

Химия синтетических лекарственных средств

Лекция 1

Стереохимия

к.х.н., доцент НОЦ Н.М. Кижнера

Куксёнок Вера Юрьевна

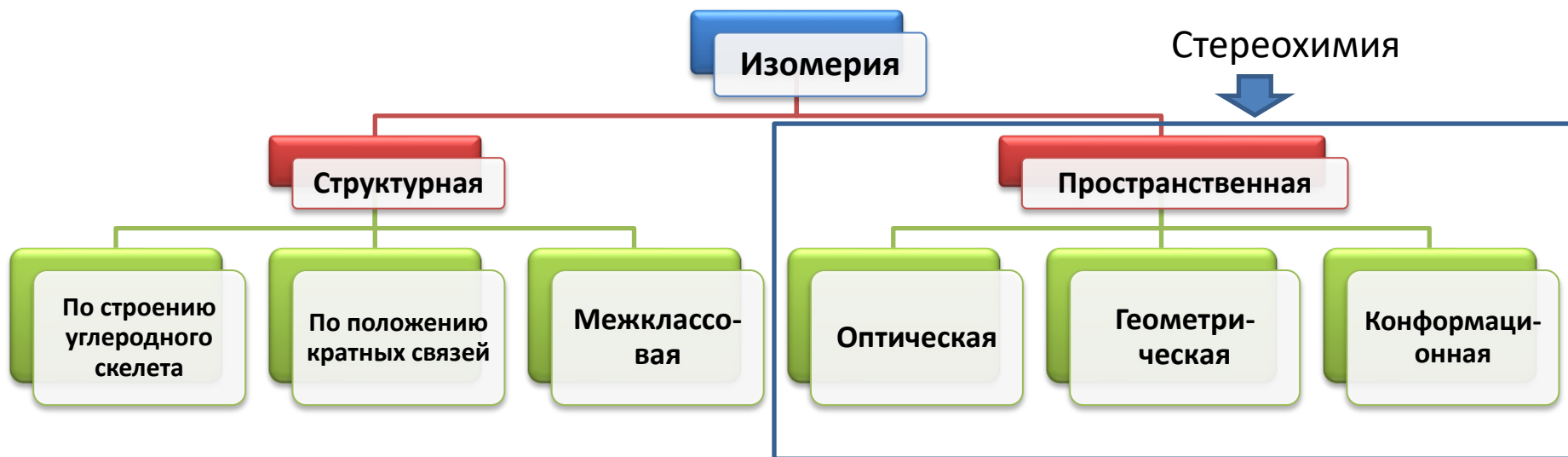
Стереохимия

Стереохимия (от др.-греч. στερεός «твёрдый; пространственный») — раздел химии о пространственном строении молекул и влиянии его на химические свойства и на направление и скорость реакций.

Изомерия органических соединений

Изомеры – это вещества, имеющие одинаковый состав и молекулярную массу, но разные физические и химические свойства. Различия в свойствах изомеров обусловлены различиями в их химическом или пространственном строении.

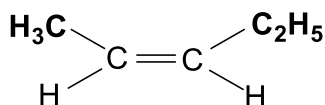
Сtereoхимия занимается изучением **пространственных изомеров**.



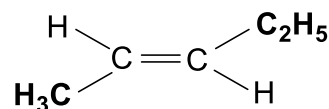
Пространственная изомерия

Изомеры, которые отличаются друг от друга пространственным расположением атомов в молекуле, называют **пространственными изомерами** или **стереоизомерами**.

1. геометрическая (цис-, транс-изомерия). Геометрическая изомерия характерна прежде всего для алкенов. Свободное вращение вокруг двойной связи невозможно. Изомер, у которого два больших заместителя находятся по одну сторону от плоскости двойной связи, называется *цис*-изомером, если по разные стороны – *транс*-изомером:



цис-2-пентен

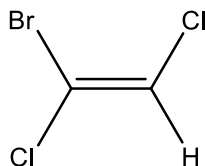


транс-2-пентен

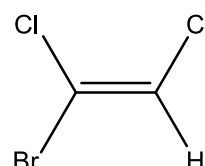
- Более общей номенклатурой для геометрических изомеров является ***E,Z*-номенклатура** (разработана IUPAC). По ней вначале определяют старшинство заместителей.

***Z*-изомер** (нем. *zusammen* — вместе) — старшие заместители находятся в *цис*-положении.

***E*-изомер** (нем. *entgegen* — напротив) — старшие заместители находятся в *транс*-положении.



Z-изомер



E-изомер

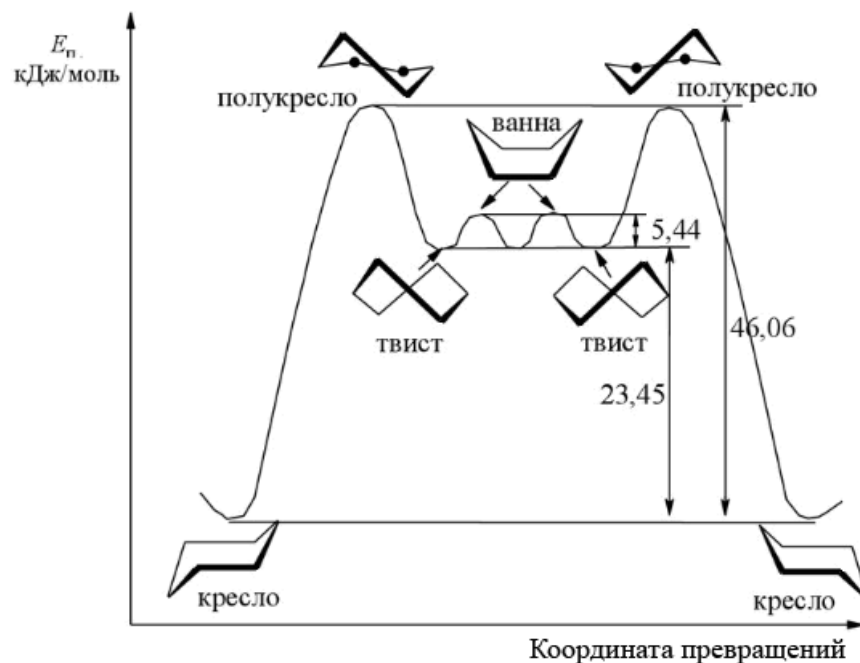
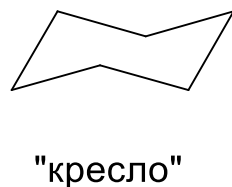
ЦИС – КАРИДЗЕ



ТРАНС – КАРИДЗЕ



2. конформационная изомерия. Конформационные изомеры относятся к динамическим изомерам, т.е. в обычных условиях они легко превращаются друг в друга и выделить их в индивидуальном виде невозможно. Молекулу циклогексана можно представить в виде 2 основных конформаций:

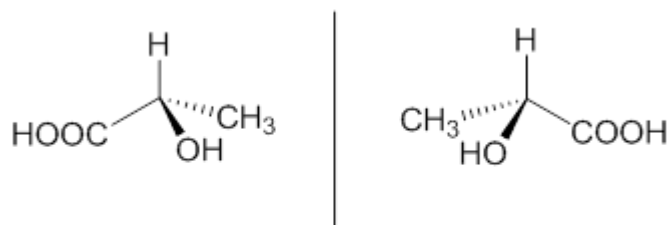


[Посмотреть анимацию](#)

3. Оптическая (зеркальная) изомерия

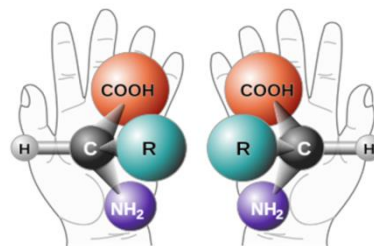
Оптическая изомерия характерна для органических соединений, в молекулах которых **атом углерода соединен с четырьмя различными заместителями**. Такой атом углерода называется **асимметрическим**, или **хиральным** (от греч. «хирос» – рука).

Молекулы оптически активных веществ не совпадают со своим зеркальным изображением.



молочная кислота

Зеркальная плоскость



аминокислоты

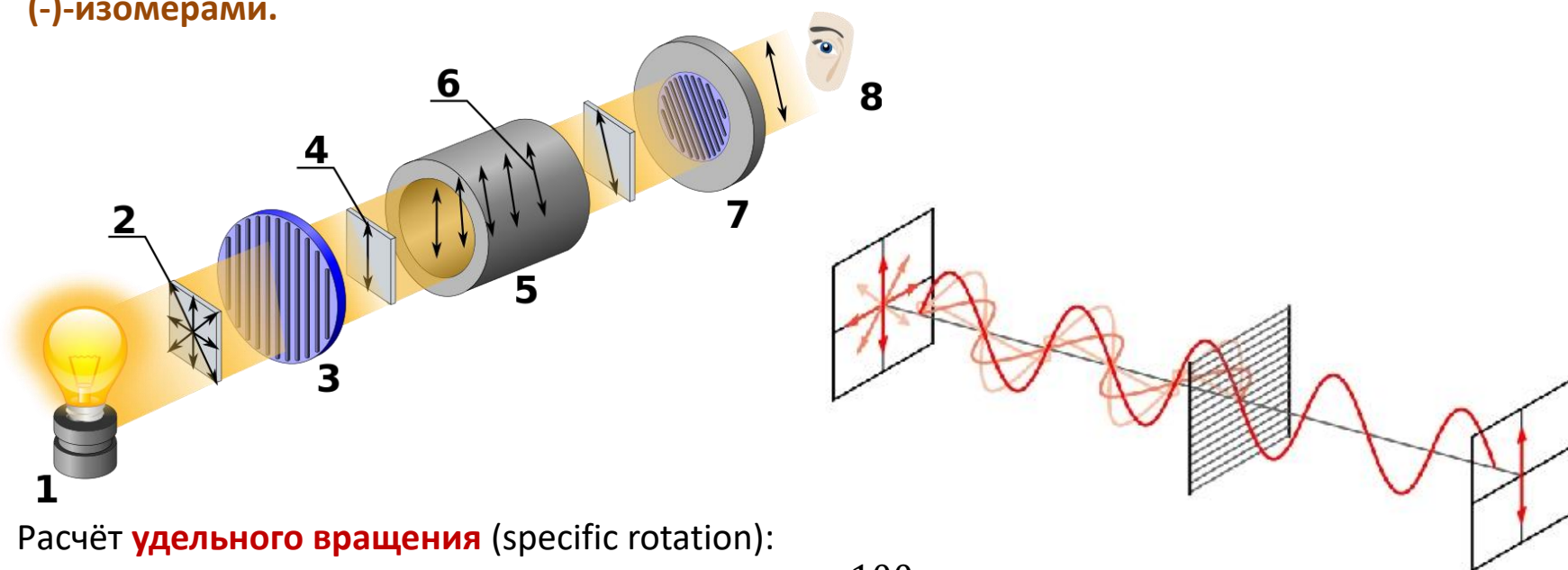
Все физические и химические свойства **энантиомеров** одинаковы, за исключением двух:

- вращают плоскость поляризации света в противоположных направлениях
- взаимодействуют с другими энантиомерами с различными скоростями
- часто имеют разную биологическую активность

Оптически активное вещество вращает плоскость поляризации света.

Два оптических антипода (энантиомера) будут отклонять плоскость поляризации на один и тот же угол, но в противоположные стороны.

Энантиомеры, вращающие плоскость поляризации света по часовой стрелке, называются **правовращающими, (+)-изомерами**, против часовой стрелки – **левовращающими, (-)-изомерами**.



Расчёт **удельного вращения** (specific rotation):

$$[\alpha] = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}$$

где α – измеренный угол вращения, l – длина кюветы в дм,
 C – концентрация раствора в граммах на 100 мл.

Правильная запись результата: $[\alpha]_D^{[20]}$ (5%, EtOH) = + 15,85,
 D – длина волны поляриметра (D-линия натрия, 589 нм), $[20]$ – температура.

Обычно в синтезе образуется эквимольная смесь двух энантиомеров, т.к. вероятность образования каждого из них одинакова.

Рацемат (рацемическая смесь) – смесь равных количеств энантиомеров, оптически неактивна.

Термодинамически веществу выгоднее находиться в виде рацемата, поэтому некоторые энантиомерно чистые вещества склонны к **рацемизации** – превращению в рацемат.

Энантиомерный избыток хирально нечистого образца определяют по формуле:

$$e. e. = \frac{X_1 - X_2}{X_1 + X_2} \cdot 100\%$$

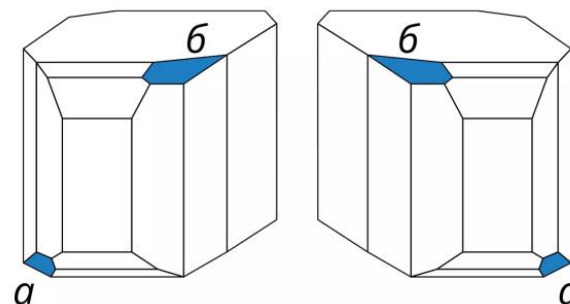
где X_1 и X_2 – содержание большего и меньшего энантиомеров в процентах.

Чистые энантиомеры получают:

- Разделением рацемической смеси.
- Из прохиральных веществ асимметрическим (стереоселективным) синтезом.

Впервые энантиомеры из рацемата получил **Луи Пастер**, разделив под микроскопом кристаллы винной кислоты.

Кристаллы изомеров натрийаммониевой соли винной кислоты

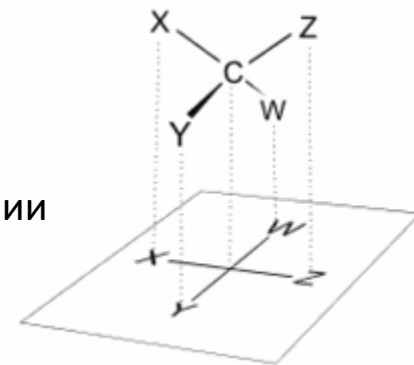


Синим цветом обозначены две грани кристаллов а и б, иллюстрирующие асимметрию.

Изображение энантиомеров

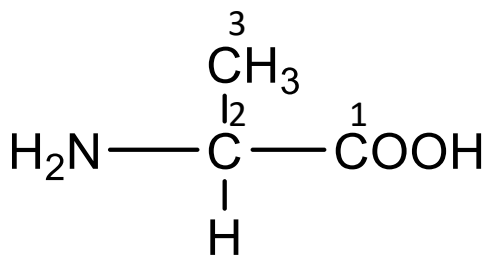
Проекции Фишера:

1. Молекулу ориентируют так, что главная углеродная цепь располагается вертикально, а вверху находится группа, имеющая меньший номер в названии соединения по номенклатуре ИЮПАК.
2. Горизонтальные линии – связи, направленные к нам, вертикальные – связи, направленные от нас.
3. Асимметрический атом углерода обозначают точкой пересечения горизонтальной и вертикальной линий.
4. Для получения проекции другого энантиомера достаточно поменять местами любые два заместителя.

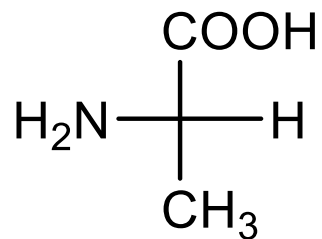


Проекции Фишера нельзя выводить из плоскости рисунка, нельзя поворачивать на 90°

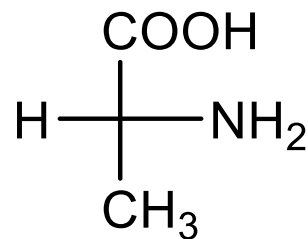
Например:



аланин

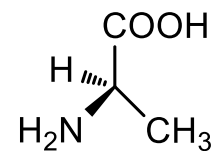
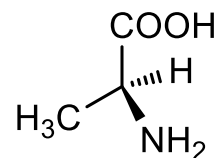
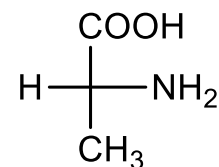
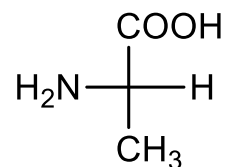
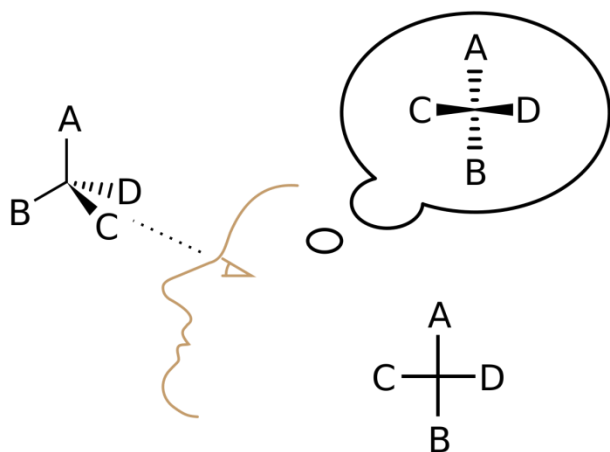


L-изомер



D-изомер

Восстановление трёхмерной записи проекции Фишера:



Проекция Фишера наиболее широко используется для построения структурных формул моносахаридов и аминокислот. Они также лежат в основе D/L-номенклатуры, используемой для энантиомеров этих природных соединений.

D/L-номенклатура

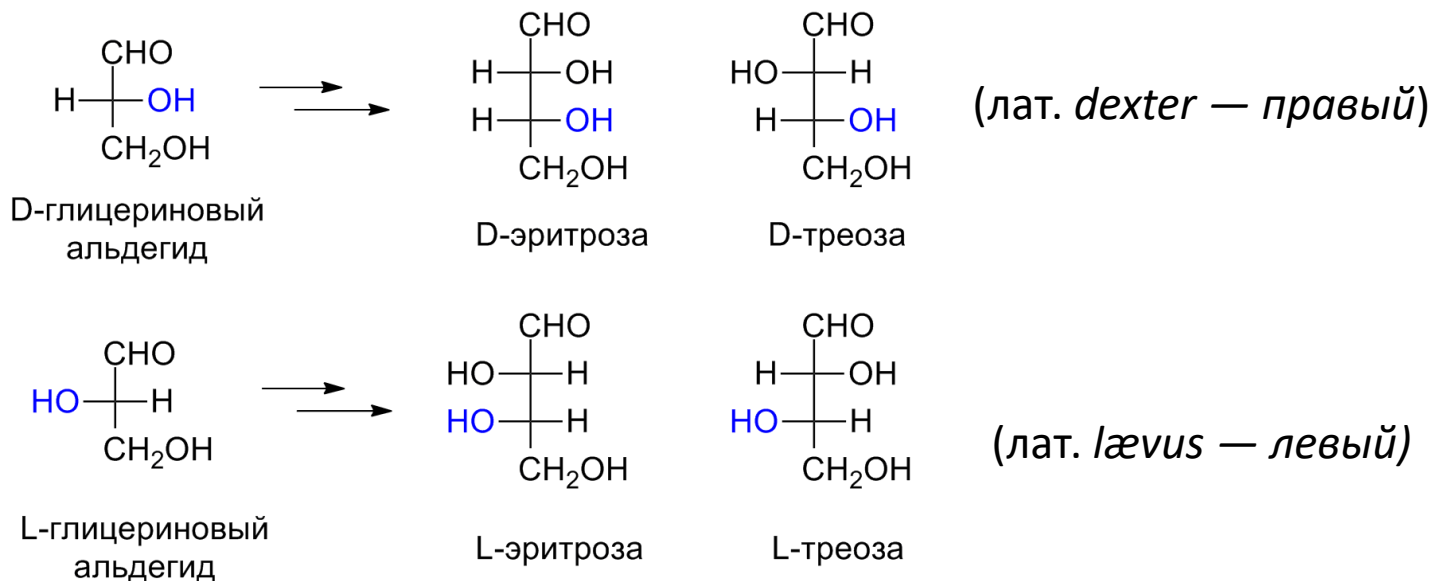
(по относительной конфигурации)



Эмиль Герман Фишер,
1852-1919, Германия.
Нобелевская премия 1902 г.

D/L номенклатура Введена **Э. Фишером** для описания относительной конфигурации моносахаридов.

Она основана на конфигурации **глицеринового альдегида**, существующего в виде двух энантиомеров, из которых путём последовательных реакций наращивания углеродной цепи можно получить производные моносахариды. Производные сахара, по Фишеру, получают то же обозначение относительной конфигурации, что и исходный глицериновый альдегид.

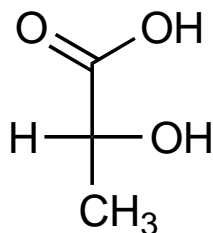


R/S-номенклатура

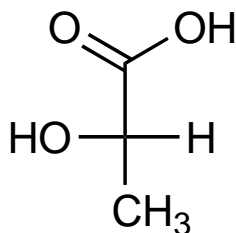
(по абсолютной конфигурации)

Основывается на присвоении хиральному атому углерода обозначения *R* или *S* на основании **взаимного расположения четырёх связанных с ним заместителей**.

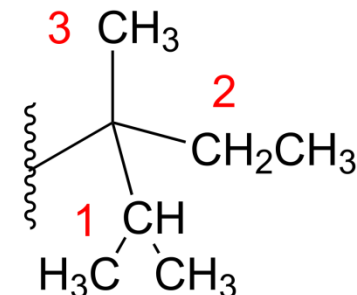
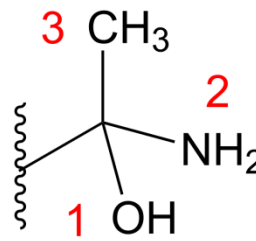
1. Определяют старшинство заместителей в соответствии с правилами Кана — Ингольда — Прелога:
 - Чем больше атомный номер, тем старше заместитель (ОН старше COOH).
 - Если атомы имеют одинаковые номера, то сравнивают следующие связанные с ними атомы (C₂H₅ старше CH₃).
 - Связанный двойной связью атом считают два раза, тройной — три раза (CH=O старше CH₂OH).
2. Молекулу ориентируют так, чтобы младший заместитель был направлен в сторону от наблюдателя.
3. Если при этом старшинство заместителей уменьшается по часовой стрелке, то конфигурацию атома углерода обозначают *R* (лат. *rectus* — правый), а в противоположном случае — *S* (лат. *sinister* — левый).



R-молочная кислота



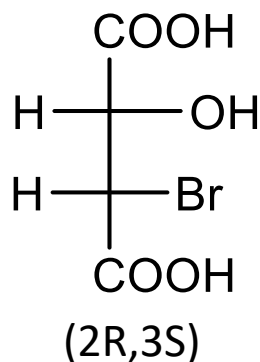
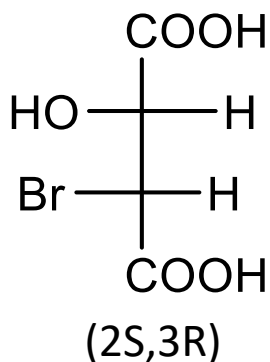
S-молочная кислота



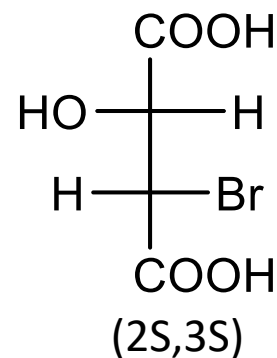
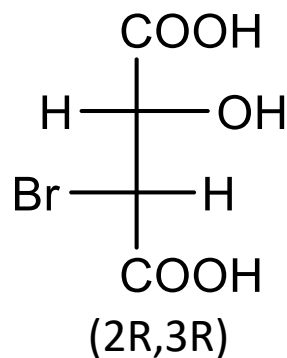
S-изомеры

Соединения с несколькими хиральными атомами

Число стереоизомеров = 2^n



энантиомеры

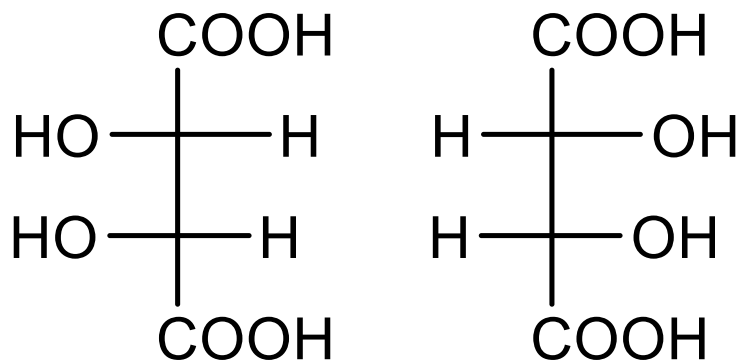


энантиомеры

диастереомеры

Диастереомеры – стереоизомеры, не являющиеся зеркальными отражениями друг друга. Возникают, когда в молекуле имеется больше одного стереоцентра. Диастереомеры, в отличие от энантиомеров, отличаются друг от друга по физико-химическим свойствам.

Стереоизомеры винной кислоты



(2S,3R) = (2R,3S)

мезо-форма

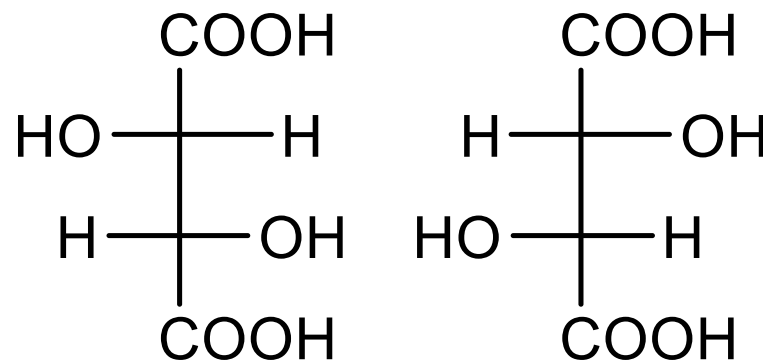
(вырождается в один изомер)

$T_{\text{пл.}} 140\text{ }^{\circ}\text{C}$

$\text{pK}_{\text{a1}} = 3,22$

$\text{pK}_{\text{a2}} = 4,85$

плотность $1,666\text{ г/см}^3$



(2S,3S)-(-)

D-(-)

(2R,3R)-(+)

L-(+)

энантиомеры

Диастереомеры

$T_{\text{пл.}} 168\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$

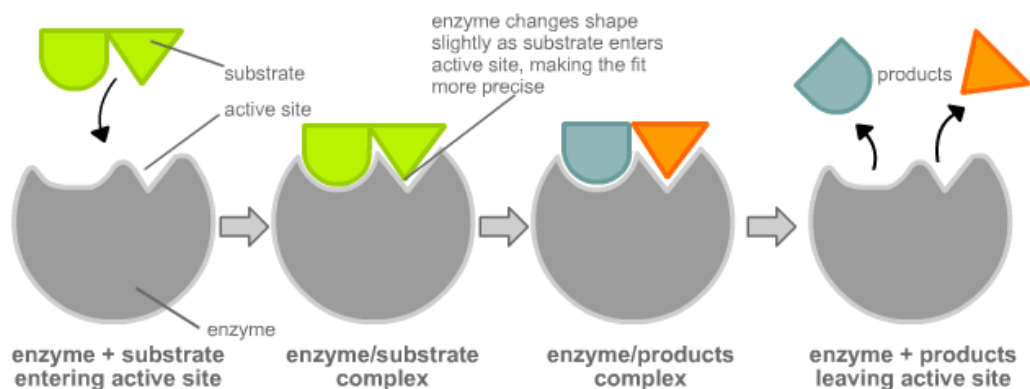
$\text{pK}_{\text{a1}} = 2,95$

$\text{pK}_{\text{a2}} = 4,25$

плотность $1,76\text{ г/см}^3$

Биологическая активность хиральных соединений

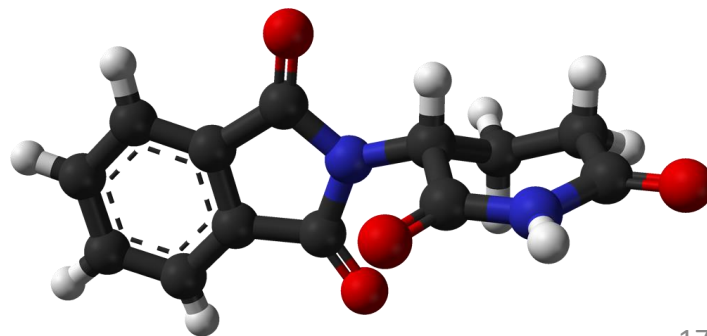
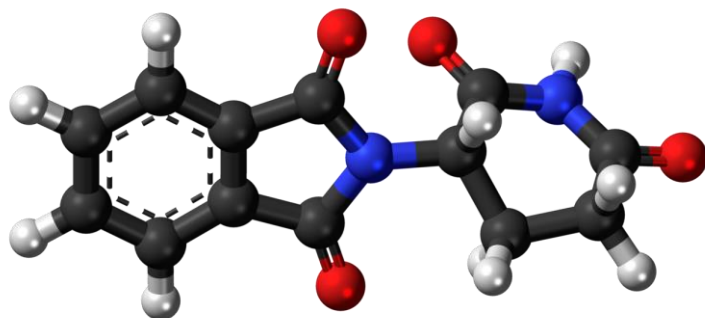
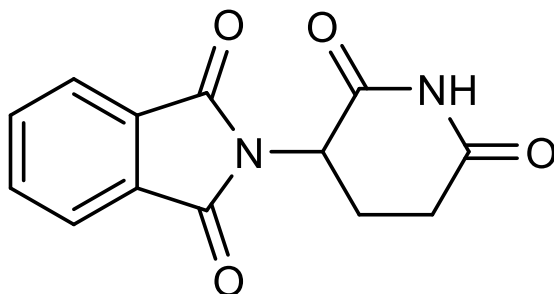
- **Проблема хиральности жизни:** в состав всех живых организмов входят только L-аминокислоты и D-сахара.
- Поскольку большинство молекул в организме имеют оптически активную структуру, различные энантиомеры могут оказывать на него разное действие.



Талидомид, 1956-1962

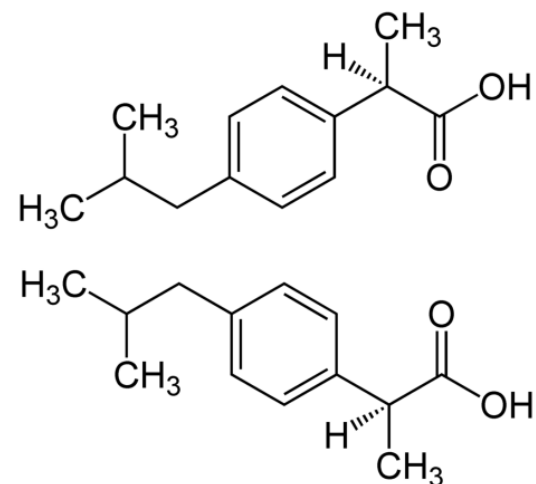
Тератогенное действие – нарушение эмбрионального развития, приводящее к уродству плода.

Один из энантиомеров обеспечивает терапевтический эффект, а другой вклинивается в клеточную ДНК, препятствуя нормальному процессу репликации. В результате применения талидомида родилось 8-12 тыс. детей с физическими уродствами, лишь около 5 тыс. не погибло в раннем возрасте.

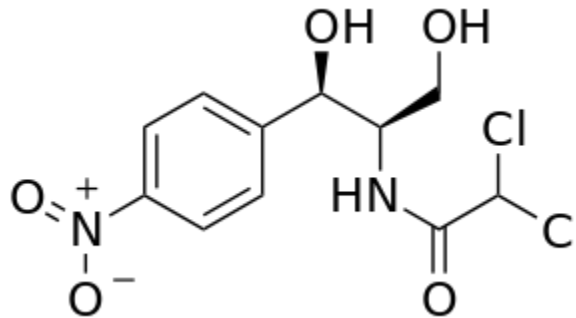


Ибупрофен

- Ибупрофен, производимый в промышленности, является рацемической смесью.
- Биологической активностью обладает лишь один энантиомер — (*S*)-(+)-ибупрофен.
- В связи с этим был разработан препарат дексипрофен, представляющее собой энантиомерно чистый (*S*)-(+)-ибупрофен.
- В ходе дальнейших исследований было обнаружено, что в организме человека присутствует изомераза, способная превращать неактивный (*R*)-(-)-ибупрофен в активный (*S*)-(+)-ибупрофен.



Левомицетин

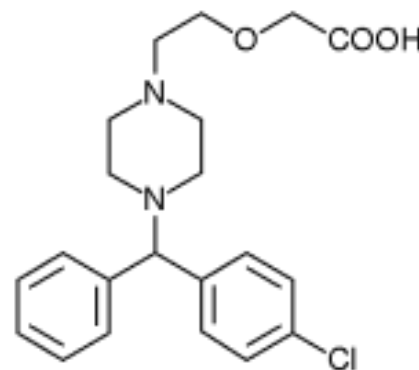


Хлорамфеникол,
D-(-)-*трео*-1-(*п*-нитрофенил)-2-дихлор-
ацетиламино-1,3-пропандиол

- Антибиотик широкого спектра действия.
- Имеет 4 изомера. Используется в виде индивидуального энантиомера.
- В рацемической форме этот препарат называется синтомицин, он имеет более низкую активность.

Цетиризин

- Цетиризин – антигистаминный препарат.
- Физиологической активностью обладает L-энантиомер — левоцетиризин, действующие дозы для которого в два раза ниже, чем у рацемического цетиризина.



(±)-(2-(4-((4-хлорфенил) фенилметил]-1-пиперазинил) этокси) уксусная кислота



Галодиф

- Галодиф (мета-хлорбензгидрилмочевина) – противосудорожный препарат, разработанный в НОЦ Н.М. Кижнера ТПУ.
- Также проявляет антиалкогольное действие.

