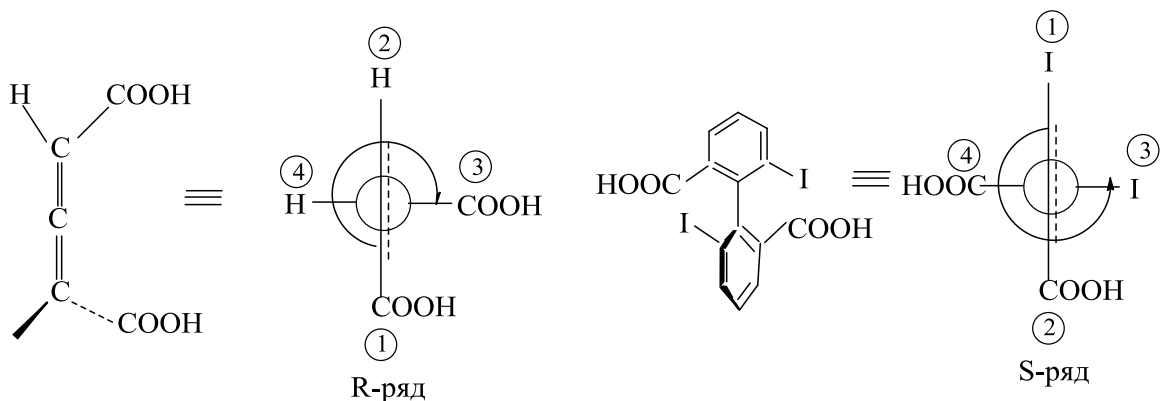
С х е м а 5.22



5.3.2 Конфігураційні індекси сполук з аксіальною хіральністю

Позначення – (R,S) можуть бути застосовані і для сполук з аксіальною хіральністю. Для встановлення конфігураційного індексу об'єкт зображують як проекцію Ньюмена на площину, що перпендикулярна хіральній осі, і далі застосовують **додаткове правило**, відповідно до якого замісники на кінці осі, найближчої до спостерігача, розглядаються як такі, що мають вище старшинство, ніж замісники на дальньому кінці осі. Тоді конфігурацію молекули визначають напрямком обходу замісників за чи проти годинникової стрілки в звичайному порядку зменшення старшинства від першого до другого і потім третього ліганду. Нижче це наведено для 1,3-алендикарбонової і 2,2'-дйоддифеніл-6,6'-дикарбонової кислот:

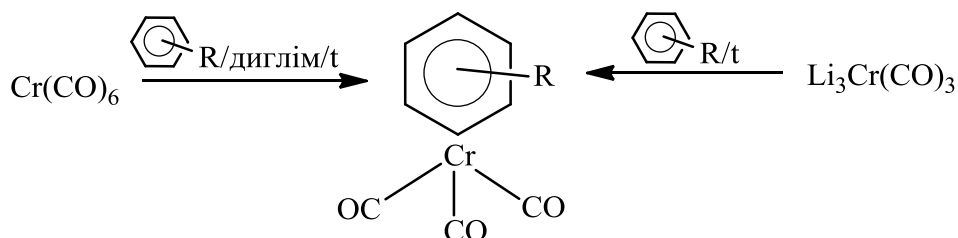
С х е м а 5.23



5.3.3 Конфігураційні індекси сполук з планарною хіральністю

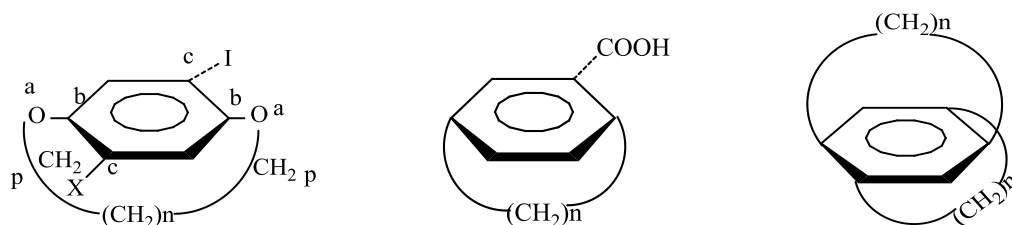
1. Хіральні π -аренові комплекси

С х е м а 5.24



2. Циклофани

С х е м а 5.25



1,4-діокса[n]-парациклофани [n]-парациклофани [m,n]-парациклофани

В циклофанах довжина ланцюжка визначає конфігураційну стабільність циклофанів. Наприклад, в 1,4-діокса[n]парациклофані при

$n = 10$, X – Br, Y – COOH рацемізується вже при $0\text{ }^\circ\text{C}$;

$n = 9$, X – H, Y – COOH у вигляді S-(–)- енантіомеру при $82\text{ }^\circ\text{C}$ має період напіврацемізації 30,5 год ($\Delta G^\ddagger = 119$ кДж/моль).

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

Конфігурації планарних систем встановлюють за правилами:

1) обирають площину хіральності. Це площина, де лежить найбільша кількість атомів без будь-якої деформації валентних кутів, створена ненасиченим і кон'югованим ненасиченим зв'язком, ароматичною системою та атомами чи групами, безпосередньо з ними зв'язаними;

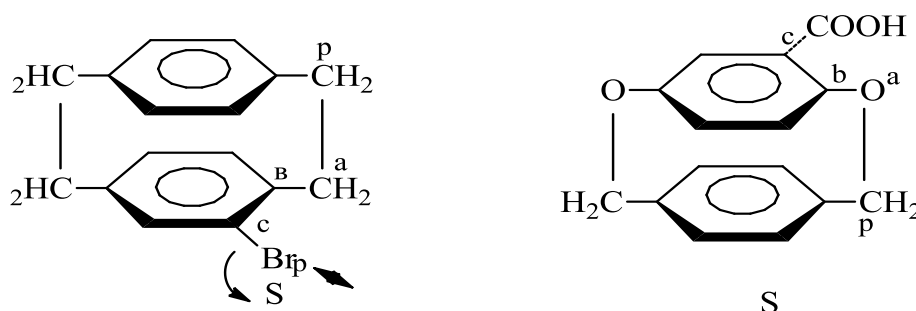
2) далі аналізують атоми, що приєднані до хіральної площини, але до неї не належать. З цих атомів обирають такий, що має переваги за правилами старшинства R,S-номенклатури. Називають його *p*;

3) переміщуються від *p* до розташованого в площині атома, з яким він безпосередньо зв'язаний. Цей атом стає найстаршим – *a*. Якщо таких атомів більше ніж один, то визначають їх старшинство за правилами R,S-номенклатури, і найстарший з них позначають через *a*. Атом *a* має найвищий пріоритет серед атомів, що лежать у площині хіральності;

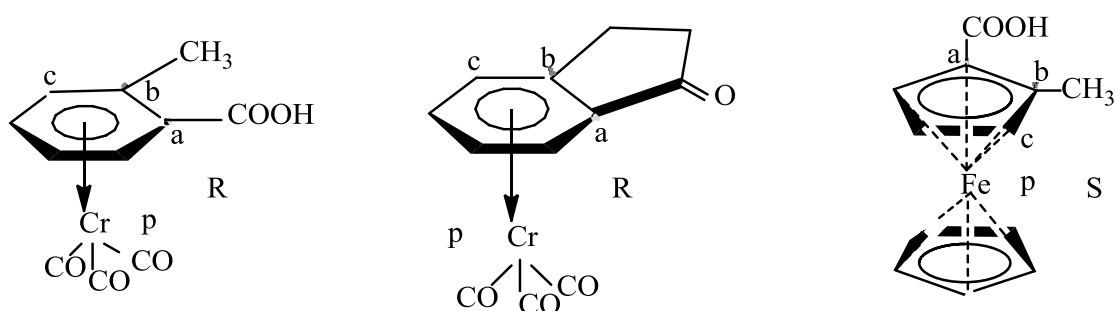
4) аналогічно визначають другий за пріоритетами атом *b* з тих, що лежать у площині хіральності і безпосередньо зв'язані з атомом *a*. З атомів, що приєднані до атома *b*, обирають за тими ж правилами атом з пріоритетом *c*;

5) молекулу орієнтуємо так, щоб дивитись на неї в напрямі від атома *p* до хіральної площини, й визначаємо зниження пріоритетів замісників $a > b > c$ за загальними правилами R,S-номенклатури.

С х е м а 5.26



С х е м а 5.27



5.3.4 Конфігураційні індекси сполук зі спіральною хіральністю

Спіраль незалежно від її будови завжди хіральна та характеризується **кроком** та **напрямом обертання**. Правообертаюча спіраль (обертання за годинниковою стрілкою з переміщенням

уздовж осі в напрямі від спостерігача) має конфігураційний символ **P** (plus (лат.) – більше). Лівообертаюча – **M** (minus (лат.) – менше).

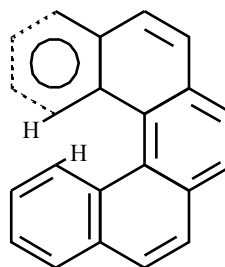
У процесі анелювання бензольних кілець до нафталінової системи молекули закручуються, набуваючи форми гвинтової поверхні. Вже п'ятий цикл, а за наявності замісників навіть четвертий, неможливо розмістити в тій самій площині, що й перші. Оскільки гвинтова поверхня хіральна, то молекули геліценів, починаючи з пентагеліцену, можуть існувати у вигляді стабільних енантіомерів (ΔG^\ddagger – бар'єр рацемізації):

С х е м а 5.28

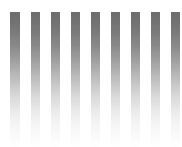
Пентагеліцен

M – (–)

$\Delta G^\ddagger = 102$ кДж/моль



У 1954 році Л. Полінг одержав Нобелівську премію за відкриття α -спіральної конфігурації поліпептидного ланцюга. Виявилось, що багато важливих природних полімерів на зразок білків, поліпептидів та нуклеїнових кислот утворюють молекулярні ланцюги, які частково чи повністю мають форму α -спіралі (*P*).

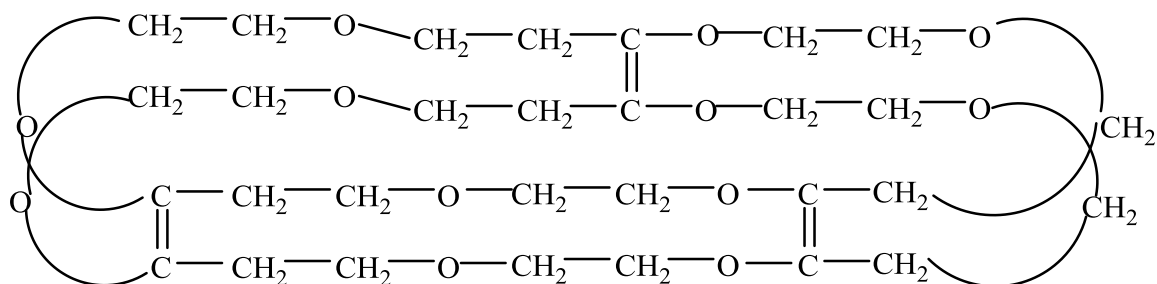


5.4 Хіральність макроциклічних молекул

Макроцикли здатні утворювати надзвичайні типи молекулярних структур, що мають ліву або праву спіральність.

Наприклад, у сполуки на схемі 5.29 головний ланцюг має вигляд стрічки Мебіуса, яка повинна існувати у вигляді двох енантіомерних форм. Ця сполука була синтезована і дійсно виявилася хіральною.

С х е м а 5.29



Цикли, що складаються з 60 або більшої кількості атомів, можуть існувати у вигляді вузлів (схема 5.30), що зав'язані зліва направо або справа наліво, і тому повинні бути хіральними.

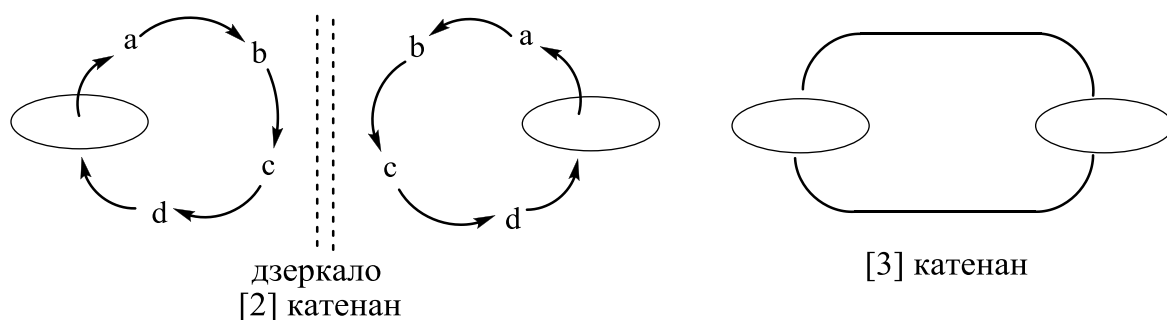
С х е м а 5.30



дзеркало

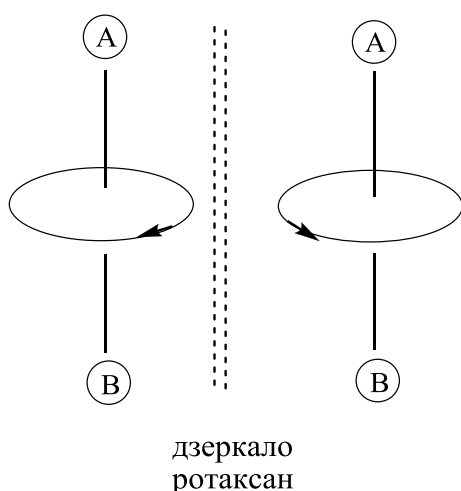
Хіральними можуть бути також відповідним чином заміщені катенани і ротаксани. Ці сполуки складаються з двох або кількох самостійних частин, які не зв'язані між собою ковалентними зв'язками, проте утримуються разом. Катенани побудовані з двох або декількох циклів, з'єднаних як ланки ланцюга; в ротаксанах лінійна молекула протягнута крізь циклічну молекулу і не може з неї «вислизнути» завдяки наявності об'ємних кінцевих груп.

С х е м а 5.31



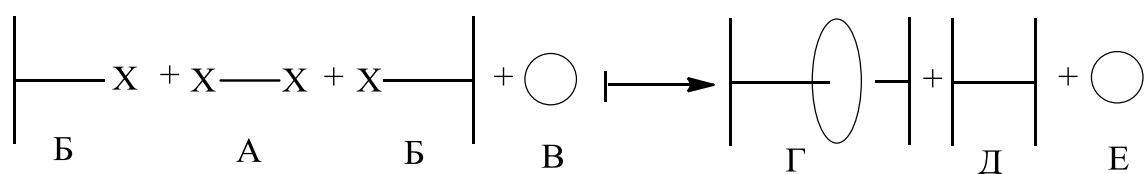
дзеркало
[2] катенан

[3] катенан



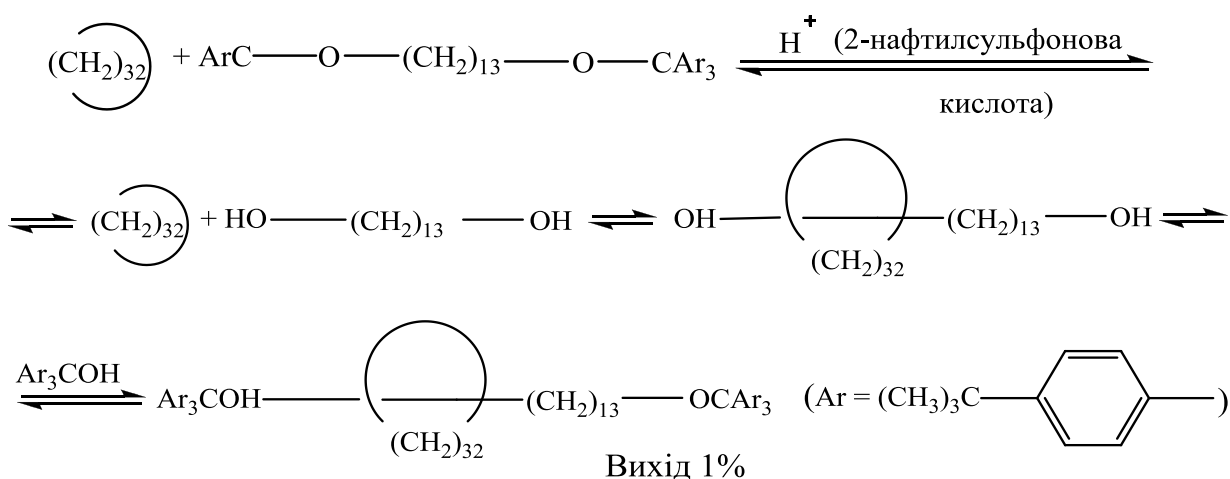
Катенани і ротаксани можна отримати або статистичними синтезом, або спрямованим синтезом. Принцип статистичного синтезу пояснений наступною схемою.

С х е м а 5.32

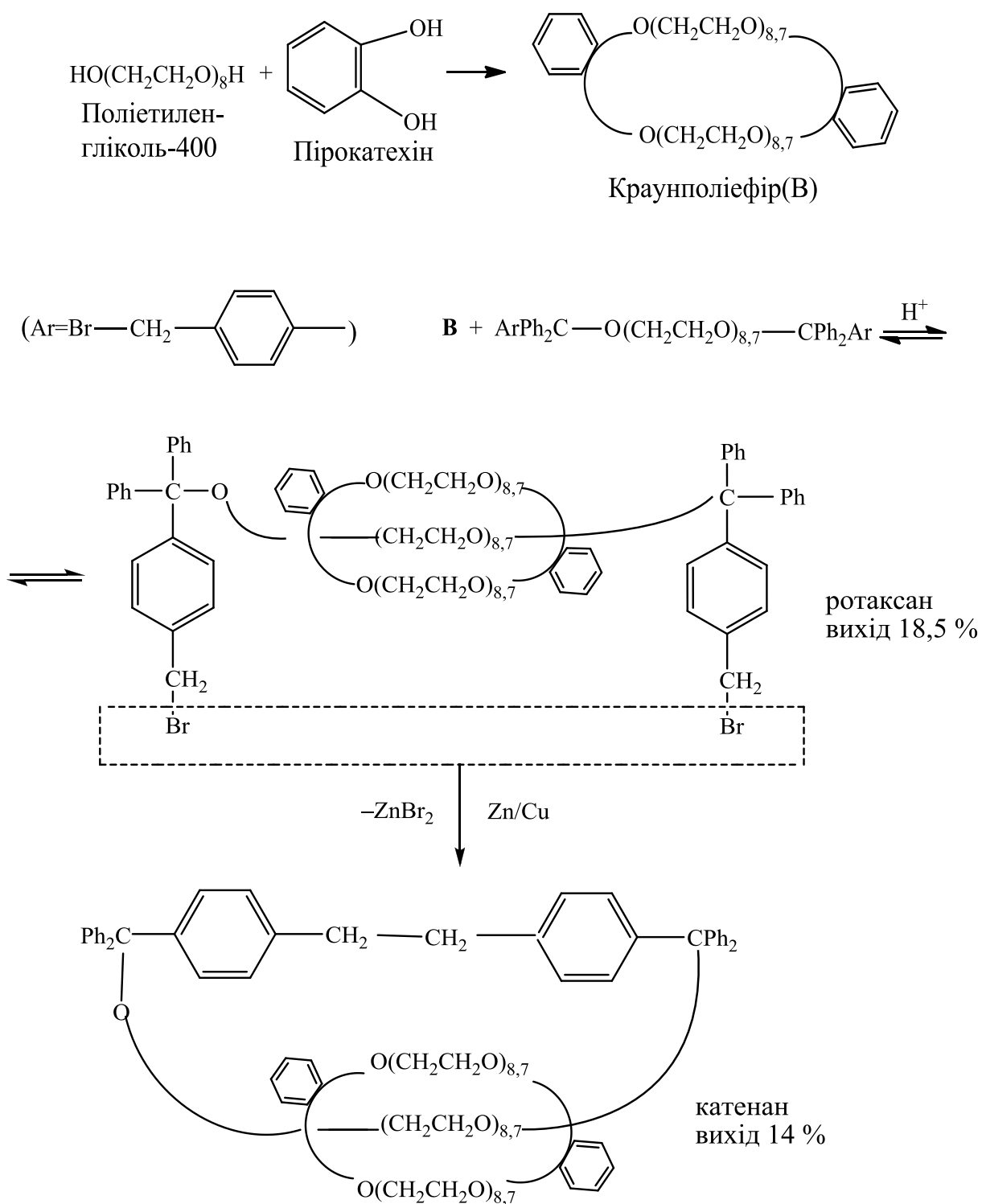


Сполука А зв'язується з двох кінців зі сполукою Б у присутності великого надлишку макроциклічної сполуки В. До реакції з молекулами Б якась частина молекул А повинна випадково опинитися протягнутою крізь цикл В, тому поряд з продуктами Д і Е утворюється деяка кількість ротаксану Г. Приклади статистичного синтезу катенану і ротаксанів:

С х е м а 5.33



С х е м а 5.34



Хіральні катенани та ротаксани сьогодні ще не отримані.

5.5 π -Діастереомерія

Перетворення одного діастереомера на інший називають **епімеризацією**. За цією ознакою діастереомери поділяють на

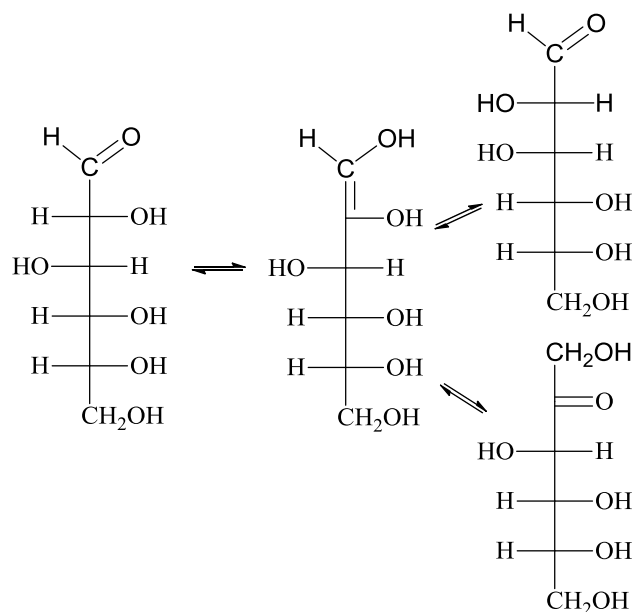
σ -діастереомерні конфігурації, що епімеризуються з проміжним розривом σ -зв'язку;

π -діастереомерні конфігурації, що епімеризуються з розривом і подальшим замиканням π -зв'язку

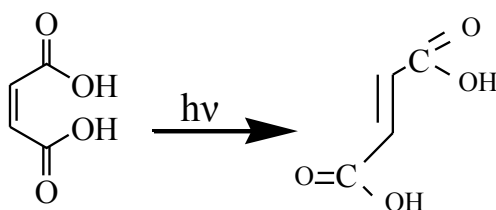
Епімеризація D-глюкози в D-манозу та D-фруктозу (схема 5.35) є прикладом конфігураційних перетворень σ діастереомерів з розривом σ -зв'язку.

Епімеризація малеїнової кислоти у фумаролу є прикладом конфігураційних перетворень π -діастереомерів з розривом π -зв'язку (схема 5.36).

С х е м а 5.35



С х е м а 5.36

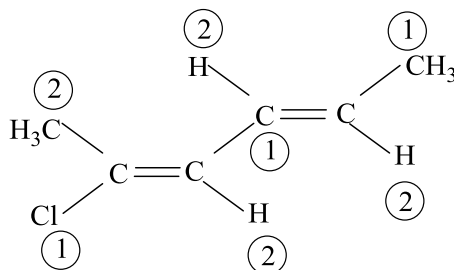
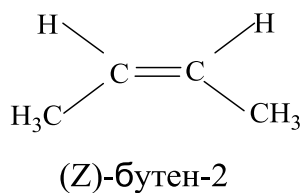
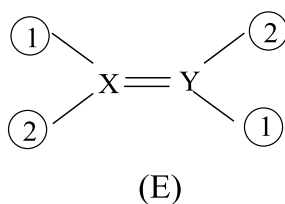
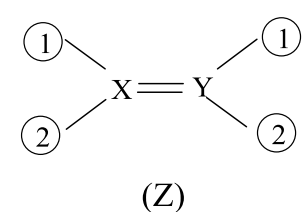


π -Діастереомери, як правило, називають геометричними ізомерами.

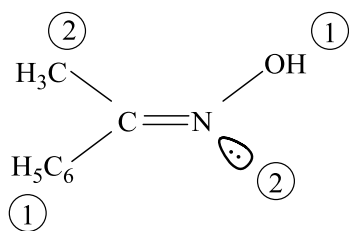
5.5.1 Конфігураційні індекси π -діастереомерів

Для встановлення конфігураційних індексів геометричних ізомерів ненасичених сполук застосовують правила послідовного старшинства. Замісники в кожному кінці кратного зв'язку у процесі встановлення старшинства повинні розглядатися окремо. Якщо замісники, що мають вище старшинство, розташовані з одного і того ж боку подвійного зв'язку, то сполуці надають префікс *Z* (від німецького *zusammen* – разом), а якщо з різних боків – префікс *E* (*entgegen* – навпроти). Нижче наведені приклади віднесення структур з використанням (*Z*, *E*) позначень.

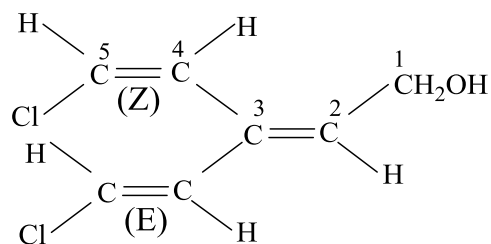
С х е м а 5.37



(2,3E),(4,5E)-2-хлоргексадієн-2,4



(E)-оксим ацетофенону

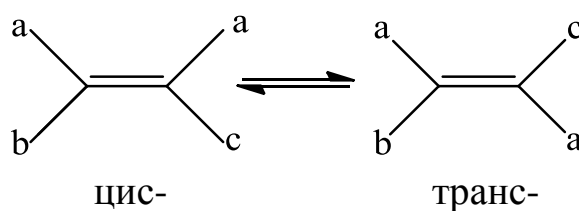


5-хлор-3[2(E)-хлорвініл]пентадієн-2(Z)-4(Z)-ол-1

Останній приклад демонструє, що переважне право включення в головний ланцюг має ланка з *Z*-конфігурацією.

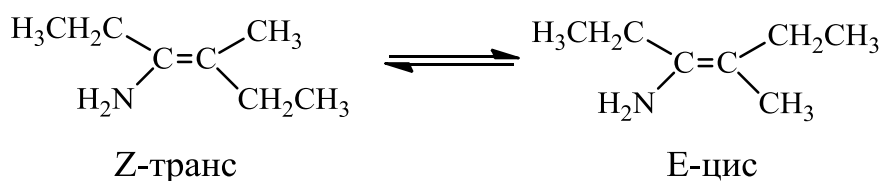
Якщо однакові замісники розташовані з одного і того ж боку подвійного зв'язку, то сполуці можна надати префікс *цис-*, а якщо з різних боків, то префікс *транс-*.

С х е м а 5.38



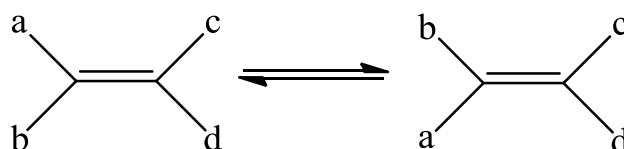
Сучасні назви базуються на правилах старшинства Кана – Інгольда – Прелога.

С х е м а 5.39



5.5.2 Алкени

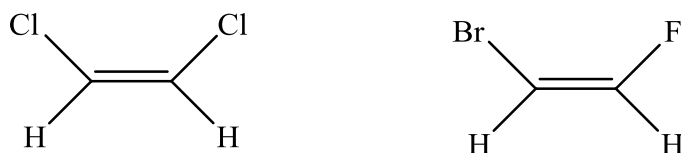
Площина подвійного зв'язку є одночасно й площиною симетрії, що зумовлює ахіральність алкенів:



Бар'єр обертання навколо подвійного зв'язку в алкенах ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$; $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$) $\sim 250-270$ кДж/моль. Це є доказом існування індивідуальних π -діастереомерів. Тобто геометричні ізомери достатньо стабільні. Більш стабільними є *E*-ізомери. Тож якщо відбувається епімеризація, вона здійснюється у напрямі від *Z* до *E* (див. схему 5.36).

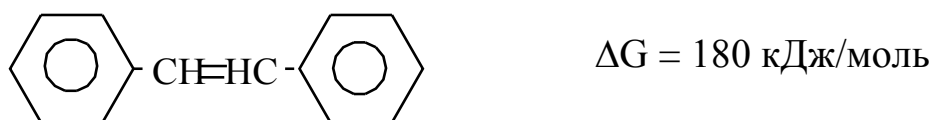
У ряді випадків більш стабільними є *Z*-ізомери. Наприклад:

С х е м а 5.40



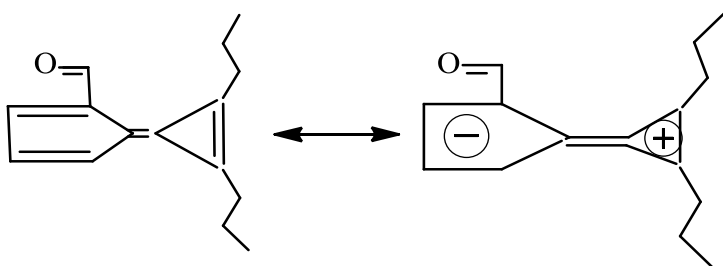
Це пояснюється існуванням взаємотяжіння (дисперсійна взаємодія) атомів галогенів між собою, що конкурує з невалентною інтерференцією їх ефективних об'ємів (які визначаються радіусами дії). На конформаційну стабільність π -діастереомерів істотно впливає полярність оточення подвійного зв'язку. У випадку, коли замісники різняться за електронними властивостями, бар'єр обертання поляризованого подвійного зв'язку різко знижується. Наприклад:

С х е м а 5.41



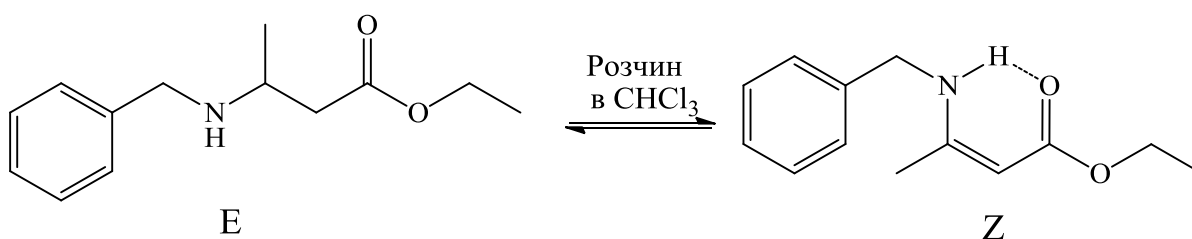
У каліценів: $\Delta G^\circ = 84 \text{ кДж/моль}$. Зниженню бар'єра обертання й порядку зв'язку три- та п'ятичленних циклів сприяє ароматизація обох циклів:

С х е м а 5.42



Енергетичний бар'єр активації епімеризації зменшується у разі сольватаційних ефектів. Наприклад, сполука зі схеми 5.43 в кристалічному стані існує як E-форма, в розчині здійснюється епімеризація E→Z:

С х е м а 5.43

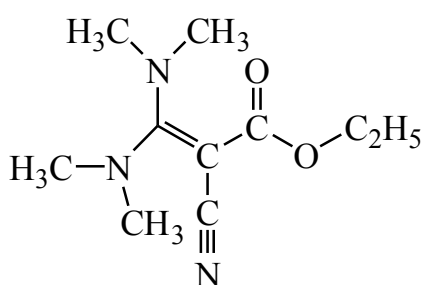


У ДМСО співвідношення ізомерів: $\chi_E : \chi_Z = 1 : 0,5 = 2:1$, $\Delta G^\ddagger = 57 \text{ кДж/моль}$

Це пояснюється низьким бар'єром обертання ($\Delta G^\#$) та утворенням у неполярних розчинниках ефективного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в *Z* формі.

У кон'югованій π - π та p - π системах бар'єри обертання навколо подвійних і простих зв'язків можуть вирівнюватись, і конфігураційні зміни стають такими ж легкими, як і конформаційні:

С х е м а 5.44



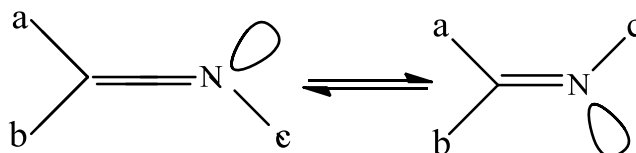
$$\Delta G^\#_{(C-N)} = 58,3 \text{ кДж/моль}$$

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

5.5.3 АзOMETИНИ, оксИМИ, гІДРАЗОНИ, семИКАРбАЗОНИ, азобенЗОЛИ

В загальному вигляді нітрогенвмісні π -діастереомери наведені на схемі:

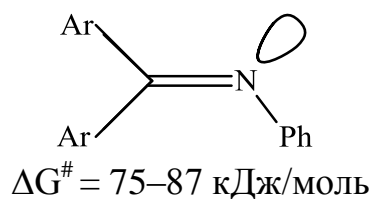
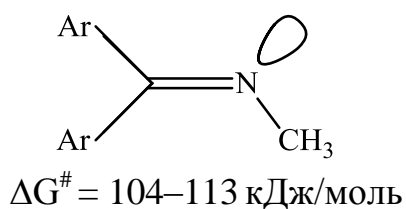
С х е м а 5.45



Конфігураційна стабільність π -діастереомерів визначається, головним чином, природою замісників при атомі Нітрогену. Збільшення електронегативності атома Нітрогену та об'єму замісників гальмує епімеризацію. В розчинах концентрація домінуючої форми визначається співвідношенням об'ємів радикалів *a*, *b*, *c* та відштовхуванням між замісниками і неподіленою парою електронів атома Нітрогену.

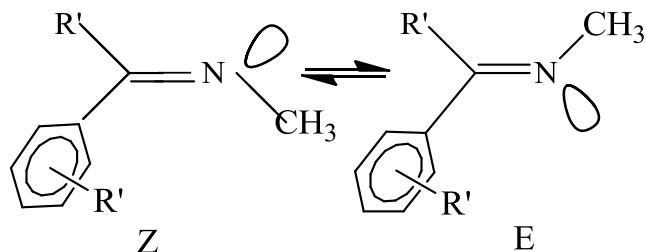
1. АзOMETИНИ:

С х е м а 5.46



Для енантіомерів азометанів (схема 5.47) склад рівноважної суміші наведений в табл. 5.2.

С х е м а 5.47



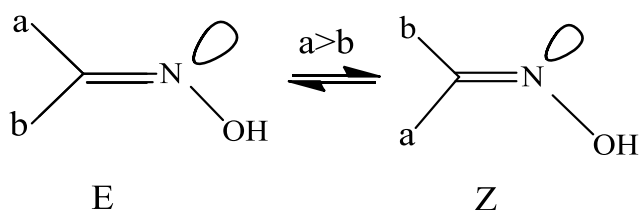
Т а б л и ц я 5.2

Склад рівноважної суміші азометанів – схема 5.47

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

2. Відомі з початку 80-х років XIX сторіччя діастереомерні **оксими**. Оксими з ароматичних карбонільних сполук є достатньо стабільними, у деяких випадках можуть бути індивідуалізовані обидві форми. Добуті з аліфатичних сполук оксими існують, як правило, у вигляді сумішей:

С х е м а 5.48

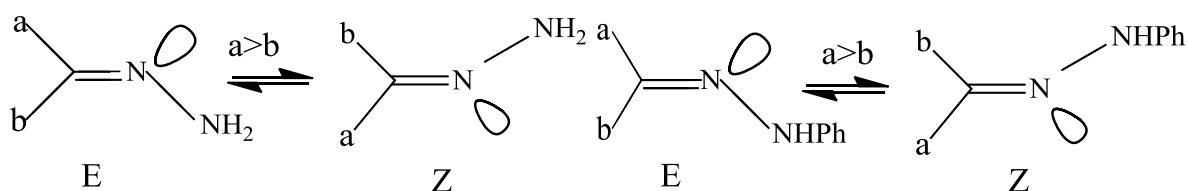


Склад рівноважної суміші оксимів – схема 5.48

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

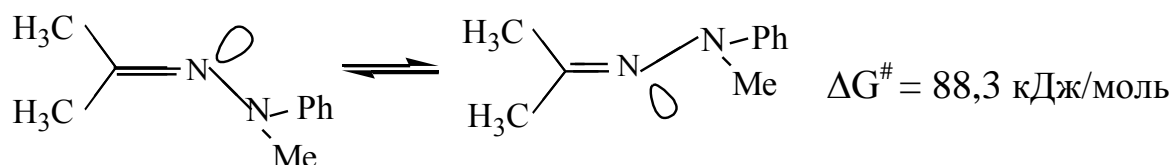
3. Перший вдалий поділ діастереомерних фенілгідразонів здійснено у 1890 р. Відомі окремі випадки поділу на *син*- та *анти*-форми як гідразонів, так і фенілгідразонів:

С х е м а 5.49



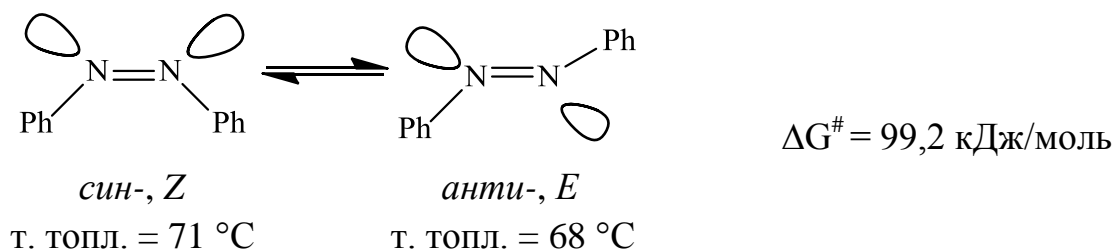
Бар'єр епімеризації гідразонів значно нижчий ніж у алкенів:

С х е м а 5.50



4. π -діастереомери азосполук епімерізуються згідно зі схемою:

С х е м а 5.51



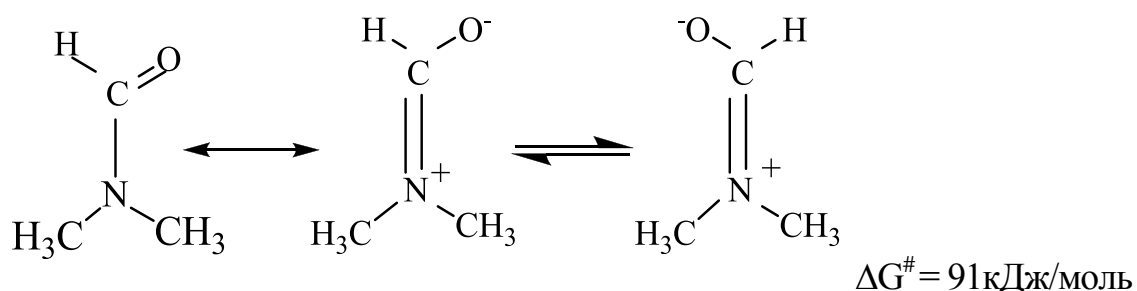
Найкраще вивчений азобензол.

5.5.4 Аміднi

Усi структурнi проблеми, якi пов'язанi з амiдним угрупованням, мають значний науковий iнтерес, тому що вказаний фрагмент є основою для побудови полiпептидного ланцюга бiлків.

N,N-диметилформамiд (ДМФА) є найвiдомiшим прикладом загальмованого обертання навколо формально простого σ -зв'язку з утворенням дiастереомерiв зi значними бар'єрами:

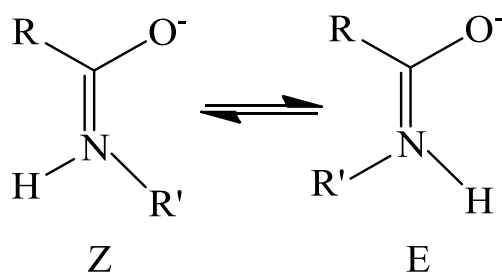
С х е м а 5.52



Виникнення такого бар'єра зумовлено вагомим вкладом в мезомерiю бiполярної структури. Доказом iснування в розчинi за н. у. бар'єра епiмеризацiї мiж дiастереомерами є рiзнi хiмiчнi зсуви N-метильних груп. Методом динамiчного ПМР визначено температуру **коалесценцiї** цих сигналiв ($T \sim 150^\circ\text{C}$) i розраховано величину $\Delta G^\#$ (91 кДж/моль).

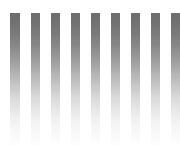
Для рiвноважної сумiшi Z та E-форм амiдiв (схема 5.53) склад залежить вiд об'єму замісникiв (табл. 5.4) – кiлькiсть Z-форм зменшується при збiльшеннi об'єму замісникiв.

С х е м а 5.53



Склад рівноважної суміші амідів – схема 5.53

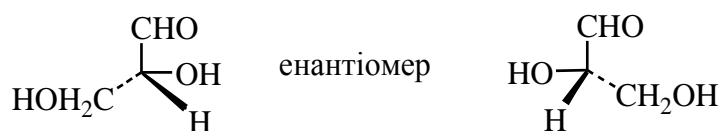
R	R'	Z-форма, %	E-форма, %	ΔG^\ddagger , кДж/моль
H	Me	92	8	80
H	t-Bu	82	18	
H	Ph	73	27	
Me	Ph	99	–	
Me	2-MeC ₆ H ₄	94	6	
Me	2,4,6-(t-Bu) ₃ C ₆ H ₂	55	45	100



5.6 Завдання для самостійної роботи

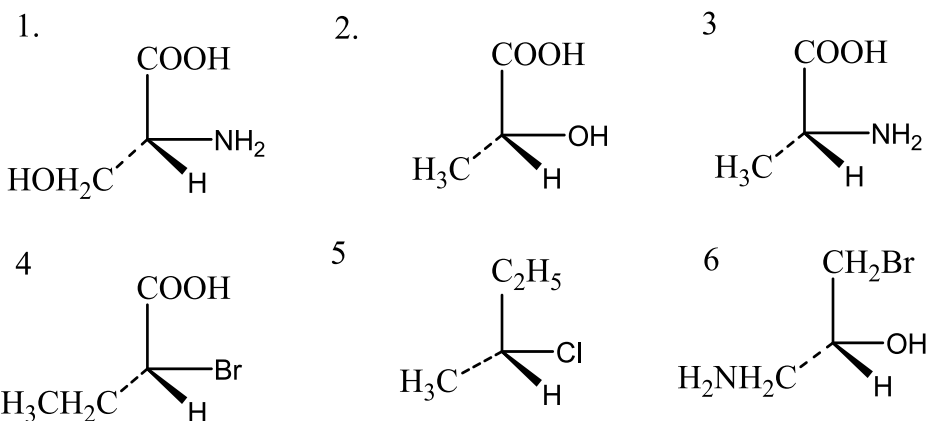
5.6.1 Написання перспективних формул енантіомерів та встановлення їх конфігураційних індексів.

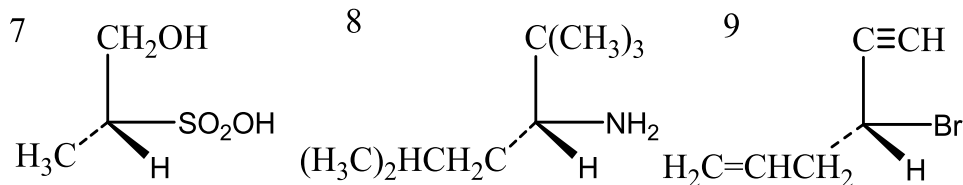
П р и к л а д :



D ряд, R-2,3-дигідроксіпропаналь L ряд, S-2,3-дигідроксіпропаналь

З а в д а н н я : назвати за номенклатурою ІЮПАК сполуки та написати їх енантіомери у вигляді перспективних формул.

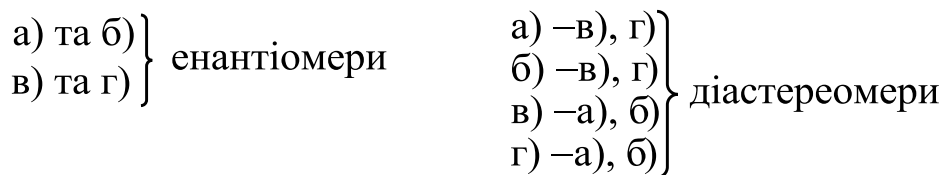
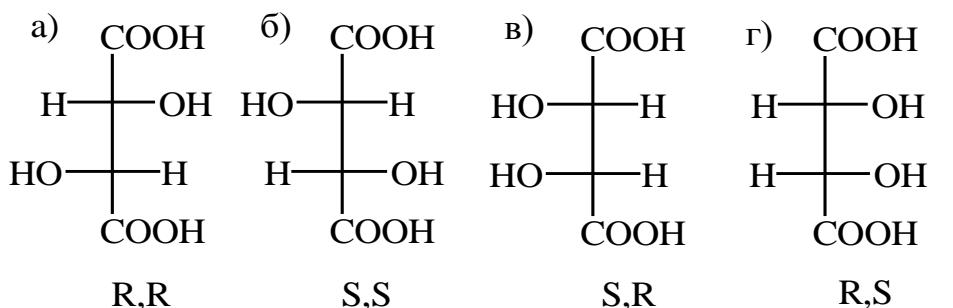




5.6.2 Написання проєкційних формул хіральних сполук та встановлення їх абсолютної та відносної конфігурації.

П р и к л а д :

2,3-дигідроксібутандіова кислота

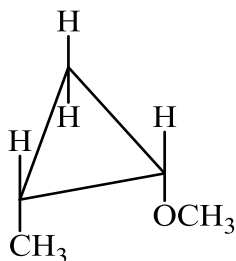


З а в д а н н я : написати проєкційні формули Фішера та назвати сполуки в термінах R-, S-номенклатури. Указати, які з них є енантіомерами, а які діастереомерами.

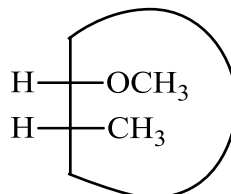
- 2.1 2-бром 3-гідроксібутандіова кислота;
- 2.2 ерітроза;
- 2.3 2-аміно-3-гідроксібутанова кислота;
- 2.4 3,4-дигідроксигексан;
- 2.5 2-бром-3-гідроксигексан.

5.6.3 Написання формул Фішера циклічних сполук та встановлення їх конфігураційних індексів

П р и к л а д :



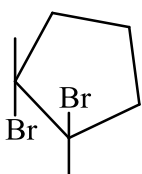
S; R-



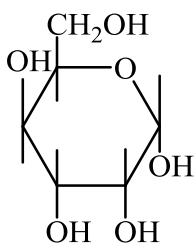
формула Фішера

З а в д а н н я : назвати в термінах R-, S-номенклатури та написати формули Фішера для сполук.

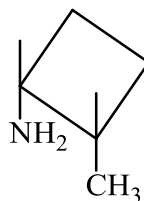
3.1



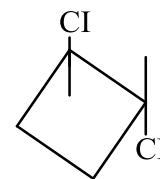
3.2



3.3



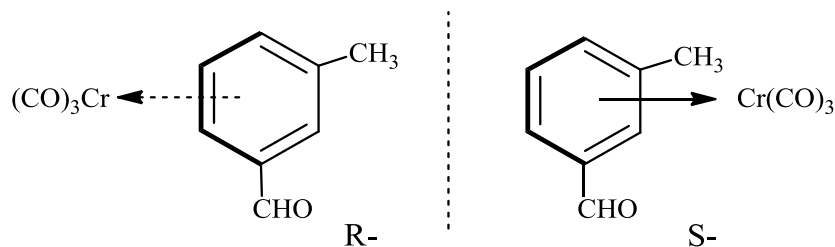
3.4



5.6.4 Встановлення типу хіральності та конфігураційних індексів оптично активних сполук

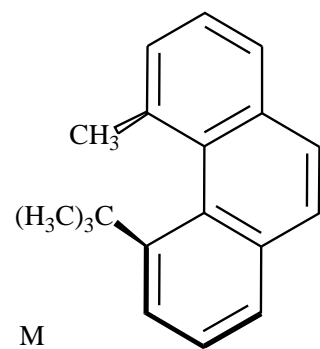
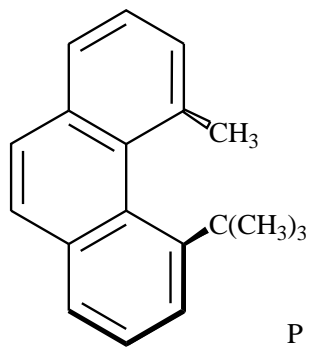
П р и к л а д 1:

Планарна хіральність

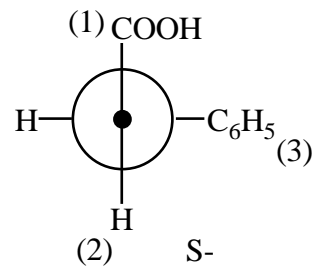
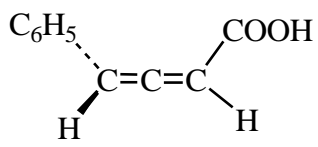


П р и к л а д 2:

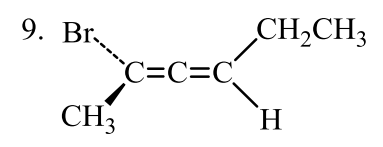
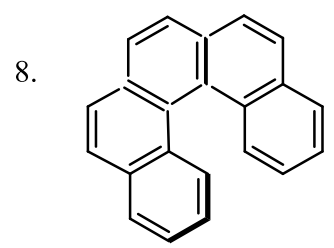
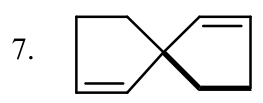
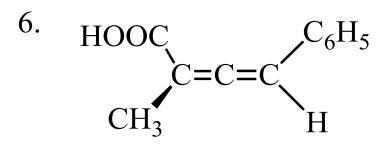
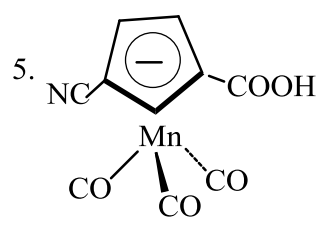
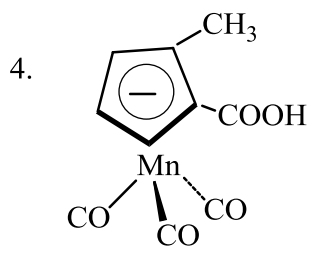
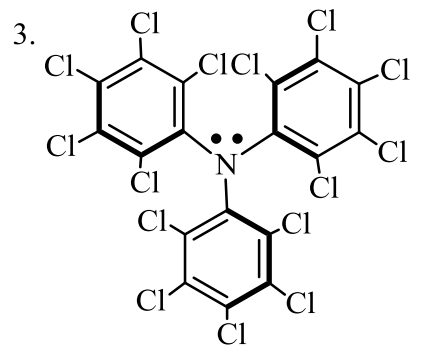
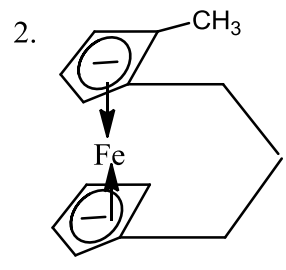
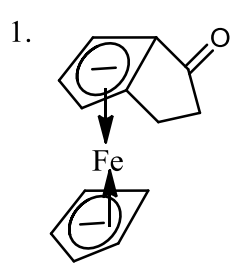
Спиральна хіральність

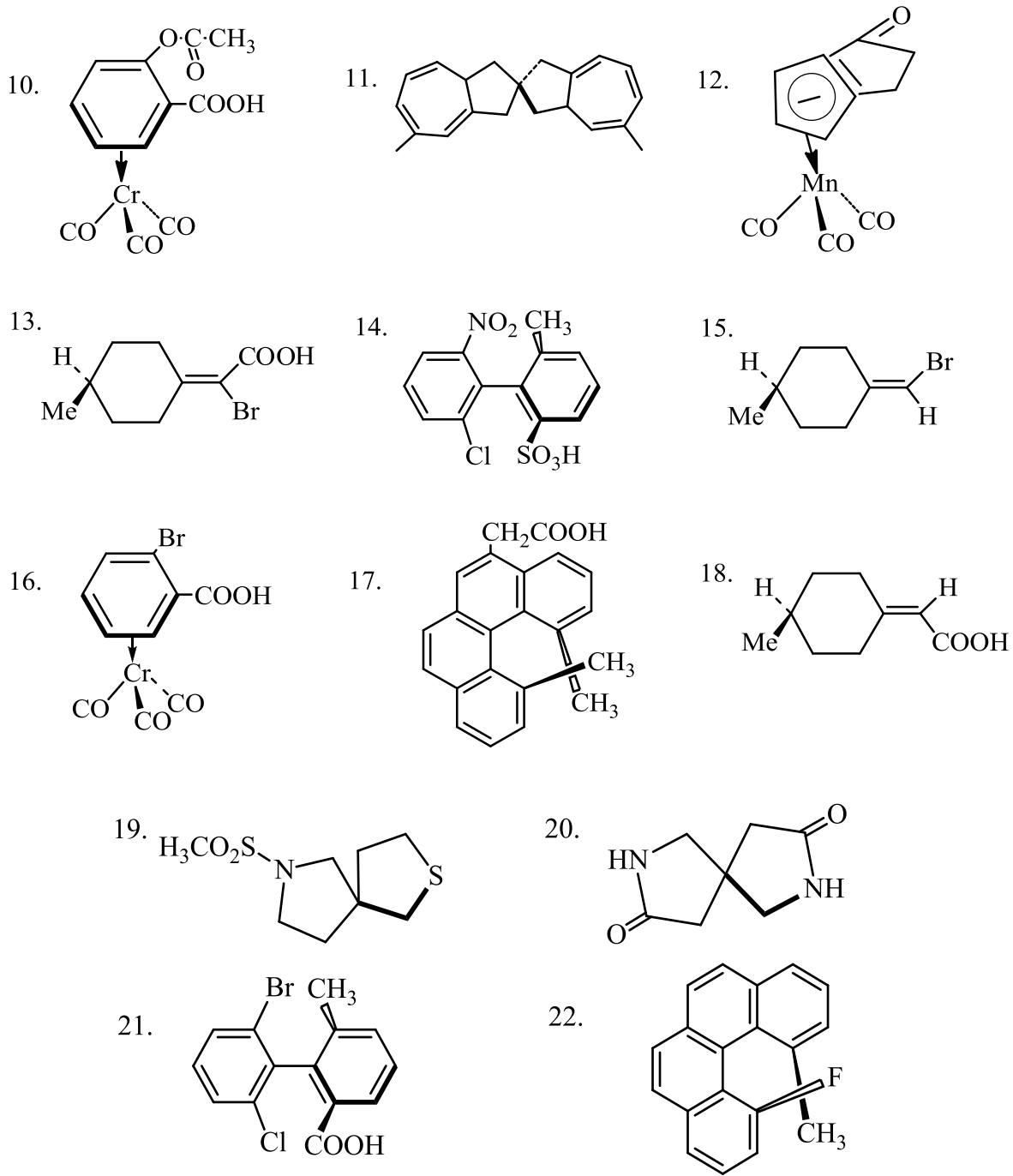


Приклад 3:
Аксіальна хіральність



Завдання: указати конфігураційні індекси сполук та тип хіральності.





МЕТОДИ ВСТАНОВЛЕННЯ КОНФІГУРАЦІЇ ХІРАЛЬНОЇ МОЛЕКУЛИ

Виділення оптично активної речовини та встановлення її структури передбачають подальше встановлення конфігурації елемента хіральності.

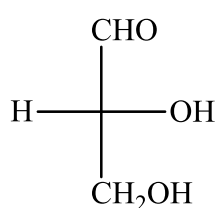
Встановлення зв'язку між знаком обертання речовиною площини поляризації світла і спрямуванням зв'язків навколо «особливої» точки є змістом вивчення її відносної чи абсолютної конфігурації.

6.1 Хімічні методи встановлення конфігурації

Майже до середини ХХ століття конфігурацію сполук визначали тільки відносно конфігурації обраної за стандарт подібної сполуки. Звідси й походження терміну «кореляція», тобто спів ставлення, зв'язування. На той час конфігурація головним стандартним сполукам надавалась довільно. Конфігурація всіх інших сполук була коректна лише щодо обраного стандарту. Для різних типів і класів хіральних сполук існували свої стандарти. Таким чином, були створені кореляційні ряди й досить тривалий час між ними не було жодного зв'язку.

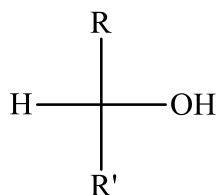
Найважливішим серед стандартів є гліцериновий альдегід, правообертаючому енантіомеру якого надано конфігурацію:

С х е м а 6.1



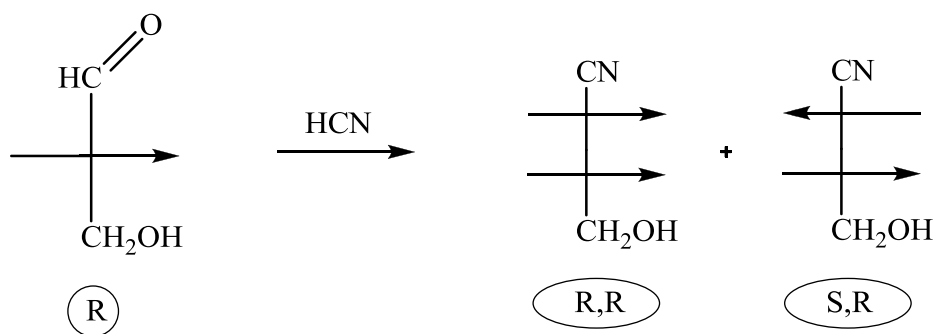
Саме його конфігурація є основою кореляції хіральних центрів вуглеводів та серії оптично активних сполук з асиметричним атомом вуглецю у вторинних карбінолах (схема 6.2).

С х е м а 6.2

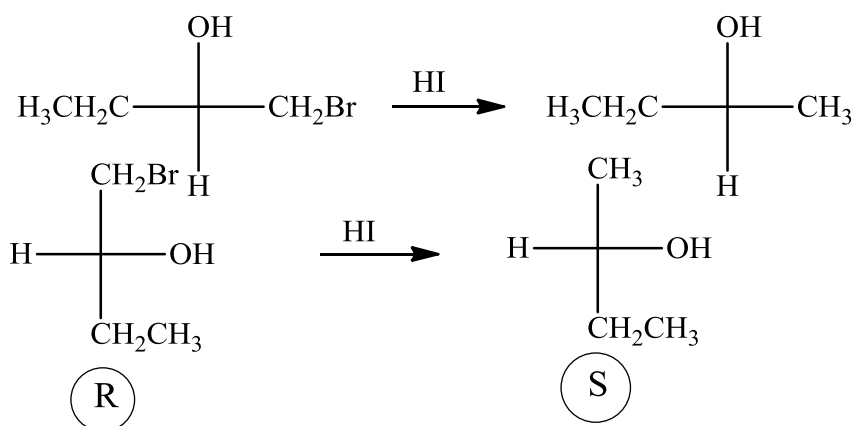


Кореляції проводились перетворенням сполук невідомої конфігурації у сполуки відомої конфігурації чи навпаки. Враховуючи, що у процесі реакції хіральний центр не приймає участі в перетворенні, продукт повинен мати ту ж саму конфігурацію, що й вихідна сполука:

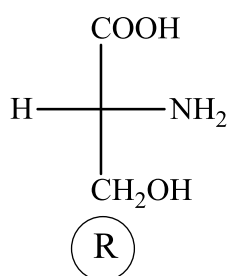
С х е м а 6.3



або



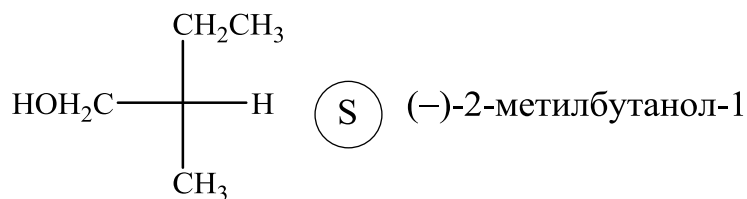
С х е м а 6.4



Стандартом для природних амінокислот обрано правообертаючий енантіомер серіну (схема 6.4).

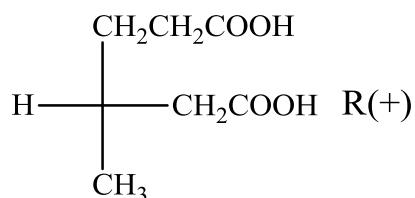
У терпенах та стероїдах є відмінний від гліцеринового альдегіду та серіну тип асиметричного центру, а саме третинний атом карбону $\text{RR}^1\text{R}^{11}\text{C}-\text{X}$. За стандартом для таких сполук обрано найпростіший оптично активний аміловий спирт [*S* (-)-2-метилбутанол-1]:

С х е м а 6.5



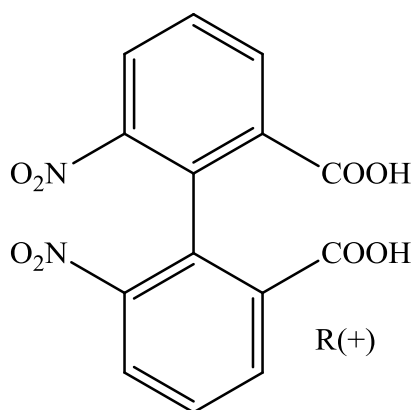
Добувають спирт ферментативно і структура його корелює зі структурою багатьох терпенів шляхом досить довгого та складного синтезу, на одному з проміжних етапів якого знаходиться оптично активна R-(+)-3-метиладіпінова кислота:

С х е м а 6.6



Аналогічно було обрано стандартні сполуки з довільно дописаною конфігурацією для деяких інших типів оптично активних сполук. Для атропоїзмерів стандартом є дифенова кислота, що дає можливість модифікувати як карбоксильні групи, так і нітрогрупи:

С х е м а 6.7



Особливо важливим є перетворення $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$, оскільки $-\text{NH}_2$ може бути трансформована в інші функціональні групи й давати початок новим серіям кореляцій.

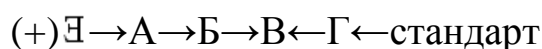
Конфігурація, що виведена на основі ряду хімічних співвідношень сполук зі стандартом, правильна в тому випадку, якщо правильна конфігурація стандарту.

Суть хімічної кореляції полягає в реалізації методами синтезу переходу даної хімічної структури (один з енантіомерів (+) Э чи (-) Е в структуру найближчого стандарту.

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

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

Метод III: напрям синтезу не має особливого значення для кореляції, тому можливий варіант проведення кореляції як від стандарту, так і від даної хімічної структури:



Конфігурація вважається також надійно визначеною навіть тоді, коли синтез у варіантах I–III дає не ідентичну сполуку, а енантіомер. Наприклад, порівнюються властивості проміжного продукту (+V) та (–) V:



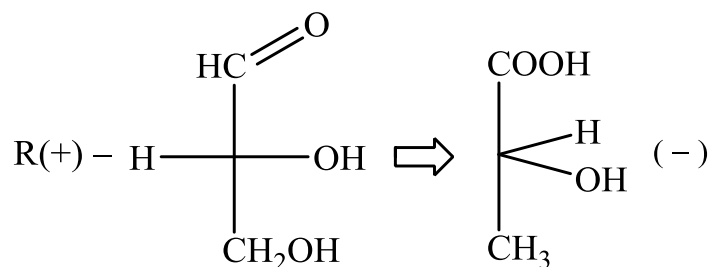
Більше того, встановлений в результаті кореляції (+E)→стандарт конфігурації проміжних речовин А, Б, В, Г може бути стандартним для всіх подальших кореляцій на їх основі. **Основна вимога під час проведення хімічних кореляцій:** не атакувати елемент хіральності ні прямим, ні посереднім шляхом.

Це стосується безпосереднього оточення хірального центру й лігандів, що визначають конфігураційну стабільність хіральної вісі та площини.

Розглянемо взаємну кореляцію загально прийнятих стандартів.

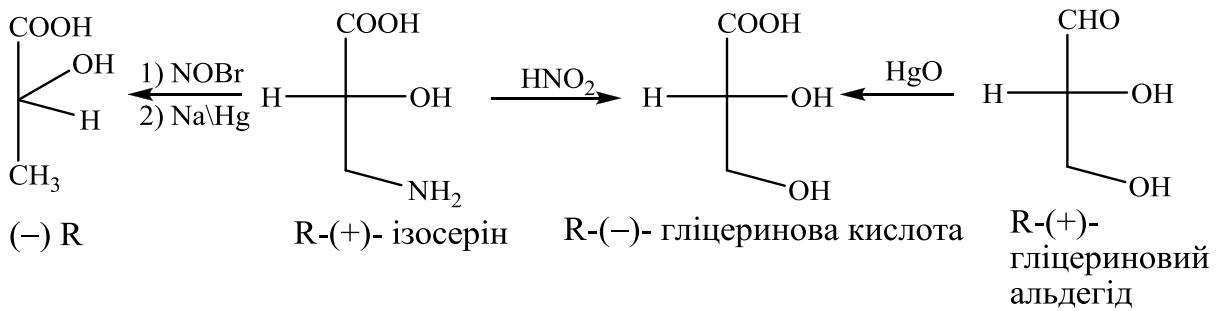
П р и к л а д 1. Нехай відома конфігурація R-(+)-гліцеринового альдегіду. Необхідно встановити конфігурацію лівообертаючої молочної кислоти.

С х е м а 6.8



Для цього потрібно скористатися вже відомими кореляціями ізосеріну. Відомо, що в R-(+)-ізосеріні під час обробки NOBr відбувається заміна NH₂ → Br, а відновлення бромметильного похідного Na/Hg дає саме R-(–)-молочну кислоту:

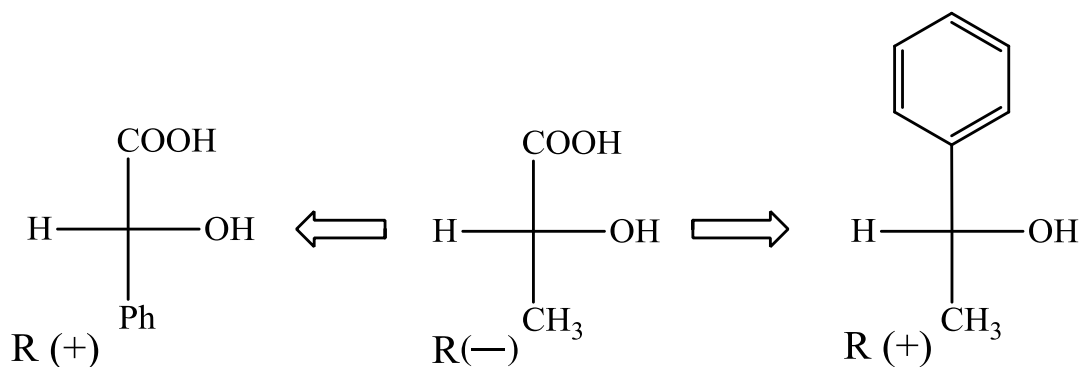
С х е м а 6.9



З іншого боку, обробка R(+)-ізосеріну HNO_2 веде, зі збереженням конфігурації, до R(-)-гліцеринової кислоти. Окислення R(+)-гліцеринового альдегіду за допомогою HgO дає також R(-)-гліцеринову кислоту, що обертає площину поляризації вліво. Всі наведені процеси не стосуються безпосереднього оточення хірального центру, тому встановлена таким чином конфігурація (-) молочної кислоти не викликає сумнівів. Була реалізована послідовність, і встановлено, що внаслідок кореляції зі стандартом R(+)-гліцериновим альдегідом лівообертаюча молочна кислота має конфігурацію R: (-)E←A→B←стандарт

Лівообертаюча молочна кислота корелює з правообертаючим α -фенілетилловим спиртом і правообертаючою мигдальною кислотою, тобто є важливим стандартом для кореляції:

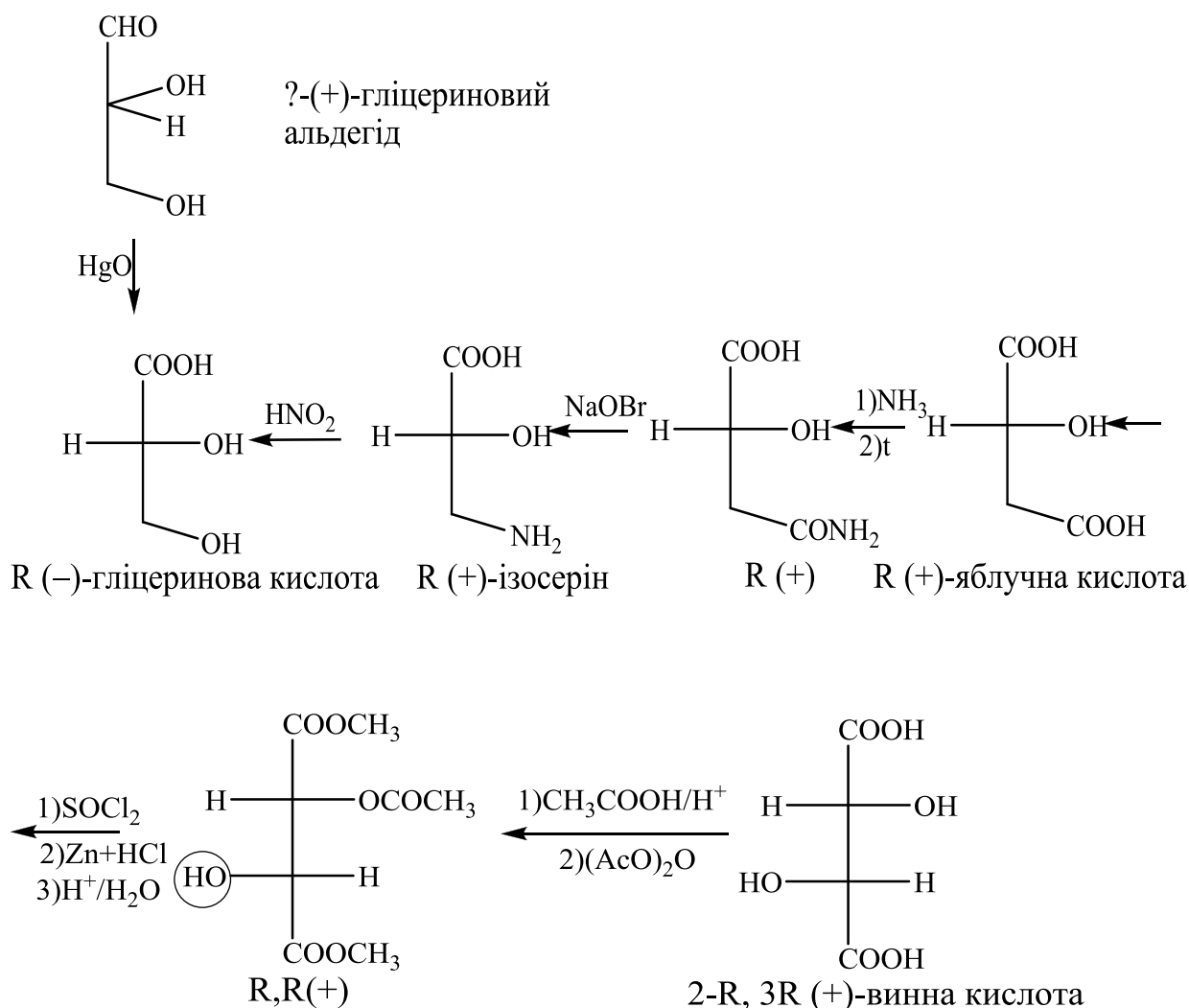
С х е м а 6.10



П р и к л а д 2. Необхідно визначити конфігурацію правообертаючого гліцеринового альдегіду, якщо відомі конфігурації мезовинної та оптично активних винних кислот.

С х е м а 6.11

Варіант А.



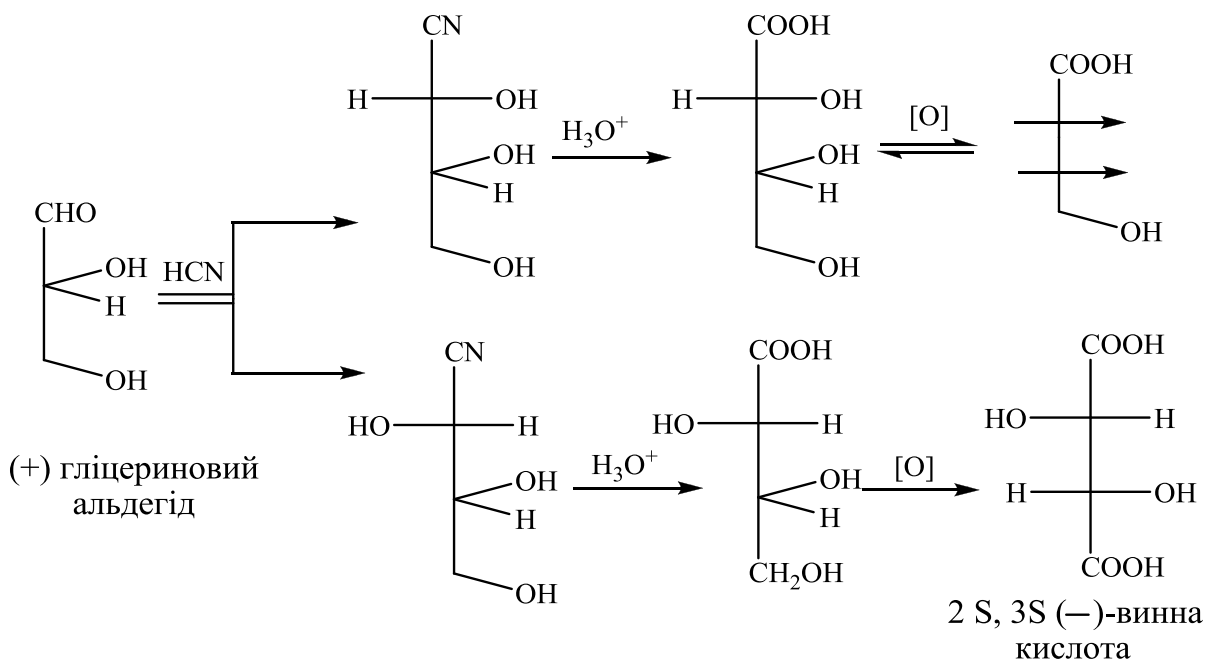
R(-)-гліцеринава кислота утворюється в результаті окислення правообертаючого гліцеринного альдегіду. Таким чином з розглянутої кореляції випливає, що правообертаючий гліцеринний альдегід має R-конфігурацію.

У цьому випадку маємо послідовність операцій при кореляції стандарту з хімічною індивідуальністю:

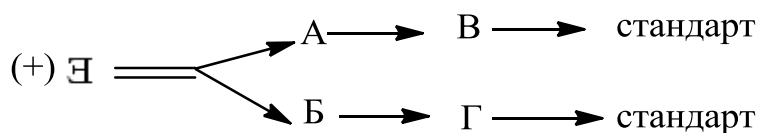


Варіант Б. Проводимо ціангідринний синтез, одержуємо пару діастереомерів. Розділяємо їх. З кожним з діастереомерів здійснюємо однакові перетворення:

С х е м а 6.12

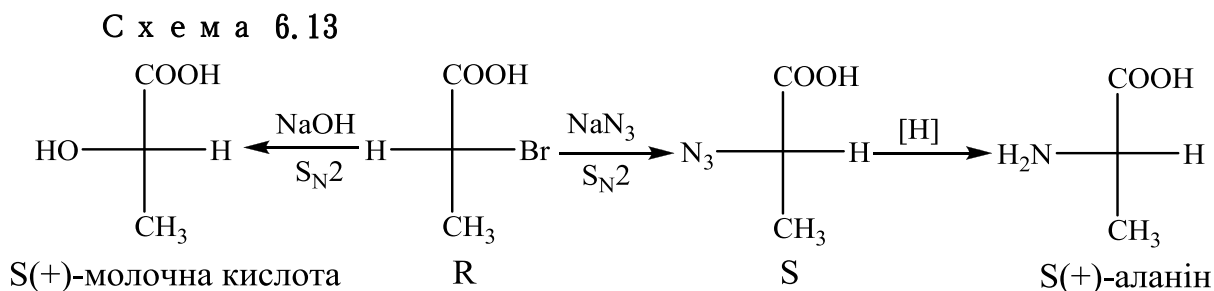


Аналіз результатів кореляції дає змогу стверджувати, що пра-вообертаючий гліцеринний альдегід має R-конфігурацію. У варіанті Б послідовність операцій при кореляції стандарту з хімічною індивідуальністю є іншою:



Суттєву допомогу під час проведення хімічних кореляцій може дати стереохімічний атлас.

Іноді проводять перетворення за участю хіральных центрів. Цей прийом можна застосувати для реакцій з відомими механізмами. Так, реакції S_N2 відбуваються з обертанням (конверсією) конфігурації реакційного центру. За допомогою послідовних реакцій (+)-молочна кислота була зкорельована з конфігурацією S(+)-аланіну:



6.2 Біохімічні методи

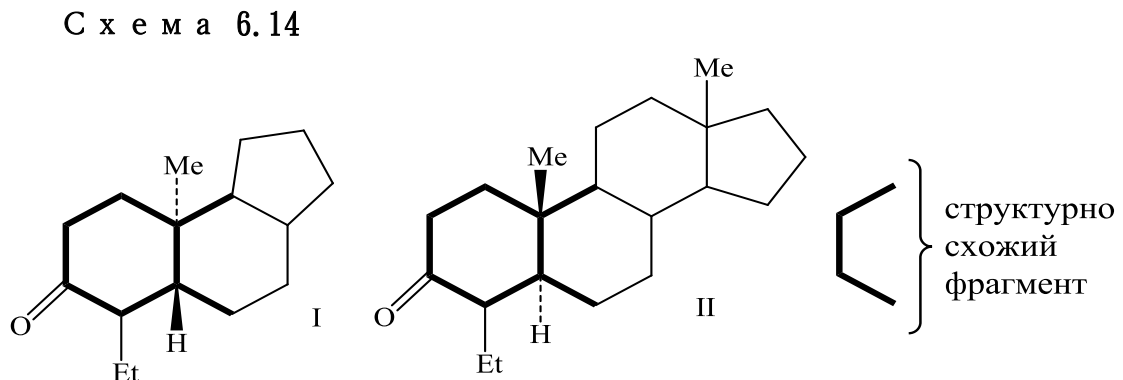
Конфігурацію гомологів можна визначити за знаком оптичного обертання. У гомологічних рядах обертання, як правило, змінюється поступово в одному напрямі, тому, якщо відома конфігурація достатньої кількості членів даного ряду, конфігурацію інших можна встановити екстраполяцією.

У ряду одного класу сполук, наприклад, амінокислот, певний фермент атакує молекули тільки однієї конфігурації. Якщо якийсь фермент атакує тільки S-амінокислоти, не торкаючись R-форми, і це експериментально доведено на ряді прикладів, то ще одна амінокислота, що зазнавала дії того ж ферменту, повинна належати до S-ряду.

6.3 Фізичні методи

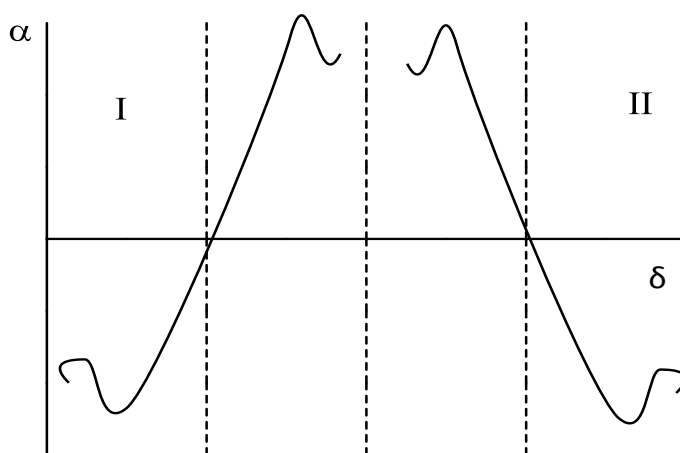
Можна використовувати майже будь-який фізичний метод. Частіше використовують хіроптичні методи (ДОО й КД) та спектроскопію ЯМР.

1. Найпростіший шлях використання **хіроптичних методів** для встановлення конфігурації – це порівняння параметрів ДОО та КД в серіях схожих сполук:



Під час визначення відносних конфігурацій сполук I і II (схема 6.14) експеримент показав, що знаки ефекту Коттона для I та II протилежні, але форма й інтенсивність спектральних кривих однакова:

С х е м а 6.15



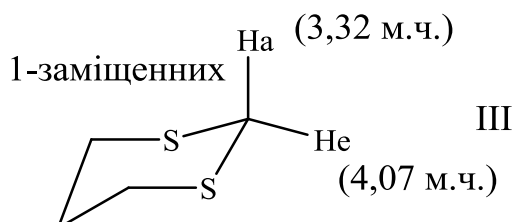
Тобто криві ДОО та КД дзеркально симетричні, тому I та II можна розглядати як квазіенантіомери у хіроптичному (але не в дійсно структурному) розумінні терміна.

2. У випадку сполук I та II (див. схему 6.14) УФ-поглинання зумовлено карбонільним хромофором, який є ахіральним, але наявність хірального оточення справляє збурюючу дію на електронний перехід групи $>C=O$, що дозволяє встановити відносну конфігурацію.

3. У процесі визначення відносної конфігурації методом ЯМР, як правило, використовують хімічні зсуви та константи спінової взаємодії.

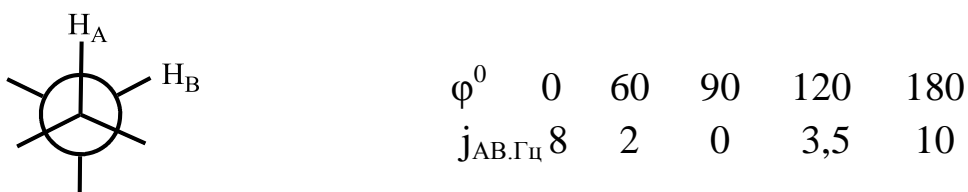
В 1,3-дитіані (III) хімічний зсув (δ) атома Н в екваторіальному положенні 2 (He) більше, ніж в аксіальному положенні 22 (Ha), що дозволяє встановити конфігурацію:

С х е м а 6.16



Константи J_{AB} (спінової взаємодії) віціальних протонів в етановому фрагменті корелюють з величинами ϕ конформацій:

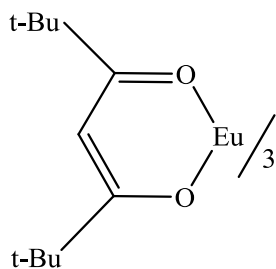
С х е м а 6.17



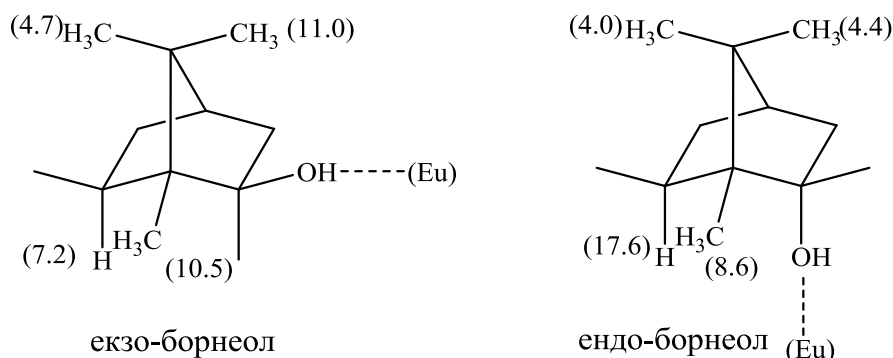
Це дозволяє визначити конфігурацію, але лише в рядах структурно споріднених сполук, тому що величина j залежить також і від природи замісника. Ще один спосіб базується на явищі зміни хімічних зсувів під впливом **лантанідних комплексів**, що називаються **зсуваючими реагентами**.

Відомо, що координаційні хелатні комплекси деяких парамагнітних лантанідів (наприклад, β -дикетонат європія IV) (схема 6.18) можуть збільшувати координаційне число до 8 за рахунок утворення нестійких асоціатів з полярними електронодонорними групами типу $>C=O$, OH , NH_2 та ін. Це веде до сильної зміни хімічних зсувів ядер, що близько розташовані до координуючого атома. Таким шляхом можна, наприклад, розрізнити екзо- та ендо-ізомери борнеолу:

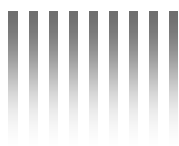
С х е м а 6.18



С х е м а 6.19



(δ) – індуковані δ (м.ч.) під впливом лантанідних зсуваючих реагентів.



6.4 Визначення абсолютної конфігурації за

Звичайний рентгеноструктурний аналіз не дозволяє відрізнити енантіомери. Існує декілька причин:

- 1) X-промені, а також потік електронів, ахіральні;
- 2) у випадку з легкими ядрами X-промені не поглинаються, а лише розсіюються, тому під час експерименту фаза розсіяного випромінювання не змінюється. Наприклад, молекула А–В – хіральна в одновірному просторі.

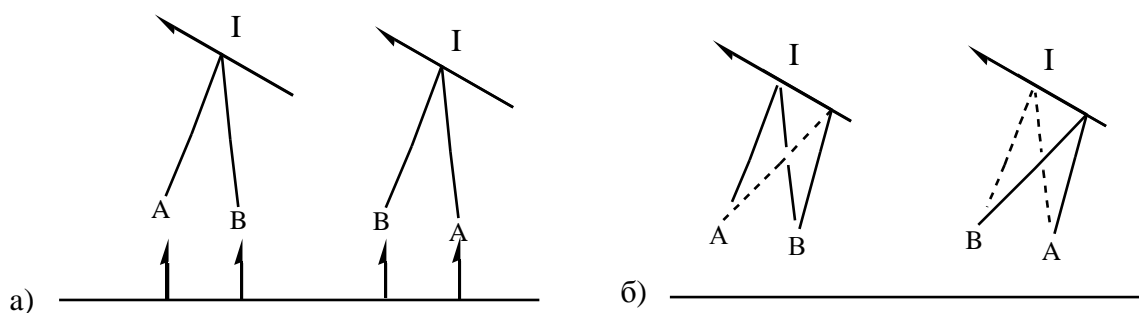


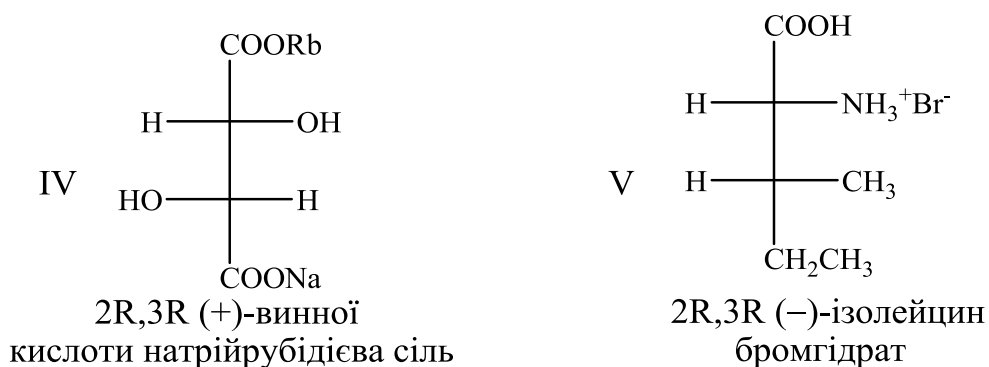
Рис. 6.1 – Встановлення абсолютної конфігурації методом дифракції X-променів: а) дифракція енантіомерів двовимірної молекули А–В за відсутності фазового зсуву; б) інтерференція від енантіомерів з фазовим зсувом на атомі А (хід променів без (—) фазового зсуву та з (---) фазовим зсувом)

Пучок променів, що падає на АВ (рис. 6.1), дифрагує, і промені інтерферують, утворюючи рефлекс І. Для ВА інтерференційна картина в точці І тотожна, бо різниця між відстанями АІ та ВІ залишається незмінною.

Щоб отримати різні інтерференційні картини від енантіомерів АВ та ВА, використовують фазовий зсув (вибіркове поглинання якимось з атомів X-променів), наприклад, на атомі А. Тоді відбитий промінь, який відстав за визначенням, оскільки $AI > BI$, відставав би ще більше, ініціюючи збільшення фазової різниці між обома інтерферуючими променями. Як наслідок, у енантіомера, де за визначенням $BI > AI$, завдяки фазовому зсуву на А, фазова різниця між обома променями зменшуватиметься. Таким чином, за наявності можли-

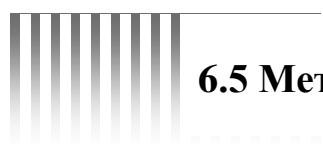
вості фазового зсуву інтерференційні картини під час опромінювання енантіомерів X-променями будуть різними, що дає можливість їх диференціювати. Щоб мати фазовий зсув у процесі відбиття від атома А (а не від В), необхідно використовувати рентгенівські промені, довжина яких близька до краю рентгенівського поглинання атома А. Дану схему експерименту вперше використав Байфут (1951р.) для визначення абсолютної конфігурації натрієвої солі (+)-винної кислоти та бромоводневої солі ізолейцину:

С х е м а 6.20



Для структурного аналізу солі IV в рентгенівській трубці було обрано анод з цирконію, K_α – випромінювання якого збігається з краєм кривої поглинання Rb. Для V добрано L_α – випромінювання урану, яке збігається з краєм абсорбції бромю. Таким чином, об'єктивно визначена конфігурація правообертаючої винної кислоти несподівано збігалася з дописуванням тривалий час на основі кореляцій з R(+)-гліцериновим альдегідом.

Наявність явища аномальної дифракції X-променів дає змогу визначати абсолютні конфігурації молекул, що містять важкі атоми, або такі, в яких подібні атоми можна ввести як спеціальні мітки.



6.5 Методи розділення енантіомерів

Операції поділу рацематів на енантіомери називаються **розщепленням**. Якщо хоча б один енантіомер удається виділити в чистому вигляді, то розщеплення називають **повним**. Якщо енантіомер має домішку другого енантіомеру, то розщеплення **часткове**.

Співвідношення експериментально спостережуваного питомого обертання речовини, що здобута шляхом розщеплення, до питомого обертання енантіомеру, називається **оптичною чистотою**(ρ).

$$\rho = \frac{[\alpha]_{\text{даного зразка}}}{[\alpha]_{\text{чистого енантіомеру}}} \cdot 100 \%,$$

де $[\alpha]_{\text{даного зразка}}$ – питома обертання речовини після розщеплення;

$[\alpha]_{\text{чистого енантіомеру}}$ – питома обертання чистого енантіомеру.

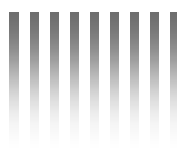
Тотожними поняттям оптичної чистоти є поняття **енантіомерної чистоти** чи **енантіомерного надлишку** (е.н.):

$$\text{е. н.} = \frac{E - E^*}{E + E^*} \cdot 100 \%,$$

де E – мольна частка енантіомеру, що знаходиться у надлишку;

E^* – мольна частка іншого енантіомеру.

Будь-який процес добування оптично активної речовини з оптично неактивного попередника, в тому числі й розщеплення рацемічних сумішей, називається **оптичною активацією**. Загальним принципом усіх процесів оптичної активації є створення в тій чи іншій формі діастереомерних взаємодій.



6.6 Розщеплення через діастереомери

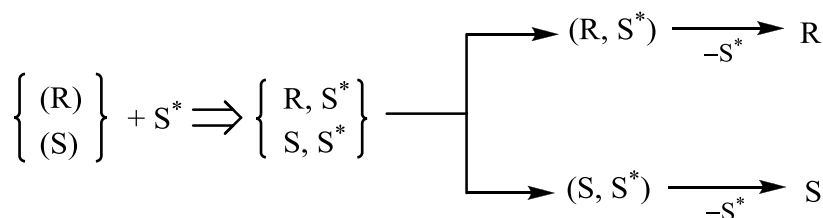
Цей метод дотепер використовувався найчастіше. Якщо рацемічна сполука має COOH-групу, то можна добути сіль з оптично активною основою. Якщо рацемат має NH₂-групу, то можна добути сіль з оптично активною кислотою.

Припустимо, що оптично активний реагент (наприклад, основа чи кислота) мають S-конфігурацію. Тоді солі, що утворюються, є сумішшю (R,S)- та (S,S)-діастереомерів. На відміну від енантіомерів, їх властивості вже відрізнятимуться (схема 6.21).

Для розділу діастереомерів, що відрізняються за властивостями, можна використовувати різні методи, але на практиці найчастіше застосовують кристалізацію, тобто використовують різницю розчинності двох діастереомерів. Сьогодні все частіше застосовують хроматографічні методи. На останній стадії з солі виділяють енантіомер.

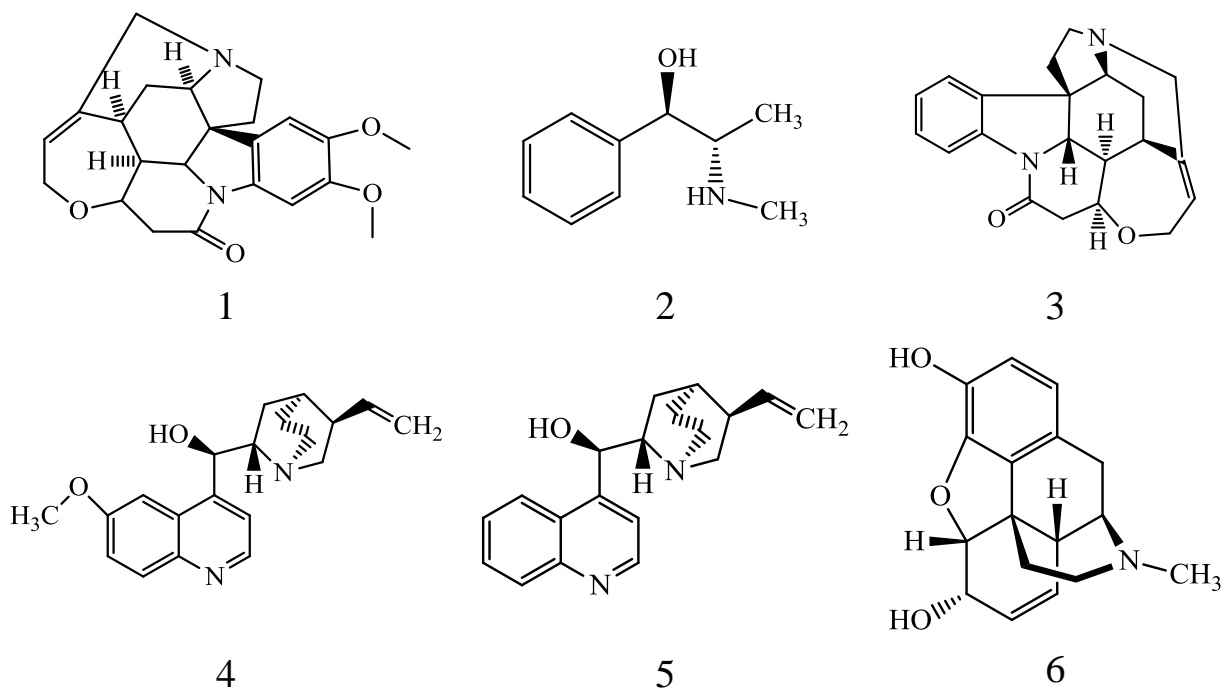
Добір реагенту для розділення даної рацемічної суміші відбувається виключно емпірично, тому що будь-яких теоретичних передумов для прогнозування різної розчинності діастереомерних солей не існує:

С х е м а 6.21



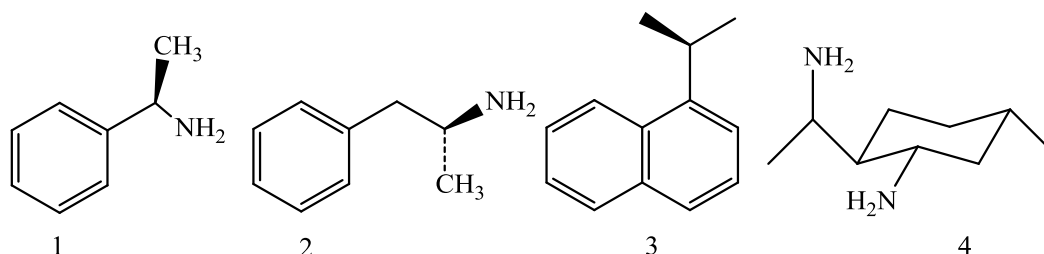
Для розділення рацемічних кислотних сполук застосовують природні оптично активні основи, що називаються алкалоїдами, наприклад: бруцин (1), ефедрін (2), стрихнін (3), хінін (4), цинхонін (5), морфін (6) та інші:

С х е м а 6.22



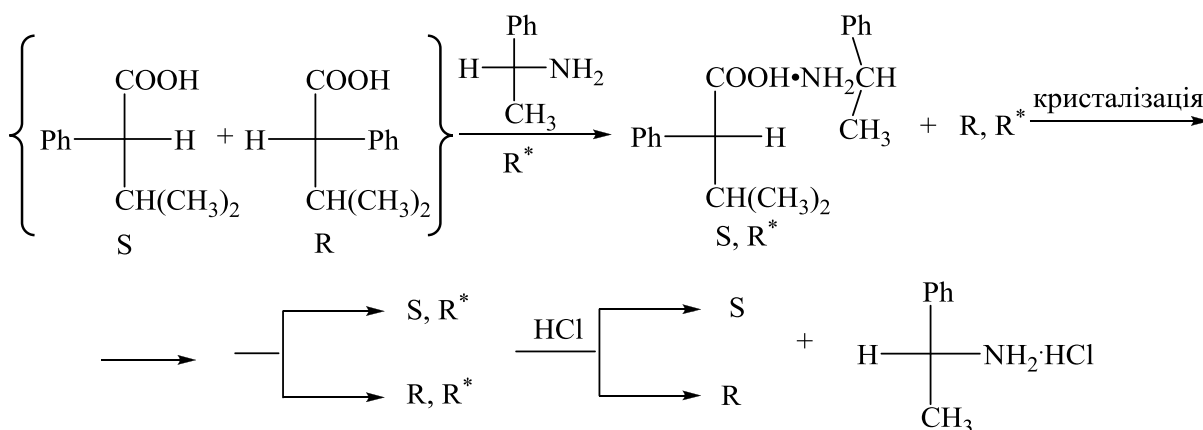
Після проведення розділу основи регенерують та використовують знову. Однак ці речовини дуже токсичні, тому їх замінюють синтетичними оптично активними амінами, наприклад, 1-фенілетиламіном (1), амфетаміном (2), 1-нафтилетиламіном (3), метиламіном (4) тощо:

С х е м а 6.23



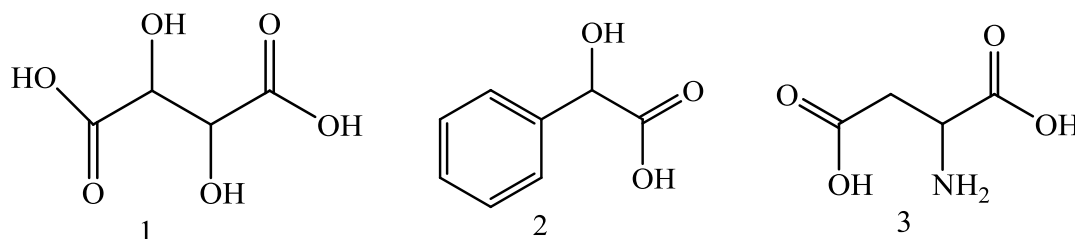
Таким шляхом розщеплюється рацемічна 3-метил-2-фенілбутанова кислота:

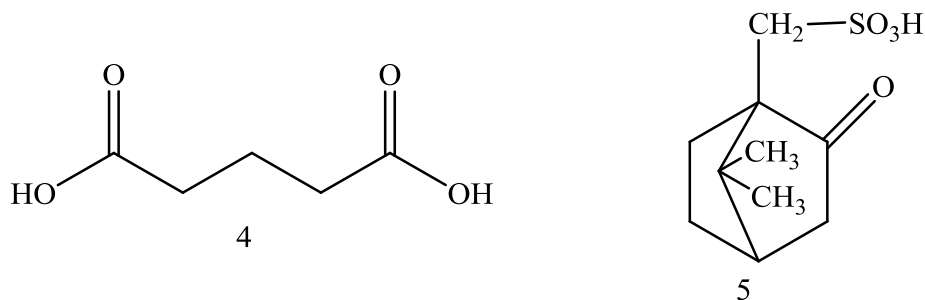
С х е м а 6.24



Для розділу рацемічних основних сполук застосовують оптично активні кислоти: винну – 1, мигдальну – 2, аспарагінову – 3, глутамінову – 4, камфорсульфонову – 5 та інші:

С х е м а 6.25

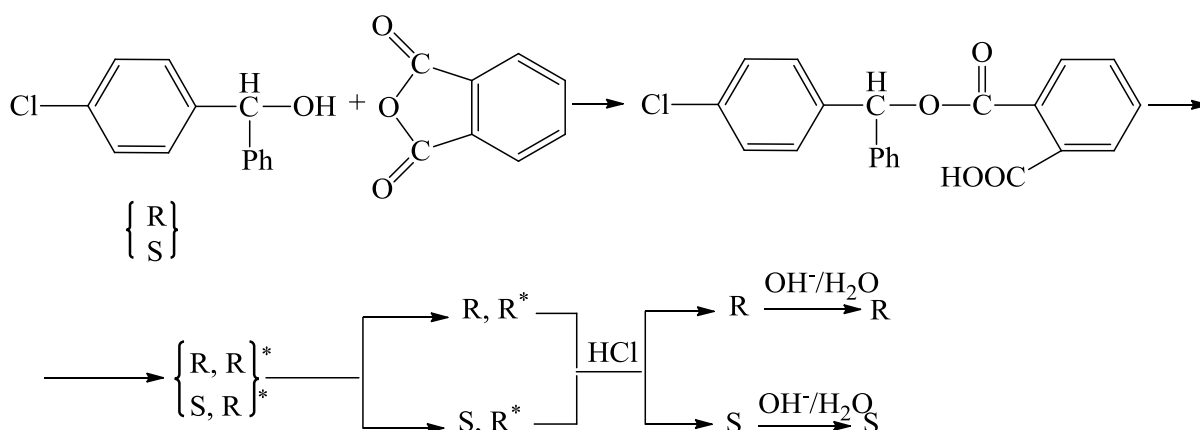




На жаль, різниця в розчинності енантіомерів найчастіше мала. Для здійснення повного розділу під час однієї операції доводиться проводити багатократну кристалізацію, що робить розділ довготривалим, трудомістким процесом.

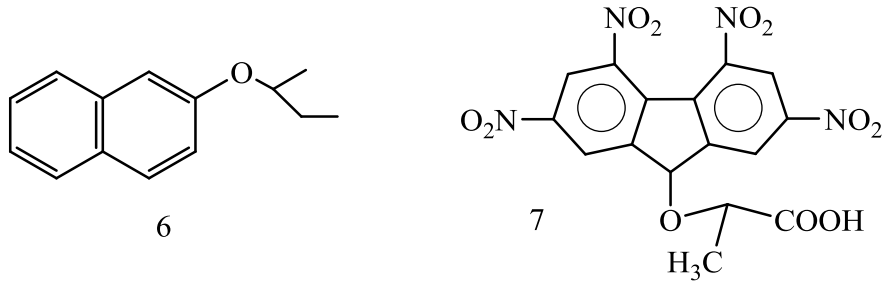
Якщо молекула не має кислотної чи основної групи, то її можна спочатку ввести в молекулу а потім, після розділу на енантіомери, зняти:

С х е м а 6.26



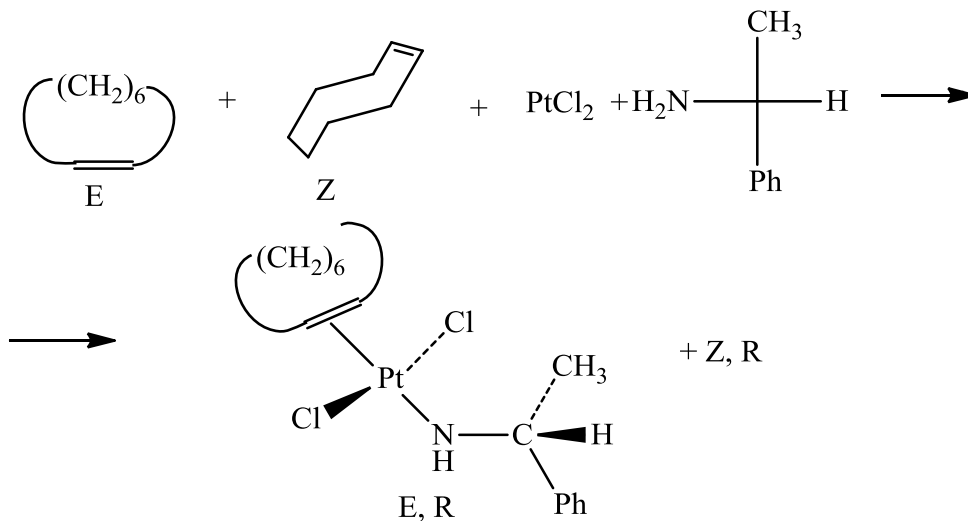
Діастереомери можуть утворюватися не лише в результаті взаємодій кислот та основ Бренстеда, але і в реакціях, у яких взаємодіють кислоти та основи Л'юїса. Так, під час розщеплення ароматичних сполук, до складу яких не надходять ані кислотні, ані основні групи, наприклад, у хіральных нафтилових ефірах – 6, можна використати їх здатність утворювати π-комплекси з нітрофлуореном (схема 6.27). З цією метою використовують реагент – 7, в якому електроноакцепторна тетранітрофлуореноксильна група надає йому здатність до комплексоутворення з електронодонорними ароматичними ядрами, а фрагмент енантіомерної молочної кислоти забезпечує реагенту в цілому оптичну активність:

С х е м а 6.27



Інший приклад – розщеплення транс-циклооктену шляхом утворення комплексу з сіллю Pt^{2+} (кислота Льюїса), в якій є молекула з іншим лігандом – (R)- α -фенілетиламіну:

С х е м а 6.28



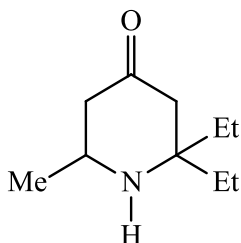
6.7 Хроматографічне розщеплення

Якщо рацемічну суміш хроматографувати на колонці, що заповнена хіральними речовинами, то енантіомери повинні проходити з різними швидкостями, тому їх можна розділити. Таким шляхом мигдальну кислоту розділяють на колонці, яка заповнена крохмалем. Можна використовувати паперову, колонкову, газову та рідинну хроматографію.

6.8 Механічне розщеплення

У випадку рацемічної натрійамонієвої солі винної кислоти енантіомери при температурі нижче, ніж 27 °С (температура дуже важлива) кристалізуються окремо: в одному кристалі збирається (+)-ізомер, а в іншому(-)-ізомер. Такі кристали відрізняються один від одного дзеркальністю форми. Їх розділяють за допомогою пінцета та мікроскопа. Саме таким шляхом Л. Пастер в 1848 р. уперше довів, що рацемічна винна кислота насправді – це суміш (+) та (-)-ізомерів. Але така кристалізація притаманна лише деяким речовинам, наприклад, можлива для гептагеліцену. Один з енантіомерів цієї сполуки, що має надзвичайно високе оптичне обертання ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6200^\circ$), самодовільно викрис-талізовується з бензолу. При аналогічному розщепленні 5-метил-3,3-диетил-2,4-піперидиндіона було взято 20 кг рацемата та після 400 перекристалізацій було отримано 3 г оптично чистого правообертаючого ізомеру (схема 6.29):

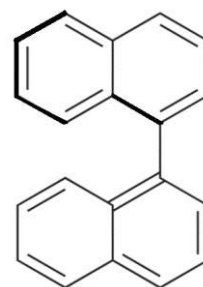
С х е м а 6.29



У процесі нагрівання рацематів при 76–150 °С відбувається фазова зміна з утворенням ліво- та правообертаючих кристалів.

Однією з небагатьох сполук, що можна розділити пінцетом за методом Пастера, є 1,1'-динафтил (схема 6.30):

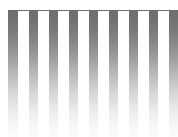
С х е м а 6.30



6.9 Ферментативне (ензимне) розщеплення

Для отримання оптично активних речовин з рацематів використовують ферменти, що мають високу стереоспецифічну дію. Найбільшого значення цей метод набув для стереоспецифічного

гідролізу N-ацетиламінокислот. Під впливом ферменту ацилази на рацемічну N-ацетиламінокислоту L-ізомер гідролізується у 1 000 разів швидше за D-ізомер. Після закінчення ферментативної реакції можна легко розділити L-ацетиламінокислоту і D-ацетиламінокислоту.



6.10 Встановлення оптичної чистоти

У більшості випадків під час розщеплення рацематів добувають суміш енантіомерів, що не має 100 % оптичної чистоти. Для встановлення вмісту в продуктах розщеплення того чи іншого енантіомеру застосовують фактично ті самі методи, що й для розщеплення, з різницею у тому, що в даному випадку діастереомерні комплекси, що утворюються, не розділяють, а тим чи іншим способом визначають концентрацію певного діастереомеру. Відносні концентрації діастереомерів можна визначити різними способами, наприклад, за допомогою газорідинної хроматографії або ЯМР-спектроскопії та ін.

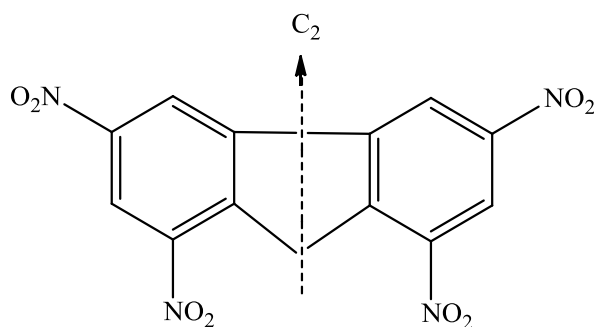
ТОПІЗМ

Термін «топізм» (грецьк. *τοπος* – місце) належить до тієї форми аналізу, при якій порівнюється взаємне розміщення лігандів відносно «особливих точок» молекули.

7.1 Топізм лігандів

Ідентичними групами називаються фрагменти молекул, що мають однаковий склад, будову і конфігурацію. Ідентичні групи можуть займати однакові чи різні положення. Наприклад, у молекулі 1,3,6,8-тетранітрофлуорену ідентичні всі чотири нітрогрупи, але однакові положення займають попарно групи в положеннях 1,8 і 3,6:

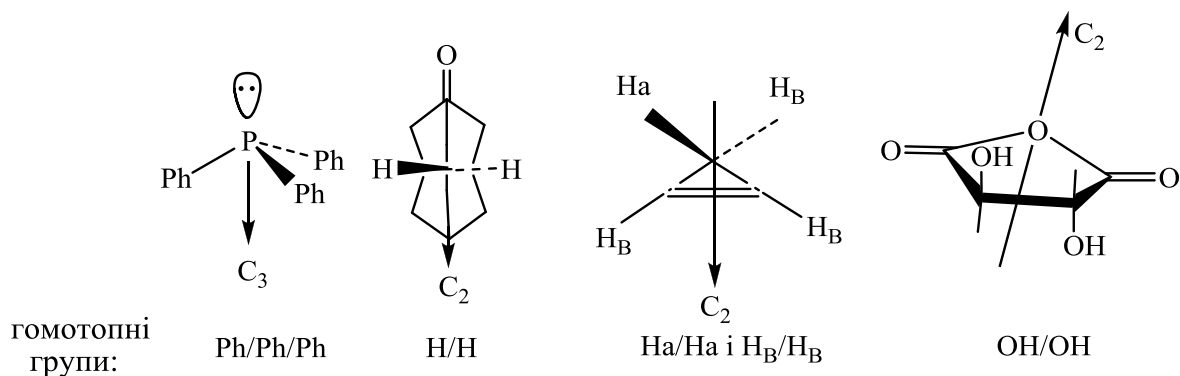
С х е м а 7.1



Групи, що займають однакові положення, називаються **гомотопними (еквівалентними)**; вони переходять одна в іншу під час повороту молекули навколо її осі обертання C_n ($n \neq 1$ і $n \neq \infty$).

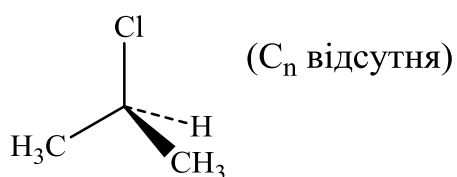
У молекулі 1,3,6,8-тетранітрофлуорену $C_n = C_{20}$. Нижче наведені інші приклади гомотопних груп:

С х е м а 7.2



Метильні групи в ізопропілхлориді не гомотопні, тому що молекула не має осі обертання порядку вище одиниці:

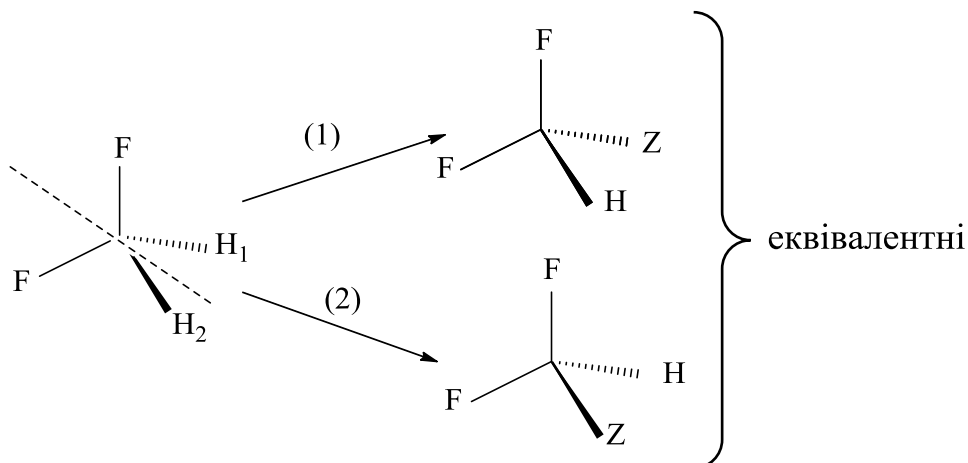
С х е м а 7.3



Щоб перевірити, еквівалентні атоми чи групи, їх умовно заміняють на будь-які інші атоми чи групи.

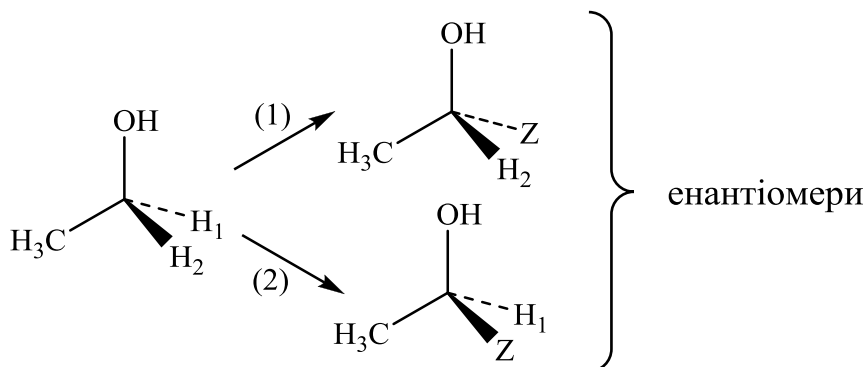
Якщо в результаті заміни нові молекули будуть ідентичні, то у вихідних молекулах атоми були еквівалентні. Наприклад, у дифторметані атоми H_1 і H_2 гомотопні, оскільки під час заміни H_1 чи H_2 на будь-яку групу Z утворюються ідентичні молекули:

С х е м а 7.4



Навпаки, при заміні різних атомів водню CH_2 -групи в етанолі на групу Z виходять енантіомери:

С х е м а 7.5

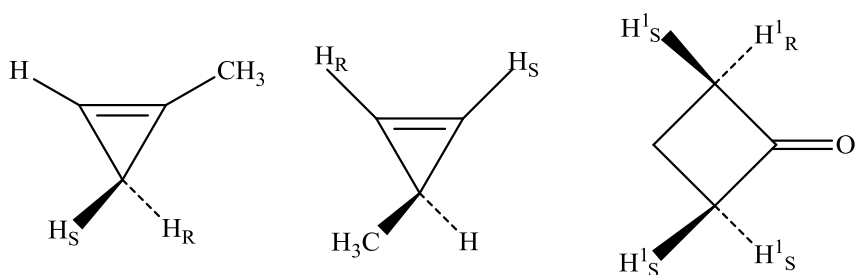


Отже, атоми H_1 і H_2 не гомотопні. Атоми чи групи, що дають при заміщенні третьою групою енантіомери, називаються **енантіотопними**.

З погляду симетрії енантіотопними називаються групи, що переходять одна в іншу шляхом відображення в дзеркальній площині чи у процесі операції симетрії S_n (дзеркально-поворотна вісь). Оскільки $\sigma \equiv S_1$, енантіотопні групи можуть бути присутні тільки в ахіральних молекулах.

Нижче наведені приклади сполук, що містять енантіотопні атоми водню, що умовно позначені символами H_S і H_R (тобто «лівий» і «правий»):

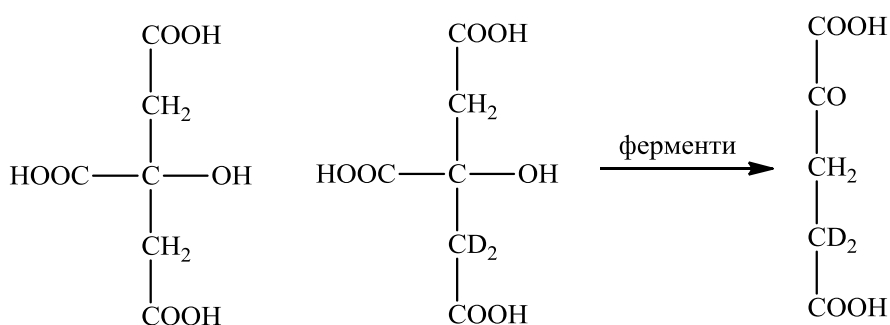
С х е м а 7.6



Енантіотопні групи не можна відрізнити одну від одної в ахіральних умовах. Не допоможе ні застосування фізичних методів (ГЧ, ЯМР-спектроскопія), ні проведення хімічної реакції з ахіральним реагентом. Тільки в умовах, що забезпечують появу розходження між правими і лівими молекулами, енантіотопні групи стають помітними. Для цього потрібно створити можливість взаємодії субстрату, що має енантіотопні групи з будь-якою хіральною, обов'язково нерацемічною частинкою, наприклад, з нерацемічним хіральним реагентом чи нерацемічним хіральним каталізатором.

Наприклад, метиленові групи, що містяться у складі лимонної кислоти енантіотопні. Якщо в одну з них увести ізотопну мітку, а потім провести ферментативне перетворення в 2-кетоглутарову кислоту, то виявляється, що з двох метиленових груп, які були у вихідній молекулі, окислюється тільки та, що не містила дейтерієвої позначки:

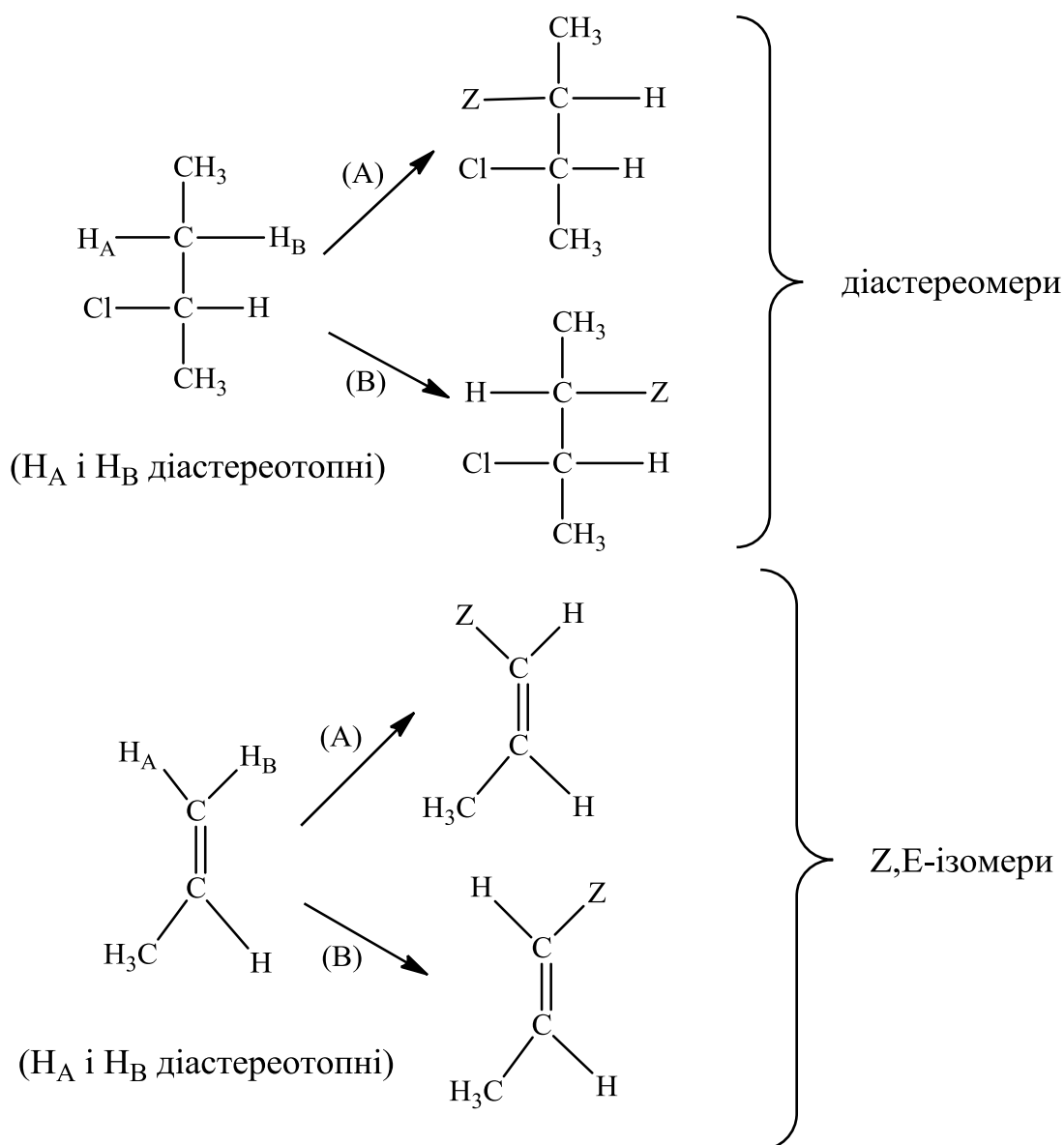
С х е м а 7.7



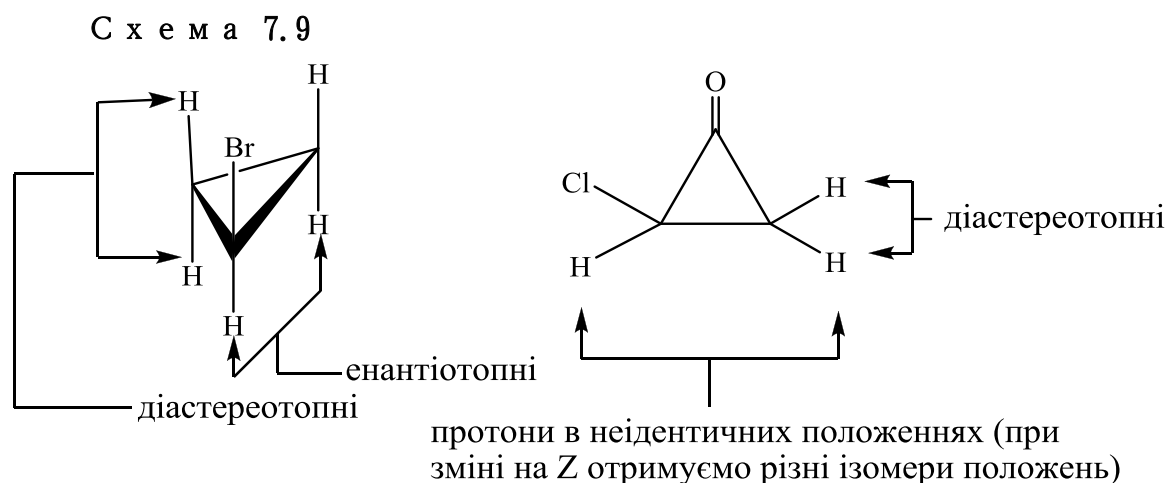
Ця реакція виключно важлива в біохімії; вона входить у метаболічний цикл лимонної кислоти (цикл Кребса). Причина вибірковості окислювання метиленових груп полягає в тому, що енантіотопні групи в хіральному оточенні стають діастереотопними.

Діастереотопними називаються атоми чи групи, які розташовані в молекулі так, що послідовна заміна кожної з них групою Z веде до одержання діастереомерів (чи Z- і E-ізомерів у випадку алкенів):

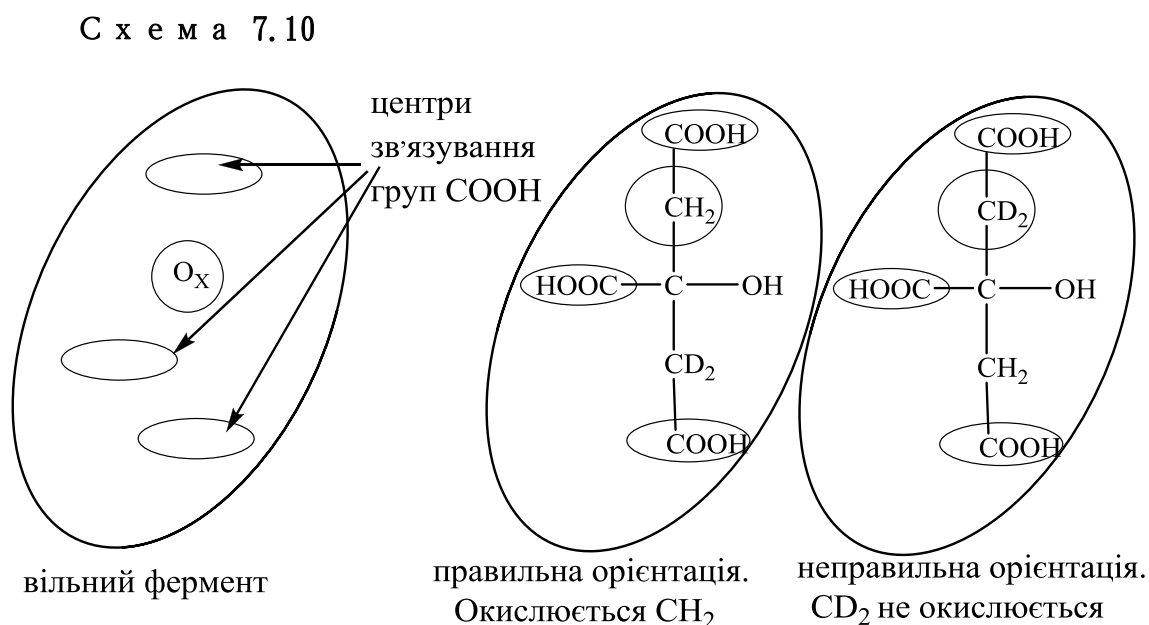
С х е м а 7.8



Діастереотопні групи не зв'язані між собою ніякими елементами симетрії. На схемі 7.9 наведені приклади сполук, що містять діастереотопні протони:



У процесі ферментативного окислювання лимонної кислоти (див. схему 7.7) поверхня ферменту, що взаємодіє із субстратом, створює хіральне оточення субстрату і знищує елементи симетрії, які були у вільній молекулі субстрату. Комплекс субстрат–фермент стає діастереотопним. При цьому активний центр (схема 7.10), позначений символом O_x відповідає за окислювання за умови, що молекула субстрату попередньо була правильно орієнтована під час її іммобілізації на поверхні ферменту. Правильна орієнтація можлива лише в тому випадку, якщо між поверхнею ферменту і молекулою лимонної кислоти, що містить енантіотопні групи, здійснюється «трьохточковий контакт» трьома групами $COOH$. Це пояснюється наступною схемою:

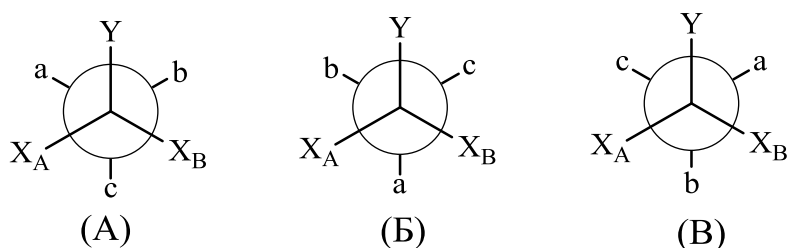


Діастереотопні групи з ахіральними реагентами взаємодіють з різними швидкостями. Іншою важливою особливістю є розходження в спектрах ЯМР, у яких діастереотопні протони повинні давати різні сигнали, що розщеплені за рахунок спин-спінової взаємодії один з одним. Це різко відрізняє їх від енантіотопних атомів водню, що нерозрізнені в ЯМР-спектрах за винятком тих випадків, коли використовуються хіральні розчинники. Однак на практиці сигнали діастереотопних протонів часто бувають нерозрізненими, тому, що вони дуже близько розташовані один до одного. Щоб їх розрізнити, застосовують лантаноїдні реагенти, змінюють концентрацію чи добирають розчинник.

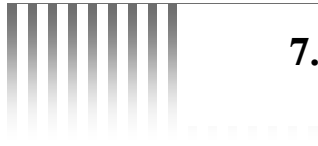
У сполуках типу X_2CYZ групи X енантіотопні, якщо Y , і Z ахіральні, але діастереотопні, якщо Y чи Z хіральні.

Якщо група Z хіральна, наприклад, $Z = Cabc$, де a, b, c – різні замісники, тоді можуть існувати три ротамери A, B та B , у яких найближче оточення ідентичних груп X_A і X_B неоднакове:

С х е м а 7.11



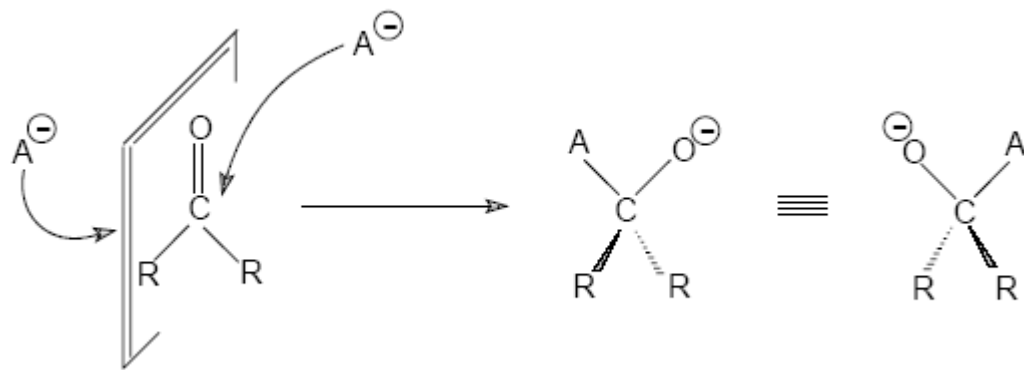
У ротамері A група X_A зближена з a та c , а група X_B – із групами b й c . У ротамері B X_A зближена з a та b , а X_B – з a й c . У ротамері B до групи X_A ближче групи b і c , а до групи X_B – групи a та b . Таким чином, у кожному ротамері групи X_A і X_B нееквівалентні. Більш того, можна показати, що з усіх можливих переходів між ротамерами A, B і B , тобто в процесі внутрішнього обертання, ніколи не може бути конформації, у якій X_A має аналогічне X_B оточення. Навіть в умовах швидкого внутрішнього обертання, коли відбувається усереднення індивідуального структурного оточення окремо груп X_A і X_B у часі, справжнього усереднення у процесі порівняння цих груп між собою в зазначений момент часу відбуватися не може. У цьому виявляється справжня нееквівалентність діастереотопних груп.



7.2 Топізм поверхонь

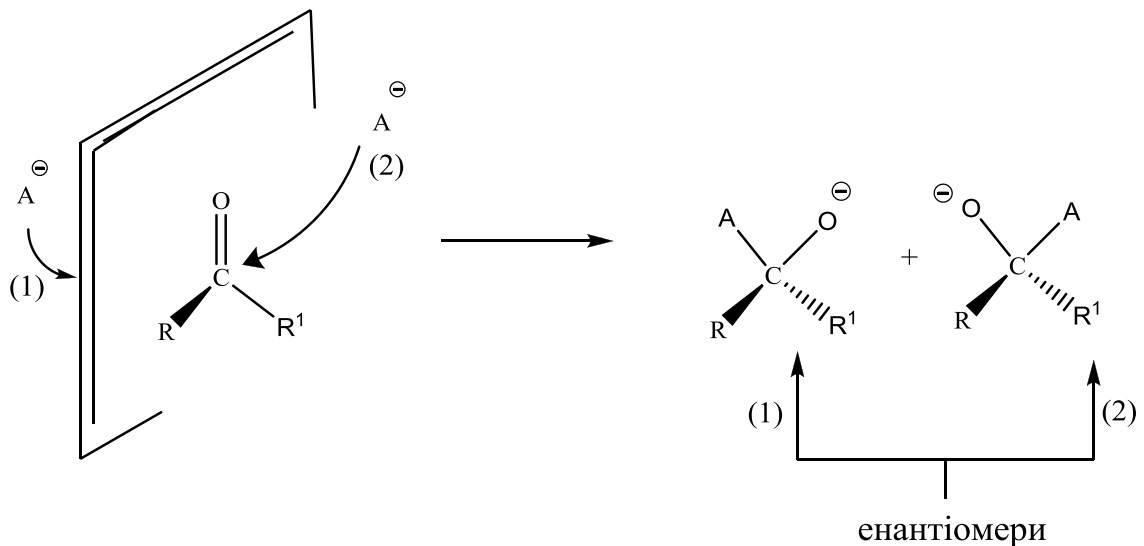
Аналогічно до енантіотопних чи діастереотопних атомів і груп в тригональних молекулах розрізняють **гомотопні, енантіотопні чи діастереотопні поверхні**. Розглянемо молекулу формальдегіду чи ацетону. Атака ахіральним реагентом A^- карбонільного вуглецю вестиме до одного і того ж продукту. Таким чином, дві поверхні (два боки площини карбонільної групи) **еквівалентні (гомотопні)**:

С х е м а 7.12



У бутаноні чи ацетальдегіді атака ахіральним реагентом з одного боку поверхні вестиме до перехідного стану і продукту, які є енантіомерами перехідного стану і продукту, що утвориться під час атаки з іншого боку поверхні вихідної молекули:

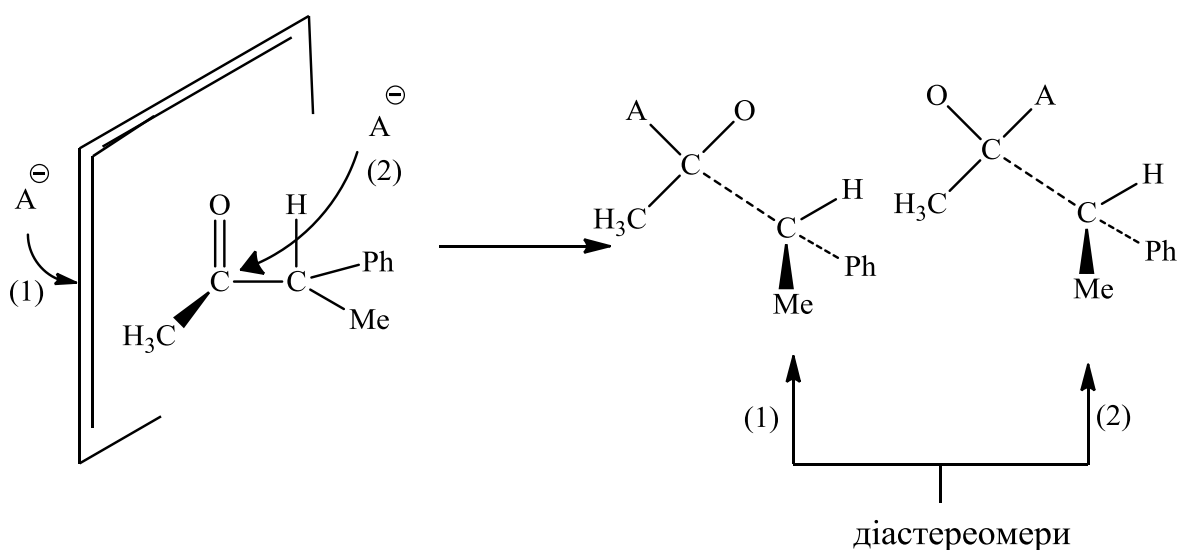
С х е м а 7.13



Такі поверхні називають **енантіотопними**. Оскільки у випадку, коли вихідні речовини і середовище оптично неактивні, створити оптично активний продукт неможливо, у розглянутому випадку утвориться рацемічна суміш енантіомерів. Однак у процесі атаки енантіотопної поверхні хіральним оптично активним реагентом утворюються діастереомери, до того ж не в рівних кількостях. Дві енантіомерні поверхні молекули зв'язані між собою операцією симетрії – відображенням у дзеркальній площини.

Якщо ж дві поверхні не можна зв'язати ніякими операціями симетрії (крім ідентичності), то такі поверхні називаються **діастереотопними**. Наприклад, у наступному кетоні дві поверхні діастереотопні, і в результаті взаємодії утворюються діастереомери.

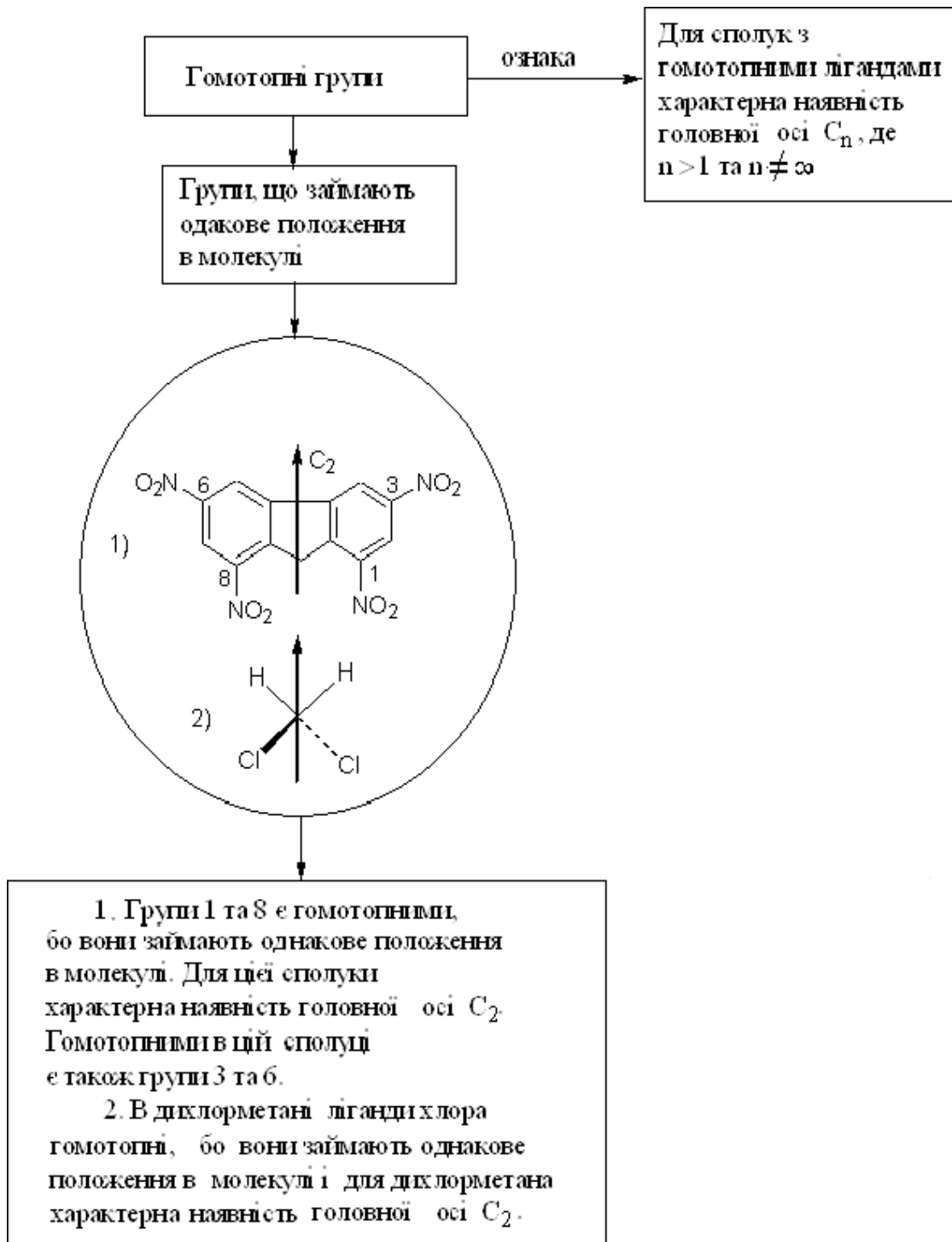
С х е м а 7.14

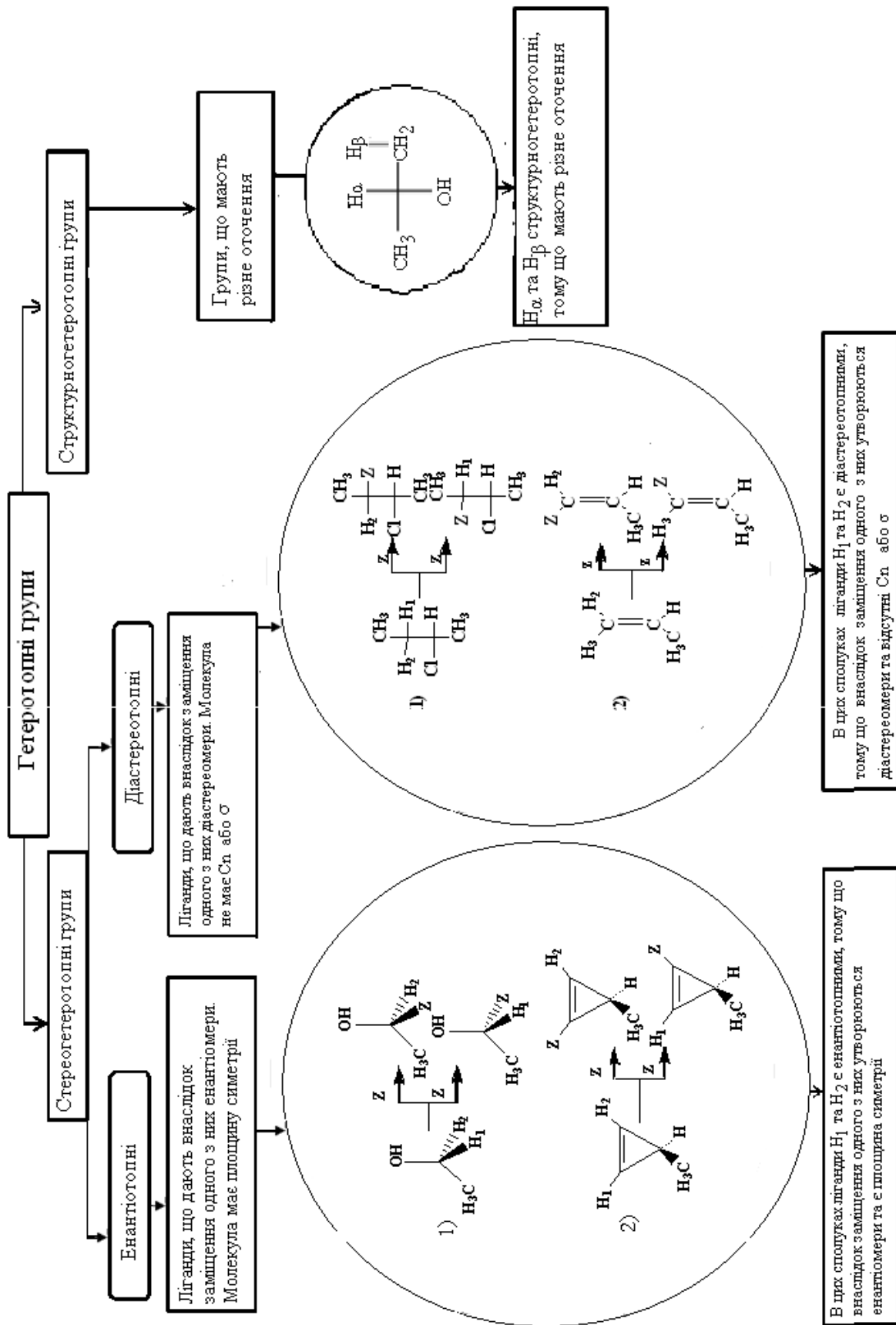


Будь-які діастереотопні молекулярні поверхні взаємодіють диференційовано з будь-яким типом реагентів, оскільки реагент, підходячи до різних боків поверхні, має різний вплив.

7.3 Завдання для самостійної роботи

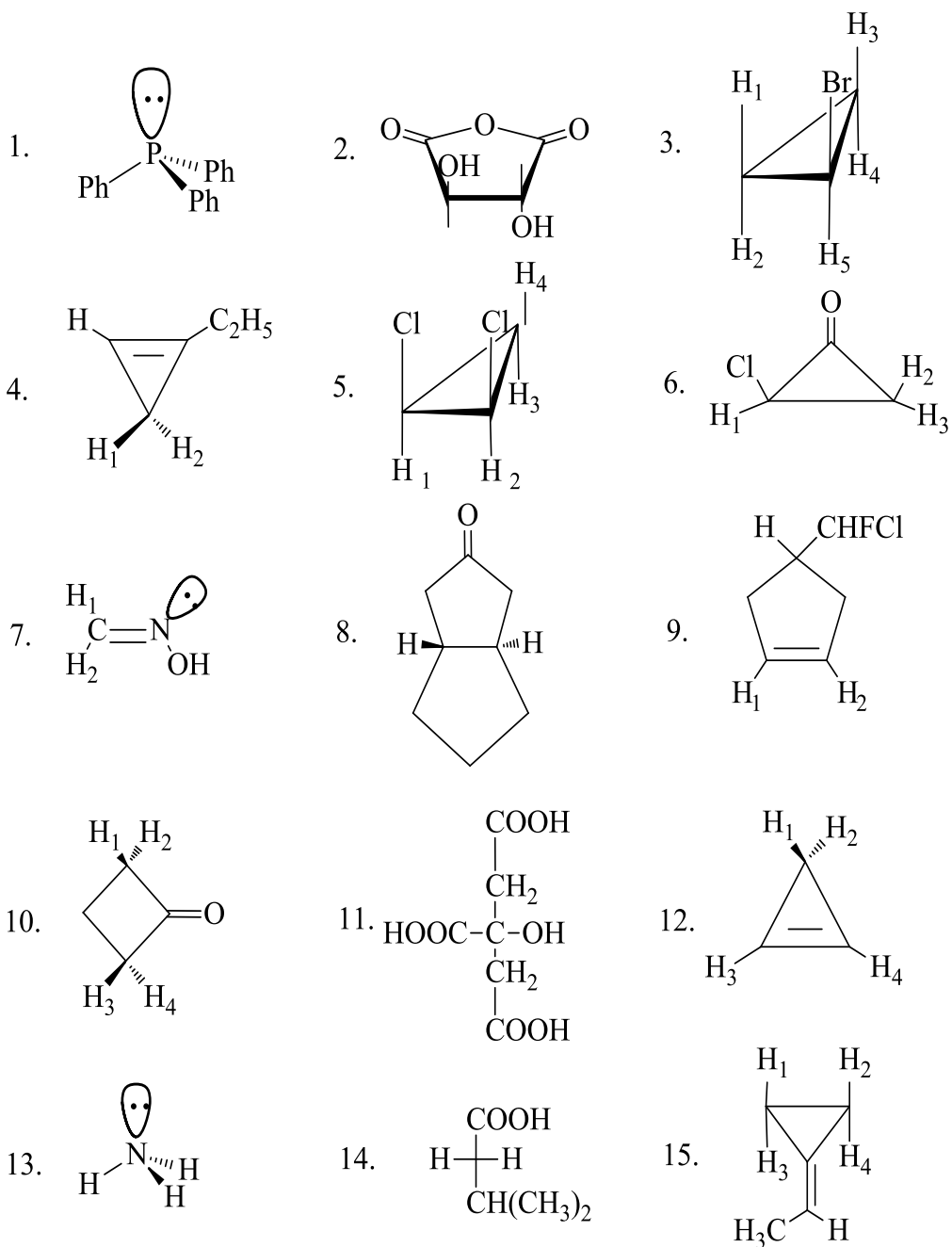
Класифікація лігандів





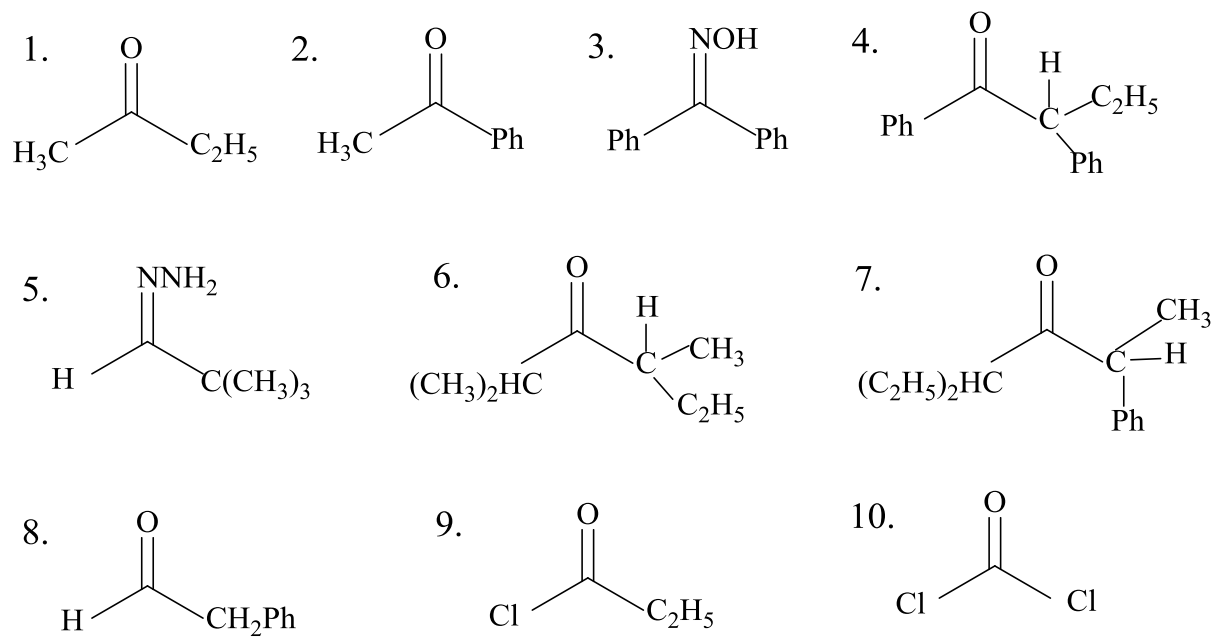
7.3.1 Встановлення топізму лігандів

Для молекул 1–15 встановити топізм лігандів:



7.3.2 Встановлення топізму поверхонь

Для молекул 1–10 встановити топізм поверхонь:



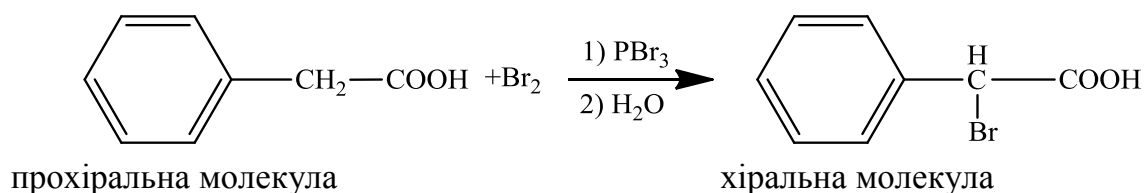
АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ

Асиметричним синтезом називають реакції, в яких одного з двох енантіомерів хірального продукту утворюється більше, ніж іншого.

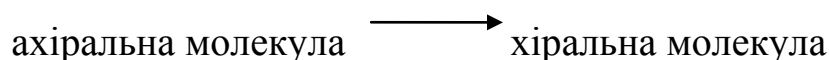
В асиметричному синтезі ключовою є стадія, в якій **прохіральний реагент** перетворюється в **хіральний продукт**. **Прохіральними** називаються молекули, що здатні перетворюватися в хіральні молекули шляхом «однокрокового» перетворення структури.

Наприклад:

С х е м а 8.1

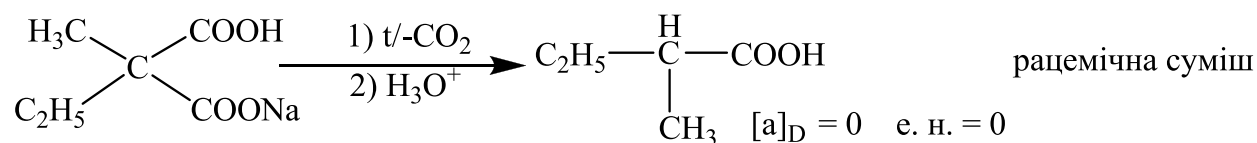


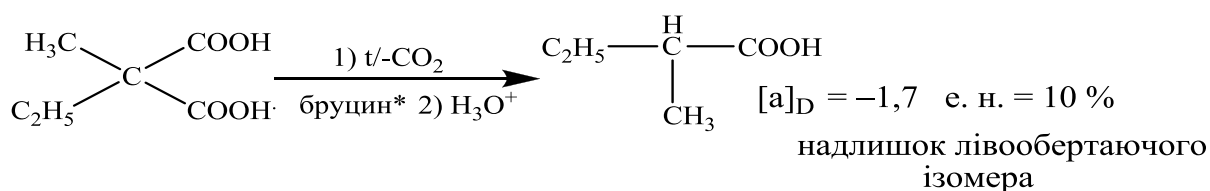
У цій реакції R- та S-ізомери утворюються чітко в однаковій кількості (е. н. = 0), тому реакцію не можна назвати асиметричним синтезом, хоча є стадія:



Щоб енантіомерний надлишок був > 0 , необхідно, щоб в процесі реакції обов'язково виникли **діастереомерні відносини** між хіральним елементом, що з'являється (наприклад, центр хіральності) та іншим хіральним елементом, який спеціально вводиться в реакційну систему:

С х е м а 8.2

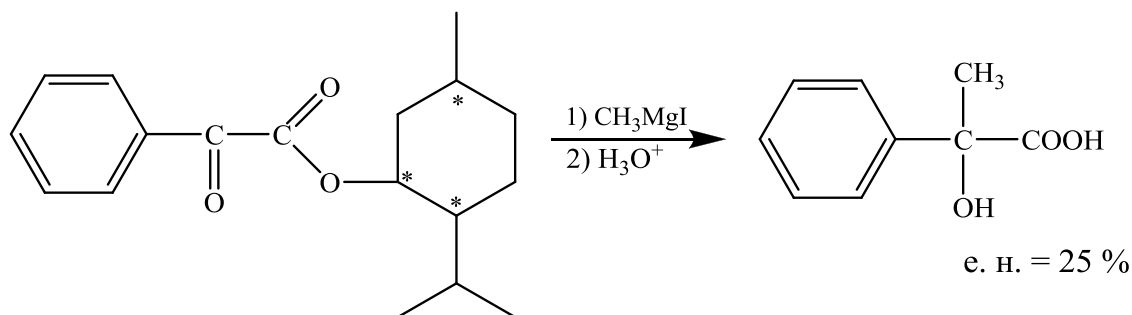




Реакція декарбоксілювання бруцинової солі була першим прикладом асиметричного синтезу (В. Марквальд, 1904). Другим хіральним елементом в цій реакції є асиметричний центр в молекулі бруцина.

У тому ж 1904 році А. Маккензі здійснив асиметричний синтез, в якому вихідним реагентом був (–)-ментиловий ефір фенілгліоксилової кислоти:

С х е м а 8.3



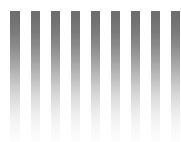
Другим хіральним елементом є хіральний центр в ментиловій групі.

Необхідність наявності другого хірального елемента в тому, що «ліве» буде більш переважним, ніж «праве» (чи навпаки) лише тоді, коли є другий елемент, що теж може бути «лівим» чи «правим», і саме тому «розпізнає» енергетичну різницю між підходом реагенту (CH₃MgI) зліва чи справа та сприяє найвигіднішій орієнтації.

Стереохімічний результат реакції залежить не від симетрії одного лише реагенту, а від повної симетрії реагуючої системи. Тому під час проведення асиметричного синтезу використовуються

- хіральні субстрати, що мають прохіральні групи;
- хіральні реагенти (наприклад, хіральні гідриди при гідруванні кратних зв'язків);
- хіральні каталізатори;
- хіральні розчинники.

Стереоселективність (енантіомерний надлишок) асиметричного синтезу коливається у широких межах, досягаючи 98 % під час використання деяких хіральних каталізаторів, а в ферментативних реакціях – 100 %. Реакції, що мають селективність 100 %, називаються **стереоспецифічними**.



8.1 Синтези на основі карбонільних сполук

Одним з найпоширеніших шляхів асиметричного синтезу є утворення хіральних спиртів в результаті приєднання до $=C=O$ групи.

Для здійснення асиметричного синтезу з прохіральними енантіотопними карбонільними сполуками реакцію проводять з хіральним реагентом, хіральним каталізатором чи в хіральному середовищі.

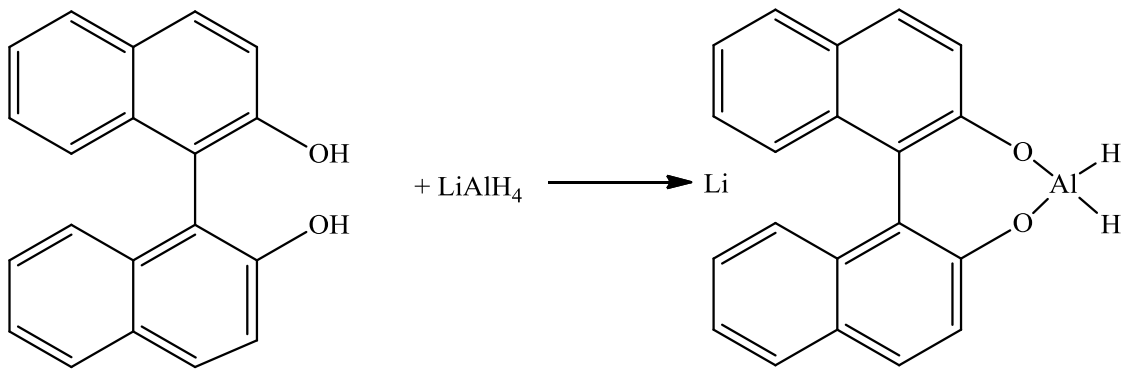
У випадку діастереотопних карбонільних сполук хіральний реагент, каталізатор чи розчинник не потрібні, тому що необхідний елемент хіральності вже є у вихідній молекулі. Асиметричний синтез з гомотопними карбонільними сполуками ($H_2C=O$, $(H_3C)_2CO$, Ph_2CO) провести неможливо через високу симетрію карбонільних сполук.

Для асиметричного синтезу спиртів з карбонільних сполук використовують відновлення карбонільної групи комплексними гідрідами алюмінію, $LiAlH_4$, $NaBH_4$ або реакцію приєднання $RMe + R'R''C=O$.

8.1.1 Асиметричне відновлення карбонільних груп

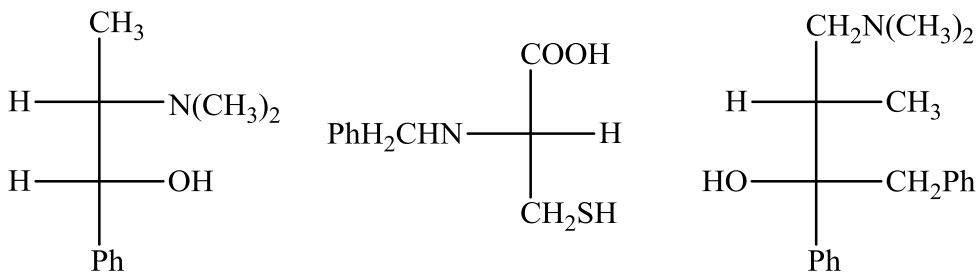
Карбонільну сполуку з енантіотопною поверхнею вводять в реакцію з оптично активним реагентом. Хіральні гідріди добувають з різних оптично активних молекул, що мають групи, які здатні до координації з В чи Al з утворенням конформаційно жорстких комплексів. Наприклад:

С х е м а 8.4



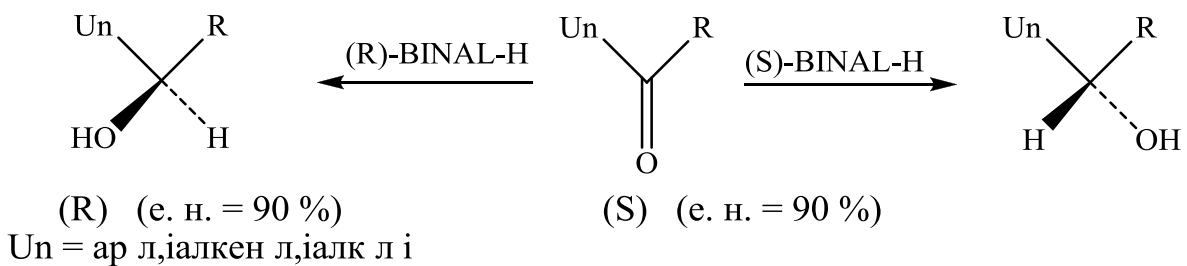
Хіральні гідриди добувають з хіральних сполук, наприклад:

С х е м а 8.5



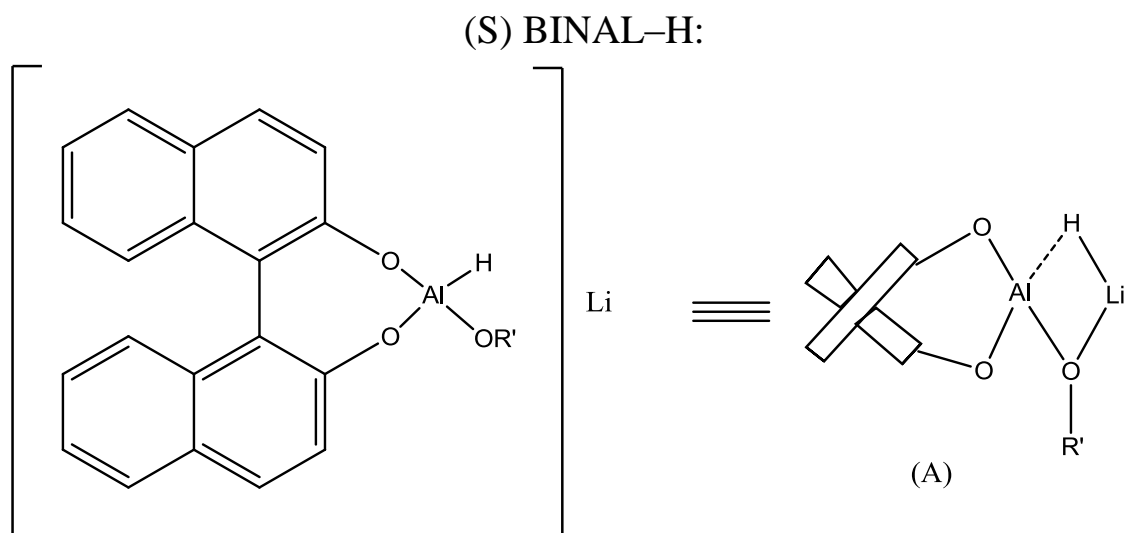
Оптично активний гідрид в реакції з енантіотопними карбонільними сполуками «розрізняє» різні боки площини $\text{C}=\text{O}$ групи за рахунок просторових та електронних взаємодій. Наприклад: BINAL–H – комплексний гідрид алюмінію:

С х е м а 8.6

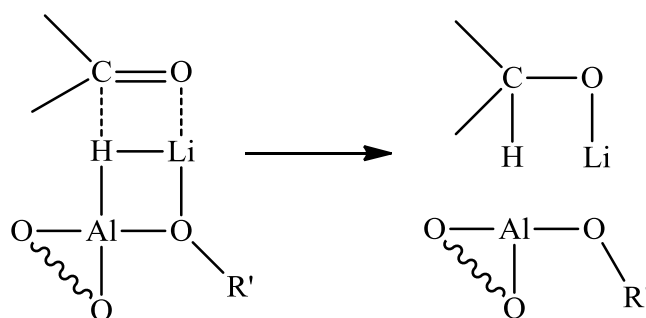


Припускається, що BINAL–H реагує у формі (A), в якій є Li–місток.

Механізм відновлення наведено на схемі 8.7:



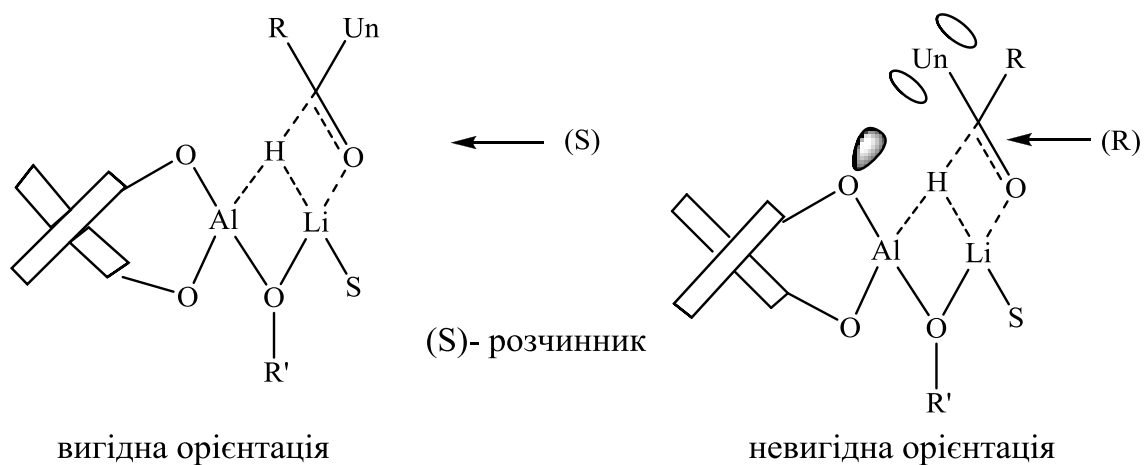
С х е м а 8.7



Реакція йде через циклічний перехідний стан.

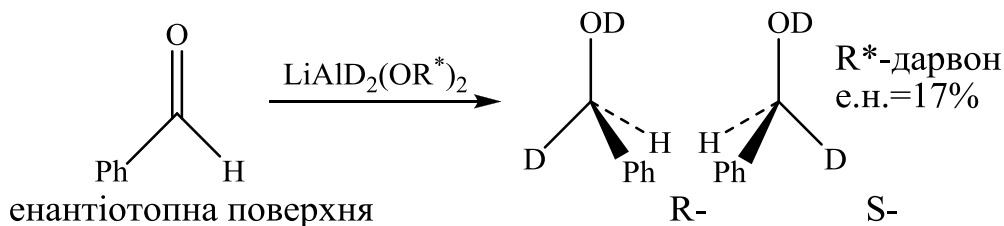
Причиною енантіоселективності є n, π -взаємодія (відштовхування), що виникає під час зближення атома O з ненасиченою групою навіть при об'ємних R'.

С х е м а 8.8



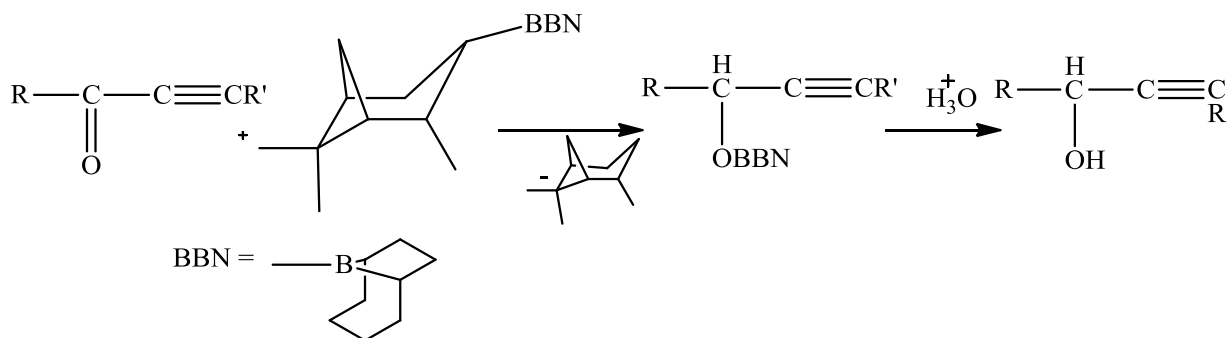
Інший приклад:

С х е м а 8.9



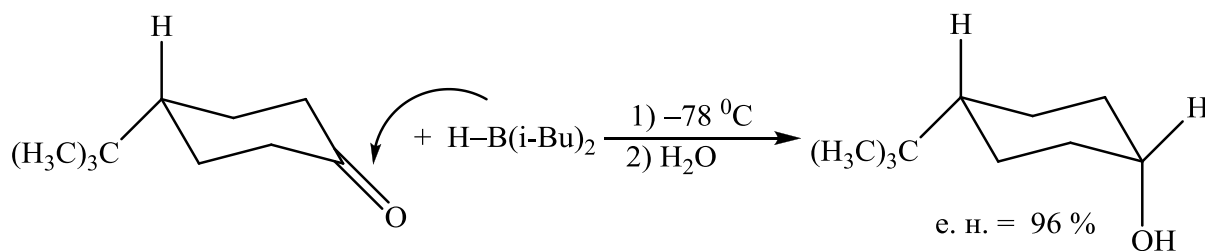
Добрі результати були отримані під час використання як відновника В-3-пінаніл-9-боробіцикло[3,3,1] нонана (пінаніл-BBN). За допомогою цього реагенту асиметричне відновлення етинилкетонів, а також ефірів α -оксокислот вдається перевести з е. н. 80–100 %:

С х е м а 8.10



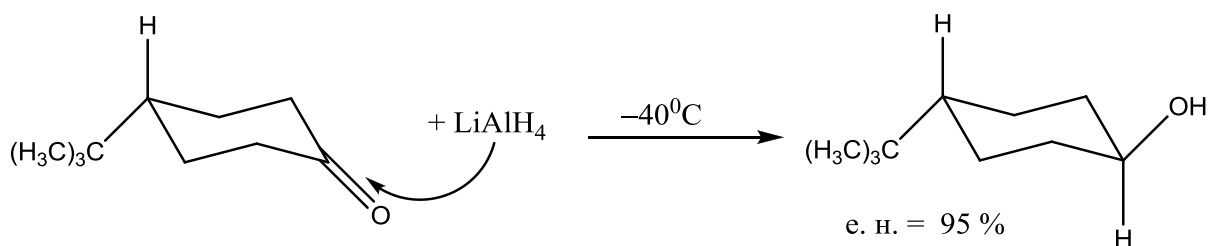
Різниця між поверхнями молекули чітко виражена в конформаційно жорсткій молекулі 4-трет.-бутилциклогексанона, де t-Bu в положенні «е». Підхід об'ємних реагентів з боку t-Bu-групи є ускладненим, тому утворюється термодинамічно менш стійкий аксіальний цис-спирт:

С х е м а 8.11



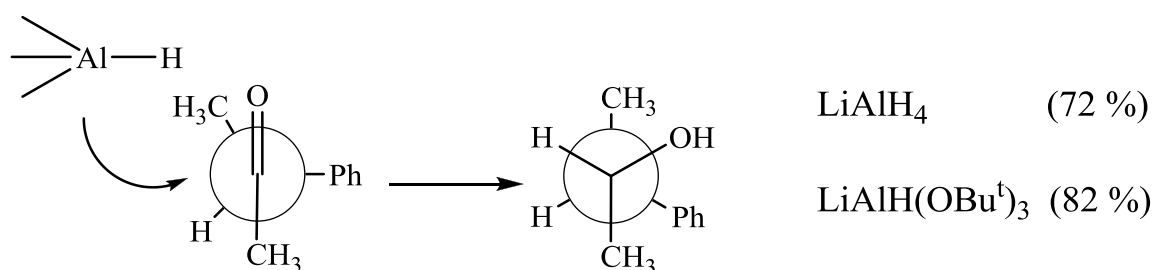
Під час зменшення об'єму реагенту утворюється екваторіальний транс-спирт:

С х е м а 8.12



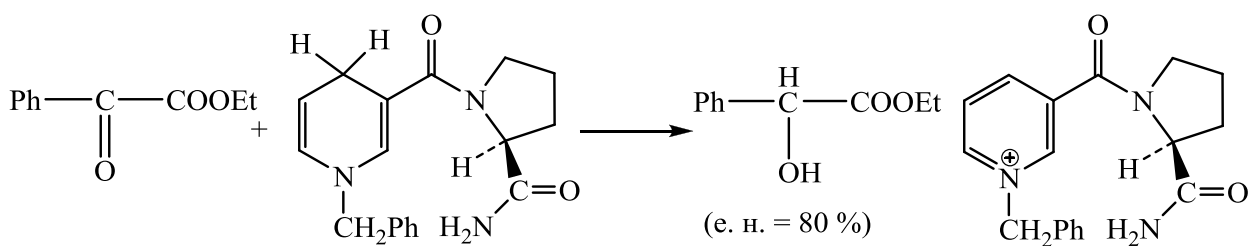
Тобто стереоселективність зростає із збільшенням розміру реагенту:

С х е м а 8.13



Асиметричне відновлення $=\text{C}=\text{O}$ дигідропіридиновими сполуками аналогічно відновленню ферментом, що має відновлену форму никотинамідаденіндинуклеотида (NADH), активним центром яких є дигідроникотиновий фрагмент, а роль розпізнавального фрагмента виконує білковий ланцюг. У синтетичних дигідропіридинових сполуках білок замінений на залишок оптично активної амінокислоти – проліну. Хіральний комплекс: субстрат–реагент може існувати як два діастереомерних ПС, з яких переважно утворюється термодинамічно більш стійкий:

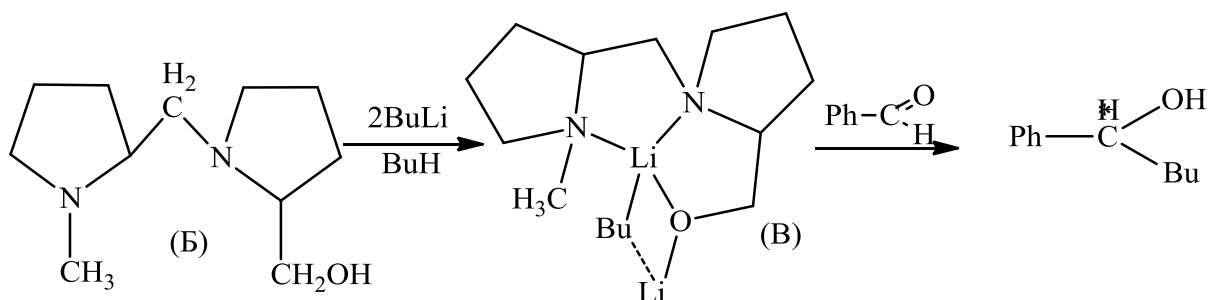
С х е м а 8.14



8.1.2 Асиметричне алкілювання карбонільної групи

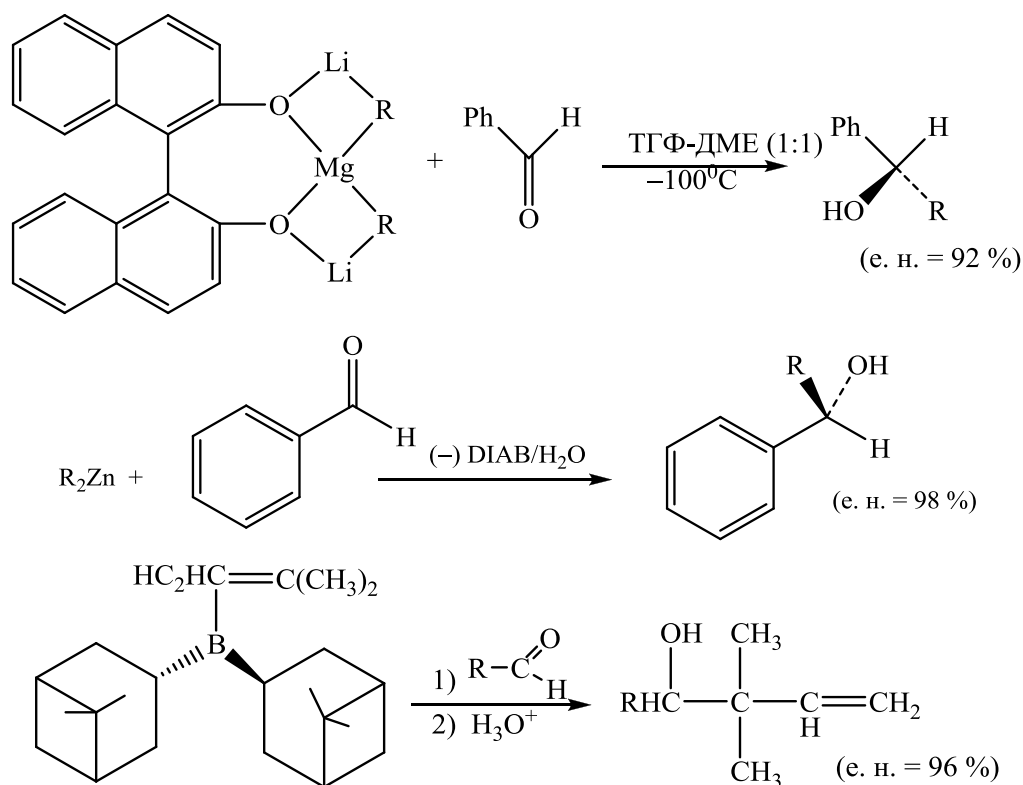
Енантіоселективне алкілювання альдегідів можна здійснити RLi , $RMgX$, R_2Zn , R_3Al , R_3B . Наприклад, в реакції допоміжного хірального реагенту (Б) з 2 моль $BuLi$ утворюється конформаційно жорсткий комплекс (В), який у реакції з альдегідами дає оптично активний α -фенілпентанол:

С х е м а 8.15



Нижче наведені інші приклади асиметричного приєднання металорганічних сполук до енантіотопних альдегідів:

С х е м а 8.16



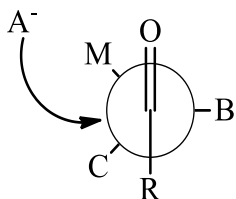
8.2 Правило Крама. Правило Прелога

Для реакцій діастереотопних альдегідів та кетонів асиметричний синтез називається діастереоселективним (за аналогією з енантіоселективним синтезом в енантіотопних молекулах). Діастереоселективність можна встановити за допомогою правил Крама та Прелога.

Правило Крама дозволяє передбачити переважну конфігурацію діастереомерів у тих випадках, коли асиметричний центр в молекулі вихідної речовини безпосередньо зв'язаний з прохіральним центром.

У продукті реакції, спирті, буде вже два хіральних центри: той, що вже був у карбонільній сполуці, та той, який виникає з карбонільної групи. Діастереоселективність залежить від розмірів замісників, що зв'язані з асиметричним центром у вихідному субстраті, а також від переважної конформації даного $=C=O$ субстрату. Звичайно, карбонільні сполуки існують в конформації (схема 8.17), де В, С та М – великий, середній та малий замісники (за розмірами).

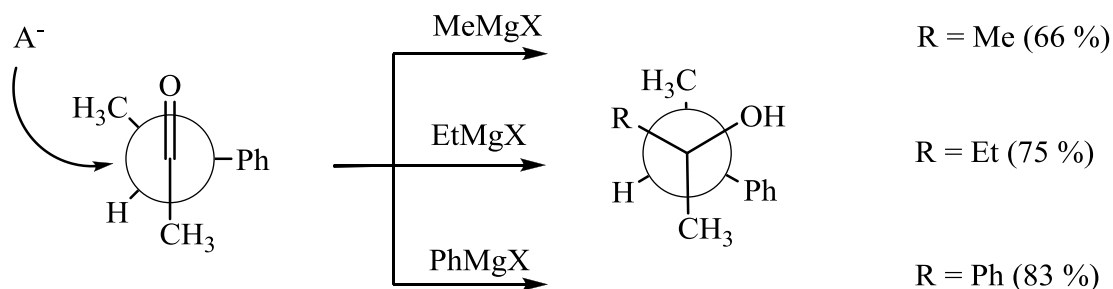
С х е м а 8.17



Атака реагентом здійснюється переважно з того боку карбонільної групи, що просторово менш ускладнений.

Це правило підтверджується прикладами (схема 8.18).

С х е м а 8.18



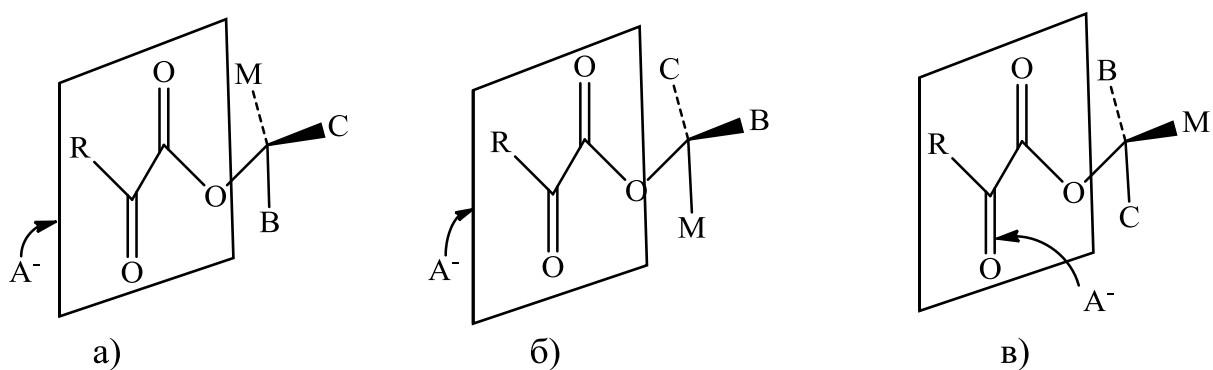
Подібні процеси називаються **асиметричною індукцією**. При збільшенні розмірів RMgX діастереоселективність реакції зростає.

Правило Крама можна застосовувати не лише для алкілювання, але й для гідридного відновлення карбонільної групи.

Правило Прелога аналогічно правилу Крама передбачає переважну атаку реагенту в перехідному стані. Це правило використовується для передбачення стереоселективності приєднання реактивів Грін'яра до оптично активних ефірів α -оксокарбонових кислот.

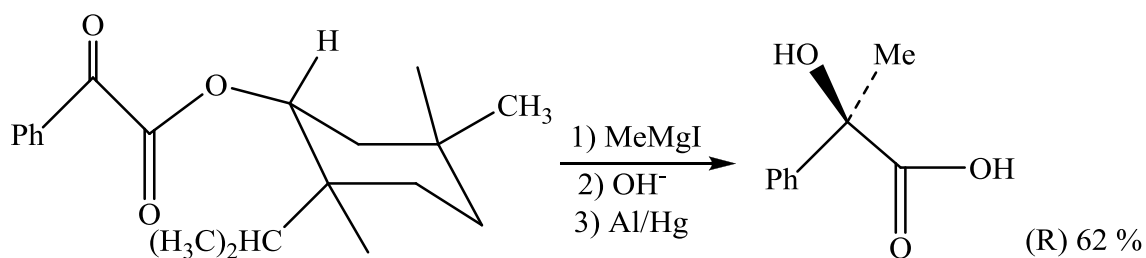
Припускається, що в результаті вільного обертання існує три конформери ефіру α -оксокислоти.

С х е м а 8.19



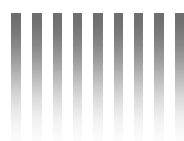
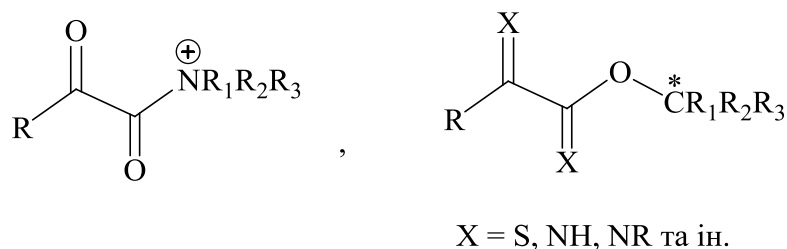
Конформери а) та б) переважно атакуються зліва від площини, в якій розташовані $\text{C}=\text{O}$ -групи, а конформер в) – справа від площини. Усі три конформери при н. у. знаходяться в сполуках у рівних кількостях (33,3 %), але атака переважно проходить зліва від площини. Підтвердженням правила Прелога є наступний приклад:

С х е м а 8.20



Інші приклади біфункціональних сполук, для яких можна застосувати правило Прелога:

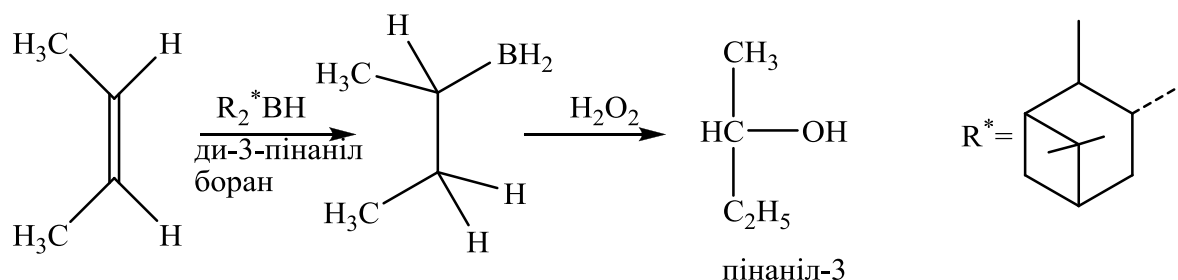
С х е м а 8.21



8.3 Приєднання до подвійного зв'язку в алкенах

Асиметричний синтез на основі приєднання до зв'язку C=C відбувається як гідроборування алкенів за допомогою хіральних боранів:

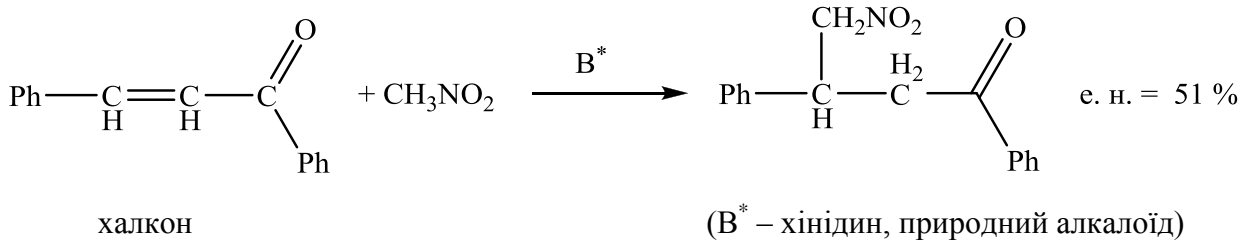
С х е м а 8.22



Крім ди-3-пінанілборана можна використовувати моно-3-пінаніл-боран (R^*BH_2). За допомогою цих реагентів успішно синтезовані оптично активні спирти (табл.8.1). R^*BH_2 є більш ефективним для транс-алкенів та просторово ускладнених алкенів.

Для асиметричного синтезу на основі алкенів крім гідроборування, можна використовувати реакцію Міхаеля – приєднання реагентів з рухливим атомом водню до активованого зв'язку $=C=C=$. Хіральний центр може входити до складу одного з реагентів або бути поданим оптично активним розчинником чи каталізатором (схема 8.23):

С х е м а 8.23



Т а б л и ц я 8.1

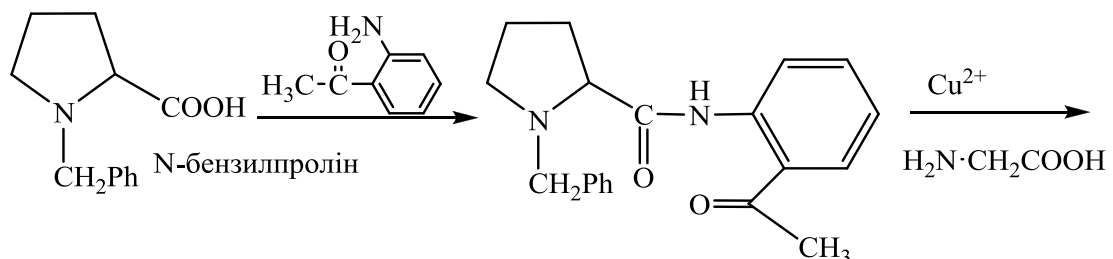
Результати гідроборування алкенів ди- та моно-3-пінанілборанами

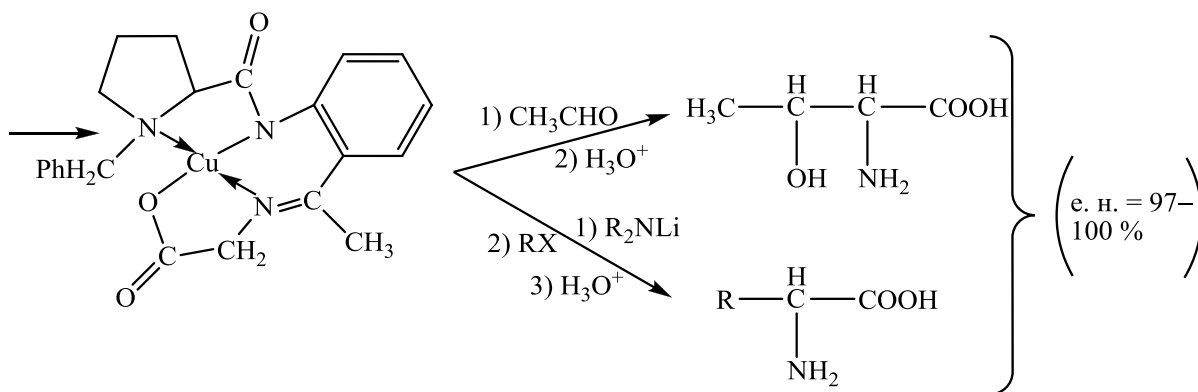
Алкен	Енантімерний надлишок, %	
	R ₂ *BH	R*BH ₂
	5–30	1,5
	76–98	20–24
	13	70–92
Просторово ускладнені алкени (цис- чи транс-)	14–22	52–100

8.4 Асиметричний синтез амінокислот

Ефективним виявився шлях синтезу оптично активних α-амінокислот через Cu-органічні комплекси (Ю. Н. Білокін, 1982):

С х е м а 8.24

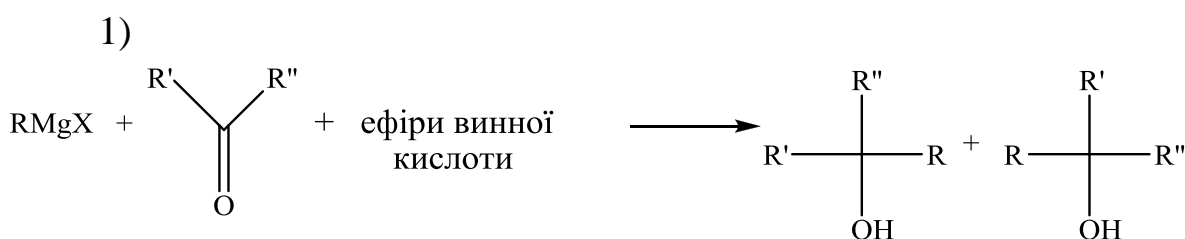




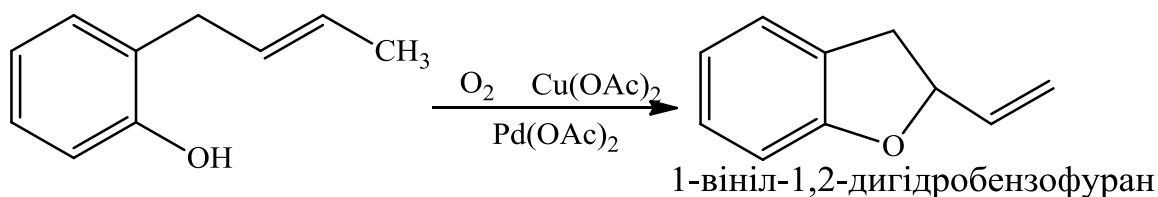
8.5 Синтези в хіральных розчинниках

Якщо реагенти ахіральні, але один з них є прохіральним, тоді в оптично активному розчиннику можуть відбуватись асиметричні синтези енантіоселективного типу. Наприклад:

С х е м а 8.25

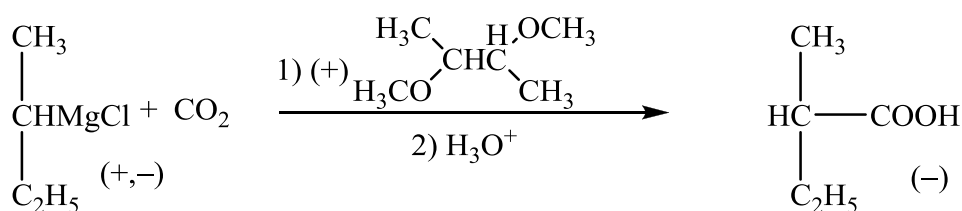


2) розчинник – β -пінен



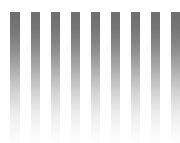
Якщо один з реагентів є хіральним, але вводиться в реакцію як рацемічна суміш, то в оптично активному розчиннику один з енантіомерів хірального реагенту реагує швидше за інший, у результаті утворюється оптично активний продукт:

С х е м а 8.26



Молекули оптично активного розчинника [(+)-2,3-диметоксібутану] через просторові чинники утворюють міцні сольвати з однією з двох енантіомерних форм RMgX . Сольвати (+) та (-) форм субстрату співвідносяться один до одного як діастереомери, і тому виникає різниця між швидкістю їх реакцій з CO_2 .

Асиметричний синтез проводять в хіральных (холестеричних) рідких кристалах. Наприклад, так був здійснений синтез α - NH_2 -кислот з невисокою оптичною чистотою.

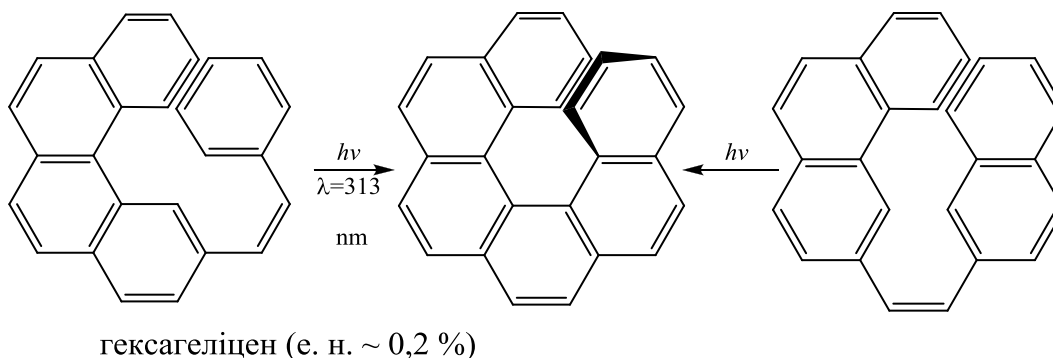


8.6 «Абсолютний» асиметричний синтез

«Абсолютним» асиметричним синтезом називається асиметричний синтез, що відбувається за відсутності асиметричних хімічних реагентів, у тому числі каталізаторів, під дією асиметричного фізичного агента, наприклад, циркулярно поляризованого випромінювання.

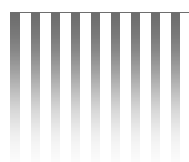
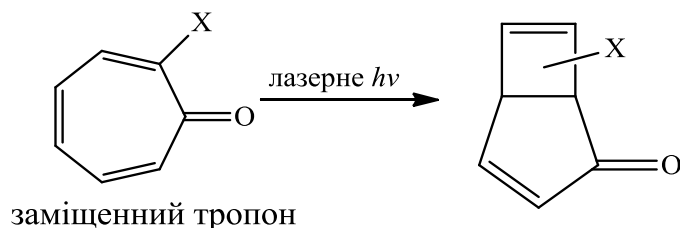
Уперше «абсолютний» асиметричний синтез було здійснено на початку 30-х років. У 70-х роках за допомогою циркулярно поляризованого світла здійснено синтез гексагеліцену:

С х е м а 8.27



Сьогодні використовують циркулярно поляризоване лазерне випромінювання. Таким способом із заміщеного тропона синтезували біциклічний кетен:

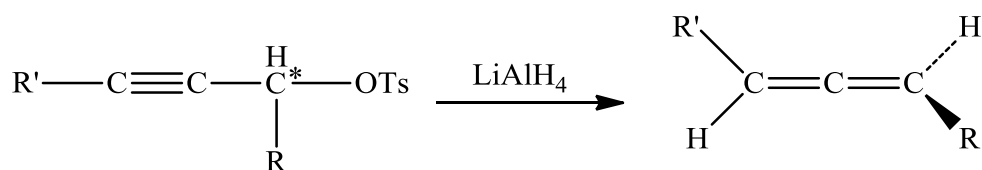
С х е м а 8.28



8.7 Асиметрична індукція аксіальної та планарної хіральності

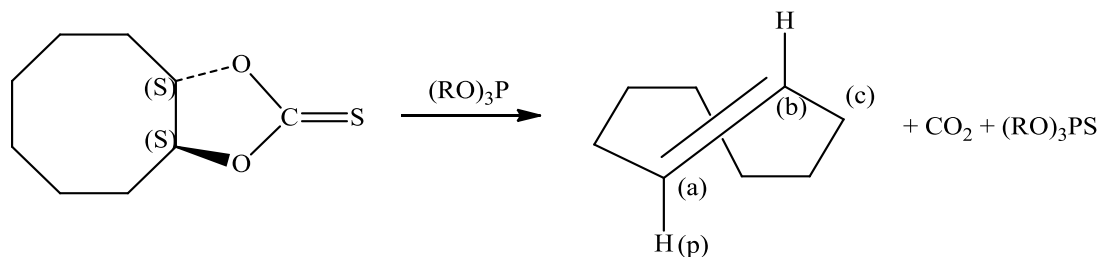
Найбільш розповсюдженим методом синтезу аксіальних хіральних аленів в оптично активній формі є перехід від пропаргірних сполук з хіральним центром. Наприклад, під час відновлення тозилатів гідридами:

С х е м а 8.29



Асиметрична індукція планарної хіральності може бути проілюстрована на прикладі синтезу оптично активного R(+)-транс-циклооктена.

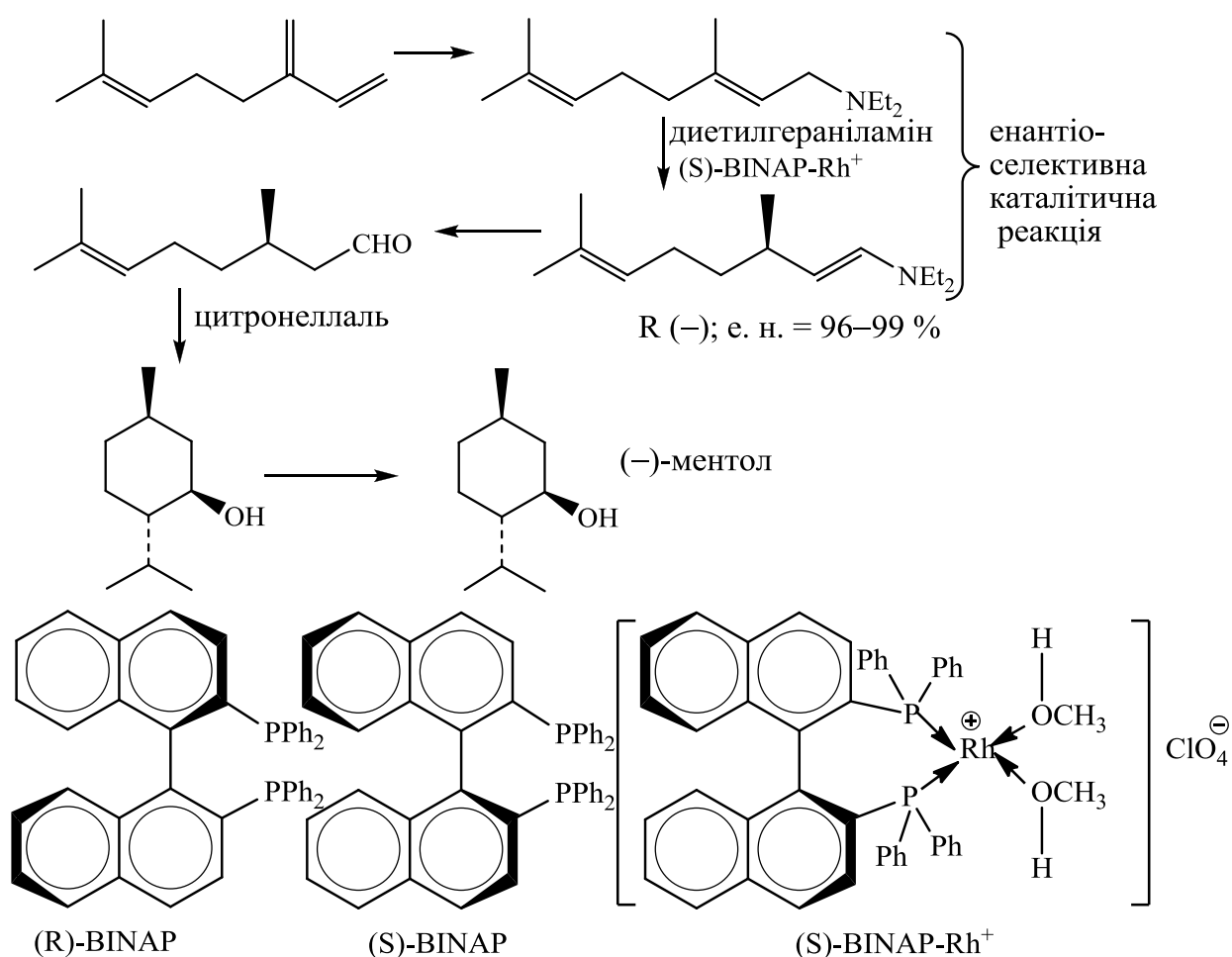
С х е м а 8.30



Систематичним скринінгом хіральних основ Шиффа було знайдено, каталізатор, що веде до е. н. = 94 %. На цій основі розроблено метод промислового синтезу (S)-2,2-диметилциклопропанкарбонової кислоти (для синтезу фармпрепарату – інгібітору дегідропептидази-1).

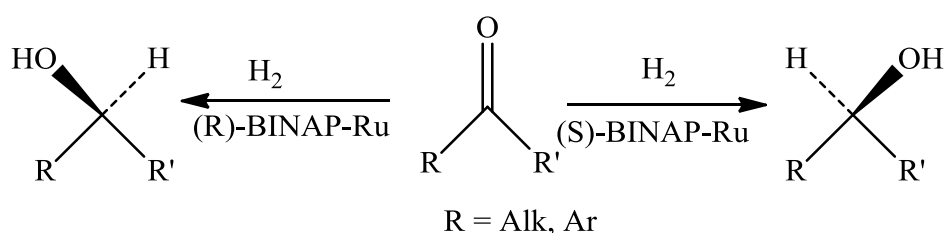
Нині найбільш ефективними енантіоселективними металокомплексними синтезами є гідрування C=C₁, C=O чи C=N зв'язків на комплексах родію чи рутенію. Розглянемо синтез (-)-ментолу:

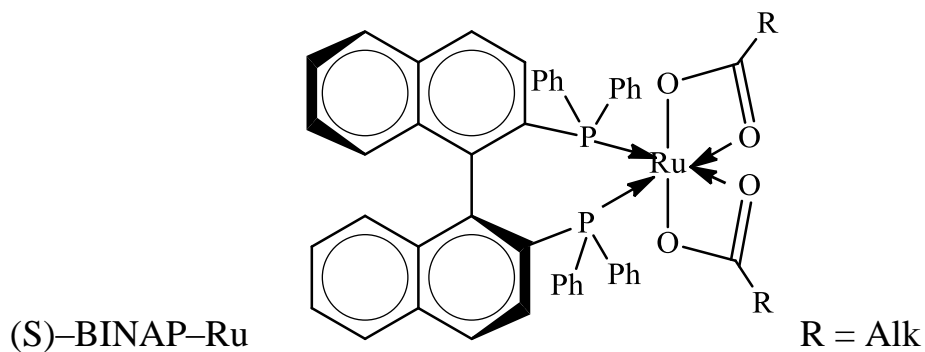
С х е м а 8.32



Добування оптично активних спиртів:

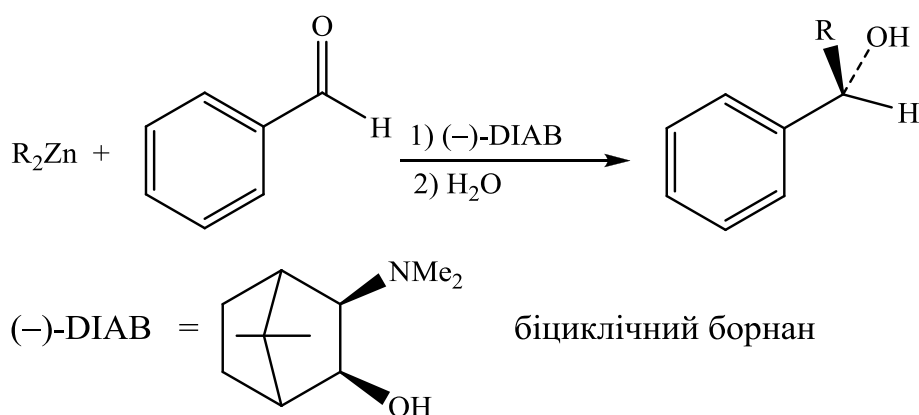
С х е м а 8.33





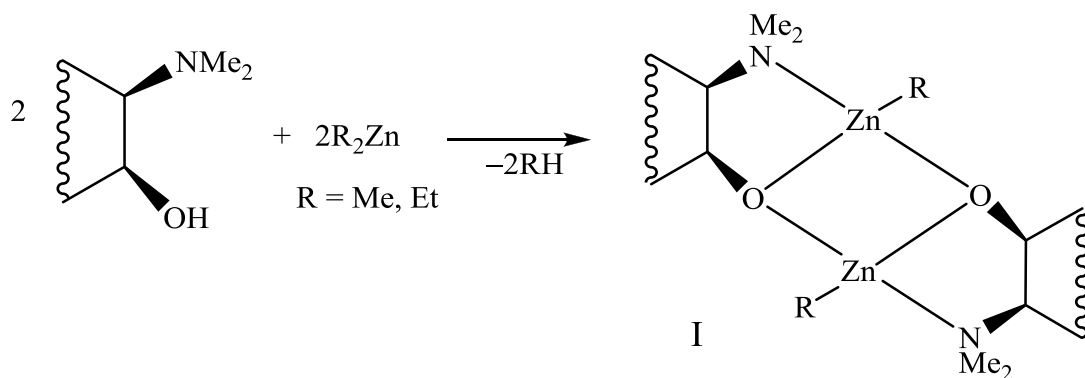
Каталізаторами можуть бути комплекси неперехідних металів, наприклад:

С х е м а 8.34



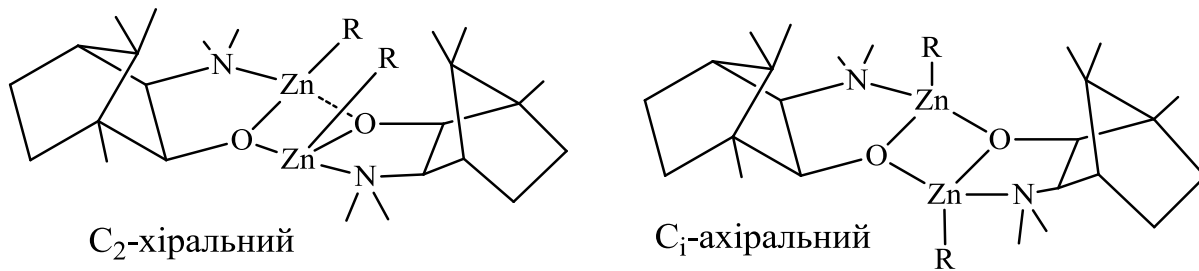
Механізм реакції:

С х е м а 8.35

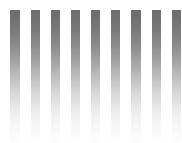
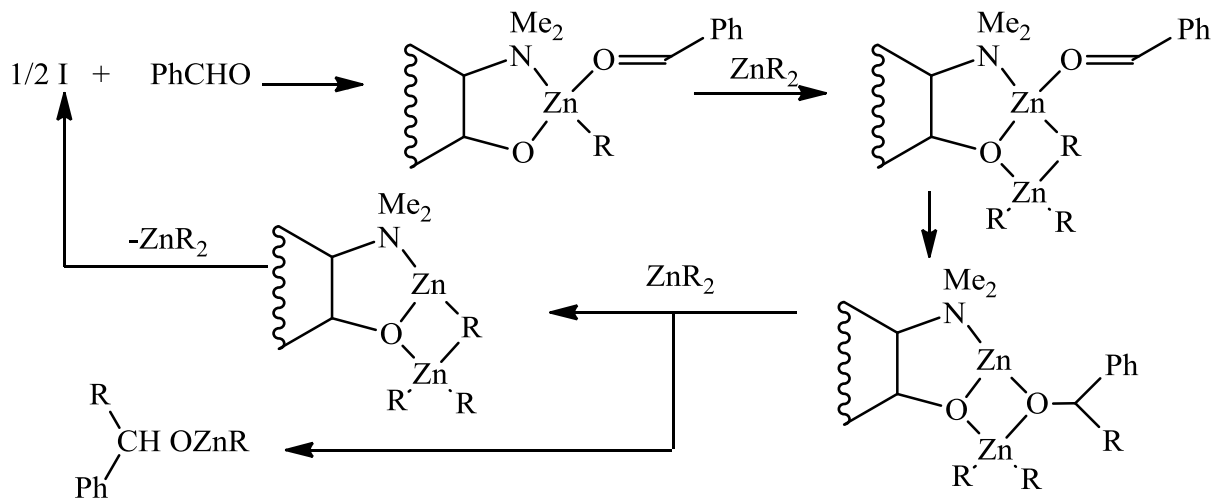


У реакції з (-)-DIAB утворюється I (схема 8.35) з симетрією C_2 і тому I – хіральний. У реакції з рацемічним (\pm DIAB) утворюється ахіральний комплекс симетрії C_h . Хіральний комплекс з симетрією C_2 у цьому випадку не утворюється, тому що він є менш термодинамічно стійким через просторові чинники. Енантіоселективність має лише комплекс C_2 .

С х е м а 8.36



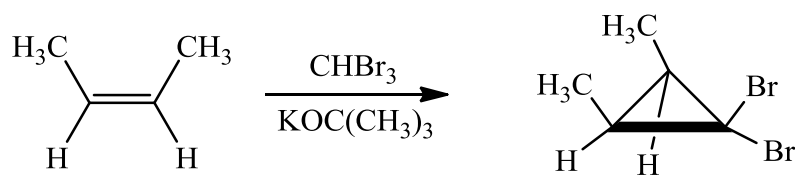
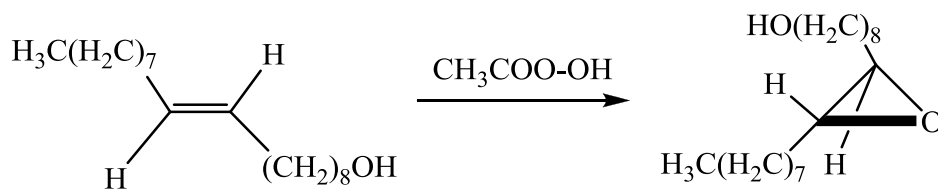
С х е м а 8.37 (схема каталізу)

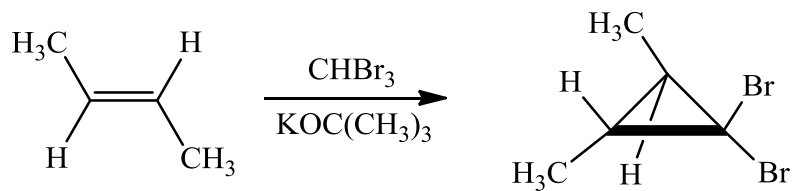


8.9 Завдання для самостійної роботи

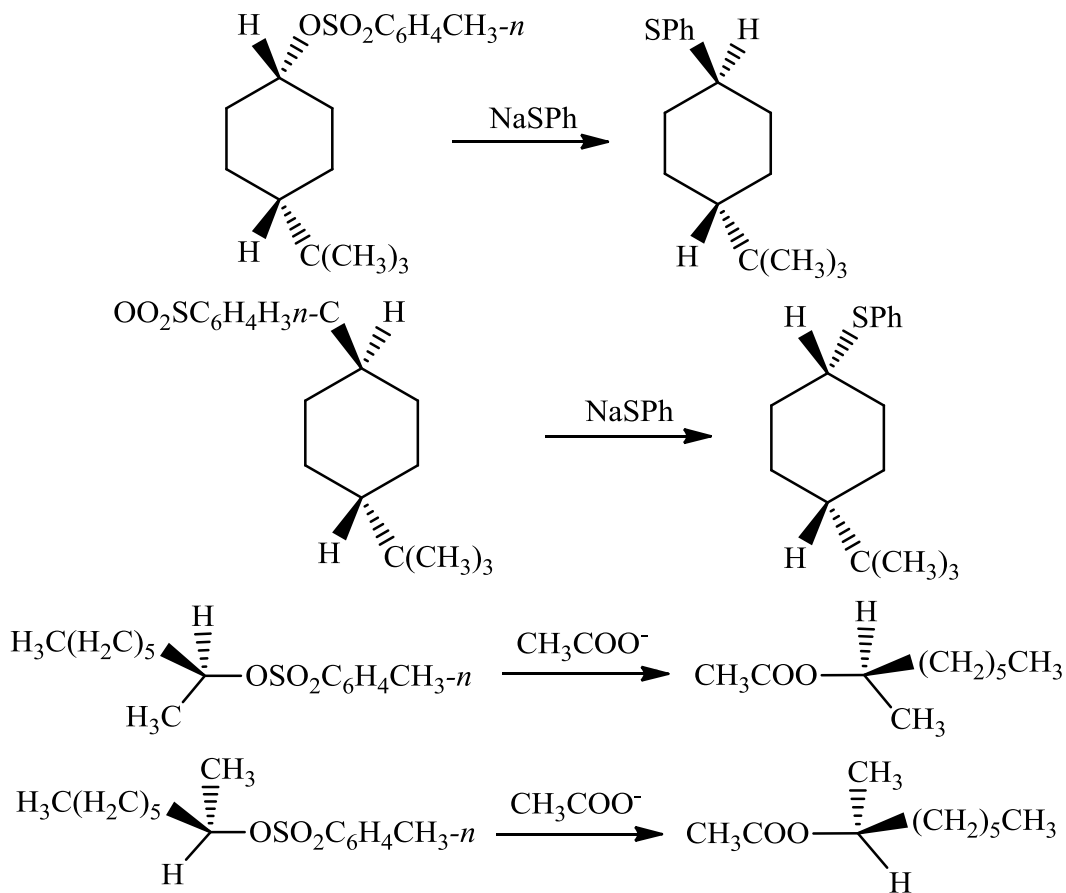
Приклади стереоселективних реакцій

1. Стереоселективне приєднання до алкенів

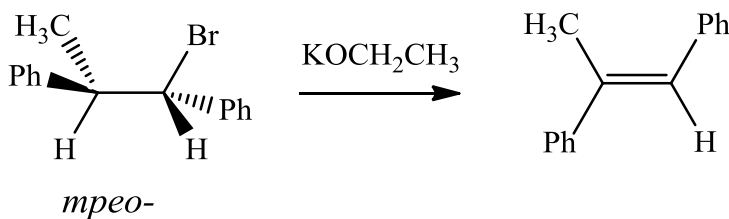
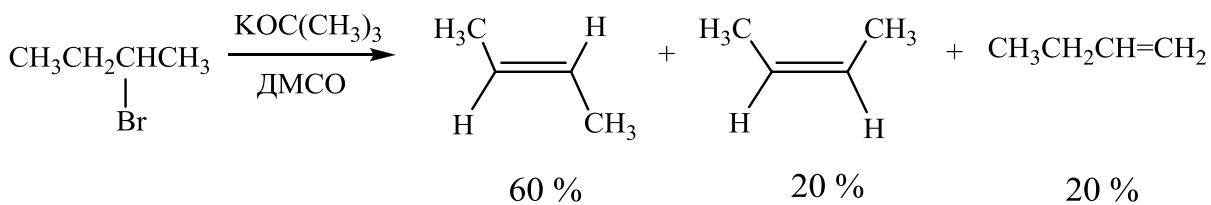


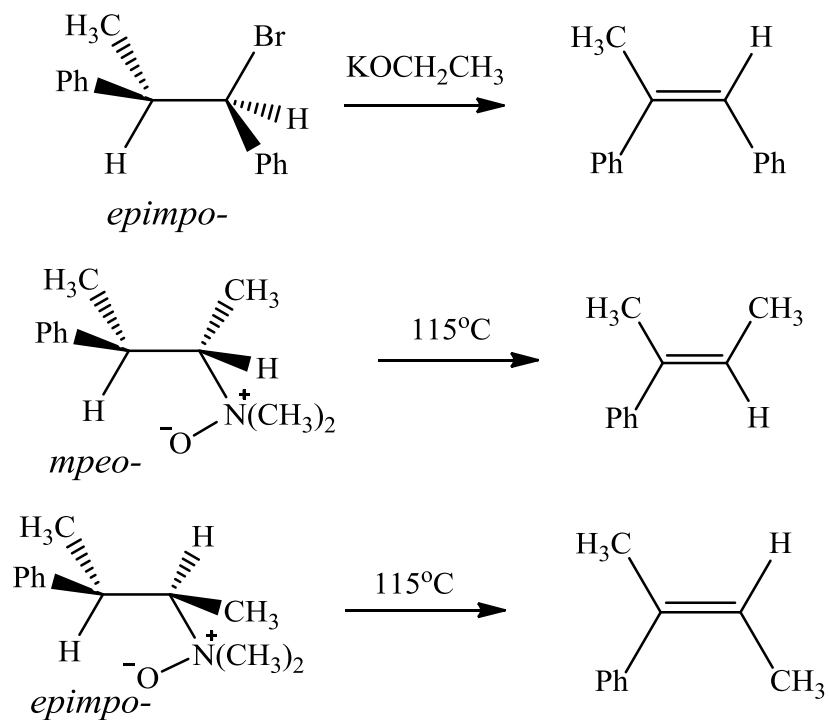


2. Нуклеофільне заміщення

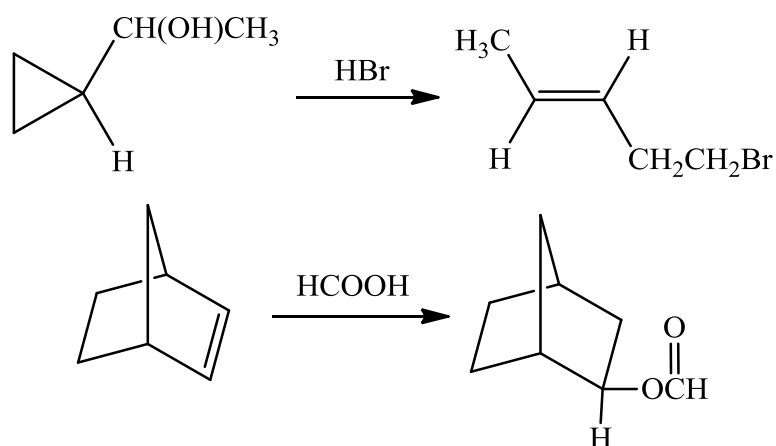


3. Елімінування

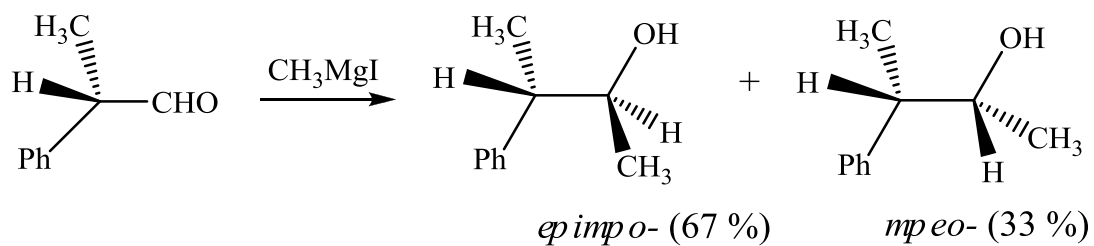


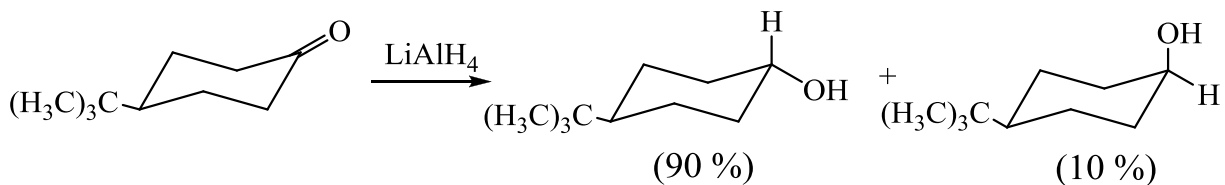


4. Утворення алкенів

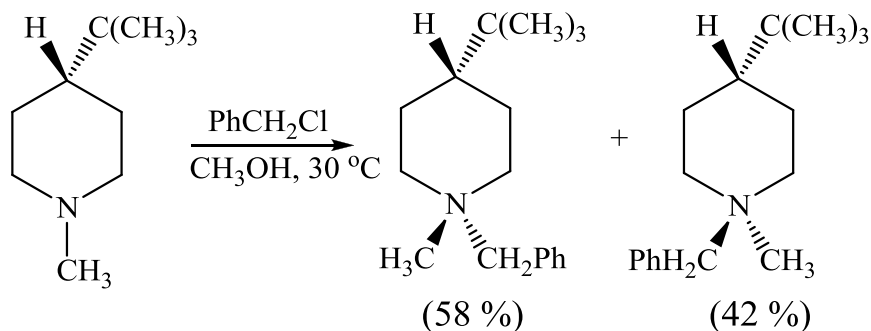


5. Приєднання до карбонільної групи

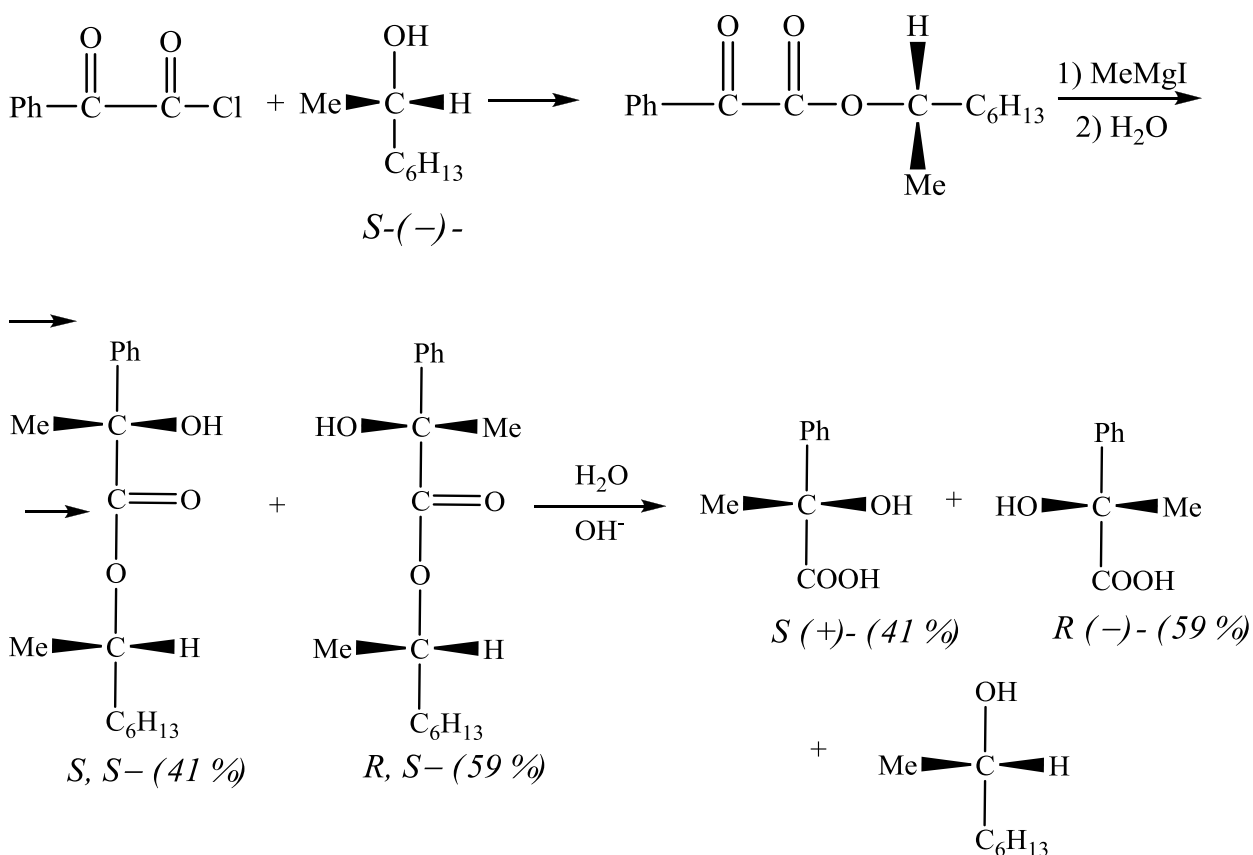


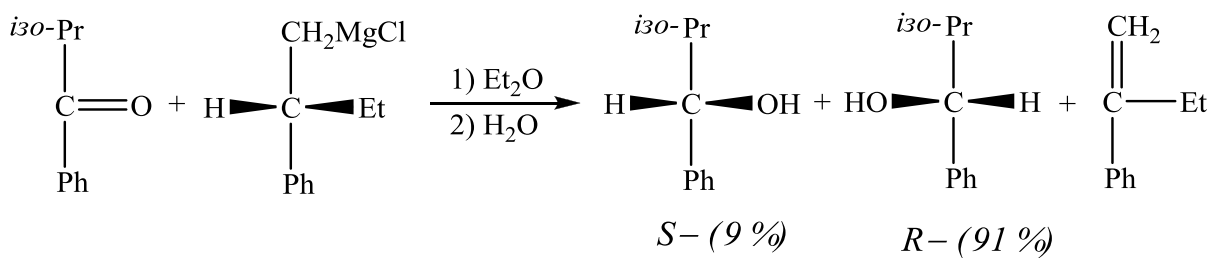


6. Утворення четвертинних амонієвих солей



7. Реакції за участю реактивів Грін'яра

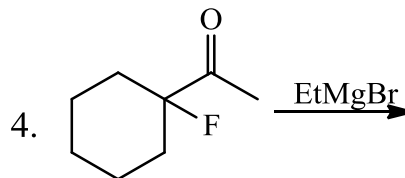
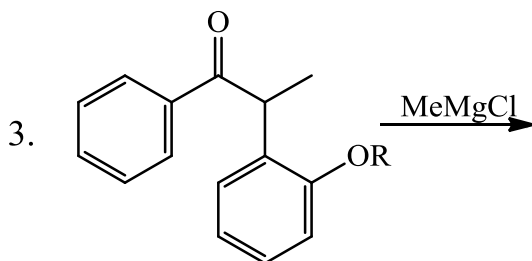
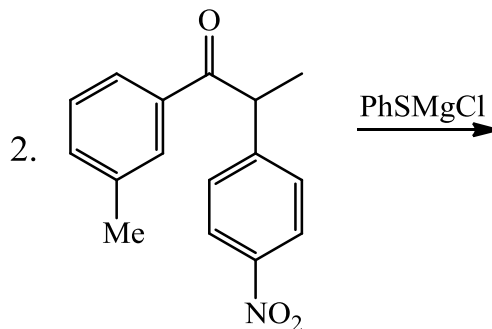
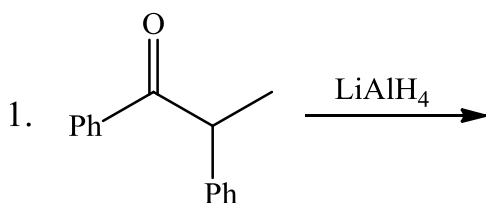
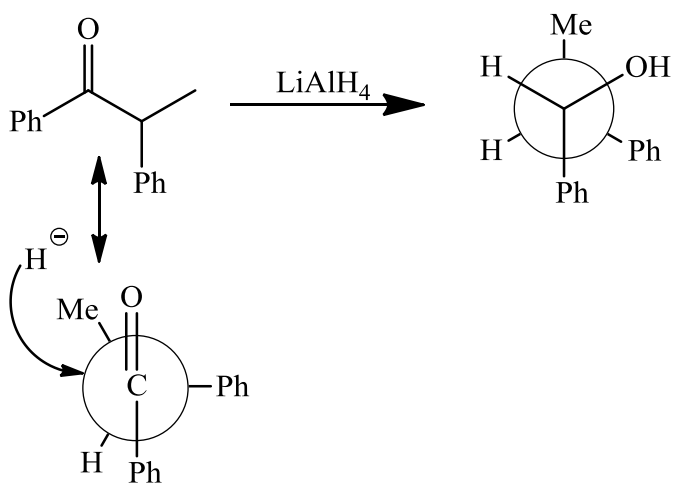


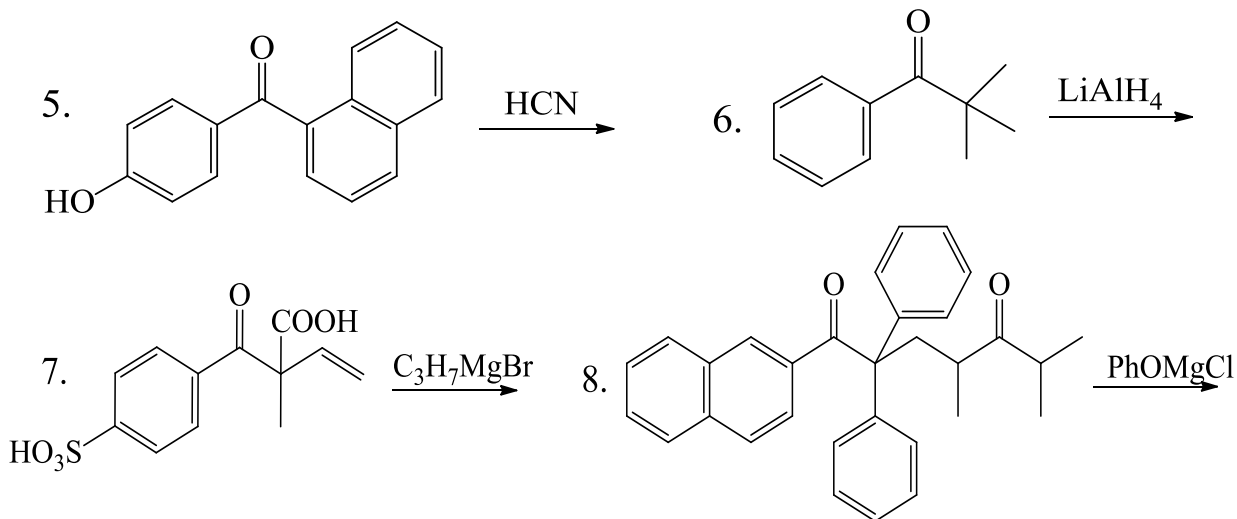


8.9.1 Завдання для самостійної роботи за правилом Крама

Напишіть проекцію Ньюмена продукту реакції.

Приклад:

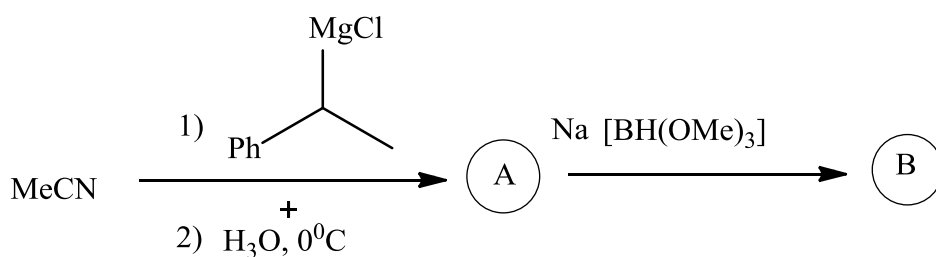




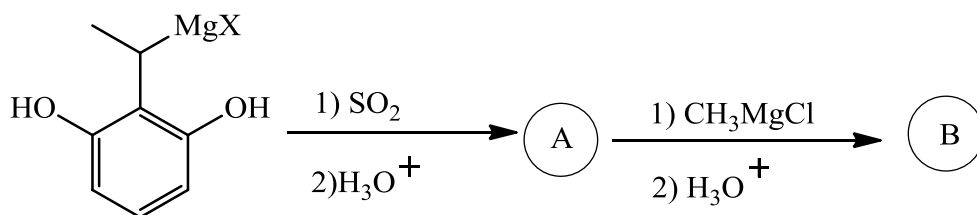
8.9.2 Стереохімічні особливості продукту реакції

Напишіть ланцюг перетворень з урахуванням стереохімічних особливостей продукту реакції:

1.



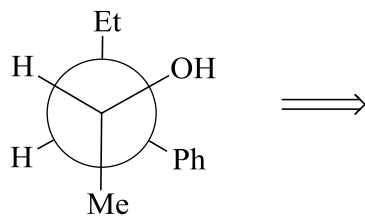
2.



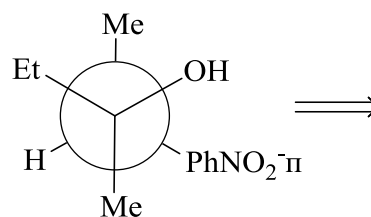
8.9.3 Ретросинтез

Здійсніть ретросинтез кетона (тіокетона), виходячи з ньюменівської проекції продукту реакції. Укажіть реагент, з яким повинен вступати в реакцію кетон (тіокетон):

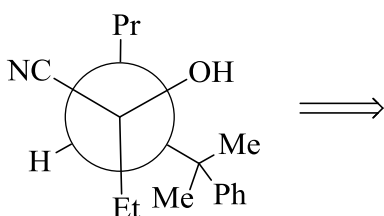
1.



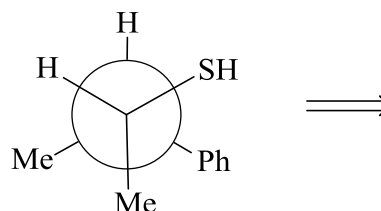
2.



3.



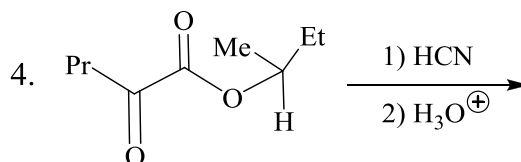
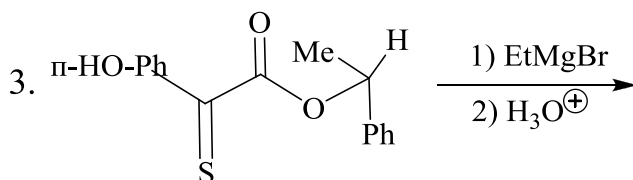
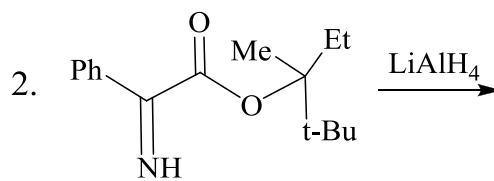
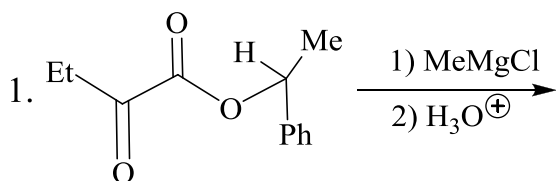
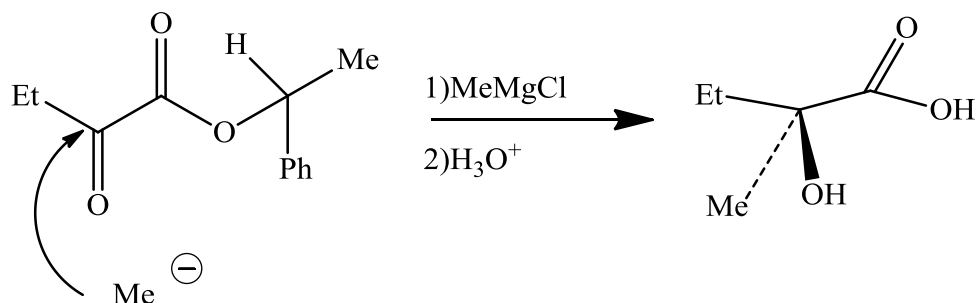
4.

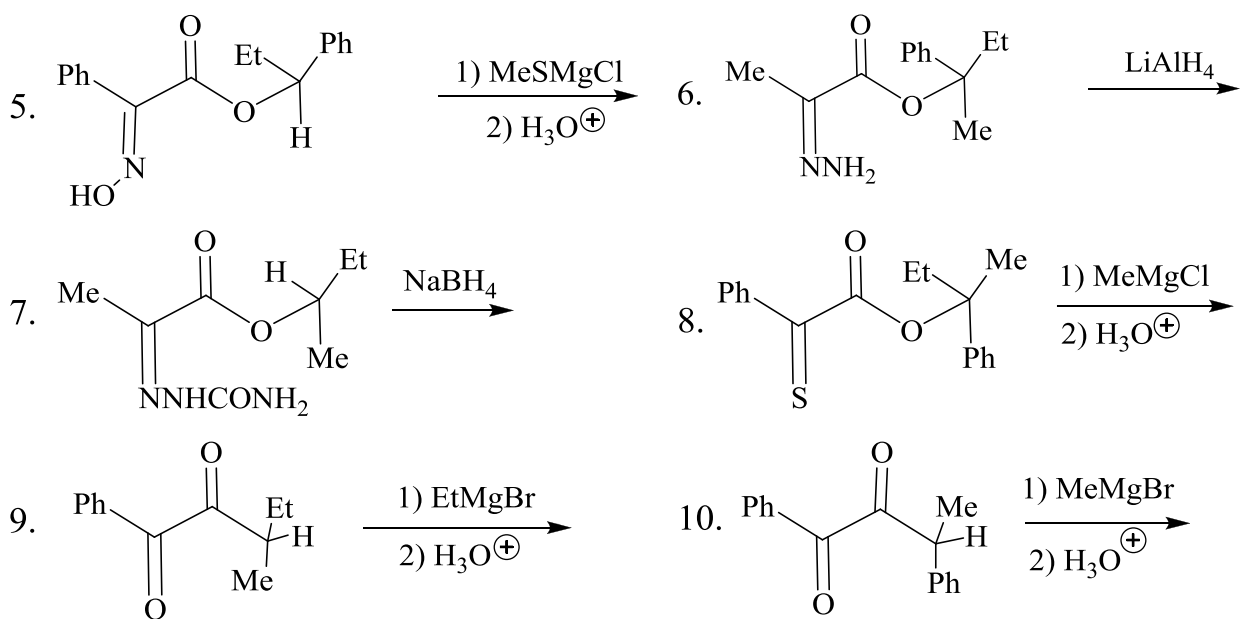


8.9.4 Завдання для самостійної роботи за правилом Прелога

Передбачте продукт реакції.

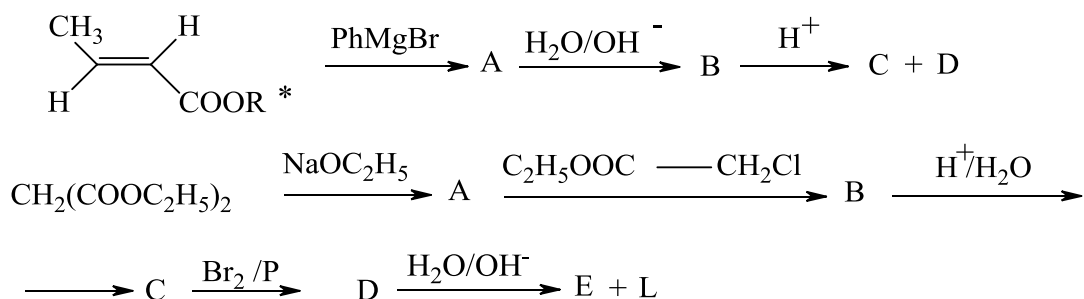
Приклад:



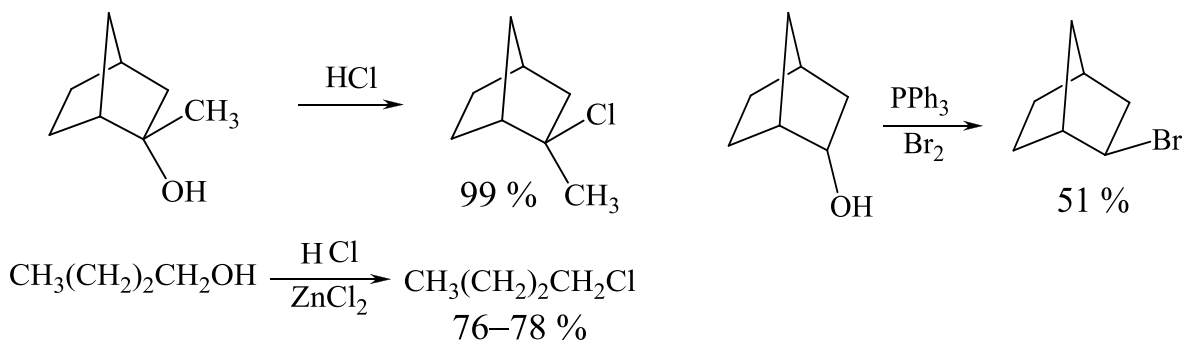


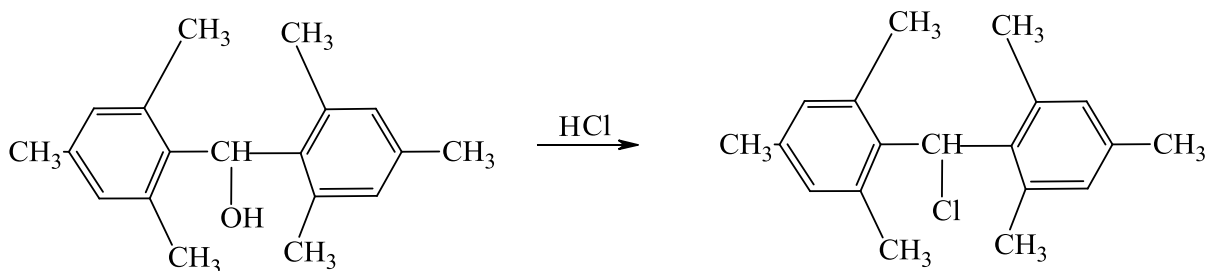
8.9.5 Завдання для самостійної роботи за стереоселективними реакціями

1. Здійснить стереоселективний синтез

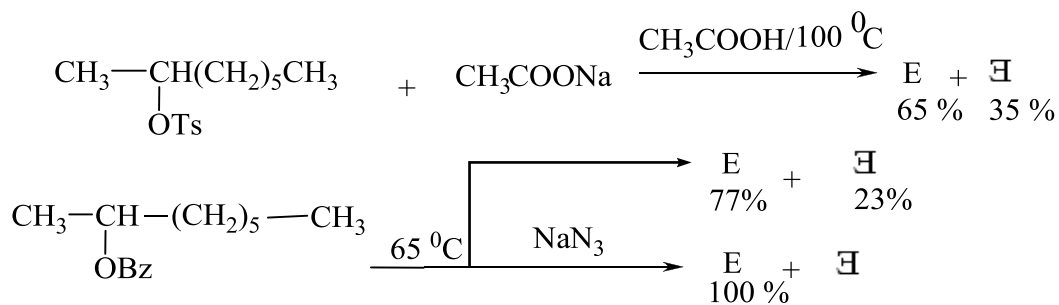


2. Установить конфігураційні індекси продуктів реакції та вихідних сполук

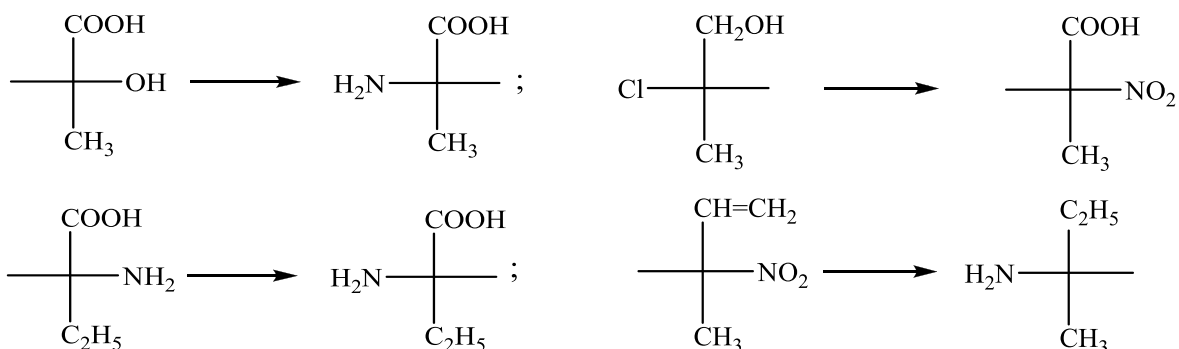




3. Напишіть структурні формули продуктів реакції, укажіть конфігурації E та Э



4. Використовуючи підходи асиметричного синтезу здійсніть перетворення



СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Илиел Э. Основы органической стереохимии / Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. – 703 с.
2. Бакстон Ш. Введение в стереохимию органических соединений / Ш. Бакстон, С. Робертс. – М.: Мир, 2005. – 311 с.
3. Ковтуненко В. О. Загальна стереохімія / В. О. Ковтуненко. – К.: ЗАТ «Невтес», 2001. – 340 с.
4. Кери Ф. Углубленный курс органической химии: в 2-х т. / Ф. Кери, Р. Сандберг. – М.: Химия, 1981. – Т. 1. – 520 с.
5. Реутов О. А. Органическая химия: в 4-х т. / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М.: МГУ, 1999. – Т. 2. – 623 с.
6. Титце Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер. – М.: Мир, 1999. – 704 с.
7. Гото Т. Современная органическая химия в вопросах и ответах / Т. Гото, И. Хирата, Г. Стоут. – М.: Мир, 1971. – 319 с.
8. Терней А. Современная органическая химия: в 2-х т. / А. Терней. – М.: Мир, 1981. – Т. 1. – 678 с.
9. Моррисон Дж. Асимметрические органические реакции / Дж. Моррисон, Г. Мошер. – М.: Мир, 1973. – 508 с.

ЗМІСТ

1 Програма курсу «Основи стереохімії»	4
2 Предмет стереохімії.....	7
2.1 Проблема просторової ізомерії молекул	8
2.2 Оптична активність і хіральність	9
2.3 Класифікація оптично активних речовин.....	10
2.4 Фізичні причини оптичної активності	13
2.5 Залежність кута обертання від умов експерименту	19
3 Точкові групи симетрії.....	19
3.1 Операції та елементи симетрії	19
3.2 Симетрійне визначення хіральності.....	23
3.3 Правила класифікації молекул за симетрією	24
3.4 Завдання для самостійної роботи	26
4 Конформація. Конформаційний аналіз	30
4.1 Конформації алканів	30
4.2 Номенклатура конформацій.....	32
4.3 Енергетичні бар'єри обертання	34
4.4 Конформації циклогексану та піраноз	36
4.5 Завдання для самостійної роботи	38
5 Конфігурація	44
5.1 Перспективні формули та проєкційні формули Фішера	41
5.2 Типи хіральності	43
5.3 Номенклатура ІЮПАК сполук з різним типом хіральності... 48	
5.3.1 Конфігураційні індекси сполук з центральною хіральністю	48
5.3.2 Конфігураційні індекси сполук з аксіальною хіральністю	57
5.3.3 Конфігураційні індекси сполук з планарною хіральністю	55
5.3.4 Конфігураційні індекси сполук зі спіральною хіральністю	56
5.4 Хіральність макроциклічних молекул	57
5.5 π -Діастереомерія	61
5.5.1 Конфігураційні індекси π -діастереомерів.....	65
5.5.2 Алкени	63

5.5.3 Азометини, оксими, гідразони, семикарбазони, азобензоли.....	65
5.5.4 Амідиди.....	68
5.6 Завдання для самостійної роботи	69
6 Методи встановлення конфігурації хіральної молекули.....	73
6.1 Хімічні методи встановлення конфігурації.....	74
6.2 Біохімічні методи	84
6.3 Фізичні методи	81
6.4 Визначення абсолютної конфігурації за допомогою рентгеноструктурного аналізу	84
6.5 Методи розділення енантіомерів.....	85
6.6 Розщеплення через діастереомери	86
6.7 Хроматографічне розщеплення	90
6.8 Механічне розщеплення	91
6.9 Ферментативне (ензимне) розщеплення.....	91
6.10 Встановлення оптичної чистоти.....	92
7 Топізм.....	93
7.1 Топізм лігандів	93
7.2 Топізм поверхонь	99
7.3 Завдання для самостійної роботи	101
8 Асиметричний синтез.....	105
8.1 Синтези на основі карбонільних сполук.....	107
8.1.1 Асиметричне відновлення карбонільних груп	107
8.1.2 Асиметричне алкілювання карбонільної групи	112
8.2 Правило Крама. Правило Прелога	113
8.3 Приєднання до подвійного зв'язку в алкенах	115
8.4 Асиметричний синтез амінокислот.....	116
8.5 Синтези в хіральних розчинниках	117
8.6 «Абсолютний» асиметричний синтез	118
8.7 Асиметрична індукція аксіальної та планарної хіральності	119
8.8 Асиметричний каталіз	120
8.9 Завдання для самостійної роботи	123
Список рекомендованої літератури	136
Зміст	133

Навчальне видання

Швед Олена Миколаївна
Сінельникова Марина Анатоліївна
Беспалько Юлія Миколаївна

СТАТИЧНА ТА ДИНАМІЧНА СТЕРЕОХІМІЯ

Редактор *О. І. Хвостова*
Технічний редактор *О. К. Гомон*

Підписано до друку
Формат 60×84/16. Папір офсетний.
Друк – цифровий. Умовн.-друк. арк. 7,9.
Тираж 300 прим. Зам. №

Донецький національний університет
21021, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 21.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
серія ДК №1854 від 24.06.2004 р.