

Лекция 6

Методы определения конфигурации, энантиомерного состава. Разделение стереоизомеров

Методы определения абсолютной конфигурации

1. Корреляция конфигурации химическим путём (Воль, Момбер, 1917 г.): превращение соединения с неизвестной конфигурацией в соединение с известной (глицеральдегид) конфигурацией или, наоборот, методами, не затрагивающими асимметрический центр:



Правило смещения (оптического сдвига) Фрейденберга: если два аналогично построенных диссимметричных соединения претерпевают одинаковые химические превращения, вызывающие сдвиг оптического вращения в одном и том же направлении, то оба соединения имеют одну и ту же конфигурацию. Такое вращение испытывает одинаковые изменения под действием растворителя, температуры или других факторов.

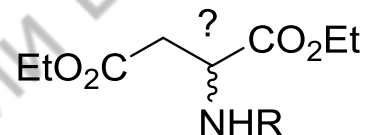
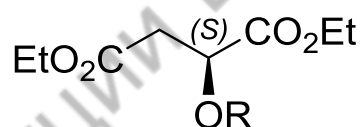
Правило оптической суперпозиции Вант-Гоффа: асимметрические атомы углерода вносят независимые вклады в общее молекулярное вращение, равное сумме этих вкладов.

Правило постоянства молекулярного вращения Чугаева: в гомологическом ряду величина молекулярного вращения примерно постоянна (эфир (-)-ментол и гомологичных карбоновых кислот имеют молекулярное вращение при 20 °C -146,3...-160,2).

Вицинальное правило Чугаева-Куна-Фрейденберга: знак оптического вращения определяется ближайшим окружением асимметрического центра. Заместители, находящиеся на значительном расстоянии, могут изменить величину, но не знак вращения.

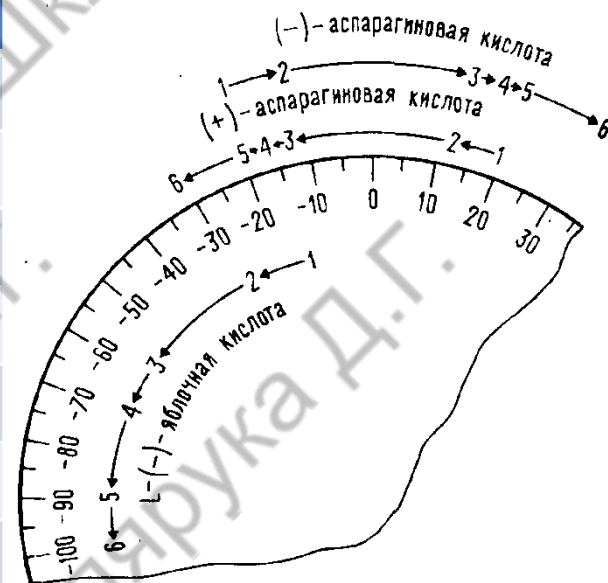
Методы определения абсолютной конфигурации

Фрейденберг, 1924 г.



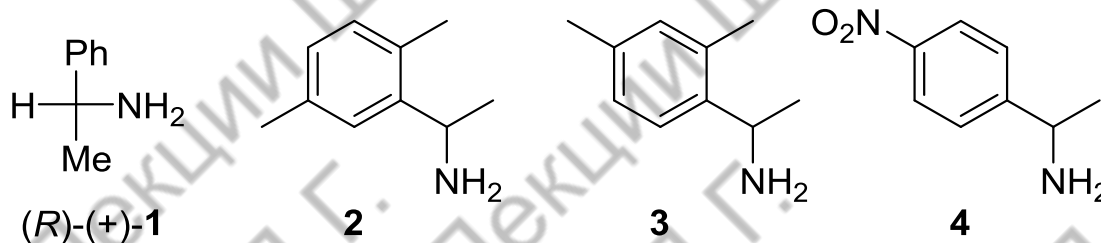
(S)-(-)-диэтилмалат (1) (?)-(+)-диэтиласпарагинат (2)
 (?) - (-)-диэтиласпарагинат (3)

№	R	[M] ₅₇₈ , град		
		1	2	3
1	PhCH=CHCO	-13	+20	-20
2	Bz	-28	+12	-12
3	HCO	-58	-13	+13
4	Ac	-68	-18	+18
5	n-C ₈ H ₁₇ CO	-70	-20	+20
6	EtSO ₂	-101	-31	+31



Методы определения абсолютной конфигурации

Лейте, 1932 г.

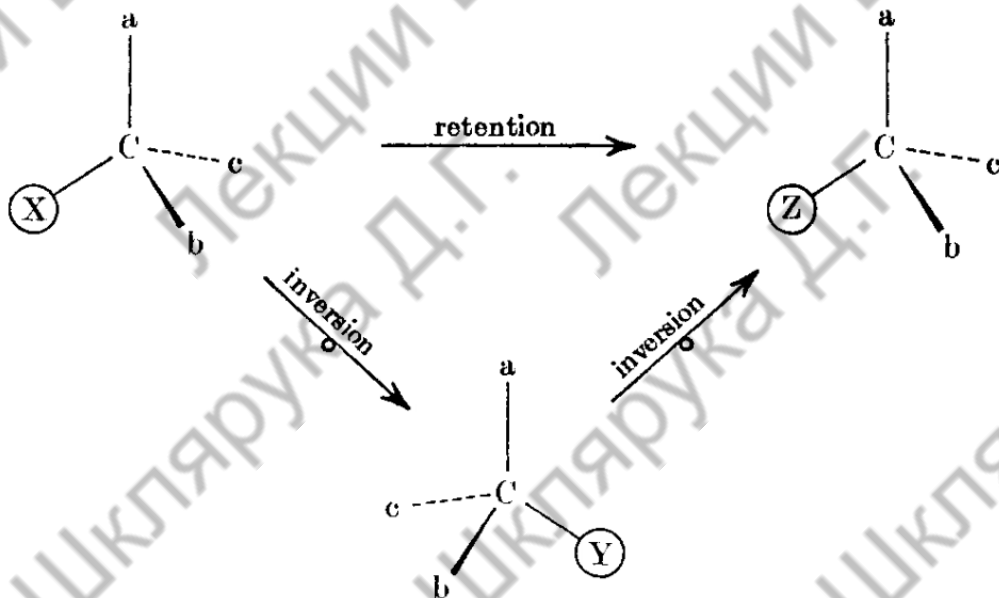
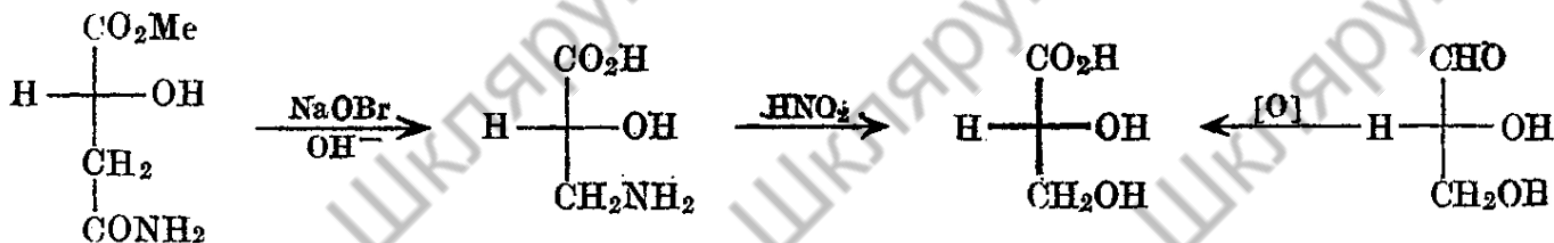
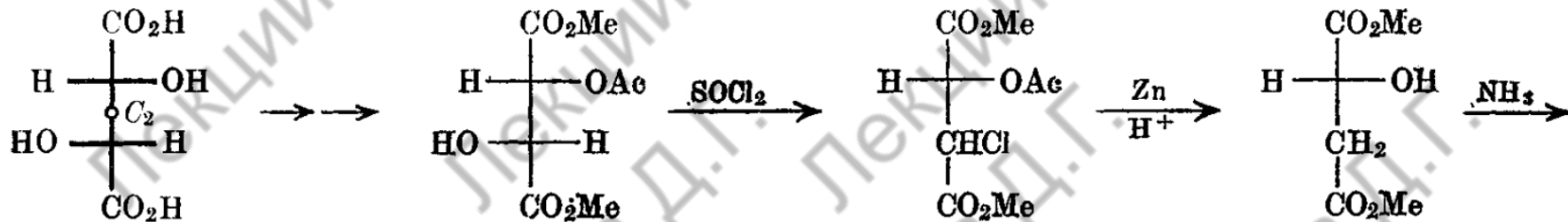


Растворитель	[α] _D , град			
	1	2	3	4
C ₆ H ₆	+39,9	+74,7	+37,7	+30,5
EtOH	-0,3	-1,6	-15,0	-15,8
MeOH	-8,4	-2,3	-17,9	-19,4
Me ₂ CO	-28,1	-28,6	-35,8	-41,0

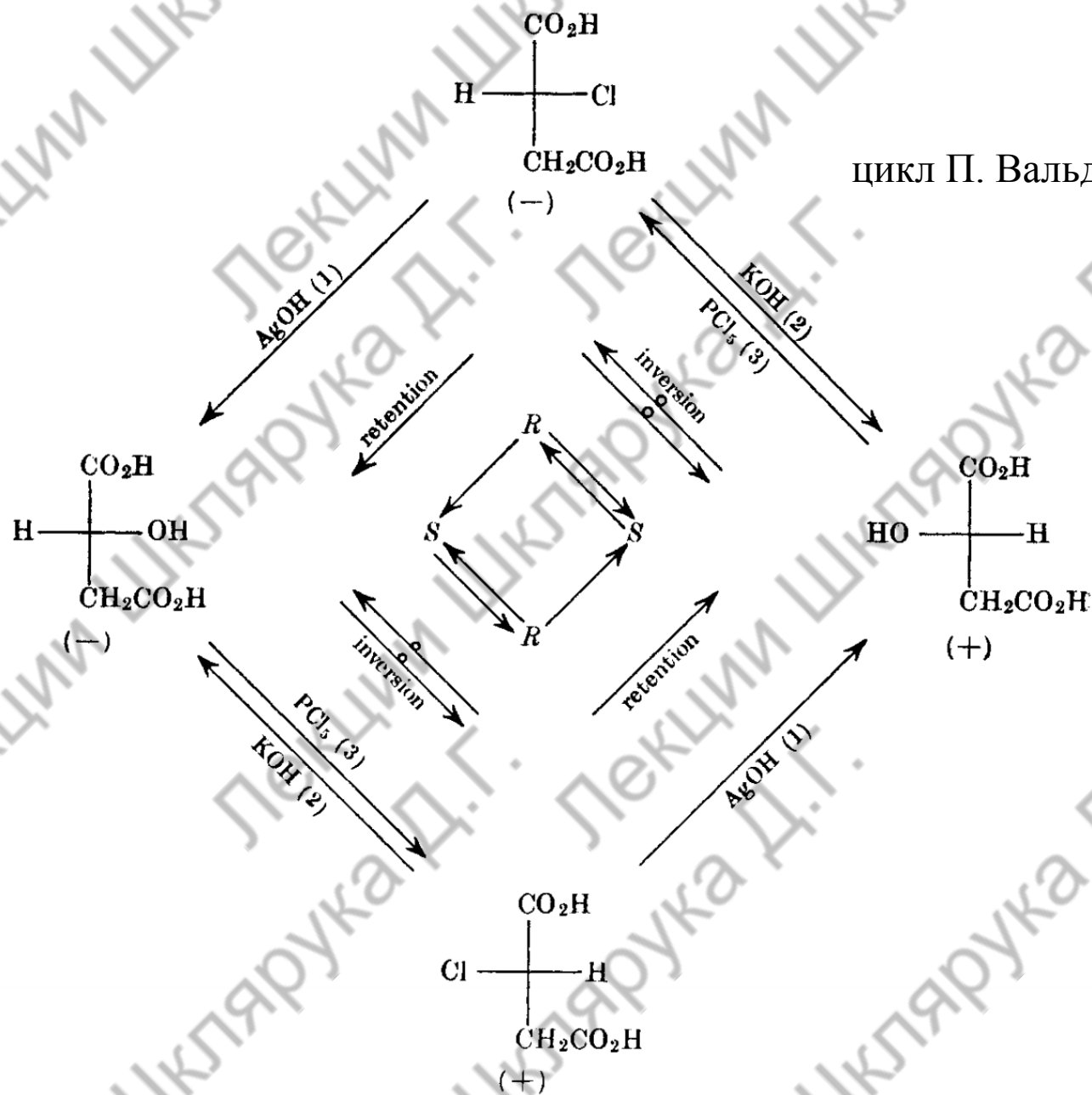
Все амины имеют одинаковую конфигурацию (R)-(+)-

Методы определения абсолютной конфигурации

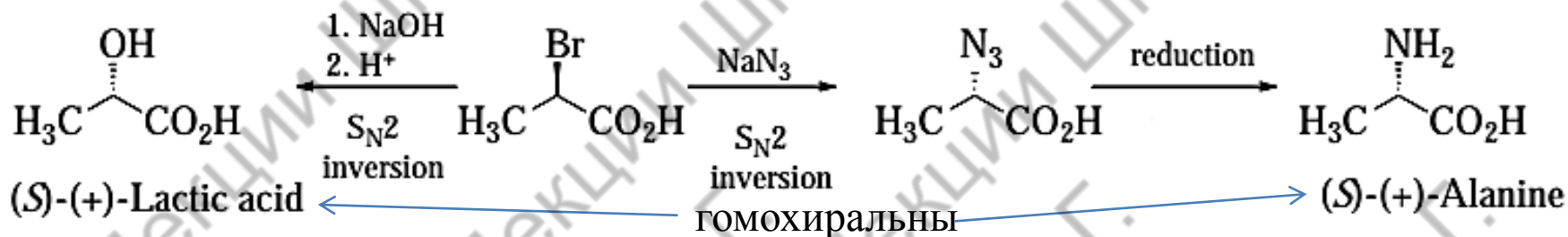
2. Превращение, не затрагивающее асимметрический центр или превращение при стереоцентре, механизм которого известен (Э. Фишер):



Методы определения абсолютной конфигурации



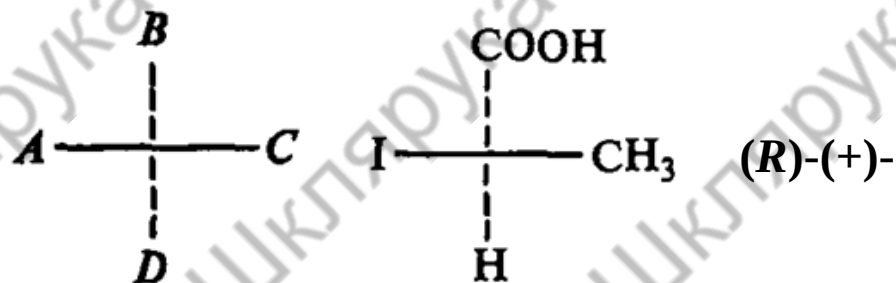
Методы определения абсолютной конфигурации



3. Биохимические методы (Л. Пастер): если известно, какой энантиомер из рацемической смеси микроорганизмы подвергают катаболизму, не вступивший в реакцию изомер имеет противоположную конфигурацию.

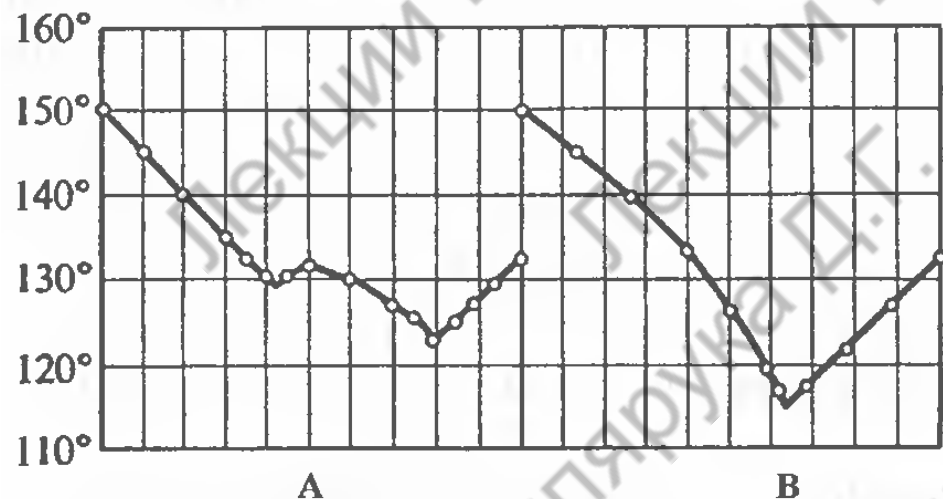
4. Оптическое сравнение в рамках гомологического ряда: если известна абсолютная конфигурация и знак вращения для соединения, то для его гомолога с той же конфигурацией асимметрического атома знак угла будет таким же (абсолютная величина угла при этом будет иной).

5. Правило Брюстера. Соединение в абсолютной конфигурации, изображенной схематически с разными заместителями A, B, C, D, является правовращающим, если поляризуемости заместителей уменьшаются в ряду: $A > B > C > D$. Например: I (13,954), CO_2H (7,226), Me (5,719), H (1,028).



Методы определения абсолютной конфигурации

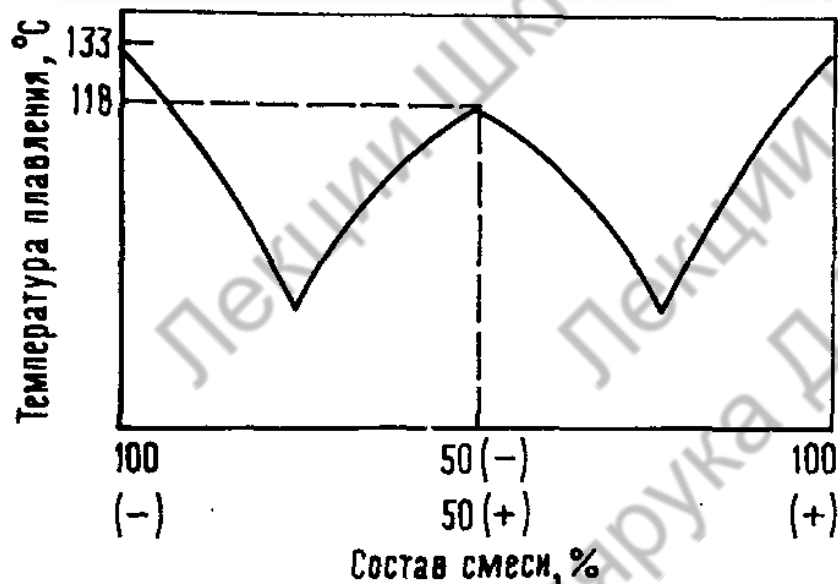
6. Метод квазирацематов (исследование с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии) (А. Фредж, 1960 г.).



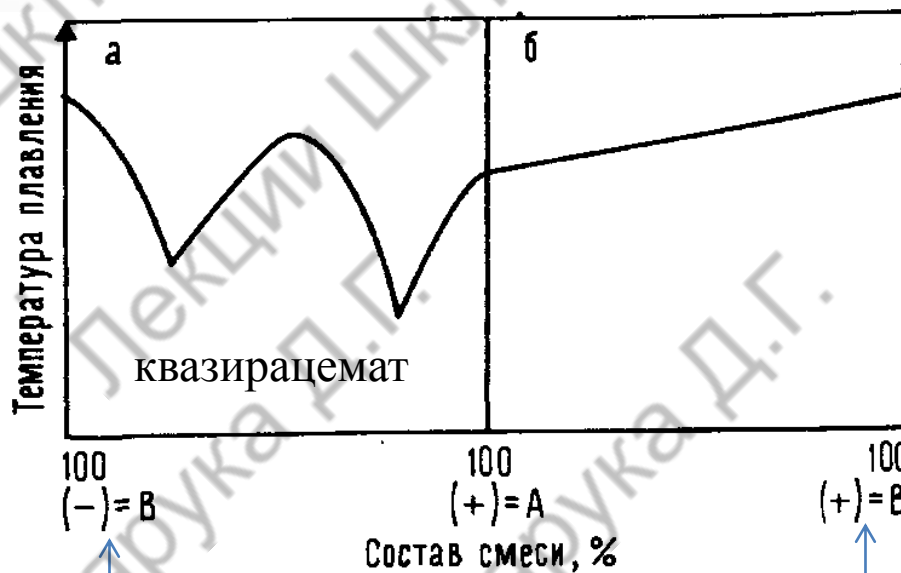
Абсолютные конфигурации атомов соединения, образующих квазирацемат, должны быть противоположны:

А: (+)-хлорантарная кислота
и (-)-бромантарная кислота

В: (+)-хлорантарная кислота
и (+)-бромантарная кислота



Миндальная кислота



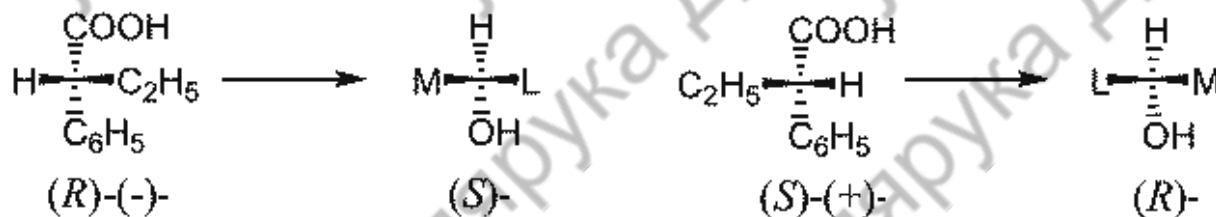
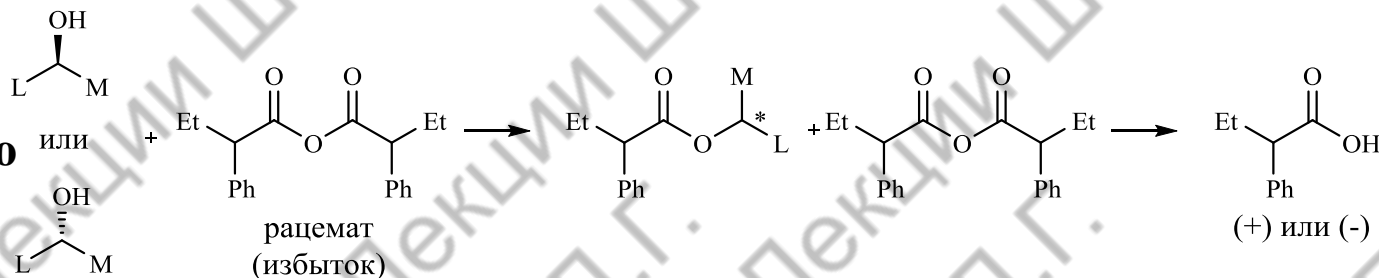
(+)-Миндальная кислота

(-)- и (+)-Гексагидроминдальные кислоты

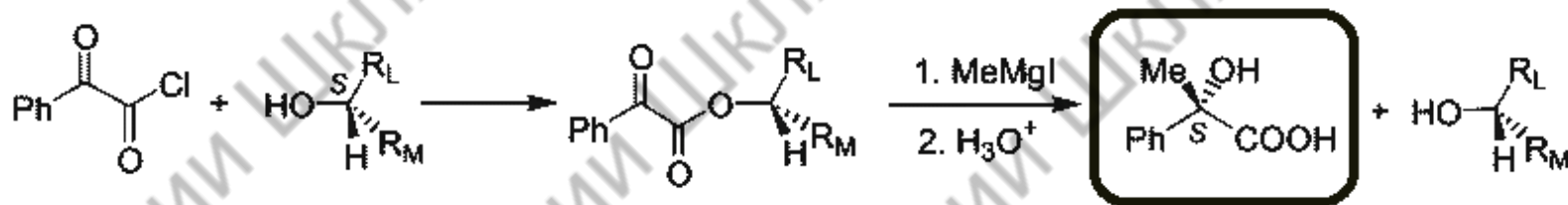
Методы определения абсолютной конфигурации

7. Асимметрический синтез с заведомо известным стереохимическим результатом:

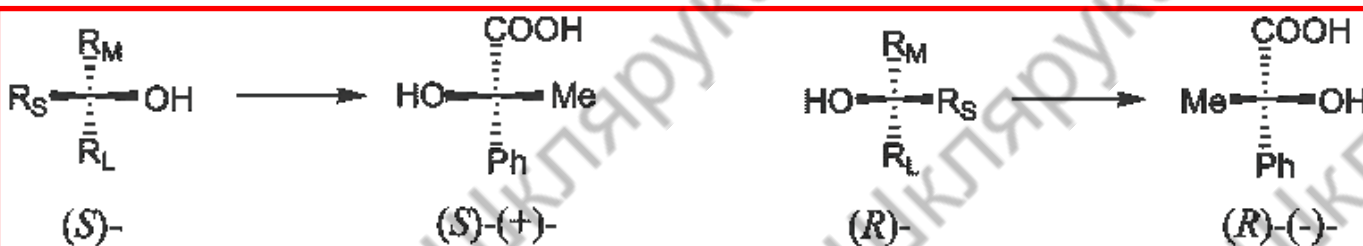
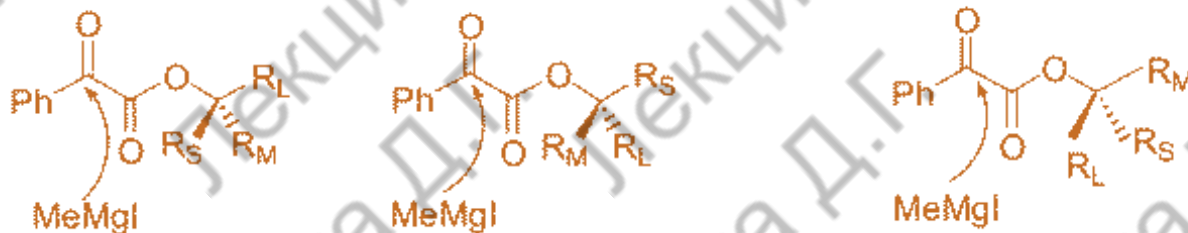
Метод Оро



Horeau A.
Tetrahedron Lett.
1961, 506



Метод Прелога



Prelog V.
Helv. Chim. Acta
1953, 36, 308

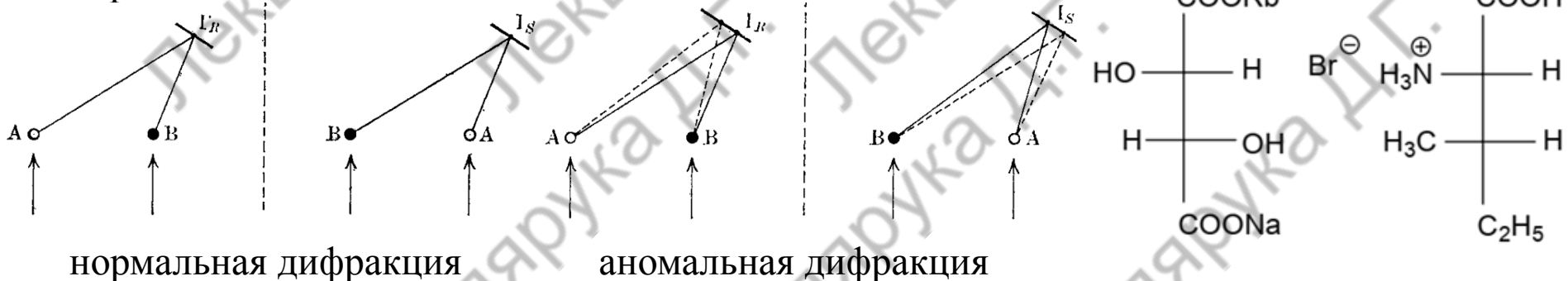
Методы определения абсолютной конфигурации

8. Исследование аномальной дифракции рентгеновских лучей на электронах тяжелых атомов.

Легкие атомы (легче кислорода) — лишь рассеивают рентгеновские лучи на своих электронах (можно определить их положение).

Тяжелые атомы (тяжелее кислорода) — рассеивают и поглощают рентгеновские лучи, что вызывает сдвиг фаз рассеянного излучения и рентгенограммы энантиомеров становятся не идентичными — аномальная дифракция (зависит не только от расстояния, но и пространственного расположения). Происходит сдвиг фазы рассеянного излучения.

1951 г., Б. Бейвут (в лаборатории Вант-Гоффа): K_α ($L \rightarrow K$ переход в Zr, $E = 15,775$ кэВ) совпадает с поглощением Rb, L_α ($M \rightarrow L$ переход в Zr, $E = 2,044$ кэВ) совпадает с поглощением Br. На основании этого доказана справедливость D-конфигурации глицеральдегида.

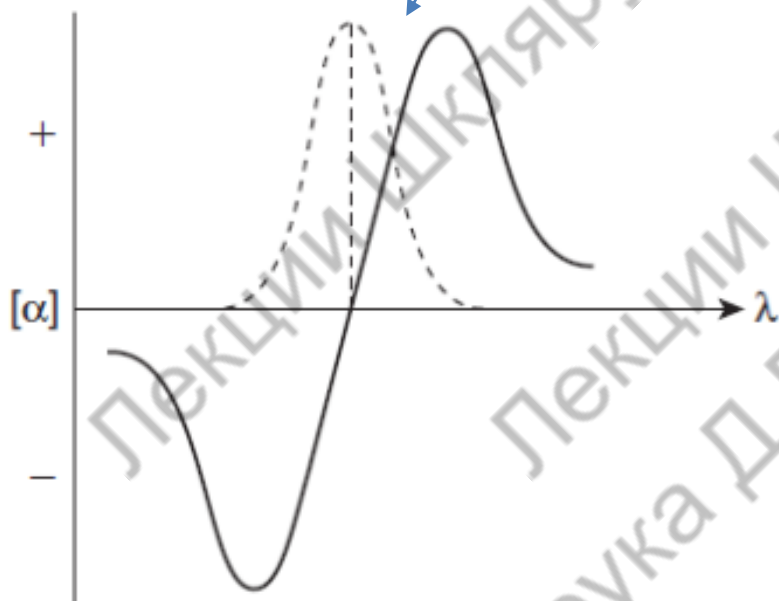


Bijvoet B. J., Peerdeman A. F., van Bommel A. J., *Nature*, 168, 271 (1951).

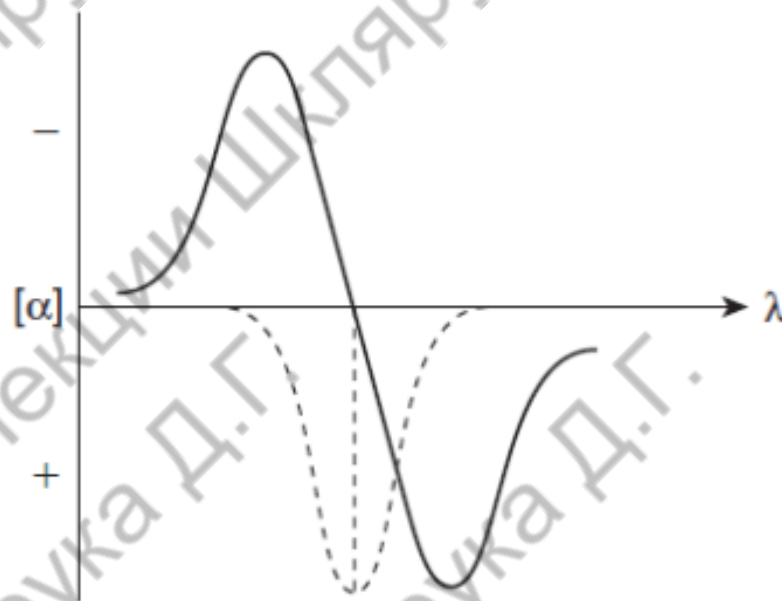
Методы определения абсолютной конфигурации

9. Соотнесение знака эффекта Коттона в аномальных кривых ДОВ с абсолютной конфигурацией. Аномальные кривые ДОВ (эффект Коттона) наблюдаются только в области поглощения хромофора. В иных областях кривые ДОВ плавные.

знаки кривой КД и аномальной
кривой ДОВ совпадают
(правило Натансона-Брухата)



положительный эффект Коттона

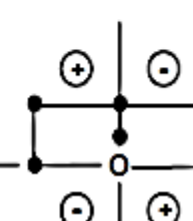
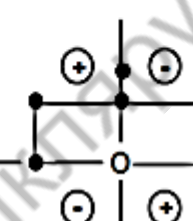
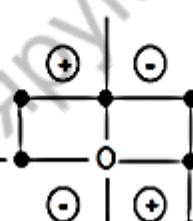
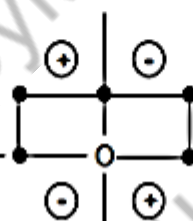
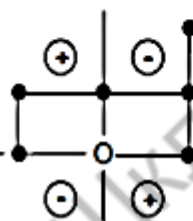
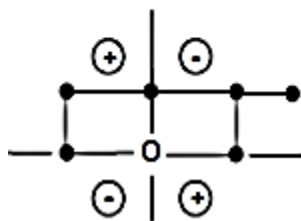
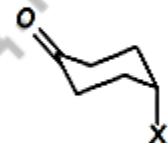
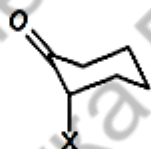
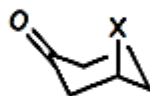
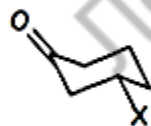
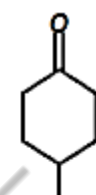
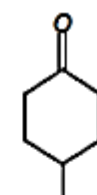
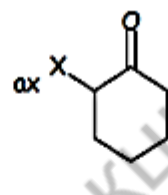
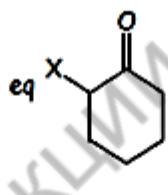
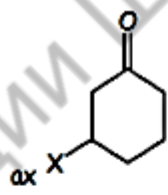
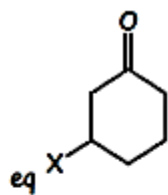
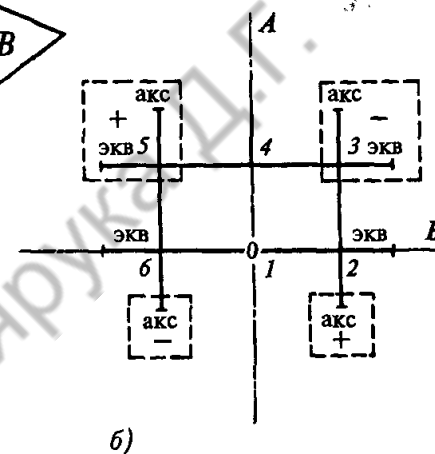
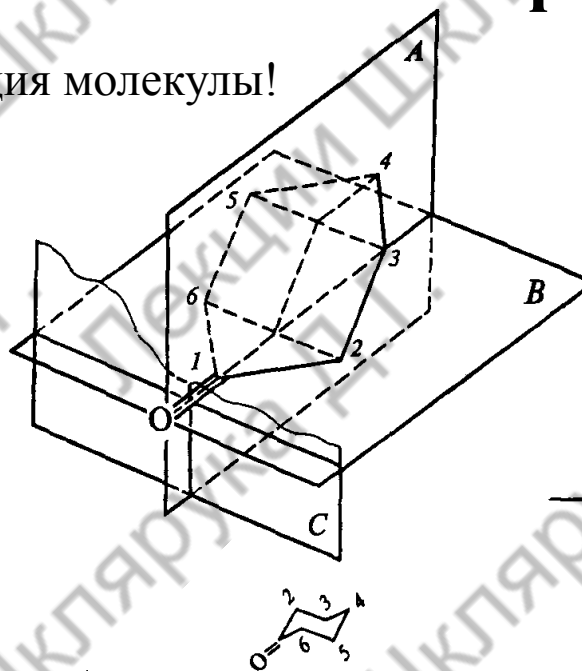


отрицательный эффект Коттона

Методы определения абсолютной конфигурации

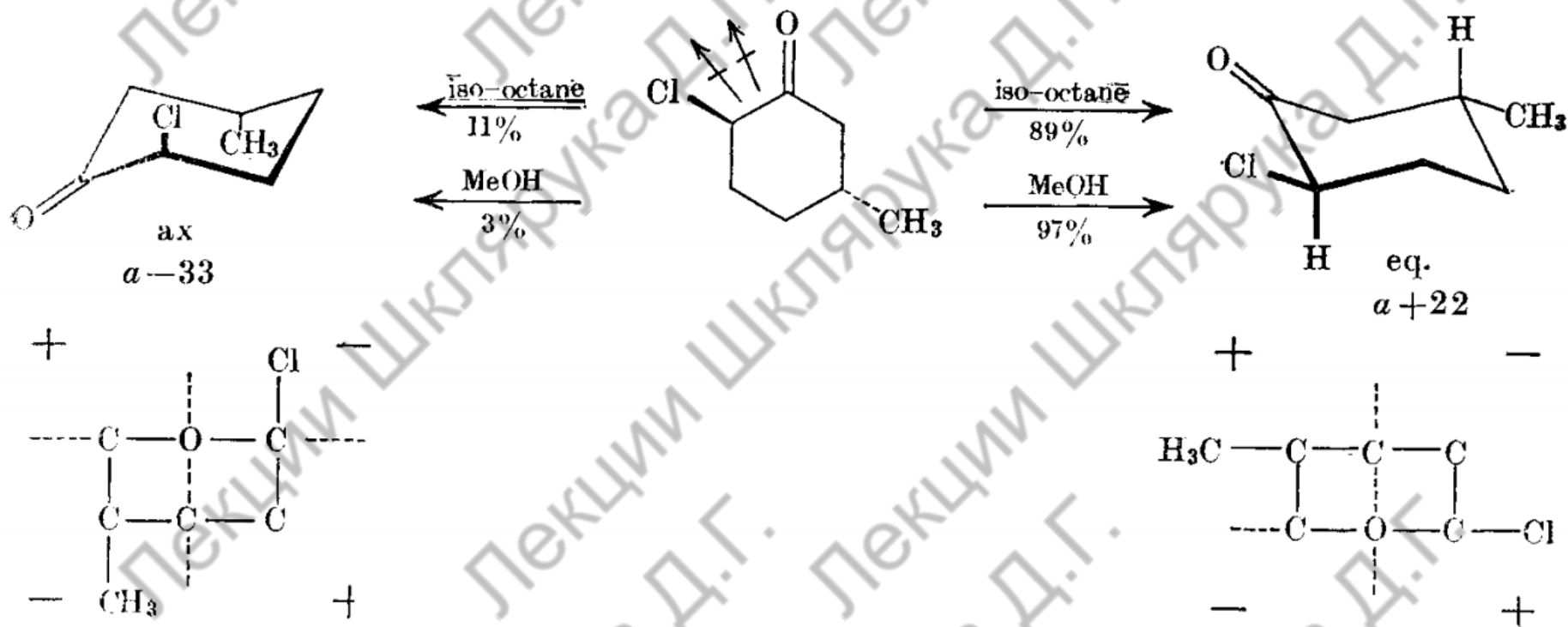
Должна быть точно известна конформация молекулы!

Определение знака
эффекта Коттона:

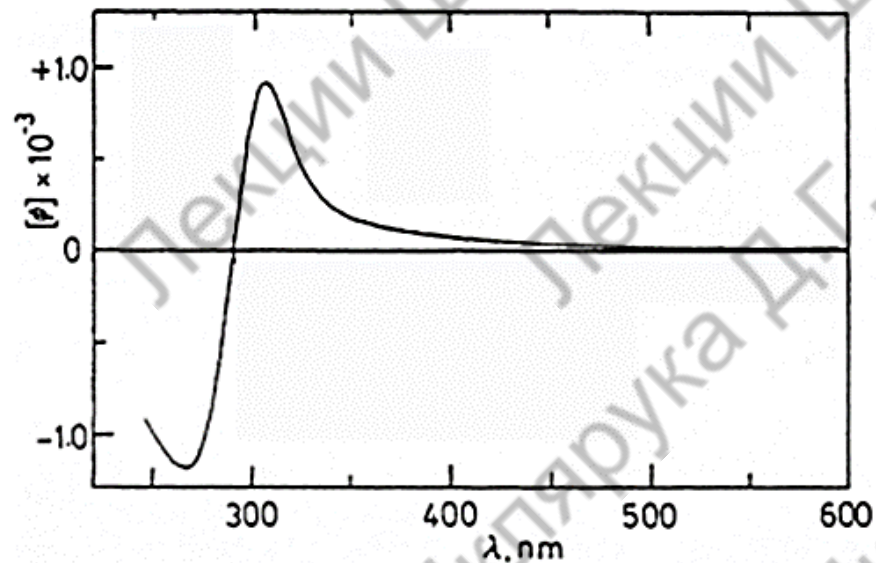


Методы определения абсолютной конфигурации

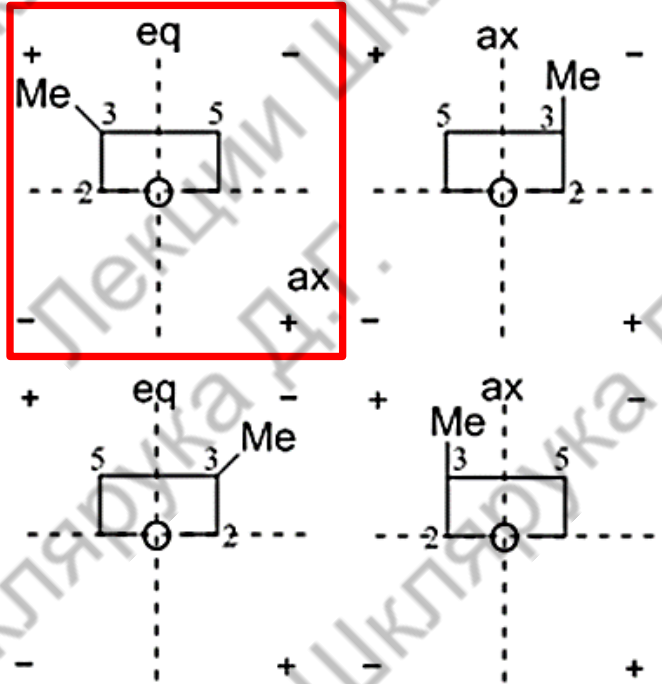
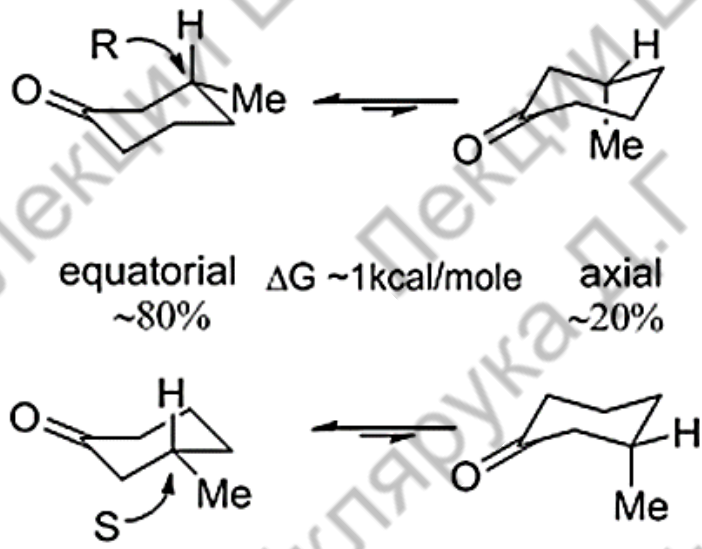
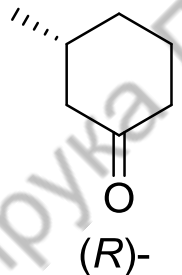
Правило октантов установлено на основе детального конформационного анализа:



Задача: (+)-3-метилциклогексанон-1 имеет следующую кривую ДОВ. Какова абсолютная конфигурация асимметрического атома?



**запрещенный n-π* переход – λ ≈ 300 нм
(не мешает измерению вращения
вблизи полосы поглощения)**

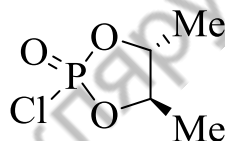
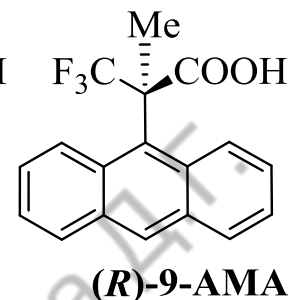
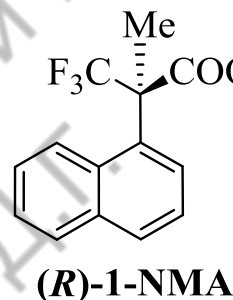
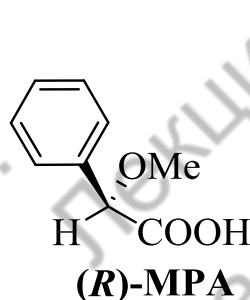
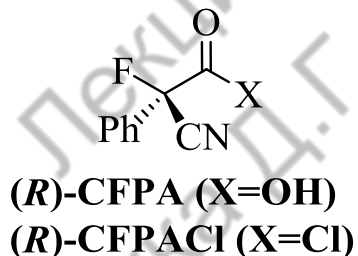
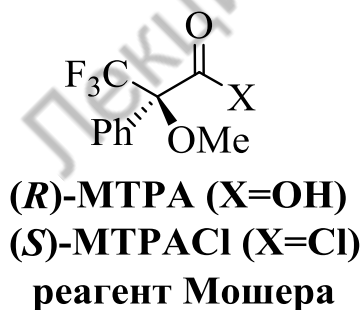
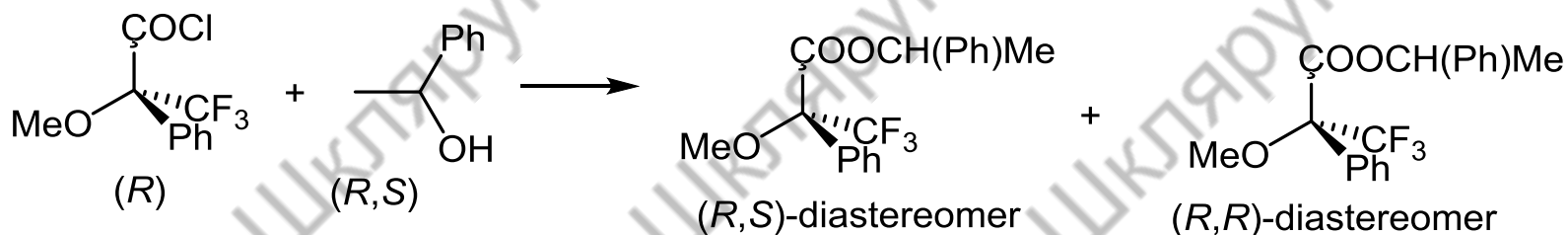


Методы определения абсолютной конфигурации

10. Использование эфиров Мошера и их аналогов. Анализ ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P ЯМР, ГХ.

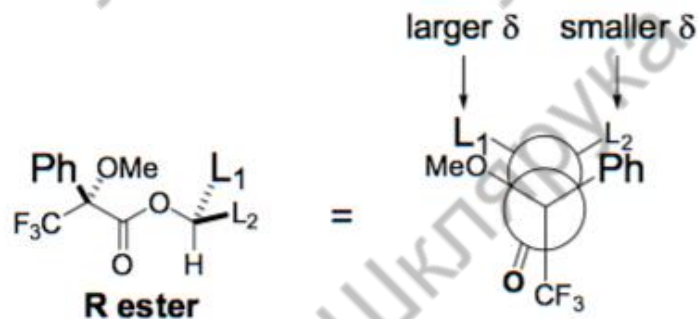
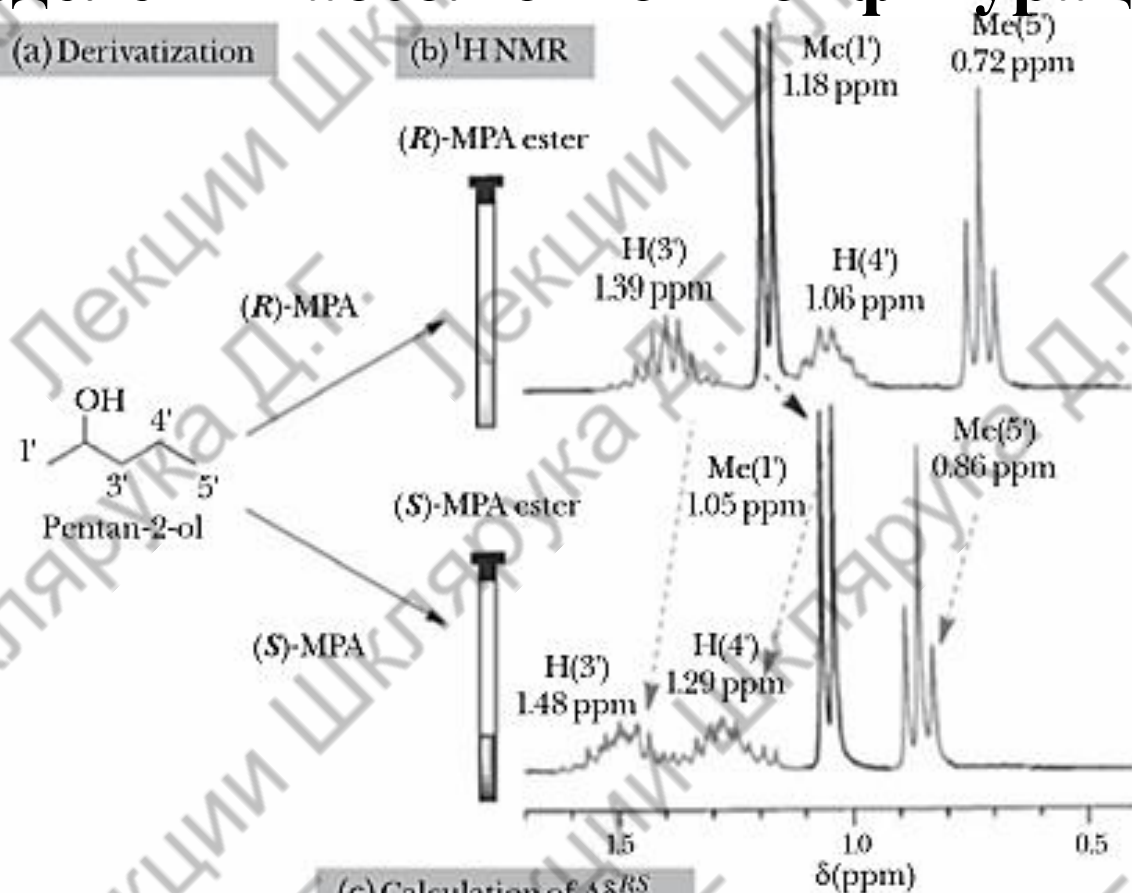
Хиральный дериватизирующий реагент (ХР) должен:

- а) иметь полярную или объемную группу R для фиксации определенной конформации;
- б) иметь функциональную группу Z для ковалентного связывания с субстратом;
- в) иметь группу Y, проявляющую пространственно-ориентированный анизотропный эффект и селективно влияющую на определенные заместители субстрата.

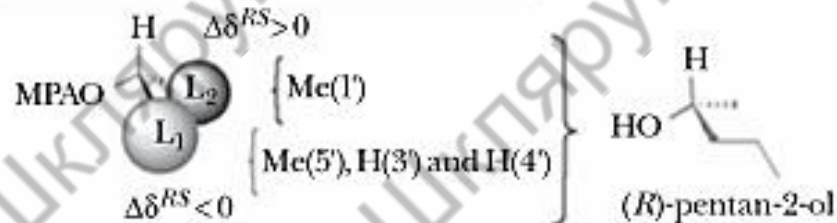


Методы определения абсолютной конфигурации

Задача: определить абсолютную конфигурацию асимметрического атома в пентанол-2: записывают 2 спектра ^1H ЯМР его эфиров с *R* и *S*-хиральным дериватирующим реагентом

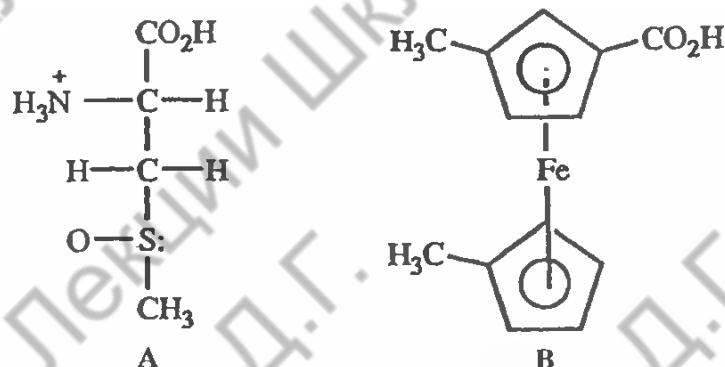


(d) Assignment of configuration

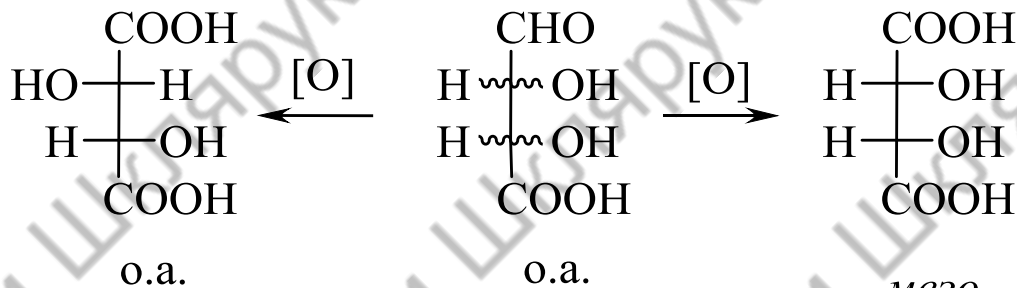


Методы определения относительной конфигурации

1. РСА монокристаллов (0,1-0,7 мм);

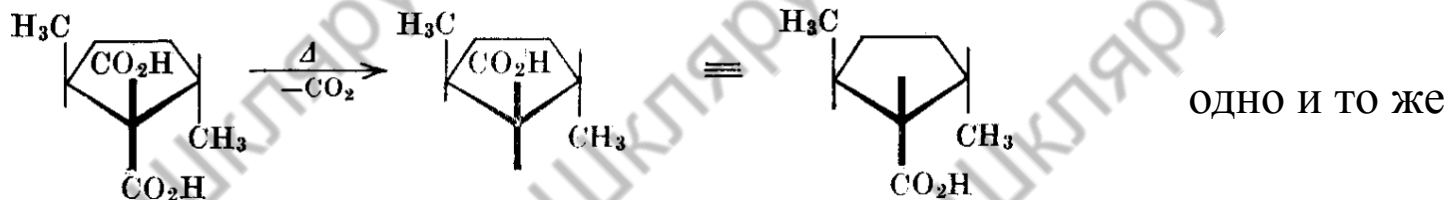
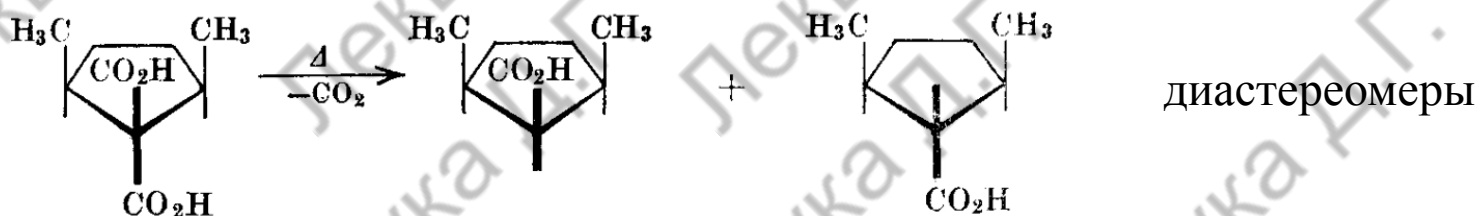


2. Методы, основанные на анализе симметрии: симметризация и десимметризация

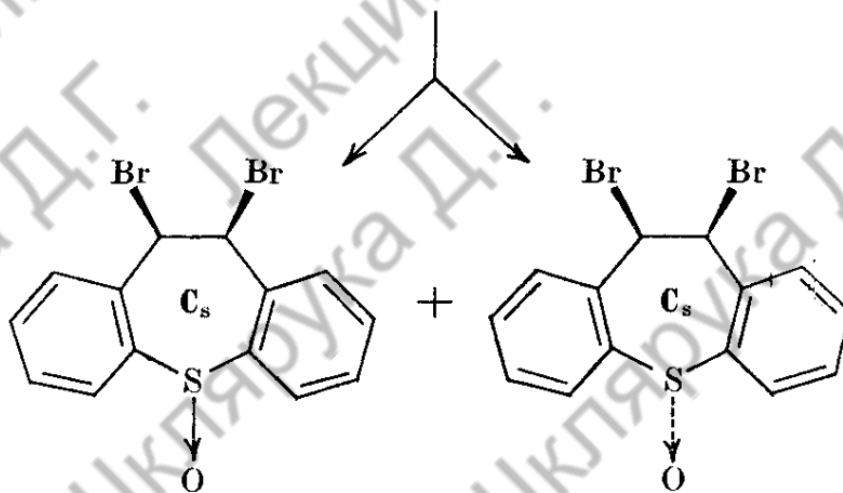
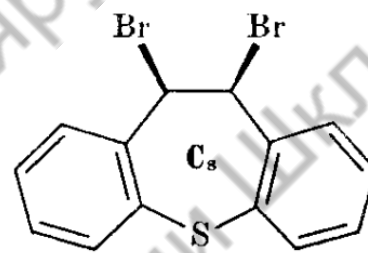
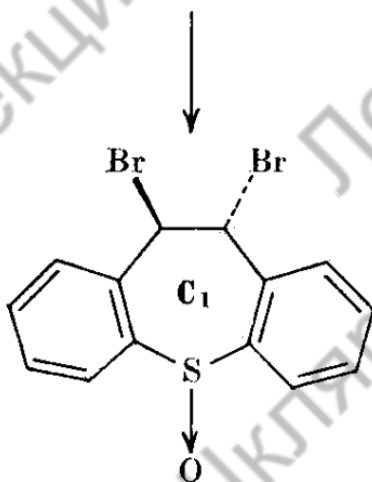
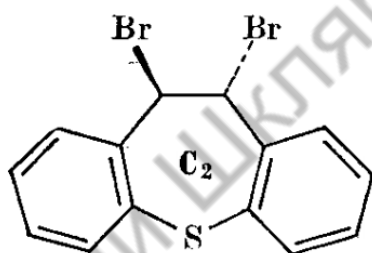
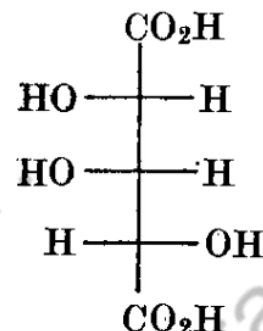
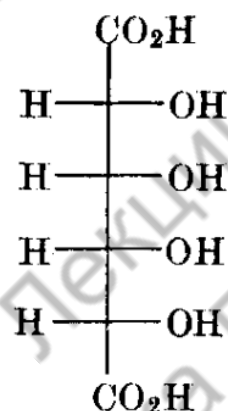
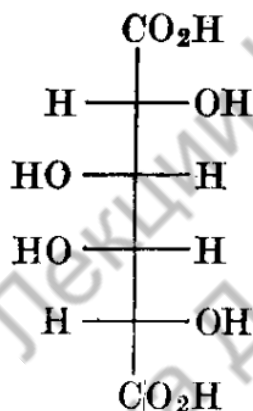
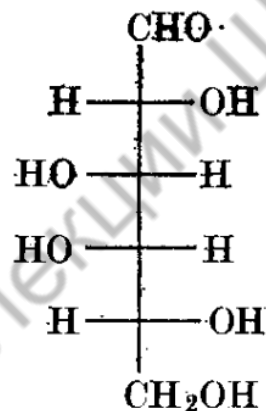


или расщепляемый
рацемат

или не о.а.

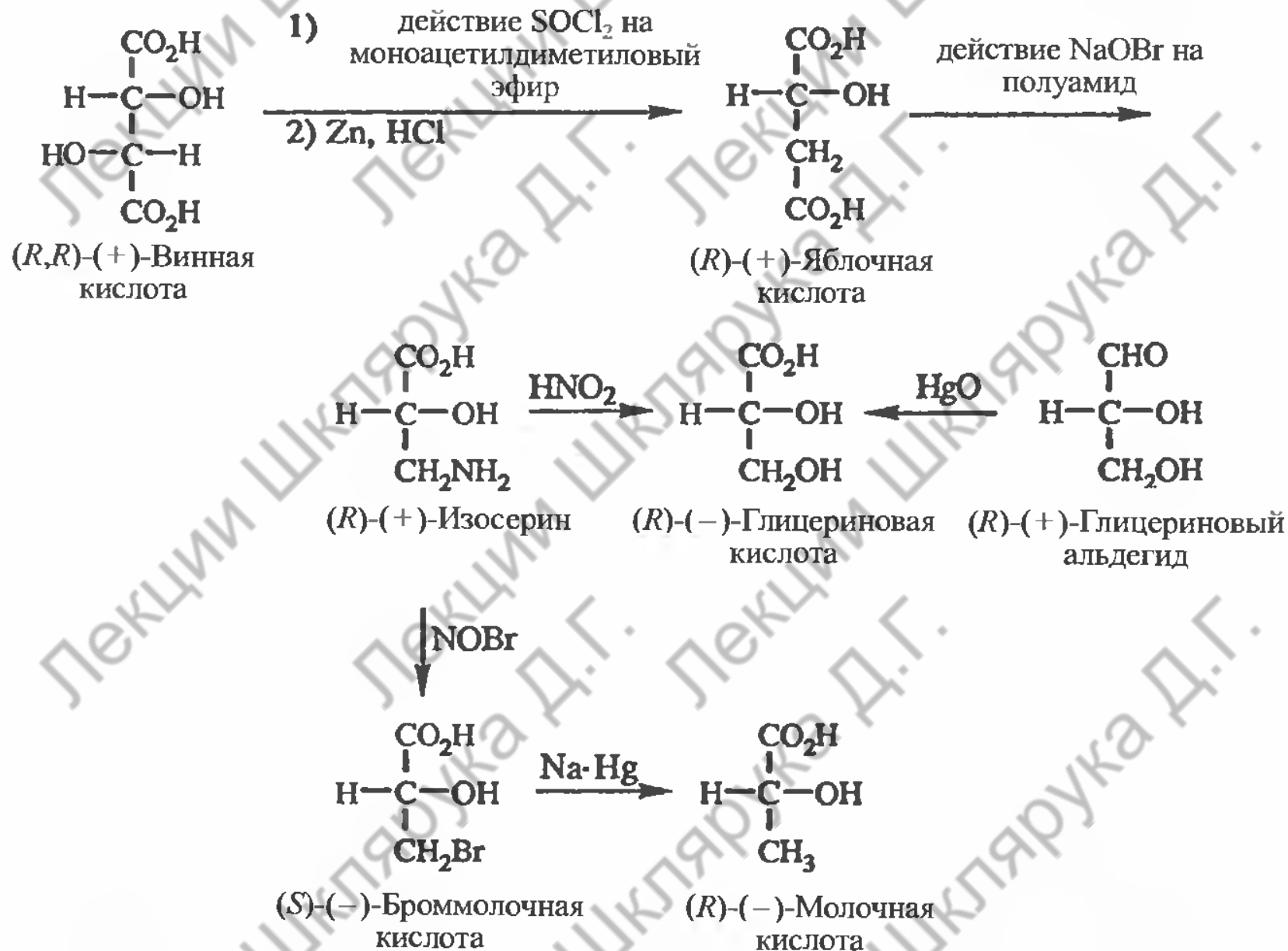


Методы определения относительной конфигурации



Методы определения относительной конфигурации

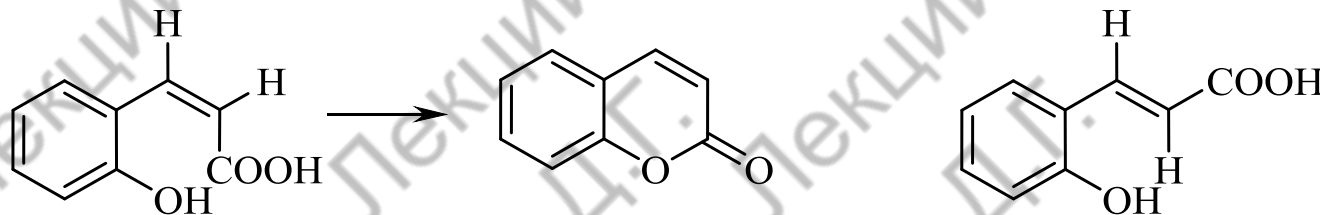
3. Методы, не затрагивающие связей у асимметрического атома



Методы определения относительной конфигурации

4. Методы, основанные на циклизации

кумариновая и кумаровая кислоты:

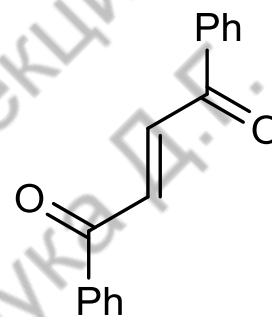
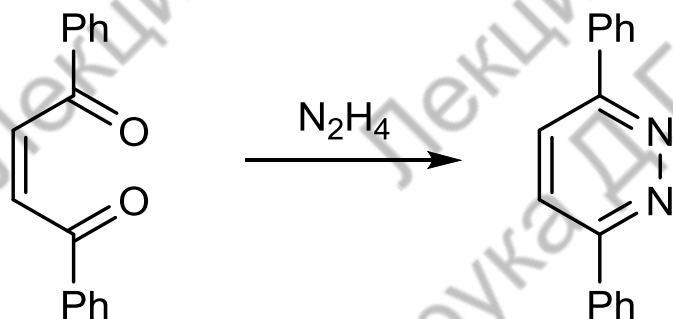


малеиновая и фумаровая кислоты:

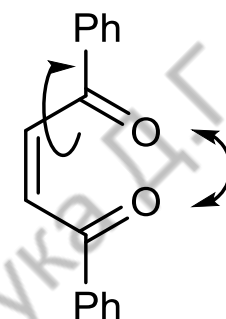


Вислиценус

1,2-дифензоилэтилены:



т.пл. = 111 °C,
желтый

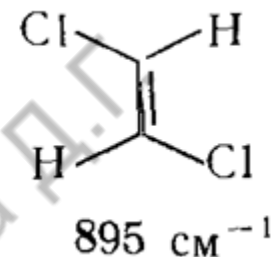
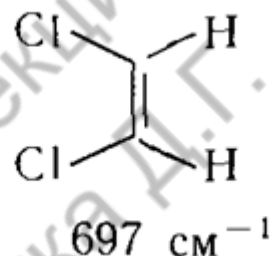
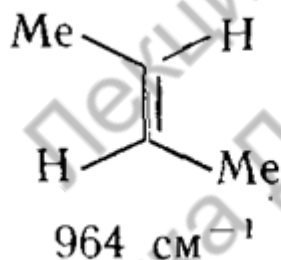
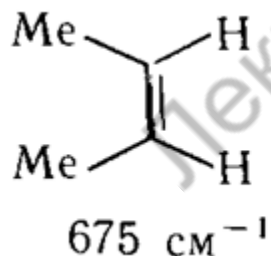
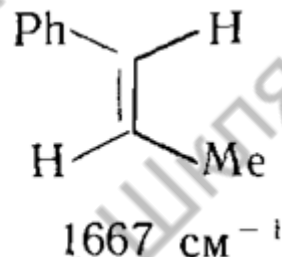
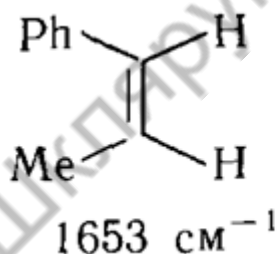


т.пл. = 134 °C,
бесцветный

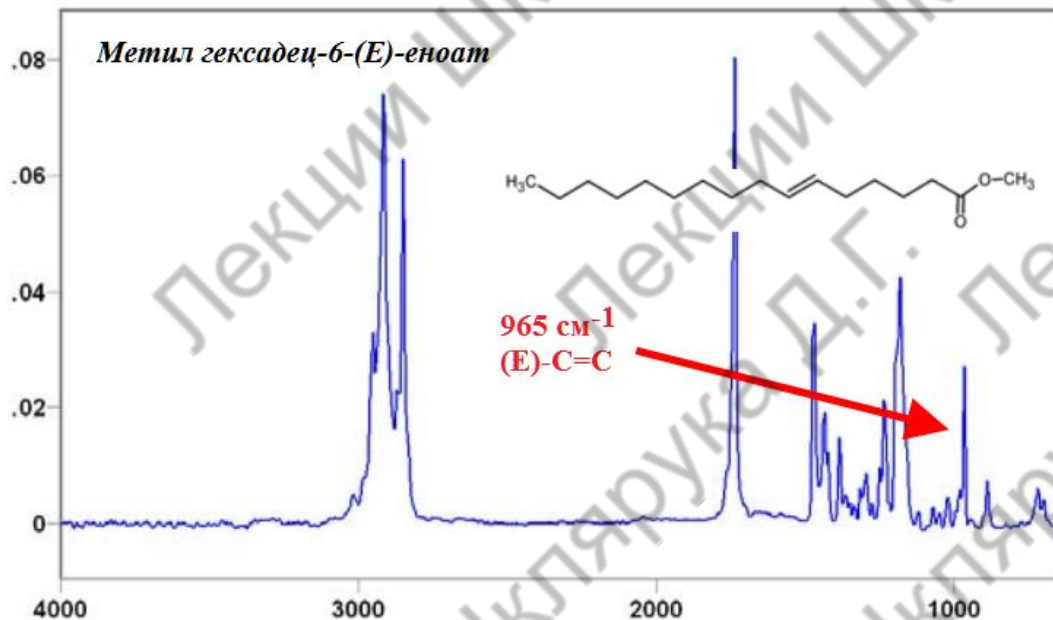
Методы определения относительной конфигурации

5. Использование ИК- и КР-спектроскопии

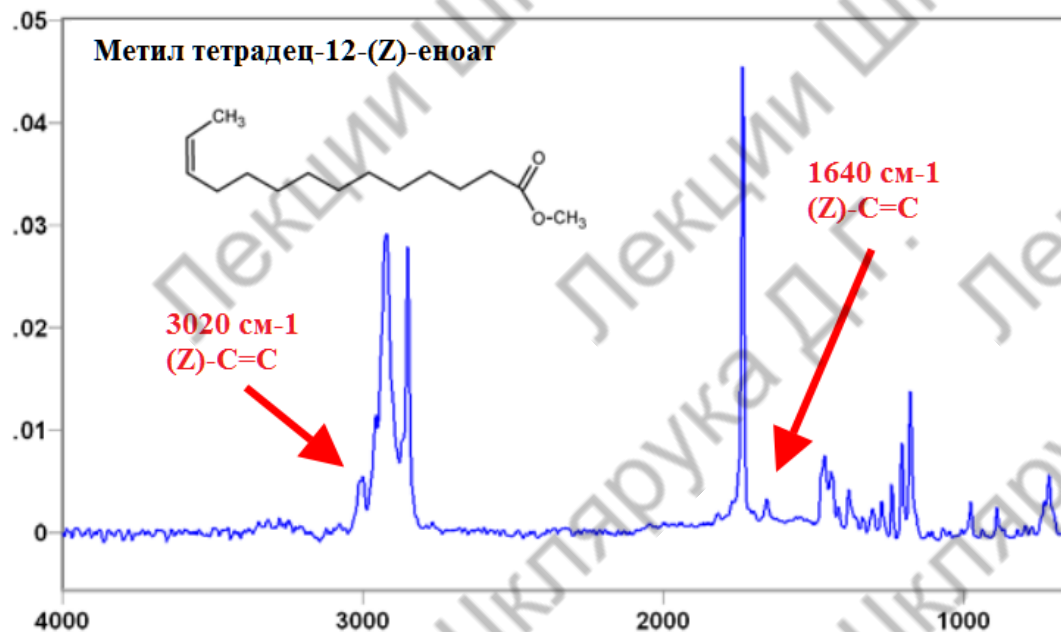
Тип колебания	<i>цис</i> -изомер	<i>транс</i> -изомер
$\nu(\text{C}=\text{C}), \text{см}^{-1}$	1650 (средн.)	1670 (слаб.)
$\delta(\text{C}-\text{H}), \text{см}^{-1}$	730-675 (сильн.)	965 (сильн.)



Методы определения относительной конфигурации



виц-Дизамещенная
двойная связь
(E)-изомеры:
сильная полоса 965 cm^{-1}

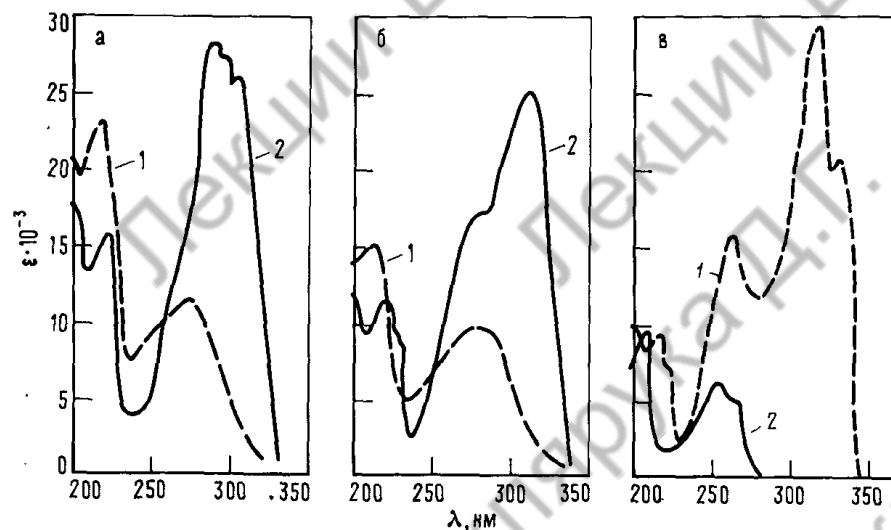


виц-Дизамещенная
двойная связь
(Z)-изомеры:
средняя полоса 3020 cm^{-1}
слабая полоса 1640 cm^{-1}

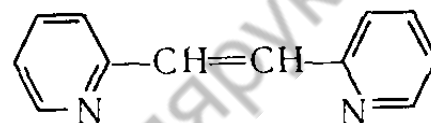
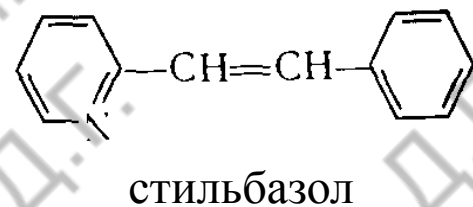
Методы определения относительной конфигурации

6. Использование УФ-спектроскопии

Формула	<i>транс</i> -изомер		<i>цис</i> -изомер	
	$\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$	ε	$\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$	ε
PhCH=CHPh	295,5	29000	280	10500
PhCMe=CHPh	270	20000	260	11900
PhCH=CHCH=CH_2	280	28300	265	14000
$\text{PhCH=CHCO}_2\text{H}$	295	27000	280	13500
$(\text{MeO}_2\text{CCH=})_2$	214	34000	198	26000
PhCH=CHBz	298	23700	289	8900

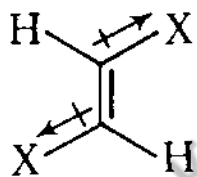


УФ-спектры стильбена (а), 1,2-ди(пиридил-2)этилена (б), стильбазола (в):
1 — *цис*-формы; 2 — *транс*-формы

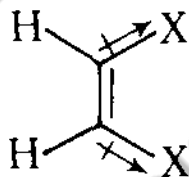


Методы определения относительной конфигурации

7. Измерение дипольных моментов (диэлкометрия)



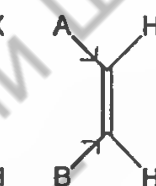
X = I 0 Д



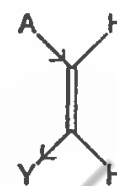
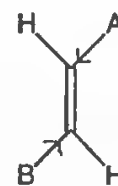
0,75 Д



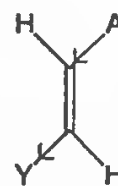
$\mu_{\text{цис}} > \mu_{\text{транс}}$
например, $\text{CHBr}=\text{CHBr}$
 $\mu_{\text{цис}} = 1.35 \text{ Д}$; $\mu_{\text{транс}} = 0$



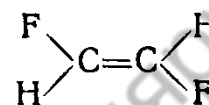
$\mu_{\text{цис}} > \mu_{\text{транс}}$
например, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$
 $\mu_{\text{цис}} = 0.25 \text{ Д}$; $\mu_{\text{транс}} = 0$



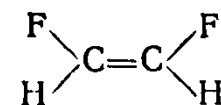
$\mu_{\text{транс}} > \mu_{\text{цис}}$
например, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCN}$
 $\mu_{\text{цис}} = 4.08 \text{ Д}$; $\mu_{\text{транс}} = 4.53$



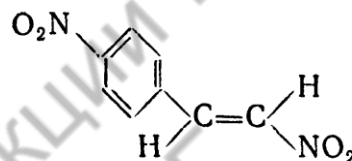
Соединение		μ , Д ^б	т. кип. °С; (760 мм рт. ст.)	n_D^{20}	D^{20} , г·мл ⁻¹
$\text{CHCl}=\text{CHCl}$	цис	1.85	60.3	1.4486	1.2835
	транс	0	47.4	1.4454	1.2583
$\text{CHCl}=\text{CHl}$	цис	0.27 ^{в, з}	116–117	1.5829	2.2080 (15°C)
	транс	0.55 ^в	113–114	1.5715	2.1048 (15°C)
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCl}$	цис	1.64 ^д	32.8	1.4060	0.9347
	транс	1.97 ^д	37.4	1.4058	0.935
$\text{CH}_3\text{CCl}=\text{CHCl}$	цис	2.20 ^е	93	1.4549	1.1870 (25°C)
	транс	0.84 ^е	76	1.4498	1.1704 (25°C)
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}^3$	цис	0.25 ^д	3.7	1.3931 (–25°C)	0.6213
	транс	0	0.9	1.3846 (–25°C)	0.6044
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$	цис	н. д. ^{жс}	143	1.4266	0.7439
	транс	н. д. ^{жс}	125.0	1.4115	0.7167
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCN}$	цис	4.08 ^д	108	1.4182	0.8244
	транс	4.53 ^д	122	1.4216	0.8239
$\text{EtO}_2\text{CCH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	цис	2.59 ^з	223	1.4413	1.067
	транс	2.40 ^з	218	1.4411	1.052
Циклооктен	цис	0.43 ^и	74–75 ^к	1.4682 (25°C)	0.8443
	транс	0.82 ^и	75 ^л	1.4741 (25°C)	0.8483
Циклодецен	цис	0.44 ^и	194–195 ^м	1.4858	0.8770
	транс	0.15 ^и	194 ^м	1.4821	0.8672



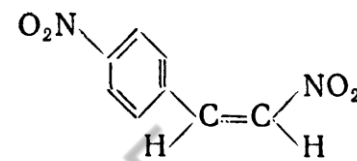
I
 $\mu = 0$



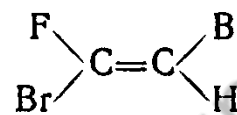
II
 $\mu = 2,42 \text{ D}$



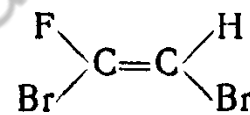
III
 $\mu = 0,50 \text{ D}$



IV
 $\mu = 7,38 \text{ D}$

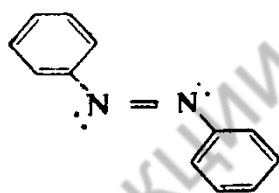


VII
 $\mu = 1,36 \text{ D}$



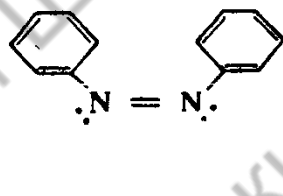
VIII
 $\mu = 1,20 \text{ D}$

Методы определения относительной конфигурации



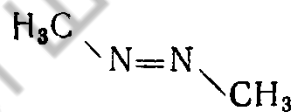
XII

$\mu = 0$



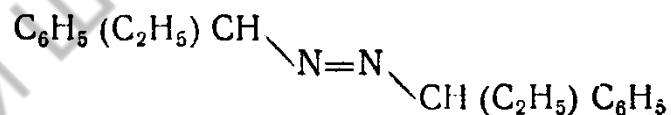
XIII

$\mu = 3,0 D$



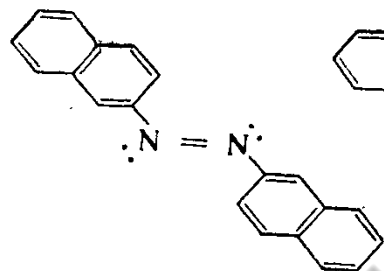
XVI

$\mu = 0$



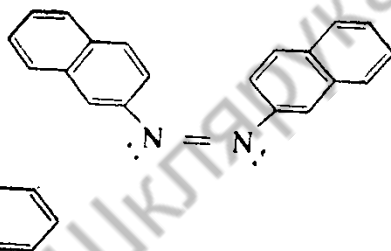
XVII

$\mu = 0,50 D$



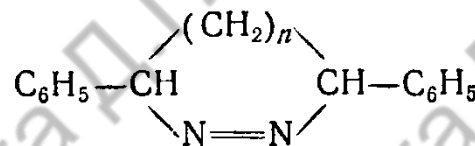
XIV

$\mu = 0$



XV

$\mu = 3,0 D$

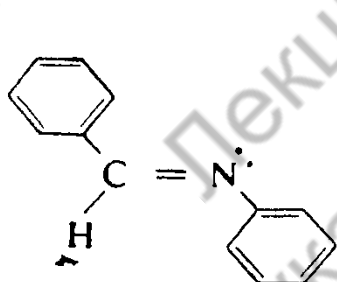


XVIII

$n = 1, \mu = 2,23 D$

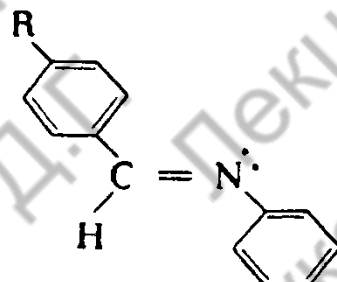
$n = 3, \mu = 2,42 D$

$n = 4, \mu = 2,33 D$



XIX

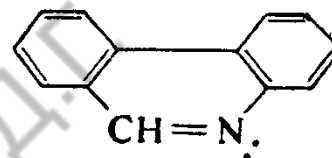
$\mu = 1,61 D [40]$



XX

$R = Cl, \mu = 1,56 D [41]$

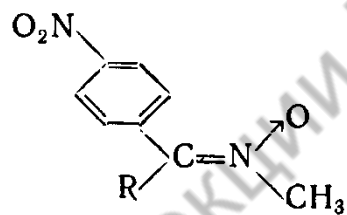
$R = CH_3, \mu = 1,58 D [42]$



XXI

$\mu = 1,50 D [41]$

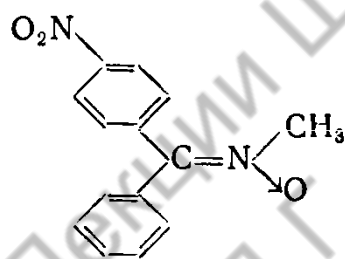
Методы определения относительной конфигурации



XXII

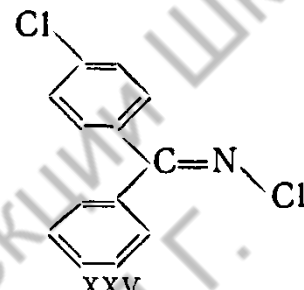
$R = H, \mu = 6,20 D [43]$

$R = C_6H_5, \mu = 6,60 D [44]$



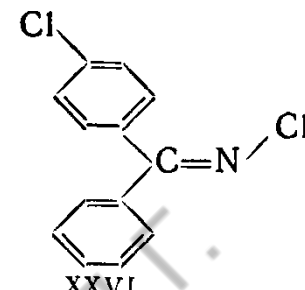
XXIII

$\mu = 1,09 D [44]$



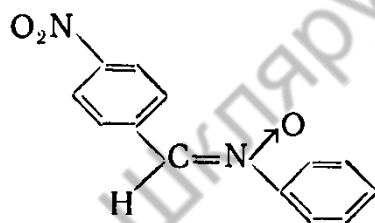
XXV

$\mu = 2,47 D$



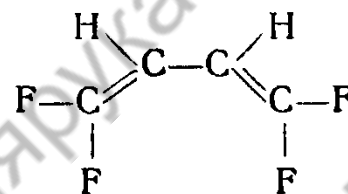
XXVI

$\mu = 2,67 D$



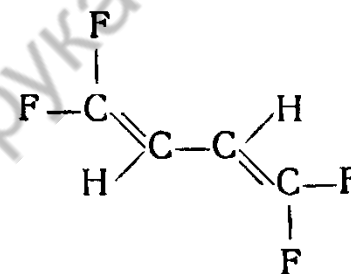
XXIV

$\mu = 6,32 D [43]$



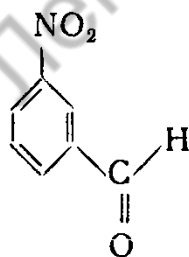
I

$\mu_{\text{выч}} = 2D$



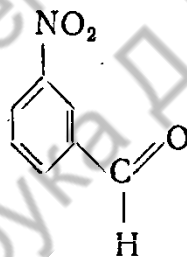
II

$\mu_{\text{эксп}} = 0,4 D \quad \mu = 0$



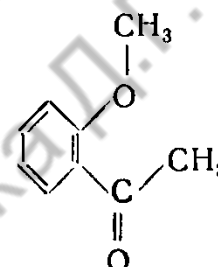
III

$\mu_{\text{выч}} = 1,81; \mu_{\text{оп}} = 3,22 D [52]$



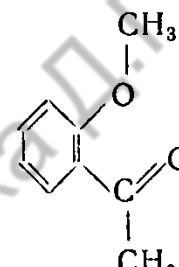
IV

$\mu_{\text{выч}} = 5,21 D$



V

$\mu_{\text{выч}} = 3,98; \mu_{\text{оп}} = 3,39 D [53]$

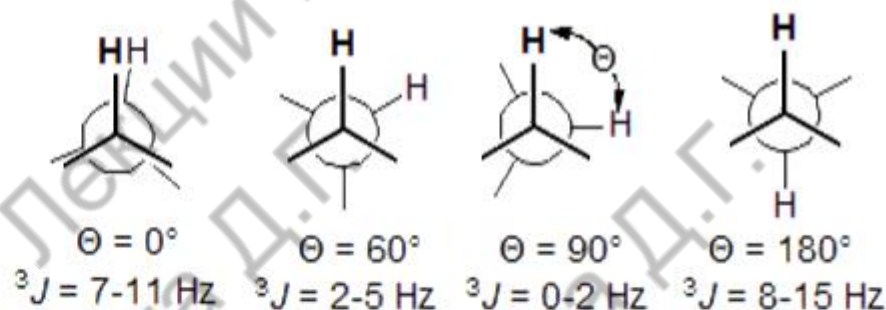
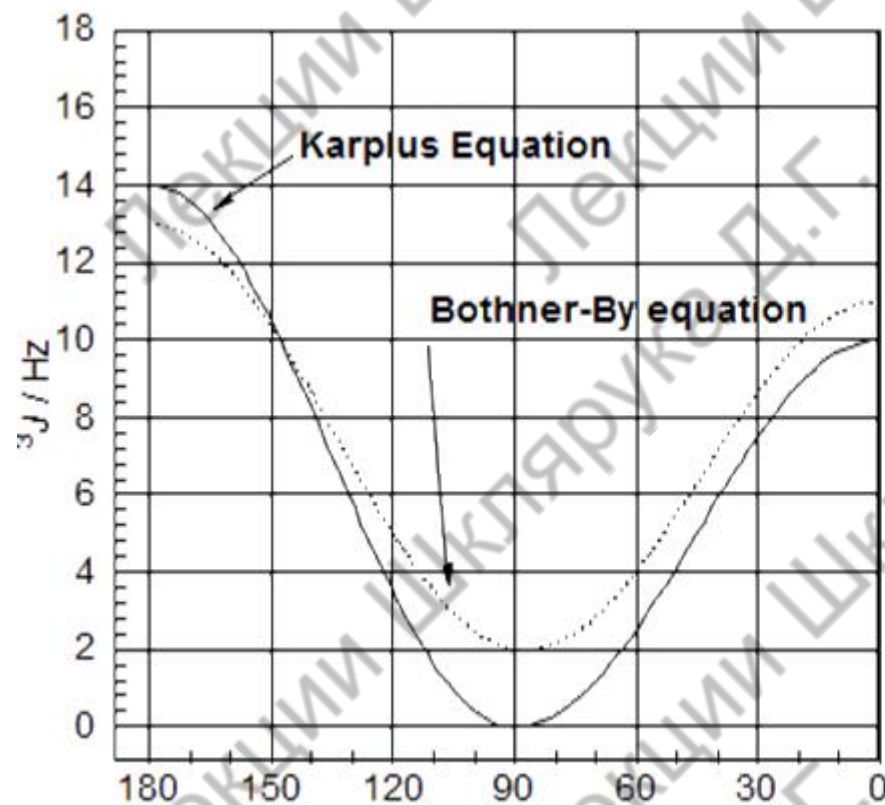


VI

$\mu_{\text{выч}} = 3,43 D$

Методы определения относительной конфигурации

8. Использование ЯМР-спектроскопии



Karplus Equation $^3J = 4 - 0,5\cos\theta + 9,5\cos2\theta$

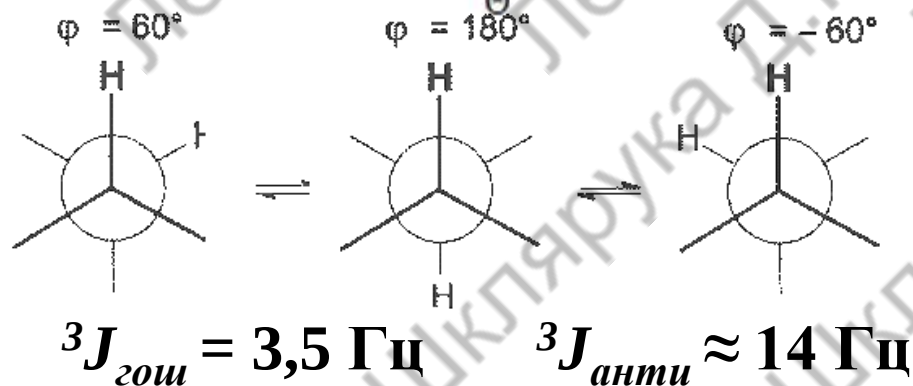
$^3J_{HH} = J_0 \cdot \cos^2\theta - K$

$J_0 = 14$ (90-180°), $J_0 = 10$ (0-90°), $K = 0,3$

Bothner-By equation

$^3J_{HH} = 7 - \cos\theta + 5 \cdot \cos 2\theta$

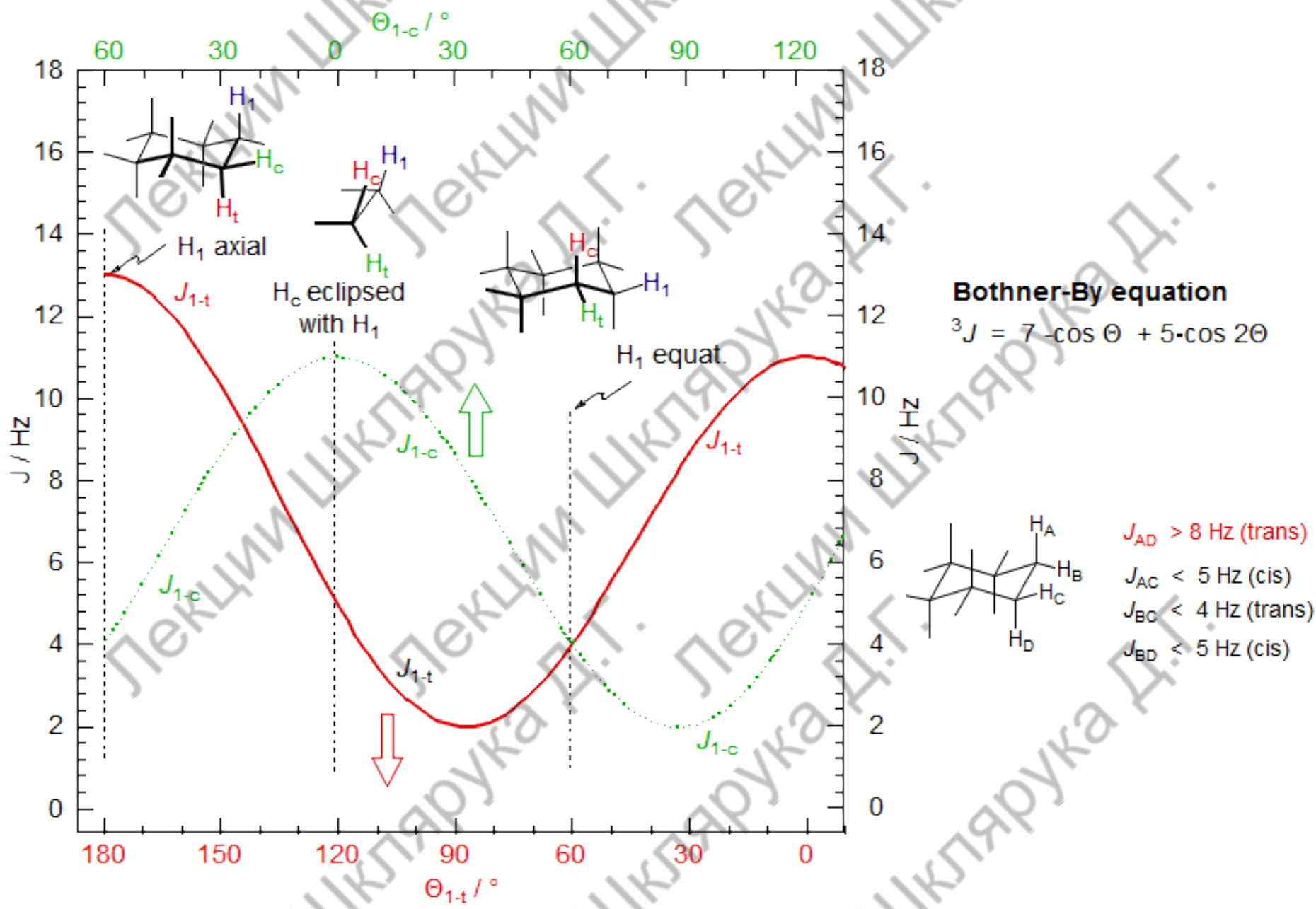
$^3J = 7 - \cos\theta + 5\cos2\theta$



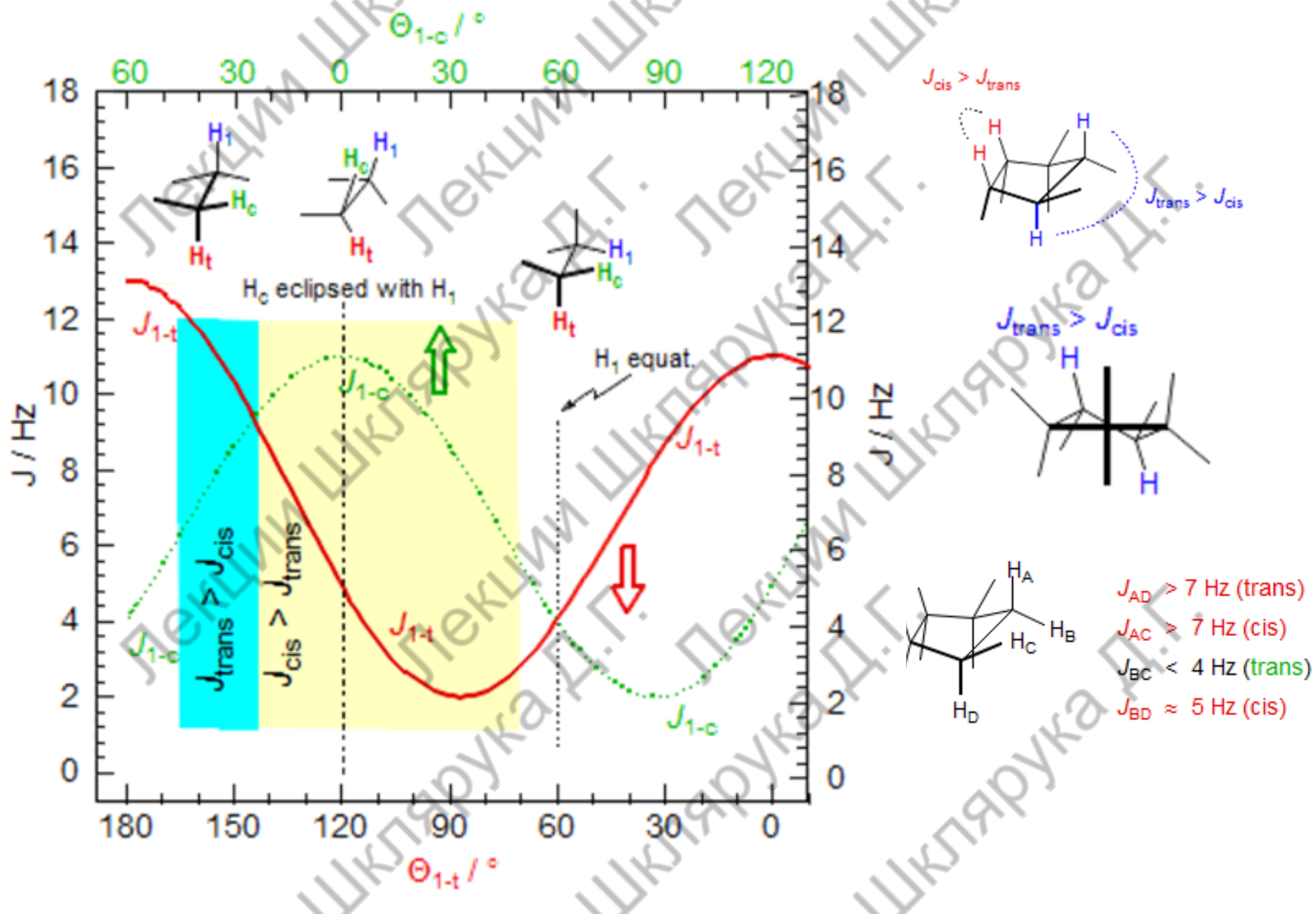
КССВ для алкильной группы со свободным вращением:

$$^3J = (2 \cdot ^3J_{\text{гош}} + ^3J_{\text{анти}}) / 3 = (2 \cdot 3,5 + 14) / 3 = 7 \text{ Гц}$$

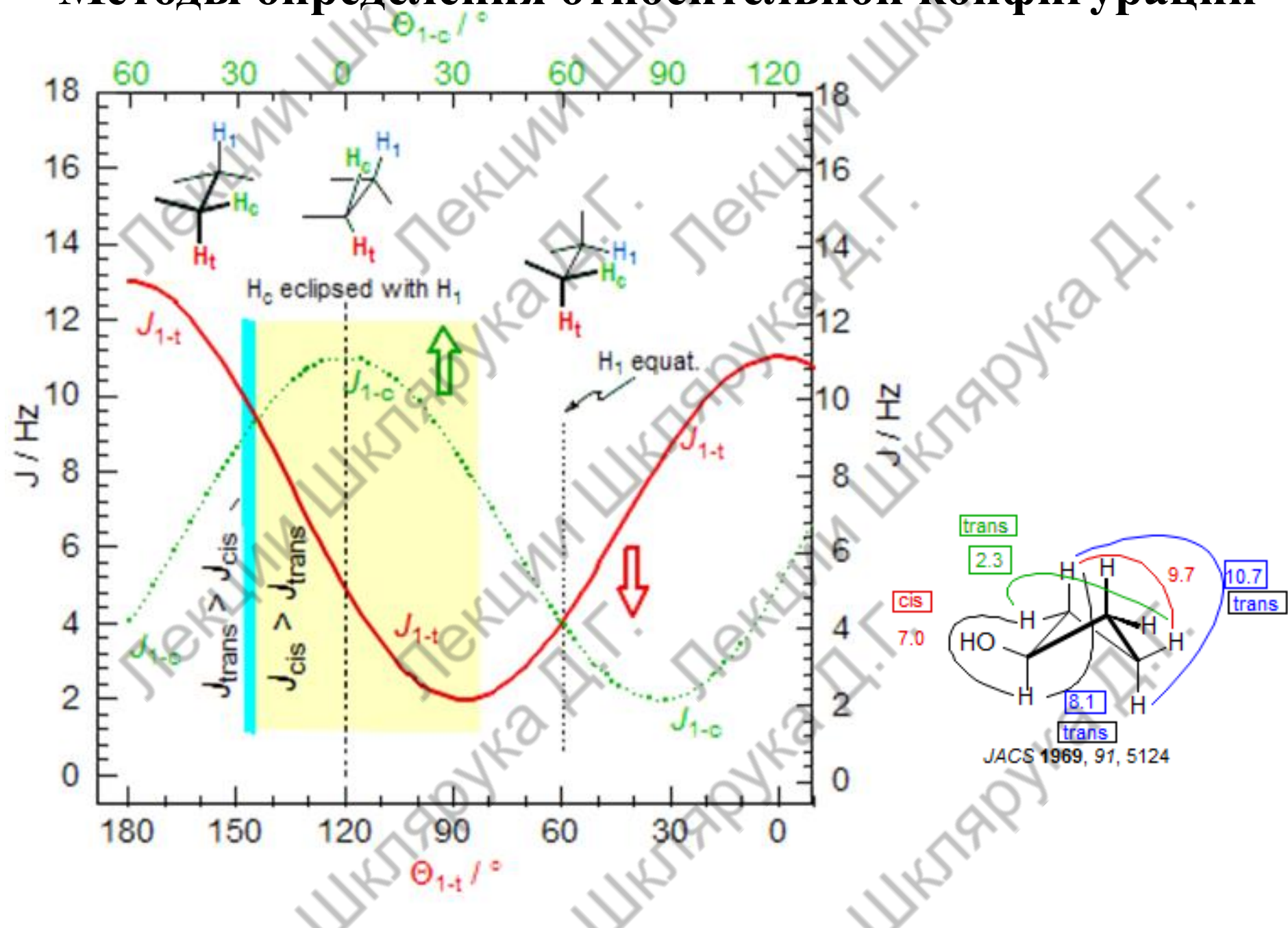
Методы определения относительной конфигурации



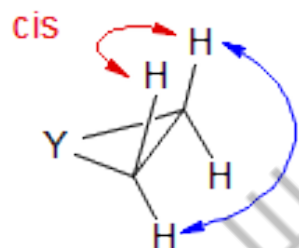
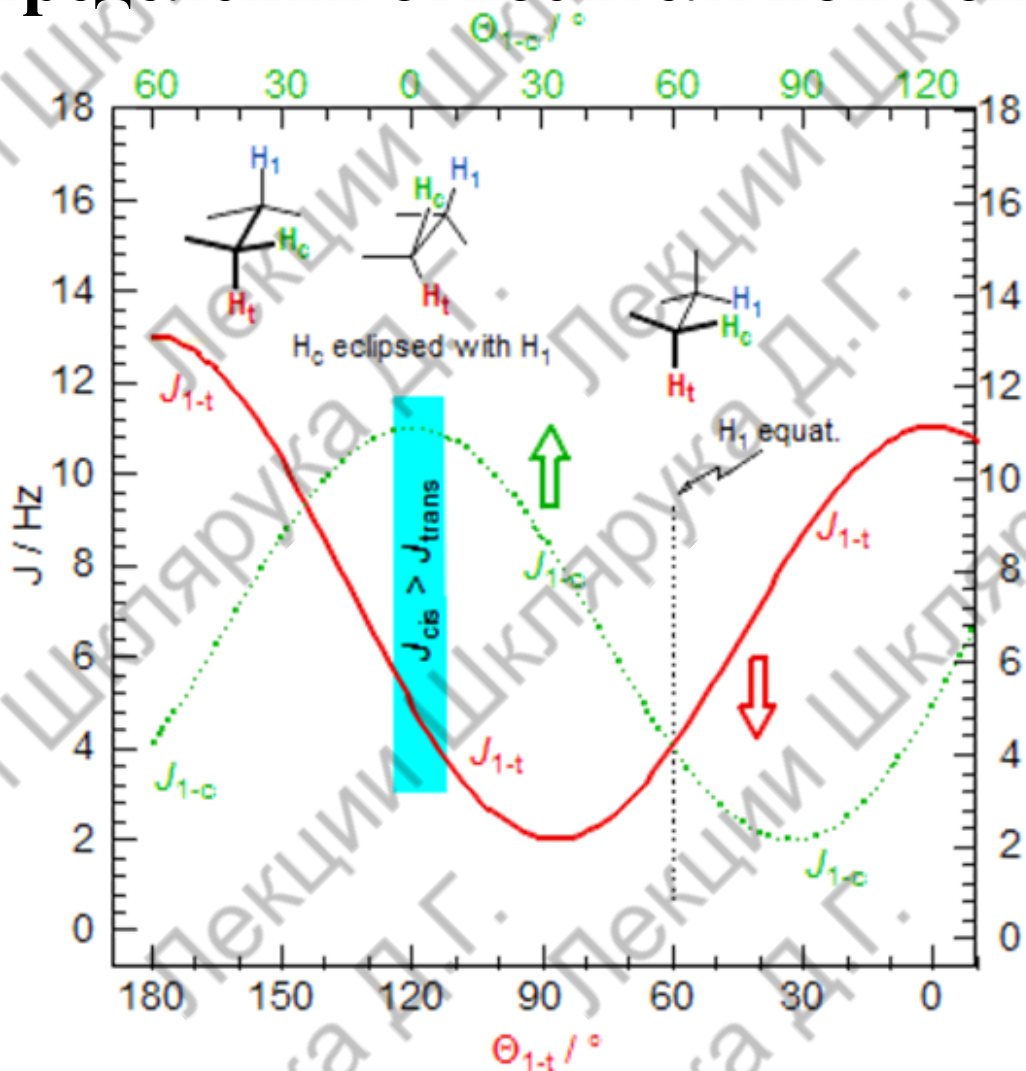
Методы определения относительной конфигурации



Методы определения относительной конфигурации



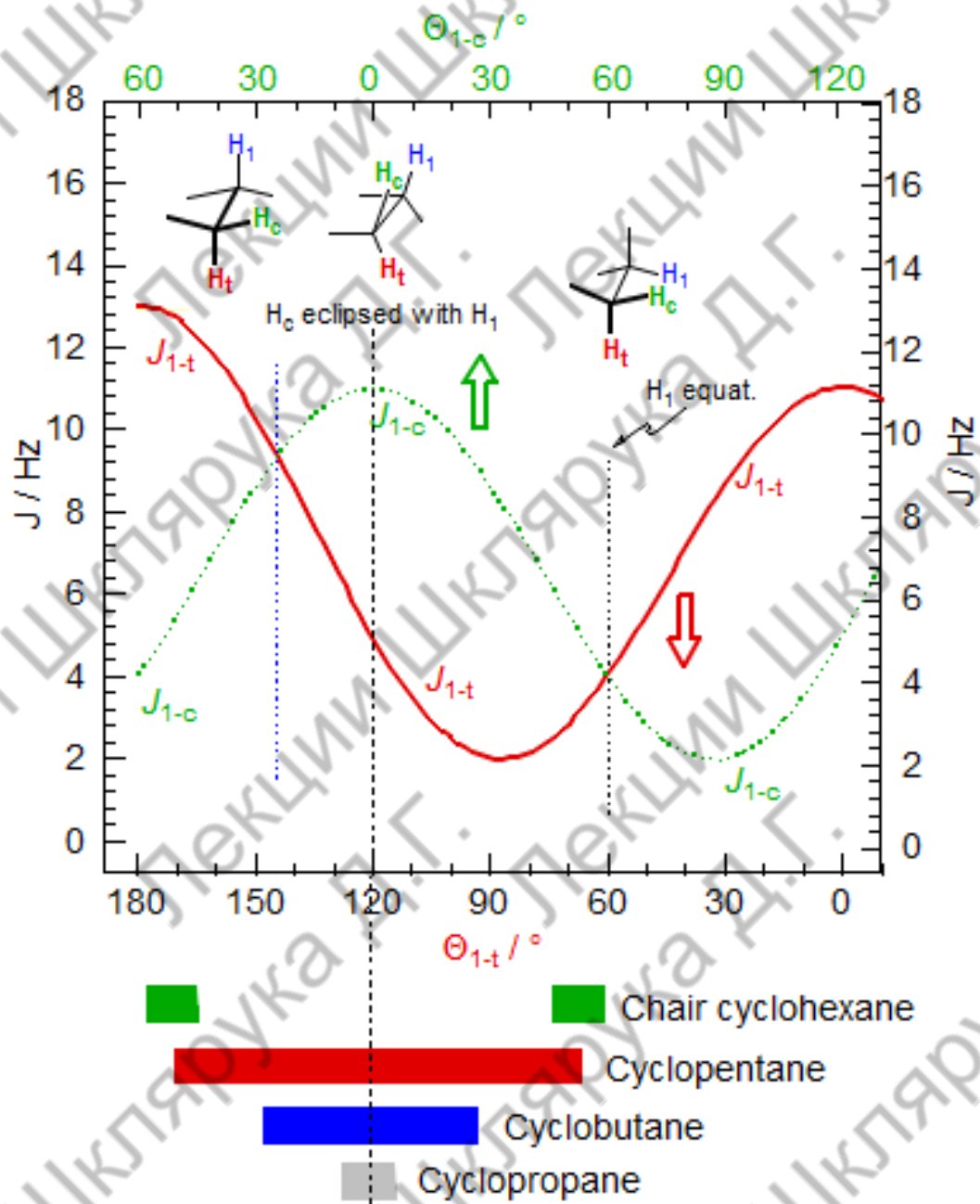
Методы определения относительной конфигурации



Y =	CH ₂	O	NH	S	S=O
$^3J_{cis}$	9.0	4.45	6.3	7.15	11.5
$^3J_{trans}$	5.6	3.1	3.8	5.65	10.5

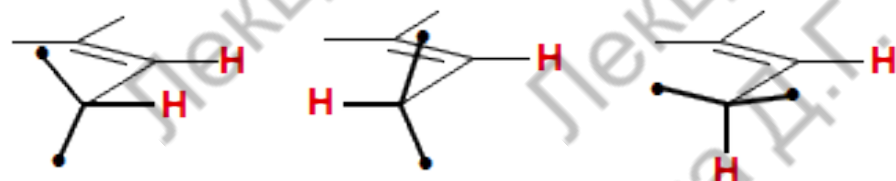
Tet. Lett 1970, 2877

Методы определения относительной конфигурации



Методы определения относительной конфигурации

Циклогексен и аллильное расщепление



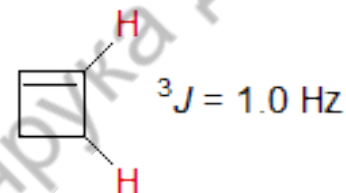
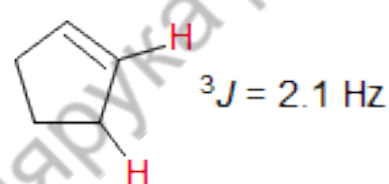
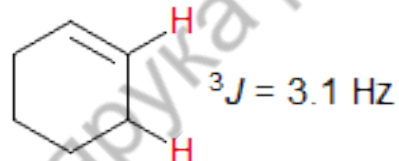
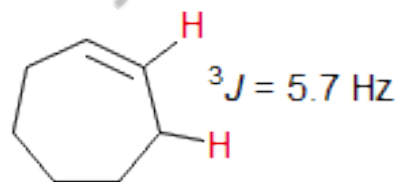
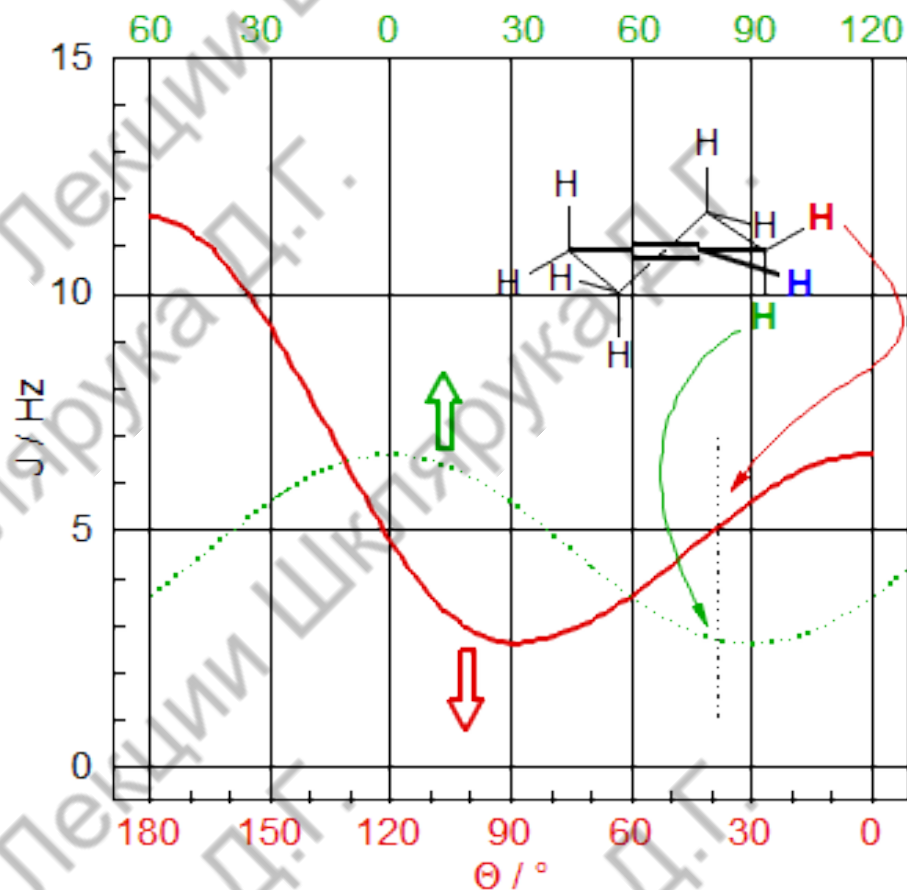
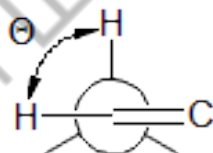
$$^3J = 6.6 \text{ Hz}$$

$$^3J = 11.2 \text{ Hz}$$

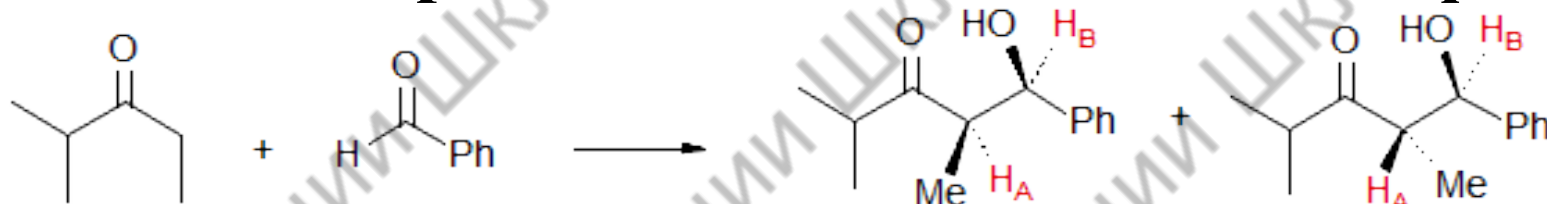
$$^3J = 2.6 \text{ Hz}$$

$$^3J = 6.6 \cos^2 \theta + 2.6 \sin^2 \theta \quad (0^\circ < \theta < 90^\circ)$$

$$^3J = 11.6 \cos^2 \theta + 2.6 \sin^2 \theta \quad (\theta > 90^\circ)$$



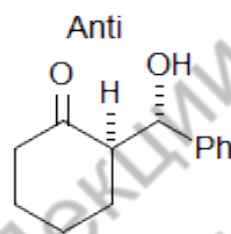
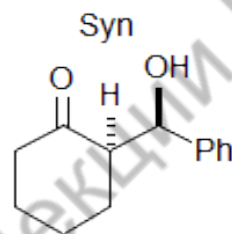
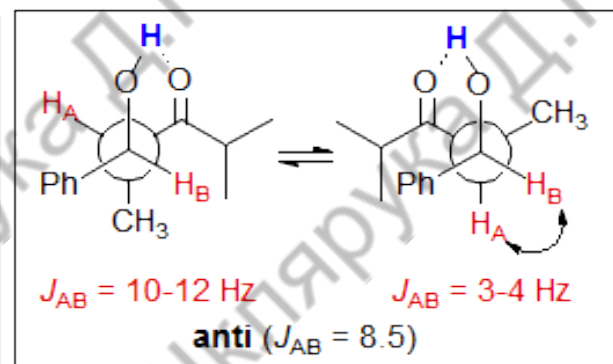
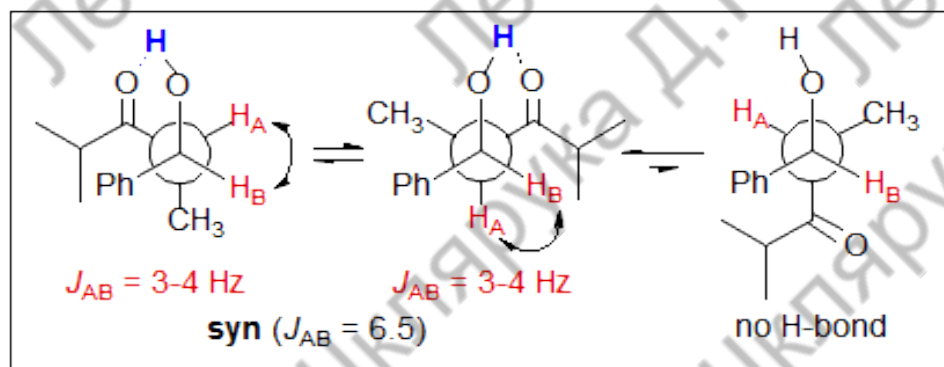
Методы определения относительной конфигурации



Син- и анти-альдоли

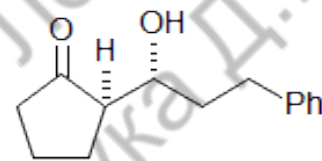
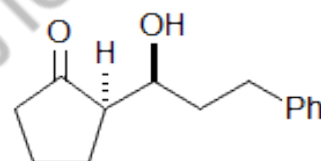
syn (erythro)

anti (threo)

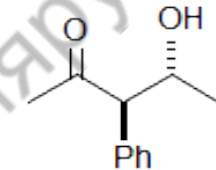
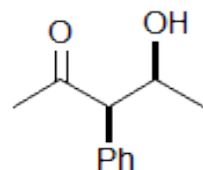


$$J_{\text{syn}} < J_{\text{anti}}$$

J_{syn}	J_{anti}	δ_{syn}	δ_{anti}
2.5	9.0	5.40	4.83



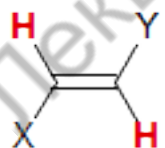
J_{syn}	J_{anti}	δ_{syn}	δ_{anti}
6.0	6.5	3.51	4.00



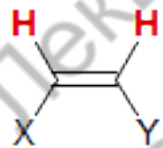
J_{syn}	J_{anti}	δ_{syn}	δ_{anti}
6.1	9.5	3.50	3.65

Методы определения относительной конфигурации

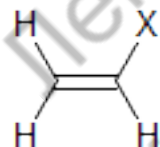
Алкены



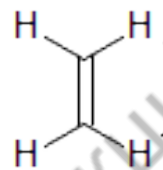
$J_t = 12 - 24 \text{ Hz}$
Typical: 16 Hz



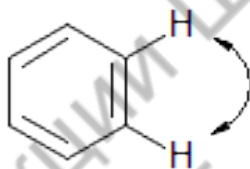
$J_c = 3 - 19 \text{ Hz}$
Typical: 10 Hz



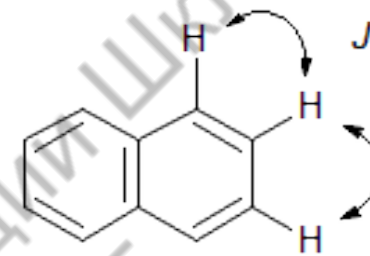
X	J_{cis}	J_{trans}	E_X
Li	19.3	23.9	-1.0
SiMe ₃	14.8	20.4	1.9
H	11.6	19.1	2.1
CO ₂ H	10.4	17.2	
OMe	7.0	14.3	3.5
F	4.7	12.7	4.0



$J = 11.6$

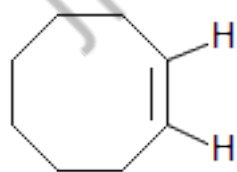


$J = 7.6$

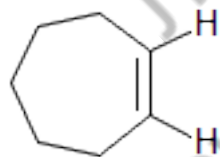


$J = 8.6$

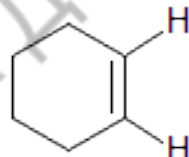
$J = 6.0$



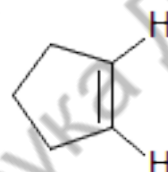
$^3J = 10.4 \text{ Hz}$
(11.8 - 12.8)



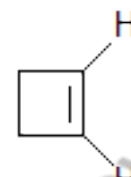
$^3J = 11.0$
(9.7 - 12.5)



$^3J = 10.1$
(8.8 - 10.5)



$^3J = 5.6$
(5.1 - 7.0)

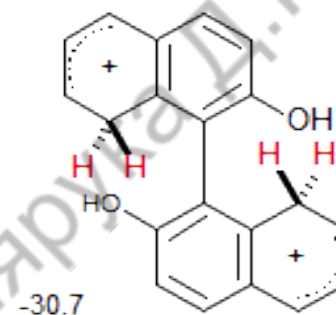
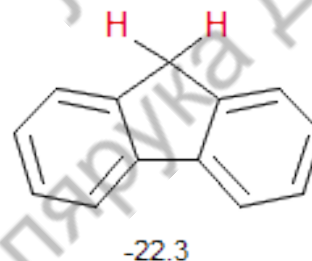
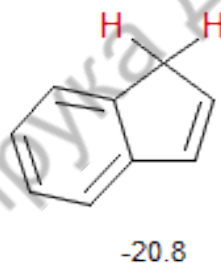
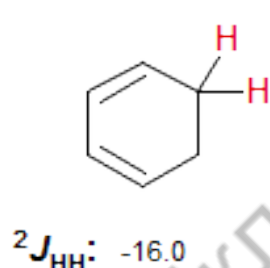
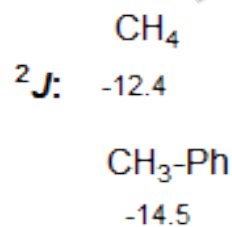
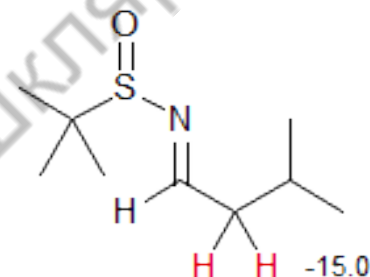
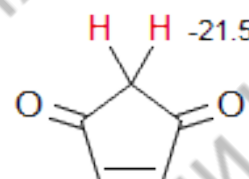
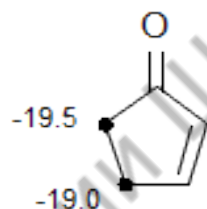
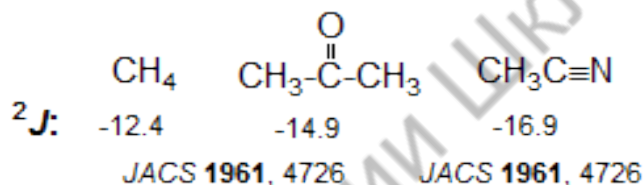
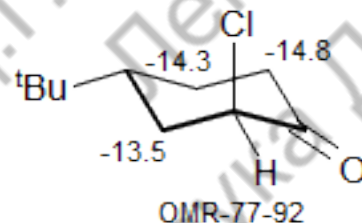
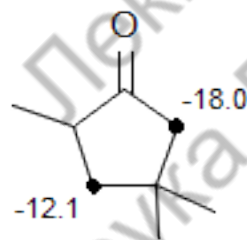
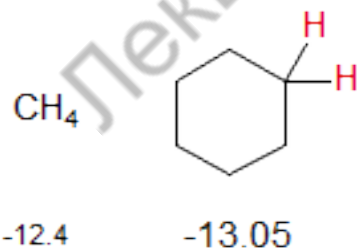
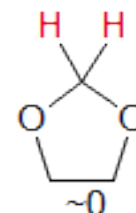
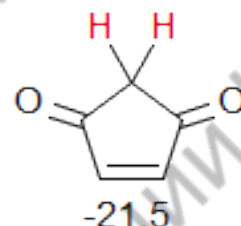
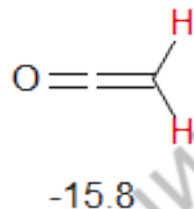
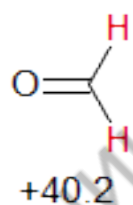


$^3J = 2.9$
(3.0 - 3.5)



$^3J = 1.3$
(0 - 2.1)

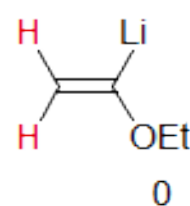
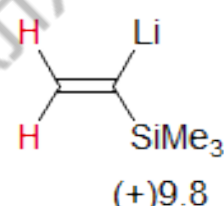
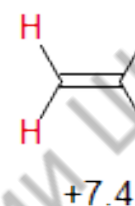
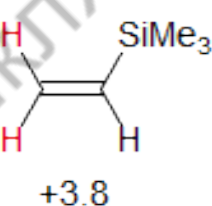
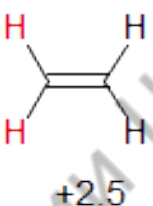
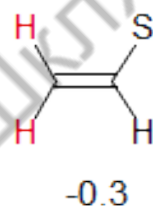
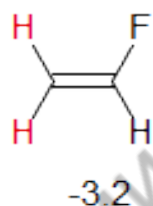
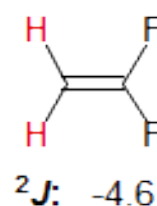
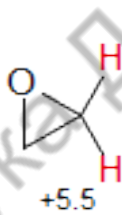
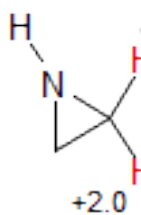
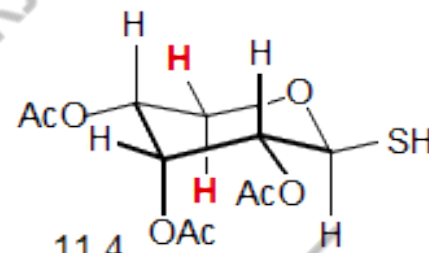
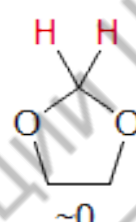
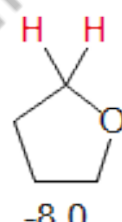
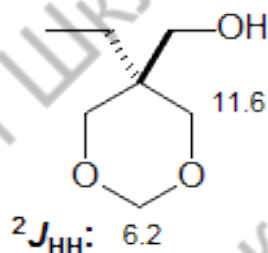
Геминальные НН КССВ $^2J_{\text{HH}}$:



OL 2017, 19, 532

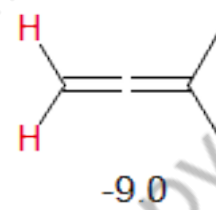
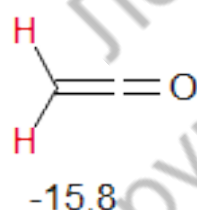
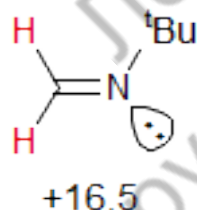
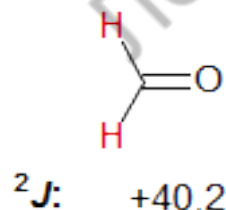
Геминальные НН КССВ $^2J_{HH}$:

CH_3SiMe_3	-14.1
CH_4	-12.4
CH_3OH	-10.8
CH_3F	-9.6
CH_2Cl_2	-7.5



π -acceptor (-)

π -donor (+)



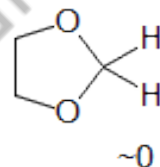
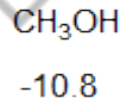
π -donor (+) σ -acceptor (+)

strong π -acceptor (-)

weak π -acceptor (-)

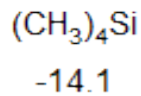
Геминальные НН КССВ $^2J_{HH}$:

Inductive σ -Acceptor

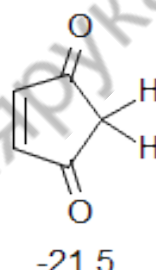
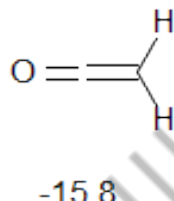
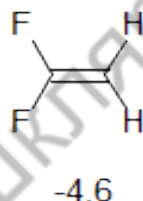
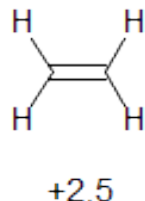


Oxygen and fluorine substituents are also π -donors

Inductive σ -Donor

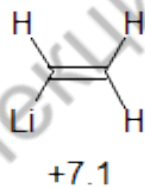


π -Acceptor

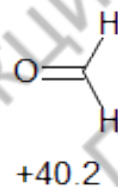


Gem-coupling constants of protons α to carbonyl groups are unusually large

π -Donor

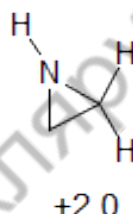
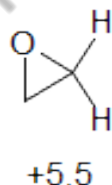
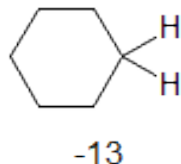


Gem-coupling of vinyl protons is usually small (<3 Hz). The coupling can be either positive or negative, and is sometimes too small to detect.



The oxygen in formaldehyde is both a π donor and a σ -acceptor - both positive effects.

High s-Character



Знак КССВ НН

Ферми

Хунд

Паули

$\uparrow \text{H} \downarrow \uparrow \text{C} \uparrow \downarrow \text{H} \uparrow$ ${}^2J < 0$ $E = \frac{J}{\hbar} I_A I_B < 0$, где I – спины ядер (основное состояние)

$\uparrow \text{H} \downarrow \uparrow \text{C} \uparrow \downarrow \text{H} \downarrow$ ${}^2J < 0$ $E = \frac{J}{\hbar} I_A I_B > 0$, где I – спины ядер (возбужденное состояние)

Ферми

Хунд

Паули

Паули

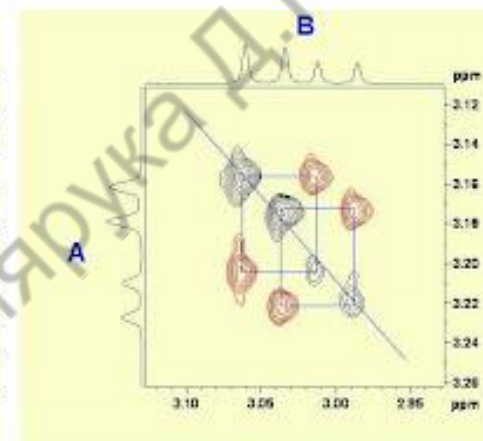
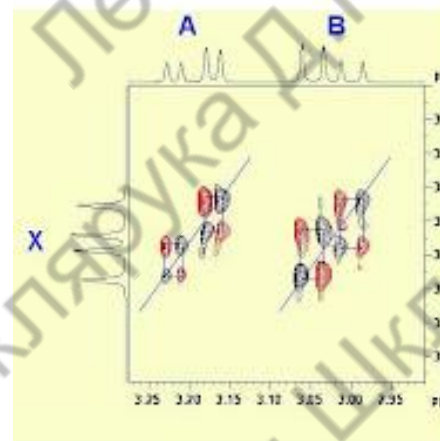
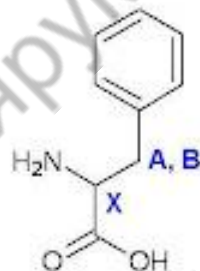
$\uparrow \text{H} \downarrow \uparrow \text{C} \uparrow \downarrow \text{C} \downarrow \uparrow \text{H} \downarrow$ ${}^3J > 0$ $E = \frac{J}{\hbar} I_A I_B < 0$, (основное состояние)

$\uparrow \text{H} \downarrow \uparrow \text{C} \uparrow \downarrow \text{C} \downarrow \uparrow \text{H} \uparrow$ ${}^3J > 0$ $E = \frac{J}{\hbar} I_A I_B > 0$, (возбужденное состояние)

Определение знака КССВ НН с помощью Exclusive COrrelation SpectroscopY

ECOSY and the Relative Signs of Coupling Constants

300 MHz ^1H NMR
Phenylalanine in D_2O

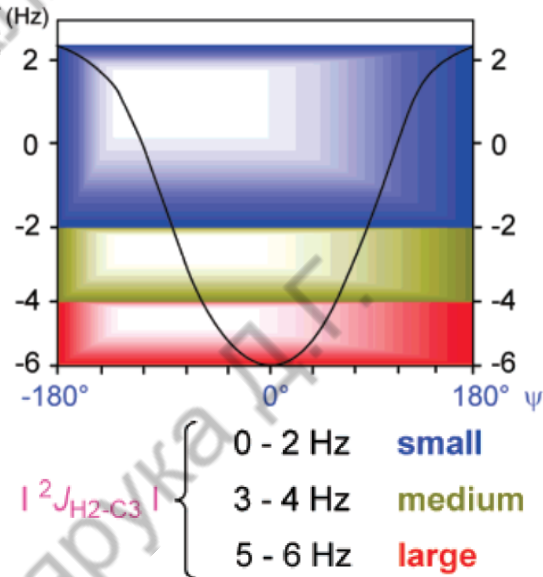
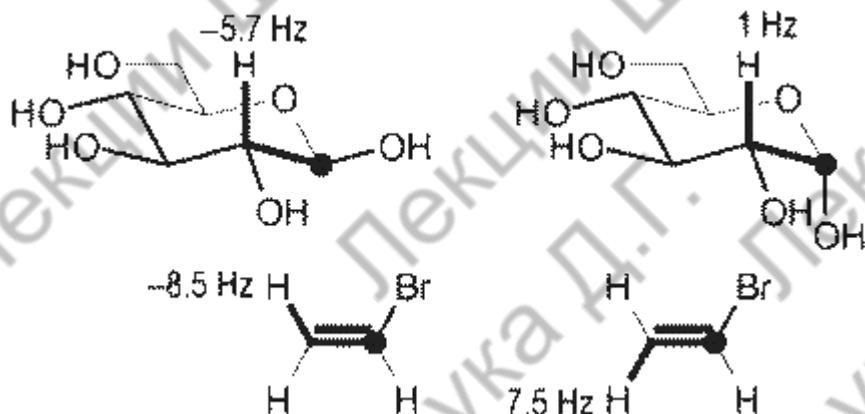


$J > 0$

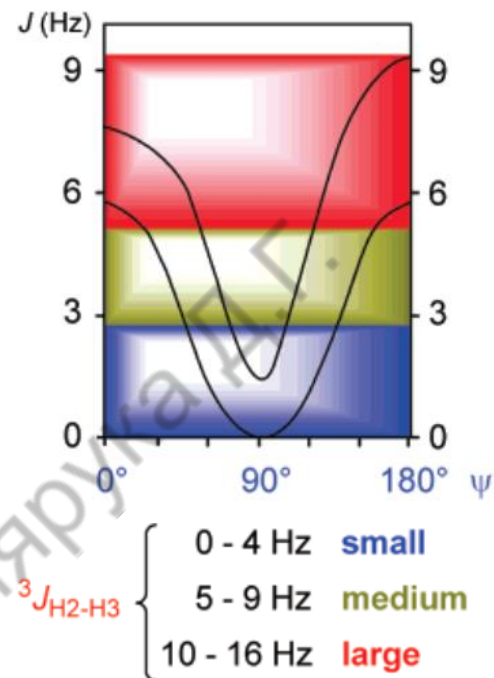
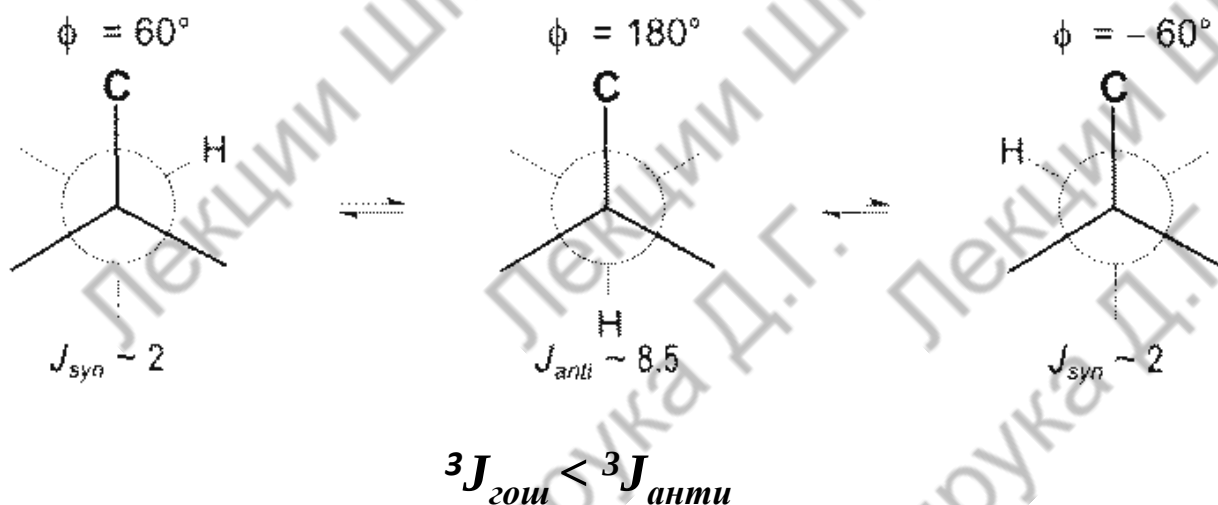
$J < 0$

СН КССВ определяют экспериментами HETLOC, HSQMBC и др.

Геминальные СН КССВ ${}^2J_{CH}$: $-6\text{Hz} \leq {}^2J_{H_2-C_3} \leq 2\text{Hz}$

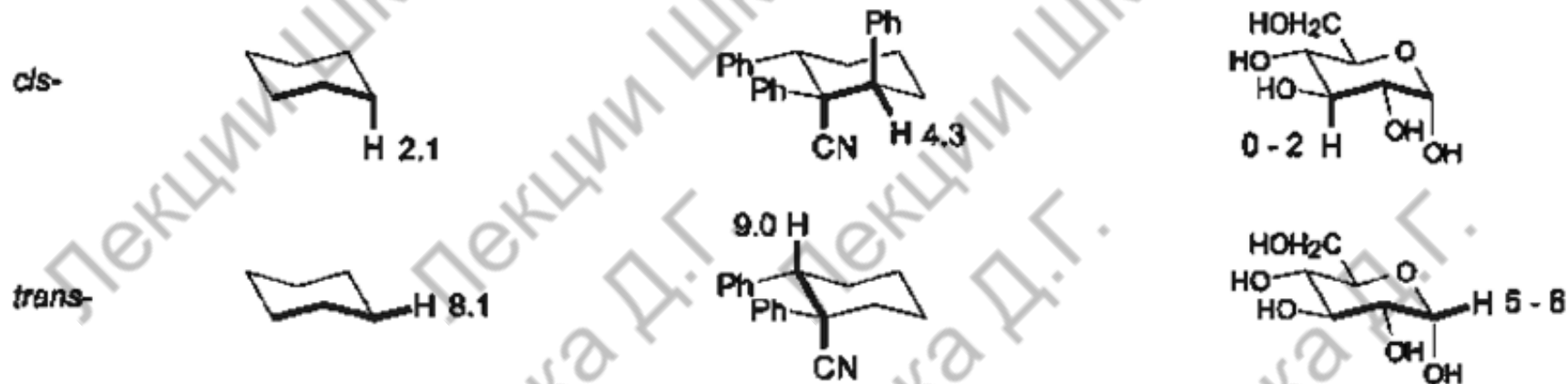


Вицинальные СН КССВ ${}^3J_{CH}$: $0\text{Hz} \leq {}^3J_{H_2-C_4} \leq 9\text{Hz}$

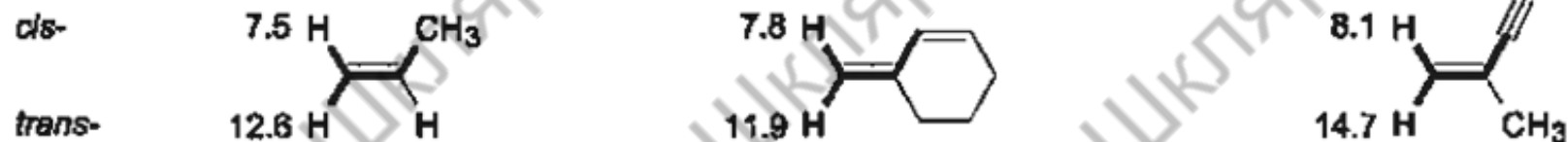


$${}^3J_{CH} = (2{}^3J_{\text{гош}} + {}^3J_{\text{анти}}) / 3 \approx 4-5\text{ Гц}$$

Вицинальные СН КССВ $^3J_{CH}$



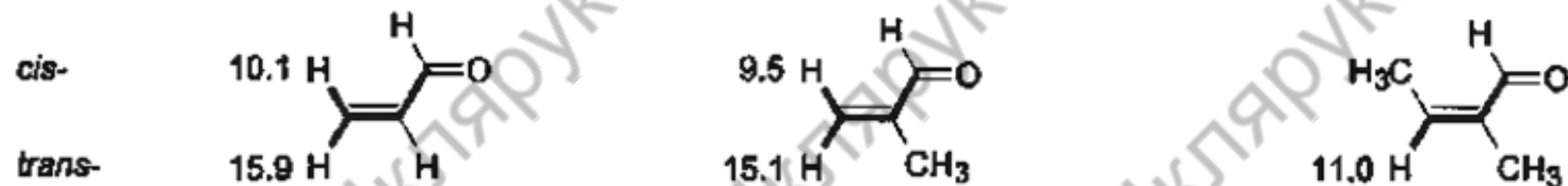
Гибридизация



Электроноакцепторные заместители



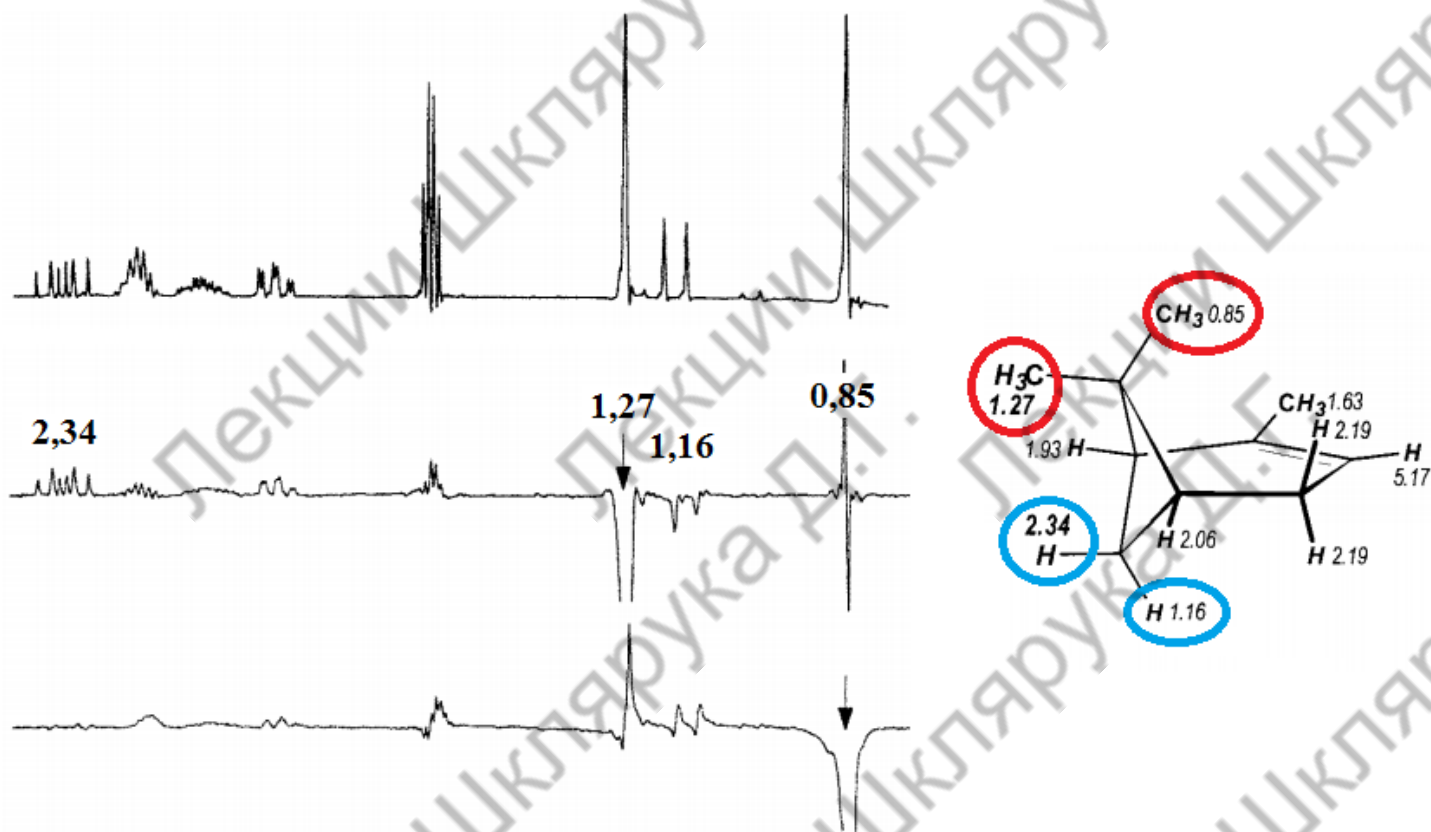
Стерические взаимодействия



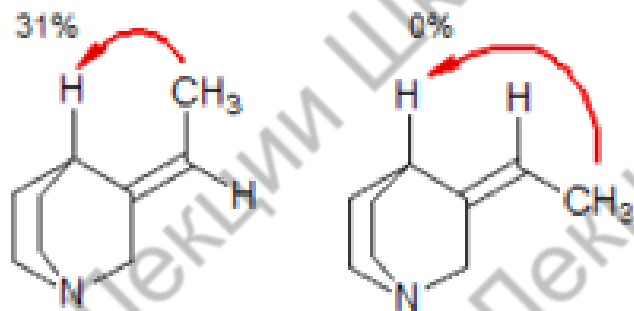
Методы определения относительной конфигурации

9. Ядерный эффект Оверхаузера (NOE)

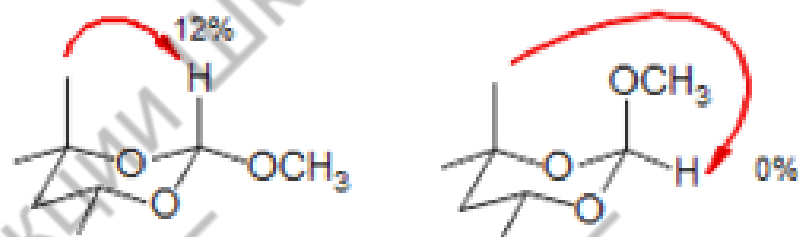
Интенсивность сигналов резонансного поглощения в спектроскопии ЯМР в числе прочих факторов зависит от скорости диполь-дипольной спиновой релаксации, то есть от скорости, с которой ядра возвращаются с высшего на низший энергетический уровень. На скорость подобных процессов оказывают сильное влияние различного рода магнитные процессы (например, облучение на частоте резонансного поглощения), происходящие в непосредственной близости от наблюдаемого ядра. Величина NOE обратно пропорциональна шестой степени расстояния между ядрами (до 5Å).



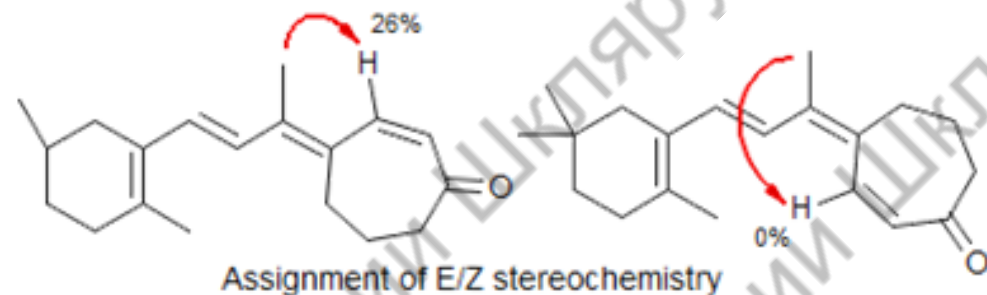
Методы определения относительной конфигурации



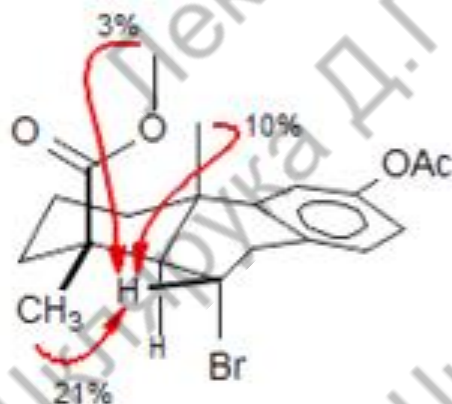
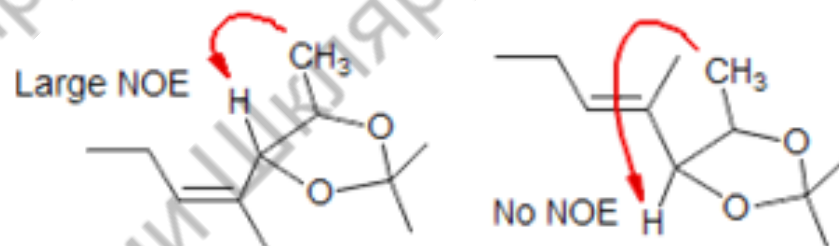
Assignment of E/Z stereochemistry
Tet. Lett. **1967**, 4065



Assignment of stereochemistry



Assignment of E/Z stereochemistry



The stereochemistry of the Br was initially misassigned because the 7 Hz coupling was assumed to mean the protons were cis (eq-ax coupling). The NOE experiment demonstrated the stereochemistry shown. *Chem. Comm.* **1968**, 1093

Энантиомерный избыток и оптическая чистота

$$ee = 100(x_R - x_S)/(x_R + x_S), \text{ где } x_R > x_S$$

или

$$ee = 100(2x - 1), \quad x = (ee + 100)/200,$$

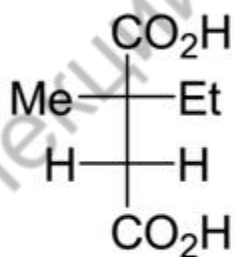
где x - мольная доля преобладающего энантиомера

$$op = \{[\alpha]_{\text{obs}} / [\alpha]_{\text{max}}\} 100\%,$$

где $[\alpha]_{\text{obs}}$ - наблюдаемое удельное оптическое вращение,

$[\alpha]_{\text{max}}$ - максимальное удельное оптическое вращение энантиомерно чистого образца

Эффект Оро, обусловленный энантиомерной дискриминацией в смесях энантиомеров с составом промежуточным между 50:50 и 100%



чистая кислота $[\alpha]_D^{22} +4.4$ (с 15, CHCl_3)

Horeau A. Tetrahedron Lett., 1969, 3121)

75:25 ($ee = 50\%$) расчет = $[\alpha]_D^{22} +2.2$

измеренная величина = $[\alpha]_D^{22} +1.6$ (с 15, CHCl_3),

что отвечает $op \sim 36\%$

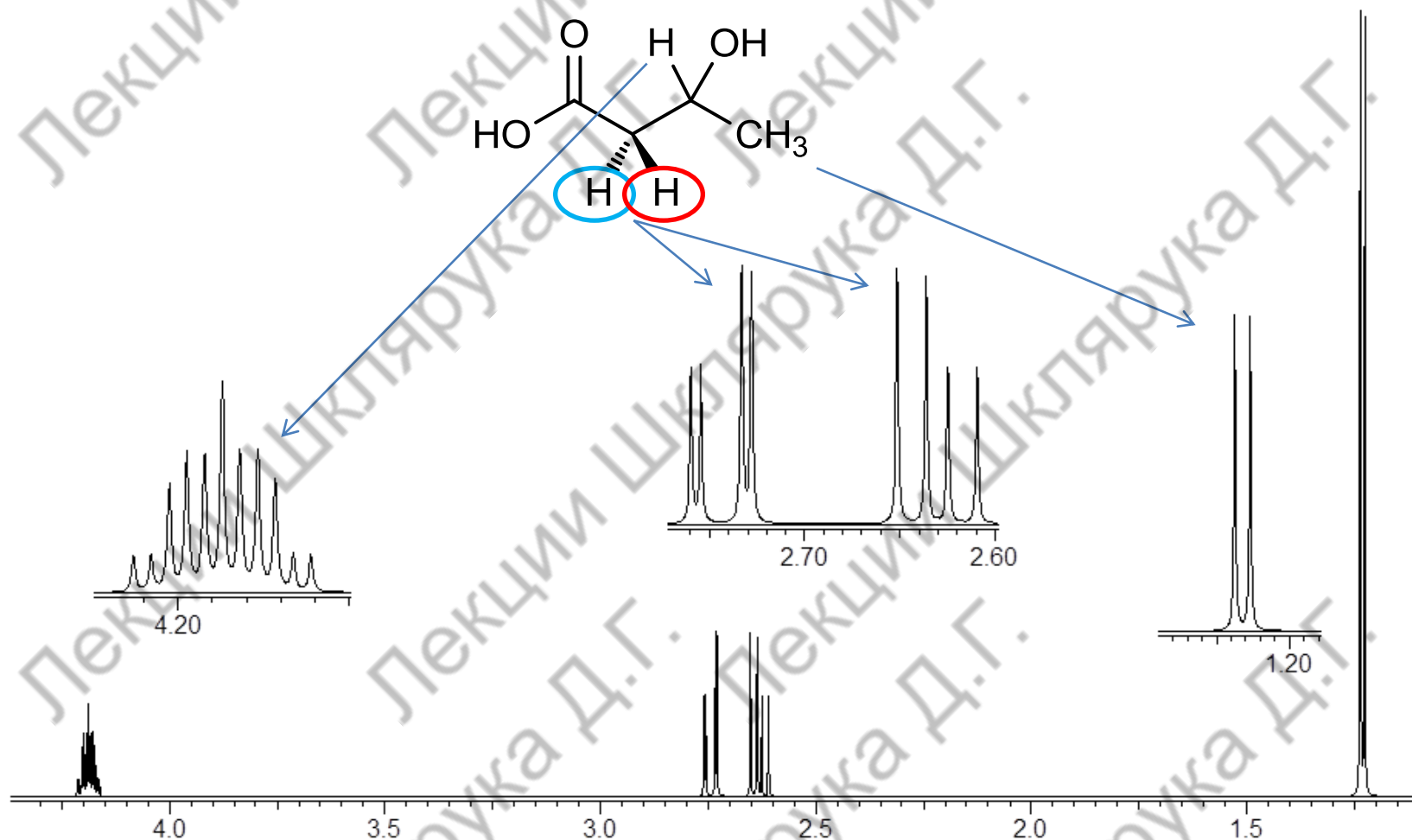
эффект зависит от концентрации образца и температуры и уменьшается при приближении к 0 и 100 ee *Horeau A. Tetrahedron Lett.*, 1969, 3121

Расхождение ee и op наблюдается в слабополярных растворителях (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , C_6H_6) и отсутствует в полярных (этанол, пиридин, диглим, ацетонитрил)

Методы определения энантиомерного и диастереомерного избытков

Основа измерения	Метод	Тип образца
Хироптические свойства	Оптическое вращение	Исходная смесь энантиомеров/ диастереомерное производное
Диастереотопность	1) ЯМР диастереомеров в ахиральных растворителях 2) ЯМР в хиральных растворителях 3) ЯМР с использованием хиральных сдвиг-реагентов	Диастереомерное производное Исходная смесь энантиомеров Исходная смесь энантиомеров
Диастереомерные взаимодействия (разделение)	1) Хроматография на диастереоселективных фазах (ГЖХ, ВЭЖХ, ТСХ). 2) Хроматография на энантиоселективных фазах (ГЖХ, ВЭЖХ, ТСХ).	Диастереомерное производное Исходная смесь энантиомеров (отсутствие рацемизации при хроматографировании!)
Ферментативная специфичность	Количественные характеристики ферментативно-катализируемой реакции	Исходная смесь энантиомеров
Характеристики плавления	Дифференциальная сканирующая калориметрия	Исходная смесь энантиомеров/ диастереомерное производное

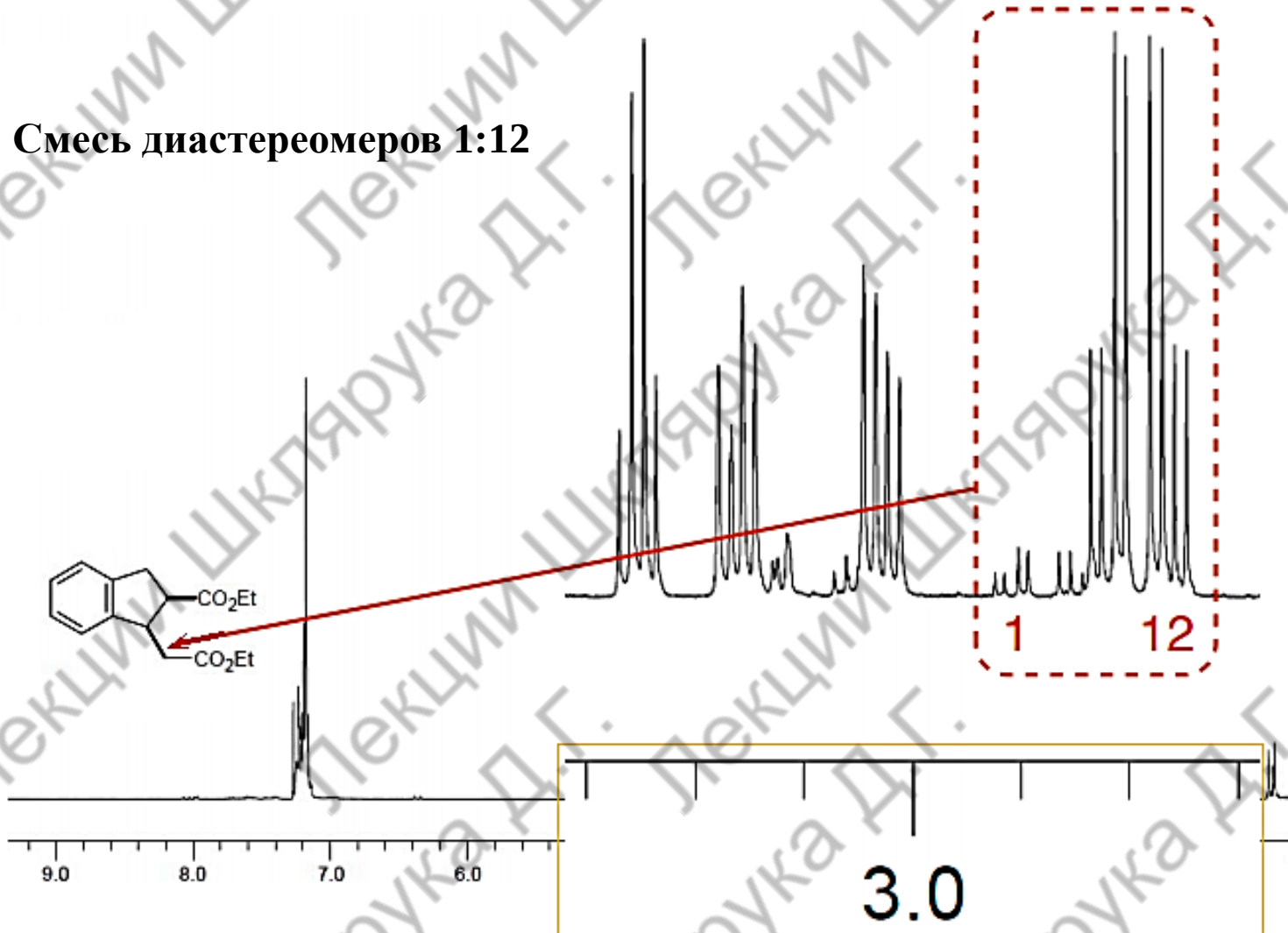
ЯМР диастереомеров



Диастереотопные ядра отличаются по хим. сдвигу.

ЯМР диастереомеров

Смесь диастереомеров 1:12



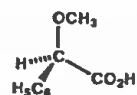
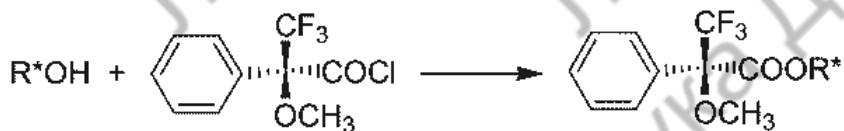
Спектры диастереомеров отличаются хим. сдвигами сигналов соответствующих ядер.

Методы определения стереоизомерных избытков

1. Ковалентно-связываемые хиральные дериватизирующие реагенты

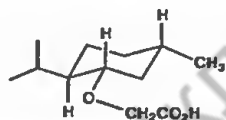


J. A. Dale, H. S. Mosher *JACS*, 1973, 95, 512



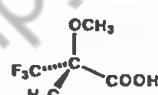
44

(R)-(-)-О-Метил
миндальная кислота



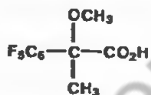
45

Ментоксиуксусная кислота



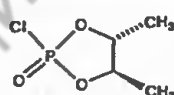
46

(R)-(+)-α-Метокси-α-трифторметилфенилуксусная кислота
(MTPA; реагент Мошера)

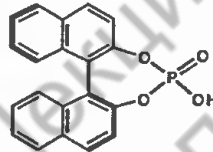


47

α-Метокси-α-метил-
(пентафторфенил)уксусная кислота (MPFA)

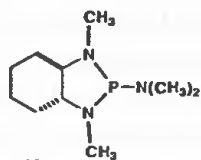


48

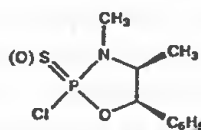


49

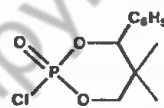
(S)-(+)-Бинафтил-2,2'-
диэтилфосфат



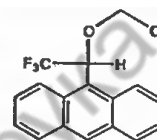
50



51

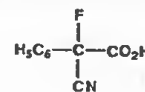


52



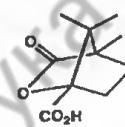
53

α-[1-(9-Антрил)-2,2,2-трифторэтокси]-уксусная кислота (ATEA)



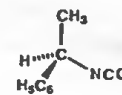
54

α-Циано-α-фторфенилуксусная кислота (CFPA)



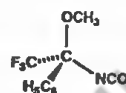
55

(1S,4R)-(-)-о-Камфановая кислота



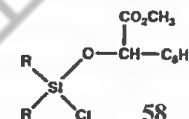
56

(R)-α-Метилбензил-изоцианат



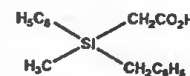
57

(S)-(-)-α-Метокси-α-(трифторметил)бензилизоцианат

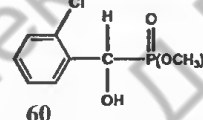


58

R = CH₃, C₆H₅

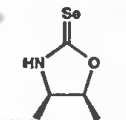


59

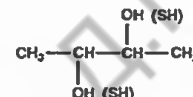


60

α-Гидрокси-(о-хлорбензил)-О,О-диметилфосфонат

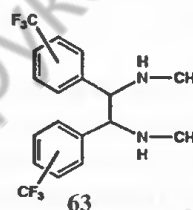


61

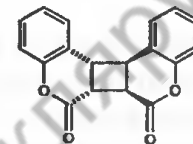


62

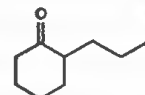
хиральный-2,3-Бутандиол и -дитиол



(o,m,n)



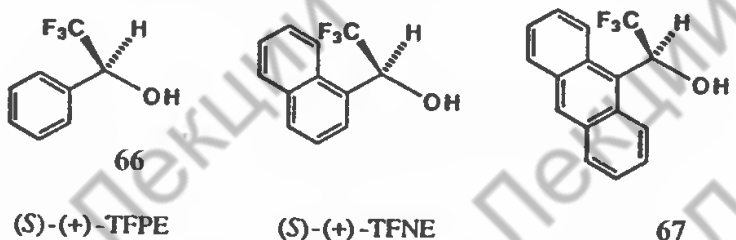
64



65

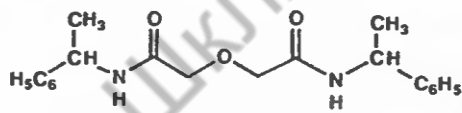
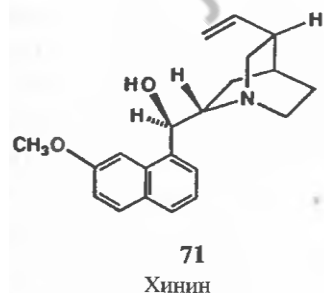
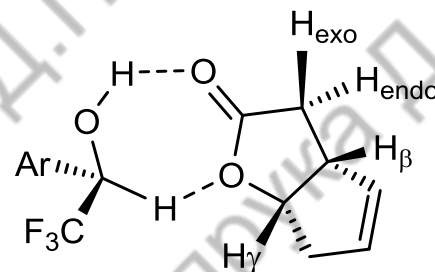
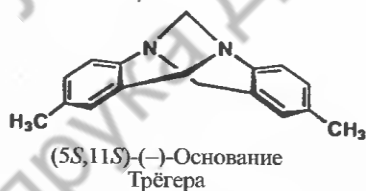
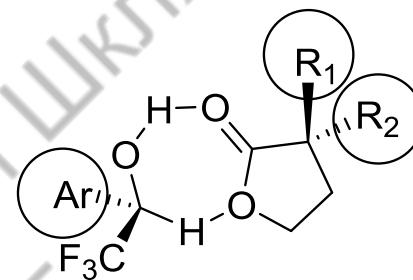
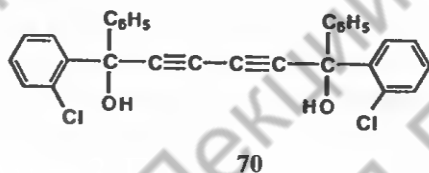
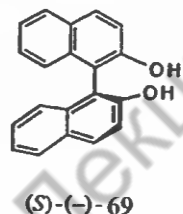
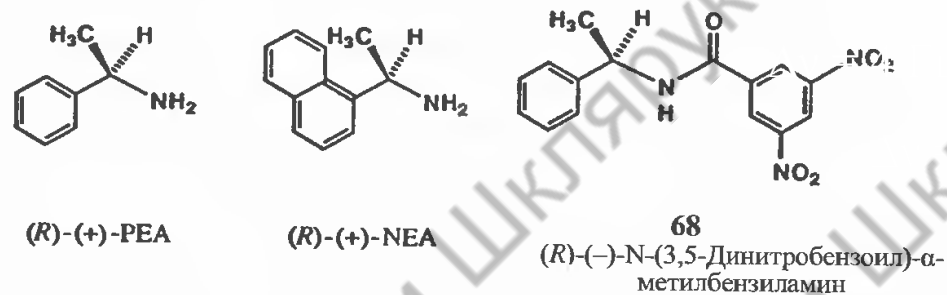
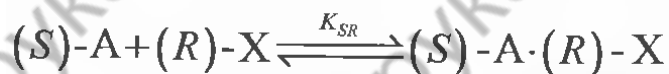
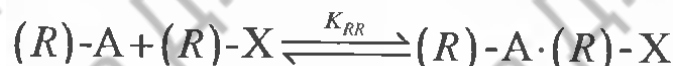
Методы определения стереоизомерных избытков

2. ЯМР в хиральных растворителях, холестерических жидких кристаллах и хиральные сольватирующие реагенты

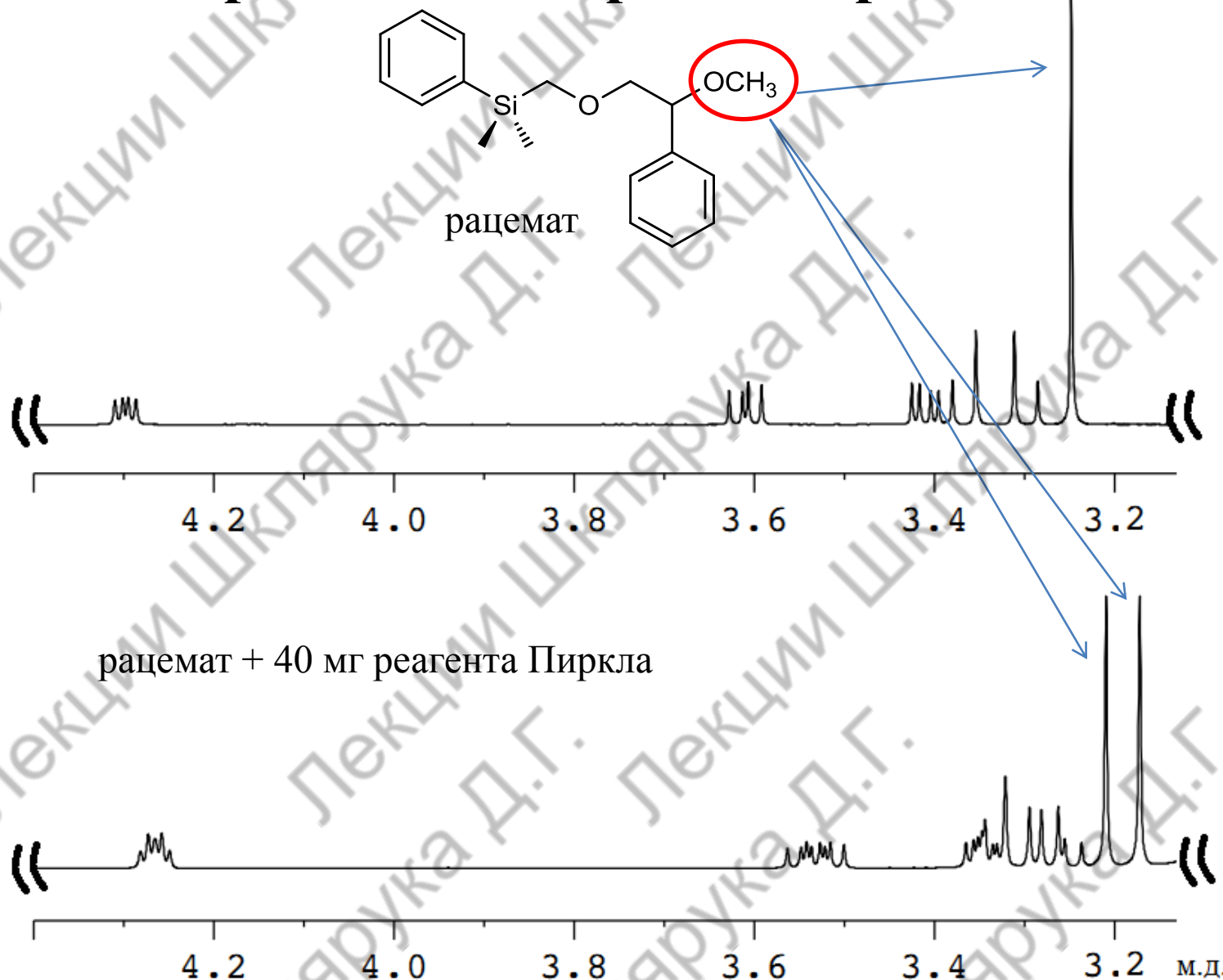


Реагенты Пиркла

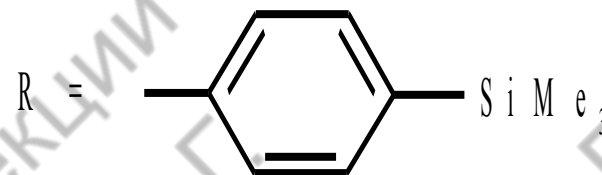
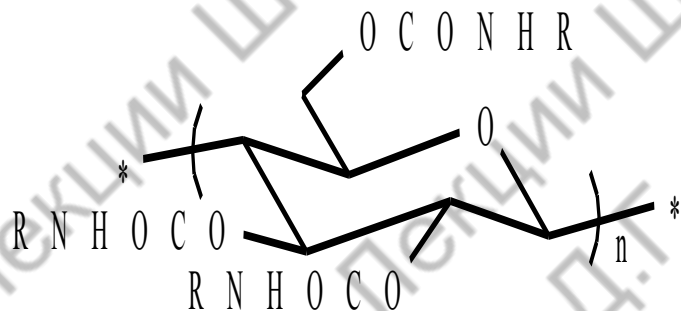
Pirkle W.H., et al. *JOC* 1977, 42 (2), 384–387



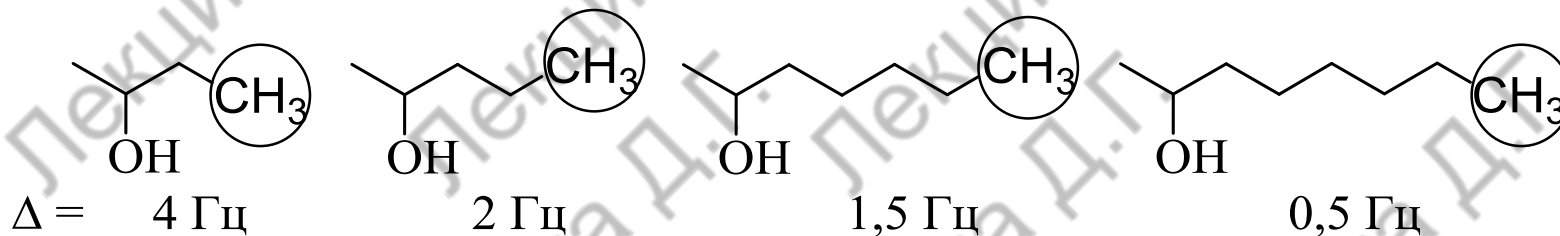
Методы определения стереоизомерных избытков



Методы определения стереоизомерных избытков

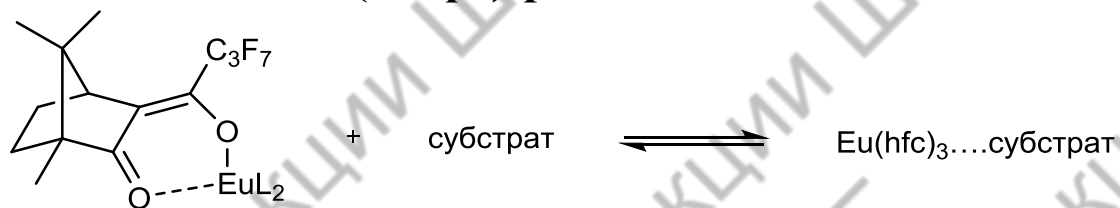


ЯМР в присутствии модифицированной МКЦ

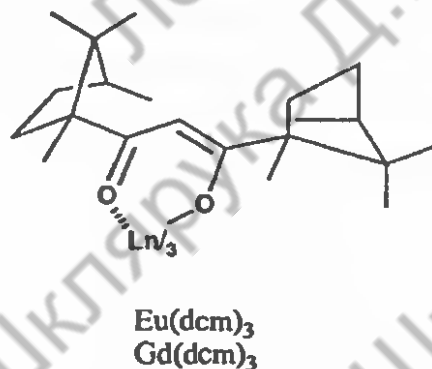
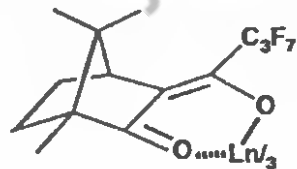
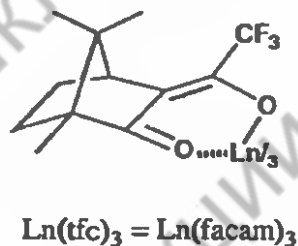
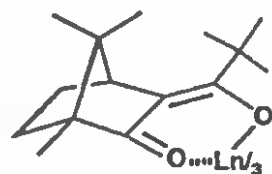
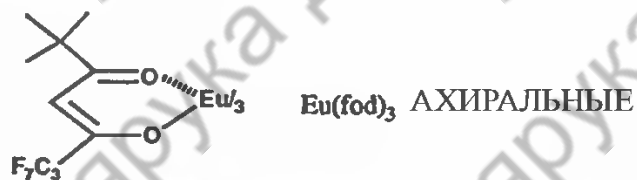
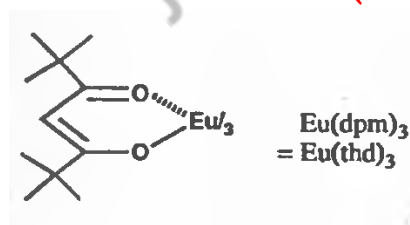


Методы определения стереоизомерных избытков

3. Сдвигающие (шифт)-реагенты



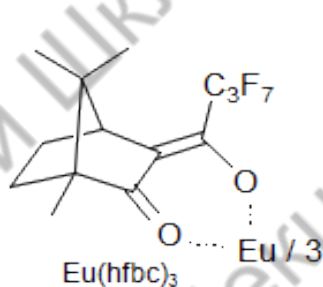
Eu^{3+} (←сигнал), Pr^{3+} (сигнал→)



Величина сдвига зависит от:
молярного соотношения субстрат:
шифт-реагент
эффективности связывания
(прочности комплекса):
 $\text{NH}_2 > \text{OH} > \text{C}=\text{O} > \text{COOR} > \text{C}=\text{N}$

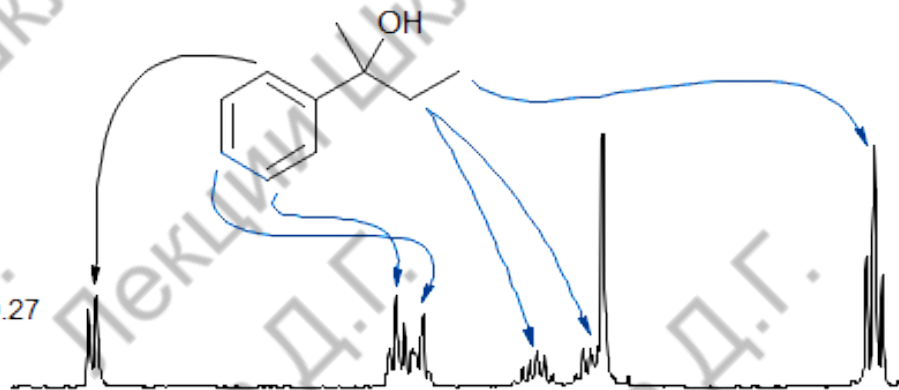
Недостатки метода:
стоимость реагента;
чувствительность комплексов
лантаноидов к кислотам и воде;
трудоемкость эксперимента
(подбор оптимальных
концентраций);
уширение линий сигналов при
увеличении концентрации
лантаноида из-за парамагнитности
иона;
субстрат должен быть основанием
Льюиса;
точность эксперимента около 2%.

Методы определения стереоизомерных избытков

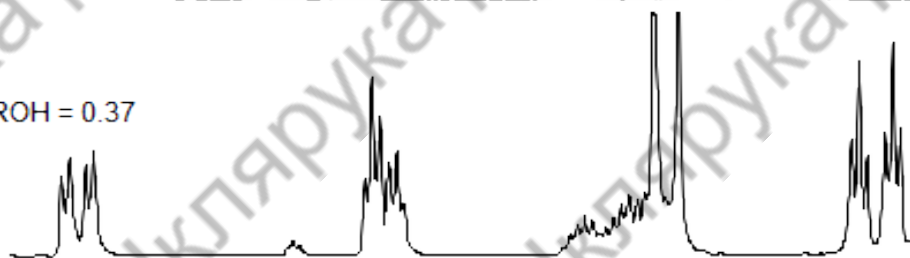


$Eu(dpm)_3 / ROH = 0.27$

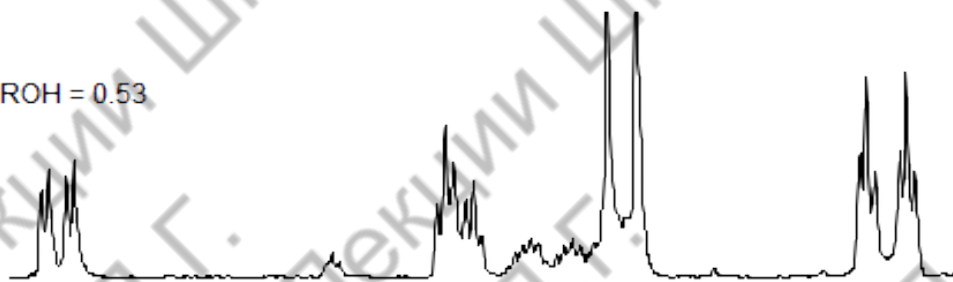
$R / S = 1.0$



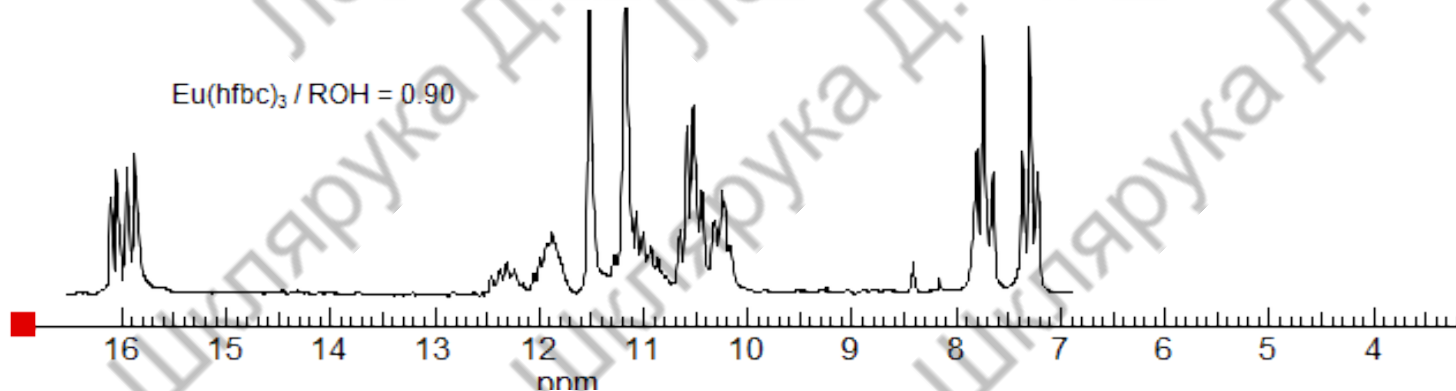
$Eu(hfbc)_3 / ROH = 0.37$



$Eu(hfbc)_3 / ROH = 0.53$



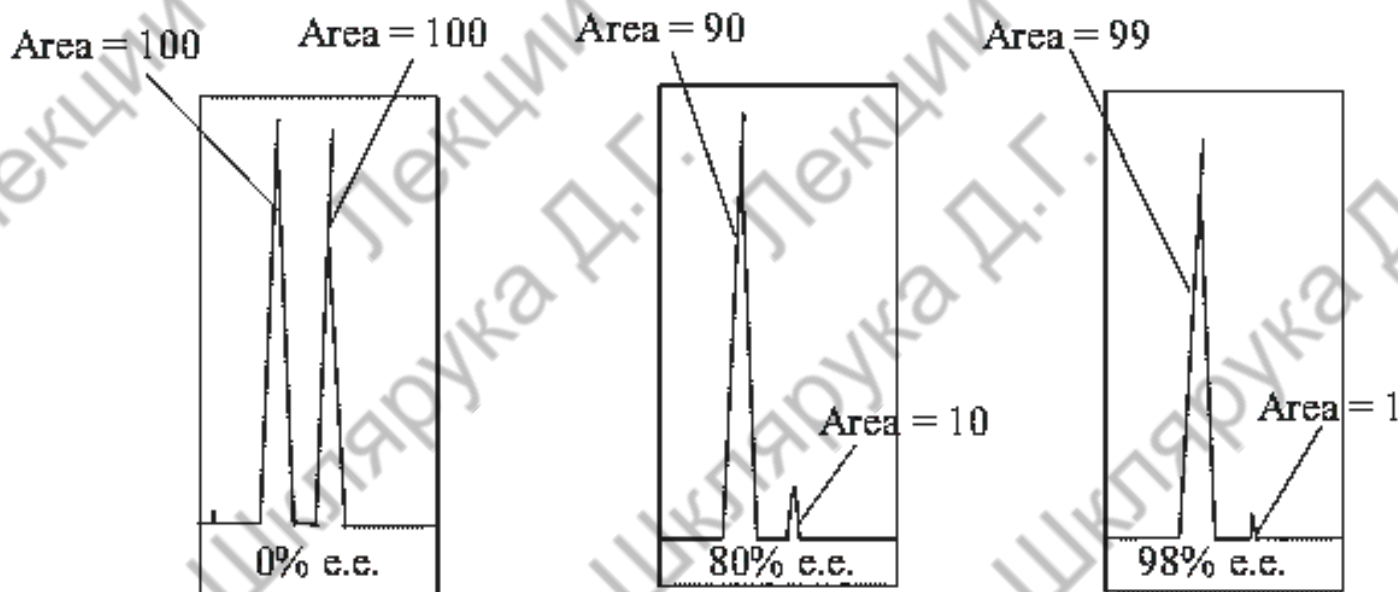
$Eu(hfbc)_3 / ROH = 0.90$



Псевдоконтактные сдвиги пропорциональны третьей степени расстояния координирующегося атома от центра комплексообразователя

Методы определения стереоизомерных избытков

4. Применение ГЖХ и ВЭЖХ хроматографии



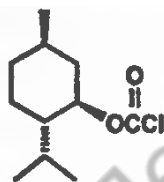
2 метода анализа смесей энантиомеров:

derivatization смеси энантиомеров неизвестного состава энантиомерно-чистым реагентом с последующим анализом диастереомерной смеси на обычной (не хиральной) колонке;

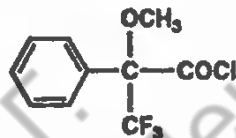
анализ смесей энантиомеров без derivatization на колонке с хиральной твердой фазой – «хиральная хроматография».

Методы определения стереоизомерных избытков

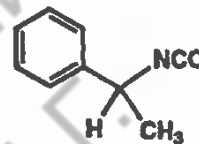
ГЖХ диастереомеров на ахиральных фазах или нужен перевод энантиомеров в диастереомеры с помощью следующих энантиомерно-чистых реагентов



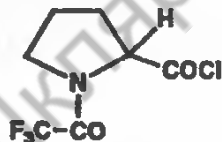
Annett and Stumpf, 1972
Halpern and Westley, 1965
Westley and Halpern, 1968



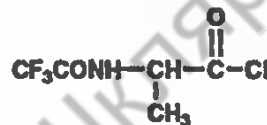
Dale, Dull, and Mosher, 1969



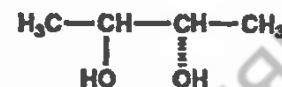
Hamberg, 1971
Pereira, 1970



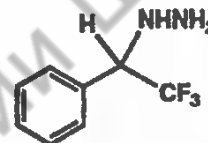
Karger, Stern and Keane, 1967
Souter, 1985; Halpern and Westley, 1966



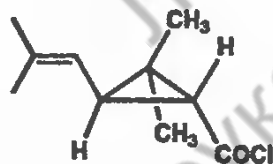
Karger, Stern,
and Keane, 1967



Saucy, Jones, et al., 1977

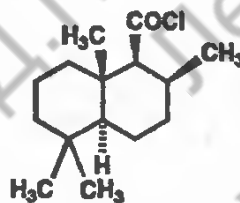


Pereira, Solomon,
and Halpern, 1971



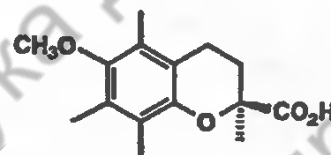
Хризантемоил-
хлорид

Brooks, Gilbert,
and Gilbert, 1973



Дриманоил-
хлорид

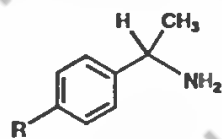
Brooks, Gilbert,
and Gilbert, 1973



Метилловый эфир Тролокса™

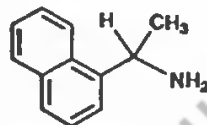
Walther, Netscher, et al., 1991

ВЭЖХ диастереомеров на ахиральных фазах или нужен перевод энантиомеров в диастереомеры с помощью следующих энантиомерно-чистых реагентов

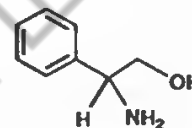


R = H, NO₂

Rosen, Watanabe, and Heathcock, 1984;
Valentine, Saucy, et al., 1976

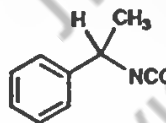


Vecci and Müller, 1979

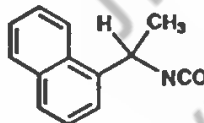


Фенилглицинол

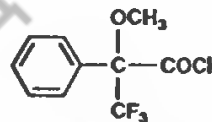
Helmchen, et al., 1979



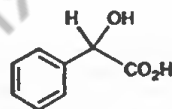
Pirkle and Hauske, 1977



Pirkle and Hauske, 1977
Pirkle, Robertson, and Hyun, 1984

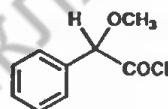


Koreeda, Weiss and
Nakanishi, 1973.

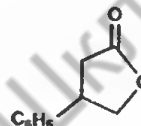


Миндальная
кислота

Whitesell and Reynolds, 1983

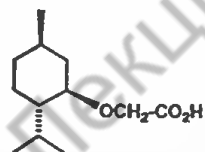


Helmchen and Strubert, 1974



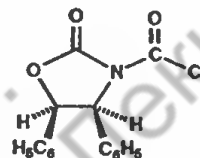
β-Фенилбутиролактон

Helmchen and Nill, 1979c

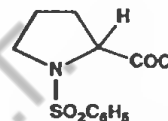


Ментоксиуксусная
кислота

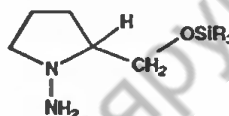
Yagi, Jerina, et al., 1982



Pirkle and Simmons, 1983



Knudsen and Rapoport, 1983

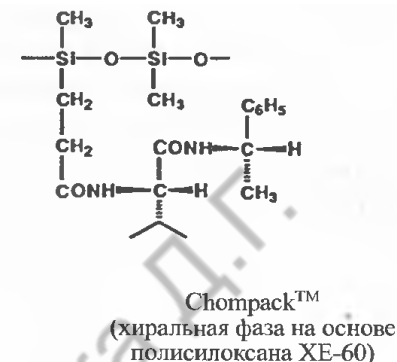
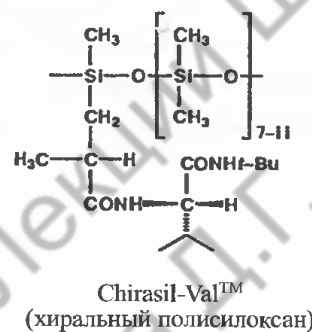
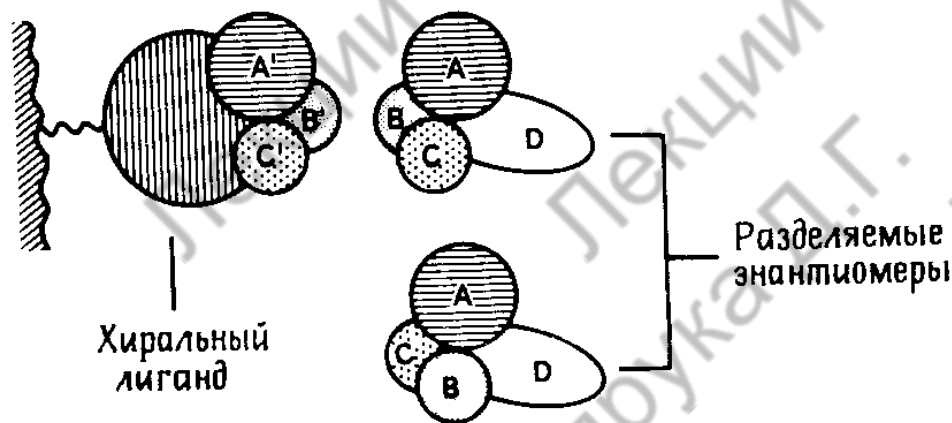


R = *t*-Bu(CH₃)₂, *t*-BuPh₂

Enders and Mies, 1984

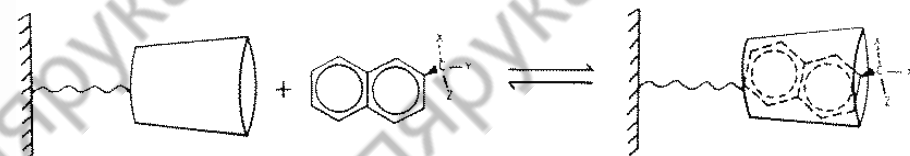
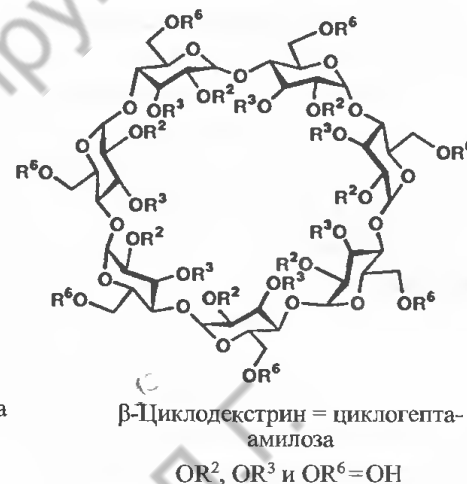
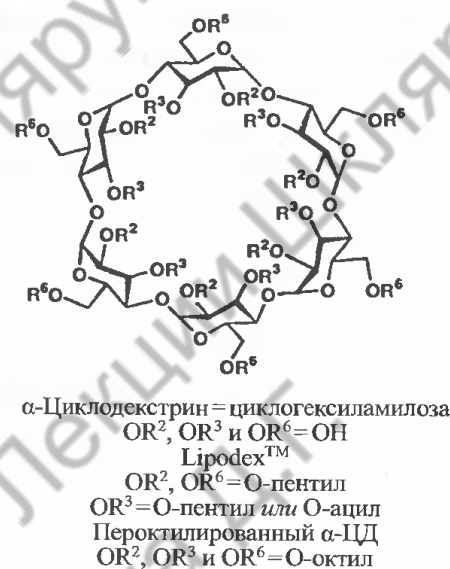
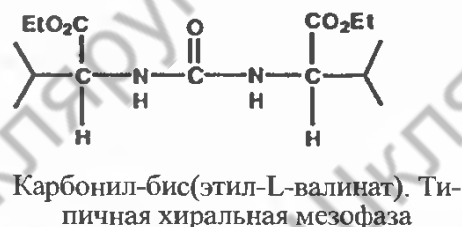
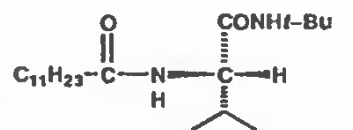
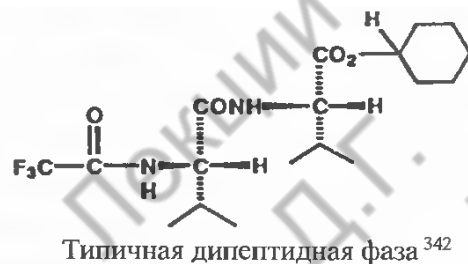
Методы определения стереоизомерных избытков

ГЖХ энантимеров на хиральных фазах

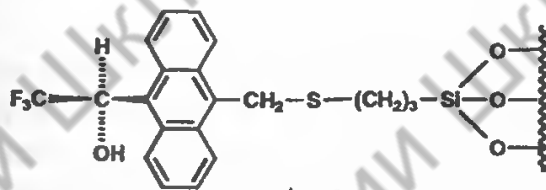


Модель «трехточечного взаимодействия» (Далглиш 1952 г.)

J. Chem. Soc. 1952. 3940-3942

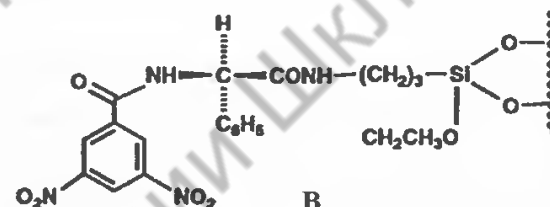


ВЭЖХ энантимеров на хиральных селективных фазах Пиркла



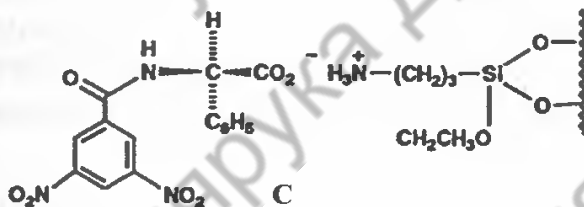
A

Ковалентно-связанная ХСФ на основе (R)-2,2,2-трифтор-1-[9-(10-этилметил)антрил]этанола (1979)



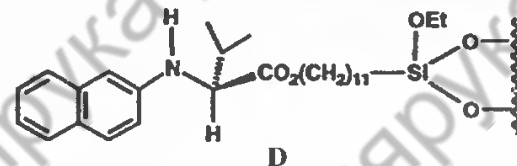
B

Ковалентно-связанная ХСФ на основе (R)-N-(3,5-динитробензоил)фенилглицина (1980)



C

Ионно-связанная ХСФ на основе (R)-N-(3,5-динитробензоил)фенилглицина (1981)



D

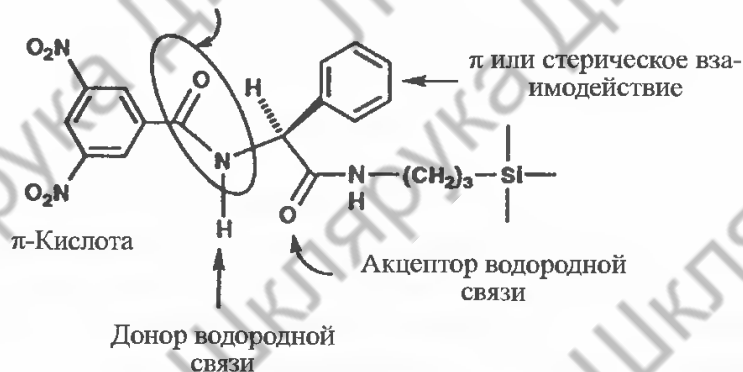
Ковалентно-связанная ХСФ на основе N-(2-нафтил)-α-аминокислот (1986)



E

Диполь

Обобщенная структура ковалентно-связанной ХСФ на основе силикагеля



Методы определения стереоизомерных избытков

5. Метод изотопного разбавления Оро: A. Horeau, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3171 (1964);

Bull. Soc. Chim. France, 1964, 2673, *ibid.* 1966, 3513.

Половинное по массе количество образца с неизвестной оптической чистотой смешивают с изотопно-меченым (^{14}C или D) рацематом того же соединения и из смеси регенерируют оптически активный образец вещества.

Определяются две переменные:

- удельное вращение (поляриметрия)
- содержание изотопов (масс-спектрометрия или счетчики для β -излучения)

a – масса исследуемого на чистоту образца, г;

P – оптическая чистота исследуемого на чистоту образца;

$[\alpha]$ – удельное вращение исследуемого на чистоту образца;

b – масса прибавленного меченого рацемата, г;

I_0 – удельная радиоактивность прибавленного меченого рацемата;

$I(R)$, $I(S)$ – содержание изотопа (активность) в (R)- и (S)-энантиомерах соответственно после смешения.

P' , $[\alpha']$, I' – для регенерированного оптически активного образца.

$$P = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_{\text{макс}}} \quad P' = \frac{[\alpha']}{[\alpha]_{\text{макс}}}$$

$$I(R) = \frac{bI_0}{b + a(1 + P)} \quad I(S) = \frac{bI_0}{b + a(1 - P)}$$

$$I' = I(R) \frac{(1 + P')}{2} + I(S) \frac{(1 - P')}{2}$$

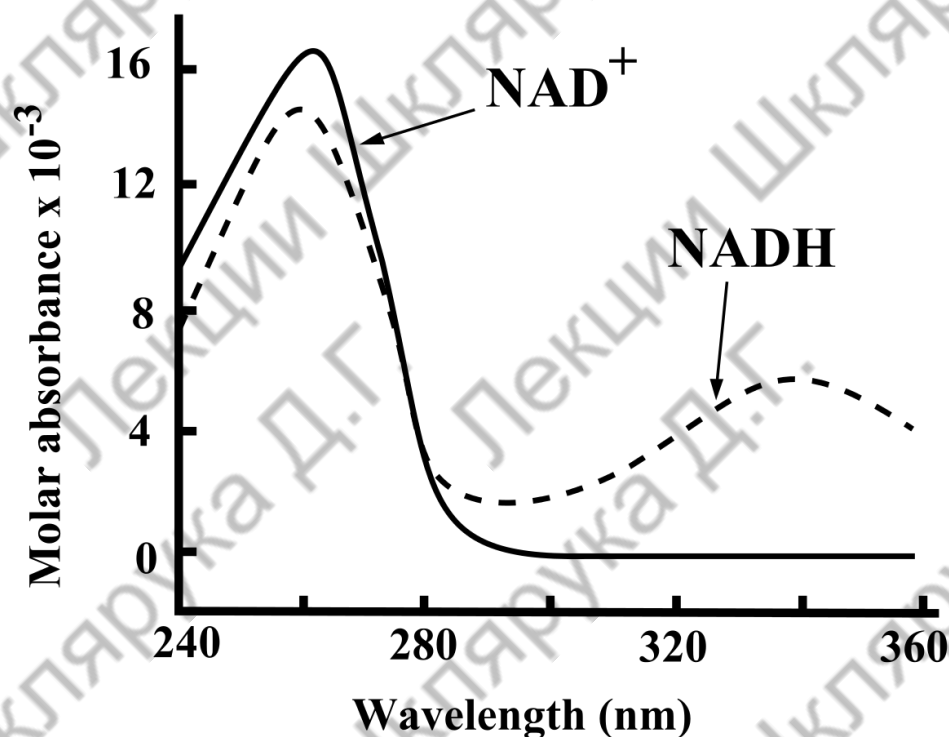
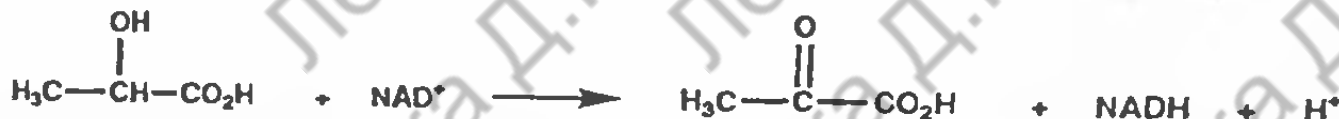
$$I' = I_0 \frac{b^2 + ab - abPP'}{b^2 + 2ab + a^2(1 - P^2)}$$

$$[\alpha]_{\text{макс}} = \sqrt{\frac{I'a^2[\alpha]^2 - I_0ab[\alpha][\alpha']}{I'(a + b)^2 - I_0b(a + b)}}$$

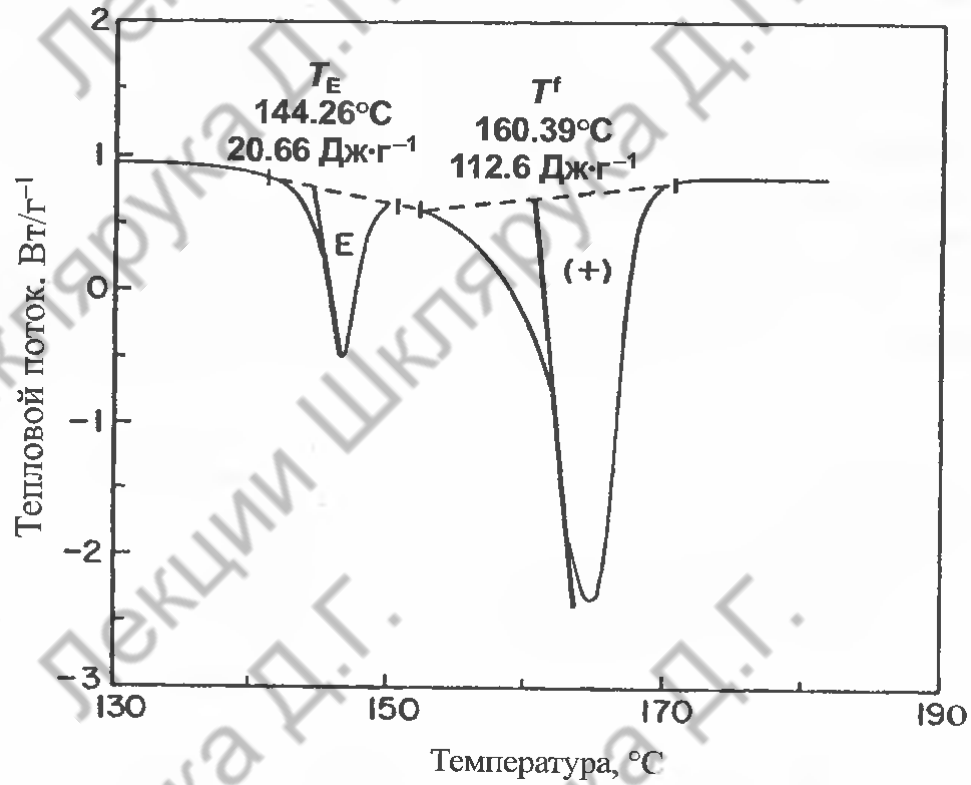
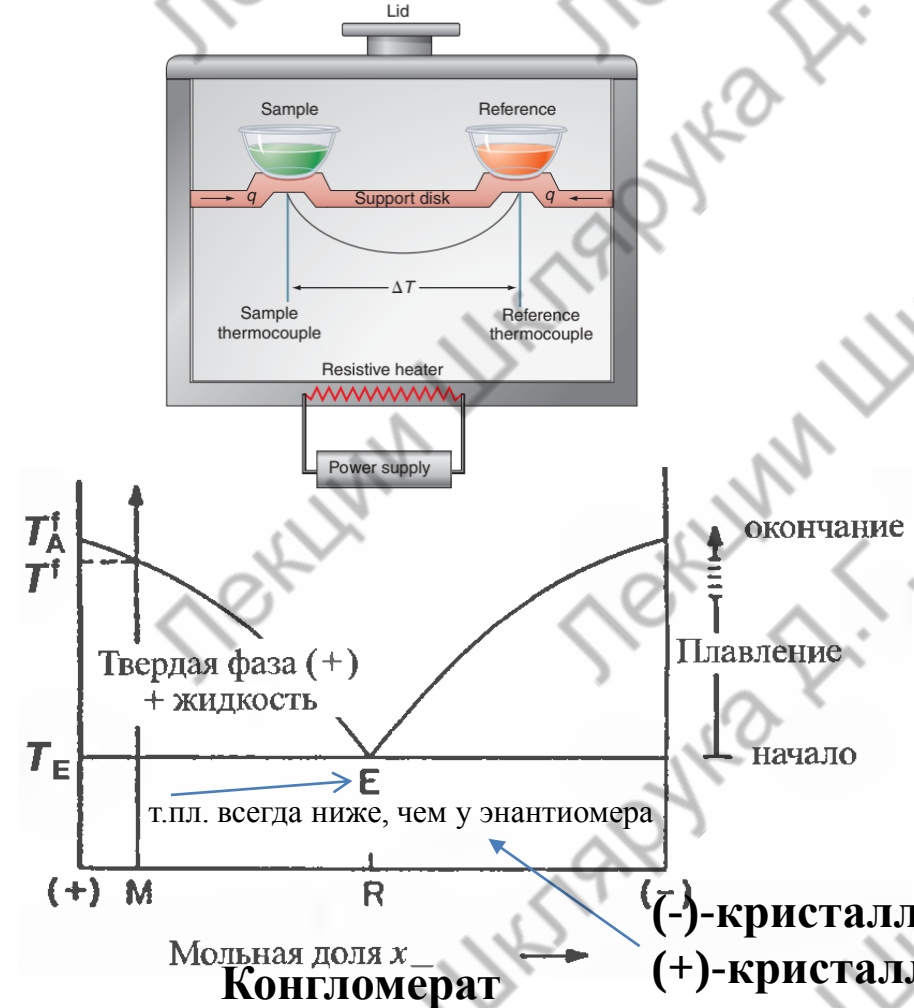
Методы определения стереоизомерных избытков

6. Ферментативные методы

Определяют концентрацию расходуемых коферментов по калибровочному графику



7. Дифференциальная сканирующая калориметрия: необходим рацемат (конгломерат) и исследуемый образец. Прибор содержит ячейку для образца и ячейку сравнения (в первом эксперименте используют рацемат и пустую ячейку сравнения; во втором – неизвестный образец и пустую ячейку сравнения). К ним подводится различная по величине теплота (Вт/г) для поддержания одинаковой температуры. Различие в энергии (тепловой поток) сканируется во времени при линейном градиенте температуры.



ДСК обогащенного образца
Площади под кривыми лишь косвенно соответствуют содержанию рацемата и (+)-энантиомера в смеси

Точка плавления чистого энантиомера обозначается как T_A , а точка плавления рацемата, соответствующая эвтектике на фазовой диаграмме плавления, обозначается как T_E (или T_R). Для систем, образующих конгломераты, характерно, что рацематы *всегда* плавятся при более низкой температуре, чем соответствующие чистые энантиомеры.

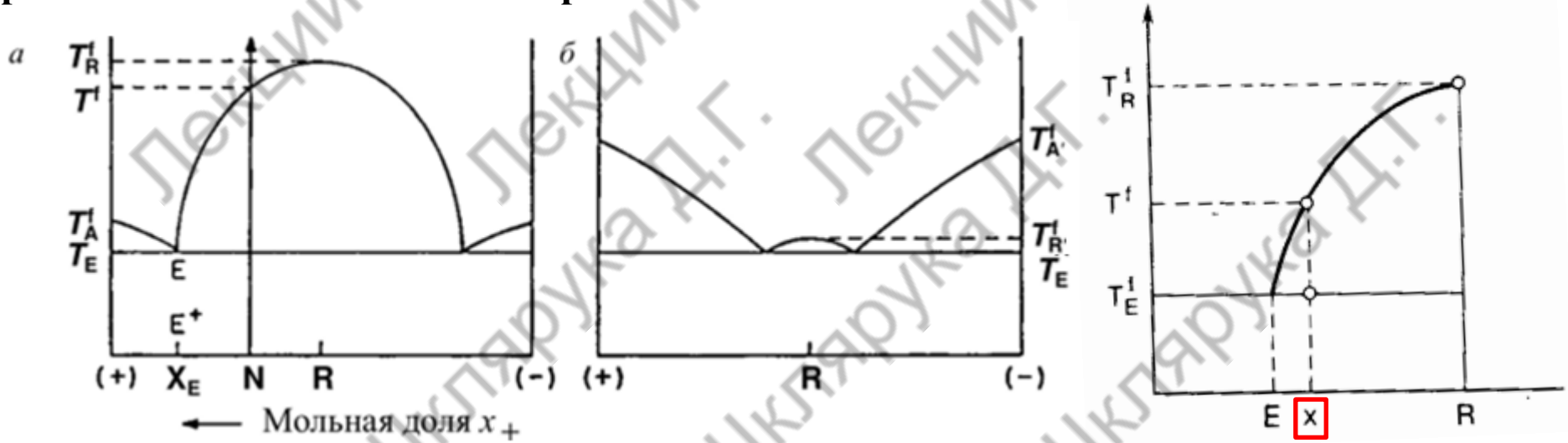
Смесь промежуточного состава, например состава М [обогащенная, скажем, (+)-энантиомером], начинает плавиться при T_E . В процессе плавления кристаллы обоих энантиомеров исчезают таким образом, что образующаяся жидкость оказывается рацемической (первым плавится, т. е. превращается в жидкость эвтектический состав), а температура сохраняет постоянное значение T_E . После того как расплавится весь рацемат [т. е. в твердой фазе не останется (-)-энантиомера], оставшийся (+)-энантиомер постепенно плавится, образуя жидкость переменного состава, причем последний твердый фрагмент вещества переходит в жидкость (исчезает) при T^f . Та же самая диаграмма описывает обратный процесс, а именно кристаллизацию из расплава; ее ключевая особенность состоит в том, что при охлаждении жидкой смеси состава М первоначально образуется только (+)-твердая фаза [чистый (+)-энантиомер], кристаллизация которой начинается при температуре T^f . То же справедливо и в присутствии растворителя.

«Пик» на ДСК слева соответствует энтальпии плавления эвтектики E (рацемата), в то время как больший «пик» справа отражает энтальпию плавления (+)-энантиомера в смеси. На кривой ДСК для смеси состава М с ростом температуры действительно видны отдельные пики поглощения энергии при плавлении эвтектического состава E и (+)-энантиомера. Площадь первого пика прямо пропорциональна теплоте, необходимой для плавления рацемата, присутствующего в смеси. В случае конгломерата, если известна молярная теплота плавления рацемата ΔH_R и общая масса образца, легко определить энантиомерный состав образца (соотношение рацемата и чистого энантиомера) по кривой ДСК, при условии что соответствующие пики хорошо разрешены.

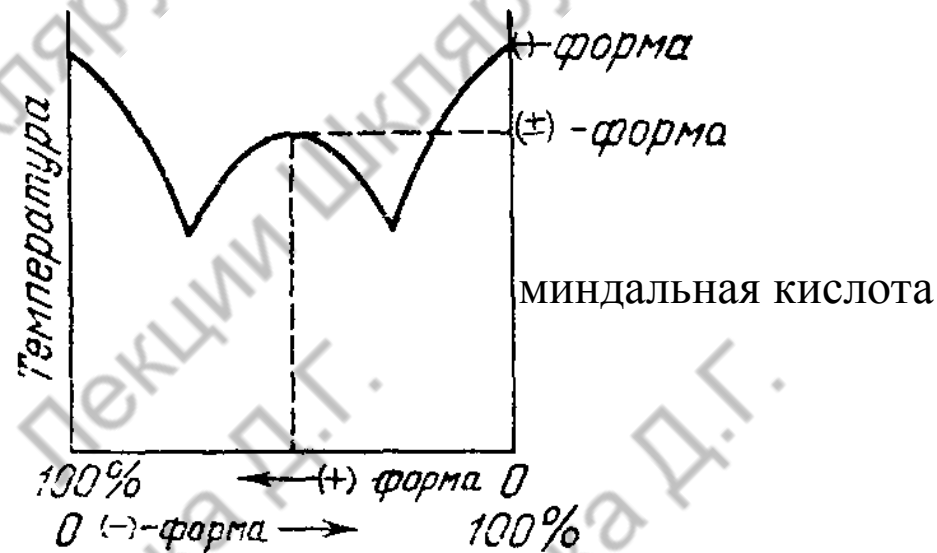
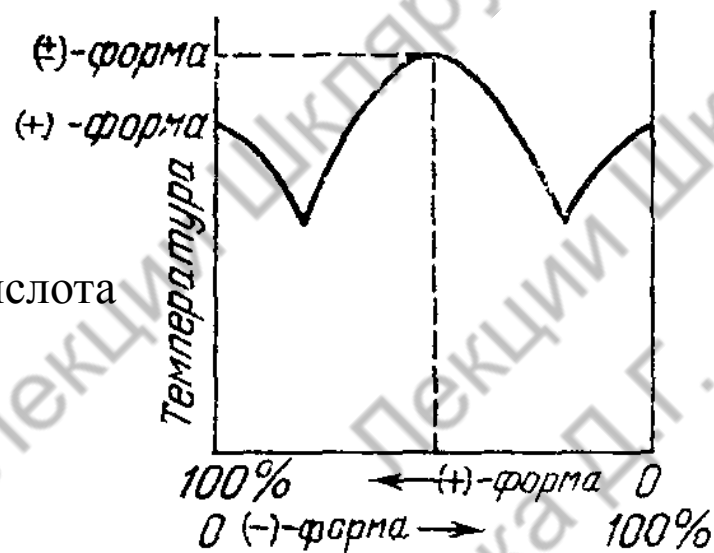
Молярные теплоты плавления рацемата ΔH_R и чистых энантиомеров ΔH_A не равны! Доказательством этого (даже для конгломератов) является тот факт, что две эти формы имеют разные температуры плавления, но одинаковые удельные теплоемкости. Следовательно, относительные количества рацемата и энантиомеров напрямую не отражаются площадями пиков ДСК.

В случае истинных рацематов эвтектические составы можно рассматривать как смеси кристаллического энантиомера и кристаллического рацемического соединения. Так, E представляет собой смесь $2x_e$ молей кристаллического (+)-энантиомера и $2(1-x_e)$ молей рацемического соединения R.

8. При известной фазовой диаграмме достаточно измерить температуру плавления образца неизвестного энантиомерного состава и найти энантиомерный состав. Велика вероятность ошибки, поскольку одной температуре плавления соответствуют различные составы энантиомерных смесей.



Характерно, что добавление небольшого количества чистого энантиомера к рацемату обязательно *понижает* температуру плавления рацемического соединения (в противоположность тому, что наблюдается для конгломератов – повышение т.пл.). При нагревании смеси состава N, обедненной по сравнению с эвтектикой E⁺ (+)-энантиомером, плавление начинается при T_E и продолжается до тех пор, пока вся эвтектика в образце не превратится в жидкость. Твердая фаза, сохраняющаяся выше T_E , является рацемическим соединением. Чтобы определить, лежит ли данная смесь правее или левее точки эвтектики E, достаточно добавить к ней небольшое количество рацемата. Повторное определение температуры плавления такой смеси покажет, где лежит точка, отвечающая данному составу (если температура плавления возрастет - между рацематом и эвтектикой, а если уменьшится - между эвтектикой и чистым энантиомером).



$$\ln \frac{RS}{0,25} = \ln \frac{(R - R^2)}{0,25} = \frac{\Delta H_p}{R_{gas}} \left(\frac{1}{T_p} - \frac{1}{T} \right)$$

$$RS = 0,5 \cdot 0,5$$

R – мольная доля (R)-энантиомера в образце

S – мольная доля (S)-энантиомера в образце

$$S = 1 - R$$

ΔH_p – молярная теплота плавления рацемата, Дж/моль

T_p – температура плавления рацемата, К

T – температура плавления обогащенного образца, К

$$R_{gas} = 8,314 \text{ Дж}/(\text{моль} \cdot \text{К})$$

Н. Mauser, *Chem. Ber.*, 90, 307 (1957).

Лишь немногие рацематы демонстрируют поведение, характерное для твердых растворов, когда два энантиомера совместимы в твердом состоянии. Поведение, характерное для идеального твердого раствора, обнаруживает камфора, чистые энантиомеры которой плавятся при $T = 178\text{ }^{\circ}\text{C}$. Поведение, характерное для твердых растворов, преобладает у молекул, образующих пластичные кристаллы, а также среди соединений, образующих вращательно разупорядоченные кристаллы, состоящие из молекул сфероидальной формы.

закон Рауля: $p = p_0(+)\chi(+) + p_0(-)(1-\chi(+))$, поскольку $p_0(+)=p_0(-)$,
 $p = p_0(+)=p_0(-)$ и не зависит от состава смеси



идеальный
твердый раствор

положительные (б) и отрицательные (в)
отклонения от идеальности

Наблюдается во всех трех случаях только 1 пик в ДСК.

Пик эвтектики отсутствует.

Определить энантиомерный состав с помощью ДСК невозможно

Методы разделения энантиомеров

Разделение (расщепление) бывает частичным и полным (хотя бы один выделен в чистом виде)

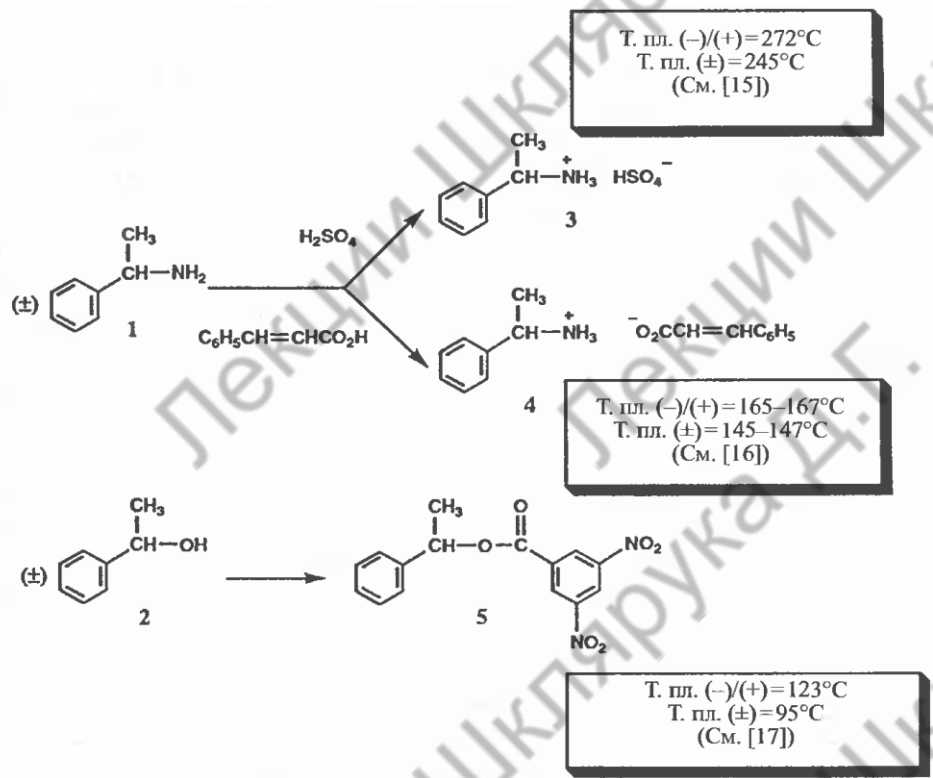
Метод расщепления	Тип процесса
Кристаллизация энантиомерных смесей. Механическое разделение энантиомеров.	Термодинамически и кинетически контролируемые процессы.
Химическое разделение	Превращение в диастереомеры: термодинамически и кинетически контролируемые процессы
	Реализация диастереомерных переходных или возбужденных состояний: 1) Кинетическое (включая ферментативное) расщепление. 2) Асимметричная деструкция или превращения под действием циркулярно-поляризованного света

1. Кристаллизация, отбор и сортировка кристаллов конгломерата

Оба энантиомера высаждаются из раствора в виде энантиоморфных кристаллов. Они могут быть разделены пинцетом на фракции и изучены поляризиметрией.

Примеры конгломератов:

- 1. В опыте Л. Пастера (1848 г.) ниже 28 °С выпадет конгломерат натрий-аммоний тартрата, выше 28 °С – смешанные кристаллы. Л. Пастер разделил его энантиоморфные кристаллы под микроскопом. Сегнетова соль – ниже -6 °С. Изучить вращение даже единичного кристалла можно, растворив в нематическом ЖК и превратив его в холестерический ЖК.
- 2. Аспарагин, N-бензолсульфонаты аланина, лейцина, триптофана (сами кислоты дают рацемат), гидрохлорид гистидина.

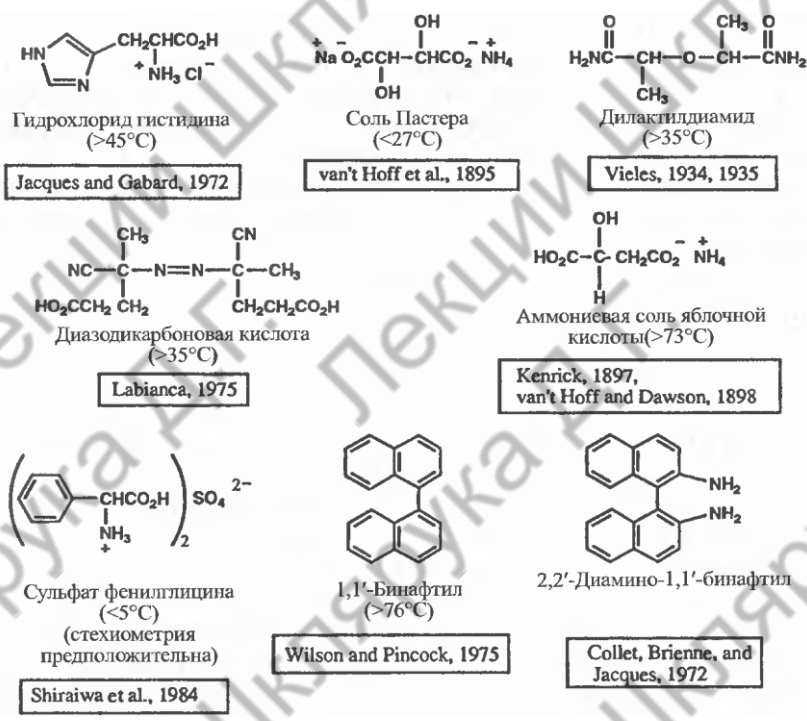


Конгломераты обычно плавятся выше, чем соответствующие рацематы и выпадают вне зависимости от степени энантиомерного обогащения исходного соединения. Если т.пл. индивидуальных энантиомеров на 25-35 °С выше, чем рацемата, велика вероятность, что они могут дать конгломерат. Если смесь является конгломератом, индивидуальный энантиомер не растворяется в насыщенном растворе такой смеси. ИК спектры в KBr для конгломерата и индивидуального энантиомера совпадают, рацемата – нет.

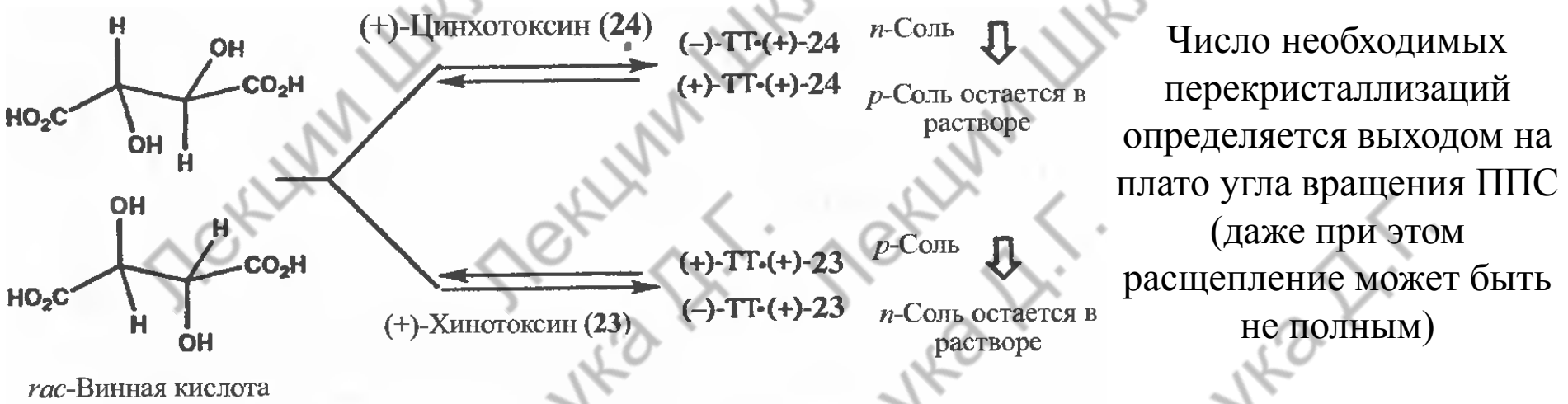
Спонтанная равновесная кристаллизация. Л. Пастер (1852 г.) конц. раствор малата аммония при испарении выделяет кристаллы конгломерата оптически активного вещества. Оптическое вращение маточного раствора во время кристаллизации постоянно и $\alpha = 0$.

Кристаллизация в оптически активном растворителе. Из растворе рацемического тартрата аммония в водном р-ре (-)-яблочнокислого (малата) аммония кристаллизуется (+)-тартрат.

Зародышевая избирательная кристаллизация (неравновесный процесс). Л. Веллюз (1957 г.). В пересыщенный раствор вносят кристалл одного из компонентов или изоморфный ему кристалл. Тартрат натрия-калия (затравка соответствующего чистого тартрата; затравка L-аспарагина – выпадает (+)-тартрат). Происходит вовлечение одного из энантиомеров в кристаллизацию. К маточному раствору добавляют рацемат и затравку (-)-тартрата, выпадает (-)-изомер.

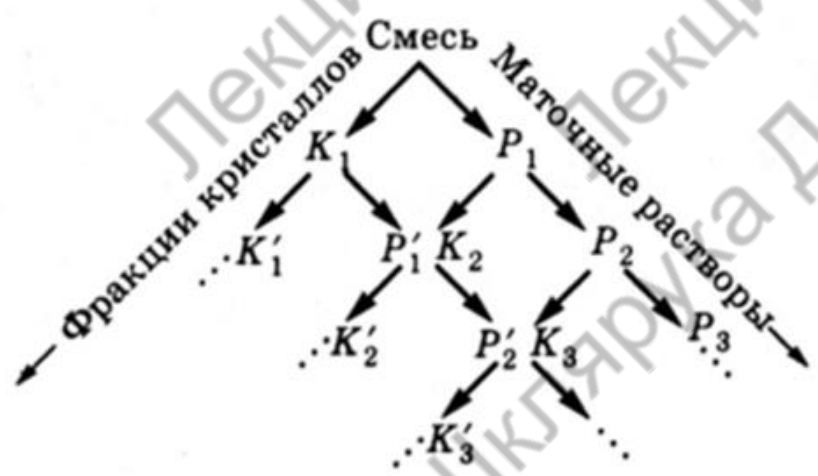


2. Химическое разделение энантиомеров через диастереомерные соли, эфиры, амиды



Диастереомерные соли обозначаются символом *p*, если образующие соль кислота и основание имеют одинаковый знак вращения (*p*₊, если оба +, и *p*₋, если оба -), и символом *n*, если знаки вращения у диастереомерных составляющих разные.⁴

Для выделения двух диастереомеров проводят дробную кристаллизацию:

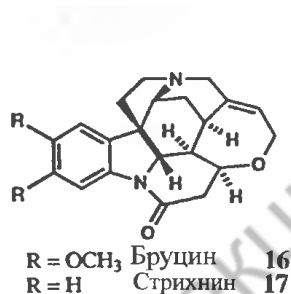


Если *ee* расщепляющего агента < 100%, выход оптически чистого конечного продукта не может быть выше *ee* этого агента.

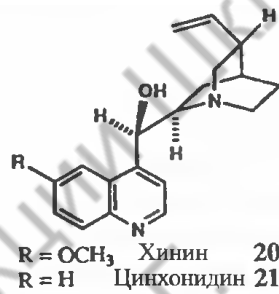
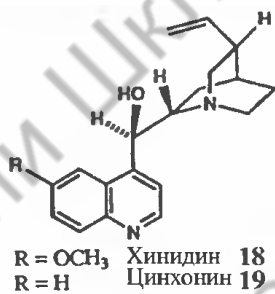
Процесс расщепления состоит из трех стадий:

- 1) образование смеси диастереомеров,
- 2) их разделение, 3) разрушение индивидуальных диастереомеров, в результате которого получают соответствующие энантиомеры.

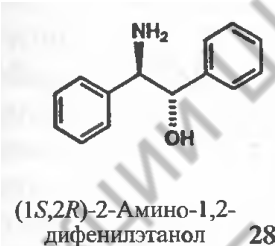
Реагенты для расщепления кислот



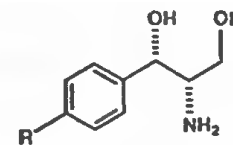
Kanoh, Suda, et al., 1988
Doyle and Vogl, 1989



Belluci, Berti, et al., 1985
Jacques and Fouquey, 1988
Tietze and Eicher, 1989
Webster, Zeng, and Silverstein, 1982.



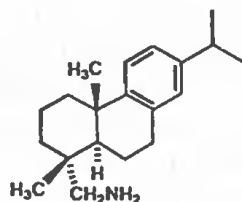
Saigo et al., 1982



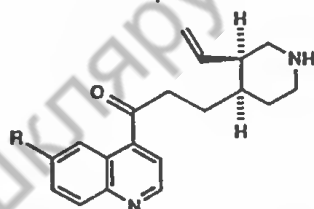
ten Hoeve and Wynberg, 1985

R = NO₂ 30

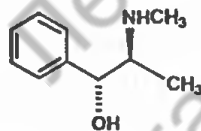
Kawanami, Katsuki, et al., 1984
Krause and Meinicke, 1985



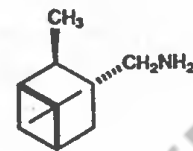
Lightner et al., 1986
Okada, et al., 1984



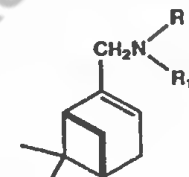
Pasteur, 1853



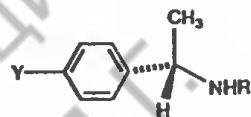
Faustini et al., 1981
Elliott, Urban, and Borner, 1985



Himmle and Siegel, 1976



Markowicz, 1979



R = H, Y = H 33

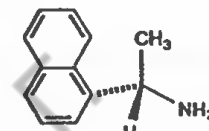
Whitesell, et al., 1983
Ács et al., 1990

R = CH₂C₆H₅, Y = H 34

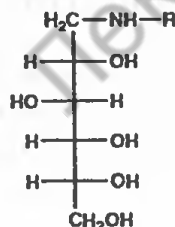
de Heij, 1981

R = H, Y = (CH₃)₂CH 35

Saigo et al., 1985



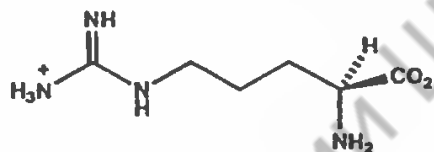
Corey, et al., 1978
Mori, et al., 1981
Sato, et al., 1980



R = CH₃ 25
R = C₈H₁₇ 26

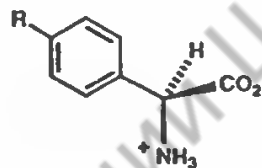
Felder et al., 1981
Holton, 1981

Реагенты для расщепления кислот



(S)-(+)-Аргинин 42

Marx et al., 1977



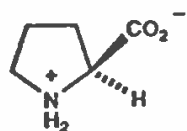
(S)-(+)-Фенилглицин

R = H 43

Sheldon et al., 1985

R = OH 44

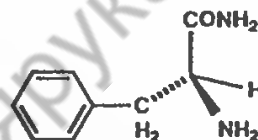
ten Hoeve and Wynberg, 1985



45

(S)-(-)-Пролин

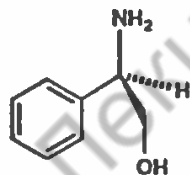
Shiraiwa et al., 1987e



46

L-Фенилаланинамид

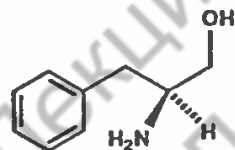
Anon., 1981



47

(R)-(-)-Фенилглицинол

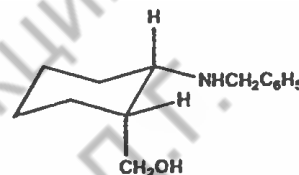
Grieco et al., 1983
Baldwin et al., 1991



48

(S)-(-)-3-Фенилаланинол

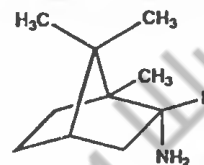
Larson and Raphael, 1982



38

cis-N-Бензил-2-(гидроксиметил)-циклогексиламин

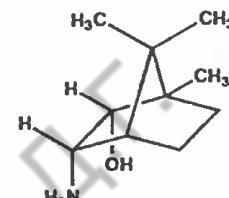
Nohira, 1981
Nishikawa, Nohira, et al., 1979



40

эндо-Борниламин

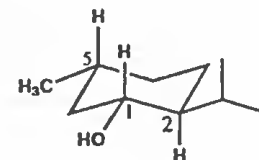
Paquette and Gardlik, 1980



39

(1R)-3-эндо-Аминоборнеол

Fizet, 1986

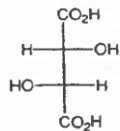


41

(1R,2S,5R)-(-)-Ментол

Yodo, Harada, et al., 1988

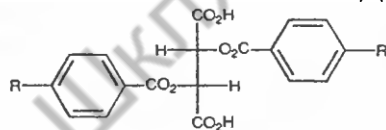
Реагенты для расщепления оснований



49

(2R,3R)-(+)-Винная кислота

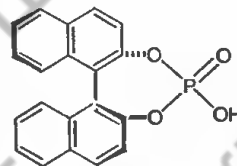
Corey et al., 1989
Geue, McCarthy, and Sargeson, 1984
Suda et al., 1979



50

O,O'-Дибензоилвинная кислота
O,O'-ди-*n*-Толуилвинная кислота

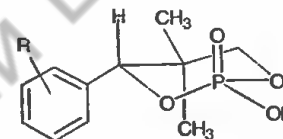
Blaschke and Walther, 1987
Dumont, Brossi, and Silverton, 1986
Abu Zarga and Shamma, 1980; Smith et al., 1983



59

(S)-(+)-1,1'-Бинафтил-2,2'-
дигидрофосфат

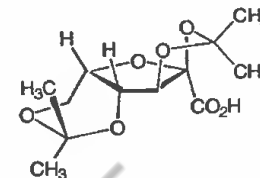
Bey et al., 1979
Imhof, Kyburz and Daly, 1984
Jacques and Fouquay, 1988
Wilén et al., 1991



60

4-Арил-5,5-диметил-2-гидрокси-
1,3,2-диоксафосфоринан-2-оксид

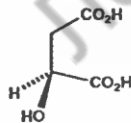
ten Hoeve and Wynberg, 1985
Vriesema, Wynberg, et al., 1986



61

(-)-Диизопропилиден-2-
кетог-*L*-гулоновая кислота

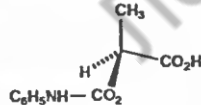
Brossi and Teitel, 1970
Fitzi and Seebach, 1988



51

(S)-(-)-Яблочная кислота

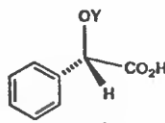
Anon., 1983



52

(S)-(-)-Фенилкарбамоилмалочная кислота

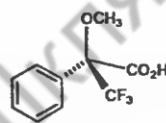
Brown, Viot, and Le Floch, 1985a



53

Y=H (S)-(+)-Миндальная кислота

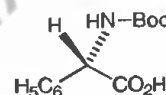
Fitzi and Seebach, 1988
Ohgi, Kondo, and Goto, 1979
Whitesell et al., 1988



56

α -Метокси- α -(трифторметил)фенилуксусная
кислота [кислота Мошера; МТРА]

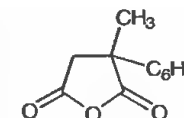
Jacob, III, 1982



62

(-)-N-Бутилоксикарбонил-L-фенилглицин

Rittle et al., 1987



63

(S)-(-)- α -Метил- α -фенилсукциновый
ангидрид

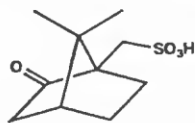
Gharpure and Rao, 1988

54 Y=COCH₃ O-Ацетилминдальная кислота

Corey et al., 1987

55 Y=CH₃ O-Метилминдальная кислота

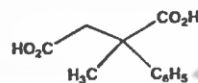
Hecker and Heathcock, 1986
Nilsson and Hacksell, 1988



57

(+)-10-Камфорсульфокислота

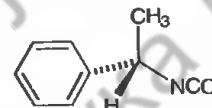
Brown, Berry, and Murdoch, 1985
Dumont, Brossi, and Silverton, 1986
Smith et al., 1983



58

2-Метил-2-фенилбутандиовая
кислота

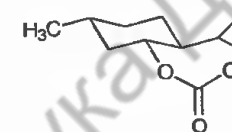
Gharpure and Rao, 1988



64

α -Метилбензилизотиоцианат

Schönenberger and Brossi, 1986

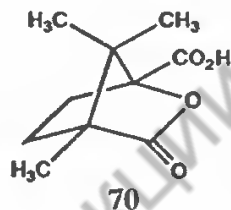


65

Ментилхлоркарбонат

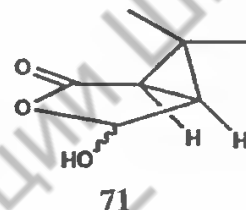
Nohira and Hauske, 1977

Реагенты для расщепления спиртов, тиоспиртов, фенолов



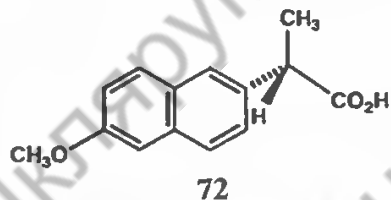
(1*S*,4*R*)-(-)-ω-Камфановая кислота

Billington et al., 1987
Canceill, Collet, et al., 1985
Gerlach, 1985; Jurczak and Tkacz, 1979



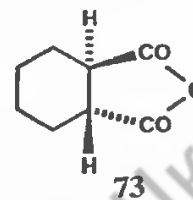
(1*R*)-*cis*-Карональдегид (лактольная форма)

Mori et al., 1982
Suzuki, Noyori, et al., 1982



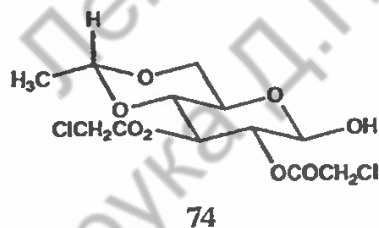
(*S*)-2-(6-Метокси-2-нафтил)-пропионовая кислота (напроксен)

Madhavan and Martin, 1986

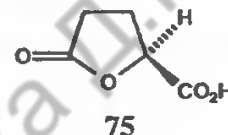


Ангидрид *транс*-1,2-циклогександикарбоновой кислоты

Ishizaki, Miura and Nohira, 1980



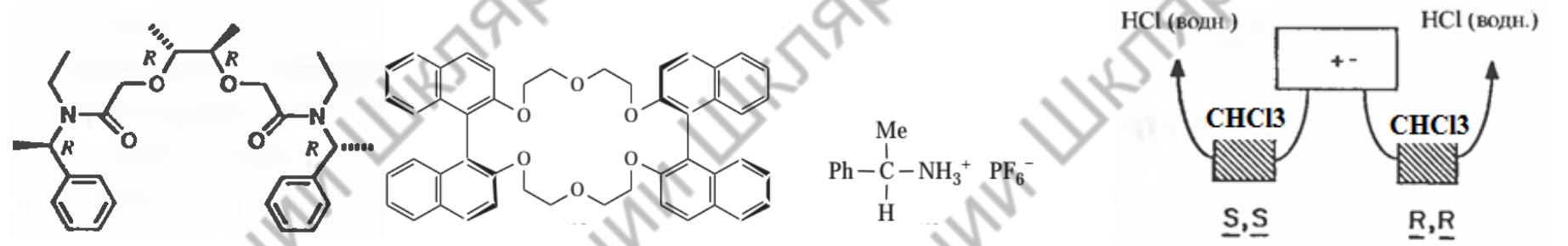
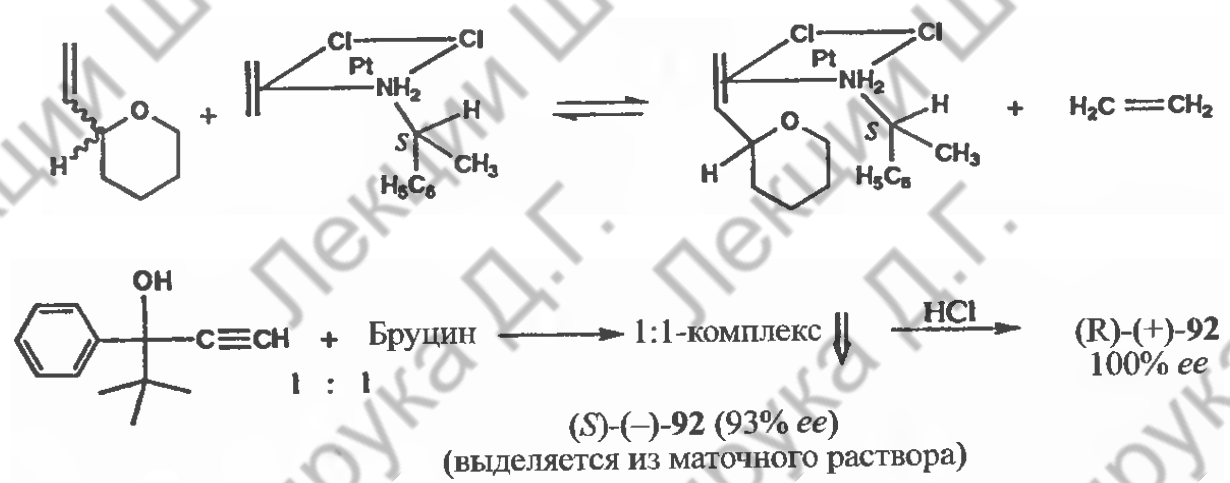
Saito, Nishimura, et al., 1987



(*S*)-(+)-5-Оксо-2-тетрагидрофуранкарбоновая кислота

Doolittle and Heath, 1984

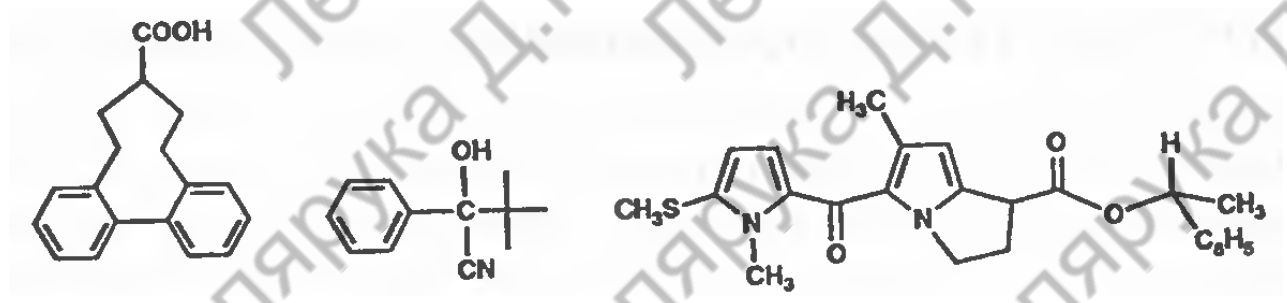
3. Разделение через комплексные соединения, соединения включения и хиральные ионофоры



4. Хроматографическое разделение диастереомерных производных энантиомеров

На хиральных неподвижных фазах для препаративных целей делят энантиомеры массой 10-100 мг (дорого), либо более 1 г, если неподвижная фаза широко доступна: лактоза, крахмал, микрокристаллический триацетат целлюлозы или сефадекс – целлюлоза, сшитая эпихлоргидрином, ацилированный акрилоил- или метакрилоилхлоридом фенилаланин и затем полимеризованный, оптически активный кварц.

5. Асимметрическое превращение хиральных диастереомеров



6. Кинетическое расщепление рацематов



- 1) Чтобы расщепление произошло, надо реакцию не доводить до конца (конверсия < 100%).
- 2) Продукт В может быть как хиральным, так и ахиральным.
- 3) Можно использовать хиральный нерацемический реагент, хиральный катализатор, растворитель или хиральное физическое воздействие.

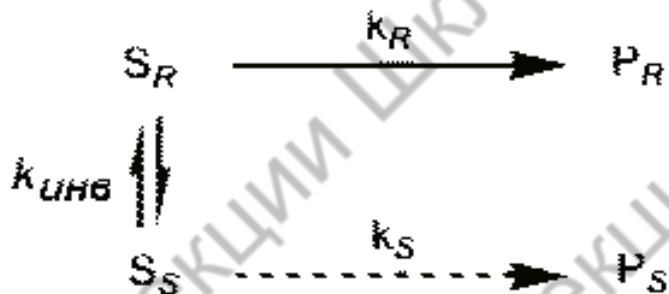
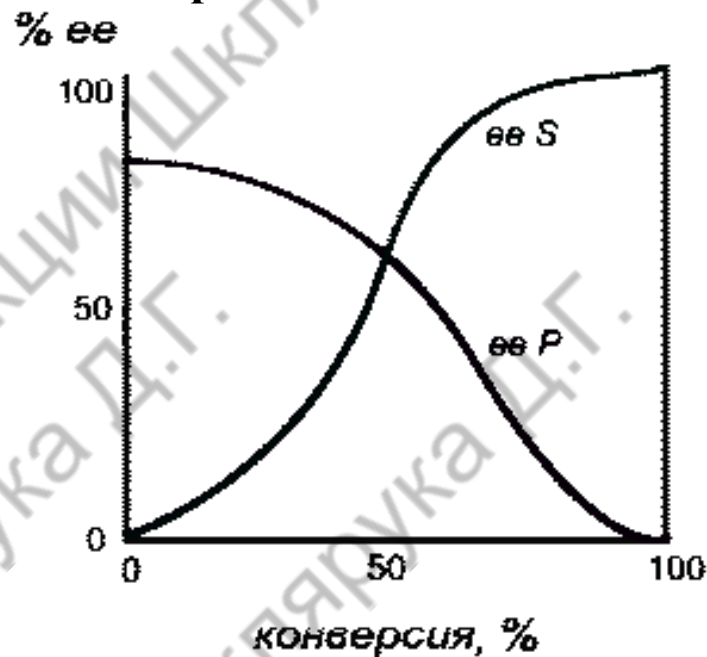
Эффективность зависит от конверсии c ($0 < c < 1$), от фактора селективности $s = k_R / k_S$.

$$s = \frac{k_R}{k_S} = \frac{\log[(1-c)(1-ee)]}{\log[(1-c)(1+ee)]}$$

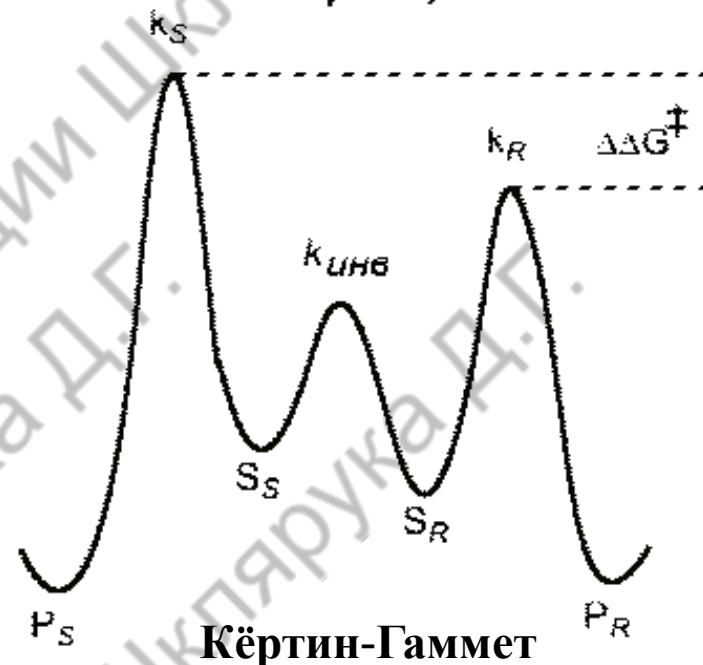
Кинетическое и динамическое кинетическое расщепление



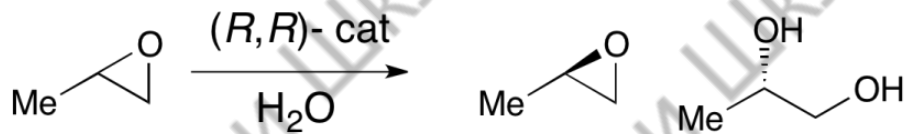
- Различие в скоростях должно быть велико
- Теоретический выход – 50%
- Необходимо разделять смесь продуктов
- Чаще нужен только один стереоизомер



- Теоретический выход 100%
- В успешном процессе $k_R/k_S \geq 20$
- В успешном процессе $K_{инв} \geq k_R$
- Если $k_R/k_S < 20$, то $K_{инв}/k_R \geq 10$
- Не должна происходить рацемизация продукта



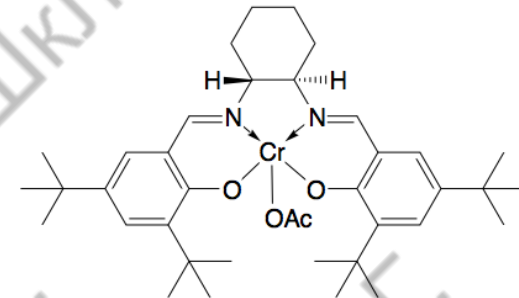
Кинетическое расщепление (*ee* оставшегося субстрата)



58 г (M = 58 г/моль)

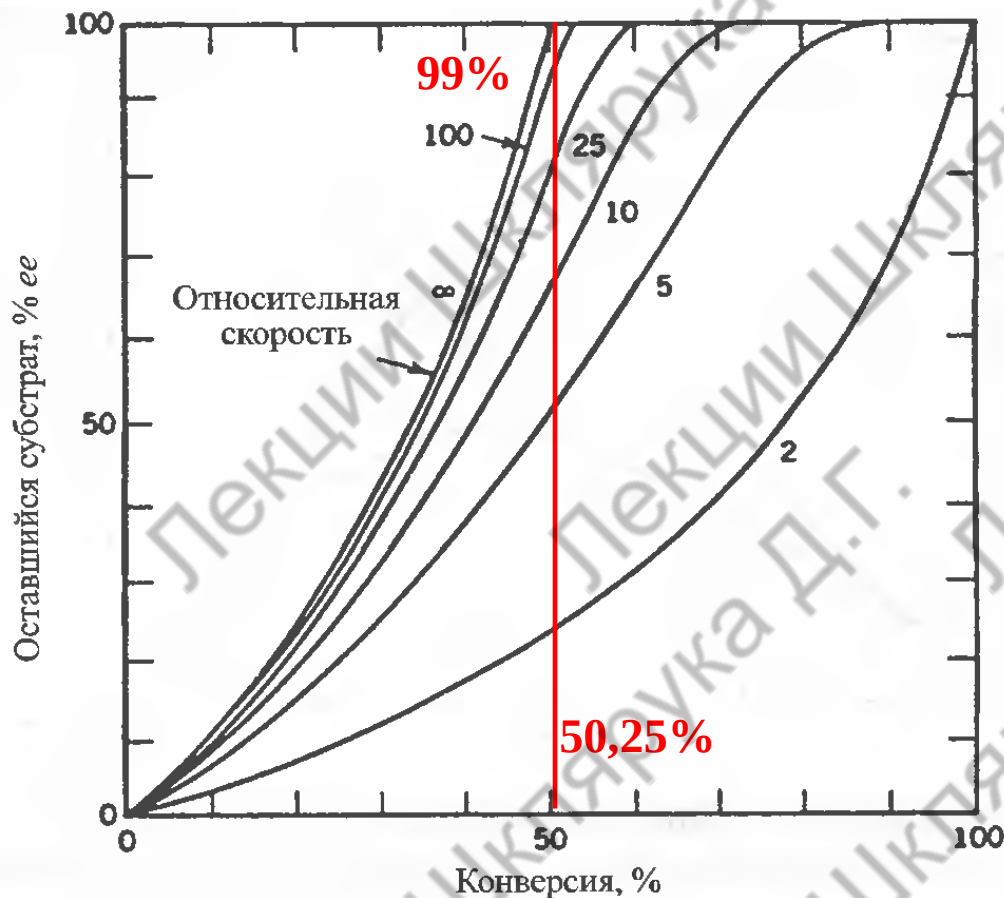
26 г
(ВЫХОД 44%)
>99% *ee*

38 г (M = 76 г/моль)
(ВЫХОД 50%)
98% *ee*"



кат. Якобсена

Science. 277 (5328): 936-938



$$\frac{ee}{ee''} = \frac{c}{1 - c}$$

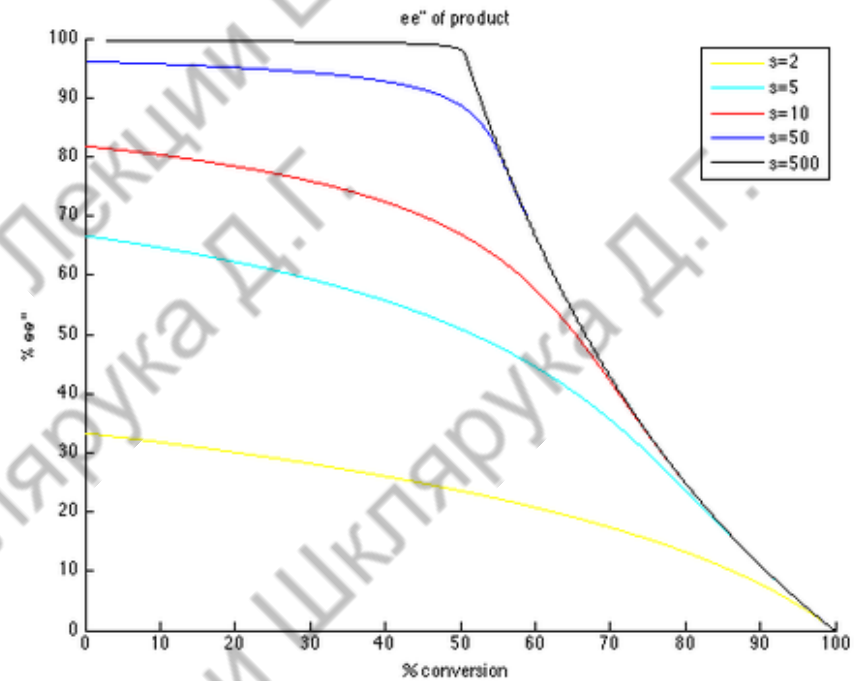
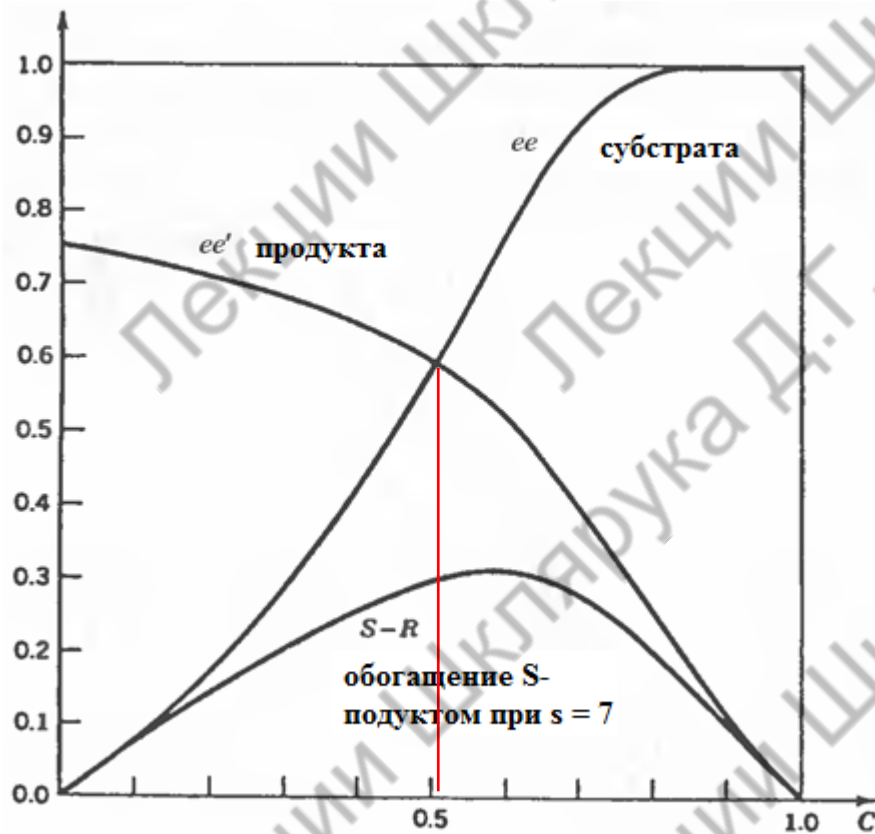
$$c = 0,5025 = 50,25\%$$

$$s = \frac{k_R}{k_S} = \frac{\log[(1 - c)(1 - ee)]}{\log[(1 - c)(1 + ee)]}$$

$$s = \frac{k_R}{k_S} = \frac{\log[(1 - 0,5025)(1 - 0,99)]}{\log[(1 - 0,5025)(1 + 0,99)]} = 529$$

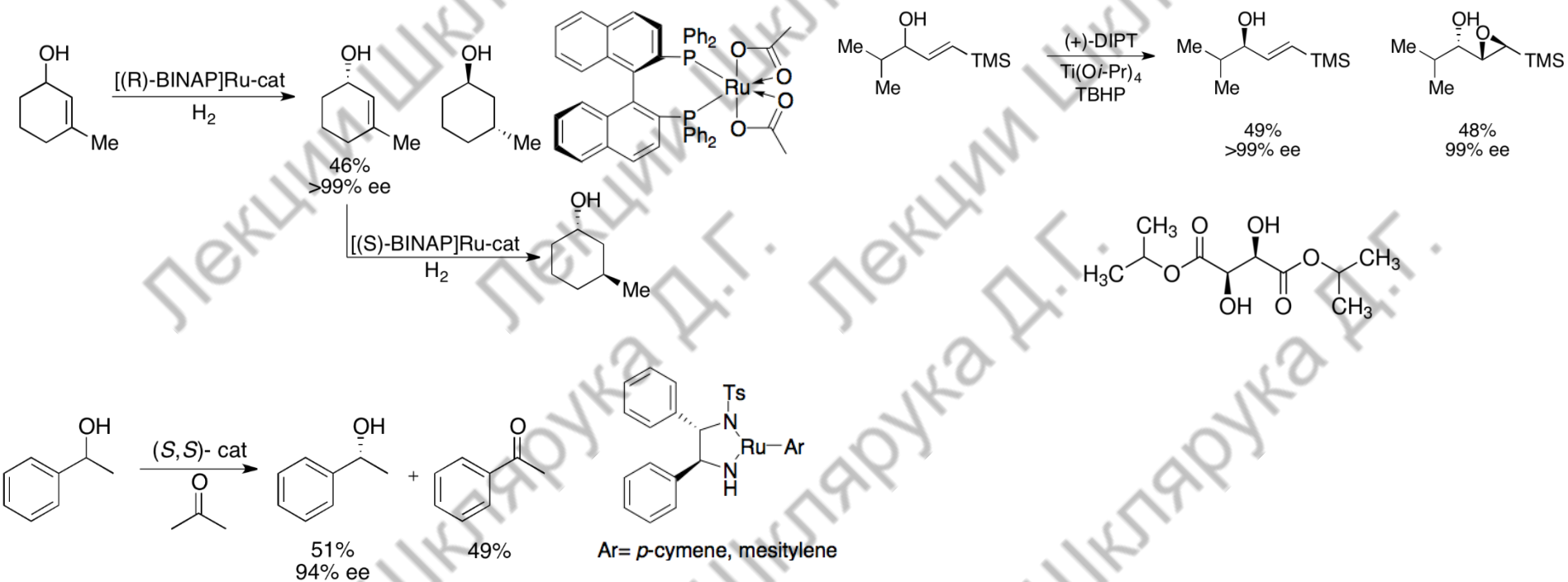
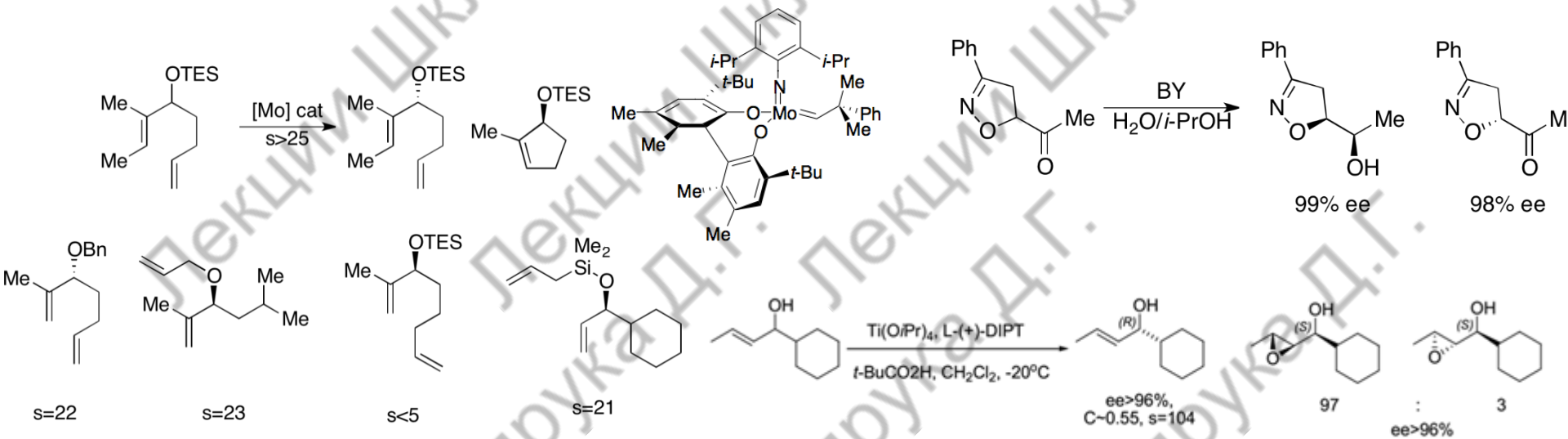
$$\begin{aligned} \text{ВЫХОД} &= \frac{m(\text{хир. образ.исходного})}{2 \cdot c \cdot m(\text{исх рацемата})} = \\ &= 26 / 2 \cdot 0,5025 \cdot 58 = 0,446 = 44\% \end{aligned}$$

Кинетическое расщепление (ee'' образовавшегося продукта)

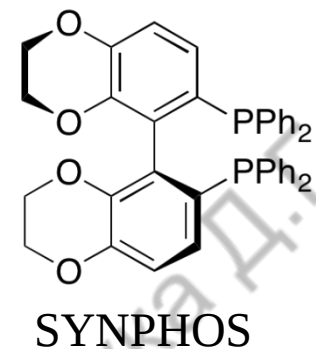
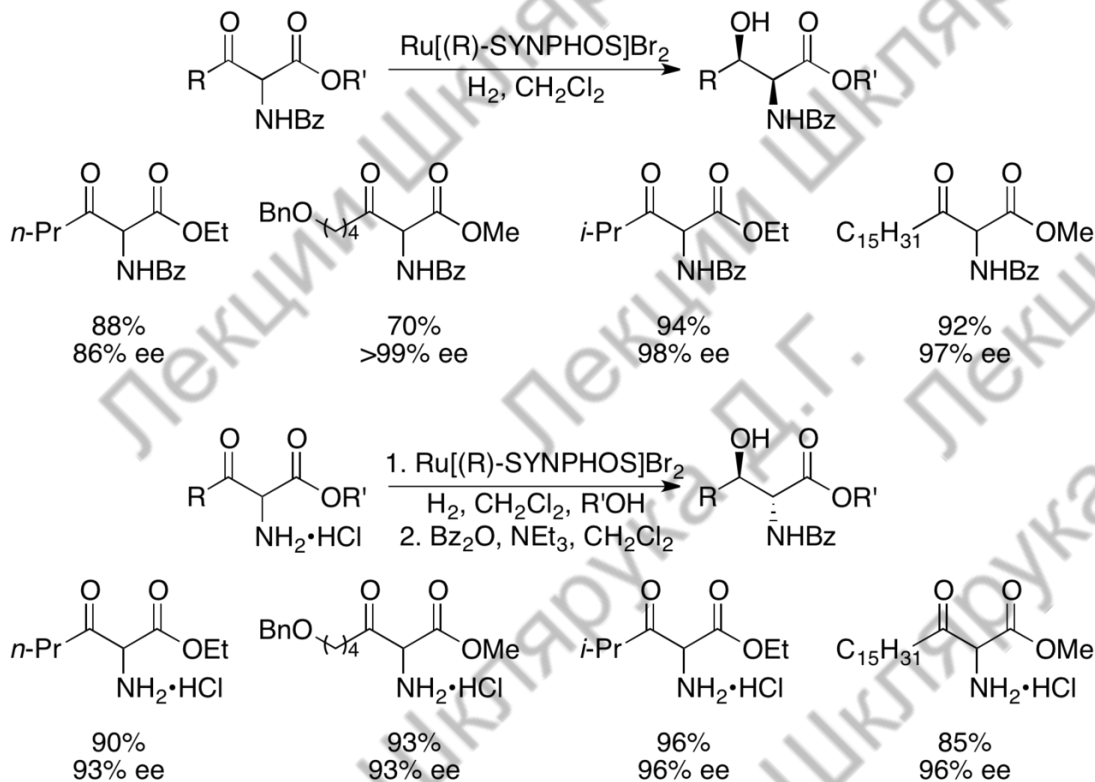
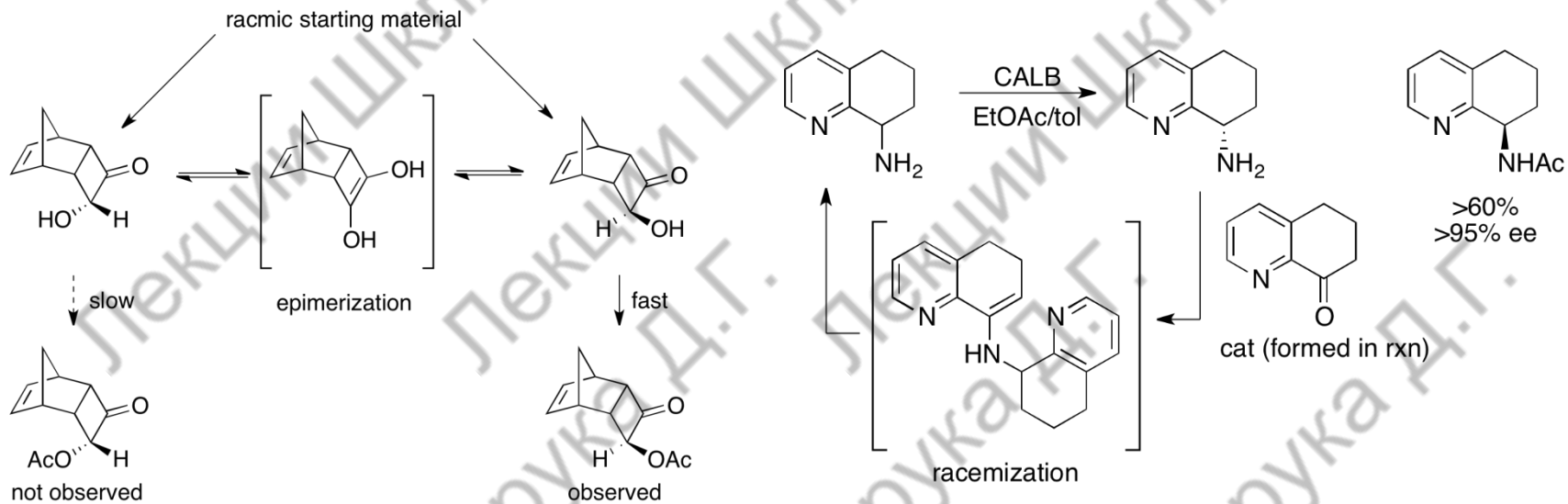


$$\frac{ee}{ee''} = \frac{c}{1-c} \quad [S] - [R] = 0,5(e^{-k_{st}} - e^{-k_{rt}})$$

Примеры кинетического расщепления



Примеры динамического кинетического расщепления



7. Ферментативное разделение рацематов *in vitro* и *in vivo* (Л. Пастер, 1857 г.)

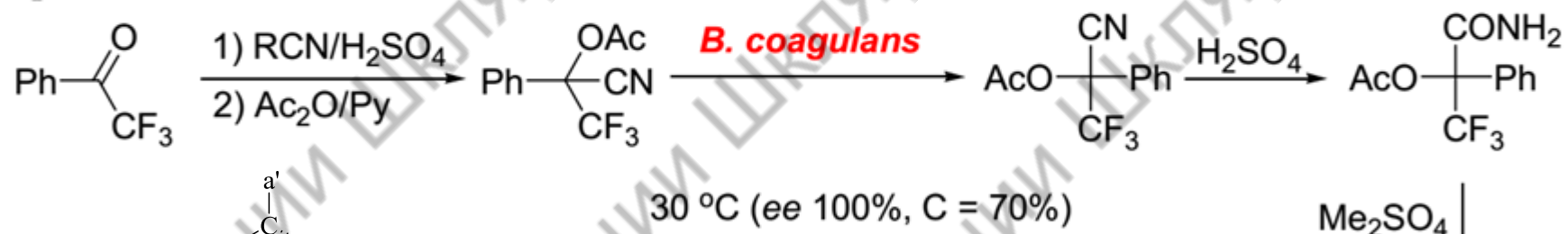
$s \gg 10$

Ограничения:

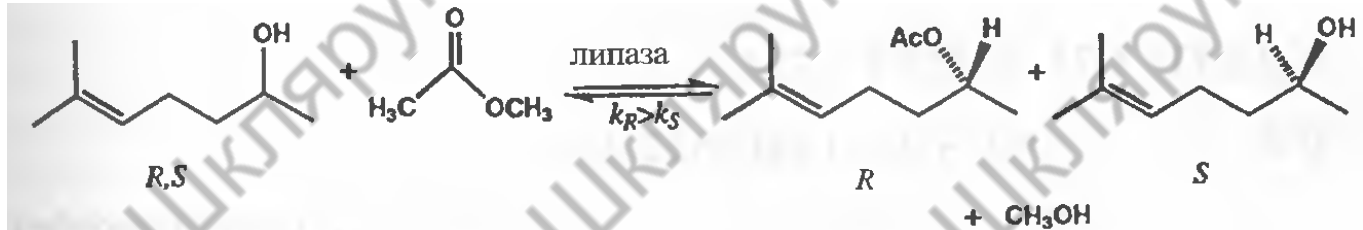
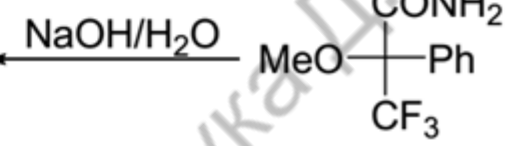
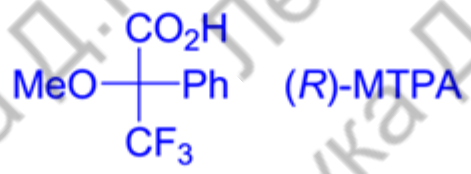
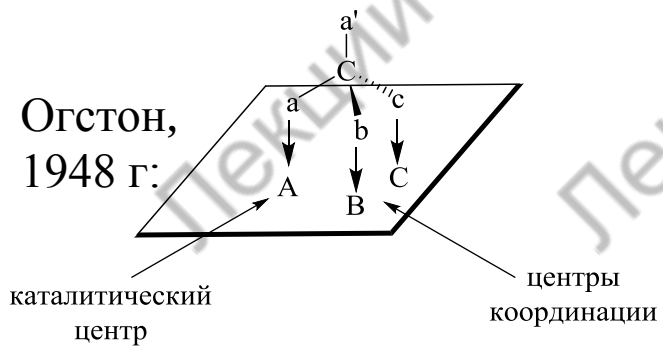
- 1) Часто довольно дороги;
- 2) Легко денатурируются;
- 3) Применение часто требует использования стехиометрических количеств кофакторов [например аденозинтрифосфата (АТФ)].

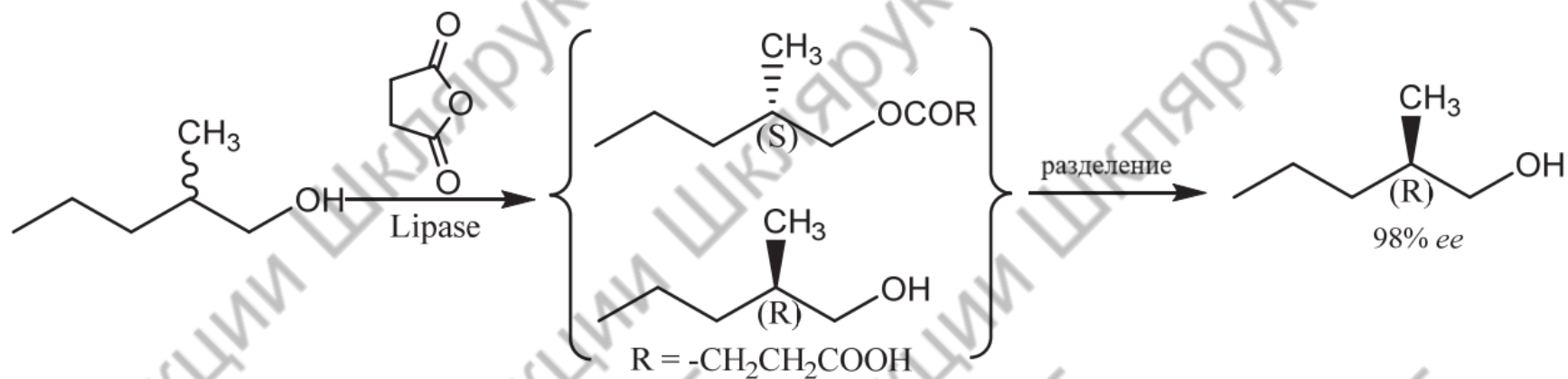
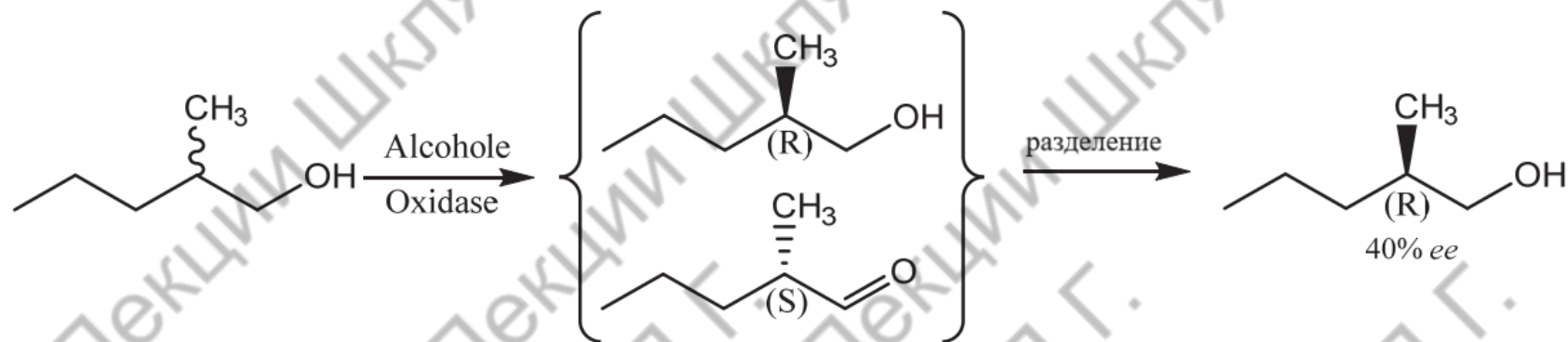
Ограничения можно преодолеть с помощью :

- а) иммобилизации;
- б) путем включения стадии регенерации кофактора в общую схему ферментативного расщепления.



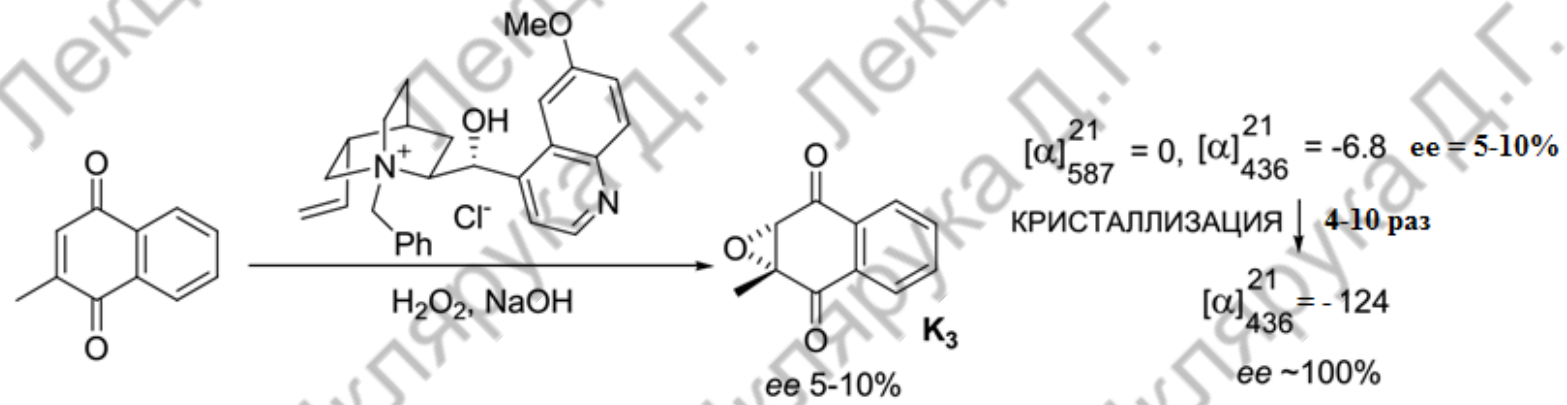
ОГСТОН,
1948 г:





8. Энантиомерное обогащение кристаллизацией

Энантиомерное обогащение обычной перекристаллизацией из раствора или из расплава энантиомерной смеси с 50% *ee* и ниже до 100% практически никогда не встречается



Если соединение дает конгломерат, то смесь любого исходного энантиомерного состава может быть обогащена дробной перекристаллизацией;

Если соединение дает рацемат, то при перекристаллизации смеси с 50% *ee* и ниже (“ветвь рацемата” на фазовой диаграмме), выпавший продукт будет обеднен энантиомером, а из маточного раствора можно выделить обогащенный продукт.

Если соединение дает рацемат, то при перекристаллизации смеси с 50% *ee* и более (“ветвь энантиомера” на фазовой диаграмме), выпавший продукт будет обогащен энантиомером, а из маточного раствора можно выделить обедненный продукт.

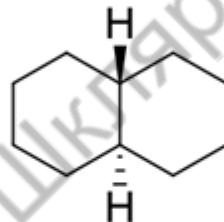
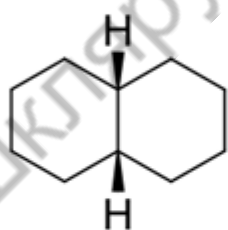
Если соединение дает рацемат, то при перекристаллизации смеси с составом, соответствующим эвтектике, обогатить продукт энантиомером обычно не удастся.

Методы разделения диастереомеров

Компоненты диастереомерных смесей находятся между собой в анизометрических отношениях → их можно разделять теми же способами, что и структурные изомеры.

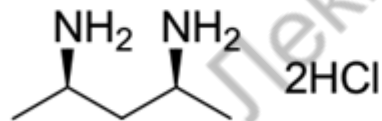
Селективная экстракция, основанная на кислотно-основных свойствах: для фумаровой и малеиновой кислот $K_{a1} = 1.0 \cdot 10^{-3}$ и $1.5 \cdot 10^{-2}$, соответственно.

Перегонка, если температура кипения стереоизомеров отличается, хотя бы на 5°.

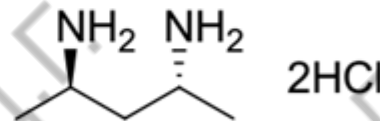


$\Delta bp \ 8^\circ C$

Различие в растворимости



мезо-изомер,
растворимость 3.3 г/ 100 мл
в кипящем EtOH



хиральный изомер,
растворимость 0.1 г/ 100 мл
в кипящем EtOH

Хроматография