

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

28. Стереохимия: енантиомери и диастереоизомери. Хиралност, стереогенен център, хирална ос (аксиална хиралност) и хирална равнина (планарна хиралност). Номенклатура по Кан-Инголд-Прелог. Абсолютна и относителна конфигурация. Оптична активност. Методи за определяне на конфигурацията: рентгеноструктурен анализ, хироптична спектроскопия, химична корелация.

В контекста на Темата, **терминът «стерео» означава "три-размерен"** (от гръцки "στέρεός", *stereos*, "твърд, здрав")
Стереохимията е обособена част от химията (и неорганичната), която **изучава пространствената структура на молекулите**, нейната връзка с реактантността им и методите за доказване на 3D структурата.

Структурна изомерия се разглежда с всеки клас съединения. Конформационна стереоизомерия бе изучена в Тема 5. В настоящата Тема ще се фокусирам върху **конфигурационна изомерия, която се дължи на хиралност.**

Изомерия – сумарен преглед

**МОЛЕКУЛИ
С ЕДНАКЪВ ВИД И БРОЙ АТОМИ**

Могат ли да бъдат насложени до идентичност

да

не

**ХОМОМЕРНИ МОЛЕКУЛИ
(ИДЕНТИЧНИ)**

ИЗОМЕРНИ МОЛЕКУЛИ

Имат ли една и съща конституция

да

не

СТЕРЕОИЗОМЕРИ (ПРОСТРАНСТВЕНИ)

КОНСТИТУЦИОННИ ИЗОМЕРИ

КОНФИГУРАЦИОННИ ИЗОМЕРИ

КОНФОРМАЦИОННИ ИЗОМЕРИ

Отнасят ли се един спрямо друг като обект и огледалното му отражение

не

да

ДИАСТЕРЕОИЗОМЕРИ

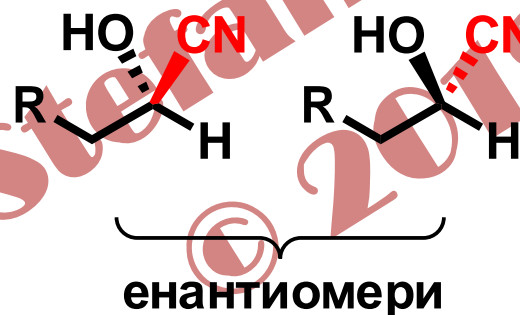
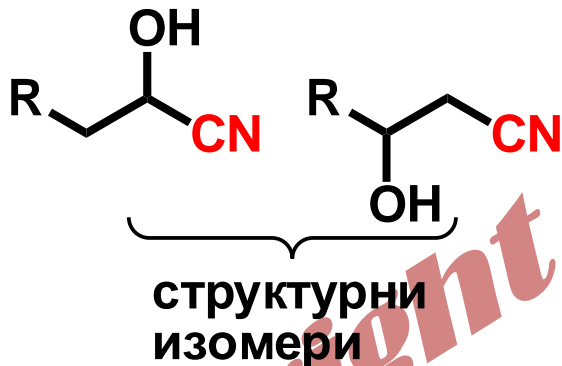
ЕНАНТИОМЕРИ

Конфигурационна изомерия

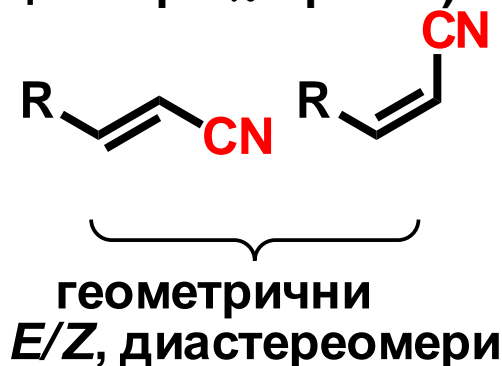
Енантиомерия
(стереоизмерите са
огледални образи)

Диастереомерия
(стереоизмерите имат еднакви фрагменти,
както и части, които са огледални образи,
но като цяло **не са огледални образи**)

σ -Диастереомерия
(различна конфигурация, дължаща
се на обръщане при σ -връзка)



π -Диастереомерия
(геометрична изомерия;
различна конфигурация, дължаща
се на обръщане при π -връзка)



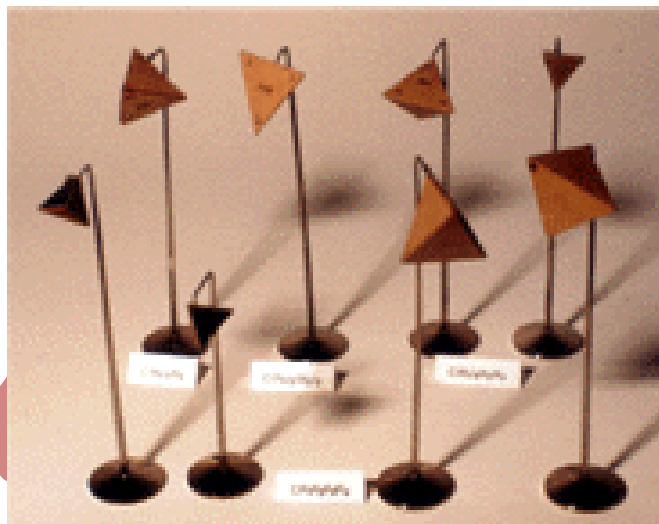
Стереохимията се развива сравнително късно след забележителни успехи в синтез. През 19 век повечето от, иначе блестящи химици, игнорират стереохимията. Особено от 30-40 години насам третото измерение в химията придобива огромно значение и то не само за органичната химия. Неорганичната, физикохимията и особено биохимията са немислими без стереохимични подходи.

Що е хиралност?

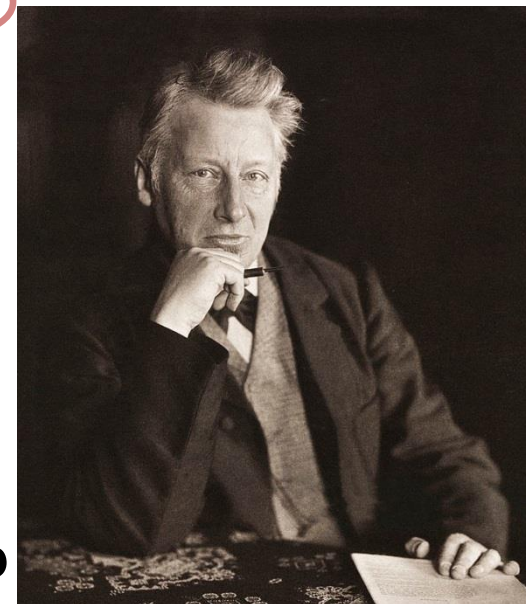
След въвеждане на тетраедричния модел за наситен С атом (1874 г., Вант'т Хоф и Льо Бел) и работата по оптична активност на Луи Пастър (1848 г.) се допуска енантиомерия – съществуване на молекули, които са огледални образи.



Joseph Le Bel

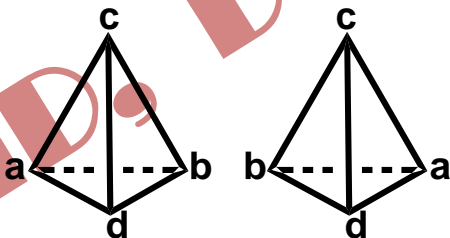


Молекулни модели на Ван'т Хоф



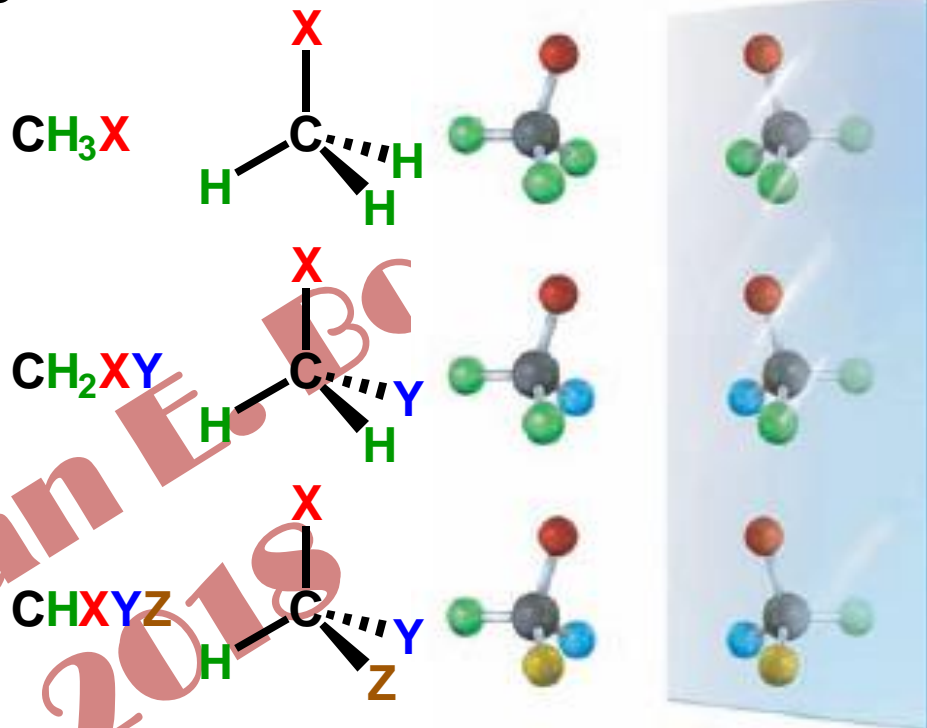
Jacobus Henricus van't Hoff 1904 г.

Първа Нобелова награда, 1901 г., за „откриване законите на химичната динамика и осмотичното налягане в разтвори“.

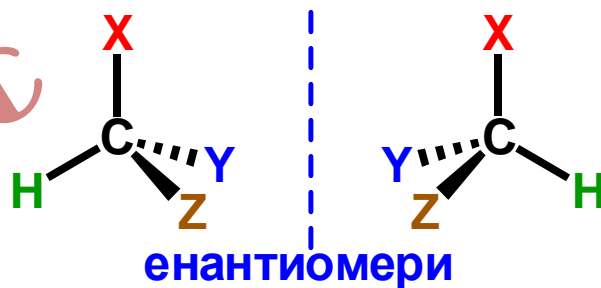


Когато тетраедричен С атом има 3 или 2 еднакви заместителя, в най-простия случай – Н атоми, то огледалният образ на CH_3X и CH_2XY е идентичен с оригинала (съвпада с него след завъртане на съответен ъгъл). За разлика, когато sp^3 С атом е свързан с 4 различни групи, CHXYZ , то такава молекула или фрагмент в молекула не е идентична с огледалния си образ.

оригинал образ



Молекула, която не е идентична със своя огледален образ е вид стереоизомер, наречен енантиомер. Такава молекула притежава хиралност.

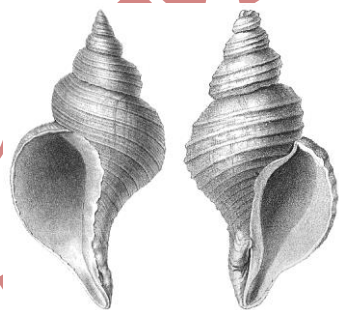


Стереоизомери, които не са огледални образи са диастереоизомери.

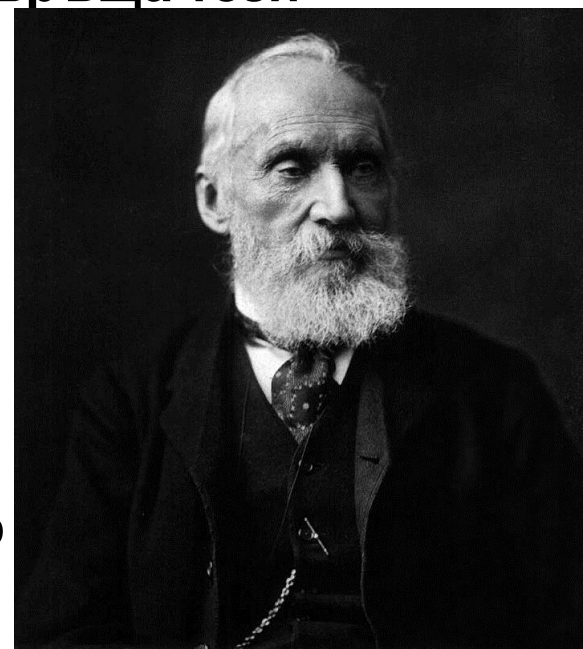
“Аз наричам всяка геометрична фигура, както и група точки, хирална, и твърдя, че тя притежава хиралност, когато нейният образ в идеално плоско огледало не може да се доведе до пълно съвпадение с нея (с оригинала).“

Сър Уилям Томсън лорд Келвин е изрекъл тази знаменита дефиниция в 1893 г. в лекция пред “Оксфордския Университетски Младежки Научен Клуб”, с която въвежда понятията хиралност и хирален. Понастоящем това твърдение е **универсално прието** за **дефиниция на хиралност** (гръцката дума за ръка е χεῖρ (хейр, cheir)). Други дефиниции просто влагат подобни думи в друг контекст. След дългогодишна забрава Курт Мислоу възвръща тези понятия в химията.

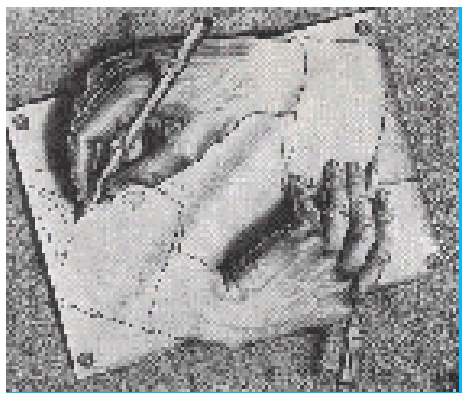
Хиралност е фундаментално понятие в математика, геометрия, физика и биология.



Лорд Келвин 1824-1907
математик, физик, инженер
абсолютна температура



Човешките ръце са универсално приет модел и първи пример за хиралност. Лявата и дясната човешка ръка са огледални образи и не съвпадат една с друга. Образът в огледало на наша дясна ръка изглежда като лява ръка.



"Drawing Hands" М.С. Escher (1948)



лява дясна



Ex-libris на Владимир Прелог
от Ханс Ерни



скулптура от Огюст
Роден (Rodin)

две десни

С двете ръце може да се опишат два тетраедъра, които когато са различно маркирани по върховете (4 различни заместителя на С) не са идентични.



...също и крака.

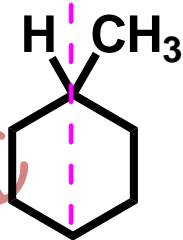
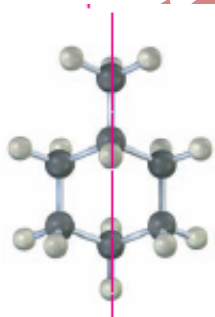
Уточнение преди да продължим с примери от химията:

Хиралността на молекулно ниво и възможността за наличие на пространствени изомери (енантиомери и диастереоизомери) често се свързва с отсъствието на симетрия в молекулите на съединенията. **Това не е вярно!!!**

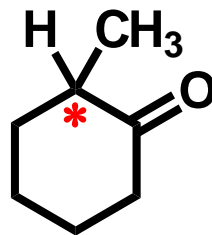
Тъй като няма възможност да се навлиза в теория на симетрията – наготово твърдение:

Една молекулна **не може да е хирална** ако има център или равнина на симетрия, но може да е хирална когато присъстват оси на симетрия.

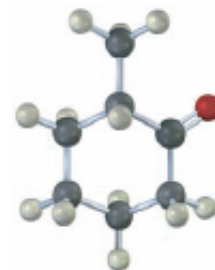
Молекула с център или равнина на симетрия се нарича ахирална.



ахирална

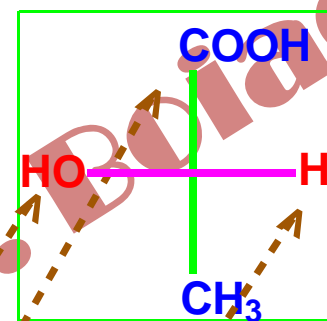
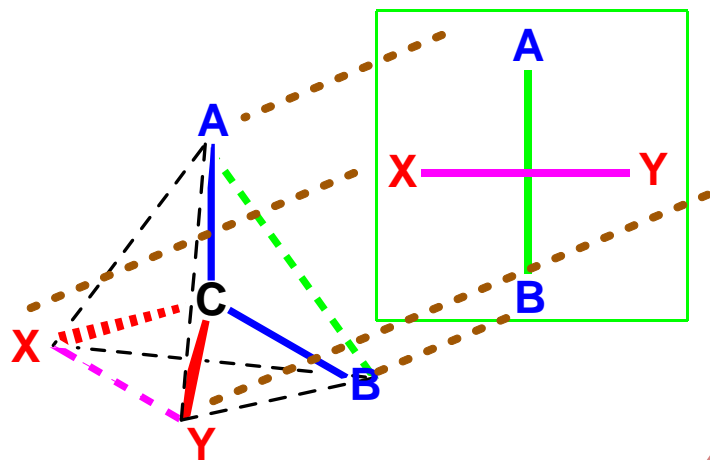


хирална

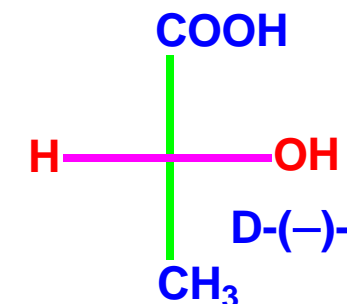
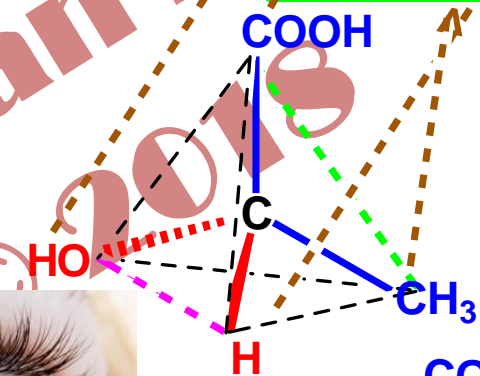


Поради изложеното, използването на термините „асиметричен въглерод“ и „асиметрична молекула“ не се препоръчва.

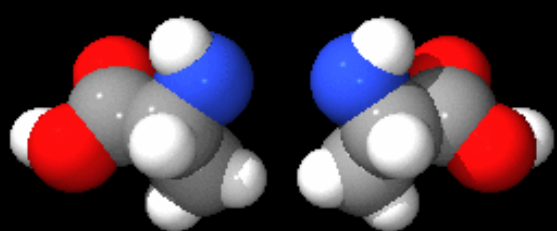
Вече се запознахме с примери за хирални молекули – млечна киселина. Нейните енантиомери се представят удобно с Фишера проекция.



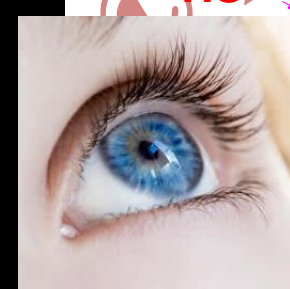
L-(+)-млечна к-на



D-(-)-млечна к-на



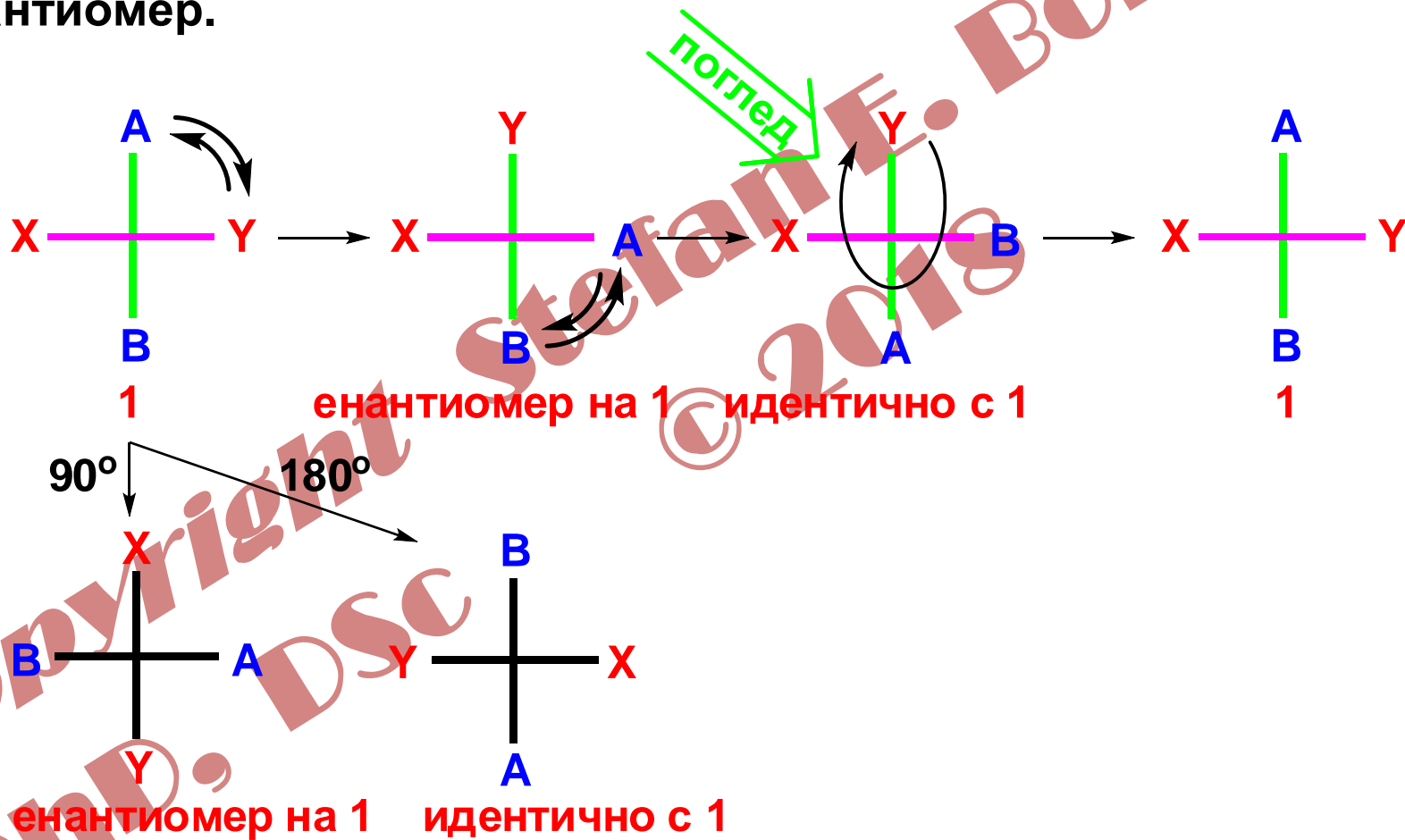
енантиомери
аланин



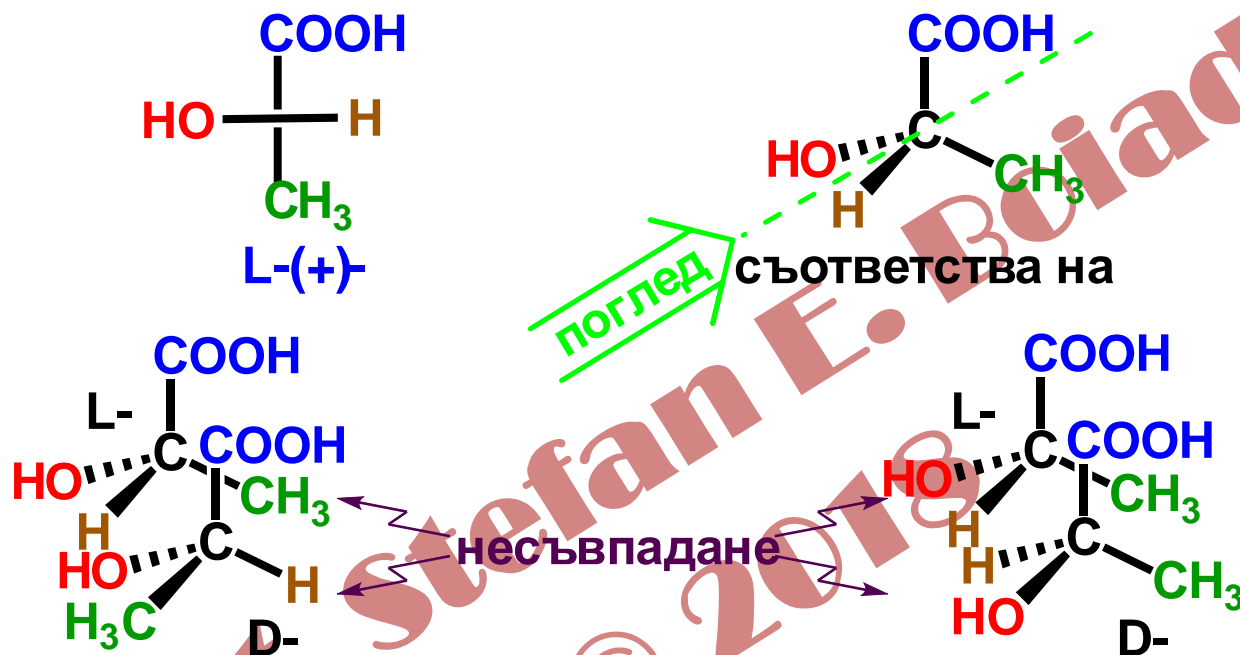
Всички α -аминокиселини
в нашите белтъци са (L)-.

Манипулиране на Фишерови проекции (напр. за удобство при описване на конфигурацията с *R*- / *S*- системата)

Една размяна на два заместителя или въртене на проекцията на 90° дават проекция на енантиомера. Две размени на по два заместителя или въртене на 180° дават проекция на същия енантиомер.



Колкото и да се опитваме да съвпаднем двете тетраедрични молекули на L- и D-млечна киселина, няма да успеем.



Централният въглероден атом в млечната киселина е хирален. Той се нарича стереогенен център, център на хиралност.

Отбележете: **стереогенният център е причината за налична хиралност, но хиралността е свойство на цялата молекула.**

Цялата молекула млечна киселина е хирална и съдържа един хирален център.

Още едно попътно уточнение:

Споменавайки „хирално“ съединение **съвсем не означава**, че говорим само за един, единствен енантиомер. Някои отъждествяват термините «хирален» с «енантиомерно чист».

Това не е вярно!!!

«Хирален» не означава «енантиомерно чист»!

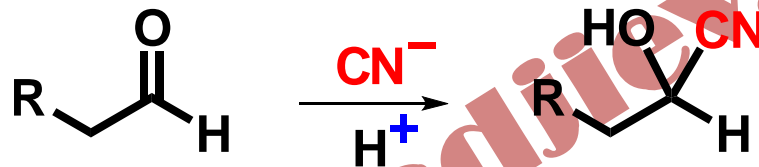
Едно хирално съединение може да бъде изолирано във всякакво съотношение на двата си енантиомера – от 0:100 до 100:0.

Сместа 50:50 от енантиомери се нарича рацемат, рацемична смес (има разлика между няколко термина). Означението е (\pm).

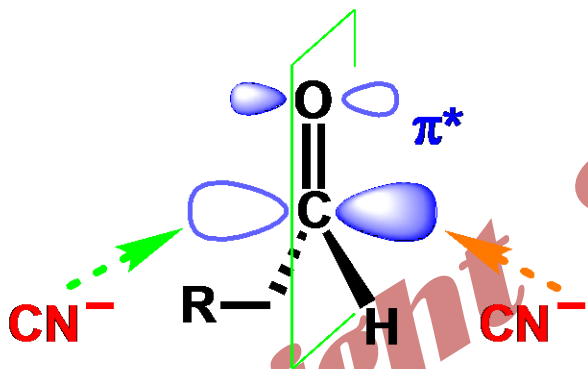
В преобладаващото мнозинство обсъдени до момента реакции се получава продукт, който е точно 1:1 смес от енантиомери, когато е било възможно възникването им.

Как възниква хирален въглерод, и съответно – енантиомери?

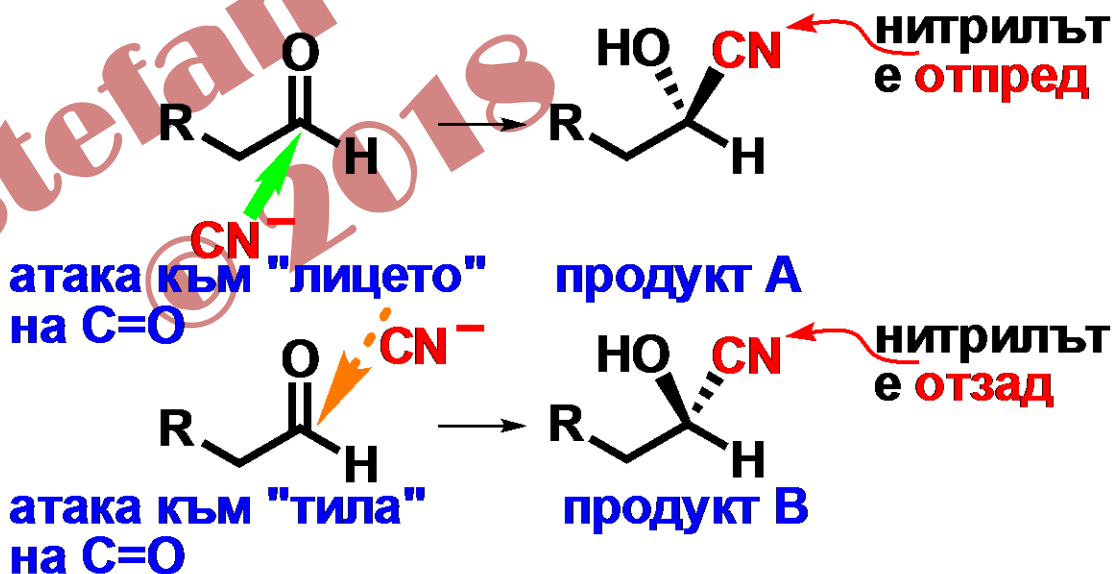
Една от първите изучени A_N реакции към алдеhid бе формирането на цианхидрин.



От пръв поглед, продуктът е един, но всъщност досега игнорирахме факта, че плоската карбонилна група може да бъде атакувана от две различни посоки от нуклеофила, CN^- .



цианидният анион формира нова връзка с "бивша" p орбитала

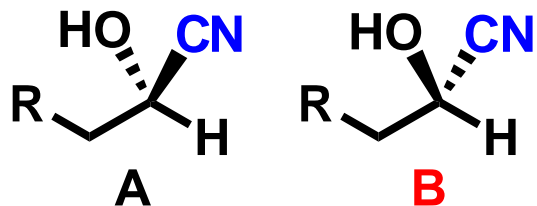


Образуват се два определено различни цианхидрина – А и В. Но как да се убедим във факта с използване на формулите с клинове (манипулиране на тези формули)?

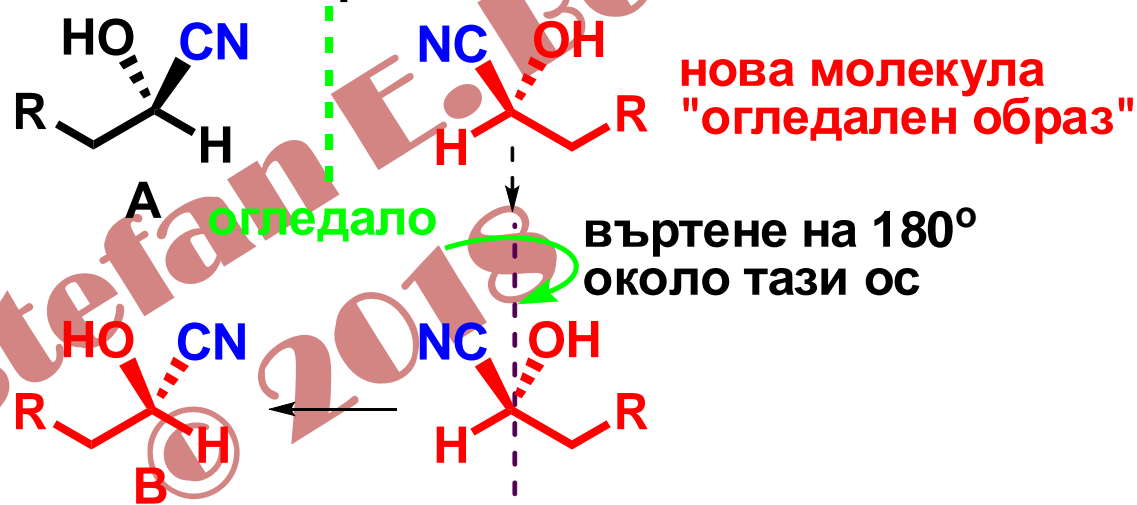
За да докажем, че продуктите А и В не са идентични трябва да отразим структура А в огледало (което променя структурата) и след завъртане на новата структура на 180° (което не изменя структурата) получаваме идентична на В структура.

Следователно **двата цианхидрина са енантиомерни**.

отрази А във въображаемо огледало

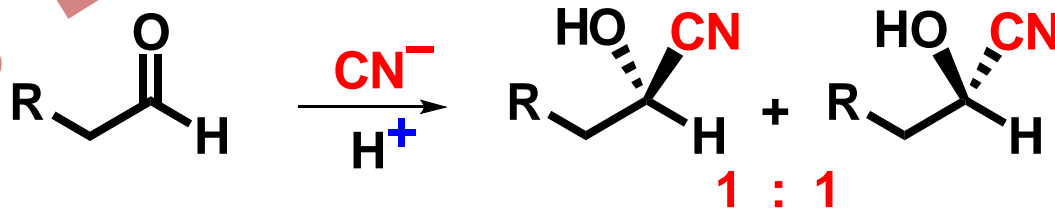


тези молекули не могат да съвпадат

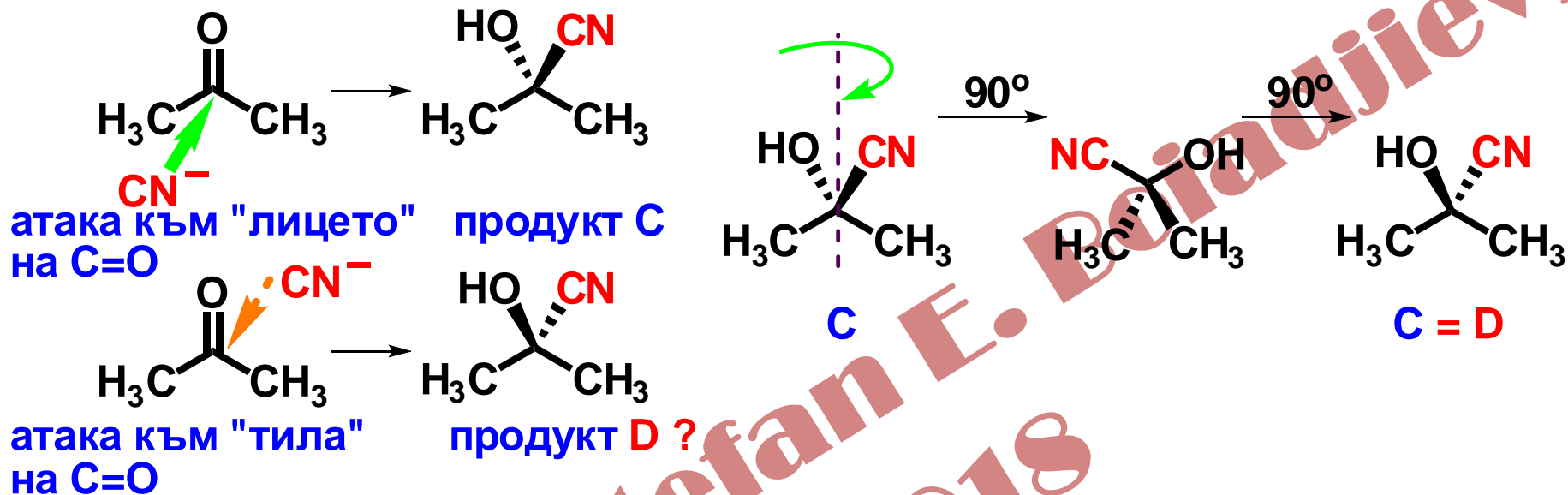


Присъединяването на цианиден йон към алдеhid дава точно 1:1 съотношение на двата енантиомерни цианхидрина (рацемат), ако няма хиралност в самия алдеhid, разтворител (или катализатор).

Вероятността е еднаква за двете възможни посоки на атака.



Нека сравним с образуване на цианхидрин от симетричен кетон:

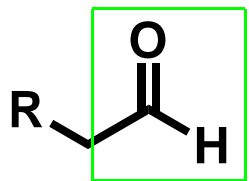
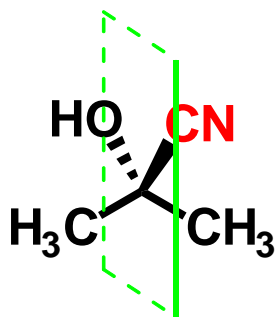


Отново атаката на CN^- може да стане с еднаква вероятност от две различни посоки, но води ли тя до различни съединения C и D?

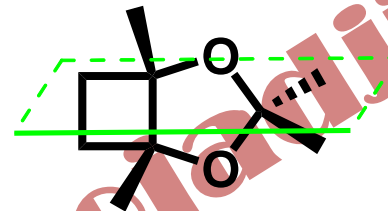
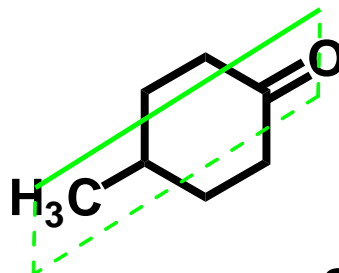
След въртене на структурата C два пъти на 90° около посочената ос, се достига до идентична на D структура. Отражение в огледало не прави разлика между C и D – те изобразяват една и съща молекула.

Ацетон цианхидринът е ахирална молекула.

Хиралните молекули не притежават равнина на симетрия



планарна част

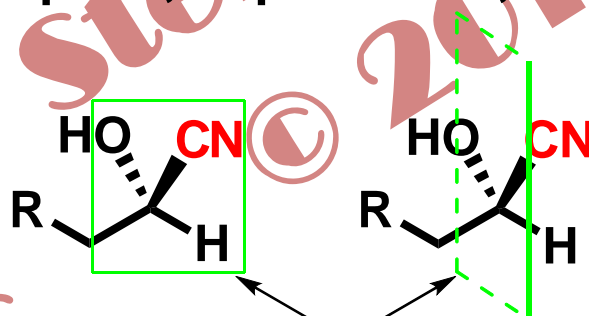


бициклен ацетал

Молекули с равнина на симетрия. Всички те са ахирални.

Втората молекула има равнина на симетрия в плоскостта на екрана, в останалите три – равнината на симетрия е перпендикулярна на екрана, вертикална, под ъгъл, хоризонтална

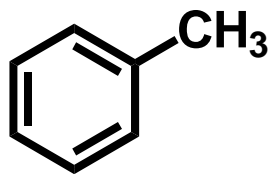
хирална молекула



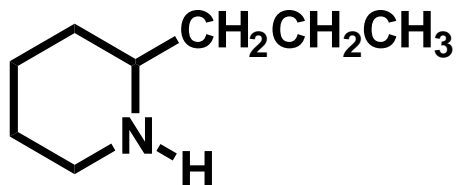
не е равнина
на симетрия

В показания цианхидрин от алдехид, равнината на екрана не е равнина на симетрия и равнината през OH и CN не е равнина на симетрия.

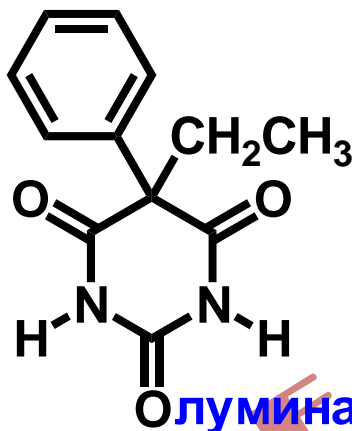
Упражнение Кои молекули са хирални и кои – ахирални?



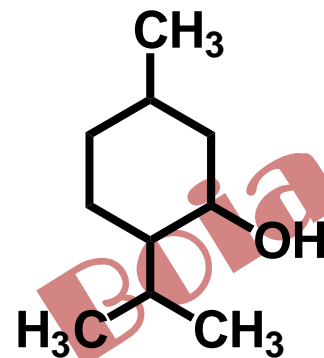
толуен



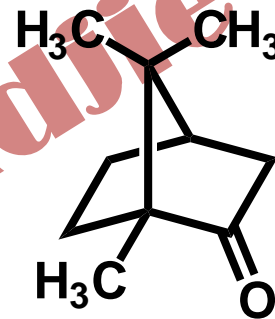
кониин; отровен
алкалоид в бучиниш



Олуминал
транквилизатор

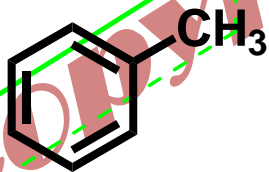


ментол

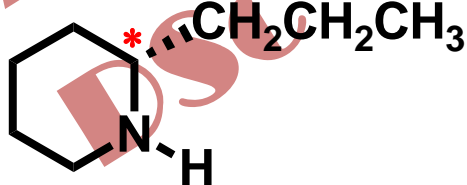


камфор

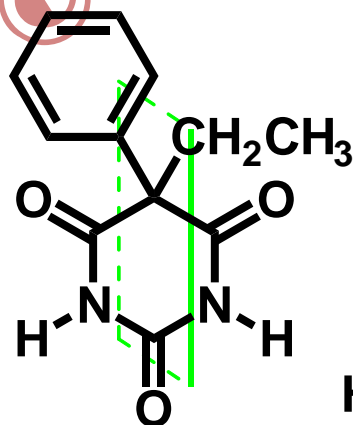
Ако открием равнина или център на симетрия – молекулата е ахирална. Когато такива елементи на симетрия отсъстват – молекулата е хирална.



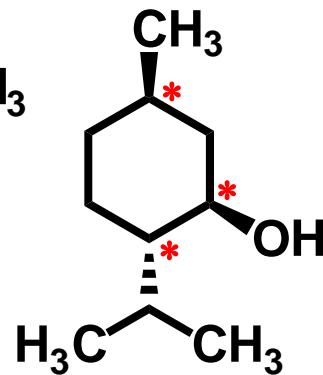
ахирална



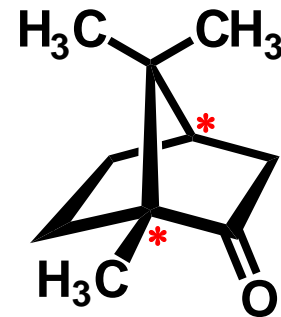
хирална



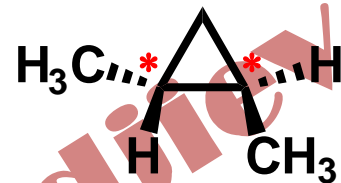
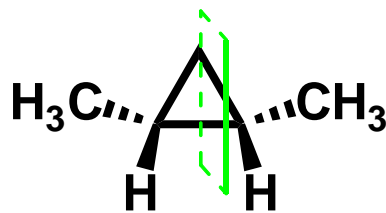
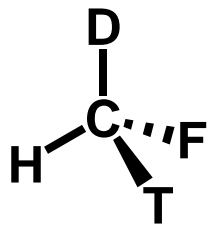
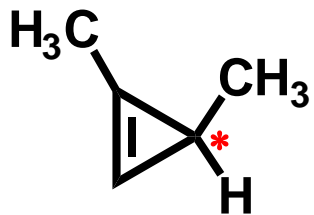
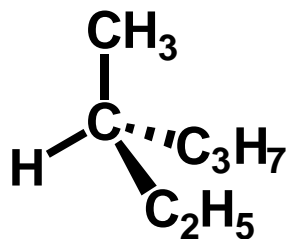
ахирална



хирална



хирална

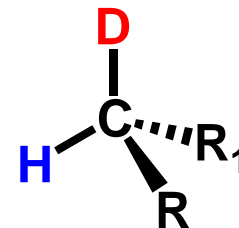


цис-
1,2-диметилциклопропан

транс-
1,2-диметилциклопропан

Следвайки единствено дефиницията за хиралност може да се конструират теоретично и да се търси експериментално доказателство за най-малките хирални молекули. Най-малкият възможен хирален въглеродород с отворена верига е 3-метилхексан. С един C атом по-малко е 1,3-диметилциклопропен.

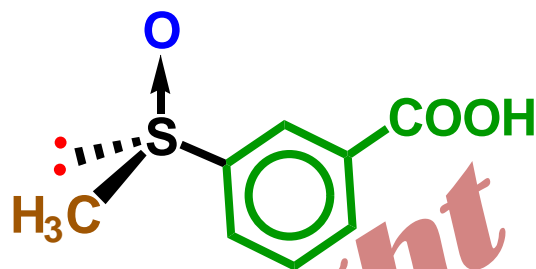
Хиралност може да се наблюдава в изотопно заместени съединения, сред които от теоретичен интерес е най-малката възможна хирална молекула флуорометан-*t,d*. Изследвани са множество съединения, в които хиралността се дължи на деутерий в групата -CHD- .



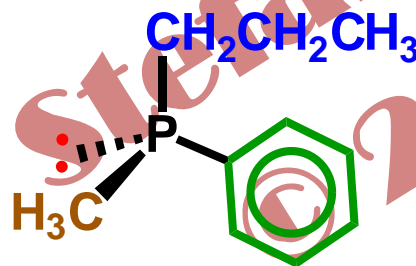
Цис-1,2-диметилциклопропанът е ахирален поради наличие на равнина на симетрия, но двата енантиомера на транс- изомера са известни.

Различни от въглерод стереогенни центрове

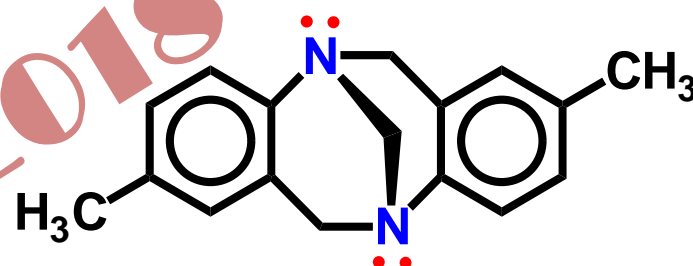
Най-често в органичната химия стереогенен център е тетраедричен въглероден атом – **централна хиралност**. Тъй като обикновената причина за наличие на хиралност е тетраедричен атом с 4 различни лиганда, и други тетраедрични атоми могат да са стереогенни центрове. **Силиций, азот, фосфор и сяра** се срещат често като стереогенни центрове, стига да е изпълнено условието за хиралност. Хирални структури със споменатите хирални атоми са екзотични – извън този курс.



сулфоксид



фосфин



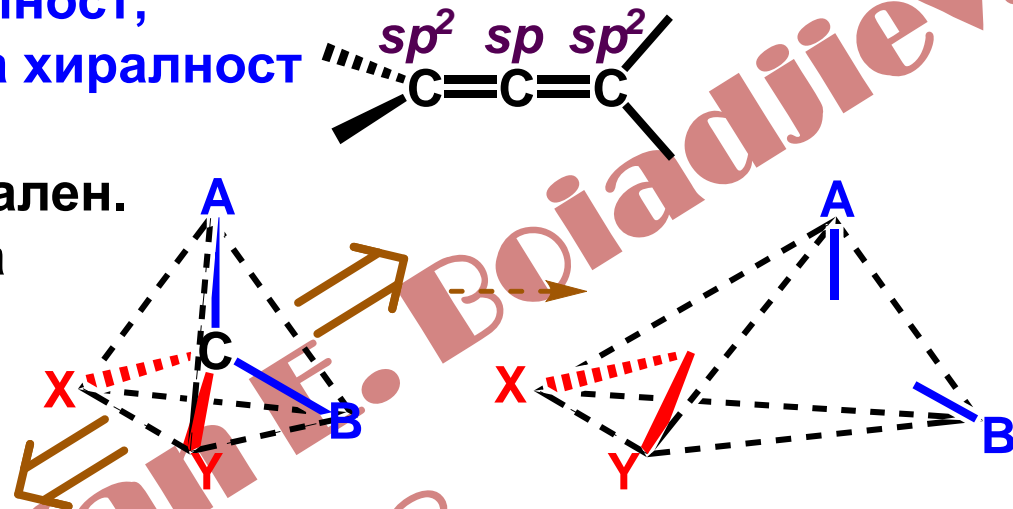
база на Трьогер

В тези примери четвъртият лиганд е свободната електронна двойка на S, P и N.

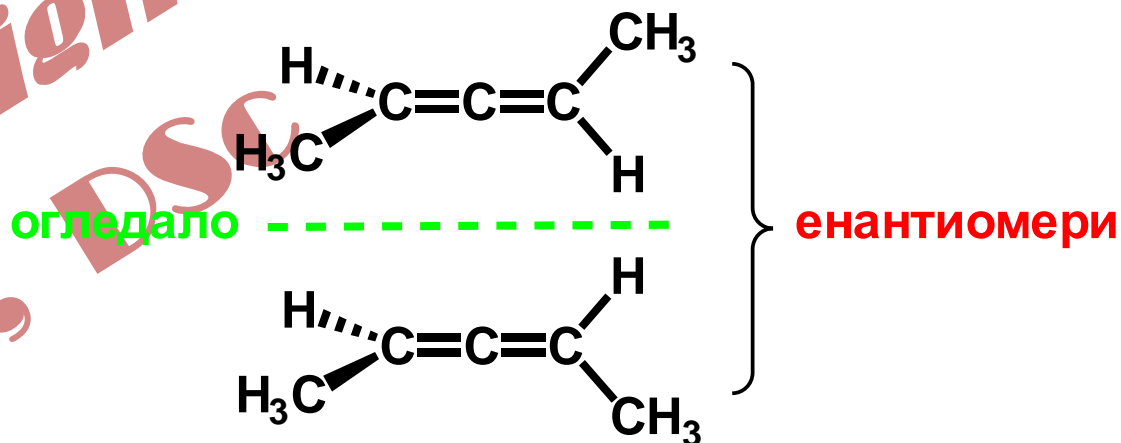
Неорганични комплексни съединения може да са хирални с метален йон като център на хиралност.

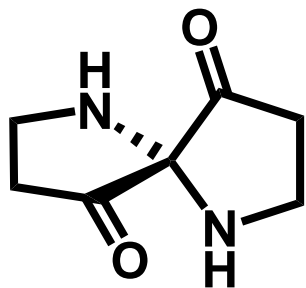
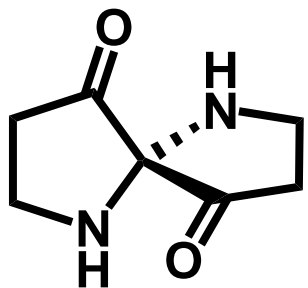
Хирални съединения без стереогенни центрове
хирална ос – аксиална хиралност;
хирална равнина – планарна хиралност

Припомнете структурата на ален.
Геометрично той прилича на
разтеглен тетраедър, чрез
обтягане на два
срещулежащи ръба.

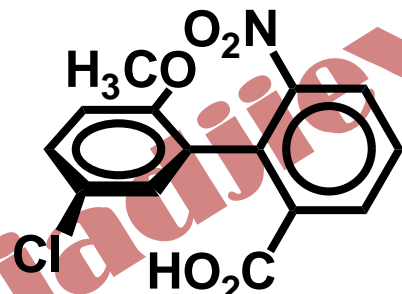
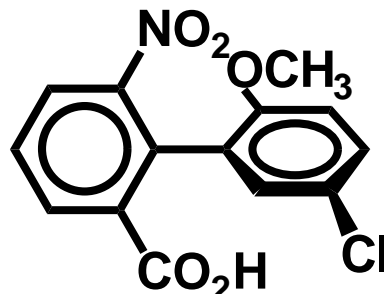


Когато по двойки заместителите на ален, X/Y и A/B, са различни,
се формират две структури, които се отнасят като огледални
образи. Те са енантиомери дължащи се на присъствие на ос на
хиралност.





енантиомери на спиро съединение



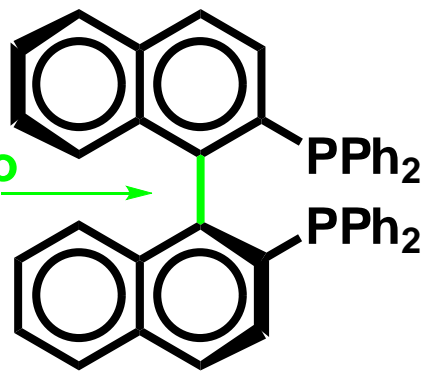
енантиомери на биарил

несъвпадащи огледални образи

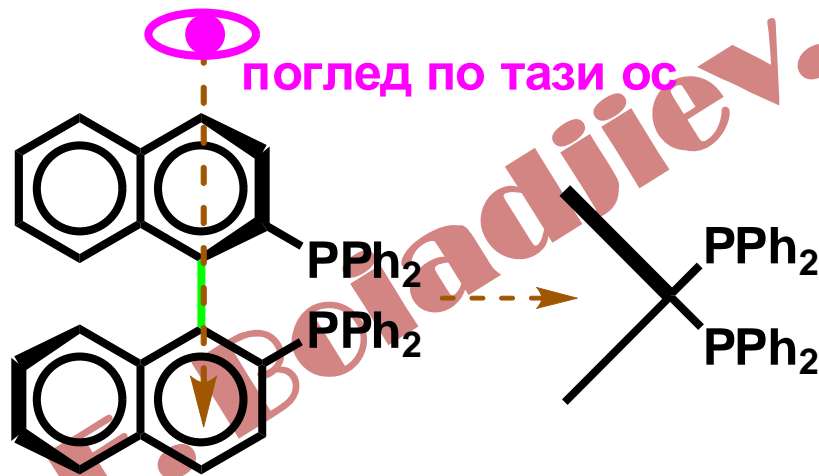
Аксиална хиралност произхожда от непланарно подреждане на 4 групи около ос, наречена хирална ос. Такава имат някои спиро съединения – два пръстена с един общ атом. Типична аксиална хиралност се наблюдава в биарилнови съединения, които имат обемисти *орто*- заместители. Поради тях въртенето около $C_{Ar}-C_{Ar}$ простата връзка е силно затруднено.

Стереоизомери, които се дължат на затруднено въртене около проста връзка, с достатъчно висока бариера за ротация, се наричат атропизомери.

стерично пречене
означава - въртенето
около тази връзка е
затруднено



(S)-BINAP

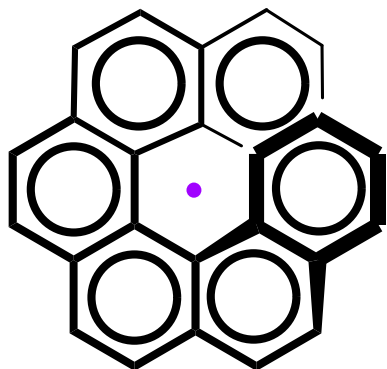


(R)-BINAP

Ценният лиганд в редица катализатори BINAP съществува в две енантиомерни форми поради хирална ос.

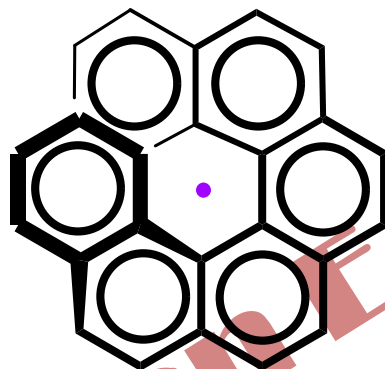
Двата енантиомера са стабилни, не могат да се превърнат един в друг и съединението да **рацемизира**. Причината се дължи на невъзможността двете нафталенови групи от една страна и двете дифенилфосфинови групи от друга да се „прескочат“.

Класически пример за аксиална хиралност е хексахелицен.
(хиралната ос е перпендикулярна на екрана, през центъра на структурите)



P спирален

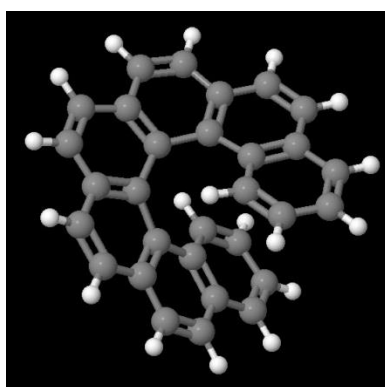
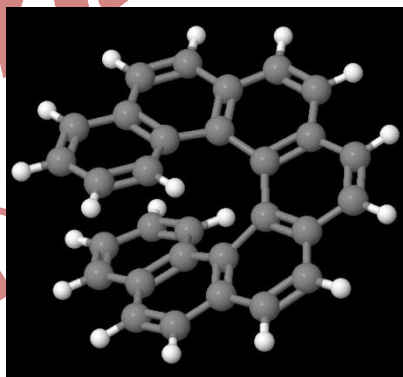
хексахелицен



M спирален



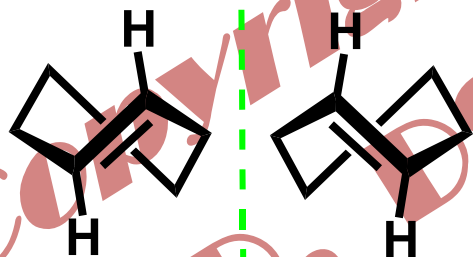
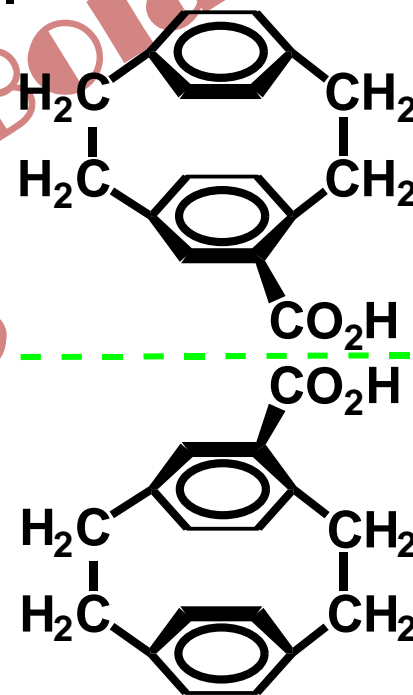
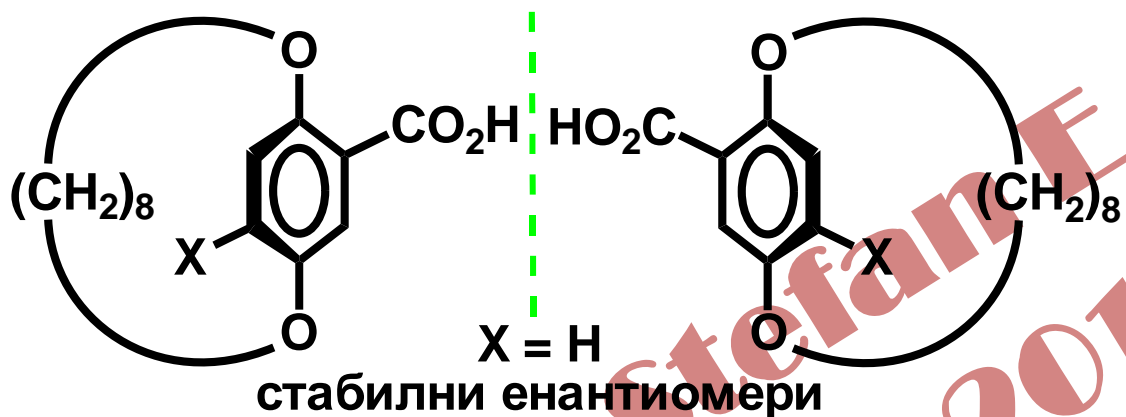
Означеният с *P* енантиомер описва дясна винтова линия (по посока на часовника), а този с *M* – лява. Интересът към съединения с планарна хиралност продължава.



M хептахелицен

Планарна хиралност възниква в резултат на подреждане на непланарно разположени групи спрямо еталонна равнина, наречена хирална равнина.

Примери са циклофани, в които късият пояс не позволява преминаване на ароматния пръстен през него.



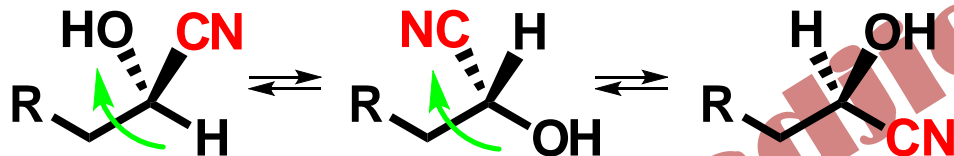
P-
M-
транс-циклооктен

Някои *транс*-циклоалкени притежават планарна хиралност.

Конформация и конфигурация



две конфигурации
изисква се разкъсване
и формиране на връзка
за да се превърнат



три конформации на единия енантиомер
превръщането им се дължи само на
въртене около σ -връзка; те са една и
съща молекула

Структури, които се превръщат взаимно една в друга само чрез въртене около проста връзка са конформери (в енергетичен минимум) на една и съща молекула. Те имат различна конформация.

Структури, които се превръщат една в друга единствено чрез разкъсване на една или повече връзки имат различни конфигурации.

Конфигурация – пространствено подреждане на атоми и групи, по което се обособяват стереоизомери, различно от конформацията (затова и *цис-/транс-*, *E-/Z-*, изомерите се различават по конфигурация).

Конфигурация и конформация

- ✓ Промяна на конфигурацията на една молекула винаги означава, че са били разкъсани връзки.
- ✓ Различна конфигурация е различна молекула.
- ✓ Промяна на конформацията означава въртене около връзки, но не и тяхното скъсване.
- ✓ Конформациите на една молекула обикновено се превръщат лесно една в друга и всички те са една и съща молекула.

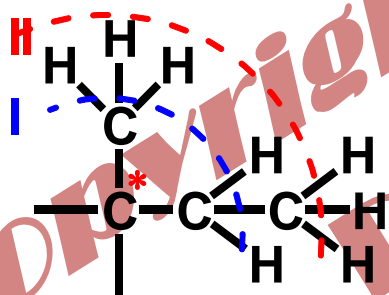
Конфигурацията се означава с ***R***– или ***S***– , по системата на Кан-Инголд-Прелог, която е общоприета по номенклатурата на IUPAC.

Номенклатура по Кан-Инголд-Прелог

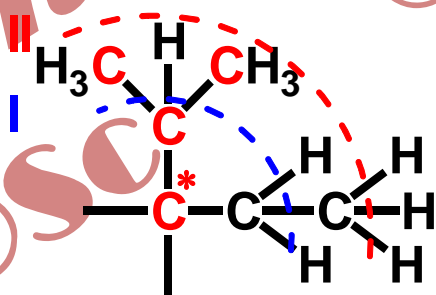
Всеки заместител на хирален център получава номер от 1 до 4 според намаляване старшинството си, което се определя по:

Правило 1) Първо се разглеждат директно свързаните към C^* атоми (сфера I). **Атом с по-голям атомен номер е по-старши от атом с по-малък атомен номер.** $Br > Cl > S > P > O > N > C > H$

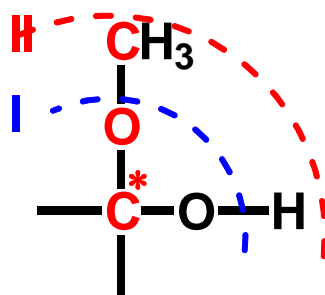
Правило 2) Ако не могат да се различат два заместителя по директно свързаните атоми, **се преминава към по-отдалечените по връзки атоми** (сфера II, сфера III и т.н.) и се прилага Правило 1. Например, $-CH_3$ и $-CH_2CH_3$ групи са еквивалентни по Правило 1 (и двете с директно свързани към C^* въглероди), но етиловата група е по-старша по Правило 2, защото следващите свързани атоми са H, H, H в $-CH_3$ и C, H, H в $-CH_2CH_3$. По-същото правило:



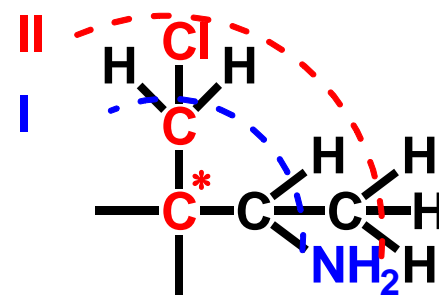
Et > Me



i-Pr > Et



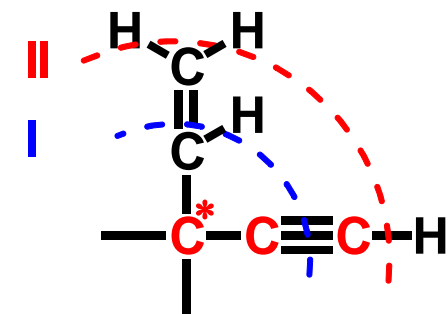
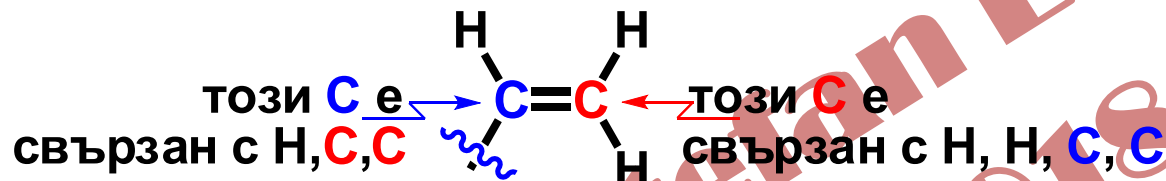
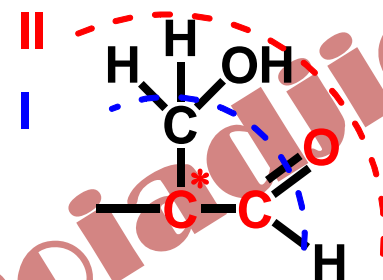
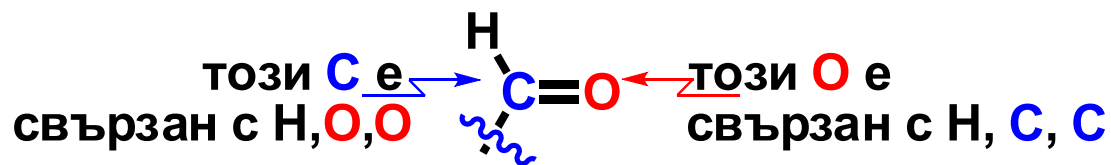
$OCH_3 > OH$



$CH_2Cl > CH(CH_3)NH_2$

$(CH_3)_3C- > (CH_3)_2CH- > CH_3CH_2- > CH_3-$

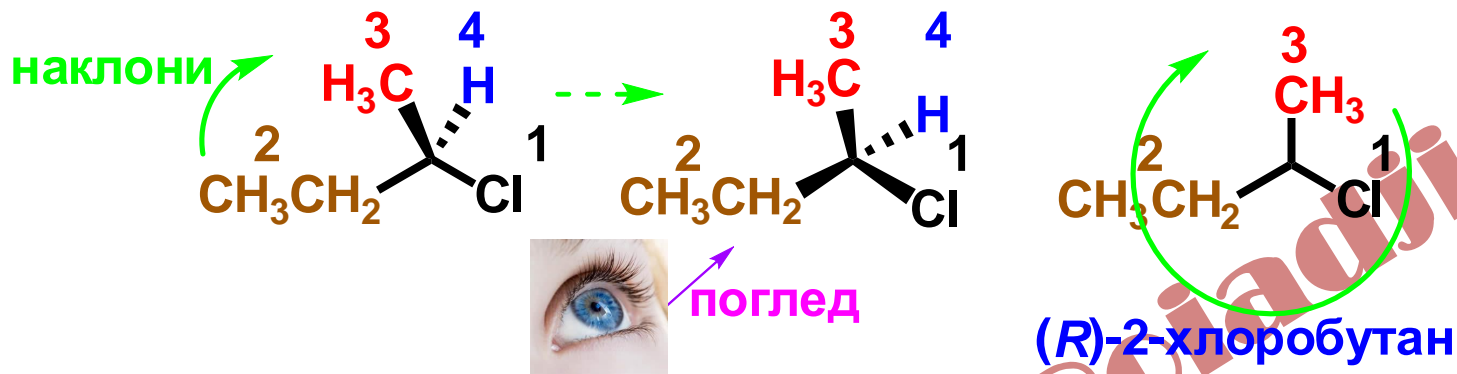
Правило 3) Атоми свързани с кратни връзки са еквивалентни на същия брой колкото са връзките.



Тетраедърът на хиралния център се ориентира така, че **най-младшият заместител да бъде най-отдалечен от наблюдателя** (или погледът, с малко тренировка, мислено се ориентира по връзката **C*** – най-младши заместител).

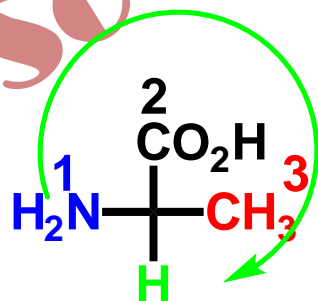
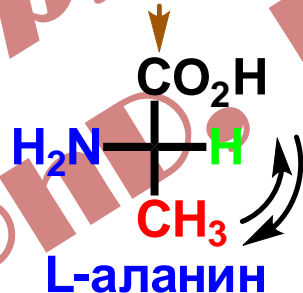
Останалите три групи се виждат като волан на кола.





Когато старшинството на по-близките групи намалява по посока на часовниковата стрелка – конфигурацията е (R)- (Лат. *rectus*, дясно); когато намалява обратно на часовника – е (S)- (Лат. *sinister*, ляво).

Фишерови проекции са удобни за определяне конфигурацията R- / S- когато най-младшият заместител се постави отдолу.



една размяна следователно е (S)
дава енантиомера (R)

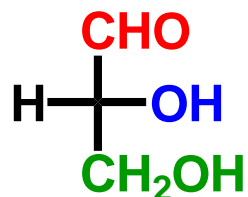
Интересен факт: **Всички природни аминокиселини са L-, но не всички са с (S)-конфигурация.** Във всичките NH₂ групата е най-старша и всички имат β-въглероден атом, който в 19 от природните е по-младши заместител от –COOH (β-C, свързан с „три“ кислорода), но в една β-въглеродният атом е свързан с . . .



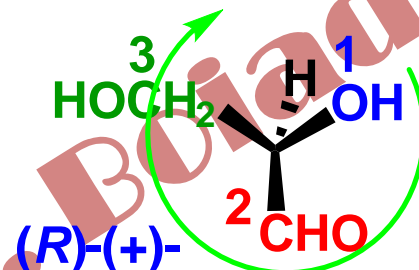
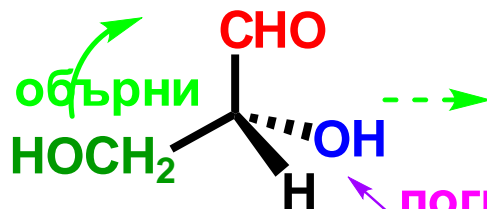
със сяра, която е с по-висок ранг от кислорода.

Много важно съединение, с което се съпоставят старата D- / L-система и R- / S- номенклатурата е глицералдеhid.

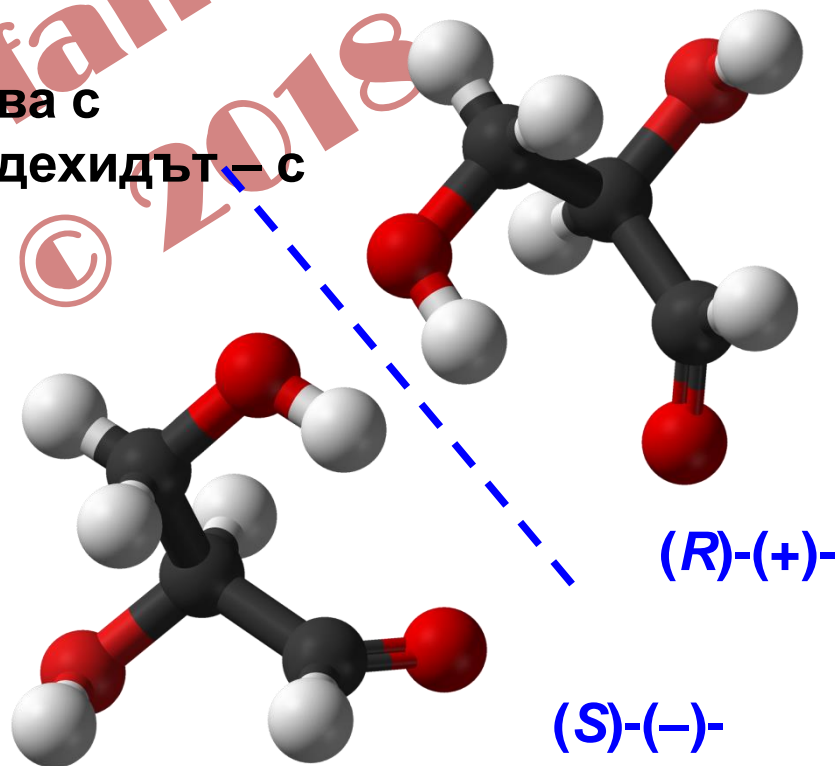
по Фишер



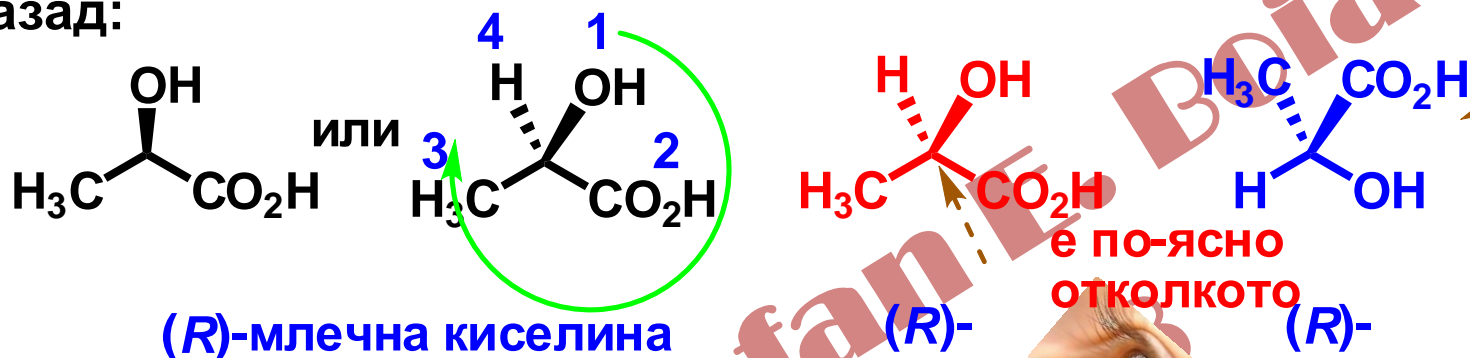
(D)-глицералдеhid



D-Глицералдеhidът се означава с (R)- съгласно CIP ; L-глицералдеhidът — с (S)-.



Млечна киселина се образува в нашите мускулни клетки когато спортуваме енергично. Млечна киселина се формира също под бактериалното действие в мляко. Тази, произведена от бактерии се изобразява с формулата, без да се показва α -H, който е назад:



За да се определи конфигурационното означение, добавяме α -H и се прилага поредицата правила на Кан-Инголд-Прелог.

Енантиомерът, (S)-(+)-Млечна киселина (L-), се образува в нашия организъм посредством ензима лактат дехидрогеназа.

Примерът илюстрира интуитивното правило за по-приемливо представяне на основната верига в равнината на листа (екрана).

Уважение

Снимка от Втора конференция по стереохимия, Бюргенцок, 1966 г.



**R. S.
Cahn**

**C. K.
Ingold**

V. Prelog

V. Prelog

Buergenstock Declaration

Whereas we the stereochemists of many lands, being gathered together in solemn conclave at the Buergenstock in the Half-Canton of Nidwalden belonging to the Helvetic Confederation, do freely recognize, agree, affirm, and proclaim that the RULES of CAHN, INGOLD and PRELOG, as set down in their articles, are just rules and fair, causing harm to no man,

Each of us, being of sound mind, does freely agree

1. to observe the aforesaid RULES in all such cases as they may be applicable, and
2. to refrain from using other rules as may have been or as may be proposed by other powers.

Whereupon we do affirm that any infringement of this Agreement shall be punished, in the first instance by a penalty amounting to 1 (one) glass of liquid refreshment to be supplied at the costs of the infringer to all stereochemists present; and in further instances by the infringer being compelled to read the aforesaid

articles by CAHN, INGOLD and PRELOG in their entirety.

Signed, this day, Friday, 13th May, 1966, by

A. Dreiding, model-maker, resident in Erlenbach, Switzerland

K. Mislow, chemist, resident in Princeton, New Jersey

and witnessed by

R. S. Cahn
R. S. Cahn

Sir Christopher Ingold

Ch Ingold

V. Prelog
V. Prelog

Kurt Mislow
K. Mislow

as a model
to critically minded
dissidents

Audé Dreiding
stereosophist
stereobacterian

Декларацията от Бюргенщок 1966

Частичен превод на Декларацията от Бюргенщок, 1966 г.

„...стереохимици от далечни и много страни се съгласяват, потвърждават и провъзгласяват правилата на Кан-Инголд-Прелог са просто честни правила и те не причиняват никому вреда.

Всеки от нас, с пълния си акъл, доброволно и безусловно се съгласява:

1. Да следва неотклонно правилата във всички приложими случаи;
2. Да се въздържа от използване на други правила, които съществуват или биха се предложили от други в бъдеще.

Всяко първо нарушение се наказва с по едно „разхладително питие“ за всеки присъстващ стереохимик за сметка на нарушителя...”

Подписали: А. Драйдинг, К. Мислоу, Р. Кан, К. Инголд, В. Прелог.

Нобелова награда 1975 г. В. Прелог „за изследвания върху стереохимията на органични молекули и реакции“ и Дж. Корнфорт „за работата му по стереохимия на ензимно-катализиранни реакции“.



В. Прелог



Дж. Корнфорт

Съединения с повече от един стереогенен център
Енантиомери и диастереоизомери. Абсолютна и относителна конфигурация.

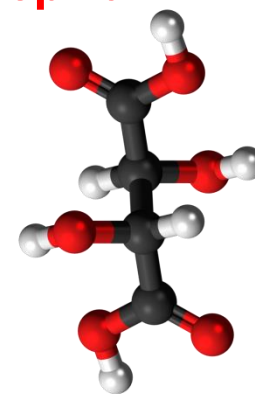
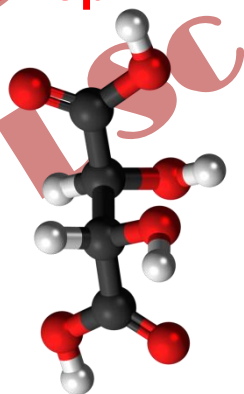
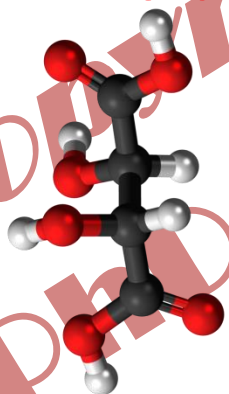
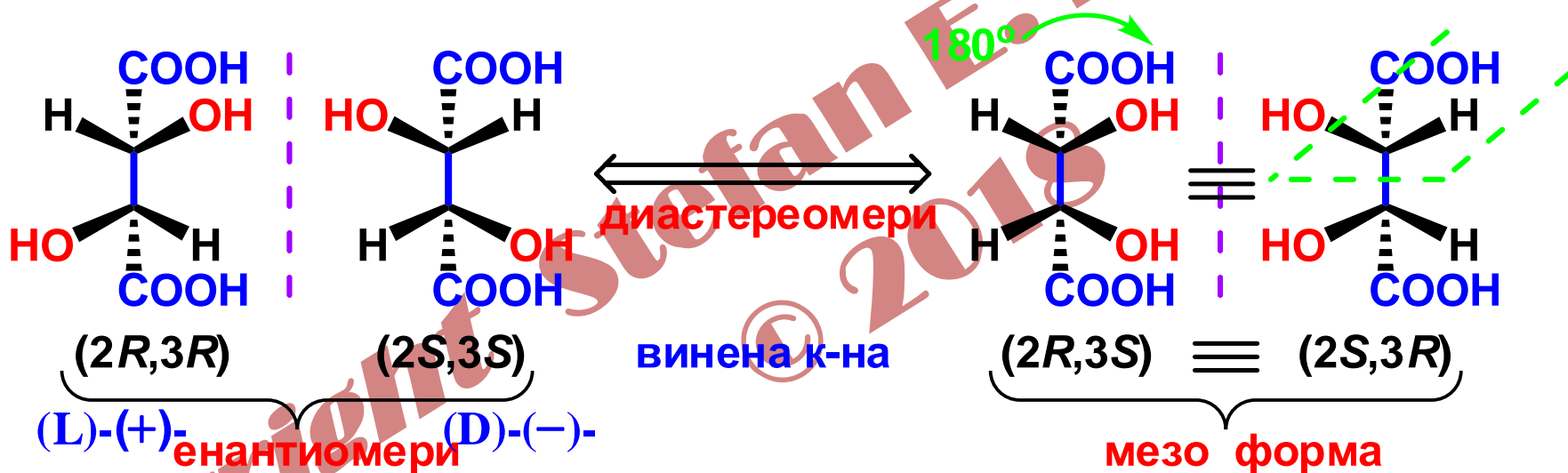
С въвеждане на следващи стереогенни центрове броят теоретично възможни стереоизомери е 2^n , където n е броят стереогенни центрове.



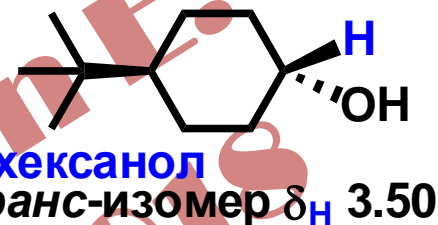
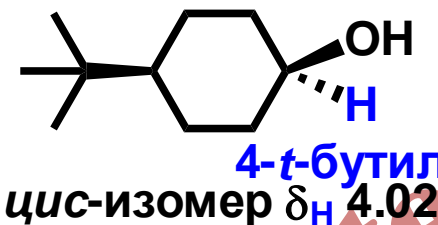
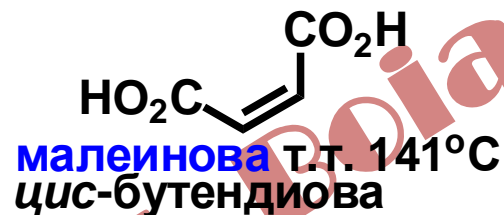
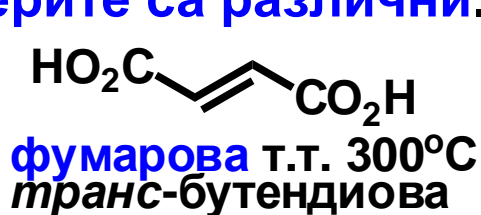
2-Амино-3-хидроксибутановата киселина има два хирални въглеродни атома. За нея са възможни 4 стереоизомера – две двойки енантиомери, които са диастереоизомери (за краткост – диастереомери) помежду си. Само **(2S,3R)**- стереоизомерът е природна, протеиногенна L- α-аминокиселина, **треонин**.

Мезо съединения

Съединения, които са ахирални, въпреки че съдържат стереогенни центрове. Липсата на молекулярна хиралност се дължи на вътрешномолекулна равнина на симетрия. Типичен пример е винената киселина, за която са познати 3 стереоизомера – двойка енантиомери и един техен диастереомер, който е мезо форма.



Физичните и химични свойства на енантиомерите са идентични (с изключение отнасянията им към хирални агенти, включително поляризирана светлина). **Физичните и химични свойства на диастереомерите са различни.**

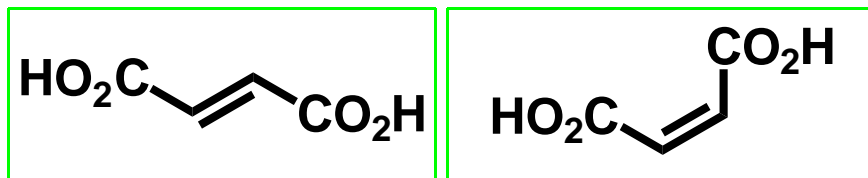


Някои свойства на стереоизомерни винени киселини

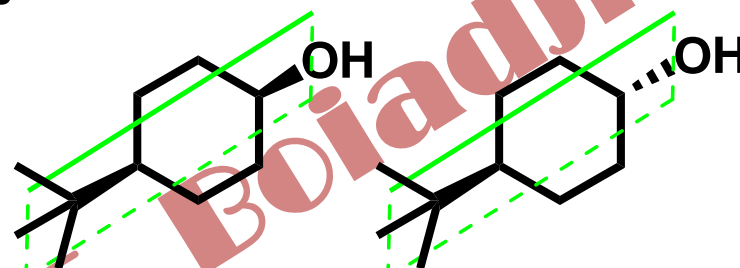
стереоизомер	т.т. (°C)	плътност (g/cm ³)	разтворимост (при 20°C, g/100 mL H ₂ O)	[α] _D
(2R,3R)-(+)-	168-170	1.7598	139.0	+ 12
(2S,3S)-(-)-	168-170	1.7598	139.0	- 12
Мезо	146-148	1.6660	125.0	0
Рацемат (\pm)	205-206	1.7880	20.6	0

Диастереомерите може да са хирални или ахирални

Показаните преди двойки диастереомери са ахирални – всеки има равнина на симетрия през молекулата.

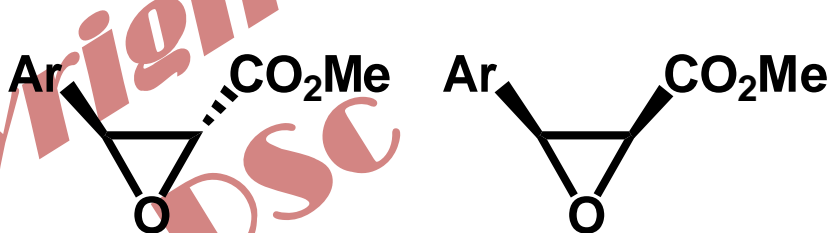


равнини на симетрия



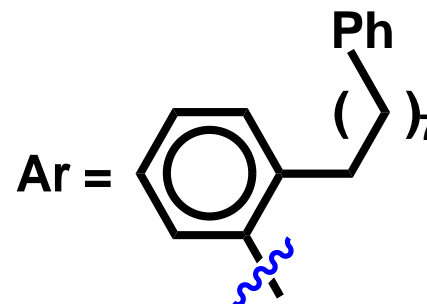
равнини на симетрия

В търсене на антиастматично лекарство, изследователи са синтезирали двойка диастереомерни епоксида. Те желаели само *транс*-изомера, който се разделя лесно от *цис*- чрез хроматография защото диастереомерите имат различни адсорбционни свойства.



транс-епоксид

цис-епоксид

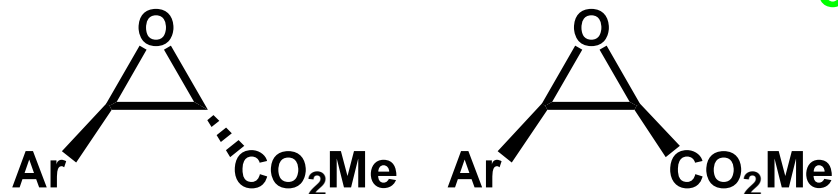


Тези диастереомери, за разлика от по-горните, са хирални защото не притежават равнина на симетрия.

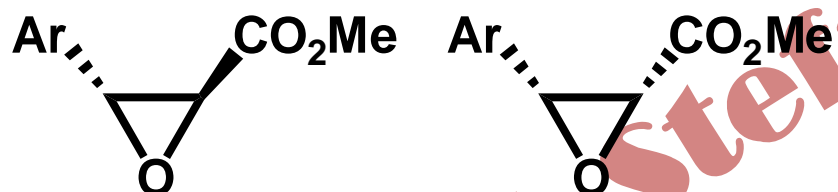
И ние може да докажем хиралността като напишем огледални образи за всеки един – те не могат да съвпадат един с друг.



структурите нямат равнина на симетрия; трябва да са хирални



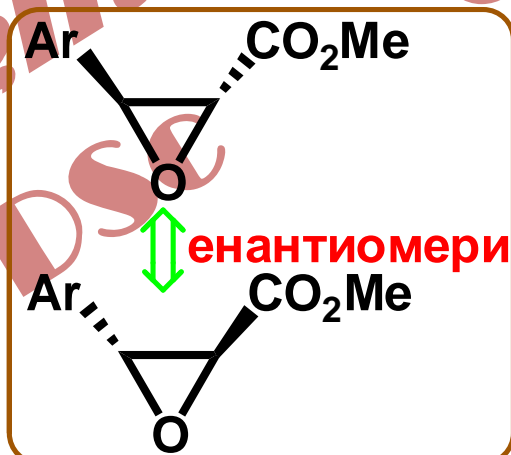
огледало за проверка те се отразяват в огледална равнина



двете нови структури не съвпадат с оригиналните за да се убедим ги обръщаме на 180°

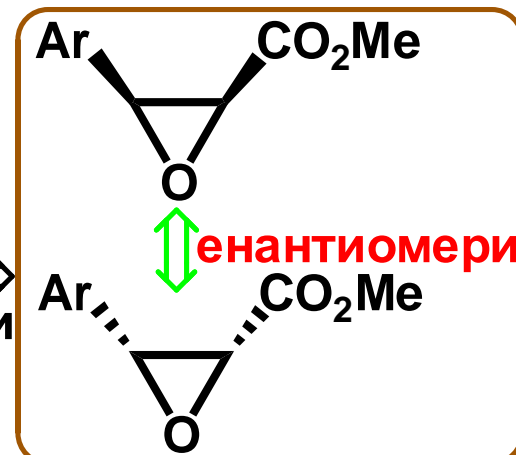
не могат да съвпадат с оригиналните структури

Следователно, от синтез се получават 4 отделни съединения.



транс-епоксид

диастереомери



цис-епоксид

Когато се преценява стереохимията на съединение, винаги се разглеждат първо ясно различимите диастереомери, които се „разцепват“ на двойки енантиомери, ако са хирални.

Абсолютна и относителна конфигурация

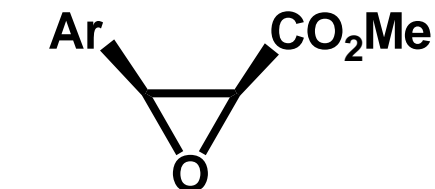
Абсолютна конфигурация е пространственото подреждане на атоми в молекула, което я отличава от огледалния образ.

Енантиомерите на едно съединение имат противоположна абсолютна конфигурация. Означения: R/S .

Относителна конфигурация е конфигурацията на един стереогенен елемент (център, ос, равнина) спрямо конфигурацията на друг стереогенен елемент в същата молекула. Означения: E/Z , *цис- / транс*, (R^*,R^*) или (R^*,S^*) .

Два диастереомера са различни съединения и имат различна относителна конфигурация (относителна стереохимия).

Когато се описват хирални диастереомери, няма избор, освен да се покаже структурата на единия енантиомер от всеки диастереомер, защото се нуждаем от стереохимична информация за да ги различим, дори ако става дума за рацемати. Затова е удачно да се използва символът (\pm), който индикира „този диастереомер“ като рацемична смес, но не „този енантиомер на този диастереомер“.



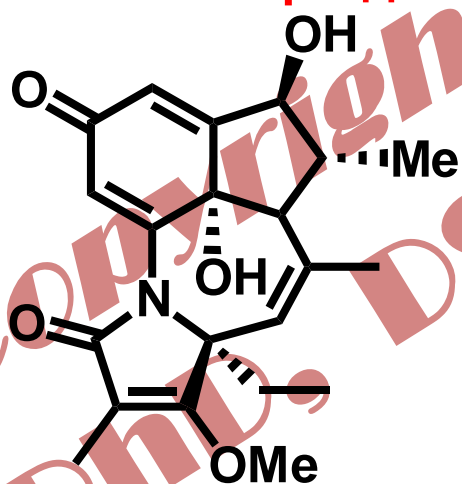
(\pm)-цис епоксид



(\pm)-транс епоксид

диастереомерите се разделят лесно

този енантиомер на транс е необходим



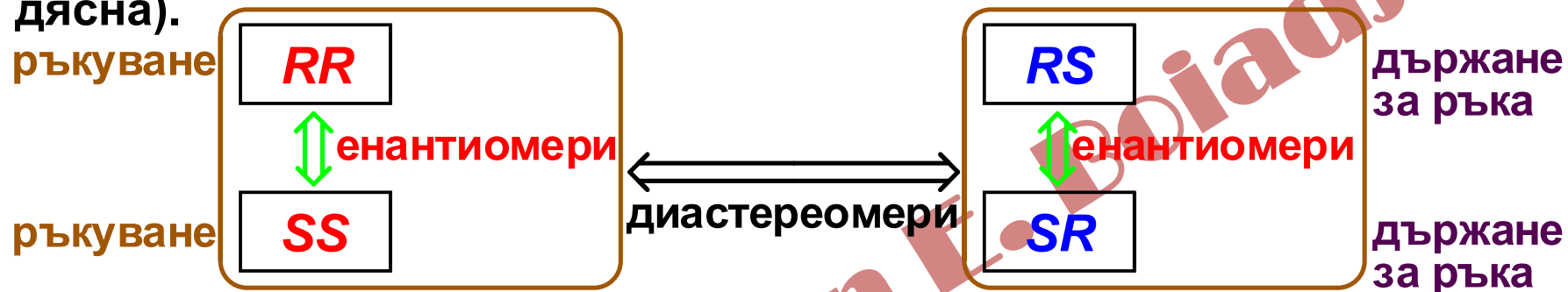
(\pm)-tetrapetalone

Пример от съвременната литература:

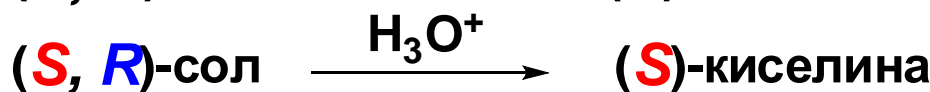
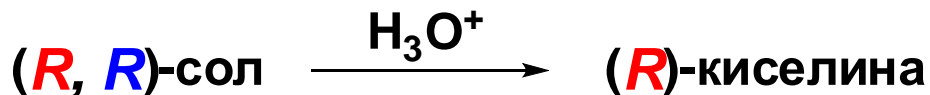
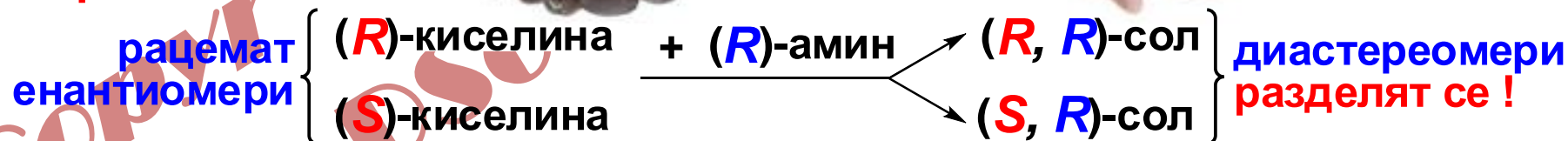
Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 9334

Не се познава означената абсолютна конфигурация на четирите хирални центъра, но тяхната относителна конфигурация е сигурно доказана с физични методи, ЯМР и др.

Комбинацията от два стереогенни центъра се илюстрира и запомня по-лесно с аналогията – «ръкуване» (с две десни или две леви ръце) и «държа за ръка» (дясна с лява или лява с дясна).



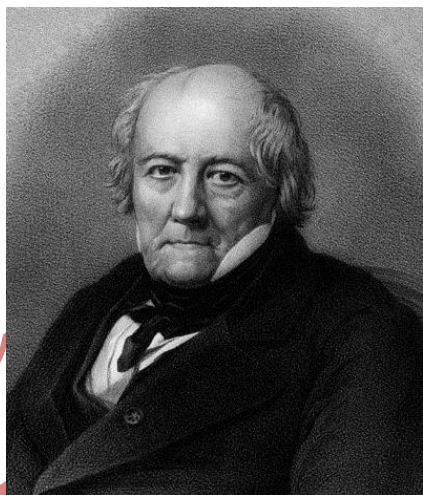
Двете ситуации са с различна енергия!



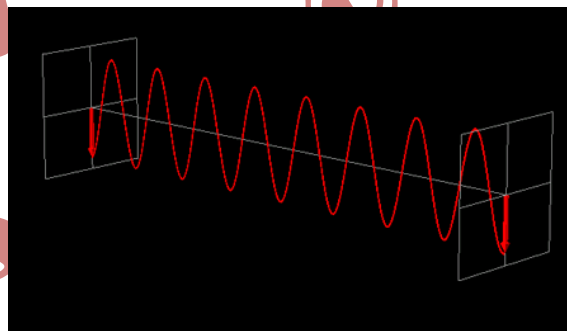
Оптическа активност

Най-старият и директен начин да се разбере дали една проба е рацемична или съдържа излишък от един енантиомер е **поляриметрия** – наблюдение на въртенето на плоско-поляризирана светлина. Ако пробата завърта нейната равнина се нарича **оптично активна**.

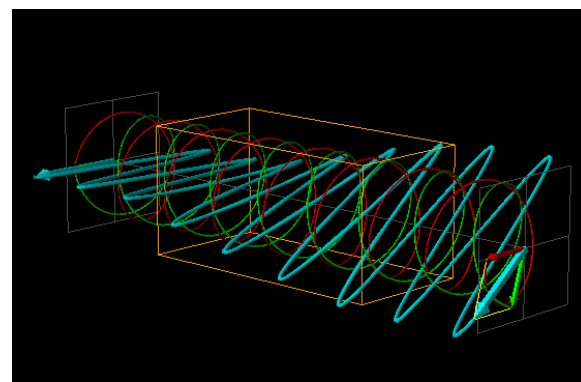
Ж. Б. Био открива в 1812 г., че кварцова плочка завърта равнината на поляризираната светлина и в 1815 г. намира оптична активност в течности – терпентин и разтвори на захар, камфор, винена киселина. Следователно, **оптичната активност е породена от индивидуалните молекули** и се проявява не само в твърдо състояние, а също така в течно, газообразно и в разтворено състояние.



Ж. Б. Био



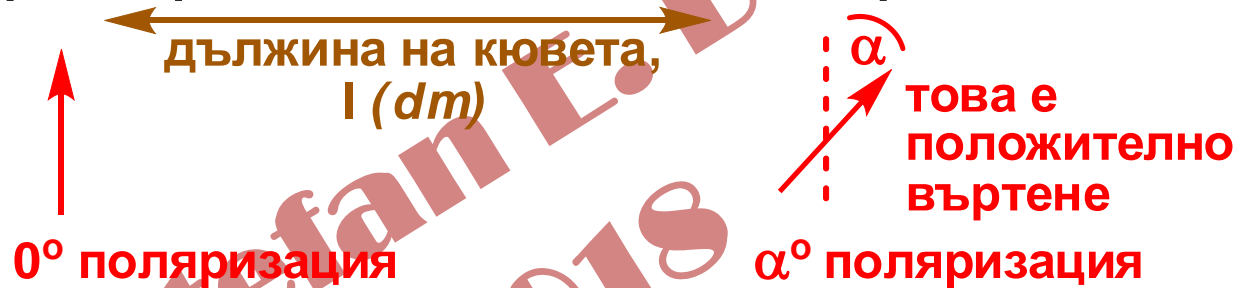
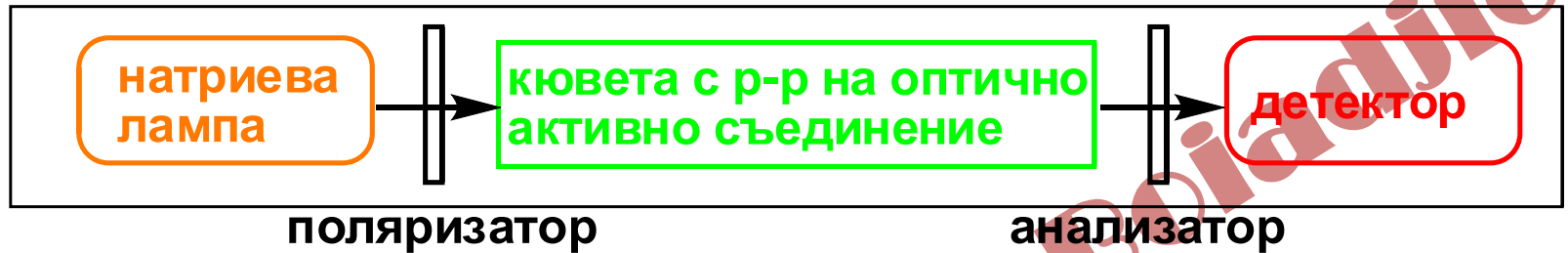
линейно-поляризирана
(плоско-поляризирана светлина)



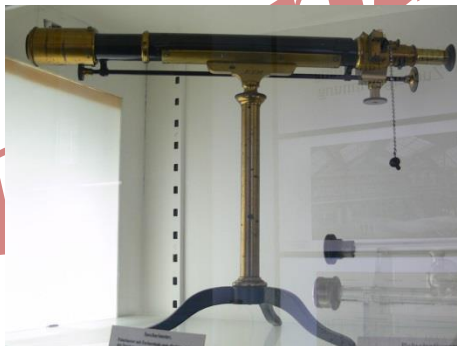
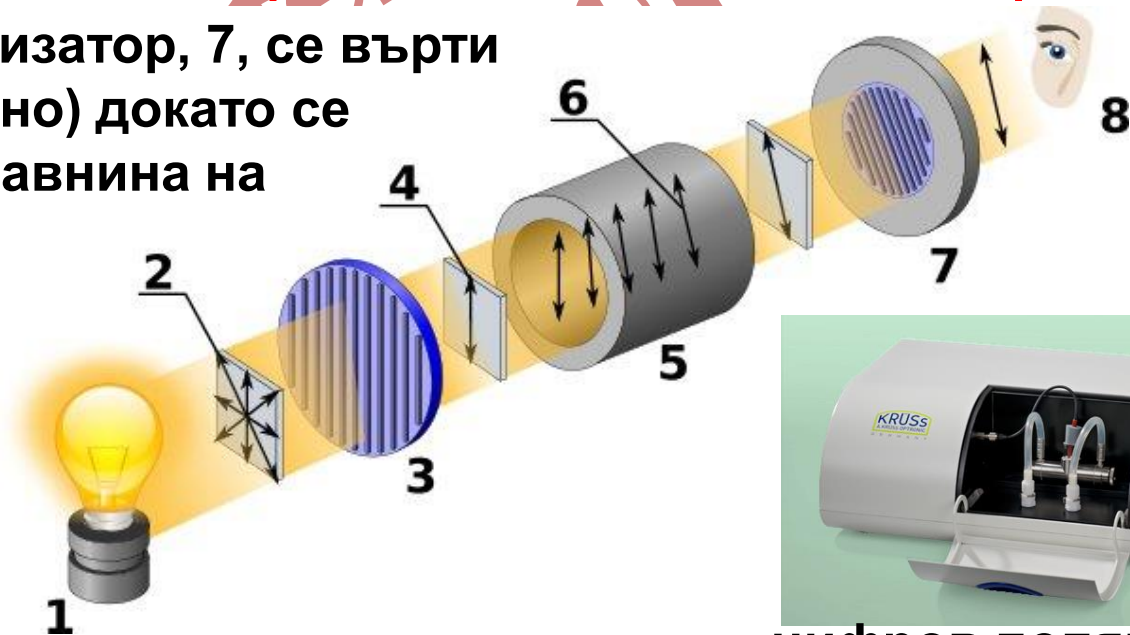
оптична активност
(оптично въртене)

Поляриметър – уред за измерване ъгъла на въртене.

дължина на вълната, λ концентрация на р-ра, c ($g.cm^{-3}$) въртене α



Призмата – анализатор, 7, се върти (ръчно, механично) докато се намери новата равнина на поляризация.



захарометър



цифров поляриметър

От измерения ъгъл на въртене α се изчислява **специфично въртене** $[\alpha]_{\lambda}^t$,

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^t c l$$

Специфичното въртене е характерна величина на оптично активното съединение и може да се сравнява. Чрез сравнение се **оценява оптична чистота и енантиомерен излишък, е.е.**

Въртене на дясно (по посока на часовника) се означава с (+)- или d- (dextro); завъртане на ляво (обратно на часовника) – с (-)- или l- (levo). Забележете: **малки d / l означават посока на оптично въртене, главни D / L – конфигурация.** Напр. обикновената захар е дясновъртяща (+)-, а морфинът – лявовъртящ (-)-.

Няма никаква връзка между конфигурацията на две съединения и знака на тяхното оптично въртене! Природни са **D-(+)-**глюкоза, **D-(-)-**фруктоза и **D-(-)-**рибоза.

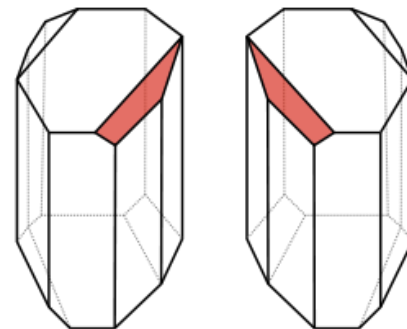
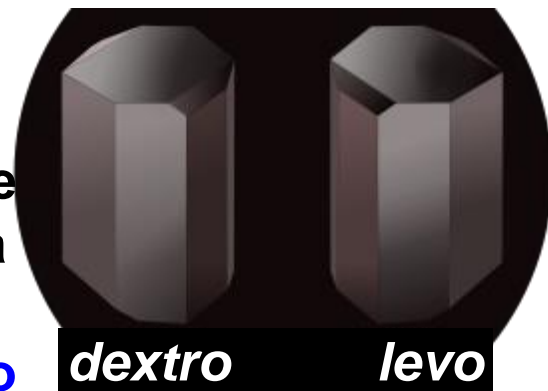
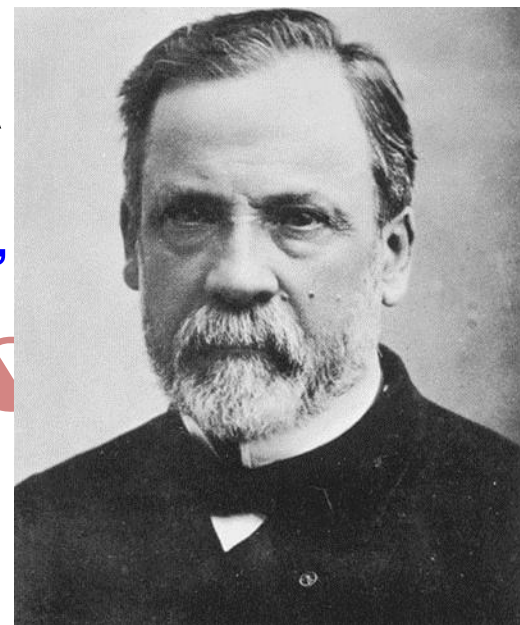
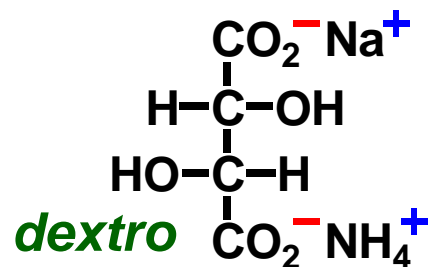
Енантиомерите имат еднакво по абсолютна стойност, но противоположно по знак специфично въртене.

Обикновено се използва D линията на Na, затова $[\alpha]_D$.

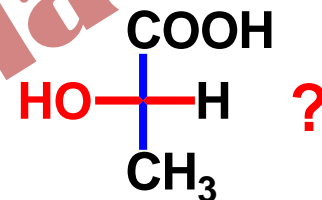
Луи Пастър (1822-1895, основоположник на микробиологията, създател на първата ваксина и на метода «пастъоризация») открива енантиомерите на винената киселина в 1848 г. и, всъщност – молекулната хиралност.

Мистерията е бил фактът, че винена к-на от живи организми (във винена утайка) е оптично активна, но от химичен синтез – не е. Пастър прекристализира рацемичен Na/NH_4 тартарат и забелязва, че някои кристали са огледални образи на други. С пинсета, под микроскоп, той разделя двата енантиоморфа и намира, че след разтварянето им поотделно, разтворите въртят плоскостта на поляризираната светлина в различна посока. Пастър изказва предположението, че „съществува асиметрично подреждане в *dextro*, което е огледален образ на това в *levo* молекулите в съответните кристали“.

Теорията на Вант Хоф и Льо Бел е предложена 25 г. по-късно!



Откъде се знае, че означението *R* или *S* на даден енантиомер е правилното за абсолютната му конфигурация, а не в относителен смисъл, след като енантиомерите се различават (класически) по посоката на въртене на плоско поляризирана светлина? Как е доказано, че дясновъртящата L-млечна киселина има *S*-конфигурация.

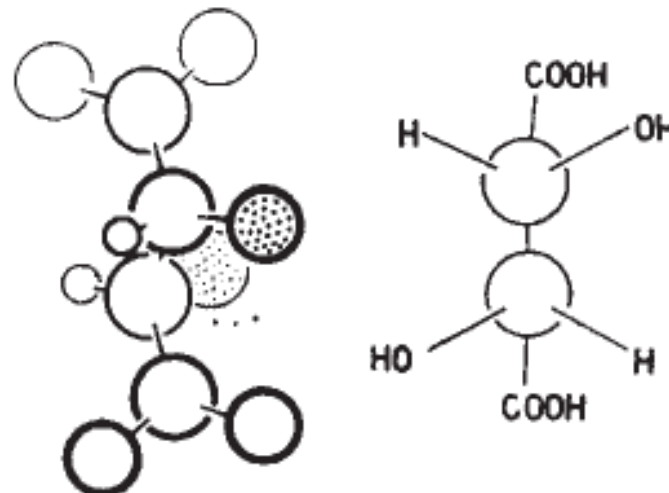


Този труден въпрос не е бил разрешен до 1951 г.

(*S*)-(+)-млечна к-на

Методи за определяне на конфигурацията: рентгеноструктурен анализ, хироптична спектроскопия, химична корелация

Байфуут определя абсолютната конфигурация на Na Rb сол на d-(L)-тартарат със специална рентгеноструктурна техника. (във Ван'т Хоф лаборатория, Утрехт, 1951 г.)

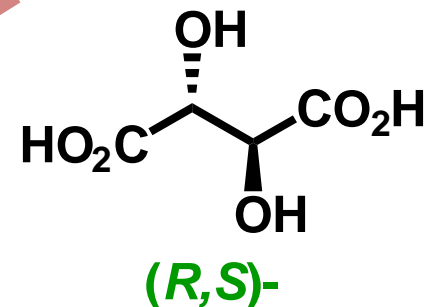
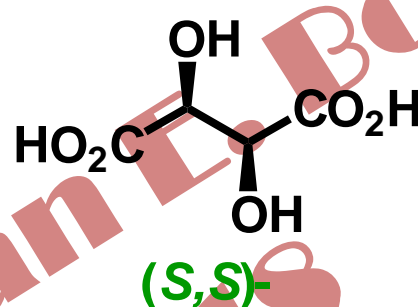
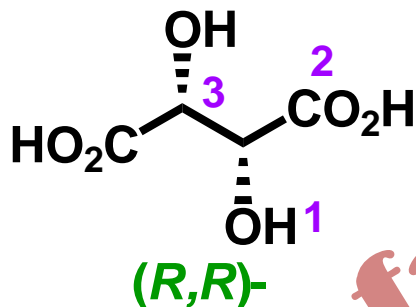


Bijvoet, Peerdeman, Bommel
1951, *Nature*, 271

Стандартният рентгеноструктурен анализ не различава енантиомери. Техниката за доказване на абсолютна конфигурация с X-ray е трудна и не се прилага често. Извод: L-(+)-винената киселина, природната, е (R,R), D(-)- е (S,S) и мезо-формата е (R,S).



Кристали от производство на вино



За удовлетворение, химични превръщания от едно съединение с известна абсолютна конфигурация в друго с неизвестна доказва конфигурацията на продукта, когато стереохимията на реакциите не подлежи на съмнение (запазване или обръщане на конфигурацията).



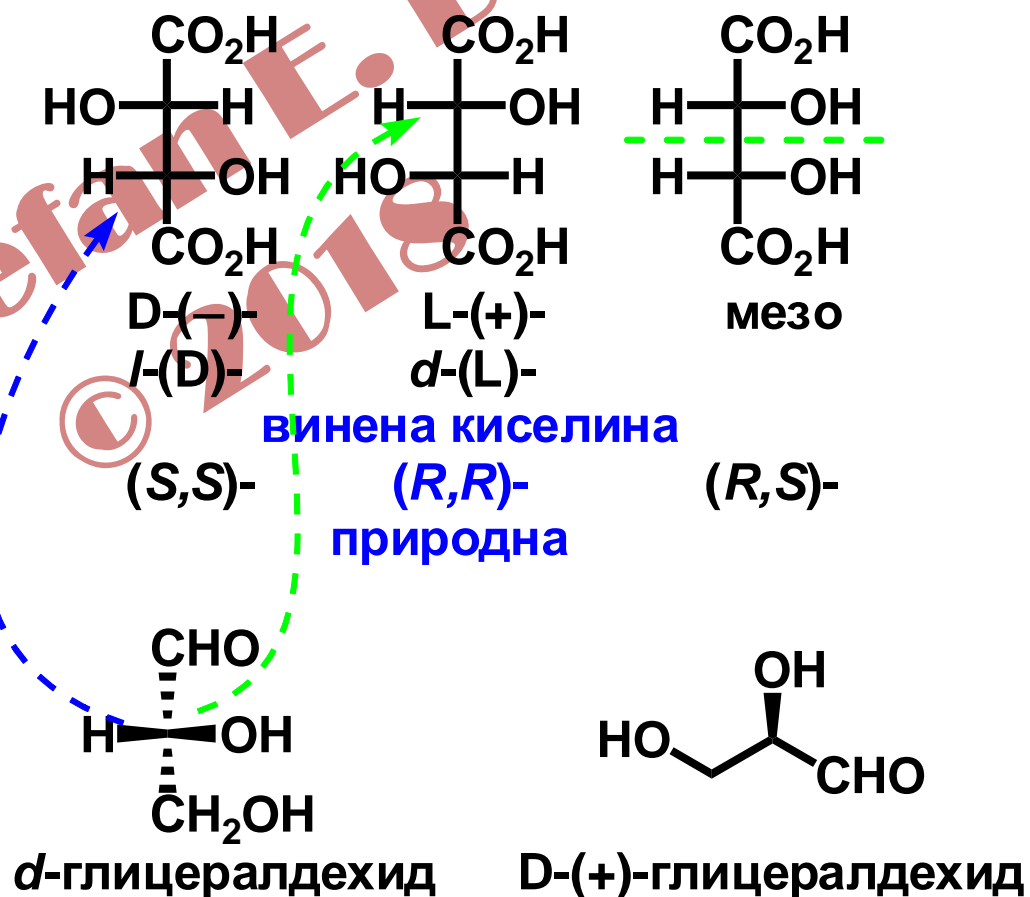
(S)- знаем \longrightarrow следователно,

Този подход за доказване на абсолютна конфигурация се нарича химична корелация на конфигурацията.

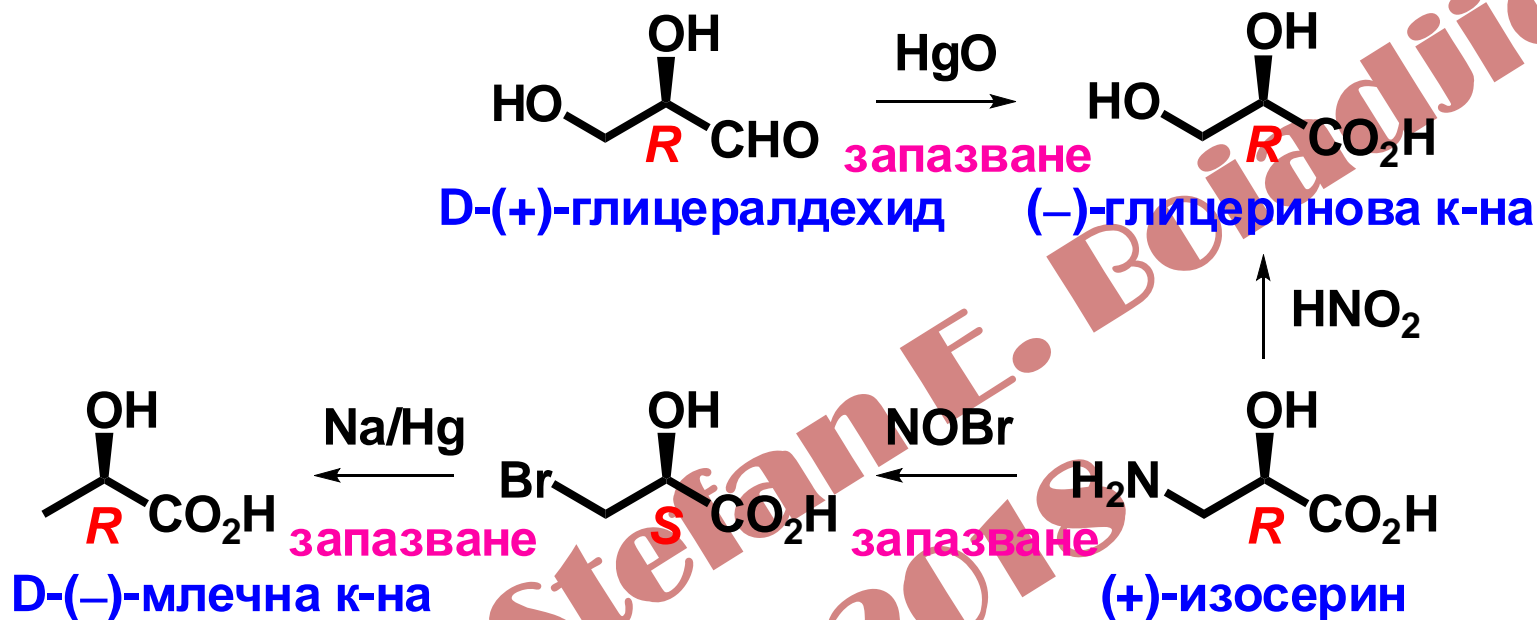
Емил Фишер установява изомерните отношения и относителната конфигурация на много монозахариди през 1891-1894 г., прилагайки модела на Ван'т Хоф и Льо Бел. Още през 1891 г. **Фишер предполага**, че дясновъртящият **D-глицералдеhid** е стереохимично подобен на **D-въглевхидрати**, следователно има **(R)-конфигурация** (без да е знаел това!).

Това допускане се оказва впоследствие вярно.

Корелациите между монозахаридите и глицералдеhid доказват абсолютната конфигурация на изучените от Фишер съединения, без той да е познавал абсолютната им конфигурация.



Чрез химична корелация са установени конфигурациите на хиляди съединения.



Примерът илюстрира еднаквата абсолютна конфигурация на дясновъртящ глицералдехид и лявовъртяща млечна киселина.

Забележете: Всички 5 съединения са с еднаква абсолютна конфигурация. Четири от тях са с означение (*R*), но едно е (*S*). Това е следствие старшинството на заместителите (бромът променя реда по старшинство $\text{CH}_2\text{Br} / \text{COOH}$).

Логичната задача се облекчава неимоверно, напр., когато от съединение с един хирален център с известна конфигурация се синтезира друго съединение с два стереогенни елемента. Тогава е достатъчно да се докаже относителната конфигурация, което е много по-лесно. От относителната конфигурация следва несъмнено абсолютната конфигурация на новосъздадения хирален елемент (център, ос).



Хироспектроскопия (хиралност + оптична)

Методи: оптично въртене;
 дисперсия на оптичното въртене, ORD ;
 електронен кръгов дихроизъм, ECD ;
 вибрационен кръгов дихроизъм, VCD ;
 кръгово-поляризирана луминисценция, CPL.

Линейно поляризираната светлина се описва с два кръгово поляризиращи компонента – ляво-кръгово и дясно-кръгово поляризиращи („енантиомерни“).

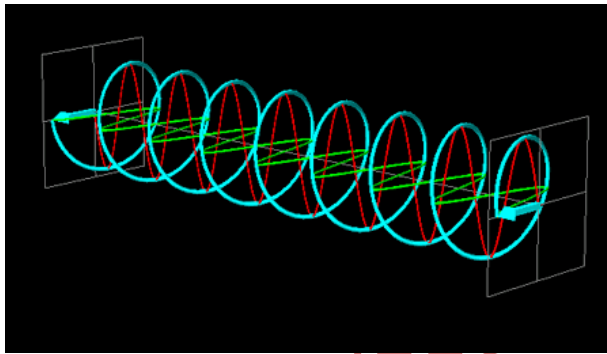
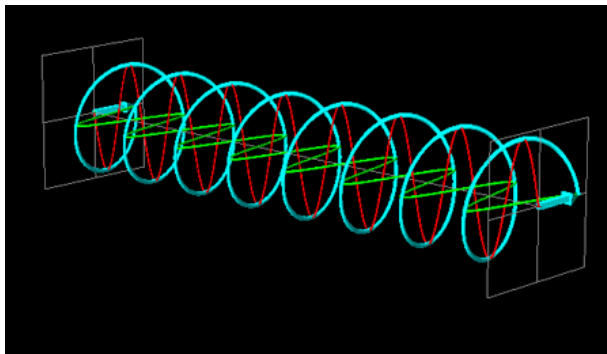
Тези компоненти преминават с различна скорост през оптично активна среда поради различни коефициенти на пречуване. В резултат възниква оптично въртене и дисперсия на оптичното въртене (зависимост на въртенето от дължината на вълната, λ).

Двата компонента се поглъщат в различна степен поради различни адсорбционни коефициенти, в резултат на което възниква кръгов дихроизъм, ECD и VCD.

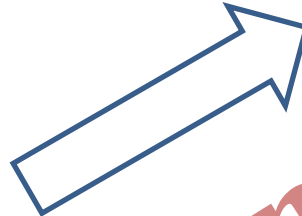
закон на Беер: $A = \varepsilon \cdot c \cdot l$; $A_L = \varepsilon_L \cdot c \cdot l$; $A_D = \varepsilon_D \cdot c \cdot l$;

$$\Delta A = (\varepsilon_L - \varepsilon_D) \cdot c \cdot l = CD$$

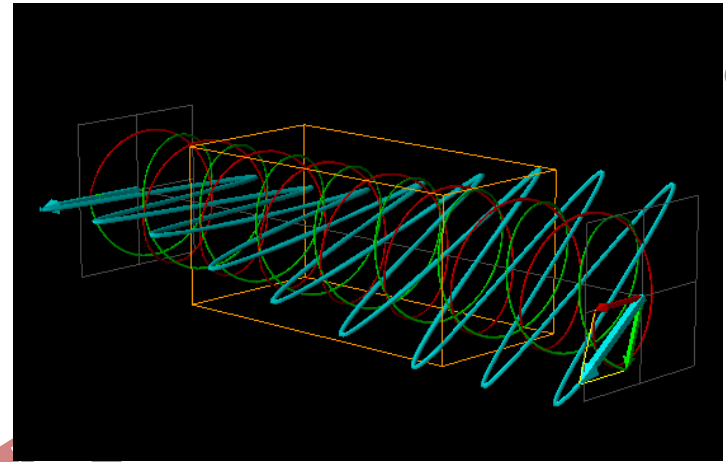
ляво кръгово поляризирана



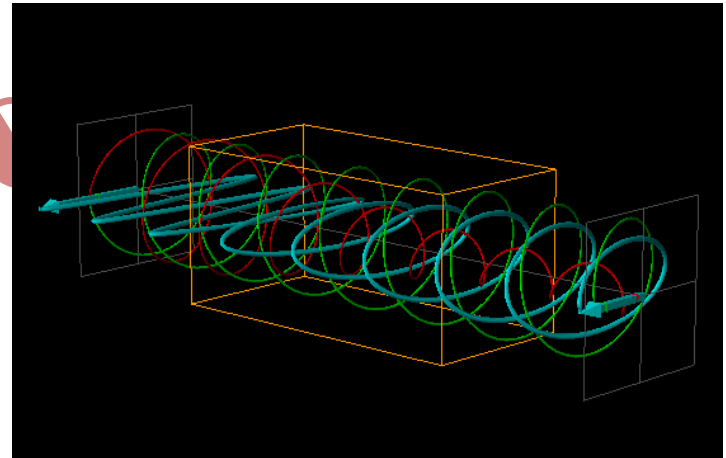
[a] , ORD



CD



въртене на равнината



елиптично поляризирана

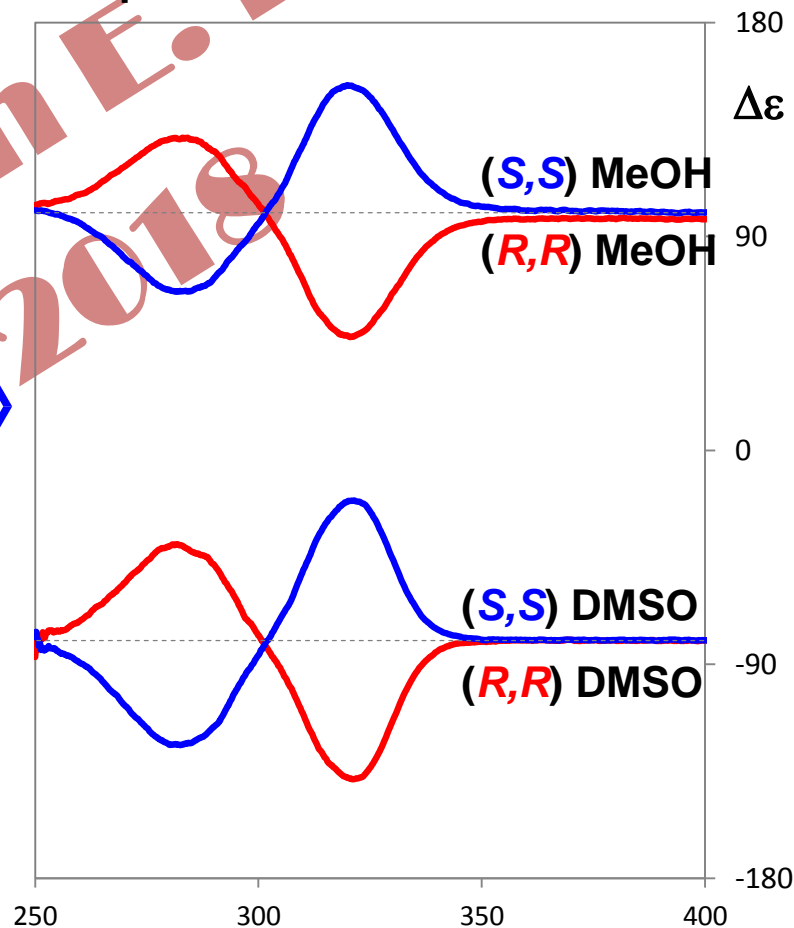
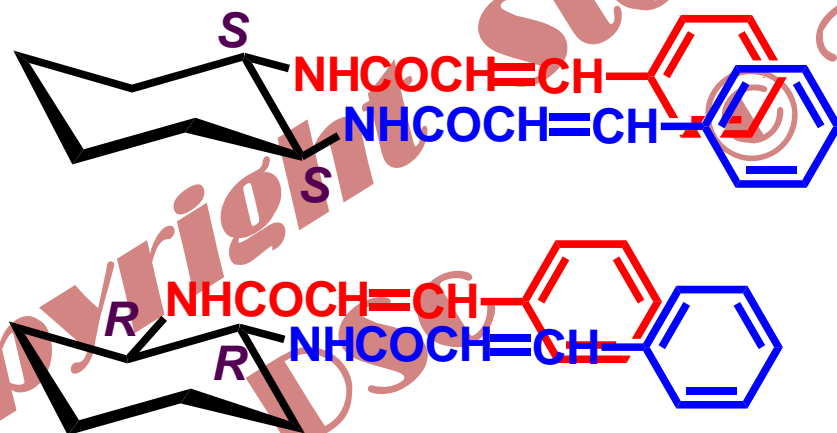
Двата ефекта са неразривно свързани физически и се случват едновременно.

Copyright DSC
PMD, DSC

Stefan L. 20

Получените спектри носят стереохимична информация, която е директно свързана с абсолютната конфигурация и не може да се получи по друг начин.

Исторически са били предложени и тествани редица емпирични правила, които съотнасят знака на експериментален ефект и абсолютната конфигурация. Понастоящем все по-често се използват квантово-химични изчисления за корелацията знак на ефекта - конфигурация.



От собствени изследвания:
J. Phys. Chem. B **2016**, 120, 2380

? **Защо е толкова важно свойството на органичните съединения да притежават пространствени изомери (енантиомери, диастереоизомери) и да се изучават свойствата на отделни стереоизомери**

- **Животът, т.е. процесите протичащи в живата природа на молекулно ниво, са в пряка зависимост от наличието на стереоизомерия – молекулно разпознаване (диастереоизомерна зависимост).**
- **Въпросът за взаимовръзката между хиралността и произхода на живота все още не е решен, но той заема централно място в рамките на най-разнообразни изследвания, надхвърлящо обхвата на органичната химия (особен интерес към проблема проявяват напоследък физици-теоретици, според които химиците не си служат с истински енантиомери; електрон-позитрон).**
- **В практичен аспект, важноста на стереохимията на органичните съединения най-добре се илюстрира от тенденциите за развитие на лекарствената химия.**

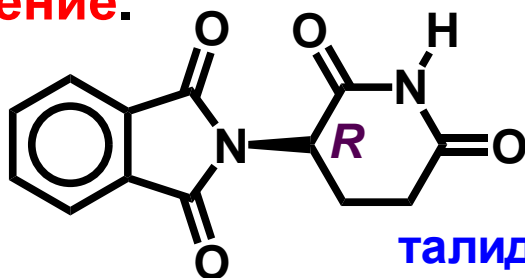
Понастоящем продажбите на хирални лекарства съдържащи чист индивидуален енантиомер, нарастват с годишен темп от 13%. Например, очаква се нарастване на продажбите на енантиомерно чисти форми от 133 милиарда \$ за 2000 г. до приблизително 200 милиарда \$ за 2008 г.

През 2000 г. 40% от предлаганите лекарства се падат на чисти индивидуални енантиомери.

Copyright
PhD, DSC

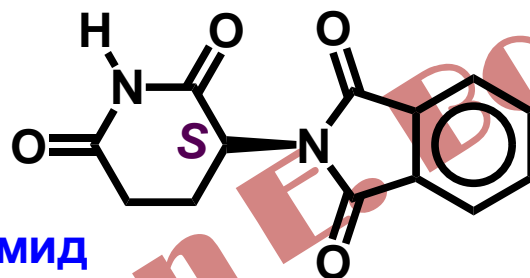
Stefan E. Bojadjiev,
© 2018

Високият растеж при производството на хиралните лекарства с дължи на стремежа за прилагане на енантиомерно чисти лекарствени форми поради често пъти различната физиологична активност на енантиомерите на едно и също съединение.

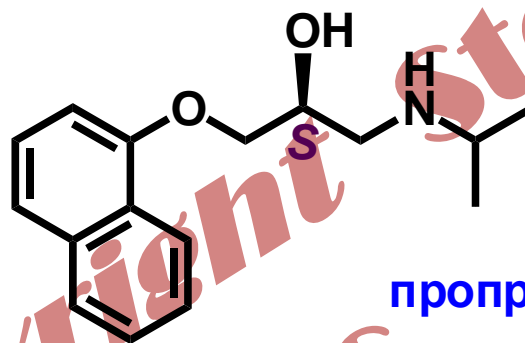


седатив

талидомид

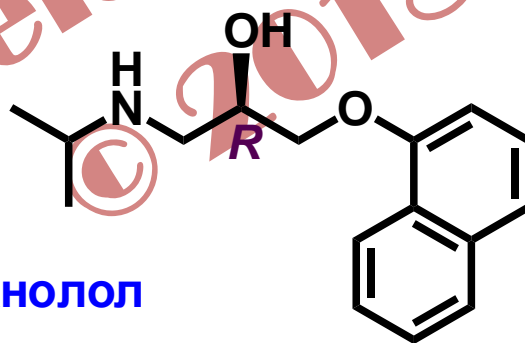


тератоген

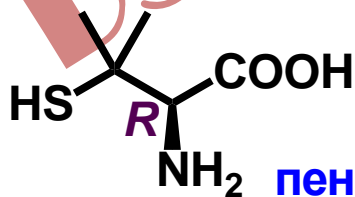


β -блоккер

пропранолол

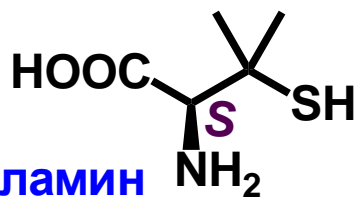


контрацептив



силно токсичен

пенициламин



против аритмия

Концепции за получаване на енантиомерно чисти съединения

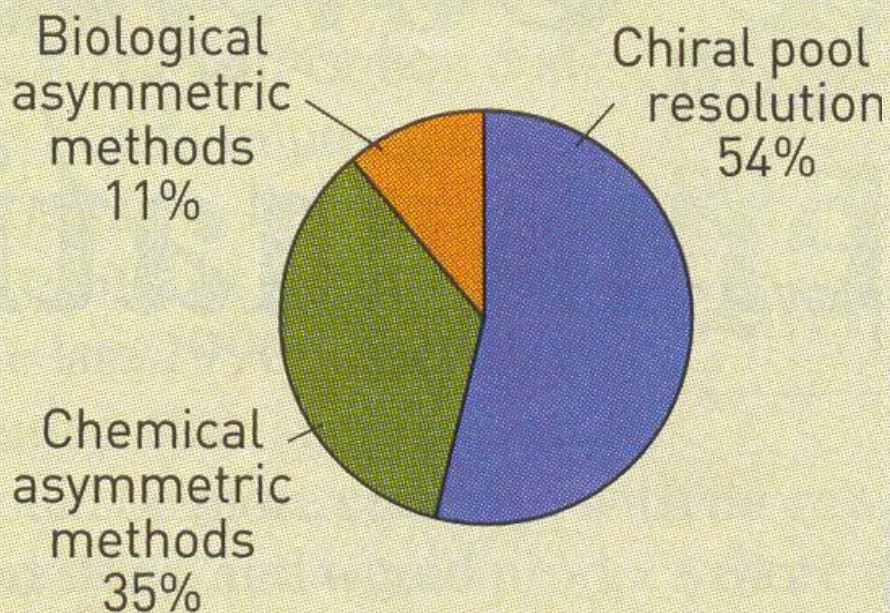
- Използване на природните хирални залежи (chiral pool)
- Разделяне на рацемати
 - Хроматографски методи
 - Кинетично разделяне – “хит на близкото бъдеще”
- Асиметрични синтези – решение с нарастващ потенциал
 - Синтетични методи (хирален катализ)
 - Биокаталитични методи

Получаване на хирални съединения – една от главните цели на органичния синтез

Проблем

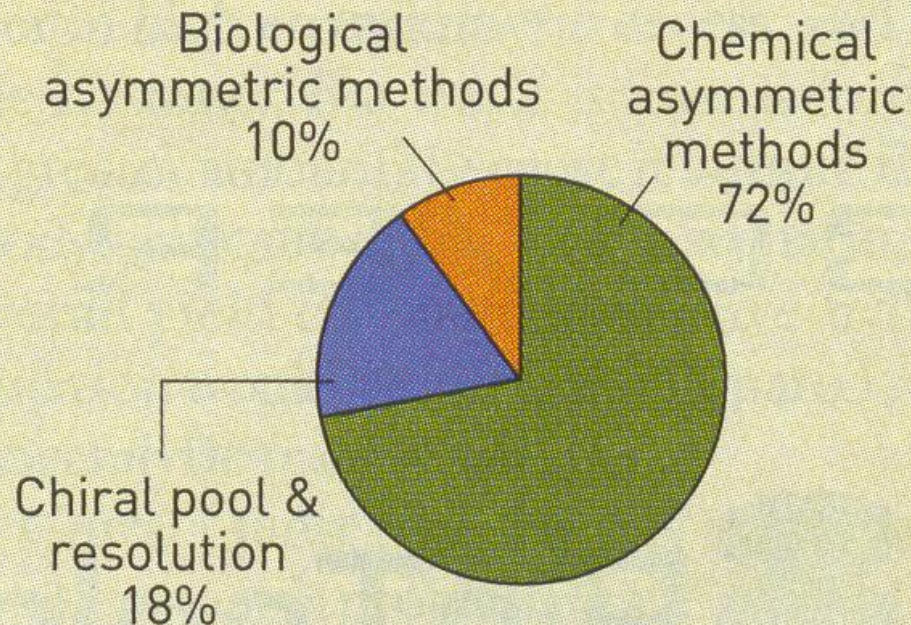
MISMATCH

Technology use in 2003 ...



Estimated revenues worldwide =
\$7.74 billion

... does not reflect R&D output



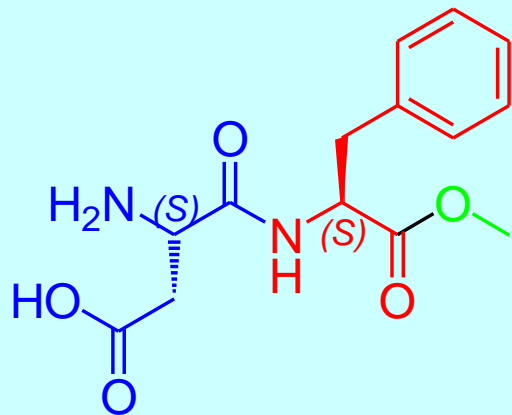
Journal citations for
1994-2003 = 24,107

SOURCE: Chemical Abstracts Service

Природните хирални залежи (chiral pool) – въглехидрати, аминокиселини, липиди, терпени и алкалоиди от растителен и животински произход.

Използват се като изходни суровини за получаване на нови хирални съединения или като помощни вещества за разделяне на рацемати, а също за асиметрични синтези.

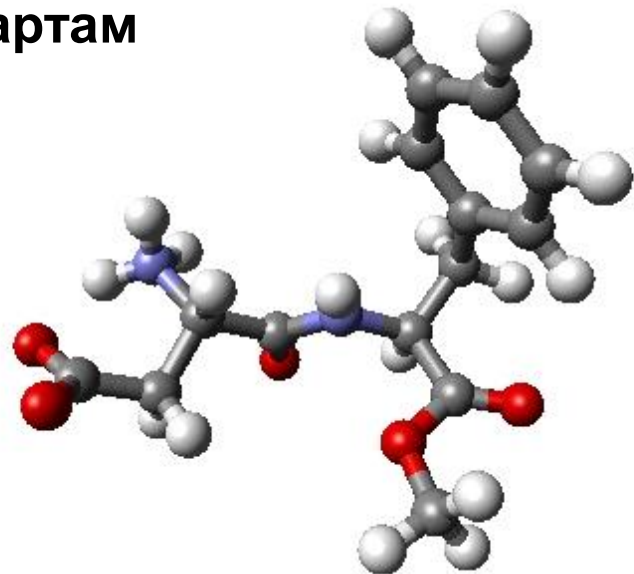
Синтетични хирални съединения, произвеждани в големи количества се причисляват също към природните залежи (спорд Eric N. Jacobsen).



Aspartam

Aspartyl-phenylalanine methyl ester

Напр. Аспартам



***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018