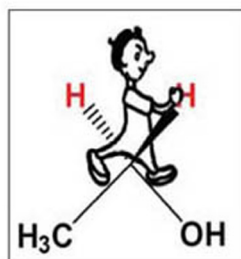


Х И М И И

В. П. Дядченко

Основные понятия
стереохимии



ТЕХНОСФЕРА



М И Р Х И М И И

В.П. Дядченко

Основные понятия стереохимии

Учебное пособие
для студентов и аспирантов
химических факультетов
университетов

ТЕХНОСФЕРА
Москва
2017

УДК 547
ББК 24.2
Д99

Д99 Дядченко В.П.

Основные понятия стереохимии

Москва: ТЕХНОСФЕРА, 2017. – 116 с.

ISBN 978-5-94836-470-4

Учебное пособие знакомит читателя с «языком» стереохимии, то есть с основными понятиями и терминами, которыми оперирует стереохимия. В книге также рассматриваются причины стереоселективности химических реакций.

Пособие будет полезным для студентов как на первоначальном этапе изучения органической химии, так и в ходе дальнейшей специализации в этой области.

УДК 547
ББК 24.2

© 2016, Дядченко В.П.

© 2017, АО «РИЦ «ТЕХНОСФЕРА», оригинал-макет, оформление

ISBN 978-5-94836-470-4

Содержание

Введение.....	4
---------------	---

Глава I. Пространственное строение молекул и стереоизомерия	5
---	---

1. Элементы симметрии	5
2. Изображение пространственного строения молекул. Конформации.....	7
3. Хиральность и пространственные изомеры	17
4. Абсолютная конфигурация. R,S-номенклатура	33
5. R,S-номенклатура соединений с осевой хиральностью	40
6. Оптическая активность. Рацематы	42
7. Проекционные формулы Фишера	47
8. Относительная конфигурация. Z,E-номенклатура	54
9. Конфигурационные ряды.....	69

Глава II. Стереоселективность реакций	73
---	----

1. Прохиральность. Концепция топных отношений	75
2. Энантиоселективность	84
3. Диастереоселективность	92
4. Методы разделения энантиомеров	98

Приложение

R,S-номенклатура: случаи сложных заместителей	104
---	-----

Список литературы.....	114
------------------------	-----

Введение

Органическая химия немыслима без представлений о пространственном строении молекул и его влиянии на ход химических реакций, что составляет предмет стереохимии.

Следуя Вант-Гоффу и Ле-Белю, можно сказать, что *стереохимия — это химия в пространстве*.

Основные стереохимические представления даются в базовом курсе органической химии. Однако многие понятия при этом остаются на интуитивном уровне. Цель настоящего пособия — познакомить читателя с основными понятиями, которыми оперирует стереохимия, и дать им по возможности четкое определение. В стереохимии используются определенные способы изображения молекул, а также стереохимическая номенклатура, с чем также знакомит читателя данное пособие.

Современный органический синтез — это, как правило, синтез пространственно направленный, одной из его задач является создание определенной стереохимической конфигурации. Поэтому в данном пособии рассматриваются причины стереоселективности реакций и приводятся конкретные примеры предсказания стереохимического результата энантиоселективной и диастереоселективной реакций.

Данное учебное пособие основано на курсе лекций, который автор читает на химическом факультете МГУ имени М. В. Ломоносова. В пособии рассматриваются далеко не все направления современного стереоселективного синтеза. Такие вопросы, как принципы дерацимизации, стереоселективный катализ и некоторые другие предполагается изложить в последующем, дополненном издании книги.

*Автор выражает благодарность д.х.н. С. С. Трачу,
д.х.н. Ю. Л. Словохотову и к.х.н. А. В. Чуракову
за обсуждение некоторых вопросов стереохимии.*

Глава I. Пространственное строение молекул и стереоизомерия

I. Элементы симметрии

Для описания пространственного строения молекул важно знание элементов симметрии. Термин «симметрия» интуитивно понятен. Обычно это слово ассоциируется с огранным камнем, архитектурным сооружением и т.п. У симметричного объекта можно обнаружить один или несколько элементов симметрии, для которых можно дать строгое математическое определение. Ниже приведены простейшие сведения об элементах симметрии.

Центр симметрии (центр инверсии, i)

Центром симметрии объекта называется точка i , которая удовлетворяет перечисленным ниже условиям.

Для любой точки A , принадлежащей данному объекту, всегда найдется точка A' , также принадлежащая данному объекту, такая что:

- 1) точки A , i и A' лежат на одной прямой;
- 2) точки A и A' равноудалены от точки i .

Примеры центрально-симметричных объектов на плоскости приведены на рис. 1.



Рис. 1. Центрально-симметричные фигуры

Плоскость симметрии, σ

Плоскостью симметрии называется плоскость σ , которая удовлетворяет перечисленным ниже условиям.

Для любой точки A , принадлежащей данному объекту, всегда найдется точка A' , также принадлежащая этому объекту, такая что:

- 1) прямая, проведенная через точки A и A' , перпендикулярна плоскости σ ;
- 2) точки A и A' равноудалены от плоскости σ .

Примеры приведены на рис. 2.

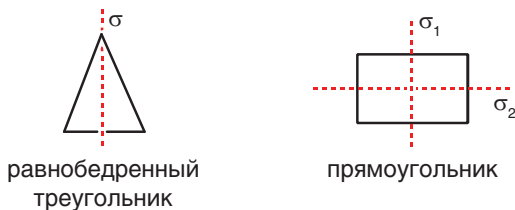


Рис. 2. Плоскости симметрии перпендикулярны плоскости чертежа и пересекают ее по пунктирным линиям

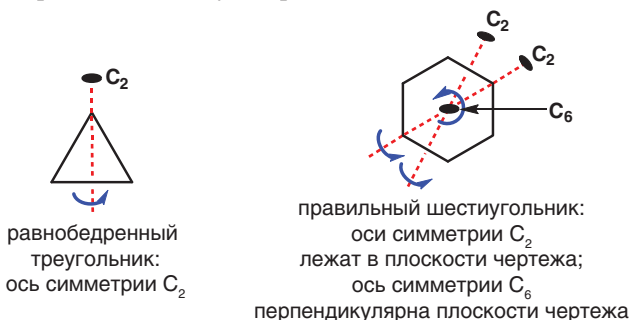


Рис. 3. Простые оси симметрии

Простая поворотная ось симметрии n -го порядка, C_n

Осью симметрии n -го порядка называется ось, проходящая через данный объект, при повороте вокруг которой на угол $360^\circ/n$ объект совмещается сам с собой (рис. 3).

Ось симметрии C_1 (поворот на 360°) называется тривиальным элементом симметрии. Существует также ось симметрии бесконечного порядка, C_∞ . Поворот вокруг этой оси на любой угол приводит к совмещению объекта с самим собой (ось, проходящая через центр круга и перпендикулярная его плоскости; любая ось, проходящая через центр шара).

Зеркально-поворотная ось симметрии n -го порядка, S_n

Это сложный элемент симметрии, включающий две операции: поворот вокруг оси на угол $360^\circ/n$ и отражение в плоскости, перпендикулярной этой оси. При выполнении операций, соответствующих оси S_n , объект совмещается сам с собой.

Примером объекта, в котором имеется зеркально-поворотная ось, может служить деревянный квадрат, по углам которого вбиты четыре гвоздя: два сверху и два снизу. Ось S_4 перпендикулярна плоскости квадрата и проходит через его

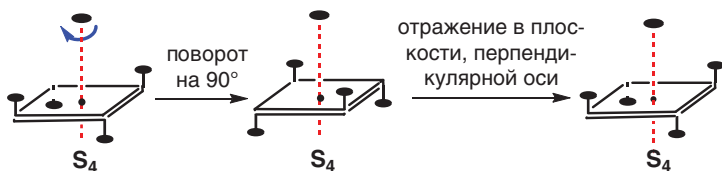


Рис. 4. Зеркально-поворотная ось четвертого порядка (S_4)

центр. Одного поворота вокруг оси на угол $360^\circ/4 = 90^\circ$ недостаточно, чтобы данный объект совпал сам с собой. Для достижения совпадения необходимо последующее отражение в плоскости, перпендикулярной оси S_4 и рассекающей квадрат пополам. При этом нижняя часть квадрата при отражении переходит наверх, верхняя — вниз (рис. 4).

Помимо оси S_4 в объекте, показанном на рисунке 4, присутствует также простая поворотная ось C_2 (поворот на 180°), совпадающая с осью S_4 .

Следует заметить, что плоскость симметрии эквивалентна зеркально-поворотной оси первого порядка (поворот на 360° и отражение в плоскости):

$$\sigma \equiv S_1.$$

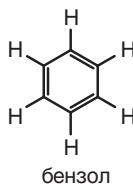
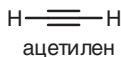
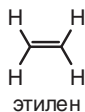
Аналогично центр симметрии эквивалентен оси симметрии S_2 (поворот на 180° и отражение в плоскости, перпендикулярной оси):

$$i \equiv S_2.$$

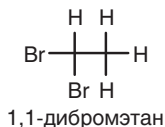
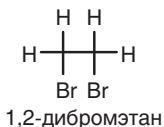
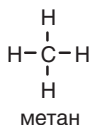
Таким образом, элементы симметрии σ , i , S_n ($n > 2$) составляют группу зеркально-поворотных осей.

2. Изображение пространственного строения молекул. Конформации

Обычный способ изображения молекул в органической химии — это структурные формулы. Они передают порядок (последовательность) связи атомов. В случае молекул, имеющих плоское или линейное строение, с помощью структурных формул можно адекватно описать также геометрию молекул, например:



Если же в состав молекулы входят sp^3 -гибридизованные атомы углерода, имеющие тетраэдрическое окружение, структурная формула не может передать реальную геометрию молекулы, то есть расположение атомов в пространстве, например:



Этой цели отвечают пространственные модели (шаростержневые, Стьюарта—Бриглеба).

В то же время для описания стереохимических особенностей реакций важно правильно отобразить пространственное строение молекул на чертеже. Для этого существуют специфические проекции молекул на плоскость чертежа: клиновидная проекция, проекции Ньюмена и Фишера. В данном разделе познакомимся с правилами построения первых двух проекций.

Связи атома углерода в sp^3 -гибридном состоянии направлены к углам тетраэдра (рис. 5). Расположим молекулу метана так, чтобы связи $\text{C}-\text{H}^1$ и $\text{C}-\text{H}^2$ оказались в плоскости чертежа, которая в таком случае оказывается плоскостью симметрии молекулы. При этом атом H^3 в точности заслонит атом H^4 (рис. 5).

Для того чтобы были видны обе связи ($\text{C}-\text{H}^3$ и $\text{C}-\text{H}^4$), покажем проекцию, искусственно раздвинув эти связи. Вы-

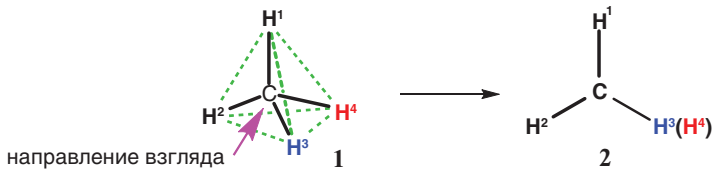


Рис. 5. Пространственное строение молекулы метана (1) и ее проекция на плоскость чертежа (2)

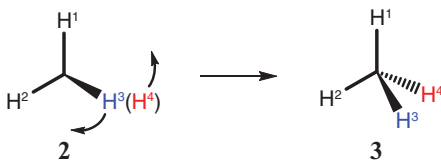


Рис. 6. Клиновидная проекция молекулы метана (3)

ступающую над плоскостью чертежа (направленную к наблюдателю) связь $C-H^3$ изобразим с помощью сплошной клиновидной линии. Связь $C-H^4$, уходящую за плоскость чертежа (направленную от наблюдателя), условимся изображать штриховой линией. В результате получим клиновидную проекцию молекулы метана (рис. 6).

Комбинируя проекции молекул метана, можно построить проекцию молекулы этана и других алканов (рис. 7).

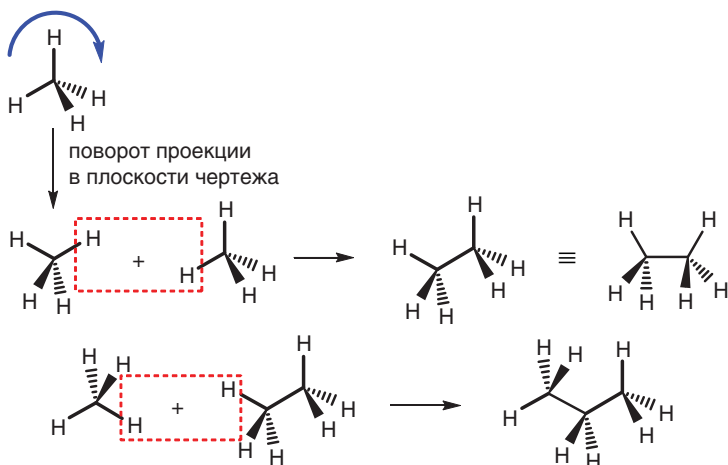


Рис. 7. Клиновидные проекции молекул этана и пропана

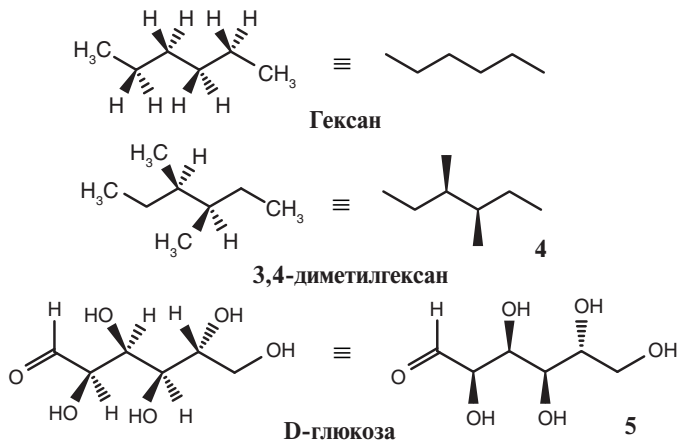


Рис. 8. Клиновидные проекции молекул

При изображении пространственного строения молекул σ -связи C-C, образующие углеродную цепочку, располагают в плоскости чертежа. Остальные связи атомов углерода опять-таки направляют к углам тетраэдров, изображая их с помощью клиновидных и штриховых линий (рис. 8). Обычно концевые *метильные* группы не показывают, их подразумевают на конце связей. Атомы водорода также часто опускают в изображении. В таком случае заместители при атомах углерода направляют по продолжению биссектрисы соответствующего угла зигзага (формулы **4** и **5** на рис. 8).

Образование связи C-C в алканах можно рассматривать как результат осевого перекрывания двух sp^3 -гибридных орбиталей (рис. 9).



Рис. 9. Перекрывание sp^3 -гибридных орбиталей (σ -связь)

Характерная особенность σ -связи — ее аксиальная (осевая) симметрия. Следствием этого является возможность поворота групп CH_3 в молекуле этана относительно друг друга на любой угол. При таком повороте не изменяется степень перекрывания двух sp^3 -гибридных орбиталей, то есть не нарушается σ -связь углерод-углерод. Описанное вращение действительно происходит в алканах за счет энергии теплового движения молекул (энергетический барьер вращения от 3 до 7 ккал/моль).

Рассмотрим молекулу этана. Повернем в ней правую группу CH_3 относительно левой на угол 60° , как это показано на рис. 10.

Формы молекулы этана **6** и **7** представляют собой лишь две из бесконечно большого числа форм, возникающих при вращении одной из CH_3 -групп относительно другой. Эти формы, различающиеся взаимным пространственным расположением атомов в молекуле, называются *конформациями*.

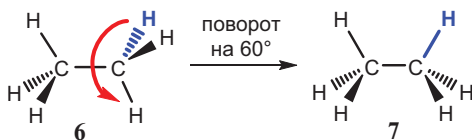


Рис. 10. Вращение вокруг связи C-C в молекуле этана



Слово «конформация» происходит из латинского языка: *conformatio* — форма, построение, расположение. В художественной литературе это слово впервые использовал Эдгар По¹. Позже в химический лексикон его ввел Норман Хеворт².

Строгое определение термину «конформация» дал Н. С. Зефиров в 1977 г. [1]:

«Под **конформацией** следует понимать любое относительное положение совокупности ядер молекулы в пространстве, которое может быть достигнуто без нарушения целостности молекулы».

Взаимное расположение атомов в молекуле постоянно меняется во времени. Молекула в каждый данный момент времени существует в виде некоторой конформации. Конформации **6** и **7**, показанные на рис. 10, представляют собой пространственные изомеры: их нельзя совместить друг с другом. Тем не менее **6** и **7** — это не две молекулы, а лишь пространственные формы одной молекулы. Эти пространственные формы молекулы не существуют по отдельности, они постоянно превращаются друг в друга. Поэтому справедливо следующее утверждение, сформулированное В. И. Соколовым [2]: «Молекула есть множество, каждым элементом которого является конформация».

Для изображения пространственного строения молекул и, в частности, различных конформаций удобно использовать проекции, предложенные в 1955 г. М. Ньюменом³. Посмотрим на молекулу этана вдоль оси связи С-С со стороны одной из метильных групп. При этом «задний» атом углерода в **6** закроется «передним» (рис. 11, формула **8**).

Мы получили еще одну проекцию (**8**) молекулы этана на плоскость чертежа. Изобразим в этой проекции удаленный

¹ I surveyed their characteristics — I dwelt upon their peculiarities — I pondered upon their **conformation...**» — E. A. Poe, Berenice, 1835. «Uplifting my eyes from the page, they fell upon the naked face of the bill, and upon an object — upon some living monster of hideous **conformation...**» — E. A. Poe, The Sphinx, 1850.

² Walter Norman Haworth (1883–1950) — английский химик, удостоенный Нобелевской премии (1937 г.) за работы по установлению структуры углеводов и витамина С. Предложил проекционные формулы циклических полуацетальных форм моносахаридов (формулы Хеворта).

³ Melvin Spencer Newman (1908–1993) — американский химик.

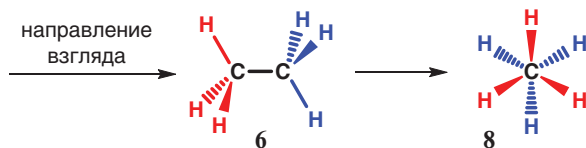


Рис. 11.

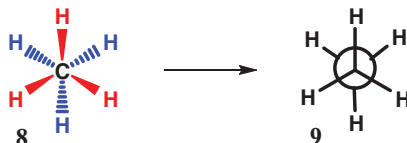


Рис. 12. Формула Ньюмена (9) для заторможенной конформации молекулы этана

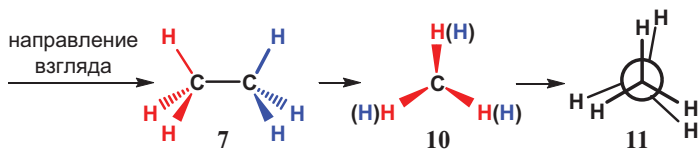


Рис. 13. Формула Ньюмена (11) для заслоненной конформации молекулы этана

от наблюдателя атом углерода окружностью, а ближайший к наблюдателю — точкой на пересечении его связей. Тогда все связи С-Н можно изобразить сплошными линиями и проекция 8 преобразуется в формулу Ньюмена 9 (рис. 12). Изображенная на рис. 12 конформация молекулы этана называется *заторможенной*⁴.

При попытке изобразить формулу Ньюмена, соответствующую конформации 7, которую называют *заслоненной*⁵, мы столкнемся с тем, что «передние» атомы водорода заслоняют «задние» (рис. 13, формула 10). Для того, чтобы в формуле Ньюмена были видны все атомы водорода, слегка повернем «задний» атом углерода так, чтобы атомы водорода, связанные с ним, выглядывали из-за «передних» атомов (рис. 13, формула 11).

В заслоненной конформации 11 атомы водорода расположены ближе друг к другу, чем в заторможенной конформации 9 (рис. 12). Поэтому отталкивание между электро-

⁴ Англоязычный вариант — *staggered* (расположенный в шахматном порядке).

⁵ Англоязычный вариант — *eclipsed* (*eclipse* — заслонять).



Рис. 14. Торсионный угол

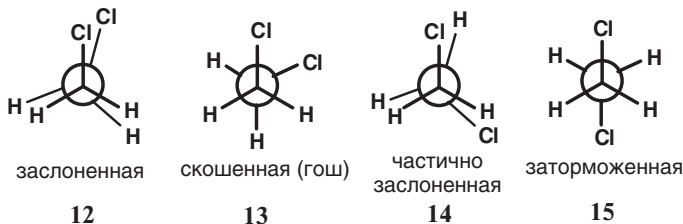


Рис. 15. Конформации молекулы 1,2-дихлорэтана

нами связей С-Н в случае конформации **11** сильнее, чем в случае **9**, и последняя более выгодна по энергии.

При анализе конформаций рассматривают двугранный угол ϕ между связями (рис. 14). Этот угол называется торсионным⁶.

Для молекулы этана торсионный угол может принимать любые значения, следовательно, для этой молекулы существует бесконечно большой набор конформаций.

При описании пространственного строения молекулы изображают не все, а лишь некоторые конформации. Так, в случае молекулы 1,2-дихлорэтана обычно выделяют четыре конформации, показанные на рис. 15. Наибольшее отталкивание между электронами связей С-Н и С-Cl в этом случае имеется в заслоненной (**12**) и в частично заслоненной (**14**) конформациях.

Конформация молекулы этана **11**, а также конформации молекулы 1,2-дихлорэтана **12** и **14** обладают повышенным энергосодержанием. Принято говорить, что в этих конформациях имеется напряжение. Поскольку каждая конформация молекулы характеризуется определенным торсионным углом, напряжение, зависящее от величины этого угла, называют *торсионным напряжением*. Для молекулы 1,2-дихлорэтана зависимость энергии напряжения от величины торсионного угла ϕ показана на рис. 16.

Более сложный случай — конформационный анализ молекул циклических соединений, которые в процессе

⁶ От англ. *torsion angle* — угол кручения.

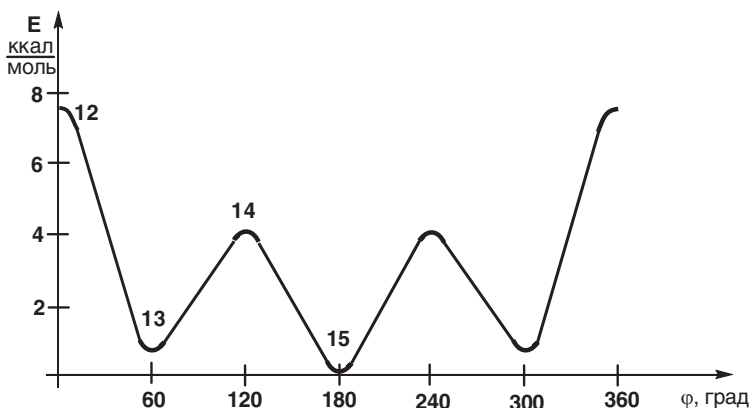


Рис. 16. Энергия конформаций 1,2-дихлорэтана (номера 12–15 соответствуют конформациям, показанным на рис. 15).

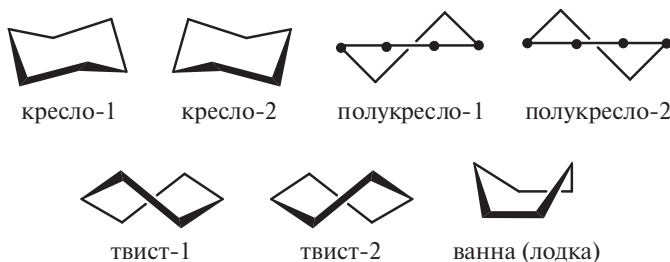


Рис. 17. Конформации циклогексана. Жирными точками обозначены атомы углерода

внутримолекулярных движений принимают своеобразную форму. Так, очень часто встречается необходимость такого анализа молекулы циклогексана, для которой выделяют конформации, изображенные на рис. 17.

Если построить проекцию Ньюмена для молекулы циклогексана в конформации кресла вдоль связей C(2)–C(3) и C(6)–C(5), то мы увидим, что в этой молекуле нет заслоненных взаимодействий (рис. 18).

В то же время для конформации ванны имеется 4 пары заслоненных взаимодействий, что видно на проекции Ньюмена (рис. 19). Поэтому конформация ванны гораздо менее выгодна, чем конформация кресла.

Еще большее напряжение присутствует в конформации полукресла. В этом случае, помимо заслоненных взаимо-

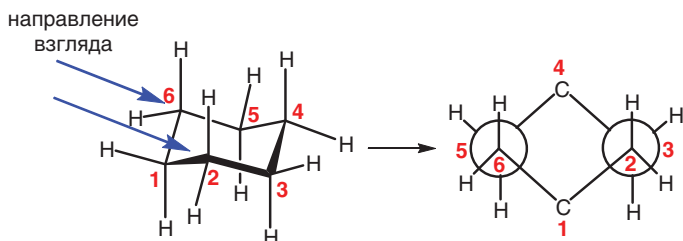


Рис. 18. Проекция Ньюмена для циклогексана в конформации кресла

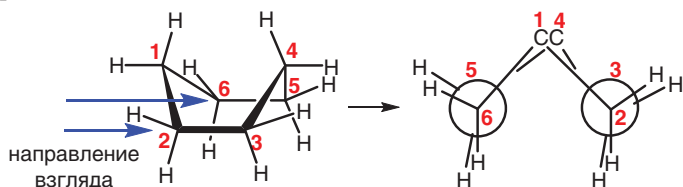


Рис. 19. Проекция Ньюмена для циклогексана в конформации ванны

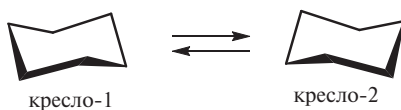


Рис. 20. Инверсия цикла молекулы циклогексана

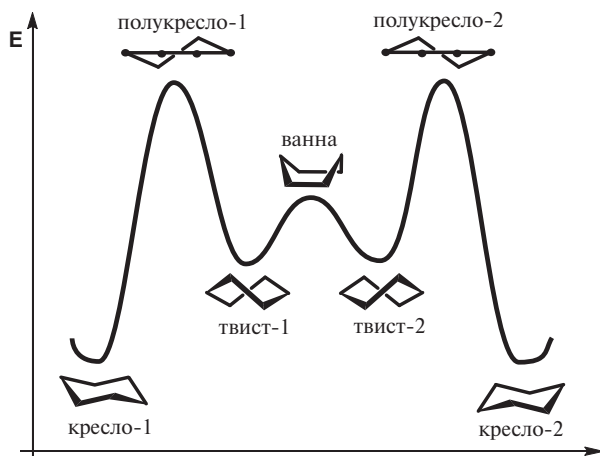


Рис. 21. Относительное энергосодержание конформаций циклогексана

действий связей С-Н, напряжение вызывается искажением валентных углов связей С-С.

Молекула циклогексана постоянно меняет свою форму, переходя из конформации «кресло-1» в конформацию «кресло-2» (рис. 20).

Изображенный на рис. 20 процесс называется инверсией цикла. В ходе инверсии реализуются промежуточные, энергетически менее выгодные конформации. Энергетический профиль таких взаимопревращений представлен на рис. 21.

Из этого рисунка видно, что конформации кресла и твист находятся в энергетических минимумах, а конформациям полукресла и ванны соответствуют максимумы на энергетическом профиле.

Множество конформаций, расположенных вблизи энергетического минимума, называется **конформером**.

Из этого определения следует, что конформеры циклогексана — это кресловидные и твист-конформации, а полукресло и ванна таковыми не являются. Максимальное энергосодержание соответствует конформации полукресла. Согласно многочисленным расчетам, именно эта конформация является *переходным состоянием* в процессе инверсии циклогексана.

В кресловидной конформации циклогексана можно выделить два типа связей С-Н, различающихся по отношению к оси симметрии C_3 , свойственной этой конформации (рис. 22).

Связи С-Н в кресловидной конформации молекулы циклогексана, параллельные оси симметрии C_3 , называются **аксиальными**⁷, не параллельные этой оси — **экваториальными**.

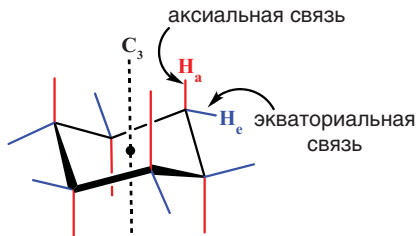


Рис. 22. Аксиальные (красный цвет) и экваториальные (синий цвет) связи С-Н в молекуле циклогексана

⁷ От латинского слова *axis* — ось.

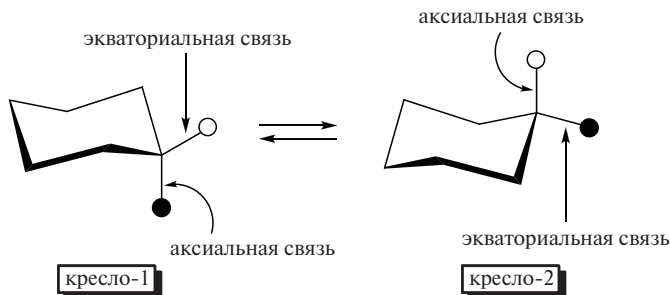


Рис. 23. Взаимопревращение аксиальных и экваториальных связей в процессе инверсии кресловидной конформации циклогексана

В результате инверсии кресловидной конформации циклогексана все аксиальные связи становятся экваториальными, и наоборот (рис. 23).

3. Хиральность и пространственные изомеры

Хорошо известно, что для органических соединений существует и весьма распространено явление *изомерии*. Изомерами называются вещества, молекулы которых имеют одинаковый состав, но разное строение.

Существует два типа изомеров: структурные и пространственные. Молекулы структурных изомеров различаются последовательностью (порядком) связи атомов. Так, в молекуле соединения **16** (рис. 24) присутствует атом углерода, связанный с четырьмя другими атомами углерода (четвертичный атом углерода). В молекуле изомерного соединения **17** такого атома углерода нет. В молекуле **18** атом кислорода связан с двумя атомами углерода, а в молекуле **19** — только с одним. Очевидны также различия между изомерами **20** и **21**.

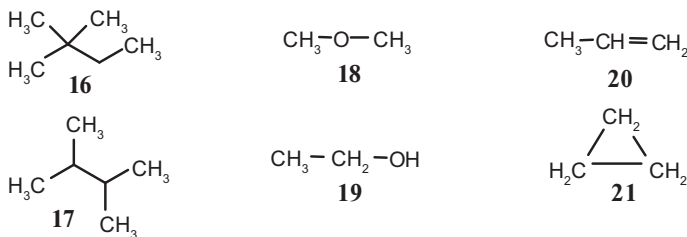


Рис. 24. Структурные изомеры

Иначе обстоит дело с изомерами, изображенными на рис. 25. В этих случаях последовательность связи атомов в изомерах одинакова. Тем не менее их молекулы нельзя совместить друг с другом.

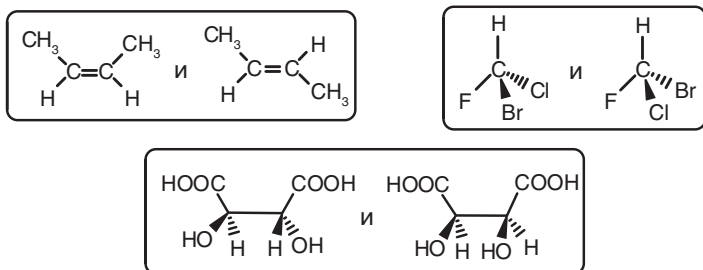


Рис. 25. Пространственные изомеры (стереоизомеры)

Изомеры, у которых последовательность (порядок) связи атомов в молекуле одинакова, но различно расположение атомов в пространстве, называются *пространственными изомерами (стереоизомерами)*.

Пространственные изомеры подразделяются на две группы в зависимости от их отношения к *операции отражения в плоском зеркале*: энантиомеры и диастереомеры.

Прежде чем обсуждать этот вопрос, рассмотрим соотношение между предметом и его зеркальным отображением на примере, не относящемся к химии.

Допустим, у нас имеется чашка с ручкой без каких-либо рисунков (рис. 26). Сравним эту чашку (**22**) с ее зеркальным отображением (**23**).

В данном случае можно мысленно совместить зеркальное отображение чашки с оригиналом так, чтобы они полностью совпали.

Нанесем на одну сторону чашки рисунок (рис. 27) и вновь сравним чашку **24** с ее зеркальным отображением **25**.

Теперь совместить нашу «меченую» чашку с ее зеркальным отображением не удастся: если совместить эти две чашки так, чтобы совпали ручки, то рисунки окажутся по разные стороны, и наоборот.

Аналогично нельзя совместить ладони правой и левой рук. В то же время, если посмотреть на отражение левой ладони в зеркале, то увидим правую ладонь.

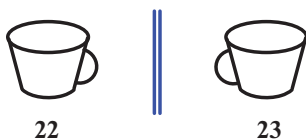


Рис. 26. Чашка без рисунка и ее зеркальное отображение



Рис. 27. Чашка с рисунком и ее зеркальное отображение

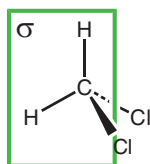
Любой объект, не совместимый со своим зеркальным отображением, называется **хиральным**.

Термины «хиральный», «хиральность» происходят от греческого слова $\chi\epsilon\iota\rho$ — рука, поскольку правая и левая рука относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение и в то же время несовместимы друг с другом. Хиральный объект можно было бы назвать асимметричным, однако это не совсем верно. Понятие «асимметричный» подразумевает отсутствие всех элементов симметрии, за исключением тривиального, C_1 . В хиральном же объекте могут присутствовать простые поворотные оси симметрии C_n ($n > 1$). Поэтому хиральный объект называют диссимметричным.

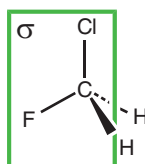
Для того чтобы объект был хиральным, необходимо и достаточно, чтобы в его точечной группе симметрии отсутствовали элементы симметрии группы зеркально-поворотных осей (S_n).

Пример действия оси S_4 (поворот на 90° с последующим отражением в плоскости, перпендикулярной этой оси) приведен на рис. 4 (см. раздел 1).

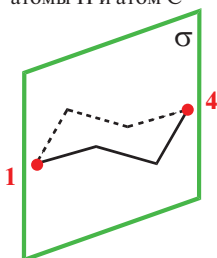
Все сказанное можно отнести и к молекулам, рассматривая их как геометрические тела. В ахиральных молекулах чаще всего обнаруживается плоскость симметрии $\sigma = S_1$. Именно этот элемент симметрии следует искать прежде всего с целью определить, хиральна данная молекула или нет. На рис. 28 приведены примеры ахиральных молекул, имеющих плоскость симметрии.



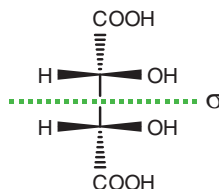
Молекула дихлорметана:
плоскость симметрии σ ,
проходящая через
атомы H и атом C



Молекула фторхлорметана:
плоскость симметрии σ ,
проходящая через
атомы F, Cl и C



Молекула циклогексана:
плоскость симметрии σ ,
проходящая через атомы C(1) и C(4)



Молекула мезо-винной кислоты:
плоскость симметрии σ ,
перпендикулярная плоскости
чертежа

Рис. 28. Примеры ахиральных молекул, имеющих плоскость симметрии

Если в молекуле отсутствуют элементы симметрии группы S_n , такая молекула хиральна, то есть несовместима со своим зеркальным отображением. Хиральная молекула и ее зеркальное отображение представляют собой пару изомеров, которые называются зеркальными антиподами или **энантиомерами** (от греч. *ἐναντίος* — противоположный).

Пространственные изомеры, которые можно перевести друг в друга путем отражения в зеркале, называются **энантиомерами**⁸.

Пример энантиомеров приведен на рис. 29.

Энантиомеры различаются специфическим расположением атомов в пространстве. В случае, изображенном на рис. 29, различно расположение четырех различных заместителей у атома углерода. Подобный атом называется

⁸ Данное определение по форме отличается от определения, которое дает IUPAC [3], но по сути эквивалентно ему.

асимметрическим атомом, хиральным центром или стереогенным центром. Если в молекуле с асимметрическим атомом углерода поменять местами два заместителя при этом атоме, то получится зеркальный антипод (рис. 30).

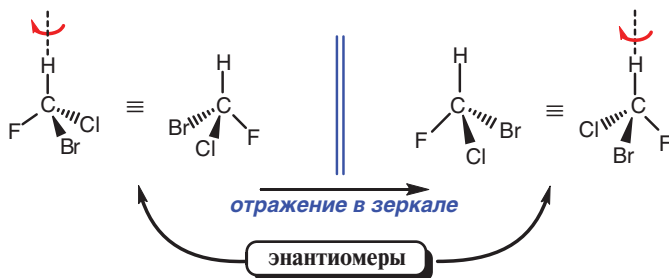


Рис. 29. Энантиомеры

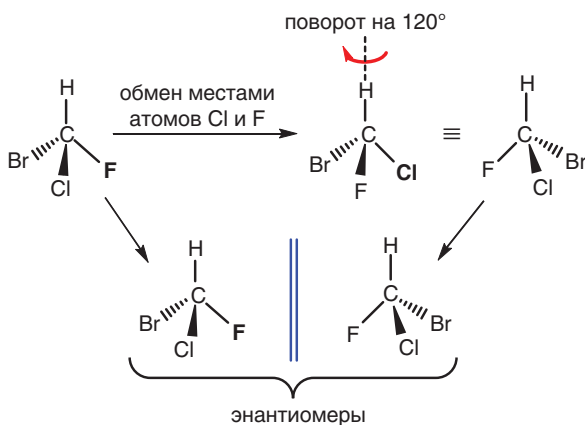


Рис. 30. Обмен местами двух заместителей при асимметрическом атоме приводит к энантиомеру

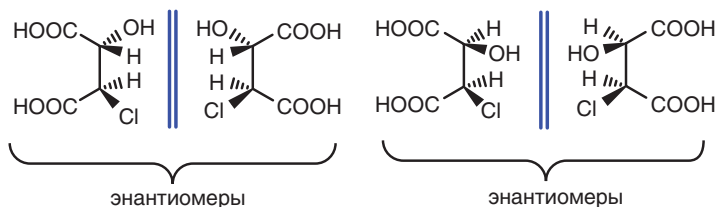


Рис. 31. Хлоряблочные кислоты. Число стереоизомеров $2^2 = 4$

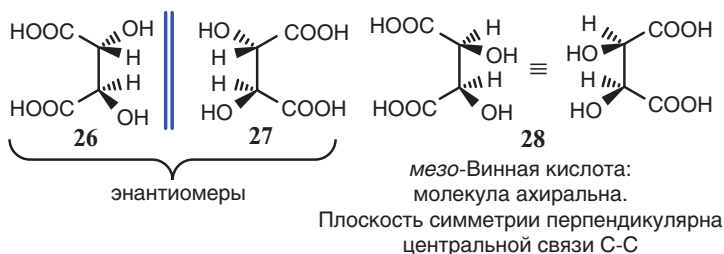


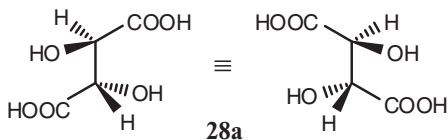
Рис. 32. Винные кислоты: число стереоизомеров $3 < 2^n$

Число стереоизомеров для молекулы с n асимметрическими атомами углерода в общем случае равно 2^n . Именно так обстоит дело в случае хлорйодных кислот (рис. 31).

Однако в том случае, когда стереогенные центры создаются сочетанием одинаковых по природе заместителей, число стереоизомеров может уменьшиться по сравнению с 2^n . Примером служат винные кислоты, в одном из изомеров которых присутствует плоскость симметрии (рис. 32).

Число конформаций, которые принимает молекула в процессе вращения вокруг простой связи, бесконечно велико. Поэтому изображают лишь некоторые конформации, например 26 для одного изомера винной кислоты и 27 для другого. В случае винных кислот 26 и 27 не только изображенные на рис. 32, но и все другие конформации молекул хиральны. Какую бы конформацию молекулы 26 мы ни рассматривали, *всегда найдется зеркально-симметричная ей конформация* молекулы 27. Однако никаким поворотом вокруг связи C-C эти две конформации нельзя перевести друг в друга. Весь набор конформаций молекулы 26 представляет-ет только эту молекулу, но не молекулу 27.

В случае мезо-винной кислоты полностью заслоненная конформация 28 ахиральна из-за наличия плоскости симметрии. Ахиральна также другая конформация этой молекулы (28a), поскольку в ней присутствует центр симметрии:



Однако все остальные конформации этой молекулы хиральны. Так, в конформациях 29–32 отсутствуют элементы

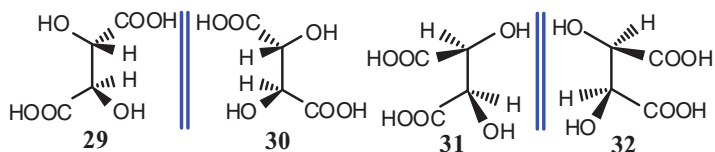


Рис. 33. Некоторые из хиральных конформаций *мезо*-винной кислоты

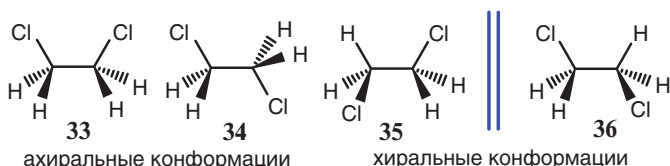


Рис. 34. Ахиральные и хиральные конформации молекулы 1,2-дихлорэтана

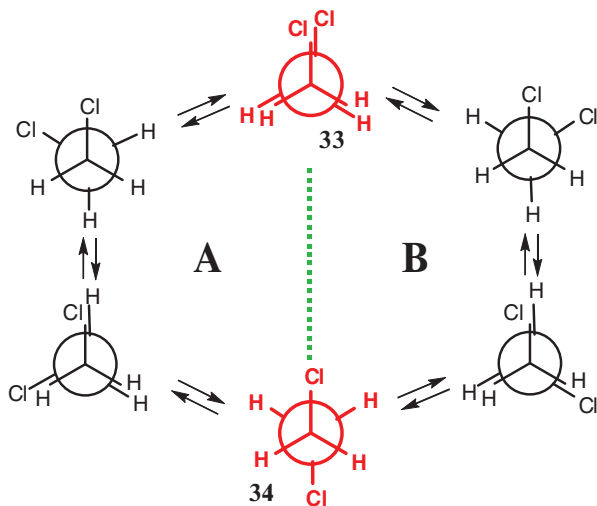


Рис. 35. Два подмножества: А (торсионный угол Cl-C-C-Cl отрицательный) и В (торсионный угол Cl-C-C-Cl положительный) хиральных конформаций 1,2-дихлорэтана. Две ахиральные конформации, не входящие в подмножества, выделены красным цветом

симметрии группы зеркально-поворотных осей. Конформации **29** и **30**, а также **31** и **32** являются зеркальными антиподами и несовместимы друг с другом (рис. 33).

Аналогично для такого соединения, как 1,2-дихлорэтан, существуют как ахиральные конформации, так и хиральные (рис. 34).

Несмотря на это, молекулы *мезо*-винной кислоты и 1,2-дихлорэтана ахиральны. К такому выводу можно прийти на основании следующих рассуждений.

Рассмотрим молекулу 1,2-дихлорэтана, в которой нет асимметрических атомов. Из всего множества конформаций этой молекулы можно выделить два подмножества хиральных конформаций: **A** и **B**, не включающих конформации **33** и **34** (рис. 35). Конформации, входящие в состав подмножества **A**, являются зеркальными антиподами конформаций, составляющих подмножество **B**.

Представим себе *гипотетическую* ситуацию, когда молекула 1,2-дихлорэтана в процессе внутримолекулярных движений не достигает ахиральных конформаций **33** и **34**, а изменение торсионного угла происходит только в пределах подмножеств конформаций **A** и **B**. В такой ситуации конформации подмножества **A** не превращались бы в конформации подмножества **B** и наоборот. Тогда можно было бы говорить о двух хиральных молекулах **A** и **B**, которые являются энантиомерами.

На самом же деле антиподы, принадлежащие к этим двум подмножествам, очень быстро, за доли секунды, превращаются друг в друга, проходя через ахиральные конформации **33** и **34**. В какой-то данный *момент времени* молекула 1,2-дихлорэтана существует в виде какой-либо хиральной конформации (исключение составляют конформации **33** и **34**). Однако в течение небольшого *промежутка* времени реализуются все конформации молекулы, включая **33** и **34**, и зеркальные антиподы переходят друг в друга. В таком случае мы вправе говорить о *статистической ахиральности* молекулы 1,2-дихлорэтана. Какие бы свойства (физические или химические) данной молекулы мы ни рассматривали, эта молекула всякий раз будет вести себя как ахиральный объект. Поэтому молекулу 1,2-дихлорэтана *в целом* (имея в виду полный набор ее конформаций) следует рассматривать как ахиральную. Тем более что наименьшая энергия соответствует именно ахиральной конформации **34**.

В рассмотренном случае расположение атомов молекулы в пространстве у зеркально-противоположных стереоизомерных конформаций различно, однако оно меняется во времени. В результате различие в пространственном расположении атомов усредняется и хиральность, по сути,

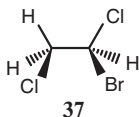
исчезает. Те же рассуждения справедливы в отношении молекулы *мезо*-винной кислоты **28** (рис. 32), которая также ахиральна.

Общим для таких молекул, как 1,2-дихлорэтан и *мезо*-винная кислота, является наличие двух ахиральных конформаций, которые реализуются в процессе внутримолекулярных движений. Из сказанного можно сделать следующий вывод.

Конформационно подвижная молекула хиральна в том и только в том случае, если ни одна из ее достижимых конформаций не является ахиральной.

Следует заметить, что приведенные рассуждения относительно ахиральности молекул 1,2-дихлорэтана и *мезо*-винной кислоты справедливы только для газовой и жидкой фазы (в том числе для раствора), поскольку свободное вращение частей молекулы возможно только для этих фазовых состояний. Иное дело кристаллическая фаза. В кристалле вращение частей молекулы невозможно, следовательно, невозможно превращение конформаций друг в друга. В таких случаях в результате тех или иных внутри- и межмолекулярных взаимодействий предпочтительной может стать именно хиральная конформация. Именно так обстоит дело с *мезо*-винной кислотой. В кристаллическом состоянии это соединение состоит из молекул, находящихся в хиральной конформации [4]. Элементарная ячейка кристалла этого соединения включает две молекулы: **31** и **32** (рис. 33), которые являются зеркальными антиподами. Поскольку зеркальные антиподы содержатся в равных количествах, кристалл *мезо*-винной кислоты опять-таки не обладает никакими свойствами, характерными для вещества, состоящего из хиральных молекул одного вида.

Ситуация изменится, если в молекулу такого соединения, как 1,2-дихлорэтан, на место одного из атомов водорода ввести заместитель, отличный от хлора, например, бром:



В полученной молекуле **37** присутствует асимметрический атом углерода. У этой молекулы также бесконечно много конформаций, возникающих за счет вращения вокруг связи С-С. Однако при таком вращении не изменяется пространственное расположение заместителей *при асимметрическом атоме*. В результате у молекулы **37** нет ахиральных конформаций. На какой бы угол мы ни повернули левый фрагмент молекулы относительно правого, мы никогда не получим зеркальный антипод правого фрагмента.

Вещества, состоящие из хиральных молекул одного вида (например **37**), способны вращать плоскость поляризованного света (см. ниже). Это свойство отсутствует у таких соединений, как 1,2-дихлорэтан и *мезо*-винная кислота, молекулы которых ахиральны.

Помимо рассмотренных случаев, существуют молекулы с центром хиральности, который не находится на каком-

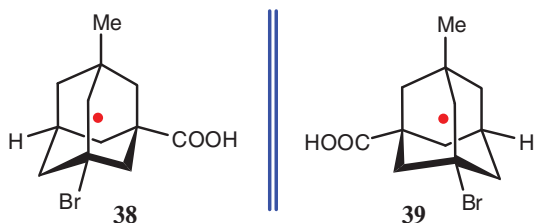


Рис. 36. Энантиомерные производные адамантана. Центр хиральности отмечен красным цветом

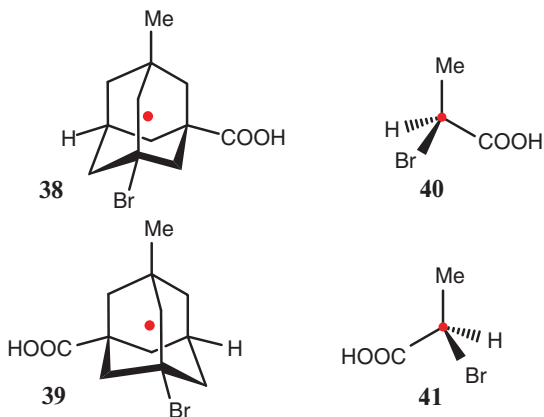


Рис. 37. Аналогия между производными адамантана и метана

либо атоме. Примером могут служить производные адамантана (рис. 36).

В каждом из соединений **38** и **39** имеется 4 асимметрических атома углерода и число стереоизомеров должно было бы равняться $2^4 = 16$. Однако реально существуют только два изомера, представленные на рис. 36. Это вызвано тем, что в данном случае жестко задан полициклический остов молекулы и поэтому невозможно поменять местами заместители при асимметрических атомах. Центр хиральности в случае соединений **38** и **39** находится внутри молекулы, и эти соединения *топологически* эквивалентны производным метана **40** и **41** с четырьмя различными заместителями (рис. 37).

Диссимметричное расположение частей молекулы возможно также вокруг оси, проходящей через атомы. В этом случае говорят о наличии в молекуле *хиральной оси* или *оси хиральности*, например в случае алленов **42** и **43** и дифеновых кислот **44** и **45** (рис. 38).

Изомеры **42** и **43** существуют как устойчивые молекулы. Их взаимопревращение потребовало бы разрыва π -связей алленового фрагмента, что в обычных условиях невозможно. Поэтому пространственное расположение атомов водорода и метильных групп в этих соединениях фиксировано.

В случае дифеновых кислот **44** и **45** вращение вокруг центральной связи C-C возможно, однако ограничено определенными пределами. Для этих соединений невозможен *полный поворот* вокруг связи C-C, соединяющей два фенильных кольца. Такому повороту мешают достаточные объемные заместители в *орто*-положениях бензольных колец.

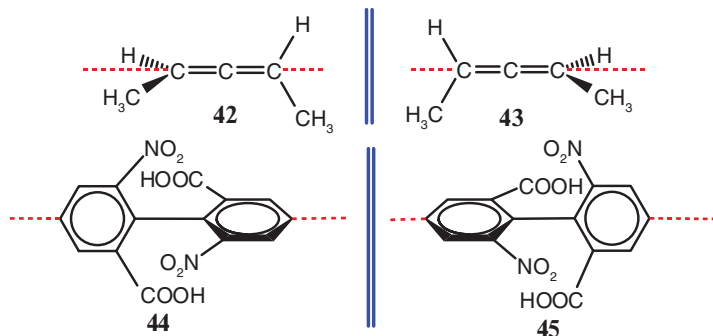


Рис. 38. Энантиомерные аллены (вверху) и дифеновые кислоты (внизу). Ось хиральности показана пунктиром красного цвета

Рассмотрим соединения **44** и **45** вдоль оси хиральности, проходящей через центральную связь С–С (рис. 39).

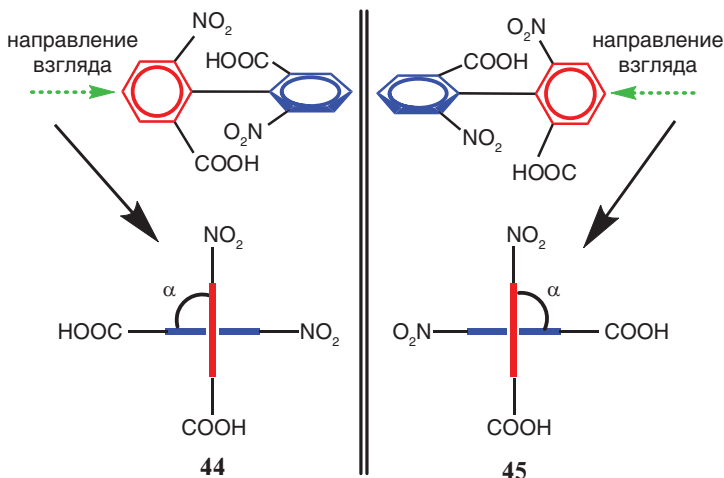


Рис. 39. Вид молекул дифеновых кислот вдоль оси хиральности (угол $\alpha = 90^\circ$). В нижнем ряду бензольные кольца изображены в виде красного и синего прямоугольников

На рисунке для каждого из энантиомеров показана лишь одна из конформаций. При вращении вокруг центральной связи С–С угол α изменяется в пределах $0^\circ < \alpha < 180^\circ$. Однако данный угол никогда не достигает значений 0° и 180° , поскольку этому препятствуют заместители NO₂ и COOH. Иными словами, конформации, в которых бензольные кольца дифеновых кислот **44** и **45** копланарны, не реализуются⁹. Такие плоские конформации были бы ахиральными, поскольку в них имеется плоскость симметрии. В то же время, все реально достижимые конформации со значениями угла $0^\circ < \alpha < 180^\circ$ хиральны.

При этом мы имеем *два независимых* хиральных множества конформаций, которые соответствуют двум самостоятельным хиральным молекулам, не превращающимся друг в друга. Напротив, в рассмотренном выше случае молекулы 1,2-дихлорэтана ахиральные конформации, в которых име-

⁹ В молекуле незамещенного бифенила вращение вокруг центральной связи С–С свободно, и конформация, в которой бензольные кольца копланарны, существует.

ется плоскость симметрии, достигаются в процессе вращения вокруг связи С–С. Поэтому правильно говорить не о двух хиральных молекулах 1,2-дихлорэтана, как в случае **44** и **45**, а об одной ахиральной молекуле.

Изменим молекулы дифеновых кислот **44** и **45**, уменьшив объем заместителей в *орто*-положениях бифенильного остова, и рассмотрим молекулу 2,2'-дифторбифенила (рис. 40).

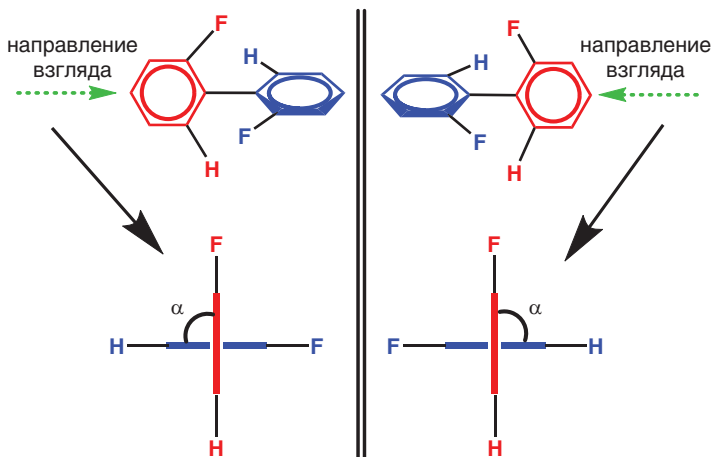
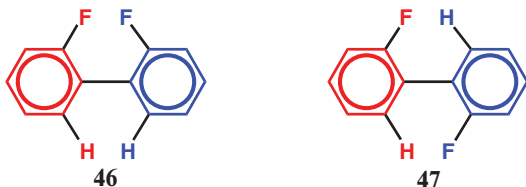


Рис. 40. Энантиомерные конформации 2,2'-дифторбифенила. В нижнем ряду бензольные кольца изображены в виде красного и синего прямоугольников

Ввиду того что атомы фтора имеют небольшой размер, в данном случае угол α может принимать значения 0° и 180° , то есть конформации с копланарным расположением бензольных колец **46** и **47** реально существуют:



В результате энантиомерные конформации, изображенные на рис. 41 слева и справа, постоянно превращаются друг в друга. Энергетический барьер такого превращения составляет всего 6 ккал/моль [5].

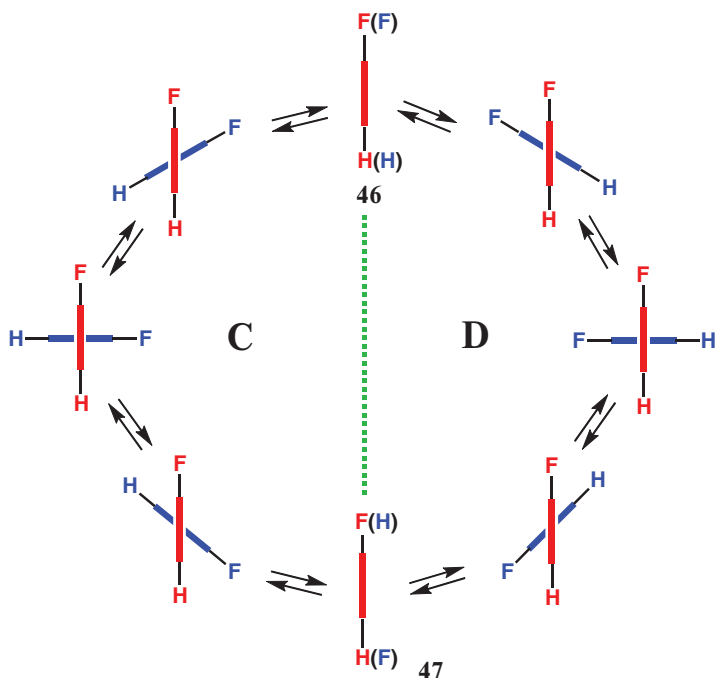


Рис. 41. Два подмножества (C и D) конформаций 2,2'-дифторбифенила: вид вдоль оси центральной связи С-С. Бензольные кольца изображены в виде красного и синего прямоугольников

Данная ситуация аналогична ситуации с 1,2-дихлорэтаном. Здесь опять-таки хиральные конформации, принадлежащие подмножествам C и D, превращаются друг в друга и правомочно говорить о *статистической ахиральности* молекулы. Не существует таких условий, в которых молекула 2,2'-дифторбифенила проявляла бы себя как хиральный объект.

Еще одна разновидность хиральных молекул без асимметрических атомов — молекулы с *плоскостной хиральностью*. Такой вид хиральности обусловлен диссимметричным расположением частей молекулы относительно плоскости, проходящей через некоторые атомы в молекуле. Примером молекул с плоскостной хиральностью могут служить 1,2-дизамещенные ферроцены (рис. 42).

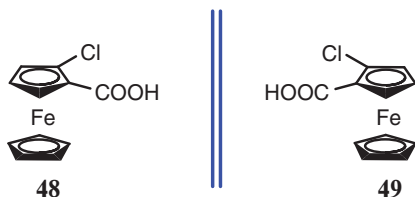


Рис. 42. Энантимерные 2-хлорферроценкарбоновые кислоты

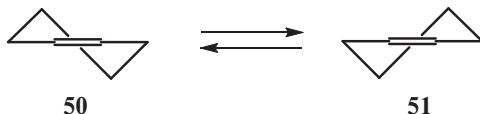
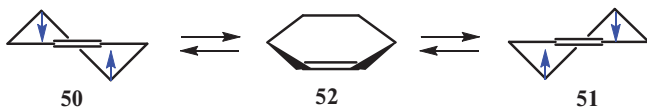


Рис. 43. Энантимерные конформации циклогексена

Каждый из энантимеров **48** и **49** можно выделить в индивидуальном состоянии.

Плоскостная хиральность свойственна также молекуле циклогексена, который существует в конформации полукресла (рис. 43).

В отличие от стереоизомерных производных ферроцена **48** и **49**, соединения, которым соответствуют формулы **50** и **51**, нельзя получить в индивидуальном состоянии, поскольку они очень легко превращаются друг в друга. Энергетический барьер инверсии кольца в данном случае составляет всего 6 ккал/моль. Взаимопревращение двух конформаций полукресла циклогексена происходит через плоскую ахиральную конформацию **52**:



Ситуация аналогична той, которая была рассмотрена выше для случаев 1,2-дихлорэтана 2,2'-дифторбифенила. Поэтому молекула циклогексена также статистически ахиральна.

* *
*

Существует и другой тип взаимоотношений между пространственными изомерами. Так, винные кислоты **26** и **28** (рис. 44) являются стереоизомерами, однако они не относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение.

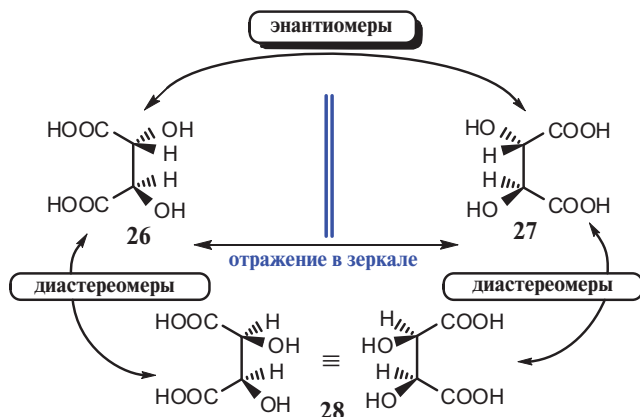


Рис. 44. Энантиомеры и диастереомеры с асимметрическими атомами углерода

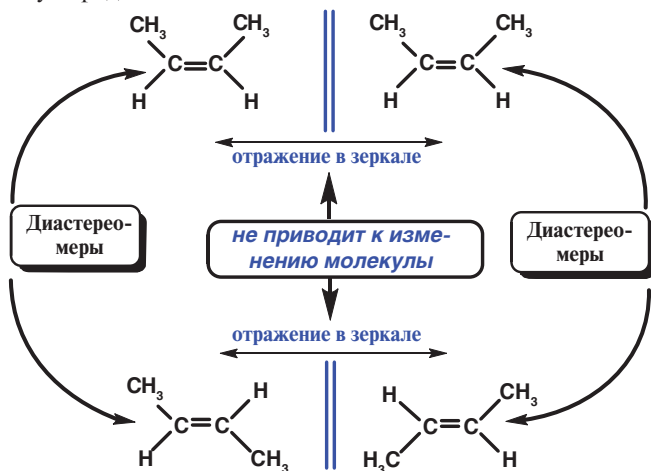


Рис. 45. Диастереомеры без асимметрических атомов

Пространственные изомеры, которые *нельзя* перевести друг в друга путем отражения в зеркале, называются **диастереомерами**¹⁰.

¹⁰ IUPAC дает практически такое же определение этого термина [6]. В самом же слове имеется греческая приставка *diá-*, которая имеет несколько значений. В данном случае ее следует перевести как «занимающий промежуточное положение» (между энантиомерами).

Иллюстрация этого определения приведена на рис. 44 и 45.

Молекулы диастереомеров могут содержать асимметрические атомы (рис. 44), а могут и не содержать их (рис. 45). Некоторые авторы говорят о σ -диастереомерах (рис. 44) и π -диастереомерах (рис. 45), однако в свете определения диастереомеров, приведенного на стр. 32, такая детализация представляется излишней.

Следует помнить, что **энантиомеры всегда хиральны; диастереомеры могут быть как хиральными, так и ахиральными.**

4. Абсолютная конфигурация. R,S-номенклатура

Как уже было сказано, молекулы пространственных изомеров различаются расположением атомов в пространстве. Специфику этого расположения называют *стереохимической конфигурацией*. При этом можно говорить о конфигурации фрагмента молекулы, например асимметрического атома, а можно говорить о конфигурации молекулы в целом. В общем случае это не одно и то же. Так, в случае молекул **53** и **54** конфигурация асимметрического атома — это и есть конфигурация молекулы (рис. 46). В то же время в молекулах **42**, **43**, **55** и **56** асимметрических атомов нет, но интуитивно понятно, что конфигурация молекул **55** и **56**, а также **42** и **43** различается.

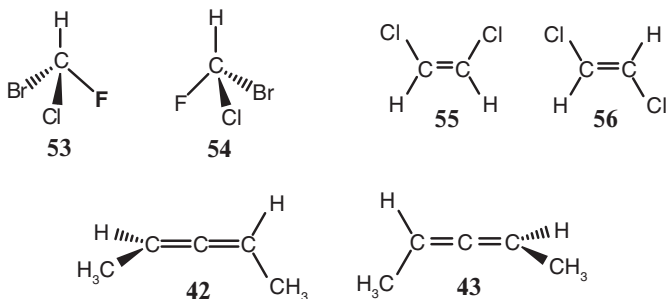


Рис. 46. Примеры молекул с различной конфигурацией

ИЮПАК определяет стереохимическую конфигурацию следующим образом [7, 8].

Под стереохимической конфигурацией понимается расположение атомов молекулярной частицы в пространстве, ответственное за различия стереоизомеров, изомерия которых не сводится к конформационной.

Таким образом, понятие «стереохимическая конфигурация» относится ко всем хиральным молекулам, *цис*- и *транс*-изомерам алкенов, а также некоторым другим стереоизомерам. Этому определению соответствуют также ахиральные молекулы с асимметрическими атомами, например *мезо*-винная кислота. В то же время к ахиральным молекулам без асимметрических атомов, таким как рассмотренные выше молекулы 1,2-дихлорэтана и 2,2'-дифторбифенила, приведенное определение не относится, несмотря на то, что большинство их *конформаций* хирально.

Между конфигурацией хиральных молекул, таких как **42**, **43**, **53**, **54** (рис. 46), и конфигурацией алкенов **55** и **56** есть качественное отличие. У изомерных алкенов **55** и **56** различны *геометрические параметры*, например расстояния между атомами хлора, а также между атомами водорода. Поэтому данный вид изомерии ранее называли геометрической изомерией¹¹. Изомерные алкены **55** и **56** отличаются друг от друга расположением частей молекулы *относительно* друг друга. Поэтому говорят, что у них различна *относительная конфигурация*. Относительная конфигурация может различаться и у изомерных молекул с несколькими асимметрическими атомами (данный вопрос обсуждается в разделе 8 настоящей главы). Напротив, у молекул **53** и **54**, а также **42** и **43** все геометрические параметры одинаковы, но ясно, что они чем-то различаются, поскольку эти молекулы нельзя совместить друг с другом. Различие между такими стереоизомерами заключается в каком-то своеобразном расположении всех частей молекулы в пространстве. Говорят, что у молекул **53** и **54**, а также **42** и **43** различна *абсолютная конфигурация*.

Для описания абсолютной конфигурации стереогенных центров в таких молекулах, как **53** и **54**, используют систему, предложенную в 1966 г. Р. Каном, К. Ингольдом и В. Прело-

¹¹ В последнее время этот термин употребляется все реже, и изомеры **55** и **56** сейчас называются π -диастереомерами.

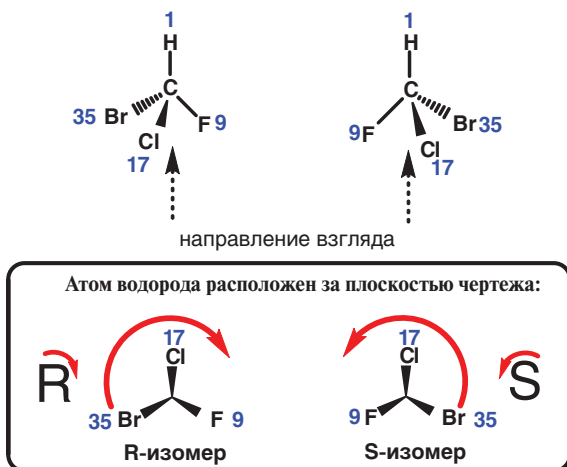


Рис. 47. Определение абсолютной конфигурации стереогенных центров. Порядковые номера элементов выделены синим цветом

гом [9, 10]. При этом каждый из атомов, связанных с асимметрическим атомом углерода, получает определенное старшинство (рис. 47), которое определяется **порядковым номером элемента** в периодической системе. Чем больше номер элемента, тем старше атом.

После присвоения старшинства атомам, связанным с асимметрическим атомом углерода, молекулу располагают так, чтобы самый младший атом (в данном случае — атом водорода) был удален от наблюдателя (рис. 47). Далее рассматривают *падение старшинства* атомов, направленных к наблюдателю. Если падение старшинства происходит по часовой стрелке (как при написании верхней части буквы R), то стереогенному центру приписывают R-конфигурацию. В случае падения старшинства заместителей против часовой стрелки (как при написании верхней части буквы S) стереогенному центру приписывают S-конфигурацию.

Необходимым условием для определения абсолютной конфигурации (R или S) является способность наблюдателя различать «левое» и «правое» (что эквивалентно различению направлений «по часовой стрелке» и «против часовой стрелки»). Можно ли ответить на вопрос: чем отличается R-стереоизомер от S-стереоизомера, не ориентируясь на внешнего наблюдателя (человека), то есть не выходя

за рамки самой молекулы? Если это возможно, то возможно дать строгое определение термину «абсолютная конфигурация». Были предприняты многочисленные попытки дать такое определение и, тем самым, ответить на поставленный вопрос. Однако до сих пор нет общепринятого взгляда на этот счет. Ситуация выглядит следующим образом: можно *объяснить*, что такое R-конфигурация или S-конфигурация, но нельзя дать этим понятиям *определение*. Поэтому IUPAC определяет термин «абсолютная конфигурация» следующим образом [11].

Абсолютная конфигурация — это пространственная организация атомов хирального молекулярного объекта и ее стереохимическое описание, например R или S.

Таким образом, понятие «абсолютная конфигурация» предполагает наличие *внешнего* по отношению к молекуле *ориентира*, в данном случае наблюдателя, который и производит описание пространственной организации атомов молекулы. Без такого внешнего ориентира об абсолютной конфигурации говорить нельзя¹².

Иначе обстоит дело с относительной конфигурацией. Здесь нет столь жесткой привязки к внешнему ориентиру. Этот вопрос обсуждается ниже (см. раздел 8 настоящей главы).

Следует подчеркнуть, что обозначение конфигурации стереоизомеров как R или S зависит от порядка старшинства *всех четырех* заместителей при асимметрическом атоме. Так, в изображенных на рис. 48 молекулах пространственное расположение атомов F, Cl и Br относительно группы X одинаково. Поэтому говорят, что все изображенные на рис. 48

¹² Описать энантиомеры можно также с помощью специфических матриц, составленных из координат атомов молекулы относительно выбранной системы координат и единицы. После «раскрытия» таких матриц для R-изомера и S-изомера получается одна и та же численная величина, но знаки этих чисел для энантиомеров оказываются противоположными. Однако и в этом случае приходится пользоваться внешним по отношению к молекуле ориентиром, а именно системой координат, которая хиральна: существует левая и правая декартова система координат. Попробуйте определить, чем левая система координат отличается от правой. Без отношения к человеку этого опять-таки сделать нельзя.

соединения принадлежат к одному и тому же *конфигурационному ряду*. Однако обозначение абсолютной конфигурации этих молекул может оказаться одинаковым или разным в зависимости от природы конкретной группы X.

В процессе химической реакции пространственное расположение заместителей у асимметрического атома углерода может измениться, например так, как показано на рис. 49.

В молекуле **58** пространственное расположение атомов H, D (дейтерий) и F относительно заместителя Z иное, чем расположение тех же атомов относительно заместителя X в молекуле **57**. Поэтому говорят, что в данной реакции происходит *обращение конфигурации* (вальденовское обращение). В то же время *обозначение* абсолютной конфигурации при переходе от **57** к **58** может измениться, а может остаться прежним (рис. 50).

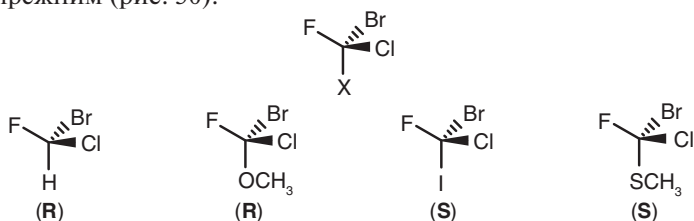


Рис. 48. Конфигурационный ряд

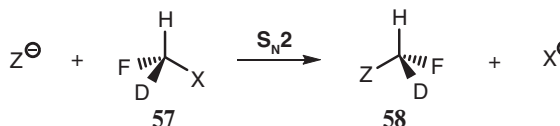


Рис. 49. Вальденовское обращение конфигурации

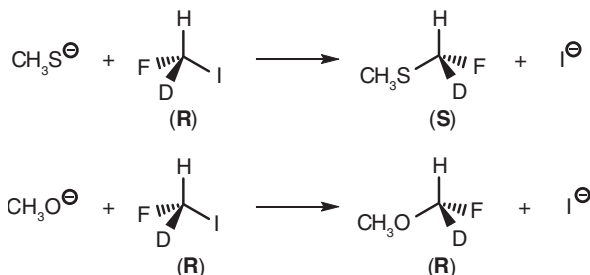
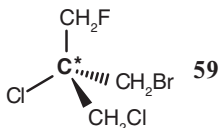


Рис. 50. Вальденовское обращение и обозначение абсолютной конфигурации

Процедура определения старшинства заместителей при асимметрическом атоме усложняется, если заместителями являются не единичные атомы, а группы атомов. Познакомимся с этой процедурой на двух примерах.

Пример 1



В соединении **59** асимметрический атом связан с атомом хлора и тремя атомами углерода. Поскольку хлор имеет наибольший атомный номер, он является самым старшим заместителем. Обозначим его буквой «**a**», а остальные заместители — буквами «**b**», «**c**» и «**d**» в порядке падения старшинства (**b** > **c** > **d**). Для того чтобы расположить по старшинству оставшиеся три заместителя, поступают следующим образом.

Выделяют «слои» атомов, постепенно удаляющиеся от асимметрического атома (рис. 51).

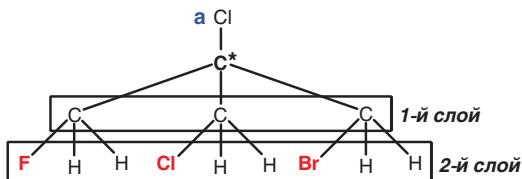
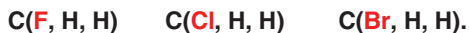


Рис. 51. Слои атомов в соединении **37**. Атомы, определяющие старшинство заместителей, выделены красным цветом

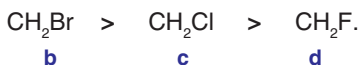
Так как атомы первого слоя одинаковы (атомы углерода), переходят ко второму слою и *парно* сравнивают тройки атомов:



Выделяют старший атом в каждой тройке (выделены красным цветом) и сравнивают их старшинство:



В таком же порядке изменяется и старшинство заместителей, в состав которых входят данные атомы:



Теперь можно обозначить конфигурацию соединения, направив самый младший заместитель (**d**) от наблюдателя (рис. 52).

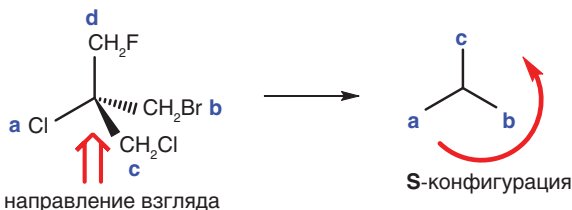
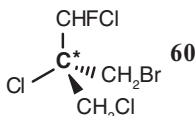


Рис. 52. Определение конфигурации соединения 37

Пример 2



Здесь старшим заместителем при асимметрическом атоме, выделенном красным цветом, является Cl (атом «a»). Слои атомов, окружающие его, показаны на рис. 53.

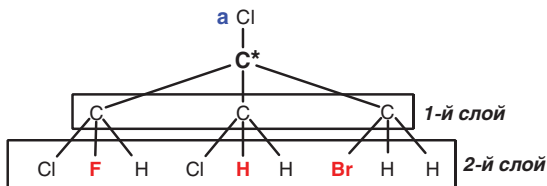


Рис. 53. Слои атомов в соединении 60. Атомы, определяющие старшинство заместителей, выделены красным цветом

Здесь опять-таки атомы первого слоя одинаковы, поэтому рассматривают второй слой и попарно сравнивают тройки атомов:



В двух первых тройках атомов самыми старшими являются атомы Cl, а в третьей тройке — Br. Поэтому из трех рассматриваемых заместителей самым старшим является CH_2Br . Далее следует определить старшинство двух оставшихся заместителей. Поскольку в первой и второй тройке самые стар-

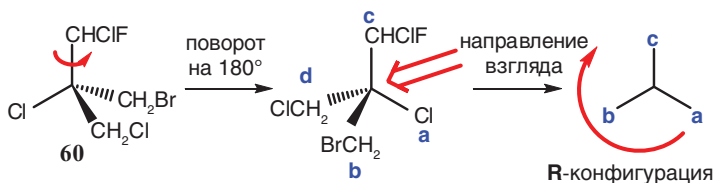


Рис. 54. Определение конфигурации соединения **60**.

шие атомы одинаковы (Cl), сравнивают следующие по старшинству атомы, это атомы фтора и водорода. В результате получается такой порядок старшинства заместителей:



Теперь можно присвоить обозначение конфигурации соединению **60** в соответствии с системой Кана–Ингольда–Прелога (рис. 54).

Рассмотренные примеры показывают, что при определении старшинства сложных заместителей **производится попарное сравнение атомов в группах атомов до достижения первого встретившегося различия**.

Важно помнить, что при определении старшинства заместителей никакие величины не суммируются.

Более сложные случаи определения старшинства заместителей и, соответственно, отнесения конфигурации соединений к **R** или **S** рассмотрены в приложении.

5. R,S-номенклатура соединений с осевой хиральностью

R,S-номенклатуру можно использовать также для обозначения конфигурации соединений с осью хиральности, таких как хиральные аллены и производные бифенила. В этих соединениях нет четырех различных по своей природе заместителей. Поэтому принимают, что при рассмотрении молекулы вдоль оси хиральности два ближайших к наблюдателю заместителя априорно старше двух удаленных. Рассмотрим применение этого подхода на примере алленов **42** и **43** (рис. 55).

Посмотрим на молекулы **42** и **43** в направлении, указанном стрелками. Атомы углерода алленового фрагмента при

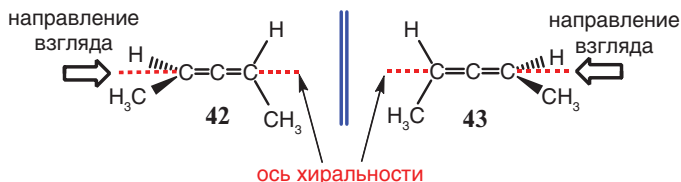


Рис. 55. Энантиомерные аллены

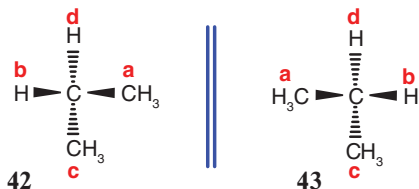


Рис. 56. Вид молекул алленов вдоль оси хиральности. Старшинство заместителей: $a > b > c > d$

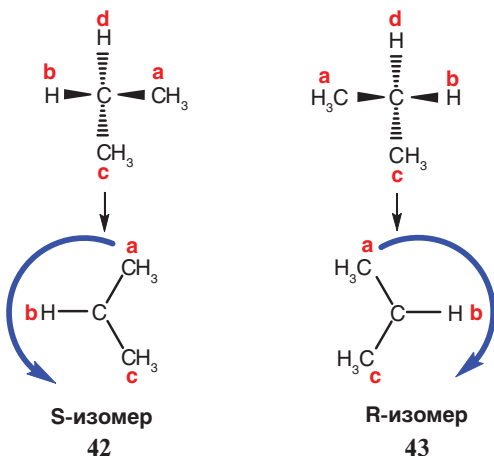


Рис. 57. Обозначение абсолютной конфигурации энантиомерных алленов **42** и **43**

этом заслонят друг друга. Присвоим заместителям старшинство в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелогга, учитывая то, что каждый из ближайших к нам заместителей старше любого удаленного от нас (рис. 56).

Теперь будем считать, что три атома углерода алленового фрагмента слились в один атом и получилось производное метана с четырьмя заместителями, имеющими различное старшинство. В этом случае мы можем обозначить конфи-

гурацию энантиомеров **42** и **43** как R и S, направив самый младший заместитель (в данном случае атом водорода d) от нас (рис. 57).

Аналогично символы R и S присваиваются энантиомерным производным бифенила.

6. Оптическая активность. Рацематы

С хиральностью молекул тесно связано особое физическое свойство — оптическая активность. Вещество, состоящее из хиральных молекул одного вида (один энантиомер), обладает оптической активностью. Оно способно поворачивать плоскость колебаний электрического (магнитного) вектора плоскополяризованного света при прохождении этого света через вещество или его раствор на величину угла вращения α . Если плоскость поляризации поворачивается направо, то углу α приписывают знак «+». При вращении плоскости налево угол α получает знак «-». Причина оптической активности веществ, состоящих из хиральных молекул, заключается в специфике взаимодействия хиральной молекулы с электромагнитным излучением.

Для объяснения этого явления были предложены разные модели. Первую, феноменологическую модель предложил еще Ж. Френель в 1823 г. Эта модель основана на волновой теории света и рассматривает плоскополяризованное излучение как суперпозицию двух циркулярно поляризованных колебаний. Данный подход изложен во многих учебниках и монографиях, например в [12,13]. Однако он не объясняет молекулярных основ явления и не является на сегодняшний день достаточно строгим.

Другой подход, который объясняет причины явления на молекулярном уровне, — спиральная модель оптической активности [14,15] — основан на классической электродинамике. В этой модели предполагается, что в хиральной молекуле под действием электромагнитного излучения индуцируется движение электронов по спирали. Это, конечно, допущение, однако для такого допущения есть серьезные основания. Есть и аналогия. Так, были проведены эксперименты, в которых на пути плоскополяризованного микроволнового излучения помещались медные спиральки. При этом наблюдалось вращение плоскости поляризации

излучения, причем лево- и правозакрученные спиральки поворачивали эту плоскость в разные стороны. Спиральная модель оптической активности позволяет объяснить, почему, несмотря на то что в растворе молекулы оптически активного вещества ориентированы хаотично относительно падающего луча, совокупность этих молекул поворачивает плоскость поляризации в одну вполне определенную сторону. Достаточно подробное изложение данного подхода читатель может найти в монографии У. Козмана [16].

Строгая модель оптической активности разработана бельгийским физиком Леоном Розенфельдом в 1928 г.¹³ и основана на квантовой теории [17]. В подходе Розенфельда молекула рассматривается как электронная система, характеризующаяся невозмущенными волновыми функциями, а электромагнитное поле — как возмущение. При этом требуется применение теории возмущений, зависящих от времени. Теория выражает молекулярные константы — поляризуемость и магнитную восприимчивость — через матричные элементы электрического и магнитного дипольных моментов, то есть через моменты перехода. В этой теории строго доказывалось, что при наличии в молекуле плоскости или центра симметрии (то есть в случае ахиральной молекулы) оптическое вращение отсутствует. Из нее также следует, что, несмотря на хаотическое расположение хиральных молекул в растворе, совокупность этих молекул поворачивает плоскость поляризации в одну сторону. Знакомство с моделью Розенфельда требует хорошего понимания квантовой механики. Интересующихся отсылаем к монографии М. В. Волькенштейна [18], в которой изложены основные положения подхода Л. Розенфельда.

Угол вращения плоскости колебаний поляризованного света для оптически активных веществ измеряют специальными приборами — поляриметрами (рис. 58).

В поляриметре на пути луча плоскополяризованного света, создаваемого поляризатором (поляроидом), помещается кювета с раствором оптически активного вещества.

¹³ Работы Л. Розенфельда посвящены квантовой электродинамике, квантовой механике, квантовой теории поля, ядерной физике, статистической механике. Любопытно, что квантовомеханическую модель оптической активности он создал, когда ему было всего 24 года.

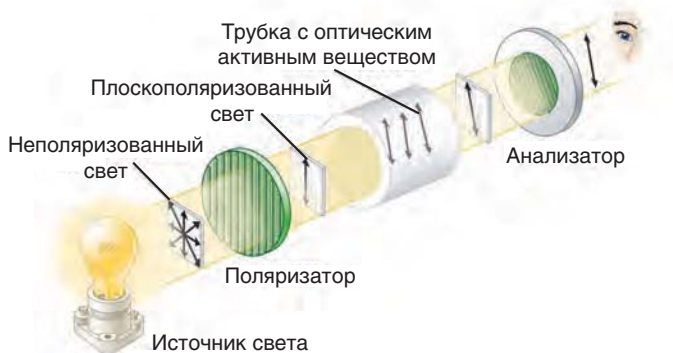


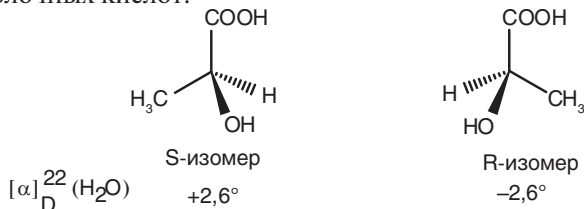
Рис. 58. Принцип работы поляриметра (см. текст)
[Оригинал: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Поляриметр>]

Угол поворота плоскости поляризации определяется с помощью второго поляроида или призмы Николя (анализатора). Наблюдаемое при этом оптическое вращение α зависит от ряда параметров: температуры, концентрации вещества, длины волны падающего света и др. В качестве характеристики оптически активного вещества используют *удельное вращение*, которое вычисляют по формуле

$$[\alpha]_D^t = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot c},$$

где t — температура в $^{\circ}\text{C}$; D символизирует обычно используемую для измерений длину волны света 589 нм (D — линия натрия); α — наблюдаемое вращение (в градусах); l — длина кюветы (толщина слоя раствора) в дм; c — концентрация раствора (в г на 100 мл раствора).

В качестве примера приведем данные для энантиомерных молочных кислот:



Если раствор содержит равные количества R- и S-изомеров данного вещества, то такой раствор не обладает оп-

тической активностью, поскольку энантиомеры вращают плоскость поляризации света на одинаковый угол, но в противоположных направлениях. Твердое вещество, полученное при кристаллизации из такого раствора, также будет содержать равные количества двух энантиомеров, поскольку они обладают одинаковой растворимостью в данном растворителе.

В отличие от индивидуальных энантиомеров, в таких случаях говорят о *рацематах*. Строго говоря, рацематом называется *однородная фаза* (твердая, жидкая, газообразная), содержащая равные количества энантиомеров. Если равные количества энантиомеров содержатся в однородной твердой фазе, то говорят о *рацемических соединениях*¹⁴. Температура плавления рацемического соединения отличается от температуры плавления входящих в его состав энантиомеров. Чаще всего рацемическому соединению соответствует эвтектика на бинарной фазовой диаграмме.

Существует и другой вариант рацематов. Встречаются случаи, когда энантиомеры кристаллизуются по отдельности. В этих случаях правильно говорить о *рацемических смесях*. Таким свойством обладают, например, энантиомерные винные кислоты. Так, Л. Пастер, рассматривая с помощью микроскопа рацемическую смесь винных кислот, увидел две формы кристаллов, которые относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение (энантиоморфные кристаллы), и механически разделил эту рацемическую смесь на энантиомеры. Однако чаще всего для разделения рацематов прибегают к другим методам (см. ниже).

Здесь уместно вспомнить об ахиральных молекулах, таких как молекула 1,2-дихлорэтана, подавляющее большинство конформаций которых хирально. Вещество, состоящее из молекул таких соединений, оптической активностью не обладает. Такое поведение подобных молекул становится понятным, если вновь обратиться к рис. 35 (раздел 3). Конформации подмножества А вращают плоскость поляризации света в одну сторону, а конформации, принадлежащие к подмножеству В, — в противоположную.

¹⁴ Истинным рацематом является именно рацемическое соединение, то есть кристаллическое вещество, каждый монокристалл которого построен из молекул обоих энантиомеров в соотношении 1:1.

В процессе вращения вокруг связи C-C молекула 1,2-дихлорэтана проходит через все эти конформации, поэтому суммарное вращение плоскости поляризации равно нулю, то есть вещество оптически неактивно.

Связан ли как-то знак оптического вращения с обозначением конфигурации данного энантиомера как R или S? Иногда такие корреляции удается провести, опираясь на упомянутую выше спиральную модель оптической активности. Однако в общем случае на поставленный вопрос следует дать отрицательный ответ:

знак вращения плоскости поляризованного света (+) — вправо или (–) — влево — не связан однозначно с отношением конфигурации стереогенного центра к R или S.

На рис. 59 приведены примеры, иллюстрирующие это положение.

Такая ситуация становится понятной, если принять во внимание, что направление, в котором данная молекула вращает плоскость поляризации света — это сложная функция параметров молекулы, в частности поляризуемости ее фрагментов. Присвоение же хиральному центру R- или S-конфигурации — в значительной мере условность. В процедуре присвоения конфигурации мы следуем формальному алгоритму. Особенно существенно это в тех случаях, когда различие между заместителями проявляется в отдаленных от центра хиральности «слоях» атомов.

Если в названии хотят передать не только абсолютную конфигурацию молекул оптически активного соединения, но и знак вращения плоскополяризованного света, то перед названием помещают символ (+) для правовращающего со-

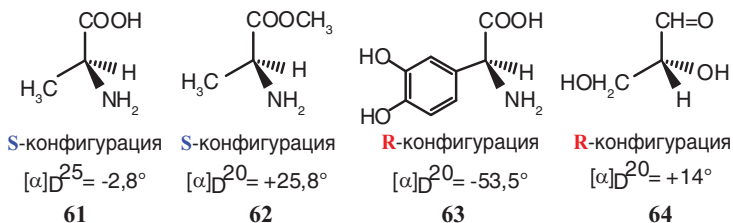


Рис. 59. Конфигурация хирального центра и знак оптического вращения

единения и символ (-) — для левовращающего. Так, названия соединений **61–64** будут такими:

(-)-S-аланин (**61**); (+)-метилвый эфир S-аланина (**62**);
(-)-R-адреналин (**63**); (+)-R-глицериновый альдегид (**64**).

Если же речь идет о рацемате, то перед названием помещают знак (\pm), например (\pm)-аланин.

У вопроса об оптическом вращении есть и другой аспект. Дело в том, что оптическое вращение находится в сложной зависимости от ряда параметров, в частности, от температуры и природы растворителя, в котором производится измерения.

Так, диэтиловый эфир правовращающей винной кислоты представляет собой жидкость, имеющую удельное вращение $[\alpha]_D^{20} = +7,4^\circ$. Раствор этого вещества в этилацетате также вращает вправо, $[\alpha]_D^{20} = +10,0^\circ$. Однако раствор в хлороформе оказывается уже левовращающим, $[\alpha]_D^{20} = -3,19^\circ$. С ростом температуры левое вращение раствора в хлороформе уменьшается, при 36° проходит через нуль и затем становится правым, $[\alpha]_D^{50} = +1,25^\circ$. Один и тот же энантиомер яблочной кислоты меняет знак вращения в водном растворе в зависимости от концентрации: $[\alpha]_D^{23} = +2,72^\circ$ при концентрации 64% и $[\alpha]_D^{23} = -0,90^\circ$ при концентрации 21% (имеются в виду $[\alpha]_D^{23}$, рассчитанные из величин α для той или иной концентрации¹⁵). Поэтому обычно, помимо $[\alpha]_D^t$, указывают также концентрацию, при которой производилось измерение, и растворитель.

Следует помнить, что у энантиомеров все физические свойства идентичны, за исключением знака оптического вращения. Диастереомеры, напротив, различаются обычными физическими свойствами, такими как температура плавления, кипения, растворимость.

7. Проекционные формулы Фишера

Для изображения на плоскости молекул с асимметрическими атомами углерода часто используют проекционные формулы, предложенные в 1891 г. Э. Фишером¹⁶. Рассмотрим принцип их построения на примере молекулы глице-

¹⁵ Примеры заимствованы из монографии В. М. Потапова [19].

¹⁶ Hermann Emil Fischer (1852 — 1919) — немецкий химик, удостоенный Нобелевской премии (1902 г.) за масштабные исследования по химии углеводов.

ринового альдегида. Исходным пунктом при построении проекции Фишера служит пространственная модель молекулы или ее клиновидная проекция.

Рассмотрим построение проекции Фишера на примере (+)-глицеринового альдегида. Расположим молекулу так, чтобы в плоскости чертежа оставался только центральный атом углерода, а все другие группы возвышались над плоскостью чертежа или уходили за эту плоскость (рис. 60).

Спроектируем на плоскость чертежа все заместители при асимметрическом атоме углерода (группы CHO и CH_2OH снизу вверх, а группу OH и атом H — сверху вниз). В полученной проекции не будем изображать центральный (асимметрический) атом углерода (рис. 61).

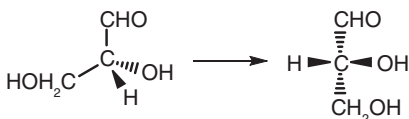


Рис. 60. Два варианта изображения молекулы (+)-глицеринового альдегида. Слева две связи $\text{C}-\text{C}$ расположены в плоскости чертежа. Справа ни одна из связей не находится в плоскости чертежа

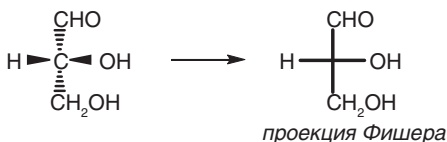


Рис. 61. Построение проекции Фишера для (+)-глицеринового альдегида

Как видно из приведенного примера, проекция Фишера строится так, чтобы связи, исходящие от асимметрического атома, изображались вертикальными и горизонтальными (но не наклонными) линиями. При использовании проекций Фишера важно помнить, что вертикальная линия в них изображает связи, уходящие от наблюдателя, а горизонтальные — связи, направленные к наблюдателю. Отсюда вытекают правила пользования этими проекциями.

НЕЛЬЗЯ:

- 1) выводить проекцию Фишера из плоскости чертежа (например просматривать ее «на просвет», то есть с другой стороны листа;

- 2) поворачивать проекцию в плоскости чертежа на 90° и 270° ;
- 3) менять местами два любых заместителя при асимметрическом атоме.

Перечисленные операции приводят к проекции энантиомера.

МОЖНО:

- 1) поворачивать проекцию *в плоскости чертежа* на 180° . При таком повороте вертикальные линии остаются вертикальными, а горизонтальные — горизонтальными;
- 2) производить четное число *парных перестановок* заместителей при асимметрическом атоме углерода;
- 3) производить *круговую перестановку* трех заместителей при асимметрическом атоме. Четвертый заместитель при этом остается на своем месте.

При построении проекционных формул Фишера для молекул, в состав которых входят несколько атомов углерода, углеродную цепь располагают вертикально. Вверху помещают наиболее окисленный атом углерода. Как правило, этот атом входит в состав карбонильной $\text{CH}=\text{O}$ или карбоксильной COOH -группы (рис. 62).

Если в молекуле есть несколько асимметрических атомов, появляются особенности в построении проекций Фишера. Рассмотрим принцип построения таких проекций на примере (R, R)-винной кислоты (рис. 63).

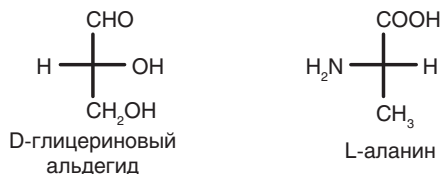


Рис. 62. Проекции Фишера: наиболее окисленный атом углерода расположен вверху

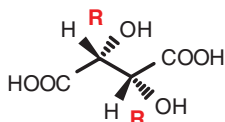


Рис. 63. (R, R)-винная кислота

Поскольку молекула может существовать в разных конформациях относительно центральной связи С-С, необходимо условиться о том, для какой конформации изображается проекция Фишера. Важно помнить следующее.

Проекция Фишера строится только для *полностью заслоненной конформации*. При этом атомы углерода, составляющие углеродную цепочку молекулы, располагаются в одной плоскости.

Переведем изображенную выше молекулу в заслоненную конформацию и развернем ее таким образом, чтобы углеродная цепочка была расположена вертикально. При этом все связи С-С будут находиться в плоскости чертежа (рис. 64).

Развернем всю молекулу на 90° относительно вертикальной связи С-С, не изменяя ее конформацию так, чтобы группы COOH ушли за плоскость чертежа. При этом в плоскости чертежа останется только центральная связь С-С, а атомы Н и группы ОН будут направлены к наблюдателю (рис. 65). Спроектируем полученную модель молекулы на плоскость чертежа (группы COOH снизу вверх, а атомы Н и груп-

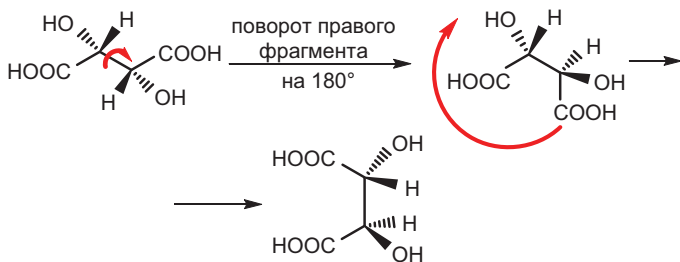


Рисунок 64. Преобразование формулы (R,R)-винной кислоты

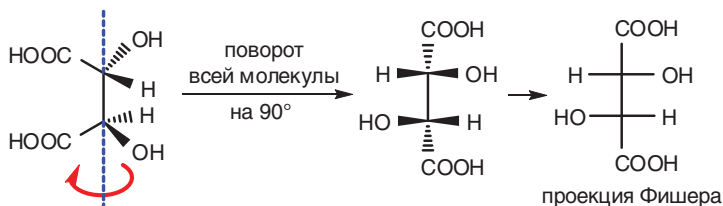


Рис. 65. Построение проекции Фишера для (R,R)-винной кислоты

пы OH — сверху вниз) аналогично тому, как это было сделано на рис. 61. При этом получится проекция Фишера (рис. 65).

Аналогично строятся проекции Фишера для соединений с тремя и более асимметрическими атомами углерода, например, для одного из стереоизомеров триоксиглutarовой кислоты. Проще всего для этого использовать модель молекулы. Модель следует взять одной рукой за концевые атомы, переведя ее таким путем в полностью заслоненную конформацию. Если же модели под рукой нет, можно поступить следующим образом.

Вначале следует изобразить такую конформацию молекулы, в которой все связи C-C составляют зигзагообразную цепь, *вытянутую в виде ленты в горизонтальном направлении* (рис. 66). Если в исходной формуле группировки атомов расположены иначе (формула 65), ее следует прежде всего перевести в указанный формат (формула 66).

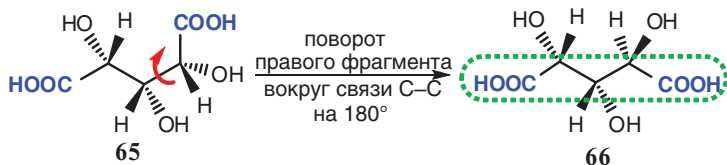


Рис. 66. Поворот фрагмента молекулы триоксиглutarовой кислоты вокруг связи C-C. Горизонтальная «лента», которую образует углеродный остов молекулы, показана пунктиром зеленого цвета

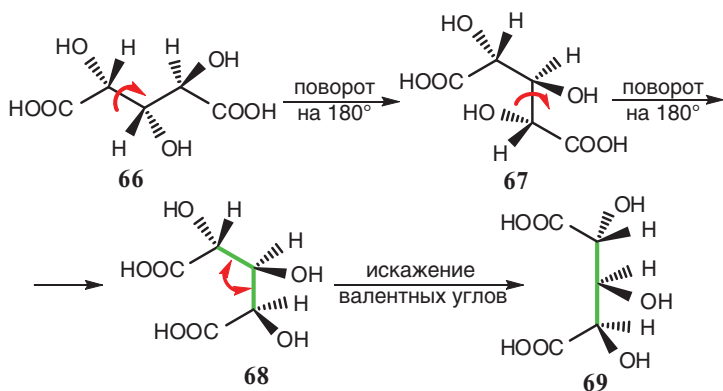


Рис. 67. Преобразование формулы триоксиглutarовой кислоты. Переход от формулы 68 к формуле 69 заключается в выпрямлении ломаной линии, выделенной зеленым цветом

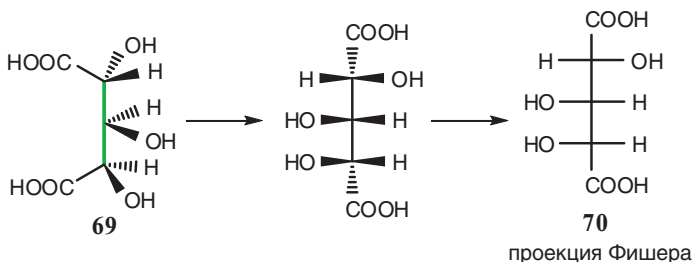


Рис. 68. Проекция Фишера для триоксиглутаровой кислоты **65**

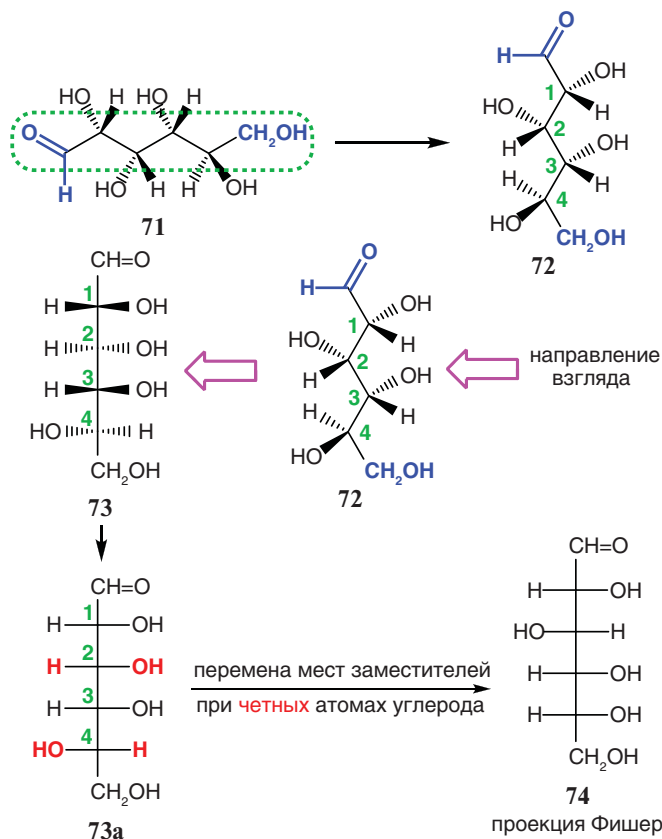


Рис. 69. Алгоритм построения проекции Фишера на примере молекулы D-глюкозы. Заместители при четных атомах углерода выделены красным цветом

Затем формулу **66** надо преобразовать так, чтобы получилась полностью заслоненная конформация молекулы **68** (рис. 67). Далее следует исказить валентные углы в молекуле для того, чтобы все асимметрические атомы углерода оказались на одной прямой (рис. 67).

Теперь, исходя из формулы **69**, можно построить проекцию Фишера **70** так же, как это было сделано в случае винной кислоты (рис. 68).

На практике осуществить изображенный на рис. 67 переход от формулы **66** к формуле **67**, не прибегая к помощи пространственной модели, непросто. Особенно усложняется подобная задача, если молекула содержит еще большее число асимметрических атомов. В таких случаях удобнее воспользоваться изложенным ниже алгоритмом, который эквивалентен описанной процедуре.

Рассмотрим использование этого алгоритма на примере D-глюкозы (рис. 69). Здесь опять-таки следует изобразить все связи C-C молекулы в виде горизонтальной зигзагообразной цепи (формула **71**).

Затем следует последовательно выполнить изложенные ниже действия.

- 1) Зигзагообразную цепь молекулы **71** располагают вертикально так, чтобы наиболее окисленный атом углерода находился сверху, и нумеруют *асимметрические атомы* углерода, начиная с самого верхнего (формула **72**)¹⁷.
- 2) Рассматривают молекулу так, чтобы атомы или группы, связанные с самым верхним асимметрическим атомом углерода (на рис. 69 — H и OH), были направлены к наблюдателю. При этом все связи C-C будут составлять одну вертикальную линию и наблюдатель увидит картину, передаваемую формулой **73**.
- 3) Клинья и штриховые линии, изображающие связи, направленные к наблюдателю и от наблюдателя, заменяют сплошными линиями и получают формулу **73a**.
- 4) В формуле **73a** заместители при каждом атоме углерода, получившем *четный* номер (на рисунке выделены

¹⁷ Если *между* асимметрическими атомами встречаются атомы углерода, которые не являются асимметрическими (например атом углерода группы CH_2 в дезокси-углеводах), эти атомы также включают в нумерацию.

красным цветом), меняют местами. В результате получают проекцию Фишера **74**.

Поэтапно обратив описанную процедуру, на основании проекции Фишера можно построить клиновидную проекцию молекулы. При этом надо помнить о том, что после перемены мест заместителей при четных асимметрических атомах углерода заместители (H и OH) при *нечетных* асимметрических атомах направлены к наблюдателю, а при *четных* — от наблюдателя. На рис. 70 эта процедура показана на примере молекулы D-рибозы.

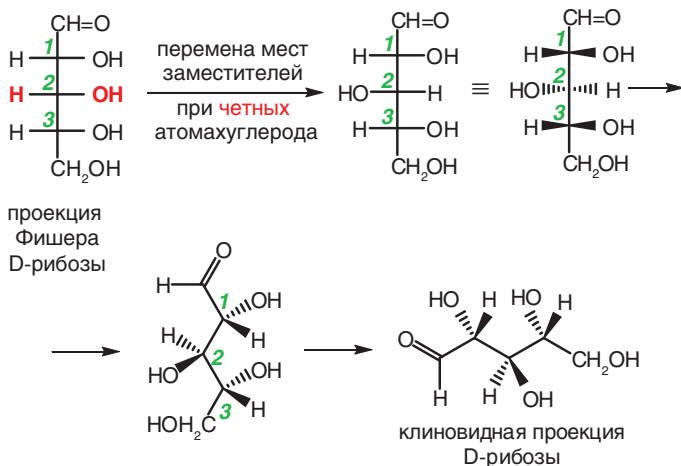


Рис. 70. Переход от проекции Фишера к клиновидной проекции

8. Относительная конфигурация. Z,E-номенклатура

Энантиомеры отличаются друг от друга абсолютной конфигурацией. Если в молекуле присутствует несколько хиральных центров, то у двух энантиомеров абсолютная конфигурация *всех хиральных центров* противоположна (рис. 71).

Иное дело диастереомеры. У двух диастереомеров, в которых присутствует несколько асимметрических атомов, абсолютная конфигурация противоположна лишь *для некоторых из этих атомов*, но не для всех (рис. 72).

На ранних этапах развития стереохимии не было способа определения абсолютной конфигурации асимметрических атомов. Прямой метод установления структуры молекул —

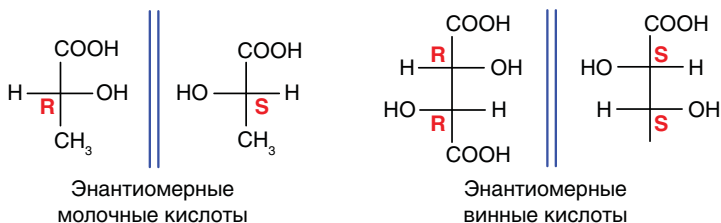


Рис. 71. Абсолютная конфигурация асимметрических атомов в молекулах энантиомеров

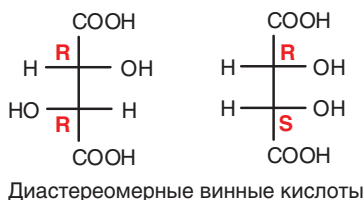


Рис. 72. Абсолютная конфигурация асимметрических атомов в молекулах диастереомеров

рентгеноструктурный анализ — в своем рутинном варианте не позволяет различить энантиомеры, поскольку два энантиомера при этом дают один и тот же результат (одну и ту же дифрактограмму). Для того чтобы говорить о конфигурации хиральных центров в молекуле соединения, приходилось осуществлять последовательность химических реакций, позволяющих превратить данное соединение в другое, принятое за стандарт. При этом использовались реакции, для которых известно, протекают они с сохранением или с обращением стереохимической конфигурации асимметрического атома.

Так, из подобных экспериментов следует, что конфигурация асимметрических атомов глюкозы напрямую связана с конфигурацией асимметрического атома в (+)-глицериновом альдегиде. Если принять, что конфигурация (+)-глицеринового альдегида соответствует формуле Фишера **75** (рис. 73), то конфигурация всех асимметрических атомов в молекуле глюкозы будет передаваться формулой **76**. Если же конфигурация (+)-глицеринового альдегида соответствует формуле **77**, то конфигурация асимметрических атомов в молекуле глюкозы должна передаваться формулой **78**:

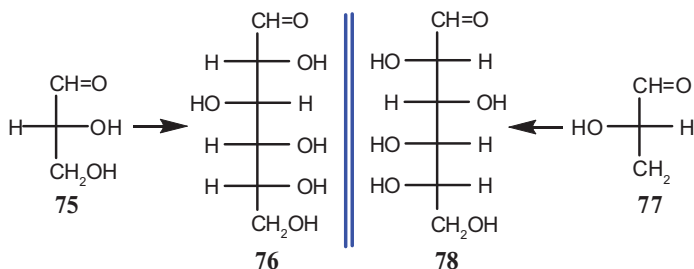


Рис. 73. Взаимосвязь конфигурации асимметрических атомов глюкозы и (+)-глицеринового альдегида

Отсюда видно, что конфигурация асимметрических атомов глюкозы (**76** или **78**) зависела от того, какая конфигурация (**75** или **77**) была присвоена (+)-глицериновому альдегиду. Иными словами, стереохимическая конфигурация молекулы глюкозы определялась *относительно* конфигурации (+)-глицеринового альдегида¹⁸. Так появился термин «*относительная конфигурация*», в данном случае — конфигурация асимметрических атомов глюкозы относительно конфигурации глицеринового альдегида.

Впервые с помощью рентгеноструктурного анализа абсолютная конфигурация асимметрических атомов в молекуле была установлена в 1951 г. на примере природной (+)-винной кислоты [20], для чего использовали ее натрий-рубидиевую соль. Монокристалл соли облучали рентгеновским K_{α} -излучением циркония, вызывающим возбуждение атома Rb. В результате на обычную дифракционную картину наложился фазовый сдвиг (аномальное рассеяние), учет которого и позволил определить абсолютную конфигурацию стереогенных центров, изображенную на рис. 74.

Для проведения рентгеноструктурного эксперимента традиционно используется жесткое рентгеновское излучение с длиной волны 0,71073 Å ($\text{Mo}K_{\alpha}$), которое генерируется в рентгеновской трубке, если материалом для анода служит молибден. В этом случае абсолютную конфигурацию

¹⁸ В начале XX века за конфигурационный стандарт в химии углеводов, amino- и гидроксикислот был принят именно (+)-глицериновый альдегид и условились считать, что его конфигурация соответствует формуле 75. При этом вероятность угадать реальную конфигурацию составляла 50%. Позже выяснилось, что именно этот произвольный выбор соответствует действительности.

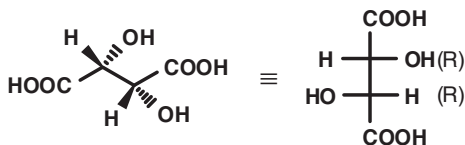


Рис. 74. Абсолютная конфигурация природной (+)-винной кислоты можно установить для тех молекул, в которых присутствует по крайней мере один атом элемента, более тяжелого, чем кремний¹⁹. Если же молекула исследуемого соединения содержит лишь атомы второго периода периодической системы и водород, традиционная процедура не дает возможности установить абсолютную конфигурацию стереогенных центров. Для ее установления в молекулу искусственно вводят атом тяжелого элемента, как это было сделано в 1951 г. в случае (+)-винной кислоты.

В то же время традиционная процедура рентгеноструктурного анализа позволяет определить *относительную конфигурацию* нескольких (двух и более) асимметрических атомов. Что же подразумевается под термином «относительная конфигурация» в этом случае?

Если речь идет о соединении с одним асимметрическим атомом, в процессе расшифровки дифрактограммы экспериментатор *произвольно* присваивает асимметрическому атому либо R-, либо S-конфигурацию (сейчас такой выбор случайным образом «делает» программа). Только в этом случае можно изобразить пространственную структуру молекулы. Произвольный выбор конфигурации никоим образом не сказывается на геометрических параметрах молекулы, то есть на межатомных расстояниях и валентных углах, поскольку данные параметры одинаковы у обоих энантиомеров.

При расшифровке данных рентгеноструктурного эксперимента для соединения с двумя асимметрическими атомами одному из них следует *произвольно* присвоить определенную конфигурацию: R или S. Как следствие этого, при дальнейшем уточнении структуры *автоматически* получится R- либо S-конфигурация второго асимметрического атома.

Поясним сказанное на примере. Допустим, перед нами стоит задача установить конфигурацию стереогенных центров в имеющихся у нас образцах 2,3-дигидроксимасляной

¹⁹ Об определении абсолютной конфигурации на основании учета аномального рассеяния на атоме кислорода см. ниже.

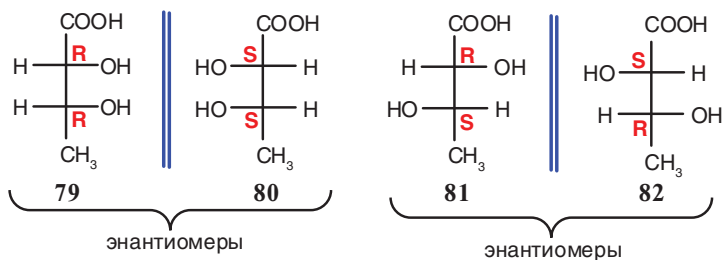


Рис. 75. Пространственные изомеры 2,3-дигидроксимасляной кислоты

кислоты. Для этой кислоты возможны 4 стереоизомера: **79–82** (рис. 75).

Предположим теперь, что в нашем распоряжении имеются монокристаллы двух из этих соединений: **A** и **B**, различающихся температурой плавления. Понятно, что речь в таком случае идет о диастереомерах, поскольку у энантиомеров все физические характеристики (за исключением оптической активности) одинаковы. Взглянув на рис. 75, мы увидим, что энантимеры **79** и **80** являются диастереомерами по отношению к энантиомерам **81** и **82**. Используя традиционную процедуру рентгеноструктурного анализа (без введения тяжелого атома в молекулу), мы можем однозначно сказать, молекулам какого монокристалла — **A** или **B** — соответствует одна из формул **79** и **80**, а какого — одна из формул **81** и **82**. При этом сделать выбор между формулами **79** и **80**, а также между формулами **81** и **82** (то есть между энантиомерами), разумеется, невозможно.

Процедура определения относительной конфигурации выглядит примерно так. Допустим, мы исследуем монокристалл, состоящий из молекул **A**. При обработке результатов эксперимента (дифрактограммы) одному из асимметрических атомов, например атому углерода с номером 2, мы должны произвольно присвоить R- или S-конфигурацию. Предположим, что нам захотелось присвоить атому C2 R-конфигурацию (рис. 76). Основываясь на этом, программа расчета присвоит определенную конфигурацию и другому асимметрическому атому (C3). Установление конфигурации второго асимметрического атома будет строиться как на особенностях структуры молекулы, так и на том, что мы уже присвоили определенную конфигурацию атому C2. До-

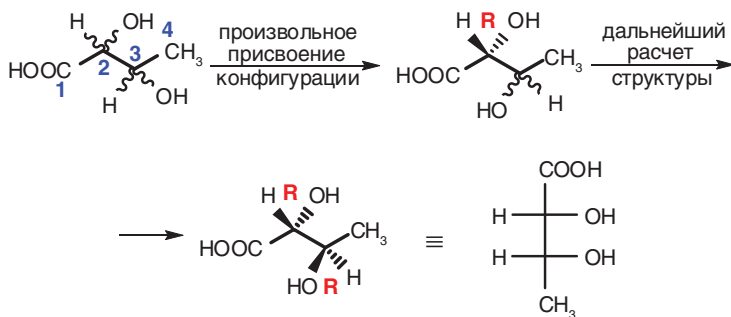


Рис. 76. Первая возможность: 2R-, 3R-конфигурация молекулы А

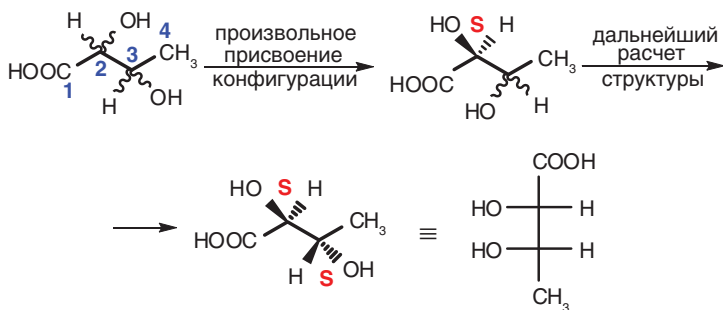


Рис. 77. Вторая возможность: 2S-, 3S-конфигурация молекулы А

пустим, что в результате уточнения структуры атом С3 также получит R-конфигурацию (рис. 76).

В таком случае, если при расшифровке той же дифрактограммы, полученной для соединения А, присвоить изначально атому С2 S-конфигурацию, то у атома С3 также окажется S-конфигурация (рис. 77).

Таким образом, результат *расчета* конфигурации атома С3 зависит от того, какую именно конфигурацию — R или S — мы *присвоили* атому С2. Получается, что абсолютная конфигурация асимметрических атомов в молекуле А так и осталась неизвестной, поскольку мы сами, *по своему желанию* присвоили атому С2 определенную конфигурацию. Однако теперь нам ясно, что абсолютная конфигурация одинакова для обоих асимметрических атомов, но вот какая она именно — неизвестно: либо оба атома имеют R-конфигурацию, либо оба — S-конфигурацию. Мы можем говорить только о конфигурации одного асимметрическо-

го атома, основываясь на конфигурации другого или, иными словами, *по отношению* к конфигурации другого атома. Именно это и означает, что мы определили *относительную конфигурацию* асимметрических атомов в молекуле **A**.

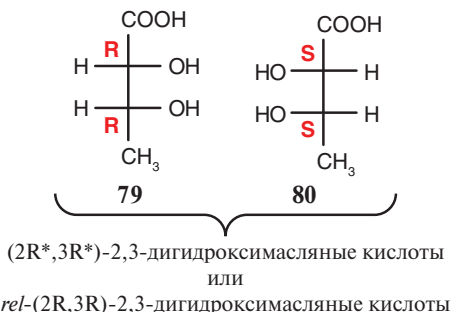
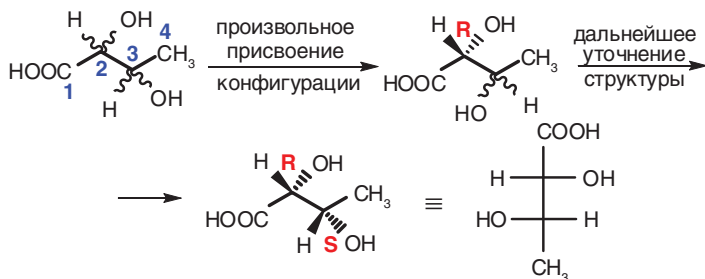


Рис. 78. *Энтро*-2,3-дигидроксимасляные кислоты

Первая возможность: 2R, 3S-конфигурация молекулы В:



Вторая возможность: 2S, 3R-конфигурация молекулы В:

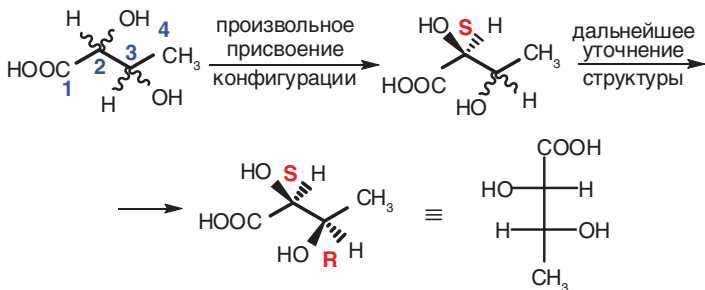
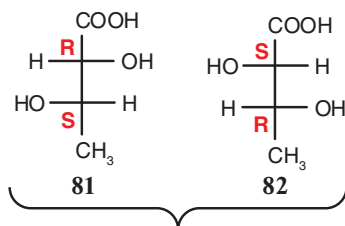


Рис. 79. Два варианта абсолютной конфигурации асимметрических атомов молекулы **B**



(2R*,3S*)-2,3-дигидроксимасляные кислоты
или

rel-(2R,3S)-2,3-дигидроксимасляные кислоты

Рис. 80. *Трео*-2,3-дигидроксимасляные кислоты

Относительная конфигурация в названии соединения передается дескрипторами со звездочкой R* и S* или префиксом *rel* (от англ. *relative* — относительный), в данном случае так: (2R*,3R*)-2,3-дигидроксимасляная кислота или *rel*-(2R,3R)-2,3-дигидроксимасляная кислота. Эта запись обобщает две стереохимические формулы: **79** и **80** (рис. 78), и говорит о том, что абсолютная конфигурация двух асимметрических атомов одинакова у обоих энантиомеров²⁰.

В данном случае использование дескрипторов 2R*, 3R* эквивалентно описанию энантиомеров **79** и **80** как *эритро*-изомеров. Из полученной относительной конфигурации следует, что монокристалл **A** построен либо из молекул кислоты **79**, либо из молекул кислоты **80**, но не **81** или **82** (рис. 75).

Для молекул, из которых построен монокристалл **B**, остается выбор между изомерами **81** и **82**, поскольку, как уже было сказано, молекулы **A** и **B** — диастереомеры. Поэтому, если бы мы начали исследование с монокристалла **B**, процедура анализа выглядела бы сходно-противоположной, а именно так, как это представлено на рис. 79.

Сделать выбор между двумя вариантами, представленными на рис. 79, мы опять-таки не можем. Однако теперь мы знаем, что конфигурация двух асимметрических атомов в соединении **B** разная: один атом (неизвестно какой: C2 или C3) имеет R-конфигурацию, а другой — S-конфигурацию. При этом соединение получает следующее название: (2R*,3S*)-2,3-дигидроксимасляная кислота или

²⁰ С тем же успехом можно было бы использовать символику 2S*,3S*, однако принято первому перечисляемому в названии асимметрическому атому приписывать R*-конфигурацию.

(*rel*-2R,3S)-2,3-дигидроксимасляная кислота. Смысл названия таков: если атом C2 имеет R-конфигурацию, то атом C3 имеет S-конфигурацию; если же атом C2 имеет S-конфигурацию, то атом C3 имеет R-конфигурацию. Символическая запись R*,S* применительно к соединениям **81** и **82** (рис. 80) эквивалентна утверждению, что молекулы обоих соединений имеют *трео*-конфигурацию.

Приведенный пример с молекулами изомеров **A** и **B** напоминает рассмотренную выше ситуацию с глицериновым альдегидом и глюкозой, то есть конфигурация второго асимметрического атома определяется *относительно заданной конфигурации* первого. Поэтому IUPAC дает следующее определение термина «относительная конфигурация» [21]:

«Относительная конфигурация — это конфигурация стереогенного (асимметрического) центра по отношению к какому-либо другому стереогенному центру, содержащемуся в том же молекулярном объекте. В отличие от абсолютной конфигурации, относительная конфигурация инвариантна по отношению к отражению в зеркале.

Относительная конфигурация, *различая диастереомеры*, может быть описана конфигурационными дескрипторами R*,R* и R*,S*, означающими, что соответствующие центры имеют одинаковую или противоположную конфигурацию.

Это определение может быть обобщено на случай *стереогенных единиц, отличных от асимметрических центров*.

Для термина «стереогенная единица» IUPAC дает следующее определение [22]:

«Под стереогенной единицей понимают как асимметрический атом, так и группировки атомов, состоящие из двойной связи с заместителями, наличие которых приводит к *цис-транс*-изомерии».

Таким образом, IUPAC распространяет понятие «относительная конфигурация» также на случаи *цис-транс*-изомерии. Отсюда следует, что в относительной конфигурации, например, изомерных винных кислот **83–85**, с одной стороны, и бутенов **86** и **87** — с другой есть нечто общее (рис. 81).

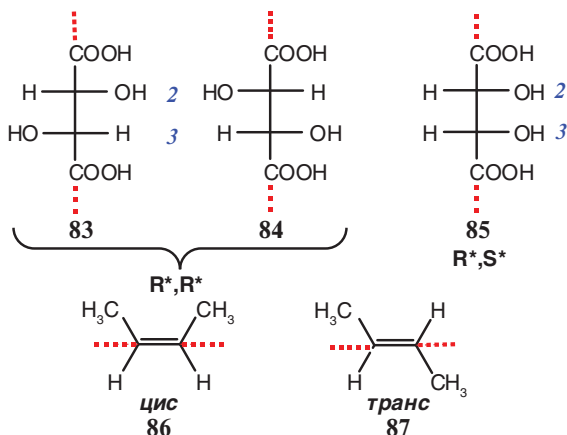


Рис. 81. Относительная конфигурация стереоизомеров. Красным пунктиром обозначена линия пересечения плоскости чертежа с плоскостью сравнения, которая перпендикулярна плоскости чертежа

Таким общим моментом является сходство или различие в расположении фрагментов молекулы относительно плоскости, перпендикулярной плоскости чертежа и проходящей через атомы углерода (на рис. 81 линия пересечения этой плоскости с плоскостью чертежа изображена красным пунктиром). Так, у изомеров **83** и **84**, имеющих одинаковую относительную конфигурацию, атомы водорода расположены по разные стороны вертикальной плоскости, а в изомере **85**, относительная конфигурация которого отличается от конфигурации изомеров **83** и **84**, атомы водорода находятся по одну сторону этой плоскости. Аналогично изомерные бутены **86** и **87** также отличаются взаимным расположением атомов водорода относительно выделенной горизонтальной плоскости. Иными словами, относительная конфигурация, в отличие от абсолютной, отображает *геометрические параметры* молекулы. Действительно, в проекциях Фишера изомеров **83** и **84** расстояние между атомами водорода, связанными с атомами C2 и C3, одинаково и отличается от расстояния между теми же атомами в проекции Фишера изомера **85**. То же относится к алкенам **86** и **87**.

Всякий раз, когда речь идет об одинаковой или различной относительной конфигурации, можно выделить присущий молекуле *внутренний ориентир*, относительно которого

заместители расположены по одну или по разные стороны. Поэтому можно предложить более общее и не менее строгое, чем дает IUPAC, определение термина «относительная конфигурация».

Относительная конфигурация — это взаимное расположение атомов (групп атомов) в молекуле относительно **внутреннего ориентира**: прямой линии или плоскости, присущего данной молекуле.

Такое определение по сути эквивалентно тому, которое дает IUPAC, и в то же время оно более наглядно. Следует подчеркнуть, что это определение не требует какого-либо *внешнего ориентира*. Отнесение конфигурации делают, не выходя за пределы молекулы. Напротив, само понятие «абсолютная конфигурация» обязательно включает в себя *внешний ориентир*, не связанный с молекулой. Роль такого внешнего ориентира всегда играет наблюдатель, способный различать «левое» и «правое». В этом заключается основное различие между относительной и абсолютной конфигурацией.

Данное определение позволяет увидеть общее в исторически сложившихся дескрипторах, которые, наряду с дескрипторами R* и S*, широко применяются для обозначения именно относительной конфигурации стереоизомеров. Такими дескрипторами являются: *цис*- и *транс*-, Z и E (в случае изомерных алкенов); *син*- и *анти*- (для обозначения изомеров с атомом азота, связанным кратной связью); *трео*-, *эритро*-, *ксило*-, *ликсо*-, *глюко*-, *манно*- и т. п.²¹ (в случае молекул с несколькими асимметрическими атомами углерода). Примеры приведены на рис. 82 и 83.

Пары изомеров **83** и **84**, **88** и **89**, а также **90** и **91** являются парами энантиомеров. Как видно из рис. 82 и 83, относительная конфигурация в этих парах одинакова: либо оба изомера имеют *эритро*-конфигурацию, либо оба имеют *трео*-конфигурацию²². Именно поэтому в определении

²¹ Приставки *трео*-, *эритро*-, *ксило*-, *ликсо*-, *глюко*-, *манно*- и т. п. происходят от названий соответствующих углеводов: *треоза*, *эритроза*, *ксилоза*, *ликсоза*, *глюкоза*, *манноза* и т. д.

²² Такие названия обусловлены тем, что атомы водорода, связанные с углеродным остовом в этих соединениях, расположены в проекции Фишера так же, как в проекциях Фишера молекул углеводов эритрозы или треозы.

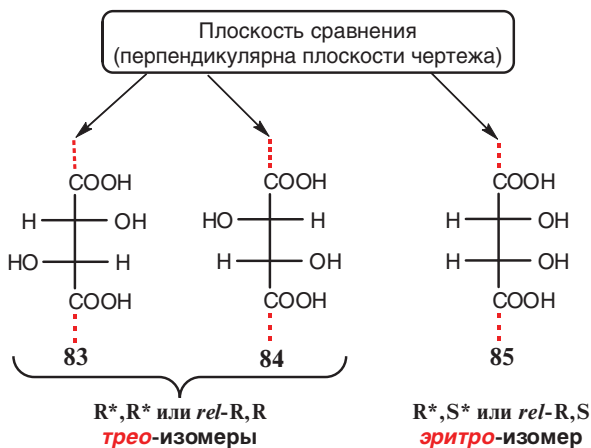


Рис. 82. Относительная конфигурация винных кислот: *трео*- и *эритро*-изомеры

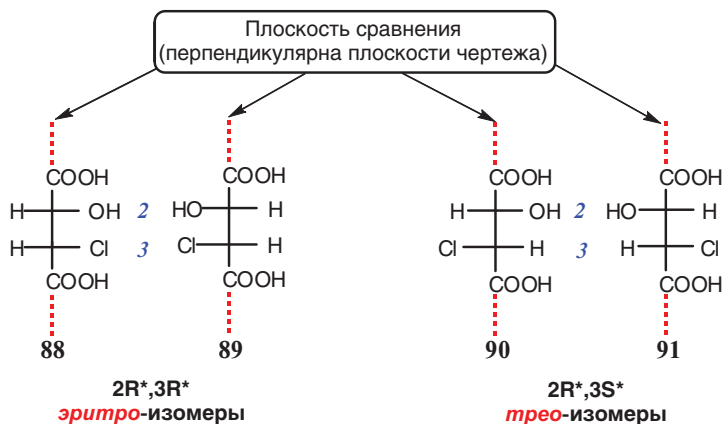


Рис. 83. Относительная конфигурация хлоряблочных кислот: *эритро*- и *трео*-изомеры

IUPAC сказано, что относительная конфигурация инвариантна по отношению к отражению в зеркале. В то же время относительная конфигурация диастереомеров различна: энантиомеры **83** и **84** являются диастереомерами по отношению к изомеру **85** (рис. 82), а энантиомеры **88** и **89** — диастереомерами по отношению к энантиомерам **90** и **91** (рис. 83).

Итак,

энантиомеры различаются *абсолютной конфигурацией* всех асимметрических атомов; у диастереомеров различна *относительная конфигурация* асимметрических атомов.

Начиная с 1969 г. стали предприниматься попытки установления абсолютной конфигурации, основанные на учете аномального рассеяния рентгеновских лучей на атоме элемента 2-го периода периодической системы, а именно на атоме кислорода. Такие попытки оказались успешными [23]. Для проведения экспериментов при этом использовали мягкое рентгеновское излучение с длиной волны 1.54178 \AA , которое генерируется на медном аноде (CuK_α). Именно в таком варианте в 1972 г. повторили рентгеноструктурный анализ природной (+)-винной кислоты [24] и, тем самым, подтвердили правильность определения абсолютной конфигурации, сделанного в 1951 г. Дальнейшие исследования показали, что эту процедуру можно использовать и для других молекул, в которых самым тяжелым атомом является атом кислорода. Именно так совсем недавно была установлена абсолютная конфигурация сесквитерпена дегидролейкодина, в молекуле которого самым тяжелым атомом является атом кислорода [25]. В настоящее время в Кембриджском банке структурных данных имеются результаты установления абсолютной конфигурации более чем 4000 соединений, не содержащих атомов тяжелее кислорода.

Однако, по сравнению с традиционным использованием жесткого Mo-излучения, эксперимент с мягким Cu-излучением гораздо более трудоемок: время его проведения на порядок больше, возникают сложности, связанные с учетом поглощения и т. п. Кроме того, установить абсолютную конфигурацию таким методом в отсутствие тяжелого атома для кристаллов низкого качества не всегда просто.

В 1979 г. потребовалось установить абсолютную конфигурацию асимметрических атомов в молекуле противоракового антибиотика (+)-метиленомицина **A** (рис. 84). Выбор между энантиомерами **92** и **93** был сделан [26] на основании рентгеноструктурного анализа промежуточного соединения **94** в синтезе этого антибиотика. При этом было использовано то самое CuK_α -излучение, однако получить

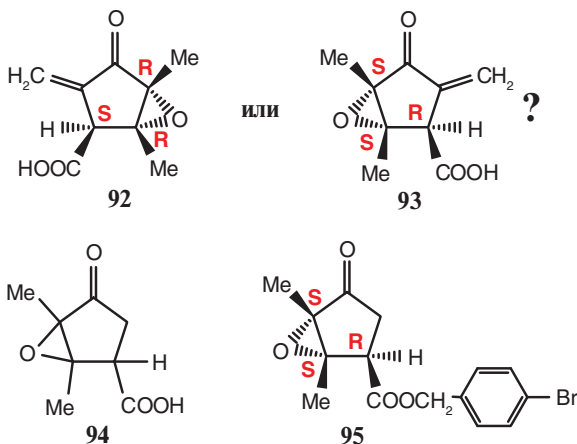


Рис. 84. Энантиомеры метиленомицина А

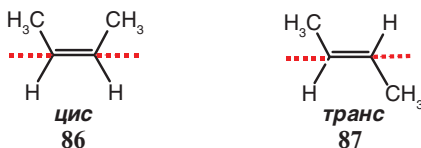


Рис. 85. Изомерные бутены-2. Плоскость сравнения, перпендикулярная плоскости чертежа, изображена красным пунктиром

монокристалл соединения **94** высокого качества не удалось. Поэтому в соединение все же пришлось ввести тяжелый атом — атом брома — и провести рентгеноструктурный анализ соответствующего 4-бромбензильного эфира, который, как оказалось, имеет структуру **95** (рис. 84).

В результате этого эксперимента стало ясно, что (+)-метиленомицин имеет структуру **93**.

С учетом сказанного становится понятно, почему сейчас, как и прежде, предпочитают пользоваться жестким Мо-излучением, что в отсутствие «тяжелого» атома в молекуле позволяет установить только относительную конфигурацию стереогенных центров.

Рассмотрим еще раз изомеры бутена-2 (рис. 85).

Относительная конфигурация этих соединений передается префиксами *цис* и *транс*. Однако эти префиксы могут быть использованы только в тех случаях, когда у двух атомов углерода, образующих двойную связь, имеются одина-



Рис. 86. Изомерные бромхлорпропены

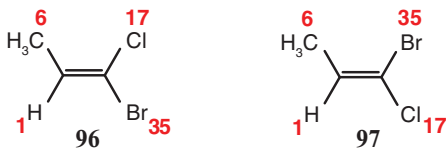


Рис. 87. Старшинство заместителей при двойной связи

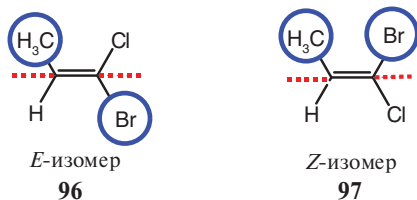


Рис. 88. Относительная конфигурация изомерных бромхлорпропенов. Старшие заместители при двух атомах углерода выделены кружками. Плоскость сравнения показана пунктирной линией

ковые заместители. В изомерах бутена-2 такими заместителями являются два атома водорода и две метильные группы. Изомер, в котором два одинаковых заместителя расположены по одну сторону от плоскости сравнения (**86**), называется *цис*-изомером. Другой изомер (**87**), в котором одинаковые заместители находятся по разные стороны этой плоскости, называется *транс*-изомером. Если же все четыре заместителя при двойной связи различны, например в соединениях **96** и **97** (рис. 86), воспользоваться такой номенклатурой нельзя.

Существует другой способ обозначения относительной конфигурации, применимый в любых случаях. Этот способ основан опять-таки, на определении *старшинства заместителей* в соответствии с правилами Кана—Ингольда—Прелога так же, как это делается при обозначении абсолютной конфигурации энантиомеров. Обозначим атомные номера атомов, связанных с этиленовым фрагментом в соединениях **96** и **97** (рис. 87).

Теперь выберем самый старший из двух заместителей при левом атоме углерода, образующем двойную связь. То

же самое сделаем при правом атоме и сравним расположение двух выделенных атомов опять-таки относительно плоскости, перпендикулярной плоскости чертежа и проходящей через атомы углерода двойной связи (рис. 88).

Тот изомер, в котором старшие заместители расположены по разные стороны плоскости сравнения (**96**), называется *E*-изомером (от немецкого слова *entgegen* — напротив). Второй изомер, в котором старшие заместители расположены по одну сторону плоскости сравнения (**97**), называется *Z*-изомером (от немецкого слова *zusammen* — вместе). В случае более сложных заместителей их старшинство определяется точно так же, как это делается в R,S-системе обозначения энантиомеров.

9. Конфигурационные ряды

С понятиями «относительная и абсолютная конфигурация» тесно связано понятие *конфигурационных рядов*. Рассмотрим построение двух таких рядов на основе глицеринового альдегида, для которого возможны два энантиомера. Для обозначения конфигурационного ряда используют *реперную*²³ группу. В данном случае таковой служит гидроксильная группа, непосредственно связанная с асимметрическим атомом углерода (рис. 89).

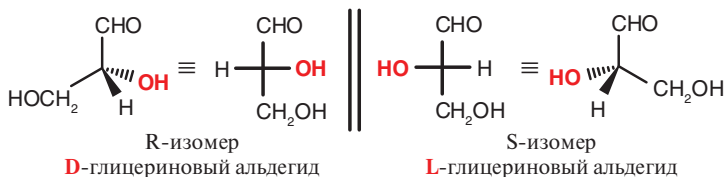


Рис. 89. Энантиомеры глицеринового альдегида

Далее изображают проекцию Фишера и тот изомер, в котором реперная (ОН) группа в проекции находится справа, называют D-изомером. Если же реперная группа расположена в проекции Фишера слева, говорят об L-изомере. Углеродную цепь глицеринового альдегида можно удлинить на один атом за счет альдегидной группы, например, путем присоединения синильной кислоты [27]. При этом как в случае D-, так и в случае L-глицеринового альдегида полу-

²³ От франц. *repère* — ориентир.

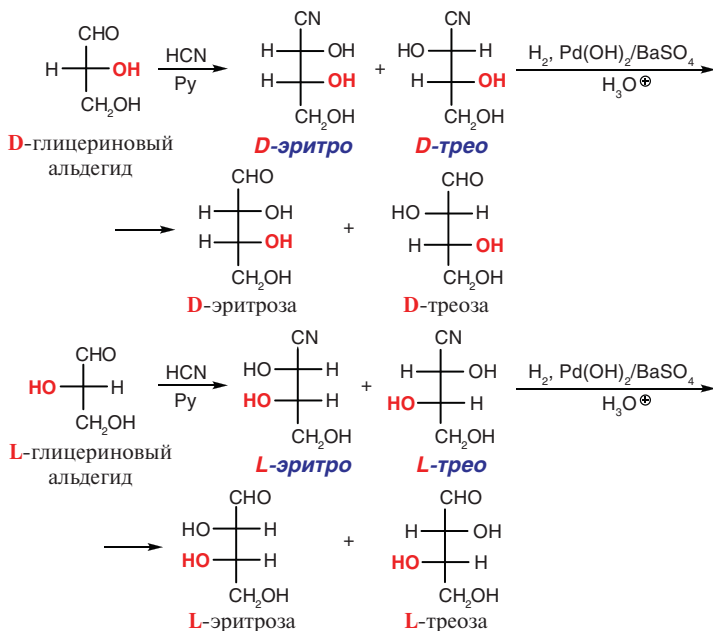


Рис. 90. Нарастание углеродной цепи D- и L-глицеринового альдегида на один атом углерода

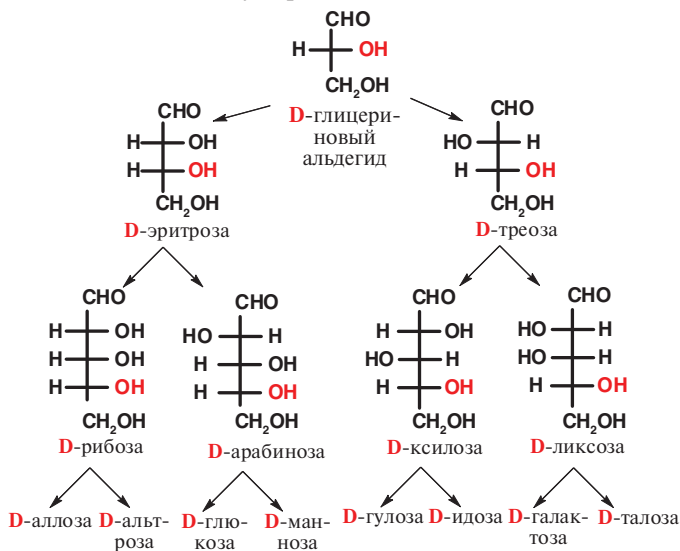


Рис. 91. Конфигурационный ряд D-альдоз

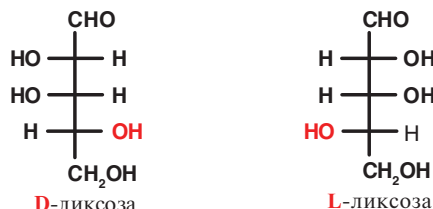


Рис. 92. Энантимеры: случай *ликсо*-конфигурации

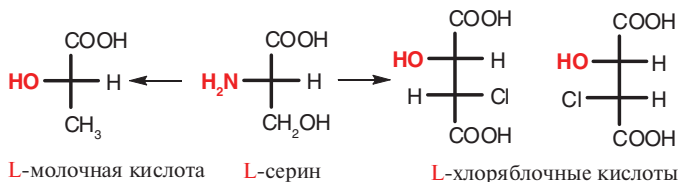


Рис. 93. Генетическое родство α -амино- и α -гидроксикислот

чатся два диастереомера (рис. 90), имеющих разную относительную конфигурацию (*эритро* и *трео* соответственно).

Продолжая наращивание углеродной цепи «вверх», мы получим два ряда соединений, различающихся расположением реперной группы. Так, на основе D-глицеринового альдегида получается ряд углеводов, изображенный на рис. 91, который является *конфигурационным рядом D-альдоз*.

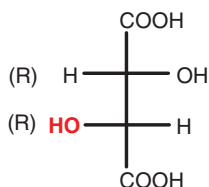
Если же исходить из L-глицеринового альдегида, то получится аналогичный ряд углеводов, который является *конфигурационным рядом L-альдоз*.

У всех изображенных на рисунке 91 изомерных углеводов относительная конфигурация разная. В то же время, если сравнить два одноименных углевода из D- и L-конфигурационных рядов, то окажется, что их относительная конфигурация одинакова (рис. 92).

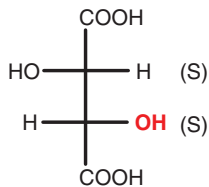
В отличие от углеводов, α -гидроксикислоты принято относить к D- или L-ряду на основании расположения *верхней* гидроксильной группы аналогично α -аминокислотам (рис. 93).

При этом возникают разночтения в названии таких соединений, как винная кислота. Действительно, это соединение, содержащее две спиртовые гидроксильные группы, можно рассматривать и как производное глицеринового альдегида (реперная OH-группа снизу), и как производное

яблочной кислоты (реперная OH-группа сверху)²⁴. В настоящее время для винных кислот общеупотребительными являются следующие названия, основанные на номенклатуре углеводов:



L-(+)-винная кислота
(природная)



D-(-)-винная кислота
(в природе не встречается)

²⁴ В литературе и по сей день можно встретить ситуацию, когда одну и ту же природную (+)-винную кислоту одни авторы называют L-винной, а другие — D-винной кислотой.

Глава II. Стереоселективность реакций

В своей работе химик-синтетик неоднократно сталкивается с пространственными особенностями протекания химических реакций. Многие реакции протекают стереоселективно, то есть с преимущественным образованием какого-то стереоизомера. Помимо термина «стереоселективность», существует также термин «стереоспецифичность». Зачастую химики весьма вольно обращаются с этими двумя понятиями, не делая различия между ними. В то же время, между понятиями «стереоселективность» и «стереоспецифичность» есть важное различие.

Термин «стереоспецифичность» подразумевает, что в ходе процесса образуется *исключительно* один стереоизомер. О стереоспецифичности можно говорить в случае механизма реакции, то есть тогда, когда речь идет *об одной молекуле*. Примером может служить *механизм реакции* S_N2 -замещения, стереоспецифичность которого заключается в вальденовском обращении конфигурации. На практике никогда не бывает так, что все молекулы вещества, находящегося в колбе, реагируют в соответствии с определенным механизмом. Большинство молекул реагируют с обращением конфигурации, но часть молекул в силу тех или иных обстоятельств может прореагировать и по другому механизму, что может привести к сохранению конфигурации. Поэтому в тех случаях, когда мы обсуждаем результат того или иного синтеза, мы вправе говорить о преимущественном образовании определенного стереоизомера, то есть о *стереоселективности* проведенного нами процесса.

Иногда химики используют термин «стереоспецифичность» в качестве синонима выражения «высокая стереоселективность». Поэтому в литературе можно встретить такие выражения, как, например, «стереоспецифичный синтез соединения». Как следует из сказанного выше, это выражение неправильное, правильно говорить так: «стереоселективный синтез соединения».

Существуют два типа стереоселективности [28]. В том случае, когда из ахирального субстрата преимущественно образуется один энантиомер, говорят об *энантиоселектив-*

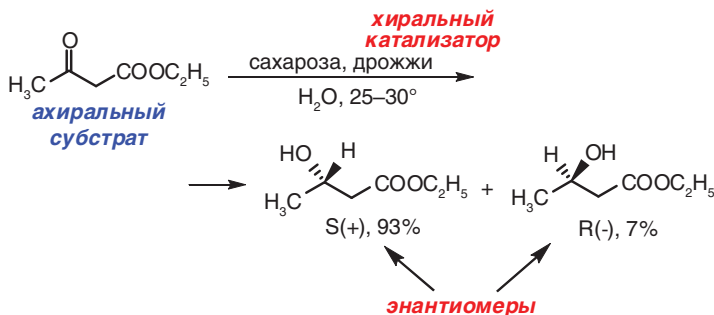


Рис. 94. Энантиоселективное восстановление ацетоуксусного эфира в присутствии дрожжей [29]

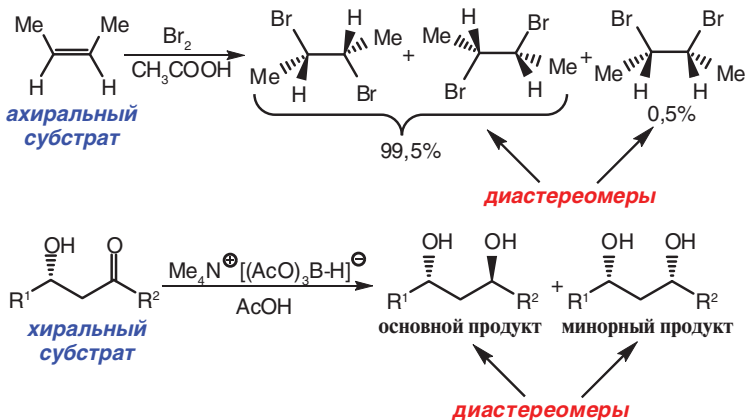


Рис. 95. Примеры диастереоселективных реакций [30, 31]

ности процесса. Гораздо чаще встречаются случаи преимущественного образования стереоизомера, который является диастереомером по отношению к другим продуктам, образующимся в меньшем количестве. В этих случаях говорят о *диастереоселективности* реакции.

Пример энантиоселективной реакции приведен на рис. 94. В этом случае из *ахирального субстрата* преимущественно образуется один из двух возможных энантиомеров.

Как видно из приведенного примера, в реакции принимает участие хиральный катализатор, роль которого играют ферменты дрожжей. Если продукт предполагает возможность существования двух энантиомеров, но и субстрат, и реагент оба ахиральны, то получить определенный энанти-

омер продукта невозможно. Всегда будет получаться рацемат. Поэтому следует помнить следующее:

|| на молекулярном уровне хиральность нельзя создать, ее можно только размножить.

Диастереоселективно реакция может происходить как с ахиральным, так и с хиральным субстратом. При этом преимущественно образующийся продукт может быть единственным изомером, а может представлять собой пару энантиомеров. Однако и в том и в другом случае основной продукт является диастереомером по отношению к минорному продукту (рис. 95).

Для понимания стереоселективных процессов важно познакомиться с концепцией топных отношений.

I. Прохиральность. Концепция топных отношений

Рассмотрим молекулу этилового спирта. Два выделенных атома водорода в этой молекуле кажутся совершенно одинаковыми (рис. 96, а).

Зададимся целью удалить один из этих атомов водорода. Для этого прибегнем к помощи «молекулярного дизайнера», у которого есть только правая рука (рис. 96, б). Поручим ему «прогуляться» по углеродному остову молекулы *в определенном направлении*: от метильной группы до гидроксильной, и по пути удалить тот атом водорода группы CH_2 , который оторвать удобнее. Естественно, наш молекулярный дизайнер удалит из молекулы атом водорода, который находится справа от него.

Главным в описанной ситуации является то, что молекулярный дизайнер различает «левое» и «правое», поэтому

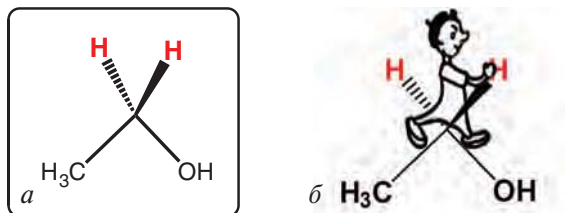


Рис. 96. Молекула этанола и однорукый молекулярный дизайнер

атомы водорода группы CH_2 оказываются для него не одинаковыми. Несмотря на фантастичность описанной ситуации, она может быть реализована в действительности. В качестве «молекулярного дизайнера» при этом выступает фермент. Поскольку фермент хирален, он тоже способен различать «левое» и «правое». Так, фермент дегидрогеназа в присутствии NAD^+ удаляет из молекулы 1-дейтероэтанола только «правый» атом водорода или дейтерия (рис. 97), что было показано в специальных экспериментах [32, 33].

Таким образом, атомы водорода в группе CH_2 этанола оказываются неодинаковыми по отношению к хиральному объекту. При замещении этих атомов водорода другими атомами или группами возникают два энантиомера (рис. 98). Атом углерода, связанный с такими атомами, называется



Рис. 97. Действие дегидрогеназы на энантиомерные 1-дейтероэтанола

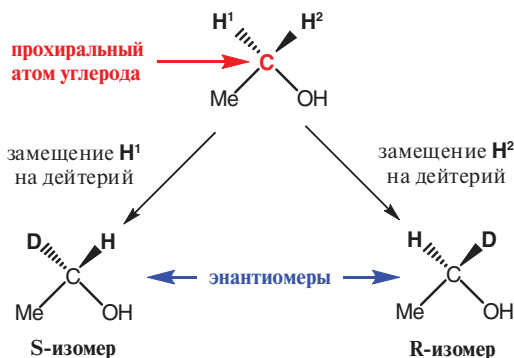


Рис. 98. Замещение атомов водорода, связанных с прохиральным атомом, на дейтерий

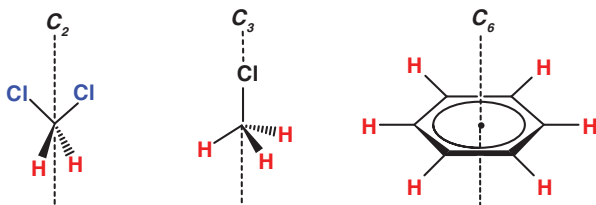


Рис. 99. Молекулы с гомотопными атомами: простые поворотные оси симметрии. Гомотопные атомы окрашены в одинаковый цвет *прохиральным*²⁵, то есть предполагающим возможность возникновения хиральности.

Термин «прохиральный» — это общее понятие, применимое к различным объектам. Так, прохиральным может быть какой-либо атом в молекуле, сторона молекулярной плоскости или молекула, если они предполагают возможность возникновения хиральности при введении дополнительных заместителей. Поэтому не только атом углерода, отмеченный на рис. 98 красным цветом, но и вся молекула этанола является прохиральной [34].

Концепция прохиральности была предложена в 1966 г. [35]. Позже возникла концепция *топных отношений*, или *топизма* [36, 37]. Название этой концепции происходит от греческого слова *тоπος* — место. Отсюда же происходит и слово «топология». Топология является разделом геометрии, в котором изучаются непрерывные деформации в самом общем виде. Концепция топных отношений относится к теории графов, изучающей связность частей целого. Не следует путать эти понятия.

Концепция топных отношений детализирует прохиральность объектов. В ней выделяют гомотопные и гетеротопные атомы или группы атомов в молекуле.

Гомотопными называются атомы или группы атомов в молекуле, одинаковые по своей природе, которые переводятся друг в друга операцией симметрии группы простых поворотных осей [38].

²⁵ Греческая приставка *про-* означает «предварять», «подготавливать». Например, **программа** (от греч. *γράφω* — запись) — предварительное описание предстоящих событий или действий; **проректор** (от лат. *rector* — правитель, руководитель) — предваряющий ректора, заместитель ректора.

Гетеротопные атомы или группы атомов подразделяются на энантиотопные и диастереотопные.

Энантиотопными называются атомы или группы атомов, одинаковые по своей природе, которые переводятся друг в друга операцией симметрии группы зеркально-поворотных осей (плоскостью или центром симметрии) [39].

Как следует из определения, энантиотопные атомы (группы атомов) могут содержаться только в ахиральных молекулах. Примеры приведены на рис. 100.

Два атома водорода в молекуле этанола, выделенные красным цветом на рис. 100, являются энантиотопными. Ко всей же молекуле этанола термин «энантиотопный» применять бессмысленно, в отличие от термина «прохиральный».

Для того чтобы различать два энантиотопных атома или группы атомов в молекуле, используют символы «pro-*R*» и «pro-*S*». Использование этих обозначений покажем на

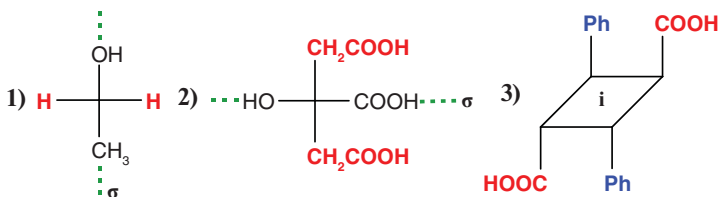


Рис. 100. Примеры молекул с энантиотопными группами атомов (окрашены в одинаковый цвет). Плоскость симметрии σ , перпендикулярная плоскости чертежа (1 и 2), и центр инверсии i (2) переводят выделенные атомы и группы атомов друг в друга

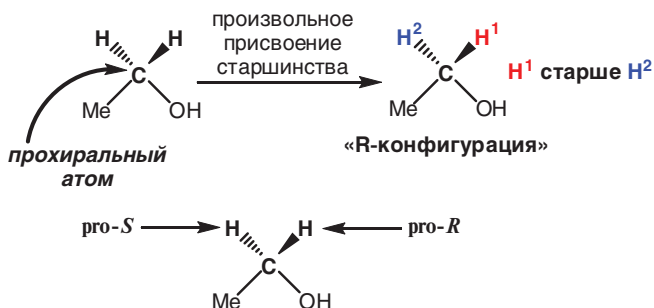


Рис. 101. Обозначение энантиотопных атомов в молекуле этанола

примере молекулы этанола, в которой два атома водорода группы CH_2 энантиотопны (рис. 101). Произвольно прием, что один из этих атомов старше другого, например H^1 старше H^2 . В результате два атома водорода становятся формально разными и прохиральный атом углерода *формально* становится асимметрическим. Следовательно, этому атому углерода опять-таки *формально* по системе Кана–Ингольда–Прелога можно приписать абсолютную конфигурацию. В рассматриваемом примере это будет R-конфигурация.

В таком случае «старшему» из двух энантиотопных атомов (то есть H^1) присваивают обозначение *pro-R*. Второй энантиотопный атом при этом получает обозначение *pro-S*. Для описанной процедуры неважно, какой из двух энантиотопных атомов мы будем считать старшим. Если бы старшим мы считали атом H^2 , асимметрический атом получил бы S-конфигурацию. Атому H^2 при этом надо было бы присвоить обозначение *pro-S*, а атому H^1 — обозначение *pro-R*. Иными словами, «старший» из двух энантиотопных атомов получает после приставки «pro» ту букву (R или S), которая соответствует конфигурации «асимметрического» атома, а «младший» соответственно другую букву (S или R).

Пользуясь обозначениями *pro-R* и *pro-S*, важно помнить следующее. Из того, что энантиотопный атом или группа атомов получили обозначение *pro-R*, в общем случае не следует, что при замещении этого атома на другую группу получится R-изомер. Обозначения R или S зависят от старшинства всех четырех заместителей в продукте замещения. Это положение иллюстрирует рис. 102. То же относится и к обозначению прохирального атома *pro-S*.

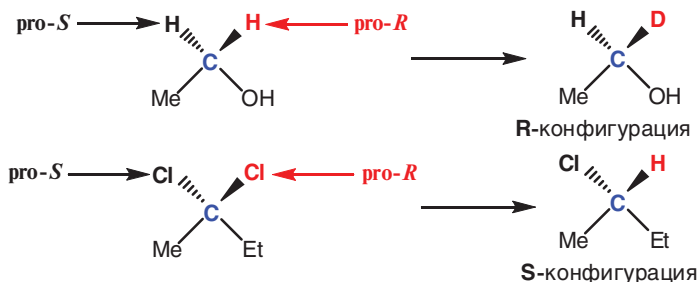


Рис. 102. Конфигурация асимметрического атома в продуктах замещения *pro-R*-атома в молекулах этанола и 2,2-дихлорбутана

Еще одно замечание. Выделенные атомы углерода в молекулах этанола и 2,2-дихлорбутана (рис. 102), а также сами эти молекулы являются прохиральными. В то же время энантиотопные *pro-R* и *pro-S* атомы (или группы атомов) как в этих молекулах, так и в других аналогичных случаях прохиральными называть нельзя. Делать это настоятельно не рекомендуют правила IUPAC [40].

В молекуле могут быть также диастереотопные атомы или группы атомов.

Диастереотопными называются атомы или группы атомов в молекуле, одинаковые по своей природе, которые не могут быть переведены друг в друга никакой операцией симметрии [41].

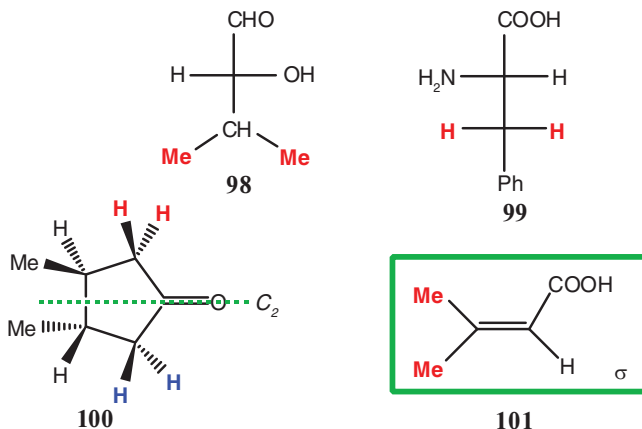


Рис. 103. Примеры молекул с диастереотопными группами (окрашены в одинаковый цвет). В молекулах **98** и **99** нет элементов симметрии, отличных от тривиального. Ось C_2 в молекуле **100** не переводит атомы, выделенные красным цветом, один в другой. То же касается двух атомов, выделенных синим цветом. Плоскость симметрии σ (плоскость чертежа) в молекуле **101** не переводит метильные группы друг в друга

Различие между энантиотопными атомами (группами атомов) проявляется только по отношению к хиральному объекту. Диастереотопные атомы (группы атомов) различаются своим окружением, поэтому для обнаружения различия между ними хиральный объект не нужен. Так, сигналы

протонов двух диастереотопных метильных групп в молекулах **98** и **101** (рис. 103) в спектрах ЯМР ^1H имеют различные химические сдвиги. То же относится к сигналам диастереотопных протонов в молекулах **99** и **100**.

Как уже было сказано, замещение энантиотопных атомов на другие лиганды приводит к образованию энантиомеров. Соответственно при замещении диастереотопных атомов возникают диастереомеры.

Аналогичные отношения существуют между сторонами молекулярных плоскостей. Рассмотрим молекулу ацетофенона (рис. 104). Атака карбонильной группы этой молекулы гидридом с двух сторон молекулярной плоскости приводит к образованию энантиомеров.

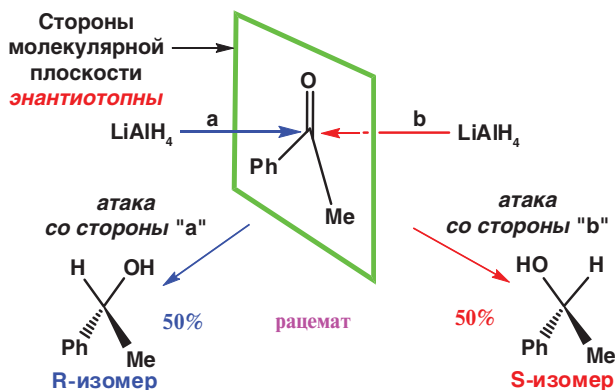


Рис. 104. Действие ахирального реагента на молекулу с энантиотопными сторонами молекулярной плоскости

Поскольку присоединение гидрид-иона к атому углерода карбонильной группы ацетофенона приводит к хиральным соединениям (R- или S-изомеру), этот атом углерода является прохиральным. Прохиральны также стороны изображенной на рис. 104 молекулярной плоскости. В концепции топных отношений такие стороны называются энантиотопными.

Энантиотопными являются две стороны любой молекулярной плоскости, которая одновременно служит плоскостью симметрии молекулы и не содержит копланарной оси симметрии.

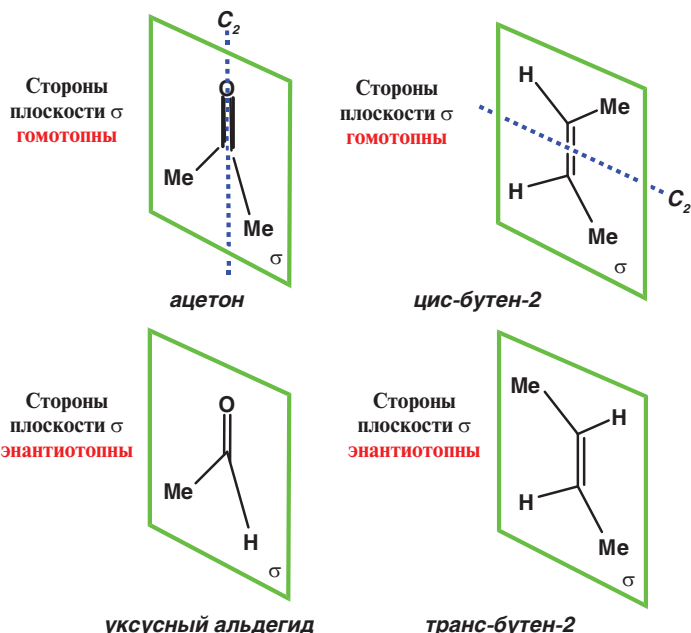


Рис. 105. Молекулярные плоскости с энантиотопными и гомотопными сторонами

Примеры молекул с гомотопными и энантиотопными сторонами молекулярных плоскостей приведены на рис. 105.

Для обозначения энантиотопных сторон молекулярной плоскости предложена номенклатура, аналогичная R,S-номенклатуре, основанная на правиле последовательности Кана—Ингольда—Прелога. Эти правила разработаны В. Прелогом и С. Хельмхеном [42].

Если при рассмотрении *реакционного центра* с одной из энантиотопных сторон молекулярной плоскости падение старшинства заместителей, *связанных с этим центром*, происходит по часовой стрелке (как при написании верхней части буквы R), то сторона называется про-*R*-стороной или *Re*-стороной (рис. 106). Если же падение старшинства заместителей происходит против часовой стрелки (как при написании верхней части буквы S), сторона называется про-*S*-стороной или *Si*-стороной. Наряду с символами *Re* и *Si* употребляются также эквивалентные им обозначения *re* и *si*.

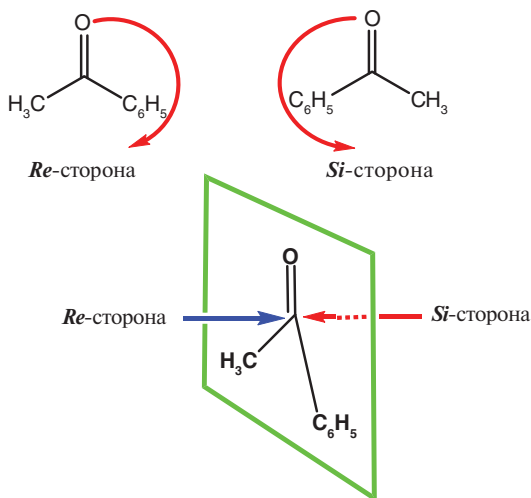


Рис. 106. Прохиральные стороны молекулярной плоскости ацетона

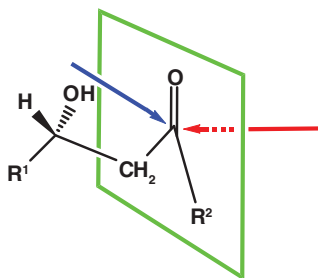


Рис. 107. Молекулярная плоскость с диастереотопными сторонами

Существуют также диастереотопные стороны молекулярных плоскостей (рис. 107).

Диастереотопными являются две стороны любой молекулярной плоскости, которая не служит плоскостью симметрии молекулы и не содержит копланарной оси симметрии.

Атака реагентом с двух энантиотопных сторон молекулярной плоскости приводит к образованию энантиомеров. В случае молекулярной плоскости с диастереотопными сторонами образуются диастереомеры.

2. Энантиселективность

Рассмотрим молекулу ацетофенона. Две стороны молекулярной плоскости этой молекулы энантиотопны, и атака карбонильной группы ахиральным реагентом, например алюмогидридом лития, приводит к рацемическому продукту (рис. 108).

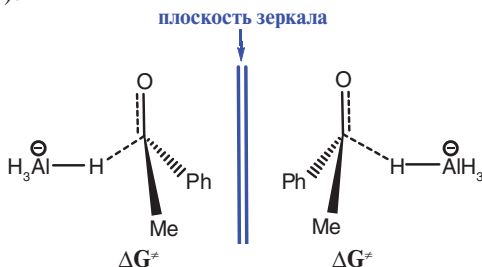
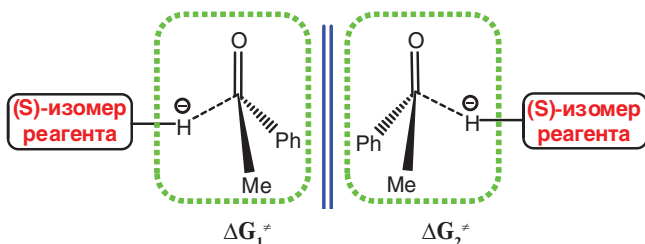


Рис. 108. Действие ахирального реагента на ацетофенон. Энантиомерные переходные состояния: энергия активации ΔG^\ddagger одинакова



Диастереомерные переходные состояния: $\Delta G_1^\ddagger \neq \Delta G_2^\ddagger$

Рис. 109. Действие S-изомера хирального реагента на энантиотопные стороны молекулярной плоскости субстрата

В данном случае рацемат получается вследствие того, что переходные состояния, ведущие к R-изомеру и S-изомеру, относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение, то есть являются *энантиомерными*. Для энантиомеров все физические характеристики (за исключением угла вращения плоскости поляризованного света) одинаковы, поэтому и свободная энергия активации для изображенных на рис. 108 переходных состояний будет одинакова. Вследствие этого продукты (R- и S-изомер) образуются с одинаковой скоростью.

Если же на данный субстрат действовать либо R-изомером, либо S-изомером *хирального* реагента, стереоизо-

мерные «левое» и «правое» переходные состояния не будут относиться друг к другу как предмет к его зеркальному отображению (рис. 109).

Действительно, выделенные зеленым цветом части реакционного комплекса слева и справа на схеме относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение. В то же время S-изомер реагента при отражении в зеркале должен переходить в R-изомер, но в нашем случае это не так. Поэтому реакционные комплексы **в целом**, изображенные слева и справа на рис. 109, **диастереомерны** по отношению друг к другу. Диастереомеры отличаются друг от друга обычными физическими свойствами. Поэтому изображенным на рис. 109 переходным состояниям соответствует разная свободная энергия активации. Продукты атаки «слева» и «справа» будут получаться с разной скоростью, а следовательно, в разных количествах. Один из энантиомерных продуктов будет преобладать, то есть реакция станет **энантиоселективной**.

Примером энантиоселективной реакции служит восстановление кетона комплексными гидридами алюминия, в которых одним из лигандов является 1,1'-бинафтол. Молекуле 1,1'-бинафтола свойственна осевая хиральность, аналогичная хиральности алленов и дифеновых кислот (см. главу I, раздел 3). Этот *бис*-фенол существует в виде двух энантиомеров (рис. 110). Стереоизомеры в данном случае не могут превращаться друг в друга, поскольку полному повороту нафталиновых фрагментов вокруг связи C(1')-C(1) мешают атомы водорода, показанные на рис. 110. Энантиомеры 1,1'-бинафтола имеют соответственно *R*- и *S*-конфигурацию, которая присваивается так же, как и в случае алленов (см. главу I, раздел 5).

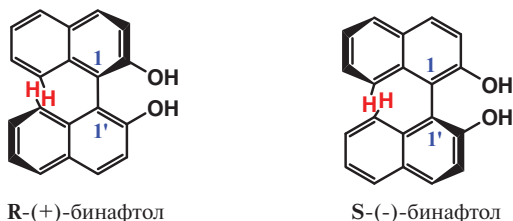


Рис. 110. R- и S-бинафтолы. Атомы водорода, препятствующие полному повороту нафталиновых колец вокруг связи C(1')-C(1), выделены красным цветом

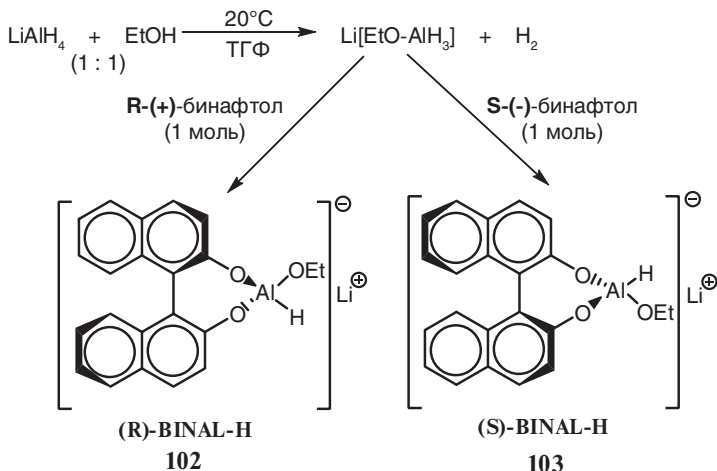


Рис. 111. Хиральные алюмогидридные восстановители

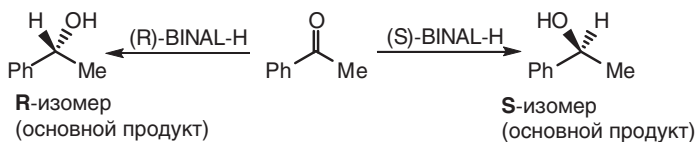
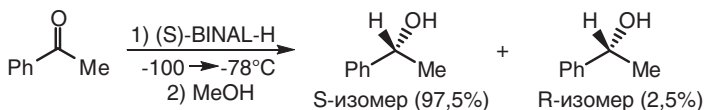


Рис. 112. Энантиоселективное восстановление ацетофенона

Исходя из (R)- и (S)-изомера 1,1'-бинафтола и этокси-алюмогидрида лития получены хиральные комплексные гидриды алюминия **102** и **103** (рис. 111), которые называются (R)-BINAL-H и (S)-BINAL-H соответственно [43].

Восстановление кетонов этими комплексными гидридами происходит энантиоселективно, причем конфигурация образующегося спирта зависит от того, какую конфигурацию (R или S) имеет хиральный восстановитель (рис. 112).

На рисунке показаны основные продукты реакций. На самом же деле получают и другие стереоизомеры, однако в меньших количествах. Так, в результате реакции ацетофенона с (S)-BINAL-H получается смесь R- и S-изомеров с явным преобладанием S-изомера.



Сtereoхимический результат энантиоселективной реакции выражают величиной *энантиомерного избытка*, **ее** (от *enantiomeric excess*), который определяется следующим образом:

$$\text{ее} = \frac{M - m}{M + m} \cdot 100\%, \text{ где } \begin{cases} M - \text{масса основного продукта} \\ m - \text{масса минорного продукта} \end{cases}$$

В обсуждаемом случае энантиоселективного восстановления ацетофенона:

$$\text{ее} = \frac{97,5 - 2,5}{97,5 + 2,5} \cdot 100\% = 95\%.$$

Объяснить образование того или иного стереоизомера в данном случае можно на основании модели Циммермана–Трэкслера [44]²⁶. Эта модель является *мнемонической* (от *греч.* μνημονικόν – искусство запоминания) и не претендует на отражение реального переходного состояния. Тем не менее, модель обладает предсказательной силой и широко используется в настоящее время для объяснения stereoхимического результата реакций. В основе модели лежит предположение о том, что переходное состояние реакций, подобных рассматриваемой, является шестичленным и представляет собой псевдоциклогексан в конформации кресла.

В переходном состоянии реакции BINAL-H с кетоном R₂C = O гидридный атом H находится между атомом алюминия и атомом углерода карбонильной группы. Ион Li⁺ замыкает цикл, координируясь с атомом кислорода группы C = O и атомом кислорода этоксигруппы (рис. 113).

В комплексах алюминия (R)- и (S)-BINAL-H «носителем» хиральности является бинафтольный лиганд. Атом алюминия в них не является стереогенным центром.

²⁶ Фамилия Zimmerman происходит от немецкого слова *Zimmermann* (циммерманн) – плотник. В англоязычных странах букве «z» соответствует звук «з», и эта фамилия произносится там «Зиммерман». Однако в русском языке есть звук, соответствующий немецкой букве «z», то есть «ц». Поэтому в русскоязычном варианте правильно произносить фамилию автора данной модели «Циммерман», тем более что существует достаточно много примеров известных людей, проживающих в США, фамилии которых мы произносим именно так. Второй автор модели, Марджори Трэкслер – женщина. В соответствии с нормами русского языка, ее фамилия не склоняется.

Так, в аналогичном комплексе (R)-бинафтола **104**, не содержащем этокси-группы, атомы водорода, связанные с атомом алюминия, гомотопны (рис. 114).

На рис. 114 показано, что гидридные атомы переводятся друг в друга действием простой поворотной оси C_2 . Поэтому безразлично, какой из этих атомов мы заместим на группу C_2H_5O . В любом случае получится одно и то же (рис. 115).

Условимся схематически изображать фрагменты бинафтола так, как это показано на рис. 116 внизу.

Изобразим переходное состояние реакции (S)-BINAL-H с кетоном $R_2C=O$, основываясь на модели Циммермана-Трэкслера. Для модельного псевдоциклогексана можно представить две кресловидные конформации: **105** и **106** (рис. 117).

В конформации **106** этильная группа и фрагмент бинафтила сближены, что хорошо видно на модели. Поэтому

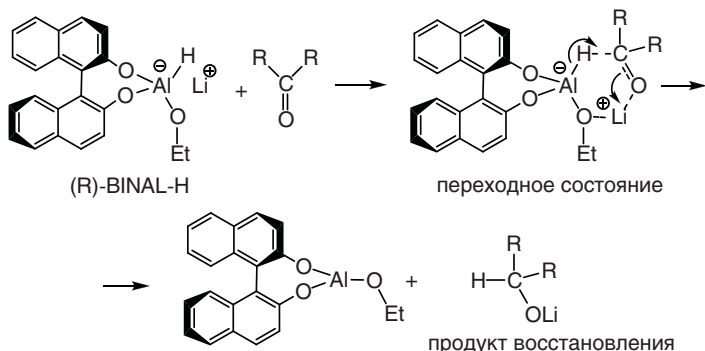


Рис. 113. Восстановление кетона через циклическое переходное состояние

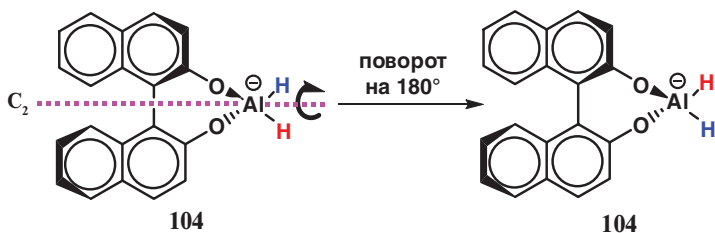


Рис. 114. Гомотопные атомы водорода в комплексе гидрида алюминия с (R)-бинафтолом. При повороте вокруг оси C_2 бинафтольный фрагмент совпадает сам с собой, а атомы водорода, отмеченные красным и синим цветом, переводятся друг в друга

конформация **106** оказывается пространственно напряженной. Конформация **105** свободна от этого напряжения, поэтому при анализе переходного состояния реакции будем рассматривать только «кресло» **105**.

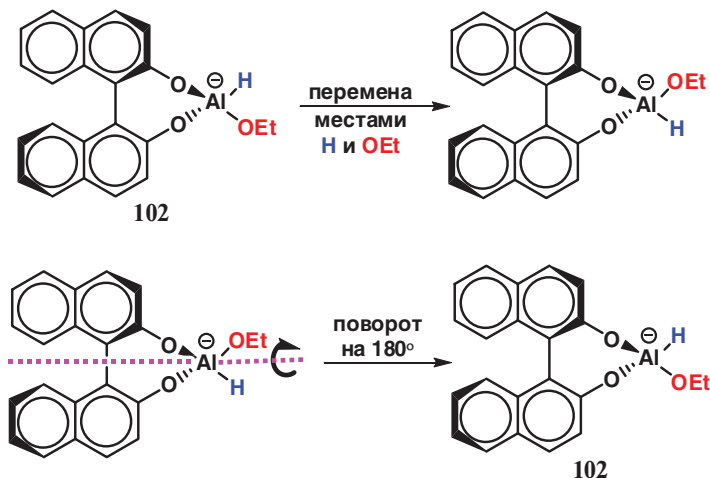


Рис. 115. Атом алюминия в (R)-BINAL-H (**80**) не является асимметрическим атомом: перестановка местами группы EtO и атома водорода не изменяет молекулу

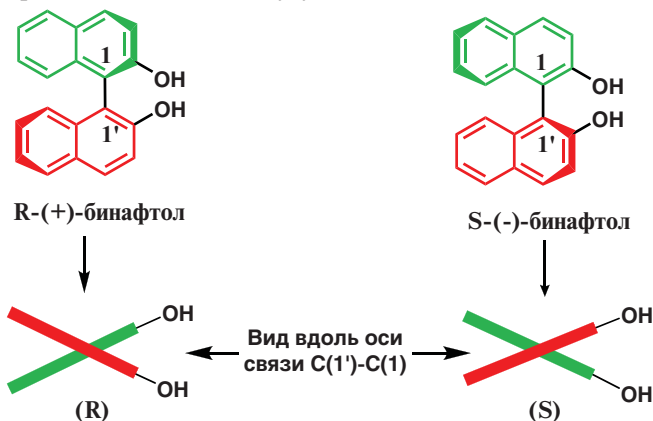


Рис. 116. Схематическое изображение R- и S-изомеров бинафтола. Внизу — вид молекул вдоль оси связи между атомами углерода C(1') и C(1). Ближайший к наблюдателю фрагмент нафталина изображен в виде прямоугольника красного цвета, удаленный от наблюдателя — в виде прямоугольника зеленого цвета

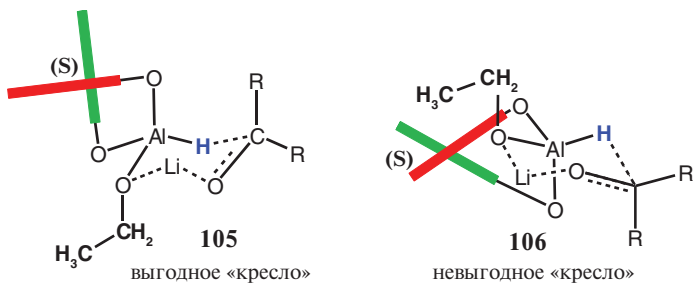


Рис. 117. Модели переходного состояния в реакции (S)-BINAL-H с кетоном $R_2C=O$: две кресловидные конформации. Гидридный атом водорода выделен синим цветом.

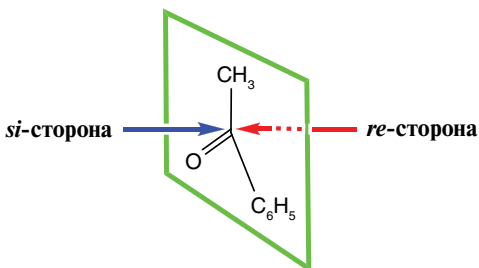


Рис. 118. Энантиотопные стороны молекулярной плоскости ацетофенона

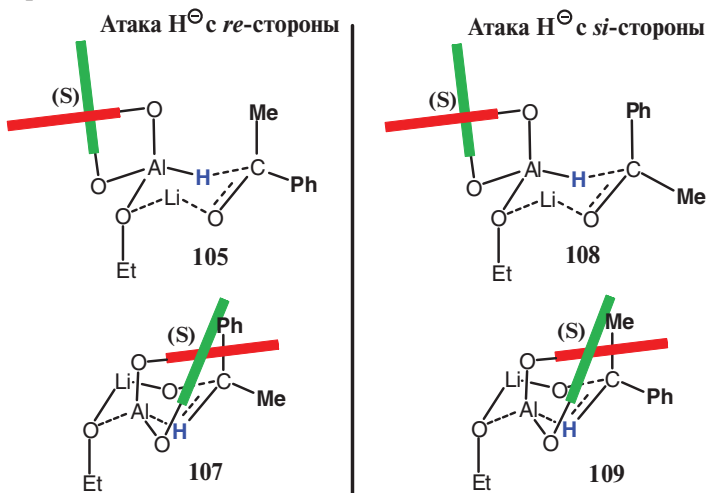


Рис. 119. Возможные переходные состояния реакции (S)-BINAL-H с ацетофеноном

На рис. 117 показано переходное состояние для симметричного кетона $R_2C=O$, стороны молекулярной плоскости которого гомотопны. Атака гидридом с обеих сторон приводит к одному и тому же ахиральному спирту. Если же ввести в реакцию с (S)-BINAL-Н кетон с энантиотопными сторонами молекулярной плоскости, например ацетофенон, образующийся вторичный спирт будет хиральным. Обозначение энантиотопных сторон молекулярной плоскости ацетофенона приведено на рис. 118.

Для определения конфигурации продукта восстановления (вторичного спирта) следует проанализировать четыре возможных случая расположения реагентов: **105**, **107–109** (рис. 119).

В переходных состояниях **105** и **107** гидрид атакует молекулу ацетофенона с *re*-стороны молекулярной плоскости, в переходных состояниях **108** и **109** — с *si*-стороны. Рис. 119 дает лишь приблизительное представление о геометрии переходных состояний. Гораздо точнее особенности каждо-

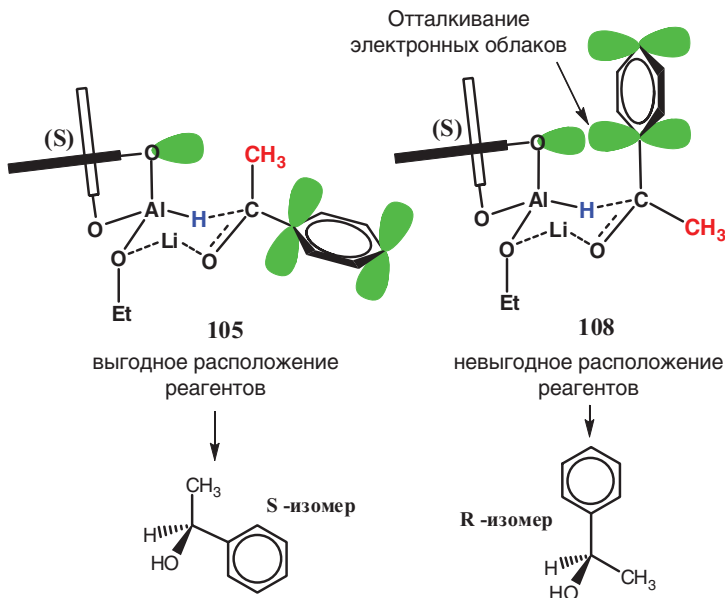


Рис. 120. Два варианта расположения молекулы ацетофенона в переходном состоянии реакции с (S)-BINAL-Н. Диастереомерные переходные состояния

го из приведенных случаев можно увидеть на моделях. Тем не менее основные черты переходных состояний этот рисунок все же передает. В переходных состояниях **107** и **109** нафталиновый фрагмент, изображенный на рисунке в виде прямоугольника красного цвета, расположен очень близко к аксиальной метильной или фенильной группе ацетофенона. Поэтому оба эти переходные состояния (**107** и **109**) невыгодны и их можно исключить из рассмотрения.

Теперь сравним переходные состояния **105** и **108**, для чего обратимся к рис. 120.

Как видно из рис. 120, расположение реагентов **108** невыгодно, поскольку оно приводит к значительному 1,3-диаксиальному взаимодействию за счет отталкивания неподеленной пары атома кислорода и π -электронной системы бензольного кольца. Поэтому реализуется переходное состояние **105**, приводящее к спирту S-конфигурации. Именно по этой причине энантиоселективность при восстановлении BINAL-H наблюдается для алкил-арилкетонов и не наблюдается в случае диалкилкетонов. Аналогичные рассуждения могут быть проведены для R-изомера BINAL-H, который приводит к спирту R-конфигурации.

Итак,

|| в энантиоселективной реакции преимущественно образуется один из энантиомеров, то есть создается определенная *абсолютная* конфигурация.

Важно помнить, что к *энантиомерному избытку* приводит в конечном счете разница в ΔG^\ddagger для двух *диастереомерных* переходных состояний. В рассмотренном случае это переходные состояния **105** и **108**.

3. Диастереоселективность

Итак, в энантиоселективной реакции преимущественно создается определенная абсолютная конфигурация. Если субстрат ахирален, то для этого необходим либо хиральный реагент (как в случае, рассмотренном выше), либо хиральный катализатор. Иначе обстоит дело в случае диастереоселективных процессов. Для того чтобы реакция происходила диастереоселективно, хиральный реагент или катализатор

не нужны. Сам субстрат может быть как хиральным, так и ахиральным.

Рассмотрим понятие диастереоселективности на примерах реакций каталитического гидрирования, которые чаще всего происходят как *син*-присоединение к кратной связи углерод-углерод или углерод-гетероатом.

Гидрирование эфира дециндиовой кислоты **110** на палладиевом катализаторе²⁷ (рис. 121) приводит к эфиру *цис*-децендиовой кислоты **111** как основному продукту реакции [45].

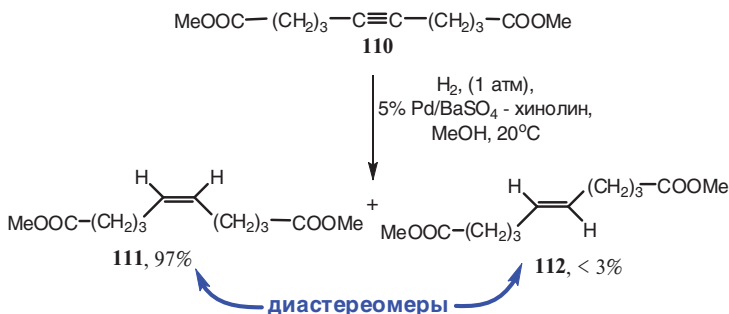


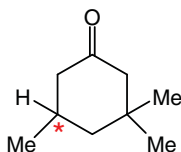
Рис. 121. Гидрирование алкина на отравленном катализаторе

Второй стереоизомер — *транс*-алкен **112** — в этой реакции практически не образуется. *Цис*- и *транс*-алкены по отношению друг к другу являются диастереомерами. Поскольку в продуктах преобладает один из диастереомеров, данная реакция является *диастереоселективной*. Диастереомеры отличаются *относительной конфигурацией*, поэтому справедливо следующее положение:

|| в диастереоселективной реакции преимущественно создается определенная *относительная* конфигурация.

Другой пример диастереоселективной реакции — гидрирование 3,3,5-триметилциклогексанона:

²⁷ В данной работе использована добавка небольшого количества хинолина к палладию, нанесенному на сульфат бария, для «отравления» катализатора. Этот катализатор отличен от катализатора Линдлара и, как утверждают авторы, более эффективен по сравнению с последним.



В молекуле этого соединения присутствует асимметрический атом углерода, что предполагает наличие двух энантиомеров. Для гидрирования был использован рацемат [46], содержащий равные количества R- и S-изомеров (рис. 122).

Основная конформация молекул этих производных циклогексана кресловидная, причем для каждого энантиомера существуют две такие конформации (рис. 123).

В конформациях **115** и **116** две метильные группы, находящиеся в 1,3-положениях по отношению друг к другу, занимают аксиальную позицию, и эти группы оказываются пространственно сближенными. В результате возникает отталкивание электронов двух аксиальных групп, которое называют 1,3-диаксиальным взаимодействием. Это взаимодействие приводит к тому, что конформации **115** и **116**

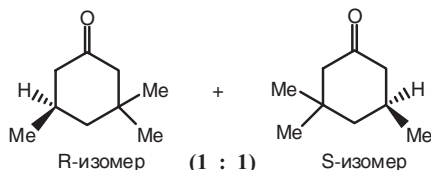


Рис. 122. Компоненты рацемата 3,3,5-триметилциклогексанона

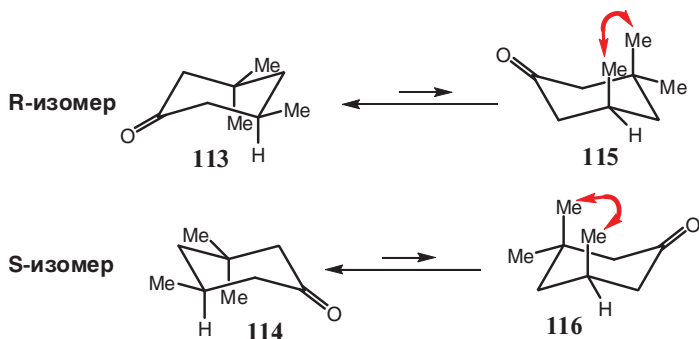


Рис. 123. Кресловидные конформации стереоизомеров 3,3,5-триметилциклогексанона. Красными стрелками показано 1,3-диаксиальное взаимодействие

оказываются невыгодными. Поэтому основными конформерами 3,3,5-триметилциклогексанона являются **113** и **114**. Пространственную направленность процесса гидрирования определяют в первую очередь именно эти конформеры.

Рассмотрим процесс гидрирования R-изомера (**113**). Для восстановления кетона важно, чтобы карбонильная группа оказалась вблизи катализатора. Для соединения **113** это возможно в двух случаях: вся молекула направлена к катализатору либо своей «верхней» стороной, либо «нижней» (рис. 124).

Подход молекулы **113** к катализатору «нижней» стороной затруднен из-за наличия аксиальной метильной группы. Поэтому водород присоединяется преимущественно с «верхней» стороны молекулы и основным продуктом реакции является спирт **117**. Его диастереомер **118** образуется в значительно меньшем количестве. Аналогично обстоит дело с S-изомером (**114**). Таким образом, в результате гидрирования рацемата 3,3,5-триметилциклогексанона образуется 4 продукта (рис. 125).

Из этого рисунка видно, что выделенные атомы водорода в изомерах **117** и **118** расположены по разные стороны шестичленного кольца, а в изомерах **119** и **120** — по одну сторону. Соответственно, изомеры **117** и **118** имеют *транс*-конфигурацию, а изомеры **119** и **120** — *цис*-конфигурацию. *транс*-Изомеры **117** и **118** являются энантиомерами по от-

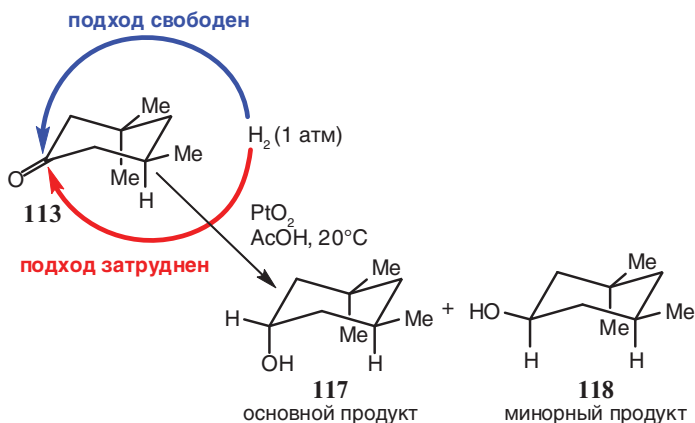


Рис. 124. Продукты гидрирования R-изомера 3,3,5-триметилциклогексанона

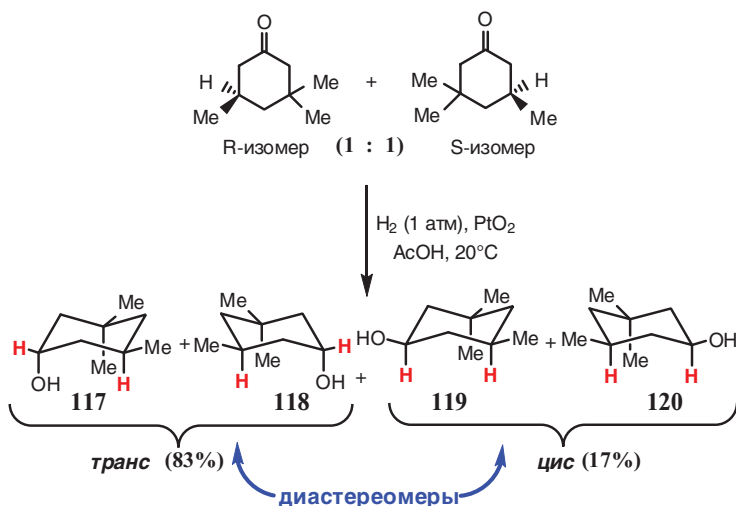


Рис. 125. Гидрирование рацемического 3,3,5-триметилциклогексанола [46]

ношению друг к другу. То же справедливо для *цис*-изомеров **119** и **120**. В то же время соединения **117** и **118** являются диастереомерами по отношению к соединениям **119** и **120**. Таким образом, описанная реакция гидрирования происходит диастереоселективно и преимущественно приводит к созданию *транс*-конфигурации. Иными словами, в данной реакции преимущественно создается определенная *относительная конфигурация*.

Аналогично энантиоселективности диастереоселективность процесса характеризуется величиной *диастереомерного избытка*, *de* (от *англ.* diastereomeric excess), который определяется следующим образом:

$$de = \frac{M - m}{M + m} \cdot 100\%, \text{ где}$$

M — количество основного компонента;

m — количество минорного компонента.

В рассмотренном случае гидрирования замещенного циклогексанола диастереомерный избыток равен 66%:

$$de = \frac{83 - 17}{83 + 17} \cdot 100\% = 66\%.$$

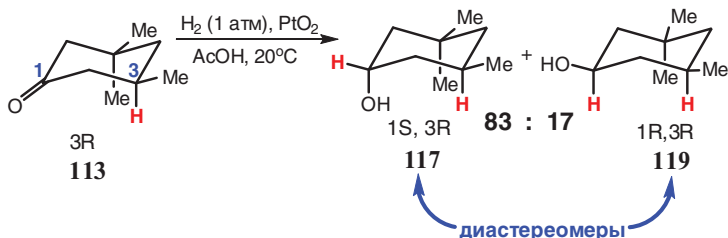


Рис. 126. Гидрирование (R)-3,3,5-триметилциклогексанона

Предположим теперь, что мы исходили не из рацемата 3,3,5-триметилциклогексанона, а из индивидуального энантиомера, например R-изомера **113**. В этом случае мы получили бы результат, представленный на рис. 126.

В этом случае основным продуктом (83%) будет изомер **117** с определенной, S-конфигурацией нового хирального центра. Тем не менее рассмотренное превращение не является энантиоселективным, это все же диастереоселективный процесс. Дело в том, что селективность в данной реакции проявляется в том, что создается *определенная относительная конфигурация*: **117** и **119** — это диастереомеры (цис- и транс-изомеры). То, что преимущественно образуется продукт с S-конфигурацией атома C(1), вызвано присутствием в молекуле хирального центра с определенной абсолютной конфигурацией (3R). Нетрудно проверить, что если бы мы гидрировали 3S-изомер (**114**, см. выше), атом C(1) в продукте имел бы R-конфигурацию (**118**).

В случае восстановления ацетофенона, который рассмотрен в п. 2 данной главы, из *ахирального* субстрата преимущественно создается соединение с определенной абсолютной конфигурацией. Аналогично обстоит дело в таких процессах, как энантиоселективное эпоксицирование и дигидроксилирование по Шарплессу, в результате которых из ахирального субстрата получают продукты, в которых вновь возникшие стереогенные центры имеют определенную абсолютную конфигурацию.

Образно говоря, энантиоселективная реакция делает выбор между двумя энантиомерами. Диастереоселективная реакция делает выбор между двумя диастереомерами либо между двумя диастереомерными парами энантиомеров.

4. Методы разделения энантиомеров

Природные вещества, молекулы которых хиральны, являются индивидуальными энантиомерами. Если же хиральный центр возникает в процессе химической реакции, проводимой в колбе или промышленном реакторе, чаще всего получается рацемат, содержащий равные количества двух энантиомеров. При этом возникает проблема разделения энантиомеров в целях получения каждого из них в индивидуальном состоянии. Для этого используют специальные приемы, называемые *методами расщепления рацематов*. Проблема разделения энантиомеров существует также для стереоселективных процессов, поскольку эти процессы приводят к преобладанию какого-то стереоизомера, но не к исключительному его образованию. Ниже перечислены основные методы, используемые для разделения энантиомеров.

Метод Пастера

Л. Пастер в 1848 г. обнаружил, что из водных растворов натриево-аммонийной соли виноградной кислоты (рацемат (+)- и (-)-винных кислот) при определенных условиях образуются *энантиоморфные* кристаллы, то есть кристаллы двух типов, отличающиеся друг от друга как предмет и его зеркальное отображение²⁸. Пастер разделил эти кристаллы с помощью микроскопа и пинцета и получил в индивидуальном состоянии соли (+)-винной кислоты и (-)-винной кислоты. Такой метод расщепления рацематов, основанный на самопроизвольной кристаллизации энантиомеров в виде энантиоморфных кристаллов, получил название «метод Пастера». Однако этот метод удается применить далеко не всегда. В настоящее время известно около 300 пар энантиомеров, способных к такой спонтанной кристаллизации энантиомеров в виде кристаллов разной формы. Кроме того, метод Пастера весьма трудоемок.

²⁸ Для того чтобы кристаллы были энантиоморфными, вовсе не обязательно, чтобы они были построены из хиральных молекул. Для этого нужно, чтобы хиральной была элементарная ячейка кристалла, то есть чтобы она не содержала плоскости или центра симметрии. Энантиоморфные кристаллы образуют, например, такие соединения, как бертолетова соль, перекись водорода, диоксид кремния (кварц).

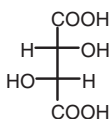
Кристаллизация путем внесения «затравки».

В ряде случаев удастся разделить энантиомеры кристаллизацией из раствора рацемата. Для этого в пересыщенный раствор рацемата вносят «затравку» — небольшую порцию кристаллов одного из энантиомеров. При этом происходит кристаллизация именно этого энантиомера. После отделения осадка в раствор вносят небольшую «затравку» второго энантиомера, вызывающую кристаллизацию второго изомера. Таким путем в промышленности разделяют рацемат глутаминовой кислоты. Однако и этот метод не универсален. Поэтому были разработаны другие методы, позволяющие разделять энантиомеры.

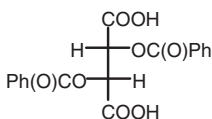
Расщепление через диастереомерные соли

Этот способ требует наличия энантиомерно чистого «расщепляющего реагента». Метод используется для расщепления рацематов аминов и карбоновых кислот. В случае аминов расщепляющим агентом являются энантиомерно чистые кислоты, а в случае кислот — энантиомерно чистые амины.

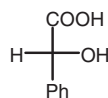
В качестве расщепляющих агентов кислотной природы часто используются следующие соединения:



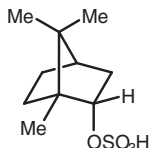
(+)—винная кислота



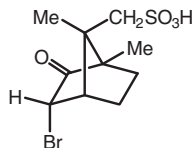
(—)-дibenзоилвинная кислота



(—)-миндальная кислота

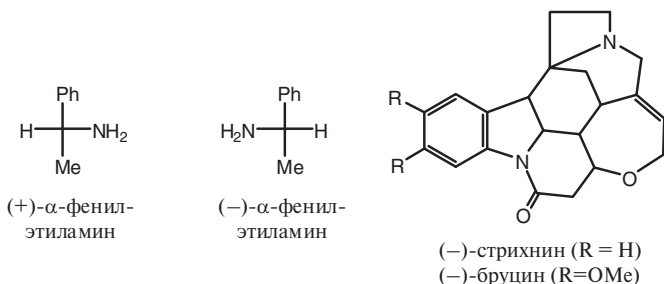


(—)-борнилсульфат



(+)—α-бромкамфора-п-сульфо-кислота

В качестве оснований при расщеплении рацематов довольно часто применяют следующие амины:



Принципы метода расщепления рацематов рассмотрим на примере расщепления рацемата α -фенилэтиламина, который легко синтезировать [47] с помощью реакции Лейкарта (рис. 127).

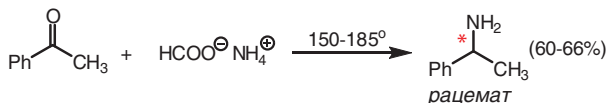


Рис. 127. Синтез (\pm)- α -фенилэтиламина

В качестве расщепляющего агента в данном случае используют природную (+)-винную кислоту [48]. Входящие в состав рацемата (+)-амин и (-)-амин — энантиомеры. Все их обычные физические свойства, в том числе и растворимость, идентичны. При добавлении L-(+)-винной кислоты к раствору рацемата в метаноле образуются две соли: **121** и **122** (рис. 128).

Тартраты²⁹ **121** и **122** уже не являются энантиомерами. Так, энантиомером соли **121** была бы соль S-амин и D-(-)-винной кислоты **123** (рис. 129).

Как видно из рис. 129, при отражении в зеркале тартрата **121** изменяется как конфигурация амина, так и конфигурация винной кислоты. В нашем случае (рис. 128) это не так: один фрагмент солей — амин — изменяет свою конфигурацию при переходе от соли **121** к соли **122**, а второй фрагмент — L-(+)-винная кислота — остается неизменным. Тартраты **121** и **122** — пространственные изомеры, но они не относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение. Поэтому соли **121** и **122** являются диастереомерами. Они отличаются друг от друга обычными физическими

²⁹ Тартрат — соль винной кислоты.

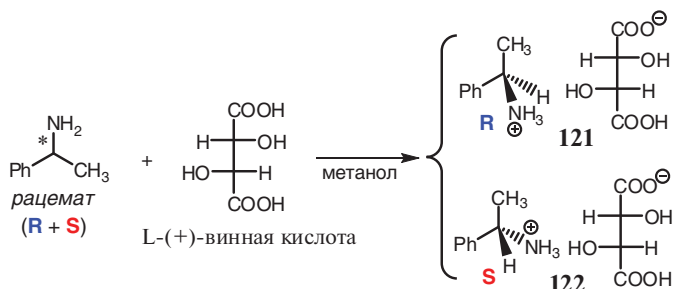


Рис. 128. Образование диастереомерных солей с L-(+)-винной кислотой

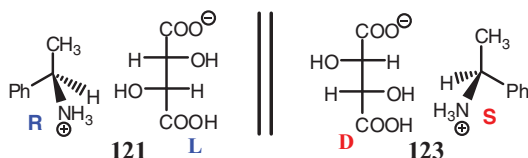


Рис. 129. Энантиомерные соли

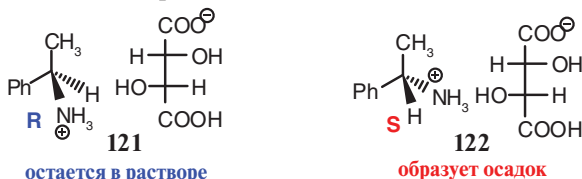
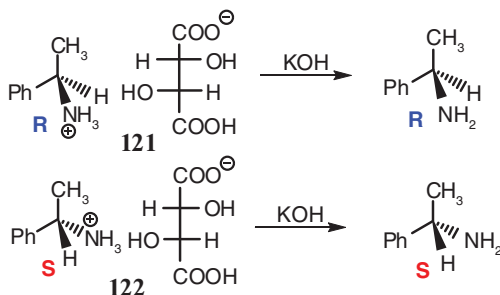


Рис. 130. Диастереомерные соли

свойствами, в частности растворимостью. Так, тартрат **122** плохо растворим в метаноле и образует осадок, а тартрат **121** хорошо растворим в метаноле (рис. 130).

На разной растворимости диастереомерных солей и основано разделение R- и S-изомеров α -фенилэтиламина. Энантиомерные амины получаются из тартратов действием щелочи:



Полученные таким путем энантиомерно чистые амины можно затем использовать для расщепления рацематов кислот.

Биохимический метод

Этот метод основан на высокой избирательности работы ферментов. Ферменты, имеющиеся в живых организмах, способны катализировать превращения стереоизомера с одной, вполне определенной конфигурацией хирального центра. Рассмотрим использование этого метода для разделения рацемата аминокислоты метионина.

Вначале на рацемат действуют ацилирующим агентом (вводят ацетильную группу). При этом получают рацемат, состоящий из N-ацетильных производных (+)- и (-)-метионина (рис. 131). Затем ацетильные производные подвергают ферментативному гидролизу в присутствии фермента ацилазы. Производное (+)-метионина гидролизуется в 1000 раз медленнее, чем производное (-)-метионина.

Таким путем рацемат метионина превращается в смесь N-ацетильного производного (+)-метионина и свободного (-)-метионина. Эту смесь несложно разделить. Так, свободный метионин растворяется в воде и в разбавленных кис-

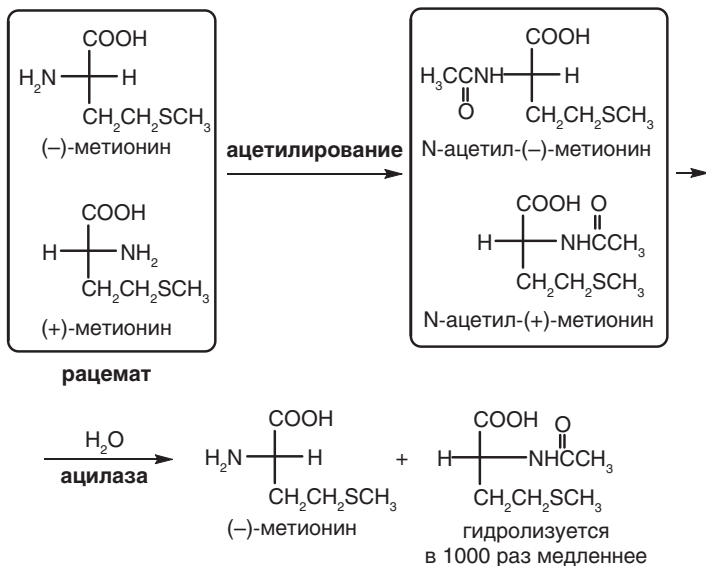


Рис. 131. Расщепление рацемата метионина

лотах, в то время как N-ацетильное производное не растворяется.

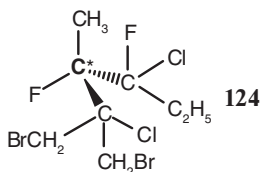
Помимо приведенных здесь методов разделения энантиомеров, в настоящее время в арсенале химиков имеются и другие, в частности хроматография на колонке с хиральным носителем. Об этих методах можно прочитать в специальной литературе.

Приложение.

R,S-номенклатура: случаи сложных заместителей

Рассмотрим правила определения старшинства сложных заместителей в R,S-номенклатуре на нескольких примерах. При этом используем те же обозначения, которые приняты в основном тексте, а именно: старшинство убывает в последовательности $a > b > c > d$, то есть заместитель «a» — самый старший, а заместитель «d» — самый младший.

Пример 1



Определим порядок старшинства заместителей при асимметрическом атоме, отмеченном звездочкой. Ясно, что самым старшим заместителем является фтор (заместитель «a»), а самым младшим — группа CH_3 (заместитель «d»). Для выбора между оставшимися двумя заместителями обратимся ко второму слою атомов (рис. 132).

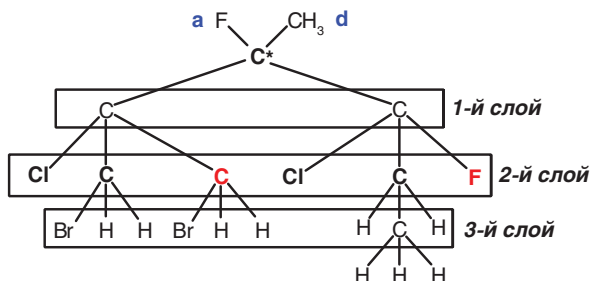
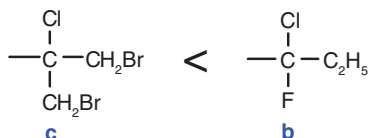


Рис. 132. Слои атомов в соединении 124. Атомы, определяющие старшинство заместителей, выделены красным цветом

В двух тройках второго слоя старшие атомы (Cl) одинаковы. Поэтому сравниваем *следующие по старшинству атомы в тройках того же слоя*. Атом F старше атома C, поэтому и весь правый заместитель (рис. 132) старше левого:



Теперь можно присвоить конфигурацию рассматриваемому центру хиральности, направив самый младший заместитель (**d**) от наблюдателя (рис. 133).

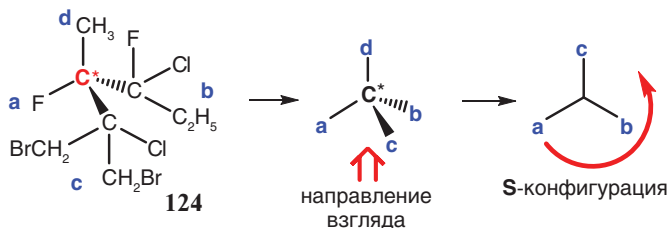
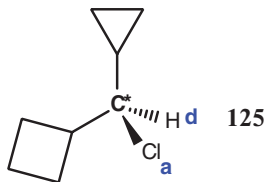


Рис. 133. Определение конфигурации центра хиральности в соединении **124**

В данном примере выбор порядка старшинства двух сложных заместителей сделан при рассмотрении второго слоя атомов. Если бы мы рассмотрели третий слой, то преимущество получил бы другой заместитель (Br старше C). Однако мы *не достигаем* этого пункта в наших сравнениях, так как можем сделать выбор уже на основании *первого встретившегося нам различия*.

Пример 2

Этот пример иллюстрирует определение порядка старшинства в случае двух алициклических заместителей.



Очевидно, что в соединении **125** самым старшим заместителем является хлор (**a**), самым младшим — водород (**d**). Рассмотрим циклопропильную и циклобутильную группы, выделив слои атомов (рис. 134).

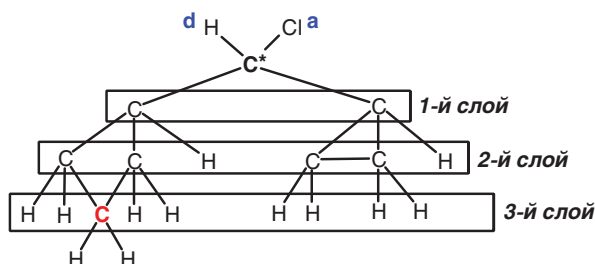
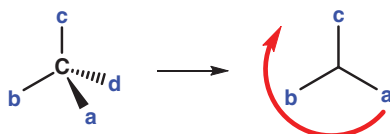


Рис. 134. Слои атомов в соединении **125**. Атом, определяющий старшинство заместителей, выделен красным цветом

В первом и втором слоях у обоих заместителей набор атомов одинаков. В третьем же слое циклобутильная группа имеет атом С, а циклопропильная — только атомы Н. Следовательно, циклобутильный заместитель старше:

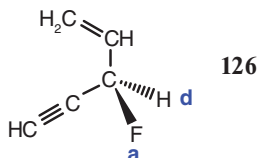


Соединению **125** следует присвоить R-конфигурацию:



Следующий пример иллюстрирует определение порядка старшинства в том случае, если в заместителе имеются атомы, связанные кратными связями (двойными или тройными).

Пример 3



В соединении **126** самый старший заместитель при асимметрическом атоме — F (атом **a**), самый младший — H (атом **d**). Для того чтобы сделать выбор между винильным и этинильным заместителями, кратные связи «раскроем» так, чтобы все атомы были связаны только ординарными связями:

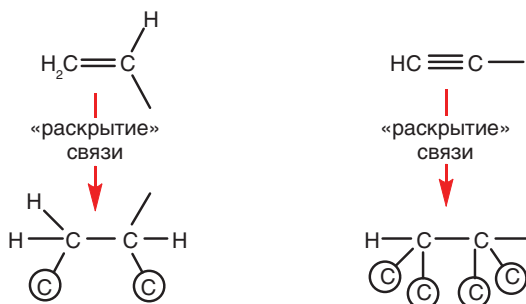


Рис. 135. «Раскрытие» кратных связей. Дубликаты атомов выделены кружками

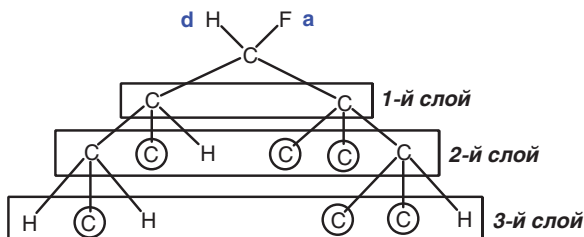


Рис. 136. Слои атомов в соединении 126

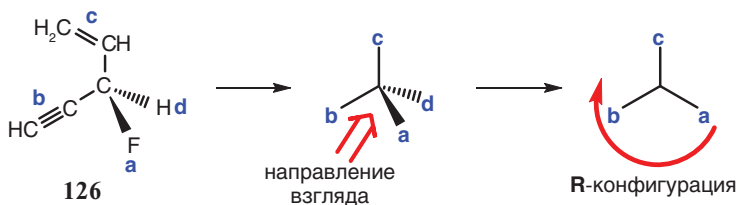


Рис. 137. Определение конфигурации соединения 126

ми. На концах этих «раскрытых» связей поместим дубликаты тех атомов, к которым данные связи были направлены до их «раскрытия». В приведенной на рис. 135 схеме дубликаты атомов выделены кружками.

Теперь сравним эти два заместителя аналогично тому, как это было сделано в предыдущих примерах (рис. 136).

Различие во втором слое (слева два атома С, а справа — три атома С) позволяет заключить, что этинильный заместитель старше винильного, и определить конфигурацию стереоцентра (рис. 137).

Здесь необходимо сделать два замечания.

- 1) Дублируют сами себя только атомы, связанные кратной связью. Другие атомы, связанные с дублируемыми (в примере 4 — атомы водорода), не дублируются.
- 2) Если в процедуре сравнения участвуют атомы, входящие в состав ароматического кольца, то такое кольцо рассматривается как структура Кекуле и «раскрытие» двойных связей в кольце производят в соответствии с описанной выше процедурой. При этом несущественно, какую из двух структур Кекуле использовать, поскольку «раскрытие» связей в обоих случаях приводит к одинаковому результату (рис. 138).

Из двух приведенных на рис. 138 заместителей старшим является *орто*-хлорфенильная группа (127), поскольку у нее различие в атомах проявляется уже в 3-м слое, а не в 4-м, как в случае *мета*-хлорфенильной группы (128). Следует помнить, что дубликаты атомов представляют собой «тупиковые» ветви, то есть не находят продолжения в последующих слоях атомов.

Существуют хиральные молекулы, в которых атом, являющийся центром хиральности, связан только с тремя различными заместителями. Эти молекулы имеют пира-

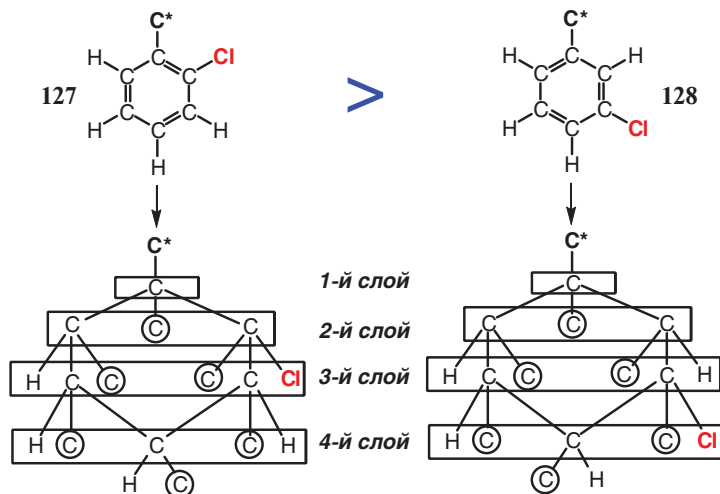


Рис. 138. Слои атомов, образующиеся при «раскрытии» двойных связей в структуре Кекуле. Дубликаты атомов выделены кружками

мидальную структуру, причем асимметрический атом не расположен внутри тетраэдра, а является одной из вершин пирамиды. К таким соединениям относятся хиральные сульфоксиды и третичные фосфины. Для определения конфигурации в этих случаях в качестве четвертого заместителя при центре хиральности рассматривают неподеленную пару электронов, приписывая ей нулевой атомный номер (самый младший «заместитель»).

Пример 4

Определение конфигурации хиральных сульфоксидов понятно из рис. 139.

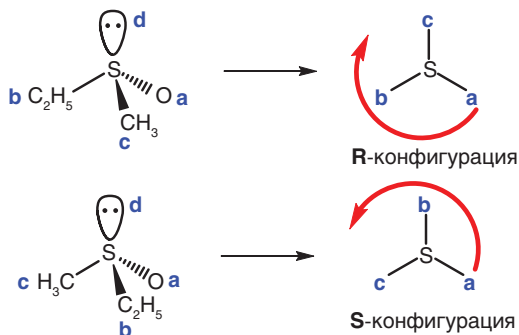
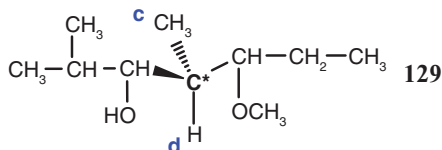


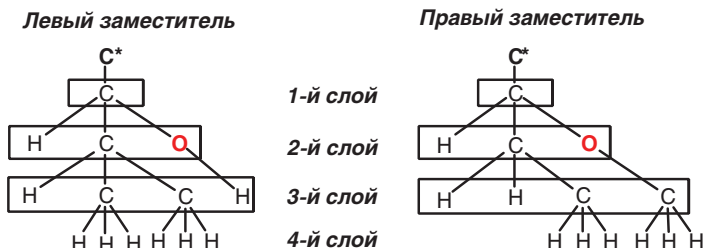
Рис. 139. Определение конфигурации хиральных сульфоксидов. Неподеленная пара электронов — самый младший «заместитель»

На практике встречаются и более сложные случаи выбора старшинства заместителей. Рассмотрим эти случаи.

Пример 5



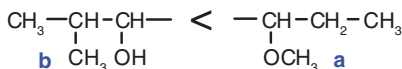
Очевидно, что в данном случае младшими заместителями при асимметрическом атоме углерода, отмеченном звездочкой, являются H (d) и CH_3 (c). Рассмотрим два оставшихся сложных заместителя, расположив их атомы по слоям:



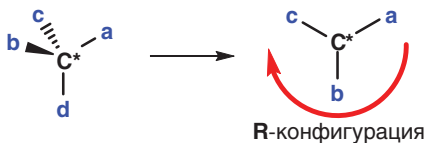
В данном примере в первом слое обоих заместителей имеется только один атом — С. Переход ко второму слою также не позволяет выявить различие, поскольку в обоих случаях имеется один и тот же набор атомов: О, С, Н. Однако эти атомы сами по себе имеют разное старшинство:



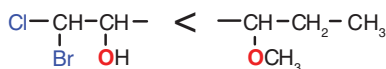
Поэтому далее рассматривают «старшие ветви» обоих заместителей, то есть *в третьем слое сравнивают в первую очередь атомы, связанные с самыми старшими атомами второго слоя*, в данном случае с атомами О. Поскольку в правом заместителе с атомом кислорода связан атом С, а в левом — атом Н, правый заместитель получает преимущество:



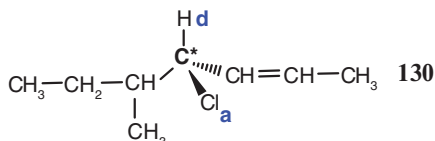
Центральному атому углерода в соединении **129** следует приписать R-конфигурацию:



Если бы атомы третьего слоя «старшей ветви» оказались одинаковыми, например оба С, то надо было бы сравнивать атомы того же третьего слоя, но уже в более «младшей ветви». Тогда преимущество получил бы левый заместитель. Однако мы не достигаем этого пункта в наших сравнениях, так как можем сделать выбор уже на основании различия атомов третьего слоя *в старшей ветви*. При этом неважно, что в четвертом слое младшей ветви могут оказаться атомы, которые гораздо старше атома кислорода, например:

Пример 6

Могут встретиться случаи, когда для выбора старшего заместителя необходимо «пройти» через кратную связь. В таких случаях прибегают к помощи так называемых *фантомных атомов*, имеющих нулевой атомный номер (то есть априорно самых младших) и валентность, равную 1.



В этом примере надо сделать выбор между левым и правым углеводородными заместителями. Рассмотрим эти заместители, предварительно «раскрыв» двойную связь C=C правого заместителя. При этом появятся дублированные атомы (на рис. 140 выделены кружками). К дублированным атомам присоединим *фантомные атомы* (на рис. 52 обозначены буквой «ф») так, чтобы довести валентность каждого атома углерода до 4:

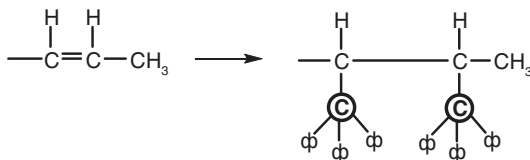
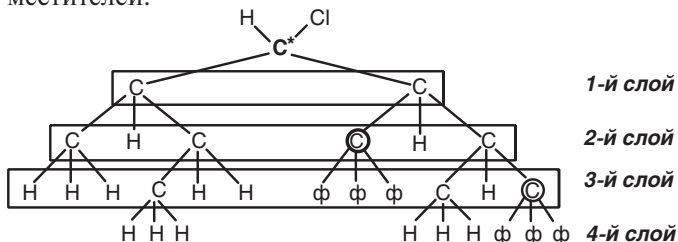
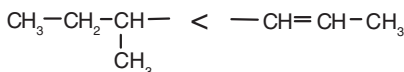


Рис. 140. Раскрытие связи C=C

Теперь можно провести сравнение левого и правого заместителей:



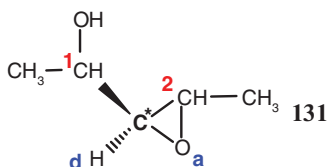
Различие в третьем слое атомов позволяет отдать предпочтение в старшинстве правому заместителю:



Следовательно, отмеченный звездочкой центр хиральности в соединении **130** имеет R-конфигурацию.

Иногда для решения вопроса о старшинстве заместителей приходится «раскрывать» цикл подобно тому, как производят «раскрытие» кратной связи.

Пример 7



В соединении **131** легко определить самый старший (O) и самый младший (H) заместители при атоме углерода, отмеченном звездочкой. Для того чтобы сделать выбор между заместителями 1 и 2 в этом соединении, следует «раскрыть» оксирановый цикл по связи $^2\text{C}-\text{O}$ в соответствии со схемой, приведенной на рис. 141.

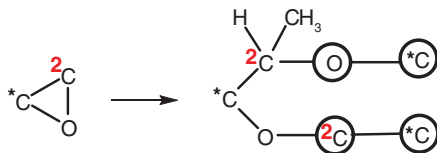
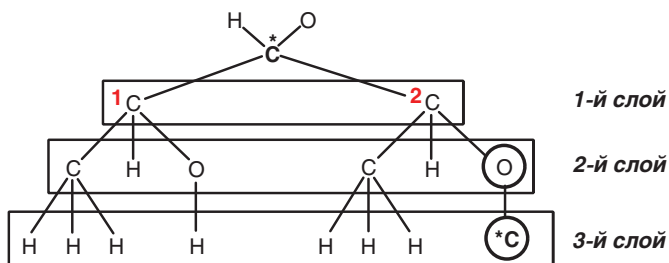
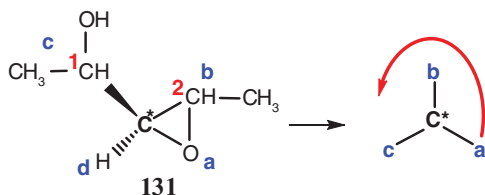


Рис. 141. Раскрытие оксиранового цикла. Дубликаты атомов выделены кружками

В этом случае, в отличие от «раскрытия» кратной связи, дублированные атомы уже не представляют собой тупиковые ветви, а находят продолжение в повторении атома углерода, отмеченного звездочкой. Иными словами, процедура раскрытия цикла заканчивается тогда, когда на концах обеих ветвей оказывается один и тот же атом (вернее, его дубликат). Теперь можно сравнить атомы ^1C и ^2C , рассмотрев соответствующие слои атомов в соединении **131**:

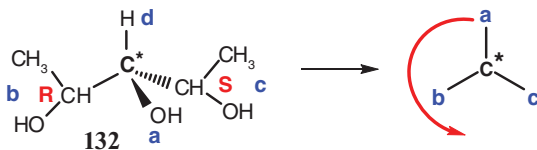


Различие в третьем слое атомов позволяет отдать предпочтение в старшинстве заместителю, в состав которого входит атом ^{13}C . Следовательно, рассматриваемый центр хиральности имеет S-конфигурацию:



В ряде случаев два заместителя при асимметрическом атоме структурно одинаковы, но различаются абсолютной конфигурацией хиральных центров. Тогда принимают, что *R*-конфигурация старше *S*-конфигурации.

Пример 8



Поскольку левый заместитель в данном соединении старше правого (*R*-конфигурация хирального центра), центральному атому (отмечен звездочкой) следует приписать *S*-конфигурацию. В молекуле соединения **132** присутствует плоскость симметрии, проходящая через центральный атом углерода и связанные с ним атомы Н и О, поэтому данное соединение ахирально. Тем не менее центральному атому углерода можно приписать определенную (*S*) конфигурацию. Такой атом называется *псевдоасимметрическим*.

Список литературы

1. Н. С. Зефирова. *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **1977**, т. 22, с. 261.
2. В. И. Соколов. «Введение в теоретическую стереохимию» // М., Наука, **1979**, с. 64.
3. *Compendium of Chemical Terminology. Gold Book*, IUPAC, 2014, version 2.3.3, p. 499.
4. G. A. Bootsma, J. C. Schoone, *Acta Cryst.*, 1967, v. 22, p. 522.
5. K. E. Howlett, *J. Chem. Soc.*, 1960, p. 1055.
6. Ссылка 3, p. 407.
7. Ссылка 3, p. 318.
8. G. P. Moss, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, v. 68, p. 318.
9. R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.*, **1966**, v. 78, p. 413.
10. V. Prelog, G. Helmehen, *Angew. Chem.*, **1982**, v. 94, p. 614.
11. Ссылка 3, p. 7.
12. О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. *Органическая химия*. — М., БИНОМ, 2004, т. 2, с. 12–15.
13. Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл. *Основы органической стереохимии*. — М., БИНОМ, 2007, с. 542–546.
14. Дж. Брюстер. Спиральная модель оптической активности. *Избранные проблемы стереохимии*. — М., Мир, **1970**, с. 217–283.
15. Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл. *Основы органической стереохимии*. — М., БИНОМ, 2007, с. 546–547.
16. У. Козман. *Введение в квантовую химию*. — М., Мир, **1960**, с. 468–482.
17. L. Rosenfeld, *Z. Phys.*, 1928, v. 52, p. 161.
18. М. В. Волькенштейн. *Молекулярная биофизика*. — М., Наука, 1975, с. 290–304.
19. В. М. Потапов. *Сtereохимия*. — М., Химия, 1988, с. 36.
20. J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature*, 1951, v. 168, p. 271.
21. Ссылка 3, p. 1280.
22. Ссылка 3, p. 1449.
23. H. Hope, U. de la Camp, *Nature*, 1969, v. 221, p. 54; S. Neidle, D. Rogers, *Nature*, 1970, v. 225, p. 376.
24. H. Hope, U. de la Camp, *Acta Cryst.*, 1972, v. A28, p. 201.
25. P. E. Ordóñez, K. K. Sharma, L. M. Bystrom, M. A. Alas, R. G. Enriquez, O. Malagón, D. E. Jones, M. L. Guzman, C. M. Compadre, *J. Nat. Prod.*, 2016, v. 79, p. 691.
26. J. Jernow, W. Tautz, P. Rosen, J. F. Blount, *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, p. 4210.
27. R. Kuhn, P. Klesse, *Chem. Ber.*, **1958**, v. 91, p. 1989.
28. Ссылка 3, p. 1451.

29. D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Org. Synth. Coll. Vol.* 7, 1990, p. 215.
30. J. H. Rolston, K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, v. 91, p. 1469.
31. D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carriera, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, v. 110, p. 3560.
32. D. Arigoni, E. L. Eliel, *Top. Stereochem.*, 1969, v. 4, p. 127.
33. A. R. Battersby, J. Straunton, *Tetrahedron*, 1974, v. 30, p. 1707.
34. Ссылка 3, p. 1185–1186.
35. K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, v. 88, p. 2771.
36. K. Mislow, M. Raban, *Topics Stereochem.*, 1967, v. 1, p. 1.
37. E. L. Eliel, *Elements of Syereochemistry*, Wiley, New York, 1969.
38. Ссылка 3, p. 686.
39. Ссылка 3, p. 502.
40. Ссылка 3, p. 1186.
41. Ссылка 3, p. 408.
42. V. Prelog, S. Helmhen, *Helv. Chim. Acta*, 1972, v. 55, p. 2581.
43. R. Noyori, T. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, v. 106, p. 6709.
44. H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, v. 79, p. 1920.
45. D. J. Cram, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, v. 78, p. 2518.
46. R. J. Wicker, *J. Chem. Soc.*, 1956, p. 2165.
47. А. Ингерсолл. *Синтезы органических препаратов*, сб. 2. — М., ИЛ, 1949, с. 523.
48. A. Ault, *Org. Synth. Coll. Vol.* 5, Wiley, 1973, p. 932.

Производство книг на заказ
Издательство «ТЕХНОСФЕРА»
125319, Москва, а/я 91
тел.: (495) 234-01-10
e-mail: knigi@technosphaera.ru

Реклама в книгах:

- модульная
- статьи

Подробная информация о книгах на сайте
<http://www.technosphaera.ru>

Дядченко Виктор Прохорович
Основные понятия стереохимии

Компьютерная верстка – А.В. Бурага
Корректор – Н.А. Шипиль
Дизайн книжных серий – С.Ю. Биричев
Дизайн – Н.И. Семячкина
Выпускающий редактор – О.Н. Кулешова
Ответственный за выпуск – С.А. Орлов

Подписано в печать 06.06.17
Формат 84х108/32. Печать офсетная.
Гарнитура Ньютон
Печ.л. 3,75. Доп. тираж 100 экз. Зак. №
Бумага офсет. №1, плотность 80 г/м² .

Издательство «ТЕХНОСФЕРА»
127473, г. Москва, ул. Краснопролетарская, д.16, стр.2

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного электронного оригинал-макета
в типографии АО «Т 8 Издательские Технологии»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д.42