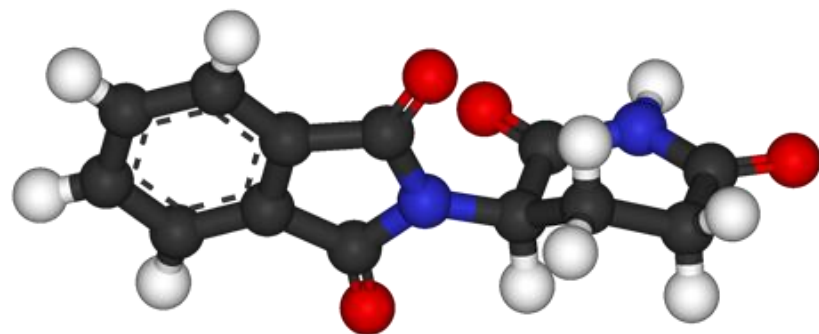
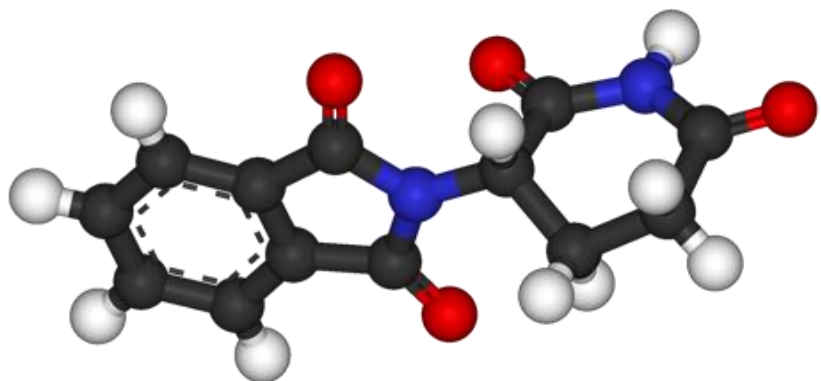
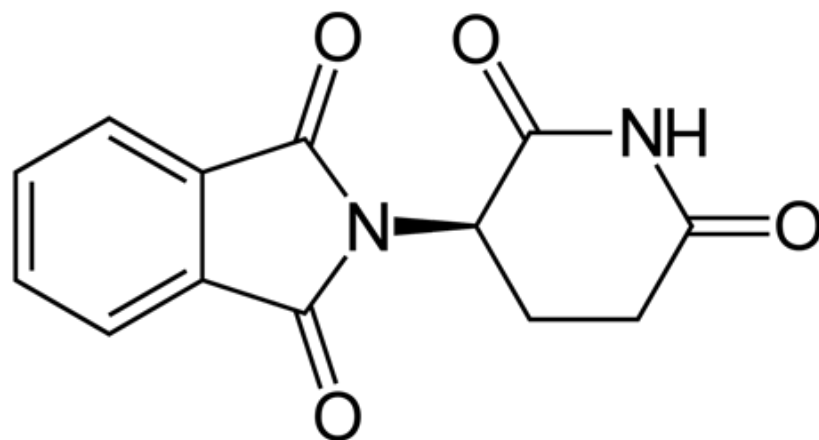
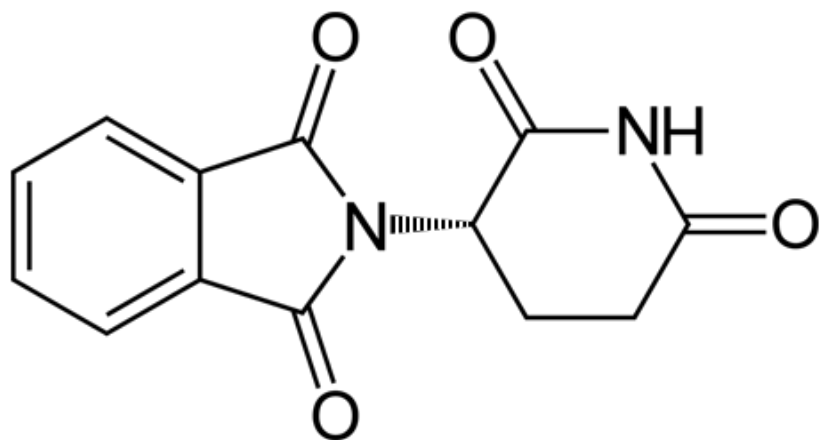
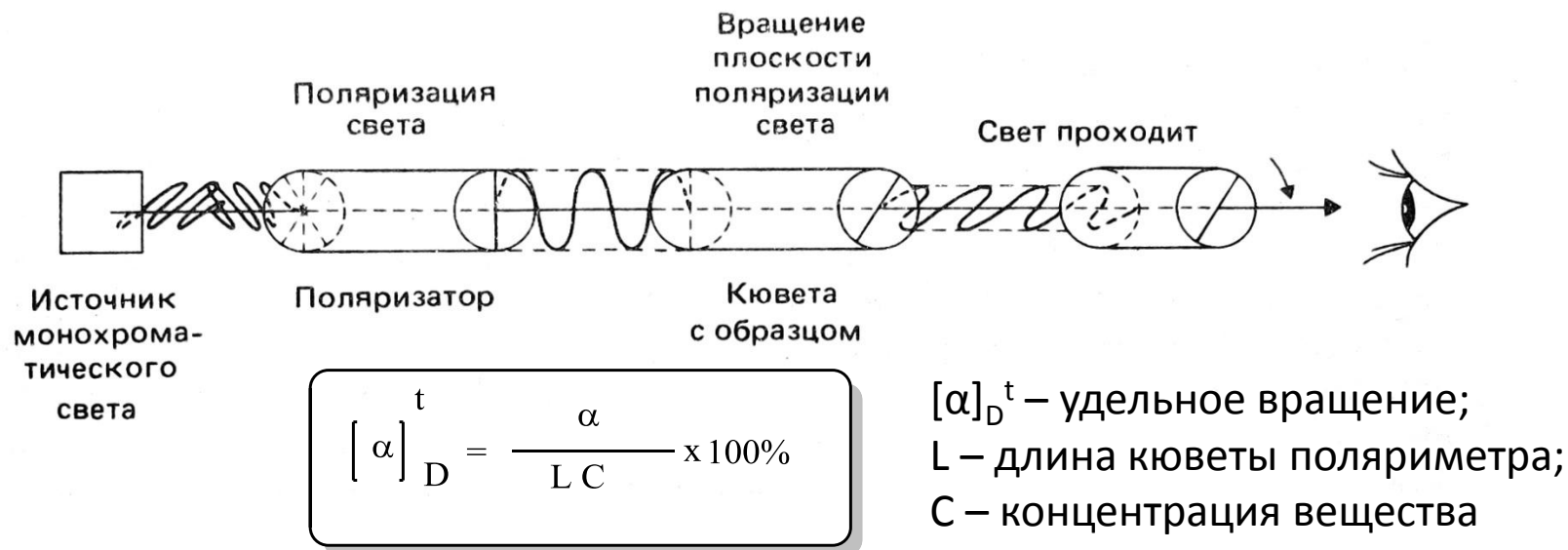


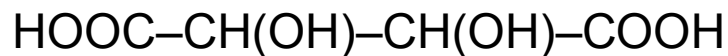
# Основы стереохимии



Вращение плоскополяризованного света (хиральный объект): (+) – по часовой стрелке (правовращающий) и (-) – против часовой стрелки (левовращающий)



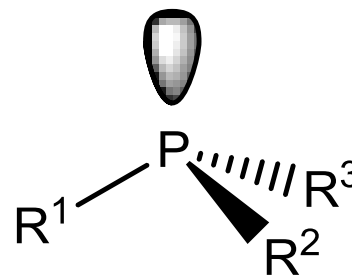
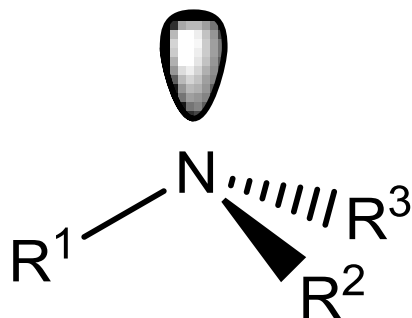
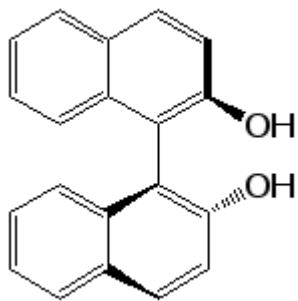
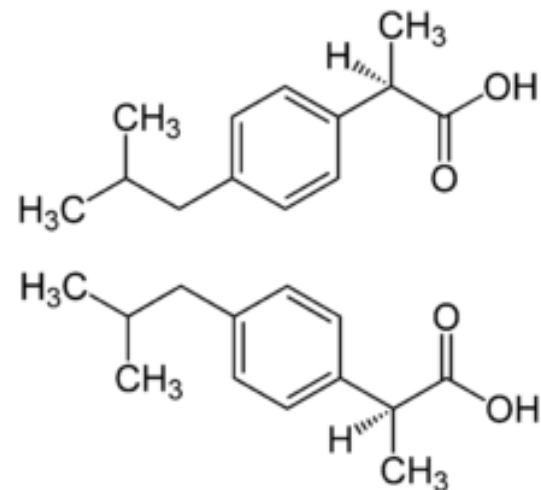
### Пример



Виноградная (дигидроксиянтарная) кислота оптически неактивна, а винная кислота такого же состава обладает в растворе правым вращением. Позднее была открыта и не встречающаяся в природе “левая” винная кислота – антипод правовращающей.

# Энантиомеры

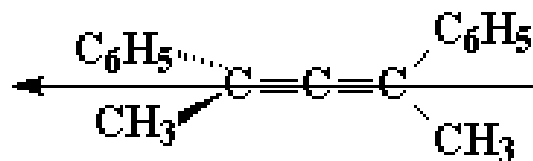
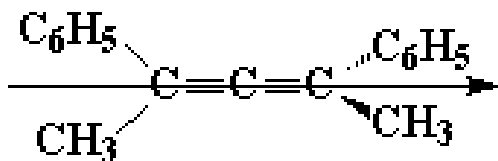
Энантиомеры – пара стереоизомеров, относящиеся как предмет и зеркальное отражение. Содержат по крайней мере один хиральный атом.



Обладают одинаковыми физико-химическими свойствами, но различной биологической активностью. Имеют разные свойства по отношению к хиральным объектам !

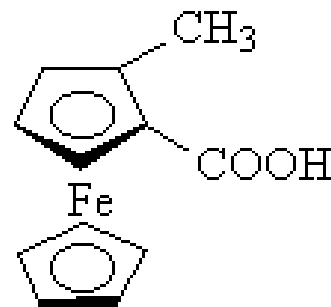
# Примеры хиральных молекул

Хиральная ось возникает, например, в алленах, содержащих различные заместители при  $sp^2$ -гибридных углеродных атомах.



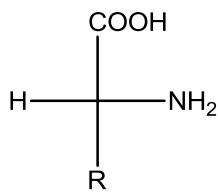
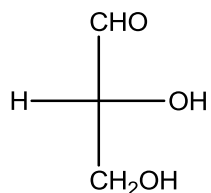
**Хиральная плоскость** характеризуется тем, что у нее можно различить "верх" и "низ", а также "правую" и "левую" стороны.

Примером соединений с хиральной плоскостью могут служить оптически активный *транс*-циклооктен и оптически активное производное ферроцена:

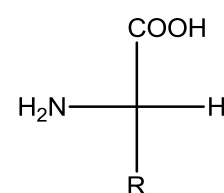
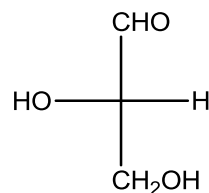


# Проекционные формулы Фишера. Относительная конфигурация

Относительная конфигурация энантиомеров определяется по правилам D/L – номенклатуры (Э.Фишер): D – функциональная группа (ОН или NH<sub>2</sub>) расположены справа от углеродного скелета; L – функциональная группа расположена слева.



D - энантиомеры



L - энантиомеры

D и L конфигурации выбраны Фишером условно (от D-глицеринового альдегида) и не связаны с углом вращения  $\alpha$ .

В проекционных формулах Фишера предполагается, что группировки, изображенные сверху и снизу, находятся под плоскостью рисунка, а изображенные слева и справа – над плоскостью рисунка.

## Абсолютная конфигурация, правила R/S номенклатуры

Абсолютная конфигурация определяется методом рентгеноструктурного анализа.

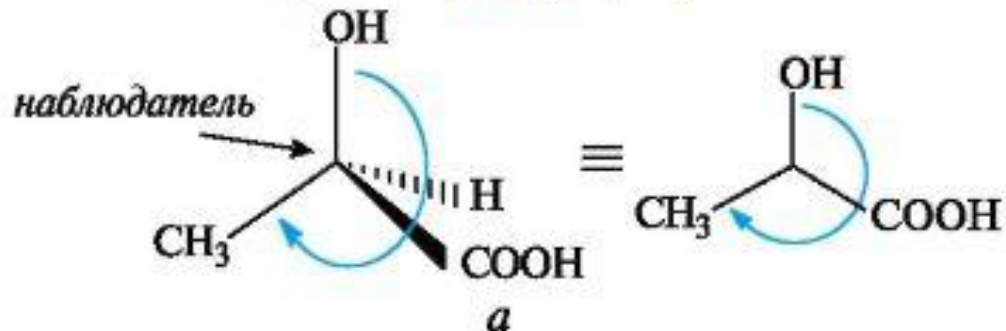
Правила R/S номенклатуры.

Энантиомеру присваивается R или S конфигурация в зависимости от взаимного расположения четырех заместителей вокруг хирального центра.

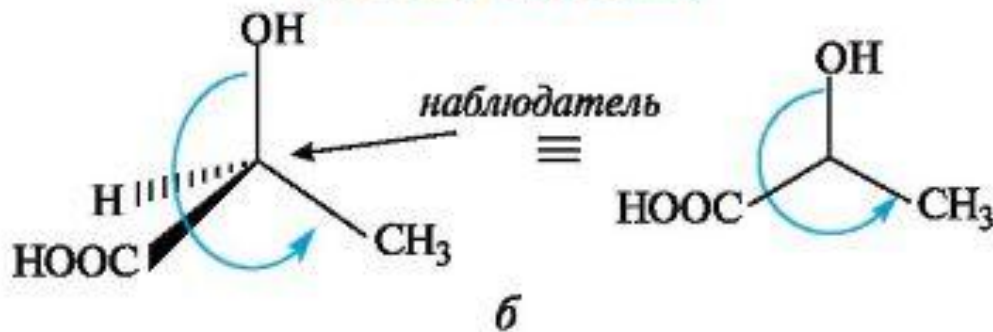
Для каждого из заместителей вначале определяется старшинство по правилу Кана-Ингольда-Прелога, затем молекулу ориентируют так, чтобы младший заместитель был направлен в сторону от наблюдателя, и устанавливают направление падения старшинства остальных трех заместителей. Если старшинство заместителей уменьшается по часовой стрелке, то это R-энантиомер (R- rectus – правый), если - против часовой стрелки, то S-энантиомер (S – sinister – левый). R/S – обозначения не связаны с углом оптического вращения (+) или (-).

# Правила R,S-номенклатуры на примере молочной кислоты

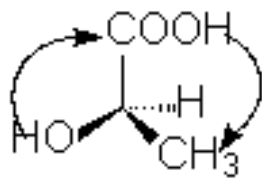
*Падение старшинства по часовой стрелке  
(R-конфигурация)*



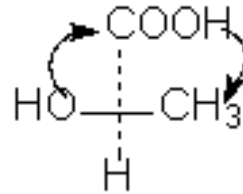
*Падение старшинства против часовой стрелки  
(S-конфигурация)*



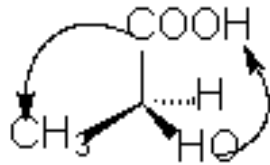
# Правила R,S-номенклатуры на примере молочной кислоты



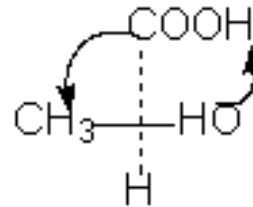
или



**R**



или



**S**

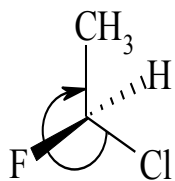


## Правила старшинства заместителей:

Атом с большим атомным номером старше атома с меньшим атомным номером. Если первый атом у заместителей одинаков, то в расчет берут следующие атомы (второй, третий «слои»). Возрастание старшинства групп:

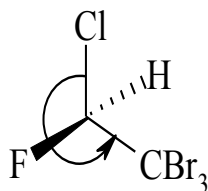
неподеленная электронная пара  $< \text{H} < \text{CH}_3 < \text{NH}_2 < \text{SH} < \text{Cl}$ ;

$\text{SH} < \text{CH}_3\text{S} < \text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ ;  $\text{CH}_3 < \text{CH}_3\text{CH}_2 < \text{CH}(\text{CH}_3)_2 < \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;  $\text{CH}_3 < \text{C}_6\text{H}_5$ ;

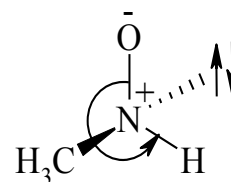


$\text{Cl} > \text{F} > \text{C} > \text{H}$

R-конфигурация

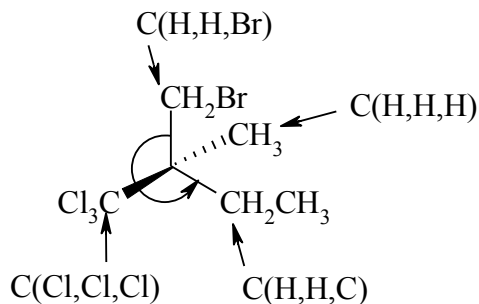


S-конфигурация

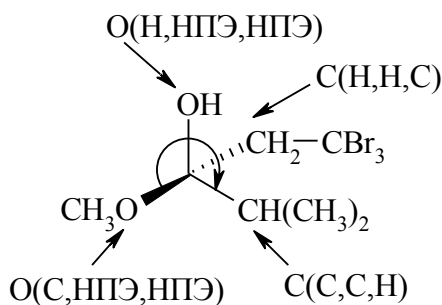


$\text{O} > \text{C} > \text{H} > \text{НПЭ}$

S-конфигурация



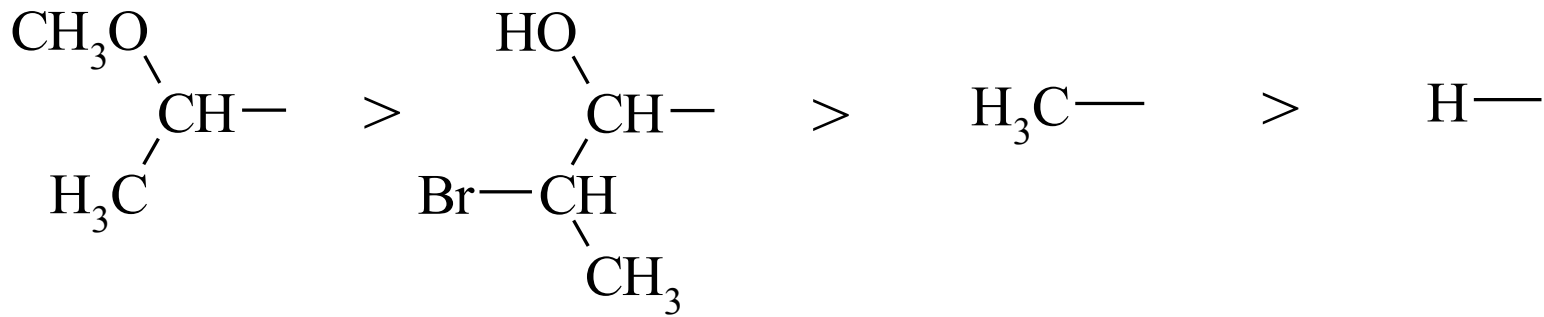
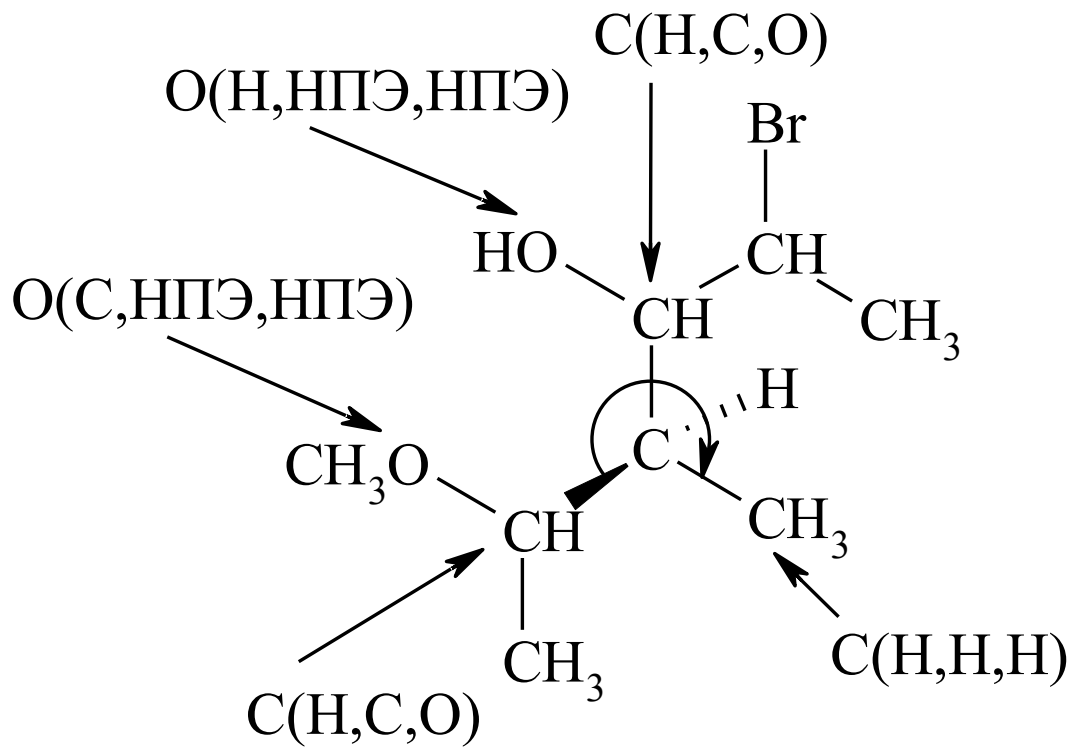
$\text{CH}_2\text{Br} > \text{CCl}_3 > \text{CH}_2\text{CH}_3 > \text{CH}_3$



$\text{CH}_3\text{O} > \text{OH} > \text{CH}(\text{CH}_3)_2 > \text{CH}_2\text{CBr}_3$

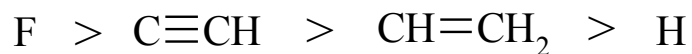
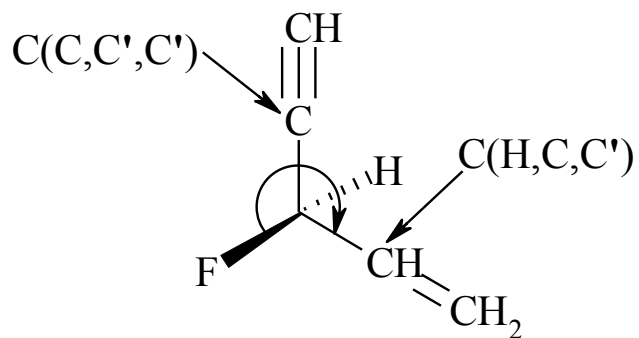
Почему  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  старше  $\text{CH}_2\text{CBr}_3$  ?

Комбинация (C,C,H) старше комбинации (C,H,H)

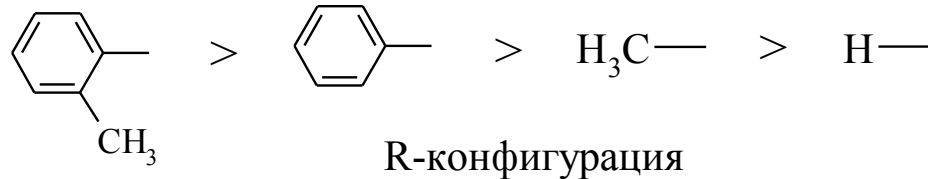
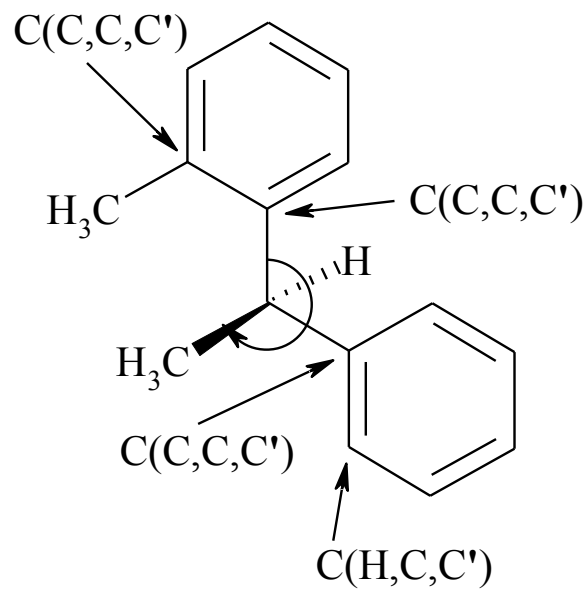


R - конфигурация

Если атом углерода в заместителе имеет кратные связи с атомами последующего слоя, то формально полагают, что он связан с двумя или соответственно тремя атомами того же типа.

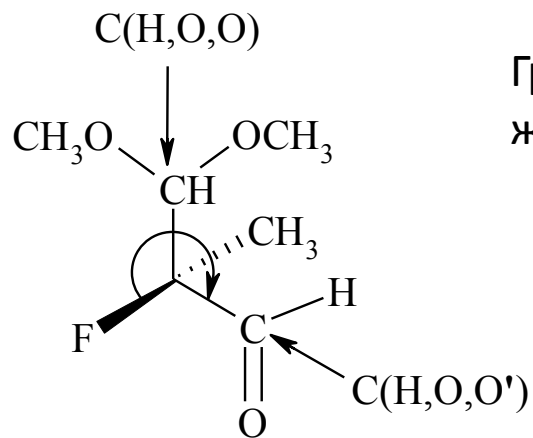


R-конфигурация

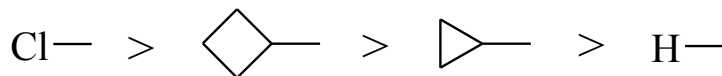
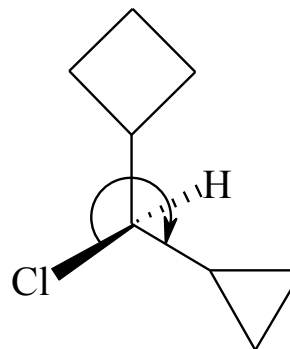
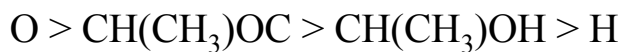
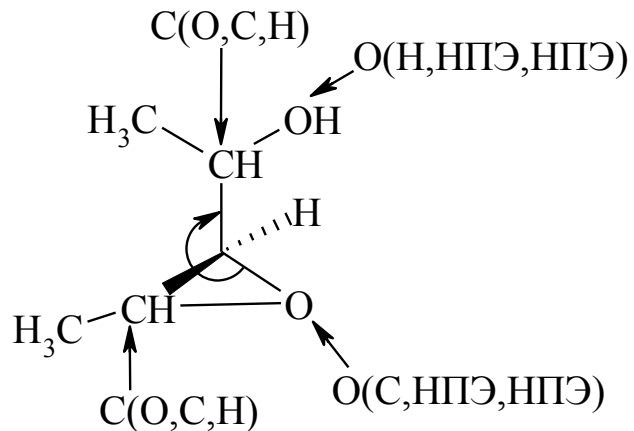
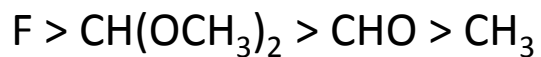


R-конфигурация

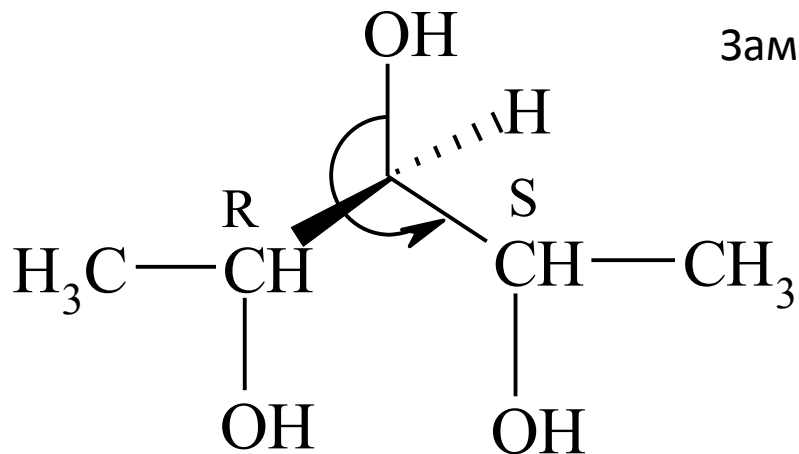
Реально несуществующие атомы отмечены штрихом



Группы с реальными атомами старше тех групп, где такие же атомы появляются за счет двойных или тройных связей



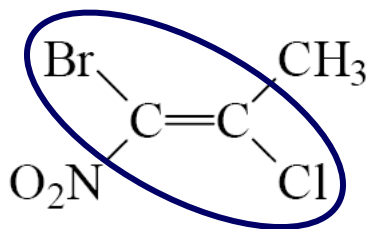
Заместитель с R-конфигурацией старше, чем с S-



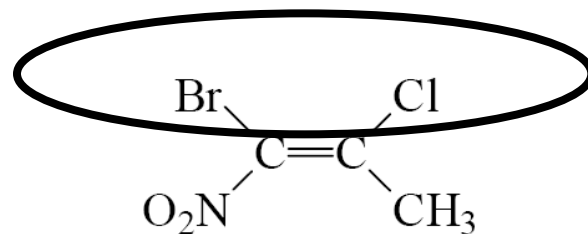
S-конфигурация

Из двух изотопов старше тот, у которого больше массовое число:  $\text{H} < \text{D} < \text{T}$

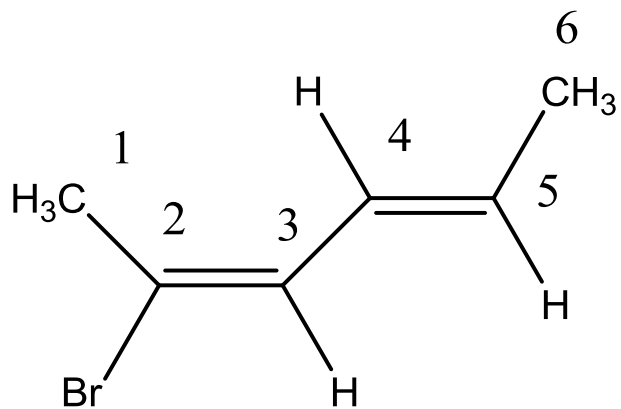
Правила старшинства заместителей используются для определения конфигурации замещенных алкенов в Z/E номенклатуре. Если два старших заместителя расположены по одну сторону плоскости C=C связи, то это будут Z-изомеры (от немецкого Zusammen – вместе). При противоположном положении – E-изомеры (от немецкого Entgegen – напротив).



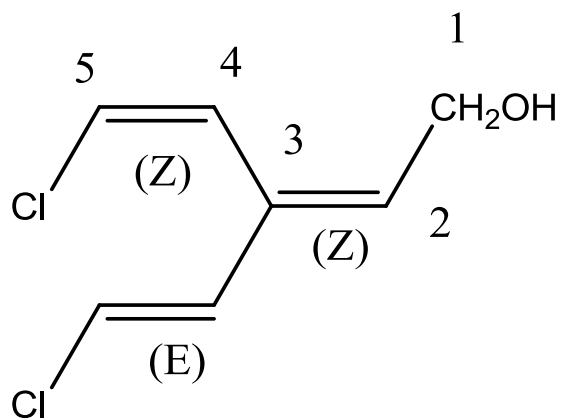
(E)-1-нитро-1-бром-2-хлорпропен



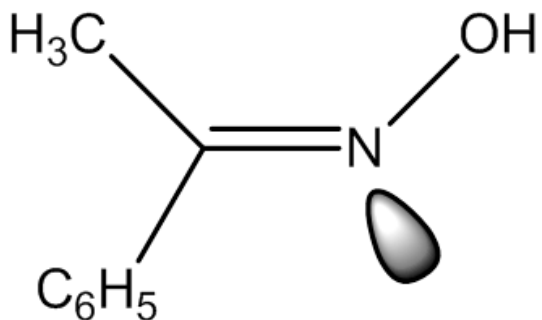
**(Z)-1-нитро-1-бром-2-хлорпентен**



(2,3E),(4,5E)-2-бромгексадиен  
(2E,4E)-2-бромгекса-2,4-диен

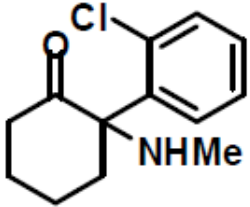
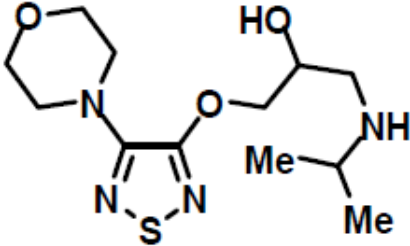
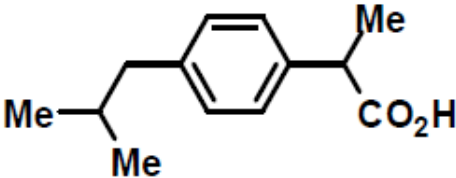


5-хлор-3[2(E)-хлорвинил]пентадиен-2(Z)-4(Z)-ол-1  
(2Z,4Z)-5-хлор-3-[(E)-2-хлорвинил]пента-2,4-диен-1-ол



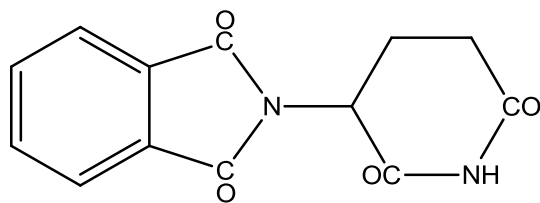
(E)-оксим ацетофенона  
(E)-ацетофенон оксим

# Примеры хиральных БАВ

Название	Структура	Используемый энантиомер	Другой энантиомер
Кетамин (Ketamine)		<i>S</i> -(+)- в 4 раза более сильный анестетик	<i>R</i> -(-)- побочные эффекты
Тимолол (Timolol)		<i>S</i> -(-)- применяется для лечения ангины и высоком кровяном давлении	<i>R</i> -(+)- назначается при глаукоме
Ибупрофен (Ibuprofen)		только <i>S</i> -(+)- проявляет анальгетическую активность	



## Примеры БАВ, используемых в виде рацемических смесей

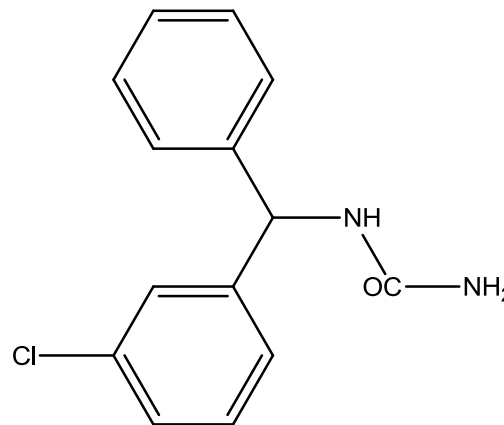


Седативный препарат Талидомид, 1955 г. запрещен в 1962 г.

(рацемическая смесь)

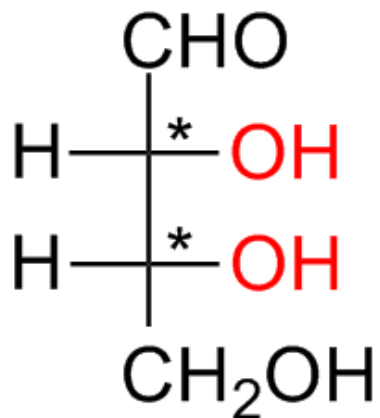
(+) – активный энантиомер

(-) – тератогенное действие

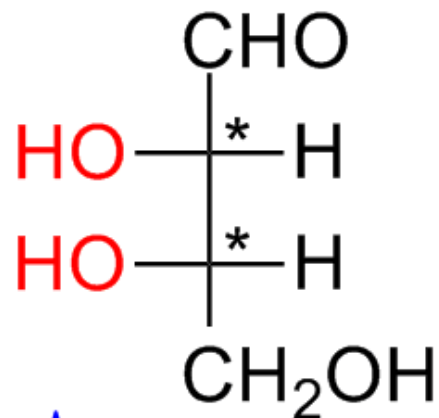
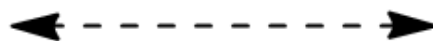


Противосудорожный препарат Галодиф  
(создан на кафедре БИОХ ТПУ в 1985 г.)  
(рацемическая смесь)

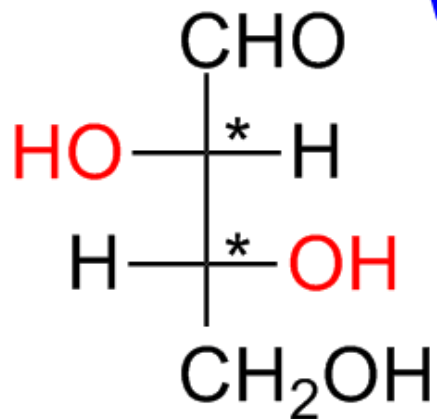
Диастереомеры



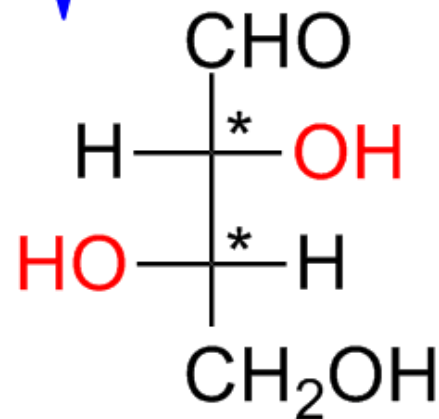
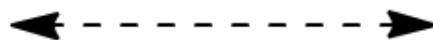
*энантиомеры*



*диастереомеры*

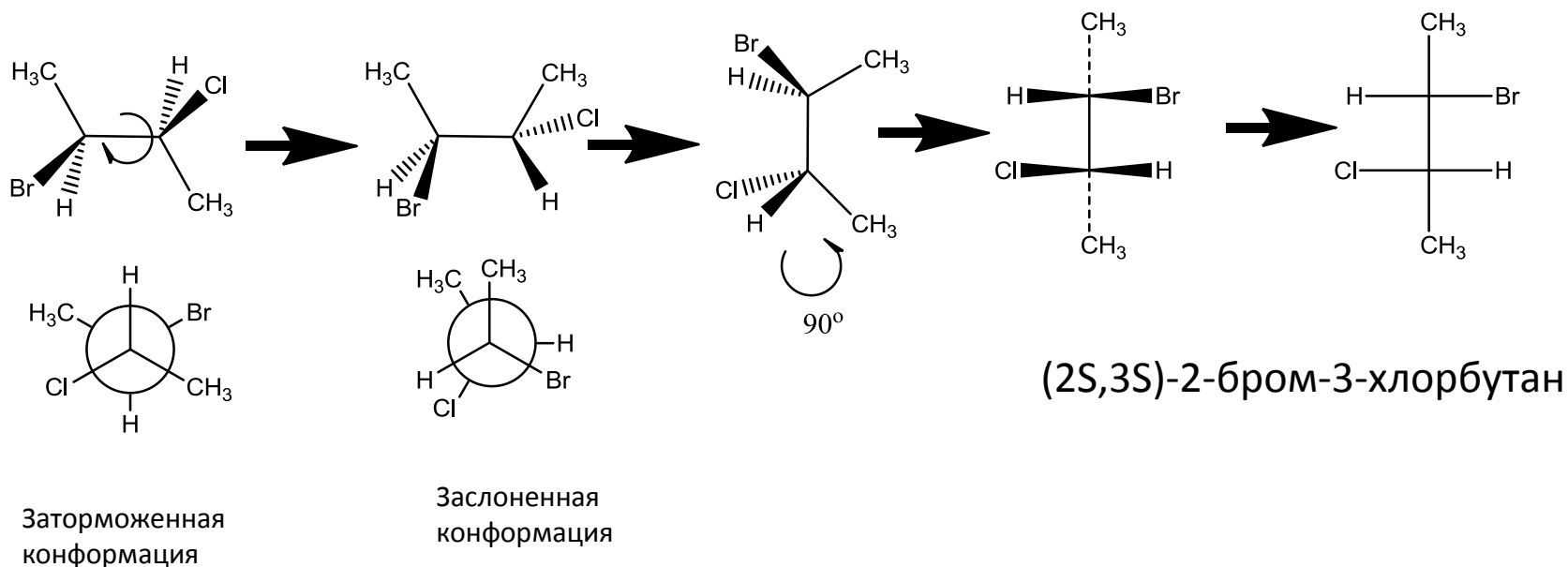


*энантиомеры*



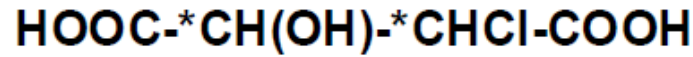
Диастереомеры содержат больше одного хирального атома и не являются зеркальным отображением друг друга.

Если два стереоизомера имеют противоположные конфигурации всех соответствующих хиральных атомов, то это – ЭНАНТИОМЕРЫ (предмет и зеркальное отражение). Если конфигурация различается лишь у нескольких хиральных атомов, то это – ДИАСТЕРЕОМЕРЫ. Цис-, транс- (E, Z) изомеры алкенов относятся к п-ДИАСТЕРЕОМЕРАМ



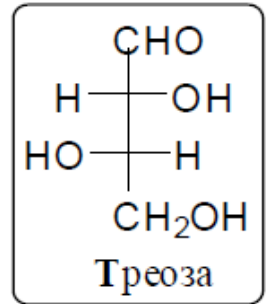
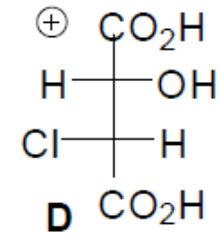
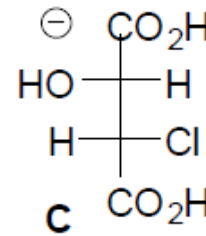
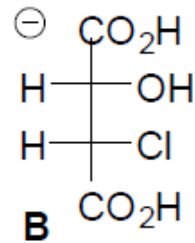
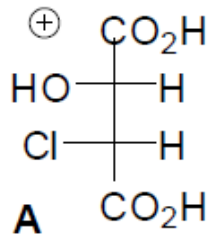
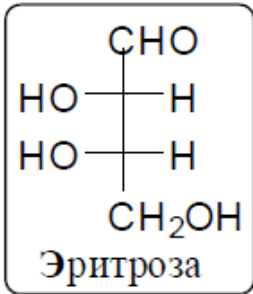
Для обозначения диастереомеров используется R,S-номенклатура

# Эритро- и трео-диастереомеры



т.пл. рацемата 146 °C

т.пл. рацемата 153 °C



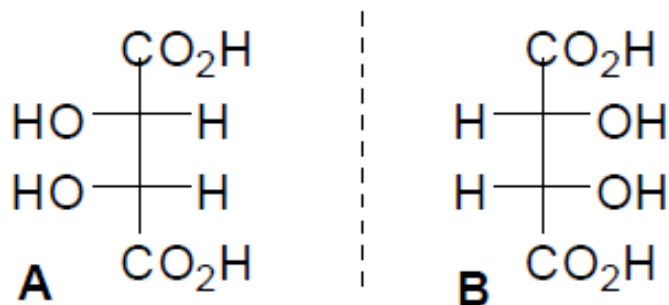
*(-)*-эритро-  
хлоряблочная  
 $[\alpha]_D^{20} -31.3^\circ$   
 т.пл. 173 °C

*(-)*-трео-  
хлоряблочная  
 $[\alpha]_D^{20} -9.4^\circ$   
 т.пл. 167 °C

# Мезо-формы

HOOC-\*CH(OH)-\*CH(OH)-COOH (Шееле 1768 г.)

т.пл. 140 °С

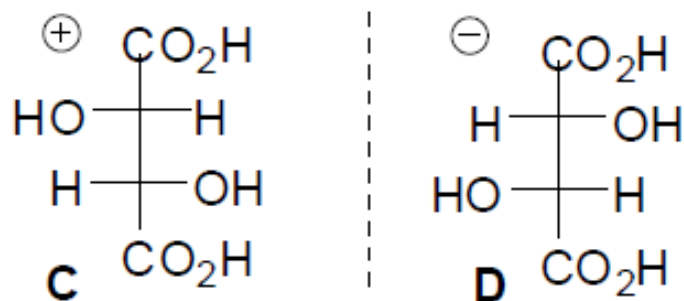


*мезо*-винная кислота

структуры **A** и **B** эквивалентны

т.пл. рацемата

(виноградная кислота) 205 °С



виннокаменная  
кислота

(природная)

$[\alpha]_D^{20} +12^\circ$

т.пл. 170 °С

# Методы получения энантиомеров

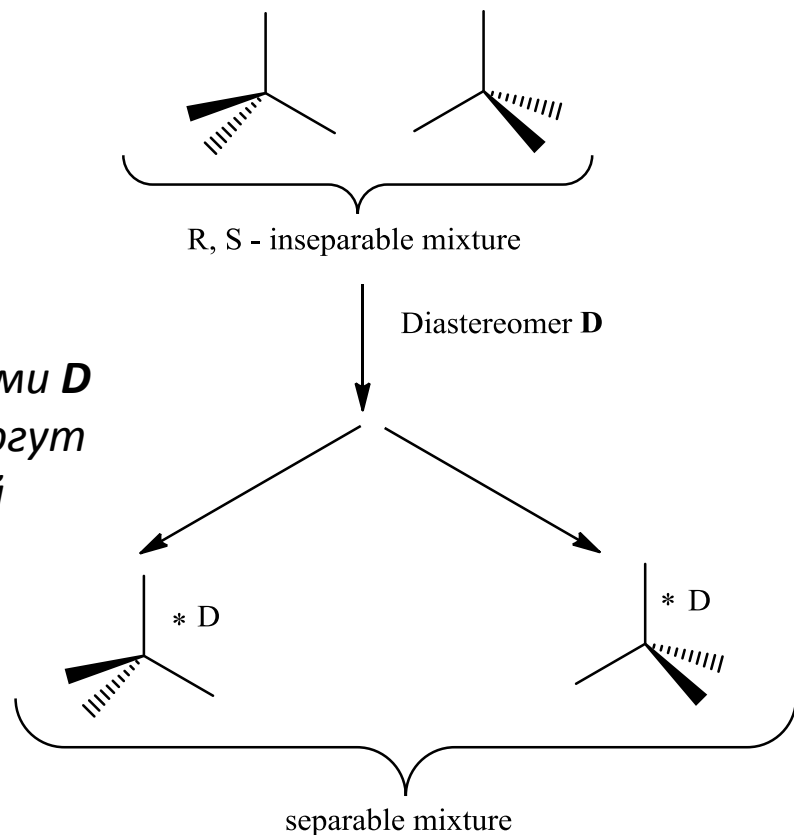
Существует два основных подхода: разделение рацемических смесей и асимметрический синтез

## 1. Разделение рацемических смесей

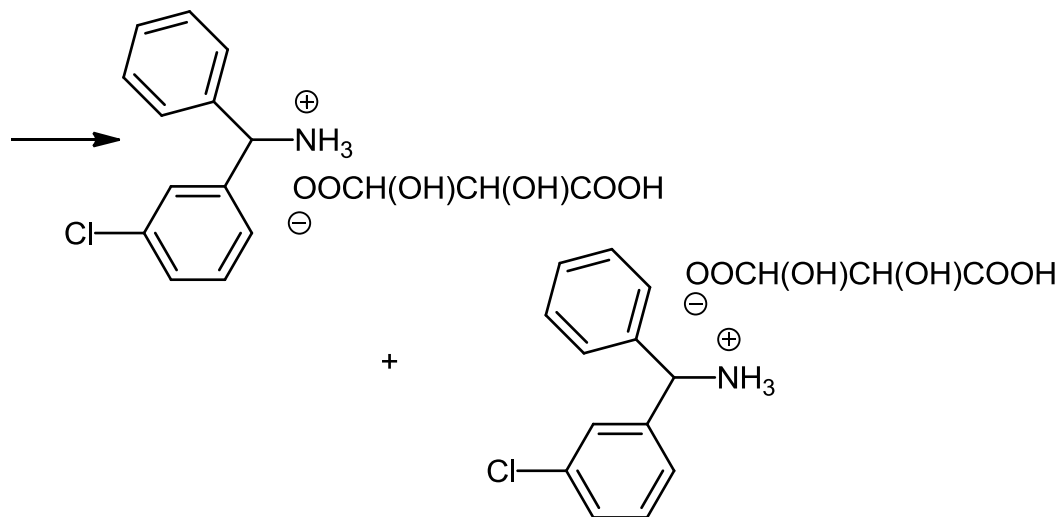
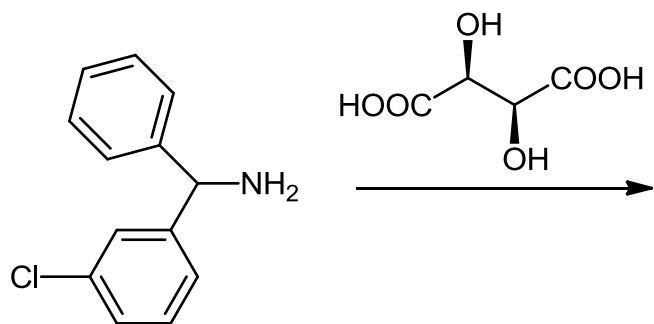
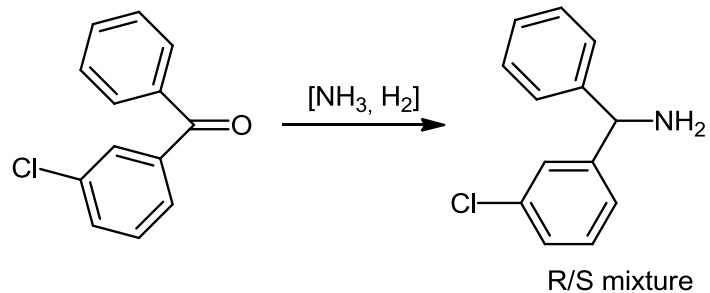
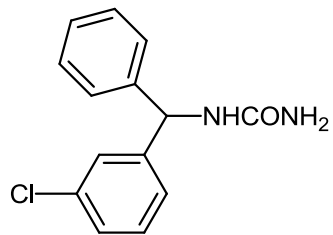
Энантиомеры обладают одинаковыми спектральными и физическими свойствами. Их т.пл., т.кип., растворимость одинаковы, поэтому нельзя разделить рацематы на энантиомеры ректификацией или хроматографически на ахиральных сорбентах.

### 1а. Разделение через образование диастереомеров

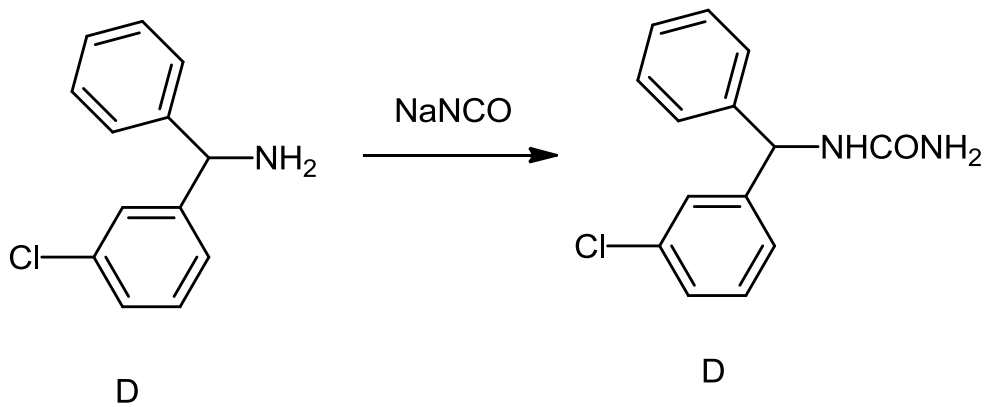
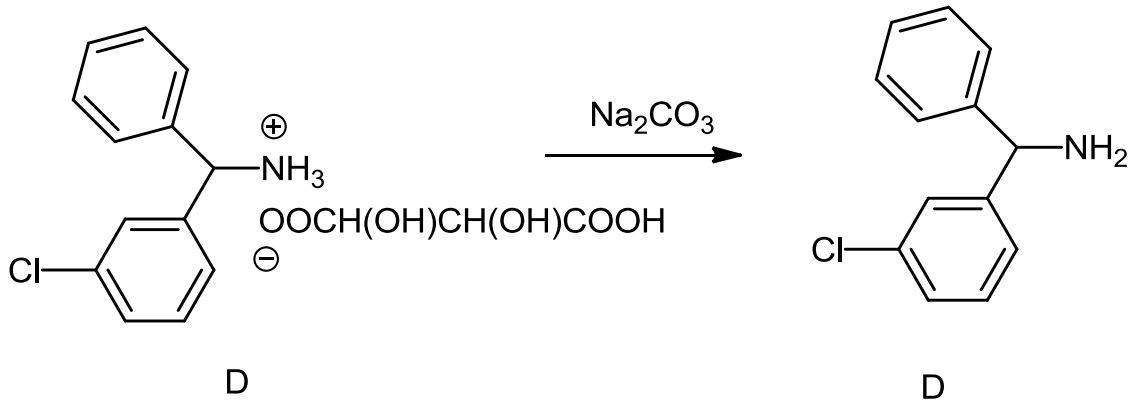
*Комплексы энантиомеров с хиральными молекулами **D** обладают разными физическими свойствами и могут быть разделены, например, перекристаллизацией*



# Галодиф – рацемическая смесь



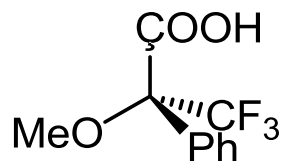
Смесь диастереомерных солей легко разделяется перекристаллизацией из метанола



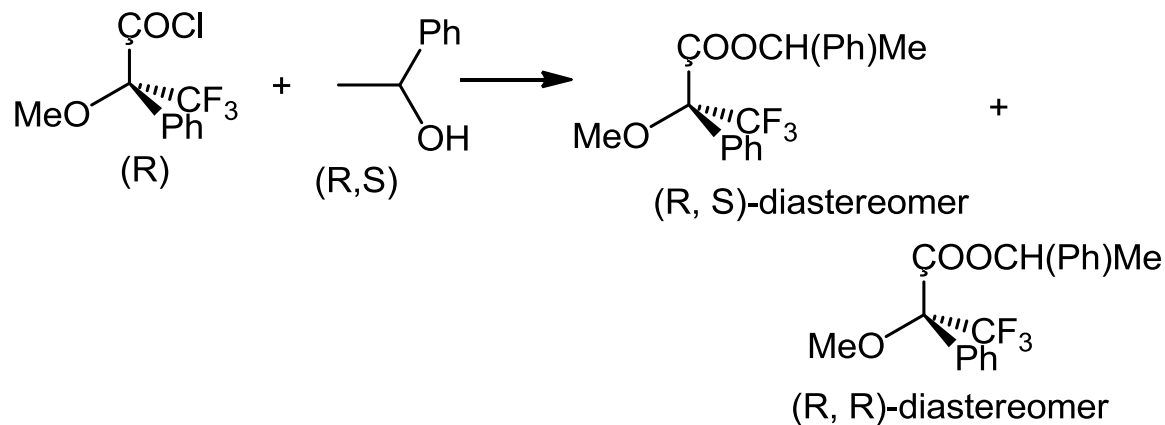
Аналогично получен и L-энантиомер



# Использование кислоты Мошера для разделения и установления конфигурации энантиомеров



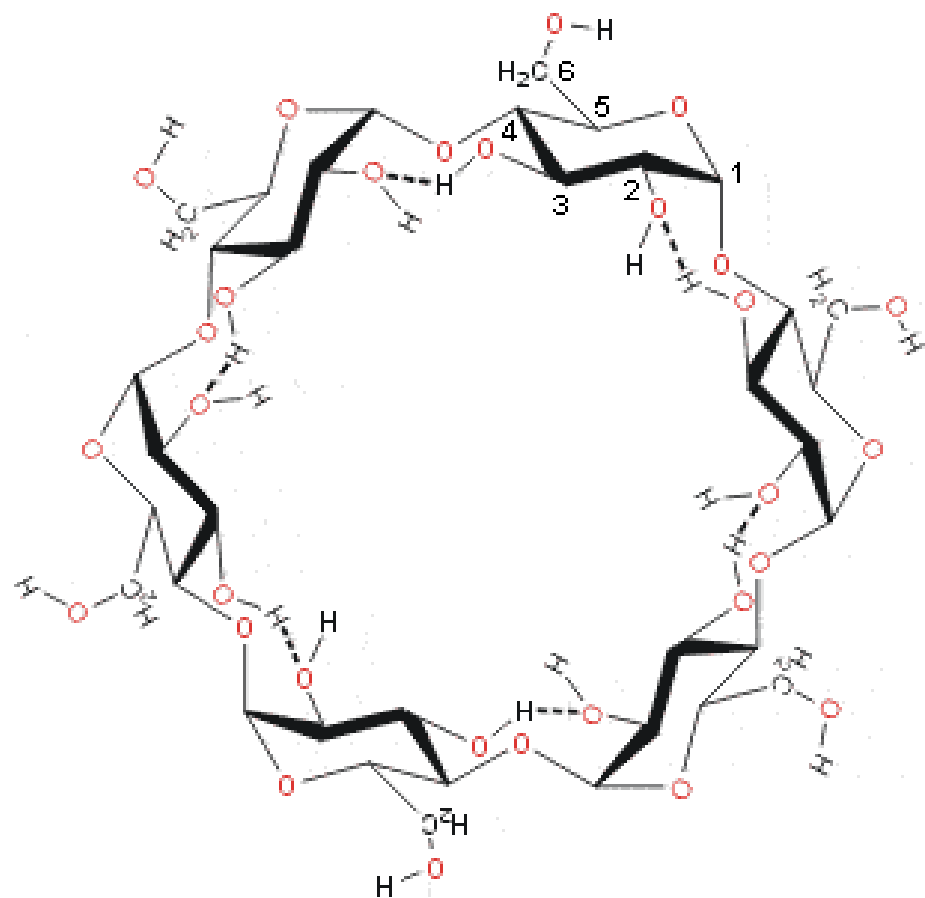
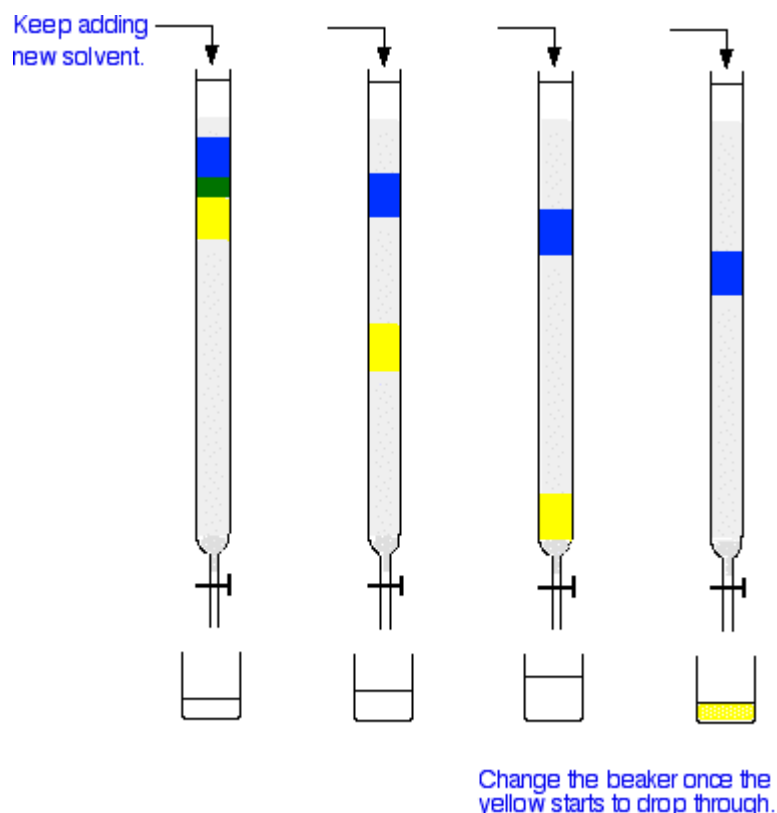
Кислота Мошера (Mosher's acid)  
(R)- $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)фенилуксусная кислота



(R, S)- и (R, R)-диастереомеры можно «увидеть» в ЯМР-спектрах, а также разделить. Аналогично этим методом проводят разделение и многих рацематов аминов.

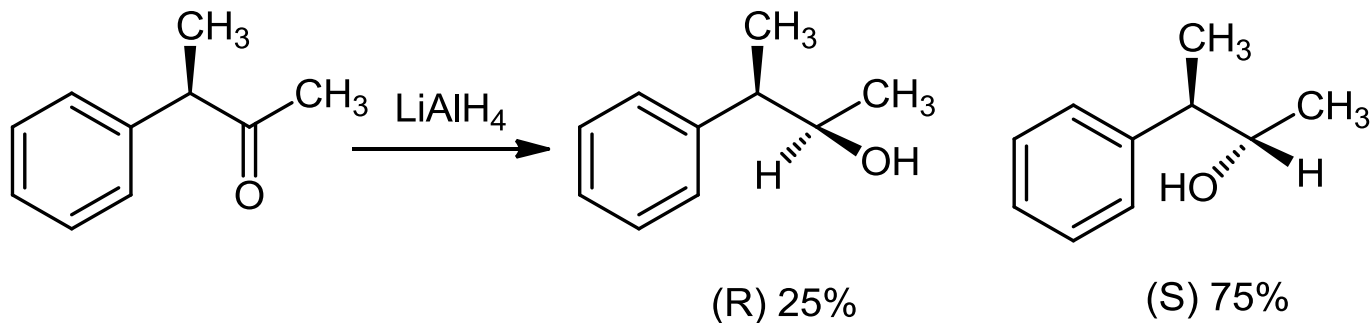
## 16. Хроматографическое разделение энантиомеров на хиральных сорбентах

На обычных сорбентах (силикагель, оксид алюминия) энантиомеры не разделяются. Но если придать сорбенту хиральные свойства, то разделение возможно. Сейчас выпускают хроматографические колонки с сорбентами, модифицированными хиральными веществами, например, циклодекстрином



## 2. Асимметрический синтез (энантиоселективный, стереоселективный)

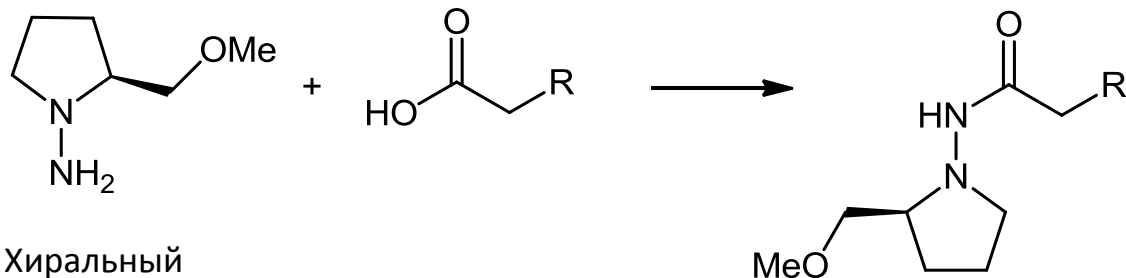
*Асимметрическая индукция:* в субстрате имеются хиральные атомы, которые обеспечивают (индуцируют) некоторую стереоселективность реакции даже с ахиральными реагентами



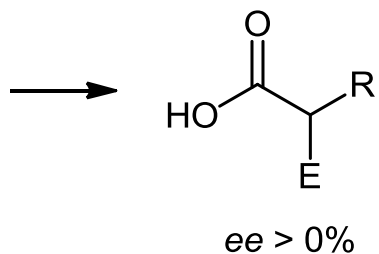
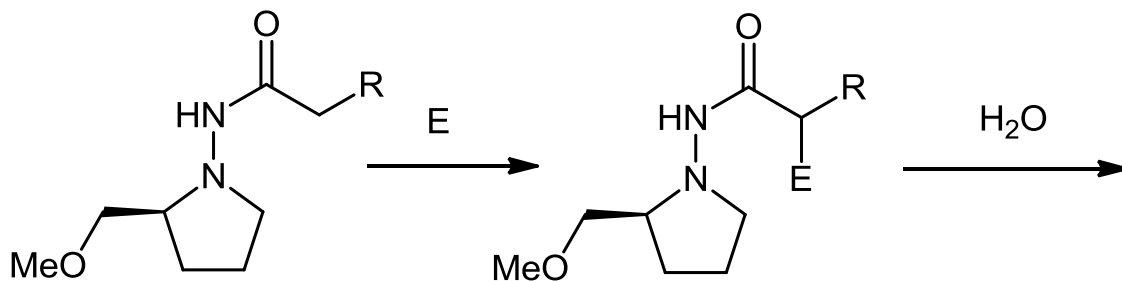
Степень стереоселективности выражается через величину энантиомерного избытка (*ee*) (enantiomeric excess). В идеальном случае  $ee = 100\%$ .

$$ee = \frac{R-S}{R+S} * 100\%$$

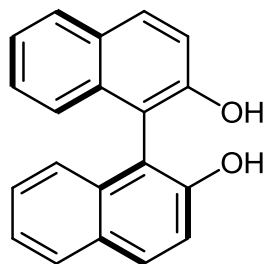
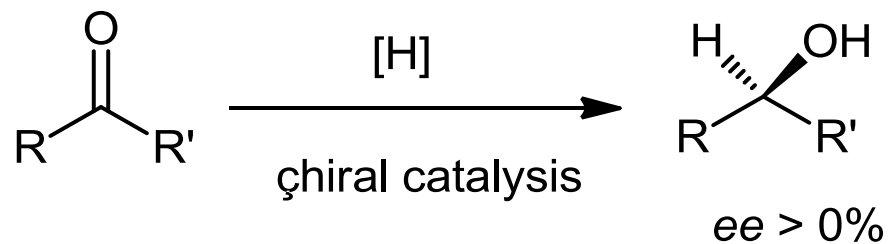
# Хиральные помощники (вспомогательные вещества)



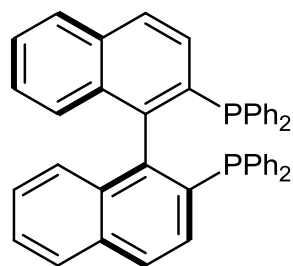
Хиральный  
помощник



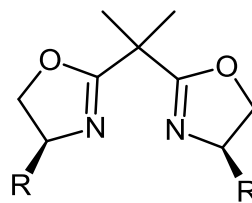
Хиральный (энантиоселективный) катализ: использование катализаторов хиральной структуры



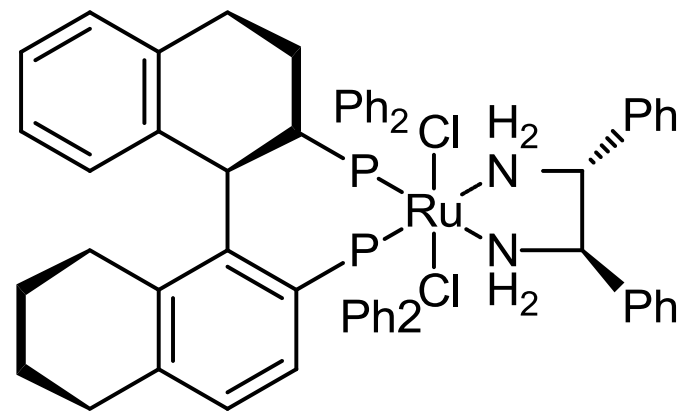
BINOL



BINAP



BOX



[Ru(binap)(dpen)]