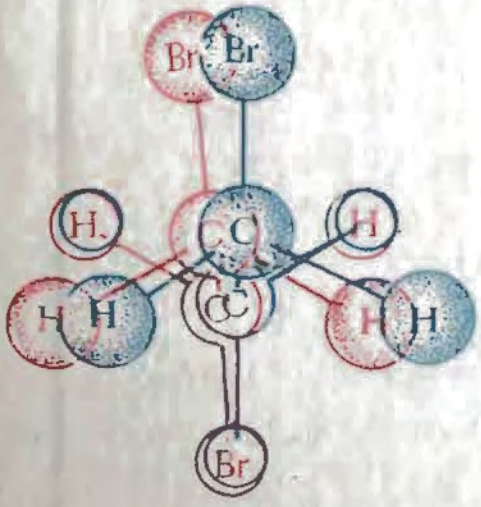
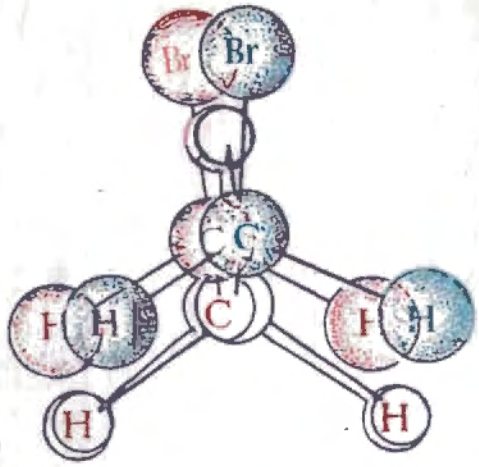
В. М. ПОТАПОВ



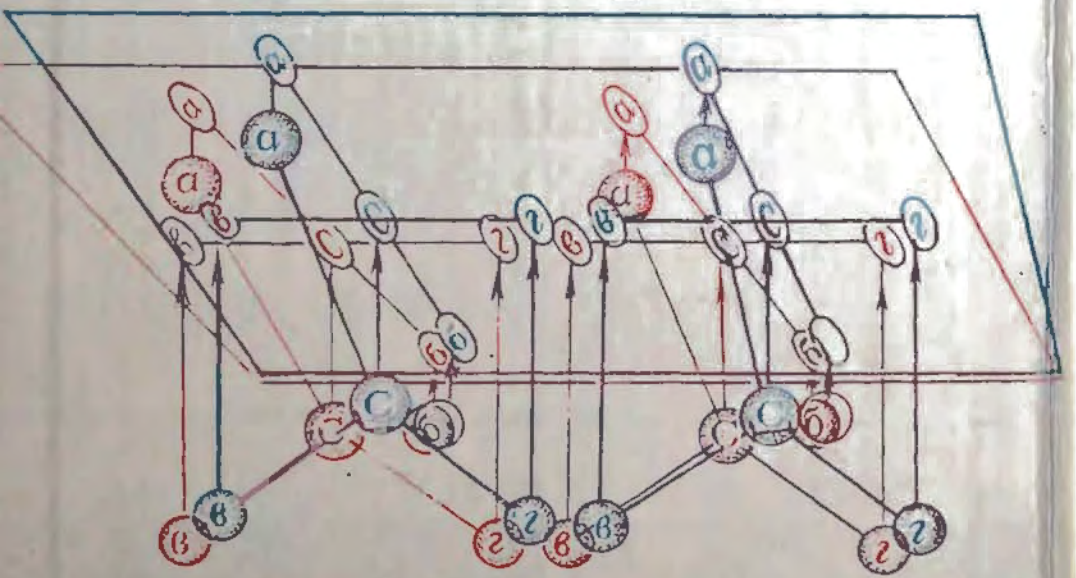
СТЕРЕОХИМИЯ

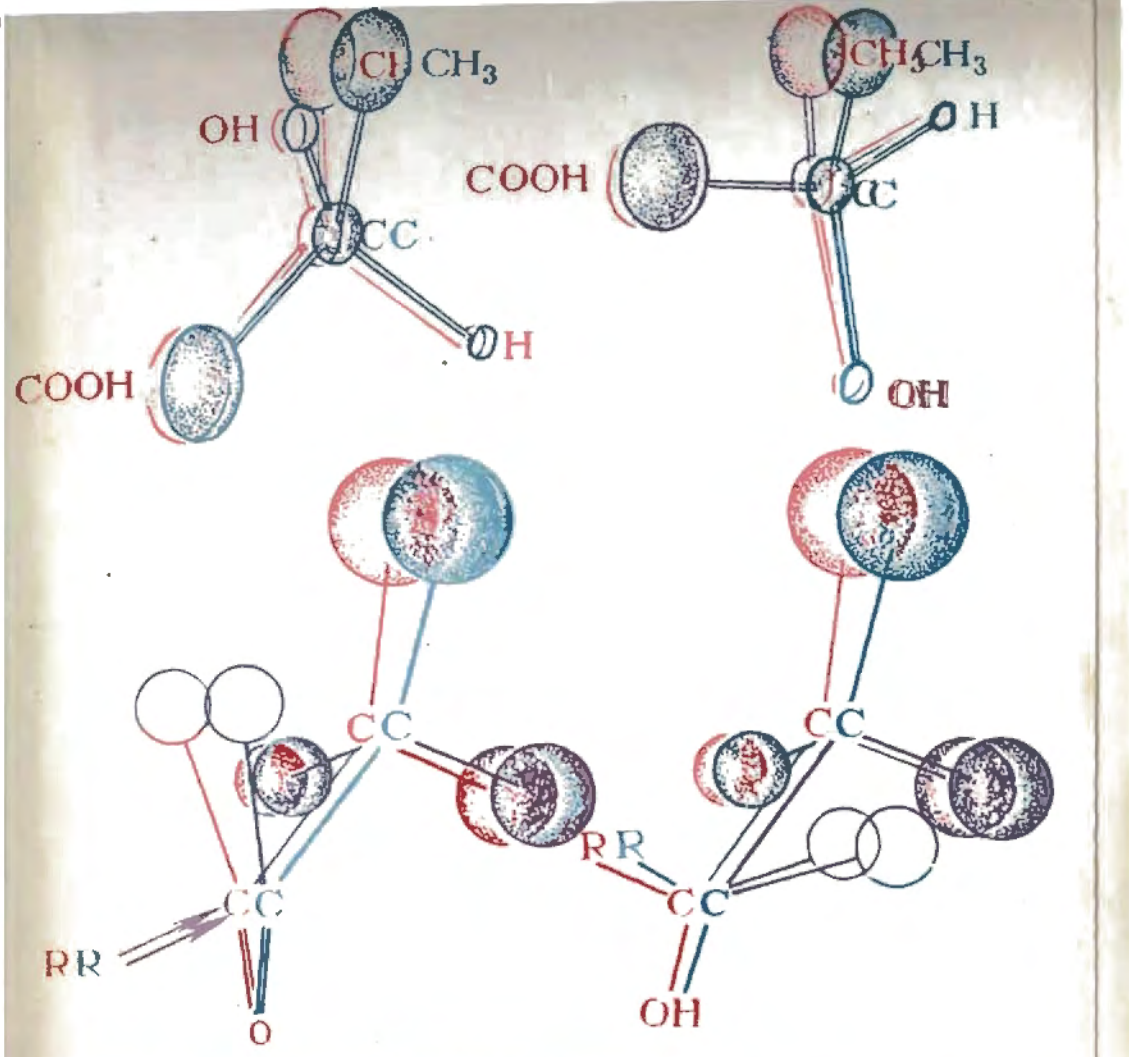


φ^3



φ^0



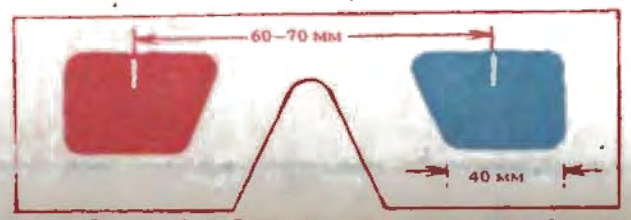


Изготовление очков для рассматривания анаглифических изображений

Фотопленку помещают на 15–20 мин в раствор $Na_2S_2O_3$, затем промывают 15–20 мин в проточной воде. Прозрачную пленку окрашивают в разбавленных (1 : 1) синих и красных чернилах для авторучек.

После высыхания полученные светофильтры закленвают в картонную оправу. Синий светофильтр предназначен для правого глаза, красный – для левого.

Для изготовления светофильтров вместо фотопленки можно использовать прозрачную целлофановую пленку.



Плотность светофильтров должна быть такой, чтобы при наложении красного светофильтра на рисунок не было видно красного изображения, при наложении синего – пропадало [illegible]

54
П67

В. М. ПОТАПОВ

СТЕРЕОХИМИЯ

2-е ИЗДАНИЕ, ПЕРЕРАБОТАННОЕ

Допущено
Министерством
высшего и среднего
специального образования СССР
в качестве учебного пособия
для студентов
химических специальностей
университетов



9
БІБЛІОТЕКА
Київського у т

МОСКВА ·ХИМИЯ· 1988

ББК 547
П 64
УДК 541.63:547

Рецензенты:
кафедра органической химии Московского института
тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова
(зав. кафедрой д-р хим. наук проф. Б. В. Унковский),
д-р хим. наук В. И. Соколов (ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова АН СССР)

Потапов В. М.

П 64 Стереохимия: Учеб. пособие для вузов.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: Химия, 1988.—464 с.: ил.

ISBN 5-7245-0376-X

Книга посвящена одной из быстро развивающихся областей знания — стереохимии органических соединений. В ней рассмотрены фундаментальные положения этой науки, а также стереохимия основных классов органических соединений — алифатических, алициклических, непредельных, ароматических и гетероциклических. Рассмотрены также вопросы стереохимии соединений азота, бора, элементов IV—VI групп Периодической системы, комплексных и природных соединений.

При подготовке второго издания (первое издание вышло в 1976 г.) сохранена общая структура книги, однако ее содержание подверглось коренной переработке с учетом новейших достижений в этой области.

Книга предназначена в качестве учебного пособия для студентов химических факультетов университетов, а также для углубленного изучения вопросов стереохимии в общем курсе органической химии в университетах и химико-технологических вузах. Может быть полезна для преподавателей вузов, аспирантов, научных работников — химиков, физикохимиков, биохимиков.

П $\frac{1803000000\text{-}135}{050(01)\text{-}88}$ 8-87 ББК 547

ISBN 5-7245-0376-X

© Издательство «Химия», 1988 г.

Содержание

Предисловие ко второму изданию 6

ГЛАВА 1. *Основные положения стереохимии* 7

1.1. Место стереохимии в химии 7
1.2. Стереохимические особенности атома углерода и основные стереохимические явления 8
1.3. Модели и формулы 9
1.4. Конформация 14
1.5. Диастереомерия 16
1.6. Энантиомерия 18
1.7. Стереохимическая номенклатура 20
1.7.1. Правило последовательности 21
1.7.2. Номенклатура конформеров 23
1.7.3. Номенклатура диастереомеров 25
1.7.4. Номенклатура энантиомеров 28
1.8. Энантиотопия и диастереотопия 32
1.9. Знак вращения и конфигурация 35
1.10. Конфигурация и конформация 36
1.11. Стереохимия классическая и современная 38

ГЛАВА 2. *Методы получения стереоизомеров* 40

2.1. Общие положения 40
2.2. Синтезы на основе природных оптически активных веществ 43
2.3. Расщепление рацематов 47
2.3.1. Отбор кристаллов и «самопроизвольная» кристаллизация 48
2.3.2. Расщепление в оптически активных растворителях 50
2.3.3. Расщепление через диастереомеры 50
2.3.4. Расщепление через молекулярные соединения 59
2.3.5. Хроматографические методы расщепления 61
2.3.6. Ферментативное расщепление 67
2.4. Рацемизация 68
2.5. Асиммéтрический синтез 71
2.5.1. Исторические сведения. Классификация 71
2.5.2. Синтезы на основе карбоильных соединений 74
2.5.3. Присоединение по двойным C=C-связям 79
2.5.4. Синтез аминокислот 80
2.5.5. Синтезы с участием хиральных оксазолинов 83
2.5.6. Диеновый синтез 85
2.5.7. Синтезы в хиральных средах 86
2.5.8. Закономерности асимметрического синтеза 87
2.6. Асимметрический катализ 92
2.7. Кинетическое расщепление 98
2.8. Асимметрические превращения 100
2.9. Абсолютный асимметрический синтез 102
2.10. Методы определения оптической (энантиомерной) чистоты 106

ГЛАВА 3. *Определение пространственной конфигурации* 114

3.1. Введение 114
3.2. Определение конфигурации π-диастереомеров 115
3.2.1. Метод циклизации 115
3.2.2. Химическая корреляция 116
3.2.3. Физические методы 117
3.3. Определение конфигурации σ-диастереомеров 123
3.4. Определение конфигурации энантиомеров 128
3.4.1. Химическая корреляция 128
3.4.2. Метод оптического сравнения 139
3.4.3. Хироптические методы 142
3.4.4. Метод квазирацематов 148
3.4.5. Спектроскопия ЯМР 151
3.4.6. Кинетическое расщепление 151
3.4.7. Прочие методы 153

ГЛАВА 4. *Стереохимия алканов и их производных* 154

4.1. Конформации 154
4.1.1. Основные представления 154
4.1.2. Конформации по связям sp^3-гибридизованных атомов углерода 156
4.1.3. Конформации по связям с участием sp^2-гибридизованного атома углерода 170
4.1.4. Конформации по связям углерод — гетероатом 171
4.1.5. Конформации диастереомеров 174
4.2. Стереохимия реакций замещения в ряду алканов 179
4.2.1. Реакции нуклеофильного замещения 179
4.2.2. Реакции электрофильного замещения 181
4.2.3. Радикальные реакции 182
4.2.4. Реакционная способность диастереомеров 184
4.3. Оптическая активность 186
4.3.1. Основные представления 186
4.3.2. Связь строения и оптического вращения 187
4.3.3. Оптическая активность и конформация 190
4.3.4. Расчет оптического вращения по Брюстеру 192
4.3.5. Спектрополяриметрический анализ 197

ГЛАВА 5. *Стереохимия циклоалканов и их производных* 200

5.1. Основные представления 200
5.2. Малые циклы 202
5.2.1. Циклопропан 202
5.2.2. Циклобутан 205
5.3. Обычные циклы 206
5.3.1. Циклопентан и его производные 206
5.3.2. Циклогексан и его производные 208
5.3.3. Реакционная способность циклогексанонов и других циклических кетонов 232
5.3.4. Циклогептан и его производные 236
5.4. Средние циклы 237
5.5. Макроциклы 241
5.6. Конденсированные системы 242
5.6.1. Системы из малых циклов 242
5.6.2. Мостиковые системы 245
5.6.3. Гидрированные нафталины, антрацены и фенантрены 249
5.6.4. Каркасные структуры 255
5.7. Спираны 256

ГЛАВА 6. *Стереохимия соединений с кратными углерод-углеродными связями* 257

6.1. Алкены и циклоалкены 258
6.1.1. Конформации 258
6.1.2. Устойчивость и взаимопревращения стереоизомерных алкенов 262
6.1.3. Получение л-диастереомеров 265
6.1.4. Стереохимия реакций алкенов 281
6.2. Сопряженные диены и их аналоги 291
6.2.1. Стереохимия диенового синтеза 295
6.3. Циклооктатетраены 298
6.4. Кумулены 299
6.5. Циклоалкины 301
6.6. Оптическая активность непредельных соединений 304

ГЛАВА 7. *Стереохимия аренов и гетероаренов* 305

7.1. Конформации 305
7.2. Стереохимия реакций аренов 309
7.2.1. Экранирование *орто*-положений 309
7.2.2. Стерическое нарушение сопряжения 309
7.2.3. Пространственные препятствия 311
7.2.4. Реакции соединений ряда триптицена и арилфлуоренов 312
7.3. Оптически активные арены 314
7.3.1. Производные бензола с хиральной боковой цепью 314
7.3.2. Производные бифенила и их аналоги 317
7.3.3. Циклофаны и *ansa*-соединения 322
7.3.4. Хиральные бензоциклоалкены 325
7.3.5. Хиральные структуры с осью C_3 326
7.3.6. Гелицены и спиральные фенантрены 327
7.4. Анулены 329

ГЛАВА 8. *Стереохимия азота* 330

8.1. Пространственное строение атома азота 330
8.2. Соединения со связью C=N 332
8.2.1. Оксимы 332
8.2.2. Основания Шиффа (азометины) 336
8.2.3. Другие соединения со связью C=N 340
8.3. Оптически активные соединения азота 343
8.3.1. Соединения с трехкоординированным атомом азота 343
8.3.2. Соединения с четырехкоординированным атомом азота 346
8.4. Амиды и их аналоги 346
8.4.1. Введение 346
8.4.2. Монозамещенные амиды 348
8.4.3. Дизамещенные амиды 351
8.4.4. *N*-Гетероциклические амиды 353
8.4.5. Гидроксамовые кислоты и мочевины 355
8.4.6. Тиоамиды и их аналоги 356

ГЛАВА 9. *Стереохимия гетероциклов* 358

9.1. Азотсодержащие гетероциклы 358
9.1.1. Пиперидин 358
9.1.2. Гидрированные хинолины 363
9.1.3. Гидрированные изохинолины 368
9.1.4. Структуры с узловым атомом азота 369
9.1.5. Тропан 371
9.1.6. Другие азотсодержащие гетероциклы 372
9.2. Кислородсодержащие гетероциклы 375
9.2.1. Тетрагидропиран 375
9.2.2. Оксираны (эпоксиды) 379
9.2.3. Тетрагидрофураны и γ-лактоны 382
9.2.4. Гетероциклы с двумя атомами кислорода 383
9.2.5. Краун-эфиры 385

ГЛАВА 10. *Стереохимия элементорганических соединений* 387

10.1. Соединения кремния и других элементов IV группы 388
10.2. Соединения фосфора 391
10.3. Соединения мышьяка 394
10.4. Соединения серы 396
10.4.1. Гетероциклы, содержащие атом серы 399
10.5. Соединения бора 401

ГЛАВА 11. *Стереохимия природных соединений* 402

11.1. Роль и возникновение оптически активных веществ в природе 403
11.2. Углеводы 406
11.3. Аминокислоты, пептиды, белки 408
11.3.1. Циклопептиды 413
11.4. Нуклеиновые кислоты 414
11.5. Стереоспецифичность биохимических процессов 416

ГЛАВА 12. *Стереохимия комплексных соединений* 420

12.1. Природа оптической активности комплексов 421
12.2. Комплексы с координационным числом четыре 422
12.3. Комплексы с координационным числом шесть 428
12.4. Металлоцены и родственные соединения 433
Библиографический список 437
Предметный указатель 456

Предисловие ко второму изданию

Быстрое развитие стереохимии за годы, истекшие со времени выхода первого издания этой книги, потребовало ее основательной переработки. При сохранении общей структуры книги материал коренным образом обновлен; в основном это связано с появлением новых публикаций, а частично с желанием автора по-иному подойти к изложению ранее приведенного материала.

Учитывая, что с основами стереохимии студенты знакомы по курсу органической химии, автор считает себя вправе с самого начала использовать без пояснения такие фундаментальные понятия, как конфигурация, конформация, оптическая и геометрическая изомерия и др. В то же время ряд понятий нуждается в более глубоком рассмотрении, что и сделано в основном в первой главе книги.

Данный учебник, предназначенный для студентов IV и V курсов, должен быть отправной точкой для дальнейшего самостоятельного освоения ими научной литературы как при проведении дипломной работы, так и во всей последующей деятельности, поэтому, как и в первом издании, в тексте даны ссылки на литературу. Поскольку вопросы стереохимии освещаются ежегодно в десятках тысяч публикаций, необходимо было определить критерии отбора цитируемой литературы. Выбраны прежде всего обзорные, обобщающие публикации, а также новейшие работы, еще не вошедшие в обзорно-монографическую литературу. Чтобы сократить общее число ссылок, серии работ отдельных групп исследователей представлены обычно последней их публикацией; при необходимости она может послужить ключом и к более старым работам. При работе над рукописью почти все литературные ссылки, имевшиеся в первом издании, заменены новыми, главным образом конца 70-х — начала 80-х годов. Ссылки на старые работы даны преимущественно в тех случаях, когда представлялось существенным указать на зарождение определенных представлений, осветить приоритетные вопросы, а также показать вклад отечественных ученых в развитие стереохимии. Несмотря на тщательный отбор цитируемой литературы, общее число приведенных в книге литературных ссылок составляет около 600. Это делает книгу полезной не только для студентов и аспирантов, но и для всех, кто в своей научной, учебной, инженерно-технологической работе сталкивается со стереохимическими проблемами.

Автор выражает благодарность рецензентам — доктору химических наук профессору Б. В. Унковскому и доктору химических наук В. И. Соколову, которые своими замечаниями способствовали улучшению рукописи. Автор будет также благодарен читателям за отзывы, пожелания, критические замечания.

ГЛАВА 1

Основные положения стереохимии

1.1. МЕСТО СТЕРЕОХИМИИ В ХИМИИ

Стереохимия — часть химии, посвященная изучению пространственного строения молекул и влияния этого строения на физические и химические свойства веществ, на направление и скорость их реакций.

Приведенное определение заслуживает более подробного обсуждения. Во-первых, обратим внимание, что речь в нем идет о химии вообще, а не только об органической химии. Причина в том, что хотя стереохимические вопросы чаще всего возникают при изучении органической химии, они имеют определенное значение и для неорганической химии, главным образом при изучении комплексных соединений. Далее в этом определении говорится о влиянии пространственного строения на физические и химические свойства, хотя следовало бы сказать: «... и на различные другие свойства», главным образом биохимические. В наше время хорошо известно, что физиологическое действие органических веществ тесно связано с их пространственным строением; конкретные примеры этого приведены в главе, посвященной природным соединениям. Таким образом, стереохимия — еще недавно одна из самых отвлеченных теоретических областей химии — приобретает практическое значение в связи с получением лекарственных и других физиологически активных веществ.

Другая область практического приложения достижений современной стереохимии — получение высококачественных полимерных материалов, ибо свойства полимеров существенно зависят от их пространственного строения. Это относится как к синтетическим продуктам (каучуки, полистирол, полипропилен), так и к природным высокомолекулярным соединениям (полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты). Эти вопросы будут освещены позднее, однако необходимо сразу сказать, что в рамках данной книги стереохимия природных и синтетических высокомолекулярных соединений не может быть рассмотрена глубоко: для этого потребовалась бы не одна специальная книга.

Важным инструментальным методом количественного анализа в ряде отраслей промышленности (получение сахара, душистых веществ, лекарственных препаратов) является поляриметрический метод — определение оптического вращения с помощью поляриметров.

Стереохимические подходы помогают также в решении проблем теоретической органической и неорганической химии. Давно известный пример из этой области — вальденовское обращение как критерий механизма реакций замещения; более новый — использование результатов изучения асимметрического синтеза оптически активных веществ для глубокого проникновения в процессы химических превращений.

Развитие стереохимии началось более ста лет тому назад. Не имея возможности глубоко вдаваться в историю, следует тем не менее назвать имя французского ученого Луи Пастера, который в 40-х годах прошлого столетия провел расщепление оптически неактивной виноградной кислоты на оптические антиподы, а позднее создал три классических метода расщепления рацематов. В 1874 г. практически одновременно появились две работы — брошюра Я. Г. Вант-Гоффа «Расположение атомов в пространстве», содержавшая гипотезу о тетраэдрическом атоме углерода, и статья Ж. А. Ле Беля, одновременно и независимо пришедшего к той же идее.

Если Пастер заложил экспериментальные основы одного из разделов стереохимии (изучения оптически активных веществ), то Вант-Гофф и Ле Бель создали ее теоретический фундамент.

Представление о тетраэдрической направленности валентностей насыщенного атома углерода продолжает и сегодня оставаться фундаментом стереохимии, однако сейчас это уже не гипотеза, а экспериментально подтвержденный факт, вытекающий из рентгеноструктурных и прочих определений, выполняемых разными современными методами.

В современной стереохимии очень велико значение физических методов исследования. Можно было бы даже сказать, что важнейшим приложением современных физических методов является решение стереохимических проблем. Это касается и УФ-, и ИК-спектроскопии, ядерного магнитного резонанса, рентгеноструктурного анализа и т. д., но, по существу, принципиальные положения были заложены в виде гипотезы о тетраэдрическом углеродном атоме. Значительная часть тех исследований, которые проводились в стереохимии с тех пор — это уточнение, обоснование и количественное подтверждение тетраэдрической модели. Огромное значение физических методов в современной химии заставляет иногда забывать, что... химия тоже наука, со своей логикой, с возможностью предвидения того, что лишь потом становится известным физикам. Вот и Вант-Гофф более ста лет тому назад высказал ту общую идею, которую мы теперь с помощью современных физических методов достраиваем, уточняем. Сказанное имеет важное психологическое значение, особенно для подрастающего поколения исследователей. Не надо забывать о роли химии в химии! При всем огромном значении физических методов исследования химик и сегодня должен уметь выполнять свою химическую работу, причем на гораздо более высоком уровне, чем это могли делать классики. Если любой из хранящихся в коллекции препаратов, полученных в прежние времена прекрасными химиками, считавшихся в то время чистыми, исследовать с помощью ГЖХ, можно будет увидеть по крайней мере полдюжины пиков. Поэтому-то собственно химическую работу, которая должна обеспечить получение чистого, индивидуального по современным критериям вещества, надо проводить более тщательно, чем это делали прежде.

Физические методы исследования дали возможность с большой точностью определять геометрические параметры молекул: межатомные расстояния (длины связей), валентные углы, двугранные углы (называемые также диэдральными или торсионными). Эти параметры зависят прежде всего от природы атомов и типа связи между ними, однако определенное влияние (иногда весьма сильное) оказывает и ближайшее окружение — соседние атомы и связи. Точные определения геометрических параметров молекул позволяют заметить индивидуальные различия у разных соединений. Эти различия определенным образом связаны со строением и являются выражением взаимного влияния атомов, понимаемого как проявление пространственных и электронных эффектов.

1.2. СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АТОМА УГЛЕРОДА И ОСНОВНЫЕ СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ЯВЛЕНИЯ

Пространственное строение органических соединений связано прежде всего со стереохимическими особенностями атома углерода, которые в свою очередь зависят от его валентного состояния (типа гибридизаций).

В состоянии sp^3-гибридизации атом углерода связан с четырьмя заместителями. Если эти заместители одинаковы, то модель представляет собой правильный тетраэдр с валентными углами 109°28′. Если с атомом углерода связаны неодинаковые заместители, то валентные углы отклоняются от тетраэдрических, разными оказываются и длины связей — тетраэдр становится неправильным. В состоянии sp^2-гибридизации атом углерода связан с тремя заместителями, причем все четыре атома лежат в одной плоскости, валентные углы равны 120°. Углерод в состоянии sp-гибридизации связан с двумя заместителями; все четыре атома системы с тройной связью лежат на одной прямой, валентный угол равен 180°. Все это хорошо известно из курса органической химии и не требует дополнительного обсуждения.

При изучении пространственного строения приходится встречаться со следующими основными стереохимическими явлениями.

Конформационные явления характерны прежде всего для соединений с цепями и циклами из углеродных атомов, находящихся в состоянии sp^3-гибридизации. У соединений такого типа часто приходится встречаться с *энантиомерией* (существованием оптически активных соединений) и *диастереомерией*. Три названных стереохимических явления встречаются и в соединениях с иными типами гибридизации атомов углерода.

sp^2-Гибридизация создает возможности для появления геометрической (*цис-транс*) изомерии, по современным представлениям являющейся одним из видов диастереомерии (π-диастереомерия).

sp-Структура линейна. Казалось бы, в этом случае о стереохимии и говорить нечего, однако это не так. Возникает, например, вопрос, можно или нельзя вставить в цикл «негнущийся стержень» бутина-2 — четыре атома углерода на одной прямой? Какого размера должен быть этот цикл? Кроме того, здесь возникает проблема стереохимического порядка присоединения к тройной связи и стереохимии обратной реакции — отщепления с образованием тройной связи.

В результате появления пространственных изомеров резко возрастает общее число возможных изомеров. Так, возможно 75 структурно-изомерных деканов $C_{10}H_{22}$ (почти все они известны), число пространственных изомеров (энантиомеров и мезоформ) равно 136. Структурно-изомерных децило вых спиртов $C_{10}H_{21}OH$ может существовать более 500 (известны 70 из них); пространственных изомеров здесь возможно более 1500. Задача выявления всех возможных структурных и пространственных изомеров в общем виде оказывается достаточно сложной и требует применения ЭВМ [1].

1.3. МОДЕЛИ И ФОРМУЛЫ

Занимаясь стереохимией, необходимо наглядно представлять себе пространственное строение молекул. Для этого прежде всего используют стереохимические модели разных типов. Наиболее правильное представление дают модели Стюарта — Бриглеба, которые часто называют также полусферическими.

На рис. 1.1 изображены атомы углерода и водорода в виде кружков разного диаметра; на самом деле модели атомов представляют собой шары, размер которых в определенном масштабе характеризует их ван-дер-ваальсовы радиусы. Когда образуется химическая связь, то атомы подходят друг к другу ближе, чем это отвечает ван-дер-ваальсовым радиусам. Чтобы смоделировать это, надо срезать часть шара (как срезают дольку лимона или яблока), причем расстояние от центра шара до среза должно соответствовать ковалентному радиусу. Складывая атомы-шары срезанными частями, получают полусферическую модель (рис. 1.2). В ней расстояния между центрами шаров правильно передают длину связи как сумму ковалентных радиусов (в нашем примере — углерода и водорода). Естественно, что на шаре, моделирующем атом углерода в состоянии sp^3-гибридизации,

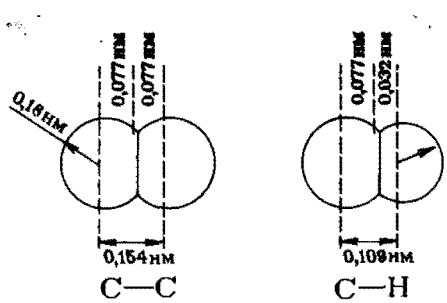


РИС. 1.1.
Принцип построения полусферических моделей

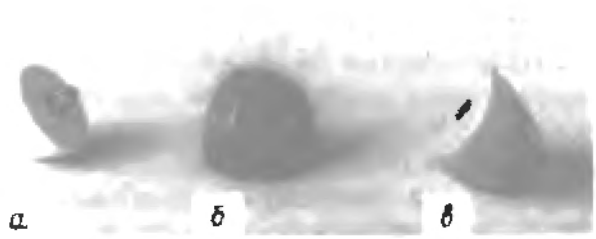


РИС. 1.2.
Полусферические модели атомов водорода (а), углерода (б), кислорода (в)

надо сделать четыре среза под тетраэдрическими углами (рис. 1.2, *б*). Помимо правильной информации о длине химической связи полусферические модели показывают, что атомы в молекуле «упакованы» плотно: шарами ограничена та часть пространства, в которую не может проникнуть посторонний, химически не связанный атом. Полусферические модели молекул некоторых соединений приведены на рис. 1.3.

Модели другого типа — шаро-стержневые (рис. 1.4) и модели Дрейдинга (рис. 1.5) – правильно передают длину и направление связей,

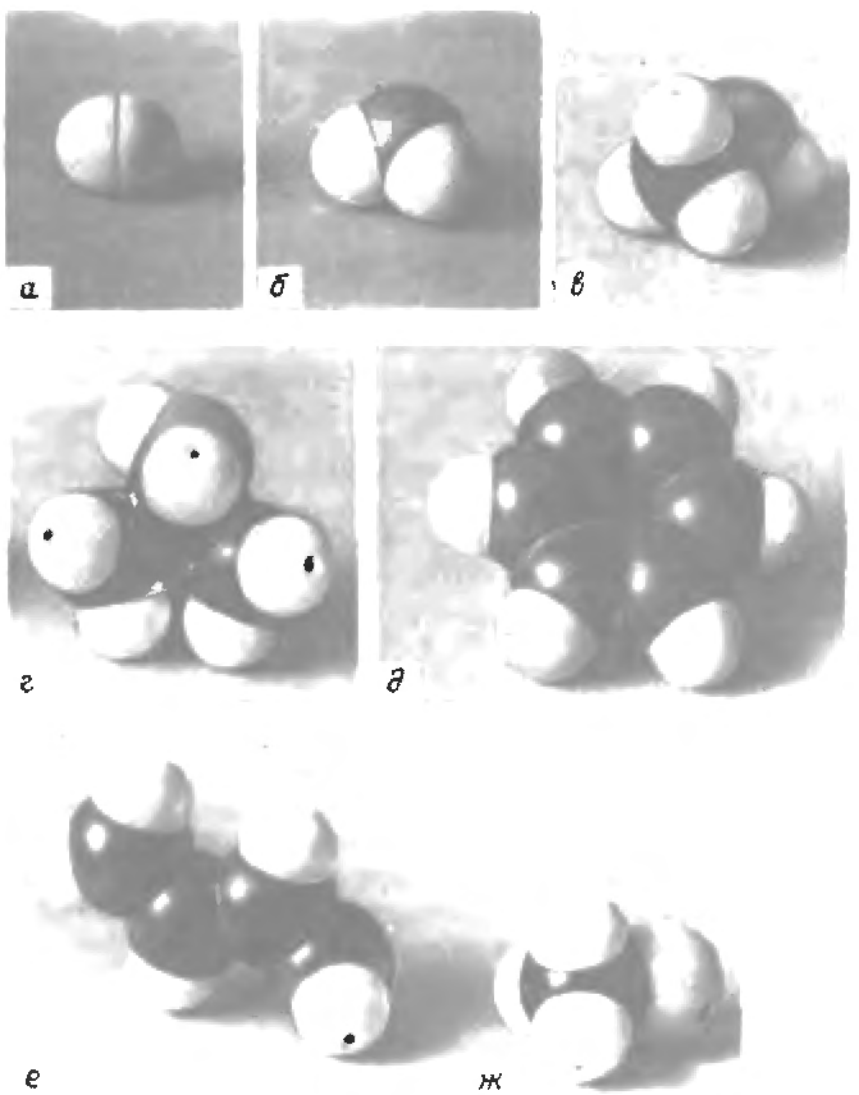
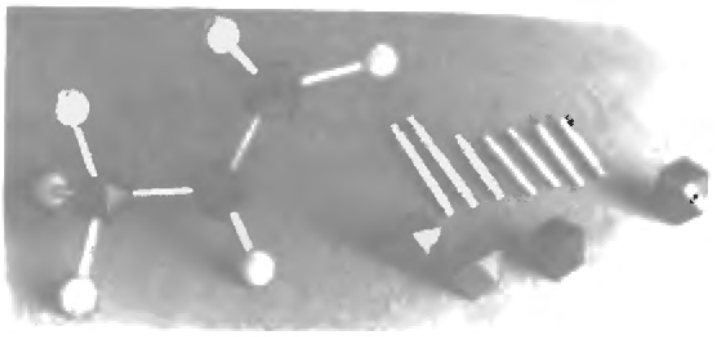


РИС. 1.3.
Полусферические модели молекул водорода (а), воды (б), метанола (в), пропанола (г), бензола (д), бутадиена (е), метилхлорида (ж)

РИС. 1.4.
Модель типа шаро-стержневой (в данной модификации шары заменены многогранниками)



но создают ложное впечатление, что молекула «ажурна», что между атомами много пустого пространства. Имеются и другие модели, но, по существу, все они выполнены двумя способами: с отражением либо реального размера (объема) атомов, либо только межатомных расстояний. Чтобы не создалось ложного впечатления об «ажурности» молекул, надо приучить себя к мысли, что шары в шаро-стержневых моделях и «узлы» в моделях Дрейдинга изображают только *ядра* атомов, а не их общий объем.

Для отражения пространственного строения на плоскости служат разные типы условных стереохимических формул, показанных на примере молекулы этана — в заслоненной и заторможенной конформациях (рис. 1.6): перспективные проекции (*а, г*), в которых углерод-углеродная связь как бы удаляется от наблюдателя в направлении слева направо; боковые проекции (*б, д*), в которых атомы углерода и две пары атомов водорода лежат в одной плоскости (на самом деле это не вполне отвечает их действительному пространственному расположению: С-атомы расположены несколько ближе к наблюдателю, чем упомянутые Н-атомы), а оставшиеся два атома водорода могут быть либо оба приближены к наблюдателю (*б*), либо один приближен, а другой удален (*д*; приближенная к наблюдателю С—Н-связь изображена темным клином, удаляющаяся — пунктирным); формулы *Ньюмена* (*в, е*), в которых рассматриваемая С —С-связь перпендикулярна к плоскости чертежа. В формулах Ньюмена хорошо видно, что в одной из конформаций (*в*) атомы водорода, связанные с ближним атомом углерода «заслоняют» атомы водорода, присоединенные к удаленному атому углерода (на рисунке они чуть сдвинуты, но сделано это только для удобства изображения); отсюда и названия такой конформации — «заслоненная», или «четная», или φ° (с происхождением этих названий мы познакомимся позже). Заторможенную конформацию этана (*г — е*) называют также «нечетной» или φ^1. Полусферические модели этих конформаций молекулы этана приведены на рис. 1.7.

При изображении л-диастереомеров на плоскости не возникает никаких проблем: два связанных двойной связью атома углерода и четыре других атома, непосредственно соединенных с ними, лежат в одной плоскости; обычно ее и выбирают как плоскость чертежа. Такие формулы хорошо из-

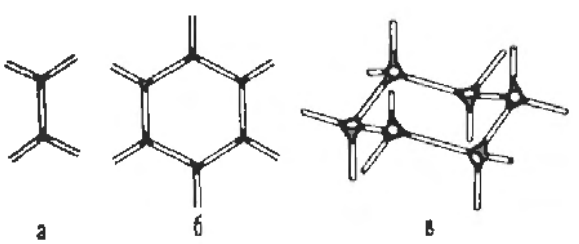


РИС. 1.5.
Модели Дрейдинга:
а — этилен, б — бензол; в — циклогексан

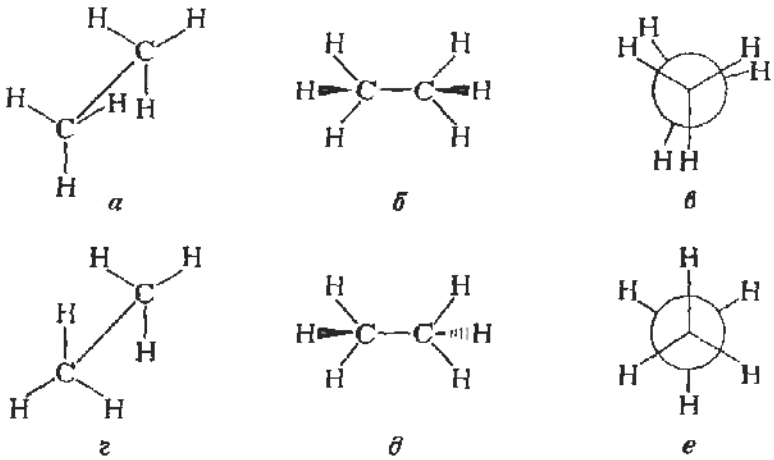
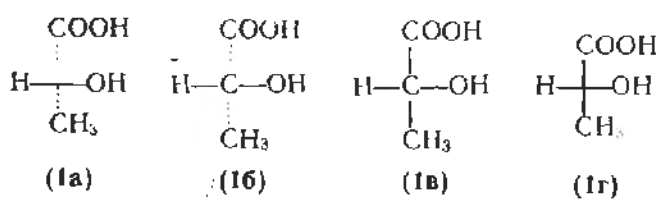


РИС. 1.6.
Способы изображения пространственного строения молекулы этана:
а, б, в — заслоненная конформация; г, д, е — заторможенная конформация

вестны из курса органическои химии, и нет необходимости на них останавливаться.

Для изображения оптических изомеров (энантиомеров) обычно используют *формулы Фишера* (**1а**) — (**1г**), показанные ниже на примере одного из энантиомеров молочной кислоты. Для перехода от модели одного из энантиомеров молочной кислоты к формуле Фишера, надо ориентировать тетраэдр таким образом, чтобы горизонтальная пара связей была обращена к наблюдателю, а вертикальная — удалена от него. Очевидно, что при этом возможны разные ориентации: на тетраэдр можно смотреть с разных сторон. В результате одна модель может дать двенадцать (!) внешне непохожих друг на друга проекционных формул Фишера. Существуют, однако, определенные правила: в случае гидроксикислот вверху помещают карбоксильную группу, а углеродную цепь располагают сверху вниз. Это расположение переносят на плоскость бумаги.



Из разных вариантов записи проекционных формул наиболее целесообразен вариант (**1а**), столь же ясное изображение дает вариант (**1б**): в обоих случаях видно, какие группы приближены к наблюдателю, какие удалены от него. В вариантах (**1в**) и (**1г**) такой определенности нет, что создает почву для недоразумений; увидев изображение типа (**1в**) или (**1г**), надо еще разобраться, имел ли в виду автор подлинную проекцию Фишера (к наблюдателю приближены боковые заместители) или ее вариант, при котором приближены верхний и нижний заместители. Преимущество же варианта (**1а**) перед (**1б**) заключается, по нашему

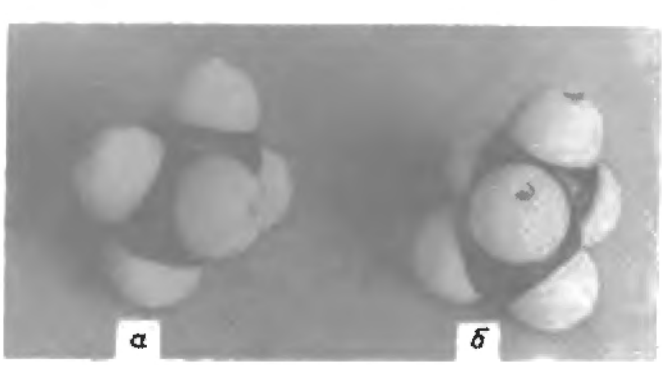


РИС. 1.7.
Полусферические модели молекулы этана в заторможенной (а) и заслоненной (б) конформациях

мнению, в том, что первый из них более условен, т. е. яснее показывает, что написанное представляет собой именно проекционную формулу, выражающую определенную конфигурацию, а не развернутую структурную формулу, в которой ориентация заместителей выбрана случайно.

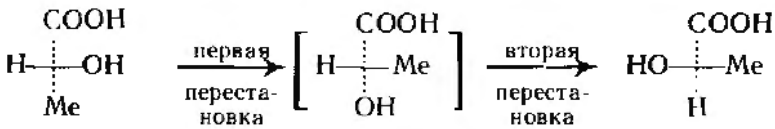
Для того чтобы сопоставить «нестандартно» написанные проекционные формулы, надо знать правила их преобразования.

1. Проекционные формулы можно вращать в плоскости чертежа на 180°, не меняя их стереохимического смысла:



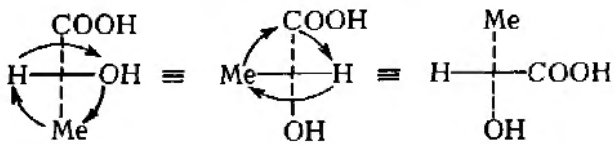
Пользуясь записью типа (**1а**), можно повернуть формулу в плоскости чертежа и на 90°: изменившаяся ориентация пунктирной линии покажет, что теперь боковые заместители лежат дальше от наблюдателя, но конфигурация по-прежнему изображена правильно. В случае формул типов (**1в**) и (**1г**) поворот на 90° приведет к обратной конфигурации.

2. Одна (или любое нечетное число) перестановок заместителей у асимметрического центра приводит к формуле оптического антипода; любое четное число перестановок не изменяет стереохимического смысла формулы:



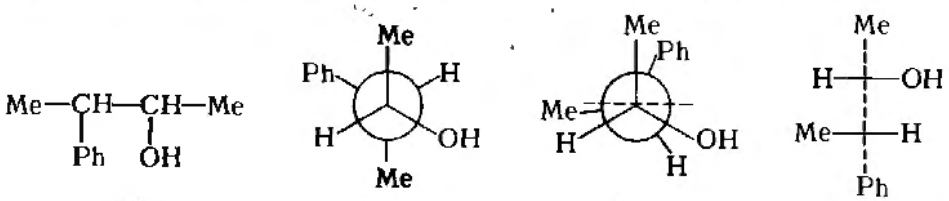
(антипод)

3. Вместо перестановок проекционные формулы можно преобразовывать, вращая три заместителя по часовой стрелке или против нее:



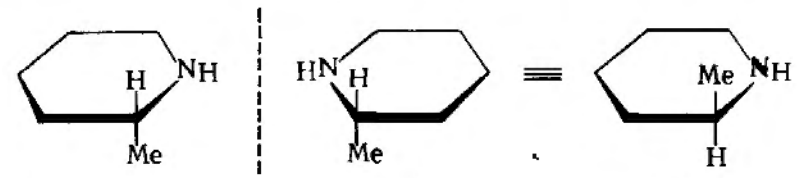
4. Проекционные формулы нельзя выводить из плоскости чертежа; нельзя, например, рассматривать их «на просвет», с обратной стороны бумаги, так как при этом мы увидели бы формулу антипода.

Существуют и другие способы изображения энантиомеров, в частности формулы Ньюмена. Полезно научиться переходить от формул Ньюмена к формулам Фишера и обратно. Воспользуемся примером 3-фенилбутанола-2 (**2**) — соединения с двумя асимметрическими атомами. Для того чтобы изображающую одну из конформаций этого соединения формулу Ньюмена (**2а**) превратить в формулу Фишера (**2в**), формулу (**2а**) прежде всего следует изобразить в виде заслоненной конформации [формула (**2б**)], затем повернуть ее на 90° вокруг изображенной пунктирной линией горизонтальной оси, что и дает правильную формулу Фишера (**2в**).

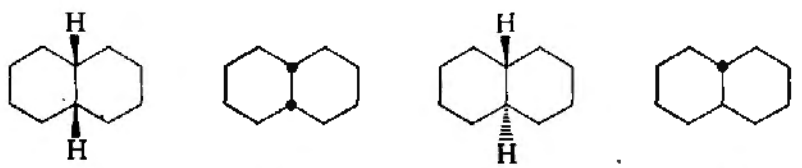


(**2**) (**2а**) (**2б**) (**2в**)

Ряд способов изображения конфигураций особенно важен для циклических соединений. Так, например, в случае 2-метилпиперидина шестичленный цикл располагают перпендикулярно к плоскости чертежа, энантиомеры при этом могут быть изображены формулами (3) и (3а) — (3б). Этот же способ пригоден и для алициклов. Для декалина, стероидов и т. п. часто используют другие формы записи; так, *цис*-декалин можно изобразить формулами (4а) и (4б), *транс*-декалин — формулами (5а) и (5б).



(3) (3а) (3б)



(4а) (4б) (5а) (5б)

Формулы Фишера используют и для изображения конфигурации классических диастереомеров (σ-диастереомеров), как это было показано выше на примере 3-фенилбутанола-2.

Пространственную структуру можно передать в плоскости и другим путем — с помощью специальных оптических приемов. В некоторых журналах и книгах можно увидеть рисунки в виде двух изображений стереопар, одно из которых предназначено для левого глаза, другое — для правого. Рассматривая такие изображения с помощью простейшего оптического прибора — стереоскопа, можно совместить оба изображения в одно — объемное. Используют также двухцветные анаглифические картинки *, которые для создания объемного изображения рассматривают через двухцветные очки, так что каждый глаз воспринимает предназначенное для него цветное изображение; сливаясь, они создают впечатление объемности.

Эффектные стереоизображения получают с использованием растра — пластиковой пленки с множеством мельчайших линзочек, покрывающей цветное изображение, снятое с помощью особой многообъективной камеры. Этот способ пока используют в основном для изготовления открыток, календарей, а для учебных целей подобные стереоизображения пока, к сожалению, не применяются.

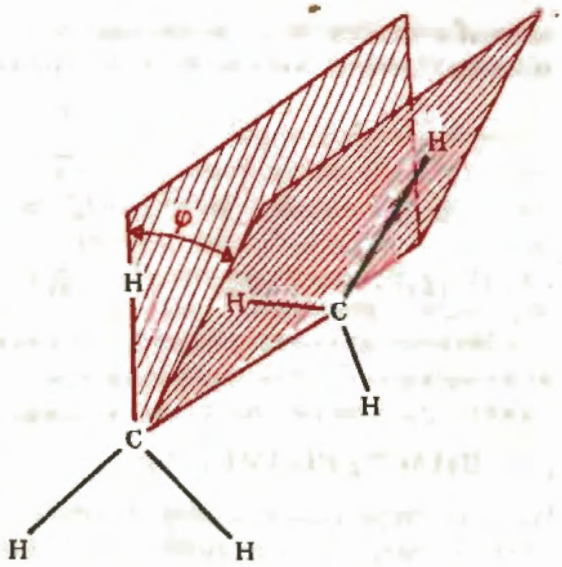
Наиболее совершенный способ оптической записи объемных предметов — голография; с его помощью можно было бы создать очень полезные пособия для изучения стереохимии, однако это пока еще дело будущего.

1.4. КОНФОРМАЦИЯ

Эта область стереохимии развилась, можно сказать, «вопреки Вант-Гоффу», который считал, что существует свободное вращение вокруг простых связей. Не изменяя ни валентных углов, ни длин связей, можно представить себе множество геометрических форм молекул, отличающихся друг от друга взаимным поворотом углеродных тетраэдров вокруг соединяющей их связи. Поворот этот характеризуется двугранными (диэдральными) углами (рис. 1.8.). В молекуле этана двугранный угол — угол между двумя плоскостями, в которых лежат рассматриваемая С—С-связь и по одной С—Н-связи ближайшего и удаленного атомов углерода. В за-

* Анаглифические рисунки приведены на форзацах данной книги.

РИС. 1.8.
Двугранный угол в этане



висимости от величины двугранного угла могут существовать разные конформации молекулы, причем при наличии многих С—С-связей можно представить себе множество конформаций по каждой связи.

Применяемый иногда для этого явления термин «поворотная изомерия» нельзя признать целесообразным. Изомеры — это вещества с одинаковой молекулярной формулой, но разными свойствами. Конформеры отличаются от изомеров тем, что не могут быть (как правило) изолированы в индивидуальном состоянии: они находятся в равновесии, легко переходят друг в друга.

Конформационные явления имеют огромное значение в органической химии. Они характерны практически для любого органического соединения, начиная с простейших. Как только появилась С—С-связь (начиная с этана), возможно разное взаимное положение углеродных тетраэдров, т. е. существование конформеров. Если же учесть вращение вокруг простых связей атома углерода с поливалентными гетероатомами (кислород, азот и др.), то конформеры могут появиться даже у молекул с одним атомом углерода, например у метанола, метиламина. Конформационные особенности служат фундаментом при современном рассмотрении механизмов реакций.

Вращение вокруг простых связей — не единственный внутримолекулярный процесс, который может приводить к изменению геометрической формы молекул. Другие процессы такого рода — растяжение и сжатие связей, инверсия («выворачивание») пирамидальных структур, с чем мы встретимся позднее на примере соединений азота. В связи с этим в литературе можно встретить разные определения понятия «конформация», из которых наиболее целесообразным представляется данное Н. С. Зефировым и В. И. Соколовым: под конформацией следует понимать любое относительное положение совокупности ядер молекулы в пространстве, достижимое без нарушения целостности молекулы.

Энергии различных конформаций неодинаковы, а поэтому неодинакова и вероятность нахождения молекулы в определенной конформации. Явно неустойчивы заслоненные конформации [в случае, например, дихлорэтана — это конформации **(6а)** — **(6в)**], им отвечают максимумы на кривой внутренней энергии (рис. 1.9). Они практически не участвуют в конформационном равновесии. Заторможенным конформациям **(6г)** — **(6е)** соответствуют минимумы на кривой внутренней энергии; именно с этими конформациями приходится считаться при рассмотрении конформационного равновесия. Эти геометрические формы, в принципе

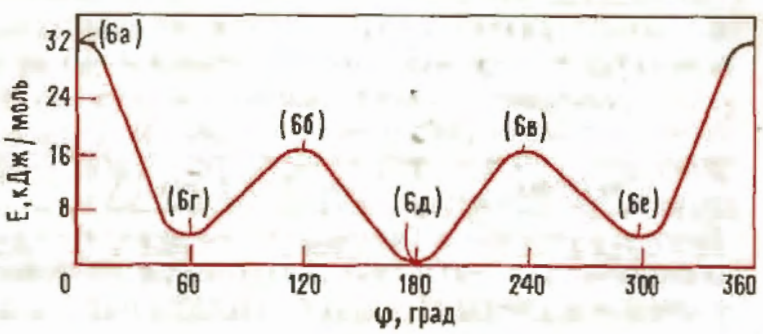
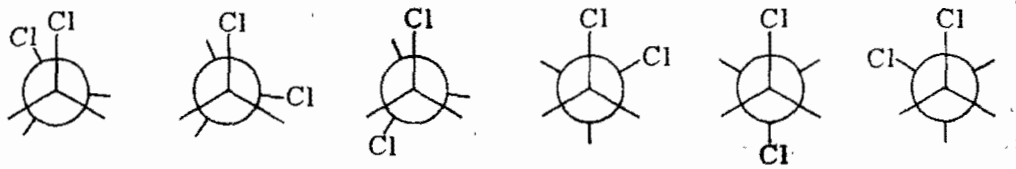


РИС. 1.9.
Энергии конформаций дихлорэтана **(6а)** — **(6е)**

способные к существованию, хотя и легко переходящие друг в друга, целесообразно называть *конформерами.*



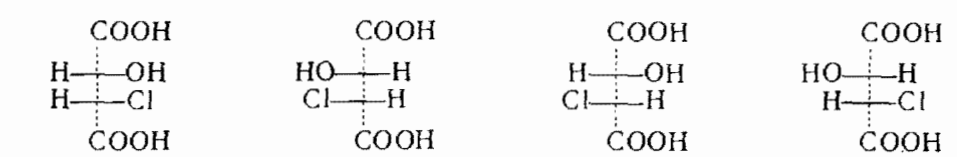
(6а) (6б) (6в) (6г) (6д) (6е)

Изучение конформаций органических молекул развилось в обширную и важную область стереохимии — конформационный анализ. Это было одним из самых важных шагов стереохимии со времен Вант-Гоффа.

1.5. ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ

Второе стереохимическое явление — диастереомерия. Кто-то может удивиться, почему это понятие, известное из общего курса органической химии как более сложное по сравнению с оптической изомерией, рассматривается раньше ее. Дело в том, что в настоящее время понятие «диастереомерии» объединяет два стереохимических явления, рассматривавшихся прежде порознь: *σ-диастереомерию* — классическую диастереомерию, обусловленную существованием нескольких асимметрических атомов (в более общем виде — нескольких хиральных элементов) и *π-диастереомерию* — геометрическую (*цис-транс*) изомерию.

Диастереомеры — это устойчивые, изолируемые в индивидуальном состоянии пространственные изомеры, различающиеся физическими (а в какой-то мере и химическими) свойствами. Именно эта последняя особенность, общая для классических диастереомеров и геометрических изомеров, послужила основанием для современного, расширенного представления о диастереомерии. Различия между физическими свойствами σ-диастереомеров показаны ниже на примере хлоряблочных кислот (**7а**) — (**7г**), между свойствами π-диастереомеров — на примере гексена-3 (табл. 1.1).



(**7а**) *эритро*-(−) т. пл. 173 °С, $[\alpha]_D$ −31,3°

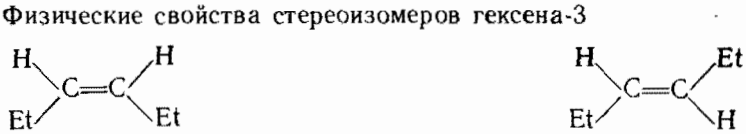
(**7б**) *эритро*-(+) т. пл. 173°С, $[\alpha]_D$ +31,3°

(**7в**) *трео*-(+) т. пл. 167 °С, $[\alpha]_D$ +9,4°

(**7г**) *трео*-(−) т. пл. 167 °С, $[\alpha]_D$ −9,4°

Рацемические *эритро-* и *трео*-формы различаются по температурам плавления (146 и 153 °С соответственно).

ТАБЛИЦА 1.1. Физические свойства стереоизомеров гексена-3

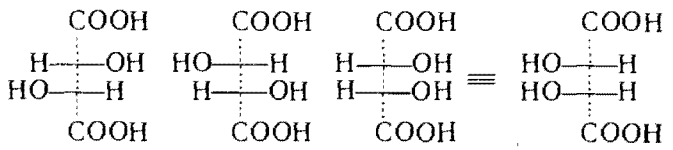


цис *транс*

Соединение	Т. пл., °С	Т. кип., °С	d_4^{20}	n_D^{20}	ε (25 °С)
цис-Гексен-3	−138,9	66,4	0,6799	1,3857	2,062
транс-Гексен-3	−114,3	67,1	0,6772	1,3943	1,954

Следует отметить, что диастереомеры различаются и по спектральным свойствам (прежде всего спектрами ЯМР). С ними мы познакомимся позднее.

Общее число возможных стереоизомеров можно определить по формуле 2^n, где n — число стерических центров, т. е. элементов хиральности (центр, плоскость, ось) или двойных связей, жестких циклов, создающих условия для существования *цис-транс*-изомеров. Число стереоизомеров может уменьшаться из-за частичной симметрии, появляющейся в структурах. Примером может служить винная кислота, у которой, несмотря на наличие двух элементов хиральности (асимметрических центров), только три индивидуальных стереоизомера: (+)- и (—)-винные кислоты (**8а**) и (**8б**) и оптически неактивная мезовинная кислота (**9**).

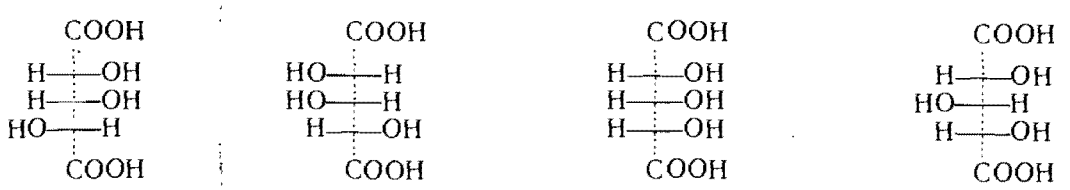


(**8а**) (+) (**8б**) (—) (**9а**) (**9б**)

Формулы (**8а**) и (**8б**) изображают оптические антиподы винной кислоты (энантиомеры), при их смешении образуется оптически неактивный рацемат — виноградная кислота. Формула (**9а**) идентична формуле (**9б**); они превращаются друг в друга при повороте на 180° в плоскости чертежа; следовательно, обе формулы изображают один стереоизомер — мезовинную кислоту. Достаточно, однако, превратить мезовинную кислоту, например, в монометиловый эфир, как в результате нарушения симметрии «верхней» и «нижней» половин формулы (**9а**) и (**9б**) станут уже неидентичными, как и у хлоряблочной кислоты; число стереоизомеров будет равно четырем.

Более сложный пример — тригидроксиглутаровая кислота (**10**), у которой существуют два энантиомера (**11**) и (**12**), образующие рацемат (т. пл. 155 °С) и две *мезо*-формы: А (**13**) и Б (**14**).

HOOC—CHOH—CHOH—CHOH—COOH (**10**)



(**11**) (**12**) (**13**) (**14**)

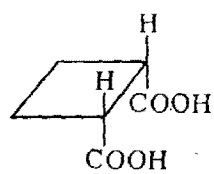
т. пл. 128 °С т. пл. 128 °С т. пл. неизвестна т. пл. 152 °С

Обратим внимание на центральный атом углерода тригидроксиглутаровой кислоты — является ли он асимметрическим или нет? В формулах (**11**) и (**12**) центральный атом явно не асимметричен, поскольку сверху и снизу находятся структурно- и конфигурационно-одинаковые остатки. В формулах (**13**) и (**14**) эти остатки структурно по-прежнему одинаковы, однако конфигурационно — противоположны. Такое различие не создает оптической активности, однако влияет на химические и физические свойства. Например, обе *мезо*-формы по-разному относятся к нагреванию: *мезо*-форма А при нагревании легко образует лактон (поэтому и неизвест-

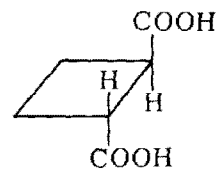
на ее температура плавления), *мезо*-форма Б плавится без химического изменения.

Центральный атом углерода в тригидроксиглутаровой кислоте и подобные ему атомы углерода называют псевдоасимметрическими; они превращаются в настоящие асимметрические центры, как только исчезает структурная идентичность «верхней» и «нижней» частей молекулы. Так, например, моноэфир тригидроксиглутаровой кислоты имеет уже три настоящих асимметрических центра и существует в виде восьми стереоизомеров.

σ-Диастереомерами являются также пространственные изомеры ди- и полизамещенных циклических соединений, например (**15**) и (**16**), хотя для них обычно употребляются *цис-транс*-названия.



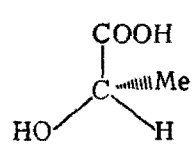
(**15**) *цис*



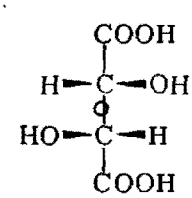
(**16**) *транс*

1.6. ЭНАНТИОМЕРИЯ

Третье стереохимическое явление — *энантиомерия*, проявляющаяся в существовании пар оптических антиподов. Появление оптической активности принято издавна связывать с асимметрией молекулы. Почему же все чаще употребляется другое слово — «хиральность»? Дело в том, что существуют оптически активные вещества, в которых асимметрии, т. е. полного отсутствия любых элементов симметрии, нет. Сравним, например, два хорошо известных оптически активных вещества — молочную кислоту (**17**) и винную кислоту (**18**). В молочной кислоте присутствует асимметрический атом углерода, ее молекула действительно лишена каких-либо элементов симметрии, она подлинно асимметрична. В молекуле же винной кислоты есть элемент симметрии — ось второго порядка, проходящая в центре молекулы [в формуле (**18**) перпендикулярно к плоскости чертежа]. Винную кислоту уже нельзя назвать асимметричной, она хиральна.



(**17**)



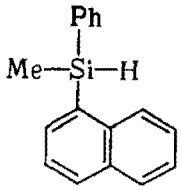
(**18**)

Новый термин не простая замена старого; их значения несколько различаются. Поэтому имеют право на существование оба понятия — как «асимметрия», так и «хиральность». В литературе, однако, часто можно встретить и неоправданную замену термина асимметрия более «модным» термином хиральность.

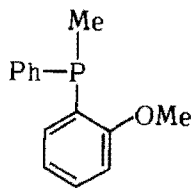
Слово «хиральность» (от греч. *рука*) впервые употребил в 1886 г. В. Томпсон (лорд Кельвин), однако как стереохимическое понятие оно получило распространение лишь в 50-х годах нашего столетия.

Оптическая активность появляется как следствие либо асимметрии, либо хиральности. В настоящее время различают следующие типы *элементов хиральности.*

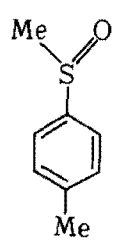
1. Хиральный центр, например асимметрический атом углерода в молочной кислоте (**17**). Центром хиральности могут быть и другие атомы (кремния, фосфора, серы), как, например, в метил-α-нафтилфенилсилане (**19**), *о*-анизилметилфенилфосфине (**20**), метил-*п*-толилсульфоксиде (**21**). В соединениях (**20**) и (**21**) заместители вокруг центра хиральности расположены пирамидально, однако эти структуры можно свести к тетраэдрическим, считая четвертым заместителем свободную электронную пару.



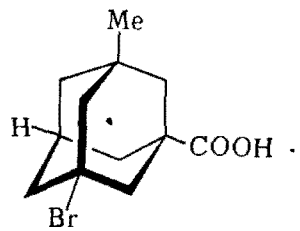
(**19**)



(**20**)



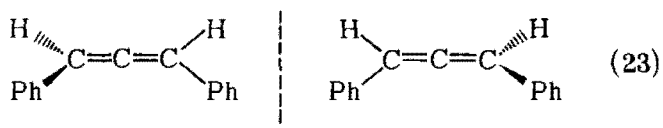
(**21**)



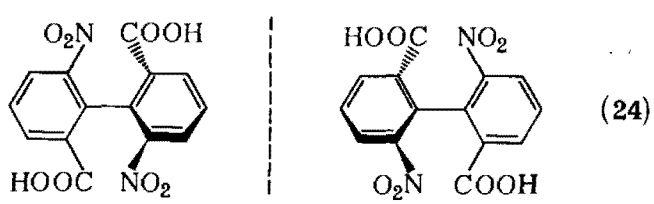
(**22**)

В энантиомерах ряда адамантана (**22**) хиральный центр расположен внутри молекулы, где никакого атома вовсе нет. Можно считать, что в структуре (**22**) имеются четыре асимметрических атома углерода, однако такой подход менее нагляден: приходится дополнительно объяснять, почему же существует лишь пара антиподов, а не 2^4, т. е. 16, пространственных изомеров.

2. Оси хиральности; существуют в алленах, например в 1,3-дифенилаллене (**23**), и в производных бифенила, например в 6,6′-динитробифенилдикарбоновой-2,2′ кислоте (**24**).



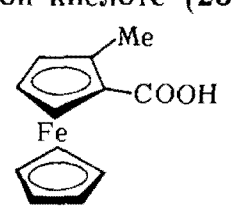
(**23**)



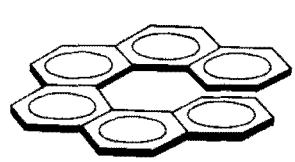
(**24**)

Второе из приведенных соединений — пример *атропоизомерии,* т. е. пространственной изомерии, вызванной отсутствием свободного вращения вокруг простой связи.

3. Плоскость хиральности; имеется в соответственно замещенных производных ферроцена (и в других металлоценах), например в 2-метилферроценкарбоновой кислоте (**25**).



(**25**)



(**26**)

Для наглядности представьте себе жука с усиками разной длины — это и будет модель хирального ферроцена: здесь есть верх и низ, есть неравноценность правой и левой сторон в самой плоскости.

4. Спиральность; примером могут служить молекулы гелиценов, например гексагелицена (**26**), построенных из *орто*-конденсированных бензольных ядер. Если ядер шесть или больше, то онн уже не могут расположиться в одной плоскости, а образуют правую или левую спираль. Спиральность имеет особое значение в белках, нуклеиновых кислотах, а гелицены представляют собой лишь простейшую модель спиральности.

Стереоизомерные структуры с различными элементами хиральности рассмотрены в обзоре [2].

1.7. СТЕРЕОХИМИЧЕСКАЯ НОМЕНКЛАТУРА

Научная номенклатура должна обеспечивать однозначную связь названий и формул, выражающих строение молекул. Частью этой задачи является отражение в названиях особенностей пространственного строения.

До тех пор, пока причины явлений, объединяемых ныие под общим названием пространствеиной изомерии, были неясны, единственной возможностью различить стереоизомеры могло быть указание на те внешние особенности, которые служат их характерным признаком. Поэтому, например, Пастер в своих работах мог различать виниые кислоты как правовращающий, левовращающий и неактивный изомеры. Вислиценус, в начале 70-х годов прошлого столетия детально изучавший изомерию молочной кислоты, использовал для обозначения оптически активного изомера условную приставку «пара».

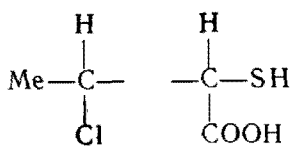
Возможность создания научной номенклатуры стереоизомеров открылась лишь после того, как в 1874 г. была создана теория тетраэдрического атома углерода. После этого на протяжении многих десятилетий появлялись различные предложения относительно способов обозиачения геометрических изомеров, оптических изомеров, а позднее и конформеров. Не имея возможности рассматривать историю развития стереохимической номенклатуры, отошлем интересующихся к книге [3].

Современное состояние стереохимической номенклатуры зафиксировано в разделе Е правил IUPAC по номенклатуре органических соединений [4]. В дальнейшем изложении мы будем опираться на эти правила. В отличие от других разделов правил номенклатуры органических соединений IUPAC в этом разделе рассмотрена не только номеклатура (т. е. правила называния пространственных изомеров), но и терминология, даны определения понятий, отиосящихся к области стереохимии. Концепции химии в трехмерном пространстве приобрели большое значение не только в собственно органической химии, но и в биохимии, иеорганической химии, макромолекулярной химии. При этом специалисты разных областей знания зачастую используют различные названия для одних и тех же явлений. Составители правил IUPAC рекомендуют общие термины для основных понятий, что способствует становлению общего языка для всех областей стереохимии. Правила этого раздела не охватывают важных специализированных областей, для которых уже есть правила, утвержденные Международным Союзом по биохимии; не рассматривается, в частности, стереохимическая номенклатура углеводов, аминокислот, пептидов.

В основе всей стереохимической номенклатуры IUPAC лежит следующее правило: пространственное строение соединений обозначается при помощи приставок, добавляемых к систематическим (структурным) названиям, не отражающим пространственного строения. Эти приставки не изменяют самих названий и нумерации в них, хотя в некоторых случаях стереохимические особенности могут определить выбор между допустимыми альтернативами главной цепи или нумерации. В ряде случаев пространственная изомерия отражена в самом названии соединения, например малеиновая кислота, холестерин, глюкоза и др. Однако при использовании таких тривиальных (неснстематических) названий необходимо запоминание не только химического строения, но и пространственной конфигурации, скрытой в названии.

1.7.1. ПРАВИЛО ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

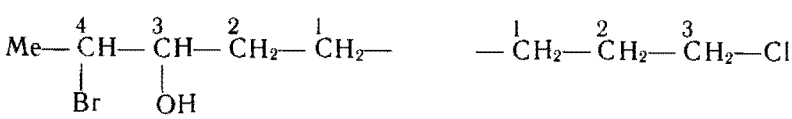
Согласно правилам IUPAC в стереохимической номенклатуре для выбора старшинства заместителей используют *правило последовательности*, впервые предложенное в 1951 г. Р. Каном и К. Ингольдом и более детально развитое в 1966 г. (Р. Кан, К. Ингольд, В. Прелог). В основу определения старшинства положен простой и объективный критерий — атомные номера: старшим считается атом с бóльшим атомным номером. Старшинство многоатомных группировок определяется по особым правилам, также на основе атомных номеров атомов, входящих в эти группировки. Первоначально для этого предлагался арифметический подсчет суммы атомных номеров, в дальнейшем от него отказались. Рассмотрим подробнее принцип действующего в настоящее время определения старшинства на основе сравнения фрагментов (радикалов) (**27**) и (**28**).



(**27**) (**28**)

Заместители при центральных С-атомах запишем в скобках в порядке уменьшения их атомных номеров: для фрагмента (**27**) — С (Cl, C, H), для фрагмента (**28**) — С (S, C, H). В фрагменте (**27**) на первом месте в скобках стоит хлор (атомный номер 17), в фрагменте (**28**) — сера (атомный номер 16); этим и определяется старшинство фрагмента (**27**) по сравнению с (**28**). Решающим всегда оказывается первое из встречающихся различий, последующие уже не имеют значения, поэтому могут быть случаи, когда радикал, несомненно более сложный с точки зрения «обычной химической логики», оказывается младшим.

Сравним радикалы (**29**) и (**30**). Радикал (**29**), несомненно, сложнее (старше) с точки зрения «обычной логики» химика-органика. Применим, однако, «развертку» в согласии с правилом последовательности:



(**29**) (**30**)

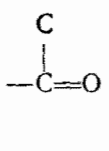
C-1 (C, H, H)	C-1 (C, H, H)
C-2 (C, H, H)	C-2 (C, H, H)
C-3 (O, C, H)	C-3 (Cl, H, H)

У атомов С-1 и С-2 заместители в обоих радикалах одинаковы и лишь у атомов С-3 мы встречаем различие: старшим из заместителей при С-3 в радикале (**30**) является хлор, а в радикале (**29**) — кислород. Поскольку хлор имеет больший атомный номер, чем кислород, старшим является радикал (**30**). Тот факт, что радикал (**29**) более сложен и имеет даже атом брома при С-4, никакой роли не играет.

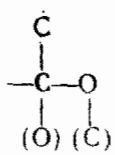
Для определения старшинства непредельных радикалов, например, карбонила (**31**) и этинила (**32**) производится их «развертка».

После «развертки» кратных связей получаются формулы (**31а**) и (**32а**), где в скобках указаны «дубликаты» атомов, появившиеся после замены кратных связей одинарными. Записываем тройки заместителей у С-ато-

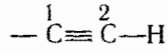
мов, выделенных в формулах жирным шрифтом: для (**31а**) — С (О, О, С), для (**32а**) — С (С, С, С). Отсюда видно, что карбонильная группа старше этинильной.



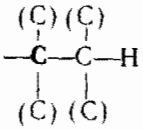
(**31**)



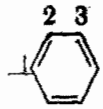
(**31а**)



(**32**)



(**32а**)



(**33**)

В случае таких заместителей, как фенил (**33**) и этинил (**32**), после «развертки» оказывается, что у атомов С-1 и С-2 обоих фрагментов в скобках надо поставить одинаковые атомы: С-1 (С, С, С) и С-2 (С, С, Н), однако у этинила углеродная цепь на этом кончается, у фенила же идет дальше: следовательно, фенил старше этинила.

Бензольные ядра «развертывают», используя структуры Кекуле. Для некоторых гетероциклических соединений необходимо при развертке учитывать вклад всех граничных структур, и процедура становится достаточно сложной. В качестве наиболее важного правила можно просто запомнить, что атомы, связанные двойной или тройной связью, при «развертке» соответственно удваиваются или утраиваются.

Старшинство наиболее часто встречающихся заместителей можно определить по табл. 1.2. Пользуясь этой таблицей, надо иметь в виду,

ТАБЛИЦА 1.2. Старшинство некоторых группировок по правилу последовательности (бóльший условный номер означает бóльшее старшинство)

Группировка	Условный номер	Группировка	Условный номер	Группировка	Условный номер
Аллил	10	2,4-Динитрофенил	34	*о*-Нитрофенил	33
Амино	43	3,5-Динитрофенил	28	*п*-Нитрофенил	24
Аммонио	44	Диэтиламино	52	Пентил	**6**
Ацетил	36	Изобутил	9	Пропенил	**18**
Ацетиламино	48	Изопентил	8	Пропил	**4**
Ацетокси	64	Изопропенил	20	Пропинил-1	29
Бензил	13	Изопропил	14	Пропинил-2	12
Бензилокси	60	Иод	76	Сульфо	73
Бензилоксикарбонил	41	Карбоксил	38	*м*-Толил	25
		2,6-Ксилил	31	*о*-Толил	30
Бензоил	37	3,5-Ксилил	26	*п*-Толил	23
Бензоиламино	49	Меркапто	69	Триметиламмонио	53
Бензоилокси	65	Метил	2	Тритил	32
Бензоилоксикарбонил-амино	50	Метиламино	45	Фенил	22
Бром	75	Метилсульфинил	71	Фенилазо	54
втор-Бутил	16	Метилсульфинил-окси	66	Фениламино	47
н-Бутил	5	Метилсульфонил	72	Фенокси	61
трет-Бутил	19	Метилсульфонил-окси	67	Формил	35
трет-Бутоксикарбонил	42	Метилтио	79	Формилокси	63
Винил	15	Метокси	58	Фтор	68
Водород	1	Метоксикарбонил	39	Хлор	74
н-Гексил	7	Неопентил	11	Циклогексил	**17**
Гидрокси	57	Нитро	56	Этил	**3**
Гликозилокси	62	Нитрозо	55	Этиламино	**46**
Диметиламино	51	*м*-Нитрофенил	27	Этинил	**21**
				Этокси	59
				Этоксикарбонил	40

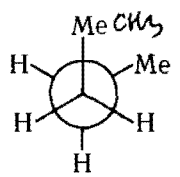
что изменения структуры, введение дополнительных заместителей легко могут изменить порядок старшинства.

Старшинство, определенное по правилу последовательности, широко используется при выборе всех стереохимических обозначений.

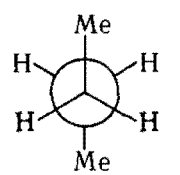
1.7.2. НОМЕНКЛАТУРА КОНФОРМЕРОВ

Согласно правилам IUPAC (раздел E-5) для конформаций циклогексана рекомендуются привычные названия: кресло, ванна. Промежуточная между ними форма именуется «твист»-формой; по мнению автора, для нее лучше использовать русское название «искаженная ванна». Для обозначения ориентации заместителей в циклогексане используют термины: экваториальный и аксиальный.

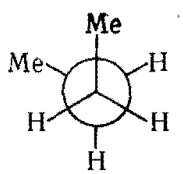
Для конформаций, возникающих при вращении вокруг простых связей в ациклических структурах, в литературе можно встретить множество обозначений. Так, например, для молекулы бутана возможны шесть конформаций: три заторможенные (**34**) — (**36**) и три заслоненные (**37**) — (**39**), наиболее употребительные в отечественной, названия которых приведены под формулами.



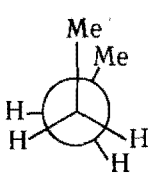
(34) φ^1, скошенный



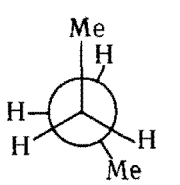
(35) φ^3, трансоидный



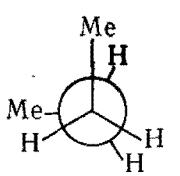
(36) φ^5, скошенный



(37) φ^0, цисоидный



(38) φ^2



(39) φ^4

Наряду с этими названиями в литературе можно встретить и другие (знаком «*» отмечены названия, рекомендуемые правилами IUPAC): для конформации φ^1 — +синклинальный (+sc) *, *гош*, шахматный; для φ^3 — антиперипланарный (ap) *, *транс, анти*; для φ^5 — —синклинальный (—sc) *, шахматный, для φ^0 — синперипланарный (sp) *, эклиптический, *цис*, полностью заслоненный; для φ^2 — +антиклинальный (+ac) *, частично заслоненный; для φ^4 — —антиклинальный (—ac) *, частично заслоненный.

Названия *цис* и *транс, син* и *анти* применять не рекомендуется; слова, имеющие строго определенное значение, нежелательно использовать в другом смысле, так как это может служить источником недоразумений.

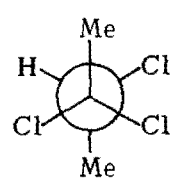
Конформация (**37**) полностью заслоненная: атомы водорода и метильная группа, стоящие у ближайшего атома углерода формулы Ньюмена, заслоняют соответственно атомы водорода и метильную группу у удаленного атома углерода. В этой конформации двугранный угол равен нулю; ее обозначают φ^0. Переход к другим конформациям можно представить себе так: не трогая ближний С-атом, удаленный углеродный атом начнем вращать по часовой стрелке, фиксируя следующие его положения через каждые 60°: так постепенно перейдем к конформациям φ^1, φ^2, φ^3, φ^4, φ^5. Конформации (**37**) — (**39**) — заслоненные конформации, (**34**) — (**36**) —

заторможенные. Напомним еще раз, что заслоненные конформации энергетически невыгодны и в конформационном равновесии практически не участвуют. Поэтому рассматривать мы будем как правило, три заторможенные конформации, а из заслоненных — только конформацию φ^0 (**37**), которую будем называть цисоидной, поскольку сближенное расположение метильных групп напоминает таковое в *цис*-форме л-диастереомеров. Конформацию φ^3 (**35**) на основе такой же аналогии назовем трансоидной.

Для конформеров φ^1 (**34**) и φ^5 (**36**) характерно, что CH_3-группы занимают в них скошенное положение относительно друг друга; отсюда и название «скошенные». Довольно часто в литературе можно встретить также название *гош* (от франц., англ., gauche — неуклюжий, неловкий), однако лучше употреблять имеющее тот же смысл русское название. Хотя скошенными называют два конформера φ^1 и φ^5, однако оказывается, что их вообще не обязательно различать: ведь это зеркальные формы. Если обе конформации можно было бы закрепить, то они составили бы пару оптических антиподов, у которых, как известно, все свойства, за исключением знака оптического вращения, совершенно одинаковы, в частности, φ^1- и φ^5-конформеры обладают одинаковой энергией. Это и позволяет во многих случаях вести разговор о двух энергетически различных конформерах: трансоидном и скошенном.

В случае бутана не возникает сомнений, на взаимном положении каких заместителей основано обозначение конформаций: это CH_3-группы. В более сложных случаях руководствуются следующими правилами: если все заместители разные, то выбирают два их них (по одному у каждого из центральных атомов ньюменовской проекции), старших по правилу последовательности; в группировках типа $(A_2B)C$ в качестве опорного выбирают независимо от его старшинства «уникальный» заместитель, т. е. тот, который в группировке один (в нашем примере B); если можно выбрать несколько идентичных пар, то обозначение основывают на той из них, которая образует наименьший двугранный угол.

Так, например, в случае 2,2,3-трихлорбутана конформация (**40**) должна быть названа +синклинальной (φ^1); у ближнего С-атома стоят группы (Cl, Cl, Me), опорной для обозначения служит метильная группа; она единственна, «уникальна», и поэтому выбирают именно ее, несмотря на то что атомы хлора старше по правилу последовательности. Для удаленного С-атома с окружающей его группировкой (Cl, Me, H) «опорный» заместитель определяется по правилу последовательности; им является атом хлора.



(**40**)

Для лучшего запоминания полезно пояснить происхождение названий конформаций (рис. 1.10). Запишем проекцию Ньюмена так, чтобы старший заместитель у ближайшего С-атома располагался сверху, и разделим изображение горизонтальной линией на две части — верхнюю и нижнюю. Старший заместитель у удаленного С-атома проекции Ньюмена в зависимости от конформации может расположиться в верхней половине, в этом случае в обозначение такой конформации будет входить приставка «син» (конформации φ^0, φ^1 и φ^5); если этот заместитель расположен в нижней части — приставка «анти» (конформации φ^2, φ^3 и φ^4). Далее разделим изображение проекции Ньюмена вертикальной

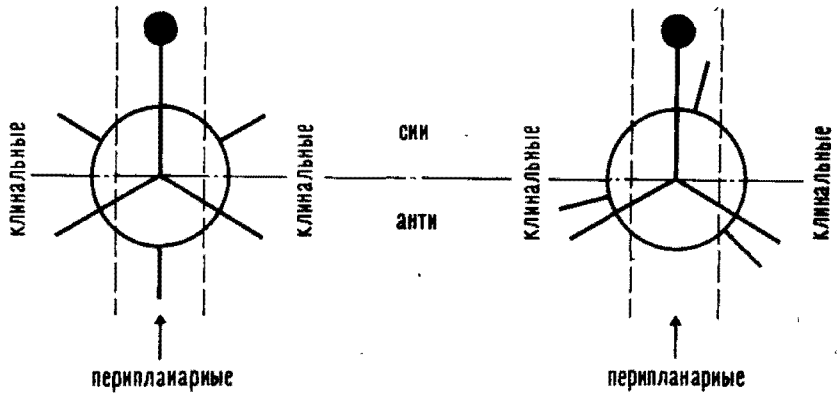


РИС. 1.10. Построение названий конформеров

линией; если заместители лежат вблизи этой линии, конформацию называют перипланарной (конформации φ^0 и φ^3), если вдали от этой линии — клинальной (φ^1, φ^2, φ^4 и φ^5). Окончательное обозначение конформаций получают, комбинируя два указанных признака.

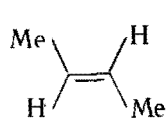
1.7.3. НОМЕНКЛАТУРА ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

Правила IUPAC для обозначения конфигурации π-диастереомеров допускают использование как традиционных *цис-транс*-обозначений, так и обозначений *Z*, *E*, основанных на правиле последовательности.

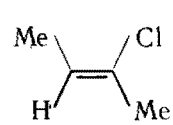
Атомы или группы получают обозначение *цис-* или *транс-* в зависимости от того, лежат они по одну или по разные стороны общей для стереоизомеров плоскости сравнения. Для классических *цис-транс*-изомеров (π-диастереомеров) это плоскость π-связи, перпендикулярная к плоскости, в которой лежат атомы этиленовой системы; для алициклов и гетероциклов эта плоскость точно или примерно совпадает с плоскостью кольца. Обозначения записывают буквами *c* и *t*, в нужных случаях снабжая локантом (указанием положения двойной связи, к которой относится обозначение).

цис-транс-Обозначения становятся неоднозначными для алкенов типа abC=Cde, а также для оксимов, азометинов и ряда других структур. В этом случае правила IUPAC рекомендуют применять обозначения *Z* и *E*, для выбора которых определяют старшинство заместителей по правилу последовательности. Символ *Z* (от немецкого zusammen — вместе) получает тот из стереоизомеров, у которого пара старших заместителей (по одному у каждого атома этиленовой системы) лежит по одну сторону плоскости сравнения; символ *E* (от немецкого слова entgegen — напротив) соответственно получает стереоизомер с парой старших заместителей, лежащих по разные стороны плоскости сравнения. Символ *Z* отнюдь не всегда равнозначен *цис*-обозначению, как и символ *E* не является синонимом *транс*-обозначения. Примерами этого служат структуры (**41**) и (**42**), а также (**43**) и (**44**).

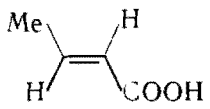
Если необходимо обозначить конфигурации нескольких двойных связей, как например, в соединении (**46**), символы *Z* и *E* повторяют нужное число раз. Кроме того, преимущественное право на включение в главную цепь имеет звено с *Z*-конфигурацией.



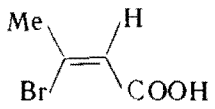
(**41**) *транс*-бутен-2, бутен-2(*E*)



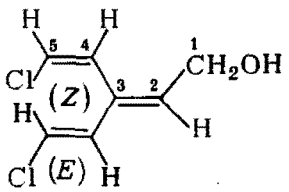
(**42**) *транс*-2-хлорбутен-2, 2-хлорбутен-2(*Z*)



(**43**) *транс*-кротоновая [бутен-2(*E*)-овая] кислота

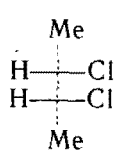


(**44**) *транс*-3-бромкротоновая [3-бромбутен-2(*Z*)-овая] кислота

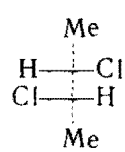


(**45**) 5-хлор-3-[2(*E*)-хлорвинил]пентадиен-2(*Z*), 4(*Z*)-ол-1

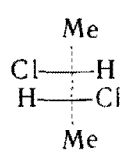
Для обозначения конфигурации классических диастереомеров (σ-диастереомеров) можно использовать тот факт, что они представляют собой соединения с несколькими асимметрическими атомами; их номенклатура строится на основе названий оптических антиподов (об этом — в следующем разделе). Наряду с этим используют и специальные обозначения. В частности, для соединений с двумя одинаковыми асимметрическими атомами, например для 2,3-дихлорбутана, используют обозначения *мезо* [формула (**46**)] и *DL* (рац.) [формулы (**47а**) и (**47б**)], а для соединений с двумя разными асимметрическими атомами, например для 2-бром-3-хлорбутана,— *эритро* [формулы (**48а**) и (**48б**)] и *трео* [формулы (**49а**) и (**49б**)].



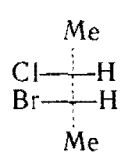
(**46**) *мезо*



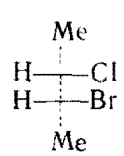
(**47а**) *DL* (рац.)



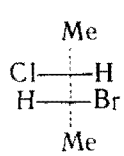
(**47б**) *DL* (рац.)



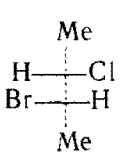
(**48а**) *эритро*



(**48б**) *эритро*



(**49а**) *трео*



(**49б**) *трео*

Оба диастереомера (**46**) и (**47**) — вещества с разными свойствами (физическими константами, растворимостью, хроматографической подвижностью, спектральными особенностями и т. д.). Рацемический диастереомер на самом деле представляет собой равномолекулярную смесь энантиомеров, однако это проявляется лишь при проведении специальных операций с целью расщепления рацемата на оптические антиподы, а также в реакциях с хиральными реагентами или в хиральных средах.

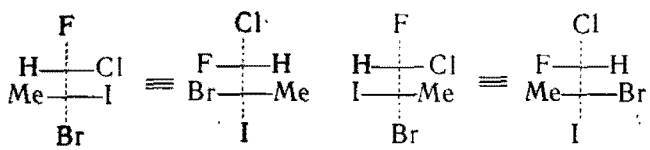
Обозначения *эритро-* и *трео-* происходят от названий углеводов эритрозы и треозы. При стандартном написании проекционной формулы Фишера у *эритро*-изомера одинаковые (или родственные) заместители расположены по одну сторону проекционной формулы, у *трео*-изомера — по разным.

Для запоминания полезно следующее мнемоническое правило:

трео (подобно букве Т)

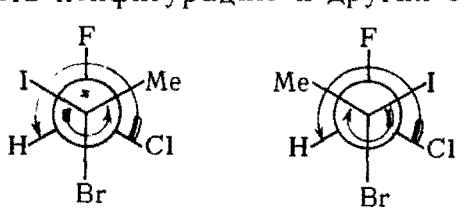
эритро (подобно букве Э)

Возможны случаи, когда выбрать *трео-эритро*-обозначения становится затруднительным. Рассмотрим пару диастереомеров, у которых различны все шесть заместителей, связанных с двумя центральными атомами углерода, например структуры (**50**) и (**51**) с простейшими заместителями (чтобы не усложнять объяснение необходимостью определения старшинства более сложных групп переходом к удаленным «слоям» заместителей). Чтобы дать *трео-эритро*-обозначения, в этом случае пришлось бы условиться относительно стандартного написания проекционных формул подобных соединений, о правилах выбора пар заместителей для указания их взаимного *трео-* или *эритро*-расположения. В принципе однозначный ответ на оба вопроса можно было бы получить с помощью правила последовательности: например, можно условиться, что проекционная формула должна быть записана так, чтобы вверху и внизу находились старшие по правилу последовательности заместители [формулы (**50а**) и (**51а**)], а *трео-эритро*-обозначения давать по взаимному расположению пары следующих по старшинству «боковых» заместителей. Тогда структура (**50а**) могла бы быть названа *эритро*-изомером, структура (**51а**) — *трео*-изомером. Такие правила представляли бы собой, по существу, новую систему обозначения конфигураций σ-диастереомеров, и было бы лучше выбрать для нее и новые названия; как и в других случаях, придание нового смысла старым названиям может послужить источником недоразумений.



(**50**) (**50а**) (**51**) (**51а**)

Новая система обозначений предложена в работе [5]. Она основана на рассмотрении диастереомеров в проекциях Ньюмена (конкретная изображенная конформация при этом не влияет на обозначения). Запишем структуры (**51**) и (**52**) в виде проекций Ньюмена (**50б**) и (**51б**) и рассмотрим, как уменьшается старшинство (по правилу последовательности) у каждого из асимметрических центров. В диастереомере (**50б**) у обоих центров старшинство заместителей уменьшается в одном направлении — против часовой стрелки; в диастереомере (**51б**) — у одного центра — против часовой стрелки, у другого центра — по часовой стрелке. Диастереомеры первого типа предложено обозначать *pref* (priority reflective), второго типа — *parf* (priority antireflective). Аналогично можно обозначить конфигурацию и других σ-диастереомеров.

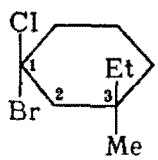


(**50б**) (**51б**)

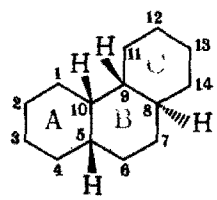
Если два центра находятся не при соседних атомах, то весь соединяющий их фрагмент считают за одну связь и строят по ней проекцию Ньюмена. При наличии нескольких центров хиральности указывают последовательно *pref-parf*-обозначения для каждой пары — первой и

второй, второй и третьей и т. д. Авторы работы [5], к сожалению, не предлагают способа определения *pref*-*parf*-обозначений по проекционным формулам Фишера, которые на практике чаще используются для изображения диастереомеров. Однако это можно сделать, условившись, что одинаковое направление падения старшинства заместителей у обоих асимметричных центров в формуле Фишера соответствует обозначению *parf* [формула (**51**)], разное — обозначению *pref* [формула (**50**)].

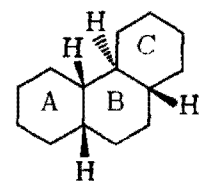
Для обозначения конфигурации циклических σ-диастереомеров правила IUPAC рекомендуют в основном использовать обычные *цис-транс*-обозначения. В более сложных случаях один из заместителей выбирается за опорный (для его обозначения используют символ *r*), положение остальных указывается относительно него. Например, в структуре (**52**) за опорный заместитель выбран бром, этил занимает относительно него *транс*-положение — 1*r*-бром-3-метил-1-хлор-3*t*-этилциклогексан.



(**52**)



(**53**)



(**54**)

В насыщенных полициклических структурах наряду с необходимостью указать характер сочленения циклов (например, *цис-* или *транс*-декалины) требуется обозначить еще и относительное положение атомов водорода (или иных заместителей) в соседних циклах; это делают с помощью терминов *цисоид-*, *трансоид-*. Примером могут служить структуры (**53**) — *цис-цисоид-транс*-пергидрофенантрен и (**54**) — *цис-трансоид-транс*-пергидрофенантрен. Обозначение *цис* относится в этих примерах к характеру сочленения циклов А и В, обозначение *транс* — к сочленению циклов В и С. Обозначения *цисоид* и *трансоид* указывают относительное положение Н-атомов у узловых атомов углерода С-9 и С-10.

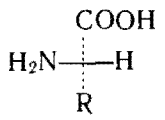
1.7.4. НОМЕНКЛАТУРА ЭНАНТИОМЕРОВ

Прежде всего полезно напомнить о необходимости четко различать два понятия. Одно дело — обозначение конфигурации; это чисто условная вещь: условились обозначать правовращающую винную кислоту символом *D* — так и поступаем, а могли бы условиться обозначать и символом *L* (что, кстати говоря, иногда и предлагают). Все сводится к условности, никакого более глубокого смысла в обозначениях нет. Другое дело — определение конфигурации; это экспериментальная работа, выполняемая химическими и физическими методами с целью установить, какая из двух зеркальных пространственных моделей отвечает правовращающему энантиомеру, а какая — левовращающему. Здесь уже никакой условности нет: определение конфигурации должно быть строгим, однозначным доказательством того, что изучаемый стереоизомер устроен в пространстве именно так, а не иначе.

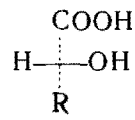
Оба эти понятия совершенно не зависят друг от друга. Поэтому при полной определенности самой конфигурации (пространственной модели) вопрос об ее обозначении может решаться по-разному.

Исторически первая — предложенная еще в прошлом веке Э. Фише-

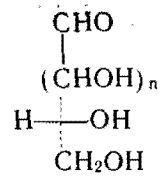
ром *DL*-номенклатура. Затем в ней оказалось необходимым сделать некоторые усовершенствования. Не будем рассматривать весь путь развития этой системы обозначений, отметим лишь, что они и ныне составляют часть действующей стереохимической номенклатуры. Эта система в первую очередь применяется для амино- и гидроксикислот, сахаров. Обозначения выбирают на основе проекционной формулы Фишера: если H_2N- или HO-группа в стандартно написанной проекционной формуле Фишера расположена слева — обозначение *L*, справа — обозначение *D*:



L-аминокислоты

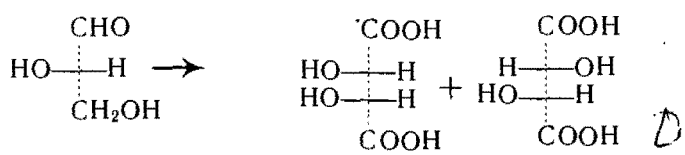


D-гидроксикислоты



D-моносахариды

Однако такая «система ключей», как ее часто называют, несвободна от противоречий. Так, в *DL*-системе для сахаров «ключом» служит конфигурация нижнего углеродного атома. Однако можно взять глицериновый альдегид (формально это первый член ряда моносахаридов) и серией реакций (надстройка углеродной цепи с помощью циангидринного синтеза) превратить его в винную кислоту. Так, например, *L*-глицериновый альдегид (**55**) при подобном превращении (схема 1) даст мезовинную кислоту (**9**) и правовращающую винную кислоту (**8а**).



(**55**) (**9**) *мезо* (**8а**) (+) (1)

Две диастереомерные кислоты получаются потому, что новый асимметрический атом возникает в двух конфигурациях. Мезовинная кислота оптически недеятельна вследствие внутренней компенсации, она уже имеет свое название и *DL*-систему к ней применять ни к чему. Однако какое обозначение дать правовращающей винной кислоте — *L* или *D*? По исходному веществу (*L*-глицериновому альдегиду), по конфигурации «нижнего» асимметрического центра следует использовать обозначение *L*. Однако ведь это α-гидроксикислота, для нее «ключевым» асимметрическим центром должен быть верхний, который и должен получить обозначение *D*. Именно так, по гидроксикислотному ключу, правовращающей винной кислоте следует давать обозначение *D*. Однако в литературе до сих пор можно встретить предложения «переименовать» правовращающую винную кислоту в *L*-винную кислоту.

Есть у рассматриваемой номенклатуры еще один недостаток. *DL*-Обозначения в углеводах (*D*-глюкоза, *D*-манноза и т. п.) указывают только на конфигурацию нижнего асимметрического атома, конфигурацию же остальных надо помнить: она «зашифрована» в самом названии. От такой дополнительной нагрузки на память можно избавиться, давая стереохимическое обозначение каждому хиральному элементу.

Наконец, *DL*-система основана на стандартном написании проекционных формул. В простейших случаях это не создает трудностей, однако, скажем, уже для гидроксикислот типа $RR^1C(OH)COOH$ надо

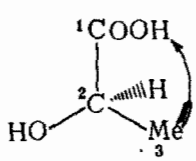
создавать дополнительные правила написания стандартной формулы — располагать ли снизу радикал R или R^1. При определенности конфигурации от этого будет зависеть расположение ОН-группы на той или другой стороне проекционной формулы, т. е. обозначение *L* или *D*.

Очевидное следствие из сказанного: чтобы выразить пространственное расположение заместителей вокруг асимметрического атома, лучше основываться непосредственно на пространственной модели; это сразу снимает все трудности, связанные с выбором стандартной формы изображения модели плоской формулой.

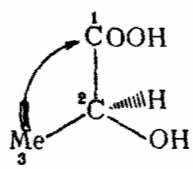
Основой для стереохимических обозначений может послужить систематическое название. Молочная кислота — это тривиальное название, не отражающее строения. Название же 2-гидроксипропановая кислота отражает структуру этого соединения. В нем, по существу, выражено следующее: выбрали определенный пункт начала отсчета (карбоксильная группа), от него избрали направление (вдоль углеродной цепи), по этому направлению «дошли» до второго С-атома и увидели, что при нем стоит гидроксильная группа. Это напоминает определение положения точки на плоскости в полярных координатах: есть начало координат, вектор и его длина. Для того чтобы «перейти в пространство», надо только добавить третью координату. Такой подход был реализован в ρσ-системе, разработанной в начале 50-х годов А. П. Терентьевым и сотрудниками.

Рассмотрим в качестве примера молочную кислоту и изобразим модели ее энантиомеров так, чтобы младший заместитель при асимметрическом центре (водород) был удален от наблюдателя, остальные же три — приближены к нему, образуя основание тетраэдра [формулы (**56**) и (**57**)].

Конфигурацию, при которой переход по кругу от заместителя с бо́льшим номером (от конца цепи, т. е. метильной группы) к заместителю с меньшим номером (карбоксильной группе) происходит по часовой стрелке, обозначим условно σ (сигма), конфигурацию, при которой переход от CH_3 к COOH будет происходить против часовой стрелки,— ρ (ро). Обозначения выбраны чисто условно, в частности они ассоциируются с движением руки по часовой стрелке при написании буквы σ и против часовой стрелки при написании буквы ρ.

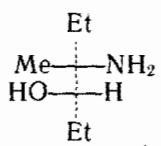


(**56**) ρ



(**57**) σ

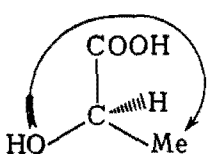
Полученные обозначения вставим в систематическое название: ρ2-гидроксипропановая кислота и σ2-гидроксипропановая кислота. Поскольку ρ- или σ-обозначение находится при локанте, который указывает положение определенного заместителя, а этот локант задан выбранной номенклатурой, не возникает никаких недоразумений при переходе от названия к формуле пространственного изомера, хотя сами названия могут быть разными. Так, например, для соединения (**58**) возможны два названия: ρ3-амино-3-метилгексанол-σ4 и ρ3-гидрокси-4-метилгексиламин-σ4. Любое из этих названий дает возможность построить правильную проекционную формулу (правильную модель).



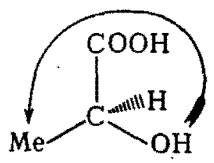
(**58**)

В настоящее время в правилах IUPAC используют *RS*-систему обозначений энантиомеров, которая отличается от описанной выше ρσ-системы только порядком определения старшинства заместителей и симво-

ликой. Старшинство определяют по правилу последовательности (см. разд. 1.7.1), модель располагают точно так, как это было сделано с моделью молочной кислоты при определении ро-обозначений (т. е. младший заместитель расположен за плоскостью чертежа). Если старшинство уменьшается по часовой стрелке, как в структуре (**59**), конфигурацию обозначают *R*, если против часовой стрелки, как в структуре (**60**),— дают обозначение *S*.

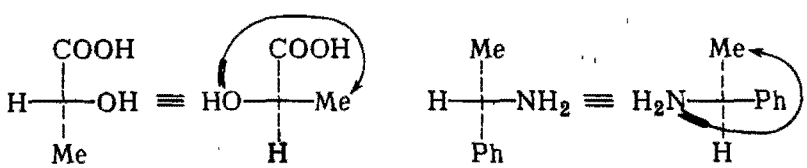


(**59**)



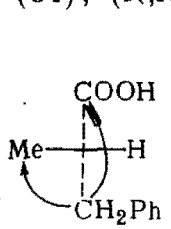
(**60**)

Хотя выбор обозначений по пространственной модели принципиально правильнее, однако на практике химикам приходится обычно иметь дело не с моделями, а с проекционными формулами. В этом случае проекционную формулу, например (**61**) и (**62**), преобразуют так, чтобы младший заместитель оказался внизу или вверху, естественно, для этого надо использовать только те приемы, которые не изменяют конфигурации (см. раздел 1.4); после этого определяют *RS*-обозначения, как на модели: уменьшение старшинства трех заместителей по часовой стрелке — *R* [формула (**61а**)], против — *S* [формула (**62а**)].

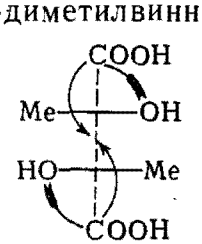


(**61**) (**61а**) (*R*) (**62**) (**62а**) (*S*)

Преобразовывать проекционные формулы не всегда просто (особенно в случае структур со множеством хиральных элементов). Поэтому нами был предложен способ определения *RS*-обозначений без преобразования проекционных формул, в которых младший заместитель чаще всего стоит сбоку. В этом случае определяют порядок уменьшения старшинства трех заместителей, отбрасывая младший, но символ выбирают «обратный»: *S* при уменьшении старшинства по часовой стрелке [формула (**63**); (*S*)-2-метилгидрокоричная кислота], *R* — против часовой стрелки [формула (**64**); (*R*,*R*)-2,3-диметилвинная кислота].



(**63**) (*S*)



(**64**) (*R*,*R*)

RS-Система применима не только к энантиомерам с центром хиральности, но и к оптически активным соединениям с другими элементами хиральности, к структурам с пирамидальными атомами. Об этом будет рассказано в соответствующих главах.

Помимо приемов вывода *RS*-обозначений, рассмотренных выше, предложены и другие: они могут быть основаны на математических подсчетах [6], на разных способах перестановки заместителей в фор-

муле Фишера [7, 8]. Однако все эти приемы сложнее предложенного нами, так как в последнем случае не требуется никаких манипуляций с проекционной формулой.

1.8. ЭНАНТИОТОПИЯ И ДИАСТЕРЕОТОПИЯ

Ранее тонкие различия в пространственном строении молекул, которые являются причиной существования энантиомеров, можно было обнаружить лишь методом поляриметрии. В настоящее время те же или даже еще более тонкие различия могут быть обнаружены и иными путями.

Рассмотрим молекулу фторхлорметана $ClCH_2F$ (рис. 1.11), задавая себе вопрос: можно ли найти какое-либо различие между входящими в ее состав атомами водорода? На рисунке видно, что H-атомы по-разному расположены относительно плоскости, проведенной через цепь Cl—C—F: один из них расположен слева от этой плоскости, другой — справа. Эти атомы неодинаковы по расположению, они *энантиотопны.*

Энантиотопные атомы (или группы) можно сравнить с двумя одинаковыми домами, стоящими друг против друга на противоположных сторонах улицы.

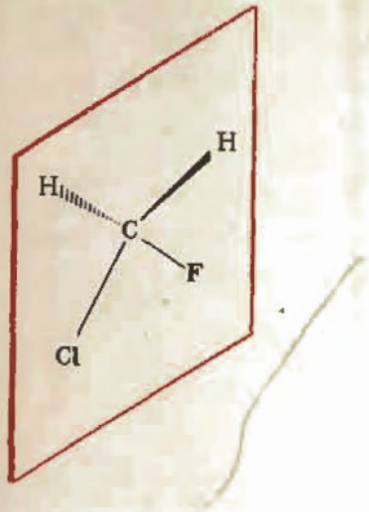
Условием появления энантиотопных атомов является наличие в рассматриваемой структуре определенного «направления», порядка отсчета. Это условие соблюдено в молекуле фторхлорметана. Оно исчезает у дихлорметана с формулой $Cl—CH_2—Cl$: приближенным к наблюдателю может оказаться любой из атомов хлора, а поэтому один и тот же атом водорода в зависимости от ориентации молекулы относительно наблюдателя будет расположен то слева, то справа. Атомы водорода в дихлорметане полностью эквивалентны. В случае этанола CH_3CH_2OH удовлетворяется условие, что начало и конец отсчета фиксированы: атомы водорода CH_2-группы этанола энантиотопны.

Если энантиотопные атомы (группы) находятся в соединении, имеющем элемент хиральности (в простейшем случае — асимметрический атом), то их называют *диастереотопными.* Например, атомы водорода в метиленовой группе бутанола-2 $MeCH_2CHOHMe$ диастереотопны. Это относится и к атомам фтора в 1,2-дибром-1,1-дифтор-2-хлорэтане $CF_2BrCHBrCl$.

Можно подойти к определению энантиотопии и диастереотопии и по-другому: если при мысленном замещении одного из атомов (одной из групп) можно прийти к формуле одного энантиомера, а при замещении другого такого же атома (такой же группы) — к формуле другого энантиомера, то эти атомы (группы) энантиотопны. Если при указанной замене одного из атомов рассматриваемой пары приходят к одному диастереомеру, при замене другого — к другому диастереомеру, то пара таких атомов (групп) диастереотопна.

Термин «энантиотопный», в сущности, означает «расположенный энантиомерно». Он имеет смысл не для отдельно взятого атома (или группы), а лишь для сравнения двух (и только двух!) объектов. Это сравнение может проводиться в пределах одной молекулы, как в приводившихся выше примерах (внутреннее сравнение), или и в разных молекулах (внешнее сравнение). Так, например, в энантиомерах молочной кислоты энантиотопны H-атомы, OH-группы, CH_3-группы, COOH-группы.

Введение понятий энантиотопии и диастереотопии не было бы оправданным, если бы не существовало способа обнаружения соответствую-



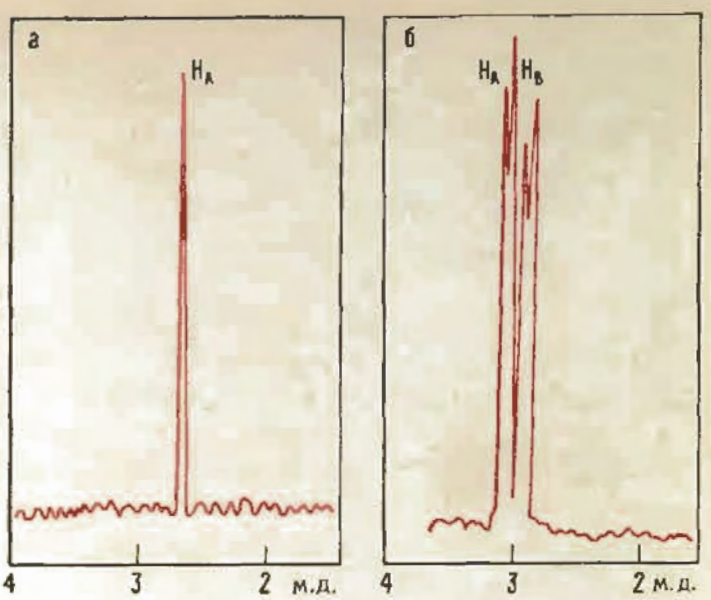
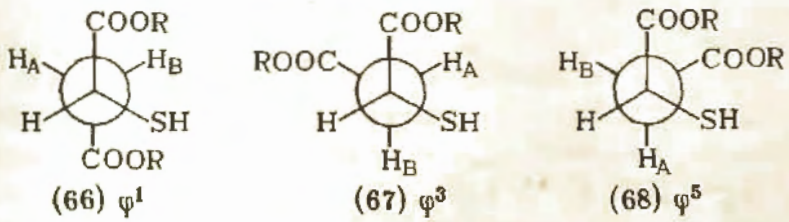


РИС. 1.11.
Энантиотопные атомы водорода в фторхлорметане

РИС. 1.12.
Сигналы эквивалентных (H_A) и диастереотопных (H_B) протонов янтарной (а) и меркаптоянтарной (б) кислот в спектрах ПМР

щих различий. Такую возможность дают, в частности, спектры ЯМР. С их помощью непосредственно можно обнаружить диастереотопию. Например, в группе CH_2 меркаптоянтарной кислоты и ее эфиров (65) химические сдвиги протонов H_A и H_B несколько различны (анизохронны), в то время как в янтарной кислоте все четыре протона двух CH_2-групп дают один сигнал, т. е. имеют одинаковый химический сдвиг — они эквивалентны, а поэтому изохронны в ЯМР-спектрах (рис. 1.12). Причиной анизохронности является то, что в предпочтительных конформациях (66) — (68) ближайшие (находящиеся в скошенных положениях) соседи протонов H_A и H_B различны. Конформация φ^5 из-за скошенного расположения всех трех больших заместителей невыгодна, доля ее в конформационном равновесии мала. В конформациях φ^1 и φ^3 у обоих сравниваемых протонов отмечаем по соседству не только пару одинаковых групп (SH и COOR), но и пару разных — COOR и H для H_A, SH и H для H_B. Это различие и служит причиной анизохронности сигналов протонов H_A и H_B.

ROOC—CHSH—CH_AH_B—COOR (65)

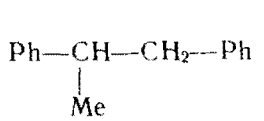


(66) φ^1 (67) φ^3 (68) φ^5

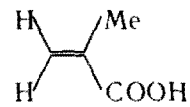
В качестве примеров соединений с диастереотопными атомами (группами) можно привести соединения (69) — (72) с указанием различия между химическими сдвигами $\Delta\delta$ диастереотопных протонов (в формулах они подчеркнуты).

Сходное поведение H-атомов CH_2-групп в соединениях (69) и (70) — предельном

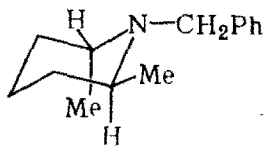
и непредельном — и является одной из причин распространения понятия диастереомерии (и диастереотопии) на *цис-транс*-изомеры.



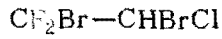
(**69**) 0,18 м. д.



(**70**) 0,85 м. д.

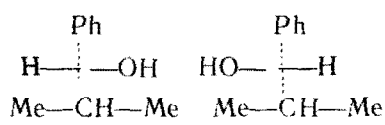


(**71**) 0,13 м.д.



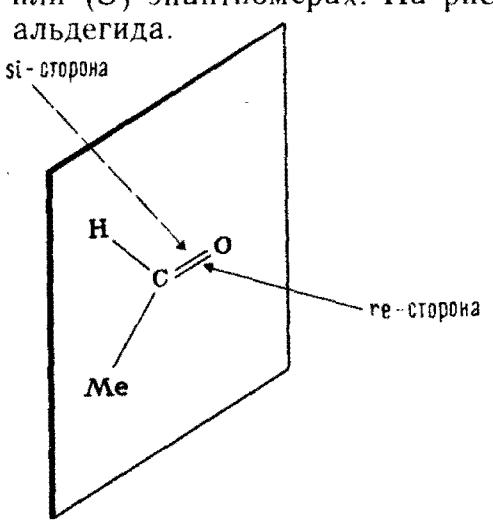
(**72**) 3,34 м.д.

Энантиотопные группы в обычных спектрах ЯМР ведут себя как изохронные (имеют одинаковые химические сдвиги), однако в хиральных растворителях становятся анизохронными. Так, например, метиновые протоны в энантиомерах (**73**) и (**74**) изопропилфенилкарбинола при внешнем сравнении энантиотопны. В хиральных растворителях эти протоны становятся анизохронными; при использовании в качестве растворителя (+)-1-(α-нафтил)этиламина химические сдвиги различаются на 0,025 м. д.



(**73**) (**74**)

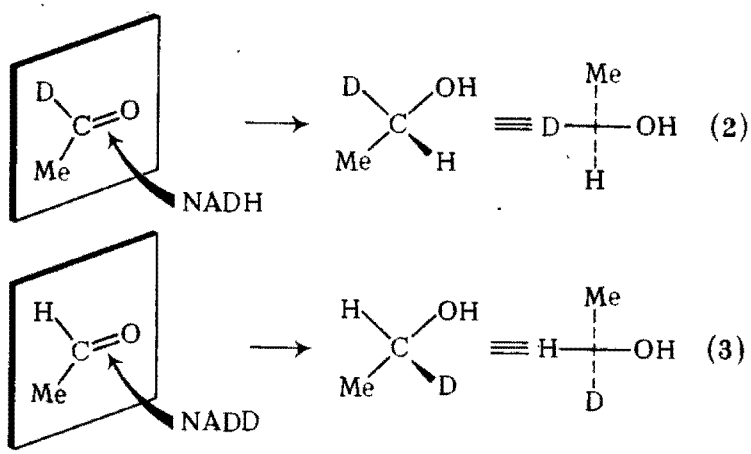
Понятия энантиотопии и диастереотопии относятся не только к атомам водорода, но и к паре любых других атомов или групп, химически идентичных и занимающих структурно-равноценные положения. Кроме того, эквивалентными, энантиотопными и диастереотопными могут быть не только атомы и группы, но и электронные пары, стороны двойной связи. Энантиотопные стороны при этом получают обозначения *re* и *si* в зависимости от того, расположатся ли группы в плоской (тригональной) структуре при наблюдении с соответствующей стороны, как в (*R*)- или (*S*)-энантиомерах. На рис. 1.13 это показано на примере уксусного альдегида.



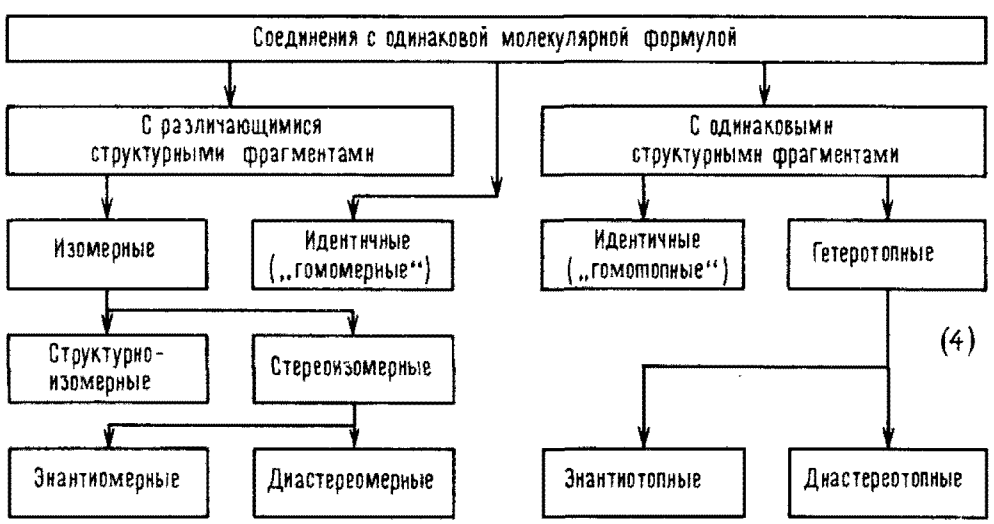
Для обнаружения энантиотопных различий используют также ферментативные реакции, т. е. превращения, которые осуществляются под действием высокостереоспецифичных биохимических катализаторов. Рассмотрим пример восстановления уксусного альдегида под действием фермента NADH, активным центром которого является дигидроникотиновый фрагмент. Опытами с использованием изотопной метки

РИС. 1.13.
Энантиотопные стороны двойной связи C=O

(дейтерий в восстановителе) было доказано, что вступающая группа, будь то водород или дейтерий, подходит с *re*-стороны (схемы 2 и 3), при этом получается дейтероэтанол с дейтериево-водородной асимметрией. В двух вариантах проведения этой реакции образуются разные энантиомеры из-за того, что в результате одинакового подхода с *re*-стороны в первом случае входит водород и образуется (*S*)-2-дейтероэтанол (схема 2), во втором — дейтерий и образуется (*R*)-2-дейтероэтанол (схема 3).



В статье, посвященной стереохимической неэквивалентности атомов и групп, Э. Илиел [9] объединяет энантиотопию и диастереотопию общим понятием «гетеротопия» и проводит сопоставление с представлением об изомерии (схема 4).



1.9. ЗНАК ВРАЩЕНИЯ И КОНФИГУРАЦИЯ

Энантиомеры можно отличить друг от друга путем измерения оптической активности, знака вращения. На практике поляриметрические измерения для этой цели используют так часто, что забывают о существовании других различий у энантиомеров. Так, в некоторых случаях различна (зеркальна) форма кристаллов. Различно отношение энантиомеров к хиральным реагентам, в особенности к ферментам. Различны спектры ЯМР в хиральных растворителях (см. разд. 1.8).

Как видно из этого перечисления, различий набирается не так уж мало, однако тем не менее поляриметрическое определение знака вра-

щения все еще наиболее часто применяют для идентификации энантиомеров. У начинающего изучать стереохимию это нередко создает иллюзию, что знак вращения непосредственно выражает конфигурацию, т. е. пространственное расположение заместителей вокруг хирального центра. Напомним, однако, что знак вращения одного и того же энантиомера может меняться в зависимости от условий измерения — природы растворителя, концентрации, температуры, длины волны света. Так, диэтиловый эфир правовращающей винной кислоты представляет собой жидкость, имеющую удельное вращение $[\alpha]_D^{20} + 7{,}4°$. Раствор этого вещества в этилацетате также вращает вправо, $[\alpha]_D^{20} + 10{,}0°$; однако раствор в хлороформе оказывается уже левовращающим, $[\alpha]_D^{20} - 3{,}19°$. С ростом температуры левое вращение раствора в хлороформе уменьшается, при 36 °С проходит через нуль и затем становится правым (положительным), $[\alpha]_D^{50} + 1{,}26°$. Один и тот же антипод яблочной кислоты меняет знак вращения в водном растворе в зависимости от концентрации: $[\alpha]_D^{23} + 2{,}72°$ при концентрации 64 % и $-0{,}90°$ при концентрации 21 %. Водный раствор аспарагиновой кислоты при 20 °С вращает вправо ($[\alpha]_D^{20} + 4{,}4°$), при повышении температуры — влево ($[\alpha]_D^{90} - 1{,}86°$).

Конфигурация во всех этих случаях остается, конечно, неизменной.

1.10. КОНФИГУРАЦИЯ И КОНФОРМАЦИЯ

До сих пор мы пользовались терминами «конфигурация» и «конформация», считая их известными из курса органической химии и не очень заботясь об уточнении. В действительности уточнение необходимо.

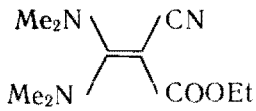
Простейшее определение конформаций как «неидентичных расположений атомов, возникающих в результате вращения вокруг одной или нескольких простых связей», данное в известной книге Э. Илиела «Конформационный анализ», не вполне удовлетворительно. Дело в том, что разные конформации могут возникать не только при вращении вокруг простых связей, но и в результате иных внутримолекулярных движений.

В самом общем виде можно сказать, что конформации — это различные неидентичные пространственные формы молекулы, имеющей определенное строение и определенную конфигурацию. Однако это определение не позволяет строго разграничить понятия конфигурации и конформации.

Согласно классическому определению конфигурации — это расположение атомов в пространстве без учета различий, возникающих вследствие вращения вокруг одной или нескольких одинарных связей. Принимая эту точку зрения, следует сказать, что конформации молекулы — это различные ее геометрические формы, возникающие в результате вращения вокруг простых связей. Более широко конфигурацию молекулы предлагают определять как расположение ее атомов в пространстве без учета различий, возникающих в результате вращения не только вокруг простых, но и двойных связей. Очевидно, что при таком определении *цис-транс*-изомеры имеют одинаковую конфигурацию и различаются лишь конформацией.

Можно встретить и другие подходы к разграничению обоих понятий. Так, предлагают энергетический критерий: взаимопревращения конфигураций требуют значительных энергий активации, а конформационные превращения идут самопроизвольно, при обычных условиях. Однако какое превращение считать конфигурационным, а какое конформа-

ционным, например, в структуре (**75**), где барьер вращения вокруг двойной C=C-связи составляет 56,6 кДж/моль, а вокруг простой связи C—COOEt он равен 58,3 кДж/моль?



(**75**)

Особенно наглядный пример тому, что нет резкой границы между конфигурацией и конформацией, дают производные дифенила. Так, 6,6′-динитробифенилдикарбоновая-2,2′ кислота (**24**) существует в виде устойчивых оптических антиподов, не способных к рацемизации даже в жестких условиях. Это происходит из-за того, что объемистые *орто*-заместители создают непреодолимые затруднения для вращения вокруг простой связи, соединяющей бензольные ядра. Энергетический барьер достаточно велик, антиподы устойчивы, рацемизации не происходит. Но если постепенно изменять «блокирующие» группы, уменьшать их объем, то наступит момент, когда рацемизация станет возможной при повышенных температурах, а затем и при комнатной. Наконец, когда *орто*-заместители окажутся совсем небольшими, оптическая активность вообще не будет наблюдаться, а будут существовать только находящиеся в равновесии конформации. Если существуют оптические антиподы, принято говорить об их конфигурации; если имеются легко превращающиеся друг в друга формы — о существовании конформаций. Так где же та граница, тот энергетический барьер, выше которого можно говорить о конфигурации, ниже — о конформации? Конечно, такой границы нет.

Некоторые исследователи полагают, что конфигурационный изомер — это любой стереоизомер, который может быть изолирован (либо, по мнению других исследователей, просто зафиксирован физическими методами); все остальные расположения атомов представляют собой конформации. Однако при таком подходе нельзя различить понятия конфигурации и конформации, не учитывая условия эксперимента. Наконец, существует мнение, что конформация — это подробное описание геометрии молекулы, включающее длины связей, валентные и двугранные углы. Это определение оказывается столь широким, что оно поглощает и понятие «конфигурация».

Интересный материал о конфигурационно-конформационных отношениях и других фундаментальных вопросах стереохимии содержится в публикациях В. И. Соколова [10], Н. С. Зефирова [11], В. Прелога [12]. Несколько модифицируя определение конформации, данное Н. С. Зефировым и В. И. Соколовым, можно сказать, что конформации — это разные геометрические (пространственные) формы, которые молекула может принимать в результате вращения вокруг простых связей и других внутримолекулярных движений, проходящих без нарушения целостности молекулы, т. е. без разрыва химических связей. В целом же можно присоединиться к точке зрения В. И. Соколова, который считает, что хотя стереохимики научились получать понятное и однозначное представление о конфигурации, однако в современных книгах по стереохимии нельзя встретить строгого определения конфигурации. Оно подменяется пояснениями на полунаглядных примерах [10, с. 17].

В 1984 г. К. Мислоу опубликовал большую статью [13], посвященную анализу основных понятий стереохимии, указывая на нестрогость и противоречивость ряда из них.

1.11. СТЕРЕОХИМИЯ КЛАССИЧЕСКАЯ И СОВРЕМЕННАЯ

Большинство неорганических веществ однозначно характеризуют эмпирические формулы: H_2SO_4 — это всегда серная кислота, $KAl(SO_4)_3$ — всегда алюмокалиевые квасцы и т. д. В органической химии широко распространено явление изомерии — существуют вещества, имеющие одинаковый состав, но разные свойства. Эмпирические, суммарные формулы становятся для органических молекул неоднозначными: простая формула C_2H_6O отвечает как этиловому спирту, так и диметиловому эфиру; более сложная эмпирическая формула может принадлежать десяткам, сотням и даже многим тысячам веществ. С созданием теории строения стало ясно, что изомеры отличаются друг от друга порядком химической связи атомов — химическим строением. Определение химического строения, установление структурной формулы стало (и остается до сих пор) главной задачей при исследовании органических веществ.

Стереохимия возникла более ста лет тому назад как естественное развитие бутлеровского учения о химическом строении, как перенесение из плоскости в пространство представлений об определенной упорядоченности атомов в органических молекулах. Непосредственным толчком к созданию стереохимических представлений была необходимость объяснить существование изомеров, появление которых не предусматривала теория химического строения.

Именно для истолкования природы таких изомеров — зеркальных (оптических) и геометрических — создали в 1874 г. Я. Г. Вант-Гофф и одновременно с ним Ж. А. Ле Бель представление о тетраэдрическом атоме углерода. Единственным методом обнаружения зеркальных изомеров являлось определение оптической активности. Исследование оптически активных веществ стало важнейшей задачей стереохимии. Вместе с исследованием геометрической (*цис-транс*) изомерии оно стало главным содержанием статической стереохимии, предмет которой — изучение связи пространственного строения веществ с их физическими свойствами.

Открытие стереоизомерии показало, что в определенных случаях и структурная формула не полностью характеризует органическое вещество; чтобы охарактеризовать стереоизомеры, необходимо знать их пространственную конфигурацию. При этом исторически сложилось так, что слово «конфигурация» вошло в органическую химию как довольно узко ограниченное понятие. Говоря о конфигурации, имеют в виду пространственную группировку вокруг центра, обуславливающего возможность существования зеркальных форм или *цис-транс*-изомеров. Таким образом, знание конфигурации не равноценно раскрытию точной пространственной структуры всей молекулы в целом. Когда же развитие новых методов исследования позволило получать более детальные данные о пространственном строении органических молекул в целом вне связи с «особыми точками», с оптической и геометрической изомерией, понадобилось новое понятие выражающее новые особенности пространственного строения; так появилось представление о конформации.

Открытие в 1895 г. П. Вальденом явления, известного ныне под названием вальденовского обращения, явилось одним из первых наблюдений в области динамической стереохимии — стереохимии реакций. Так было положено начало изучению влияния пространственного строения на реакционную способность соединений, т. е. на их химические свойства. Именно динамическая стереохимия наиболее быстро развивалась

в последующие десятилетия и ныне заняла ведущее место в стереохимической науке.

Изучение «особых точек» в молекуле (пространственной конфигурации вокруг асимметрических атомов или двойных связей) уступило место изучению пространственного строения всей молекулы в целом. Изменилась и роль измерения оптической активности: она стала не главным, а лишь одним из многих методов изучения пространственного строения.

Самую непосредственную информацию о геометрии молекул (межатомных расстояниях, валентных и двугранных углах) дают рентгено- и электронография. Векторный характер дипольных моментов позволяет делать важные выводы об ориентации полярных связей. Менее прямую, но практически очень ценную информацию о пространственных особенностях можно получить с помощью ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии. Важнейшим методом исследования в органической химии вообще и в стереохимии в частности стал ядерный магнитный резонанс. Стереохимическую информацию можно получать как из значений химических сдвигов, так и из констант спин-спинового взаимодействия.

Данные ИК- и ЯМР-спектроскопии позволяют, кроме того, определять энергетические характеристики пространственных изомеров и конформеров. Энергетические характеристики изомерных веществ получают и с помощью прямых определений термохимическими методами.

Два родственных оптических метода, объединяемых ныне под общим названием *хирально-оптические методы* [дисперсия оптического вращения (ДОВ) и круговой дихроизм (КД)], отличаются от всех упомянутых выше методов тем, что используются почти исключительно для стереохимических целей. Так, практически только эти методы (вместе с поляриметрией) позволяют отличить друг от друга энантиомеры, а также вообще оптически активные формы от рацемических. Кривые ДОВ и КД особенно чувствительны к изменениям пространственного строения молекул.

Накопленный материал все чаще вводят в память ЭВМ, создавая банки данных о строении и свойствах молекул. Так, например, в Кембриджском банке структурных данных собраны сведения о названиях, молекулярных формулах, структурах и кристаллографических характеристиках около 40 тыс. органических, металлорганических и комплексных соединений [14].

В теоретический арсенал современной стереохимии входят различные варианты квантово-химических методов, позволяющих рассчитывать наиболее выгодные пространственные формы молекул и находить их энергетические параметры. В последние годы все большее значение приобретает обобщенный топологический подход к стереохимическим проблемам (см., например, [10]). Однако, при всем этом, как отмечает В. Прелог [12], «стереохимия развивалась преимущественно как прагматическая наука» и теоретические подходы «оказали малое влияние на экспериментаторов».

Для иллюстрации сказанного об основных направлениях развития стереохимии воспользуемся некоторыми количественными характеристиками. Для этого можно использовать, например, следующий подход: взять указатель реферативного журнала «Кемикал абстрактс» и подсчитать число ссылок, приходящееся на отдельные понятия из области стереохимии. Такой подсчет дал результаты [15], приведенные в табл. 1.3. В 1930 г. почти половина ссылок (49 %) относилась к понятиям, так или иначе связанным с оптически активными соединениями. К 1980 г. доля таких ссылок упала до 31 %, т. е. составила менее одной трети. В таблице приведены данные о скорости роста за период

ТАБЛИЦА 1.3. Число ссылок по стереохимии в указателях «Chemical Abstracts», накопленное к соответствующему году

Дескриптор	1930 г.	1965 г.	1980 г.	1985 г.	Скорость роста (1985/1980)
Асимметрический синтез	8	239	1988	3559	1,5
Геометрическая изомерия	70	1079	1525	1686	1,1
Конфигурация	—	—	6700	9700	1,4
Конформация	—	1179	15 300	33 000	2,2
Круговой дихроизм, эффект Коттона	—	439	5400	8200	1,5
Мутаротация	—	169	206	264	1,3
Оптическая изомерия	48	492	710	921	1,3
Оптическое вращение, поляриметрия	75	2100	3097	3609	1,2
Пространственная изомерия *	—	1480	1939	2393	1,2
Пространственные препятствия	55	1398	2100	2592	1,2
Пространственные эффекты	9	1306	3958	5673	1,4
Расщепление рацематов	60	1418	3316	4646	1,4
Рацемизация	38	783	1639	1974	1,2
Спектрополяриметрия, ДОВ	90	1302	5413	5638	1,1
Стереохимия *	195	5483	18 700	28 100	1,5
Хиральность	—	2	552	974	1,8
Итого (в тыс.)	0,6	18,7	72,5	112,9	1,6 **

* В этих обобщающих понятиях скрыты работы, которые при детальном ознакомленин с ними можно было бы разнести по другим дескрипторам;

** Средняя скорость роста числа публикаций (1980—1985 гг.).

1980—1985 гг. в виде отношения числа накопленных к 1985 г. ссылок к числу ссылок в 1980 г. Наиболее быстро возрастала информация по асимметрическому синтезу и конформационным исследованиям — примерно в два раза. В 1985 г. доля ссылок по отдельным направлениям стереохимин составляла: для конформационных явленнй — около 50 %, оптически активных веществ — 23 % (среди них подавляющее число посвящено работам по круговому дихроизму, определению конфигурации и получению оптически активных веществ методами асимметрического синтеза и расщепления рацематов).

ГЛАВА 2

Методы получения стереоизомеров

2.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Получение пространственных изомеров в индивидуальном виде крайне важно в стереохимии. Для того чтобы заниматься какой-либо наукой, надо иметь соответствующие объекты; таковыми для стереохимии являются чистые пространственные формы. Только с их помощью можно исследовать свойства стереоизомеров, устанавливать закономерности. Чистые пространственные изомеры важны и для других целей. Например, оптические антиподы многих лекарственных препаратов обладают различной физиологической активностью. Так, антибиотик хлормицетин — рацемат, содержащий 50 % физиологически неактивного право-

вращающего изомера, в то время как антибиотическим действием обладает только левовращающий изомер — левомицетин.

Говоря о методах получения пространственных форм, полезно прежде всего вспомнить о трех упоминавшихся уже стереохимических явлениях — конформации, диастереомерии и энантиомерии. Конформеры легко превращаются друг в друга, находятся в равновесии, поэтому получить чистые конформеры обычно невозможно. Исключения из этого редки; с некоторыми примерами мы познакомимся в свое время.

При получении чистых диастереомеров не возникает никаких особых проблем: диастереомеры отличаются друг от друга по свойствам, и, используя это различие, их можно разделить. У них могут быть различны растворимости, температуры кипения, хроматографическая подвижность. Разделение диастереомеров — это в принципе такая же задача, как выделение из смеси чистого органического вещества, отделения его от примесей, обладающих иными свойствами. Так, например, пару л-диастереомеров — фумаровую и малеиновую кислоты — можно разделить простой кристаллизацией из воды, так как растворимость фумаровой кислоты примерно в 100 раз меньше растворимости малеиновой кислоты. Сильно различаются по растворимости σ-диастереомерные формы α,β-дибромглутаровых кислот; кипящим хлороформом можно извлечь из смеси рацемат, в остатке накопится менее растворимый *мезо*-изомер. Для отделения друг от друга *трео*- и *эритро*-форм 3-метиляблочной кислоты используют различную растворимость бариевых солей обеих диастереомерных форм. Диастереомерные 3-гидрокси-2-метилмасляные кислоты разделяют кристаллизацией их циклогексиламмониевых солей.

Широко используются для разделения диастереомеров различные хроматографические методы. Так, например, *мезо*- и *DL*-формы ди-*втор*-бутилового эфира (**1**) легко разделяются при хроматографировании на силикагеле с использованием в качестве элюента изопропилового спирта. С помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле были разделены *трео*- и *эритро*-изомеры соединений общей формулы (**2**; X и Y — различные полярные группы). С помощью ГЖХ разделены, например, диастереомерные *N*-α-фенилэтилуретаны (**3**) [1]. Подобных примеров можно привести сотни.

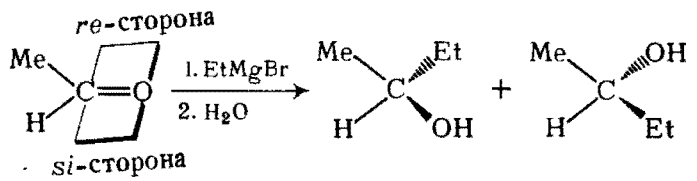


(**1**) (**2**) (**3**)

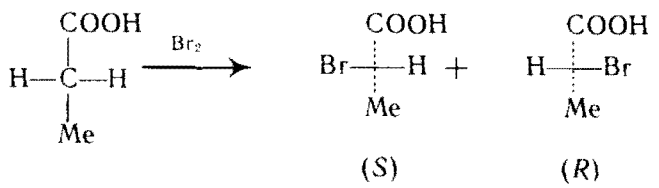
X, Y = NH_2, OH, COOH и др.

Источником оптически активных веществ является прежде всего живая природа. Природные оптически активные вещества могут служить для синтеза других соединений, в которых оптическая активность сохраняется. Что касается создания хиральности в ходе синтеза, то с этим дело обстоит непросто. Обычные синтезы, в которых возникает асимметрический центр (в общем, надо было бы сказать: возникает хиральность), приводят к образованию рацематов. Например, если на уксусный альдегид действовать этилмагнийбромидом, возникает бутанол-2, имеющий асимметрический центр. Поскольку подход реагента к обеим энантиотопным сторонам C=O-связи равновероятен, образуются равные количества (*R*)- и (*S*)-изомеров, т. е. возникает рацемат (схема 1). Таков же будет результат реакции замещения, например реакции бромирования пропионовой кислоты (схема 2). В этом случае замещение обоих энантиотопных

водородов равновероятно — и здесь возникает рацемат. Так же обстоит дело с другими реакциями, в которых возникают хиральные элементы. Равновероятность возникновения энантиомеров можно нарушить, проводя реакцию при участии какого-то асимметризующего фактора, например фермента. Асимметрические синтезы проводят также под действием определенных физических и химических факторов; об этом у нас будет речь позднее.



(1)



(2)

Поскольку обычные реакции дают рацематы, то, конечно, возникает желание разделить рацемат: ведь в нем присутствуют нужные энантиомеры, необходимо лишь отделить их друг от друга. Сказать это легко, а сделать трудно: ведь энантиомеры почти во всем одинаковы, кроме направления вращения плоскости поляризации света! Для расщепления рацематов разработаны специальные способы. Главные из них (три способа Пастера) известны из курса органической химии. Рассмотрим различные способы получения оптически активных веществ подробнее, но перед этим ознакомимся с важной характеристикой — *оптической чистотой* (сокращенно ОЧ), которую вычисляют по уравнению (3).

$$p = \frac{[\alpha] \text{ данного образца}}{[\alpha] \text{ чистого энантиомера}} \cdot 100 \qquad (3)$$

где p — оптическая чистота; $[\alpha]$ — удельное вращение.

Численно оптическая чистота соответствует выраженному в процентах избытку одного антипода по сравнению с другим. Отсюда часто используемое в зарубежной литературе сокращенное обозначение «ее» (от enantiomeric excess). С долей энантиомеров в смеси значение оптической чистоты не совпадает. Легко сообразить что при увеличении доли примеси противоположно вращающего антипода на 1% вращение смеси уменьшается на 2%. Содержание (в %) преобладающего энантиомера составляет $(100+p)/2$, содержание энантиомера-примеси равно $(100-p)/2$.

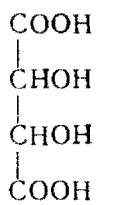
Соотношение энантиомеров может быть установлено и другими методами, в частности с помощью хроматографии и спектроскопии ЯМР. В этих случаях принято говорить об *энантиомерной чистоте* (энантиомерном избытке, *ее*), вычисляя ее по формуле (4).

$$\text{Энантиомерная чистота} = \frac{\text{Разность количеств энантиомеров}}{\text{Сумма количеств энантиомеров}} \cdot 100 \qquad (4)$$

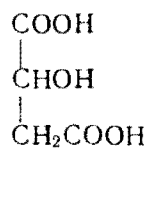
Числовые значения оптической и энантиомерной чистоты в принципе должны были бы совпадать, однако для веществ, у которых наблюдается сильная зависимость значений удельного вращения от концентрации, эти величины могут существенно различаться.

2.2. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ОПТИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

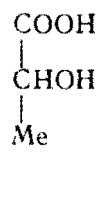
Как уже упоминалось, природные продукты — важный источник оптически активных веществ, таких, как гидроксикислоты, алкалоиды, аминокислоты, сахара, терпены, спирты. Доступными природными оптически активными веществами являются, например, винная (**4**), яблочная (**5**), молочная (**6**) кислоты, пентиловый (амиловый) спирт (**7**), ментол (**8**), борнеол (**9**), камфора (**10**), глюкоза (**11**), фенилаланин (**12**), пролин (**13**). Все они находятся в природе в оптически активных формах и могут служить исходными веществами для синтеза других оптически активных соединений, т. е. для синтезов, в которых хиральность сохраняется.



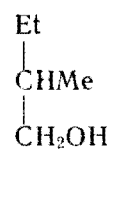
(**4**)



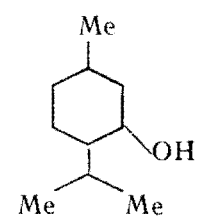
(**5**)



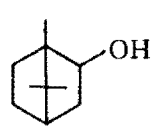
(**6**)



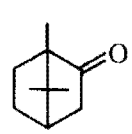
(**7**)



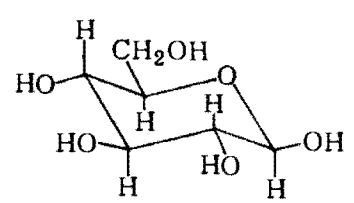
(**8**)



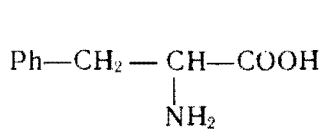
(**9**)



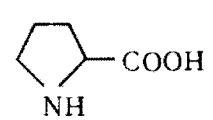
(**10**)



(**11**)



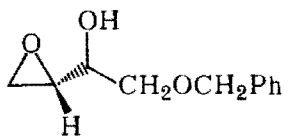
(**12**)



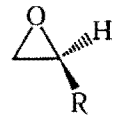
(**13**)

Описаны многие сотни, если не тысячи синтезов, в которых исходные оптически активные вещества «встраивались» в качестве хиральных фрагментов в самые различные структуры.

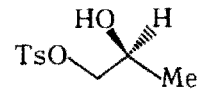
Правовращающая винная кислота — самое доступное и дешевое оптически активное вещество, получаемое в промышленных масштабах из «винного камня» (кислый тартрат калия), осаждающегося на стенках бочек винодельческих заводов. Легко доступны также молочная, яблочная, 3-гидроксимасляная кислоты. Эти оптически активные соединения служат для синтеза «хирального строительного материала» [2—4], например соединений (**14**) — (**17**).



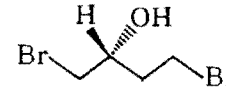
(14)



(15) R= Me, CH_2CH_2Br

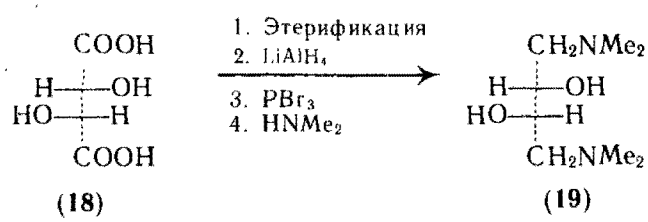


(16)

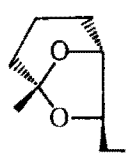


(17)

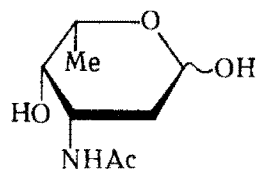
Винная кислота (**18**) использована, например, для синтеза 1,4-бис(диметиламино)бутандиола-2,3 (ДДБ) (**19**) (схема 5). Это соединение часто используют в качестве хирального вспомогательного вещества в асимметрических синтезах (см. разд. 2.4). Диэтилтартрат используют для синтеза бревикомина (**20**), имеющего свойства аттрактанта (т. е. вещества, привлекающего своим запахом насекомых определенного вида), *N*-ацетил-*L*-даунозамина (**21**), биологически активных фосфолипидов (**22**).



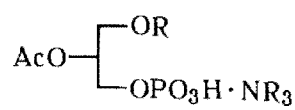
(18) (19) (5)



(20)

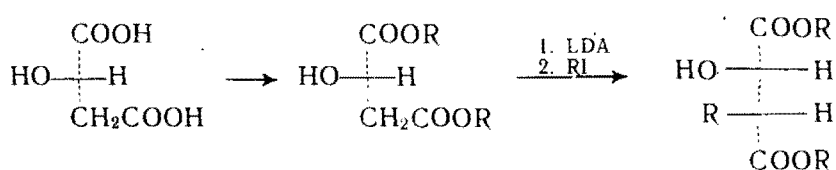


(21)



(22)

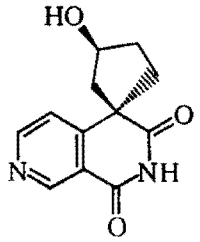
Другая природная оптически активная гидроксикислота — яблочная (**23**) использована в синтезе алкиляблочных кислот [5] (схема 6), а также (+)-сесбанина (**24**) — алкалоида с потенциальной антилейкемической активностью [6].



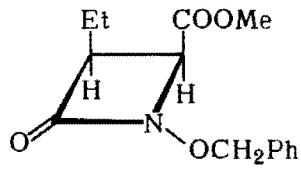
(23) (6)

Аналогично алкилированию яблочной кислоты проводят стереоселективное алкилирование 3-гидроксимасляной кислоты [7]. Для этого, как и в схеме (**6**), исходную оптически активную 3-гидроксимасляную кислоту превращают в сложный эфир, на который действуют диэтиламидом лития, а затем алкилгалогенидом.

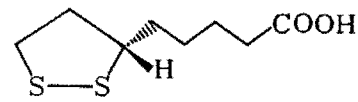
Из этиляблочной кислоты был получен [8] хиральный азетидинон (**25**) — промежуточный продукт синтеза бициклических β-лактамов, в том числе изоцефалоспоринов и карбапенемовых антибиотиков. Из (*S*)-яблочной кислоты была синтезирована также (*S*)-(—)-липоевая кислота (**26**) — энантиомер кофермента дегидрогеназ α-оксокислот [9].



(24)

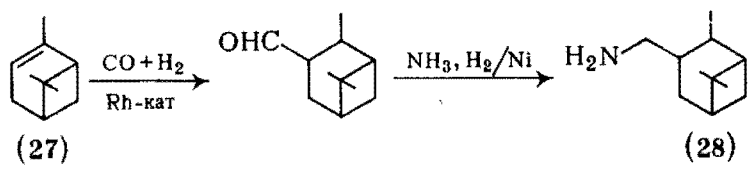


(25)



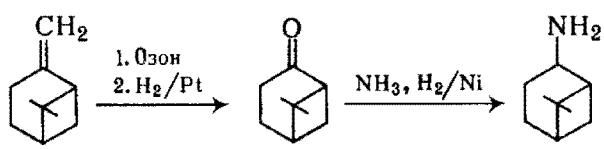
(26)

Терпены, например (—)-α-пинен (**27**) и β-пинен (**29**), были использованы для синтеза хиральных аминов — (+)-3-аминометилпинана (**28**) и 2-аминонопинана (**30**) (схемы 8, 9), пригодных в качестве реагентов для расщепления рацематов кислотного характера [10].



(7)

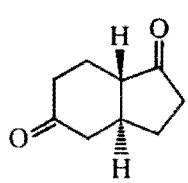
(27) (28)



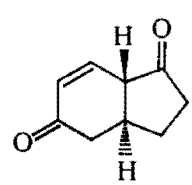
(8)

(29) (30)

Камфора (**10**) многостадийным синтезом превращена в оптически активные производные (**31**) и (**32**) *транс*-гидриндана, которые удобно использовать как исходные вещества для построения стероидных структур [11].

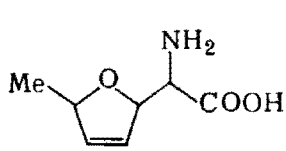


(31)

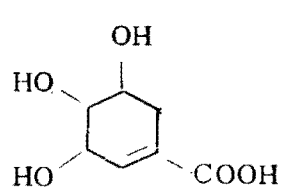


(32)

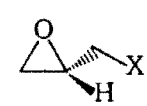
В качестве хиральных исходных веществ часто используют моносахариды. При этом возможны два направления: 1) построение более сложных структур с сохранением всех (или почти всех) асимметрических атомов исходного моносахарида, 2) деструкция с сохранением одного асимметрического атома и получением простейших реакционноспособных фрагментов, используемых далее в синтезе. Примерами первого направления может служить синтез антибиотика фураномицина (**33**) из рибозы [12] и шикимовой кислоты (**34**) из маннозы [13], примерами второго направления — синтезы хиральных эпоксидов (**35**) на основе маннита [14].



(33)

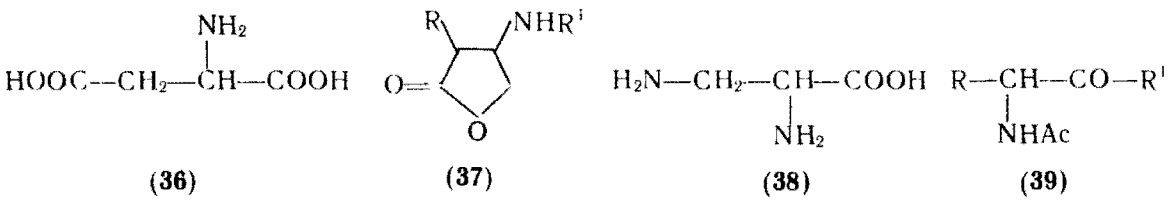


(34)

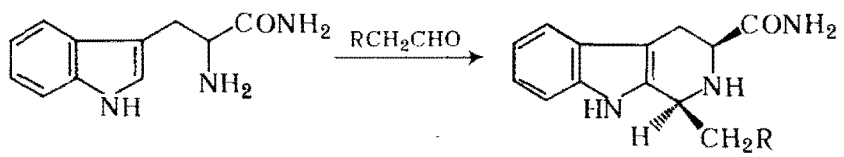


(35) X= Cl, OCH_2Ph

Некоторые из аминокислот, входящих в состав белков, производятся в значительных количествах в промышленности (выделение из гидролизатов белков, ферментативное расщепление рацематов) и служат исходными веществами для синтеза других оптически активных соединений. Так, описан [15] способ стереоселективного превращения аспарагиновой кислоты (**36**) в аминолактон (**37**), аспарагина в 2,3-диаминопропановую кислоту (**38**) [16], ряда аминокислот в α-ацетиламинокетоны (**39**) [17]. Из *L*-(—)-триптофана синтезированы оптически активные тетрагидро-β-карболины [18] (схема 9).

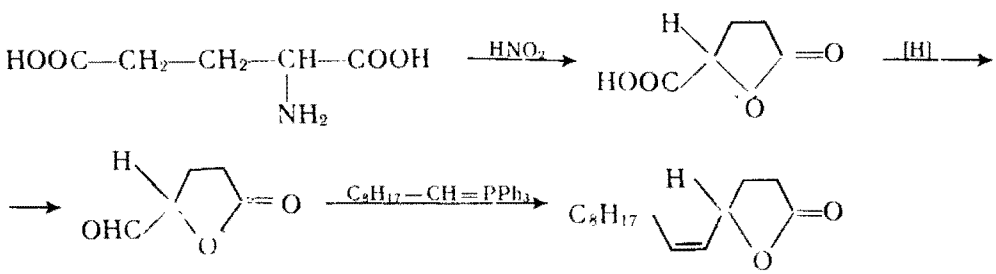


(36) **(37)** **(38)** **(39)**



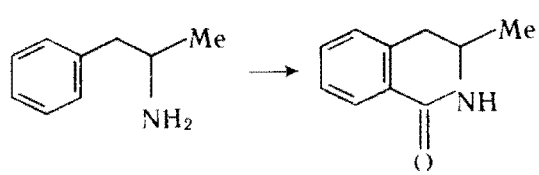
(9)

Во всех упомянутых выше синтезах из аминокислот получали оптически активные азотсодержащие соединения. Однако аминокислоты служат удобными исходными веществами и для синтеза соединений других типов. Так, глутаминовую кислоту используют для синтеза ряда феромонов [19], например сулкатола (схема 10).

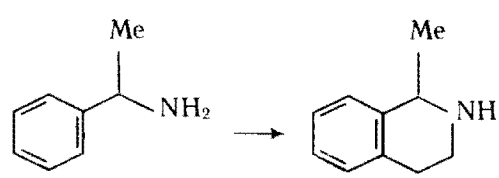


(10)

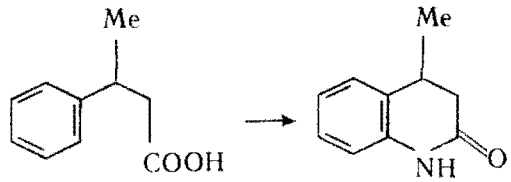
Легкодоступные синтетические оптически активные вещества также могут служить исходными для получения других оптически активных соединений. Так, α-бензилэтиламин, α-фенилэтиламин, β-метилгидрокоричная кислота послужили исходными веществами для синтеза оптически активных гетероциклических соединений (схемы 11—13). Подробнее эти синтезы описаны в гл. 9.



(11)



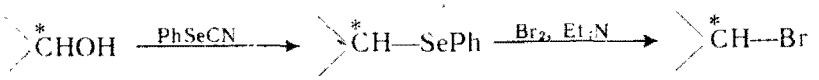
(12)



(13)

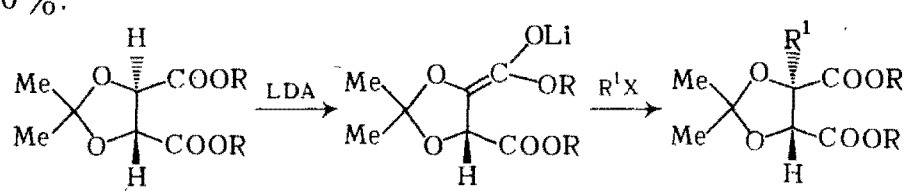
Все рассмотренные до сих пор примеры характеризовались тем, что исходное оптически активное вещество целиком или частично входило в конечный продукт без затрагивания асимметрического центра. Представляют интерес и реакции иного типа, при которых замещение идет непосредственно у асимметрического центра. Такие реакции позволяют проводить замену функциональных групп, превращать друг в друга вещества разной химической природы. Они осложняются возможностью рацемизации, вальденовского обращения и поэтому требуют особенно тщательного подбора реагентов и условий реакции. Классический пример реакций такого рода — взаимопревращения галогензамещенных кислот и гидрокси- или аминокислот. Эти превращения еще в прошлом веке были изучены П. Вальденом и Э. Фишером.

В настоящее время найдены реагенты, которые позволяют эффективно, без рацемизации осуществлять различные реакции у асимметрического центра. Так, например, замена гидроксильной группы в (—)-октаноле-2 на бром под действием триметилсилилбромида проходит почти без потери оптической чистоты [20]. Описан и интересный двухстадийный способ проведения такого же превращения [21] (схема 14).



(14)

Со значительным сохранением конфигурации можно провести алкилирование винной кислоты (т. е. замещение атома водорода при асимметрическом центре на углеводородный радикал) [22] (схема 15; соотношение диастереомеров 4 : 1). В этом и подобном ему случаях, когда в результате реакции возникает пара диастереомеров, мерой стереоселективности является диастереоселективность, вычисляемая аналогично энантиомерной чистоте [ср. формулу (4)] из соотношения диастереомеров (уравнение 16). В данном примере диастереоселективность равна 60 %.



(15)

$$\text{Диастереоселективность} = \frac{\text{Разность количеств диастереомеров}}{\text{Сумма количеств диастереомеров}} \cdot 100 \qquad (16)$$

2.3. РАСЩЕПЛЕНИЕ РАЦЕМАТОВ

Как уже неоднократно упоминалось, энантиомеры в отличие от диастереомеров имеют одинаковые свойства, поэтому пару энантиомеров нельзя непосредственно разделить ни перегонкой, ни кристаллизацией, ни обычными адсорбционными методами. Для этой цели используют особые приемы, называемые методами расщепления рацематов: 1) механический

отбор кристаллов, имеющих зеркальные формы; 2) превращение в диастереомеры с их последующим разделением; 3) различные варианты адсорбционных методов; 4) биохимический метод.

2.3.1. ОТБОР КРИСТАЛЛОВ И «САМОПРОИЗВОДНАЯ» КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ

Отбором кристаллов Л. Пастер в 1848 г. впервые получил оптически-активное вещество из неактивного. Он заметил, что из водных растворов натриевоаммониевой соли виноградной кислоты (вещества оптически неактивного) выпадают кристаллы двух типов, отличающихся друг от друга зеркальностью формы. Разделив оба вида кристаллов и приготовив из каждого вида водные растворы, Пастер обнаружил, что в отличие от исходной соли эти растворы оптически активны: один вид кристаллов дал левовращающий, а другой — правовращающий раствор. Это был первый в истории науки пример получения оптически активного вещества из неактивного.

Простой опыт Л. Пастера по началу удавалось воспроизводить далеко не всегда, пока не выяснилось, что существенную роль играет температура, при которой происходит кристаллизация: лишь при температуре ниже 27 °С из раствора выпадает конгломерат — смесь кристаллов право- и левовращающей форм, в то время как при более высокой температуре выпадают смешанные кристаллы обеих форм, которые нельзя отделить друг от друга. Равновесия стереоизомерных форм стали в дальнейшем предметом обстоятельного изучения Я. Г. Вант-Гоффом с учениками. В работах не ставилась, однако, задача препаративного расщепления, и примеры практически проведенного расщепления отбором кристаллов до сих пор весьма немногочисленны.

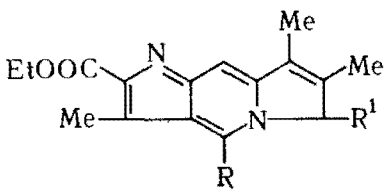
Так, из раствора изогидробензоина в этилацетате легко получить крупные кристаллы и разделить их на зеркальные формы. Оптически чистый адреналин можно получить, переосаждая четыре раза гидрохлорид рацемического адреналина пиридином из водного раствора. Расщепление такого типа может потребовать значительных усилий. Так, описано расщепление 5-метил-3,3-диэтилпиперидиндиона-2,4, для осуществления которого было взято 20 кг рацемата, и в результате четырехсот (!) кристаллизаций выделено 3 г (!) оптически чистого правовращающего антипода.

«Самопроизвольное» расщепление рацематов первоначально рассматривалось как некий курьез, нарушающий обычные законы. Однако Я. Г. Вант-Гофф еще в прошлом столетии, а за ним и другие детально исследовали этот феномен методами физической химии, изучая диаграммы состояния. Было, в частности, выяснено, что равномолекулярные смеси энантиомеров могут существовать в трех формах. Наиболее частый случай — возникновение рацемата; при этом энантиомеры взаимодействуют друг с другом с созданием молекулярного соединения (истинного рацемата), отличающегося по свойствам от свойств входящих в него компонентов. Некоторые же энантиомеры вместо рацемата образуют смешанные кристаллы либо конгломерат раздельно существующих кристаллов (+)- и (—)-форм. Именно конгломераты способны к «самопроизвольному» расщеплению, число же их невелико (в настоящее время известно около трехсот).

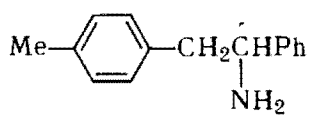
«Самопроизвольному» расщеплению подвергаются, как правило, солеобразные соединения. Описано, например, расщепление *DL*-серина

в виде *м*-ксилолсульфоната внесением затравки энантиомера в пересыщенный раствора рацемата [23]. Аналогично расщеплен *п*-толуолсульфонат *DL*-аланина [24].

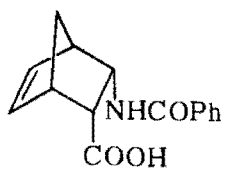
При смешивании с *L*-α-фенилаланином в водном растворе некоторые рацемические аминокислоты дают смешанные кристаллы, в которые входит *D*-форма аминокислот. Это явление использовано для получения оптически чистых *D*-валина, *D*-лейцина, *D*-изолейцина [25]. Описано расщепление пирроло[3,2-*f*]индолизинов (**40**) в виде гидрохлоридов [26]. Амины (**41**) удалось расщепить, используя их соли с коричной кислотой [27]. Соединения кислотного характера переводят в соли с ахиральными аминами. Так, кислота (**42**) расщеплена в виде соли с дибензиламином [28].



(**40**)



(**41**)



(**42**)

Интересна работа, в которой описано выделение (после внесения затравки) одного из четырех диастереомеров, образующихся в растворе из рацемического эфедрина и рацемической карбобензоксиаминокислоты [29]. После разрушения выделившегося диастереомера оба компонента получают в оптически чистом виде.

Из немногих примеров «самопроизвольного» расщепления несолеобразных веществ упомянем получение оптически активного 2-амино-2-фенилэтанола и (3,5-динитробензоил)-1-фенилэтанола [30].

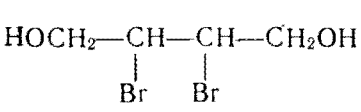
В начале 80-х годов нашего столетия появилась серия работ под общим заголовком «Полезные примеси для расщепления на оптические антиподы» [31]. Суть описываемого в этих работах метода заключается в том, что намеренно внесенная примесь задерживает рост одной из составных частей конгломерата. Используя специальный прибор, этим методом удается получать аминокислоты с оптической чистотой до 90 %. Предложены также специальные приборы для удобного осуществления преимущественной кристаллизации энантиомера из рацемата. Так, описан [32] сосуд, в котором подвешены зародышевые кристаллы (+)- и (—)-форм; при перемешивании и медленном охлаждении раствора кристаллы постепенно растут. В другом варианте насыщенный раствор с суспензией рацемата циркулирует между двумя сосудами с разной температурой: в более холодном из них подвешена затравка выделяемого энантиомера [33]. Таким путем удалось вырастить трехграммовый монокристалл гидробензоина почти 100 %-ной оптической чистоты.

«Самопроизвольное» расщепление привлекательно принципиальной простотой, не требует никаких дополнительных реактивов, поэтому его начинают использовать на практике. Так, из рацемической глутаминовой кислоты, синтезируемой в промышленности из акрилонитрила, «самопроизвольным» расщеплением выделяют энантиомер природной *L*-конфигурации. Производство этого энантиомера составляет десятки тысяч тонн в год. Аналогично в промышленности получают левовращающий ментол и лекарственный препарат дигидроксифенилаланин (ДОФА).

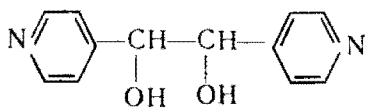
Расщеплению смесей энантиомеров прямой кристаллизацией посвящен обзор [34].

2.3.2. РАСЩЕПЛЕНИЕ В ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

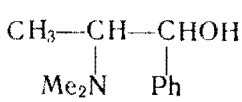
Еще Вант-Гофф считал, что растворимость антиподов в оптически активных растворителях должна быть различной. Позднее предположили, что образование пространственно различающихся сольватов (а следовательно, различных и по растворимости) может происходить только в тех случаях, когда молекулы растворенного вещества и растворителя взаимодействуют минимум в двух точках; для этого каждая из них должна иметь не менее двух полярных групп. В соответствии с этой рабочей гипотезой кристаллизацией из диизопропилтартрата удалось расщепить 2,3-дибромбутандиол-1,4 (**43**) и 1,2-бис(пиридил-4)этиленгликоль (**44**).



(**43**)



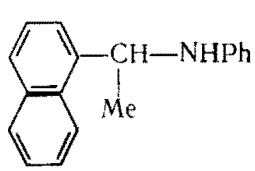
(**44**)



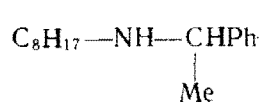
(**45**)

Серию работ в этом направлении опубликовал в начале 80-х годов В. Прелог [35]. И здесь наилучшие результаты получены для бифункциональных соединений, например 2-диметиламино-1-фенилпропанола (**45**). Распределительной хроматографией с использованием ди(нонил-5)тартрата получены норэфедрин, гидрохлорид фенилглицина почти 100 %-ной оптической чистоты.

В качестве оптически активной фазы использованы также растворы оптически активных вторичных аминов (**46**) и (**47**) в хлороформе. Встряхивая с ними водный раствор натриевых солей рацемической миндальной кислоты или рацемического *N*-ацетилаланина, удается получить эти соли в оптически активном виде. Любопытно и практически важно, что используемые амины могут и не иметь 100 %-ной оптической чистоты; это не препятствует полному расщеплению миндальной кислоты.



(**46**)



(**47**)

2.3.3. РАСЩЕПЛЕНИЕ ЧЕРЕЗ ДИАСТЕРЕОМЕРЫ

Расщепление через диастереомеры — практически наиболее важный путь получения оптически активных веществ; в определенных случаях с ним может конкурировать биохимический метод, а в последнее время — асимметрический синтез. Суть в том, что рацемат действием оптически активного вещества (асимметрического реагента R*) переводят в пару диастереомеров. Диастереомеры, как уже неоднократно подчеркивалось, отличаются по физическим свойствам друг от друга, их можно более или менее легко разделить. В принципе можно было бы при этом воспользоваться разными физическими методами разделения, но на практике обычно применяют кристаллизацию, т. е. используют различие в растворимости. В последнее время все чаще применяют также хроматографические методы.

В простой в принципе схеме расщепления есть свои подводные камни, которые делают операцию расщепления не то чтобы сложной, но кропотливой, требующей большого внимания, точного соблюдения всех условий. Процесс расщепления состоит из трех стадий (схема 16а): 1) образование пары диастереомеров; 2) их разделение; 3) разрушение диастереомеров, в результате которого получают необходимый энантиомер. Поскольку асимметрические реагенты вещества дорогие (кроме, пожалуй, винной кислоты), на последней стадии полезно также регенерировать и реагент. Осуществление всех трех стадий требует определенных условий.

$$\left[\begin{matrix}(+)\text{-X}\\(-)\text{-X}\end{matrix}\right] \xrightarrow[1]{R^*} \left.\begin{matrix}R^*\cdots(+)\text{-X}\\R^*\cdots(-)\text{-X}\end{matrix}\right\} \xrightarrow{2} \left[\begin{matrix}R^*\cdots(+)\text{-X} \xrightarrow{3} (+)\text{-X}+R^*\\R^*\cdots(-)\text{-X} \xrightarrow{3} (-)\text{-X}+R^*\end{matrix}\right. \qquad (16а)$$

рацемат — пара диастереомеров

Для того чтобы прошла первая стадия, в расщепляемом веществе и в асимметрическом реагенте должны присутствовать функциональные группы, способные взаимодействовать друг с другом. Чаще всего для этого используют кислотно-основные группировки, т. е. диастереомер возникает в результате солеобразования. Соли — кристаллические вещества, их удобно разделять кристаллизацией, а при завершении процесса легко осуществить и третью стадию, разлагая соль действием сильной кислоты или сильного основания. Если группы, имеющиеся в расщепляемом веществе и асимметрическом реагенте, неспособны к солеобразованию, то их стараются модифицировать, чтобы все же свести дело к получению соли.

Важнейшая задача — подбор асимметрического реагента. Образуемые при его участии диастереомеры должны как можно сильнее различаться по растворимости (или другим свойствам, если для разделения используют не кристаллизацию, а иные приемы). К сожалению, до настоящего времени не создано каких-либо теоретических предпосылок или хотя бы эмпирических правил подбора асимметрических реагентов. На практике исследователю не остается ничего иного, как пробовать все реактивы, имеющиеся в его распоряжении.

Вторая стадия — разделение диастереомеров — требует подбора растворителя и температуры, чтобы различие в растворимости диастереомеров оказалось наибольшим.

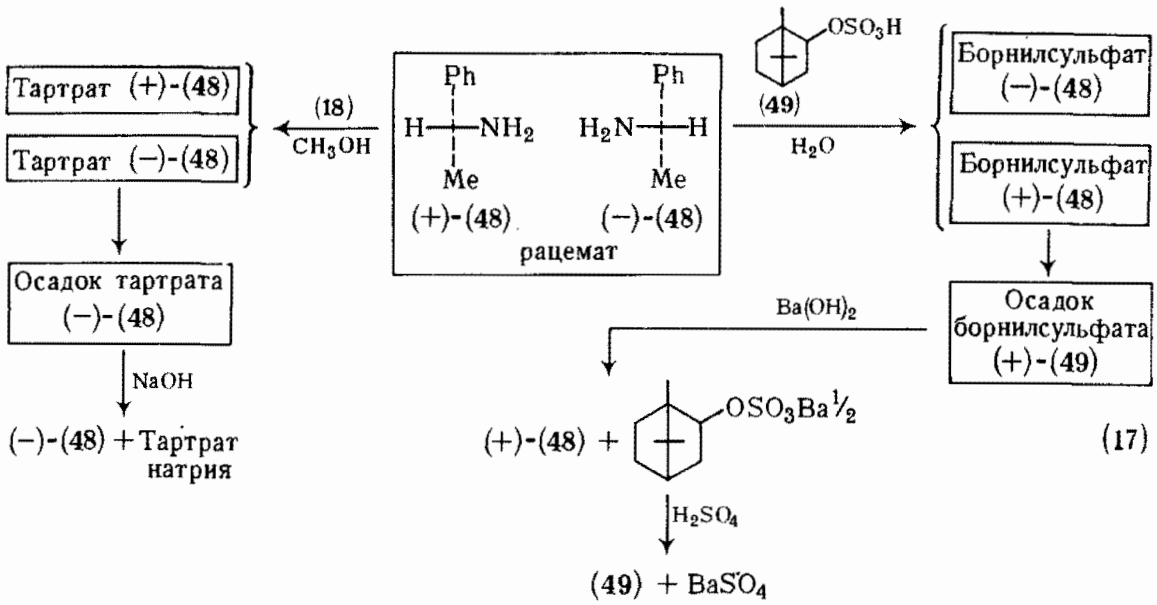
В предыдущем разделе уже упоминался пример, когда при «самопроизвольном» расщеплении пришлось осуществить 400 кристаллизаций. Это, конечно, крайний случай, однако пять — восемь перекристаллизаций — нормальное явление при расщеплении рацематов через диастереомеры. Можно легко представить себе, как много значит при этом простое умение работать аккуратно, без потерь! Полезен, например, такой простой прием: выделить для проведения расщепления набор посуды и не мыть его, переходя к последовательным кристаллизациям. Если не сделать этого, то «излишняя» тщательность — мытье посуды после каждой кристаллизации — заметно увеличит потери.

Третья стадия — разрушение диастереомера — самая простая, во всяком случае тогда, когда используется солеобразование. Рассмотрим теперь конкретные примеры расщепления рацематов, относящихся к различным классам органических соединений.

Для расщепления рацемических *аминов* необходимы кислотные асимметрические реагенты. Число доступных природных веществ, которые могут быть использованы для этой цели, не так велико: винная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, дикарбоновые аминокислоты —

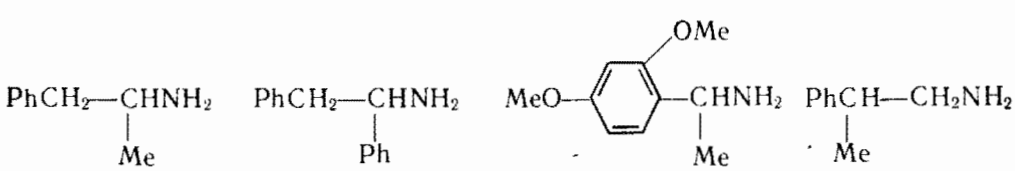
аспарагиновая, глутаминовая. Чтобы расширить число таких реагентов, используют специальные приемы (об этом позднее).

Рассмотрим в качестве примера получение оптически активного α-фенилэтиламина (**48**). В начале 50-х годов для этой цели успешно применили (+)-винную, кислоту [36], а также борнилсульфат [37] (схема 17).



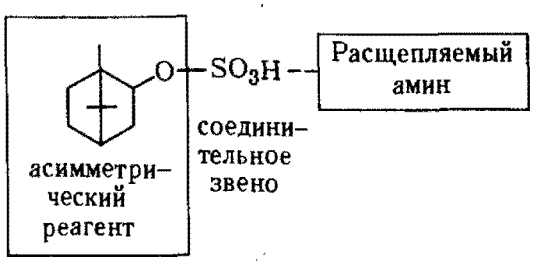
При обработке рацемата α-фенилэтиламина (**48**) (+)-винной кислотой (**18**) образуются тартраты (+)- и (−)-аминов. Диастереомерная соль (−)-амина с (+)-винной кислотой растворима в метаноле гораздо хуже, чем соль (+)-амина. Первая соль выпадает сразу почти чистой, особенно при внесении затравки полученной ранее соли. Для окончательной очистки ее достаточно обычно перекристаллизовать один раз из воды, затем разложить концентрированным водным раствором щелочи и отделить (−)-α-фенилэтиламин от раствора тартрата натрия. Поскольку (+)-винная кислота — реагент дешевый, регенерация асимметрического реагента в этом случае нецелесообразна.

На этом примере можно проиллюстрировать роль растворителя. Еще в начале нашего столетия аналогичное расщепление пытались осуществить в воде, однако, несмотря на большое число кристаллизаций, полученный амин имел лишь невысокую оптическую чистоту. Простота получения оптически активного α-фенилэтиламина делает его доступным веществом. В случае других аминов диастереомерные тартраты разделяются не столь легко, требуется большое число кристаллизаций, что увеличивает затраты времени и уменьшает выходы. Например, для расщепления через тартраты аминов (**49**) — (**52**) необходимо значительное число кристаллизаций: пять-шесть (из этанола) для амина (**49**), шесть-семь (из воды) для (**50**), девять (из водного этанола) для (**51**) и 24 (из этанола) для амина (**52**).



(**49**) (**50**) (**51**) (**52**)

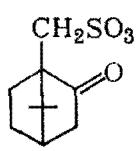
Способ с использованием борнилсульфата (см. схему 17) привлекателен тем, что в качестве растворителя используют воду, а асимметрический реагент легко регенерируется (действием H_2SO_4). Есть у этого способа и методически примечательная сторона: здесь используется соединительное звено, позволяющее образовать диастереомеры типа (**53**) из веществ, которые сами по себе друг с другом не реагируют.



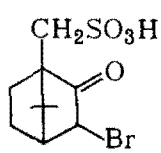
(**53**)

Интересно, что кристаллы диастереомерных солей (+)- и (—)-α-фенилэтиламина с борнилсульфатом резко различаются по форме и их можно было бы легко отобрать друг от друга, как это сделал Л. Пастер с натриевоаммониевой солью виноградной кислоты.

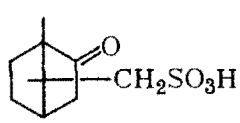
Соединительные звенья используют и в других случаях: ими могут служить самые разнообразные бифункциональные соединения, одной своей функцией взаимодействующие с расщепляемым веществом, а другой — с асимметрическим реагентом, обеспечивая создание «моста» между ними. Так, еще в конце прошлого века для расщепления аминов были предложены сульфопроизводные камфоры: β-камфорсульфокислота (**54**), α-бром-β-камфорсульфокислота (**55**), л-камфорсульфокислота (**56**). Их охотно используют и сейчас. Например, с помощью β-камфорсульфокислоты осуществлено [38] расщепление пиперидинола-3.



(**54**)

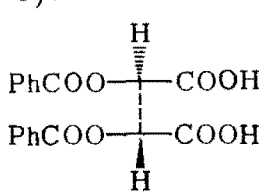


(**55**)

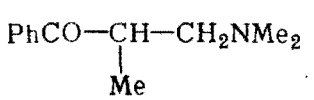


(**56**)

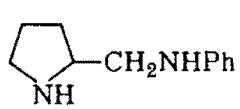
Для увеличения числа доступных асимметрических реагентов используют и другой путь — модификацию природных веществ. Примером может служить дибензоилвинная кислота (**57**), которая была использована, в частности, для получения оптически активного β-(диметиламино)изобутирофенона (**58**) — исходного вещества для синтеза «дарвона», широко применяемого в асимметрическом синтезе [39] (см. разд. 2.5).



(**57**)



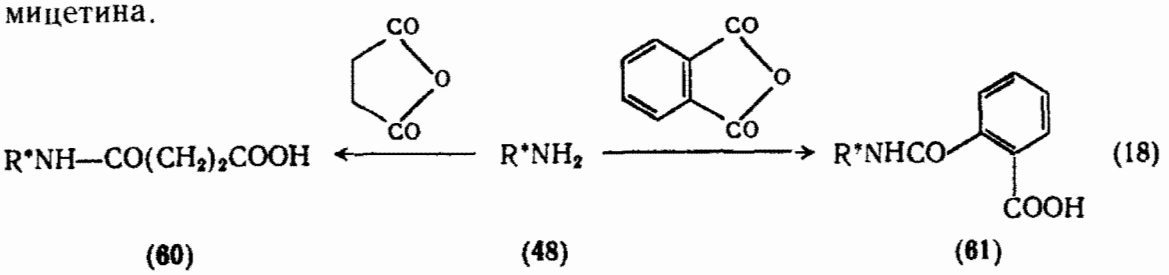
(**58**)



(**59**)

Гораздо менее распространена, но все же доступна (—)-миндальная кислота, с помощью которой получен [40] оптически активный 2-(анилинометил)пирролидин (**59**), также используемый в асимметрическом синтезе.

В асимметрический реагент кислотного характера можно превратить даже амин. Это было показано на примере превращения оптически активного α-фенилэтиламина (**48**) в моноамиды (**60**) или (**61**) под действием янтарного или фталевого ангидрида (схема 18). Полученные реагенты (**60**) и (**61**) были успешно применены для расщепления α-фенилэтиламина, α-бензилэтиламина, 2-аминобутанола-1, основания хлорамицетина.



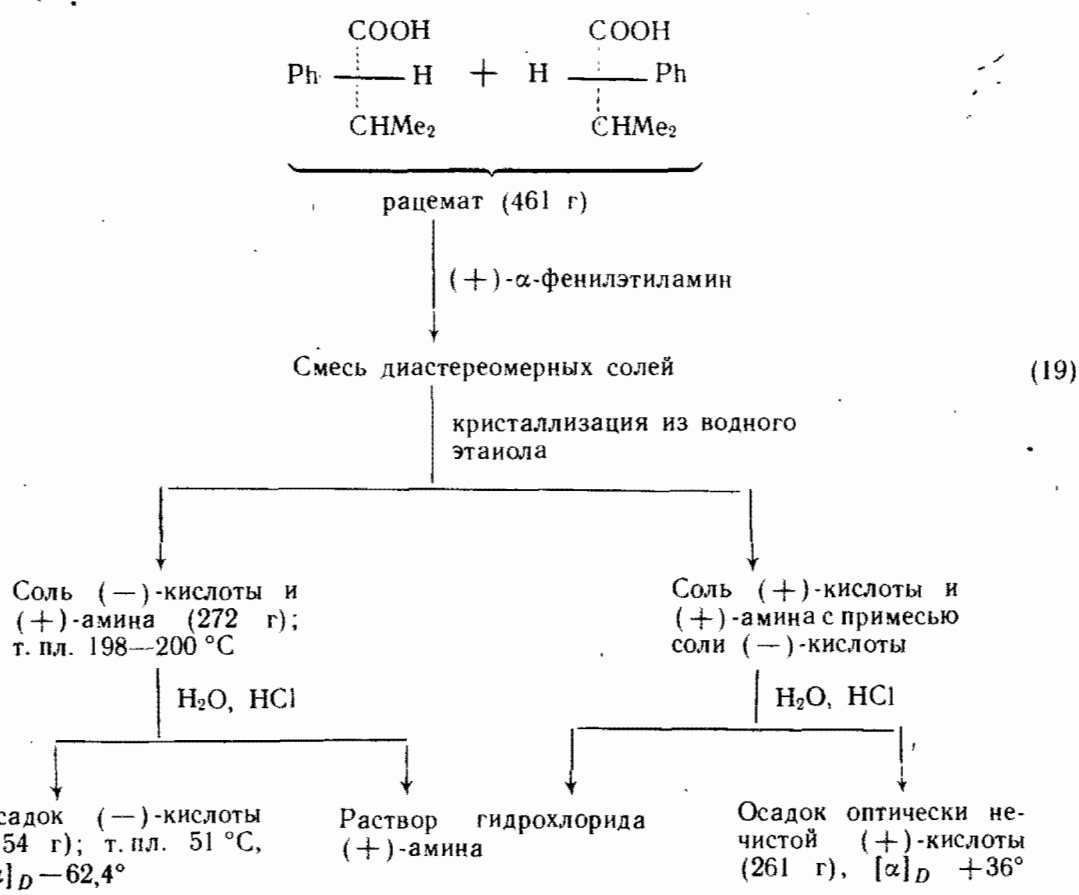
(18)

(**60**) (**48**) (**61**)

R* = CHMePh

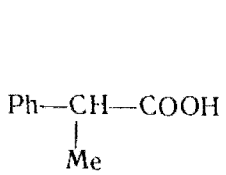
Расщепление *рацемических кислот* на оптические антиподы несколько облегчается тем, что доступных оптически активных оснований много; это прежде всего алкалоиды — хинин, цинхонин, бруцин, стрихнин, морфин и др. Их существенный недостаток — сильная токсичность. Поэтому в последнее время алкалоиды все чаще заменяют доступными синтетическими активными аминами, например α-фенилэтиламином и его аналогами.

Процесс расщепления рацемических кислот совершенно аналогичен рассмотренному выше расщеплению аминов; химическая суть та же — солеобразование. Это хорошо видно на примере расщепления рацемической 3-метил-2-фенилбутановой кислоты с помощью α-фенилэтиламина (схема 19).

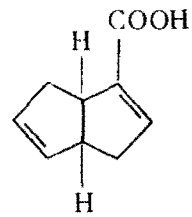


(19)

С помощью α-фенилэтиламина проведено расщепление многих других рацемических кислот, например гидратроповой кислоты (**62**), а также бициклической кислоты (**63**). Последний пример интересен тем, что диастереомерные соли имеют почти антиподные вращения; $[\alpha]_D + 131°$ и $-121°$. Это наблюдается крайне редко, так как обычно из-за присутствия второго оптически активного компонента значения удельного вращения диастереомерных солей различаются мало, что затрудняет контроль за разделением (см. также ниже).



(62)



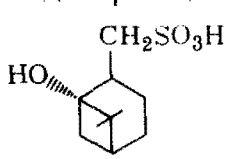
(63)

Через диастереомерные соли с оптически активными основаниями можно расщеплять рацематы не только карбоновых кислот, но и других соединений кислотного характера. Так, описано расщепление β-камфорсульфокислоты (**54**) с помощью карнитиннитрила $Me_3\overset{+}{N}CH_2CHOHCH_2CN$.

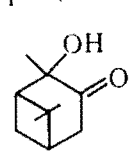
Возможно также расщепление рацемических кислот через диастереомерные сложные эфиры. Так, например, через эфиры с (—)-ментолом были расщеплены фенилхлоруксусная, α-фенилгидрокоричная и β-метилгидрокоричная кислоты. Эфиры (в отличие от солей) — вещества летучие, и в принципе диастереомерные эфиры должны иметь разные температуры кипения, поэтому их можно попытаться разделить перегонкой. Однако в действительности разница между температурами их кипения невелика, и поэтому даже перегонкой с использованием эффективных колонок удается добиться лишь частичного разделения.

Карбоксильную группу можно модифицировать таким образом, чтобы сделать возможным образование диастереомерных солей и с кислотными асимметрическими реагентами; это показано на примере амидинов замещенных миндальных кислот, расщепленных на оптические антиподы через диастереомерные соли с оптически активной миндальной кислотой.

Важный класс оптически активных соединений составляют *аминокислоты*. Сами аминокислоты расщепляются с трудом; они представляют собой внутренние соли, «разомкнуть» которые способны только сильные кислотные агенты. Для этого пригодны, например, сульфокислоты, полученные из камфоры и других природных оптически активных соединений. Например, полученная из (—)-β-пинена сульфокислота (**64**) была использована для расщепления рацемического фенилглицина.



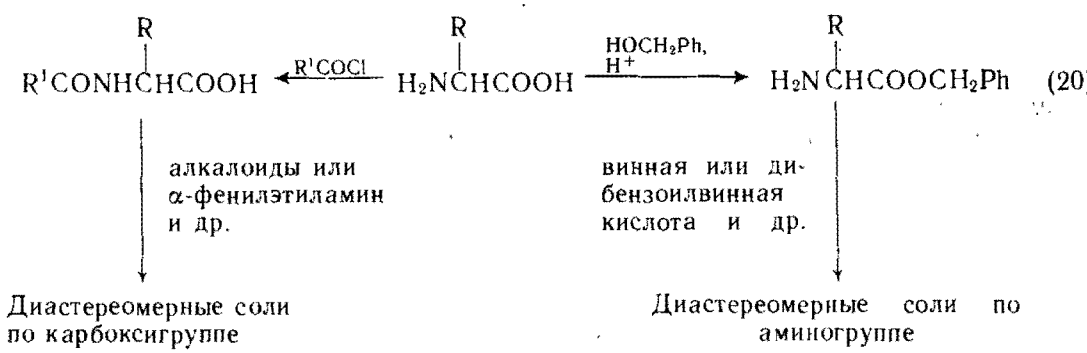
(64)



(65)

Обычные органические кислоты не образуют солей с аминокислотами. Для солеобразования одну из функциональных групп аминокислот надо защитить (схема 20). После образования сложного эфира по карбоксильной группе аминогруппа, оставаясь свободной, может

образовать соль с органической кислотой — кислотным асимметрическим реагентом. Можно, наоборот, защитить аминогруппу, например, превратив ее в ацильное производное. Получившееся соединение можно расщеплять подобно тому, как расщепляют кислоты.

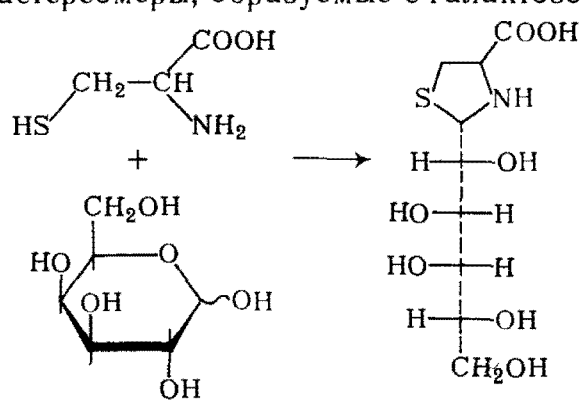


По сравнению с расщеплением аминов и кислот в этом случае появляется дополнительная стадия — защита одной из функциональных групп. На практике наибольшее распространение получило расщепление через ацильные производные. Э. Фишер, работавший с аминокислотами и белками на рубеже прошлого и нынешнего веков, неоднократно успешно применял этот способ. Защиту аминогруппы он проводил формилированием, ацетилированием, бензоилированием, а в качестве асимметрических реагентов использовал алкалоиды. В наше время существенно расширилось число применяемых защитных групп, а кроме алкалоидов используют также синтетические оптически активные основания.

Расщепление через эфиры долгое время считали неподходящим путем в немалой степени из-за того, что в свое время Э. Фишер «забраковал» этот вариант. Лишь через 50 лет было показано, что и этим способом можно получать хорошие результаты, проводя этерификацию изобутиловым или бензиловым спиртом и используя в качестве асимметрического реагента дибензоилвинную кислоту.

Лишь недавно был реализован еще один вариант расщепления с помощью модификации аминогруппы: превращение в диастереомерные основания Шиффа с 2-гидроксипинаноном-3 (**65**). Таким путем расщеплен ряд алифатических α-аминокислот, фенилаланин, триптофан, глутаминовая кислота [41].

Для некоторых аминокислот известны специфические методы расщепления. Так, для расщепления треонина, в состав которого входит гидроксигруппа, можно использовать один из методов расщепления спиртов (см. ниже) — реакцией с фталевым ангидридом с последующим образованием солей с алкалоидами. Цистеин получен в оптически активном виде через диастереомеры, образуемые с галактозой [42] (схема 21).

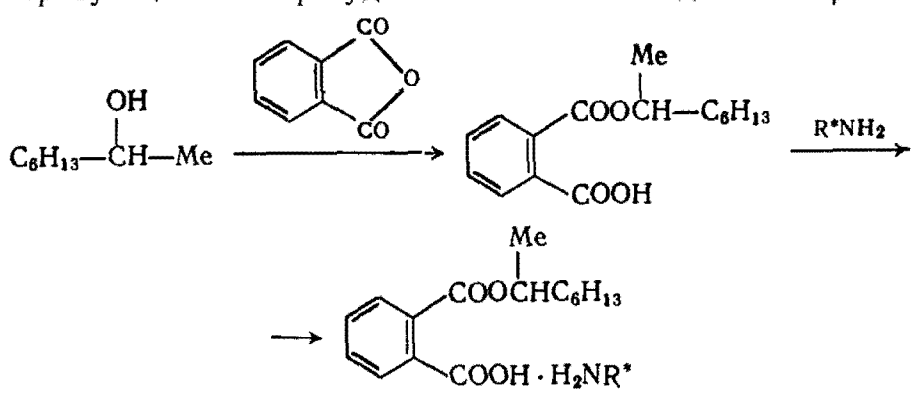


(21)

Аминокислоты можно получить в оптически активном виде и через соответствующие аминонитрилы с последующим гидролизом: аминонитрилы, не имея кислотной функции, легко образуют диастереомерные соли с асимметрическими реагентами кислотного характера. Таким путем через соль α-аминофенилацетонитрила с (+)-винной кислотой была получена α-аминофенилуксусная кислота.

Спирты можно непосредственно превращать в диастереомерные сложные эфиры с оптически активными кислотами, например с миндальной кислотой [43]. Разделяют диастереомерные эфиры кристаллизацией или жидкостной хроматографией. Однако большого распространения способ расщепления спиртов через диастереомерные эфиры не получил, поскольку редко удается получить хорошо кристаллизующиеся соединения. Чаще пользуются другим вариантом: расщепляемый спирт предварительно переводят в кислый эфир какой-либо двухосновной кислоты, способный образовать соли с оптически активным основанием.

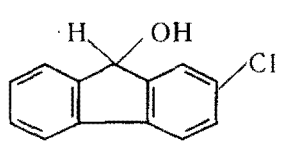
Примером может служить расщепление октанола-2 через соль полученного из него моно(октил-2)фталата с α-фенилэтиламином (R^*NH_2) [44] (схема 22). Остаток фталевой кислоты служит здесь соединительным звеном между расщепляемым спиртом и оптически активным основанием. Менее растворимый диастереомер, образуемый моно[(+)-октил-2]фталатом и (—)-α-фенилэтиламином, выпадает из раствора; его очищают дополнительно одной-двумя кристаллизациями. Затем этот диастереомер обрабатывают карбонатом натрия, чтобы превратить моноалкилфталат в натриевую соль и регенерировать (—)-α-фенилэтиламин. Оптически активный октанол-2 выделяют из фталата кислотным гидролизом; образующийся спирт удобно отогнать с водяным паром.



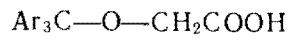
(22)

диастереомерные соли

Как следует из приведенного выше описания, оптически активный октаиол-2 получить довольно легко. В других случаях диастереомерные кислые фталаты разделить труднее. Так, в случае 2-хлорфлуоренола-9 (**66**) для разделения эфедриновой соли соответствующего сложиого эфира потребовалось 14 кристаллизаций. Фталатную группировку удаляли действием метилмагнийиодида. Кроме фталевой кислоты в качестве соединительного звена могут служить и другие дикарбоновые кислоты, например яитарная.



(66)

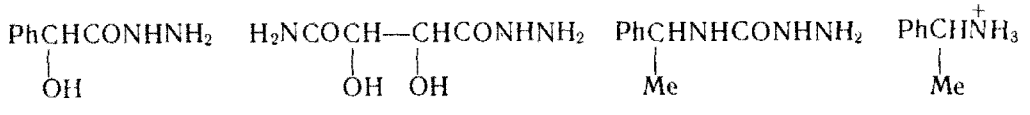


(67)

Соединительное звено, придающее веществу кислотные свойства, может прнсоединяться и с помощью простой эфирной связи, как это показано на примере расщепления триарилкарбннолов через соединения общей формулы (**67**).

Методам расщепления спиртов посвящены обзоры [45, 46].

Для расщепления *карбонильных соединений,* не способных к солеобразованню, также используют соединительные звенья. Например, в качестве асимметрического реагента можно взять природное оптически активное вещество — (+)-миндальную кислоту и превратить ее в гидразид (**68**), способный к образованню гидразонов с карбонильнымн соединениями. Аналогично можно получить и другие реагенты для расщепления карбонильных соединений: производное (+)-вннной кислоты — 2,3-дигидрокси-3-карбамоилпропионогидразид (**69**), (—)-α-фенилэтилсемикарбазид (**70**) и гидросульфит (+)-α-фенилэтиламмония (**71**).



(**68**) (**69**) (**70**) (**71**)

Модельным веществом для проверки реагентов, пригодных для расщепления карбонильных соединений, чаще всего служил 3-метилциклогексанон, реже — другне соединения.

Известен и несколько иной вариант, в какой-то мере напомннающий расщепление спиртов через моноалкилфталаты. При этом в качестве соединительного звена используют нехиральные бифункциональные соеднненя, содержащие гидразнногруппу (для связывания с карбонильным соеднненем) и карбоксигруппу (способную к солеобразованию с оптнчески актнвными основаниями). Такнм путем былн расщеплены 3-метилциклогексанон и гидратроповый альдегид.

Интересно упомянуть, что образованне пронзводных по карбонильной группе можно использовать и для решення обратной задачи; так, с помощью хирального 5α-андростанона-17 удалось расщепить (2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)гидразин.

Расщепление рацематов до сих пор остается эмпирической областью, где успех в значительной мере определяется удачным выбором асимметрнческого реагента и растворителя. Все же появляются отдельные попытки найти и более общие подходы к этой проблеме. Так, методами математической статистнки количественно нзучена зависимость результатов от условнй расщепления [47]. Результаты оценивались в виде произведения выхода диастереомерной соли и оптнческой чистоты расщепленного продукта. Условия выражались параметрами, характеризующимн полярность растворителя и структуру расщепляемого соеднненя. Примером служнли производные фенилглнцина общей формулы XC_6H_4—$CHNH_2$—Y. Установлено, что решающую роль играет заместитель Y (в уравнения вводилась его константа Тафта σ*); полярность растворителя влияет мало. Тот же подход использован для оптнмнзации расщепления α-фенилэтиламнна гидратроповой кислотой [48].

Существенную роль прн расщеплении может нграть температура. Как уже упоминалось, температура имела решающее значенне для успеха опыта Л. Пастера. Известны и другие аналогичные примеры. Так, расщепление рацемического 3-метилпиперндина винной кислотой возможно только при температуре ннже 39 °С; при более высокой темпе-

ратуре выпадает двойная соль. Рацемическая виноградная кислота дает с бруцином двойную соль, наоборот, при низких температурах, и расщепление рацемата возможно лишь при температуре выше 44 °С.

Важная проблема при проведении расщепления — контроль чистоты разделяемых диастереомеров. В классических работах для этой цели использовали постоянство температуры плавления и удельного вращения после дальнейших кристаллизаций. Однако этот критерий может быть и ненадежным: в одной из работ вращение диастереомерной соли β-фенил-β-этоксиэтиламина с (+)-камфорсульфокислотой довели до постоянного значения и после разложения соли получили амин с вращением $[\alpha]_D$ —4,3°, в то время как полученный другим путем оптически чистый амин имеет $[\alpha]_D$ —104,2°. Такие случаи объясняются образованием «частичных рацематов», состав которых не изменяется при дальнейших кристаллизациях, хотя они и состоят из смеси обеих диастереомерных солей в определенных постоянных пропорциях. Это явление аналогично образованию постоянно кипящих (азеотропных) смесей жидких веществ, неразделимых перегонкой.

В настоящее время для контроля полноты разделения диастереомеров в ходе расщепления используют ряд методов. Так, при расщеплении *N*-тиобензоил-α-аминокислот алкалоидами удобно использовать метод кругового дихроизма (КД); в области 370 нм асимметрический агент не проявляет кругового дихроизма, поэтому чистые диастереомерные соли, образованные (+)- и (—)-аминокислотами, должны давать строго антиподные полосы КД.

Для тех же целей использован и метод спектроскопии ЯМР ^{13}C; для диастереомерных хининовых солей девяти аминокислот удалось найти пары достаточно различающихся сигналов, характерных для каждого диастереомера [49].

Не так уже редки случаи, когда при расщеплении через диастереомеры удается добиться лишь частичного разделения. В этих случаях для дополнительной очистки используют перекристаллизацию выделенного нечистого антипода из подходящего растворителя либо образование комплексов [50].

Методам расщепления рацематов посвящена монография [51].

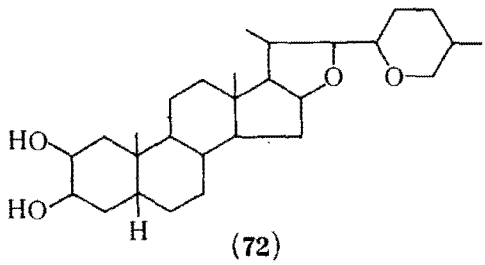
2.3.4. РАСЩЕПЛЕНИЕ ЧЕРЕЗ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Метод расщепления рацематов через молекулярные соединения близок к рассмотренному в предыдущем разделе расщеплению через диастереомеры.

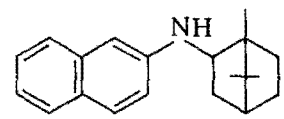
В обоих случаях для расщепления рацемата его переводят в пару диастереомеров, однако в случае расщепления через диастереомеры образуются прочные химические соединения, а при расщеплении через молекулярные соединения — лишь легко распадающиеся комплексы. Теоретически последний способ имеет то преимущество, что как получение, так и разрушение молекулярных соединений протекает в мягких условиях, до минимума снижающих возможность рацемизации.

Применяя в качестве комплексообразователя дигитонин (**72**), удалось расщепить рацемические α-терпинеол, тетрагидронафтол-2, изокарвоментол.

Рацемический *втор*-бутилпикрамид удалось расщепить через комплексное соединение с (+)-β-нафтилборниламином (**73**).

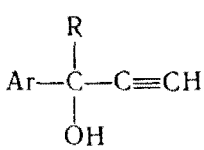


(72)

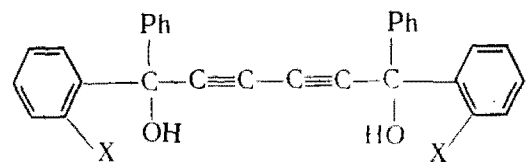


(73)

Комплексообразователями могут служить и алкалоиды. Так, например, бруцин дает с рацемическими третичными ацетиленовыми спиртами типа (**74**) диастереомерные комплексы, менее растворимый из которых выпадает в осадок. Аналогично с помощью бруцина получали оптически активные галогеналкинолы (**74**; R=AlkCHCl—), а также 2,3-дибромбутан [52]. Вместо бруцина при расщеплении ацетиленовых спиртов использовали также спартеин [53]. Описано и использование хиральных диацетиленовых гликолей (**75**) для расщепления рацемических карбонильных соединений, например 3-метилциклогексанона и 3-метилциклопентанона [54].



(74)



(75) X=F, Cl, Br

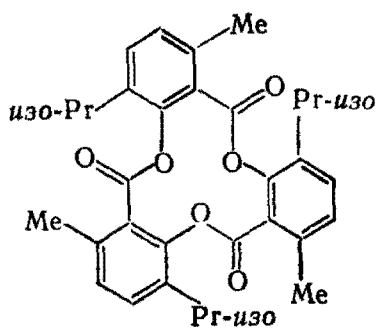
Используют и иного типа комплексы, так называемые соединения включения, возникающие путем внедрения в полости, образуемые молекулами «хозяина», молекул другого соединения — «гостя». Если молекулы «хозяина» оптически активны, то при добавлении «гостя»-рацемата в состав соединения включения входит преимущественно один из энантиомеров. Наиболее известным природным оптически активным соединением, могущим играть роль «хозяина», является циклодекстрин, который и используют для расщепления.

Интересное явление обнаружил в начале 70-х годов В. Шленк при исследовании соединений включения, образуемых мочевиной. Мочевина — вещество симметричное, однако при кристаллизации она образует гексагоиальную решетку, которая может иметь правую или левую спиральность. Если входящее в состав соединения включения вещество является рацематом, то создаются условия для образования диастереомерных соединений включения, например: правая решетка мочевины·(+)-2-хлороктан и правая решетка мочевины·(—)-2-хлороктан. Как и любая пара диастереомеров, эта пара отличается по физическим свойствам, что и используют для отделения диастереомеров друг от друга. Описано [55] расщепление через комплексы с мочевиной метиловых эфиров *цис-* и *транс*-6,7-эпоксиоктадекановых кислот.

Соединения включения особенно важны для получения в оптически активных формах тех веществ, которые не имеют функциональных групп, обеспечивающих возможность образования диастереомеров. Так, подобным методом получены оптически активные 3-метилоктан и 3-метилнонан [56].

При расщеплении рацематов через комплексы с оптически неактивными соединениями возможен и другой механизм. Образование моле-

кулярного соединения ослабляет ван-дер-ваальсовы силы, связывающие молекулы антиподов в частицу рацемата, что создает условия для легкого «самопроизвольного расщепления» при кристаллизации. Примером может служить три-о-тимотид (**76**) — соединение с молекулярной хиральностью, пространственное расположение фенильных ядер в котором напоминает трехлопастный пропеллер. Тритимотид способен давать молекулярные соединения с гексаном, бензолом, хлороформом. Выпадающие кристаллы на вид неотличимы друг от друга, но если одиночные кристаллы растворить в хлороформе, то окажется, что среди них есть право- и левовращающие; в растворе быстро идет самопроизвольная рацемизация. Если такое молекулярное соединение получать в присутствии третьего вещества, являющегося в свою очередь рацематом, то кристаллы захватывают преимущественно одну из энантиомерных форм этого вещества. Такое явление наблюдалось, например, в системе тритимотид — хлороформ — *втор*-бутилбромид.



(**76**)

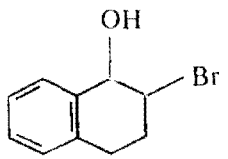
2.3.5. ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ РАСЩЕПЛЕНИЯ

Первые наблюдения относительно того, что адсорбционные процессы могут послужить для расщепления рацематов имеются еще в работах Л. Пастера. Затем уже в нашем веке проводили отдельные опыты по адсорбционному расщеплению рацематов на природных оптически активных адсорбентах — фиброине шелка, крахмале. Описано [57] успешное расщепление азокрасителя из *м*-аминоминдальной кислоты и β-нафтола на крахмале. Однако гораздо чаще применяют синтетические хиральные адсорбенты в трех основных вариантах хроматографии — жидкостной, тонкослойной, газожидкостной. В настоящее время хроматографические методы стали важным дополнением к трем классическим способам Пастера (см. обзор [58]).

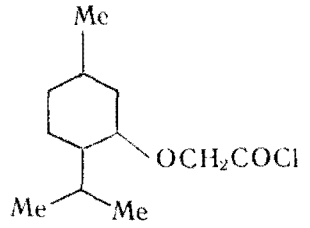
Жидкостная хроматография. Используя различия в адсорбционных свойствах диастереомеров, их можно разделять хроматографированием на обычных адсорбентах. Так, сложный эфир рацемического бутанола-2 и (—)-миндальной кислоты разделяется на диастереомеры колоночной хроматографией на смоле Дауэкс 50WX2.

Диастереомерные *N*-(α-фенилэтил)карбаматы на основе октен-1-ола-3, октанола-2 и других спиртов можно разделить тонкослойной хроматографией на силикагеле, а также методом ГЖХ [1].

Описано разделение на колонке с силикагелем ряда диастереомерных сложных эфиров, полученных из β-бромспиртов (**77**) и (—)-ментилоксиацетилхлорида (**78**). Полученные соединения были далее использованы для получения оптически активных эпоксидов и спиртов.



(77)

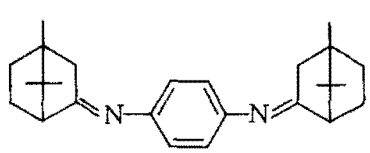


(78)

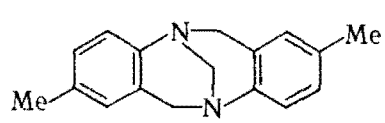
С помощью жидкостной хроматографии разделяют диастереомерные амиды с целью последующего получения в оптически активном виде того компонента (амина или кислоты), который первоначально был рацемическим. Оказалось, что для успешного расщепления необходимо, чтобы конформация амида в растворе и в адсорбированном состоянии была одинаковой: полезно присутствие дополнительных полярных групп, обеспечивающих трехточечное связывание расщепляемого на оптические антиподы амида с адсорбентом.

Можно было бы привести большое число подобных примеров, однако, в сущности, все сводится к рассмотренному ранее расщеплению через диастереомеры, лишь кристаллизация заменена хроматографическим разделением.

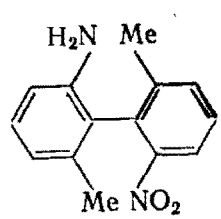
Более интересен другой вариант: непосредственное разделение энантиомеров на оптически активных адсорбентах, природных или синтетических. Хорошим асимметрическим адсорбентом оказалась лактоза, хроматографированием на которой были расщеплены 1,4-бис(борнилиден-3-имино)бензол (**79**), основание Трегера (**80**) — соединение с асимметрическим атомом азота (подробнее см. гл. 8), хлоромицетин и 2-амино-6,6′-диметил-2′-нитробифенил (**81**). Эффективно применение в качестве оптически активного адсорбента крахмала, а также триацетата целлюлозы, с помощью которого успешно расщепили ароматические соединения с аксиальной и планарной хиральностью, соединения ряда циклопропана.



(79)



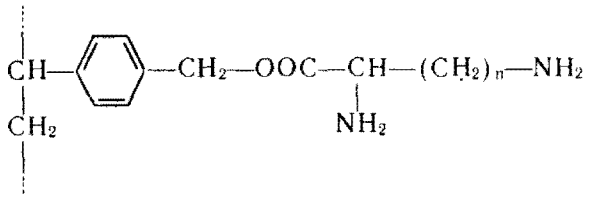
(80)



(81)

Помимо природных оптически активных адсорбентов все чаще используют синтетические. В первом издании книги успехи в этой области оценивались как весьма скромные, в настоящее же время картина существенно изменилась: описаны синтетические хиральные адсорбенты, позволяющие получать продукты высокой оптической чистоты, приближающейся к 100 %-ной.

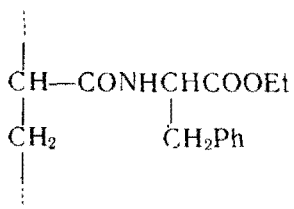
На адсорбенте на основе полистирола, содержащем остатки лизина или орнитина [формула (**82**)], расщеплена β-гидроксиаспарагиновая кислота [59].



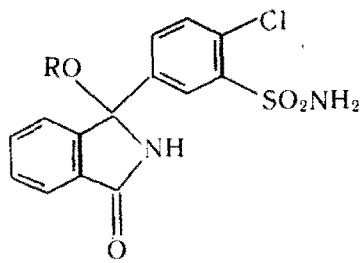
(82)

$n = 3—4$

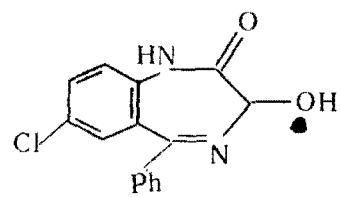
Хиральные адсорбенты получают также из производных акриловой кислоты, вводя оптически активный остаток путем этерификации или образования амида. На адсорбенте структуры (**83**) проведено расщепление лекарственных препаратов хлороталидона (**84**) и оксазепама (**85**) [60].



(**83**)



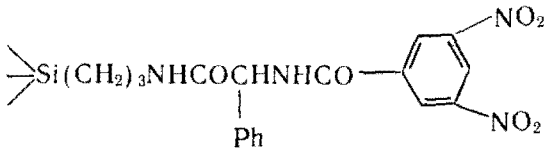
(**84**)



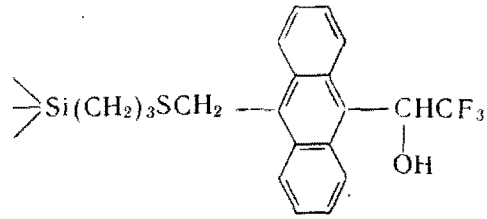
(**85**)

Хиральные адсорбенты такого типа можно получать и другим путем: не вводя оптически активные соединения в боковую цепь полимера, а проводя полимеризацию ахирального трифенилметилметакрилата в присутствии оптически активных анионных катализаторов [61]. Оптическая активность получаемого полимера вызывается исключительно спиральностью — «пропеллерным» расположением фенильных ядер. Используя такой полимер в качестве адсорбента в колоночной хроматографии, расщепляли самые разнообразные рацематы — метилфенилкарбинол (1-фенилэтанол; ОЧ 62 %), ментол (ОЧ 32 %), ментилбензоат (ОЧ 71 %), фенилоксиран (53 %). Особый интерес представляет применение этого адсорбента для расщепления углеводородов — 2-фенилбутана (ОЧ 2 %), гексагелицена (ОЧ 57 %), а также бинафтилов с аксиальной хиральностью, основания Трегера, амидов и эфиров циклогександикарбоновых кислот.

Современные методы высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC — high performance liquid chromatography) основаны на использовании приборов с колонками, работающими под высоким давлением. Однако в этих условиях органические адсорбенты «слипаются», поэтому все чаще используют в качестве носителя силикагель, «привязывая» к нему (с помощью силанового мостика) оптически активное вещество, чаще всего аминокислоту. Так, например, на адсорбенте (**86**) успешно расщепляли амины и аминокислоты, сульфоксиды и сульфоксимины, производные антрацена, арилалкилкарбинолы, соединения с аксиальной хиральностью (см. [62] и предыдущие работы). Ряд зарубежных фирм выпускает подобные колонки в продажу. Можно приобрести также «хиральные» пластинки для тонкослойной хроматографии. Их используют для аналитических целей, т. е. для контроля оптической чистоты. Хорошие результаты получены при расщеплении рацемических аминов, аминокислот, спиртов, гидроксикислот, лактонов, сульфоксидов, тиолов при использовании хиральной неподвижной фазы (**87**).

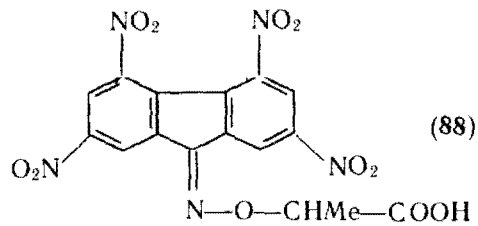


(86)



(87)

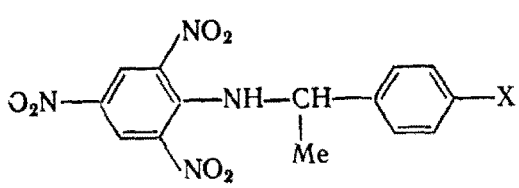
Для расщепления ароматических углеводородов, эфиров, аминов и других соединений электронодонорного характера можно использовать колоночную хроматографию, переводя их в комплексы с переносом заряда (КПЗ) с оптически активными нитросоединениями. Для этих целей используют (—)-α-[(2,4,5,7-тетранитрофлуоренилиден-9)аминокси]пропионовую кислоту (ТАРА) (88).



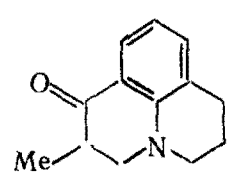
(88)

Хроматографированием на силикагеле, к которому ковалентно «привязано» это соединение, расщеплены гетерогелицены — спиральные структуры, где чередуются до 15 ядер бензола и тиофена [63], а также производные канцерогенных ароматических углеводородов — бензопирена и бензантрацена [64].

Кислота (88) — вещество довольно труднодоступное, поэтому представляет интерес поиск других оптически активных соединений, способных служить электроноакцепторными компонентами в комплексах с переносом заряда. Ряд таких веществ типа (89) синтезирован на основе (—)-α-фенилэтиламина [65]. С их помощью расщеплены на оптические антиподы некоторые электронодонорные соединения, например (90).



(89) X = H, NO_2

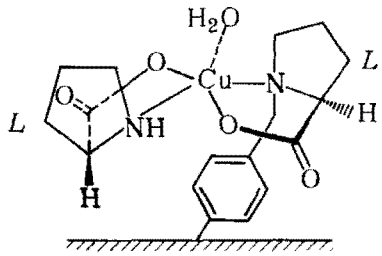


(90)

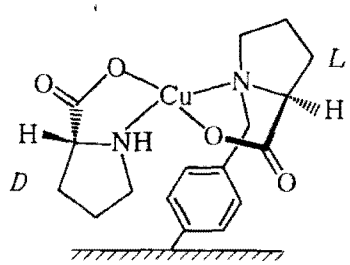
Интересен метод лигандообменной хроматографии, который с 1968 г. разрабатывает В. А. Даванков [66]. В хлорметилированный полистирол вводят остатки *L*-пролина и затем «заряжают» полимер ионами меди. При пропускании раствора рацемической аминокислоты, например пролина, через такой сорбент один из энантиомеров удерживается более прочно, чем другой. Образующиеся диастереомерные комплексы можно изобразить формулами (91) и (92) *. В комплексе (91) с участием *L*-пролина возникают неблагоприятные пространственные взаимодействия в координационной сфере атома меди; комплекс (92) с участием *D*-про-

* Чтобы не отвлекать внимания от стереохимических особенностей комплексов, здесь и в дальнейшем все связи в них будут выражаться одинаково, без подразделения на ковалентные и донорно-акцепторные.

лина, наоборот, стабилизируется гидрофобным взаимодействием пролинового остатка и фенильного ядра полимерной цепи. В результате *D*-пролин удерживается сорбентом дольше, чем *L*-изомер, который выходит из колонки первым.



(91)

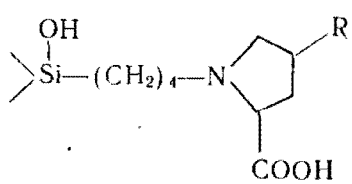


(92)

Вместо пролина к полимеру можно «привязать» (*R*)-N^1-бензилпропандиамин-1,2 (**93**). На таких сорбентах успешно расщепляют аминокислоты, гидроксикислоты, аминоспирты, диамины.

$$Me—CHNH_2—CH_2—NH—CH_2Ph \quad (93)$$

Вместо полистирольного полимера в качестве основы для создания адсорбента использовали и силикагель (**94**), к которому ковалентно «привязан» остаток пролина или гидроксипролина. На таком хиральном адсорбенте через комплексы с медью также расщепляли рацематы аминокислот. Сходный метод описан в работе [67], где расщепление проведено в варианте тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках, пропитанных медным комплексом *N*,*N*-ди-*н*-пропил-*L*-аланина.



(**94**) R = H, OH

Во всех рассмотренных до сих пор примерах расщепление достигалось за счет хирального адсорбента (хиральной неподвижной фазы). Однако хиральность может быть создана и в подвижной фазе. Например, добавляя (+)-*N*,*N*′-диизопропилтартрамид к смеси хлороформа и гексана, удается создать подвижную фазу, с помощью которой можно расщеплять энантиомерные 1,2-диолы, различные производные рацемических гидрокси- и аминокислот [68]. В качестве хиральной подвижной фазы можно также использовать раствор цинкового комплекса *L*-аспаргил-*L*-фенилаланина [69].

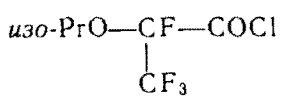
Аналогичные процессы можно осуществлять и не хроматографическим путем, а кристаллизацией разнолигандных медных комплексов аминокислот [70].

Любопытны варианты, в которых адсорбент вообще не имеет хиральности в обычном смысле слова. Так, специальной обработкой можно придавать стереоспецифичность силикагелю, оксиду алюминия. Еще в 50-х годах нашего столетия описан такой эксперимент: из водного раствора силиката натрия, содержащего некоторое количество оптически активного вещества, например (+)-миндальной кислоты, подкислением выделяют силикагель, на котором адсорбировано добавлен-

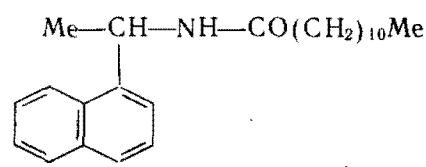
ное оптически активное вещество. Осадок силикагеля осторожно высушивают и органическим растворителем вымывают из него миндальную кислоту. Приготовленный таким образом силикагель (чистый SiO_2, никакого оптически активного вещества в нем уже нет!) обладает свойствами стереоспецифического адсорбента: в колонке, заполненной таким силикагелем, при пропускании рацемата преимущественно адсорбируется (+)-миндальная кислота, т. е. именно тот энантиомер, который был использован при приготовлении адсорбента.

Такой результат поначалу может показаться невероятным: получается, что адсорбент «запомнил», в присутствии какого энантиомера он был приготовлен! В действительности ничего необычного в этом нет: в процессе формования силикагеля (+)-миндальная кислота занимала определенные участки поверхности, затем ее отмыли; понятно, что в оставшихся «нишах» на поверхности силикагеля лучше помещается именно тот энантиомер, который был использован при приготовлении адсорбента. Описаны и другие примеры приготовления стереоспецифических адсорбентов, например на основе оксида алюминия.

Газожидкостная хроматография. ГЖХ, подобно жидкостной хроматографии, может быть использована для разделения диастереомеров. Таким путем, например, были разделены диастереомерные амиды, полученные при действии на рацемические амины или эфиры аминокислот [71] хлорангидридом оптически активной 2-изопропоксиперфторпропионовой кислоты (**95**). Это дает в руки исследователя еще один полезный, весьма эффективный метод разделения диастереомеров, который, однако, ничем принципиально не отличается от обычно применяемой кристаллизации.



(**95**)



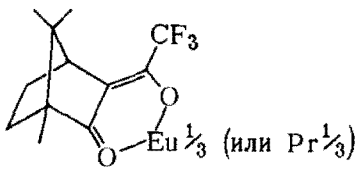
(**96**)

Бóльший интерес, как и в жидкостной хроматографии, представляет непосредственное разделение энантиомеров на хиральных фазах. В качестве хиральной жидкой фазы используют (*R*)-*N*-лауроил-α-(нафтил-1)этиламин (**96**); молекулы этого соединения располагаются параллельными слоями, причем образуются межмолекулярные водородные связи между CO- и NH-группами, а нафтильные ядра из разных молекул находятся в тесном контакте («stacking», см. гл. 11). Молекулы расщепляемого рацемического *N*-трифторацетил-α-фенилэтиламина внедряются между этими слоями, в свою очередь образуя с «раздвинутыми» молекулами хиральной жидкой фазы точно такие же водородные связи и «stacking»-контакт, как и эти молекулы между собой. (*R*)-Конфигурация расщепляемого амида более благоприятна для этого процесса, чем (*S*)-конфигурация; это и служит причиной различий во временах удерживания обоих энантиомеров. Помимо водородных связей в ориентации молекул большую роль могут играть и диполь-дипольные взаимодействия.

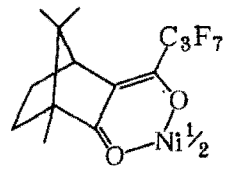
Молекулы расщепляемого рацемата должны иметь возможность закрепляться на хиральной фазе в трех точках. Это условие не соблюдается в случае простых аминов и спиртов, плохо соблюдается для амино- и гидроксикислот; такие вещества предложено действием изоцианатов переводить в соединения амидного типа, хорошо расщепляе-

мые с помощью ГЖХ [72] на родственных по химической природе хиральных фазах.

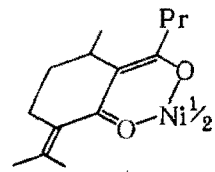
Хорошие результаты по расщеплению ряда соединений (эпоксидов, циклических эфиров, в том числе феромонов) достигнуты с помощью лигандообменной ГЖХ с использованием хелатов (**97**) — (**99**), полученных на основе камфоры и пулегона [73].



(**97**)



(**98**)



(**99**)

На основе данных газожидкостного разделения можно рассчитать термодинамические характеристики расщепляемого рацемата: по времени удерживания — свободную энергию взаимодействия с жидкой фазой, а сравнением времен удерживания (*R*)- и (*S*)-форм — разность этой энергии для энантиомеров. Кроме того; можно получить данные об оптической чистоте, абсолютной конфигурации, барьере рацемизации. Это делает ГЖХ не только эффективным методом расщепления рацематов, но и полезным приемом исследования оптически активных веществ.

Завершая рассмотрение способов расщепления рацематов, упомянем о некоторых методах, которые испытывались лишь на единичных примерах или были предложены лишь теоретически и не подвергались опытной проверке. Так, имеются данные, что поверхностное натяжение на границе двух несмешивающихся жидкостей, одна из которых оптически активна, различно для (+)- и (—)-форм, поэтому, если эмульгировать жидкий рацемат в оптически активной жидкости, то можно ожидать осаждения антиподов с различной скоростью. Описано распределение бруциновых солей рацемических кислот между водой и хлороформом. Поскольку существуют очень эффективные устройства для противоточной экстракции, этот метод может оказаться весьма перспективным. Несколько экспериментов такого рода описаны в 50-х годах. Предложено также разделять диастереомерные соли по их плотности, по диффузии в оптически активной среде.

2.3.6. ФЕРМЕНТАТИВНОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ

Л. Пастер еще в 1857 г. наблюдал разрушение некоторыми микроорганизмами (например, плесневым грибком *Penicillum glaucum*) правовращающей формы винной кислоты. Если же действию грибка подвергался рацемат, то не затрагиваемый левовращающий антипод можно было накопить и получить в чистом виде. На основе этого наблюдения возник биохимический метод расщепления рацематов — третий способ Пастера.

Стереоспецифичность ферментативного действия довольно часто используют для получения оптически активных веществ. Наибольшее значение приобрел метод стереоспецифичного гидролиза *N*-ацильных производных аминокислот. Под действием фермента ацилазы *N*-ацетил-*L*-метионин гидролизуется, например, в 1000 раз быстрее, чем ацетильное производное *D*-энантиомера.

Ферменты являются, как хорошо известно, не только стереоспеци-

фичными, но и структурно высокоспецифичными катализаторами. Э. Фишеру принадлежит образное выражение, что между ферментом и субстратом должно существовать такое же соответствие, как между ключом и замком. Результаты гидролиза ацилазой существенно зависят от природы как аминокислоты, так и ацильного остатка. Субстраты, существенно отличающиеся от природных, гидролизуются плохо; это относится, в частности, к α-аминокислотам с третичным асимметрическим атомом, например α-метильным аналогам природных аминокислот. Лучшие результаты в этом случае дает другой фермент — карбоксипептидаза А.

Для получения оптически активных аминокислот можно использовать и гидролиз их метиловых эфиров под действием таких ферментов, как химотрипсин, субтилизин. Так, для получения оптически активных нуклеоаминокислот осуществляли [74] гидролиз их *N*-ацильных производных под действием пенициллинамидазы (схема 23, где Nu — остатки гипоксантина, урацила, тимина, цитозина, связанные через атом азота).

$$PhCH_2—CONH—\underset{\displaystyle CH_2Nu}{\underset{|}{CH}}—COOH \longrightarrow H_2N—\underset{\displaystyle CH_2Nu}{\underset{|}{CH}}—COOH \qquad (23)$$

Биохимическое расщепление позволяет получать, как правило, продукты с высокой оптической чистотой. Оно имеет немалое практическое значение, в особенности для получения оптически активных аминокислот. Однако у биохимических методов есть и определенные недостатки: ферменты нестойки, кроме того, обычно нужно работать при малых концентрациях расщепляемого соединения, т. е. с большими объемами.

Ферменты можно сделать более стойкими и удобными в работе, если закрепить их на носителе. «Иммобилизованные ферменты» (например, ацилазу на целлюлозе) используют и при получении оптически активных веществ.

Дополнительные сведения о стереоспецифичности биохимических превращений содержатся в гл. 11.

2.4. РАЦЕМИЗАЦИЯ

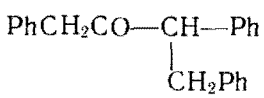
Многие оптически активные вещества обладают лишь ограниченной устойчивостью: их оптическая активность постепенно уменьшается и в конце концов совсем исчезает. Такое явление называют *рацемизацией*. Важно подчеркнуть, что рацемизация не сопровождается разрушением вещества в химическом смысле: состав, строение, химические свойства вещества сохраняются.

Исчезновение оптической активности может происходить самопроизвольно, при более или менее длительном хранении в твердом, жидком состоянии и в растворах (авторацемизация).

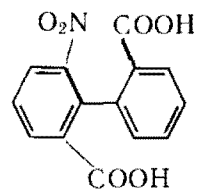
Примером авторацемизации твердого вещества является наблюдавшаяся П. Вальденом полная потеря оптической активности (+)-бром(фенил)уксусной кислоты при трехлетнем ее хранении; авторацемизации подвергаются и многие другие соединения с атомом галогена у хирального центра.

Гораздо чаще рацемизация протекает не самопроизвольно, а вызывается какими-либо физико-химическими воздействиями. Катализато-

рами рацемизации часто являются щелочные агенты. Отсюда следует важный практический вывод: при работе с оптически активными веществами надо по возможности избегать щелочных сред. Однако рацемизация может катализироваться и протонами; так, правовращающий 1,3,4-трифенилбутанон-2 (**100**) легко рацемизуется в присутствии концентрированной серной кислоты при комнатной температуре. Вещества подобной структуры с асимметрическим атомом рядом с карбонильной группой вообще относятся к числу легко рацемизующихся (особенно в щелочной среде).



(**100**)



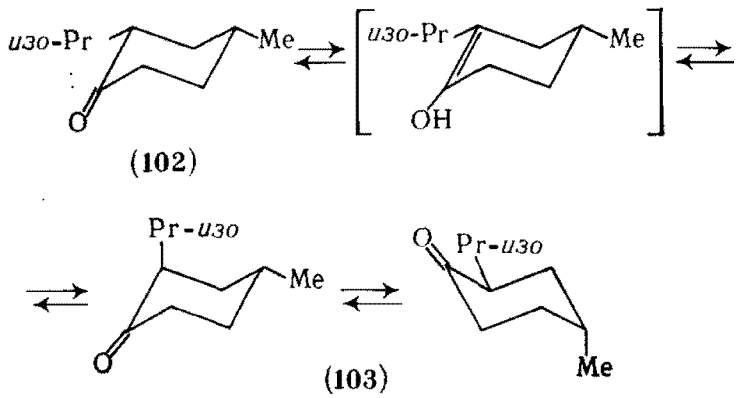
(**101**)

Катализаторами рацемизации α-галогензамещенных кислот и их эфиров являются ионы галогенов. По-видимому, многие процессы, считавшиеся ранее примерами авторацемизации, на самом деле идут под влиянием следов катализаторов. Так, было показано, что «авторацемизацию» эфира бромянтарной кислоты можно остановить, если прибавить к нему металлическое серебро, связывающее следы ионов брома. По-видимому, даже следы щелочи, образующейся при выщелачивании стекла, могут катализировать рацемизацию: так, раствор (+)-6-нитробифенилдикарбоновой-2,2′ кислоты (**101**) в циклогексаноне рацемизуется в стеклянном сосуде примерно в 60 раз быстрее, чем в кварцевом, где не может создаваться щелочная среда.

Существенное влияние на рацемизацию в процессе химических превращений оказывает природа реагента и растворителя. Например, водный раствор гидроксида калия омыляет этиловый эфир (—)-миндальной кислоты с сохранением оптической активности, а при омылении спиртовым раствором щелочи происходит полная рацемизация образующейся кислоты.

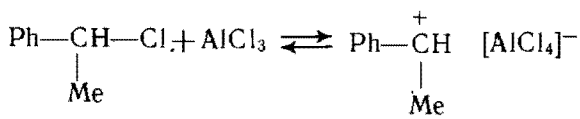
Степень оптической устойчивости веществ может быть весьма различной. Легко рацемизуются, например, молочная и миндальная кислоты, аланин, более трудно — пентиловый спирт, α-фенилэтиламин. Трудно рацемизуется диизобутилтартрат: он не теряет оптической активности при многодневном нагревании до 200 °С. Практически не рацемизуются углеводороды с третичным асимметрическим углеродным атомом, например *втор*-бутилбензол. Даже из приведенных выше примеров легко заметить, что химически мало активные вещества менее склонны к рацемизации.

Для объяснения процессов рацемизации предложен ряд гипотез. Одной из распространенных является выдвинутая Е. Бекманом в прошлом веке гипотеза об енолизационном механизме рацемизации. При енолизации ментона (**102**) исчезает находящийся по соседству с карбонильной группой асимметрический центр, а при обратном превращении енола в кетонную форму может образоваться не только исходная конфигурация, но и антиподная ей [изоментон (**103**)] (схема 24). Второй, удаленный от карбонильной группы асимметрический центр при этом не затрагивается.



(24)

В настоящее время считают, что енолизационный механизм рацемизации не имеет столь общего значения. Многие примеры рацемизации, которые ранее считали результатом енолизации, теперь трактуют по-иному. Так, при термической рацемизации происходит гомолитический разрыв связи асимметрического атома с одним из заместителей. Образовавшийся радикал при рекомбинации с равной вероятностью может принять одну из двух антиподных конфигураций, т. е. образуется рацемат. Термической рацемизации при перегонке подвергается, например, α-фенилэтилхлорид. Это же соединение под действием кислот Льюиса рацемизуется по иному механизму, с промежуточным образованием карбокатиона (схема 25).



(25)

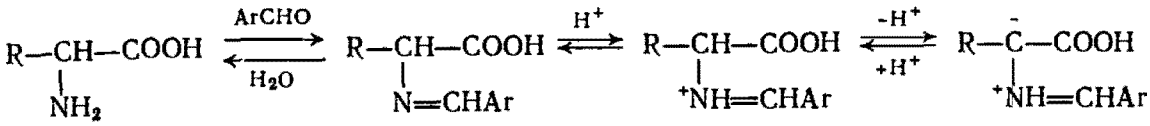
Важно помнить, что при практической работе с оптически активными веществами с рацемизацией можно встретиться во время протекания в мягких условиях реакций, казалось бы не затрагивающих асимметрический центр. Так, например, α-фенилэтиловый спирт, растворенный в жидком диоксиде серы, рацемизуется уже при комнатной температуре (по-видимому, через образование карбокатионов). Другой случай рацемизации в мягких условиях — потеря оптической активности α-фенилэтилхлорида при его хроматографировании на силикагеле. На другом адсорбенте (оксиде алюминия) рацемизация не наблюдалась.

Особенно тщательно изучается рацемизация аминокислот, представляющая определенный практический интерес. При крупномасштабном расщеплении рацемических аминокислот (чаще всего ферментативным методом), проводимом с целью получения природного *L*-энантиомера, второй антипод накапливается как бесполезный отход. Подвергая *D*-изомер рацемизации, можно затем снова вовлечь его в производство нужного *L*-изомера.

Рацемизация α-аминокислот происходит при нагревании с водой в присутствии сильного основания или сильной кислоты; при нагревании с водой до 150—250 °С под давлением; в присутствии пиридоксаля или альдегидов и ионов некоторых металлов. Все эти методы требуют жестких условий, экономически невыгодны из-за частичного разложения α-аминокислот.

Описан [75] метод рацемизации в сравнительно мягких условиях: нагреванием в течение 1 ч при 100 °С в 80—95 %-ной уксусной кислоте с добавкой 0,2 моль салицилового альдегида. Полагают, что механизм рацемизации включает образование биполярных частиц из промежу-

точно возникающих азометинов (схема 26). Такой же механизм лежит в основе рацемизующего действия сополимера стирола с дивинилбензолом, в который введены сульфогруппы и остатки салицилового альдегида [76].



(26)

Рацемизацию аминокислот вызывает также нитрозофенол в присутствии ионов меди. Рацемизация наблюдалась и при простом механическом воздействии — при размалывании в шаровой мельнице смеси оптически активного лейцина с тальком или другими неорганическими материалами [77]. Поистине удивительный пример макровоздействия на процессы на молекулярном уровне!

2.5. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

2.5.1. ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ

Расщепление рацематов — самый старый, известный с середины прошлого столетия метод получения оптически активных веществ. Однако есть и другой путь — асимметрический синтез (АС); так называют реакции, в ходе которых энантиомеры образуются в неравных количествах.

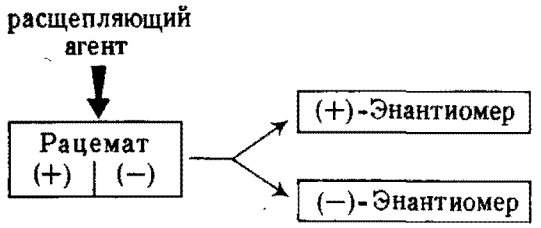
Возможность осуществления подобных превращений была показана еще в начале нашего столетия. Однако тогда это имело только принципиальное значение, и асимметрический синтез долго не привлекал к себе существенного внимания. В последние десятилетия картина разительно изменилась. Так, если за период с 1946 по 1950 г. число ссылок по расщеплению рацематов в предметном указателе «Chemical Abstracts» было равно 103, а по асимметрическому синтезу — 19, то в период с 1981 по 1985 г. оно составило соответственно 1300 и 1500.

Причина роста внимания к асимметрическому синтезу, во-первых, в том, что он стал реальным путем получения оптически активных веществ, а во-вторых, в возможности получения данных о механизмах органических реакций, в особенности о моделях переходных состояний. Многие асимметрические синтезы моделируют биохимические процессы и способствуют их более глубокому изучению. Наконец, только асимметрический синтез может дать ответ на нерешенный еще сегодня космогонический вопрос, каким путем появились на Земле первые оптически активные органические вещества? (Подробнее об этом в гл. 11.)

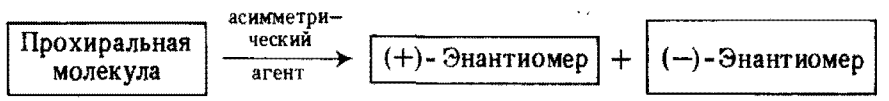
Число ежегодно описываемых примеров асимметрических синтезов разных типов, приводящих к самым разнообразным классам органических соединений, составляет много сотен (см., например, обзор [78]). В связи с этим в данном разделе мы будем давать ссылки лишь на принципиально важные или на новейшие работы.

Чтобы лучше уяснить различие между расщеплением рацематов (схема 27) и асимметрическим синтезом (схема 28), проведем их сравнение. При расщеплении рацемата на него действуют расщепляющим агентом и в конечном итоге получают каждый из энантиомеров в отдельности. Характерным признаком является то, что энантиомеры в исход-

ном рацемате уже существовали, задача заключалась в их разделении. В отличие от этого в асимметрическом синтезе прохиральная молекула (т. е. способная превратиться в хиральную) под действием асимметрического агента превращается в смесь энантиомеров, причем один из них образуется преимущественно.



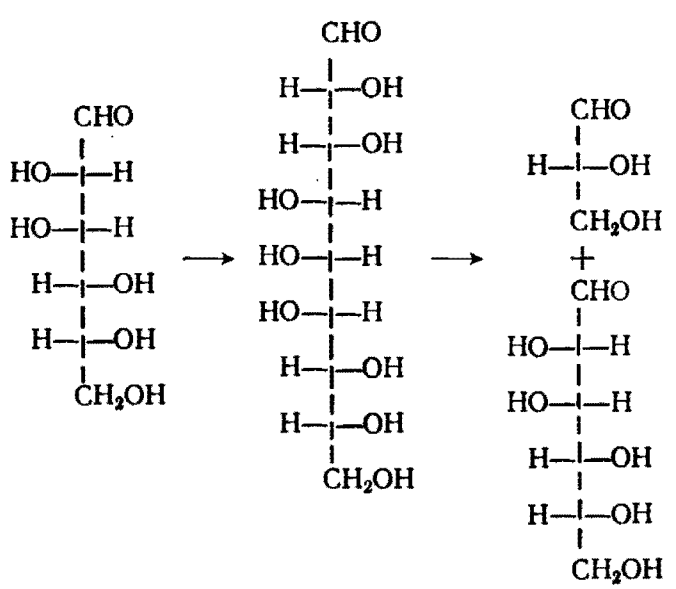
(27)



(28)

Эффективность как расщепления, так и асимметрического синтеза оценивается оптической чистотой продукта; эту величину в данном случае называют оптическим выходом.

В конце прошлого столетия Э. Фишер, подводя итоги своих работ по синтезам в ряду моносахаридов, писал [79]: «Поскольку синтез в лаборатории дает всегда рацемические продукты, говорят, что он протекает симметрично. В действительности это не имеет места у соединений с несколькими асимметрическими углеродными атомами... Я изучил этот вопрос при синтезе новых сахаров с помощью циангидринной реакции и нашел, что при имеющейся в молекуле асимметрии дальнейший синтез протекает асимметрически. Если представить себе, что от маннононозы, которая возникает из маннозы в результате подробного одностороннего трехкратного присоединения синильной кислоты, отщепить исходную гексозу, то второй продукт с тремя атомами углерода тоже будет оптически активным. Одна оптическая активная молекула родила другую». Описанный Э. Фишером гипотетический процесс показан на схеме (29).

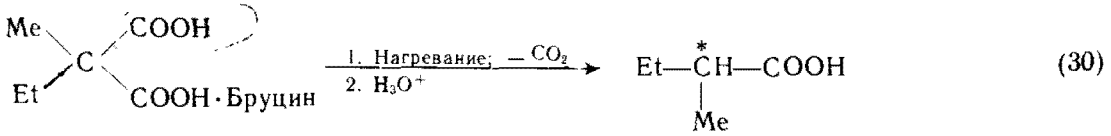


(29)

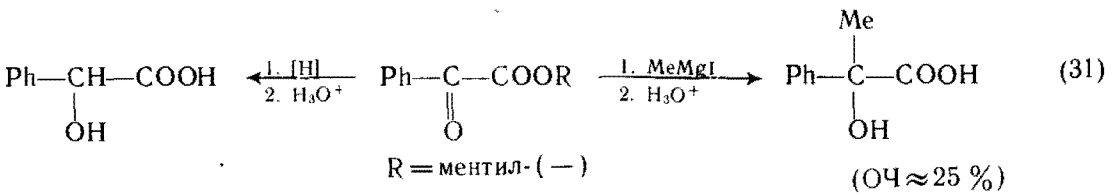
Рассматривавшаяся Э. Фишером схема была чисто умозрительной, поскольку никаких реальных путей для такого «отстригания» вновь возникшего оптически активного вещества от исходной маннозы он не предложил. Сам Фишер, а вслед за ним и другие авторы позднее попытались реализовать идею асимметрического синтеза на других моделях.

Первый положительный результат по асимметрическому синтезу получил в 1904 г. В. Марквальд, проведя декарбоксилирование моно-

бруциновой соли метилэтилмалоновой кислоты и получив при этом оптически активную метилэтилуксусную кислоту (схема 30). В том же году А. Маккензи осуществил асимметрические синтезы, в которых исходным веществом служил (—)-ментиловый эфир фенилглиоксиловой кислоты (схема 31). Стоит обратить внимание на то, что асимметрический синтез здесь основан на превращении карбонильной группы во вторичную или третичную спиртовую. Этот путь и на сегодняшний день остается одним из главных путей асимметрического синтеза.



(30)



(31)

В настоящее время используют следующую классификацию асимметрических синтезов (схема 32). Асимметрические синтезы разделяют на частичные и абсолютные независимо от оптической чистоты получаемого продукта. Абсолютный асимметрический синтез не требует участия вспомогательных оптически активных веществ (подробнее см. гл. 11, посвященную природным веществам). В известных примерах абсолютного асимметрического синтеза оптическая чистота получаемых продуктов была очень мала (несколько процентов или даже доли процента). Поэтому этот вид асимметрического синтеза на сегодняшний день имеет лишь теоретическое значение. Но его принципиальное значение огромно: ведь когда-то на Земле должна была впервые возникнуть оптическая активность органических веществ, а как она могла возникнуть без помощи уже существующих оптически активных веществ, может объяснить только абсолютный асимметрический синтез. Как это можно себе представить, мы узнаем в конце курса.

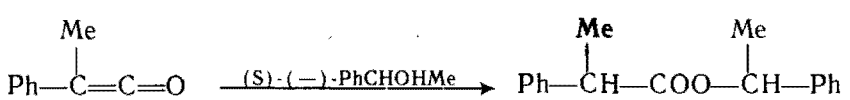
(32)

<table>
<tr><td colspan="8">Асимметрические синтезы</td></tr>
<tr><td colspan="4">Частичные АС</td><td colspan="4">Абсолютные АС</td></tr>
<tr><td colspan="4">Участие вспомогательного оптически активного вещества</td><td colspan="4">Участие физического асимметризующего агента</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Вспомогательная оптически активная группа в превращаемом субстрате</td><td rowspan="2">Вспомогательная оптически активная группа в реагенте</td><td rowspan="2">Вспомогательный оптически активный растворитель</td><td colspan="3">Катализ</td><td rowspan="2">Фотохимические синтезы с участием циркулярно-поляризованного света</td><td rowspan="2">Синтезы при участии других физических асимметризующих факторов</td></tr>
<tr><td>Гомогенный</td><td>Гетерогенный</td><td>На оптически активном кварце</td></tr>
<tr><td colspan="2">Диастереоселективные АС</td><td colspan="6">Энантиоселективные АС</td></tr>
</table>

Частичный асимметрический синтез отличается от абсолютного тем, что в нем всегда используются вспомогательные оптически активные вещества. Как и почти во всех методах расщепления, нужны готовые (заранее полученные или выделенные из природных продуктов) оптически активные вещества, для того чтобы с их помощью произвести на свет новые.

Частичный асимметрический синтез в свою очередь распадается на несколько разновидностей. Диастереоселективный асимметрический синтез наблюдается тогда, когда в результате реакции возникают диастереомеры, которые, как известно, различаются физическими свойствами. К числу таких свойств, в частности, относится запас энергии, а значит, и положение термодинамического равновесия в паре диастереомеров (термодинамически контролируемый АС); энергии переходных состояний, ведущих к диастереомерам, а следовательно, скорости реакций их образования (кинетически контролируемый АС). Пример диастереоселективного асимметрического синтеза, при котором вспомогательная оптически активная группа находится в субстрате,— рассмотренные выше синтезы А. Маккензи.

Вспомогательная оптически активная группа может находиться и в реагенте. Если при этом в ходе реакции также возникают диастереомеры — это еще один вариант диастереоселективного асимметрического синтеза. Примером синтезов такого типа может послужить присоединение оптически активных спиртов к кетенам (схема 33). После гидролиза возникающего сложного эфира регенерируется использованный хиральный агент и образуется гидратроповая кислота с ОЧ 82 %.



(33)

Присутствие вспомогательной хиральности в реагенте может приводить и к асимметрическому синтезу энантиоселективного типа, когда в ходе реакции непосредственно образуются неравные количества энантиомеров. Такие реакции проходят через диастереомерные переходные состояния: разная легкость их достижения (разные энергетические барьеры на пути к энантиомерам) приводит к различной скорости образования оптических антиподов. К асимметрическим синтезам такого типа относится, в частности, восстановление хиральными гидридами.

Энантиоселективный асимметрический синтез может проходить также под влиянием оптически активного растворителя или катализатора. Катализ может быть гомогенным и гетерогенным. Если же он осуществляется не за счет присутствия вспомогательных оптически активных органических веществ, а с участием оптически активного кварца, то мы вступаем уже в область абсолютного асимметрического синтеза. Другой вариант этого типа синтеза — фотохимические реакции под действием циркулярно-поляризованного света.

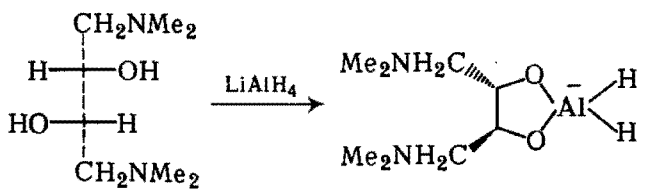
В рамках данной книги невозможно детально изложить фактический материал, накопленный в области асимметрического синтеза. Поэтому мы ограничимся наиболее важными и характерными примерами.

2.5.2. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Как уже отмечалось, один из наиболее распространенных путей асимметрического синтеза — образование хирального центра из карбонильной группы. Чаще всего для этого используют гидридное восстановление,

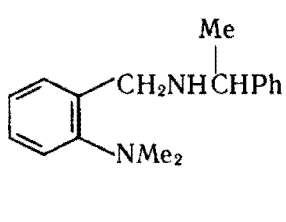
причем применяют не сами гидриды (алюмогидрид лития или боргидрид натрия), а их комплексы с оптически активными веществами; такие комплексы можно назвать хиральными гидридами.

Исходным веществом для построения хирального гидрида может служить, например, (+)-винная кислота. С ней проводят целую серию реакций, получая в конечном итоге оптически активный 1,4-бис(диметиламино)бутандиол-2,3 (ДДБ) (см. схему 5). Этот спирт дает с гидридом комплекс, в котором два гидридных водорода «гасятся» за счет реакции с ОН-группами, а два остаются и могут использоваться в реакциях восстановления (схема 34). Этот пример иллюстрирует общий принцип образования хиральных гидридов: часть гидридных водородов «гасится» за счет подвижных Н-атомов гидроксильных или аминогрупп (первичных или вторичных) с образованием хирального комплекса, сохранившего часть гидридных водородов.

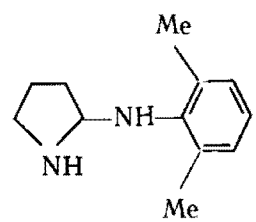


(34)

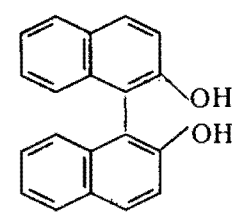
Хиральные гидриды получают при участии разных оптически активных веществ, содержащих не менее двух функциональных групп, способных создать конформационно жесткий комплекс; последнее важно для получения высокого оптического выхода. Для получения хиральных гидридов применяют, например, лиганды (**104**) — (**109**).



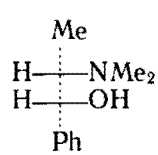
(**104**)



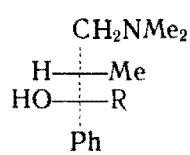
(**105**)



(**106**)

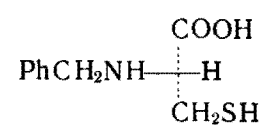


(**107**)



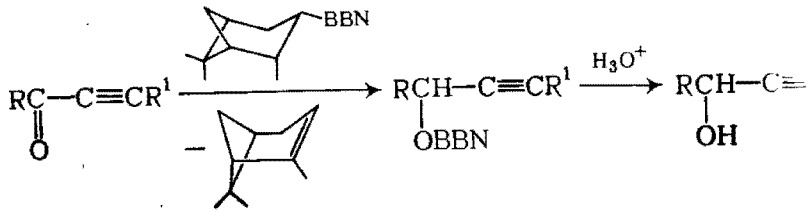
(**108**)

R = CH_2Ph
(«дарвон»)

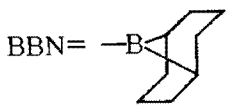


(**109**)

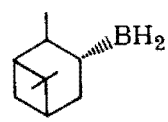
Помимо хиральных гидридов можно использовать и другие восстановители. Хорошие результаты получены с *B*-пинанил-3-9-борабицикло-[3.3.1]нонаном (обычно называемым пинанил-BBN). С помощью этого реагента высокие оптические выходы (80—100 %) получены при асимметрическом восстановлении этинилкетонов (схема 35), а также эфиров α-оксокислот [80]. Пинанил-BBN фирма «Aldrich Chemical Corporation» выпустила в продажу под названием «Alpine-Borane».



(35)

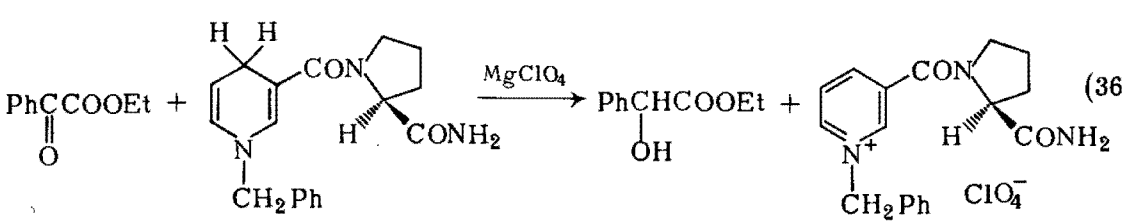


В качестве восстановителя можно использовать и моно(пинанил-3) боран* (**110**), однако достигнутые пока оптические выходы невысоки [81]. Значительно лучшие результаты дает этот реагент в реакции асимметрического гидроборирования алкенов (см. разд. 2.5.3).



(**110**)

Вспомним (см. разд. 1.8), что одним из способов обнаружения энантиотопии являются ферментативные реакции; в связи с этим, в частности, говорилось о восстановлении уксусного альдегида под действием NADH. Активным центром в этих ферментах является дигидроникотиновый фрагмент. К таким реакциям близки асимметрические синтезы, также осуществляемые с помощью дигидропиридиновых соединений; от ферментативных процессов они отличаются тем, что роль хирального вспомогательного фрагмента здесь играет не белок, а остаток амида оптически активной аминокислоты — пролина. Небезразлично, как субстрат расположится в хиральном реакционном комплексе: разница энергий диастереомерных переходных состояний оказывается достаточно большой для того, чтобы обеспечить высокую оптическую чистоту (схема 36). Оптическая чистота продукта реакции составляет около 80 %. Она повышается с увеличением концентрации исходного вещества, а также с ростом степени превращения [82].

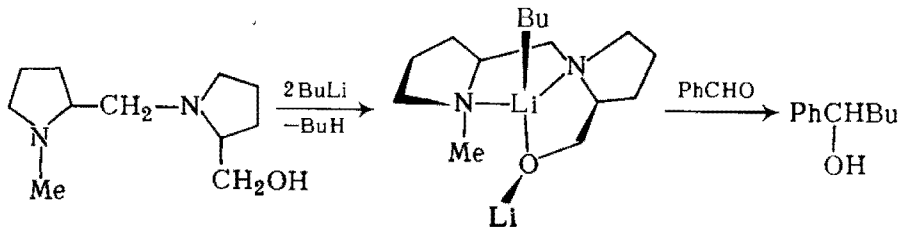


(36)

Неоднократно использовали и другой путь превращения карбонильной группы в хиральный центр — реакции с металлорганическими соединениями. Вот один из примеров. В качестве хирального вспомогательного агента здесь взято соединение, также полученное из пролина (схема 37). При взаимодействии этого вещества с 2 моль литийорганического соединения 1 моль BuLi расходуется на реакцию с гидроксильной группой с выделением BuH, а 1 моль образует конформационно-жесткий комплекс: литий координирован с двумя атомами азота и с атомом кислорода. Этот металлорганический реагент со строго фикси-

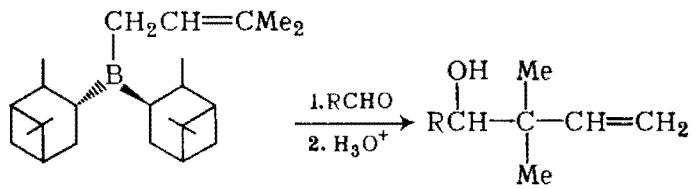
* Для радикала пинанила-3 в литературе часто встречается название «изопинокамфеил», происходящее от тривиального названия соответствующего спирта.

рованной конфигурацией и конформацией способен реагировать с карбонильными соединениями, превращая кетонную группу в третичную спиртовую, альдегидную — во вторичную спиртовую.



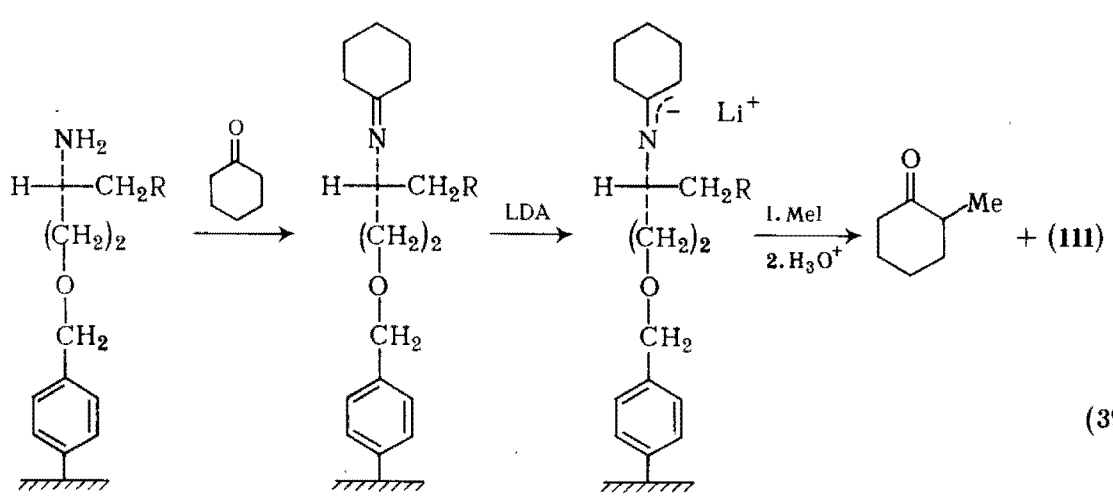
(37)

Оптически активные спирты синтезируют из карбонильных соединений и при действии других металлорганических реагентов — соединений магния, алюминия, бора. Так, например, альдегиды при взаимодействии с (3,3-диметилаллил)ди(пинанил-3)бораном и последующем гидролизе превращаются в спирты с ОЧ до 96 % [83] (схема 38).



(38)

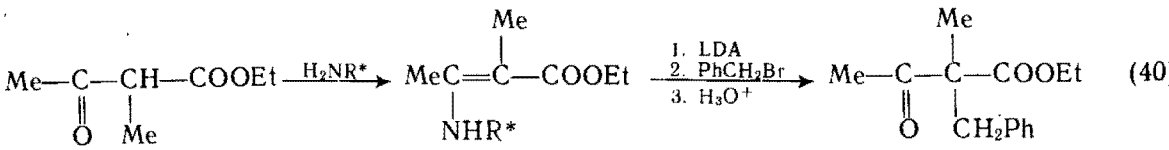
Значительный интерес представляют также асимметрические синтезы, в которых участвуют не сами карбонильные соединения, а их азотистые производные. Рассмотрим в качестве примера синтез, основанный на алкилировании циклогексанона, который предварительно в результате реакции с закрепленным на полимере хиральным гидроксиамином (**111**) превращен в азометиновое производное (**112**) (схема 39). Азометин затем металлируют действием диалкиламида лития R_2NLi (эти реагенты в зарубежной литературе обычно сокращенно называют LDA — lithium dialkylamide). Диалкиламид лития (очень сильное основание, не имеющее нуклеофильных свойств) отщепляет протон из α-положения, превращая исходное вещество в карбанион (**113**). На следующей стадии реакции на карбанион действуют галогенпроизводным, в результате происходит алкилирование и после гидролиза выделяется 2-метилциклогексанон с оптической чистотой до 94 % [84]. Хиральный полимерный агент (**111**) регенерируется и может быть снова введен в реакцию.



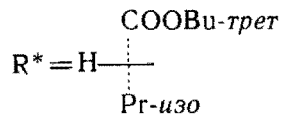
(39)

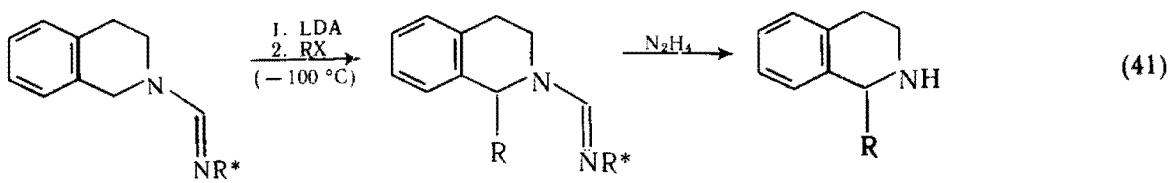
(**111**) (**112**) (**113**)

Высокий оптический выход (92 %) наблюдали при алкилировании хиральных азометинов, полученных из β-оксокислот и *трет*-бутилового эфира (*S*)-валина (R^*NH_2) [85] (схема 40). Почти 100 %-ной оптической чистоты достигали при алкилировании формамидинов — производных тетрагидроизохинолина (схема 41) [86]. Алкилировать в α-положение можно и амиды [87]. В качестве хирального вспомогательного вещества использовали остаток 2,5-алкоксиметилпирролидина (схема 42; оптический выход около 95 %).

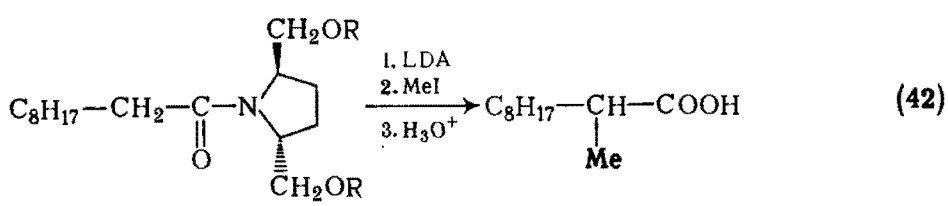


(40)



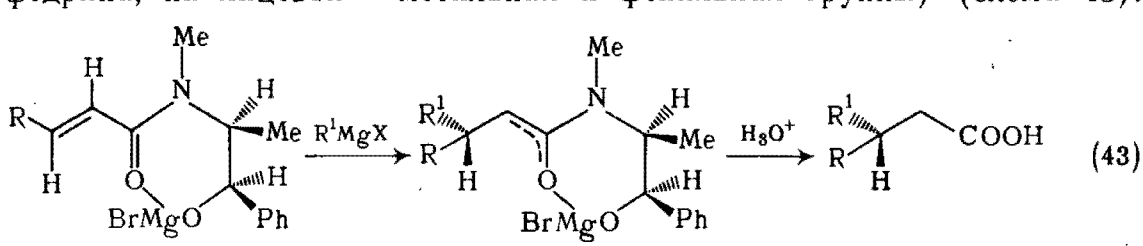


(41)



(42)

Успешно используются в асимметрических синтезах реакции присоединения к α,β-непредельным соединениям. Например, синтез β-алкилзамещенных карбоновых кислот (ОЧ до 99 %) осуществлен действием магнийорганических соединений на амиды, полученные из эфедрина и α,β-непредельных кислот. Высокую стереоселективность связывают с промежуточным образованием конформационно-жесткого магниевого комплекса (**114**), к которому радикал R^1 (из второй молекулы R^1MgX) подходит с тыльной стороны, где меньше пространственных препятствий (на тыльной стороне расположены H-атомы асимметрических центров эфедрина, на лицевой — метильная и фенильная группы) (схема 43).

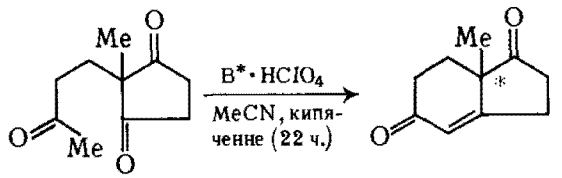


(114)

(43)

Высокой оптической чистоты удается достигнуть в реакциях альдольно-кротоновой конденсации. Так, в результате внутримолекулярной кротоновой конденсации из моноциклического исходного продукта, который представляет собой рацемат, образуется оптически активное бициклическое соединение (схема 44). Результат очень сильно зависит от

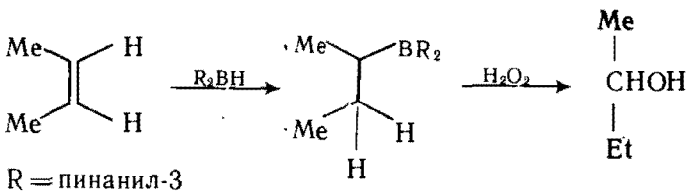
природы использованного вспомогательного оптически активного основания B*: если это *L*-пролин — оптическая чистота более 90 %, если (—)-α-фенилэтиламин — только 40 %. Эта реакция особенно интересна в связи с тем, что приводит к образованию «заготовки» для построения стероидного скелета.



(44)

2.5.3. ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО ДВОЙНЫМ C=C-СВЯЗЯМ

С начала 60-х годов нашего столетия известны асимметрические синтезы, основанные на гидроборировании алкенов с помощью хиральных боранов. В качестве хирального реагента чаще всего использовали ди(пинанил-3)боран, субстратами служили *цис*-алкены; при последующем действии пероксида водорода получали спирты почти 100 %-ной оптической чистоты (схема 45).



(45)

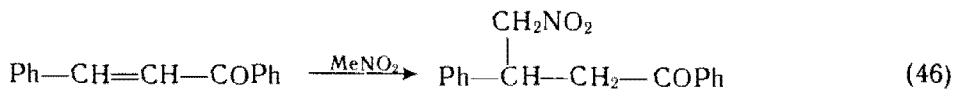
Это были, пожалуй, первые примеры асимметрических синтезов с образованием продуктов высокой оптической чистоты. Однако в случае пространственно-затрудненных *цис*-алкенов, а также *транс*-алкенов оптические выходы с этим реагентом невелики. Здесь оказался пригодным менее объемистый реагент — моно(пинанил-3)боран (**110**). В настоящее время с помощью этих двух реагентов можно успешно осуществлять асимметрические синтезы самых разнообразных спиртов, исходя из алкенов различного строения и конфигурации (табл. 2.1). Детально разработаны методы получения этих реагентов из пинена и комплекса $Me_2S \cdot BH_3$ [88].

В виде асимметрического синтеза неоднократно проводилась реакция Михаэля — присоединение реагентов с подвижным атомом водорода к веществам с активированной двойной связью. Реакции этого типа проходят обычно в мягких условиях, что благоприятно для осуществле-

ТАБЛИЦА 2.1. Гидроборирование алкенов ди- и моно-(пинанил-3)боранами

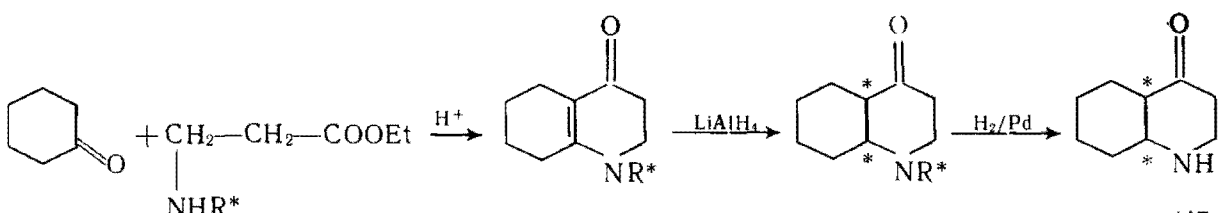
Исходные алкены	Оптические выходы (в %) продуктов гидроборирования	
	с R_2BH	с RBH_2
2-Метилалкены-1	5—30	1,5
цис-Алкены	76—98	20—24
транс-Алкены	13	70—92
Пространственно-затрудненные алкены (*цис*- и *транс*-)	14—22	52—100

ния асимметрического синтеза. Вспомогательная хиральность может быть представлена хиральным катализатором или растворителем, может входить в состав одного из реагентов. Примером асимметрического синтеза по Михаэлю в присутствии хирального катализатора может служить присоединение нитрометана к халкону в присутствии хинидина; реакция проводится при высоком давлении и дает продукт с оптической чистотой 51 % (схема 46).



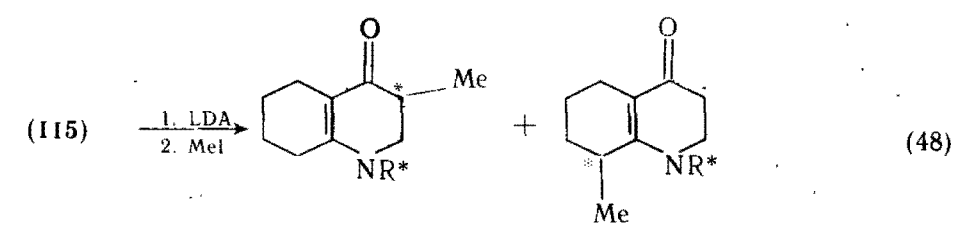
(46)

Еще один пример асимметрического синтеза путем присоединения по двойной связи — синтез декагидрохинолона-4 (**116**) (схема 47). Асимметрический синтез идет здесь на стадии гидрирования, причем из четырех возможных пространственных изомеров (за счет двух новых асимметрических центров) предпочтительно возникает один. С промежуточным продуктом этого синтеза — октагидрохинолоном (**115**) можно провести и иную реакцию — подействовать диалкиламидом лития, а затем алкилирующим агентом (схема 48).



(47)

R* = CHMe—Ph (**115**)

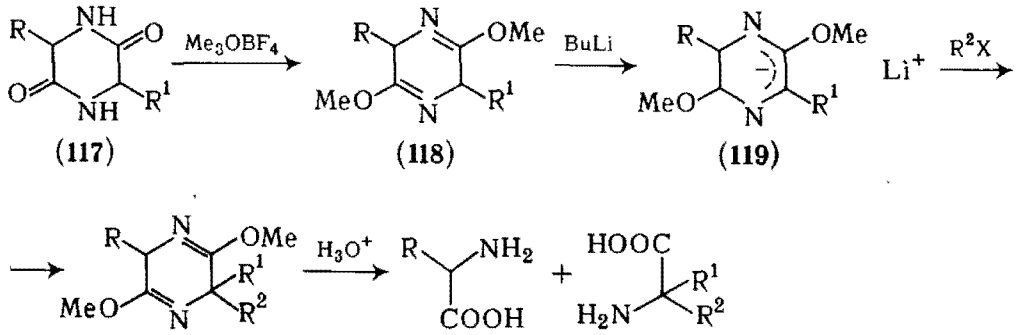


(48)

Металлирование и последующее алкилирование проходят не только в положение 3 (соседнее с карбонильной группой), но и в положение 8 (перенос реакционного центра в результате винилогии). Оптический выход здесь невысок (подробнее см. разд. 9.2).

2.5.4. СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ

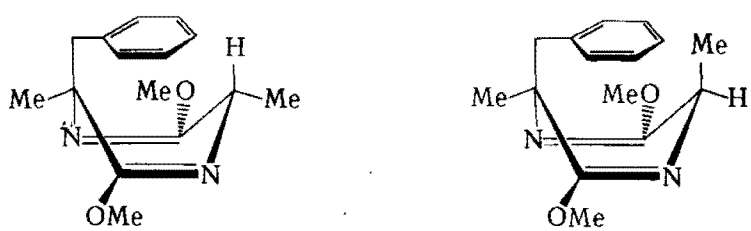
Один из важнейших классов оптически активных веществ — аминокислоты. Не удивительно, что предложено немало разных вариантов их асимметрического синтеза. Один из наиболее эффективных путей [89] основан на алкилировании диоксопиперазинов (схема 49). Исходные диоксопиперазины (**117**) действием тетрафторбората триметилоксония превращают в эфиры (**118**), которые при металлировании дают карбанионы (**119**), а последние в результате алкилирования и гидролиза образуют аминокислоты, входящие в состав диоксопиперазина; одна из них содержит в α-положении дополнительный заместитель (R^2).



(117) (118) (119)

(49)

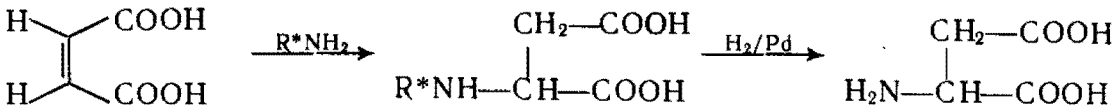
Если одна из аминокислот, входящих в исходный диоксопиперазин, оптически активна, то в ходе синтеза индуцируется оптическая активность и во второй образующейся аминокислоте. Так, если в качестве исходного вещества взять диоксопиперазин, полученный из *L*-валина и глицина (R=*изо*-Pr; R^1=H), то остаток глицина можно превратить в разнообразные α-аминокислоты RCHNH$_2$COOH [R=PhCH$_2$, PhCH=CH, Me (CH$_2$)$_5$ и др.] с оптической чистотой до 95 %. Из диоксопиперазина, образованного двумя молекулами *L*-аланина, можно получить аминокислоты с третичным атомом углерода. Оптический выход особенно высок, если алкилирование проводят галогенидами бензильного типа. Из данных ПМР следует, что гетероциклическое кольцо имеет форму ванны, бензильный остаток располагается над ним, причем диастереомер (**120**) более выгоден, чем (**121**), в котором фенильная группа встречает препятствия со стороны Me-группы аланина; это и определяет преимущественную конфигурацию третичного асимметрического атома. Оптическая чистота 90—95 %.



(120) (121)

В 60-х годах А. П. Терентьевым был осуществлен асимметрический синтез аспарагиновой кислоты (схема 50). В этом синтезе прохиральным фрагментом служит двойная связь, после присоединения (—)-α-фенилэтиламина возникает пара диастереомеров, т. е. рассматриваемое превращение является примером диастереоселективного асимметрического синтеза. В ходе этой работы сначала не удавалось добиться стабильных оптических выходов: если выпавший осадок непосредственно подвергали гидрогенолизу, получали продукт невысокой оптической чистоты (разной в параллельных опытах), если же его предварительно очищали перекристаллизацией, оптический выход был высоким. Причина в том, что после присоединения (—)-α-фенилэтиламина из реакционной смеси выпадает смесь диастереомеров, состав которой зависит от температуры, объема использованного растворителя, тщательности отсасывания маточного раствора. Дополнительная кристаллизация позволяет получить в чистом виде менее растворимый диастереомер, который при гидрогенолизе дает аспарагиновую кислоту высокой оптической чистоты. Однако это не результат высокой стереоселективности в ходе самого асимметрического синтеза: происходит просто разделение

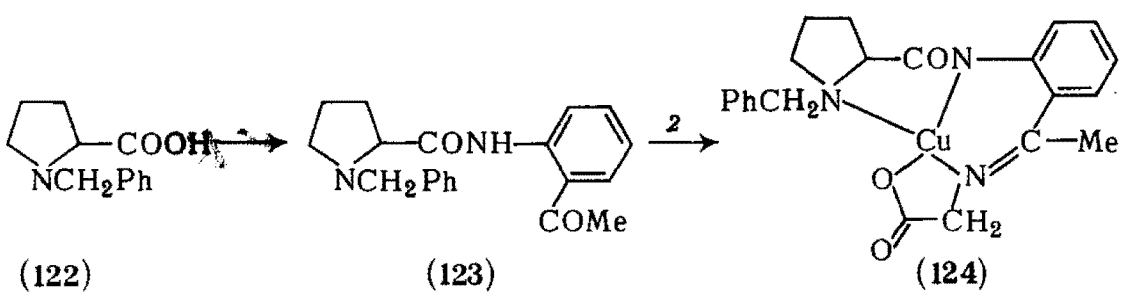
диастереомеров кристаллизацией, как и при расщеплении рацематов. Истинный же оптический выход определяется соотношением диастереомеров; в рассматриваемом примере оно составляло 1 : 3, что отвечает оптическому выходу 50 %.



(50)

Мы подробно рассмотрели этот пример, так как со вторичными процессами разделения диастереомеров приходится считаться во всех диастереоселективных асимметрических синтезах и оценку эффективности в этих случаях нужно проводить по составу реакционной смеси; наиболее подходящими методами для этого оказываются ГЖХ и спектроскопия ЯМР.

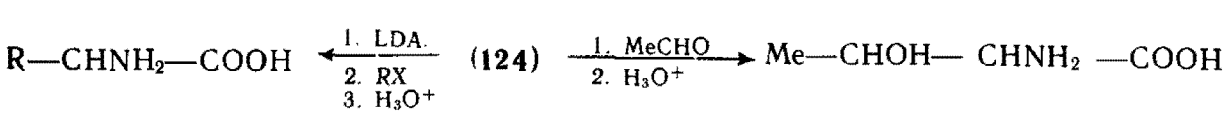
Очень эффективный путь асимметрического синтеза аминокислот разработал Ю. Н. Белоконь [90] (схемы 51, 52). Вспомогательным оптически активным веществом здесь служит *N*-бензилпролин (**122**), который превращают в амид (**123**) реакцией с о-аминоацетофеноном, а затем получают медный комплекс (**124**) при участии простейшей (ахиральной) аминокислоты — глицина. Метиленовая группа глицинового остатка в комплексе (**124**) способна играть роль метиленовой компоненты в альдольной конденсации: при реакции с ацетальдегидом (см. схему 52) возникает смесь треонина и аллотреонина с оптической чистотой 97—100 %. Можно проводить и реакции алкилирования по этой CH_2-группе, что дает разнообразные аминокислоты высокой оптической чистоты.



(51)

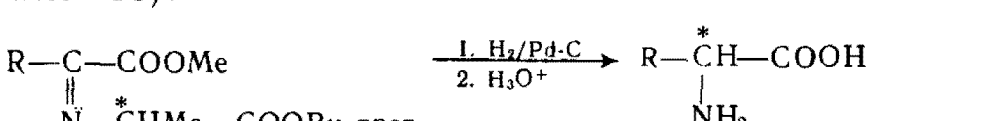
(122) (123) (124)

1 – $MeCOC_6H_4NH_2$-*o*; *2* – H_2NCH_2COOH, Cu^{II}



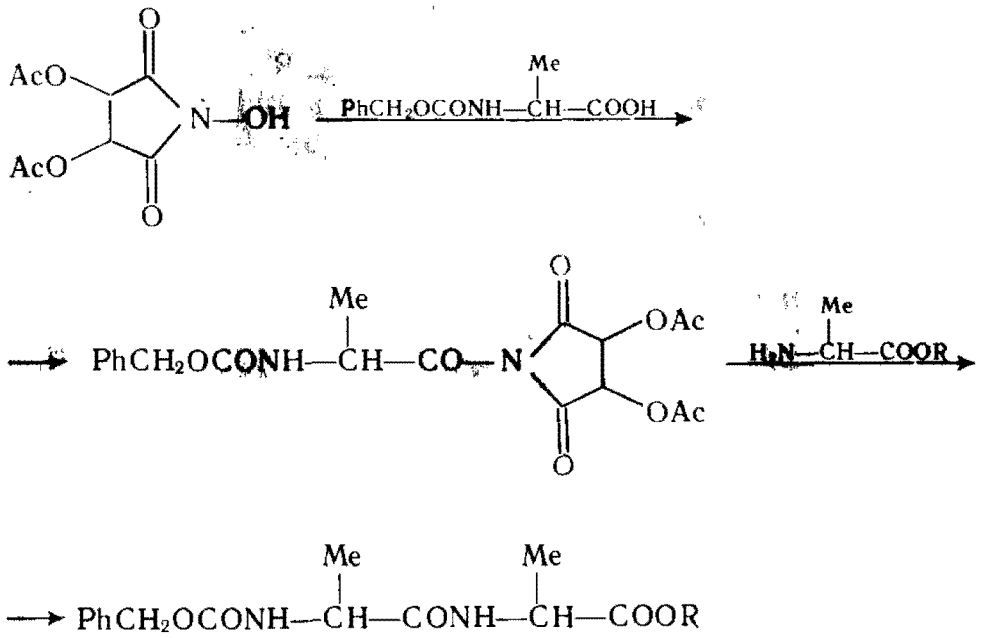
(52)

При гидрировании азометинов, полученных из α-оксокислот и эфиров α-аминокислот, получают α-аминокислоты с оптической чистотой до 80 % (повышению ОЧ способствует использование *трет*-бутиловых эфиров) [91] (схема 53).



(53)

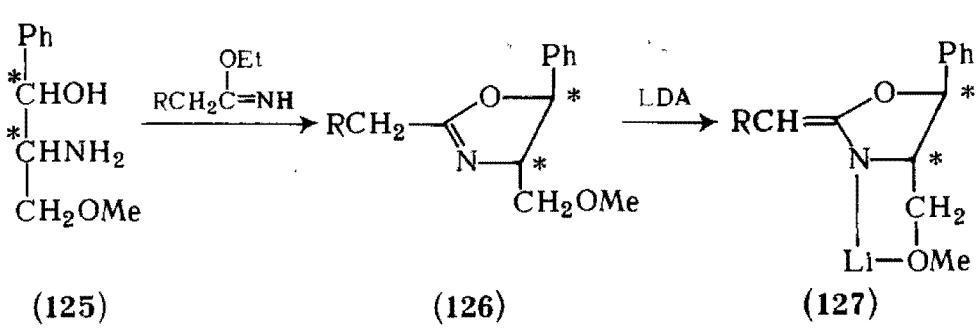
Для синтеза оптически активных дипептидов из рацемических аминокислот очень эффективными оказались гидроксамовые производные, полученные из (+)-винной кислоты. В приведенном на схеме (54) примере образуется дипептид *L*-конфигурации с оптической чистотой ОЧ 100 %.



(54)

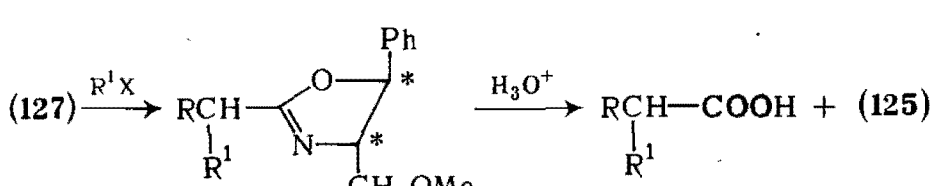
2.5.5. СИНТЕЗЫ С УЧАСТИЕМ ХИРАЛЬНЫХ ОКСАЗОЛИНОВ

Особое место среди вспомогательных реагентов для асимметрических синтезов занимают хиральные оксазолины, введение которых в практику связано с именем А. Мейерса (см. обзор [92]). Эти соединения А. Мейерс получил на основе оптически активного 2-амино-3-метокси-1-фенилпропанола (**125**). При конденсации его с иминоэфирами образуется хиральный оксазолин (**126**), который при последующем действии диэтиламида лития образует *N*-литиевое производное (**127**) (схема 55). При действии на соединение (**127**) различных электрофильных агентов эти реагенты вступают (в результате реакции с переносом реакционного центра) в α-положение боковой цепи. При последующем гидролизе атом углерода оксазолинового цикла превращается в карбоксильную группу, причем одновременно регенерируется исходное оптически активное вещество (схема 56).



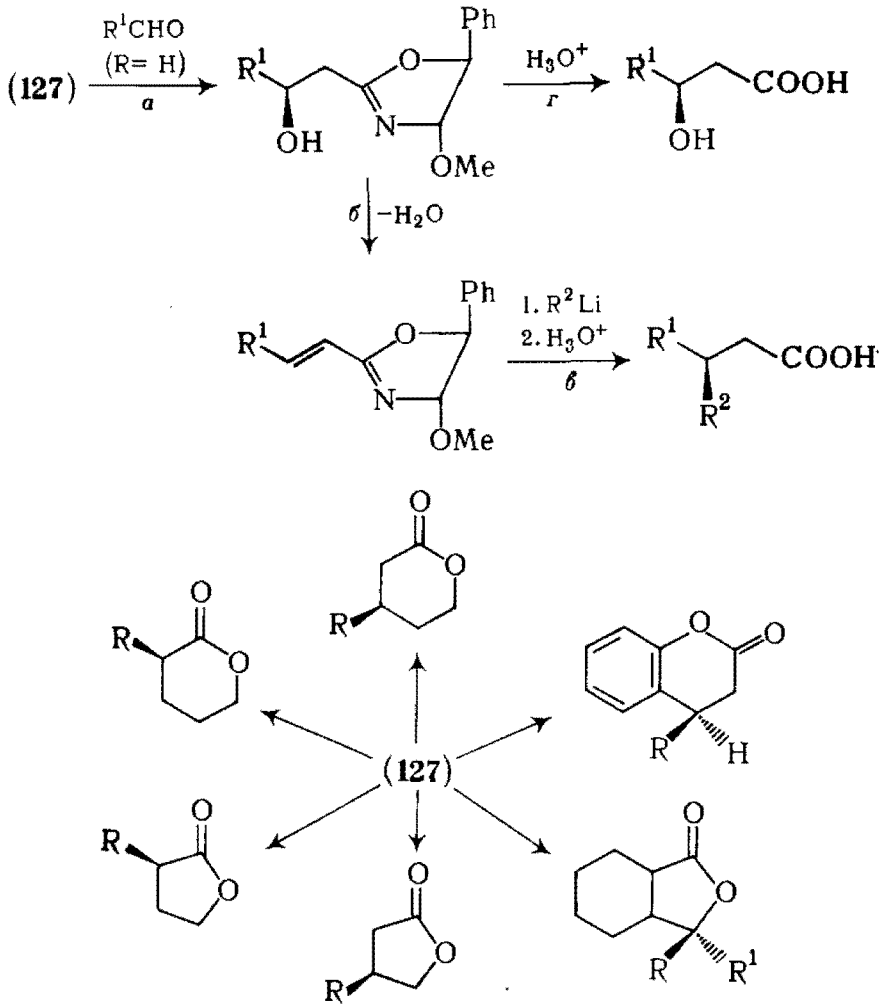
(**125**) (**126**) (**127**)

(55)



(56)

На основе соединения (**127**) осуществлены синтезы карбоновых кислот (схема 57) с асимметрическим атомом углерода в β-положении (реакции *а* — *в*), β-гидроксикислот (реакции *а*, *г*), а также оптически активных соединений других типов (схема 58).

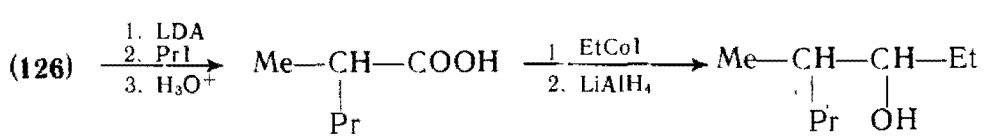


(57)

(58)

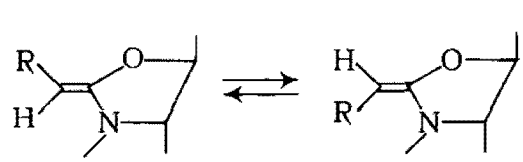
Вместо амидов лития могут использоваться и борорганические соединения; так получают β-гидроксикислоты с ОЧ до 85 % [93]:

Оптически активная 2-метилвалериановая кислота, полученная через хиральный оксазолин (**126**; R=H), далее была использована для синтеза 4-метилгептанола-3, обладающего свойствами феромона (схема 59; образуется смесь *трео*- и *эритро*-изомеров).



(59)

На стадии превращения алкилоксазолинов (**126**) в *N*-литиевые производные (**127**) возможно образование (*Z*)- и (*E*)-изомеров (**128**) и (**129**). При температуре ниже —40 °С оба π-диастереомера устойчивы, не превращаются друг в друга. На следующей стадии, при алкилировании, подход реагента может осуществляться с *re*- или *si*-стороны двойной связи, преимущественно с пространственно менее затрудненной. На основе известного соотношения (*Z*)- и (*E*)-изомеров с учетом стереоселективности подхода удается успешно предсказывать результаты асимметрических синтезов с хиральными оксазолинами.

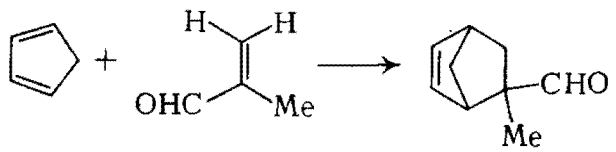


(**128**) (*Z*) (**129**) (*E*)

2.5.6. ДИЕНОВЫЙ СИНТЕЗ

Для осуществления асимметрических диеновых синтезов в принципе существуют по крайней мере три пути: проведение реакции в присутствии хиральных катализаторов, введение вспомогательного оптически активного вещества в диен, введение этого вещества в диенофил.

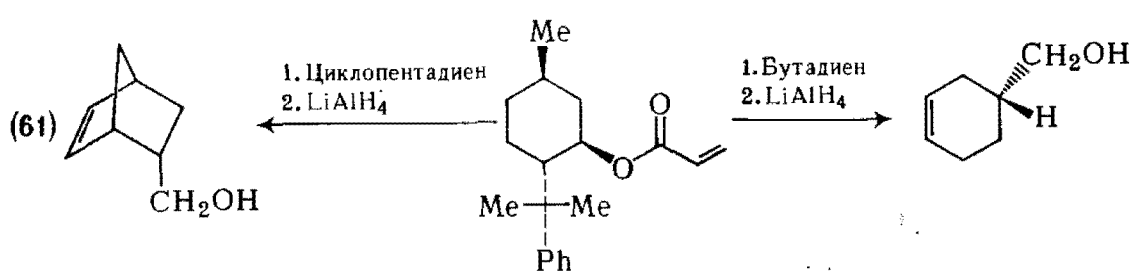
Примером реализации первого пути могут служить диеновые синтезы, катализируемые хиральными алкоксиалюминийдихлоридами. Наилучший результат (ОЧ 72 %) был получен при реакции между циклопентадиеном и α-метилакриловым альдегидом в присутствии ментилоксиалюминийдихлорида (схема 60).



(60)

Второй путь реализован в диеновых синтезах с участием хиральных диенов (см. схемы 76 и 77).

Примером третьего варианта может служить использование в качестве диенофилов эфиров акриловой кислоты с ментолом и его аналогами [формула (**130**)] (схемы 61, 62). Оптический выход особенно высок (около 90 %), когда хиральная часть диенофила (**130**) представляет собой остаток 8-фенилментола (R = Ph). Полученный таким путем (+)-гидроксиметилциклогексен-3 (**131**) был далее превращен в противораковое средство — (*R*)-(—)-саркомицин.



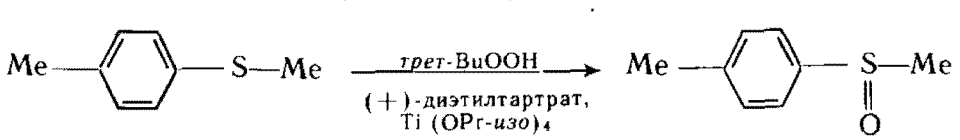
(62)

(**130**) (**131**)

С высокими оптическими выходами идут диеновые синтезы, в которых в качестве диенофилов участвуют эфиры, полученные взаимодействием карбоксильной группы α,β-непредельных кислот и ОН-группы молочной кислоты [94], или амиды α,β-непредельных кислот с борниловым остатком у атома азота [95].

Рассмотренные выше асимметрические синтезы — лишь единичные примеры многочисленных и разнообразных реакций, которые осуществляют в таких условиях.

Большую и перспективную область составляют также асимметрические синтезы сульфоксидов (схема 63) [96].

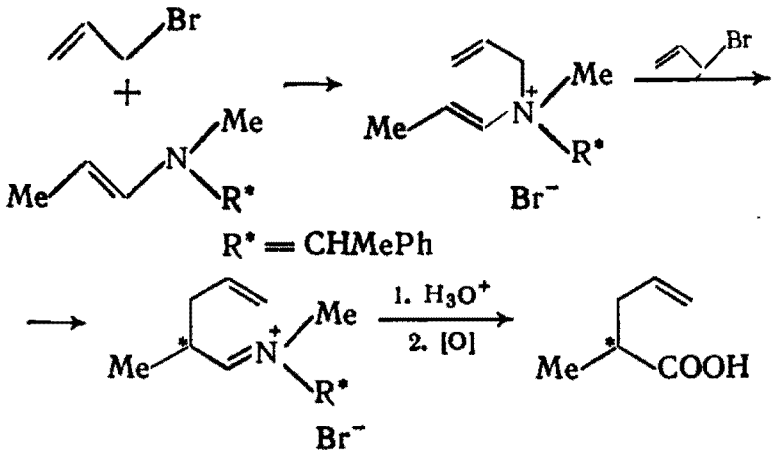


(63)

(ОЧ 88 %)

В результате реакций перегруппировок также можно получать оптически активные вещества. Так, «азакляйзеновская» перегруппировка с регенерацией хирального компонента — *N*-метил-α-фенилэтиламина —

наблюдается при нагревании *N*-пропен-1-ильного производного упомянутого амина в присутствии аллилбромида (схема 64).

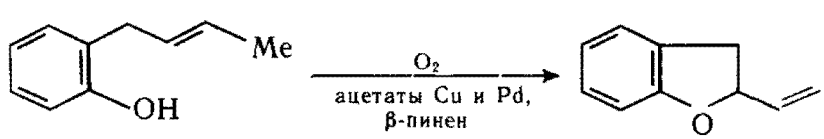


(64)

2.5.7. СИНТЕЗЫ В ХИРАЛЬНЫХ СРЕДАХ

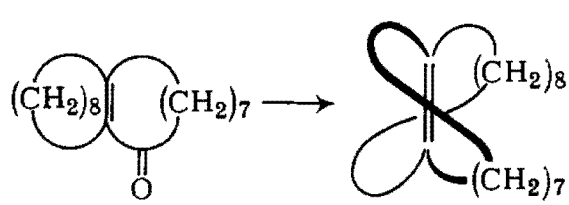
При реакциях ахиральных реагентов в хиральной среде наблюдаются асимметрические синтезы энантиоселективного типа.

Реакции в хиральных растворителях. Попытки осуществления асимметрических синтезов под действием хиральных растворителей предпринимались неоднократно, публикуемые сообщения часто опровергались; во всяком случае, обычно получали вещества с ничтожным вращением (обзор этих работ см. в книге [97]). Так, например, при действии магнийорганических соединений на кетоны в присутствии эфиров винной кислоты оптическая чистота получаемых продуктов не превышала 2,5 %; при циклизации 2-аллилфенолов в β-пинене она составляла около 12 % (схема 65). При высоких давлениях, обеспечивающих более тесное взаимодействие субстрата с сольватирующим хиральным растворителем, оптическая чистота несколько повышается.



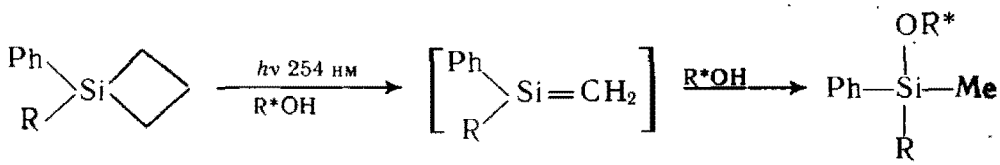
(65)

Описано получение оптически активного бициклического соединения с молекулярной асимметрией типа *транс*-циклооктена при фотохимической изомеризации в (+)-диэтилтартрате (схема 66).



(66)

При фотохимической реакции кремнийорганических соединений в присутствии хирального спирта наблюдали преобладание одного из диастереомеров (схема 67). При R = *трет*-бутил и R*OH = изоборнеол оптический выход по образующемуся кремниевому центру составил около 60 %. Однако это на самом деле не результат фотохимического АС, а обычный процесс стереоселективности в образовании диастереомеров вследствие разного запаса энергии в них.

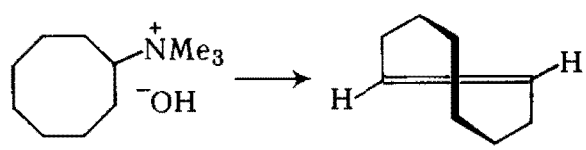


(67)

Изучено фотохимическое образование пинаконов из алкиларилкетонов в среде хирального растворителя (ДДБ); оптический выход до 23 %. При использовании вместо фотохимического восстановления электрохимического оптическая чистота составила около 7 %.

Реакции в жидких кристаллах. Естественной была надежда добиться бóльших успехов при проведении асимметрического синтеза в холестерических (хиральных) жидких кристаллах, обладающих высокой степенью упорядоченности. Однако фактические результаты экспериментов оказались пока неопределенными. Ряд публикаций 70-х годов об успешных синтезах в холестерических средах поставлен под сомнение работой [98], в которой описаны также отрицательные результаты при попытках осуществить ряд новых фотохимических асимметрических синтезов в холестерической среде.

Однако в 1980 г. снова описан [99] успешный асимметрический синтез *транс*-циклооктена в холестерической среде (схема 68); оптическая чистота полученного продукта была равна 7 %.



(68)

Подробно изучен фотохимический асимметрический синтез гексаглицена в смеси холестерилхлорида и холестерилмиристата (1,75:1,00). Эта смесь обладает способностью менять характер своей жидкокристаллической фазы в зависимости от температуры [100]; было показано, что асимметризующее действие оказывает уже само присутствие оптически активного вещества, спиральность же холестерической фазы может либо усиливать это действие, либо ослаблять его.

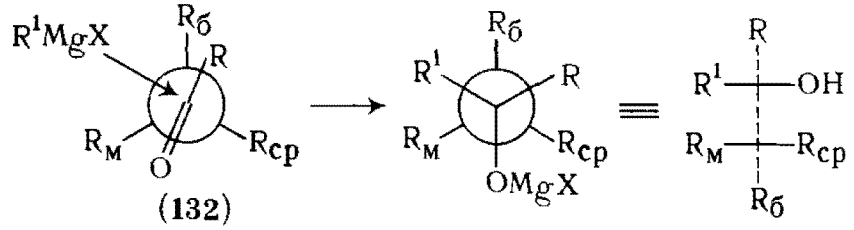
В жидкокристаллической среде осуществлен синтез α-аминокислот; оптический выход пока невысок [101]. (О синтезах в хиральных краун-эфирах см. гл. 9.)

2.5.8. ЗАКОНОМЕРНОСТИ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Ученых, занимающихся проблемой асимметрического синтеза, естественно, всегда интересовал вопрос о механизме протекающих при этом реакций. Первоначальные представления имели лишь общий характер. Современное понимание механизма асимметрических синтезов целиком основано на конформационных представлениях.

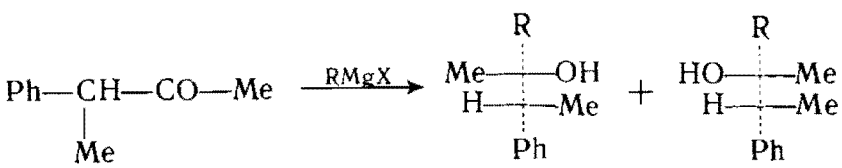
Правило Крама предсказывает преимущественную конфигурацию диастереомеров, образующихся в реакциях кетонов, у которых центр асимметрии находится в α-положении к карбонильной группе. Речь идет, следовательно, о диастереоселективных асимметрических синтезах, причем оба хиральных центра (направляющий и вновь возникший) остаются в конечном продукте синтеза. Прохиральная карбонильная группа превращается в рассматриваемых синтезах во вторичную или третичную спиртовую. Согласно правилу Крама, в реакционной конформации (**132**) карбонильная группа находится между меньшим ($R_м$) и средним ($R_{ср}$) заместителями направляющего асимметрического

центра, а реагент подходит к карбонильной группе с пространственно менее затрудненной стороны (т. е. со стороны $R_м$) (схема 69).



(132) (69)

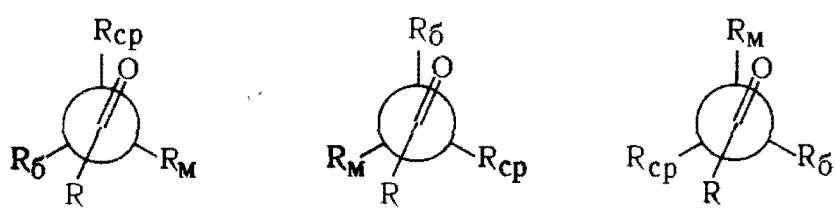
Еще раз подчеркнем, что в этих синтезах стереоспецифичность проявляется не в создании оптической активности, а в преимущественном образовании одного из двух возможных диастереомеров. Стереоспецифичность возрастает по мере увеличения пространственных требований со стороны вступающего радикала. Так, в реакции, протекающей по схеме (70), соотношение *трео-* и *эритро*-изомеров зависит от радикала магнийорганического соединения и составляет 1:2 при R=Me, 1:3 при R=Et и 1:5 при R=Ph.



трео- *эритро-* (70)

Помимо реакций с металлорганическими соединениями правило Крама применимо также к восстановлению действием гидридов металлов.

Использованную Д. Крамом «открытую» модель поставили под сомнение работы 60-х годов, из которых следует, что карбонильные соединения существуют в конформациях с заслоненной карбонильной группой. Таких конформаций может быть три (**133**) — (**135**).

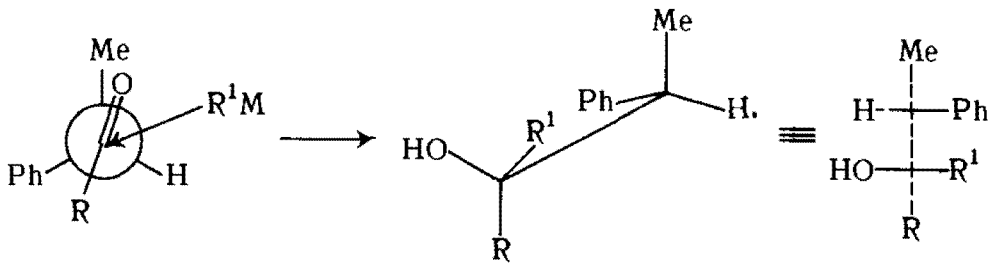


(133) (134) (135)

Предлагая новый подход к истолкованию обсуждаемого правила, Г. Карабатсос отбрасывает конформацию (**135**), полагая, что она невыгодна из-за фланкирования радикала R двумя относительно большими радикалами $R_б$ и $R_{ср}$. Конформацию (**133**) он считает тем более предпочтительной, чем конформация (**134**), чем больше разность их свободных энергий. Эту разность рассчитывают на основе взаимодействия карбонильного кислорода с большим и средним заместителем у асимметрического центра, а также определяют экспериментально из соотношения образовавшихся из (**133**) и (**134**) диастереомерных продуктов А и Б (уравнение 71). Между рассчитанными значениями и найденными из соотношения диастереомеров, образовавшихся при синтезе, имеется хорошее соответствие. Следует подчеркнуть, что этот новый подход не приводит к пересмотру самого правила Крама; предлагается лишь иная модель для его истолкования.

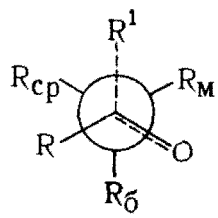
$$G_{А}^{\neq} - G_{Б}^{\neq} = -RT \ln (А/Б) \qquad (71)$$

Модель Карабатсоса успешно использована [102] для истолкования диастереоселективности в реакции алкил-α-фенилэтилкетонов с магний- и литийорганическими соединениями (схема 72).



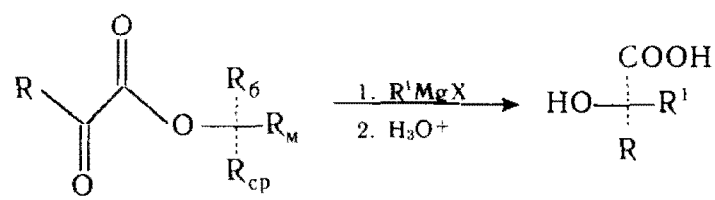
(72)

В 1968 г. был предложен еще один подход к истолкованию закономерностей аналогичных асимметрических синтезов; при этом рассматривалось не основное, а переходное состояние в тех же реакциях и наиболее выгодным считалось переходное состояние **(136)**.



(136)

Правило Прелога. В начале 50-х годов В. Прелог предложил правило, позволяющее предсказать конфигурацию продуктов асимметрического синтеза (гидроксикислот с вторичной или третичной гидроксильной группой), возникающих при действии восстановителей или магнийорганических соединений на эфиры α-оксокислот с оптически активными спиртами. Согласно правилу Прелога, если оптически активный спирт, использованный в качестве направляющего асимметрического агента, имеет конфигурацию **(137)**, то возникает гидроксикислота преимущественной конфигурации **(138)** (схема 73).

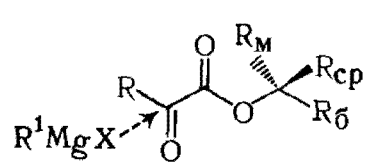


(73)

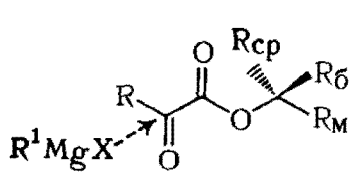
(137) **(138)**

$R_б$, $R_{ср}$ и $R_м$ — соответственно большой, средний и малый радикалы «направляющего» асимметрического центра; R — радикал оксокислоты; R^1 — радикал магнийорганического соединения.

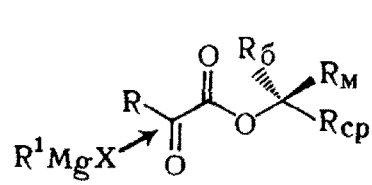
Подмеченной закономерности В. Прелог дал следующее истолкование. Наиболее устойчивой конформацией группировки —CO—CO—O— он считает плоскостную с трансоидным расположением CO-групп. За счет вращения вокруг связи O—C направляющий оптически активный спирт может расположиться тремя способами. Тогда для исходного эфира следует рассматривать три конформации: **(139)** — **(141)**.



(139)

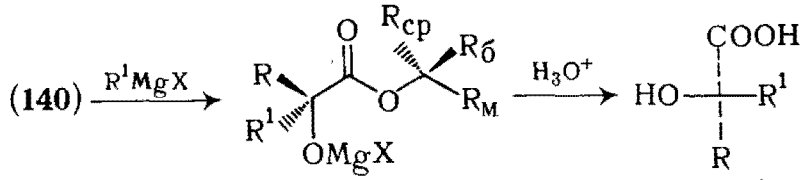


(140)



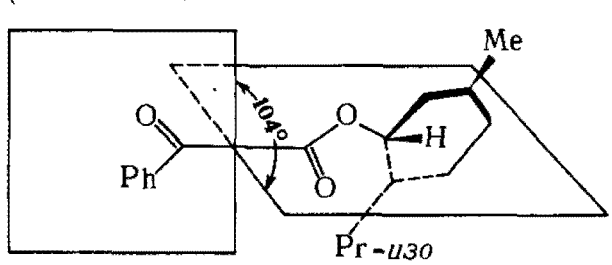
(141)

Конфигурация вновь образующегося асимметрического центра определяется направлением подхода радикала магнийорганического соединения к карбонильной группе. Стороны группы C=O в этом случае диастереотопны, поэтому два направления подхода — со стороны наблюдателя или из-за плоскости чертежа — неравноценны. В конформации (**139**) более благоприятен подход из-за плоскости чертежа, поскольку подходящий радикал R^1 встречает в этом случае пространственные препятствия со стороны малого радикала при асимметрическом центре (а не $R_{ср}$, как это было при подходе со стороны наблюдателя). То же направление подхода предпочтительно и для конформации (**140**), в то время как в конформации (**141**) предпочтителен подход со стороны наблюдателя. Если считать все конформации равновероятными, предпочтительным оказывается подход из-за плоскости чертежа, что и приводит к предусмотренной правилом конфигурации. Для конформации (**140**) это можно наглядно представить схемой (74).



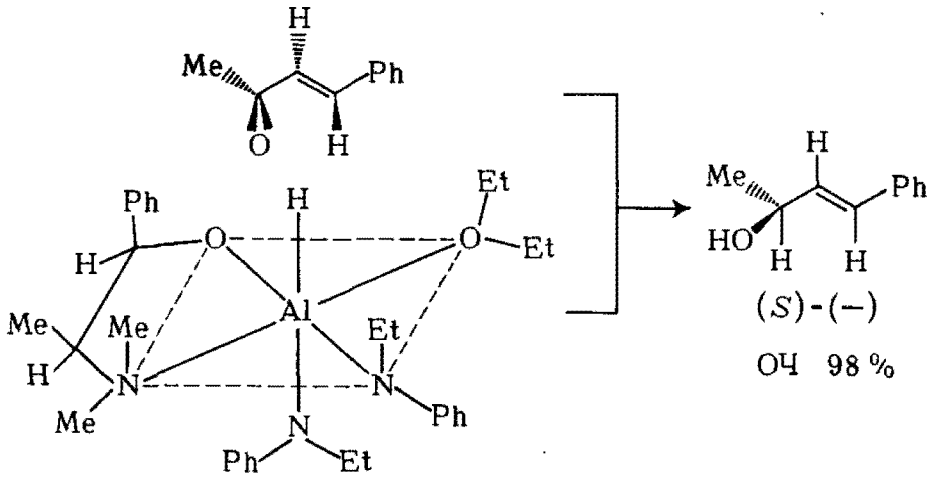
(74)

С помощью правила Прелога удалось определить конфигурацию 3,3-диметилбутанола-2, гидроксильных асимметрических центров в тритерпенах и стероидах. В то же время конкретная модель, принятая в правиле, была поставлена под сомнение. При рентгенографических исследованиях (—)-метилфенилглиоксилата оказалось, что обе группы —CO—CO— не лежат антипараллельно в одной плоскости; они почти перпендикулярны друг к другу. В такой модели (**142**) трудно отдать предпочтение определенному направлению подхода реагента к карбонильной группе (от наблюдателя или из-за плоскости чертежа).



(**142**)

Во многих случаях можно представить себе модель переходного состояния, обеспечивающую наблюдаемую стереоселективность при гидридном восстановлении. Так, при асимметрическом восстановлении α,β-непредельного кетона хиральным гидридом (**143**) (комплекс *N*-метилэфедрина) образуется соответствующий (*S*)-(—)-спирт (схема 75). Хиральным агентом в данном случае служит *N*-метилэфедрин; при его реакции с $LiAlH_4$ уходит один гидридный водород. Еще два гидридных водорода «погашены» добавлением 2 моль этиланилина; оставшийся единственный гидридный водород занимает строго определенное положение. Субстрату также наиболее удобно расположиться строго определенным образом, чтобы невыгодные пространственные взаимодействия были минимальны. В состав комплекса входит еще молекула диэтилового эфира; при замене его другим лигандом пространственные взаимодействия в реакционном комплексе станут иными — отсюда большая роль растворителя!

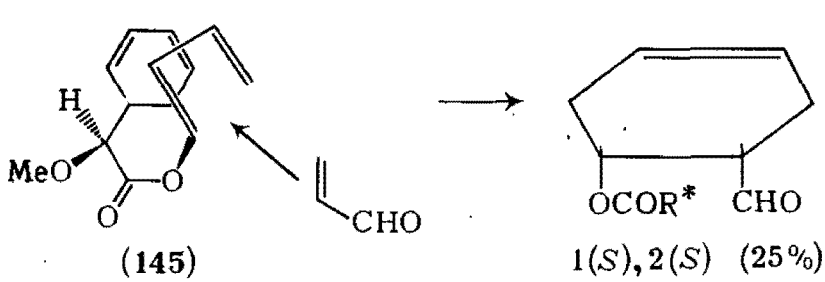


(143) (75)

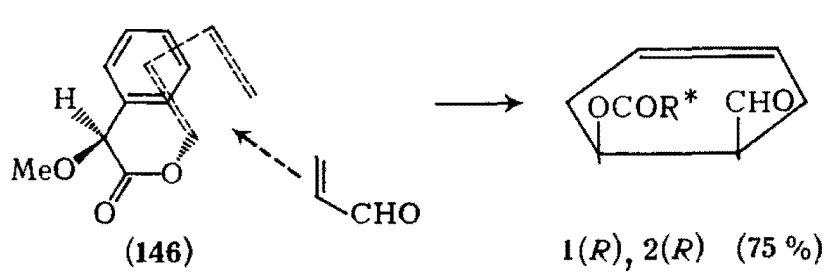
В реакционном комплексе (**154**) молекула *N*-метилэфедрина расположена выше плоскости хелатного узла; при «гашении» гидридных водородов *N*-этиланилином естественно допустить, что он подходит с пространственно менее затрудненной стороны (снизу), оставшийся гидридный водород направлен вверх. Реакция может произойти только в том случае, если субстрат подойдет к комплексу сверху. Конфигурация возникающего асимметрического центра будет зависеть от того, подойдет ли молекула субстрата (α,β-непредельного кетона) *re-* или *si*-стороной карбонильной группы. На схеме изображен наиболее выгодный переходный комплекс, приводящий к (*S*)-конфигурации продукта. При восстановлении бензилиденацетона (халкона) оптический выход составил 98 %. Вместо этиланилина можно с тем же успехом использовать 2-алкиламинопиридины [103].

Наглядные модельные представления развиты для диеновых синтезов с участием хиральных диенов [**144**; R* — остаток (*S*)-*O*-метилминдальной кислоты]. Считая, что диены подобного типа существуют преимущественно в конформации с наложением диеновой системы на бензольное кольцо (π-stacking model), рассматривают две возможные модели (**145**) и (**146**), приводящие к энантиомерным продуктам реакции (схемы 76, 77; R=H). Модель (**145**) менее вероятна, так как в ней

RCH=CH—CH=CH—OCOR* (**144**)



(**145**) 1(*S*),2(*S*) (25%) (76)



(**146**) 1(*R*),2(*R*) (75 %) (77)

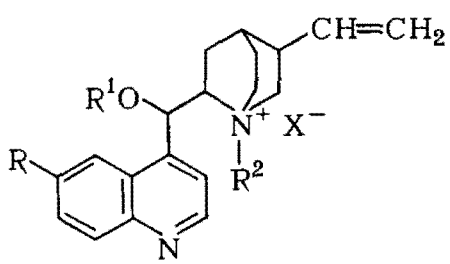
имеется невыгодное взаимодействие диеновой системы с бóльшим заместителем у асимметрического центра (MeO-группой). В предпочтительной модели (**146**) диенофил подходит из-за плоскости чертежа, так как фронтальный подход прикрыт бензольным ядром. Это и определяет преобладание 1(*R*),2(*R*)-энантиомера.

В ряде случаев для предлагаемых моделей асимметрических синтезов есть прямые экспериментальные доказательства, вплоть до рентгеноструктурных данных; в других случаях выводы сделаны на основании данных спектроскопии ЯМР и других спектральных данных. Такие модели активно исследуются. В этом и заключается одна из причин того, что так много занимаются асимметрическим синтезом: не только потому, что хотят получать оптически активные вещества, но и потому, что это дает возможность глубоко заглянуть, как же на самом деле идут органические реакции; каковы те переходные состояния, о которых мы так много говорим, много думаем.

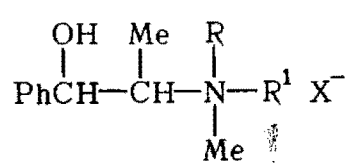
В связи с развитием таких работ Д. Зеебах и В. Прелог, которым принадлежат основополагающие исследования в области асимметрического синтеза, считают, что наступило время для создания специальной номенклатуры, позволяющей описать характер подхода реагентов друг к другу [104].

2.6. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ

Межфазный катализ. После того как была показана высокая эффективность катализаторов межфазного переноса — солей четвертичных аммониевых оснований и подобных им соединений, во второй половине 70-х годов появился ряд работ по применению хиральных катализаторов этого типа для асимметрических синтезов. В качестве хиральных катализаторов используют чаще всего четвертичные основания (**147**) и (**148**), полученные соответственно из цинхониевых алкалоидов и эфедрина.

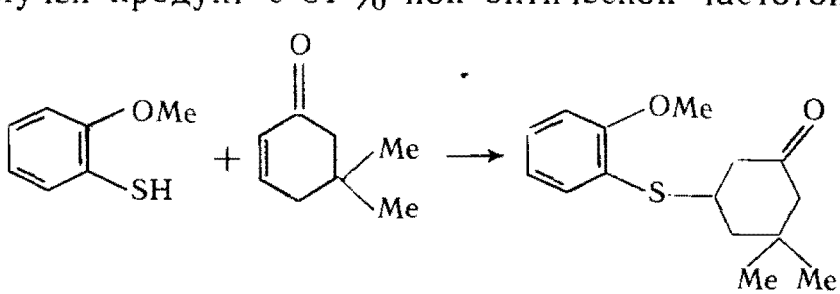


(**147**)



(**148**)

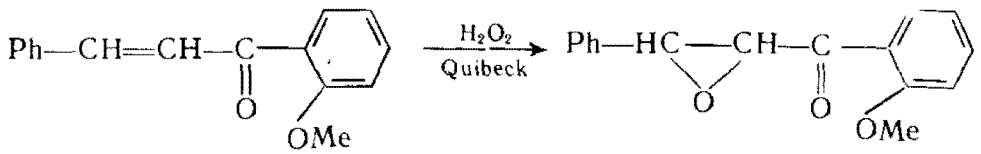
Один из излюбленных катализаторов цинхониевого ряда — *N*-бензилхининийхлорид (**147**; R=OMe, R^1=H, R^2=CH_2Ph), условно называемый «Quibeck». В присутствии родственного катализатора (**147**; R=R^1==H, R^2=CH_2Ph) межфазного переноса в результате присоединения по Михаэлю получен продукт с 81 %-ной оптической частотой (схема 78).



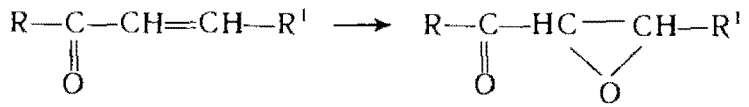
(78)

Осуществлено асимметрическое эпоксидирование в условиях межфазного катализа (схема 79). При эпоксидировании в трехфазной системе

(два жидких слоя — вода и толуол, твердая фаза — полиаминокислота) удалось достичь оптического выхода до 96 % (схема 80).

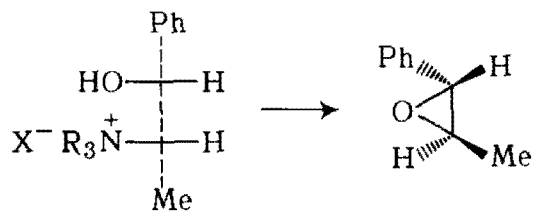


(79)



(80)

Многие ранее опубликованные работы по получению оптически активных веществ в условиях межфазного катализа поставлены под сомнение в результате публикации [105]. Оказалось, что используемые в качестве катализаторов четвертичные соли в условиях реакции могут превращаться в эпоксиды (схема 81). Образовавшиеся эпоксиды могут придавать оптическую активность продуктам реакции, так как не удаляются при обработке, применяемой для отделения хирального катализатора.

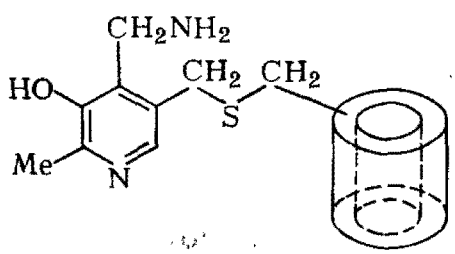


(81)

Мицеллярный катализ. Значительный интерес представляют исследования по стереоселективному мицеллярному катализу (в связи с его близостью к биохимическим процессам), который, по существу, является своеобразным вариантом рассмотренного выше межфазного катализа.

Изучался главным образом гидролиз *n*-нитрофениловых эфиров α-аминокислот в мицеллах гексадецилтриметиламмонийбромида (обычно его называют CTAB, cetyltrimethylammoniumbromide). В качестве катализаторов использовали производные гистидина, гидроксамовые кислоты. При этом скорости гидролиза *n*-нитрофениловых эфиров *L*- и *D*-аминокислот могут различаться в 12 раз [106]; этот результат получен при использовании в качестве катализатора карбобензоксилейцилгистидина в мицеллах CTAB.

Р. Бреслоу в 1980 г. изучал стереоселективность реакций трансаминирования под действием пиридоксамина, «привязанного» к циклодекстрину [формула (**149**)]. Это соединение является моделью ферментов, обеспечивающих в живых организмах ряд важнейших химических превращений. Отмечено, что в присутствии такого «искусственного фермента» образование триптофана из соответствующей оксокислоты ускоряется примерно в 200 раз, в то время как образование аланина из пировиноградной кислоты почти не ускоряется. Образующийся триптофан имеет ОЧ 12 %, фенилаланин — более 50 %.



(**149**)

Гетерогенный катализ. Асимметрический гетерогенный катализ ведет свое начало от появившихся в конце 30-х годов публикаций Г. Шваба по абсолютному асимметрическому синтезу на кристаллах оптически активного кварца. Работы по асимметрическому катализу на оптически активном кварце развиты в 40—50-х годах А. П. Терентьевым и Е. И. Клабуновским.

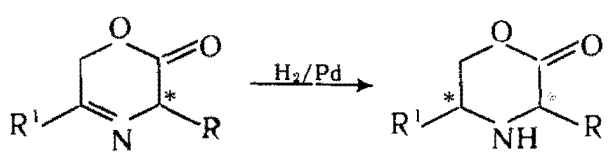
Другое направление асимметрического гетерогенного катализа представлено большой серией работ по созданию асимметрических катализаторов обработкой скелетного никеля оптически активными модификаторами (винная кислота, аминокислоты) (см. обзор [107]). В качестве субстрата в большинстве первоначальных работ использовали метиловый эфир ацетоуксусной кислоты. Оптические выходы в первых работах были ничтожны (доли процента), но постепенно результаты улучшались. Хорошими свойствами обладает никелево-палладиевый катализатор на кизельгуре, модифицированный нагреванием в течение 6 ч с раствором (+)-винной кислоты при pH 4,3—4,5. Метилацетоацетат при гидрировании на этом катализаторе в тетрагидрофуране с добавкой следов муравьиной кислоты дает метиловый эфир 3-гидроксимасляной кислоты с оптической чистотой около 99 % (схема 82). Эффективность катализатора повышается при проведении модифицирования в присутствии бромида натрия. Для получения модифицированного катализатора можно использовать не только скелетный никель, но и оксид никеля. Так, восстановлением оксида никеля с последующей модификацией винной кислотой удалось получить катализатор, на котором ацетоуксусный эфир гидрируется с оптическим выходом до 70 % [108].

$$Me—CO—CH_2—COOMe \longrightarrow Me—CHOH—CH_2—COOMe \qquad (82)$$

От модельного соединения — метилацетоацетата в последующих работах стали переходить к гидрированию и других соединений, например дикетонов, а также 2-алкилацетоацетатов, превращающихся в смесь *трео*- и *эритро*-изомеров (схема 83).

$$Me—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—\underset{\underset{R}{|}}{CH}—COOR^1 \longrightarrow Me—\underset{\underset{OH}{|}}{CH}—\underset{\underset{R}{|}}{CH}—COOR^1 \qquad (83)$$

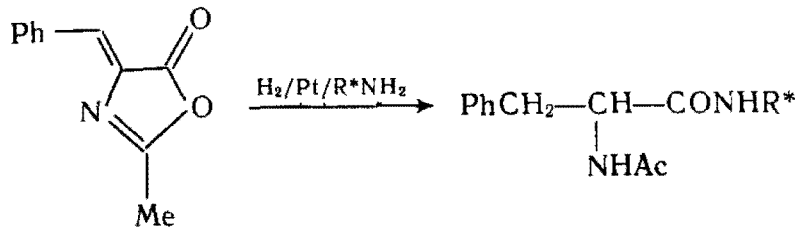
Для проведения асимметрического синтеза можно использовать и обычные немодифицированные катализаторы гидрирования; вспомогательная хиральность при этом должна быть введена в субстрат. Так, изучено восстановление над палладием циклических азометинов, в которых вспомогательная хиральность создана остатками оптически активных α-аминокислот (схема 84). Диастереоселективность этой реакции 98—99 %.



R = Me, $PhCH_2$, Pr-*изо* (84)

Работы в области энантиоселективного гетерогенного катализа в нашей стране ведет Е. И. Клабуновский. Частично они обобщены в книге [109]. В ходе этих работ изучено энантиоселективное гидрирование в присутствии ряда металлов (палладий, рутений, родий, никель, медь, кобальт), модифицированных различными оптически активными соединениями (винная кислота, аминокислоты); получены данные о зависимости

скорости и стереоселективности от природы катализатора и модификатора, температуры, давления и других условий. Субстратом, как правило, служил ацетоуксусный эфир, хотя в ряде случаев использовали и другие соединения, в частности соединения, гидрирование которых приводило к оптически активным аминокислотам. Так, например, на платине, модифицированной оптически активным α-фенилэтиламином (R^*NH_2), получены аминокислоты, имеющие оптическую чистоту до 80 % (схема 85) [110].

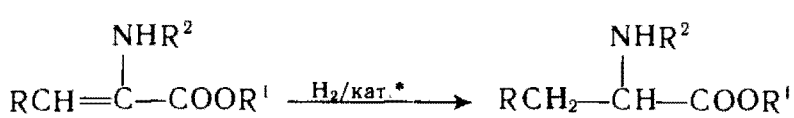


(85)

Развитие асимметрического гидрирования на модифицированных катализаторах — от ничтожных оптических выходов до практически полной оптической чистоты — служит наглядной иллюстрацией роста эффективности асимметрических синтезов, которые всего десяток лет тому назад представлялись принципиально интересными, но далекими от возможного препаративного использования. Поэтому есть все основания надеяться, что и для тех синтезов, которые сегодня на модифицированных катализаторах проходят с низким оптическим выходом (например, гидрирование различных оксоэфиров при модифицировании аминокислотами), будут найдены условия, обеспечивающие бóльшую оптическую чистоту.

Металлокомплексный катализ. В середине 60-х годов было установлено, что родийтрифенилфосфинхлорид может служить катализатором для гидрирования двойных и тройных углерод-углеродных связей. За открытием катализатора Уилкинсона, как было названо это соединение, последовало бурное развитие гомогенного катализа. С конца 60-х годов стали появляться публикации по использованию хиральных родиево-фосфиновых катализаторов для асимметрических синтезов. В конце 70-х — начале 80-х годов эти работы были обобщены во множестве обзоров (см., например, [111]).

Наибольшее внимание в ходе развития этого направления уделялось получению оптически активных аминокислот гидрированием их дегидропредшественников (**150**) (схема 86).



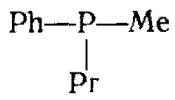
(86)

(**150**)

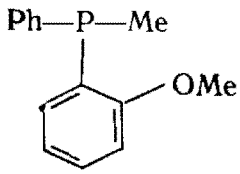
R=H, Alk, Ar; R^1=H, Alk; R^2=Ac, Bz

Самый очевидный путь к хиральным родиево-фосфиновым катализаторам — замена трифенилфосфина в катализаторе Уилкинсона на оптически активный фосфин. И действительно, была создана серия таких катализаторов, эффективность которых постепенно возрастала. С начала 70-х годов стали использовать и лиганды другого типа — дифосфины с углеродной асимметрией, в том числе производные винной кислоты, пролина и других природных и синтетических оптически активных соединений.

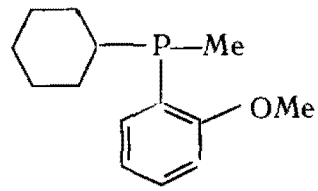
Ниже приведены характерные лиганды разных типов [формулы (**151**) — (**161**)], их условные названия и оптические выходы, получаемые при гидрировании *N*-ацетилдегидрофенилаланина (**150**; R=Ph, R^1=H, R^2=Ac).



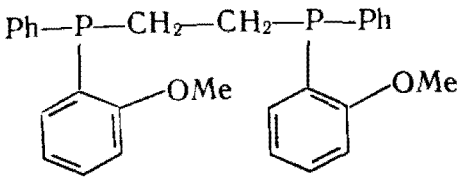
(151) (≈30 %)



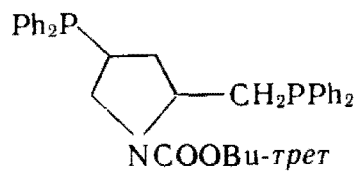
(152) PAMP (50—60 %)



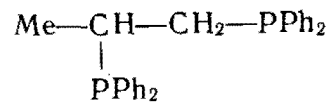
(153) CAMP (80—90 %)



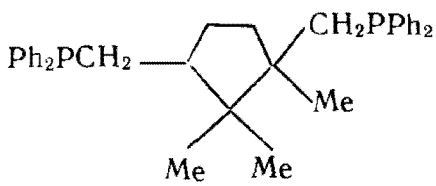
(154) DIPAMP (≈95 %)



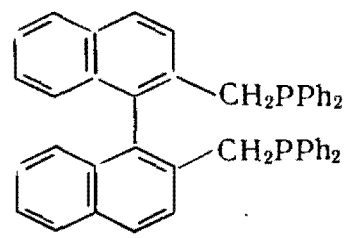
(155) BPPM (91 %)



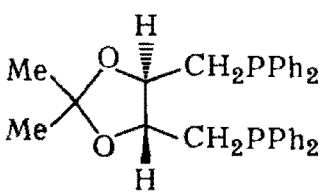
(156) PROPHOS



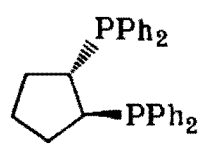
(157) CAMPHOS



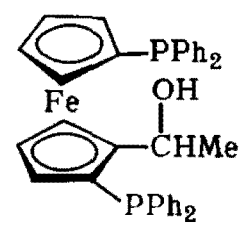
(158) NAPHOS



(159) DIOP (83 %)



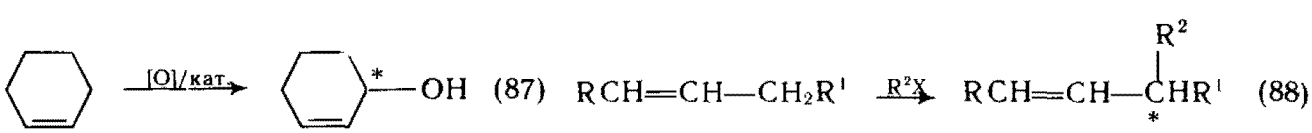
(160) DPCP (100 %)

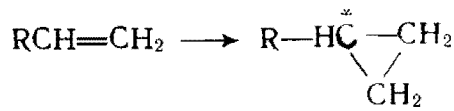


(161) BPPFOH

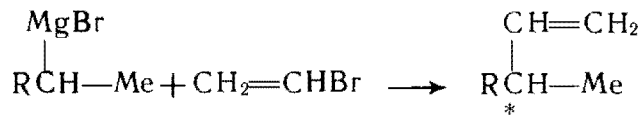
В настоящее время известно более ста хиральных лигандов, используемых для получения катализаторов гомогенного гидрирования. Даже немногие приведенные примеры показывают, что это могут быть соединения с асимметрическим атомом фосфора, а также вещества с различными типами углеродной хиральности — центром, осью или плоскостью.

Во многих случаях удается получать аминокислоты с высокими, почти 100 %-ными оптическими выходами. Этот вариант асимметрического катализа наиболее близок к промышленной реализации; запатентовано, например, получение таким путем *L*-3,4-дигидроксифенилаланина (так называемого ДОФА) — препарата, используемого для лечения болезни Паркинсона. Асимметрическому гидрированию с помощью родиевофосфиновых катализаторов подвергали и другие субстраты — непредельные кислоты, кетоны, оксокислоты. В условиях гомогенного катализа проводят и другие асимметрические синтезы: аллильное окисление (схема 87), аллильное алкилирование (схема 88), карбеноидный синтез циклопропанов (схема 89), реакцию Вюрца — Гриньяра (схема 90), гидросилилирование (схема 91), гидроформилирование (схема 92), присоединение к сопряженным двойным связям (схема 93), циклизацию γ, δ-непредельных альдегидов (схема 94).

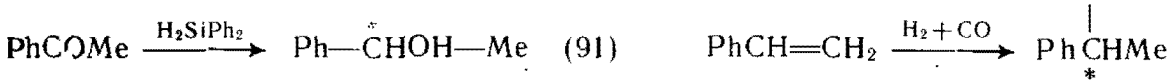




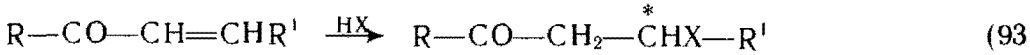
(89)



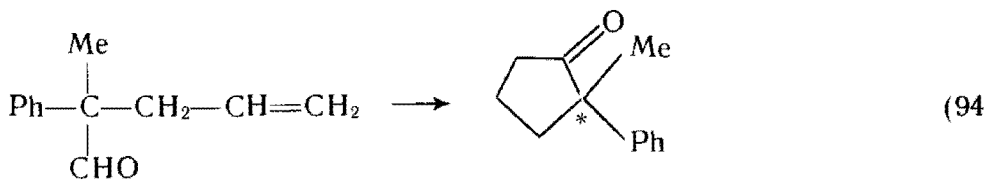
(90)



(91) (92)



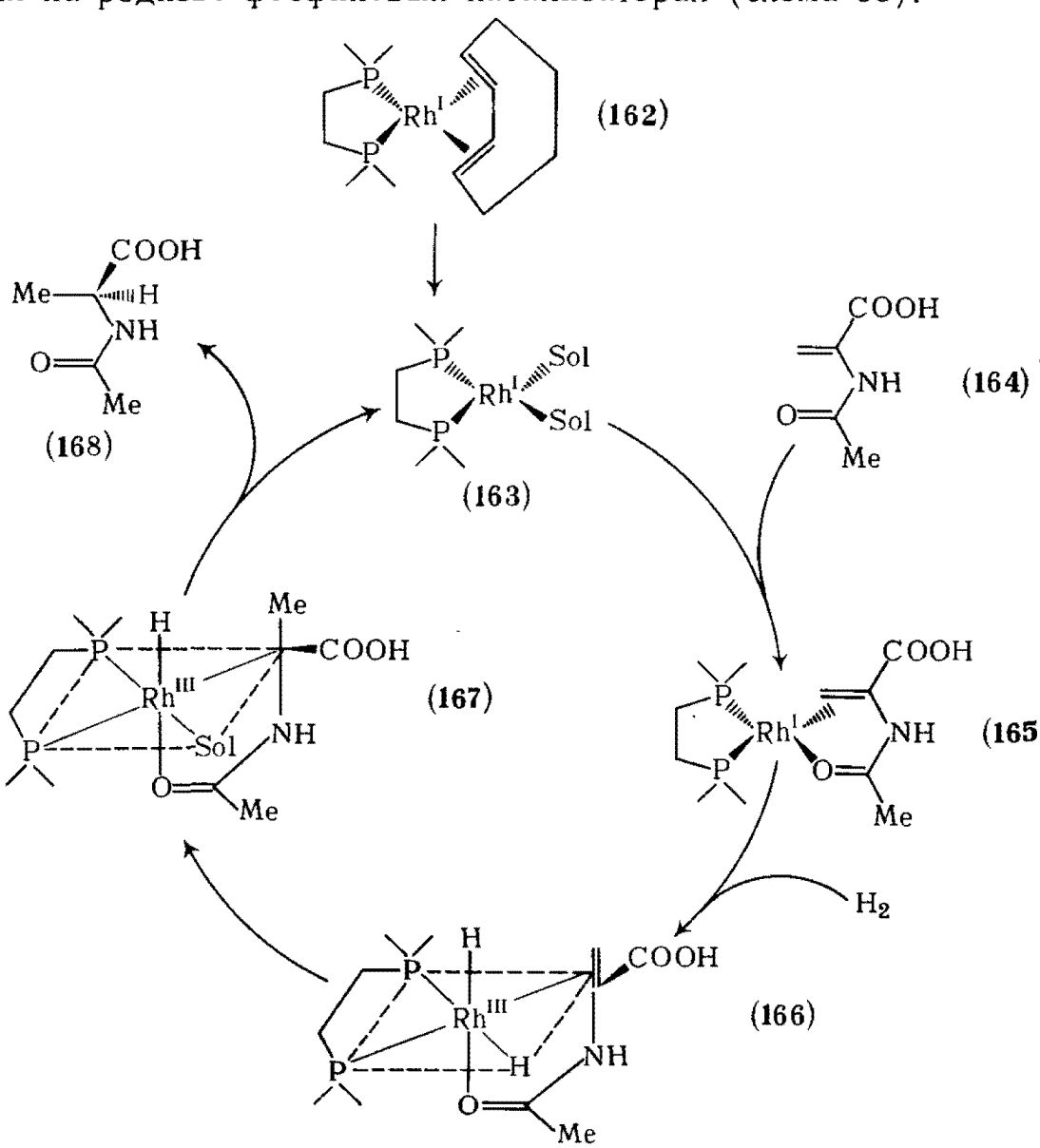
(93)



(94)

В качестве катализаторов для этих реакций используют комплексы не только родия, но и других металлов-комплексообразователей — рутения, палладия, платины, молибдена, никеля, меди.

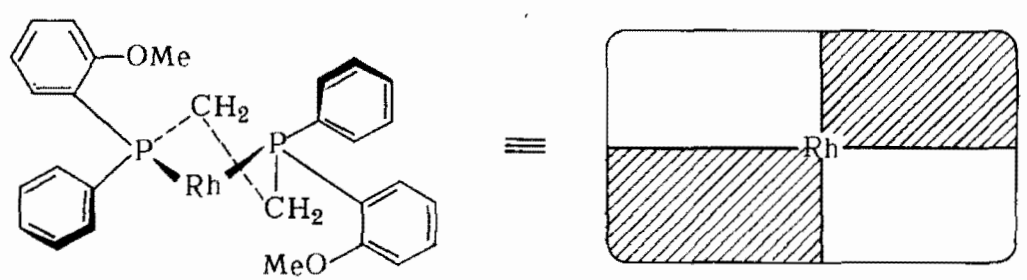
Используя самые разнообразные методы (кинетические исследования, меченые атомы, ЯМР, рентгеноструктурный анализ), удалось составить довольно точные представления о механизме асимметрического гидрирования на родиево-фосфиновых катализаторах (схема 95).



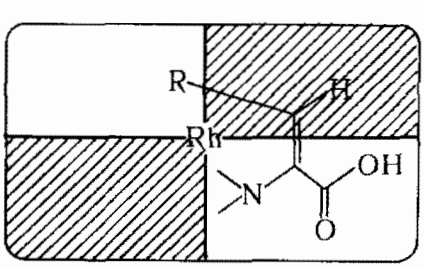
(95)

Исходное вещество для приготовления катализатора — комплекс (**162**) Rh^I с дифосфином и циклооктадиеном — прежде всего теряет циклопентадиен и дает сольватированный комплекс (**163**), в который входит растворитель (Sol). После подхода субстрата (**164**) образуется плоскоквадратный комплекс (**165**), который после присоединения молекулы водорода превращается в октаэдрический комплекс (**166**), сразу же переходящий в комплекс (**167**), где атом водорода присоединен в β-положении субстрата и сохранена связь металла с α-С-атомом субстрата. Из этого комплекса выделяется продукт реакции (**168**) и регенерируется катализатор (**163**).

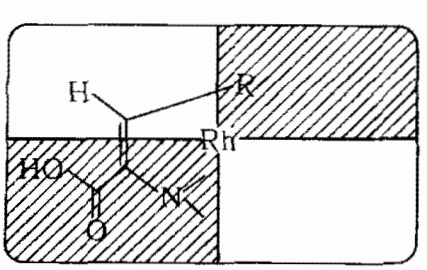
Рассмотренная схема разъясняет механизм реакции, но не ее стереоселективность. Основой для понимания последней служат данные рентгеноструктурного анализа о строении комплекса родия и DIPAMP [формула (**169**)]. Предполагают, что повернутые под углом фенильные группы создают бóльшие пространственные препятствия для подхода субстрата, чем лежащие в плоскости группировки $MeOC_6H_4$ («невыгодные» квадранты заштрихованы). Субстрат может приближаться к центральному атому Rh комплекса либо *re*-, либо *si*-стороной своей прохиральной двойной связи. Если субстрат имеет (*Z*)-конфигурацию по двойной связи, то при подходе *re*-стороной оба его объемистых заместителя (R и COOH) располагаются в «выгодных» квадрантах; вследствие этого образуется предпочтительно *L*-аминокислота. При подходе (*Z*)-субстрата *si*-стороной объемистые заместители располагаются в невыгодных квадрантах; этот вариант практически не реализуется. При (*E*)-конфигурации субстрата заместитель R при *re*-подходе попадает в «невыгодный» квадрант; этим объясняется, почему (*E*)-изомеры дегидроаминокислот реагируют гораздо хуже (*Z*)-изомеров.



(**169**)



подход (*Z*)-субстрата *re*-стороной



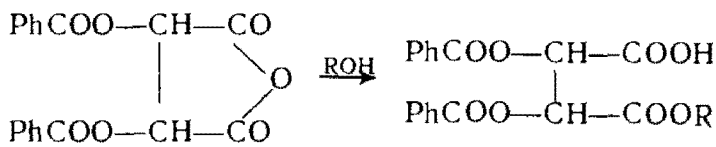
подход (*Z*)-субстрата *si*-стороной

2.7. КИНЕТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ

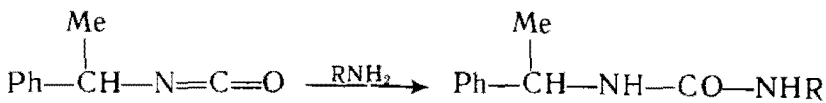
При реакциях с оптически активными веществами, а также в присутствии хиральных катализаторов, в хиральных растворителях энантиомеры реагируют с разными скоростями. Если в такую реакцию ввести рацемат

и прервать превращение до его полного завершения, то более быстро реагирующий энантиомер будет преобладать в продукте реакции, а более медленно реагирующий — в непрореагировавшем остатке. Это и называется кинетическим расщеплением рацемата. С обычным расщеплением его роднит то, что исходным веществом служит рацемат; однако оптическая активность возникает здесь в результате химической реакции, что напоминает асимметрический синтез. Основополагающие работы в этой области принадлежат французскому ученому А. Оро и чехословацкому исследователю О. Червинке.

Примером кинетического расщепления при реакции с оптически активным веществом может служить взаимодействие рацемических спиртов с дибензоилвинным ангидридом или аминов с α-фенилэтилизоцианатом (схемы 96, 97) [112].



(96)

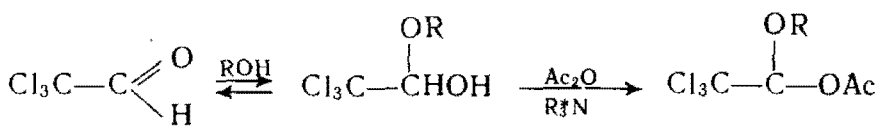


(97)

Пример влияния хирального катализатора — кинетическое расщепление при ацилировании метилфенилкарбинола уксусиым ангидридом в присутствии (*S*)-(—)-*N*, *N*-диметил-α-фенилэтиламина [113]; образующийся сложный эфир обогащен (*R*)-изомером спирта.

Пример кинетического расщепления под влиянием оптически активного растворителя — реакция между рацемическим ментоном и 2-фенилбутилмагнийхлоридом в (+)-2,3-диметоксибутане, при которой непрореагировавший остаток магнийорганического соединения оказывается оптически активным. Различия в константах скоростей энантиомеров невелики, и по мере того как расходуется более быстро реагирующий энантиомер, наблюдаемая скорость его реакции из-за более быстрого падения концентрации приближается к скорости реакции менее активного энантиомера. Реальную стереоселективность реакции можно оценить при экстраполяции на нулевое время.

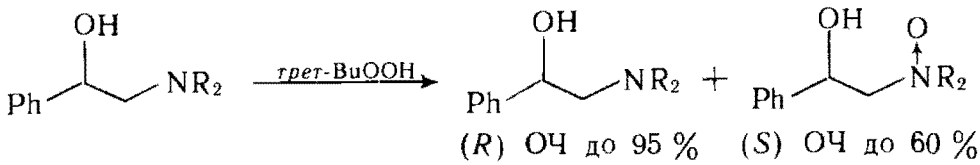
Выравнивания скоростей реакций энантиомеров можно избежать, используя исходный рацемат, способный быстро восстанавливать нарушенное соотношение энантиомеров. Кинетическое расщепление подобного типа описано на примере ацилирования полуацеталей хлораля (схема 98). Полуацетали хлораля находятся в равновесии с исходными компонентами, в результате чего соотношение энантиомеров постоянно выравнивается. Это позволило получать продукты ацилирования с оптической чистотой порядка 20 %.



(98)

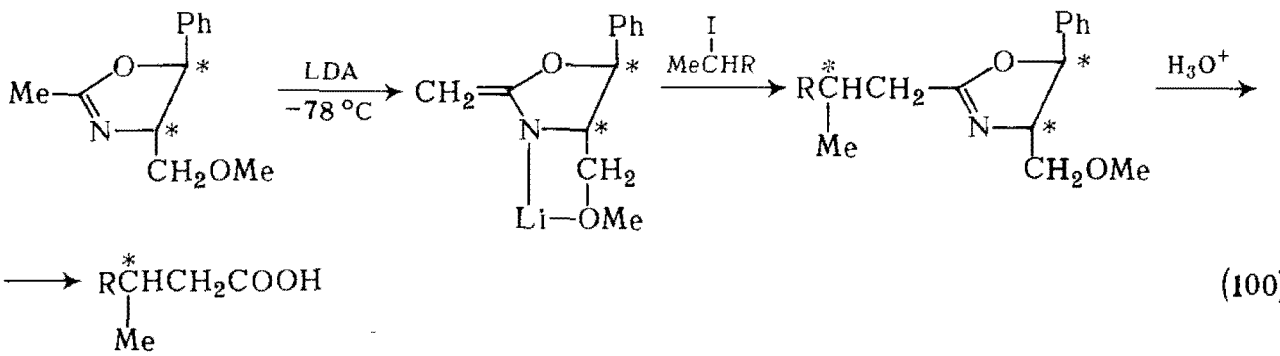
В связи с невысокими оптическими выходами кинетическое расщепление чаще служит одним из методов определения конфигурации, примеров использования его для препаративного получения оптически активных веществ немного. Так, описано [114] весьма эффективное кинетическое расщепление, наблюдаемое при окислении β-гидроксиаминов *трет*-

бутилгидропероксидом в присутствии хирального титаново-тартратного катализатора (схема 99).



(*R*) ОЧ до 95 % (*S*) ОЧ до 60 % (99)

Довольно хорошие результаты получены также при реакциях металлированных хиральных оксазолинов с галогенпроизводными (схема 100). Непрореагировавший галогенид имеет оптическую чистоту 25—30 %, а кислота, образующаяся после гидролиза продукта реакции, — до 40 %.



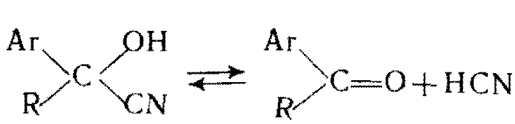
(100)

2.8. АСИММЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

При рацемизации взаимопревращение энантиомеров в конце концов приводит к образованию равномолекулярной смеси оптических антиподов — рацемата. Если же процесс изменения конфигурации асимметрического центра совершается под влиянием других элементов хиральности, имеющихся в самом веществе или в его окружении (растворитель, катализатор), то момент достижения равновесия не должен непременно совпадать с созданием равномолекулярной смеси обоих антиподов; под воздействием второго хирального центра или хиральной среды одна из форм (в первом случае — один из диастереомеров, во втором — один из энантиомеров) может оказаться более выгодной, чем другая. В этом случае исходя из рацемата можно получить смесь антиподов с преобладанием одного из них; по существу, речь идет о процессе, обратном рацемизации. Подобные процессы называют *асимметрическими превращениями*.

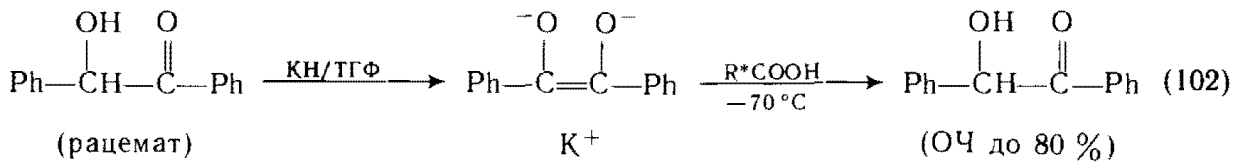
Различают асимметрические превращения первого рода, при которых сдвиг равновесия в сторону одного из антиподов наблюдается в растворе, и асимметрические превращения второго рода, при которых один из антиподов выпадает из раствора, и таким образом может произойти полное превращение рацемата в одну из оптически активных форм. Такие процессы известны давно, однако лишь в последнее время научились проводить их с получением продуктов значительной оптической чистоты.

Один из самых простых и наглядных примеров — превращение рацемических цианогидринов в оптически активные в присутствии хирального катализатора, в частности бруцина [115] (схема 101). В случае Ar = Ph, R = *трет*-Bu цианогидрин можно получить в оптически чистом виде.

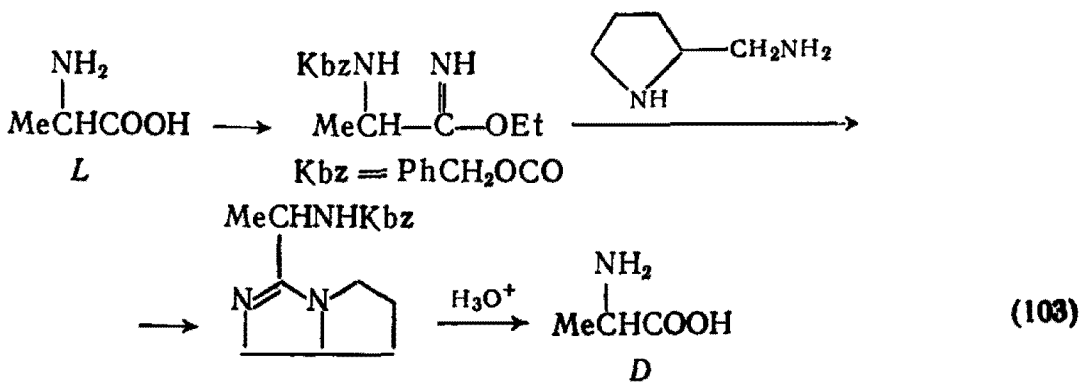


(101)

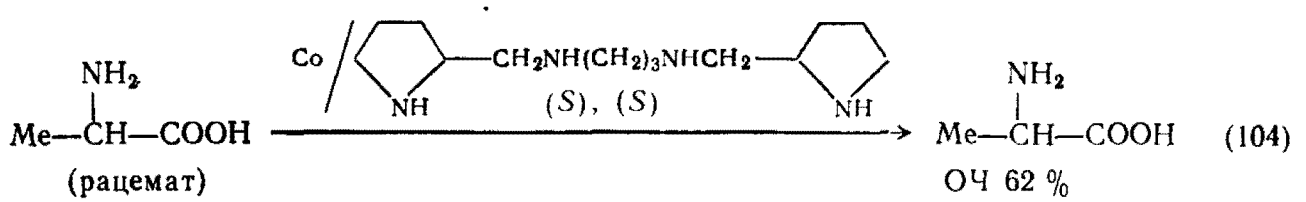
Еще один простой пример — превращение рацемического бензоина в оптически активный при последовательном действии сильного основания и оптически активной кислоты [116] (схема 102).



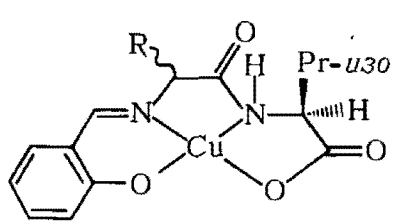
Если *L*-аланин через карбобензоксипроизводное его иминоэфира действием (*S*)-2-аминометилпирролидина превратить в производное имидазолина, а затем провести гидролиз, то образуется *D*-аланин с оптической чистотой 94 % (схема 103). Если в качестве исходного вещества взят *D*-аланин, то он остается неизменным.



В комплексах Co^{III} с аланином (или *N*-метилаланином) и хиральными аминами происходит эпимеризация по асимметрическому центру аминокислоты (схема 104).

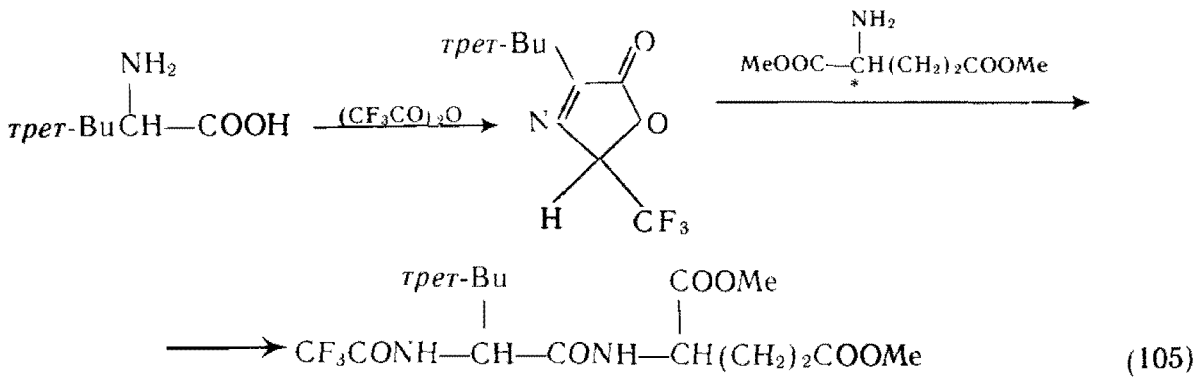


Сходные асимметрические превращения претерпевают салицилиденаминокислоты в медных комплексах (**170**) их дипептидов с *L*-изолейцином [117]. *D*-Аланин, *D*-фенилаланин, *D*-фенилглицин (R = Me, $PhCH_2$, Ph соответственно) при pH 8,5 и 80 °C на 63—76 % изомеризуются с образованием *L*-антиподов. Остаток *L*-лейцина при этом не затрагивается.



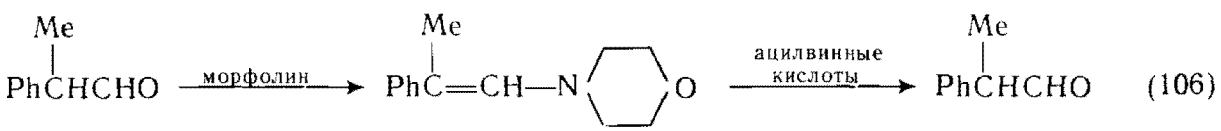
(**170**)

Через стадию азометиновых промежуточных продуктов идет дерацемизация α-аминокислот в присутствии бензальдегида и (+)-винной кислоты. Из рацемического фенилглицина таким путем удалось получить оптически чистый продукт с выходом 85 %. Аналогично через азометиновые производные рацемический *трет*-лейцин в присутствии диметилового эфира *L*-глутаминовой кислоты превращается в диастереомерные дипептиды с преобладанием *L*, *L*-диастереомера (схема 105).

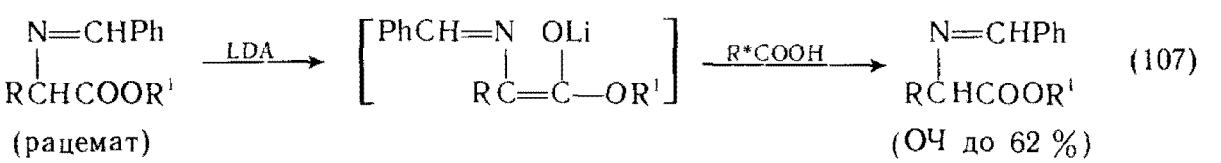


(105)

К асимметрическим превращениям относится и превращение рацемических карбонильных соединений в оптически активные при гидролизе их енаминов действием хиральных кислот. Оптическая активность возникает в результате энантиоселективного протонирования — превращения енамина в исходное вещество под действием оптически активных кислот. Так, енамины, полученные из α-метилфенилуксусного альдегида и пиперидина или пирролидина, гидролизуются (+)-10-камфорсульфокислотой с образованием альдегида, имеющего вращение $[\alpha]_D$ 16,2° (бензол, *c* 3,67). Были осуществлены асимметрические превращения, показанные на схемах (106) и (107).

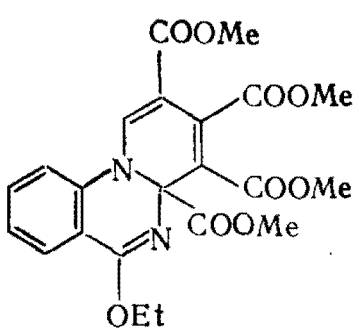


(106)



(107)

Рацемический метиловый эфир (**171**) гетероциклической тетракарбоновой кислоты дает с хиральным сдвигающим реагентом трис[3-трифторацетил-(+)-камфоратом]европия комплекс, спектр ЯМР которого свидетельствует о существовании двух диастереомерных комплексов. При стоянии один набор сигналов исчезает: соединение (**171**) в результате асимметрического превращения (раскрытие и обратное замыкание кольца) из рацемата переходит целиком в один из энантиомеров.



(**171**)

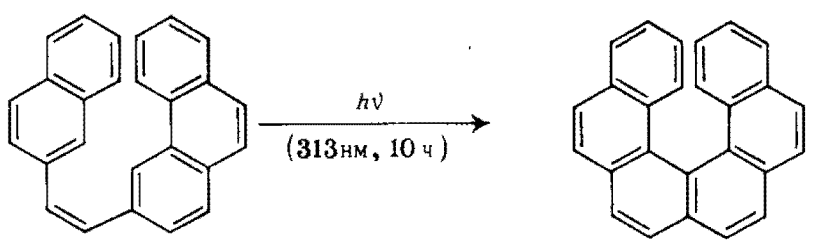
2.9. АБСОЛЮТНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Все успехи обычных путей асимметрического синтеза с использованием вспомогательных оптически активных веществ не могут дать ответ на вопрос, как появились на Земле первые оптически активные органические вещества. Между тем это существенно для выяснения картины

зарождения жизни на Земле. На возможные пути возникновения первичной оптической активности указывает лишь абсолютный асимметрический синтез — возникновение оптической активности органических соединений без участия веществ и факторов, связанных с живой природой.

Фотохимические синтезы. Первые успешные синтезы этого типа были осуществлены в начале 30-х годов В. Куном и К. Фрейденбергом; при освещении рацемического диметиламида α-азидопропионовой кислоты $Me—CHN_3—CONMe_2$ циркулярно-поляризованным светом наблюдалась преимущественная деструкция одного из энантиомеров, и остаток приобретал оптическую активность.

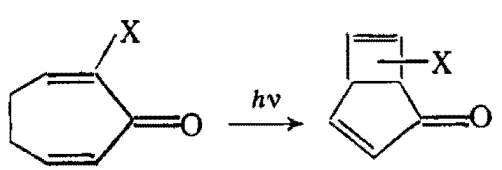
В начале 70-х годов стали появляться работы по фотохимическому асимметрическому синтезу гелиценов. Интерес к этим соединениям связан с тем, что их удельные вращения настолько велики (десятки тысяч градусов), что их можно наблюдать даже при ничтожной оптической чистоте, характерной для фотохимических асимметрических синтезов. Оптическую активность можно индуцировать, освещая рацемический гелицен циркулярно-поляризованным светом [его энантиомеры при этом разлагаются с разной скоростью (*асимметрическая деструкция*)] или получая гелицен в этих же условиях (*асимметрический синтез*) (схема 108).



(108)

$[\alpha]_D$ −7,5±0 3° (ОЧ≈0,2 %)

В качестве мощного источника стали использовать циркулярно-поляризованное лазерное излучение, например, для осуществления изомеризации производных тропона в бициклические структуры (схема 109) [117].



(ОЧ до 3 %) (109)

Оптический выход при фотохимических процессах зависит от фактора анизотропии, определяемого по уравнению (110). Кроме того, при асимметрической деструкции оптическая чистота получаемого продукта зависит от степени разложения исходного вещества. Эти три величины связаны уравнением (111).

$$g = (\varepsilon_L - \varepsilon_R)/\varepsilon, \qquad (110)$$

где g — фактор анизотропии; ε, ε_L, ε_R — коэффициенты поглощения обычного, левого и правого циркуляционно-поляризованного света соответственно.

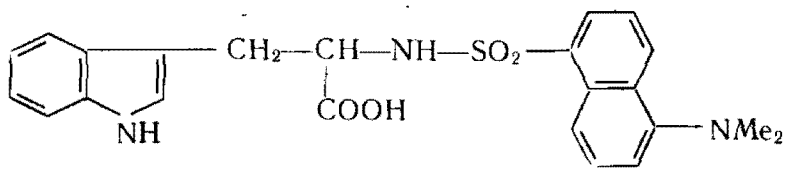
$$p = 1 - \frac{1}{2}\left[\left(\frac{1+y}{1-y}\right)^{\frac{1}{2}-\frac{1}{g}} + \left(\frac{1+y}{1-y}\right)^{-\frac{1}{2}-\frac{1}{g}}\right] \qquad (111)$$

где p — оптическая чистота; y — степень разложения исходного вещества.

Проверка этой зависимости показала, что она хорошо совпадает с имеющимися экспериментальными данными. При доведенной до 99 %-ного

разложения асимметрической деструкции рацемической камфоры был получен остаток с оптической чистотой 20 %, что во много раз больше, чем в проведенных ранее фотохимических асимметрических синтезах. Кстати, многие из них вообще не удалось воспроизвести (см. обзор [118]).

Физическая основа фотохимических АС — разница взаимодействия энантиомеров с циркулярно-поляризованным светом — наглядно продемонстрирована в работе [119]; показано, что циркулярно-поляризованный свет возбуждает флуоресценцию разной силы (различие около 5 %) у дансилпроизводных *D*- и *L*-триптофана (**172**).

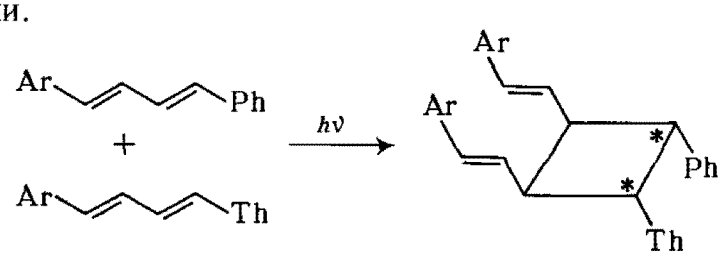


(172)

Осуществлены фотохимические асимметрические синтезы гелиценов. Исходное вещество помещали в ахиральную нематическую фазу, в которой «закрученность» создавали чисто механическим путем: направленной полировкой достигалась определенная ориентация мезофазы, нанесенной на две пластинки, которые затем накладывали так, чтобы угол между направлениями ориентации мезофазы составлял 45° [120]. Это, пожалуй, самое наглядное подтверждение того, что асимметрические синтезы требуют определенной «закрученности», «спиральности» среды, которая обычно создается на молекулярном уровне, в данной же работе является макроскопической.

Синтезы в твердой фазе. В ряде работ отмечена повышенная селективность реакций, проводимых в твердой фазе, по сравнению с теми же превращениями в растворах. Это относится и к стереоспецифичности.

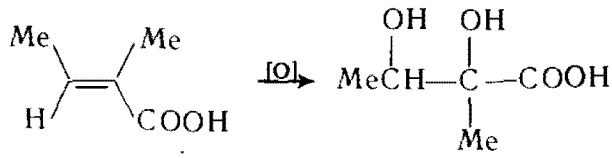
Так, кристаллы энантиомеров 2,2-дифенилциклопропанкарбоновой кислоты с разной скоростью реагируют с газообразным оптически активным (+)-α-фенилэтиламином: (—)-кислота быстрее реагирует с парáми амина. Аналогично ведут себя кристаллы энантиомеров винной и миндальной кислот. Образование оптически активного дибромида отмечено при реакции с бромом диссимметричного монокристалла халкона. При освещении обычным, неполяризованным светом кристаллической смеси двух диенов (схема 112) наряду с симметричным димером образуется и несимметричный, в котором преобладает один из энантиомеров; причиной этого является хиральность участвовавшей в создании димера кристаллической решетки.



(112)

Th = **тиенил**

Опыты по абсолютному асимметрическому синтезу на поверхности одиночного ахирального кристалла основаны на том факте, что адсорбция молекулы на поверхности даже такого кристалла нарушает его симметрию. При действии тетраоксидом осмия на большие кристаллы тиглиновой кислоты, «вмонтированные» в эпоксидную смолу так, что оставались открытыми только нужные поверхности, получали продукты окисления практически полной оптической чистоты [121] (схема 113).



(113)

Синтезы в гравитационном, магнитном и других полях. Из истории стереохимии известно, что в свое время Л. Пастер, исходя из идеи о том, что оптическая активность вызывается спиральной закрученностью молекул, проводил опыты по получению оптически активных веществ при реакциях в быстро вращающихся трубках; эти опыты успеха не принесли. Однако более чем через 100 лет, в 1980 г., Р. Догерти опубликовал результаты удивительного эксперимента, в котором удалось добиться создания малой, но четко регистрируемой оптической активности при проведении реакции во вращающемся сосуде. В этом же году им были описаны реакции в магнитном поле [122].

Публикации Р. Догерти вызвали оживленную полемику. Одни авторы считают [123], что предложенное Догерти объяснение противоречит хорошо установленным теоретическим принципам и не может считаться серьезным обоснованием результатов опытов, которые, по-видимому, ошибочны. Другие ученые полагают [124], что в гравитационном поле асимметрический синтез во вращающемся сосуде теоретически невозможен, однако оптическая активность теоретически может быть создана при реакциях в постоянном электромагнитном поле (при вращении в нем реакционного сосуда), хотя поле Земли для этого слишком слабо.

Выдан удивительный патент [125] на «способ и установку для получения право- и левовращающих энантиомеров» с использованием электрода «специальной формы»; таким путем при электролизе щелочного раствора фумаровой кислоты была якобы получена оптически активная яблочная кислота.

Если описанные выше результаты подтвердятся, они откроют совершенно новые пути абсолютного асимметрического синтеза.

* *
*

За последнее десятилетие в области асимметрического синтеза достигнуты впечатляющие успехи. Современный асимметрический синтез уже может служить удобным препаративным методом получения многих оптически активных соединений. Не менее важно и другое: в дополнение к прежним чисто феноменологическим правилам (правила Прелога и Крама) стали вырисовываться контуры моделей реальных переходных состояний, участвующих в асимметрическом синтезе. Это не только позволяет глубже понять процессы асимметрического синтеза, яснее увидеть пути повышения его эффективности, но и имеет гораздо более общее значение для проникновения в детали химических превращений органических веществ. Тем самым асимметрический синтез, по существу, является одним из важных методов изучения механизмов органических реакций.

Подчеркивая успехи, не следует забывать и о недостатках. Далеко не все асимметрические синтезы идут с высокими оптическими выходами. В большинстве выполненных работ фактически не проводилось препаративного выделения полученных оптически активных веществ: оценку результатов проводили методами ЯМР или ГЖХ по составу реакционной смеси. Поэтому разработка препаративных методов — в основном еще дело будущего.

Успешное проведение асимметрических синтезов зависит от многих факторов. Нередки случаи, когда малейшие изменения в реагентах, условиях реакции приводят к серьезному изменению оптических выходов. Нет никаких гарантий, что в каждом конкретном случае уже найдено наиболее благоприятное сочетание всех факторов, наоборот, существуют поистине неисчерпаемые возможности для новых поисков и новых успехов. Как во всяких многофакторных опытах, может быть, и в этих случаях имеет смысл подумать об использовании методов математического планирования эксперимента.

2.10. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ (ЭНАНТИОМЕРНОЙ) ЧИСТОТЫ

При работе с оптически активными веществами полная химическая индивидуальность еще не является гарантией чистоты в стереохимическом смысле; необходимо знать, представляет ли собой вещество чистый энантиомер или в нем имеется примесь другого энантиомера; иными словами, необходимо знать оптическую чистоту.

Практическим критерием 100 %-ной оптической чистоты кристаллического вещества часто может служить неизменность его оптического вращения и температуры плавления в ходе дальнейших перекристаллизаций. Однако этот критерий не может быть абсолютно надежным: даже частично расщепленный энантиомер может не менять своих констант, если рацемическая модификация образует твердый раствор, состав которого не изменяется при дальнейшей кристаллизации (подобно тому, как существуют азеотропные смеси, не меняющие своего состава при перегонке). Другим признаком служит неизменность тех же констант для диастереомерных солей при их дополнительной перекристаллизации. Однако и этот критерий не обладает абсолютной надежностью. Довольно хорошим признаком полной оптической чистоты может служить получение обоих антиподов с одинаковым абсолютным значением оптического вращения, особенно если оба антипода получались независимым путем с использованием разных асимметрических реагентов.

В определенных случаях может оказаться полезным наблюдение, сделанное в начале 70-х годов: если к истинному рацемату (т. е. не конгломерату, не смешанным кристаллам!) примешан один из энантиомеров, то его можно извлечь растворителем, способным образовывать водородную связь. Так, из не полностью расщепленного бензоил-α-фенилэтиламина чистый энантиомер можно извлечь аллиламином.

До начала 60-х годов не существовало общего метода определения оптической чистоты, в настоящее же время имеется набор таких методов. Подробно эти методы рассмотрены в книге [126], здесь мы лишь кратко познакомимся с ними.

Метод двойного расщепления, предложенный А. Оро, основан на следующих соображениях.

Когда вещество А, состоящее из смеси (+)-А и (—)-А, реагирует с оптически активным веществом (+)-Б, то фактически протекают две реакции (схемы 114, 115).

$$(+)\text{-А} + (+)\text{-Б} \xrightarrow{k_1} (+)\text{-А}\cdot(+)\text{-Б} \qquad (114)$$

$$(-)\text{-А} + (+)\text{-Б} \xrightarrow{k_2} (-)\text{-А}\cdot(+)\text{-Б} \qquad (115)$$

В ходе этих реакций образуется пара диастереомеров, а сами реакции протекают с разной скоростью ($k_1 \neq k_2$). Если оптически активный реагент (+)-Б взят в недостатке, то после завершения реакции энантиомеры (+)-А и (—)-А останутся в неравных количествах, т. е. произойдет частичное кинетическое расщепление рацемата. Оптическое вращение продукта реакции зависит от оптической чистоты вещества А. Для ее определения проводят две реакции: рацемат (+)-А·(—)-А вводят в реакцию с оптически чистым реагентом (+)-Б и рацемат (+)-Б·(—)-Б вводят в реакцию с недостаточным количеством оптически активного вещества А, оптическую чистоту которого хотят определить. Вращение оптически чистого А рассчитывают по уравнению (116). Это уравнение может применяться при условии, что в обеих реакциях выходы и соотношения реагентов одинаковы, а реагент Б имел 100 %-ную оптическую чистоту. Расчет можно произвести и в том случае, когда эти условия не соблюдаются, однако уравнение будет иметь значительно более сложный вид.

$$[\alpha_A] = \sqrt{[\alpha_{A1}]\ [\alpha_{A2}]\ [\alpha_Б]/[\alpha_{Б2}]} \qquad (116)$$

где $[\alpha_A]$ — искомое удельное вращение оптически чистого вещества А; $[\alpha_Б]$ — удельное вращение оптически чистого реагента Б; $[\alpha_{A1}]$ — удельное вращение непрореагировавшего остатка А в первой реакции; $[\alpha_{A2}]$ — удельное вращение вещества А, употреблявшегося во второй реакции; $[\alpha_{Б2}]$ — удельное вращение непрореагировавшего остатка Б во второй реакции.

Позднее Оро разработал другой вариант этого метода, в котором проводится реакция рацемического α-фенилмасляного ангидрида с хиральным спиртом. Для последующего расчета оптической чистоты кроме значений оптического вращения необходимо знать еще и химический выход в двух реакциях, проведенных до разной степени превращения.

Ферментативный метод определения энантиомерной чистоты основан на использовании высокостереоспецифичных ферментов. Так, например, оксидаза аминокислот окисляет *L*-аминокислоты в 1000 раз быстрее, чем *D*-аминокислоты. Таким образом, если взять *D*-аминокислоту, оптическую чистоту которой необходимо проверить, то отсутствие реакции с оксидазой аминокислот укажет на практически полную оптическую чистоту (не менее 99,9 %). Если же ферментативное окисление якобы «чистой» *D*-аминокислоты идет с заметной скоростью, то это следует считать признаком того, что она содержит примесь *L*-аминокислоты.

Метод изотопного разбавления. В этом случае готовят раствор рацемата, меченного радиоактивным или стабильным изотопом, и добавляют к нему половинное (по массе) количество одного из оптических антиподов (например, правовращающего) того же самого вещества, но не содержащего меченого атома. В растворе, таким образом, будут находиться равные части меченого (—)-антипода, меченого (+)-антипода и немеченого (+)-антипода. Если теперь выделить из раствора рацемат, то лишь половина вошедших в его состав молекул (+)-антипода окажется меченой. Если добавленный немеченый (+)-антипод был оптически нечистым, т. е. содержал примесь (—)-антипода (или, что то же самое, примесь рацемата), то доля меченых молекул в регенерированном рацемате будет меньше. Распространяя это рассуждение на общий случай, когда регенерируется не рацемат, а оптически активное вещество с иным, чем у прибавляемого антипода, вращением (т. е. с иной оптической чистотой), можно после соответствующих математических выкладок получить уравнение (117) для расчета максимального вращения и, следовательно,

оптической чистоты.

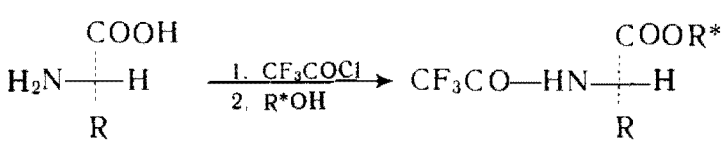
$$[\alpha]_{макс} = \sqrt{\frac{S_i n^2 [\alpha]^2 - S_0 mn [\alpha] [\alpha_i]}{S_i (m+n)^2 - S_0 m (m+n)}} \qquad (117)$$

где S_i — удельная радиоактивность регенерированного продукта; n — масса исследуемого вещества, г; $[\alpha]$ — удельное вращение исследуемого вещества; m — масса прибавленного меченого рацемата, г; $[\alpha_i]$ — удельное вращение регенерированного продукта.

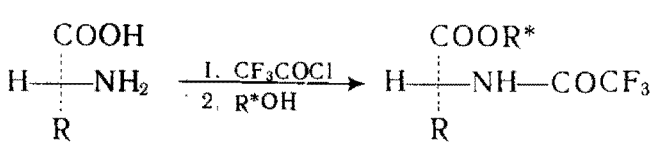
Чаще всего в вещество, энантиомерную чистоту которого хотят определить, действием подходящего оптически чистого реагента вводят дополнительную хиральность. Если вещество было оптически чистым, то образуется один диастереомер, если же оно содержало примесь второго антипода,— два диастереомера. Установить это можно с помощью ряда методов, прежде всего ГЖХ и спектроскопии ЯМР.

В газожидкостной хроматографии диастереомеры могут дать раздельные пики, отношение площадей которых укажет на соотношение антиподов в исследуемом оптически активном веществе. Прежде чем использовать этот метод, надо на заведомо оптически нечистом веществе убедиться, что диастереомеры в данном случае действительно имеют разное время выхода на применяемой колонке.

Метод ГЖХ используют, например, для определения оптической чистоты аминокислот. Для этого их превращают в *N*-трифторацетильные производные (это повышает летучесть), а в карбоксильную группу вводят остаток оптически чистого спирта или амина (схемы 118, 119). Полученные диастереомеры дадут два пика на хроматограммах, если изучаемая аминокислота не была оптически чистой; соотношение площадей пиков позволит определить оптическую чистоту.

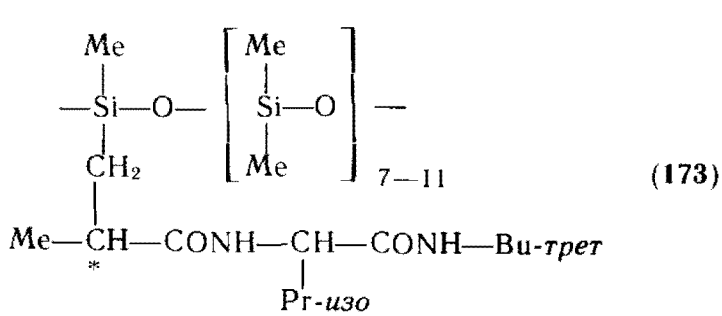


(118)



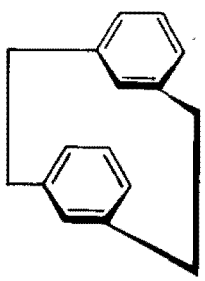
(119)

На хиральных неподвижных фазах можно непосредственно определять оптическую чистоту энантиомеров, не превращая их в диастереомеры. Хорошие результаты получены при использовании силанизированного силикагеля с закрепленными на нем остатками аминокислот [формула (**173**)] (см. обзор [127]).

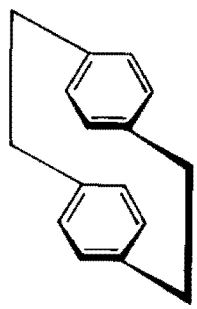


(**173**)

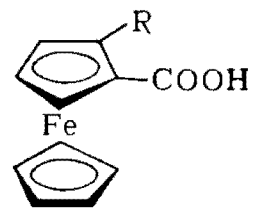
Определить соотношение диастереомеров можно и с использованием современной жидкостной хроматографии (HPLC — high performance liquid chromatography). Кислоты можно для этой цели переводить в амиды с оптически активным α-фенилэтиламином или другими хиральными аминами. Так, например, была определена оптическая чистота (и вычислены максимальные удельные вращения) кислот (**174**) — (**179**).



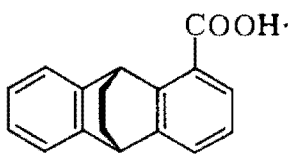
(**174**) ~10°



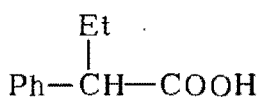
(**175**) 162°



(**176**) R= Me ; 53°
(**177**) R= Ph ; 136°



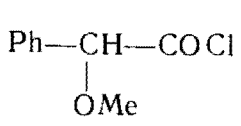
(**178**) 183°



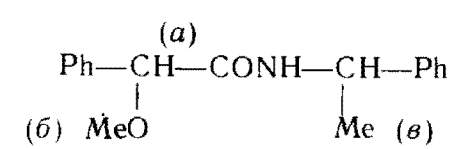
(**179**) 96°

Образовался ли один диастереомер или два, можно определить также методом спектроскопии ЯМР. В диастереомерах Н-атомы использованного реагента становятся диастереотопными, и поэтому сигналы одинаковых протонов у двух диастереомеров будут отличаться. Таким образом, если определяемое вещество содержало примесь антипода, то сигналы окажутся дублированными. По соотношению интегральных интенсивностей пары сигналов можно определить соотношение диастереомеров и тем самым энантиомерную чистоту исходного вещества.

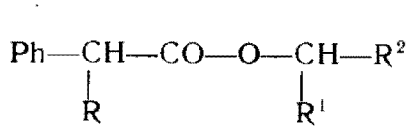
Рассмотрим в качестве примера частично расщепленный (+)-α-фенилэтиламин, имеющий $[\alpha]_D$+22,6° (метанол, *c* 8,6). В качестве реагента был использован хлорангидрид оптически чистой *О*-метилминдальной кислоты (**180**). В спектре ЯМР образовавшегося амида (**181**) имеются два синглета, принадлежащие протонам метиновой группы (*а*), два синглета протонов метоксигруппы (*б*) и два дублета протонов *С*-метильной группы (*в*). Из соотношения интегральных интенсивностей пиков было найдено, что соотношение антиподов в исходном α-фенилэтиламине равно 90:10; это позволило рассчитать оптическую чистоту (80 %) и на ее основе — вращение оптически чистого α-фенилэтиламина. Найденное значение $[\alpha]_D$ (+28,3°; в метаноле) хорошо согласуется с известным (+28,5°).



(**180**)



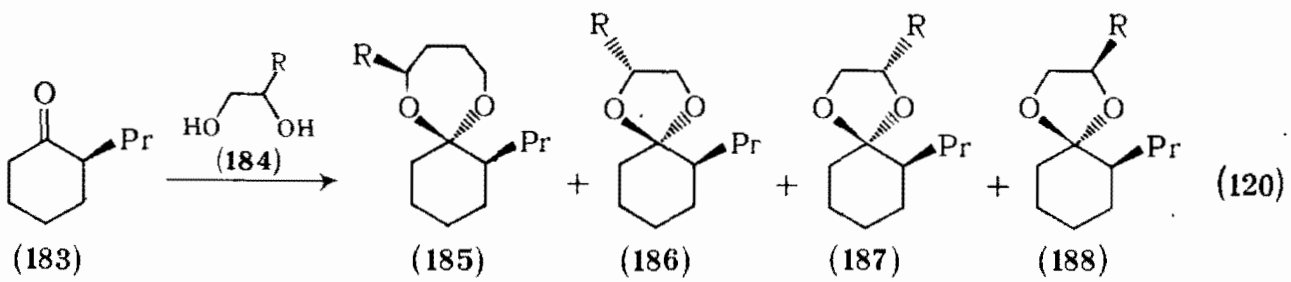
(**181**)



(**182**)

Для определения энантиомерной чистоты как кислот, так и спиртов могут быть использованы спектры ЯМР диастереомерных эфиров α-замещенных фенилуксусных кислот со вторичными спиртами [формула (**182**)].

Для определения оптической чистоты гликолей (**184**) предложено переводить их в ацетали взаимодействием с (*S*)-(+)-2-пропилциклогексаноном (**183**). При этом углеродный атом карбонильной группы превращается в дополнительный хиральный центр, и возникают четыре диастереомера (схема 120).



(**183**) (**185**) (**186**) (**187**) (**188**)

В HPLC и спектрах ЯМР ^{13}C все диастереомеры дают раздельные сигналы, причем площади сигналов соединений (**185**) и (**186**) [как и пáры (**187**) и (**188**)] одинаковы в случае рацемических гликолей, в случае же оптически активных гликолей соотношение этих площадей позволяет определить оптическую чистоту (рис. 2.1).

Если вместо 2-пропилциклогексанона использовать бензальдегид, то тоже образуются четыре циклических ацеталя (схема 121). В зависимости от ориентации фенильной группы относительно остатка R возникают два σ-диастереомера — *цис-* и *транс-*, каждый из которых дает свой сигнал бензильного протона в спектре ПМР; каждый из этих сигналов на самом деле является суммой сигналов двух диастереомеров, различающихся конфигурацией остатка гликоля. При добавлении хирального сдвигающего реагента каждый сигнал расщепляется на два, соотношение

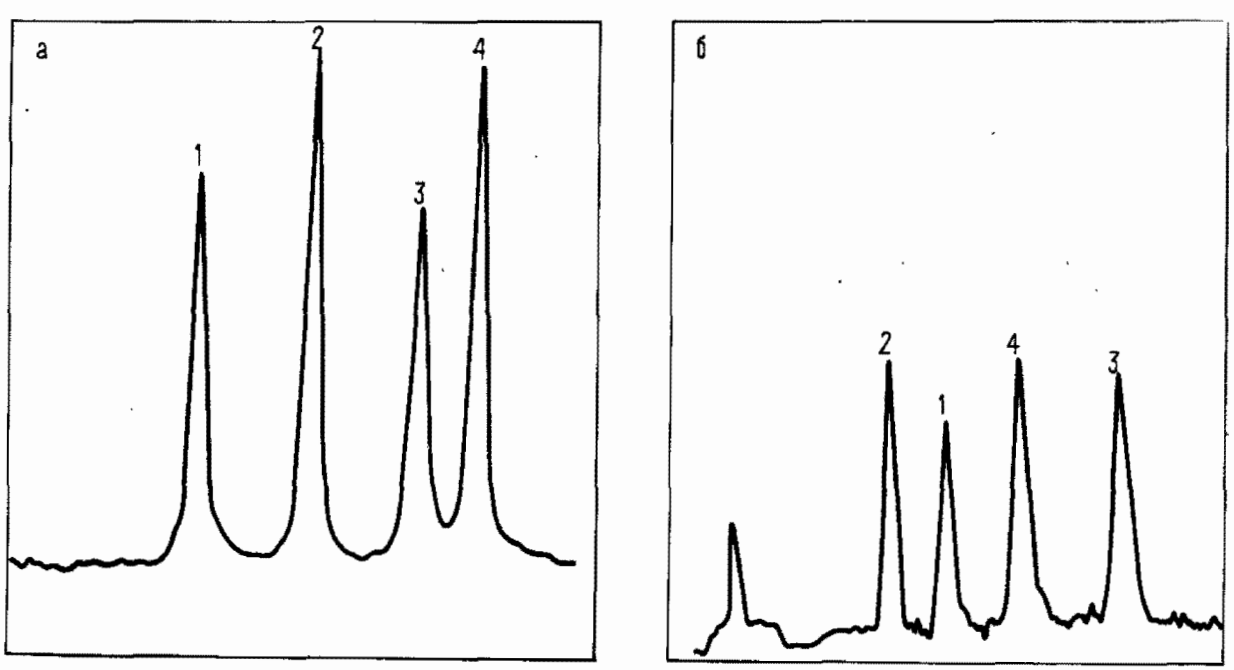
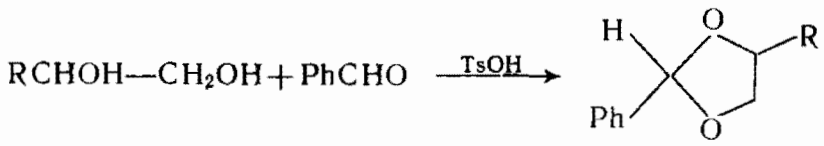


РИС. 2.1.
*Спектры ЯМР ^{13}C (а) и жидкостная хроматограмма (б) циклических ацеталей (**186**) (1), (**185**) (2), (**187**) (3) и (**188**) (4)*

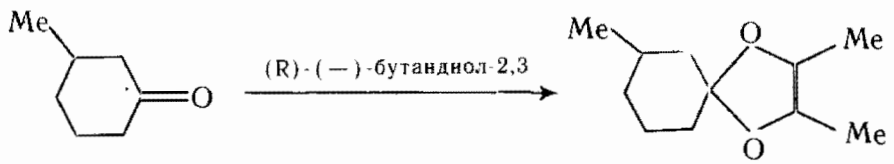
площадей позволяет определить оптическую чистоту.



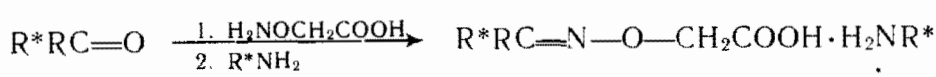
(121)

(четыре диастереомера)

Образование ацеталей можно использовать также для определения оптической чистоты кетонов, действуя на них хиральными 1,2-диолами или 1,2-дитиолами и затем определяя энантиомерную чистоту методом спектроскопии ЯМР ^{13}C (схема 122). Для определения энантиомерной чистоты кетонов на них предложено также действовать *О*-карбоксиметилгидроксиламином, затем получать соли с оптически активными аминами (схема 123) и исследовать их методом ЯМР.

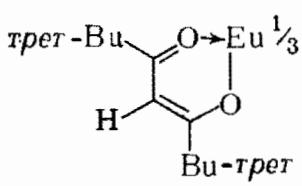


(122)

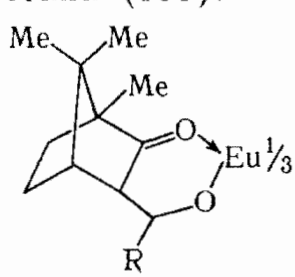


(123)

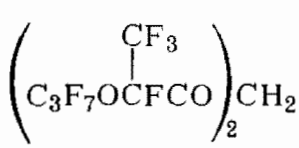
Различие в химических сдвигах диастереотопных протонов обычно невелико, для его увеличения используют лантанидные сдвигающие реагенты (LIS — lantanide induced shifts), из которых наиболее известен трис(дипивалоилметанат) европия Eu (dpm)$_3$ **(189)**. Применяя хиральные сдвигающие реагенты, можно непосредственно (без превращения в диастереомеры) определять энантиомерную чистоту многих соединений, способных к комплексообразованию. Такими реагентами являются, в частности, европиевые комплексы **(190)** 3-[(*трет*-бутил)гидроксиметилен]-камфоры, 3-[(трифторметил)гидроксиметилен]камфоры, 3-[(гептафторпропил)гидроксиметилен]камфоры и европиевый комплекс ди(перфтор-2-пропоксипропионил)метана **(191)**.



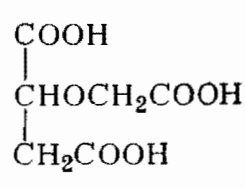
(189)



(190) R = Bu-*трет*, CF_3, C_3F_7



(191)



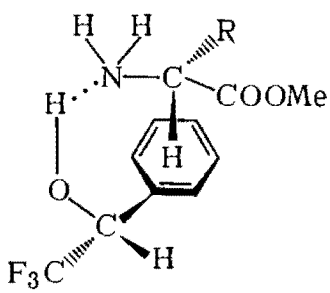
(192)

Хиральный европиевый комплекс (*S*)-*О*-карбоксиметиляблочной кислоты **(192)** интересен тем, что его можно использовать в качестве сдвигающего реагента в водных растворах, в частности, для определения оптической чистоты аминокислот и гидроксикислот [128].

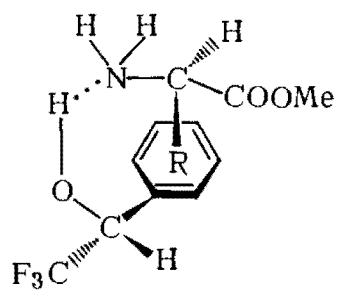
В качестве сдвигающего реагента для определения оптической чистоты алкенов, аренов, галогенпроизводных, фосфинов (т. е. веществ, не способных к комплексообразованию с обычными LIS-реагентами) предложен биядерный лантанидно-серебряный комплекс [129]. В 1984 г. предложен еще один новый тип реагентов — хиральный дикарбонильный

комплекс гадолиния(III), обнаруживающий стереоселективность релаксационного действия [130].

Другой вариант использования метода ЯМР для определения оптической чистоты основан на применении оптически активных растворителей, в которых различные химические сдвиги дают энантиотопные атомы, имеющиеся в оптических антиподах. Этим методом были определены оптическая чистота 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанола с использованием (+)-α-фенилэтиламина в качестве растворителя, оптическая чистота аминов и метиловых эфиров α-аминокислот с применением в качестве растворителя (—)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтанола. Различия в химических сдвигах связаны с образованием диастереомерных сольватов. При взаимодействии антиподных метиловых эфиров α-аминокислот с 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанолом образуются диастереомерные сольваты (**193**) и (**194**). Их существование обеспечивается взаимодействием атома водорода гидроксильной группы с атомом азота аминогруппы и π-электронного облака бензольного ядра с атомом углерода карбоксигруппы, несущим частичный положительный заряд. Условия образования сольвата (**193**) выгоднее, чем сольвата (**194**), так как во втором случае взаимодействию ядра и атома углерода карбоксигруппы мешает радикал аминокислоты, повернутый в сторону ядра.



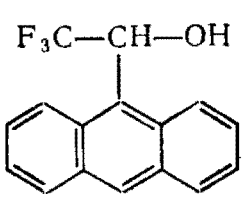
(**193**)



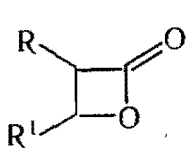
(**194**)

Аналогично можно определять оптическую чистоту спиртов.

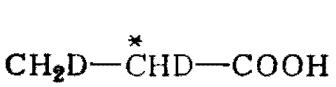
Хорошим хиральным сольватирующим агентом является также (—)-2,2,2-трифтор-1-(антрил-9)этанол (**195**). С помощью этого реагента была, в частности, определена оптическая чистота β-пропиолактона и его аналогов (**196**).



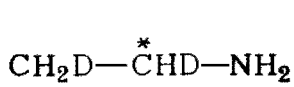
(**195**)



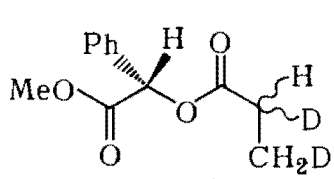
(**196**)



(**197**)



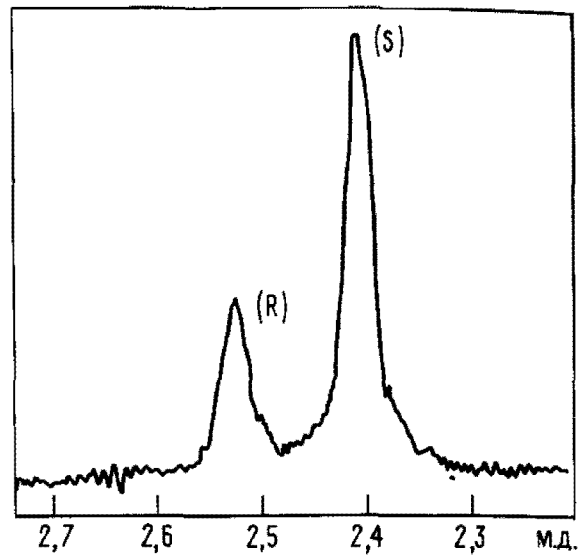
(**198**)



(**199**)

Помимо спектроскопии ЯМР ^1H для определения энантиомерной чистоты используют и ЯМР на других ядрах. Так, для соединений (**197**) и (**198**) с дейтериево-водородной асимметрией, полученных из соответствующих алкенов дейтерированием в присутствии Rh-DIOP, использовали

РИС. 2.2.
*Спектры ЯМР ^2H (в бензоле) диастереомеров (**199**) с дейтериево-водородной асимметрией*



спектроскопию ЯМР ^2H после превращения в диастереомеры (**199**) действием соответственно (*S*)-метилового эфира миндальной кислоты (рис. 2.2) и (—)-камфаноилхлорида.

Методом спектроскопии ЯМР ^{13}C в твердой фазе удается различать оптически активную винную кислоту и рацемат: сигналы ^{13}C различны вследствие разного расположения молекул в кристаллах оптически активного вещества и рацемата.

В некоторых сложных случаях для определения энантиомерной чистоты приходится применять особые приемы с комплексным использованием нескольких методов. Так, для определения энантиомерной чистоты менее 1 % у хиральных вторичных спиртов предложена методика, в которой сочетаются поляриметрическое измерение, ацидиметрическое титрование и ГЖХ (или ЯМР).

Предложен интересный метод определения энантиомерной чистоты без знания максимального оптического вращения и без использования вспомогательного оптически активного вещества. Для этого соединение R*H, оптическую чистоту которого хотят определить, переводят в производное с двумя связанными остатками R*; для спиртов и аминов это могут быть, например, эфиры или амиды с дикарбоновыми кислотами, для аминокислот — дипептиды. Если R*H не был оптически чистым, то возникают два диастереомера — *мезо*- и *DL*-формы (схема 124). Соотношение *мезо*/*DL* определяют для реакции с рацемическим, а затем с оптически активным исходным R*H, в последнем случае — с разной глубиной превращения. Полученные данные используют для расчета энантиомерной чистоты R*H.

$$R^*_RH + R^*_SH \longrightarrow \underset{(\textit{мезо}\text{-форма})}{R^*_R - R^*_S} + \underset{(DL\text{-форма})}{(R^*_R - R^*_R + R^*_S - R^*_S)} \qquad (124)$$

Имея дело с веществами, которые дают хроматограммы со значительно перекрывающимися пиками, проводят параллельные измерения спектров поглощения и оптического вращения отдельных фракций; эти данные используют для расчета энантиомерной чистоты [131].

Для определения энантиомерной чистоты может быть использована также круговая поляризация люминесценции [132]. В отличие от других методов, которые дают лучшие результаты при большой энантиомерной чистоте, круговая поляризация люминесценции более пригодна при малой энантиомерной чистоте.

ГЛАВА 3

Определение пространственной конфигурации

3.1. ВВЕДЕНИЕ

Определение пространственной конфигурации — один из основных вопросов стереохимии. В предыдущей главе шла речь о том, как получить чистые пространственные изомеры. Когда же они получены, возникает вопрос: каково их пространственное строение, т. е. конфигурация?

Существует определенная психологическая трудность при рассмотрении проблемы пространственной конфигурации. Например, хорошо известно, что существуют фумаровая и малеиновая кислоты; это один из наиболее известных примеров геометрической изомерии (π-диастереомерии). Поскольку формулы этих веществ в нашем сознании прочно связаны с соответствующими названиями: *цис*-изомер — малеиновая кислота, *транс*-изомер — фумаровая кислота, иногда кажется, зачем же еще тратить время и силы на рассуждения о том, какова их конфигурация? Тот, кто думает так, забывает, что наше знание основано на конкретных экспериментальных работах, которые в свое время позволили установить конфигурацию; за нас и для нас проделана та работа, которая теперь позволяет просто написать формулу и сказать как о само собой разумеющемся: вот это — малеиновая кислота, а это — фумаровая.

Для того чтобы показать, какова логика рассуждений при определении конфигурации, поставим себя на место тех исследователей, которые в середине прошлого века столкнулись с непонятными фактами, а именно встретили пары веществ, которые имели не только одинаковую молекулярную формулу (это само по себе не удивляло: явление изомерии было уже известно), но и одинаковое химическое строение. Здесь и начиналась загадка: в чем же причины различия таких веществ? После того как в 1874 г. возникли стереохимические представления, стало ясно, что различие обусловливается пространственной конфигурацией.

С тех пор и до настоящего времени задача определения пространственной конфигурации в самом общем виде выглядит так: есть некие вещества А и Б, каждое со своими свойствами; на основании имеющихся данных можно считать, что они являются пространственными изомерами, т. е. что это, в частности, пара σ- или π-диастереомеров или пара энантиомеров; известны формулы изомеров. Задача определения конфигурации заключается в том, чтобы одно из этих конкретных веществ с помощью какого-то экспериментального приема «связать» с одной из возможных формул; тогда, естественно, второму веществу будет отвечать другая формула.

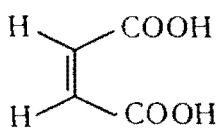
Еще раз в двух словах: имеются два вещества (в общем случае их может быть и больше), относительно которых известно, что они пространственные изомеры; две формулы этих пространственных изомеров и предстоит узнать, какому веществу какая формула соответствует.

Подход к решению вопроса о пространственной конфигурации различен в зависимости от того, о каком типе пространственных изомеров идет речь — о π- или σ-диастереомерах или об энантиомерах. Для π-диастереомеров задача решается проще; с них и начнем.

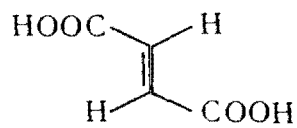
3.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ π-ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

3.2.1. МЕТОД ЦИКЛИЗАЦИИ

Еще раз представим себе, что наши знания соответствуют уровню прошлого столетия. Мы знаем, что существует некая кислота — белое кристаллическое вещество с т. пл. 130 °С, хорошо растворимая в воде, молекулярная формула ее $C_4H_4O_4$, структурная формула HOOC—CH=CH—COOH (этилендикарбоновая кислота); эту кислоту называют малеиновой. Наряду с ней ту же молекулярную и структурную формулы имеет другое вещество — кислота с т. пл. 287 °С, мало растворимая в воде; ее называют фумаровой кислотой. Итак, есть два вещества, имеющие один и тот же состав. Поскольку их строение отвечает общей формуле ABC=CAB, следует считать, что речь идет о π-диастереомерах (геометрических, *цис-транс*-изомерах), которые могут иметь формулы (**1**) и (**2**).

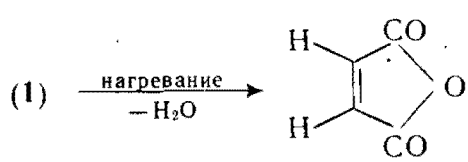


(**1**)



(**2**)

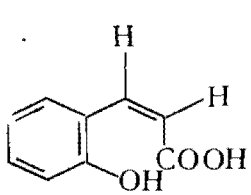
Для того чтобы установить, какой кислоте соответствует та или иная формула, проводят следующий эксперимент. При нагревании малеиновая кислота отщепляет воду и дает циклический ангидрид (схема 1), фумаровая кислота такого ангидрида не образует. Поскольку для образования циклического ангидрида карбоксильные группы должны быть сближены, логично предположить, что именно таково их расположение в малеиновой кислоте (**1**), способной к образованию подобного ангидрида. Фумаровой кислоте, следовательно, отвечает формула (**2**). Задача определения конфигурации в данном случае решена *методом циклизации*.



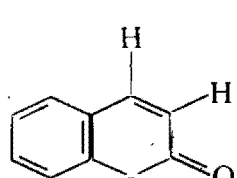
(1)

При определении конфигурации методом циклизации не должен затрагиваться стерический центр, т. е. связи sp^2-гибридизованных атомов.

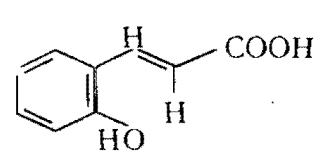
Метод циклизации был использован и для определения конфигурации кумаровой и кумариновой (*о*-гидроксикоричных) кислот. Кумариновая кислота существует только в виде солей и эфиров; при выделении же свободной кислоты происходит ее самопроизвольная циклизация с образованием лактона — кумарина (**4**). Легкость циклизации указывает, что кумариновая кислота имеет *цис*-конфигурацию [формула (**3**)]. Кумаровая кислота не циклизуется, и, следовательно, ей соответствует формула (**5**).



(**3**)

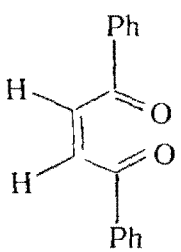


(**4**)

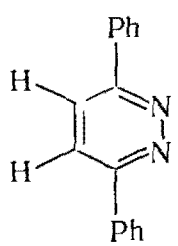


(**5**)

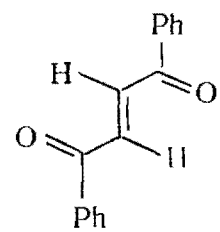
Методом циклизации определили конфигурации π-диастереомерных непредельных дикетонов — 1,2-дибензоилэтиленов. Известны два изомерных соединения такой структуры; одно из них плавится при 111 °С, другое — при 134 °С. Изомер, плавящийся при 134 °С, образует при реакции с гидразином циклический продукт — 3,6-дифенилпиридазин (**7**), что свидетельствует о его *цис*-конфигурации [формула (**6**)]. Изомер, плавящийся при 111 °С, имеет *транс*-конфигурацию [формула (**8**)]. Вывод о конфигурации можно сделать и на основании различной окраски обоих изомеров; *транс*-изомер (**8**) окрашен в интенсивно-желтый цвет, в то время как *цис*-форма (**6**) бесцветна. Объясняется это тем, что молекула *транс*-формы плоская, с ненарушенным сопряжением между карбонильными группами, двойной углерод-углеродной связью и ароматическими ядрами; рассредоточение подвижных π-электронов по сопряженной системе уменьшает энергию их возбуждения, что и приводит к появлению поглощения в видимой области спектра. В *цис*-форме фенильные ядра не могут расположиться в одной плоскости из-за пространственных препятствий. Неплоское строение вызывает частичное нарушение сопряжения, в результате этого поглощение сдвигается в ультрафиолетовую область спектра, и видимая окраска исчезает.



(**6**)



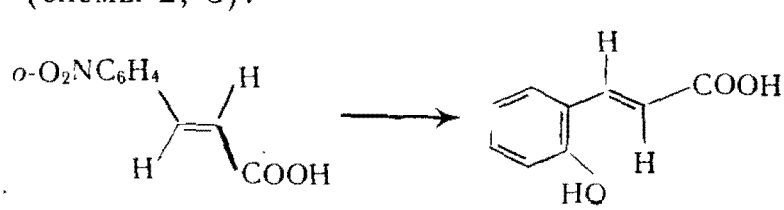
(**7**)



(**8**)

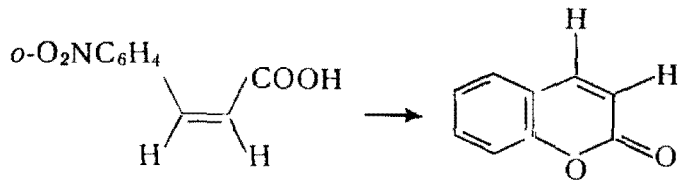
3.2.2. ХИМИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ

Другой важный способ определения конфигурации — химическое превращение вещества с неизвестной конфигурацией в вещество, конфигурация которого известна (или обратный химический переход от вещества с известной конфигурацией к веществу с неизвестной); подобные химические переходы называют корреляцией конфигурации. Естественно, что при этом также не должен затрагиваться стерический центр. Например, из *о*-нитрокоричных кислот (**9**) и (**10**) серией химических превращений (восстановление, диазотирование, замена диазогруппы на группу ОН) через *о*-аминокоричные и о-диазокоричные кислоты получают *о*-гидроксикоричные кислоты. Установив, какой из стереоизомеров *о*-нитрокоричной кислоты дает кумаровую (**5**), а какой кумариновую кислоту (**3**) [фактически не саму кислоту, а ее лактон — кумарин (**4**)], можно тем самым доказать, какая из *о*-нитрокоричных кислот имеет *транс*-, а какая *цис*-конфигурацию (схемы 2, 3).



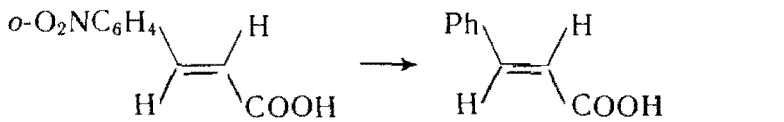
(2)

(**9**) т. пл. 240 °С (**5**)

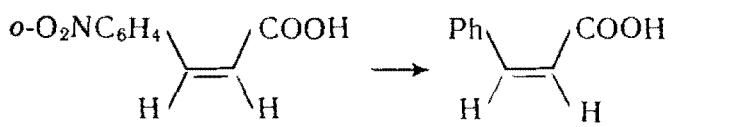


(10) т. пл. 143 °C (4) (3)

Стереоизомерные *о*-нитрокоричные кислоты (**9**) и (**10**), в свою очередь, были использованы для определения конфигурации незамещенных коричных кислот (**11**) и (**12**). Для этого с обоими стереоизомерами последовательно провели реакции восстановления нитрогруппы, диазотирования и замещения диазогруппы атомом водорода (схемы 4, 5).

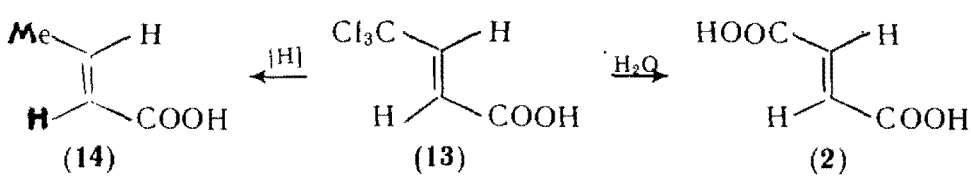


(**9**) (**11**) *транс*; т. пл. 133 °C (4)



(**10**) (**12**) *цис*; т. пл. 57 °C (5)

Иногда химические превращения, которые формально протекают как простые реакции замещения, не затрагивающие двойной связи, на самом деле осуществляются за счет последовательных реакций присоединения и отщепления; это требует осторожности при определении конфигурации химическими методами. Так, в качестве классического доказательства конфигурации кротоновой кислоты ее часто сопоставляют с фумаровой. Это сопоставление, проведенное в свое время К. Ауверсом, основано на превращении при гидролизе трихлоркротоновой кислоты (**13**) в фумаровую (**2**), а при восстановлении — в кротоновую (**14**) (схема 6).



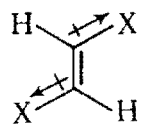
(**14**) (**13**) (**2**) (6)

На первый взгляд кажется, что двойная связь при этих превращениях не затрагивается и, следовательно, данные реакции можно без опасений использовать для определения конфигурации. Однако, как показал А. Н. Несмеянов еще в 50-х годах, в действительности доказательство К. Ауверса не имеет никакой силы (хотя чисто случайно дает правильный ответ!). Дело в том, что во время двухстадийного превращения трихлоркротоновой кислоты в кротоновую по схеме Ауверса происходит двукратная перегруппировка, затрагивающая двойную связь.

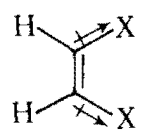
3.2.3. ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Каждый из л-диастереомеров характеризуется своими физико-химическими свойствами. Различие в свойствах часто отнюдь не меньше, чем между структурными изомерами. В этих различиях в большинстве случаев можно подметить определенные закономерности. Это позволяет использовать физические методы для определения конфигурации.

Диэлкометрия. Для многих л-диастереоизомеров характерны определенные значения дипольных моментов. Когда структуры симметричны, все просто и ясно: в *транс*-форме при векторном сложении противоположно ориентированные диполи одинаковых связей взаимно погашаются и суммарный дипольный момент равен нулю; в *цис*-форме диполи связей складываются и создают суммарный дипольный момент молекулы. Так обстоит дело, например, у 1,2-дигалогенэтиленов (**15**) и (**16**): для *транс*-изомеров (**15**) дипольный момент равен нулю; в случае *цис*-изомеров (**16**) дипольный момент зависит от природы атома галогена: 2,42 (F), 1,89 (Cl), 1,35 (Br) и 0,75Д (I).

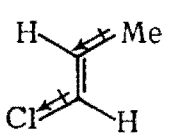


(**15**) *транс*

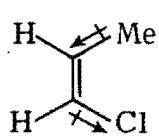


(**16**) *цис*

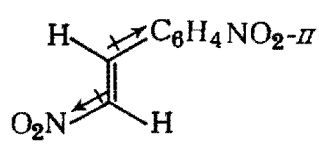
Подобные простейшие случаи встречаются не так часто. Гораздо больше приходится иметь дело с несимметричными структурами. Необходимо запомнить, что не существует общего формального правила, которое связывало бы конфигурацию и значение дипольного момента. Он может быть выше как у *цис*-, так и у *транс*-формы; все зависит от конкретной структуры, от направления полярности связей. Например, у *транс*-формы 1-хлорпропена-1 (**17**) дипольный момент больше, чем у *цис*-формы (**18**), (1,97 и 1,71 Д соответственно), тогда как для изомеров (**19**) и (**20**) дипольный момент ниже в случае *транс*-изомера (**19**) (0,50 и 7,38 Д соответственно).



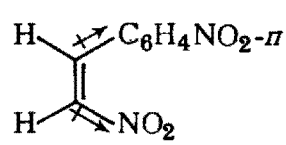
(**17**)



(**18**)



(**19**)



(**20**)

Когда у двойной связи стоят более сложные заместители, способные к образованию ряда конформаций, различия между дипольными моментами л-диастереомеров становятся нехарактерными; они могут зависеть не только от конфигурации по двойной связи, но и от конформации. Так, например, диэтиловые эфиры фумаровой и малеиновой кислот имеют дипольные моменты 2,38 и 2,54 Д соответственно.

Подробнее о дипольных моментах см. книгу [1].

ИК- и КР-спектроскопия. В ИК-спектрах несимметрично замещенных алкенов типа $RCH{=}CHR^1$ имеются характерные различия, связанные с их пространственным строением:

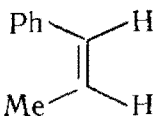
	цис-Изомер	*транс*-Изомер
Валентные колебания связи C=C ($см^{-1}$)	1650 (средн.)	1670 (слаб.)
Деформационные колебания связи C—H ($см^{-1}$)	730—675 (сильн.)	965 (сильн.)

Полоса валентных колебаний связи C=C у *цис*-форм более интенсивна, чем у *транс*-форм.

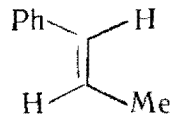
У *транс*-изомеров симметрично замещенных алкенов валентные колебания связи C=C не вызывают изменения дипольного момента молекулы (т. е. дипольный момент остается равным нулю), поэтому у таких соединений в ИК-спектре полоса поглощения в области 1600—1700 $см^{-1}$

очень слаба. Например, в случае 1,2-дихлорэтилена только *цис*-форма обнаруживает в ИК-спектре сильное поглощение при 1590 $см^{-1}$.

Различия в спектрах комбинационного рассеяния *цис*- и *транс*-изомеров напоминают аналогичные различия в ИК-спектрах: у *цис*-алкенов полоса валентных колебаний связи C=C располагается при более низких частотах (1650—1660 $см^{-1}$), чем у *транс*-алкенов (около 1670 $см^{-1}$). Примером могут послужить л-диастереомеры β-метилстирола (**21**) и (**22**).

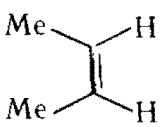


(**21**) 1653 $см^{-1}$

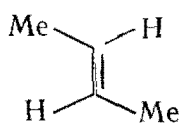


(**22**) 1667 $см^{-1}$

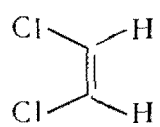
Другим критерием в спектрах КР могут служить внеплоскостные колебания связи C—H в области 670—700 $см^{-1}$ для *цис*-изомеров, около 900 и выше для *транс*-изомеров. Это видно на примере изомерных бутенов-2 (**23**) и (**24**) и дихлорэтиленов (**25**) и (**26**). У *цис*-изомеров иногда обнаруживается также полоса в области ≈ 900 $см^{-1}$, однако интенсивность ее незначительна ($\varepsilon \approx 20$, тогда как для *транс*-изомеров $\varepsilon \approx 150$).



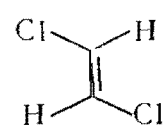
(**23**) 675 $см^{-1}$



(**24**) 964 $см^{-1}$

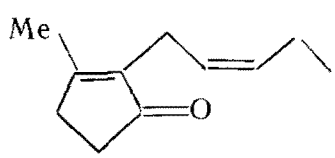


(**25**) 697 $см^{-1}$

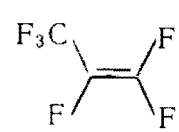


(**26**) 895 $см^{-1}$

В случае тризамещенных алкенов типа XYC=CHZ различия в ИК-спектрах *цис*- и *транс*-изомеров не столь характерны, хотя в ряде случаев и здесь ИК-спектры были успешно использованы для определения конфигурации, например для установления *цис*-конфигурации двойной связи в боковой цепи жасмона (**27**). Спектры дают информацию и о более тонких деталях строения непредельных соединений. Так, спектры КР позволили подтвердить плоскую конформацию перфторпропилена (**28**) вопреки более старым данным электронографии, свидетельствовавшим якобы об искажении двойной связи.



(**27**)



(**28**)

УФ-Спектроскопия. УФ-Спектры *цис-транс*-изомеров непредельных соединений во многих случаях обнаруживают характерные различия (табл. 3.1). В особенности это касается соединений типа стильбена (дифенилэтилена). Бензольные ядра и двойная связь стильбена образуют единую сопряженную систему. Если ничто не препятствует осуществлению сопряжения, то в УФ-спектре (рис. 3.1) будут наблюдаться увеличение интенсивности полосы поглощения ароматического ядра и ее сдвиг в длинноволновую область по сравнению с бензолом. Сопряжение требует обязательного расположения бензольных колец и двойной связи в одной плоскости, т. е. копланарности молекулы. Однако это возможно только в *транс*-форме; в *цис*-стильбене бензольные ядра мешают друг другу и в одной плоскости расположиться не могут.

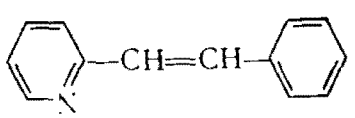
При введении в *пара*-положение заместителей, свободные электронные

ТАБЛИЦА 3.1. УФ-Спектры замещенных этиленов

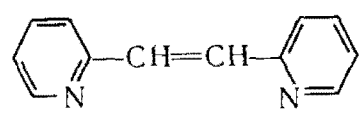
Соединение	Формула	*транс*-Изомер		*цис*-Изомер	
		$\lambda_{макс}$, нм	ε	$\lambda_{макс}$, нм	ε
Стильбен	PhCH=CHPh	295,5	29 000	280	10 500
α-Метилстильбен	PhCMe=CHPh	270	20 000	260	11 900
1-Фенилбутадиен	PhCH=CHCH=CH_2	280	28 300	265	14 000
Коричная кислота	PhCH=CHCOOH	295	27 000	280	13 500
Этилендикарбоновая кислота, диметиловый эфир	MeOOCCH=CHCOOMe	214	34 000	198	26 000

пары или π-связи которых могут входить в сопряжение с бензольными кольцами, максимумы поглощения еще сильнее сдвигаются в длинноволновую область. При введении заместителей в *орто*-положения бензольных ядер или к этиленовым углеродным атомам пространственные препятствия сопряжению возникают и в *транс*-форме; это обнаруживается по сдвигу максимума УФ-поглощения в коротковолновую область и падению его интенсивности. Расчетные данные свидетельствуют о том, что в стильбенах с *орто*-заместителями, создающими пространственные затруднения, бензольные ядра могут быть повернуты на угол до 50°.

Аналогичные различия наблюдаются и в УФ-спектрах *цис-транс*-изомеров гетероциклических аналогов стильбена, в частности α-стильбазола (**29**) и 1,2-ди (пиридил-2) этилена (**30**) (см. рис. 3.1).



(**29**)



(**30**)

Нарушение сопряжения в *цис*-формах замещенных этилена приводит к сдвигу полос поглощения в УФ-спектрах в область более коротких волн и к уменьшению интенсивности поглощения (см. табл. 3.1).

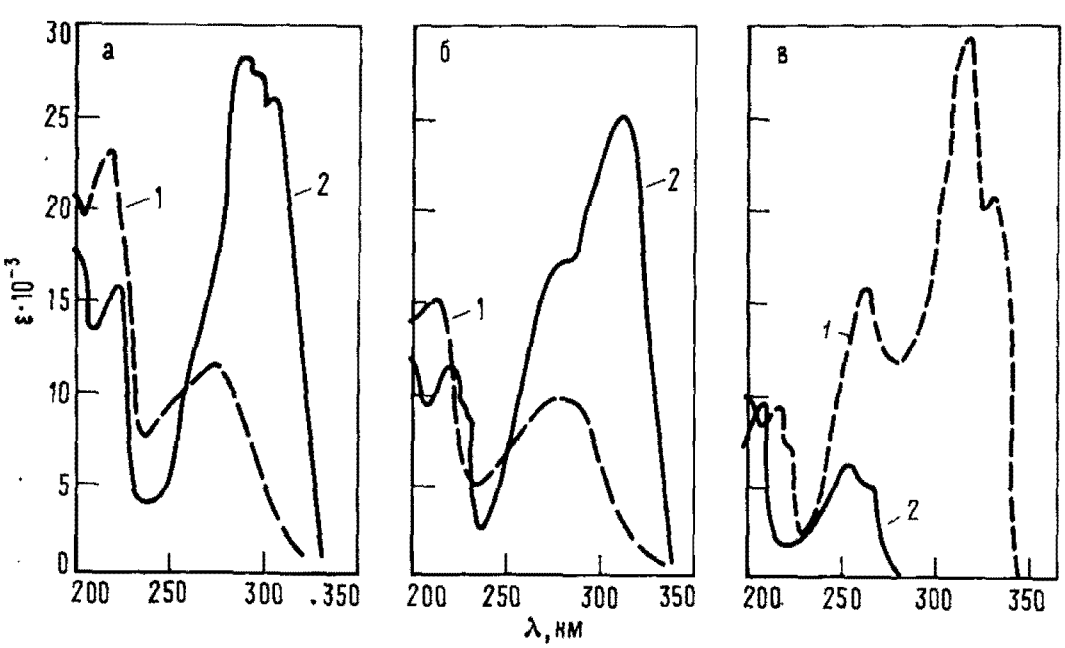
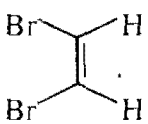


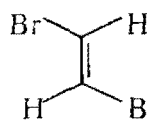
РИС. 3.1.
УФ-спектры стильбена (а), 1,2-ди(пиридил-2)этилена (б), стильбазола (в):
1 — цис-формы; 2 — транс-формы

Спектроскопия ЯМР. Наиболее распространенный в наше время физический метод определения конфигурации л-диастереомеров — использование для этой цели спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

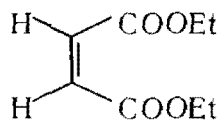
Рассмотрим наиболее простой случай — дизамещенные этилены $RCH{=}CHR^1$, где имеется пара протонов при соседних атомах углерода. Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ; J) для *цис*-формы равны 4—12 Гц, для *транс*-формы они составляют 12—18 Гц. Конечно, «перекрывание» этих диапазонов в середине интервала может в некоторых случаях вызвать определенные трудности, однако если изучаются спектры ПМР обоих л-диастереомеров, то не возникает никакого сомнения в том, что изомеры с меньшими константами спин-спинового взаимодействия имеют *цис*-конфигурацию [см. формулы (**31**) — (**34**)]. Так, в случае 1,2-дибромэтилена КССВ любого из л-диастереомеров (**31**) или (**32**) четко указывают на его конфигурацию, однако КССВ диэтилмалеата (**33**), располагаясь в «промежуточной» области, оказывается информативным только при сравнении с КССВ другого л-диастереомера (**34**).



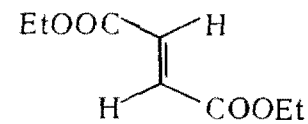
(**31**) J 4,7 Гц



(**32**) J 11,8 Гц

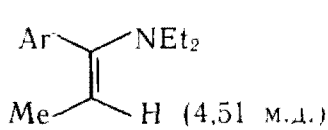


(**33**) J 11,5 Гц

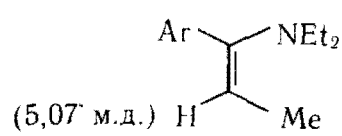


(**34**) J 15,5 Гц

Далеко не во всех соединениях с двойной связью можно найти пару протонов при двойной связи, дающих в спектрах ПМР сигналы, удобные для определения *цис-транс*-конфигурации. Во многих случаях можно использовать характерные различия в положении сигналов. В качестве примера приведем пару стереоизомеров (**35**) и (**36**), где рядом с двойной связью находится только один протон. Химические сдвиги сигналов этого протона различны для (*E*)- и (*Z*)- изомеров: у (*E*)-изомера (**35**) сигнал протона находится в более сильном поле, чем у (*Z*)-изомера (**36**).

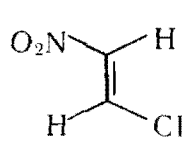


(**35**) (*E*)

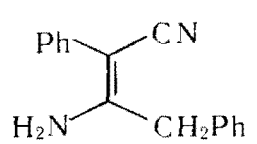


(**36**) (*Z*)

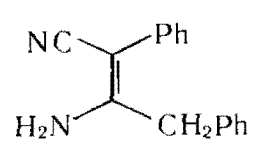
Методами спектроскопии ПМР, диэлкометрии, ИК- и УФ-спектроскопии было показано [2], что при отщеплении хлороводорода от 1-нитро-2,2-дихлорэтана образуется *транс*-1-нитро-2-хлорэтилен (**37**). Константы спин-спинового взаимодействия в этом случае попадают в «перекрывающуюся область», однако дипольный момент (μ) ясно указывает на *транс*-конфигурацию, ибо расчетный момент для этой формы 1,8 Д, для *цис*-формы он равен 4,5 Д.



(**37**) $J_{нн}$ 11,7 Гц, μ 2,48 Д



(**38**) (*E*)
δ (CH_2) 3,83 м.д.,
δ ($^{13}CH_2$) 40,3 м. д.



(**39**) (*Z*)
δ (CH_2) 3,65 м. д.,
δ ($^{13}CH_2$) 37,1 м. д.

Спектры ПМР и ЯМР ^{13}C были использованы для определения конфигурации стереоизомеров (**38**) и (**39**), образующихся при димеризации фенилацетонитрила под действием оснований [3]. Первый из них пред-

ТАБЛИЦА 3.2. Температуры плавления и растворимость *цис-* и *транс*-коричных кислот

Кислота	Т. пл., °С		Растворимость в воде, %	
	транс-изомер	*цис*-изомер	*транс*-изомер	*цис*-изомер
α,β-Дибромкоричная	120	94	Трудно *	Легко *
Коричная	133	68	0,05	0,85
α-Хлоркоричная	137	110	0,03	0,30
β-Хлоркоричная	142	133	0,02	0,04

* В лигроине.

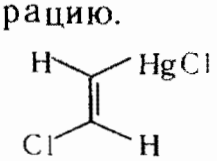
ставляет собой жидкость, второй — твердое вещество с т. пл. 103—108 °С. Изомеры способны переходить друг в друга, при длительном стоянии раствора в дейтерохлороформе устанавливается равновесие при соотношении $E : Z = 6 : 1$.

Сигналы протонов при двойной связи располагаются в области 4—5 м. д. Нередко эта часть спектра слишком насыщена сигналами, что сильно затрудняет расшифровку спектра. В таких случаях может помочь изучение спектров ПМР в присутствии «сдвигающих реагентов» — комплексов редкоземельных металлов. Эта методика была, в частности, успешно применена для определения конфигурации алкенов (**40**; X — функциональная группа, способная к комплексообразованию). С помощью сдвигающих реагентов была определена и конфигурация 2-циано-3-этоксиакриловой кислоты (**41**).

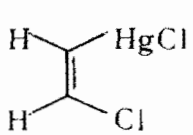
RCHX—CH=CHR^1 (**40**) EtOCH=C(CN)—COOH (**41**)

Использование прочих закономерностей в физических свойствах. У большинства геометрических изомеров имеются характерные отличия в температурах плавления и растворимостях. Как правило, *транс*-форма имеет более высокую температуру плавления и меньшую растворимость, чем *цис*-форма. В качестве примера в табл. 3.2 приведены данные для α,β-непредельных карбоновых кислот. Известны, однако, и исключения, когда высокоплавкая форма оказывается более растворимой.

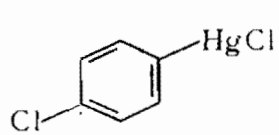
Аналогия между *цис-транс*-изомерами алкенов и *орто-* и *пара*-изомерами ароматических соединений была использована А. Н. Несмеяновым для определения конфигурации *цис-транс*-изомерных β-хлорвинилмеркурхлоридов (**42**) и (**43**) сравнением с родственными соединениями (**44**) и (**45**) ряда бензола; *транс*-β-хлорвинилмеркурхлорид (**42**) по относительной ориентации атома хлора и группы HgCl сходен с *п*-хлорфенилмеркурхлоридом (**44**), *цис*-изомер (**43**) — с *орто*-изомером (**45**). Зная, что *пара*-изомер (**44**) плавится при более высокой температуре, чем *орто*-изомер (**45**), можно сделать вывод, что в случае β-хлорвинилмеркурхлорида более высокоплавкий изомер по относительной ориентации Cl и HgCl должен быть подобен *пара*-изомеру, т. е. иметь *транс*-конфигурацию.



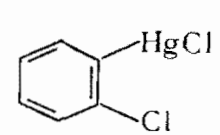
(**42**) т. пл. 124 °С



(**43**) т. пл. 79 °С



(**44**) т. пл. 225 °С



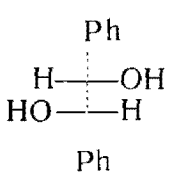
(**45**) т. пл. 145 °С

цис-транс-Конфигурацию можно иногда определить и по различию в константах диссоциации. Разберем наблюдающиеся здесь закономерности на примере малеиновой (**1**) и фумаровой (**2**) кислот. Пространственная близость двух карбоксильных групп в *цис*-форме увеличивает склонность водорода к ионизации, поэтому первая константа диссоциации малеиновой кислоты больше, чем первая константа диссоциации фумаровой кислоты ($1{,}2 \cdot 10^{-2}$ и $1 \cdot 10^{-3}$ соответственно). Однако второму протону труднее преодолеть притяжение двух сближенных групп COO^- в *цис*-форме, поэтому вторая константа диссоциации малеиновой кислоты меньше, чем у фумаровой ($3 \cdot 10^{-7}$ и $3 \cdot 10^{-5}$ соответственно).

Обладая большей симметрией, *транс*-формы термодинамически устойчивее *цис*-форм. Это находит свое отражение в том, что, например, теплота сгорания малеиновой кислоты (*цис*-изомер) больше (1370 кДж/моль), чем теплота сгорания *транс*-изомера — фумаровой кислоты (1340 кДж/моль). *цис*-Формы часто могут самопроизвольно переходить в энергетически более выгодные *транс*-формы, обратный же переход требует подвода энергии, например в виде УФ-излучения.

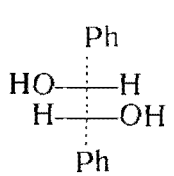
3.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ σ-ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

σ-Диастереомеры — соединения с несколькими хиральными центрами — могут иногда отличаться друг от друга по своей симметрии. Это дает в руки исследователя надежный метод идентификации рацемического σ-диастереомера: из пары *DL*- и *мезо*-диастереомеров лишь первый способен расщепляться на оптические антиподы; *мезо*-изомер принципиально нерасщепим. Таким образом, тот из диастереомеров, который удается расщепить на оптические антиподы, должен быть признан *DL*-формой (рацематом); второй диастереомер будет тогда представлять собой *мезо*-форму. Примером может служить определение конфигурации гидробензоина. Имея два хиральных центра, это вещество способно существовать в виде двух диастереомеров, плавящихся при 121 и 139 °С. Изомер с т. пл. 121 °С (изогидробензоин) удалось расщепить на оптические антиподы, следовательно, он является *DL*-диастереомером (рацематом) [формулы (**46**) и (**47**)], а изомер с т. пл. 139 °С (гидробензоин) является *мезо*-формой (**48**).

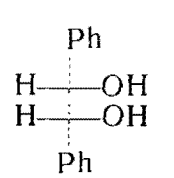


(**46**)

изогидробензоин (рацемат; т. пл. 121 °С)



(**47**)



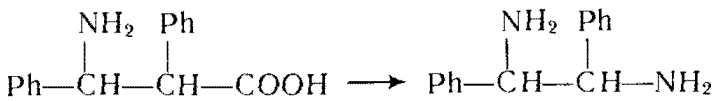
(**48**)

гидробензоин (*мезо*-форма; т. пл. 139 °С)

Если не удалось получить в оптически активной форме один из диастереомеров, это еще не означает, что он обязательно должен быть *мезо*-формой; возможно, был выбран неудачный способ расщепления! Иными словами, только положительный результат — получение оптически активного вещества — может служить основанием для суждений о конфигурации.

Соединения с двумя разными асимметрическими центрами существуют в виде двух диастереомеров, каждый из которых способен расщепляться на оптические антиподы. Если же путем химического превращения сделать оба асимметрических центра одинаковыми, то получение *мезо*-

формы укажет на *эритро*-конфигурацию исходного вещества, получение *DL*-формы — на его *трео*-конфигурацию. Такой путь (схема 7) был использован для определения конфигурации 3-амино-2,3-дифенилпропионовой кислоты. Эта кислота была получена в виде двух стереоизомерных форм, различающихся температурами плавления. Изомер с т. пл. 174—176 °С при таком превращении дает *мезо*-1,2-дифенилэтандиамин-1,2, а изомер с т. пл. 200—201 °С — *DL*-изомер, что позволяет определить их конфигурации.

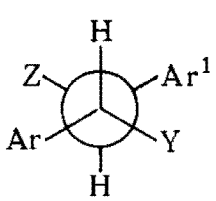


(7)

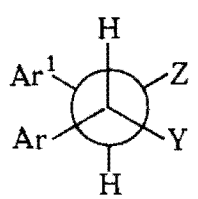
Цепь химических реакций, использованных для такого превращения (см. схему 7), включает фталильную защиту аминогруппы, превращение кислоты в хлорангидрид и затем в азид и перегруппировку Курциуса. Последняя реакция затрагивает асимметрический центр, однако известно, что она идет с сохранением конфигурации.

Данные о хроматографической подвижности также могут служить основой для отнесения конфигураций диастереомеров. Так, при изучении большой группы соединений типа (**49**) было установлено, что *эритро*-формы более подвижны, чем *трео*-формы. Это связывают с предпочтительными конформациями: в *трео*-форме (**51**) обе полярные группы (Y и Z) могут взаимодействовать с поверхностью адсорбента; в этом случае закрепление более прочное и подвижность меньше. Интересно, что этой закономерности подчиняются соединения как с внутримолекулярными водородными связями, так и без них; по-видимому, при адсорбции водородная связь разрывается.

$ArCHY—CHZ—Ar^1$ (**49**)



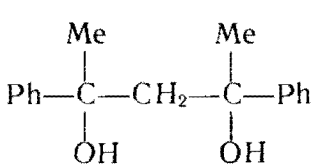
(**50**) *эритро*



(**51**) *трео*

Y, Z = NHR, OH, COOH, COOMe и др.;
Ar, Ar^1 = Ph, *м*- или *п*-C_6H_4OAlk

Идентификация *DL*- и *мезо*-форм по спектрам ПМР основана на том, что в *мезо*-формах соединений типа R*—CH_2—R* (R* — радикал с асимметрическим центром) протоны CH_2-группы диастереотопны и поэтому дают два сигнала, а в *DL*-формах они эквивалентны и дают один сигнал. Примером может служить изучение конфигурации диастереомерных гликолей (**52**). *DL*-Форма (т. пл. 106 °С) дает один сигнал CH_2-группы при 2,38 м. д.; *мезо*-форма (т. пл. 117 °С) — два сигнала CH_2-группы при 2,40 и 2,53 м. д. Различия в спектрах ПМР использованы также для распознавания *мезо*- и *DL*-изомеров дидейтерированной янтарной кислоты (**53**) [4].

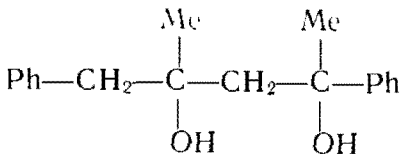


(**52**)

HOOC—CHD—CHD—COOH

(**53**)

Если диастереомеры несимметричны (т. е. вместо *DL*- и *мезо*-форм существуют *трео*- и *эритро*-формы), то оба диастереомера дают по два сигнала CH_2-группы, однако разность между ними меньше у *трео*-форм, как, например, в соединении (**54**).



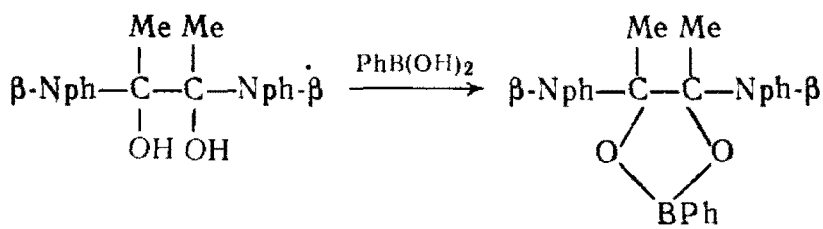
(**54**)

	δ (CH_2)	Δδ
трео-(**54**)	2,67; 2,74	0,07
эритро-(**54**)	2,18; 2,48	0,30

У бромсодержащих эфиров (**55**) наиболее удобным для распознавания σ-диастереомеров оказался сигнал углерода карбоксильной группы в спектре ЯМР ^{13}C; у *эритро*-изомера он расположен при 165,4 м. д., у *трео*-изомера — при 168,1 м. д. [5].

Ph—CHBr—CHBr—COOMe (**55**)

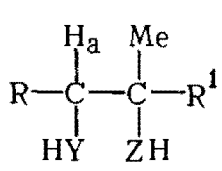
Спектральные различия во многих случаях становятся более заметными, если изучаемые соединения переводят в циклические производные, в которых зафиксирована определенная конформация. Так, конфигурация 2,3-ди(нафтил-2)бутандиолов-2,3 была определена по спектрам ЯМР их циклических борных эфиров (схема 8). Сигналы Me-групп — четкие синглеты; у эфира, полученного из *мезо*-изомера, этот сигнал расположен при 1,97 м. д., из *DL*-изомера — при 1,33 м. д.



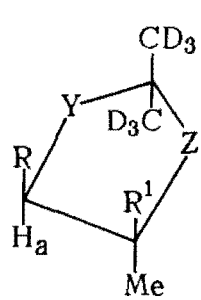
(8)

Nph = нафтил-2

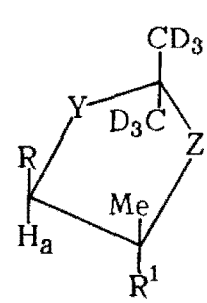
Для α-гликолей и родственных соединений предложен метод распознавания *трео*- и *эритро*-изомеров, основанный на использовании двойного ПМР. Соединения общей формулы (**56**) действием дейтероацетона превращают в циклические ацетали (**57**) и (**58**), в которых взаимное расположение H_a и Me зависит от конфигурации исходных соединений. При двойном ПМР на частоте CH_3-группы у производных *эритро*-форм (**57**) по метиновому протону H_a наблюдается ядерный эффект Оверхаузера, т. е. увеличение интегральной интенсивности сигнала при его постоянной ширине. Производные *трео*-форм (**58**) в аналогичном эксперименте обнаруживают так называемое взаимодействие W-типа — интегральная интенсивность сигнала H_a не меняется: высота сигнала растет, но ширина его убывает.



(**56**) Y, Z= O, S, NR



(**57**)

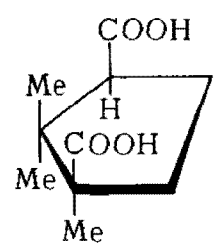


(**58**)

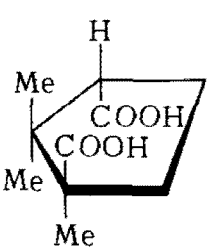
Свойствами σ-диастереомеров обладают также *цис-транс*-изомеры циклических соединений; методы определения их конфигурации родственны рассмотренным выше. Однако понятие *цис-транс*-конфигурации имеет смысл лишь в приложении к насыщенным малым циклам; в кольцах с большим числом звеньев конформационная подвижность цикла становится уже столь значительной, что нельзя более говорить о *цис-* или *транс*-расположении пары заместителей. В промежуточной области, в шести- — восьмичленных циклах, *цис-транс*-изомерия проявляется в своеобразных формах, о которых будет идти речь при обсуждении соответствующих циклов.

Для определения *цис-транс*-конфигурации заместителей в циклах часто используют уже известный нам метод циклизации. Классический пример — стереоизомерные циклопропандикарбоновые-1,2 кислоты. Существуют две стереоизомерные кислоты; одна из них, имеющая т. пл. 139 °С, способна образовывать циклический ангидрид и является, следовательно, *цис*-изомером. Другая стереоизомерная кислота с т. пл. 175 °С не образует циклического ангидрида; это *транс*-изомер.

В таких же взаимоотношениях друг с другом находятся две стереоизомерные 1,2,2-триметилциклопентандикарбоновые-1,3 кислоты (**59**) и (**60**). Кислота с т. пл. 187 °С (камфорная кислота) образует ангидрид и, следовательно, является *цис*-изомером; кислота с т. пл. 171 °С (изокамфорная кислота) не образует ангидрида и является *транс*-изомером.

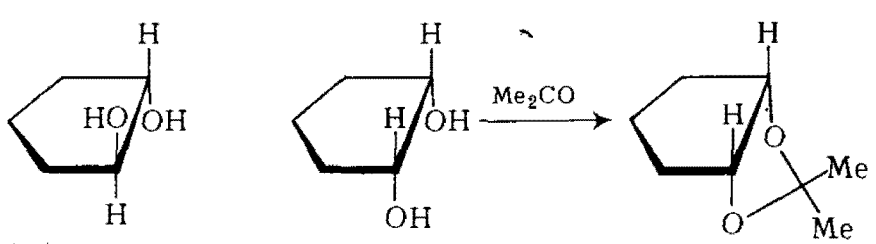


(**59**) т. пл. 187 °С



(**60**) т. пл. 171 °С

Циклообразование было использовано в работах Бёзекена (1923 г.) для определения *цис-транс*-конфигурации циклических гликолей. Так, из двух циклопентандиолов-1,2 к образованию циклического кеталя с ацетоном способен только *цис*-изомер (**62**) (схема 9), в то время как *транс*-изомер (**61**) в эту реакцию не вступает.



(9)

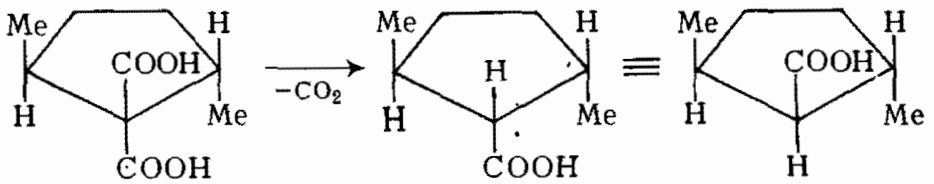
(**61**) т. пл. 10 °С (**62**) т. пл. 48 °С

Семичленное кольцо оказывается уже столь подвижным, что как *цис-*, так и *транс*-циклогептандиолы-1,2 способны образовывать изопропилиденовые производные.

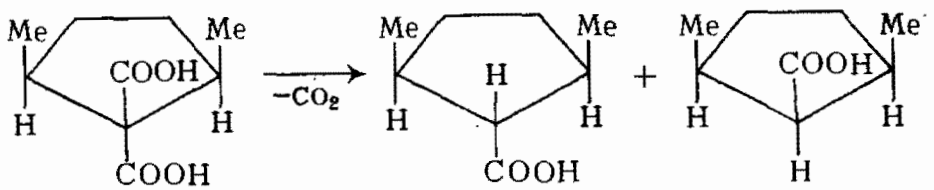
Для определения конфигурации 2-аминоциклопентанола использовали его способность к комплексообразованию с хлоридом кобальта; яркоокрашенное прочное комплексное соединение дает лишь *цис*-форма.

Для определения конфигурации циклических соединений нашел применение своеобразный метод, который можно назвать *методом превращения в вещество с меньшей симметрией*. Например, при декарбоксилиро-

вании стереоизомерных 1,3-диметилциклопентандикарбоновых-2,2 кислот *транс*-изомер дает только одну монокарбоновую кислоту (схема 10), а *цис*-изомер — две стереоизомерные монокарбоновые кислоты в зависимости от того, какая из карбоксильных групп отщепляется (схема 11).

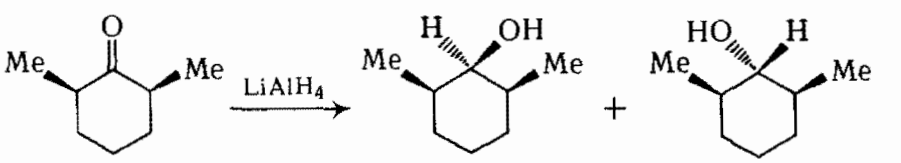


(10)

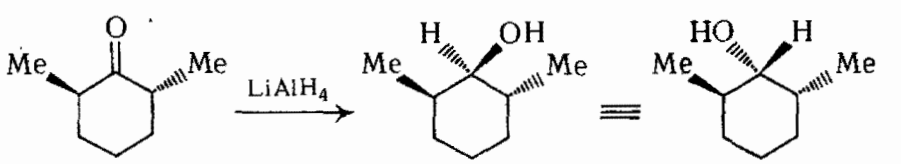


(11)

Для того чтобы различить *мезо*- и *DL*-изомеры 2,6-диметилциклогексанона (они представляют собой соответственно *цис*- и *транс*-формы), также использовали метод перехода к соединению с меньшей симметрией; при восстановлении до соответствующего спирта *мезо*-изомер (*цис*-изомер) дает два диастереомерных спирта (схема 12), *DL*-изомер (*транс*-изомер) — только один (схема 13).



(12)



(13)

Различаются исходные изомеры и хроматографической подвижностью (*мезо*-изомер более подвижен в ГЖХ), а также спектрами ПМР.

Важным вспомогательным средством при определении конфигурации циклических соединений явилось *правило Ауверса — Скита*, современная формулировка которого звучит так: в паре стереоизомерных дизамещенных циклоалканов более низкие температуру кипения, показатель преломления и плотность имеет изомер с диэкваториальной ориентацией заместителей. Это правило применимо лишь до тех пор, пока боковые цепи не слишком длинны [6]. На рис. 3.2 приведены экспериментальные данные по температурам кипения стереоизомерных диалкилциклоалканов. Точки пересечения прямых, выражающих зависимость разности температур кипения *цис*- и *транс*-форм от общего числа атомов углерода

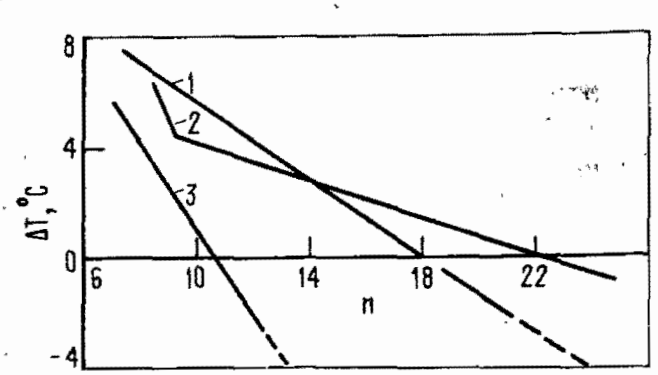
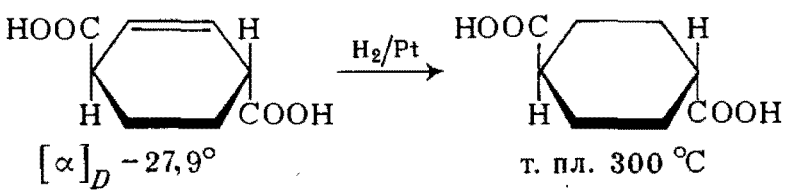


РИС. 3.2.
Зависимость разности температур кипения цис- и транс-диалкилциклоалканов от числа атомов углерода (n) в молекуле: 1 — 1,2-диалкилциклопентаны; 2 — 1,2-диалкилциклогексаны; 3 — 1,4-диалкилциклогексаны

в молекуле, с горизонтальной осью, показывают то число атомов углерода (разное для диалкилцикланов разного типа), при котором правило Ауверса — Скита перестает действовать. Аналогичные графики можно построить и для других констант — показателя преломления, плотности соединений. Выводы, сделанные из зависимости, приведенной на рис. 3.2, были подтверждены экспериментальным измерением констант высших диалкилцикланов.

Самым надежным критерием при определении *цис-транс*-конфигурации циклических структур служит способность дизамещенных производных при определенном расположении одинаковых заместителей расщепляться на оптические антиподы; по существу, речь идет о различии между *мезо*- и рацемическими формами, о котором говорилось раньше.

Расщепление на антиподы было использовано, например, для доказательства конфигурации стереоизомерных циклогексен-2-дикарбоновых-1,4 кислот, а через них — конфигурации циклогександикарбоновых-1,4 кислот. Из двух стереоизомерных циклогексендикарбоновых кислот одну удалось расщепить на оптические антиподы и таким образом доказать, что она имеет *транс*-конфигурацию. При каталитическом гидрировании этой кислоты образуется циклогександикарбоновая-1,4 кислота с т. пл. 300 °С, и тем самым однозначно устанавливается *транс*-конфигурация последней (схема 14).



$[\alpha]_D$ −27,9° т. пл. 300 °С (14)

3.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ ЭНАНТИОМЕРОВ

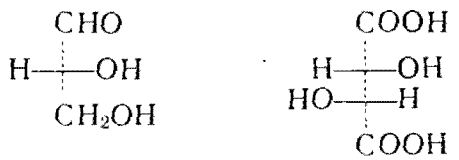
3.4.1. ХИМИЧЕСКАЯ КОРРЕЛЯЦИЯ

При подходе к проблеме конфигурации энантиомеров возникают еще бóльшие психологические трудности, чем в предыдущих случаях: знаем же мы, что один антипод вращает вправо, другой влево — о чем же еще рассуждать? Но на самом деле знак вращения — это чисто внешний признак, не больше, чем температура плавления или окраска вещества. Он не связан прямо с пространственной конфигурацией; более того, известны примеры, когда знак вращения меняется в зависимости от условий — растворителя, температуры, даже концентрации (см. разд. 1.9).

Знак вращения служит просто для того, чтобы узнать, с каким энантиомером имеют дело. Определение же конфигурации должно быть проведено экспериментально. Логика рассуждений снова такова: есть два вещества, одно из которых мы узнаем по (+)-, другое по (—)-вращению; известно, что им отвечают две зеркальные формулы. Задача в принципе та же самая, что раньше: определить, какая формула какому антиподу соответствует.

Прежде существовала еще одна трудность: речь шла об определении относительных конфигураций, т. е. говорили примерно так: «если произвольно принять, что конфигурацию (+)-глицеринового альдегида выражает формула (**63**), то тогда можно на основании проводимых корреляций конфигурации решить, каковы конфигурации винной кислоты, молочной кислоты, сахаров и других соединений». А если произвольное первоначальное предположение ошибочно?— Значит все выведенные кон-

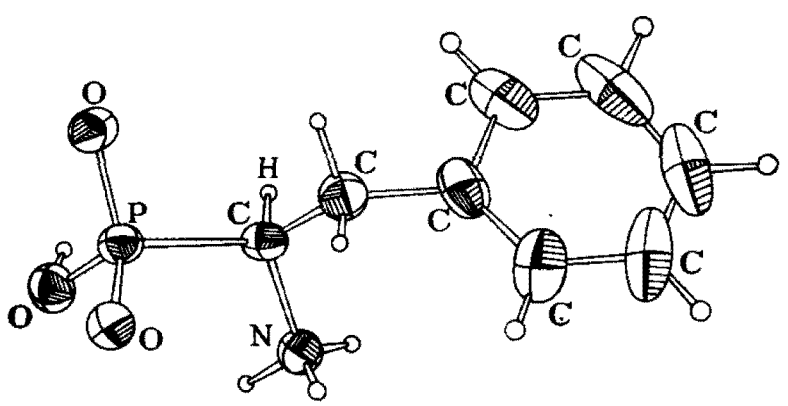
фигурации также неверны?! Невольно возникала мысль: зачем же вообще тратить время и силы на эту работу, если конечный результат с равной вероятностью может оказаться как правильным, так и ложным?! К счастью, на сегодняшний день эта неопределенность устранена: существует рентгенографический метод определения абсолютной конфигурации. Этим методом доказано, что (+)-винная кислота имеет конфигурацию (**64**).



(**63**) (**64**)

Впервые рентгенографический метод определения абсолютной конфигурации использовали в 1951 г. именно для (+)-винной кислоты. Интересно отметить, что это было сделано в той самой лаборатории в Голландии, в которой в прошлом веке работал в молодости Вант-Гофф. Суть метода в том, что используют лучи с длиной волны, близкой к краю рентгеновского поглощения введенного в молекулу тяжелого атома (винная кислота изучалась в виде натриеворубидиевой соли). При этом на обычную дифракцию накладывается фазовый сдвиг, и рентгенограммы энантиомеров становятся неидентичными.

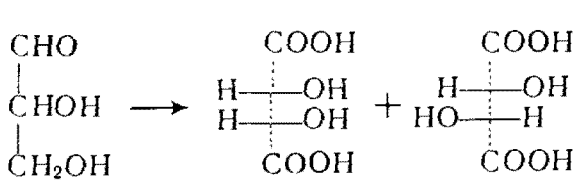
Рентгенографический метод непосредственно дает абсолютную конфигурацию, как показано, например, для 1-амино-2-фенилэтилфосфоновой кислоты (**65**) — аналога фенилаланина [7].



(**65**)

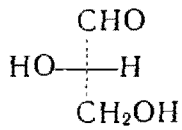
Абсолютные конфигурации, определенные рентгенографическим методом, и лежат теперь в основе стереохимических корреляций, т. е. установления стереохимических связей. Хотя на сегодняшний день рентгеноструктурным методом определены абсолютные конфигурации нескольких сотен веществ, все же это немного по сравнению с тысячами известных оптически активных веществ. Для большинства из них конфигурация определена методом химического перехода.

В качестве простого примера рассмотрим корреляцию конфигураций глицеринового альдегида и винной кислоты. Взяв в качестве исходного вещества левовращающий изомер глицеринового альдегида и считая, что абсолютная конфигурация его пока неизвестна, применим к нему цепь реакций удлинения углеродного скелета (присоединение HCN, гидролиз, окисление первичной спиртовой группы). При этом образуются две стереоизомерные винные кислоты, поскольку новый асимметрический центр может возникнуть в двух конфигурациях (схема 15).



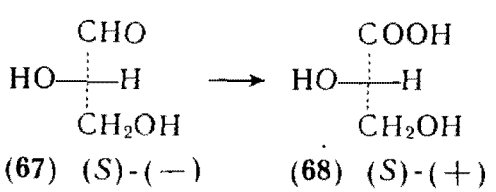
(**66**) (**64**) (15)

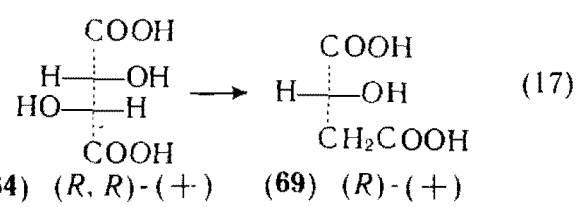
В мезовинной кислоте (**66**) конфигурации асимметрических центров противоположны, и какой из них был во взятом глицериновом альдегиде, установить невозможно. Поэтому мезовинная кислота бесполезна для определения конфигурации глицеринового альдегида. Другой продукт реакции — правовращающая винная кислота (**64**) с двумя одинаковыми асимметрическими центрами. Учитывая, что один из них находился в исходном (—)-глицериновом альдегиде и зная абсолютную конфигурацию (+)-винной кислоты, ясно, что (—)-глицериновый альдегид должен иметь конфигурацию (**67**).


(**67**)

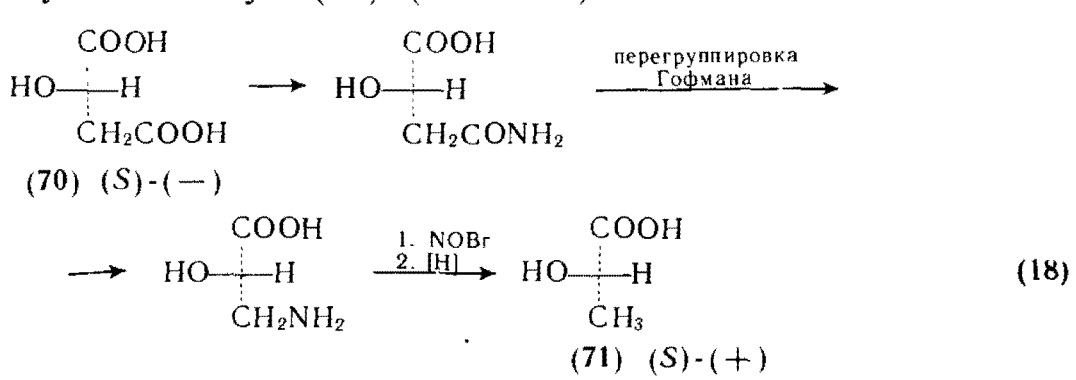
Итак, с исходным (—)-глицериновым альдегидом провели ряд химических превращений и получили винную кислоту. После этого выполнили поляриметрическое измерение, чтобы выяснить, какая из антиподных винных кислот образовалась. Узнав, что получилась (+)-винная кислота, абсолютная конфигурация которой установлена по рентгеноструктурным данным, делаем вывод, что такова же была и конфигурация исходного (—)-глицеринового альдегида.

В данном примере оптически активное вещество с неизвестной конфигурацией было превращено в вещество с известной конфигурацией. Естественно, можно использовать и обратный путь — вещество с известной конфигурацией превратить в другое, конфигурацию которого требуется определить. Примером может служить дальнейшее превращение (—)-глицеринового альдегида (**67**), абсолютная конфигурация которого теперь известна по корреляции с винной кислотой, в (+)-глицериновую кислоту (**68**) (схема 16). Другой пример — корреляция винной кислоты (**64**) с яблочной (**69**) (схема 17).


(**67**) (*S*)-(—) (**68**) (*S*)-(+) (16)


(**64**) (*R*, *R*)-(+) (**69**) (*R*)-(+) (17)

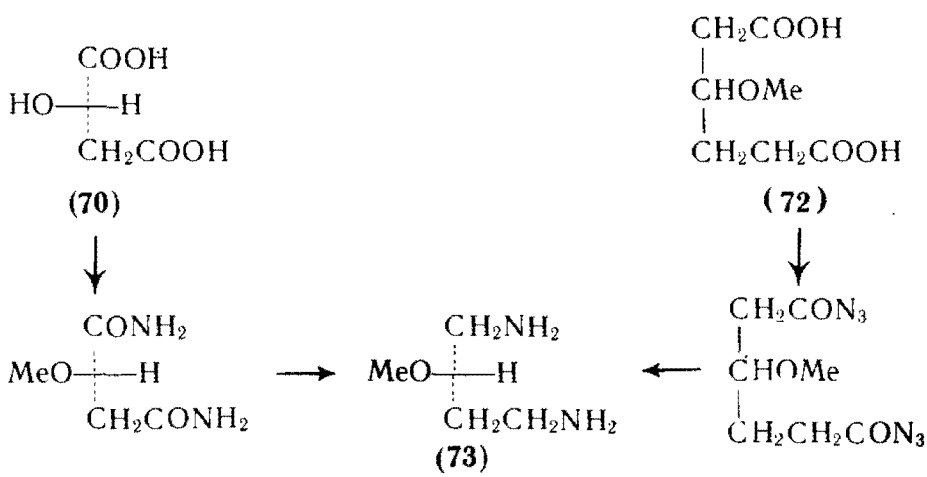
В природе встречается другой энантиомер — левовращающая яблочная кислота, конфигурация которой, естественно, противоположна. Эту природную (*S*)-(—)-яблочную кислоту (**70**) превратили в другую важную гидроксикислоту — молочную (**71**) (схема 18).


(**70**) (*S*)-(—) (**71**) (*S*)-(+) (18)

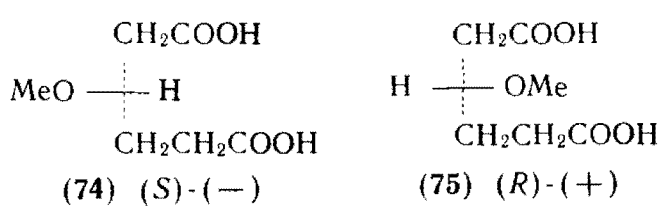
Возможны случаи, когда часть химических превращений проводят с веществом, конфигурация которого известна, часть — с исследуемым ве-

ществом с неизвестной конфигурацией, причем из обоих веществ образуется общий промежуточный продукт.

Так, например, (*S*)-яблочная кислота (**70**) (конфигурация известна) и (—)-β-метоксиадипиновая кислота (**72**) (конфигурация неизвестна) в результате ряда превращений (схема 19) дают один и тот же промежуточный продукт (**73**). Отсюда следует, что (—)-β-метоксиадипиновой кислоте отвечает проекционная формула (**74**), а ее (+)-изомеру — формула (**75**).

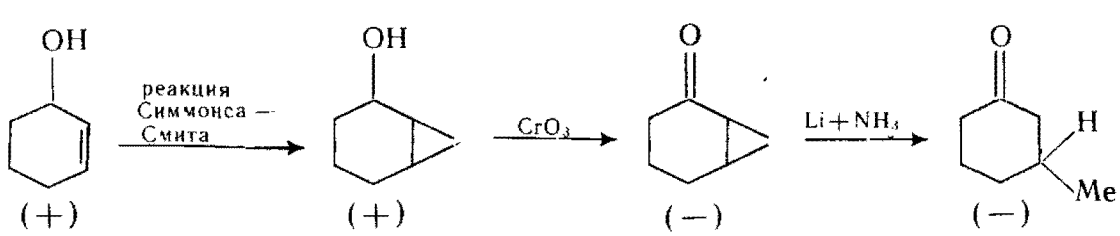


(19)



Во многих случаях при определении конфигурации приходится проявлять большую изобретательность в осуществлении нужных химических переходов. Как правило, они проводятся с помощью реакций, не затрагивающих стерический центр (т. е. связи асимметрического атома). Это последнее требование в наше время стало менее категоричным: можно использовать и реакции обмена у асимметрического центра, если точно известен их механизм, позволяющий судить, произошло или не произошло обращение конфигурации у асимметрического центра.

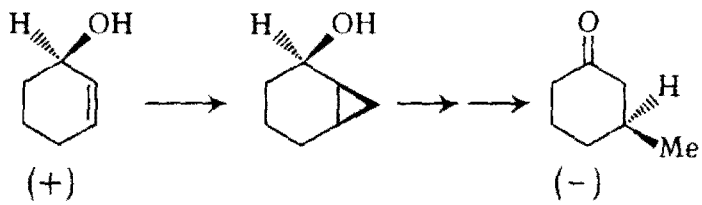
В качестве примера такой изобретательности рассмотрим определение конфигурации циклогексен-2-ола. Правовращающий изомер этого спирта был превращен в левовращающий 3-метилциклогексанон, конфигурация которого известна (схема 20).



(20)

Использовать эту последовательность превращений для определения конфигурации стало возможным благодаря знанию пространственного направления первой реакции; в подобных соединениях при реакции Симмонса — Смита циклопропановое кольцо всегда образуется в *цис*-положении к имеющейся гидроксильной группе. Таким образом, вместо положения гидроксильной группы относительно кольца (а этим определяется конфигурация циклогексен-2-ола) достаточно знать положение циклопро-

панового кольца в образующемся производном. Для того чтобы установить это положение, бициклический спирт последующими двумя реакциями (уничтожая «старый» асимметрический центр, но не затрагивая нового) превращают в (—)-3-метилциклогексанон, конфигурация которого известна (схема 21). В то же время из стереоспецифичности реакции Симмонса — Смита следует, что ОН-группа в исходном веществе должна находиться на той же стороне циклогексанового кольца, что и метильная группа в (—)-3-метилциклогексаноне.



(+) (−) (21)

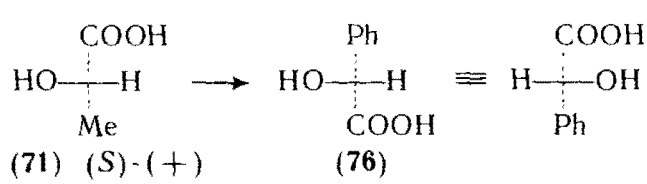
В ходе этой корреляции проведена «подмена» асимметрического центра, конфигурацию которого необходимо было определить, другим. Связь же между ними основана на знании механизма реакции Симмонса — Смита.

Рассмотрим задачу: для корреляции конфигурации превратить молочную кислоту в миндальную без затрагивания асимметрического центра (схема 22).

$$Me—CHOH—COOH \longrightarrow Ph—CHOH—COOH \qquad (22)$$

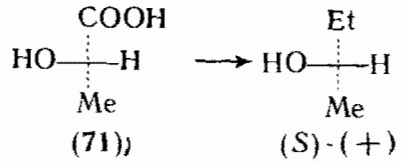
При взгляде на схему (22) кажется, что сделать это невозможно, ибо для этого, казалось бы, надо заменить метильную группу на фенильную, а в процессе такой замены неизбежно пришлось бы затронуть асимметрический центр. И тем не менее подобная корреляция выполнена; в фенильную была превращена карбоксильная группа, а метильная — окислена до карбоксильной (схема 23). Конечно, каждое из превращений, условно обозначенных на схеме (23) стрелкой, на самом деле потребовало осуществления ряда реакций, в результате которых из (*S*)-(+)-молочной кислоты была получена (—)-миндальная кислота (**76**), конфигурацию которой надо обозначить символом (*R*) (схема 24).

$$Me—CHOH—COOH \longrightarrow Me—CHOH—Ph \longrightarrow HOOC—CHOH—Ph \qquad (23)$$

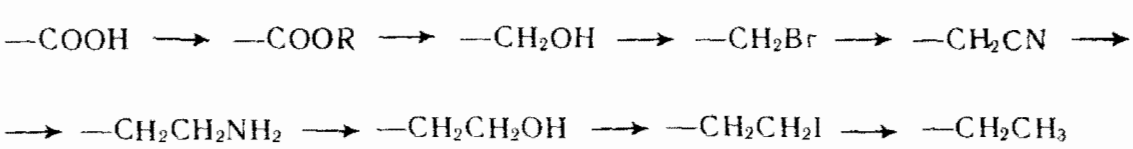


(**71**) (*S*)-(+) (**76**) (24)

Кислоты с установленной конфигурацией были использованы для корреляции с другими оптически активными кислородсодержащими соединениями. Так, на основе молочной кислоты была установлена конфигурация простейшего оптически активного спирта — бутанола-2. Стереохимический результат этой корреляции может быть выражен схемой (25). Экспериментально путь оказался достаточно длинным: молочную кислоту этерифицировали по карбоксильной группе, сложноэфирную группу восстанавливали до спиртовой и превращали в конце концов группу CH_2OH в этильную группу (схема 26).

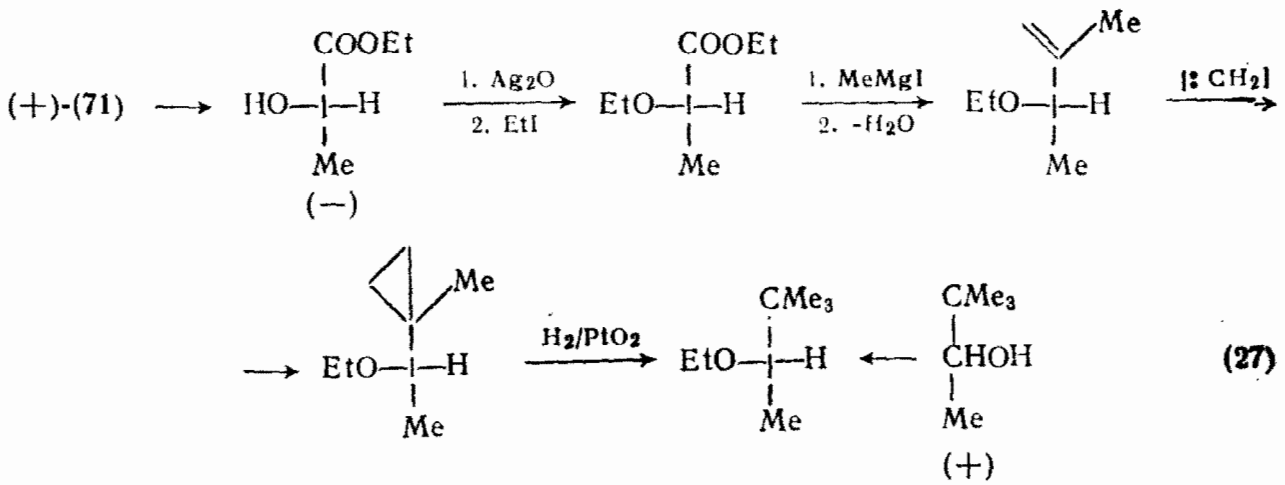


(25)

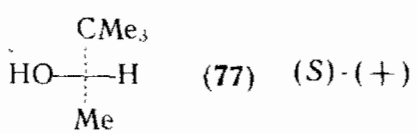


(26)

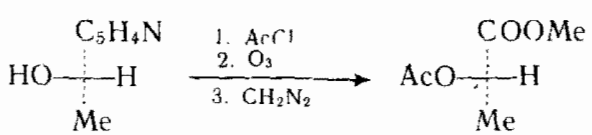
Молочная кислота (**71**) была использована также для установления конфигурации более сложного спирта — 3,3-диметилбутанола-2 (пинаколинового спирта) (схема 27). В ходе корреляции карбоксильная группа (+)-молочной кислоты была в конечном итоге превращена в *трет*-бутильную. Образовавшееся этоксипроизводное получается также из правовращающего антипода пинаколинового спирта, что позволяет приписать ему (*S*)-конфигурацию (**77**).



(27)

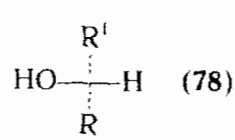


Ацетильные производные левовращающих энантиомеров (пиридил-2)-этанола и (пиридил-3)- и (пиридил-4)этанолов при окислении озоном с последующей обработкой диазометаном дали производные (*S*)-(+)-молочной кислоты, что позволяет приписать им (*S*)-конфигурацию (схема 28).



(28)

Большое число работ по установлению конфигурации спиртов позволило в итоге прийти к выводу, что проекционная формула (**78**) изображает (+)-антипод, если $R^1 > R$.



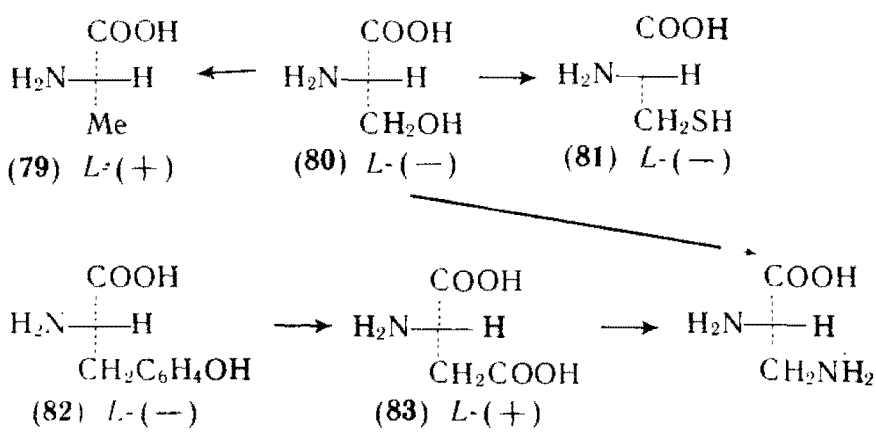
(78)

До сих пор шла речь о конфигурации соединений, содержащих при асимметрическом центре гидроксильную группу. Не меньшее место

среди оптически активных веществ занимают и соединения с аминогруппой у центра хиральности — аминокислоты, амины. Опорным соединением для установления конфигурации этих соединений служит аланин, абсолютная (*S*)-конфигурация (+)-энантиомера которого определена рентгенографическим методом.

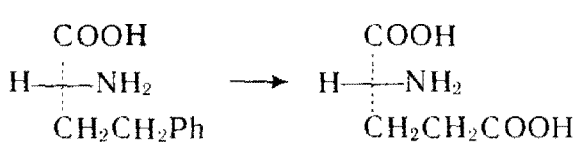
До того, как это было сделано, соединения с NH_2-группой у асимметрического центра составляли отдельный стереохимический ряд, основанный на произвольно принятой конфигурации природного левовращающего серина. Корреляция рядов OH- и NH_2-соединений была лишь косвенной и оставляла место для сомнений. Поэтому было принято *RS*-обозначениям придавать индексы «g» (глицериновый альдегид) и «s» (серин) для уточнения, с каким ключом коррелирована относительная конфигурация данного вещества. К счастью, произвольно принятая конфигурация серина оказалась правильной, и относительные конфигурации L_s, D_s стали абсолютными.

Используя абсолютную конфигурацию аланина (**79**) как опорную точку, можно было сразу, не производя новых экспериментов, написать абсолютные конфигурации многих аминокислот *, например серина (**80**), цистеина (**81**), тирозина (**82**), аспарагиновой кислоты (**83**). Это оказалось возможным потому, что многочисленные корреляции относительных конфигураций этих соединений были выполнены давно, частично еще Э. Фишером (схема 29; осуществление каждого из указанных стрелкой превращений потребовало последовательного проведения нескольких реакций).



(29)

Из числа недавно выполненных корреляций упомянем об установлении абсолютной конфигурации левовращающей 2-амино-4-фенилмасляной кислоты (гомофенилаланина) — превращением в левовращающую *D*-глутаминовую кислоту (схема 30) [8].

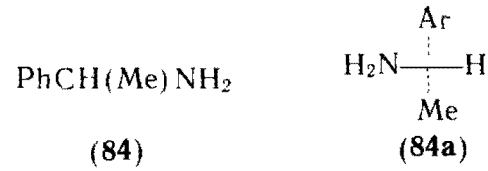


(30)

Аминокислоты в свою очередь послужили основой для установления конфигураций других, более простых азотсодержащих соединений — аминов; например, (−)-α-фенилэтиламин (**84**) был превращен в *L*-(+)-аланин (**79**). Для осуществления этого перехода последовательно проводили бензоилирование, нитрование, восстановление нитрогруппы, диазотирование, замену диазогруппы на гидроксильную, окисление хромовым ангидридом в уксусной кислоте. Таким образом, конфигурация (−)-α-

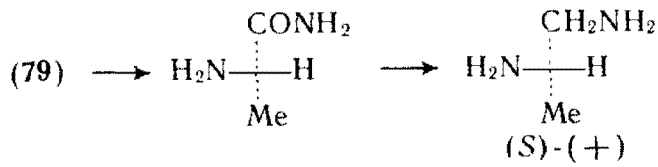
* В *RS*-системе обозначений все обычные *L*-α-аминокислоты (за исключением серина) являются (*S*)-аминокислотами. В случае цистеина из-за изменения старшинства заместителей (при той же конфигурации, что у других аминокислот) *RS*-индексы меняются на обратные; так, *L*-цистеин является (*R*)-цистеином.

фенилэтиламина должна быть выражена формулой (**84а**; Ar = Ph). Такова же конфигурация замещенных в ядре α-фенилэтиламинов (см. разд. 3.4.2), а также α-(нафтил-1)этиламина (**84а**; Ar = $C_{10}H_7$).



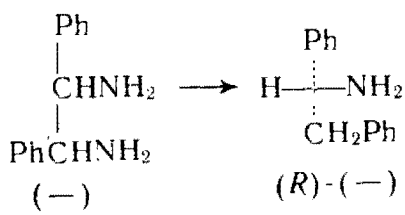
(84) (84а)

Превращение *L*-(+)-аланина (**79**) в амид и последующее **восстановление** позволили определить конфигурацию образующегося **пропандиамина**-1,2 (схема 31).



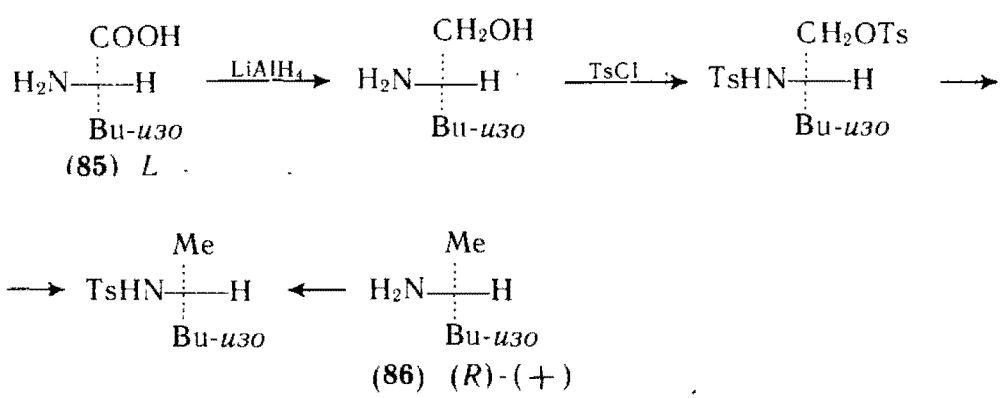
(31)

Конфигурация диамина — левовращающего 1,2-дифенилэтандиамина-1,2 установлена его частичным дезаминированием с превращением в (—)-1-амино-1,2-дифенилэтан известной (*R*)-конфигурации (схема 32).



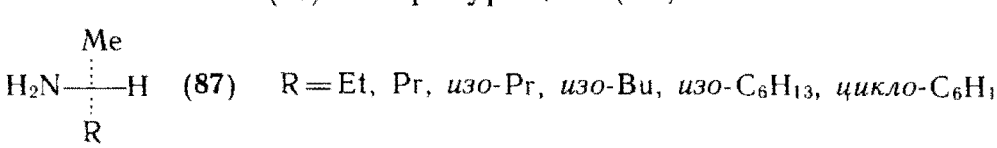
(32)

Для осуществления корреляционных переходов от кислот к спиртам и от кислот (через амиды) к аминам особенно удобны гидридные восстановители. Например, П. Каррер использовал этот реагент для корреляции конфигураций лейцина (**85**) и 2-амино-4-метилпентана (**86**) (схема 33).



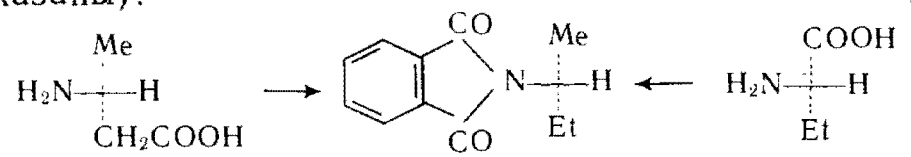
(33)

Вращение использованного для корреляции энантиомера 2-амино-4-метилпентана Каррер измерял в метанольном растворе. Однако впоследствии оказалось, что в отсутствие растворителя амин (*R*)-конфигурации вращает влево. Такой же знак вращения имеют без растворителя и другие алифатические амины (*R*)-конфигурации (**87**).



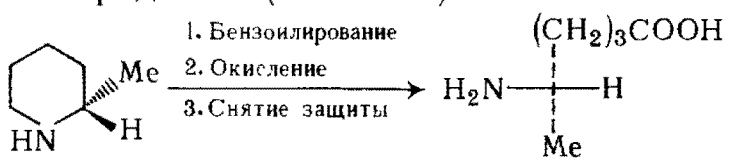
Конфигуративные отношения α-аминокислот изучены весьма подробно; значительно меньше данных для аминокислот с другим положением

аминогруппы. Конфигурация (—)-β-аминомасляной кислоты (**88**) была определена сведением ее к 2-фталимидобутану (**89**), полученному также из правовращающей α-аминомасляной кислоты (**90**) — вещества с известной (*S*)-конфигурацией (схема 34; промежуточные стадии не показаны).



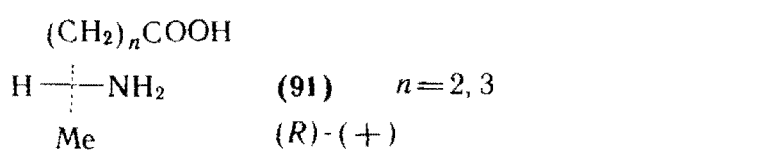
(88) (*R*)-(—) (89) (*R*)-(—) (90) (*S*)-(+) (34)

β-Аминомасляная кислота (**88**), в свою очередь, была использована для определения конфигурации γ-аминовалериановой и δ-аминокапроновой кислот. При этом было показано, что правовращающие антиподы этих аминокислот имеют (*R*)-конфигурацию (**91**). Конфигурация (*S*)-(—)-δ-аминокапроновой кислоты была подтверждена корреляцией с (*S*)-(+)-2-метилпиперидином (схема 35).

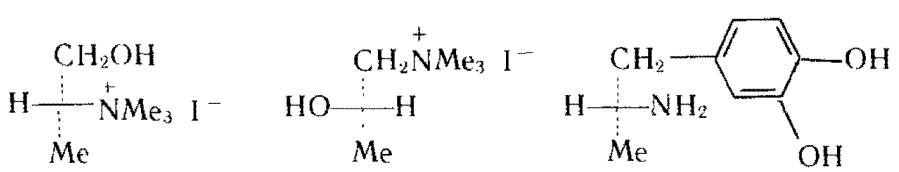


(35)

На основе известных конфигураций амино- и гидроксикислот были определены конфигурации биохимически важных аминоспиртов — α-метилхолина (**92**), его β-изомера (**93**), α-метилдопамина (**94**).

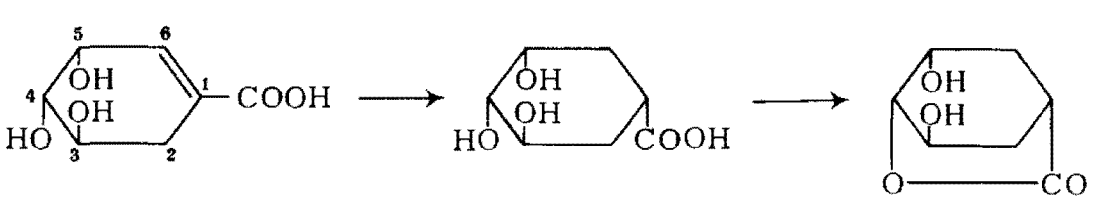


(**91**) *n*=2, 3 (*R*)-(+)



(92) (*R*)-(+) (93) (*S*)-(+) (94) (*R*)-(—)

Соединения с третичным асимметрическим атомом углерода. Все рассматривавшиеся до сих пор соединения типа $RCHXR^1$ имели вторичный асимметрический атом углерода. Между тем среди оптически активных природных веществ существует множество важных соединений типа RR^1R^2CX с третичным асимметрическим углеродным атомом. Подход к определению конфигурации таких соединений указал в начале 50-х годов нашего столетия К. Фрейденберг. Ключевым веществом послужила выделяемая из природных продуктов (—)-шикимовая кислота, конфигурация которой известна по ее связи с глюкозой.

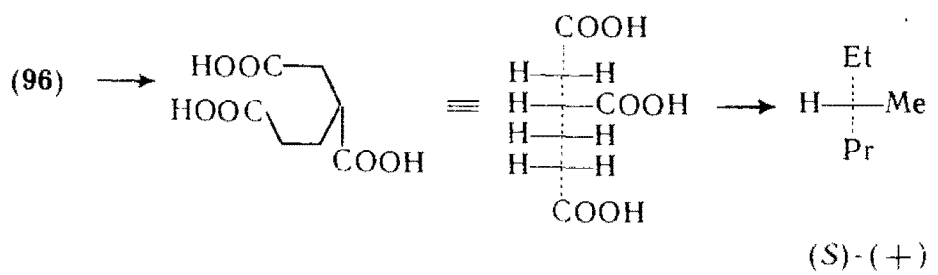


(95) (—) (96) (97) (36)

При гидрировании (—)-шикимовая (**95**) кислота переходит в дигидрошикимовую кислоту (**96**), причем атом С-1 становится асимметри-

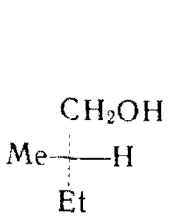
ческим. Конфигурация этого нового центра устанавливается на основании того факта, что дигидрошикимовая кислота способна образовывать δ-лактон (**97**), а это возможно только при *цис*-расположении карбоксильной группы и гидроксильной группы при С-4 (схема 36).

Таким образом, методом циклизации неизвестная конфигурация третичного асимметрического атома углерода коррелируется с известной конфигурацией вторичного атома углерода, и тем самым создается опора для определения конфигураций родственных соединений. Однако дигидрошикимовая кислота слишком сложное вещество для того, чтобы наглядно сопоставлять ее с другими соединениями, имеющими третичный асимметрический атом. Поэтому Фрейденберг превратил дигидрошикимовую кислоту (**96**) без затрагивания асимметрического центра в 3-карбоксиадипиновую кислоту и затем в 3-метилгексан (схема 37). Каждый из переходов, который мы обозначили стрелкой, на самом деле потребовал выполнения многостадийных превращений без затрагивания конфигурации асимметрического центра; однако, чтобы не отвлекать внимания от стереохимического результата, на деталях этих превращений мы останавливаться не будем.

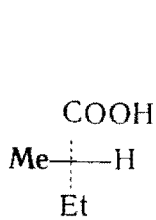


(37)

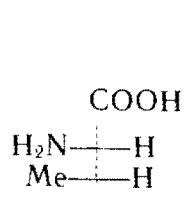
После установления конфигурации 3-метилгексана стало возможным, не проводя новых экспериментов, а лишь используя результаты ранее описанных превращений оптически активных веществ, установить конфигурации многих других важных веществ с третичным асимметрическим атомом углерода, в частности (*S*)-(—)-2-метилбутанола-1 (**98**), (*S*)-(+)-2-метилмасляной кислоты (**99**), (*S*, *S*)-(+)-изолейцина (**100**), (*R*)-(+)-пулегона (**101**), (*R*, *R*)-(+)-камфоры (**102**).



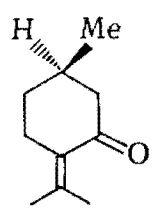
(**98**)



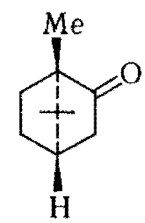
(**99**)



(**100**)

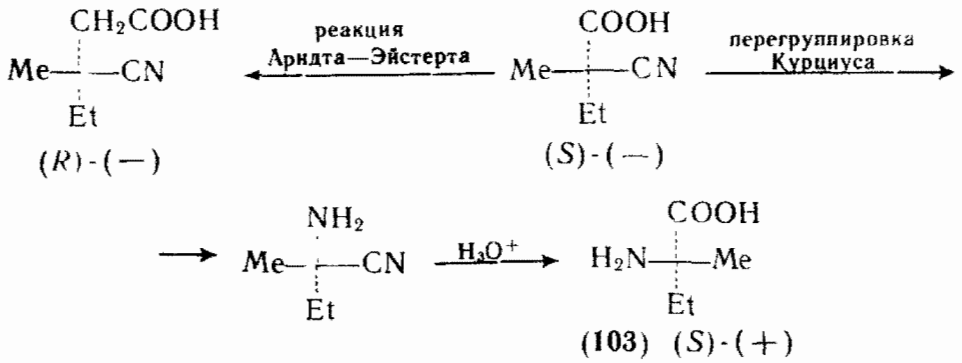


(**101**)



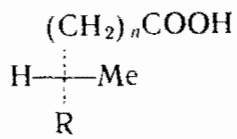
(**102**)

Для установления конфигураций соединений с третичным и четвертичным углеродными атомами часто использовали и реакции, затрагивающие асимметрический центр, для которых надежно установлен механизм и определен стереохимический результат, т. е. известно, протекают ли они с сохранением или с обращением конфигурации. Примером может служить корреляция (*S*)-(+)-изовалина (**103**) (соединения с третичным асимметрическим атомом углерода) с веществами, имеющими четвертичный центр асимметрии [9] [схема 38; для большей ясности соединения изображены в соответствующих конфигурациях, хотя заранее из них была известна только конфигурация (*S*)-(+)-изовалина, остальные же вытекали из корреляции с ним].

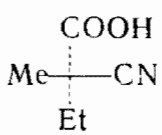


(38)

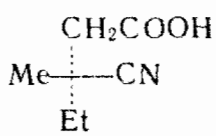
К настоящему времени установлены конфигурации многих соединений с третичными и четвертичными асимметрическими атомами — карбоновых кислот (**104**) — (**113**), альдегидов (**114**), арилалканов (**115**), (**116**), арилалкенов (**117**), (**118**), аминов (**119**) — (**121**), полициклических углеводородов (**126**) — (**133**), гетероциклических соединений (**134**) — (**136**) [в формулах (**104**) — (**136**) изображены левовращающие энантиомеры].



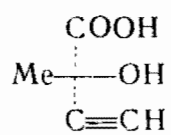
(**104**)



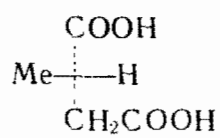
(**105**)



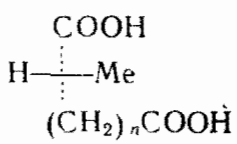
(**106**)



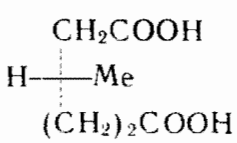
(**107**)



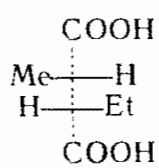
(**108**)



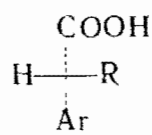
(**109**)



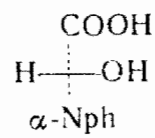
(**110**)



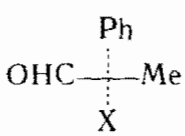
(**111**)



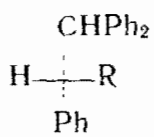
(**112**)



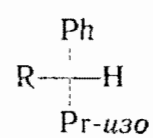
(**113**)



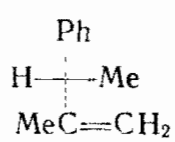
(**114**)



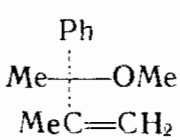
(**115**)



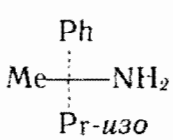
(**116**)



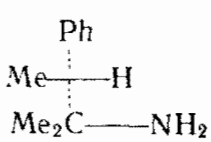
(**117**)



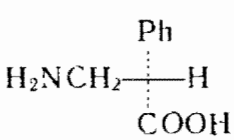
(**118**)



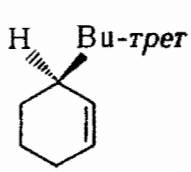
(**119**)



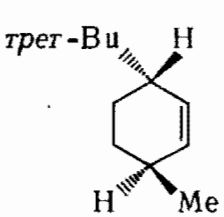
(**120**)



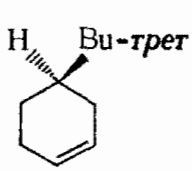
(**121**)



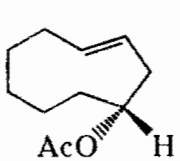
(**122**)



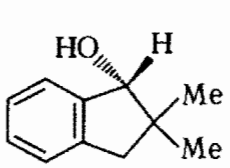
(**123**)



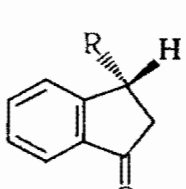
(**124**)



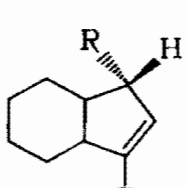
(**125**)



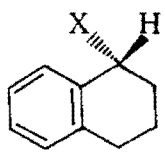
(**126**)



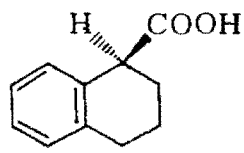
(**127**)



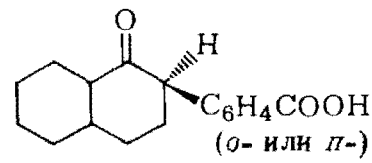
(**128**)



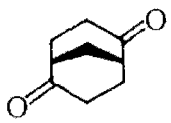
(129) X= OH, NH_2, NMe_2



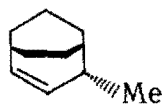
(130)



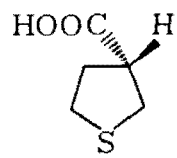
(131)



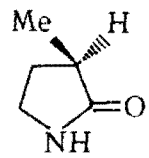
(132)



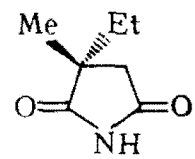
(133)



(134)



(135)

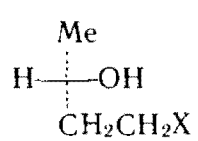


(136)

3.4.2. МЕТОД ОПТИЧЕСКОГО СРАВНЕНИЯ

Химические переходы — прямой и самый надежный метод определения конфигурации. Однако не меньшее значение имеют физические методы — методы косвенные, но тоже достаточно надежные. К ним относится, например, метод оптического сравнения.

Закономерности оптического вращения, которые можно использовать для определения конфигурации, были сформулированы Л. А. Чугаевым еще в конце прошлого века [10] в виде двух правил: 1) молекулярное вращение в пределах гомологического ряда примерно постоянно; 2) изменения в молекуле тем меньше сказываются на оптическом вращении, чем дальше от асимметрического центра они происходят. Эту вторую закономерность часто называют *«правилом близости»*. Например, многие соединения общей формулы (**137**) имеют правое вращение независимо от природы заместителя X (H, Hal, NH_2, COOH, $CONH_2$).



(137)

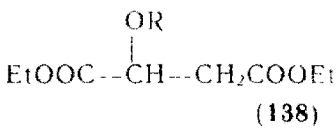
«Правило близости» в других странах нередко называют «вицинальным правилом», связывая его с именем К. Фрейденберга. Действительная же заслуга этого австрийского ученого — в широком использовании закономерностей оптического вращения (в том числе и правил Чугаева) в конфигурационных исследованиях. Метод оптического сравнения, развитый Фрейденбергом, основан на использовании следующих закономерностей, непосредственно вытекающих из правил Чугаева.

1) Аналогичные соединения одинаковой конфигурации испытывают сходные изменения оптического вращения, если в них проводятся одинаковые химические изменения (*правило оптического сдвига*).

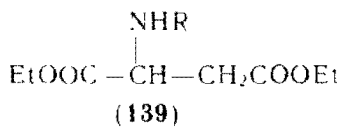
2) Оптическое вращение сходно построенных соединений одинаковой конфигурации испытывает одинаковые изменения под действием растворителя, температуры или других факторов.

Используя метод оптического сравнения, Фрейденберг установил, в частности, конфигуративную связь гидрокси- и аминокислот, что в то время было невозможно сделать прямым химическим превращением, поскольку оно идет с затрагиванием асимметрического центра, а сведения о механизмах реакций были тогда еще не столь надежны, как теперь. Сравнение было выполнено, например, для пары *L*-(—)-яблочная кислота и аспарагиновая кислота. Сравнивались диэтиловые эфиры различных *O*-(или *N*)-производных этих кислот (табл. 3.3).

ТАБЛИЦА 3.3. Молекулярные вращения диэтиловых эфиров производных *L*-(—)-яблочной (**138**) и аспарагиновой (**139**) кислот



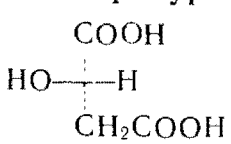
(**138**)



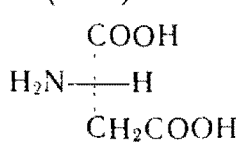
(**139**)

№ п. п.	R	$[M]_{578}$ производных, град		
		L-(—)-(**138**)	(+)-(**139**)	(—)-(**139**)
1	PhCH=CHCO	—13	+20	—20
2	PhCO	—28	+12	—12
3	HCO	—58	—13	+13
4	MeCO	—68	—18	+18
5	*н*-$C_8H_{17}CO$	—70	—20	+20
6	$EtSO_2$	—101	—31	+31

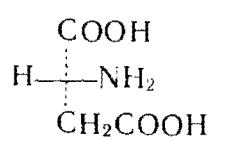
Из данных, приведенных в табл. 3.3, видно, что в ряду производных *L*-(—)-яблочной кислоты постепенно увеличивается левое вращение, а в ряду производных (+)-аспарагиновой кислоты тот же «сдвиг влево» проявляется в уменьшении правого вращения и затем в нарастании левого вращения. Таким образом, (+)-аспарагиновая кислота (**140**) имеет одинаковую конфигурацию с *L*-(—)-яблочной кислотой (**70**), а (—)-аспарагиновая кислота — конфигурацию (**141**).



(**70**) *L*-(—)



(**140**) *L*-(+)



(**141**) *D*-(—)

Важно понять, что для установления конфигурационного родства важно не совпадение вращений по знаку, не увеличение или уменьшение их, а именно направление сдвига (вправо или влево) в каком-то ряду производных, одинаковом для сравниваемых соединений (рис. 3.3).

Метод оптического сравнения был использован также при сопоставлении конфигураций гидрокси- и галогензамещенных кислот (что нельзя сделать прямым химическим путем без затрагивания асимметрического центра). При этом было доказано, что правовращающие α-галогензамещенные кислоты имеют (*R*)-конфигурацию (**142**; R=*н*-Alk; X=Cl, Br, I, N_3). В дальнейшем методом оптического сравнения были определены конфигурации других соединений с атомом галогена у асимметрического центра — (*R*)-(+)-α-хлормасляной кислоты (**143**), (*S*)-

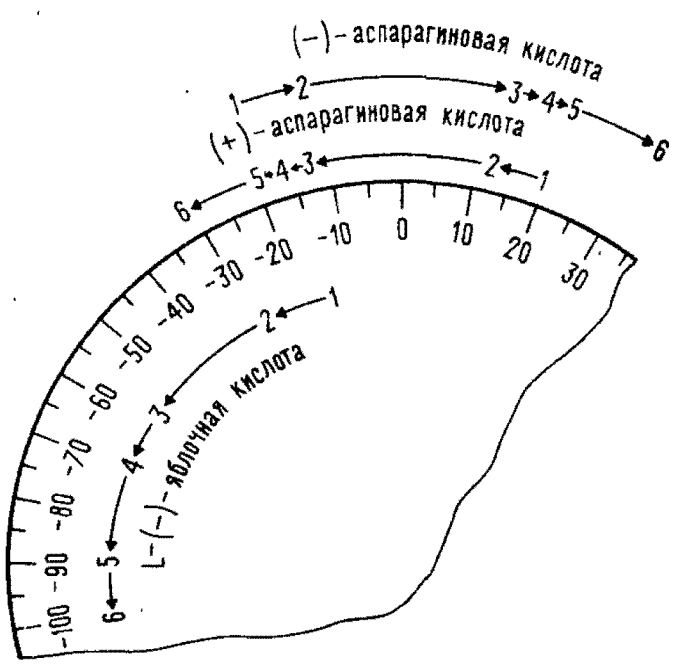
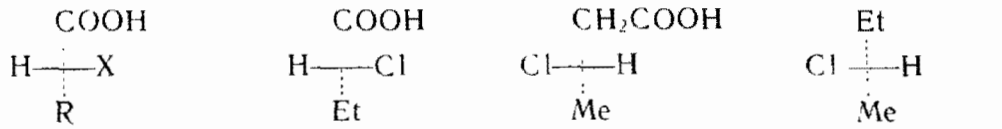


РИС. 3.3.
Молекулярные вращения производных L-(—)-яблочной, (+)- и (—)-аспарагиновой кислот:
номера производных соответствуют табл. 3.3

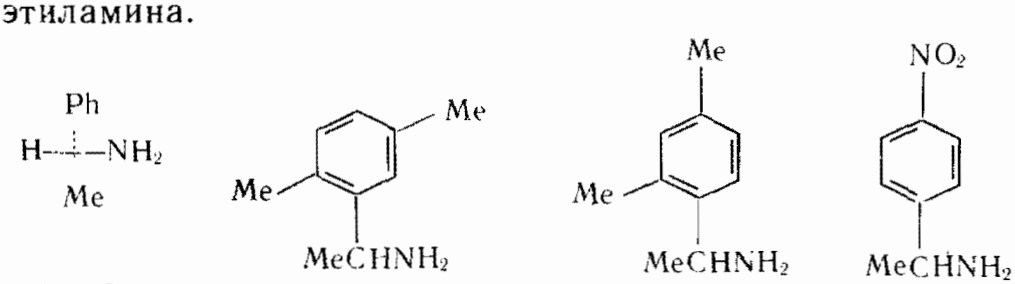
(+)-β-хлормасляной кислоты (**144**) и (*S*)-(+)-2-хлорбутана (**145**).



(**142**) (*R*)-(+) (**143**) (*R*)-(+) (**144**) (*S*)-(+) (**145**) (*S*)-(+)

Метод оптического сравнения является вполне надежным приемом для определения конфигурации. Однако пользоваться им надо осмотрительно, проводя тщательное сравнение на возможно большем числе производных. При этом, сравнивая соединения с разными заместителями у асимметрического центра, следует особенно осторожно осуществлять выбор производных и методики. Так, склонное к ассоциации гидроксилсодержащее соединение нельзя непосредственно сравнивать с хлорпроизводным; гидроксильную группу лучше предварительно превратить в эфирную (простой или сложный эфир). Для того чтобы исключить специфическое влияние растворителя, вращение жидких производных лучше измерять без растворителя или использовать неполярные инертные растворители, например гексан, изооктан.

Однако влияние растворителя на оптическое вращение также можно использовать для определения конфигурации [11]. Рассмотрим этот вариант оптического сравнения на примере определения конфигурации замещенных в ядро аналогов α-фенилэтиламина. Конфигурация α-фенилэтиламина (**146**) известна. Для того чтобы определить конфигурацию его аналогов (**147**) — (**149**), сравнивали изменения оптического вращения, вызванные действием растворителя, для бензоильных производных правовращающих энантиомеров (табл. 3.4). Вращение во всех случаях положительно в бензоле, а в спиртах и в ацетоне наблюдается обращение знака вращения. Таким образом, (+)-амины имеют одинаковые конфигурации, отвечающие конфигурации (+)-α-фенилэтиламина. Правильность определенной таким способом конфигурации соединения (**149**) подтверждена прямым получением его при нитровании оптически активного α-фенилэтиламина.



(**146**) (*R*)-(+) (**147**) (**148**) (**149**)

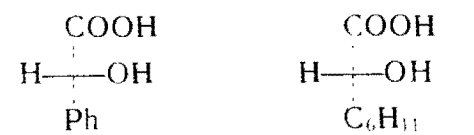
На основании того, что конфигурационно-родственные соединения обнаруживают одинаковые изменения вращения при одинаковых воздей-

ТАБЛИЦА 3.4. Удельные вращения бензоильных производных α-фенилэтиламина (**146**) и его аналогов (**147**) — (**149**) в разных растворителях

Растворитель	$[\alpha]_D$, град				Растворитель	$[\alpha]_D$, град			
	(**146**)	(**147**)	(**148**)	(**149**)		(**146**)	(**147**)	(**148**)	(**149**)
Бензол	+39,9	+74,7	+37,7	+30,5	Метиловый спирт	−8,4	−2,3	−17,9	−19,4
Этиловый спирт	−0,3	−1,6	−15,0	−15,8	Ацетон	−28,1	−28,6	−35,8	−41,0

ствиях, был создан и ряд более конкретных правил, касающихся отдельных групп соединений. Одно из этих правил относится к аминокислотам; оно гласит, что значения оптического вращения всех природных аминокислот (*L*-ряда) в кислой среде «сдвигаются» вправо. Напомним еще раз: это правило не следует понимать так, что обязательно происходит рост правого вращения: «сдвиг вправо» может означать и уменьшение левого вращения. Так, например, для *L*-аланина удельное вращение в воде равно $+2{,}7°$, а в растворе хлороводородной кислоты оно составляет $+14{,}3°$, для *L*-фенилаланина — соответственно $-35{,}3$ и $-7{,}1°$, для *L*-аспарагина $+4{,}9$ и $+28{,}5°$.

Согласно *амидному правилу*, сформулированному Фрейденбергом, оптические вращения амидов α-гидроксикислот *D*-ряда всегда сдвинуты вправо по сравнению с вращением соответствующих гидроксикислот. Эту закономерность можно использовать для подтверждения конфигурации, например, миндальной кислоты. Из двух ее антиподов сдвиг вращения вправо при превращении в амид наблюдался у левовращающей формы: $[\alpha]_D$ кислоты — 159°, $[\alpha]_D$ амида — 72°. Следовательно, (—)-миндальная кислота имеет *D*-конфигурацию (**150**). То же относится и к (—)-гексагидроминдальной кислоте (**151**).

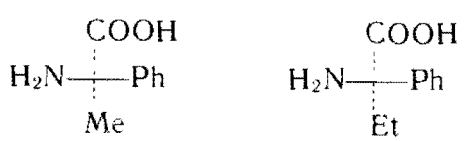


(**150**) *D*-(—) (**151**) *D*-(—)

Использование старой формулировки Хадсона («амиды всех α-гидроксикислот *D*-ряда имеют правое вращение») привело бы к неверному выводу о конфигурации, поскольку, несмотря на «сдвиг вправо» по сравнению с кислотой, амид все же остается левовращающим.

Согласно *эфирному правилу* при этерификации *D*-α-гидроксикислот этиловым или метиловым спиртом вращение сдвигается вправо.

С развитием других путей определения конфигурации метод оптического сравнения стал применяться реже, однако своего значения не потерял. Так, в начале 70-х годов нашего столетия он был использован для корреляции конфигураций (*S*)-(+)-2-амино-2-фенилпропионовой кислоты (**152**) и ее гомолога — (*S*)-(+)-2-амино-2-фенилмасляной кислоты (**153**).



(**152**) (**153**)

3.4.3. ХИРОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Под названием хироптических (хирально-оптических) в настоящее время объединяют два родственных метода исследования оптически активных соединений: дисперсию оптического вращения (ДОВ) — спектрополяриметрию, и круговой дихроизм (КД). Измерение оптического вращения с помощью поляриметра — один из самых старых физико-химических методов, используемых в органической химии.

Измеренный с помощью поляриметра угол вращения зависит от толщины слоя оптически активного вещества, а для растворов также от концентрации. Его пересчитывают

обычно на удельное вращение. Для жидких веществ удельное вращение определяют по уравнению (39), для растворов — по уравнению (40).

$$[\alpha] = \alpha/(ld) \qquad (39) \qquad [\alpha] = \alpha/(lc) \qquad (40)$$

где α — угол вращения плоскости поляризации испытуемым веществом, град.; l — толщина слоя жидкого вещества или раствора, дм; d — плотность жидкого вещества; c — концентрация раствора, г/мл.

На практике при определении удельного вращения навеску оптически активного вещества растворяют в мерной колбе (пикнометре), определяют оптическое вращение и рассчитывают удельное вращение по уравнению (41).

$$[\alpha] = \alpha V/(la) \qquad (41)$$

где V — вместимость мерной колбы, мл; a — навеска испытуемого вещества, г; l — толщина слоя, дм.

Обычно в целях экономии оптически активного вещества работают с небольшими мерными колбами (например, вместимостью 3 — 10 мл); точность определенной таким путем концентрации оказывается не слишком большой. Более точные результаты получаются при вычислении по уравнению (42).

$$[\alpha] = \alpha A/(lad) \qquad (42)$$

где A — масса раствора, г; a — навеска оптически активного вещества, г; d — плотность раствора; l — толщина слоя, дм.

Удельное вращение зависит от природы растворителя, а для многих веществ и от концентрации. На числовое значение удельного вращения влияет и длина волны, при которой проводят измерения (см. ниже). Все эти данные следует приводить при описании значения удельного вращения. Например, для 20 %-ного раствора (+)-винной кислоты в воде удельное вращение, измеренное для D-линии натрия при 20 °С, равно +11,98°. Это записывают так: $[\alpha]_D^{20}$ +11,98° (вода, c 20).

Часто вместо удельного вращения используют молекулярное вращение $[M]$, которое вычисляют по уравнению (43).

$$[M] = M\,[\alpha]/100 \qquad (43)$$

где M — молекулярная масса оптически активного вещества.

Числовое значение оптического вращения зависит от длины волны света, используемого при измерении. Чаще всего при поляриметрических измерениях используют натриевые (длина волны света 589 нм) или ртутные (546 нм) лампы.

В последние десятилетия широкое применение получила спектрополяриметрия; при этом вместо вращения при одной длине волны измеряют зависимость вращения от длины волны в широком спектральном интервале. Для этого используют приборы, называемые спектрополяриметрами. Полученные при спектрополяриметрических измерениях результаты выражают в виде кривых дисперсии оптического вращения (кривых ДОВ). Вещества, обладающие одинаковыми или сходными вращениями при D-линии натрия, могут иметь совершенно различные кривые ДОВ. Характер кривых ДОВ зависит от конфигурации и конформации оптически активных веществ, природы имеющихся хромофоров и их положения относительно асимметрического центра. Во многих случаях кривые ДОВ существенно зависят от растворителя и температуры. Все это делает спектрополяриметрию одним из важных современных физико-химических методов исследования органических веществ. Область его применения можно существенно расширить, вводя оптически активный радикал в соединения, не обладающие оптической активностью.

Для описания характера кривых ДОВ используют следующие термины. Кривые, монотонно поднимающиеся или опускающиеся, называют плав-

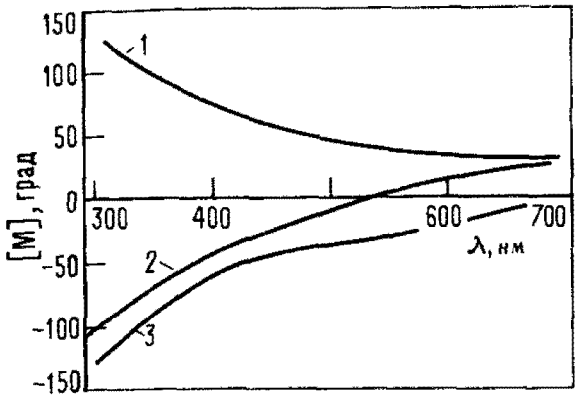


РИС. 3.4.
Плавные положительные (1) и отрицательные (2, 3) кривые ДОВ:
1 — 5α-андростанол-17β; 2 — (+)-винная кислота; 3 — 5α-андростанол-17α

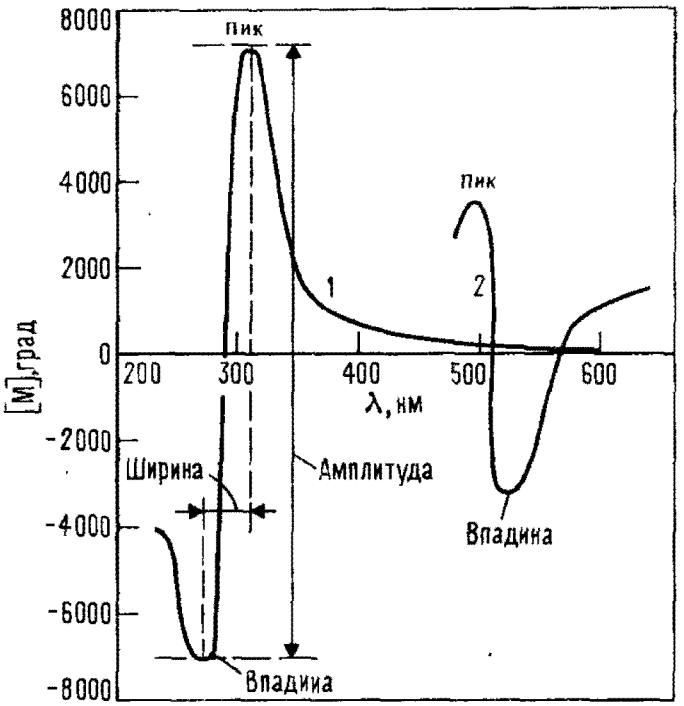


РИС. 3.5.
Кривые ДОВ с положительным (1) и отрицательным (2) эффектами Коттона

ными (plain curves). Они могут быть положительными или отрицательными в зависимости от наклона к оси абсцисс (но не от знака вращения!), т. е. от того, поднимаются ли они или опускаются с уменьшением длины волны (рис. 3.4).

Для обозначения положения экстремальных точек на кривых ДОВ с эффектом Коттона используют термины «пик» (peak) и «впадина» (trough); не рекомендуется пользоваться обозначениями «максимум» и «минимум», поскольку эти термины применяют для описания УФ-спектров. Кривой с положительным эффектом Коттона называется кривая, на которой пик расположен при большей длине волны, чем впадина; на отрицательной кривой ДОВ при большей длине волны расположена впадина (рис. 3.5). Знак вращения при этом не имеет значения. Кривые ДОВ характеризуются также амплитудами и шириной эффектов Коттона.

Наряду с измерением оптического вращения в широком спектральном интервале применяется также другой метод для получения информации о полосах поглощения оптически активных хромофоров, а именно метод кругового дихроизма (КД). На соответствующих приборах (дихрографах) получают кривые, характеризующие интенсивность двойного циркулярного поглощения, т. е. разность коэффициентов поглощения для левого и правого циркулярно-поляризованного света. Кривые кругового дихроизма дают, в общем, ту же информацию, что и кривые дисперсии оптического вращения, однако первые часто удобнее для расшифровки и для теоретической расчетной обработки. Сигналы кругового дихроизма возникают в оптически активных полосах поглощения, которые в свою очередь являются результатом влияния асимметрического центра (в общем виде — любого хирального элемента) на характерное для определенного хромофора поглощение.

Связь между УФ-поглощением, круговым дихроизмом и дисперсией оптического вращения показана на рис. 3.6 на примере камфоры. Полоса поглощения карбонильного хромофора камфоры является примером оптически активной полосы поглощения. При длине волны, отвечающей

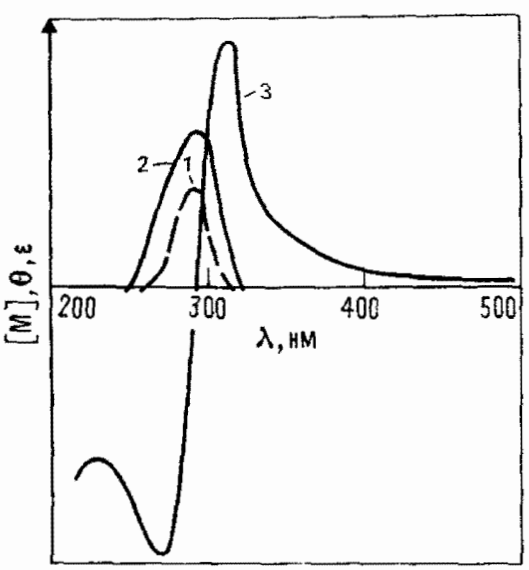
максимуму УФ-поглощения, в спектрах КД также наблюдается максимум, а кривая ДОВ в области этой полосы поглощения имеет характерную *S*-образную форму (эффект Коттона).

С помощью хироптических методов получают ценную информацию о химическом и пространственном строении. Эти методы используют и для определения конфигурации оптически активных соединений.

Спектрополяриметрический метод позволил разобраться с запутанным вопросом об абсолютных конфигурациях 1-метилиндана и инданкарбоновой-1 кислоты [12, 13]. Недоразумения возникли в связи с тем, что 1-метилиндан меняет знак вращения при *D*-линии в зависимости от условий измерения (левовращающий в изооктане, но правовращающий в бензоле и в отсутствие растворителя). Кривые ДОВ во всех случаях положительны (рис. 3.7), как и у (+)-инданкарбоновой кислоты; это наряду с другими данными (в том числе с химической корреляцией) позволило установить, что указанные энантиомеры этих соединений имеют (*R*)-конфигурацию. Было отмечено [13], что кривые ДОВ одного и того же вещества в разных растворителях могут менять свой ход; так, метиловый эфир инданкарбоновой кислоты, имеющий (+)-вращение при *D*-линии как без растворителя, так и в изооктане, при спектрополяриметрическом исследовании в отсутствие растворителя дает отрицательную кривую ДОВ, в изооктане — положительную. Впрочем, еще в начале 60-х годов аналогичное явление было зафиксировано на примере бензоил-α-фенилэтиламина [14].

Более надежны результаты измерения ДОВ и КД в области оптически активных полос поглощения. При этом изучаемые соединения полезно превратить в производные, содержащие хромофорные группировки, что позволяет вести измерения в более удобной спектральной области.

Изучение кривых ДОВ оснований Шиффа в области 600—300 нм позволило [15] еще в начале 60-х годов сформулировать правило, согласно которому салицилиденовые производные аминов (*R*)-конфигурации (**154**; $R > R^1$) характеризуются отрицательными кривыми ДОВ. Имевшийся в то время спектрополяриметр не позволял провести прямые изме-



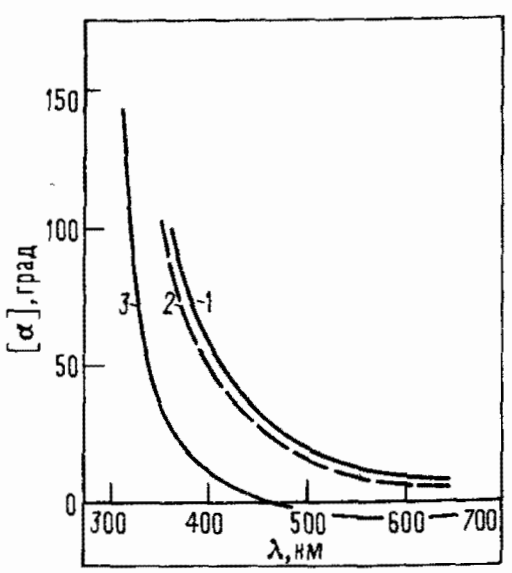
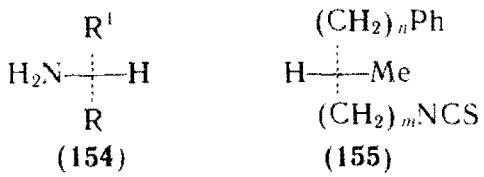


РИС. 3.6.
Связь УФ-спектров (1), спектров КД (2) и кривых ДОВ (3) камфоры

РИС. 3.7.
Кривые ДОВ (R)-1-метилиндана;
1 — без растворителя; 2 — в бензоле; 3 — в изооктане

рения в области полосы поглощения. Позднее в серии работ Г. Смиту с сотр. [16] удалось продолжить измерения в более коротковолновой области, наблюдать эффекты Коттона и подтвердить вывод, сделанный ранее на основании плавных кривых ДОВ.

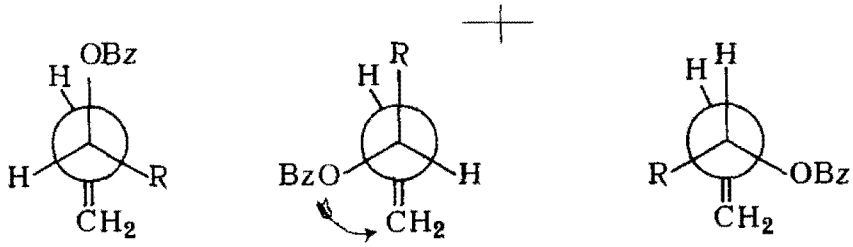


(154) (155)

$n=1,\ m=0,1;\ n=0,\ m=2;\ n=2,\ m=0$

Для определения конфигурации аминов использовали также превращение аминогруппы в изотиоцианатную [17]; положительный знак полосы КД при 240—250 нм указывает на то, что правовращающие амины имеют конфигурацию, выражаемую формулой (**155**).

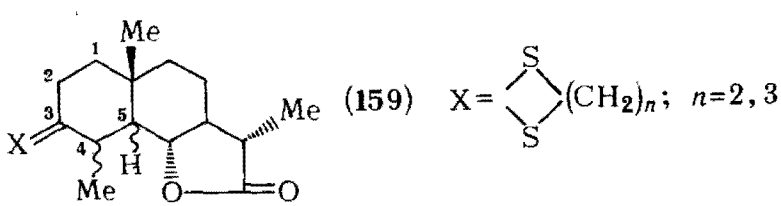
Для определения конфигурации бензоильных производных спиртов аллильного типа $RCHOH—CH{=}CH_2$ использован [18] метод экситонной хиральности, основанный на том, что знак эффекта Коттона определяется конформацией, в которой взаимодействуют два π—π*-хромофора — аллильная двойная связь и бензольное ядро (^1L_a-переход). Например, бензоат (*R*)-конфигурации может в принципе иметь три конформации (φ^3, φ^5 и φ^1) по связи C*—CH= [формулы (**156**) — (**158**)]. При этом конформация φ^1 невыгодна из-за сближенности трех объемистых заместителей, конформация φ^3 не вносит вклада в экситонный КД из-за трансоидного расположения хромофоров. Для конформации φ^5 полоса КД имеет отрицательный знак, что характерно для аллиловых спиртов (*R*)-конфигурации.



(**156**) φ^3 (**157**) φ^5 (**158**) φ^1

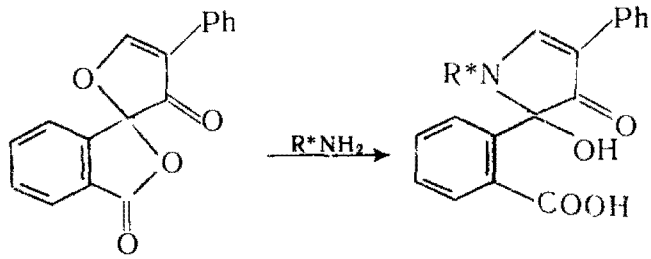
Для *N*-динитрофенильных производных α-аминокислот и ароматических β-аминокислот *L*-конфигурации характерен отрицательный эффект Коттона в области 400 нм, в то время как для алифатических *L*-β-аминокислот он положителен [19].

В ряду аналогов тетрагидро-*L*-α-сантонина (**159**) полезными хромофорными заместителями оказались дитиолановые и дитиановые группировки (X); (*R*)-конфигурации у атомов C-4 и C-5 отвечают положительные полосы КД при 237 и 252 нм [20].



(**159**) $X=$ $(CH_2)_n$; $n=2,3$

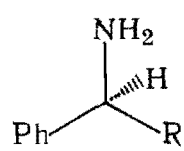
Для получения производных аминокислот и аминов используют их превращение в «флуоресцамины» (схема 44). Для аминов (*R*)-конфигурации первый эффект Коттона (около 385—410 нм) этих производных положителен, второй (270—300 нм) — отрицателен.



(44)

Простую возможность определения конфигурации эфиров аминокислот и несложных (пространственно незатрудненных) первичных или вторичных аминов дают медные комплексы типа [Cu (сукциндиамид)$_2$ (R*NH$_2$)$_2$. В видимой области (800—400 нм) они имеют два эффекта Коттона: для (*S*)-аминокислот и (*S*)-α-фенилэтиламина $ЭК_{700}$ отрицателен, $ЭК_{600}$ положителен.

Интересные результаты дали хироптические измерения в жидкокристаллических средах. Так, если оптически активный спирт, амин, аминоспирт или другие соединения смешать с *N*-*n*-метоксибензилиден-*n*-бутиланилином (МББА), то образуется холестерическая (спиральная) мезофаза, вращение сильно возрастает, в области 400 нм можно наблюдать эффект Коттона ($ЭК_{400}$), знак которого связан с конфигурацией. Преимущество этого метода — минимальный расход вещества (несколько миллиграммов) и большая надежность. Эту надежность иллюстрирует сопоставление результатов, полученных при определении $ЭК_{400}$ в присутствии МББА, удельного вращения в отсутствие растворителя и кривых ДОВ для (*S*)-α-фенилалкиламинов (**160**) (приведены знаки соответствующих величин и характер кривых ДОВ).

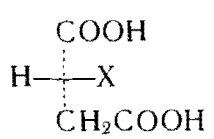


(**160**) (*S*)

R	$ЭК_{400}$	$[\alpha]_D$	Кривая ДОВ
Me	(—)	(—)	Отрицательная
Et	(—)	(—)	»
Pr-*изо*	(—)	(—)	Слабо положительная
Bu-*трет*	(—)	(—)	Положительная
C_6H_{11}-*цикло*	(—)	(—)	Отрицательная
$PhCH_2$	(—)	(+)	Положительная

Как видно из приведенных выше данных, для всех (*S*)-α-фенилалкиламинов $ЭК_{400}$ в присутствии МББА имеют отрицательные знаки. Однако для (*S*)-β-аминоспиртов, полученных восстановлением *L*-α-аминокислот, $ЭК_{400}$ в присутствии МББА положителен [21]. Это показывает, что установленная корреляция действительна лишь для родственных структур.

Необходимость осторожной трактовки хиральнооптических данных подтверждается также тем, что в ряду (*R*)-α-галогенянтарных кислот (**161**) $ЭК_{214}$ фторпроизводного отрицателен, а для хлор- и бромпроизводных — положителен.



(**161**)

Для соединений самых разных типов созданы полуэмпирические правила, связывающие конфигурацию и конформацию с ДОВ и КД [22].

3.4.4. МЕТОД КВАЗИРАЦЕМАТОВ

Начинающие изучать стереохимию нередко ошибаются, полагая, что каждое вещество, имеющее асимметрический атом, обязательно должно вращать плоскость поляризации света. Однако если асимметрический центр возникает в ходе обычных реакций (например, замещение в группе CH_2, присоединение по двойной связи и др.), то вероятность создания обоих антиподных конфигураций одинакова. Поэтому, несмотря на асимметрию каждой отдельной молекулы, получающееся вещество оптически неактивно. Такого рода оптически неактивные модификации, состоящие из равных количеств энантиомеров, называют *рацематами*.

Употребляемое иногда название «рацемические смеси» неточно. В большинстве случаев рацематы являются не простыми смесями, а молекулярными соединениями оптических антиподов. Эти истинные рацематы имеют физические константы (температуры плавления, плотности, растворимости), отличные от констант оптических антиподов. При плавлении истинный рацемат ведет себя как индивидуальное вещество с резкой температурой плавления; добавление к нему любого из оптических антиподов загрязняет рацемат — снижает температуру плавления и делает ее нерезкой. Характерная диаграмма плавления приведена на рис. 3.8 на примере миндальной кислоты.

Рацемические формы могут существовать и в виде *конгломерата*, т. е. простой смеси кристаллов право- и левовращающего антиподов. Характерная диаграмма плавления для этого случая приведена на рис. 3.9.

Третья возможная модификация рацемической формы — существование непрерывного ряда смешанных кристаллов, способных образоваться при любом соотношении антиподов (*псевдорацемические смешанные кристаллы*) (рис. 3.10). Кривая плавления в случае образования смешанных кристаллов может быть как выпуклой, так и вогнутой, в идеальном случае она превращается в прямую.

Квазирацемат — это молекулярное соединение, отличающееся от подлинного рацемата не очень большим изменением структуры одного из компонентов. Иными словами, квазирацемат — подобное рацемату молекулярное соединение, которое образуют энантиомеры разных (но родственных) веществ. Диаграмма плавления квазирацемата напоминает диаграмму плавления истинного рацемата.

Принцип использования квазирацематов для определения конфигурации заключается в следующем. Если смешать энантиомеры двух близких по химической природе веществ, то при их противоположной конфигурации может (но не обязательно должно!) образоваться молекулярное соединение — квазирацемат, диаграмма плавления которого будет напоминать диаграмму плавления настоящего рацемического соединения. Таким образом, выявляя характер диаграммы плавления, можно сделать вывод, одинаковую или противоположную конфигурацию имели смешан-

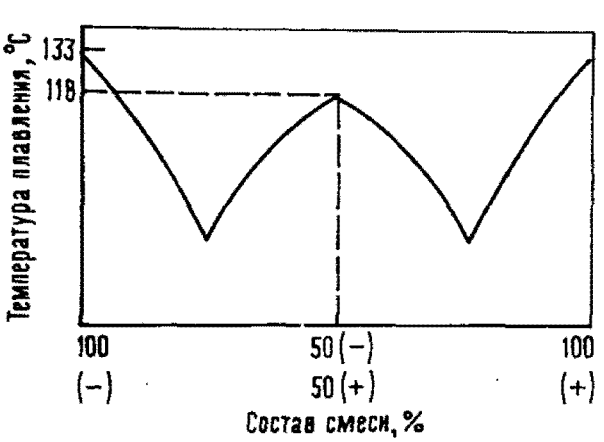
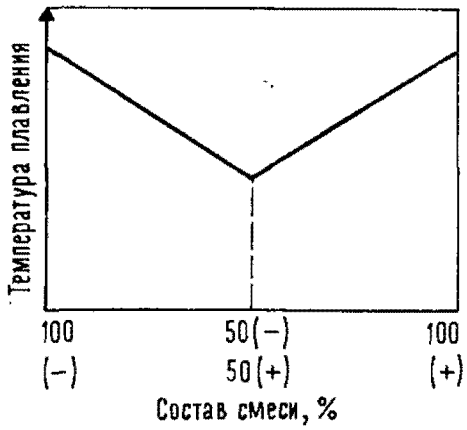


РИС. 3.8.
Диаграмма плавления смеси энантиомеров миндальной кислоты, образующих рацемат



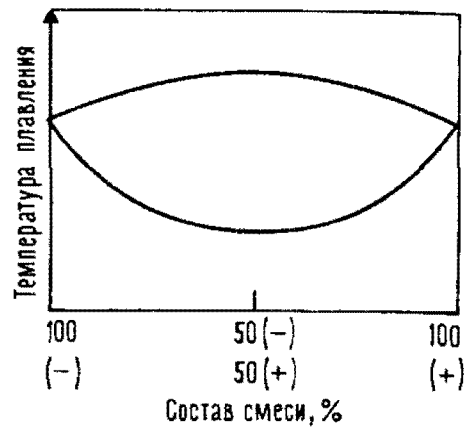
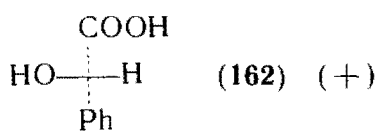


РИС. 3.9.
Диаграмма плавления смеси энантиомеров, образующих конгломерат

РИС. 3.10.
Диаграммы плавления смеси энантиомеров, образующих псевдорацемические смешанные кристаллы

ные вещества. Если конфигурация одного из веществ известна, можно сделать вывод о конфигурации второго.

Миндальная кислота образует рацемическое соединение с характерной диаграммой плавления (см. рис. 3.8). Диаграмма плавления смеси (+)-миндальной кислоты (**162**) с (−)-гексагидроминдальной кислотой (**151**) напоминает диаграмму плавления рацемата (рис. 3.11, *а*). Этого не будет при смешении кислот с одинаковым знаком оптического вращения (рис. 3.11, *б*). Поскольку конфигурации соединений, образующих квазирацемат, должны быть антиподны, можно сделать вывод, что конфигурации (+)-миндальной и (−)-гексагидроминдальной кислот противоположны. Таким образом, кислоты с одинаковым знаком вращения имеют одинаковую конфигурацию.



(**162**) (+)

Для образования квазирацемата смешиваемые вещества должны быть химически близкими, но одного этого условия еще недостаточно. Шведский ученый А. Фредга, школой которого разработан метод квазирацематов (обзор см. [23]), считает, что вещества, способные образовывать истинные рацематы (а такой способностью обладают в первую очередь полярные молекулы), в общем склонны и к образованию квазирацематов.

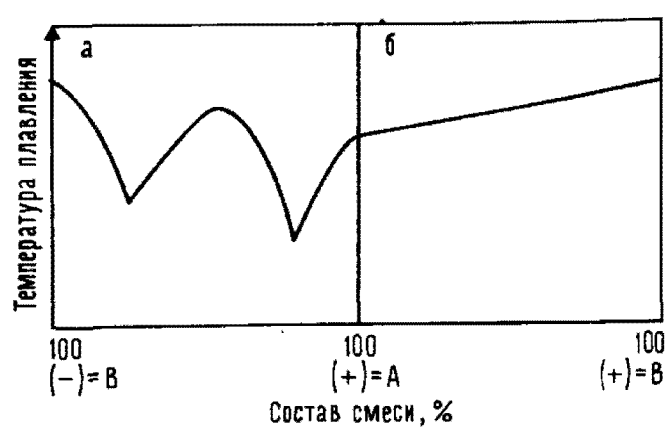
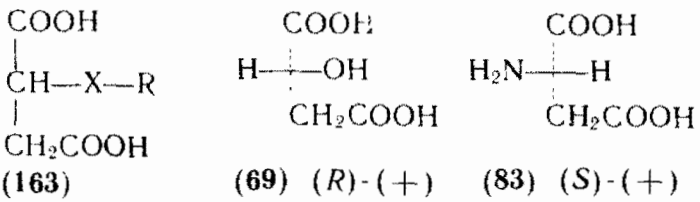


РИС. 3.11.
Диаграмма плавления смесей (+)-миндальной кислоты (A):
а — с (−)-гексагидроминдальной кислотой [(−)-B]; б — с (+)-гексагидроминдальной кислотой [(+)-B]

Метод квазирацематов наиболее интересен в приложении к соединениям, которые нельзя скоррелировать друг с другом прямым химическим переходом. Это относится, например, к соединениям типа (**163**; X = =O, S, NH). Сравнение диаграмм плавления смесей этих соединений дает возможность сопоставить друг с другом конфигурации аминокислот, гидроксикислот, меркаптокислот.

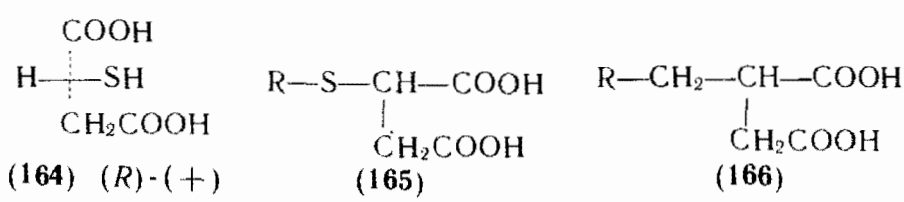


(**163**) (**69**) (*R*)-(+) (**83**) (*S*)-(+)

На рис. 3.12 приведены диаграммы плавления смесей (этилтио)тиокарбонильных производных (R = EtS—CS—) (+)-яблочной (**163**; X = =O) и (+)- и (—)-аспарагиновых (**163**; X = NH) кислот. Из этих диаграмм следует, что при одинаковом знаке вращения яблочная и аспарагиновая кислоты имеют противоположные конфигурации. Конфигурация (+)-яблочной кислоты (**69**) известна из ее корреляции с винной кислотой, следовательно, конфигурацию аспарагиновой кислоты можно записать в виде формулы (**83**).

Эти данные, а также аналогичное исследование производных молочной кислоты и аланина подтвердили связь конфигураций гидрокси- и аминокислот, ранее найденную Фрейденбергом методом оптического сравнения.

Диаграммы плавления смесей (этилтио)тиокарбонильных производных яблочной и тиоянтарной кислот позволяют установить, что квазирацемат образуется при смешении производных кислот, имеющих противоположные знаки вращения. Это дает право, основываясь на известной конфигурации (+)-яблочной кислоты (**69**), записать и конфигурацию тиоянтарной кислоты [формула (**164**)].



(**164**) (*R*)-(+) (**165**) (**166**)

Производные тиоянтарной кислоты типа (**165**) занимают особое место при определении конфигурации методом квазирацематов. Они впервые позволили связать конфигурацию соединений (**166**), содержащих третичный асимметрический атом углерода, с конфигурациями соединений, содержащих вторичный асимметрический атом углерода.

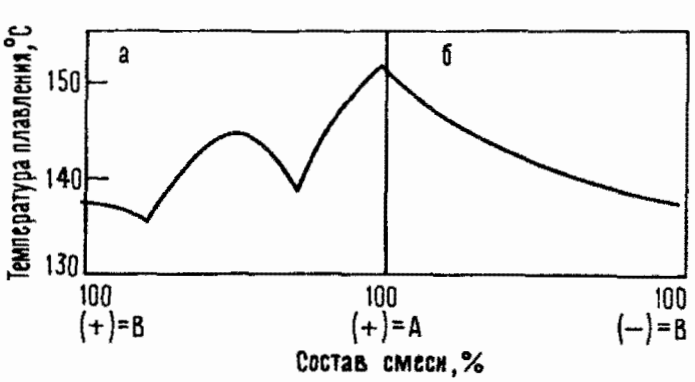
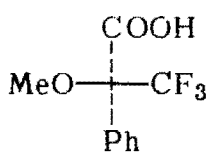


РИС. 3.12.
Диаграммы плавления смесей О-[(этилтио)тиокарбонил]яблочной кислоты (А): а — с (+)-N-[(этилтио)тиокарбонил]аспарагиновой кислотой [(+)-В]; б — с (—)-N-[(этилтио)тиокарбонил]аспарагиновой кислотой [(—)-В]

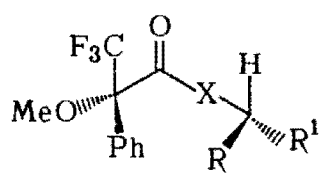
3.4.5. СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР

Как известно (см. разд. 1.9), энантиотропные протоны можно обнаружить, измеряя спектры ЯМР в хиральных растворителях. При этом относительное положение сигналов зависит от конфигурации соединений. Так, если алкиларилкарбинолы растворить в оптически активном (*R*)-(+)-α-(нафтил-1)этиламине, то сигнал метинового протона спирта (*R*)-конфигурации располагается в более сильном поле, чем соответствующий сигнал (*S*)-энантиомера.

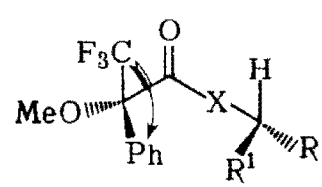
Другой вариант использования спектров ЯМР для определения конфигурации основан на образовании диастереомеров и сравнении химических сдвигов диастереотопных групп. Так, например, спирты или амины для определения конфигурации переводят в сложные эфиры или амиды реакцией с (*R*)- и (*S*)-2-метокси-2-фенил-3,3,3-трифторпропановой кислотой (**167**), часто называемой реагентом Мошера. Эти эфиры (амиды) существуют в конформациях (**168**) и (**169**). В производном (**169**) за счет бóльшего отталкивания между группами R^1 и Ph CF_3-группа отходит дальше от карбонильной группы, чем в производном (**168**), имеющем (*S*)-конфигурацию. В результате CF_3-группа в первом случае лежит в менее дезэкранирующем окружении, чем во втором, и сигнал ^{19}F располагается в более сильном поле, чем в диастереомере, полученном из спирта (амина) (*S*)-конфигурации.



(**167**)



(**168**)



(**169**)

X= O, NH; $R^1 > R$

Реагент Мошера широко использовали также при определении конфигурации аминокислот и других соединений с помощью спектроскопии ЯМР.

Различия в положении сигналов диастереотопных групп незначительны, для увеличения их часто используют сдвигающие реагенты. Используя хиральные сдвигающие реагенты, можно по спектрам ЯМР непосредственно определять конфигурацию энантиомеров, не переводя их в диастереомеры. Однако корреляция с конфигурацией в этих случаях не всегда надежна.

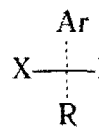
3.4.6. КИНЕТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ

Кинетическое расщепление (см. разд. 2.10) может быть применено и для определения конфигурации. При этом используют тот факт, что в рядах родственных соединений энантиомеры одной конфигурации взаимодействуют с хиральным реагентом быстрее, чем энантиомеры другой конфигурации. Этот путь определения конфигурации часто называют *методом Оро*.

Так, если проводить реакцию между оптически активным спиртом и ангидридом рацемической 2-фенилбутановой кислоты, то по вращению непрореагировавшего остатка кислоты можно определить конфигурацию спирта, используя следующую закономерность: со спиртами (*R*)-конфигурации быстрее реагирует ангидрид (*R*)-(—)-2-фенилбутановой кисло-

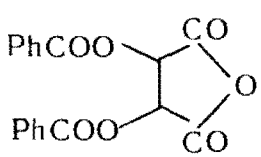
ты. Таким образом, правое вращение непрореагировавшего остатка кислоты будет свидетельствовать о (*R*)-конфигурации изучаемого спирта.

Для тех же целей использовали (*S*)-(+)-гидратроповую кислоту, а в качестве конденсирующего агента — циклогексилкарбодиимид. При реакции этой кислоты с рацемическими спиртами или аминами в неацилированном остатке накапливаются (медленнее реагирующие) (*S*)-энантиомеры спирта или амина, необходимо лишь определить знак вращения этого остатка. Так было доказано, что спирты и амины конфигурации (**170**) имеют левое вращение.

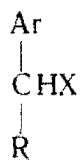


(**170**) X = OH, NH_2; R = Me, Et, *цикло*-C_6H_{11}; Ar = Ph, C_6H_4Me, α-Nph

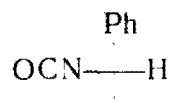
Для определения конфигурации спиртов и аминов пригоден легко получаемый из *D*-(+)-винной кислоты дибензоилвинный ангидрид (**171**). Спирты и амины общей формулы (**172**), имеющие (*S*)-конфигурацию, вступают в реакцию быстрее, следовательно, в непрореагировавшем остатке содержится избыток спирта или амина (*R*)-конфигурации. Для тех же целей предложен (*S*)-α-фенилэтилизоцианат (**173**), образующий со спиртами уретаны, с аминами — замещенные мочевины (см. ссылку [112] в гл. 2).



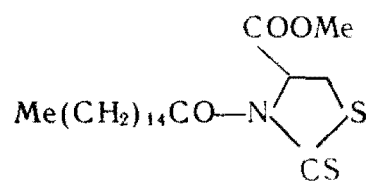
(**171**)



(**172**)



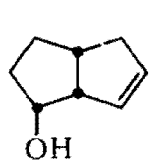
(**173**)



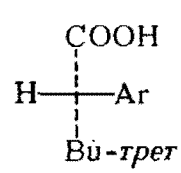
(**174**)

В качестве реагента для определения конфигурации оптически активных аминосоединений предложен рацемический 3-гексадеканоил-4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидинтион-2 (**174**). Конфигурацию исследуемого вещества определяют по знаку вращения непрореагировавшего реагента, который отделяют колоночной хроматографией (за ходом разделения легко следить, так как реагент окрашен в желтый цвет). При этом было установлено, что положительное вращение непрореагировавшего реагента наблюдается, если определяемые α-аминокислоты имеют (*S*)-, а β-аминоспирты и 3-амино-β-лактамы — (*R*)-конфигурацию [24].

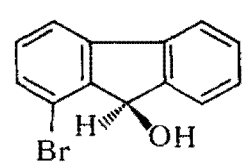
Если конфигурация спирта известна, то с помощью кинетического расщепления можно определять конфигурацию кислоты. В качестве спирта с известной конфигурацией использовали (—)-ментол, а также (+)-бицикло[3.3.0]октен-2-ол-8 (**175**). С помощью спирта (**175**) было показано, что правовращающие арил-*трет*-бутилуксусные кислоты имеют (*S*)-конфигурацию (**176**).



(**175**)



(**176**)



(**177**) (*R*)-(+)

В принципе любая реакция асимметрического синтеза, для которой известна конфигурация преимущественно получающегося энантиомера,

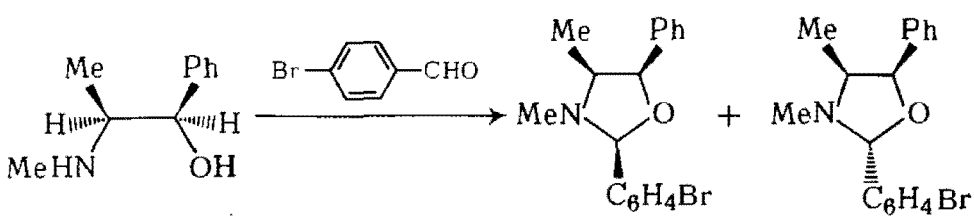
может служить для определения конфигурации. Так, например, известно, что при восстановлении кетонов *трет*-бутоксидом алюминия в присутствии (*R*)-(—)-октанола-2 преимущественно образуются спирты, также имеющие (*R*)-коифигурацию. Это было использовано для установления конфигурации 1-бромфлуоренола (**177**).

Еще раз подчеркнем интересную особенность кинетического расщепления с помощью оптически активных реагентов: для определения конфигурации нет необходимости иметь исследуемое вещество в оптически активном виде; в реакцию вводят рацемат!

3.4.7. ПРОЧИЕ МЕТОДЫ

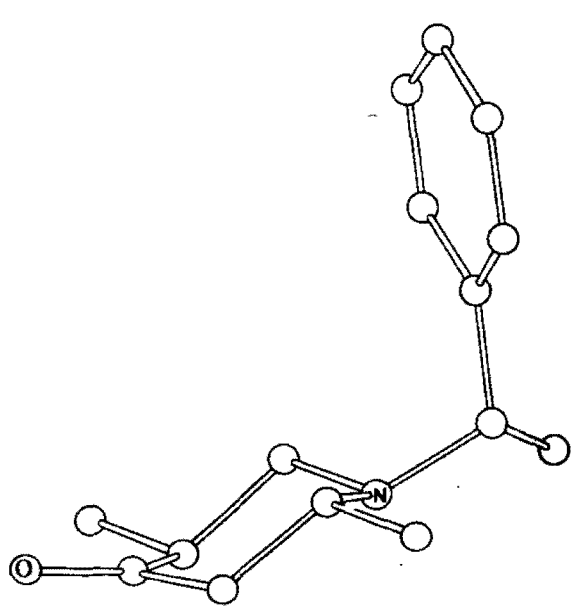
В начале разд. 3.3. говорилось об определении абсолютной конфигурации с помощью специального рентгенографического метода. Обычный рентгеноструктурный анализ не позволяет различить зеркальные формы. Однако если речь идет о диастереомерах с известной конфигурацией одного из хиральных элементов, то из рентгеноструктурных данных можно определить конфигурацию остальных.

Этот путь был использован [25] для определения конфигурации асимметрического атома, возникающего при реакции (—)-эфедрина с *п*-бромбензальдегидом (схема 45). Рентгенограмма позволяет установить, что преимущественно образуется продукт, в котором *п*-бромфенильный остаток находится в *цис*-положении относительно заместителей, принадлежавших эфедрину; это позволяет определить преимущественно возникающую конфигурацию нового центра как (*S*).



(45)

Аналогичным путем была определена конфигурация продукта асимметрического синтеза *N*-(*S*)-(—)-α-фенилэтил-2,5-диметилпиперидона-4 (**178**). Опорой при этом послужила заранее известная конфигурация взятого вспомогательного хирального реагента — (*S*)-(—)-α-фенилэтиламина.



(178)

В начале 80-х годов был предложен кристаллографический метод определения конфигурации [26]. Принцип его заключается в следующем: центросимметричный кристалл выращивают в присутствии хиральной добавки, конфигурацию которой хотят определить. Добавка адсорбируется на одной из энантиотопных граней (*re* или *si*), замедляя ее рост. Анализируя наблюдаемое искажение формы кристалла, делают вывод о конфигурации хиральной добавки. Таким путем, используя центросимметричный кристалл глицина, получили правильные данные относительно конфигурации 20 α-аминокислот.

ГЛАВА 4

Стереохимия алканов и их производных

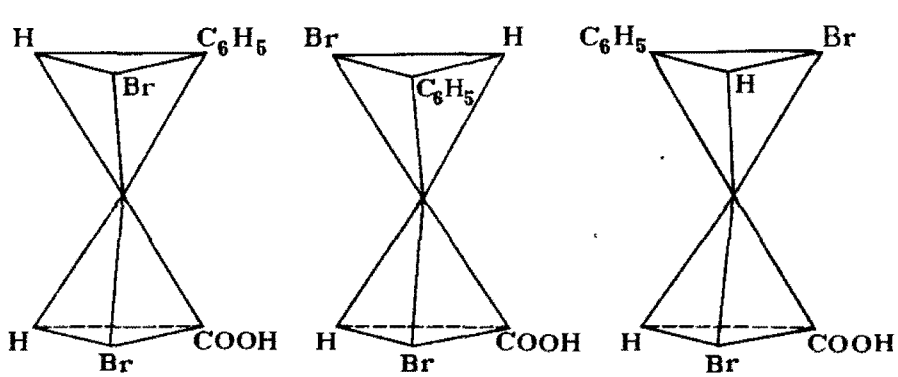
В предыдущих главах были рассмотрены основные вопросы изучаемой нами науки: что такое стереоизомеры? как их называть? как записывать соответствующие формулы? как получать? как определять конфигурацию? Все это будет постоянно встречаться и в последующих главах, в которых освещена стереохимия конкретных типов органических соединений.

При рассмотрении предельных ациклических соединений главные стереохимические проблемы — прежде всего вопросы конформации, стереохимия реакций замещения, а также существование оптически активных соединений.

4.1. КОНФОРМАЦИИ

4.1.1. ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

В основу своей стереохимической гипотезы Я. Г. Вант-Гофф в 1874 г. положил представления об асимметрическом атоме и об отсутствии свободного вращения вокруг двойных связей; первое предположение позволило объяснить существование оптических, второе — геометрических (*цис-транс*) изомеров. Очевидный уже в то время факт — отсутствие изомеров, которые могли бы возникнуть в результате существования форм, различающихся поворотом вокруг простых связей, можно было бы объяснить либо существованием в каждом случае одной предпочтительной формы, либо свободным вращением вокруг простых связей. Вант-Гофф выбрал второе из возможных объяснений. Однако в 30-х годах нашего столетия появились сомнения в правильности этого постулата, что в конце концов привело к развитию учения о конформациях — одного из самых важных в современной стереохимии.



Первые идеи такого рода появились еще в 80-х годах прошлого столетия в работах И. Вислиценуса. Так, например, он рассуждает о трех взаимных положениях тетраэдров в продукте присоединения брома к коричной кислоте и иллюстрирует это рисунками (см. с. 154), которые мы сегодня назвали бы изображениями заслоненных конформаций.

К области конформационных идей относится и модель циклогексана в виде ванны и кресла, предложенная Г. Заксе также еще в прошлом веке.

В 1936 г. Д. Кемп и К. Питцер с целью согласования расчетных и экспериментальных термодинамических данных для этана предположили существование в нем барьера вращения вокруг простой С—С-связи, равного примерно 12 кДж/моль. Через 15 лет Питцер уточнил эту величину, определив, что она равна $12{,}05 \pm 0{,}52$ кДж/моль, что подтверждалось затем различными методами.

В случае этана можно представить существование двух конформаций — заслоненной φ^0 и заторможенной φ^1. Барьер вращения (12 кДж/моль) в данном случае (но далеко не всегда!) соответствует разности внутренних энергий обеих конформаций. Более выгодна из них конформация φ^1.

Энергетическую невыгодность заслоненных (четных) конформаций обычно считают следствием «пространственных препятствий» — перекрывания ван-дер-ваальсовых радиусов заслоненных атомов или групп. Во многих случаях это действительно так. Однако атомы водорода слишком малы, чтобы создавать подобные пространственные препятствия в четной конформации этана. Рассчитано, что возникающий при этом энергетический барьер не должен был бы превышать 1,3 кДж/моль. Одно из предлагавшихся объяснений основывалось на представлении об отталкивании между поляризованными связями С—Н; однако расчет показал, что для обеспечения необходимого барьера связи С—Н должны были бы быть практически полностью ионными, что, конечно, не соответствует действительности.

Современные расчеты на ЭВМ позволили установить, что в этане барьер создается квантовомеханическими силами отталкивания, возникающими между σ-электронами С—Н-связей при их сближении в заслоненной конформации [1]. Простые электростатические взаимодействия, силы Лондона — несущественны.

В вышедшей в 1980 г. книге [2], посвященной конформационному анализу гетероциклических соединений, указывается, что предпочтительная конформация любой молекулы может быть рассчитана на основе теории молекулярных орбиталей. Автор книги подчеркивает, что сделать это очень трудно и практически удается лишь для простейших структур, причем нередко различные методы дают разные результаты.

Более наглядное для химика представление о внутренней энергии, о «напряжении» в молекулах, повышающем запас энергии в них, об энергетических барьерах дает метод молекулярной механики. В основе его лежат наглядные представления о связи геометрии молекулы (длин связей, валентных и двугранных углов) с ее энергией. Энергия молекулы (E) в различных конформациях рассматривается при этом как сумма четырех вкладов (уравнение 1).

$$E = U_{\text{пп}} + U_{\text{ее}} - U_{\text{пе}} + U_{\text{е}} \qquad (1)$$

где $U_{\text{пп}}$ — отталкивание ядер друг от друга; $U_{\text{ее}}$ — отталкивание электронов друг от друга; $U_{\text{пе}}$ — притяжение ядер к электронам; $U_{\text{е}}$ — кинетическая энергия электронов.

Наблюдаемая энергия молекул является в общем случае малой разностью двух гораздо бо́льших (по сравнению с ней) величин — энергии отталкивания ($U_{\text{пп}} + U_{\text{ее}} + U_{\text{е}}$) и энергии притяжения $U_{\text{пе}}$. Так, для этана

максимальные значения этих энергий соответственно равны 95 и 82,4 кДж/моль; разность между ними ($\approx$13 кДж/моль) и является барьером, препятствующим свободному вращению в этане. Такой аналитический подход к энергии позволяет понять ее чрезвычайную чувствительность как к структуре самой молекулы, так и к ее окружению (агрегатное состояние, температура, природа растворителя).

В расчетах по методу молекулярной механики учитывают: 1) деформацию валентных углов, создающую «угловое напряжение» (байеровское напряжение); расчет этой величины дает значение 0,33 кДж/моль для отклонения 2°, около 9 кДж/моль для отклонения 10° и 34 кДж/моль для отклонения 20°; 2) растяжение (или сжатие) связей; этот процесс требует значительной энергии, поэтому длины связей, как правило, меняются мало; 3) напряжение заслонения (питцеровское напряжение), возникающее в результате вынужденного отклонения от наиболее выгодной заторможенной конформации; 4) несвязные взаимодействия (внутримолекулярные силы Ван-дер-Ваальса); чаще всего приходится иметь дело с несвязными H—H-взаимодействиями.

Кроме чисто геометрических факторов при необходимости учитывают также электростатические взаимодействия, водородные связи и др. Для расчета каждой составляющей существуют свои формулы, конкретный вид которых несколько различается в зависимости от применяемого метода расчета. Общая цель расчетов всегда одинакова: варьированием параметров найти те из них, при которых энергия молекулы окажется минимальной. Подробнее с методами расчета молекулярной геометрии, барьеров внутреннего вращения, конформационных энергий можно познакомиться по книгам [2, 3]. Конкретное сопоставление экспериментальных данных и результатов расчетов разными методами на примере бутана и 2,2,3,3-тетрафторбутана проведено в работе [4].

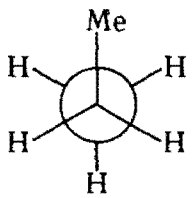
Химики-органики обычно довольствуются экспериментально найденными значениями указанных величин, для надежного определения которых в распоряжении исследователей есть ряд методов — различные виды спектроскопии, диэлкометрия (определение дипольных моментов), хироптические методы, ядерный магнитный резонанс (особенно часто). При этом следует отчетливо представлять себе возможную точность получаемых результатов [5]. Так, для грубой оценки констант конформационного равновесия, имеющих значения порядка 50—100, надо проводить интегрирование площади сигналов в спектрах ЯМР с точностью до 1 %, что очень трудно. Лучше обстоит дело с конформационной энергией; при точности интегрирования, равной 5 %, ее определяют с точностью около 0,1 кДж/моль.

4.1.2. КОНФОРМАЦИИ ПО СВЯЗЯМ sp^3-ГИБРИДИЗОВАННЫХ АТОМОВ УГЛЕРОДА

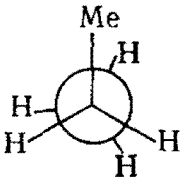
Алканы. Конформационные проблемы в ряду алканов возникают, как только появляется простая связь между атомами углерода, т. е. начиная с этана, для которого возможны две конформации — заторможенная и заслоненная. Заслоненная конформация обладает более высокой внутренней энергией (12 кДж/моль), которая складывается из трех невалентных H---H-взаимодействий; на долю каждого из них приходится, следовательно, около 4 кДж/моль.

Подобно этану, пропан также может иметь две конформации по связи C-1—C-2 [формулы (1) и (2)]. В заслоненной конформации φ^0 энергия молекулы пропана на 14 кДж/моль больше, чем в конформации φ^1. Эта

дополнительная энергия складывается из двух невалентных взаимодействий H---H (по 4 кДж/моль) и одного взаимодействия H---CH_3 (6 кДж/моль).

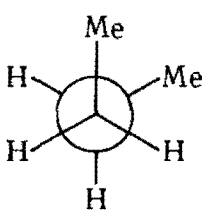


(1) φ^1

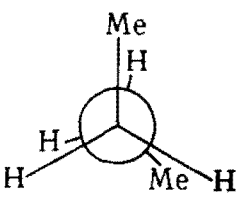


(2) φ^0

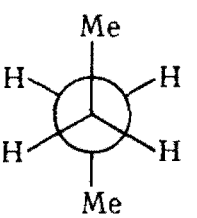
У *н*-бутана имеются три нечетные и три четные конформации (3) — (8). Энергии этих конформаций представлены на рис. 4.1. В φ^0-конформации *н*-бутана проявляется взаимодействие двух метильных групп, поэтому потенциальный барьер здесь еще больше, чем в пропане; он составляет, по разным данным, от 18 до 26 кДж/моль. Энергия скошенных φ^1- и φ^5-конформаций несколько повышена по сравнению с конформацией φ^3 из-за «скошенного» взаимодействия метильных групп; она примерно на 3,5 кДж/моль выше, чем в трансоидной (φ^3) конформации, которой соответствует минимум энергии. Эта разница энергий (3,5 кДж/моль) является *конформационной энергией* бутана; разность энергии конформеров (скошенного и трансоидного), таким образом, существенно меньше, чем энергетический барьер, разделяющий конформации. Такие же отношения наблюдаются и во всех других рассматриваемых примерах.



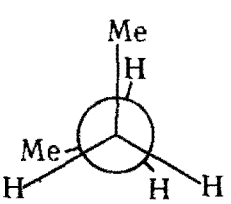
(3) φ^1



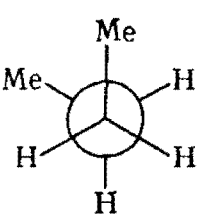
(4) φ^2



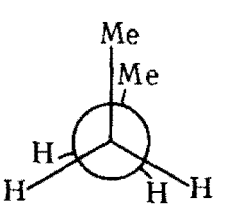
(5) φ^3



(6) φ^4



(7) φ^5



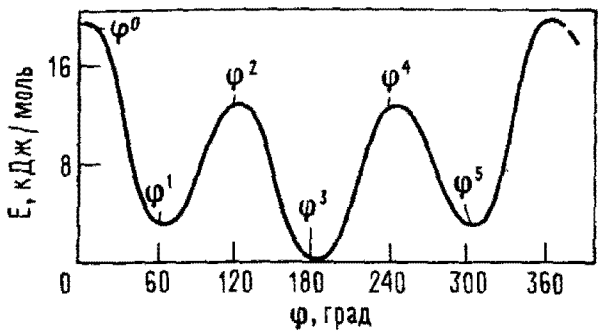
(8) φ^0

В дальнейшем целесообразно различать *конформации* (любые мыслимые формы) и *конформеры* — те геометрические формы, которые лежат в точках минимума энергетической кривой.

Используя известное соотношение (2) между разностью свободных энергий и константой равновесия, можно вычислить, что при комнатной температуре константа равновесия для бутана равна трем, т. е. на три молекулы трансоидного конформера приходится одна молекула скошенного.

$$K = e^{-\Delta G^\circ/(RT)} \qquad (2)$$

Для того чтобы облегчить переход от конформационных энергий к соотношениям конформеров, можно воспользоваться графиком, приведенным на рис. 4.2.



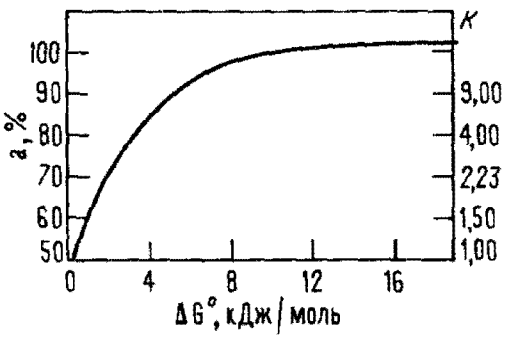


РИС. 4.1.
Энергетика конформационных превращений бутана

РИС. 4.2.
Соотношение между разностью энергий конформеров ($\Delta G°$), содержанием энергетически предпочтительного конформера (а) и константой конформационного равновесия (К)

На примере бутана следует рассмотреть еще одно важное понятие. Почему конформеры φ^1 и φ^5 обладают несколько бо́льшей энергией, чем конформер φ^3? В этом случае, как и прн рассмотрении других углеводородов (прежде всего именно углеводородов, так как при наличии функциональных групп появляются другие факторы!), конформационная энергия повышается из-за сближения объемистых заместителей: чем больше число *скошенных взаимодействий*, тем выше энергия. Такой простейший качественный подход — рассмотрение скошенных взаимодействий объемистых заместителей — был выдвинут с самого начала развития конформационных представлений (конформационного анализа, как часто говорят) и остается справедливым до сегодняшнего дня.

Впрочем, в 1974 г. опубликована работа [6] с участием Н. Аллинжера, который известен как один нз авторов монографии «Конформационный анализ». В этой статье была выдвинута совершенно новая идея: не CH_3---CH_3-взаимодействия, а взаимодействия атомов водорода определяют выгодность нли невыгодность конформацни, т. е. предлагалось учитывать число атомов водорода, расположенных подряд в формуле Ньюмена. С этой точки зрения, скошенная конформация бутана энергетически менее выгодна из-за того, что в ней сближены (расположены по соседству в проекции Ньюмена) четыре атома водорода. Однако революции все же не произошло; представление о том, что конформационная энергия повышается при сблнжении объемистых заместителей, остается и сейчас ведущим в конформационном анализе.

У пентана — следующего члена гомологического ряда алканов появляется новая особенность: здесь две «внутренние» связи С—С, в результате вращения вокруг которых могут возникнуть три энергетически различ-

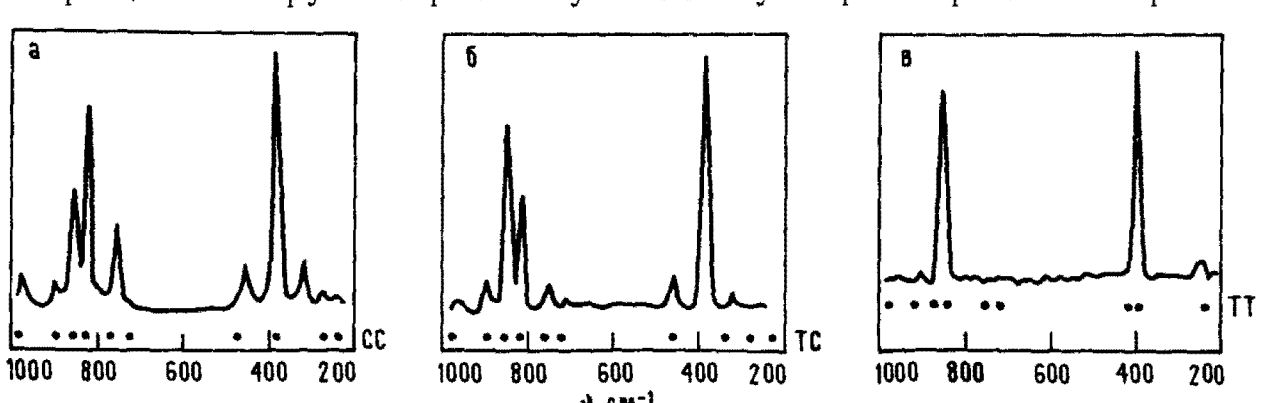


РИС. 4.3.
КР-Спектры н-пентана:
а — жидкость, 23 °С; б — жидкость, —106 °С; в — кристаллы, —176 °С.
Точки под спектрами относятся к расчетным спектрам КР скошенно-скошенной (СС), трансоидно-скошенной (ТС) и трансоидно-трансоидной (ТТ) конформациям пентана

ных конформера — трансоидно-трансоидный (ТТ), трансоидно-скошенный (ТС) и скошенно-скошенный (СС). Еще больше число возможных конформеров у гексана. Сопоставляя наблюдаемые спектры комбинационного рассеяния бутана, пентана (рис. 4.3) и гексана в разных агрегатных состояниях с расчетными, пришли к следующим выводам о конформациях этих углеводородов в кристаллическом, жидком и газообразном состояниях:

	Кристаллическое состояние	Жидкое состояние	Газообразное состояние
Бутан	Т	Т, С	Т, С
Пентан	ТТ	ТТ, ТС, СС	То же
Гексан	ТТТ	ТТТ, ТТС, ТСТ, СТС	»

Изобразить полную конформацию длинных цепей с помощью формул Ньюмена невозможно (каждый раз потребовался бы целый набор таких формул), малопригодны и перспективные формулы. Обычно пользуются условной плоской схемой, изображающей полностью трансоидную конформацию, например (**9**).

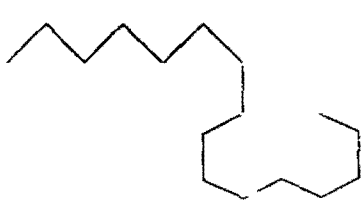


(**9**) октан

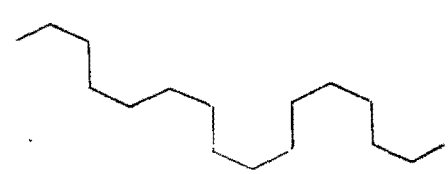
Углеводороды с длинными цепями в кристаллическом состоянии существуют предпочтительно в зигзагообразной, полностью трансоидной конформации. При плавлении появляются другие конформации, однако, если число углеродных атомов еще сравнительно невелико, зигзагообразная конформация преобладает и в жидком состоянии. С ростом длины углеродной цепи существование регулярной, полностью трансоидной конформации становится статистически менее вероятным. Так, у гексадекана $C_{16}H_{34}$ в жидком состоянии нет зигзагообразной трансоидной формы (**10**), присутствуют лишь различные нерегулярные формы, например (**11**) и (**12**).



(**10**)



(**11**)

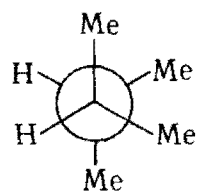


(**12**)

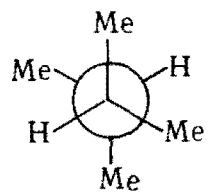
Хотя конформация (**10**) является в принципе наиболее выгодной, однако она не реализуется по соображениям вероятности. Конформации (**11**) и (**12**) чисто условно изображают молекулы, в которых произошло нарушение трансоидного зигзага; следует иметь в виду, что нерегулярная цепь не будет располагаться в одной плоскости, как мы ее условно изображаем.

В углеводородах с разветвленными цепями проявляются свои конформационные особенности. Рассмотрим их на примере 2,3-диметилбутана, скелет которого содержит два разветвления. Было установлено, что КР- и ИК-спектры этого вещества при понижении температуры и при замораживании существенно не изменяются. Следовательно, конформационное равновесие практически не зависит от температуры, а это возможно, если энергии конформеров очень близки (ΔH всего 0,6 кДж/моль). Методом

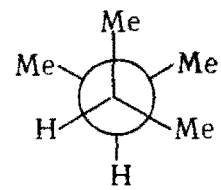
ЯМР установлено, что действительно существуют три конформера 2,3-диметилбутана — φ^1, φ^3 и φ^5 [(13) — (15)] *. При этом возникает любопытная проблема: как конформеры превращаются друг в друга? Может ли, например, конформер φ^1 в результате вращения удаленного атома против часовой стрелки непосредственно перейти в φ^5 или (при вращении удаленного атома по часовой стрелке) сначала осуществится переход $\varphi^1 \rightarrow \varphi^3$, затем $\varphi^3 \rightarrow \varphi^5$? Оказывается, что барьер прямого превращения $\varphi^1 \rightarrow \varphi^5$ составляет около 35 кДж/моль, а барьер превращений $\varphi^1 \rightarrow \varphi^3$ и $\varphi^3 \rightarrow \varphi^5$ — лишь 18 кДж/моль. Таким образом, скошенные формы превращаются друг в друга не непосредственно, а через трансоидную форму [7]. Такой вывод следует и из простого качественного рассмотрения: прямое превращение $\varphi^1 \rightarrow \varphi^5$ потребовало бы перехода через φ^0-конформацию, в которой заслонены две пары метильных групп, в то время как при превращении по пути $\varphi^1 \rightarrow \varphi^3 \rightarrow \varphi^5$ промежуточные заслоненные формы (φ^2 и φ^4) имеют лишь по одному невыгодному $CH_3 \cdots CH_3$-взаимодействию.



(13) φ^1



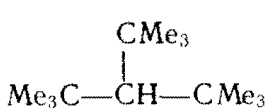
(14) φ^3



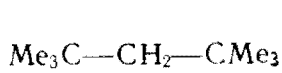
(15) φ^5

При изучении этого же соединения методом ЯМР ^{13}C оказалось, что при комнатной температуре сигналы центральных атомов углерода сливаются, а при понижении температуры до 80 К удается увидеть сигналы каждого атома углерода в отдельности, в каждой конформации: это значит, что при столь низкой температуре конформеры уже перестают превращаться друг в друга [8].

Изучены конформационные особенности и других разветвленных углеводородов. Оказалось, что по мере «нагружения» молекулы, т. е. увеличения объема заместителей, могут наблюдаться такие явления, как удлинение связей, искажение валентных углов, создание столь сильных препятствий для вращения, что взаимного превращения конформеров не наблюдается уже при комнатной температуре. Так, например, в молекуле три-*трет*-бутилметана (**16**) длина связи центрального атома углерода с *трет*-бутильной группой равна 0,161 нм, а валентный угол С—С—С равен 116°. В молекуле ди-*трет*-бутилметана (**17**) длины связей почти не искажены, но валентный угол С—С—С у центрального атома составляет 128°.



(16)



(17)



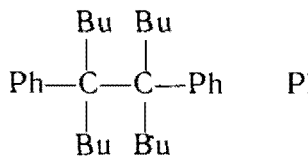
(18)

В углеводородах типа (**18**) энергии напряжения увеличиваются по мере усложнения радикалов R, соединенных с этановым фрагментом [9]. Так, по сравнению с этаном (**18**; R=H) у его гомологов с R=Et и R=*трет*-Bu энтальпия повышена соответственно на 32,7 и 156 кДж/моль. Интересно сравнение [10] гексаэтилэтана (энергия напряжения 137 кДж/моль) и гексациклопропилэтана, у которого из-за увеличения

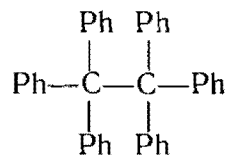
* φ-обозначения здесь приходится давать не по старшим заместителям (Me), а по «уникальным» (H).

длины связи в этановом фрагменте до 0,164 нм (вместо обычной длины 0,154 нм) энергия напряжения по центральной С—С-связи почти вдвое меньше. Общая же энергия напряжения этой молекулы очень велика (за счет циклопропановых колец); она составляет 785 кДж/моль.

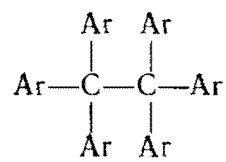
Еще одним примером такого рода «перегруженных» молекул может служить 1,1,2,2-тетрабутил-1,2-дифенилэтан (**19**). Конечно, эта молекула по своему строению достаточно далека от этана, и «этаноподобной» ее можно назвать лишь в том смысле, что по-прежнему рассматривается центральная С—С-связь, как и в этане. В этой молекуле длина центральной С—С-связи равна 0,164 нм, т. е. тоже значительно больше длины обычной С—С-связи. Значительное «напряжение» в молекуле приводит к ее термической неустойчивости.



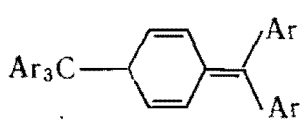
(**19**)

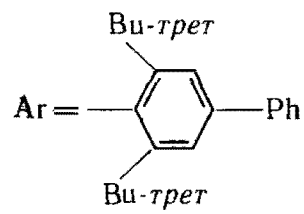


(**20**)



(**21**)





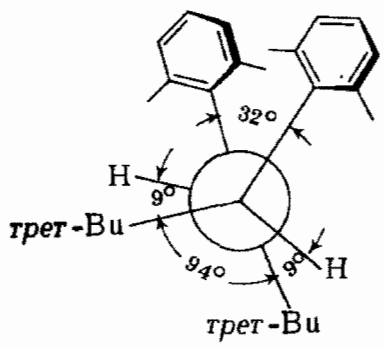
(**22**)

В пентафенилэтане длина центральной связи 0,161 нм; он также термически неустойчив. Следующий член этого ряда — гексафенилэтан (**20**), как известно, вообще не способен к существованию, распадается на трифенилметильные радикалы, которые при димеризации образуют углеводород совсем другого строения. Интересно, однако, что более «перегруженный» углеводород (**21**) способен существовать [11]. Причиной существования данного соединения в виде подлинного гексаарилэтана считают невозможность создания семихинонной структуры (**22**), характерной для димера трифенилметильного радикала. Центральная С—С-связь (0,147 нм) здесь даже короче обычной простой углерод-углеродной связи, а связь С—Ar (0,165 нм) существенно длиннее. Впрочем, в работе [12] эти данные поставлены под сомнение.

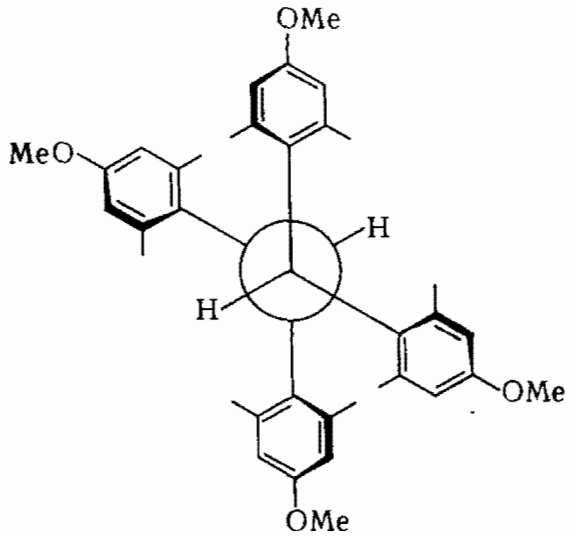
Объемистые концевые группы гексафенилпропана $Ph_3CCH_2CPh_3$ приводят к увеличению центрального валентного угла С—С—С до 127° (вместо 109°); молекула в этом случае по-другому избегает невыгодного, слишком близкого расположения трифенилметильных групп [13]. Внутренняя энергия при этом растет меньше, чем при растяжении связей, но при 200 °С методом ЭПР все же зафиксировано появление свободных радикалов в результате гомолитического разрыва С—С-связей.

Известны примеры и таких структур, когда привычные формулы Ньюмена вообще искажаются почти до неузнаваемости — вместо правильного чередования связей ближнего и удаленного С-атома создается их нерегулярное расположение. Так обстоит дело, например, у 1,2-ди-*трет*-бутил-1,2-бис(2,6-диметилфенил)этана (**23**) [14].

Из-за «перегрузки» молекулы возможно полное прекращение вращения вокруг центральной С—С-связи. Это может приводить к получению хиральных структур, как, например, в 1,1,2,2-тетракис(2,6-диметил-4-метоксифенил)этане (**24**). В этой структуре фенильные ядра, вывернутые из



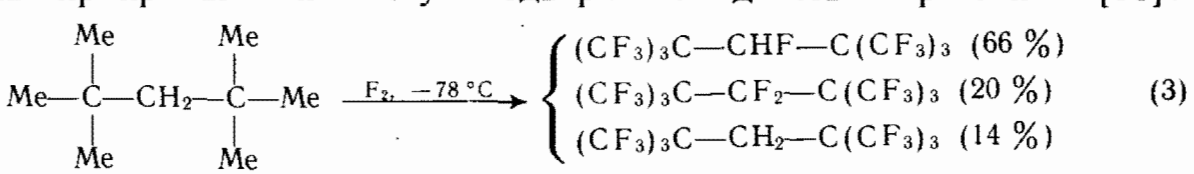
(23)



(24)

плоскости чертежа, создают виток спирали, которая может быть правой или левой. Барьеры достаточно велики для того, чтобы получить возможность разделять такие структуры на оптические антиподы. Однако в молекуле нет функциональных групп, за счет которых можно было бы образовать пару диастереомеров при реакции с асимметрическим реагентом. Для расщепления было использовано хроматографирование на триацетилцеллюлозе [15]. Энергия рацемизации $\Delta G_{20}^{\neq}$ 93 ± 0,5 кДж/моль, т. е. несколько выше того барьера (80 кДж/моль), который обеспечивает существование индивидуальных изомеров при комнатной температуре.

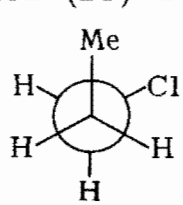
Влияние пространственных факторов, как уже отмечалось, может приводить к термической неустойчивости «перегруженных» молекул. Интересным примером влияния тех же факторов на химические свойства явилось изучение реакции фторирования 2,2,4,4-тетраметил-пентана, приводящей к образованию смеси продуктов (схема 3). Удивительным оказалось, что «недофторированные» продукты не изменяются даже при воздействии фтора в течение 72 ч; это объясняют тем, что остаточные протоны прикрыты и не могут подвергаться действию реагента [16].



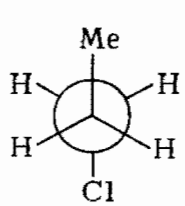
(3)

Моногалогеналканы. С появлением неуглеродных заместителей оценка устойчивости конформеров усложняется: становится необходимым учитывать не только объем заместителей, но и их специфическое взаимодействие. Этот фактор начинает проявлять себя уже в простейших моногалогенпроизводных в виде взаимодействия метильной группы и атома галогена.

Начнем рассмотрение с пропилхлорида $MeCH_2CH_2Cl$. Это соединение может существовать в двух энергетически различных конформациях — скошенной и трансоидной (**25**) и (**26**).



(**25**) φ^1



(**26**) φ^3

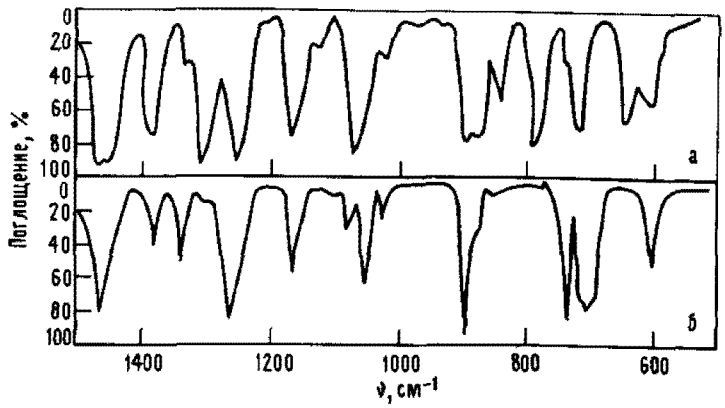
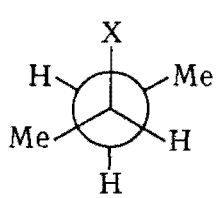


РИС. 4.4.
ИК-Спектры пропилхлорида в жидком (а) и твердом (б) состояниях

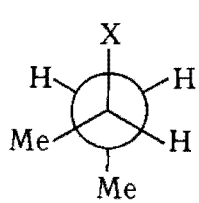
В начале 50-х годов Ю. А. Пентин и В. М. Татевский [17] исследовали с помощью ИК-спектров конформации пропилхлорида, пропилбромида, *н*-бутилбромида, изопентилбромида. При переходе от жидкого состояния к твердому спектр соединений сильно упрощается (рис. 4.4). Это связано с тем, что в кристаллическом состоянии исследуемые вещества существуют исключительно в трансоидной конформации. В жидком состоянии появляется и второй, скошенный конформер. Оказалось, что этот конформер в жидкой и газообразной фазах преобладает (в случае пропилхлорида соответственно 77 и 66 %). Таким образом, вместо простого отталкивания объемистых заместителей в этих соединениях действует какой-то иной фактор, способствующий сближению углеводородного радикала и атома галогена. Этим фактором может быть притяжение диполей связей С—галоген и С—Ме (см. также ниже).

Последующие исследования, выполненные другими методами (дифракция электронов, микроволновые спектры и др.), подтвердили, что скошенная конформация на 2,5 кДж/моль выгоднее трансоидной. Были получены детальные данные о геометрии молекулы пропилхлорида; в частности, показано, что двугранный угол между метильной группой и хлором в скошенной конформации несколько превышает нормальный, составляя 65—70°; валентные углы и длины связей нормальные.

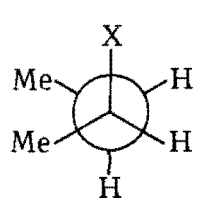
Для 2-галогенбутанов в отличие от рассмотренных ранее соединений существуют не два, а три энергетически различающихся конформера (**27**) — (**29**). Так же обстоит дело и во всех других структурах, имеющих асимметрический атом.



(**27**) φ^1



(**28**) φ^3



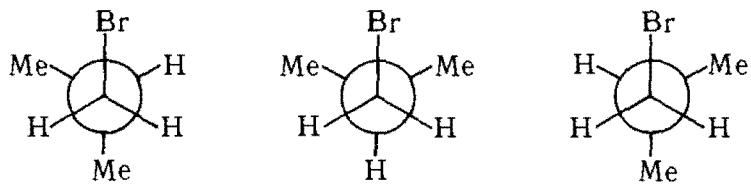
(**29**) φ^5

В равновесных смесях конформеров 2-хлор- и 2-бромбутанов в газообразном и жидком состояниях преобладают конформеры φ^1, в кристаллическом состоянии — конформер φ^5. Доли этих конформеров в газообразном и жидком (в скобках) состояниях приведены ниже [18]:

	φ^1	φ^3	φ^5
2-Хлорбутан*	0,67 (0,56)	0,18 (0,27)	0,15 (0,17)
2-Бромбутан*	0,58 (0,56)	0,25 (0,23)	0,17 (0,21)

* Снова обратим внимание на порядок выбора φ-обозначений: они даются по относительному расположению атомов брома (как старшего в группировке CH_2Br) и водорода группировки $CHMe_2$, который выбирается уже на основе не старшинства, а «уникальности».

У галогенпроизводных с разветвленной углеродной цепью появляются свои конформационные особенности. Так, у изобутилбромида $Me_2CH—CH_2Br$ могут существовать конформеры (**30**) — (**32**), из которых два, φ^1 и φ^5, составляют энергетически неразличимую пару энантиомеров *. Изучение ИК-спектров этого вещества в жидком и кристаллическом состоянии показало, что в обоих случаях спектры почти идентичны. Это указывает либо на существование вещества лишь в одной из форм, либо на близкую относительную устойчивость обоих конформеров.



(**30**) φ^1 (**31**) φ^3 (**32**) φ^5

Этот результат несколько неожидан, так как на основании сказанного о конформациях пропилхлорида следовало, казалось бы, ожидать предпочтительности конформера φ^3 с двумя благоприятными взаимодействиями Me···Br. Объяснение этого противоречия было построено с учетом того факта, что для конформеров φ^1 и φ^5 двугранный угол между связями C—Me и C—Br оказался несколько завышенным (66°), как это ранее отмечалось и для пропилхлорида. По-видимому, именно такой угол обеспечивает благоприятное расположение метильной группы и атома брома относительно друг друга. В конформере φ^3 такой угол нельзя создать для обеих метильных групп (заняв благоприятное положение относительно одной из метильных групп, атом брома окажется слишком сближенным со второй метильной группой, что и делает конформер φ^3 не столь выгодным *).

Методом ПМР были изучены [19] конформации неопентилгалогенидов и родственных соединений (**33**). Барьеры вращения вокруг связи *трет*-Bu—C приведены ниже:

$Me_3C—CRR^1—X$ (**33**)

R	R^1	X	ΔG, кДж/моль	R	R^1	X	ΔG, кДж/моль
H	H	Me	21,8	H	Me	Cl	32,3
H	H	Cl	24,8	H	Me	Br	32,7
H	H	Br	25,2	Me	Me	Cl	43,5
H	H	I	25,2	Me	Me	Br	44,8
H	Me	Me	28,9	Me	Me	I	47,8

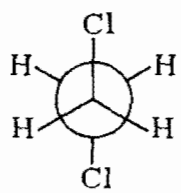
Подводя итог рассмотрению конформаций галогеналканов, подчеркнем еще раз главный вывод: между заместителями существуют не только силы отталкивания, не только «пространственные препятствия», но и силы притяжения, обусловливающие создание соответствующих конформаций.

Ди- и полигалогеналканы. Основы конформационного анализа алифатических соединений были заложены при исследовании 1,2-дигалогенэтанов. О существовании конформационного равновесия для этих соединений свидетельствуют, в частности, данные КР- и ИК-спектров, анализ которых облегчен вследствие меньшего числа атомов в молекуле по сравнению, например, с бутаном.

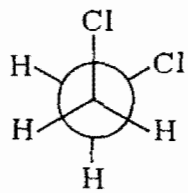
* См., однако, на с. 166 о 1,1-дихлорпропане.

В общем случае для трехмерной молекулы, состоящей из n атомов, в КР-спектре должно наблюдаться не более $3n - 6$ линий, что соответствует числу возможных для молекулы нормальных колебаний. В спектре жидкого дихлорэтана число линий больше, чем в твердом состоянии; «лишние» линии при переходе в жидкое состояние связаны с вкладом новых конформеров.

Важную роль в изучении конформаций галогенпроизводных и других соединений с несколькими полярными группами играет метод измерения дипольных моментов (диэлкометрия). Этот метод был успешно использован и при изучении 1,2-дигалогенэтанов. Для трансоидной конформации 1,2-дихлорэтана (**34**) дипольный момент равен нулю из-за «взаимоуничтожения» диполей связей C—Cl при векторном сложении. Для скошенной формы (**35**) вычисленный дипольный момент составляет около 3,2 Д.



(34) φ^3

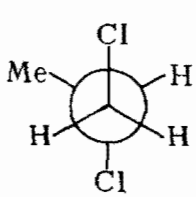


(35) φ^1

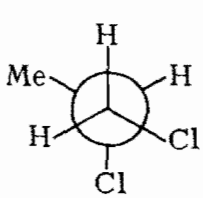
Экспериментально определяемый дипольный момент 1,2-дихлорэтана зависит от температуры: при +32 °C он равен 1,12 Д, при +270 °C он составляет 1,54 Д. Из этих данных легко вычислить, что при комнатной температуре доля трансоидной формы составляет примерно 2/3, а при $\approx$300 °C обе конформации становятся равновероятными.

У 1,2-дибромэтана в газообразном состоянии разность энергий скошенной и трансоидной конформаций составляет около 5,9 кДж/моль; при комнатной температуре в равновесии содержится 85 % трансоидной и 15 % скошенной форм. При переходе от газообразного состояния к жидкому возрастает диэлектрическая проницаемость среды, поэтому уменьшается электростатическое отталкивание диполей связи C—Br в скошенной конформации. Это приводит к уменьшению разности энергий обеих форм до 3 кДж/моль и к возрастанию доли скошенной формы до 35 %.

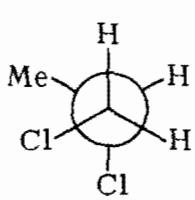
В качестве еще одного примера рассмотрим 1,2-дихлорпропан, для которого могут существовать три нечетных конформера (**36**) — (**38**). В φ^5-конформере сближены все три заместителя, в каждом из конформеров φ^1 и φ^3 — только два заместителя. φ^5-Конформер (с двумя скошенными взаимодействиями) должен обладать заметно большей энергией, чем φ^1- и φ^3-конформеры, и поэтому его участие в конформационном равновесии минимально. Таким образом, следует ожидать, что 1,2-дихлорпропан существует в основном в виде равновесной смеси двух конформеров. Это было подтверждено данными КР-спектров.



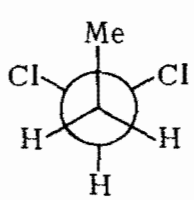
(36) φ^3



(37) φ^1



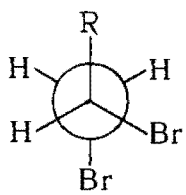
(38) φ^5



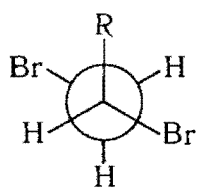
(39) φ^3

Изомерный 1,2-дихлорпропану 1,1-дихлорпропан был исследован электронографически, параллельно были проведены расчеты по методу молекулярной механики [20]. Более устойчивым (по расчетным данным, на 1,7 кДж/моль) оказался φ^3-конформер * (**39**), в котором метильная группа находится между обоими атомами хлора; однако это противоречит объяснению, предложенному для изобутилбромида (см. с. 164).

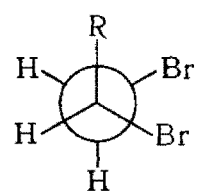
Из соединений с более сложным углеродным скелетом рассмотрим вещества типа $RCHBrCH_2Br$ (R-*трет*-Bu или Ph). Для них возможны конформеры (**40**) — (**42**). По тем же причинам, которые упоминались при рассмотрении 1,2-дихлорпропана, φ^5-конформер значительно менее выгоден, чем два других. Относительная же устойчивость конформеров φ^1 и φ^3 зависит от природы заместителя R: при R = *трет*-Bu предпочтителен конформер φ^1, при R = Ph преобладает конформер φ^3. Это один из многочисленных примеров того, что фенильная группа, несмотря на свой значительный объем, не избегает соседства с другими заместителями.



(**40**) φ^1

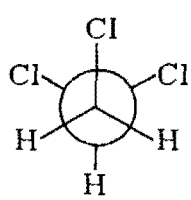


(**41**) φ^3

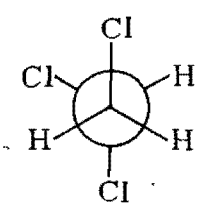


(**42**) φ^5

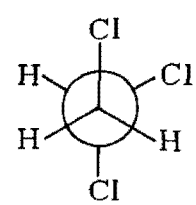
Рассмотрение конформационных особенностей полигалогеналканов начнем с 1,1,2-трихлорэтана, для которого возможны три конформера (**43**) — (**45**). φ^3-Конформером можно пренебречь по уже обсуждавшимся причинам, а оставшиеся два конформера зеркальны и поэтому энергетически неотличимы. Это подтверждается тем, что дипольный момент в данном случае не зависит от температуры.



(**43**) φ^3

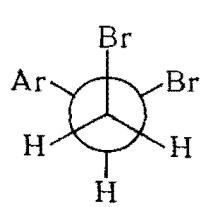


(**44**) φ^1

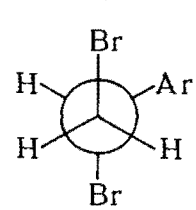


(**45**) φ^5

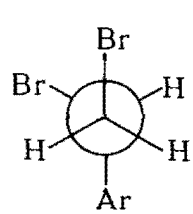
Соединения типа $BrCH_2CHBrC_6H_4X$-*n* были использованы как удобные модели для оценки электростатического влияния полярных заместителей на конформацию соединений, поскольку находящийся в *пара*-положении бензольного ядра заместитель X не влияет на пространственное взаимодействие фенильной группы с другими заместителями, а меняет лишь характер диполя. Из трех возможных конформеров (**46**) — (**48**) более выгоден по пространственным соображениям и по взаимодействию диполей трансоидный конформер (φ^3).



(**46**) φ^1



(**47**) φ^3

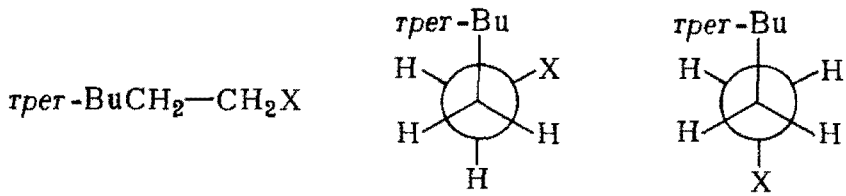


(**48**) φ^5

* В этом случае φ-обозначения выбраны по метильной группе как старшей в группировке $MeCH_2$ и по атому водорода как «уникальной» составной части группировки $CHCl_2$.

Все упоминавшиеся до сих пор соединения имели вицинальные атомы галогена. Из числа соединений с атомами галогенов, более удаленными друг от друга, изучены 1,4-дихлорбутан и 1,4-дибромбутан. Группы CH_2Hal занимают в них трансоидное положение относительно друг друга [21].

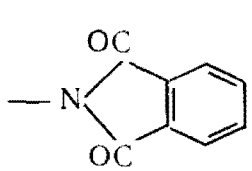
Другие замещенные алканы. Конформационные особенности различных 1-замещенных 3,3-диметилбутанов (**49**) были изучены Г. Уайтсайдсом [22]. Вокруг центральной углерод-углеродной связи этих соединений возможно создание двух энергетически неравноценных конформеров — трансоидного (**51**) и скошенного (**50**). По данным спектров ЯМР была вычислена конформационная энергия для различных замещенных 3,3-диметилбутанов (табл. 4.1). Конформационная энергия в этом случае определяется скошенным взаимодействием *трет*-бутильной группы с соответствующим заместителем.



(**49**) (**50**) φ^1 (**51**) φ^3

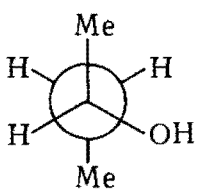
Из приведенных в табл. 4.1 данных видно, что на конформационную энергию влияет не общий объем заместителя, а объем его части, ближайшей к конформационной оси, т. е. к той связи, вдоль которой рассматривается конформация (так называемый *эффективный объем*). Так, для трех соединений с содержащими серу группами (SCN, SMe и SPh) конформационные энергии практически одинаковы, хотя объем групп существенно различен. Эффективный же объем во всех трех случаях один и тот же — объем атома серы. Иногда и заместители с большим эффек-

ТАБЛИЦА 4.1. *Конформационные внутренние энергии заместителей в системе 3,3-диметилбутана* (**49**)

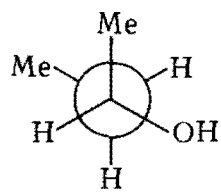
X	ΔE, кДж/моль	X	ΔE, кДж/моль
$SiMe_3$	15,5	HgCl	4,87
$AlR_2 \cdot nEt_2O$	10,1	COOK	4,87
$MgR \cdot nEt_2O$	9,2	NH_2	4,83
PPh_2	8,34	NMe_2	4,70
$ZnR \cdot nEt_2O$	7,13	Cl	4,53
Ph	6,93	COOH	4,48
$-\overset{+}{N}H(CH_3)_2\ \overset{-}{S}O_3H$	6,93	COCl	4,32
I	6,76	NHCHO	4,23
CD_2OH	6,58	COOMe	3,70
$-\overset{+}{N}H_3\ \overset{-}{S}O_3H$	6,50	CN	3,49
SCN	6,29	OH	3,07
SPh	6,21	Me	2,94
SMe	6,16	OPh	2,5
Br	5,49	$OSO_2C_6H_4Br$-*n*	2,5
$CONH_2$	5,37	F	2,5
HgR	5,28	H	0,00
	5,00		

тивным объемом, например HgCl, не дают больших конформационных энергий. Это еще раз привлекает наше внимание к тому факту, что при рассмотрении конформаций имеет значение не только чисто пространственный эффект, не только объем, но и природа заместителей. В конкретном случае производных ртути небольшую конформационную энергию объясняют легкой деформируемостью электронной оболочки ртути.

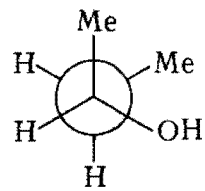
В изучении конформаций оптически активных соединений большую роль играют хироптические методы. Часто именно таким путем можно получить наиболее ценную информацию, поскольку эти методы особенно чувствительны к изменениям геометрической формы молекул. Так, например, данные о составе равновесной смеси конформеров бутанола-2 (**52**) — (**54**) получили из температурной зависимости оптического вращения. φ^5-Конформер менее выгоден, как уже многократно указывалось, из-за того, что все три заместителя сближены. φ^1- и φ^3-Конформеры равновероятны, так как скошенные взаимодействия Me---Me и Me---OH энергетически примерно равноценны (см. конформационные энергии этих групп в табл. 4.1).



(**52**) φ^1 (42,3 %)



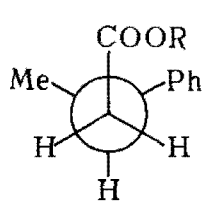
(**53**) φ^3 (41,3 %)



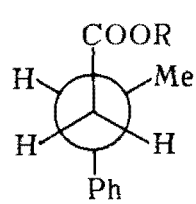
(**54**) φ^5 (15,3 %)

Следует отметить, что ИК-спектры растворов рацемического и оптически активного бутанола-2 различны [23]. Это объясняют различием в характере образующихся межмолекулярных водородных связей.

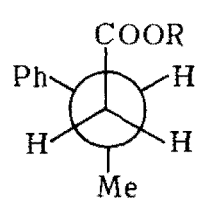
Методом ЯМР с использованием сдвигающих реагентов получены [24] данные о конформационном равновесии в случае 3-фенилбутановой кислоты и ее метилового эфира. Эти данные вполне объясняются обычными представлениями о невыгодности конформаций с бо́льшим числом скошенных взаимодействий [в данном случае φ^1 (**55**)]. Преобладание конформера φ^3 (**56**) по сравнению с φ^5 (**57**) объясняется меньшим скошенным взаимодействием COOR---Me по сравнению с COOR---Ph.



(**55**) φ^1



(**56**) φ^3

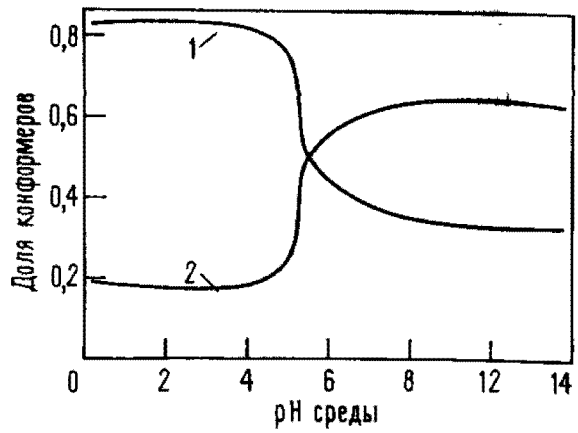


(**57**) φ^5

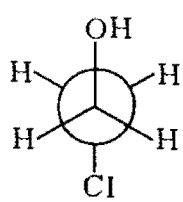
R= H:	0,56	0,34	0,10
R= Me:	0,51	0,35	0,14

У производных алканов с двумя функциональными группами особенно важно учитывать специфическое взаимодействие этих групп. Так, из конформеров этиленхлоргидрина — (**58**) и (**59**) — предпочтителен скошенный конформер (**59**) вследствие возможности образования водородной связи между атомом водорода гидроксильной группы и атомом хлора (выигрыш энергии ≈ 15 кДж/моль). Может показаться, что наиболее выгодные условия для образования водородной связи (самое близкое расположение взаимодействующих групп) имеется в заслоненной φ^0-кон-

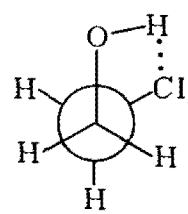
РИС. 4.5.
Зависимость состава смеси конформеров янтарной кислоты от pH среды:
1 — скошенные конформеры; 2 — трансоидный конформер



формации этиленхлоргидрина. Однако рассмотрение геометрии молекулы с учетом атомных радиусов показывает, что это не так: в φ^0-конформации гидроксильная группа и атом хлора сближены настолько сильно, что возникают пространственные препятствия, не допускающие расположения атомов под обычными валентными углами при нормальной длине связей. Аналогично обстоит дело с 2-бромэтанолом и 2-цианоэтанолом.



(58) φ^3

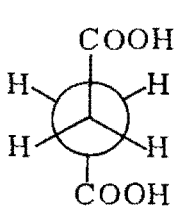


(59) φ^1

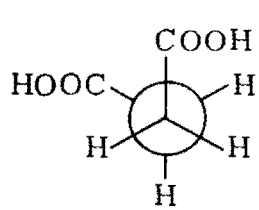
В случае 2-нитроэтанола в твердом, жидком и газообразном состояниях сосуществуют трансоидная и скошенная формы; последняя стабилизирована слабой внутримолекулярной водородной связью. В то же время меньшая летучесть 2-нитроэтанола (т. кип. 198 °С) по сравнению с 2-бромэтанолом (т. кип. 150 °С) и 2-хлорэтанолом (т. кип. 129 °С) свидетельствует о том, что в 2-нитроэтаноле достаточно сильно сказывается образование межмолекулярной водородной связи. Внутримолекулярная водородная связь ответственна и за преобладание скошенной конформации в газообразном этандиамине.

Некоторые соединения, явно не способные к образованию водородной связи, например 1,2-диметоксиэтан, тем не менее все же существуют предпочтительно в скошенной конформации, что объясняют диполь-дипольным взаимодействием. Иногда такое объяснение используют и в случае 2-галогенэтанолов.

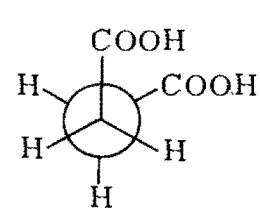
В дикарбоновых кислотах, в частности в янтарной, состав смеси конформеров (**60**) — (**62**) сильно зависит от pH среды: в кислой среде преобладают скошенные конформеры (**61**) и (**62**), в щелочной среде — трансоидный конформер (**60**) (рис. 4.5). Объяснение очевидное: образующиеся в щелочной среде карбоксилат-анионы отталкиваются друг от друга и скошенная конформация, в которой эти группы сближены, становится невыгодной. По аналогичной причине соотношение трех конформеров фенилаланина зависит от природы растворителя, концентрации и температуры.



(60)

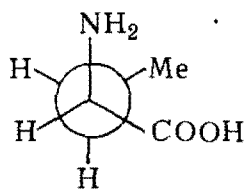


(61)

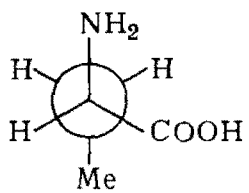


(62)

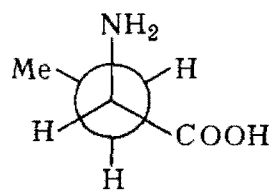
Интересные результаты были получены при исследовании конформации α-аминомасляной кислоты. Для этого вещества известен диморфизм — существование двух разных кристаллических форм. При рентгеноструктурном исследовании было найдено, что эти кристаллические формы различаются конформациями входящих в кристалл молекул. В то время как в кристаллах одной формы присутствуют все три конформера (**63**) — (**65**), кристаллы другой формы составлены исключительно из молекул конформера φ^5. В водном растворе предпочтителен конформер φ^1, который, казалось бы, невыгоден из-за двух скошенных взаимодействий.



(**63**) φ^1



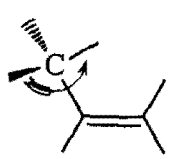
(**64**) φ^3



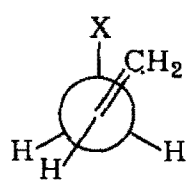
(**65**) φ^5

4.1.3. КОНФОРМАЦИИ ПО СВЯЗЯМ С УЧАСТИЕМ sp^2-ГИБРИДИЗОВАННОГО АТОМА УГЛЕРОДА

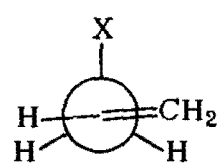
Во всех рассмотренных выше примерах конформационных равновесий речь шла о повороте вокруг связи между двумя тетраэдрическими углеродными атомами (в состоянии sp^3-гибридизации). Вместе с тем существует много соединений, в которых возможен поворот вокруг связи с участием тригонального (находящегося в состоянии sp^2-гибридизации) атома углерода. Примером могут служить алкены (**66**), где в создании конформеров вокруг одной из связей участвует один тетраэдрический и один тригональный атомы углерода. Геометрия такой группировки заставляет один из заместителей тетраэдрического углеродного атома обязательно находиться в заслонении с заместителем тригонального атома углерода.



(**66**)



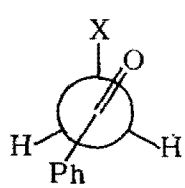
(**67**) φ^0



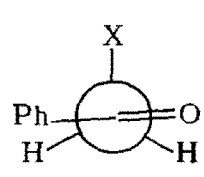
(**68**) φ^1

У аллилгалогенидов $CH_2{=}CHCH_2X$ с помощью микроволновых спектров зафиксированы два конформера — цисоидный (**67**) и скошенный (**68**), причем скошенная форма несколько устойчивее.

Конформации вокруг связи sp^3-C—sp^2-C возникают главным образом в карбонильных соединениях и замещенных карбоновых кислотах. Так, с помощью ИК-спектроскопии изучено конформационное равновесие фенацилгалогенидов $PhCO—CH_2X$ [формулы (69) и (**70**)]. Отношение φ^1/φ° при X=Cl составляет 1,6; при X=Br оно равно 4,4: уменьшение доли φ°-конформера объясняется бо́льшим объемом атома брома по сравнению с атомом хлора [25].



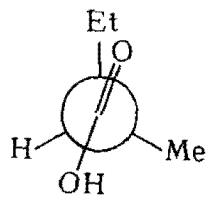
(**69**) φ^0



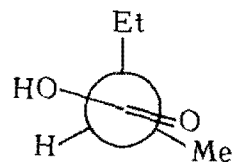
(**70**) φ^1

Конформации α-галогенкетонов $R^1R^2CX—COR$ были изучены с помощью ИК-спектров, эффекта Керра, релеевского рассеяния света [26]. В случае α-бромацетона ($R^1=R^2=H$; R=Me) соотношение цисоидного конформера к сумме скошенных составляет 1 : 4. Такое же соотношение конформеров было найдено и у 3-бром-1,1,1-трифторацетона.

По данным спектров КД и ЯМР, для 2-метилбутановой кислоты при низких температурах (—185 °С) преобладает цисоидный φ^0-конформер (**71**), имеющий интенсивный положительный КД, а при комнатной — φ^2-конформер (**72**), имеющий отрицательный КД гораздо меньшей интенсивности.

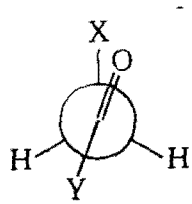


(**71**) φ^0

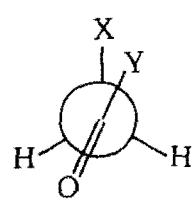


(**72**) φ^2

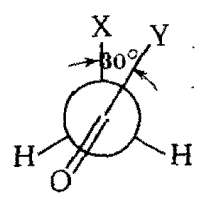
При изучении конформаций галогенангидридов галогенуксусных кислот первоначально на основании ИК- и КР-спектров был сделан вывод, что эти соединения в газообразном и в жидком состояниях существуют в виде двух конформеров — трансоидного и скошенного. В скошенном конформере двугранный угол между атомами X и Y равен примерно 30°, т. е. эта форма является промежуточной между φ^0 и φ^1. В более поздних работах показано, что для этих соединений возможны три конформера (**73**) — (**75**). В случае монофторуксусной кислоты (X=F, Y=OH) преобладает конформер (**73**), доля его в равновесии составляет около 70 %, ΔG 2,7±0,1 кДж/моль, барьер вращения вокруг связи С—С около 24 кДж/моль.



(**73**)



(**74**)

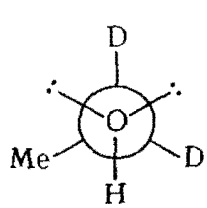


(**75**)

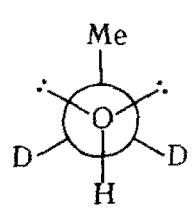
4.1.4. КОНФОРМАЦИИ ПО СВЯЗЯМ УГЛЕРОД—ГЕТЕРОАТОМ

В соединениях типа $RCH_2—XH$ (X=O, S, NH и др.) появляется возможность существования разных конформаций по связи С—X. Характерной особенностью таких атомов является наличие у них свободных электронных пар, что имеет существенное значение при рассмотрении предпочтительных конформаций.

В качестве наиболее простого примера рассмотрим дейтерированный этиловый спирт $CH_3—CD_2OH$. Из двух возможных для него конформаций (**76**) и (**77**) выгоднее трансоидная (φ^3) (здесь и далее в конформациях подобных соединений точками обозначены свободные электронные пары атомов).



(**76**) φ^1



(**77**) φ^3

Данные о конформациях ряда спиртов были получены методом спектроскопии ЯМР. Константы спин-спинового взаимодействия протонов CH—OH зависят от их взаимного расположения; при скошенном расположении эта константа составляет 2 Гц, при трансоидном расположении она равна 12 Гц. Наблюдаемая константа спин-спинового взаимодействия для этилового спирта равна 5,1 Гц. Для расчета соотношения конформеров было применено широко используемое в подобных случаях уравнение (4).

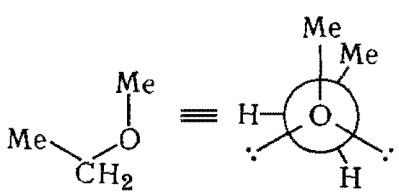
$$J_{\text{набл}} = \rho_{\text{транс}} J_{\text{транс}} + \rho_{\text{скош}} J_{\text{скош}} \qquad (4)$$

где $J_{\text{набл}}$ — наблюдаемая константа спин-спинового взаимодействия; $J_{\text{транс}}$ и $J_{\text{скош}}$ — константы спин-спинового взаимодействия при трансоидном и скошенном расположении протонов соответственно; $\rho_{\text{транс}}$ и $\rho_{\text{скош}}$ — мольные доли трансоидного и скошенного конформеров соответственно.

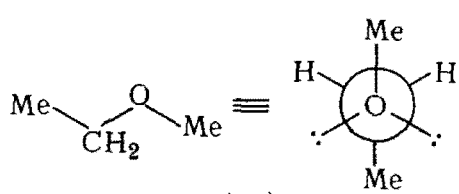
Вычисленное таким путем соотношение конформеров ($\varphi^1 : \varphi^3$) составляет около 70 : 30. Этот результат не согласуется с упомянутой выше предпочтительностью трансоидной конформации φ^3 для дейтерированного спирта. Поскольку барьер вращения вокруг связи C—O в спиртах очень мал (всего 3,4—4,7 кДж/моль), возможно, что замена водорода на дейтерий изменяет соотношение конформеров. Были вычислены соотношения конформеров (в %) по связи C—O и для других спиртов:

	φ^1	φ^3		φ^1	φ^3
Me_2CHOH	23	77	$CH{\equiv}CCH_2OH$	80	20
$CH_2{=}CHCH_2OH$	80	20	$MeOCH_2CH_2OH$	82	18

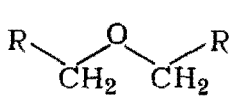
Для простых эфиров возможны три конформации: цисоидная (**78**), трансоидная (**79**) и W-форма (**80**). Кроме таких «плоских» форм возможны также и неплоские (скошенные) (**81**) [27]. Скошенный конформер преобладает у хлорметилового эфира [28].



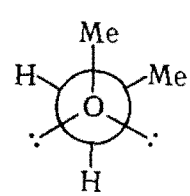
(78) φ^0



(79) φ^3

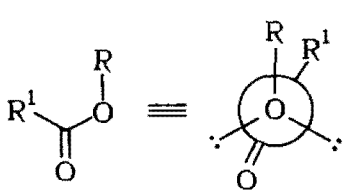


(80)

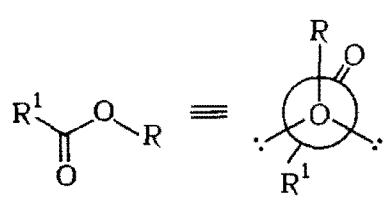


(81) φ^1

При соседстве sp^2-гибридизованного углеродного атома и атома кислорода, например, в кислотах и сложных эфирах рассматривают два конформера — трансоидный (**82**) и цисоидный (**83**). Обычно их изображают не формулами Ньюмена, а плоскими боковыми проекциями.

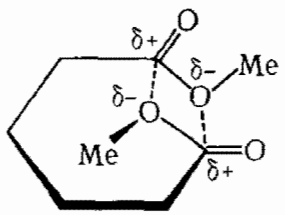


(82) φ^3



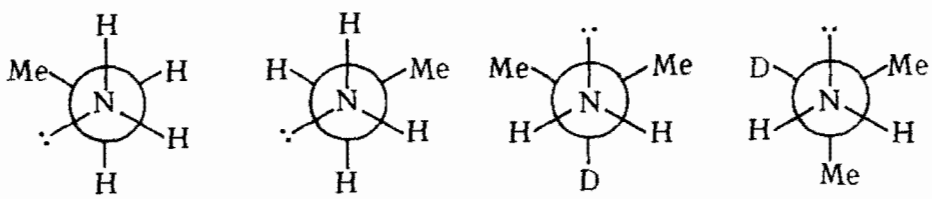
(83) φ^0

Для кислот и их эфиров неоднократно отмечалась предпочтительность цисоидной конформации [29]. В качестве объяснения выдвигались разные причины — электростатические взаимодействия, сверхсопряжение; полной ясности до сих пор нет. Интересный результат был получен для эфиров адипиновой кислоты, которые за счет диполь-дипольного взаимодействия склонны к образованию циклической конформации (**84**).



(84)

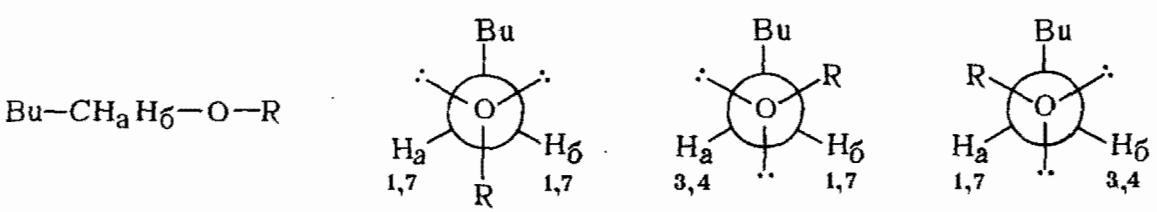
Для азотсодержащих соединений рассмотрим, например, конформации по связи C—N в аминах. Для этиламина по связи C—N возможны две конформации (**85**) и (**86**). Согласно расчетным данным, предпочтительнее φ^3-конформер с трансоидным расположением метильной группы и свободной электронной пары у атома азота (обозначение этой конформации дано по «уникальному заместителю» у азота — электронной паре!). Для 2-дейтероизопропиламина также возможны два конформера — (**87**) и (**88**); более устойчив конформер (**87**) со скошенным расположением обеих метильных групп относительно свободной электронной пары атома азота.



(**85**) φ^1 (**86**) φ^3 (**87**) φ^3 (**88**) φ^5

Барьер вращения вокруг связи C—N может быть довольно значительным; так, для *трет*-бутилдиметиламина $Me_3C—NMe_2$ энтальпия активации составляет 26 ± 1 кДж/моль.

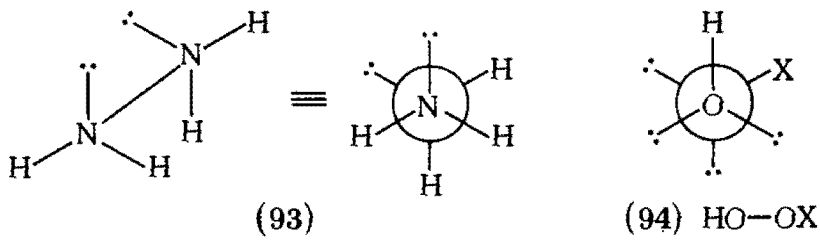
Конформационные эффекты влияют не только на константы спин-спинового взаимодействия, как отмечалось выше, но и на положение сигналов в спектрах ЯМР. Обобщая имеющиеся данные, К. Прайс сформулировал эмпирическое правило, согласно которому каждая свободная электронная пара, находящаяся в скошенном положении по отношению к протону, сдвигает сигнал этого протона в спектре ЯМР на 1,7 м.д. в сторону более слабого поля. Иллюстрацией этого могут служить сдвиги (в м.д.) сигналов протонов $H_а$ и $H_б$ для конформеров (**90**) — (**92**) эфиров (**89**).



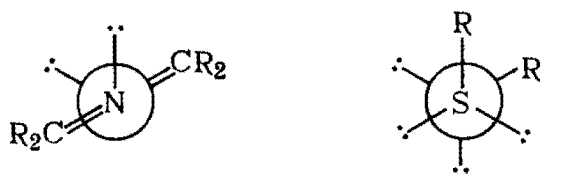
(**89**) (**90**) (**91**) (**92**)

Если в соединении имеются свободные электронные пары у соседних атомов, эти электронные пары стремятся занять скошенное положение относительно друг друга (так называемый *гош*-эффект) [30]. Сходным

образом ведут себя свободные электронные пары, находящиеся по соседству с полярными связями. Примером проявления *гош*-эффекта могут служить следующие предпочтительные конформации по связям, в которых участвуют два атома кислорода или азота, в гидразине (**93**), пероксиде водорода (**94**; X=H), пероксикислотах (**94**; X=COR), азинах (**95**), дисульфидах (**96**).



(**93**) (**94**) HO—OX



(**95**) $R_2C{=}N{-}N{=}CR_2$ (**96**) R—S—S—R

Проявлением *гош*-эффекта в виде скошенного взаимодействия свободных электронных пар с полярными связями истолковывается и предпочтительность скошенных конформеров 2-галогенэтанолов, 1,2-диметоксиэтана и родственных соединений (см. разд. 4.1.2).

4.1.5. КОНФОРМАЦИИ ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

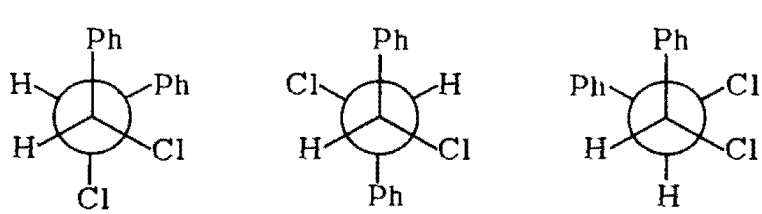
Как мы уже знаем, соединения с несколькими хиральными центрами способны существовать в виде σ-диастереомеров. Напомним, что соединения с двумя одинаковыми хиральными центрами существуют в *мезо*- и *DL*(рацемических)-формах; последние способны расщепляться на оптические антиподы. В более общем случае, когда имеются два неодинаковых хиральных центра, существуют *трео*- и *эритро*-формы, каждая из которых способна расщепляться на энантиомеры.

Для последующего рассмотрения достаточно будет сопоставлять либо *мезо*-форму и один из оптических антиподов рацемической формы, либо по одному антиподу *эритро*- и *трео*-форм, ибо все, что будет сказано об одном антиподе, соответственно имеет силу и для второго.

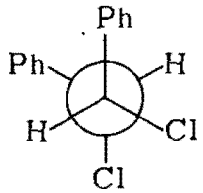
Главная конформационная особенность σ-диастереомеров — существование предпочтительной конформации для каждого из диастереомеров. Именно конформационные различия диастереомеров и определяют в конечном итоге различия в их физико-химических свойствах.

Рассмотрим в качестве примера дихлорстильбен (**97**), существующий в виде двух диастереомеров — *мезо*-формы и рацемата.

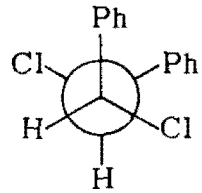
Ph—CHCl—CHCl—Ph (**97**)



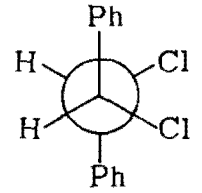
(**98**) φ^1 (**99**) φ^3 (**100**) φ^5



(101) φ^1



(102) φ^3



(103) φ^5

Для каждого диастереомера возможны три конформера: (**98**) — (**100**) — для *мезо*-формы и (**101**) — (**103**) — для оптически активной формы.

Полезно еще раз подчеркнуть: существуют два различных вещества — *мезо*-форма дихлорстильбена и его рацемическая форма. Это действительно разные вещества с разными константами, разными свойствами. Каждое из них представляет собой набор конформационных форм.

У *мезо*-формы наиболее выгоден трансоидный конформер (φ^3), поскольку в конформерах φ^1 и φ^5 все четыре заместителя расположены подряд и число скошенных взаимодействий на единицу больше, чем в трансоидной форме. Отметим, что у конформеров φ^1 и φ^5 *мезо*-формы последовательность расположения заместителей в формулах Ньюмена одинакова, поэтому эти конформеры энергетически равноценны. У оптически активной формы все три конформера энергетически неравноценны; наиболее выгоден конформер φ^1. Таким образом, приходим к выводу, что предпочтительные конформации для *мезо*-формы и рацемической формы (в качестве полноправного представителя которой рассмотрен один антипод) различны. Как это можно проверить? Присмотримся к расположению одинаковых заместителей у предпочтительного φ^3-конформера (**99**) *мезо*-формы. Одинаковые заместители занимают в нем трансоидные положения относительно друг друга. Это значит, что дипольные моменты соответствующих связей при векторном сложении «взаимоуничтожаются»; дипольный момент конформера (**99**) должен быть равен нулю. У предпочтительного φ^1-конформера (**101**) оптически активной формы дипольные моменты связей складываются (по правилу параллелограмма). Следовательно, мы вправе ожидать у оптически активной формы большего дипольного момента, чем у *мезо*-формы. Эксперимент подтверждает это: наблюдаемый дипольный момент *мезо*-дихлорстильбена равен 1,27 Д, а для рацемического дихлорстильбена он составляет 2,75 Д. Такие же соотношения наблюдаются у гидробензоина (**104**): дипольные моменты *мезо*-формы и рацемической формы составляют соответственно 2,08 и 2,67 Д.

Ph—CHOH—CHOH—Ph (**104**)

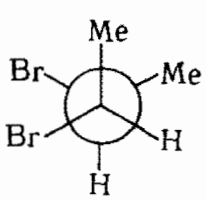
Если соединение содержит в качестве заместителей группы, способные в свою очередь существовать в разных конформациях, то картина может стать не столь ясной; так обстоит дело, например, в случае диастереомерных диэтиловых эфиров винных кислот.

Остановимся подробнее на исследованиях конформации 2,3-дибромбутана. *мезо*-Форма на 70 % существует в виде трансоидного (φ^3) конформера (**106**), остальные 30 % приходятся на долю двух конформеров (**105**) и (**107**) со скошенным расположением одноименных заместителей. У рацемического диастереомера 2,3-дибромбутана [конформеры (**108**) — (**110**)] предпочтителен конформер φ^1 (60 %), наименее выгоден конформер φ^5. Предпочтительность φ^3-конформера (**106**) *мезо*-формы понятна: в нем имеются лишь два скошенных взаимодействия, тогда как в других конформерах — три таких взаимодействия. Предпочтительность же

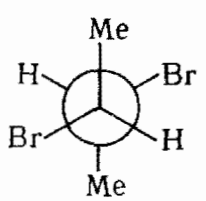
ТАБЛИЦА 4.2. Энергия различных конформеров 2,3-дибромбутана и содержание конформеров в равновесной смеси

Конформер		Число невалентных взаимодействий			Суммарная конформационная энергия, кДж/моль	Содержание в равновесной смеси, %
		Br– – – Br	Me– – – Me	Me– – – Br		
мезо-φ^1	(105)	Нет	Нет	2	6,0	70
мезо-φ^3	(106)	1	1	1	20,3	15
мезо-φ^5	(107)	1	1	1	20,3	15
рац-φ^1	(108)	1	Нет	2	12,6	60
рац-φ^3	(109)	Нет	1	2	16,7	20
рац-φ^5	(110)	1	1	Нет	17,3	20

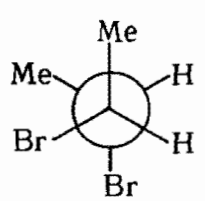
φ^1-конформера (**108**) оптически активной формы неожиданна: здесь имеются три скошенных взаимодействия, в то время как у φ^5-конформера — только два, что, казалось бы, должно способствовать большей устойчивости последнего. Однако такой подход не учитывает природы имеющихся взаимодействий создаваемой ими избыточной энергии. Для более точного подхода следует использовать количественные данные о конформационной энергии. Используя значения энергий взаимодействия Br---Br (6,6 кДж/моль), Me---Me (10,7 кДж/моль) и Me---Br (3,0 кДж/моль), можно подсчитать суммарную конформационную энергию интересующих нас конформеров. Чем больше конформационная энергия, тем меньше содержание соответствующего конформера в равновесной смеси (табл. 4.2).



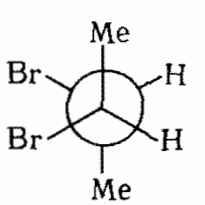
(**105**) φ^1 (15%)



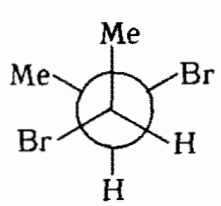
(**106**) φ^3 (70%)



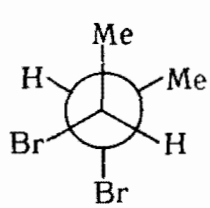
(**107**) φ^5 (15%)



(**108**) φ^1 (60%)



(**109**) φ^3 (20%)

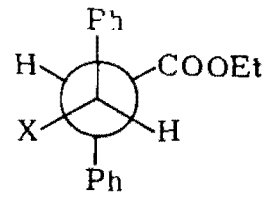


(**110**) φ^5 (20%)

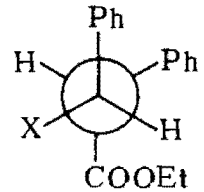
При изучении с помощью ПМР конформационного равновесия у *трео*-(**113**) и *эритро*-форм (**112**) соединений типа (**111**) установлено, что для обоих диастереомеров предпочтителен конформер с трансоидным расположением атомов водорода, как и следует из простейших соображений о меньшем числе скошенных взаимодействий в предпочтительных конформерах по сравнению с другими. Таковы же предпочтительные конформеры эфиров 2,3-диарилянтарных кислот (**114**). О трансоидном расположении атомов водорода в таких конформерах свидетельствуют константы спин-спинового взаимодействия ($J_{НН}=12$ Гц).

Ph–CHX–CHPh–COOEt

(111)



(112) *эритро*; φ^3



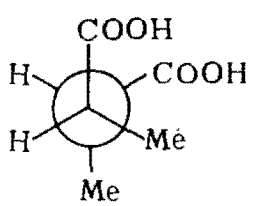
(113) *трео*; φ^5

X= OH, NH_2, NHPh, $NHCONH_2$

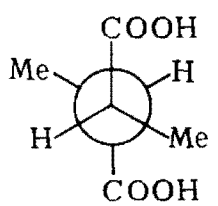
ROOC—CH(Ar)—CH(Ar)—COOR (114)

На примере 2,3-диметилянтарных кислот изучалось влияние растворителя на конформационное равновесие диастереомеров — *мезо*-формы (**115**) — (**117**) и рацемической формы (**118**) — (**120**). Во всех изученных растворителях в равновесной смеси преобладал φ^3-конформер *мезо*-формы (**116**) и φ^5-конформер рацемической формы (**120**); равновесное содержание этих конформеров и их натриевых солей (цифры в скобках) в различных растворителях приведено ниже (в %):

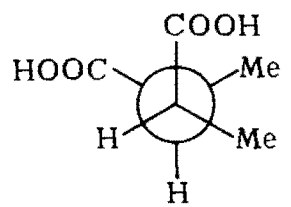
	В воде	В ацетоне	В пиридине
мезо-φ^3	50 (80)	65	65
рац-φ^5	70 (55)	60	55



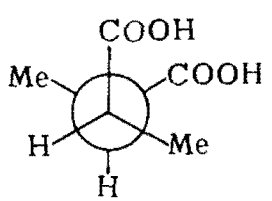
(**115**) φ^1



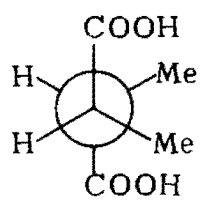
(**116**) φ^3



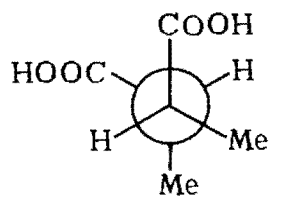
(**117**) φ^5



(**118**) φ^1



(**119**) φ^3

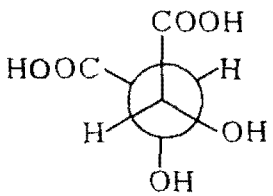


(**120**) φ^5

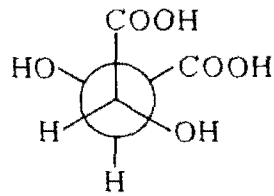
Такой результат можно объяснить взаимодействием трех факторов; число и природа скошенных взаимодействий благоприятствуют созданию φ^3-конформера *мезо*-формы и φ^5-конформера рацемической формы; образование внутримолекулярных водородных связей между COOH-группами способствует созданию φ^1- и φ^5-конформеров у обоих диастереомеров; в том же направлении действует рост диэлектрической проницаемости растворителя, уменьшающий отталкивание между COOH-группами. При образовании солей возрастает электростатическое отталкивание между группами COO^-, что приводит к возрастанию доли φ^3-конформера у *мезо*-формы, уменьшению доли φ^5-конформера у рацемической формы (по сравнению с кислотами).

Неоднократно обращались исследователи к классическому объекту стереохимии — (+)-винной кислоте. Для нее возможны конформеры (**121**) — (**123**). На основании констант спин-спинового взаимодействия

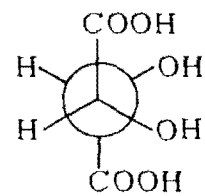
вицинальных $^1H—^1H$ и $^{13}C—^1H$ был сделан вывод, что в водном растворе преобладает конформер φ^5 и присутствует также конформер φ^3 [31]. В щелочной среде доля φ^3-конформера понижается из-за взаимного отталкивания карбоксилат-анионов.



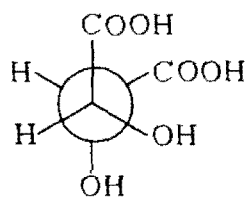
(121) φ^1



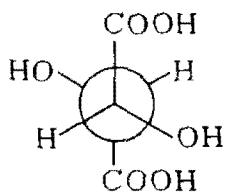
(122) φ^3



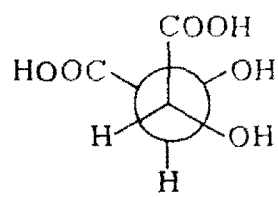
(123) φ^5



(124) φ^1



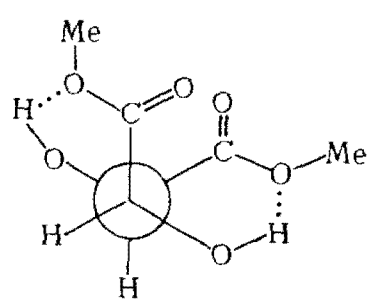
(125) φ^3



(126) φ^5

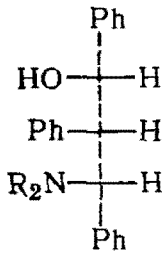
У мезовинной кислоты также существуют три заторможенных конформера (**124**) — (**126**), но два из них (φ^1 и φ^5) энергетически равноценны. Отталкивание карбоксильных групп, казалось бы, должно благоприятствовать φ^3-конформеру. Однако константы спин-спинового взаимодействия J_{HH} типичны для скошенного расположения протонов, т. е. указывают на предпочтительность конформеров φ^1 (φ^5). Это объясняют тем, что в полярной среде (в водном растворе) предпочтительны конформеры, обладающие дипольным моментом, т. е. φ^1 (φ^5), в то время как дипольный момент конформера φ^3 равен нулю.

На основании данных ЯМР и кругового дихроизма в ИК-области спектра был сделан вывод [32], что диметиловый эфир (+)-винной кислоты предпочтительно существует в φ^3-конформации (**127**), стабилизированной внутримолекулярными водородными связями.

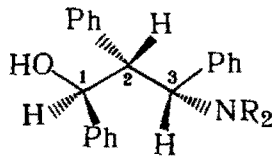


(127)

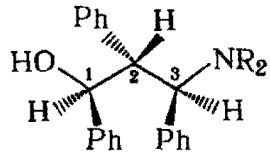
Были изучены конформации соединений с тремя асимметрическими атомами, с каждым из которых связана фенильная группа. Так, методом ПМР изучены *эритро-эритро* (**128**) и *трео-трео* (**132**) диастереомеры 3-амино-1,2,3-трифенилпропанола-1 [33]. Для *эритро-эритро*-диастереомера (**128**) предпочтительны конформации (**129**) и (**130**), доля хелатированной формы (**131**) невелика (для изображения этих конформаций использованы перспективные формулы, поскольку проекции Ньюмена здесь неудобны). Напротив, *трео-трео*-диастереомер (**132**) существует почти исключительно в форме (**133**) с внутримолекулярной водородной связью; она особенно устойчива, так как в хелатном шестичленном кольце все фенильные группы оказываются в выгодном (экваториальном) положении.



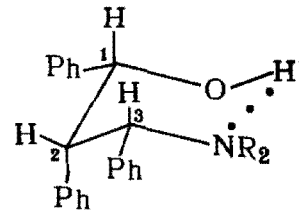
(128)



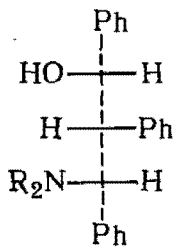
(129)



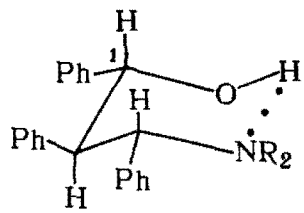
(130)



(131)



(132)



(133)

4.2. СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИЙ ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ АЛКАНОВ

В предыдущих разделах мы столь долго и подробно рассматривали конформации нециклических соединений разных типов, что невольно возникают вопросы: зачем? какой в этом смысл? что это дает для понимания свойств соединений?

Ранее уже говорилось о полезности конформационных представлений для объяснения различий в дипольных моментах диастереомеров (см. разд. 4.1.5). Во многих других местах мы, специально этого не подчеркивая, использовали связанные с конформационными факторами различия в других физических свойствах (спектры ИК и ЯМР). Таким образом, кое-что о полезности конформационных представлений нам уже известно. В данном разделе рассмотрена связь пространственного строения с химическими свойствами.

4.2.1. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

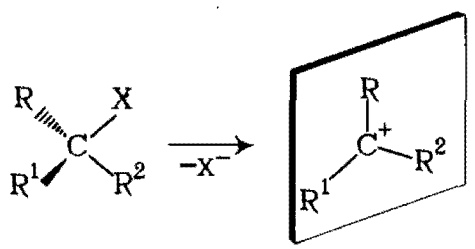
Как известно, замещение по механизму S_N2 сопровождается обращением конфигурации (вальденовское обращение), замещение по механизму S_N1 обычно протекает с рацемизацией или частичным обращением конфигурации, а при наличии в молекуле «фиксирующих групп» — и с сохранением конфигурации.

Наиболее наглядное доказательство правильности существующих представлений о пространственной направленности реакций, протекающих по механизму S_N2, было получено при изучении рацемизации оптически активных галогенпроизводных под действием солей, содержащих радиоактивный галоген (схема 5). Сопоставляя скорость рацемизации с данными радиохимических измерений, удалось показать, что каждый индивидуальный акт обмена галогена сопровождается обращением конфигурации.

$$R{-}X + NaX^* \rightleftharpoons R{-}X^* + NaX \qquad (5)$$

Было установлено, что стереохимический результат S_N2-реакций одинаков для процессов нуклеофильного замещения как при первичном, так и при вторичном и третичном атоме углерода. Возможность исследовать стереохимию реакций замещения при первичном атоме углерода появилась лишь после того, как были получены оптически активные вещества с «водородно-дейтериевой асимметрией». Примером может служить использование 1-дейтероэтанола для доказательства обращения конфигурации при щелочном гидролизе его *n*-толуолсульфоната.

Стереохимический результат мономолекулярного нуклеофильного замещения может быть различным. Будет ли наблюдаться сохранение оптической активности (с обращением или без него) или произойдет рацемизация, зависит в конечном итоге от продолжительности жизни карбокатиона, образующегося на первой стадии реакции S_N1. Карбокатионы обычно имеют плоское строение, и при их образовании асимметрия пропадает (схема 6).



(6)

На второй стадии реакции равновероятна атака нуклеофильного реагента с обеих сторон плоскости, т. е. наиболее естественным результатом реакции по механизму S_N1 должна была бы быть рацемизация. Практически же в большинстве случаев наряду с рацемизацией наблюдается обращение конфигурации. Это объясняют тем, что уходящий анион X^- «прикрывает подход» к плоскому карбокатиону и атака нуклеофильного реагента происходит преимущественно с противоположной стороны; это напоминает ход замещения по механизму S_N2.

Чем меньше продолжительность жизни карбокатиона, чем скорее после своего образования он вступает в реакцию с нуклеофилом, тем больше степень экранирования анионом X^-, не успевшим еще отойти на большое расстояние, тем больше, следовательно, степень обращения. Наоборот, чем больше продолжительность жизни карбокатиона, тем больше вероятность подхода нуклеофила с обеих сторон, тем больше вероятность рацемизации. Продолжительность жизни карбокатиона, в свою очередь, зависит от ряда факторов: структуры самого иона, природы реагента (его химической активности), его концентрации, природы растворителя.

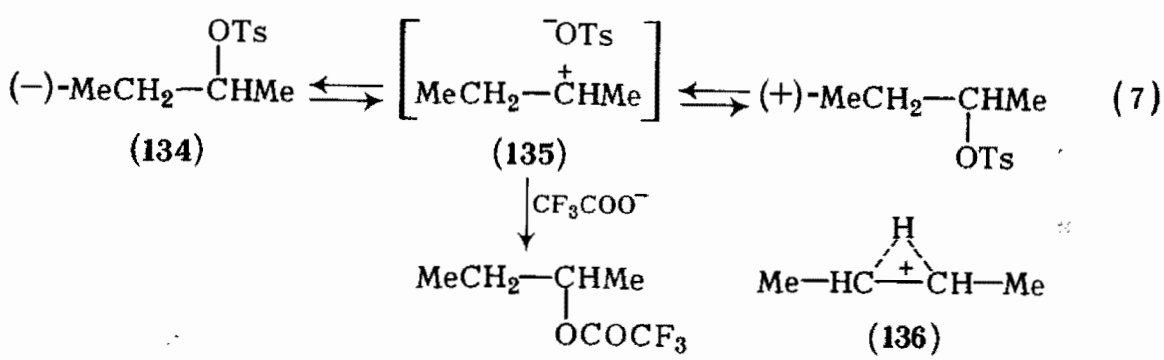
Сохранение конфигурации под влиянием «фиксирующих групп» объясняется взаимодействием имеющихся у них свободных электронных пар с карбокатионным центром. Такое взаимодействие осуществляется с «тыльной стороны», и нуклеофильный реагент получает возможность атаковать карбокатион только после достаточного удаления уходящей группы X^- и только с «фронта».

Частичное образование продукта с обращенной конфигурацией наблюдается и в реакциях простых, монофункциональных субстратов. Так, при трифторацетолизе (бутил-2)тозилата (**134**) образуется около 10 % продукта с обращенной конфигурацией (схема 7) [34]. В ходе реакции прежде всего возникает ионная пара (**135**), где OTs-анион преимущественно располагается с той стороны молекулы, от которой он отщепился. Иными словами, в ионной паре конфигурация сохраняется, однако

ТАБЛИЦА 4.3. Стереохимический результат реакций нуклеофильного замещения у асимметрического атома углерода

Исходное соединение	Реагент						
	PCl_5	$SOCl_2$	KOH	Ag_2O	HNO_2	NH_3	NOCl
Молочная (или яблочная) кислота							
Миндальная кислота							
Хлорпропионовая (или хлорянтарная) кислота							
Фенилхлоруксусная кислота							
Аланин (или аспарагиновая кислота)							
Эфир аланина (или аспарагиновой кислоты)							
Фениламиноуксусная кислота							

в дальнейшем происходит рацемизация в результате вращения по С—С-связи, гидридного сдвига, взаимного перемещения катиона и аниона. Поэтому основным процессом оказывается рацемизация, однако для вступающей трифторацетоксигруппы все же чуть предпочтительнее подход со стороны, противоположной OTs-группе, что приводит к обращению конфигурации (как в S_N2-реакциях). Полагают [35] также, что в ходе этого процесса возможно образование неклассического иона типа (**136**).



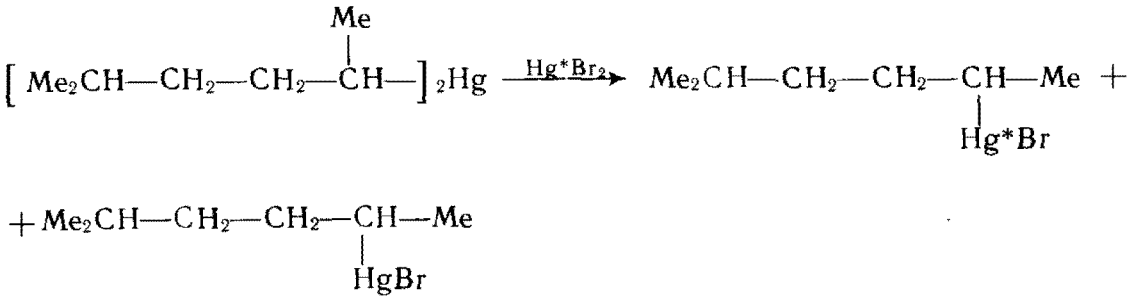
(7)

Стереохимический результат ряда реакций замещения при асимметрическом центре приведен в табл. 4.3 (стрелками с кружками обозначены реакции, протекающие с вальденовским обращением, стрелками без кружков — реакции, идущие с сохранением конфигурации).

4.2.2. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

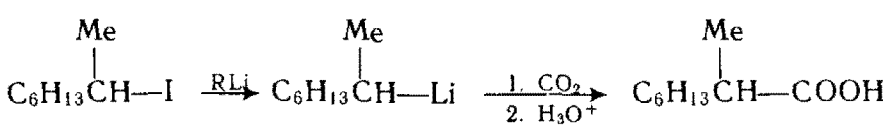
Реакции электрофильного замещения у насыщенного атома углерода на примере металлорганических соединений изучены О. А. Реутовым и сотр. [36]. В реакциях, протекающих по механизму S_E2, наблюдается сохранение конфигурации. Наиболее наглядно это показано на примере реакции изотопного обмена с участием оптически активной бис(5-метилгексил-2)-

ртути (схема 8). Образование оптически активного продукта реакции свидетельствует о сохранении конфигурации при превращении связи C—Hg в связь C—Hg *; в противном случае образовывался бы рацемат, поскольку одна из связей C—Hg в превращении не затрагивается, заведомо сохраняя конфигурацию.



(8)

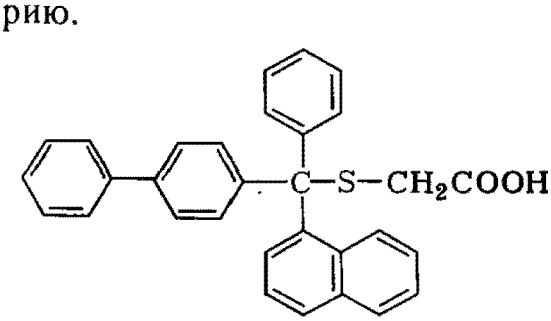
Сохранение конфигурации в реакциях замещения типа S_E2 у насыщенного атома углерода было подтверждено также С. Уинстейном и К. Ингольдом. Сохранение оптической активности в реакциях электрофильного замещения, протекающих по механизму S_E1, зависит от устойчивости конфигурации карбанионов, которые должны быть промежуточными частицами в таких реакциях. Обычный результат S_E1-реакций — рацемизация, поскольку карбанионы становятся плоскими и теряют асимметрию. Однако при проведении обменной реакции между оптически активным 2-иодоктаном и 2-бутиллитием с последующей карбонизацией при —70 °C выделили 2-метилоктановую кислоту с частичным (20 %) сохранением конфигурации (схема 8а).



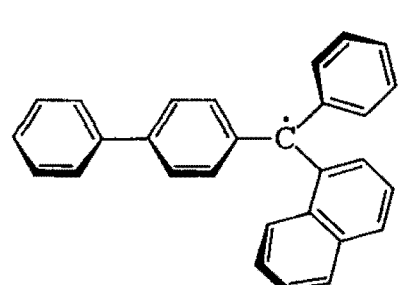
(8а)

4.2.3. РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Для стереохимического результата радикальных реакций, затрагивающих асимметрический центр, решающее значение имеет вопрос о том, сохраняется ли оптическая активность в свободных радикалах. На основании результатов большинства работ на этот вопрос можно ответить отрицательно. Так, оптически активная кислота (**137**) с центральным асимметрическим атомом углерода рацемизуется при взаимодействии с трифенилметильными радикалами; считают, что это происходит из-за того, что промежуточно образующиеся радикалы типа (**138**) теряют свою асимметрию.



(**137**)

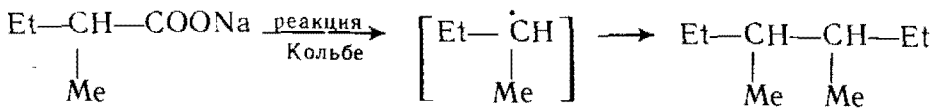


(**138**)

Неудачные попытки получения радикалов (**138**) в оптически активной форме хроматографированием на оптически активных сорбентах также могут свидетельствовать о плоском строении триарилметильных радика-

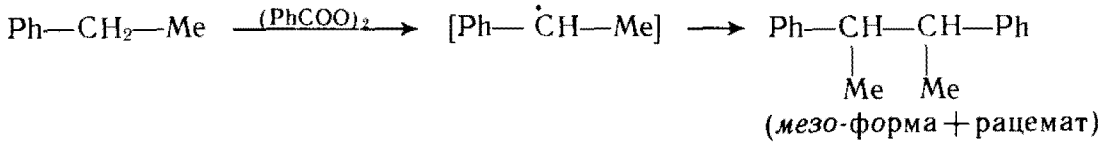
лов. Однако при бромировании радикала (138) с освещением циркулярно-поляризованным светом зафиксировано возникновение оптически активного вещества. Этот результат свидетельствует в пользу асимметрии и самого радикала. Однако в настоящее время считают более вероятной асимметрию не тетраэдрического, а спирального («винтового») типа.

Более общее значение имеет вопрос о сохранении или потере тетраэдрической конфигурации теми промежуточными радикальными частицами, которые образуются в ходе гомолитических реакций. Большинство работ и здесь свидетельствует о потере оптической активности радикалами. Так, при электролизе оптически активной соли 2-метилмасляной кислоты с образованием 3,4-диметилгексана (реакция Кольбе) продукт реакции оказывается неактивным, следовательно, неактивными были и образующиеся в ходе этого превращения радикалы (схема 9).



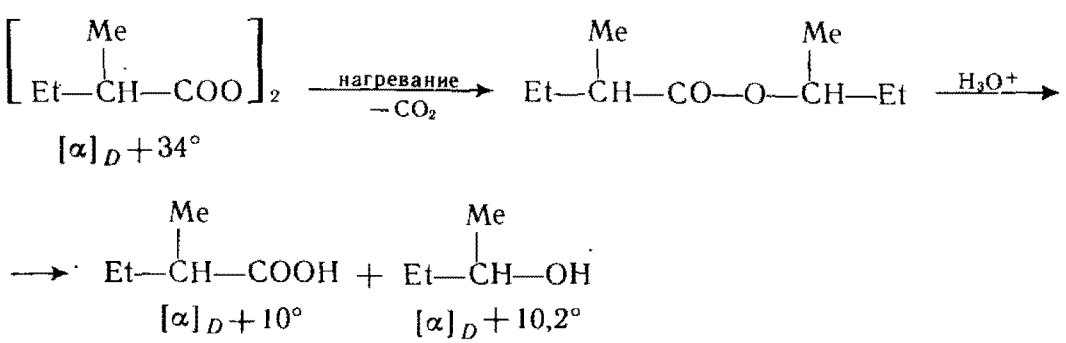
(9)

Для исследования стереохимии реакций у радикального центра пригодны не только оптически активные вещества, но и диастереомеры. Так, фенилэтильные радикалы, образующиеся при действии дибензоилпероксида на этилбензол, димеризуются с образованием рацемической и *мезо*-форм 2,3-дифенилбутана (схема 10). При этом образуются равные количества *мезо*- и рацемической форм, что свидетельствует об отсутствии стереоспецифичности в ходе димеризации; при участии асимметрических радикалов следовало бы ожидать образования различных количеств *мезо*-формы и рацемата.



(10)

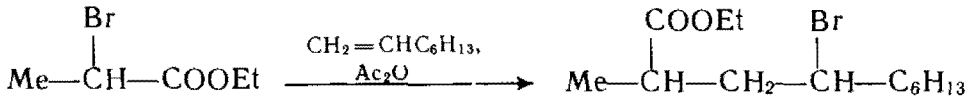
Результаты некоторых работ все же можно истолковать как свидетельство в пользу сохранения тетраэдрической конфигурации радикалов. Так, при пиролизе оптически активного ди(2-метилбутаноил)пероксида, приводящем к образованию *втор*-бутилового эфира 2-метилмасляной кислоты, реакция протекает с сохранением конфигурации обоих асимметрических центров (схема 11). Для истолкования столь необычного результата сохранения оптической активности было предложено вообще не рассматривать эту реакцию как радикальную, что, однако, противоречит обычному подходу к механизму реакций распада пероксидов.



(11)

Сохранение оптической активности зафиксировали и в ходе радикальной реакции между этиловым эфиром (—)-2-бромпропионовой

кислоты и октеном-1 (схема 12).



(12)

Недавно получены косвенные доказательства того, что действие атомов фтора на метилиодид в газовой фазе (схема 13) проходит с обращением конфигурации [37].



(13)

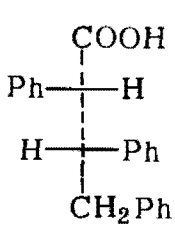
В настоящее время все же считают, что неспаренный электрон не способен закрепить конфигурацию радикала; поэтому в реакциях, протекающих через стадию образования свободных радикалов, обычно наблюдается рацемизация.

4.2.4. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

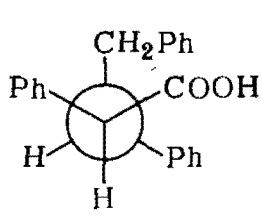
Еще в прошлом столетии отмечали, что диастереомеры обладают различной реакционной способностью. В то время казалось совершенно необъяснимым, почему скорости, а иногда и направления реакций веществ, имеющих одинаковое химическое строение, различны. Причина этих различий стала понятной лишь на основе конформационных представлений. Соответствующие реакции диастереомеров в большинстве случаев являются реакциями отщепления с образованием двойной связи; поэтому более подробно они будут рассмотрены в главе, посвященной стереохимии соединений с кратными связями.

В качестве примера рассмотрим реакцию циклизации 2,3,4-трифенилмасляной кислоты (**139**). Обладая двумя асимметрическими центрами, эта кислота существует в виде двух диастереомеров — *трео*-(**140**) и *эритро*-(**144**), каждый из которых представляет собой рацемат, образованный парой оптических антиподов. Запишем конфигурации и конформации для одного антипода из каждой пары (для другого антипода расположение групп в формулах Ньюмена будет зеркальным, взаимные же отношения между ними не изменятся, и все наши рассуждения сохранят силу и для другой пары энантиомеров).

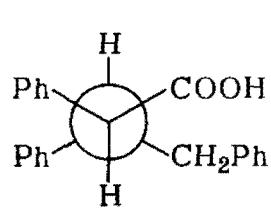
$PhCH_2—CHPh—CHPh—COOH$ (**139**)



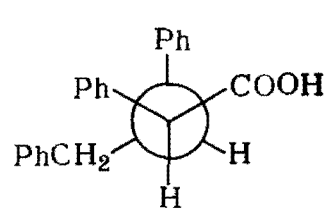
(**140**) *трео*



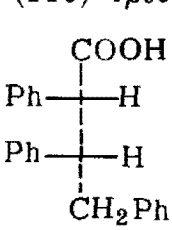
(**141**) φ^1



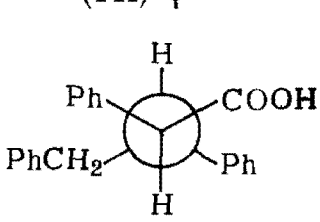
(**142**) φ^3



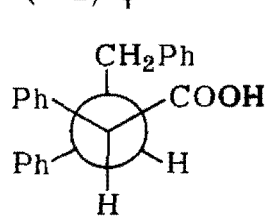
(**143**) φ^5



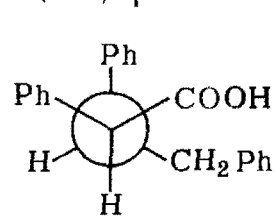
(**144**) *эритро*



(**145**) φ^1

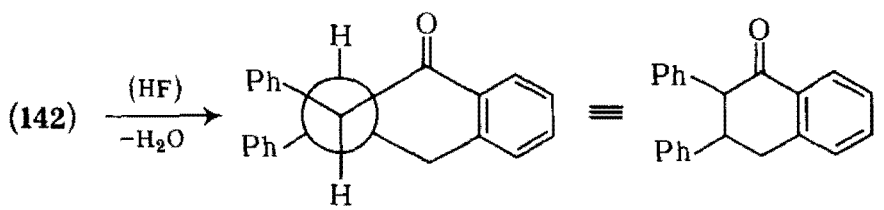


(**146**) φ^3

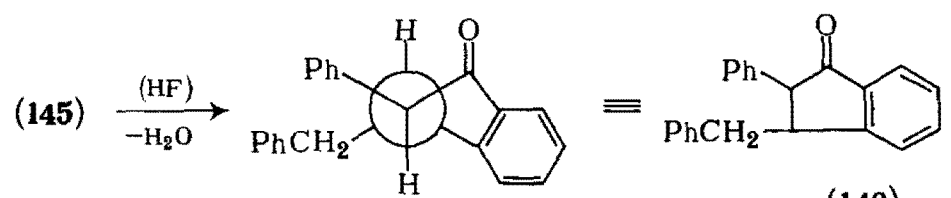


(**147**) φ^5

Предпочтительным конформером *трео*-формы (**140**) является φ^3 (**142**), для *эритро*-формы — конформер φ^1 (**145**), поскольку в этих конформерах объемистые заместители расположены попарно (два скошенных взаимодействия), в других же конформерах — подряд (три скошенных взаимодействия). В φ^3-конформере *трео*-формы (**142**) карбоксильная группа сближена с фенильной группой при С-4, поэтому циклизация должна идти с участием этой группы и образованием нового шестичленного цикла (схема 14). В устойчивом φ^1-конформере *эритро*-формы (**145**) карбоксильная группа сближена с фенильной при С-3, и в результате циклизации должно возникнуть новое пятичленное кольцо (схема 15).



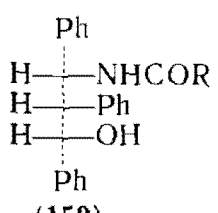
(148) (14)



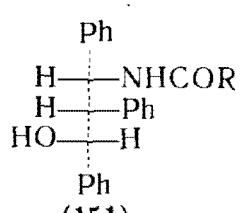
(149) (15)

В соответствии с предсказаниями, сделанными на основе конформационного анализа, из *трео*-изомера действительно образуется преимущественно соединение (**148**) с шестичленным циклом [соотношение (**148**) : (**149**) равно 2 : 1], а из *эритро*-изомера — преимущественно соединение (**149**) с пятичленным циклом (соотношение соответственно равно 1 : 3).

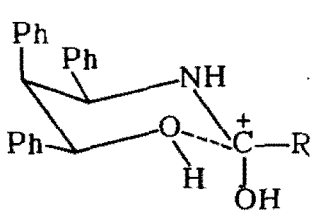
На примере диастереомерных 3-ациламино-1,2,3-трифенилпропанолов (**150**) и (**151**) изучено влияние пространственных факторов на N—O-миграцию ацильной группы [38]. Превращение диастереомера (**151**) происходит гораздо медленнее. Считают, что миграция проходит через протонированные переходные состояния (**150а**) и (**151а**), причем последнее дестабилизируется невыгодным диаксиальным взаимодействием фенильной и гидроксильной групп.



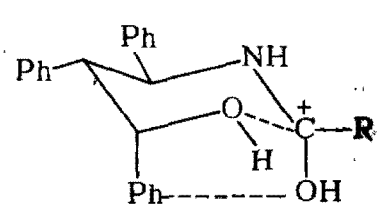
(**150**)



(**151**)



(**150а**)



(**151а**)

4.3. ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

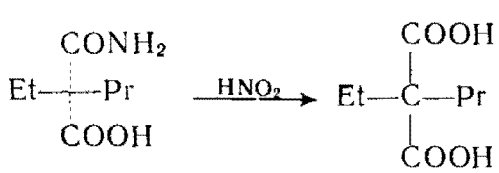
4.3.1. ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Оптически активные вещества можно найти среди органических соединений все классов — алифатических (предельных и непредельных), алициклических, ароматических, гетероциклических. Поэтому с вопросом об оптической активности нам придется встречаться во всех главах книги. Основные представления в области оптической активности органических веществ были созданы на примере простейших алифатических соединений.

Тетраэдрическая модель атома углерода являлась на первых порах гипотезой, удовлетворительно объяснявшей известные факты. Дальнейшее развитие и подтверждение этой гипотезы можно было получить только путем экспериментальной проверки правильности выводов, которые следовали из модели. С целью такой проверки в 80—90-х годах прошлого столетия, а также и позднее был выполнен ряд работ, которые с современной точки зрения выглядят подчас как доказательство того, что дважды два — четыре. Однако в свое время они имели фундаментальное значение.

Следовало внести ясность в вопрос, действительно ли для появления оптической активности всегда необходим асимметрический углеродный атом. В литературе того времени описывались вещества, якобы проявляющие оптическую активность при отсутствии асимметрического атома. Среди таких веществ был, например, стирол $PhCH{=}CH_2$. Вант-Гофф посвятил специальную работу доказательству того, что в действительности плоскость поляризации вращает не сам стирол, а содержащаяся в нем примесь. Из 10 кг стирола природного происхождения (из смолы «стиракс») Вант-Гофф выделил 3 г этой примеси — соединения, относящегося к ряду бициклических терпенов.

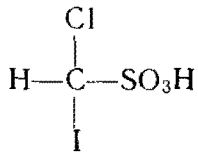
Доказательством того, что оптическая активность действительно связана с присутствием асимметрического атома углерода, послужили многие опыты, показавшие, что с исчезновением асимметрического атома пропадает и оптическая активность. Работу такого рода провел в 1913 г. Э. Фишер, доказавший, что оптически активный моноамид замещенной малоновой кислоты теряет свою активность при превращении в свободную кислоту (схема 16).



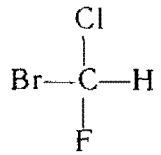
(16)

Логически важно было получить и ответ на вопрос, будет ли обладать оптической активностью вещество с единственным углеродным атомом, если он является асимметрическим. Впервые вещество такого рода было синтезировано в 1914 г., это была оптически активная иодхлорметансульфокислота (**152**). Еще одна аналогичная модель — (+)-бромфторхлорметан (**153**) — была получена уже в наше время. Необходимо было выяснить также, насколько велико должно быть различие между заместителями, чтобы появилась асимметрия и связанная с ней оптическая активность. Ответ на этот вопрос был дан Э. Фишером, показавшим, что для возникновения значительного вращения достаточно, чтобы заместители у асимметрического центра были хотя бы изомерными, как, например, у соединений (**154**) и (**155**). В 50-х годах нашего столетия было показано,

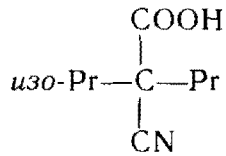
что для возникновения оптической активности достаточно и *цис-транс*-изомерии двух заместителей, стоящих у асимметрического атома [формула (**156**)].



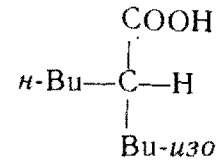
(**152**)



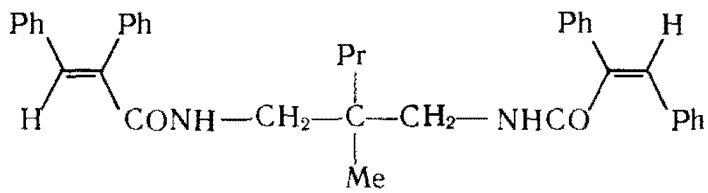
(**153**)



(**154**) $[\alpha]_D+11{,}4°$

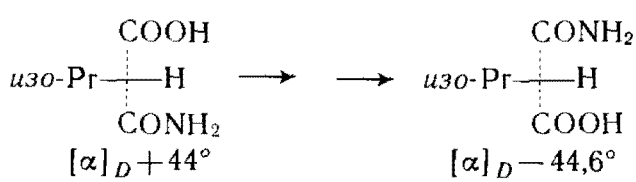


(**155**) $[\alpha]_D+5{,}73°$



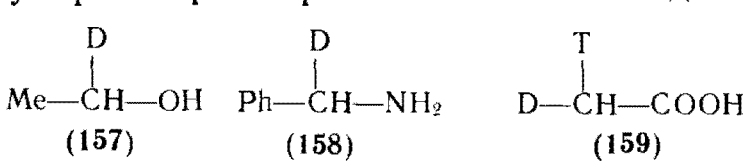
(**156**) $[\alpha]_D\approx 0{,}7°$

Одно из фундаментальных следствий тетраэдрической модели атома углерода — превращение вещества в свой антипод при обмене местами двух заместителей при асимметрическом центре. Э. Фишер провел такой обмен без затрагивания асимметрического центра, обменяв местами карбоксильную и амидную группы в моноамиде изопропилмалоновой кислоты (схема 17; 5 стадий). Отметим, что конфигурации записаны в схеме (**17**) произвольно; экспериментально они не определялись.



(**17**)

Было показано, что для возникновения оптической активности достаточно изотопного различия стоящих у асимметрического центра заместителей. Был получен ряд веществ с «дейтериево-водородной асимметрией», например 1-дейтероэтанол (**157**), дейтерированный бензиламин (**158**), играющих важную роль при стереохимических исследованиях.



(**157**) (**158**) (**159**)

Для биохимических целей (изучение обмена веществ) используют оптически активную уксусную кислоту (**159**), асимметрия которой создана изотопным замещением в метильной группе [39].

4.3.2. СВЯЗЬ СТРОЕНИЯ И ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ

В конце 20-х — начале 30-х годов нашего столетия В. Кун создал модель оптической активности на основе законов классической физики. В основе теории Куна лежит представление о «спиральном движении» электронов. Ныне развиты квантово-механические модели оптической активности, однако модель Куна более близка химику-органику из-за своей наглядности. Современное рассмотрение теории оптической активности дано в книге [40].

Согласно теории Куна оптическое вращение зависит от двух параметров: фактора анизотропии g и силы осцилляторов f, которые можно

определить экспериментально. Фактор анизотропии g определяется из кривых кругового дихроизма по уравнению (18). Величины f вычисляются из интенсивности соответствующих оптически активных полос поглощения.

$$g = (\varepsilon_l - \varepsilon_d)/\varepsilon \qquad (18)$$

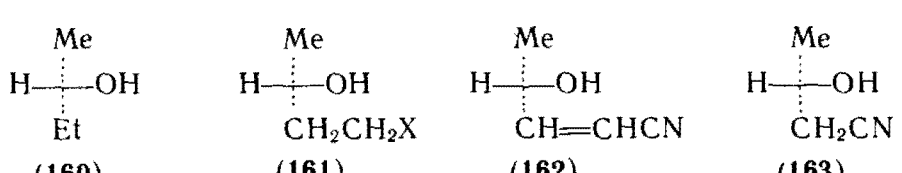
где ε_l и ε_d — поглощение лево- и право-циркулярно-поляризованного света; ε — поглощение неполяризованного света.

Поскольку наличие полосы поглощения обусловлено присутствием в молекуле определенных групп (хромофоров), подход Куна позволил предсказывать оптическую активность на основании УФ-спектров соответствующих соединений с учетом взаимного положения хромофора и асимметрического центра.

Общие физические положения, кратко изложенные выше, в совместных работах В. Куна и К. Фрейденберга были успешно применены в конкретных исследованиях. В опубликованной в 1933 г. статье Фрейденберг подробно рассмотрел полуколичественные закономерности оптического вращения в свете теории Куна.

Если ни одна из четырех связанных с асимметрическим центром групп не имеет полос поглощения в близкой УФ-области спектра, то наблюдаемое вращение $[M]_D$ будет относительно мало. Это характерно для алифатических спиртов (полоса поглощения гидроксильной группы лежит около 180 нм, в далекой УФ-области). Если же хотя бы одна из соединенных с асимметрическим центром групп поглощает в близкой УФ-области (карбонильная, фенильная группа и т. д.), то вращение в видимой области спектра, как правило, достаточно велико. Особенно ясно влияние поглощающей группы проявляется тогда, когда отсутствуют другие группы, поглощающие в близкой УФ-области. Так, для 2-галогенгексанов молекулярное вращение растет в ряду: Cl < Br < I, т. е. по мере того, как полоса поглощения приближается к видимой части спектра.

Оптическое вращение зависит от относительного расположения в молекуле центра асимметрии и хромофора, ответственного за появление оптически активной полосы поглощения. Так, в теории Куна получило физическое обоснование созданное задолго до этого «*правило положения*» Чугаева. В качестве примера Кун использовал данные об оптической активности спиртов, содержащих в разных положениях хромофоры. Для спиртов (**160**), а также их аналогов (**161**) с удаленным от асимметрического центра вторым заместителем наблюдается правое вращение. Если же заместитель с новой полосой поглощения располагается ближе к асимметрическому центру (в β-положении), то знак вращения меняется; соединения (**162**) и (**163**) — левовращающие.



(**160**) (**161**) (**162**) (**163**)

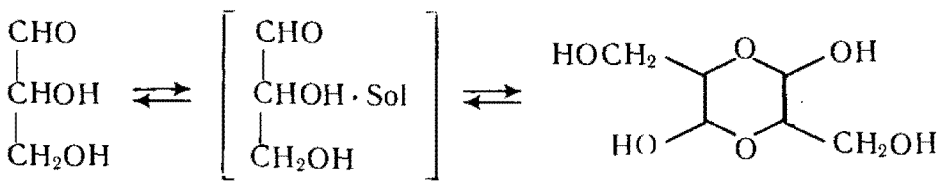
X = Br, $CONH_2$, COOH, $CH=CH_2$, $CH=CMe_2$

На основании результатов своих исследований Кун и Фрейденберг сформулировали так называемое *вицинальное правило*, согласно которому вызываемые замещением изменения вращения возникают главным образом вследствие изменения анизотропии полосы поглощения подверг-

шейся замещению группы и лишь в малой степени являются следствием изменения влияния данной группы на другие заместители. Упомянутое выше влияние на другие заместители Кун и Фрейденберг назвали «вицинальным действием».

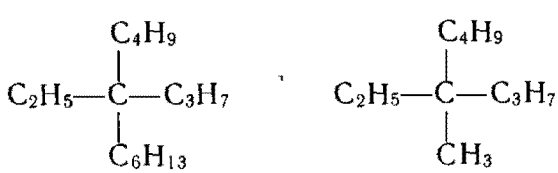
Начиная с середины 50-х годов нашего столетия, когда стали широко применяться методы ДОВ, а затем и КД, накопился обширный материал, непосредственно демонстрирующий справедливость общих представлений Куна и Фрейденберга и в то же время значительно углубляющий и уточняющий их. Из огромного экспериментального материала, обобщенного в ряде книг [41, 42], приведем лишь несколько примеров, относящихся к рассматриваемой области алифатических соединений.

Глицериновый альдегид (**164**) имеет характерную для карбонильной группы полосу поглощения при 290 нм. Эта полоса поглощения оптически активна: при 290 нм наблюдается и максимум кругового дихроизма. Внимательное изучение спектра КД позволило вместе с тем обнаружить явления, не замеченные в случае УФ-спектров: при переходе от водных растворов к растворам в диоксане, диметилсульфоксиде или метилформамиде, появляется вторая оптически активная полоса поглощения при 330 нм. Это объясняется существованием в растворах нескольких конформеров, а также димерной формы (**165**) [43].



(**164**) Sol — растворитель (**165**)

Наглядной иллюстрацией необходимости взаимодействия двух факторов — создаваемой хромофором полосы поглощения и хирального элемента, обусловливающего анизотропность этой полосы (оптически активной),— служат углеводороды с четвертичным асимметрическим атомом углерода. Полоса поглощения у этих соединений расположена в очень далекой УФ-области, ближайшее окружение асимметрического центра одинаково, соответственно оптическая активность исчезающе мала. Например, бутилгексилпропилэтилметан (**166**) при 280 нм имеет молекулярное вращение менее 0,09°.



(**166**) (**167**)

Позднее был получен [44] бутилметилпропилэтилметан (**167**), который при 95 %-ной оптической чистоте имел вращение $[\alpha]_{578} - 0{,}198°$. Тем самым было подтверждено, что при наличии Me-группы у асимметрического атома углерода вращение несколько больше, чем в случае углеводородов типа (**166**), в которых такая группа отсутствует.

Для алканов и других соединений с полосами поглощения в дальней УФ-области важно проводить измерения ДОВ и КД в коротковолновой УФ-области (для обычных приборов коротковолновая граница расположена около 190 нм, но на практике измерения приходится обычно прекращать при 200—210 нм). Для *втор*-бутилэтилового эфира удалось

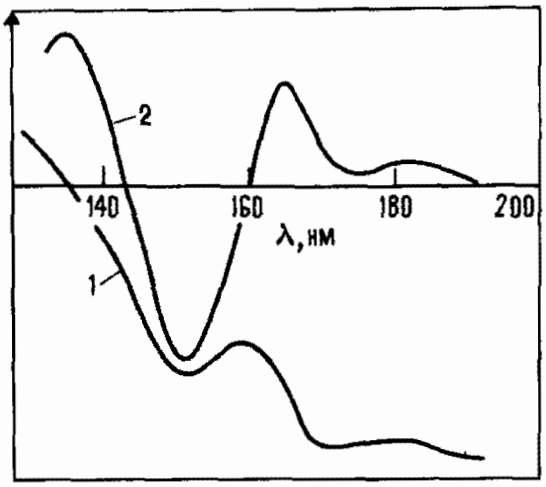


РИС. 4.6.
УФ-Спектр (1) и спектр КД (2) (+)-бутанола-2 в дальней УФ-области

получить спектр КД в области 140 нм. На рис. 4.6 приведены УФ-спектр и спектр КД (+)-бутанола-2 в дальней УФ-области (190—135 нм) [45].

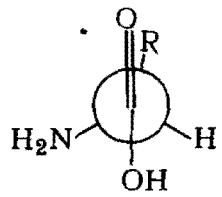
Интересны попытки использования хироптических методов в ИК-области. При этом в области характеристических полос поглощения наблюдаются сигналы КД. Так, например, (*S*)-(—)-α-фенилэтиламин имеет в области 1625—900 $см^{-1}$ семь отрицательных полос КД, из которых для определения конфигурации наиболее важны полосы при 1368 $см^{-1}$ (деформационные колебания связи C*—H) и 1182 $см^{-1}$ (деформационные колебания C—H-связей ароматического кольца) [46]. Имеются работы по использованию хироптических методов в спектроскопии комбинационного рассеяния [47].

В настоящее время создано большое число правил, которые позволяют связать оптическое вращение с природой заместителей у асимметрического центра и конформацией молекулы (см. [22] в гл. 3).

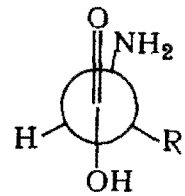
4.3.3. ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И КОНФОРМАЦИЯ

Уже с давних пор многие исследователи пытались объяснить некоторые явления, связанные с оптической активностью, представлением о «динамической изомерии», т. е. наличием в жидких оптически активных веществах (или в растворах) нескольких форм, равновесие между которыми зависит от внешних условий. Полагали, что этими формами могут быть ассоциаты самого оптически активного вещества или его ассоциаты с растворителем (сольваты). Иное объяснение было впервые выдвинуто в 1930 г.; для истолкования сложной дисперсии оптического вращения винной кислоты допустили, что для нее возможны три конформации, каждая из которых вносит определенный вклад в наблюдаемое вращение.

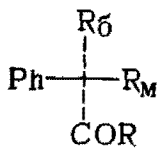
Наглядное доказательство роли конформационных факторов в оптическом вращении — возрастание вращения конформационно-подвижных соединений при понижении температуры. При обычной температуре в равновесии обычно находится несколько конформеров, вращения которых могут быть противоположны по знаку, и из-за этого суммарное вращение невелико. При понижении температуры конформационное равновесие все более смещается в сторону самого выгодного конформера с характерным для него вращением. Так, при изучении спектров КД аминокислот были обнаружены две полосы КД разного знака — при 210 и 240 нм, которые были отнесены [48] к конформерам (**168**) и (**169**). При понижении температуры до —185 °С равновесие сдвигается в сторону конформера (**169**), и полоса 240 нм исчезает. Это наблюдение, как считают, опровергает выдвигавшееся ранее предположение, что речь идет о полосе переноса заряда.



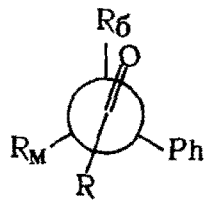
(168) −КД; 240 нм



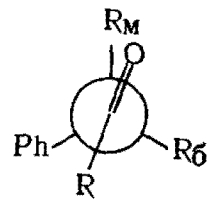
(169) +КД; 210 нм



(170)



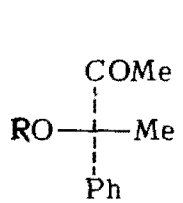
(171)



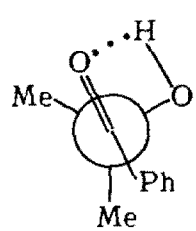
(172)

Связь конформации и оптического вращения исследована на примере кетонов типа (**170**; $R_б$ и $R_м$ — большой и малый заместители у асимметрического центра). Существуют два конформера, в которых выполняется условие создания асимметрического хромофора, поэтому эти конформеры вносят основные вклады в суммарное вращение. Один из них (**171**) дает положительный эффект Коттона, другой (**172**) — отрицательный. Конформер (**171**) предпочтительнее, так как в нем сближены радикал R и меньший по объему заместитель у асимметрического центра $R_м$. Поэтому кетоны (**170**) имеют положительный эффект Коттона, амплитуда которого тем больше, чем больше различие в размере заместителей $R_б$ и $R_м$ у асимметрического центра.

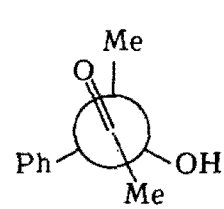
Конформационными факторами объяснены изменения спектров КД у соединений, в которых возможно взаимодействие двух функциональных групп. Одним из изученных веществ был (*S*)-(+)-3-гидрокси-3-фенилбутанон-2 (**173**; R=H), который может существовать в конформациях φ^1 и φ^2. φ^1-Конформер (**174**) с внутримолекулярной водородной связью преобладает в неполярных растворителях (гептан, тетрахлорид углерода); в спектрах КД при этом наблюдается интенсивный положительный сигнал (молекулярная эллиптичность $[\theta]_{283}+36\,100$); существование внутримолекулярной водородной связи подтверждается ИК-спектрами. В спектре КД, кроме того, имеется очень слабый отрицательный сигнал ($[\theta]_{317}$ — −1700), который, по-видимому, связан с присутствием следов φ^2-конформера (**175**). При переходе к растворителям, разрывающим внутримолекулярную водородную связь, преобладающей становится отрицательная полоса (в метаноле $[\theta]_{268}+4220$ и $[\theta]_{306}-13\,000$), что связано со сдвигом конформационного равновесия в сторону φ^2-конформера. Дополнительным подтверждением такого толкования служит тот факт, что (*S*)-(−)-3-метокси-3-фенилбутанон-2 (**173**; R=Me), не способный к образованию внутримолекулярной водородной связи, имеет отрицательную полосу КД как в гептане, так и в метаноле.



(173) (*S*)-(+)

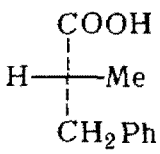


(174) φ^1

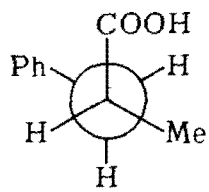


(175) φ^2

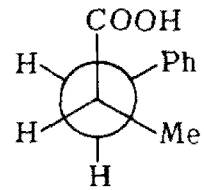
Еще один возможный путь закрепления конформации — проявление гомосопряжения — взаимодействия подвижных электронов двух хромофорных систем, разделенных двумя и более σ-связями. Так, взаимодействием бензольного ядра и карбоксильной группы объяснены особенности кривых ДОВ α- и β-метилгидрокоричных кислот (**176**) и (**179**) [49]. Эти кислоты со сходной конфигурацией * имеют противоположные знаки вращения. Для каждой из этих кислот существуют по два конформера, в которых карбоксильная группа и бензольное ядро находятся в скошенном положении, т. е. достаточно сближены друг с другом для взаимодействия через пространство по типу гомосопряжения.



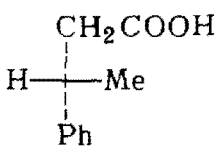
(**176**) (–)



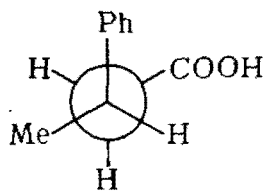
(**177**)



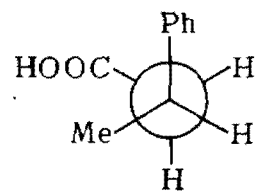
(**178**)



(**179**)



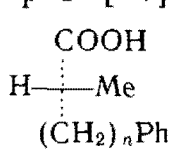
(**180**)



(**181**)

Конформеры (**178**) и (**181**) менее выгодны, поскольку в них пространственно сближены три объемистых заместителя. Преобладающими следует считать конформеры (**177**) и (**180**). Гомосопряженная хромофорная система HOOC—C—C—Ph образует в конформере (—)-(**177**) виток левой спирали, а в конформере (+)-(**180**) — виток правой спирали. Знаки наблюдаемых эффектов Коттона соответствуют знакам вращения при *D*-линии, предсказываемым на основе расчета по Брюстеру (см. следующий раздел).

Сравнение спектров КД кислот типа (**182**) показало, что эффект Коттона в области 220 нм возрастает по мере сближения карбоксильного и фенильного хромофоров [50].



(**182**) $n=0, 1, 2$

4.3.4. РАСЧЕТ ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ ПО БРЮСТЕРУ

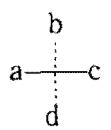
На протяжении всей истории изучения оптически активных веществ неоднократно предпринимались попытки разработать метод расчета оптической активности на основе каких-либо параметров молекул или, по крайней мере, научиться предсказывать знак вращения. Разбор этих работ имеется в книге [51].

В конце 50-х годов нашего столетия Брюстер предложил свой подход

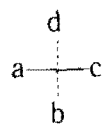
* Конфигурации в данном случае сходны по расположению заместителей в проекционных формулах (COOH наверху, фенильная группа внизу, метильная группа справа), однако обозначения по *RS*-системе они получают разные: (*R*)-(—)-(**176**) и (*S*)-(+)-(**179**).

к расчету знака и величины оптического вращения, основанный на рассмотрении двух самостоятельных вкладов, создающих наблюдаемое суммарное вращение: а) *конфигурационный вклад*, к расчету которого можно подойти на основе сравнения поляризуемости групп, окружающих асимметрический атом; б) *конформационный вклад*, к расчету которого надо подходить по-разному в зависимости от того, имеются ли в соединении условия для создания форм, закрепленных водородными связями, или существует лишь обычное конформационное равновесие.

Для определения знака конфигурационного вклада Брюстер предложил следующее эмпирическое правило. Асимметрический атом, имеющий абсолютную конфигурацию (**183**), создает правое вращение, если поляризуемость заместителей уменьшается в ряду $a > b > c > d$ (т. е. падает по часовой стрелке). Если абсолютная конфигурация отвечает формуле (**184**) (падение поляризуемости заместителей против часовой стрелки), то вращение левое.



(**183**)

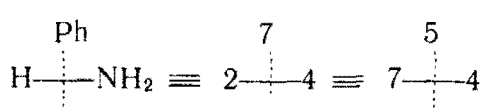


(**184**)

Группы, наиболее часто встречающиеся в качестве заместителей при асимметрическом центре, по уменьшению их поляризуемости можно расположить в следующий условный ряд *:

$$\overset{12}{I} > \overset{11}{Br} > \overset{10}{SH} > \overset{9}{Cl} > \overset{8}{CN} > \overset{7}{Ph} > \overset{6}{COOH} > \overset{5}{Me} > \overset{4}{NH_2} > \overset{3}{OH} > \overset{2}{H} > \overset{1}{F}$$

Для определения знака вращения, например, (*R*)-α-фенилэтиламина (**185**), заменим группы в формуле их порядковыми номерами и преобразуем формулу (не изменяя конфигурации) так, чтобы слева оказался заместитель с наибольшей поляризуемостью. В преобразованной формуле (**186**) поляризуемость заместителей уменьшается по часовой стрелке, что соответствует правому вращению. Как известно, (*R*)-α-фенилэтиламин действительно имеет правое вращение.

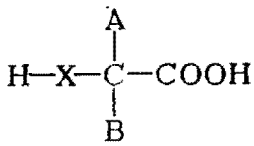


(**185**) (**186**) (**187**)

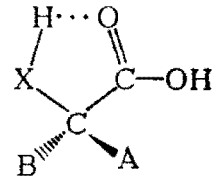
Это правило действительно для соединений с «чистой атомной асимметрией», т. е. тех, у которых асимметрический атом не является частью кольца или частью подвижной цепи, способной принимать различные конформации. Если заместители могут взаимодействовать, то необходимо дополнительно учитывать фактор закрепления конформаций. Для α-гидрокси- и α-аминокислот (**188**; X=OH, NH), у которых поляризуемость заместителя A выше, чем поляризуемость заместителя B, знак этого вклада отрицателен в случае конформации (**189**) и положителен для конформации (**190**).

---

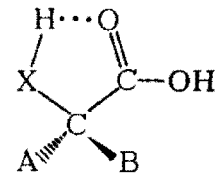
* Брюстер использовал обратный порядок условных номеров, при котором номера возрастают по мере уменьшения поляризуемости. Это создает лишнюю трудность при запоминании и применении правила.



(188) X= O, NH

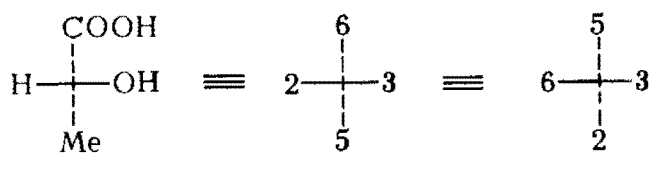


(189) (−)-вклад



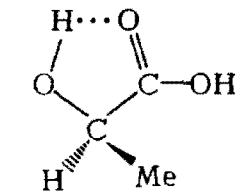
(190) (+)-вклад

В случае молочной кислоты атомная асимметрия вносит во вращение положительный вклад [формула (**191**), падение поляризуемости групп по часовой стрелке], а фактор закрепленной конформации (**191а**) — отрицательный вклад. Поскольку оба эти вклада противоположны по знаку, наблюдаемое вращение относительно мало, знак его зависит от растворителя, концентрации, температуры. Аналогичные рассуждения можно провести и для аланина (**192**).

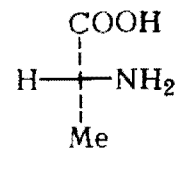


(**191**)

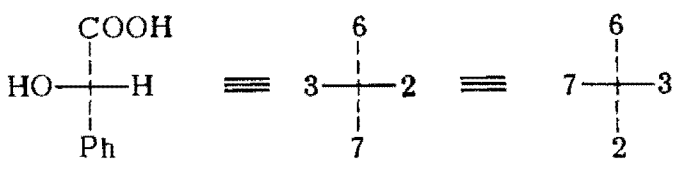
(+)-вклад



(**191а**) (−)-вклад

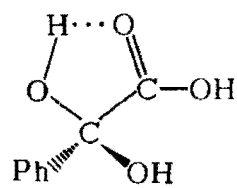


(**192**)



(**193**)

(**194**)
(+)-вклад

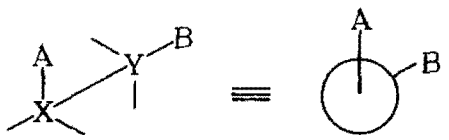


(**195**) (+)-вклад

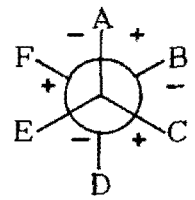
У правовращающей миндальной кислоты (**193**) оба вклада положительны [см. формулы (**194**) и (**195**)], поэтому можно уверенно предсказать знак вращения и его значительную величину [для (+)-миндальной кислоты $[M]_D+243°$].

Для соединений, в которых асимметрический центр является частью цепи, способной принимать различные конформации, Брюстер учитывает еще и конформационный фактор. Первоначальный подход к расчету конформационного фактора мы рассматривать не будем, поскольку в более поздней публикации [52] Брюстер модифицировал подход к расчету. Исходной точкой его рассуждений являются квантово-химические модели оптически активных молекул [40]. Однако, как считает Брюстер, «эти модели недостаточно математически просты, чтобы быть понятными химику-органику». Брюстер в своей модели использует наглядное представление о движении электронов по «спиральному однородному проводнику» и на этой основе выводит расчетные формулы, связывающие вращение с длиной «проводника» (длиной связей) и его электромагнитными свойствами (поляризуемостью групп, образующих спираль). Считая конфигурационный вклад пренебрежимо малым, Брюстер все внимание уделяет расчету конформационной асимметрии. Спиральные фрагменты, на основе которых ведется расчет,— это скошенные конформационные звенья (**196**). В этих звеньях A и B — концевые заместители, X и Y — центральные атомы, вдоль связи которых друг с другом рассматривается молекула в проекции Ньюмена (обычно эти централь-

ные атомы представляют собой атомы углерода в состоянии sp^3-гибридизации).



(196)



(197)

Для расчета вклада одного скошенного конформационного звена необходимо знать длины связей в этом звене, а также молярную рефракцию системы, являющуюся суммой рефракций связей (по Фогелю). Расчет вклада такого звена проводят по уравнению (19).

$$[\Delta M_{AB}] = 251 \frac{l_1 l_2 l_3}{(l_1 + l_2 + l_3)^2} (\Sigma \Delta R_D) \qquad (19)$$

где $[\Delta M_{AB}]$ — вклад скошенного конформационного звена A—X—Y—B; l_1, l_2, l_3 — длины связей A—X, X—Y, Y—B соответственно; $\Sigma \Delta R_D$ — молярная рефракция.

Каждая конформация по связи X—Y содержит (если X и Y — атомы углерода) шесть скошенных конформационных звеньев. Рассчитанное вращение конформера равно сумме вкладов этих шести конформационных звеньев, знаки которых чередуются, как показано в формуле (**197**); расчет проводится по уравнению (20).

$$[\Delta M]_1 = [\Delta M_{AB}] - [\Delta M_{BC}] + [\Delta M_{CD}] - [\Delta M_{DE}] + [\Delta M_{EF}] - [\Delta M_{FA}] \qquad (20)$$

Для окончательного подсчета вращения вещества надо подсчитать сумму вкладов отдельных конформеров $[\Delta M]_1 + [\Delta M]_2 + [\Delta M]_3$ с учетом их доли в конформационном равновесии (уравнение 21).

$$[M] = a_1 [\Delta M]_1 + a_2 [\Delta M]_2 + a_3 [\Delta M]_3 \qquad (21)$$

Кроме того, обычно делается поправка $f(n)$ на коэффициент преломления среды, в которой велось определение вращения. Ее вычисляют по формуле (22). Получаемая поправка обычно мало отличается от единицы, поэтому введение ее в уравнение (21) может изменить рассчитанные значения не более чем на 30—50 %, что малосущественно при полуколичественном характере большинства расчетов. Дальнейшие упрощения часто вносятся следующим образом: из трех возможных конформаций одна отбрасывается как явно невыгодная, доли двух остальных считаются равными.

$$f(n) = (n^2 + 2)^2 / 9n \qquad (22)$$

где n — коэффициент преломления.

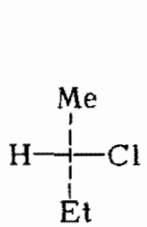
При расчете Брюстер использовал длины связей (в ангстремах), рассчитанные на основе атомных радиусов по Полингу. Для облегчения расчета Брюстер приводит также таблицу вращений конформационных звеньев (табл. 4.4), пользуясь которой можно не рассчитывать вклад каждого конформационного звена (см. уравнение 19), а свести расчет к суммированию вкладов отдельных конформационных звеньев.

В качестве примера используем метод Брюстера для расчета молекулярного вращения (+)-2-хлорбутана, имеющего конфигурацию (**198**). Доли отдельных конформеров (**199**) — (**201**) в жидком 2-хлорбутане

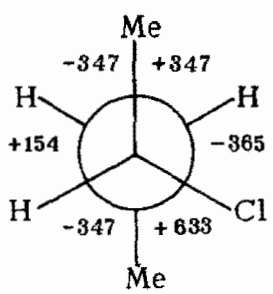
ТАБЛИЦА 4.4. Вращения конформационных звеньев (**196**) по Брюстеру для *D*-линии натрия (в град)

Заместитель A	Заместитель B										
	H	F	OH	NH_2	Me	Cl	COOH	SH	Br	I	Ph
H	154	159	225	297	347	365	405	480	483	698	1082
F		168	240	319	376	398	436	528	531	775	1180
OH			314	395	453	478	515	609	615	860	1271
NH_2				477	537	566	600	700	707	957	1363
Me					598	633	661	767	777	1037	1435
Cl						672	699	813	823	1100	1509
COOH							727	824	844	1104	1501
SH								956	971	1125	1648
Br									988	1270	1669
I										1570	1945
Ph											2275

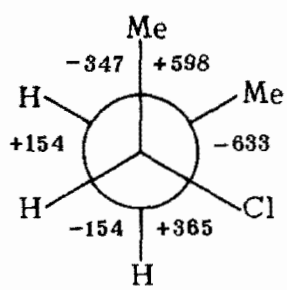
известны из работы Ю. А. Пентина и составляют соответственно 0,56, 0,17 и 0,27. Используя данные табл. 4.4, рассчитаем вращение каждого из конформеров как сумму вкладов отдельных скошенных конформационных звеньев:



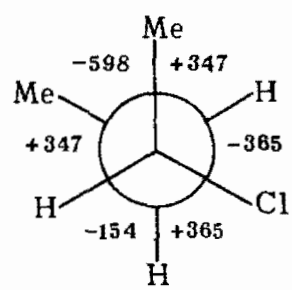
(**198**)



(**199**) 0,56
$[\Delta M]$ +75



(**200**) 0,17
$[\Delta M]$ -17

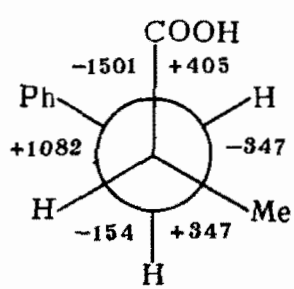


(**201**) 0,27
$[\Delta M]$ -58

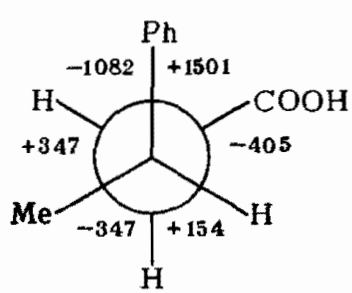
$$[M]_D = 75° \cdot 0{,}56 - 17° \cdot 0{,}17 - 58° \cdot 0{,}27 = 23{,}45°.$$

Учитывая, что n_D^{20} 2-хлорбутана составляет около 1,40 и, следовательно, $f(n) = 1{,}24$ (по уравнению 22), получаем $[M] = +23{,}45° \cdot 1{,}24 = +29{,}08°$. Экспериментальное значение $[M]$ около 30°; точное значение неизвестно из-за сомнений в оптической чистоте препаратов.

Расчет молекулярного вращения по Брюстеру для предпочтительных конформеров α- и β-метилгидрокоричных кислот (**202**) и (**203**) (см. разд. 4.3.3) дает правильный знак вращения, хотя вычисленные и измеренные $[M]_D$ в данном случае существенно расходятся.



(**202**) $[M]$ -168°



(**203**) $[M]$ +168°

Расчет по Брюстеру успешно использовался и для других соединений типа CH_3CHXR, где R — гибкая углеродная цепь, а X — жесткая функ-

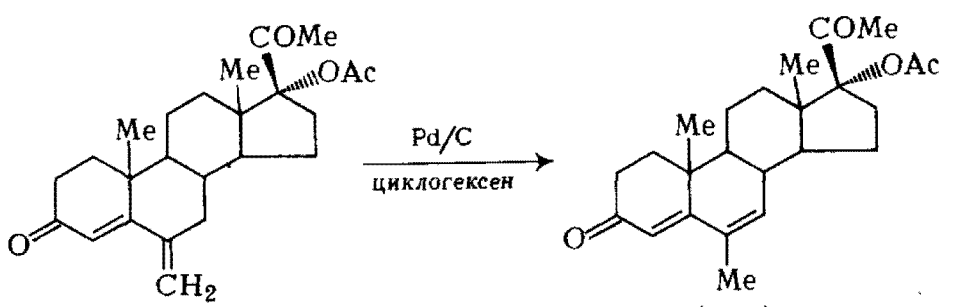
циональная группа. Однако он не дает хороших результатов для соединений, у которых X — гидроксильная или аминогруппа. Модель непригодна для соединений, в которых хромофорные группы не являются конформационно-свободными, особенно это относится к фенильной группе. Тем не менее правило Брюстера было успешно применено к 1-амино-1,2-дифенилпропанолам-3 и родственным соединениям. Непригодным оно оказалось для вицинальных дибромидов.

4.3.5. СПЕКТРОПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Одна из возможностей практического применения явления оптической активности — использование поляриметрических и спектрополяриметрических методов для аналитических целей, т. е. для определения концентрации оптически активного вещества, присутствующего в анализируемом растворе. И действительно, поляриметрия, по существу, явилась первым из инструментальных методов анализа, нашедших практическое применение для контроля производства; речь идет о сахарной промышленности, где поляриметр с конца прошлого столетия и до нашего времени — основной контрольный прибор.

Современные спектрополяриметрические методы открывают широкие аналитические возможности, в особенности при анализе смесей (см. обзор [53]).

Принцип подобных определений наглядно продемонстрирован для 17α-ацетокси-6-метиленпрегнен-4-диона-3,20 (**204**) — исходного вещества для синтеза 17α-ацетокси-6-метилпрегнадиен-4,6-диона-3,20 (**205**) (схема 23), являющегося лекарственным препаратом.



(**204**) (**205**) (**23**)

В спектрах КД [θ] конечного продукта при 292 нм равна нулю (рис. 4.7); измерения при этой точке легко позволяют зафиксировать полноту превращения (**204**) → (**205**). Для контроля чистоты конечного продукта полезнее всего измерения проводить при 264 нм, где возможная примесь исходного вещества будет особенно сильно понижать КД конечного продукта. В точках пересечения кривых КД исходного и конечного продуктов при 300 и 232 нм [θ] их смеси в ходе превращения не меняется; постоянство КД при этих длинах волн может служить свидетельством отсутствия побочных процессов, приводящих к иным продуктам.

Еще один пример — анализ смесей эфедрина и псевдоэфедрина. Эти вещества выделяются из растений в виде смеси, для фармакологического же применения необходим чистый эфедрин. Контроль чистоты можно проводить поляриметрическим методом по кривым ДОВ (рис. 4.8), выбрав наиболее удобную длину волны. Так, если необходимо проверить полноту очистки эфедрина от псевдоэфедрина, имея в распоряжении только обычный поляриметр, то измерения следует проводить в 68 %-ном

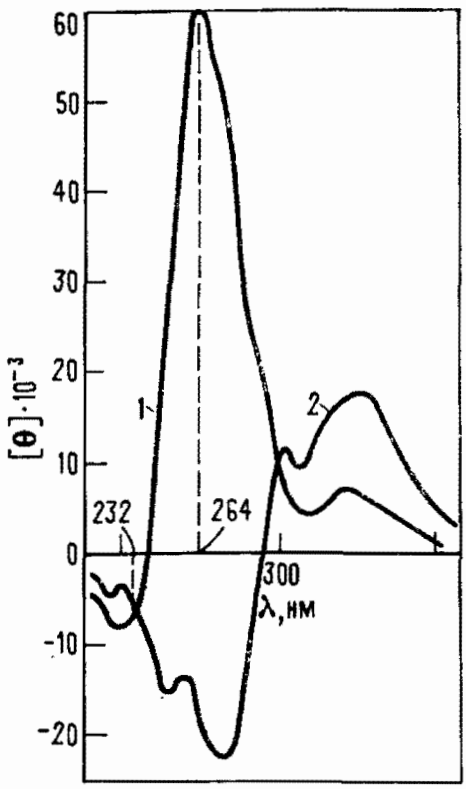


РИС. 4.7.
Спектры КД 17α-ацетокси-6-метиленпрегнен-4-диона-3,20 (1) и 17α-ацетокси-6-метилпрегнадиен-4,6-диона-3,20 (2)

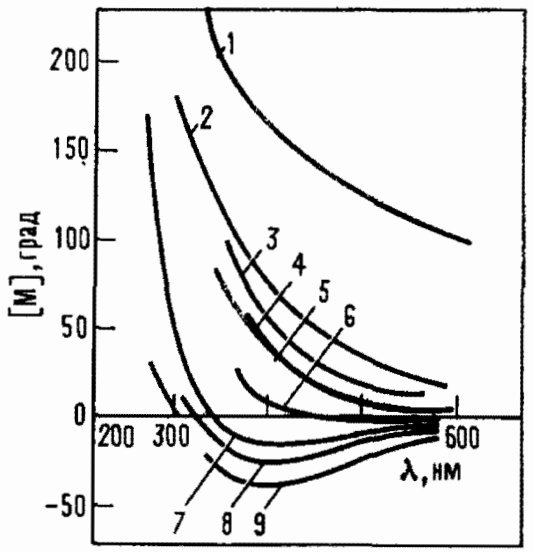
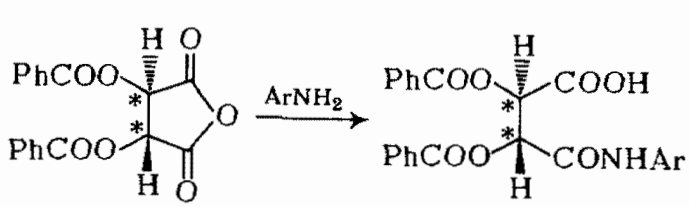


РИС. 4.8.
Кривые ДОВ псевдоэфедрина (1) и эфедрина (2—9):
1, 5 — в 68 %-ном этаноле; 2 — в воде; 3 — в абсолютном бензоле; 4 — в 61 %-ном этаноле; 6 — в 96 %-ном этаноле; 7 — в метаноле; 8 — в диметилформамиде; 9 — в диоксане

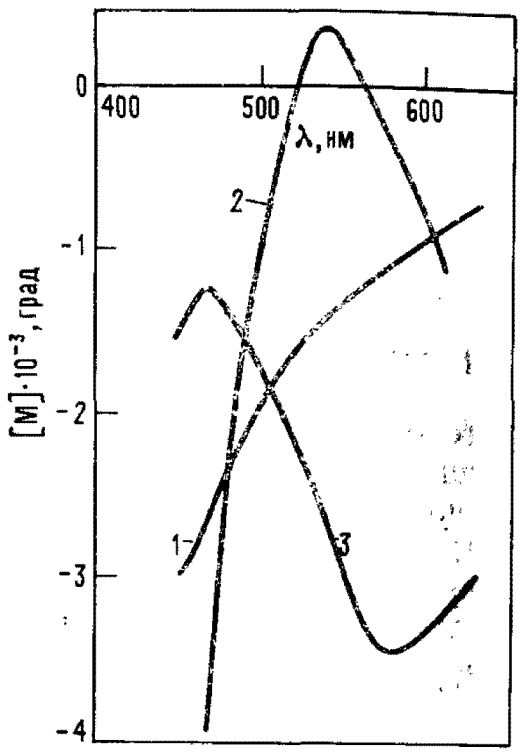
спирте; эфедрин в этом растворителе при длине волны, соответствующей *D*-линии натрия, ведет себя как вещество «оптически неактивное», и обнаружение вращения будет указывать на примесь псевдоэфедрина. Если возможно проводить измерения в других областях спектра, лучше делать это при более коротких волнах в других растворителях, например в метаноле.

Используя оптически активные реагенты, можно распространить спектрополяриметрические методы на определение оптически неактивных органических веществ и неорганических ионов. Так, оптически активный α-фенилэтиламин — удобный реагент для количественного определения ароматических альдегидов, с которыми он количественно реагирует с образованием азометинов. Вращения реагента и продукта реакции сильно различаются: это дает возможность получать точность порядка 1 %. Измерение оптического вращения при двух длинах волн позволяет составить два уравнения с двумя неизвестными (это количества оптически активных компонентов), совместное решение которых позволяет определить количество альдегида в исследуемом образце. Другой полезный оптически активный реагент — дибензоилвинный ангидрид, количественно реагирующий с ароматическими аминами (схема 24). На основе изменений оптического вращения, происходящих при этой реакции, разработан микрометод количественного определения ариламинов.



(24)

РИС. 4.9.
Кривые ДОВ салицилиден-(—)-пропандиамина-1,3 (1) и его комплексов с медью (2) и никелем (3)



Хорошо известно, что в современных методах обнаружения и количественного определения ионов металлов широко используется образование комплексов с различными органическими лигандами. При этом для количественного определения применяют колориметрию, спектрофотометрию, т. е. основывают измерения на изменениях цвета (иными словами, на изменениях избирательного поглощения), происходящих при комплексообразовании. С помощью оптически активных комплексообразователей для количественных определений можно использовать изменения, происходящие в спектрах ДОВ и КД при комплексообразовании.

Принцип метода можно иллюстрировать простым примером спектрополяриметрического определения калия. С давних пор ион калия обнаруживают в виде труднорастворимого битартрата калия. Для количественного определения при этом используют ряд гравиметрических или титриметрических методов. Однако винная кислота, используемая для осаждения калия,— вещество оптически активное, поэтому для данного случая можно применить и поляриметрические методы. Например, можно измерить оптическое вращение раствора реагента до и после осаждения калия. Определенные трудности возникают из-за того, что вращение (+)-винной кислоты мало, ее удельное вращение заметно меняется с концентрацией. Существенно повысить точность определения удается, переводя винную кислоту в комплексное соединение с молибденом, где оптическое вращение повышается в сотни раз. На этой основе удалось разработать метод определения миллиграммовых количеств калия с большой точностью.

Используя спектрополяриметрические методы, можно определять также ионы урана и молибдена.

С помощью кривых ДОВ салицилиден-(—)-пропандиамина и его хелатных комплексов с медью и никелем (рис. 4.9) можно определить состав смеси этих ионов (путем измерений при нескольких длинах волн).

ГЛАВА 5

Стереохимия циклоалканов и их производных

5.1. ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Стереохимические особенности циклических соединений определяются существованием разной конформационной подвижности (зависящей, в частности, от числа звеньев в цикле) и проявлением двух основных типов пространственной изомерии — диастереомерии и энантиомерии. Таким образом, все три основных стереохимических явления должны постоянно приниматься во внимание при рассмотрении циклических соединений.

Циклические системы принято делить по числу звеньев на четыре группы: малые циклы (трех- — четырехзвенные), обычные цнклы (пяти- — семизвенные), средние циклы (восьми- — одиннадцатизвенные), макроциклы (содержат более одиннадцати звеньев). Малые и обычные циклы часто объединяют также под названием «классические», а средние и большие — под названием «многозвенные». Большой интерес представляют также разнообразные би- и полициклические структуры.

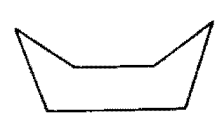
К концу 70-х годов прошлого века наряду с соединениями жирного ряда, имеющими открытую цепь углеродных атомов, стали известны и циклические соединения — бензол и его гомологи, продукты их гидрирования, а также соединения ряда циклопентана. В начале 80-х годов стали известны соединения с циклобутановым и циклопропановым кольцами.

Сопоставив известные к тому времени факты, А. Байер в 1885 г. выдвинул свою известную теорию напряжения. Байер рассуждал так: для замыкания цикла необходимо отклонить валентности от их нормальной тетраэдрической ориентации. Чем меньше такое отклонение, тем меньше напряжение, тем устойчивее цикл. В согласии с таким представлением находился известный уже в то время экспериментальный факт постепенного повышения устойчивости от трехчленного цикла до пятичленного (это видно, например, по условиям гидрирования, приводящего к размыканию цикла: в указанном ряду для этого нужна все более высокая температура). Одиако уже для шестичленного кольца факты вступили в противоречие с теорией напряжения Байера: шестичленное кольцо устойчивее пятичленного, хотя в плоской модели именно в последнем углы наиболее близки к тетраэдрическим.

Выход из этого противоречия указал в 1890 г. Г. Заксе: отказавшись от плоского расположения С-атомов кольца, можно построить циклогексан из недеформированных тетраэдров, причем пространственных форм могут быть две — кресло (1) и ванна (2). Раз это так, думали в то время, значит, должны существовать два изомера циклогексана: в форме кресла и ванны. Стали их настойчиво искать, не нашли, и сочли это опровержением гипотезы Заксе. Понадобилось почти 30 лет для того, чтобы Э. Мор (1920 г.) предположил, что эти изомеры не обнаружены из-за существования равиовесия между иими. По существу, речь шла о равновесии двух конформаций, хотя они в то время так не назывались.



(1)



(2)

Наконец, еще через десяток лет в результате рентгеноструктурных работ О. Хасселя, а также развитого Д. Бартоном конформационного анализа стало ясно, что и пред-

ТАБЛИЦА 5.1. Правила Болдуина для оценки направления реакций циклизации

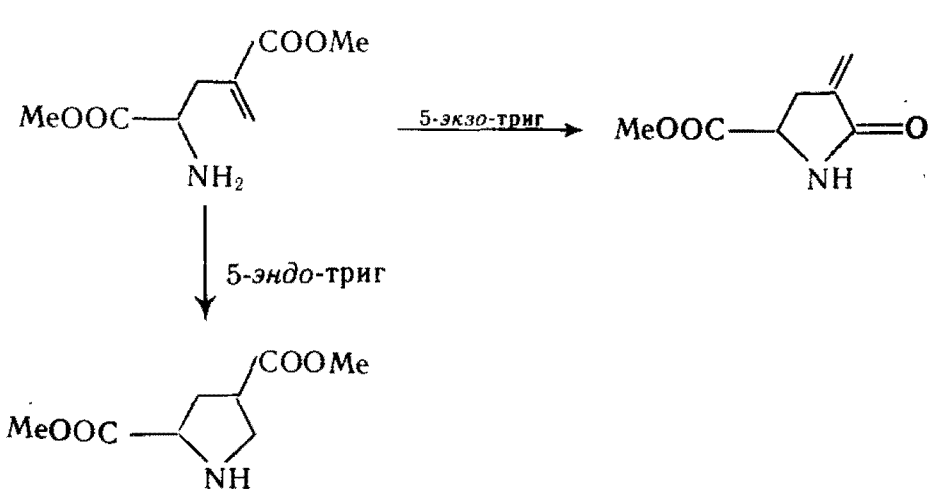
Состояние гибридизации С-атома (и его геометрия)	Благоприятный путь циклизации		Неблагоприятный путь циклизации	
	число звеньев в цикле	тип циклизации	число звеньев в цикле	тип циклизации
sp^3 (тет)	3—7	*экзо*	5, 6	*эндо*
sp^2 (триг)	3—7	*экзо*	3—5	*эндо*
	6, 7	*эндо*	—	—
sp (диг)	3—7	*эндо*	3, 4	*экзо*
	5—7	*экзо*	—	

положение о равновесии двух форм не вполне справедливо; на самом деле существенно преобладает форма кресла.

Представления о неплоском строении лежат ныне в основе всех стереохимических рассуждений о пространственном строении алициклов, начиная с циклобутана (конечно, не может быть неплоским циклопропан, поскольку, как известно, через три точки всегда можно провести плоскость). В отличие от представлений Байера в наше время напряжение рассматривают как результат не только искажения валентных углов, но и изменения длин связей, невыгодных двугранных углов, взаимодействия несвязанных атомов (см. разд. 4.1).

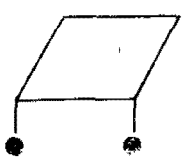
Энергия напряжения — это разность между энергией молекулы, измеренной экспериментально, по сравнению со стандартной молекулой, свободной от напряжения; для циклов это разность энергии цикла и соответствующей ненапряженной ациклической структуры.

В 1976 г. Д. Болдуин [1] проанализировал стереохимические аспекты реакции циклизации и предложил эмпирические правила (табл. 5.1), позволяющие оценить легкость протекания таких реакций с учетом трех факторов: а) входят ли в образующийся цикл оба конца разрывающейся связи (*эндо*-тип циклизации) или лишь один конец (*экзо*-тип); б) числа звеньев в образующемся цикле; в) геометрии атома углерода, участвующего в циклизации [тет — тетраэдрический (sp^3), триг — тригональный (sp^2), диг — дигональный (*sp*)]. Так, например, на основании правил Болдуина благоприятным путем циклизации диметилового эфира 2-амино-4-метиленглутаровой кислоты является взаимодействие аминогруппы со сложноэфирной группой, а не с двойной связью (схема 1).

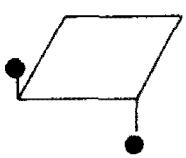


(1)

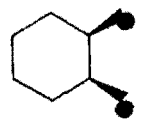
Приступая к рассмотрению стереохимии алицикло, договоримся прежде всего относительно способов условного изображения циклических структур. В одном из способов передачи пространственного строения циклов на плоскости представляют себе, что цикл лежит в плоскости, перпендикулярной к плоскости чертежа, а заместители — выше и ниже цикла [формулы (3) и (4)]. По другому способу цикл условно представляют себе лежащим в плоскости чертежа, заместители — ближе к наблюдателю (зачерненные клинья) и дальше от него (пунктирные клинья) [формулы (5) и (5а)].



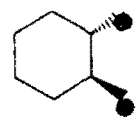
(3) *цис*



(4) *транс*

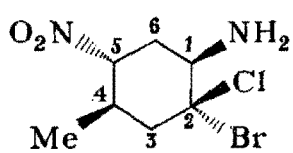


(5) *цис*



(5а) *транс*

Чтобы передать пространственное строение дизамещенных циклов, вполне пригодны обозначения *цис-* и *транс-* (хотя еще из курса органической химии известно, что в циклогексане из-за неплоского строения кольца они очень условны). Однако, как поступить, если в цикле больше двух заместителей? В этих случаях один из заместителей выбирают в качестве опорного (обозначают буквой *r* — reference), а пространственную конфигурацию остальных заместителей по отношению к опорному обозначают буквами *c* (*цис*) и *t* (*транс*); например, структура (6) получает название 2*t*-бром-4*c*-метил-5*t*-нитро-2*c*-хлорциклогексиламин-1*r*.

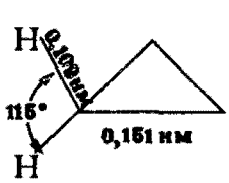


(6)

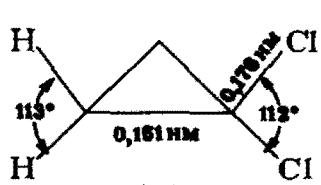
5.2. МАЛЫЕ ЦИКЛЫ

5.2.1. ЦИКЛОПРОПАН

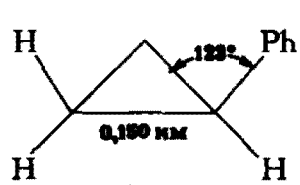
Циклопропан, как мы уже отмечали, единственный плоский карбоцикл. Геометрические параметры самого циклопропана (7) и его производных, например (8) и (9), точно определены с помощью рентгено- и электронографических методов. Наиболее примечательно здесь некоторое сокращение расстояния между углеродными атомами (0,151 нм вместо 0,154 нм в алифатической цепи), а также увеличенный валентный угол между экзоциклическими связями. Это одно из проявлений особого характера связей в циклопропановом кольце («банановые связи»).



(7)



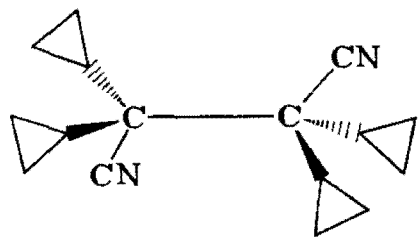
(8)



(9)

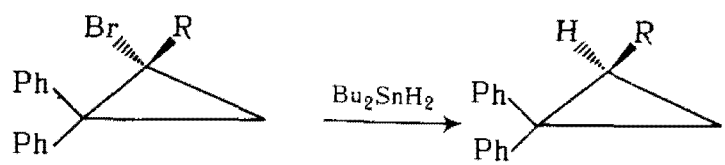
Энергия напряжения циклопропана равна 115 кДж/моль, его алкильных гомологов — около 120 кДж/моль, метиленциклопропена 171 кДж/моль. Диннтрил 1,1,2,2-тетрациклопропилянтарной кислоты

(10) существует предпочтительно в трансоидной конформации по центральной C—C-связи; энергия напряжения этой молекулы составляет 505 кДж/моль [2].



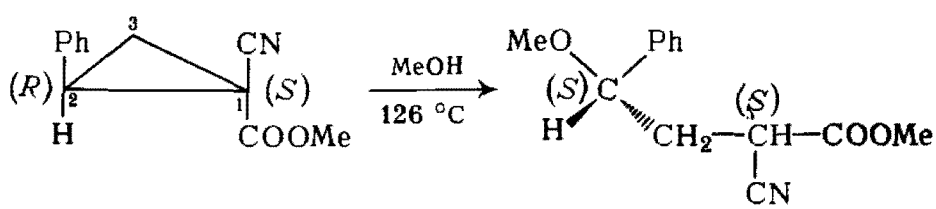
(10)

Во многих реакциях производных циклопропана отмечается бóльшая стереоселективность, чем в превращениях других структур. Так, радикальный процесс замены брома на водород (обычно протекающий с рацемизацией) в случае оптически активных циклопропилбромидов протекает с сохранением конфигурации (схема 2), хотя и сопровождается значительной рацемизацией. Из оптически активных алкилгалогенидов, содержащих галоген у асимметрического центра, в ходе литий- и магнийорганических синтезов обычно образуются практически полностью рацемизованные продукты. При соответствующих синтезах с использованием металлорганических производных циклопропана наблюдалось, напротив, сохранение конфигурации. Это установлено для соединений как с третичным, так и со вторичным [3] реакционными центрами.

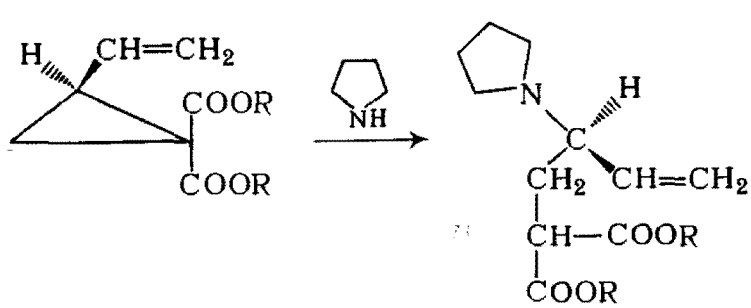


(2)

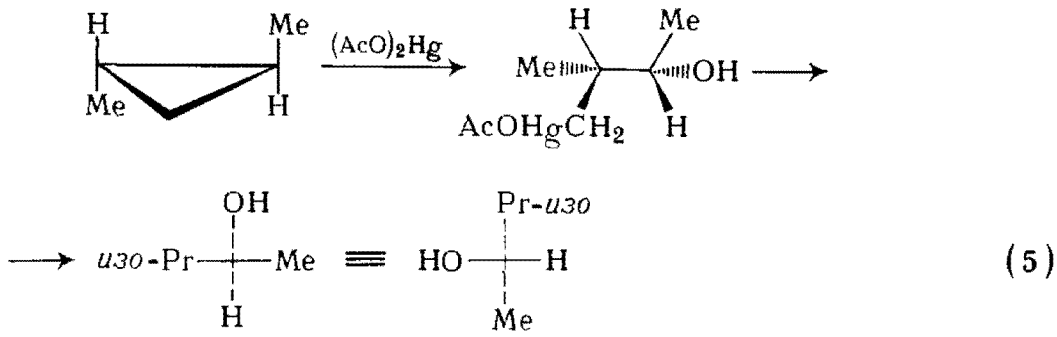
Оптическая активность сохраняется и при многих реакциях раскрытия циклопропанового кольца. Так, при присоединении метанола к метиловому эфиру 2-фенил-1-цианоциклопропанкарбоновой кислоты идет полное обращение конфигурации по C-2 (схема 3). С сохранением оптической активности и обращением конфигурации происходит раскрытие циклопропанового кольца при действии пирролидина на активированные винилциклопропаны (схема 4) и оксимеркурировании *транс*-1,2-диметилциклопропана (схема 5), как показали в начале 70-х годов В. И. Соколов и О. А. Реутов.



(3)

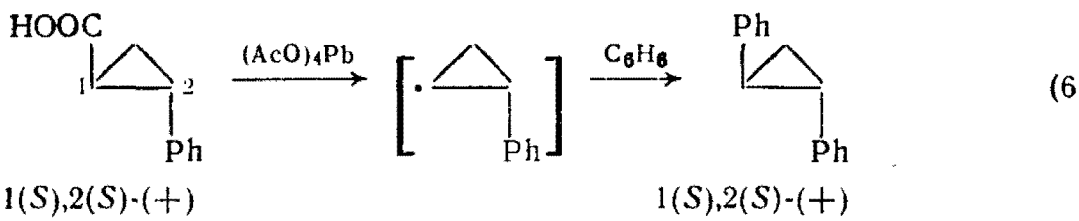


(4)



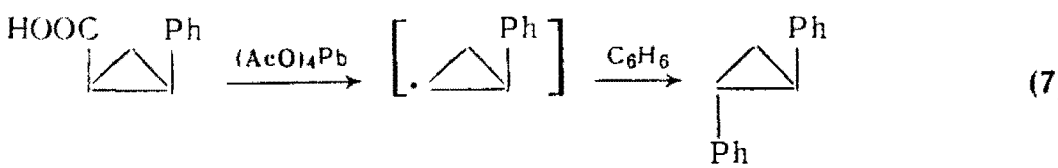
(5)

С высокой стереоспецнфнчностью идет и радикальный процесс замещения карбоксильной группы 2-фенилциклопропанкарбоновой кислоты на фенильную; оптически активные формы *цис-* и *транс*-изомеров исходной кислоты превращаются при этом в оптические антиподы 1,2-дифенилциклопропана (схемы 6 и 7). Эти результаты показывают, что фенилирование промежуточно образующегося радикала идет в *транс*-положение к имеющейся в молекуле фенильной группе.



(6)

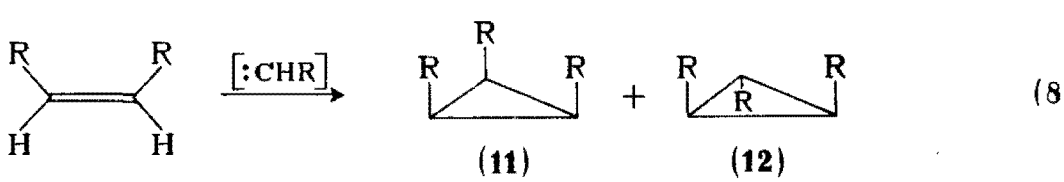
1(*S*),2(*S*)-(+) 1(*S*),2(*S*)-(+)



(7)

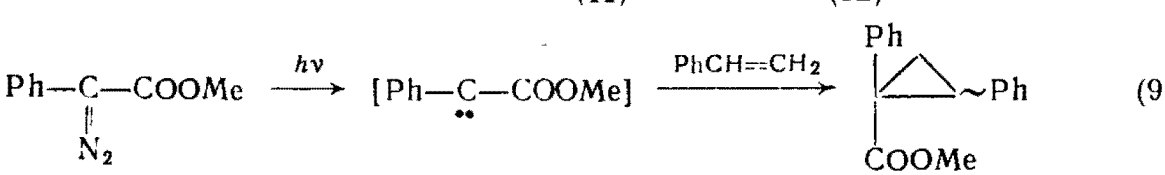
1(*S*),2(*R*)-(+) 1(*R*),2(*R*)-(−)

В синтезе тризамещенных циклопропанов через карбены предпочтительно образуется стерически более затрудненный стереоизомер (**11**) (схема 8). При образовании циклопропанового кольца действием арилкарбена на стирол (схема 9) бо́льшая стереоспецнфичность (с преимущественным образованием *цис*-изомера) наблюдалась при проведении реакции в твердой матрице стирола [4].



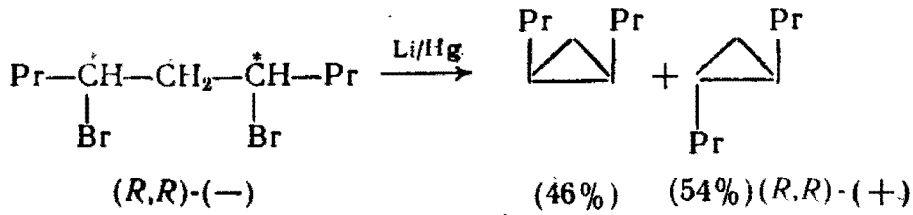
(8)

(**11**) (**12**)



(9)

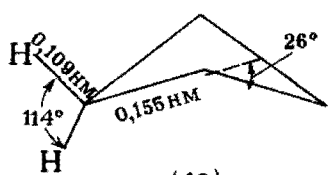
При проведении многих исследований в качестве исходных веществ нужны оптически активные циклопропаны. Помимо обычного расщепления рацемических циклопропанов на оптические антиподы для их получения пригоден другой удобный способ — циклизация оптически активных 1,3-дигалогенидов (схема 10). Оптически активную *транс*-форму можно отделить от неактивной *цис*-формы с помощью препаративной газожидкостной хроматографии.



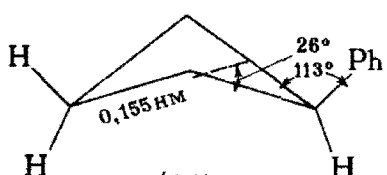
(10)

5.2.2. ЦИКЛОБУТАН

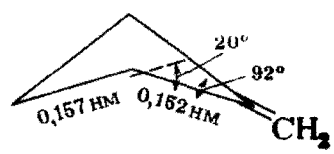
Геометрические параметры циклобутана и некоторых его производных показаны в формулах (13) — (15). «Угол складчатости» составляет $\approx 25°$. Неплоское строение циклобутана установлено с помощью рентгенографического (см., например, [5]) и электронографического методов, диэлкометрии, спектроскопии ЯМР, а также с помощью других методов. Так, из спектров ЯМР ^{19}F 3-фенил-1,1-дифторциклобутана (16) видно, что атомы фтора неэквивалентны, так как они занимают псевдоэкваториальное и псевдоаксиальное положение.



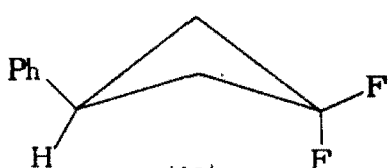
(13)



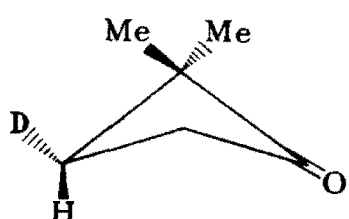
(14)



(15)

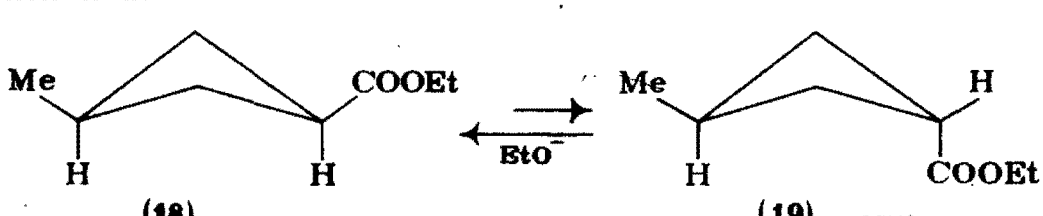


(16)



(17)

Для подтверждения неплоской конфигурации циклобутанового кольца был использован также метод КД [6]. Обнаружение полосы КД у соединения (17) свидетельствует о его неплоской конформации; в плоском циклобутановом кольце асимметрический центр лежал бы в октантной плоскости карбонильного хромофора и не должен был бы давать полосу в спектре КД. Заключение о неплоской конформации циклобутанового кольца было сделано и при исследовании термодинамического равновесия *цис-транс*-стереоизомерных эфиров 3-метилциклобутанкарбоновых кислот в присутствии щелочного катализатора. При плоском строении циклобутанового кольца более устойчивым должен был бы быть *транс*-изомер (19), в котором меньше взаимодействие между заместителями. В действительности же более устойчивым, преобладающим в термодинамическом равновесии, оказался *цис*-изомер (18). Это было объяснено тем, что при неплоской конформации кольца в *цис*-форме оба заместителя могут занять псевдоэкваториальное положение, в то время как в *транс*-форме один из них обязательно будет псевдоаксиален.

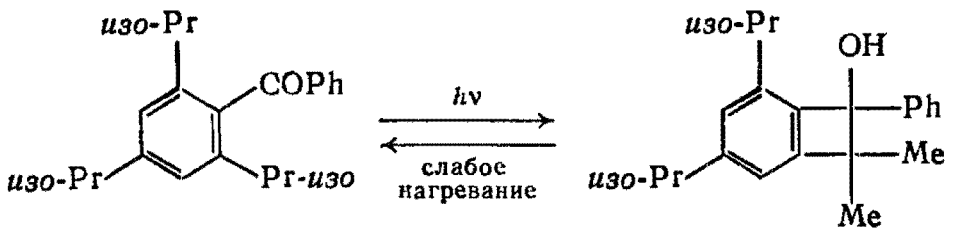


(18) *цис* (19) *транс*

Подчеркнем, что равновесие (18) $\rightleftharpoons$ (19) — равновесие двух стереоизомерных форм, устанавливающееся под влиянием щелочного катализатора, а не конформационное равновесие!

Движущей силой, обеспечивающей переход незамещенного циклобутана в неплоскую конформацию, является стремление уменьшить напряжение заслонения.

В заключение приведем интересную фотохимическую реакцию образования четырехчленного цикла (схема 11). Запасаемая таким образом энергия напряжения выделяется при обратной реакции [7]. Превращения такого рода привлекают внимание в связи с актуальной проблемой «консервирования» солнечной энергии.



(11)

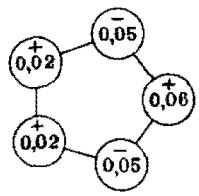
5.3. ОБЫЧНЫЕ ЦИКЛЫ

5.3.1. ЦИКЛОПЕНТАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

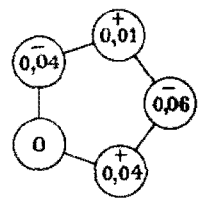
В плоской модели циклопентана угол отклонения валентных связей от их нормального тетраэдрического направления составляет менее 1°, поэтому байеровское напряжение здесь практически отсутствует. Однако заслонение связей С—Н должно было бы вызвать в плоской конформации циклопентана дополнительное напряжение, равное около 63 кДж/моль. В действительности же за счет перехода в неплоскую конформацию энергия напряжения снижается до 27 кДж/моль.

Связи С—С в циклопентане (0,155 нм) несколько длиннее, чем в алканах (0,153 нм), что объясняется отталкиванием трансанулярного типа, поскольку расстояние между несвязанными атомами углерода в циклопентане (0,244 нм) меньше, чем в *н*-алканах (0,255 нм). Как видно из приводившихся данных, аналогичное увеличение длины связи С—С характерно также и для циклобутана в котором расстояние между несвязанными атомами углерода составляет лишь 0,204 нм.

Для циклопентана принимают возможность существования двух неплоских конформаций — «конверта» (**20**) и «полукресла» (**21**). [В проекциях (**20а**) и (**21а**) цифры в кружках означают расстояния (в нм), на которые соответствующие углеродные атомы выходят из плоскости чертежа (средней плоскости кольца); формулы (**20б**) и (**21б**) изображают перспективные проекции молекулы циклопентана на эту плоскость. Условно эти конформации изображают формулами (**20в**) и (**21в**).] В этих неплоских конформациях атомы углерода занимают неодинаковое пространственное положение; поэтому следовало бы ожидать существования изомеров (или хотя бы коиформеров), различающихся тем, что в одном из них заместитель стоит, например, в вершине «конверта», в другом — у его основания. В действительности таких изомеров (или конформеров) не существует. Отдельные углеродные атомы циклопентана не занимают жестко закрепленного положения относительно средней плоскости, т. е. кольцо как бы находится в постоянном волнообразном движении — *псевдовращении*. Барьер псевдовращения составляет около 17 кДж/моль.

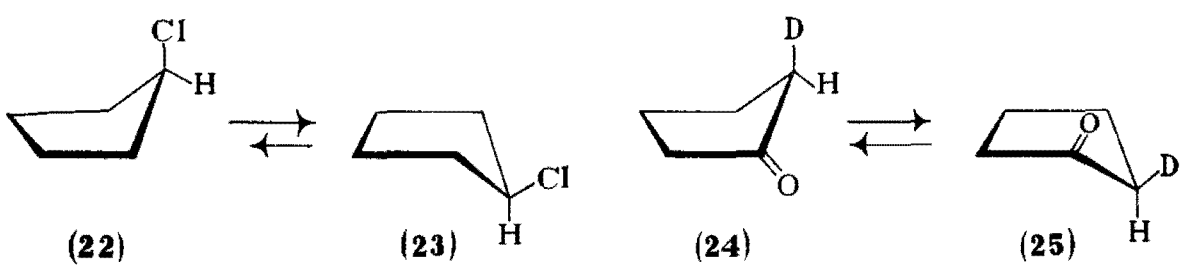


(20а) (20б) (20в)



(21а) (21б) (21в)

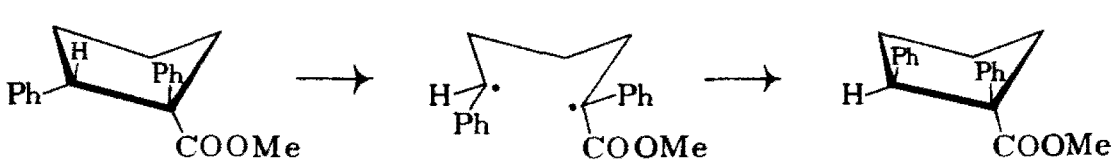
Однако у замещенных циклопентанов преимущественной оказывается та форма кольца, в которой заместитель занимает псевдоэкваториальное положение. Например, в жидком хлорциклопентане находятся в равновесии два конформера — (**22**) и (**23**). При понижении температуры псевдовращение тормозится; при 77 К молекула хлорциклопентана «замораживается» в энергетически более выгодной конформации (**23**).



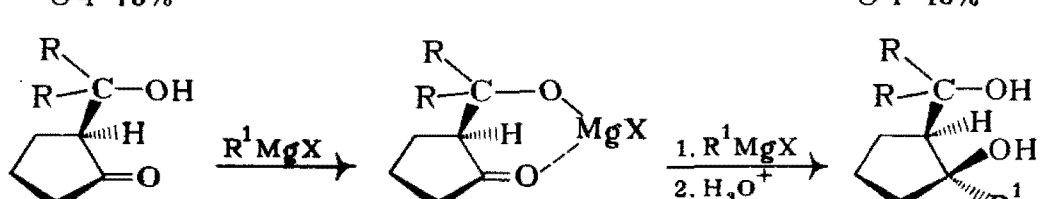
(**22**) (**23**) (**24**) (**25**)

Методом КД было изучено конформационное равновесие 2-дейтероциклопентанона [8]. В этом соединении (—)-полоса КД при 310 нм отнесена к псевдоэкваториальному положению дейтерия [конформер (**25**)], (+)-полоса КД при 275 нм — к конформеру (**24**) с псевдоаксиальным положением дейтерия. При понижении температуры возрастает предпочтительность псевдоэкваториальной конформации (**25**) и, соответственно, увеличивается отрицательная полоса КД.

Как и в ряду циклопропана, при реакциях производных циклопентана отмечается бóльшая способность к сохранению конфигурации у асимметрических атомов, чем в алифатическом ряду [9]. Так, например, сохраняется оптическая активность в радикальном процессе *транс-цис*-изомеризации метилового эфира 1,2-дифенилциклопентанкарбоновой кислоты (схема 12).



ОЧ 73% ОЧ 40% (12)

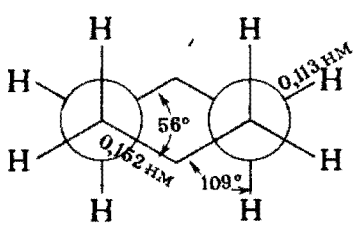


(13)

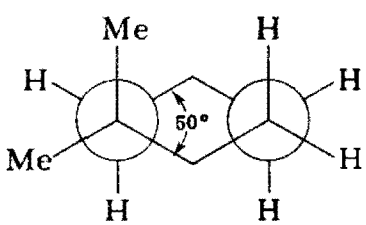
В реакциях 2- и 3-алкилциклопентанонов с магнийорганическими соединениями не наблюдалось большой стереоспецифичности, однако если заместитель содержит гидроксильную группу, то реакция становится полностью стереоспецифичной (схема 13). Это объясняется тем, что вследствие замещения водорода ОН-группы на остаток MgX и образования хелата подход радикала осуществляется исключительно со стороны, противоположной заместителю.

5.3.2. ЦИКЛОГЕКСАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Форма кольца. Как уже упоминалось, давние представления о плоском циклогексане сменились сначала представлением о равновесии форм кресла и ванны, в конце же 40-х годов нашего столетия норвежский исследователь Хассел в результате электронографических исследований установил, что форма кресла предпочтительнее. По современным электронографическим данным, циклогексан и 1,1-диметилциклогексан имеют геометрические параметры, показанные в формулах (**26**) и (**27**). Введение *гем*-диметильной группировки делает кольцо циклогексана более плоским. В формулах (**26**) и (**27**) циклогексановое кольцо изображено в виде сдвоенной проекции Ньюмена, наглядно выявляющей пространственные взаимоотношения.



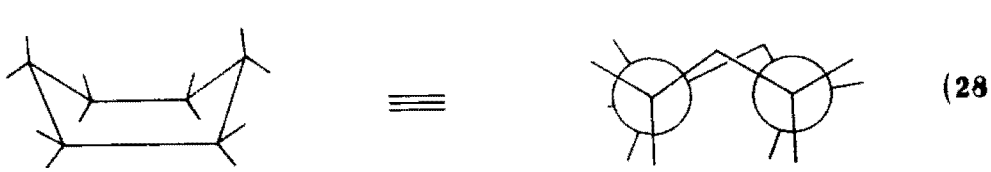
(**26**)



(**27**)

Предпочтительность формы кресла можно вывести из общих конформационных соображений. В этой форме все конформации относятся к нечетному типу, напоминая скошенную конформацию бутана; это хорошо видно в формулах (**26**) и (**27**).

Таким образом, общую конформационную энергию в циклогексановом кресле можно приравнять к энергии шестикратно повторенного взаимодействия в скошенной конформации бутана. В форме ванны (**28**) пространственное расположение двух пар атомов в «основании» отвечает четной конформации с характеризующим эту конформацию повышением потенциальной энергии. Есть и еще одна причина невыгодности формы ванны: отталкивание пары водородных атомов, находящихся в вершинах ванны. Расстояние между их центрами при нормальных тетраэдрических углах должно было бы составлять всего 0,180 нм, в то время как сумма ван-дер-ваальсовых радиусов атомов водорода равна 0,240 нм. Это так называемое «бугшпритное взаимодействие» также вносит свой вклад в повышение энергии формы ванны.



(**28**)

Рассматривая конформацию циклогексанового кольца, следует также иметь в виду, что форма ванны обладает некоторой гибкостью,

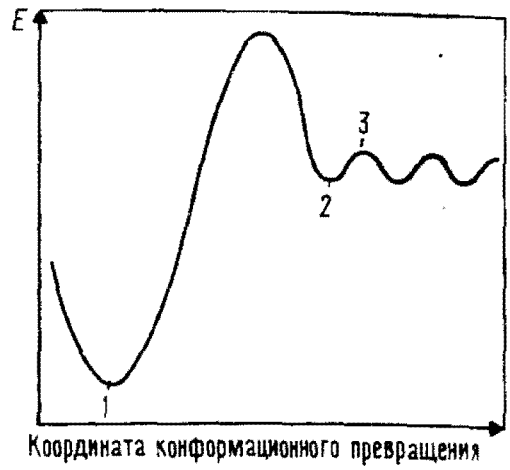
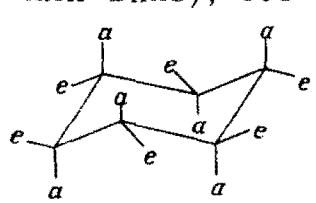


РИС. 5.1.
Энергии конформационных превращений циклогексана:
1 — форма кресла; 2 — форма искаженной ванны; 3 — форма ванны

подвижностью. Это дает ей возможность приять форму искаженной ванны («*твист*-форма»), которая энергетически несколько выгоднее, так как в ней нет полностью заслоненных конформаций. Соотношения между энергиями различных конформаций циклогексана иллюстрирует рис. 5.1. Потенциальный барьер, разделяющий конформации кресла и ванны, равен ≈ 45 кДж/моль; разность энергий форм кресла и искаженной ванны составляет 25 кДж/моль; это означает, что на тысячу молекул, находящихся в форме кресла, приходится одна в форме ванны.

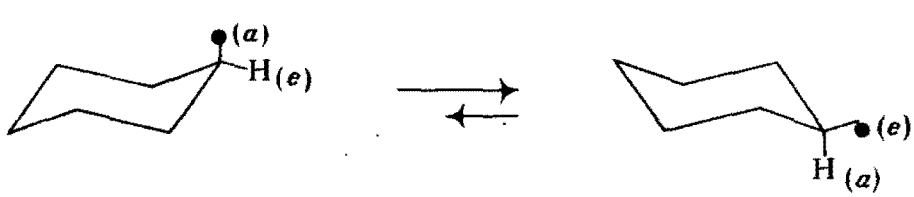
Приведенные энергетические характеристики относятся к незамещенному циклогексану. Присутствие заместителей может изменять энергетические соотношения между конформациями; в отдельных случаях форма ванны может быть предпочтительной.

Моиозамещенные циклогексаиы. Обратим внимание на характер связей, не участвующих в образовании кольца. Легко увидеть, что эти связи разделяются на два типа [см. формулу (**29**)]. Одни из них направлены вверх или вниз от кольца, такие связи называют аксиальными (*a*); другие лежат более или менее в плоскости кольца (отклоняясь лишь немного вверх или вниз), это экваториальные связи (*e*).



(**29**)

Пространственное окружение заместителей, связаниых экваториальной или аксиальной связью, существенно различно; аксиально связанный находится над кольцом или под кольцом; экваториально связанный — на периферии, в бóльшем удалении от атомов, составляющих кольцо. Возникает вопрос: если есть заместители, связанные двумя типами связей и существенно отличающиеся друг от друга по характеру пространственного взаимодействия со своим окружением, следовательно, у монозамещенных циклогексанов должны существовать два изомера? Здесь снова появляется проблема, аналогичная той, которая когда-то существовала для самого циклогексана. Оказывается, что никаких изомеров подобного рода нет, а заместитель в монозамещенных циклогексанах, как правило, находится в экваториальном положении. Это происходит в результате *инверсии* (иногда говорят, конверсии) циклогексанового кресла; при этом циклогексановое кольцо изменяет свою конформацию, и аксиальный заместитель становится экваториальным (схема 14).



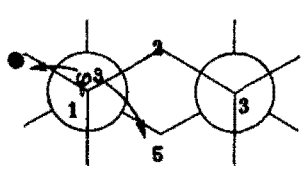
(**14**)

Полезно условиться о единообразном изображении процесса инверсии: углеродный атом циклогексанового кресла, который ранее был «опущен», поднимают, а «поднятый» — опускают, при этом меняется аксиально-экваториальная ориентация (см. схему 14).

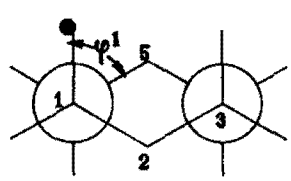
В процессе инверсии, как и в рассматриваемых ниже инверсионных превращениях дизамещенных циклогексанов, не происходят «перегруппировки», т. е. химические связи не разрываются и не образуются вновь, а меняется лишь конформация. Метод ЯМР позволяет количественно изучать такие процессы. Так, при понижении температуры до —110 °С в спектре ЯМР ^{13}C метилциклогексана удается наблюдать раздельные сигналы экваториально- и аксиально-ориентированных метильных групп и вычислить константу равновесия (≈ 100). Тем же методом определены [10] скорость инверсии и энергетические характеристики этого процесса; в газовой фазе скорость инверсии в 2—3 раза меньше, чем в растворе сероуглерода, а $\Delta G^{\neq}_{298}$ составляет соответственно 43,6 и 42,3 кДж/моль.

Правило о предпочтительности экваториального положения в общем соблюдается, однако имеются и исключения. Очень много зависит от агрегатного состояния и растворителя.

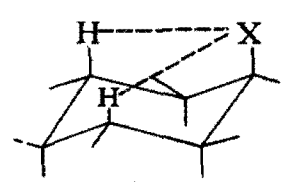
Что же делает аксиальную ориентацию заместителей менее выгодной? Для наглядного сравнения двух возможных конформаций монозамещенного циклогексана полезно изобразить их в виде сдвоенных проекций Ньюмена (**30**) и (**31**). На такой проекции видно, что при экваториальной ориентации заместитель (обозначен кружком) занимает трансоидное (φ^3) положение относительно связи С-6—С-5, при аксиальной ориентации — находится в скошенном положении (φ^1) к этой связи. Это напоминает трансоидную и скошенную конформации бутана, у которого, как мы знаем, скошенная конформация примерно на 3 кДж/моль менее выгодна по сравнению с трансоидной. Энергия аксиальной формы возрастает также из-за 1,3-диаксиальных взаимодействий [см. формулу (**32**)].



(**30**)



(**31**)



(**32**)

В формуле (**32**) заместитель X достаточно сближен с аксиальными H-атомами в положениях 3 и 5, что приводит к неблагоприятным пространственным взаимодействиям, возрастающим по мере роста объема заместителя. На рис. 5.2 это показано на примере галогенциклогексанов, у которых аксиально-ориентированный атом галогена с возрастанием его объема все больше перекрывался бы с находящимся в положении 3 аксиальным атомом водорода.

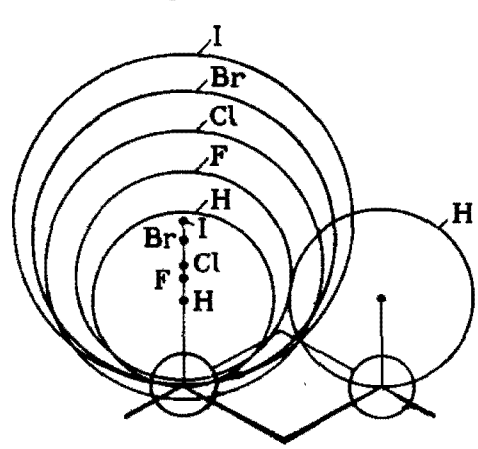


РИС. 5.2.
1,3-Взаимодействия в галогенциклогексанах при аксиальной ориентации галогена

Конформационные энергии. Разность энергий молекулы с аксиальным и с экваториальным расположением заместителя называют конформационной энергией (как и в случае ациклических соединений). Чем больше конформационная энергия, тем меньше склонность соответствующего заместителя занимать аксиальное положение. Численные значения конформационных свободных энергий различных заместителей в циклогексанах приведены в табл. 5.2. Эти значения отличаются от значений конформационных энергий соответствующих заместителей в алифатическом ряду. Из приведенных в табл. 5.2 данных видно, что конформационная энергия зависит не просто от размера заместителя. Решающее значение имеет эффективный объем заместителя — объем его вблизи точки присоединения к циклогексановому кольцу. Из сопоставления конформационных энергий гидроксильной группы и ее функциональных производных видно, что, несмотря на существенные различия в общем объеме заместителей, конформационная энергия остается практически постоянной. Это происходит потому, что «ключевой» атом, т. е. непосредственно связанный с циклогексановым кольцом, во всех этих случаях одинаков: это атом кислорода. Близкие конформационные энергии групп SH и SPh также указывают на решающее значение эффективного объема; с ростом же эффективного объема содержащих серу заместителей (SH, SOPh, SO_2Ph) возрастает и их конформационная энергия.

ТАБЛИЦА 5.2. Конформационные свободные энергии ($\Delta G°$) заместителей в замещенных циклогексанах

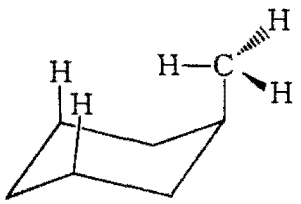
Заместитель	$\Delta G°$, кДж/моль	Заместитель	$\Delta G°$, кДж/моль
Me	7,1	COOEt	5,3[б]
CF_3	8,8	COO^-	8,0
Et	7,3	COCl	5,2
Pr-*изо*	9,0	N=C=O	1,9
Bu-*трет*	23,1	NO_2	4,6
Ph	12,1	NH_2	6,0[а]
$CH=CH_2$	7,0		6,7[б]
C≡CH	0,7	NHCOPh	6,4
C≡N	2,1	$^+NH_3$	8,0
F	0,6	NMe_2	8,8
Cl(Br, I)	1,7	$^+NMe_3$	10,1
OH	2,2[а]	SH	3,8
	3,7[б]	SMe	2,9
OAc	2,5	SPh	3,4
OTs	2,1	SOPh	8,0
OMe	2,5	SO_2Ph	10,5
OEt	3,8	HgBr	0
CHO	3,5	$SiMe_3$	10,4
COOH	5,7	$SiCl_3$	2,9

[а] В апротоином растворителе; [б] в протоном растворителе.

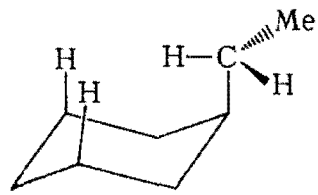
Эффективный объем заместителя — не единственный фактор, определяющий его конформационную энергию. Большое значение имеет и электрический заряд. Как показывает сопоставление конформационных энергий карбоксильной группы и карбоксилат-аниона, отрицательный заряд сильно увеличивает конформационную энергию. Это можно объяснить усилением отталкивания между анионной группой и электронными облаками соседних атомов. По-видимому, по этой же причине конформационная энергия CF_3-группы с ее повышенной электронной плотностью больше конформационной энергии CH_3-группы (по объему же обе группы практически равны).

При рассмотрении конформационных энергий алкильных заместителей обращает на себя внимание резкий скачок конформационной энергии при переходе от изопропильного к *трет*-бутильному радикалу. Повышенная энергия аксиальных форм является главным образом результатом невалентных взаимодействий заместителя с аксиально-ориентиро-

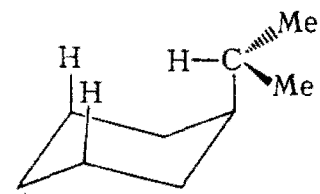
ванными атомами водорода в положениях 3 и 5 [см. формулу (32)]. Изопропильный радикал в результате вращения вокруг связи, соединяющей его с циклогексановым кольцом, может принять конформацию [формула (35)], в которой «внутрь» кольца направлен Н-атом. В этой конформации 1,3-взаимодействие изопропильного заместителя мало отличается от соответствующего взаимодействия Me- или Et-групп [формулы (33) и (34)], мало отличаются и их конформационные энергии. Аксиальную *трет*-бутильную группу [формула (36)] нельзя повернуть так, чтобы исключить невалентные взаимодействия одной из ее Me-групп с аксиальными Н-атомами в положениях 3 и 5, отсюда и повышенная конформационная энергия этой группы.



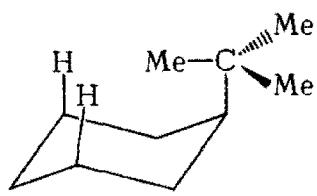
(33)



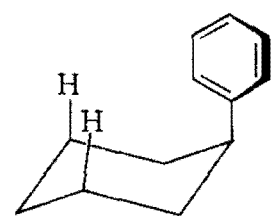
(34)



(35)



(36)



(37)

Большая конформационная энергия *трет*-бутильной группы обеспечивает фиксирование конформаций, в которых эта группа экваториальна; она как бы служит «конформационным якорем». Если в кольце имеется второй заместитель, то и он закрепляется в определенной конформации, экваториальной или аксиальной, в зависимости от его расположения и конфигурации. Конформационный якорь довольно часто используется в конформационных исследованиях, однако следует учитывать, что введение *трет*-бутильной группы искажает конформацию циклогексанового кресла, делает его более плоским [11]. Сравнительно небольшая конформационная энергия фенильной группы объясняется, по-видимому, ее поворотом по соединяющей кольца связи таким образом, что фенильная группа располагается «боком» к аксиальным атомам водорода в положениях 3 и 5 и достаточно удалена от них [формула (37)].

Отсутствие конформационной энергии для столь объемистой группы, как HgBr, объясняют большой длиной связи углерод—ртуть и легкой поляризуемостью атома ртути. Определенную роль играет, вероятно, и обращенная полярность этой связи с положительным зарядом на атоме ртути, в то время как в большинстве других случаев ключевой атом несет отрицательный заряд. В группах CHO и COOR ключевые атомы также несут положительный заряд, и для них конформационная энергия меньше, чем в меньшей по объему метильной группе. Однако большие конформационные энергии аммониевых групп в какой-то мере подрывают доверие к такому объяснению.

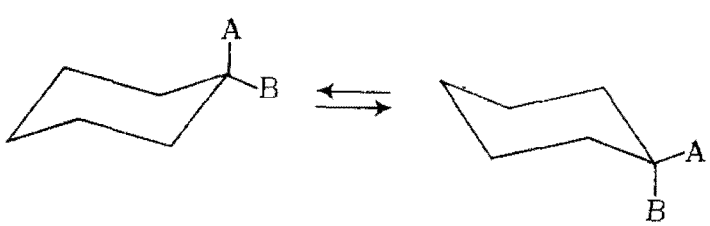
Для многих функциональных групп конформационная энергия зависит от растворителя. Так, в протонных растворителях конформационные энергии групп OH и HN_2 выше, чем в апротонных растворителях, вероятно, в результате образования в первом случае водородных связей,

ТАБЛИЦА 5.3. Сопоставление вычисленных и экспериментально найденных разностей конформационных энергий заместителей для *гем*-дизамещенных циклогексанов

Заместители		Разность конформационной энергии заместителей А и В, кДж/моль	
А	В	расчетная	найденная из положения равновесия
Me	Cl	5,4	4,6
Me	CHO	3,6	0,6
Ph	NMe_2	3,3	2,1
Ph	$^{+}NHMe_2$	2,9	0,8
OH	C≡CH	1,5	2,5

что увеличивает эффективный объем заместителя. Еще одним примером может служить этоксикарбонильная группа, для которой конформационная энергия в изооктане равна 4,36—4,48 кДж/моль, а в уксусной кислоте составляет 5,3 кДж/моль. Эти различия также объясняют образованием водородных связей, а кроме того, ростом внутреннего давления растворителей по мере возрастания их полярности. Такой рост благоприятствует созданию «более компактной», т. е. аксиальной, конформации.

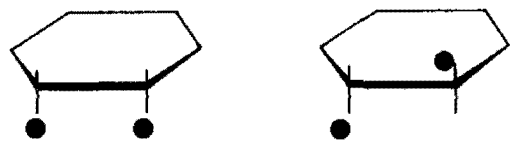
Ди- и полизамещенные циклогексаны. Изучение конформаций *гем*-дизамещенных циклогексанов представляет интерес для проверки аддитивности конформационных энергий; изучая положение конформационного равновесия, можно определить конформационную энергию таких соединений и проверить, совпадает ли она с рассчитанной на основании конформационных энергий соответствующих заместителей. Так, для ряда 1,1-дизамещенных циклогексанов были получены данные о конформационном равновесии, выражаемом схемой (15) (табл. 5.3).



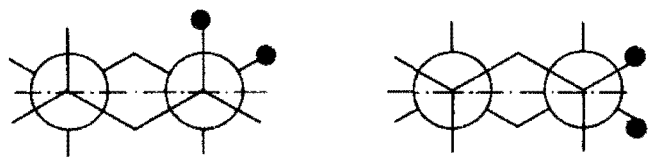
(15)

Совпадение найденных и рассчитанных значений нельзя назвать хорошим. При изучении 1-метил-1-фенилциклогексана также не наблюдалось хорошего совпадения [12], однако для 1,4-дизамещенных результат оказался хорошим.

Дизамещенные циклогексаны с заместителями у разных атомов цикла могут существовать в виде σ-диастереомеров, которые иногда называют *цис-транс*-изомерами [формулы (**38**) и (**38а**)], хотя взаимная ориентация заместителей здесь совсем иная, чем у «настоящих» *цис-транс*-изомеров. Изобразим стереоизомеры 1,2-дизамещенного циклогексана с учетом их конформации в виде сдвоенных проекций Ньюмена [формулы (**39**) и (**40**)]. В *транс*-изомере оба заместителя экваториальны (*ее*-изомер), в *цис*-изомере один заместитель экваториален, другой — аксиален (*еа*-изомер). Если представить себе, что кольцо циклогексана становится плоским, ориентация заместителей будет отвечать «настоящим» *цис-транс*-изомерам.



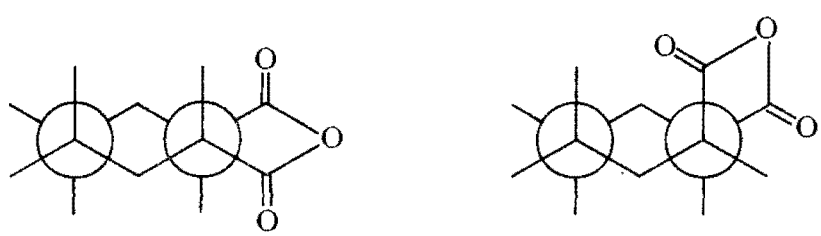
(38) *цис* (38а) *транс*



(39) *цис* (*еа*) (40) *транс* (*ее*)

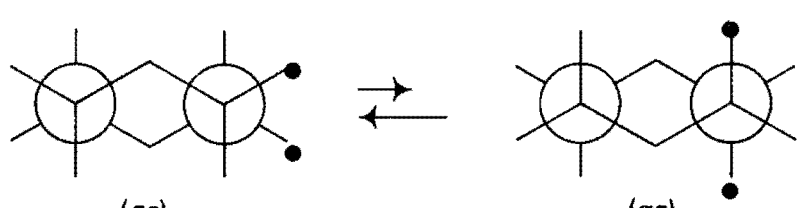
Названия «*транс*» и «*цис*» можно связать с тем, что в *ее*-изомере заместители лежат по разные стороны от линии, проведенной посредине проекции Ньюмена, в *еа*-изомере — по одну сторону.

Двугранный угол между связями, ведущими к заместителям у обоих стереоизомеров, одинаков: он равен 60°. Это приводит, например, к тому, что обе стереоизомерные циклогександикарбоновые-1,2 (*ее* и *еа*) кислоты способны образовывать циклические ангидриды (**41**) и (**42**).



(41) (*ее*) (42) (*еа*)

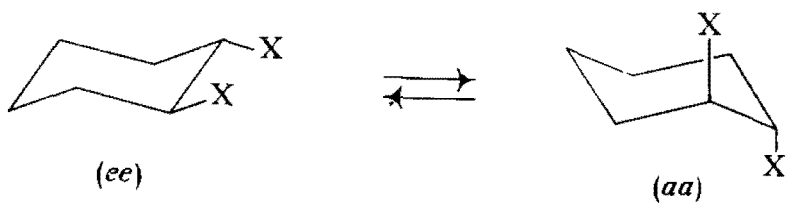
Необходимо еще раз подчеркнуть, что *ее*- и *еа*-формы — это настоящие, устойчивые, способные раздельно существовать стереоизомеры — σ-диастереомеры, каждый из которых имеет свои характерные свойства. Различаются они, в частности, и по запасу энергии; естественно, что термодинамически устойчивее *ее*-форма. Этот диастереомер в результате инверсии мог бы перейти в другую конформацию, однако это был бы не новый стереоизомер, а лишь иная (*аа*, как правило, невыгодная) инверсионная форма *ее*-изомера (схема 16).



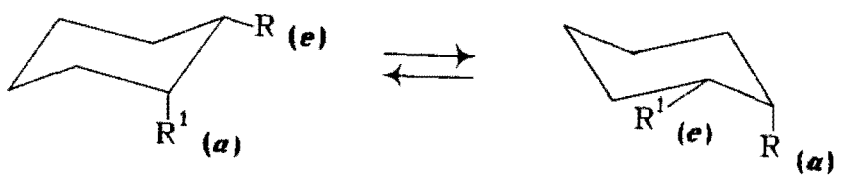
(*ее*) (*аа*) (16)

Положение подобного конформационного равновесия зависит от природы заместителей. Экспериментально его определяют разными методами. Например, для *транс*-1,2-диметилциклогексана была использована [13] спектроскопия ЯМР ^{13}C. Константа равновесия оказалась равной 341 ± 10 (т. е. на 1000 молекул в *ее*-конформации приходятся три молекулы в диаксиальной конформации), разница свободных энергий конформеров 10,8 кДж/моль (несколько ниже, чем должно было бы быть, исходя из конформационной энергии двух Ме-групп, равной 2·7,1 кДж/моль), а барьер инверсии кольца $\Delta G^{\neq}_{ee \longrightarrow aa}$ составляет 48,4 кДж/моль.

Предпочтительность диэкваториальной конформации является правилом, однако не непреложным законом. Положение конформационного равновесия может, в частности, зависеть от природы растворителя, от агрегатного состояния вещества и температуры. Примером могут послужить исследованные Ю. А. Пентиным [14] *транс*-1,2-дигалогенциклогексаны (схема 17). Хлор- и бромпроизводные ведут себя в конформационном отношении совершенно различно. При «вымораживании» наиболее устойчивой конформацией *транс*-1,2-дихлорциклогексана оказывается диэкваториальная, в газовой фазе преобладает диаксиальная конформация. У *транс*-1,2-дибромциклогексана как при низких температурах, так и в газовой фазе преобладает диаксиальная конформация. У 1,2-дизамещенных циклогексанов с разными заместителями можно и для *ea*-изомера предвидеть существование двух конформеров (схема 18).

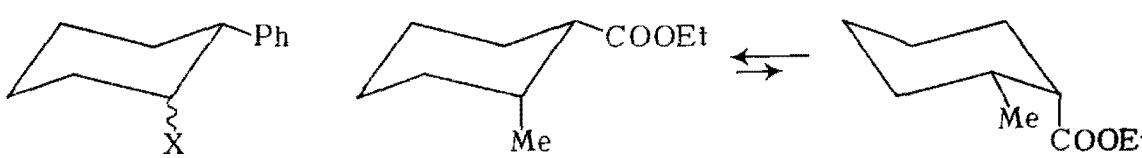


(17)



(18)

В общем случае в аксиальное положение оттесняется заместитель с меньшей конформационной энергией. Так, например, с помощью ПМР- и ИК-спектроскопии, а также метода кругового дихроизма подробно изучены фенилциклогексаны (**43**) с различными заместителями в положении 2. Эти вещества существуют исключительно в конформации с экваториальной фенильной группой, которая, подобно *трет*-бутильной группе, также способна фиксировать конформацию. Конформация с экваториальной фенильной группой подтверждена для фенилциклогексана и расчетным путем.



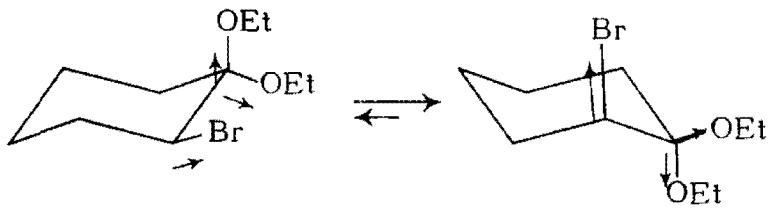
(19)

(**43**) X= OH, NH_2, CH_2OH, COOH, CCl_3

Однако известны и исключения из общих конформационных правил. Так, например, показано [15], что у этилового эфира 2-метилциклогексанкарбоновой кислоты предпочтителен конформер с аксиальной метильной группой (схема 19), несмотря на бóльшую конформационную энергию метильной группы (7,1 кДж/моль) по сравнению с этоксикарбонильной группой (5,3 кДж/моль).

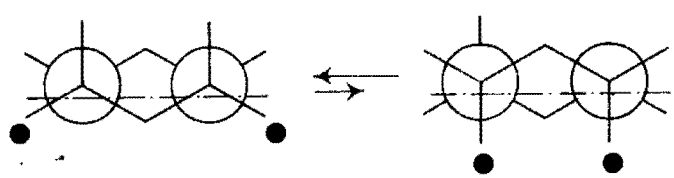
Из-за диполь-дипольного отталкивания дестабилизируется экваториальная конформация брома в диэтилацетале 2-бромциклогексанона (схема 20; стрелками показаны направления дипольных моментов связей). При экваториальной ориентации брома отрицательный полюс диполя связи C—Br сближен с отрицательным концом диполя связи

C—O, поэтому такая конформация менее выгодна [16]. Аналогичные явления отмечены и у 2-замещенных циклогексанонов (см. разд. 5.5).



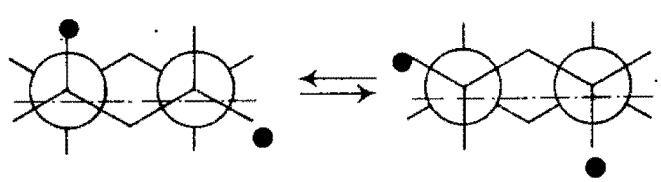
(20)

В случае 1,3-дизамещенных циклогексанов также существуют два диастереомера (схемы 21, 22). Для каждого из диастереомеров изображены обе инверсионные формы. Одна из этих форм также имеет *ее*-конформацию; при инверсии она переходит в *аа*-конформацию, как правило, невыгодную. Как и для 1,2-дизамещенных, *еа*-изомер и в этом случае при одинаковых заместителях переходит «сам в себя», при разных — существуют два различных конформера. Все так — и вместе с тем не так; в отличие от 1,2-дизамещенных здесь *ее*-форма (термодинамически более выгодная) должна быть названа *цис*-изомером. Это терминологическое различие на первом этапе развития конформационного анализа служило поводом для недоразумений.



цис (*ее*) *цис* (*аа*)

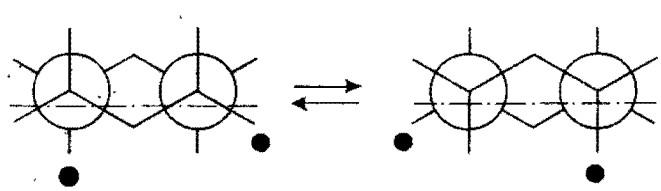
(21)



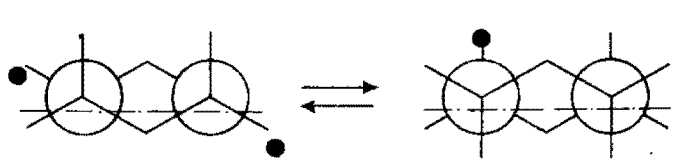
транс (*еа*) *транс* (*еа*)

(22)

В случае диастереомеров 1,4-дизамещенных циклогексанов (схемы 23, 24) термодинамическая устойчивость различных форм, а также соотношения старых и новых названий такие же, как у 1,2-дизамещенных.



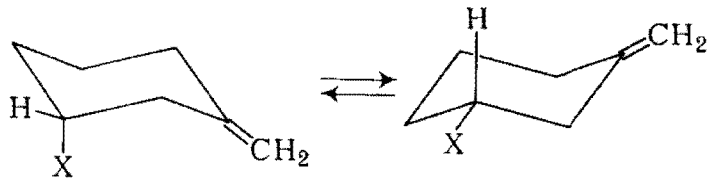
(23)



(24)

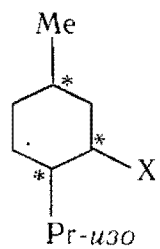
В замещенных метиленциклогексанах (схема 25) отсутствует один из Н-атомов, ответственных за 1,3-диаксиальное взаимодействие; можно ожидать, что это должно способствовать росту доли аксиального конформера. Это действительно так, если X=Me; однако при X=OH, OMe, SMe возрастает доля экваториального конформера, что объясняют осо-

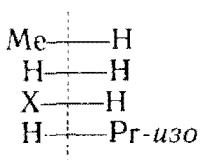
бенностями взаимодействия диполей в разных конформациях [17].

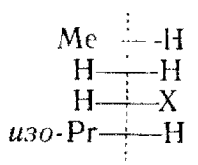


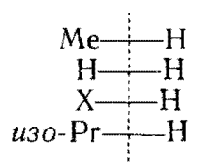
(25)

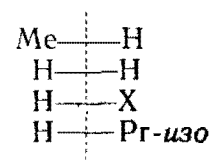
Классические примеры циклогексановых производных с тремя заместителями — ментол (**44**) и ментиламин (**45**). Имея три неодинаковых асимметрических атома, каждое из этих веществ существует в восьми стереоизомерных оптически активных формах, образующих четыре пары рацематов [(**46**) — (**49**) для ментола и (**50**) — (**53**) — для ментиламина; приведены конфигурации одного энантиомера из каждой пары и их удельные вращения (для каждого из приведенных энантиомеров существует оптический антипод, имеющий зеркальную формулу и обратный знак вращения]. Исходя из приведенных конфигураций, можно написать формулы наиболее устойчивых конформаций для каждого из этих энантиомеров [формулы (**54**) — (**57**)].





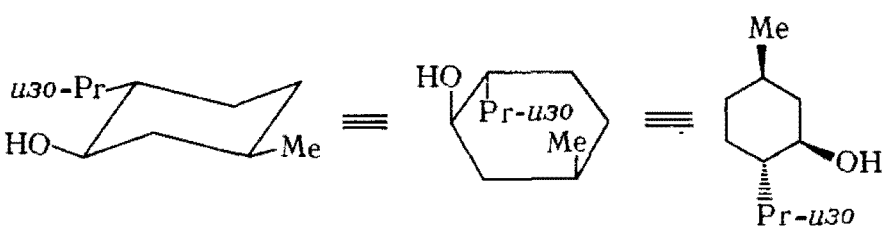




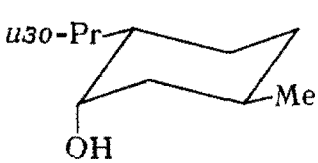


(**44**) X = OH (**46**) −49,6° (**47**) +25,9° (**48**) +2,2° (**49**) +20,7°

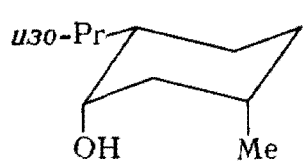
(**45**) X = NH_2 (**50**) −44,6° (**51**) +29,0° (**52**) +2,3° (**53**) +15,1°



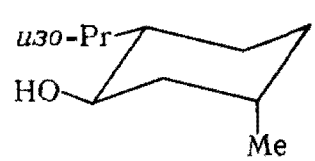
(**54**) (−)-ментол (**54а**) (**54б**)



(**55**) (+)-изоментол



(**56**) (+)-неоизоментол

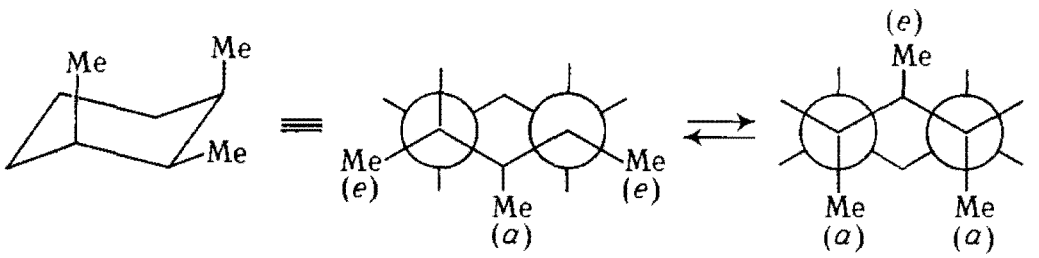


(**57**) (+)-неоментол

Из приведенных формул видно, что наиболее устойчивым должен быть ментол (или ментиламин), у которого все три заместителя экваториальны. Наименее устойчивы должны быть *неоизо*-формы, в которых две группы занимают аксиальные положения. Так оно и наблюдается в действительности. Формулу ментола часто изображают и по-другому, с условной плоской формой шестичленного кольца [формулы (**54а**), (**54б**)].

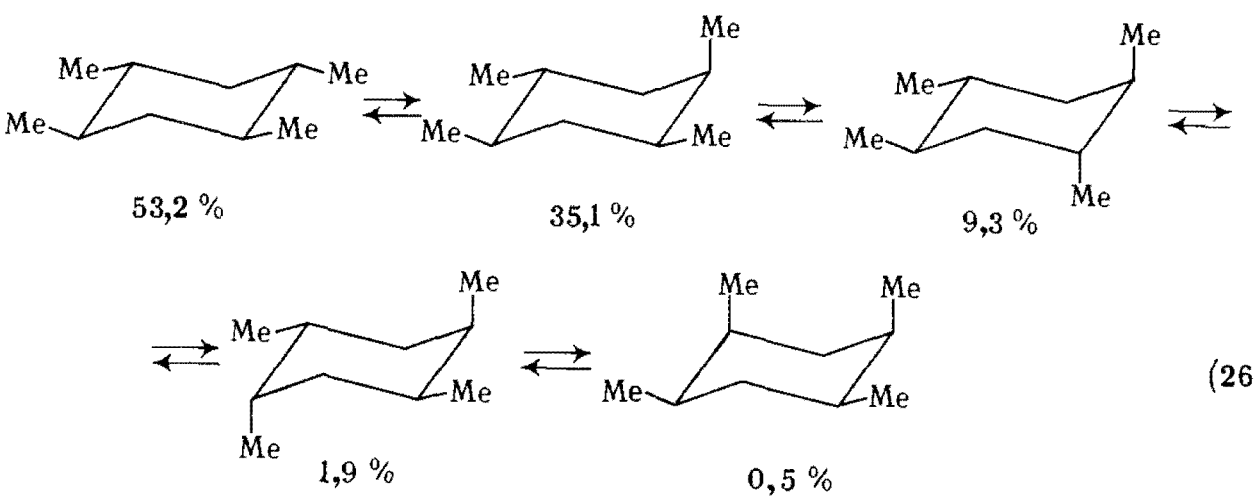
Конформационное равновесие четырех изомерных триметилциклогексанов изучалось методом спектроскопии ЯМР ^{13}C; полученные результаты сравнивались с данными расчета по аддитивной схеме. Так, например, 1*r*,2*c*,3*c*-триметилциклогексан (**58**) может существовать в виде двух конформеров (**58а**) и (**58б**), связанных инверсионным переходом. В обеих конформациях возможны два скошенных взаимодействия ме-

тильных групп, но в форме (**58б**) имеется, кроме того, еще 1,3-диаксиальное взаимодействие метильных групп (его энергия 16 кДж/моль), вследствие чего конформация (**58а**) более выгодна. Это подтверждают спектры ЯМР.



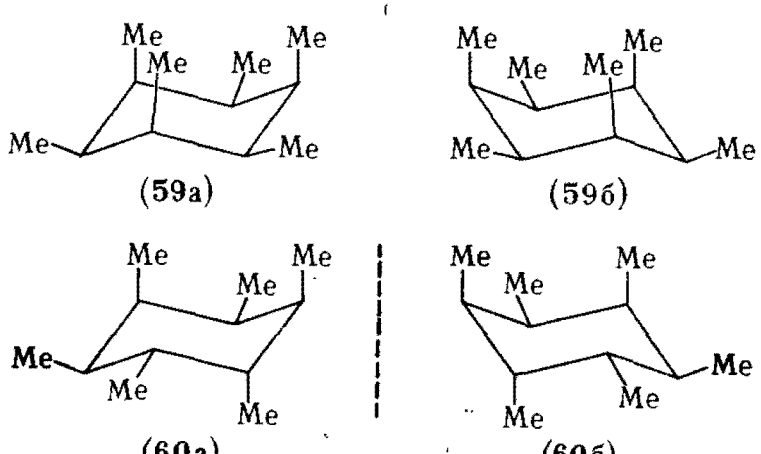
(58) (58а) (58б)

При изучении 1,2,4,5-тетраметилциклогексанов было показано, что при 300 °С в термодинамическом равновесии находятся пять геометрических изомеров (не конформеров!) (схема 26). Наиболее стабилен и поэтому преобладает в термодинамическом равновесии полностью экваториальный изомер. С ростом числа аксиальных заместителей доля соответствующих изомеров в термодинамическом равновесии падает.



(26)

Гексаметилциклогексан полностью *цис*-конфигурации даже при комнатной температуре полностью закреплен в конформации (**59а**), инверсионный переход в конформацию (**59б**) требует преодоления барьера около 70 кДж/моль, хотя обе конформации, по существу, идентичны: лишь аксиальные Me-группы становятся экваториальными, а экваториальные — аксиальными (это можно было бы заметить, введя изотопные метки).



Если таким же высоким барьером инверсии обладает другой изомер гексаметилциклогексана, то можно предвидеть его расщепление на оптические антиподы, поскольку инверсионные формы (**60а**) и (**60б**) в этом случае зеркальны.

Физические свойства алкилциклогексанов закономерно связаны с их строением и конфигурацией. Одну из таких закономерностей мы рассматривали в гл. 3: это правило Ауверса — Скита; есть и другие закономерности. Так, температуры кипения серии структурно-родственных алкилциклогексанов можно рассчитать по уравнению (27).

$$T_x = T_0 + \sum_a \qquad (27)$$

где T_x — рассчитываемая температура кипения; T_0 — температура кипения «опорного» члена ряда; Σ_a — сумма инкрементов, зависящих от природы и числа заместителей.

Так, например, температуры кипения метилированных циклогексанов можно вычислить, прибавляя к температуре кипения циклогексана (81,4 °С) следующие инкременты метильных групп (в °С):

Экваториальная	+19,1	Вицинальные *	
Аксиальная	+23,0	*ее*	+4,2
Геминальные *	−5,7	*еа*	+3,1

* Учитывают дополнительно.

Вычисленные таким образом температуры кипения метилированных циклогексанов хорошо совпадают с определенными экспериментально (табл. 5.4).

Причиной наблюдающихся для некоторых соединений существенных различий расчетных и экспериментальных данных считают нарушения нормальной кресловидной конформации циклогексанового кольца.

Конформационные энергии в полизамещенных циклогексанах могут существенно отличаться от соответствующих энергий для монозамещенных. Так, в табл. 5.5 приведено сравнение конформационных энергий заместителей в монозамещенных циклогексанах и диметилциклогексанах, содержащих геминальные метильные группы в положениях 2,2, 3,3 или 4,4 по отношению к заместителю X.

Рост конформационной энергии в случае замещенных 3,3-диметилциклогексанов связан с дополнительной дестабилизацией аксиальных конформаций за счет *син*-1,3-диаксиального взаимодействия метильной группы и заместителя (схема 28). 2,2-*гем*-Диметильные группы очень

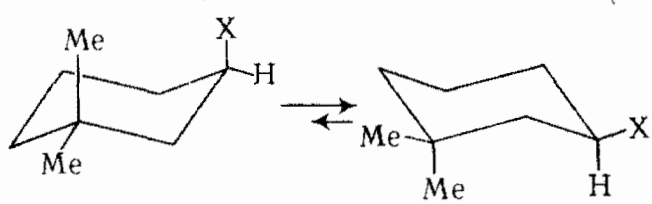
ТАБЛИЦА 5.4. Температуры кипения метилированных циклогексанов

Соединение	Т. кип., °С	
	расчет.	экспер.
Метилциклогексан	100,5	100,9
цис-1,2-Диметилциклогексан (*еа*)	126,6	129,7
транс-1,2-Диметилциклогексан (*ее*)	123,8	123,4
цис-1,3-Диметилциклогексан (*ее*)	119,6	120,1
транс-1,3-Диметилциклогексан (*еа*)	123,5	124,5
1*r*,2*c*,4*t*-Триметилциклогексан	142,9	142,0
1*r*,3*c*,5*c*-Триметилциклогексан	138,7	138,4
1*r*,3*c*,5*t*-Триметилциклогексан	142,5	140,5

ТАБЛИЦА 5.5. Конформационные энергии заместителей в замещенных циклогексанах и их *гем*-диметильных производных

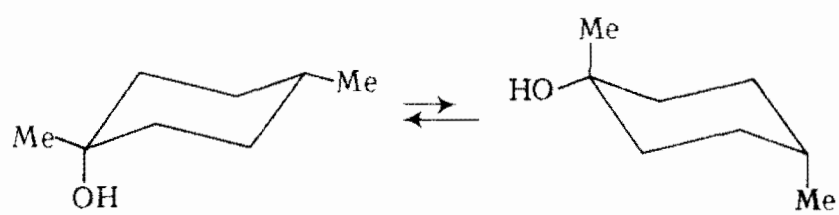
Соединение	Конформационная энергия заместителя X, кДж/моль					
	F	Cl	Br	I	OH	Me
$C_6H_{11}X$	0,6	1,7	1,7	1,7	2,2	7,1
$2,2\text{-}Me_2C_6H_9X$	—	—	—	—	2,3	6,4
$3,3\text{-}Me_2C_6H_9X$	2,7	6,3	6,3	6,3	6,3	—
$4,4\text{-}Me_2C_6H_9X$	0,8	1,8	2,0	1,8	3,8	—

мало влияют на конформационную энергию; она оказывается почти такой же, как для монозамещенных циклогексанов (см. табл. 5.2).

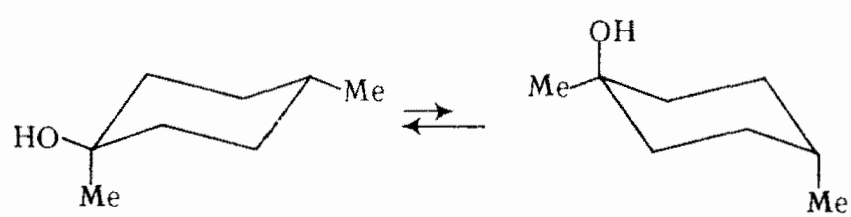


(28)

Для изомерных 1,4-диметилциклогексанолов-1 в равновесной смеси преобладают конформеры (**61а**) и (**62а**). Объяснение здесь очевидное: в первом примере конформер (**61б**) невыгоден, так как обе метильные группы ориентированы аксиально; во втором примере оба конформера (**62а**) и (**62б**) равноценны по ориентации метильных групп, но конформер (**62б**) дестабилизирован аксиальной гидроксильной группой.



(**61а**) 97 % (**61б**) 3 %



(**62а**) 90 % (**62б**) 10 %

2-Аминоциклогексанолы служат примером соединений, конформационные особенности которых в значительной степени определяются возможностью образования внутримолекулярной водородной связи. В ИК-спектрах таких соединений полоса поглощения «свободной» гидроксильной группы (в области 3600 $см^{-1}$) при образовании водородных связей сдвигается в сторону более низких частот. Величина сдвига и интенсивность соответствующей полосы поглощения могут служить мерой «связанности» гидроксильной группы. Если сравнивать ИК-спектры *ее*- и *еа*-изомеров 2-аминоциклогексанола (**63**) (рис. 5.3), то можно убедиться, что в спектрах обоих изомеров имеется полоса, отвечающая связанной гидроксильной группе ($\approx$3500 $см^{-1}$), и полоса свободной гидроксигруппы. Это соответствует представлению о кресловидной конформации циклогексанового кольца, в которой, как

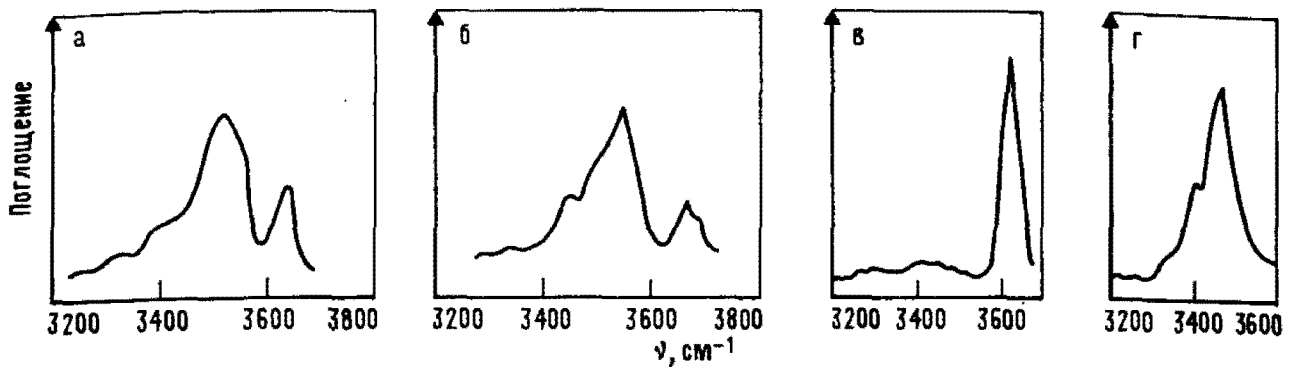
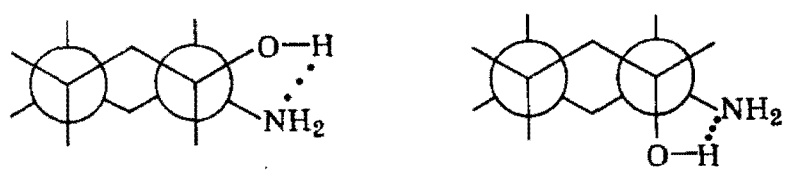
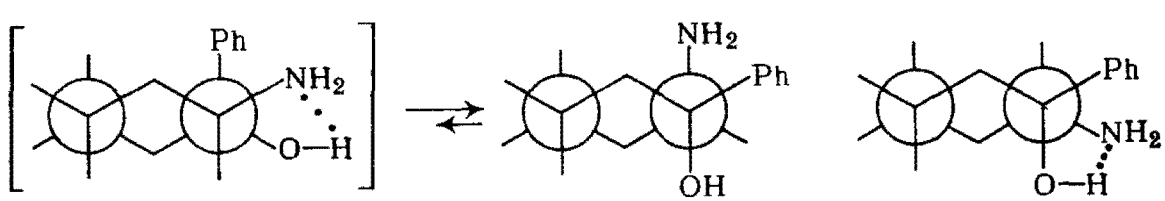


РИС. 5.3.
ИК-Спектры ее- и еа-изомеров 2-аминоциклогексанола (а и б) и еа- и аа-изомеров 2-амино-1-фенилциклогексанола (в и г)

мы уже упоминали, расстояние между 1,2-заместителями в *ее*- и *еа*-σ-диастереомерах одинаково. Введение объемистого заместителя к несущему гидроксильную группу углеродному атому существенно меняет картину. Для 2-амино-1-фенилциклогексанола образование водородной связи возможно только в случае *еа*-изомера (**64в**), поскольку при введении фенильного радикала фиксируется конформация с экваториальной фенильной группой. У *еа*-изомера группы OH и NH_2 при этом сохраняют необходимое для образования внутримолекулярной водородной связи скошенное положение. В *аа*-изомере (**64б**), в который переходит неустойчивый *ее*-конформер (**64а**), группы OH и NH_2 находятся в аксиальных положениях, исключающих возможность образования внутримолекулярной водородной связи.

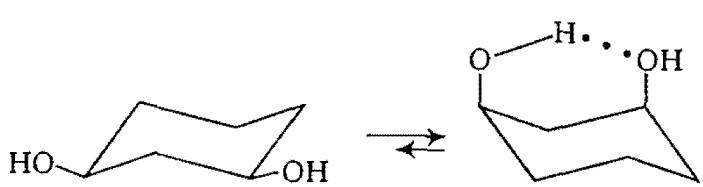


(**63а**) *ее* (*транс*) (**63б**) *еа* (*цис*)



(**64а**) *ее* (**64б**) *аа* (*транс*) (**64в**) *еа* (*цис*)

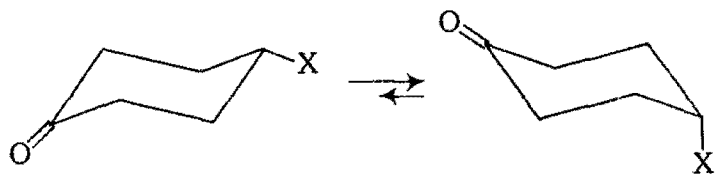
Водородная связь между OH-группами стабилизирует конформацию *цис*-циклогександиола-1,3 с диаксиальной ориентацией гидроксигрупп (схема 29).



(29)

Циклогексаноны. Циклогексанон отличается от циклогексана, в частности, тем, что в составе кольца один sp^3-гибридизованный атом заменен sp^2-гибридизованным. Это приводит к тому, что «CO-конец» циклогексанона несколько уплощается, а из-за отсутствия одного аксиального H-атома уменьшается возможность неблагоприятных 1,3-диаксиальных взаимодействий.

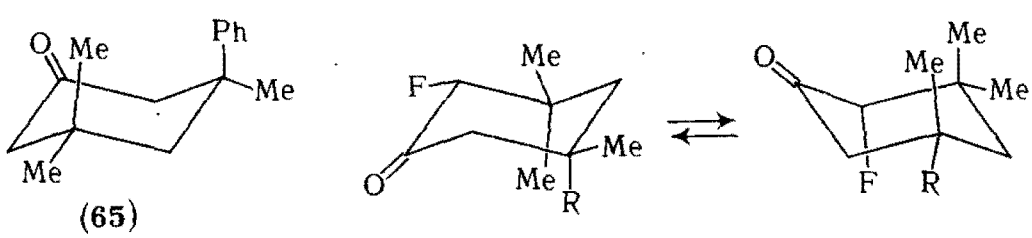
Методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием сдвигающих реагентов были определены доли аксиальных изомеров в 2-, 3- и 4-метилциклогексанонах; они составляют соответственно 5, 15 и 50 %. Необычно высока доля аксиальной формы у 4-метилциклогексанона. Для других 4-замещенных циклогексанонов, по данным спектроскопии ЯМР, также предпочтительна аксиальная форма, доля которой в бензольном растворе составляет: 53—55 % (X=OH, Br, I), 60 % (X=OCOPh, Cl), 73 % (X=OMe). Во всех этих соединениях доля аксиального конформера (схема 30) много выше, чем в соответствующих циклогексанах. Причина этого требует дальнейшего изучения.



(30)

У 2-X-замещенных циклогексанонов доля аксиальной формы возрастает по мере роста эффективного объема заместителей и для растворов в дейтерохлороформе составляет: 34 % (X=OSO_2Ph), 46 % (X=OPh), 67 % (X=SePh) и 81 % (X=SO_2Ph).

В случае 2-бромциклогексанона общие конформационные правила указывают на предпочтительность экваториальной формы. Однако конформационная энергия брома невелика, кроме того, в данном соединении экваториальная форма дестабилизируется невыгодным параллельным расположением диполей связей C=O и C—Br. Это приводит к тому, что помимо экваториальной формы присутствует в значительном количестве и аксиальная форма. Доля ее зависит от растворителя, концентрации и может составлять до 50 %. Повышенное содержание аксиальной формы отмечено также у 2,2-диметилциклогексанонов, содержащих в положении 3 такие заместители, как гидрокси-, алкокси, ацилоксигруппы [18]. Для полизамещенных 2-фторциклогексанонов отмечено сосуществование двух конформеров, причем в полярных растворителях преобладает конформер с аксиальным расположением фтора (схема 31). У соединения (**65**) зафиксирована конформация с аксиальной фенильной группой, казалось бы, невыгодная по обычным правилам конформационного анализа.



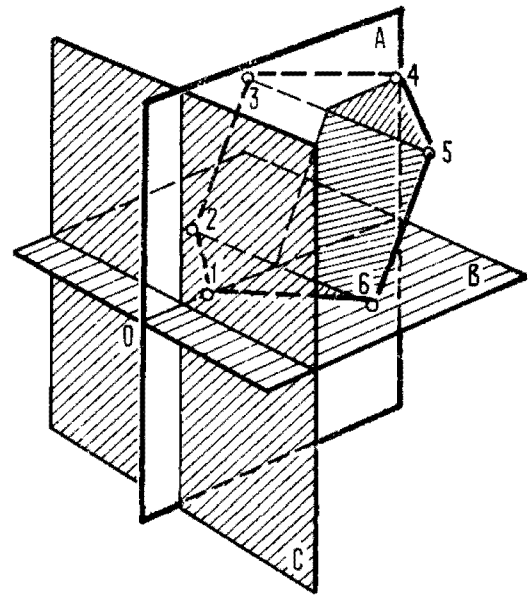
(**65**)

(31)

Заметную роль при изучении конформационных особенностей циклогексанонов играют хироптические методы. При этом широко используют правило октантов, которое связывает знак эффекта Коттона циклогексанонов (в том числе и сложных полициклических) с их конфигурацией и конформацией.

Правило октантов. Циклогексанон размещают в системе трех взаимно перпендикулярных плоскостей так, как это показано на рис. 5.4. Вертикальная плоскость А является плоскостью симметрии циклогексанона, проходящей через атом углерода карбонильной группы (С-1) и противостоящий атом С-4. Два углеродных атома (С-2 и С-3) лежат слева от этой плоскости, два других атома углерода (С-5 и С-6) — справа от нее.

РИС. 5.4.
Правило октантов



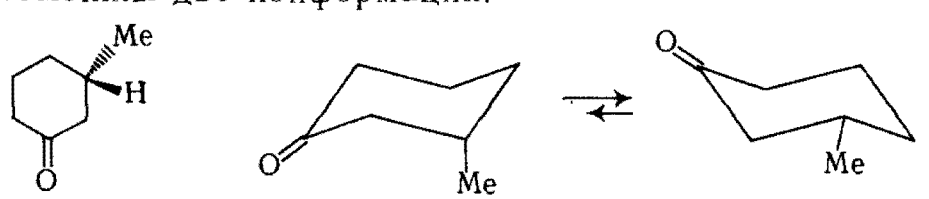
Вторая плоскость В проходит через карбонильную группу и примыкающие к ней углеродные атомы С-2 и С-6. Таким образом, три атома углерода циклогексана лежат в этой плоскости, а три — выше ее (С-3, С-4 и С-5). Третья плоскость С, перпендикулярная к двум первым, проведена через центр связи между кислородом и карбонильным углеродом. Плоскости А, В, С делят пространство на восемь частей — октантов. Лежащие перед плоскостью С ближние октанты в случае простых моноциклических циклогексанонов не заполнены; все атомы располагаются в дальних октантах.

В зависимости от того, в каком октанте располагается заместитель, меняется знак его вклада во вращение. Для дальних октантов знаки следующие:

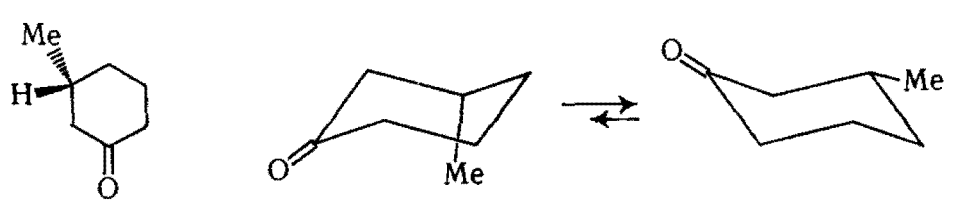
+	−
−	+

Не дают вклада во вращение заместители, располагающиеся в октантных плоскостях: это оба заместителя при С-4, экваториальные заместители при С-2 и С-6. Таким образом, в простейших моноциклических циклогексанонах основной вклад во вращение вносят заместители при С-3 и С-5, а также аксиальные заместители при С-2 и С-6.

Рассмотрим приложение правила октантов к определению конфигурации простейшего соединения данного типа — 3-метилциклогексанона. Он существует в виде пары антиподов (**66**) и (**67**), для каждого из которых возможны две конформации.



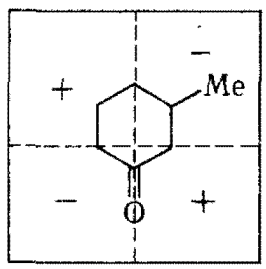
(**66**) (**66а**) (**66б**)



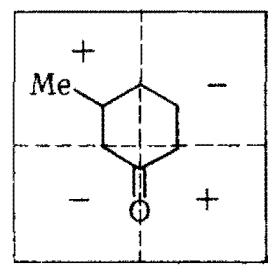
(**67**) (**67а**) (**67б**)

Предположим, что мы рассматриваем (+)-3-метилциклогексанон, имеющий положительный эффект Коттона. Какова должна быть, по правилу октантов, его конфигурация? На основании общих конформационных соображений следует отдать предпочтение конформерам (**66б**)

и (**67б**) с экваториальной метильной группой. Впишем соответствующие конформеры в октантные проекции (**66в**) и (**67в**). В проекции (**66в**) заместитель лежит в правом верхнем октанте; при таком расположении должен наблюдаться отрицательный эффект Коттона. Проекция (**67в**) отвечает положительному эффекту Коттона. Следовательно, (+)-3-метилциклогексанон имеет конфигурацию (**67**).



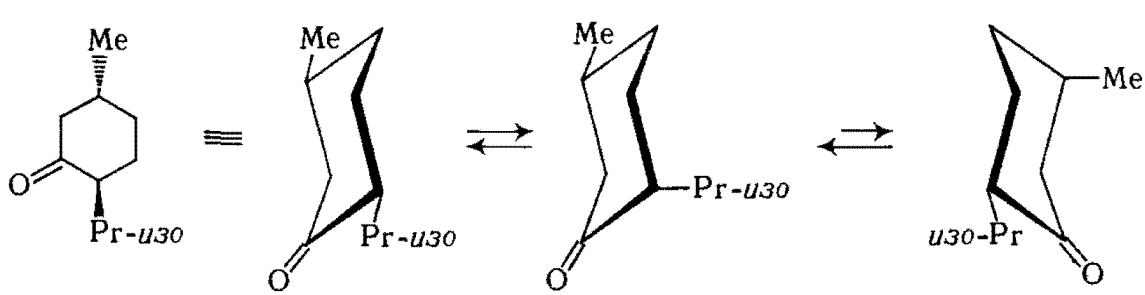
(**66в**)



(**67в**)

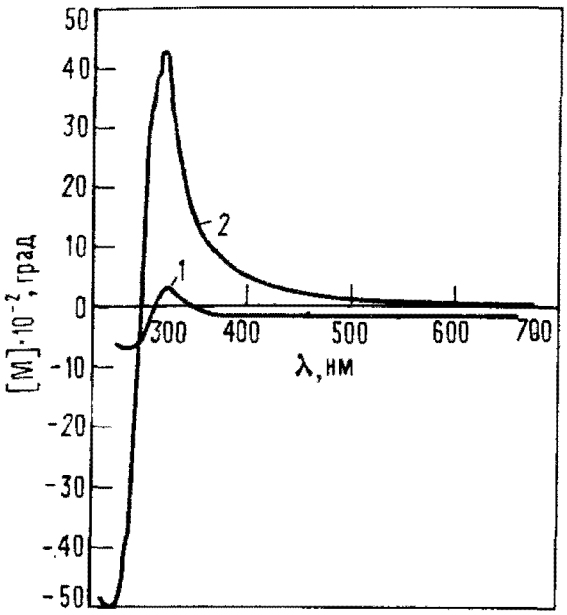
Мы рассмотрели лишь простейший пример; конфигурация 3-метилциклогексанона была известна задолго до появления спектрополяриметрического метода исследования. Во многих же других случаях правило октантов было с успехом применено в конфигурационных исследованиях.

В тех случаях, когда конфигурация известна, использование правила октантов позволяет определить конформацию. Рассмотрим это на примере превращения (—)-ментона, имеющего конфигурацию (**68**), в (+)-изоментон (**69**) в результате эпимеризации по С-2. Несомненно, что (—)-ментону отвечает конформация (**68а**); в этом случае экваториальная метильная группа лежит в левом верхнем октанте, т. е. обусловливает положительный эффект Коттона, экваториальная же изопропильная группа при С-2 существенного вклада во вращение не вносит. И действительно, (—)-ментон имеет слабый положительный эффект Коттона (рис. 5.5). Под действием щелочей (—)-ментон (**68**) изомеризуется в (+)-изоментон (**69**) в результате эпимеризации по асимметрическому центру, располагающемуся рядом с карбонильной группой. Оказывается ли при этом изопропильная группа аксиальной [(**69а**)] или в результате инверсии меняется конформация кольца, и эта группа становится экваториальной [(**69б**)]? Увеличение положительного эффекта Коттона (+)-изоментона (см. рис. 5.5) указывает на то, что изопропильная группа в нем аксиальна и вносит (+)-**вклад** в ЭК.



(**68**) (−) (**68а**) (**69а**) (**69б**)

Изменения знака эффекта Коттона (соответственно знака полосы КД) под влиянием растворителя также связаны с конформационными процессами. Так, *транс*-5-метил-2-хлорциклогексанон в полярном растворителе имеет диэкваториальную конформацию, но в неполярном растворителе становится диаксиальным. Это обнаруживается, в частности, в обращении знака эффекта Коттона: в метаноле он положителен,



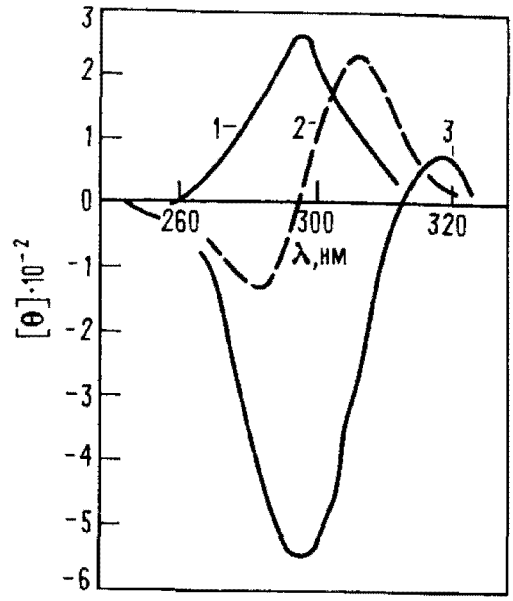


РИС. 5.5.
Кривые ДОВ ментона (1) и изоментона (2)

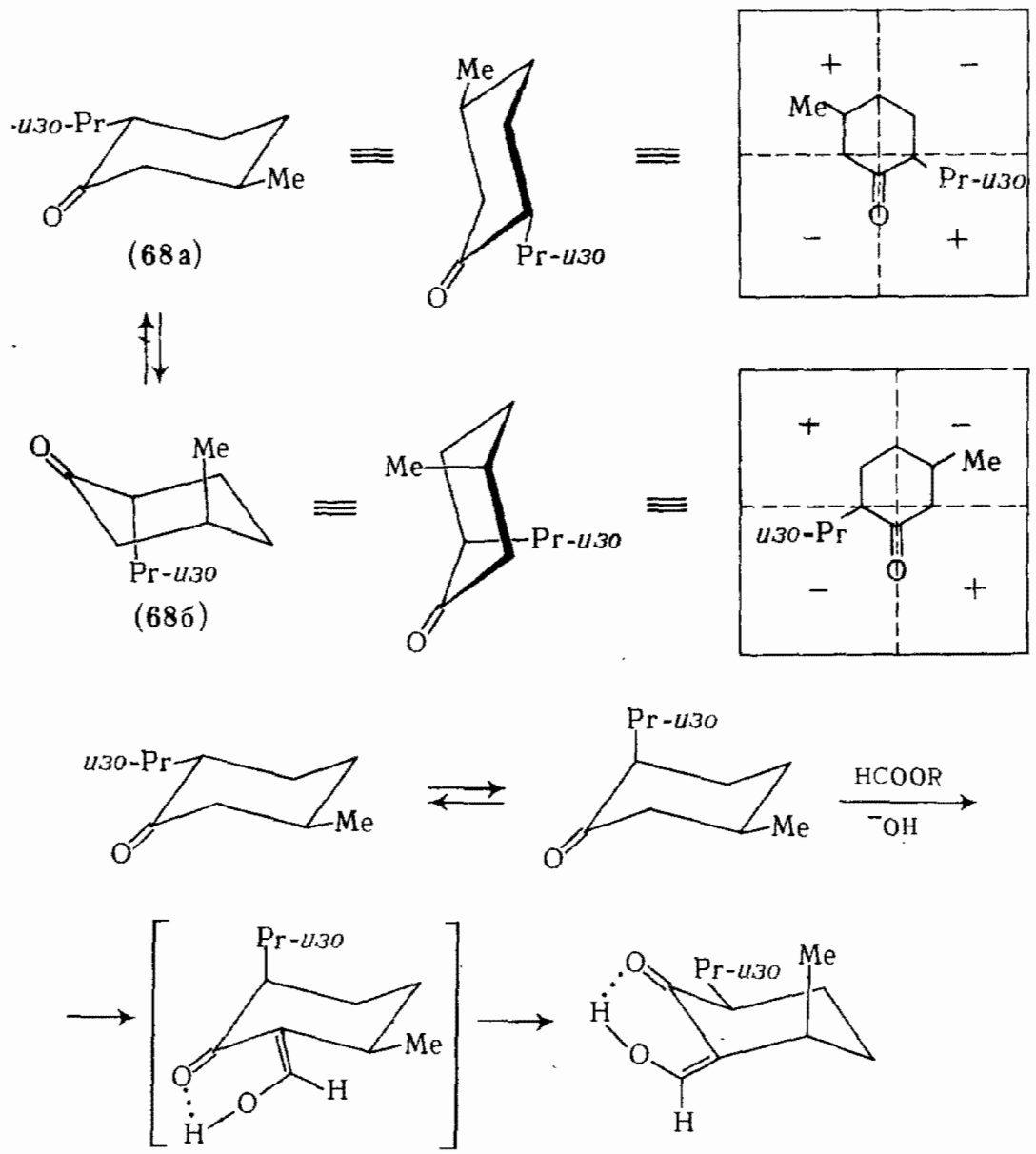
РИС. 5.6.
Спектры КД ментона в воде (1), метаноле (2) и изооктане (3)

в октане — отрицателен. Такое же явление было зафиксировано при спектрополяриметрическом изучении ментона [19]. Этот случай особенно интересен, так как дает пример нарушения правила экваториальной предпочтительности не для таких заместителей, как атом галогена или гидроксигруппа (в качестве причины нарушения здесь можно выдвинуть диполь-дипольное отталкивание группы C=O и атома галогена или соответственно гидроксигруппы), а для простых алкильных заместителей.

Спектры КД (как и кривые ДОВ) (—)-ментона, который, как уже отмечалось, имеет слабый положительный эффект Коттона (см. рис. 5.5), изменяют характер в зависимости от природы растворителя (рис. 5.6): в неполярном растворителе (изооктан) КД отрицателен, в водном растворе — положителен (несмотря на малую растворимость ментона в воде, все же можно создать концентрацию, достаточную для измерений). Это можно связать с конформационными переходами, причем при учете правила октантов можно сделать вывод, что в полярных средах преобладает диэкваториальный конформер (**68а**), в неполярных — конформер (**68б**) с диаксиальной ориентацией обеих алкильных групп.

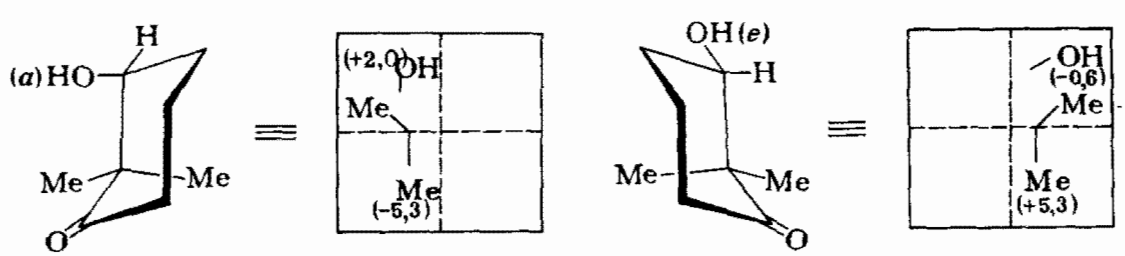
Немного странным кажется, что отклонения от правила наблюдаются в неполярных растворителях, где нет взаимодействия с растворителем. Впрочем, известно, что в газовой фазе конформационные равновесия совсем иные, чем в конденсированном состоянии — в жидком, в растворах (примером могут служить 1,2-дигалогенциклогексаны, рассматривавшиеся в разд. 5.3.2). Неполярные же растворители моделируют газовую фазу, т. е. существование свободных молекул.

Сочетание хироптических методов со спектроскопией ЯМР ^{1}H и ^{13}C позволило разобраться в сложных стереохимических процессах, происходящих при ацилировании (—)-ментона (схема 32) [20]. Оказалось, что главным продуктом реакции является производное не ментона, а изоментона, существующее в конформации с экваториальной изопропильной группой (схема 32).



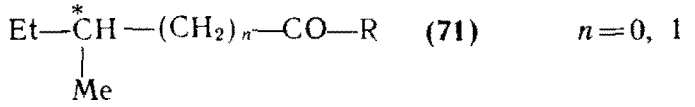
(32)

Отрицательный КД (*S*)-3-гидрокси-2,2-диметилциклогексанона позволил сделать вывод, что это соединение существует в необычной конформации (**70**) с аксиальной ОН-группой [21]. При этом правило октантов было использовано уже не в качественной, а в количественной форме; путем алгебраического сложения октантных вкладов каждой группы вычислена вращательная сила [*R*]. Для конформера с аксиальной ОН-группой (**70**) эта величина имеет отрицательный знак (и соответственно отрицательный знак КД), для конформера с экваториальной ОН-группой (**70а**) — положительный.



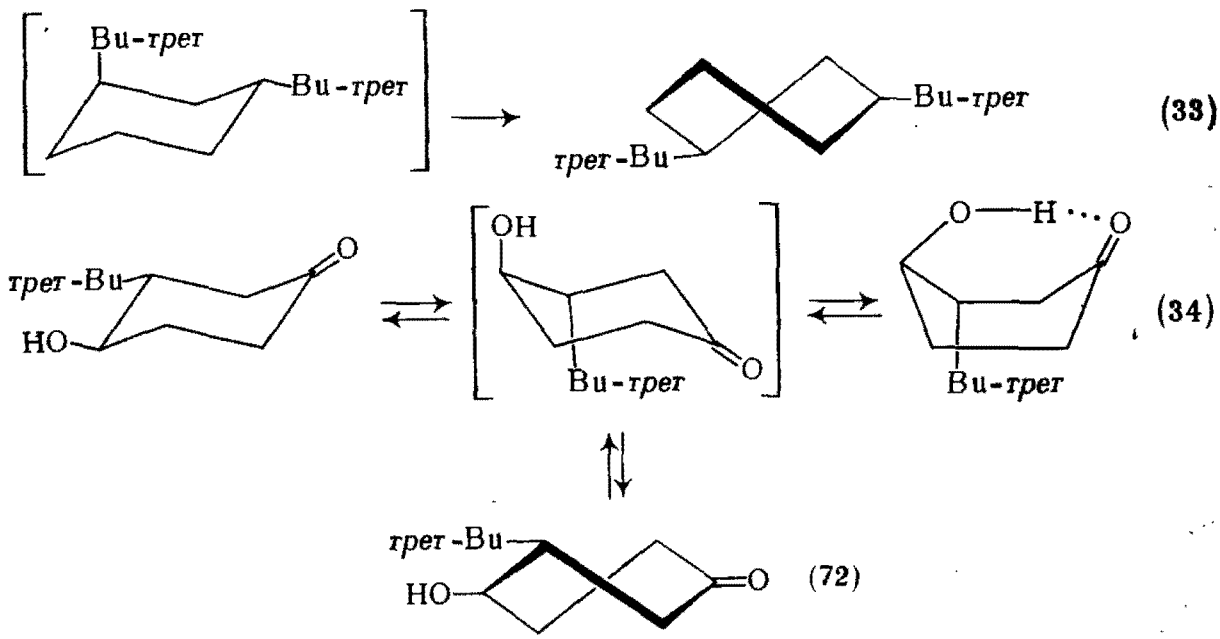
(**70**) [*R*] ≈ −3,3 (**70а**) [*R*] ≈ +4,7

Предпринята попытка распространить правило октантов и на алифатические кетоны [22]. Объектом послужили две серии оптически активных кетонов (**71**), полученных на основе (—)-2-метилбутанола-1 и имевших одинаковые конфигурации.

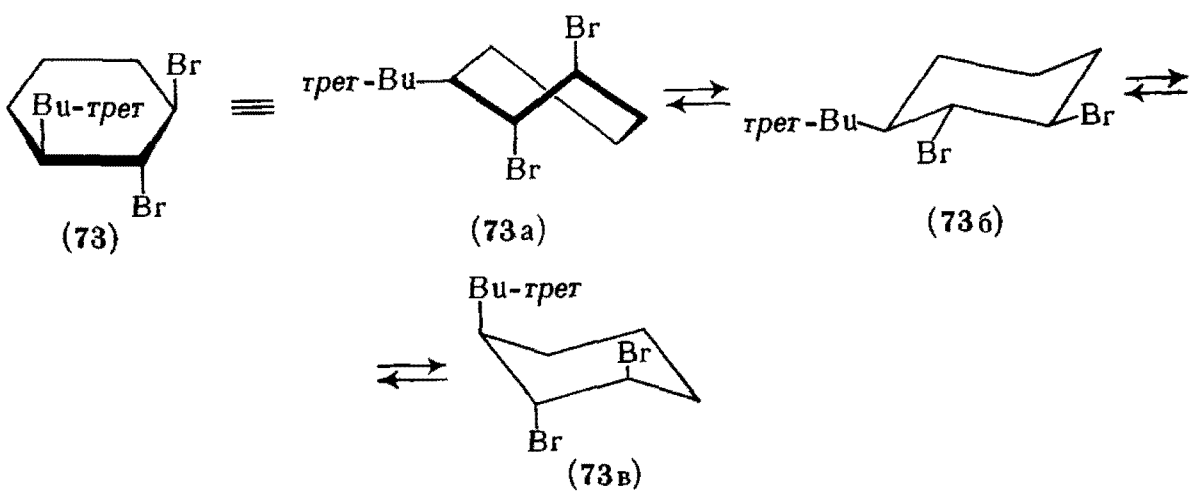


(71) $n=0, 1$

Циклогексановые соединения в форме ванны. До сих пор шла речь о соединениях, в которых циклогексановое кольцо имеет форму кресла. В определенных случаях может, однако, оказаться более стабильной и форма ванны (точнее, искаженной ванны). Так, например, для *транс*-1,3-ди-*трет*-бутилциклогексана в конформации кресла одна из *трет*-бутильных групп должна была бы находиться в аксиальном положении, что повысило бы энергию молекулы примерно на 25 кДж/моль. Перейдя же в форму искаженной ванны, эта молекула может принять более выгодную конформацию с экваториальными *трет*-бутильными группами (схема 33). Несколько конформаций, в том числе и в виде искаженной ванны (**72**) зафиксировано для 3-*трет*-бутил-4-гидроксициклогексанона (схема 34).



В конформационном равновесии 1*r*,2*t*-дибром-3*c*-*трет*-бутилциклогексана (**73**) присутствует форма искаженной ванны (**73а**), поскольку конформация кресла (**73б**) дестабилизирована из-за взаимодействия *трет*-бутильной группы и атома брома, а также диполь-дипольного отталкивания атомов брома. Инверсионная форма (**73в**) невыгодна из-за наличия трех аксиальных заместителей.



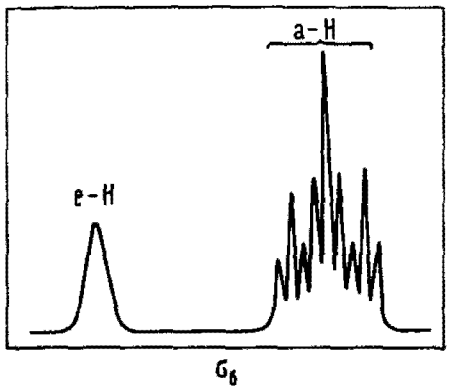


РИС. 5.7.
Сигналы экваториального и аксиального метиновых протонов иодциклогексана в спектре ПМР при —80 °С

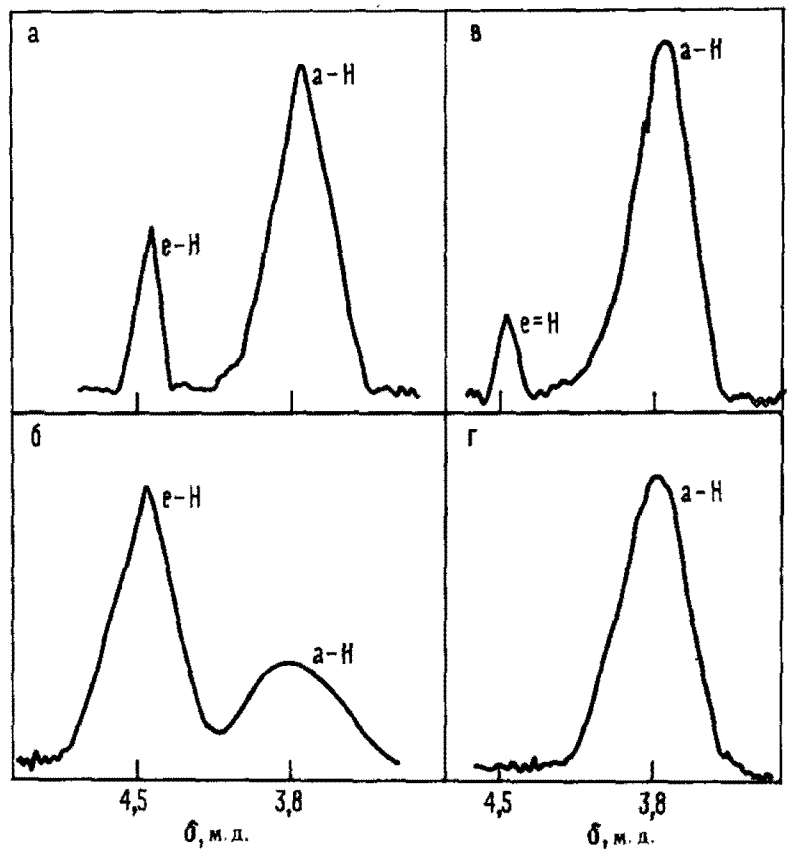
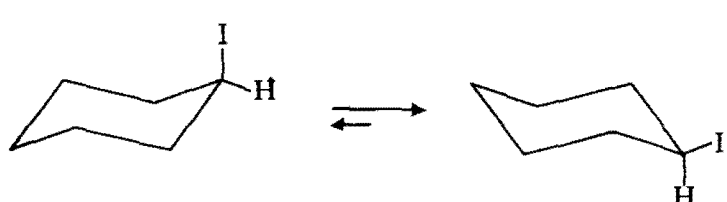


РИС. 5.8.
Спектры ПМР хлорциклогексана: а — равновесная смесь конформеров при —115 °С; б — смесь, обогащенная аксиальным конформером, при —151 °С; в — твердое вещество при —151 °С (95 % экваториального конформера); г — чистый экваториальный конформер

Выделение индивидуальных конформеров. Как известно, конформеры являются неизолируемыми в индивидуальном состоянии геометрическими формами молекул. Однако в настоящее время научились в определенных условиях наблюдать и чистые индивидуальные конформеры. Сведения об этом получены главным образом с помощью спектроскопии ЯМР.

Один из наглядных примеров — иодциклогексан (**74**). На рис. 5.7 приведена область спектра ПМР для протона у атома углерода, связанного с атомом иода (метиновый протон). Измерения проводили при —80 °С, в условиях медленного обмена. Сигнал в более сильном поле принадлежит аксиальному метиновому протону, взаимодействующему с соседними экваториальными протонами (малая константа спин-спинового взаимодействия) и соседними аксиальными протонами (большая константа спин-спинового взаимодействия); этот сигнал представляет собой сложный мультиплет (*1*). В более слабом поле виден широкий пик (*2*) — неразрешенный мультиплет экваториального метинового протона. Отношение площадей сигналов аксиального и экваториального метиновых протонов равно 3,4 : 1. Это значит, что при —80 °С в равновесии находятся 77 % конформера с экваториальным иодом и 23 % конформера с аксиальным иодом. По известному соотношению константы равновесия с разностью свободных энергий находят ΔG° около 2 кДж/моль.

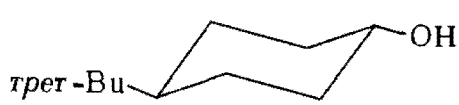


(**74а**) (**74б**)

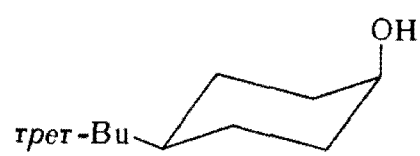
При дальнейшем понижении температуры можно «заморозить» конформационное равновесие, по существу, превратить конформеры в устойчивые, раздельно существующие пространственные изомеры. Так, например, у хлорциклогексана при —160 °С полупериод инверсии кресла составляет 22 года; более устойчивый экваториальный конформер можно выделить низкотемпературной кристаллизацией и, растворив его в свежем растворителе, наблюдать при —151 °С спектр ПМР чистого конформера (рис. 5.8).

Вот мы и дошли до того самого момента, из-за которого в начале рассуждения о конформерах постоянно делалась оговорка, что, как правило, их нельзя выделить в индивидуальном виде. Теперь мы познакомились с одним из исключений: создавая необходимые условия, можно выделить чистые конформеры.

Реакционная способность σ-диастереомеров. Сравнение реакционной способности σ-диастереомеров циклогексанового ряда начнем с рассмотрения реакции ацетилирования стереоизомерных 4-*трет*-бутилциклогексанолов. Из-за большой конформационной энергии *трет*-бутильной группы эти соединения существуют в устойчивых конформациях (**75**) и (**76**). *трет*-Бутильная группа играет роль «конформационного якоря», обеспечивая закрепление ОН-группы *транс*-изомера в экваториальном положении и ОН-группы *цис*-изомера в аксиальном положении.



(**75**) (*ее*) *транс*



(**76**) (*еа*) *цис*

Оба соединения ацетилируются с существенно различными скоростями. Как видно из энергетической диаграммы реакции (рис. 5.9), разность между энергиями исходных стереоизомеров составляет около 3 кДж/моль; это та «лишняя» энергия, которая имеется у *цис*-изомера вследствие аксиального расположения гидроксильной группы. В ходе ацетилирования образуется переходное состояние; при этом тригональная карбонильная группа ацилирующего агента (ангидрида или хлорангидрида) становится тетраэдрической и связывается с ОН-группой. Объем находящегося в аксиальном положении заместителя существенно возрастает, и тем самым разность энергий переходных состояний оказывается больше разности энергий исходных *цис*- и *транс*-изомеров. Иными словами, для достижения переходного состояния *цис*-изомера надо затратить больше энергии, чем для создания переходного состояния *транс*-изомера; из этого следует, что превращение *цис*-изомера будет происходить с меньшей скоростью. Важно подчеркнуть, что в ходе этих рассуждений соотношение энергий исходных *цис-транс*-изомеров не играло существенной роли; решающим является лишь соотношение разности энергии основного (E°) и переходного ($E^{\neq}$) состояний (уравнение (35).

$$E^{\neq}_{цис} - E^{\circ}_{цис} > E^{\neq}_{транс} - E^{\circ}_{транс} \qquad (35)$$

По тем же причинам при обратной реакции — гидролизе сложных эфиров, также идущей через тетраэдрический интермедиат, *цис*-изомер оказывается менее реакционноспособным, чем *транс*-изомер. Однако нельзя считать, что таково общее правило; все зависит от конкретной реакции, от природы переходных состояний.

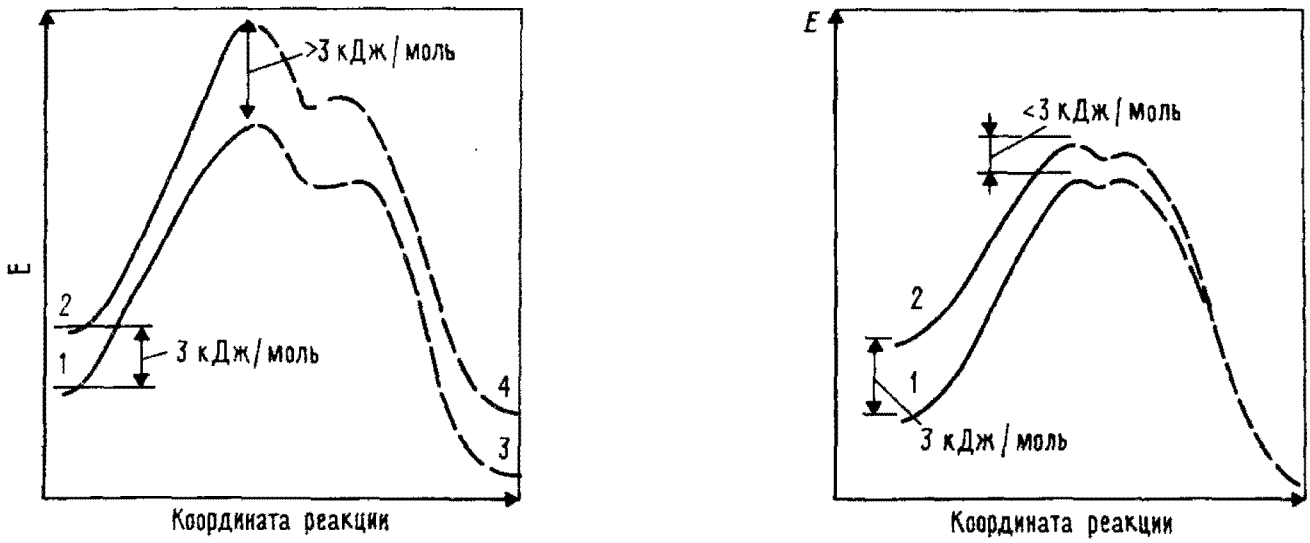


РИС. 5.9.
Энергетические диаграммы ацетилирования 4-трет-бутилциклогексанолов и гидролиза их ацетильных производных:
1 — транс-4-трет-бутилциклогексанол; 2 — цис-4-трет-бутилциклогексанол; 3 — ацетильное производное транс-изомера; 4 — ацетильное производное цис-изомера

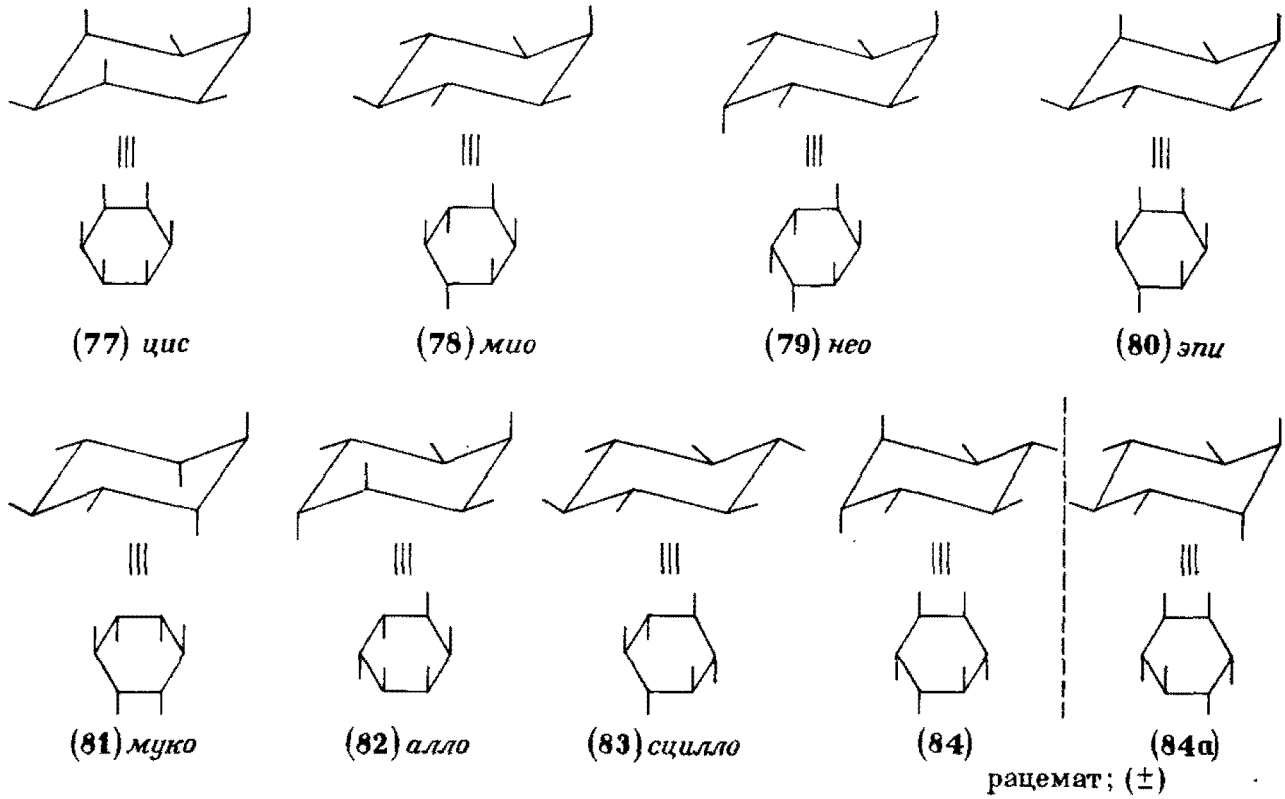
РИС. 5.10.
Энергетические диаграммы окисления транс-4-трет-бутилциклогексанола (1) и его цис-изомера (2)

В качестве примера рассмотрим окисление той же пары стереоизомерных 4-*трет*-бутилциклогексанолов хромовой кислотой, приводящее к соответствующим кетонам. В исходных веществах имеется sp^3-гибридизованное состояние реакционного центра, в продуктах реакции — sp^2; очевидно, что в переходном состоянии должен проявляться сдвиг в сторону конечного продукта с некоторым увеличением валентных углов — от 109,5° в исходном продукте к бóльшим углам, вплоть до 120°, в конечном продукте — кетоне. По мере продвижения по пути $sp^3 \rightarrow sp^2$-превращения (рис. 5.10) в *цис*-изомере постепенно исчезают 1,3-диаксиальные взаимодействия аксиальной ОН-группы, которые были причиной повышения энергии в исходном продукте, т. е. уменьшается разница энергий стереоизомерных переходных состояний (она становится меньше, чем для основных состояний). Таким образом, *цис*-изомеру для достижения переходного состояния необходима меньшая энергия, чем *транс*-изомеру. Отсюда и бóльшая скорость реакции окисления *цис*-изомера (уравнение 36).

$$E^{\neq}_{цис} - E^{\circ}_{цис} < E^{\neq}_{транс} - E^{\circ}_{транс} \qquad (36)$$

Инозит и родственные соединения. Инозитом называют шестиатомный циклический спирт гексагидроксициклогексан. В природе найдены четыре изомера этого спирта: два оптически недеятельных (*мио-* и *сцилло*-инозиты) и пара антиподов [(±)-инозит]. При рассмотрении же формулы инозита можно предвидеть существование восьми пространственных изомеров (77) — (84) *.

* В формулах (77) — (84) ОН-группы опущены, показаны лишь ведущие к ним связи. Каждый изомер представлен двумя формулами — с условным плоским изображением кольца и с кольцом в реально присущей ему кресловидной конформации.



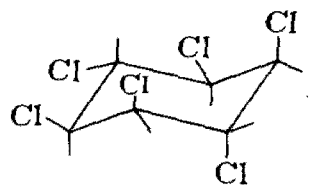
Они могут быть выведены аналогично тому, как выводится число изомеров для моно-, ди- и тризамещенных бензолов. Заместителями в этом случае условно можно считать те ОН-группы, которые находятся на противоположной стороне кольца по отношению к большинству ОН-групп. Молекулы типа «0—6» (т. е. все ОН-группы на одной стороне кольца) и «1—5» (одна ОН-группа на одной стороне кольца, пять — на другой) соответствуют незамещенному и монозамещенному бензолам; для них может существовать лишь по одному изомеру [формулы (**77**) и (**80**)]. Молекула типа «2—4» отвечает дизамещенным бензолам и имеет три изомера, соответствующих *орто-*, *мета-* и *пара*-изомерам в ряду бензола [формулы (**78**), (**81**), (**82**)]. И наконец, молекуле типа «3—3» отвечают еще три изомера [формулы (**79**), (**83**) и (**84**)], соответствующие рядовому, симметричному и несимметричному тризамещенным бензолам. При этом оказывается, что несимметричная форма здесь действительно оправдывает свое название: у нее нет элементов симметрии, а поэтому имеется не совпадающее с этой формой зеркальное отражение [антиподы (**84**) и (**84а**)]. Остальные изомеры оптически неактивны, но отличаются друг от друга физическими свойствами, поскольку являются σ-диастереомерами.

Инозиты можно рассматривать как соединения с шестью асимметрическими атомами, причем в изомерах (**77**) — (**83**) происходит внутримолекулярная компенсация асимметрических центров. Такой подход был бы, однако, очень запутанным, и проще рассматривать симметрию молекулы в целом.

Довольно широко распространенный в природе *мио*-инозит (**78**) имеет конформацию с пятью экваториальными ОН-группами. По обычным конформационным правилам наиболее устойчивым должен быть полностью экваториальный *сцилло*-инозит (**83**), он также встречается в природе.

Очевидно, что асимметрией типа инозита могут обладать все соединения ряда циклогексана типа $C_6X_6Y_6$, например гексахлорциклогексан.

Для последнего действительно известны изомеры рассматриваемого типа, он получен и в оптически активной форме. Для получения гексахлорциклогексана в оптически активной форме была использована способность гексахлорциклогексанов под действием оснований отщеплять хлороводород с переходом в 1,3,5-трихлорбензол. Если использовать в качестве дегидрогалогенирующего агента оптически активное основание бруцин, то дегидрохлорирование антиподов проходит с разной скоростью и остающийся избыточный гексахлорциклогексан приобретает оптическую активность ($[\alpha]_D + 14{,}6°$; в диэтиловом эфире). Полученная оптически активная форма устойчива в кислой среде; ее можно, например, перекристаллизовать из концентрированной азотной кислоты, однако уже в слабощелочной среде идет быстрая рацемизация. γ-Гексахлорциклогексан (**85**) широко применяется как инсектицид.



(85)

5.3.3. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ И ДРУГИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

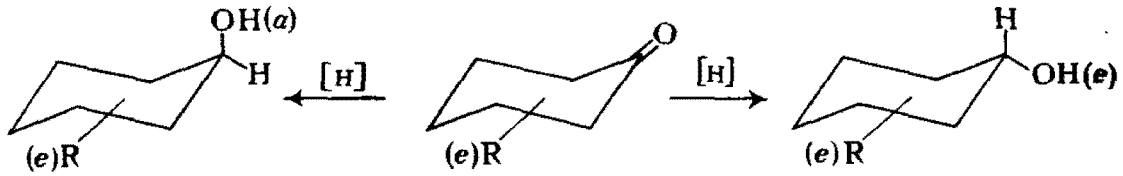
Скорости восстановления циклических кетонов до соответствующих спиртов зависят от размера цикла. Относительные скорости восстановления циклических кетонов уменьшаются в ряду: циклобутанон (581) > циклогексанон (355) > циклопентанон (15,4) > циклогептанон (2,25) > циклогептадеканон (1,31) (за единицу принята скорость восстановления алифатических кетонов).

Скорость восстановления циклобутанона велика, поскольку реакция сопровождается значительным уменьшением углового напряжения; небольшое увеличение напряжения заслонения не влияет на общую выгодность процесса восстановления. При восстановлении циклопентанона угловое напряжение в продукте реакции возрастает примерно на 7 кДж/моль, растет и напряжение заслонения, соответственно снижается и скорость реакции. В циклогексаноне внутренний угол С—СО—С (около 100°) не отвечает sp^2-гибридизации карбонильного углеродного атома, при которой этот угол составляет 120°. Кроме того, существует невыгодное пространственное взаимодействие между СО-группой и экваториальными Н-атомами у соседних атомов углерода. При восстановлении образуется спирт, лишенный этих видов напряжения, поэтому реакция идет быстрее, чем для циклопентанона. Циклогептанон и последующие члены ряда обладают уже столь значительной конформационной подвижностью, что пространственные условия протекания их реакций мало отличаются от условий, существующих в ациклических кетонах, при этом соответственно сближаются и скорости реакций.

Предпочтительность превращения sp^2-гибридизованного атома углерода карбонильной группы в sp^3-гибридизованный проявляется и в других реакциях. Так, соотношение констант равновесия в реакции образования циангидринов циклогексанона и циклопентанона составляет 50 : 1.

Очень основательно изучалась реакционная способность различных замещенных циклогексанонов. При восстановлении их возможно образование экваториального или аксиального спирта (схема 37). Направление

реакции зависит от строения восстанавливаемого соединения и природы реагента.



(37)

В 1953 г. основоположник конформационного анализа, английский химик Д. Бартон сформулировал для этих реакций следующие правила.

1. При каталитическом гидрировании в кислой среде преимущественно получается аксиальный спирт.

2. При более медленно протекающем каталитическом гидрировании в нейтральной среде из пространственно-затрудненных кетонов получается в основном аксиальный спирт, из пространственно-незатрудненных — экваториальный.

3. При восстановлении изопропоксидом алюминия образуется большее количество аксиального спирта, чем при восстановлении другими методами (пространственно-затрудненные кетоны этим способом не восстанавливаются).

4. Восстановление алюмогидридом лития протекает в соответствии с правилом 2.

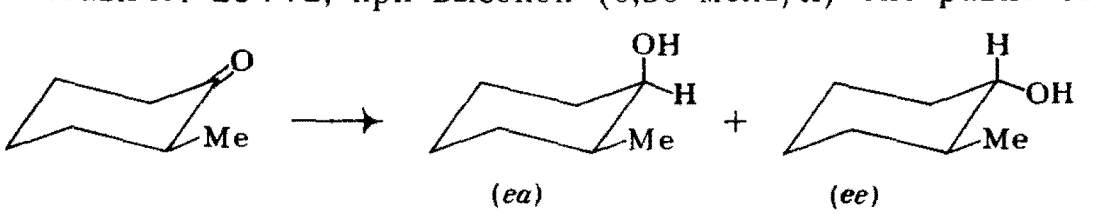
5. При восстановлении натрием в спирте образуется преимущественно экваториальный изомер; состав смеси отвечает положению термодинамического равновесия.

Говоря о пространственно-затрудненных кетонах, имеют в виду такие кетоны, у которых из-за наличия заместителей вблизи карбонильной группы понижена ее реакционная способность. Отметим сразу, что точное разграничение пространственно-затрудненных и незатрудненных циклических кетонов оказалось фактически невозможным.

Из предложенных Д. Бартоном правил при детальной проверке, проведенной, в частности, В. Хюккелем, полностью подтвердились только правила 1 и 5, в отношении же восстановления гидридами и изопропоксидом алюминия дело оказалось гораздо сложнее.

Восстановление карбонильной группы гидридными реагентами обычно протекает тем более стереоспецифично, чем больше объем восстанавливающего реагента. Однако было отмечено, что $LiAlH(OBu\text{-}трет)_3$ дает меньшую стереоселективность, чем меньший по объему $LiAlH(OMe)_3$. Кажущееся противоречие выяснилось, когда учли степень ассоциации соответствующих реагентов в растворах; истинные «объемы» этих реагентов увеличиваются в ряду: $LiAlH(OBu\text{-}трет)_3 < LiAlH_4 < LiAlH(OMe)_3$. Малый объем $LiAlH(OBu\text{-}трет)_3$ объясняется тем, что этот реагент совершенно не ассоциирован.

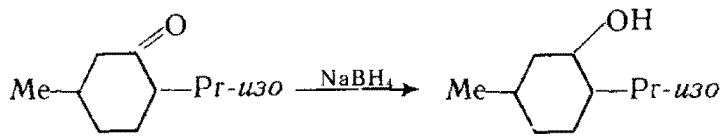
При восстановлении 2-метилциклогексанона действием $LiAlH(OMe)_3$ (схема 38) было показано, что соотношение образующихся стереоизомерных спиртов сильно зависит от концентрации реагента; при низкой концентрации реагента (0,01 моль/л) соотношение *ea*- и *ee*-стереоизомеров составляет 28 : 72, при высокой (0,50 моль/л) оно равно 63 : 37.



(38)

(*ea*) (*ee*)

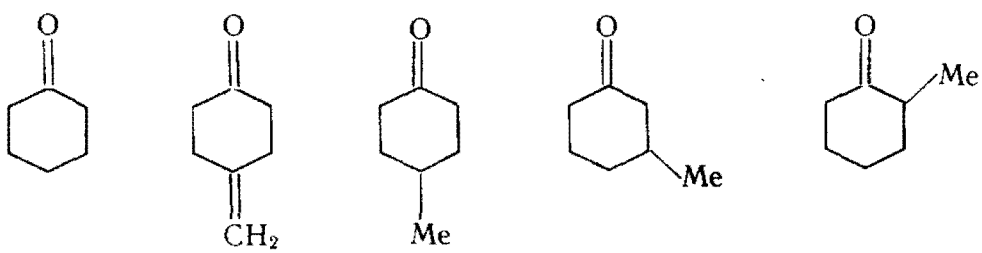
Необходимо осторожно трактовать результаты реакций даже с таким мягким реагентом, как борогидрид натрия. Оказывается, что при этом может меняться стерическая конфигурация центров, соседних с восстанавливаемой карбонильной группой. Например, в случае ментона происходит эпимеризация изопропильной группы под влиянием основных свойств реагента и образуется смесь стереоизомерных спиртов с разной конфигурацией по С-1 и С-2 (схема 39).



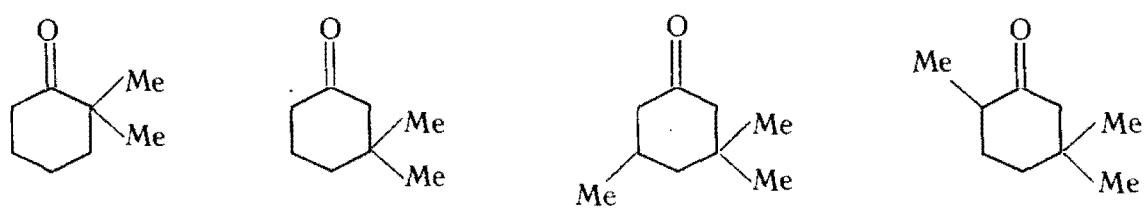
(39)

Более стереоселективным реагентом оказался трис(*втор*-бутил)борогидрид лития LiBH(Bu-*втор*)$_3$. При действии этого реагента из 2-метилциклогексанона образуется *цис*-2-метилциклогексанол 99 %-ной стереохимической чистоты; таким же оказывается и результат восстановления 2-метилциклопентанона.

С различной скоростью идет восстановление замещенных циклогексанонов борогидридом лития [приведены относительные скорости восстановления и соотношения образующихся *цис-транс*-изомеров (в скобках)]:



100 494 125 (24:76) 76 (77:23) 18 (40:60)



4,4 2,3 2,0 (38:62) 0,3 (71:29)

Из приведенных данных видно, что пространственно-затрудненные кетоны восстанавливаются с меньшей скоростью, то есть заместители в положениях 2 и 3 по отношению к карбонильной группе замедляют реакцию, однако соотношение *цис-транс*-продуктов явно определяется не одной лишь пространственной затрудненностью.

С тех пор как Д. Бартон сформулировал свои правила, прошло три десятка лет, был выдвинут ряд объяснений наблюдаемой стереоселективности, однако действительное обоснование до сих пор отсутствует. Некоторые исследователи считают, что понятие «гидридное восстановление» неправомочно и что реакции восстановления алюмогидридом лития и борогидридом натрия протекают по разным механизмам [23].

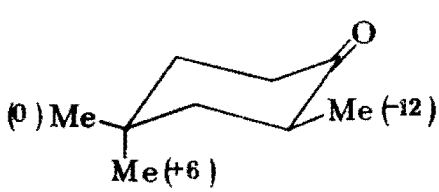
Впрочем, отсутствие единого мнения о причинах стереоселективности не помешало предложить чисто эмпирическое правило, позволяющее предсказать стереохимический результат борогидридного восстановления замещенных циклогексанонов [24]. При этом принимают, что незамещенный циклогексанон при борогидридном восстановлении дает пре-

ТАБЛИЦА 5.6. Инкременты заместителей в циклогексанонах для расчета доли аксиальных циклогексанолов

Заместитель	Инкремент заместителя (в %) в положении						Заместитель	Инкремент заместителя (в %) в положении					
	2*e*	2*a*	3*e*	3*a*	4*e*	4*a*		2*e*	2*a*	3*e*	3*a*	4*e*	4*a*
Me	−12	+14	0	−40	0	+6	Bu-*трет*	−24	—	+3	—	−2	—
Pr-*изо*	−20	—	−2	—	0	—	CH_2-звено *	−16	—	−1	—	0	—

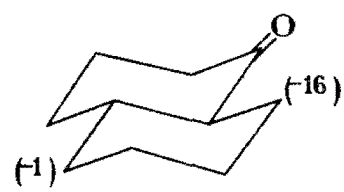
* Звено примыкающего цикла или цепи.

имущественно (86 %) аксиальный циклогексанол, который, конечно, тут же в результате инверсии переходит в экваториальный. Каждому заместителю в кольце приписывается определенный инкремент, зависящий от его природы, положения и конфигурации (табл. 5.6). Эти инкременты алгебраически суммируют с исходным числом 86. В качестве примера приведен расчет доли аксиальных циклогексанолов, образующихся при восстановлении соединений (**86**) и (**87**). Полученные значения хорошо совпадают с экспериментальными данными.



(**86**)

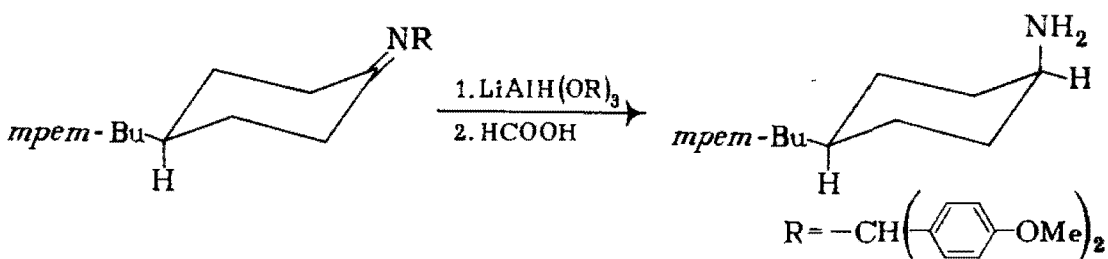
86+6−12 = 80% (экспер. 82%)



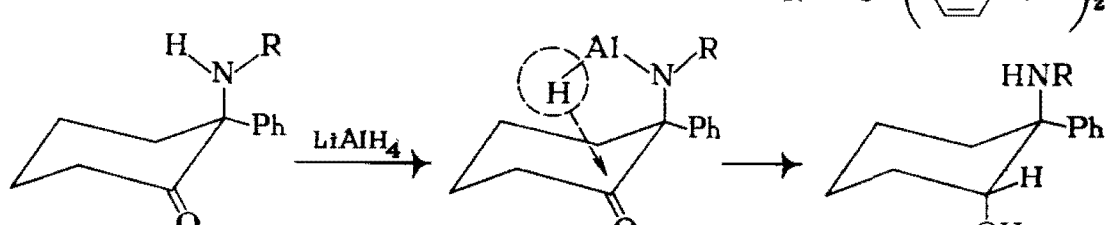
(**87**)

86−1−16 = 69% (экспер. 68%)

Гидридное восстановление производных кетонов с двойной связью C=N приводит к аминам. Эту реакцию можно провести с высокой стереоселективностью [25] (схема 40). Восстановление аминокетонов гидридами рассматривается как реакция внутримолекулярного переноса гидрид-иона (схема 41).

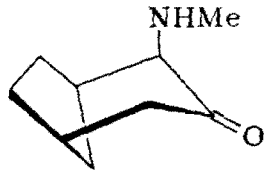


(**40**)



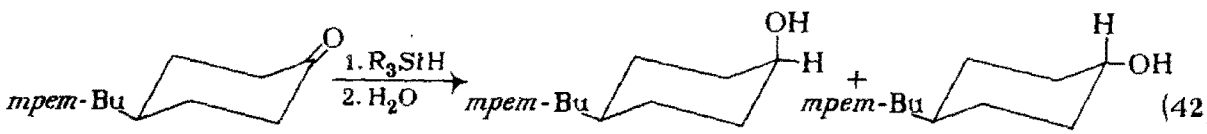
(**41**)

Такой механизм объясняет образование аксиального спирта и позволяет понять, почему реакция нестереоселективна в случае третичных аминов (гидрид не «привязывается» к азоту) и бициклических структур типа (**88**) (мостик препятствует внутримолекулярному переносу гидрид-иона).



(88)

При восстановлении 4-*трет*-бутилциклогексанона алкилсиланами (схема 42) в присутствии трифенилфосфиновых комплексов родия(I) и рутения(II) стереохимический результат мало зависит от природы металла; в обоих случаях основным продуктом оказывается *ее*-изомер (89 и 92 %).



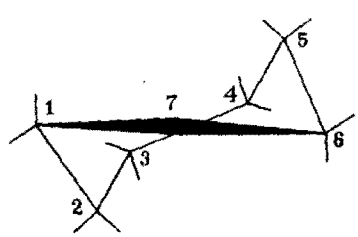
(42)

Вместо гидридов для восстановления карбонильной группы может быть использован *трет*-бутилмагнийхлорид, при этом также с высокой стереоселективностью образуются спирты с экваториальной ориентацией ОН-группы [26].

Влияние пространственных факторов четко проявляется не только при восстановлении циклогексанонов, но и в других их реакциях. Так, скорость реакции 3,3,5-триметилциклогексанона с гидросульфитом натрия примерно на порядок меньше, чем скорость реакции 4-*трет*-бутилциклогексанона. Это объясняется пространственными препятствиями, создаваемыми аксиальной метильной группой в положении 3. Если же в положении 5 появляется еще одна метильная группа (т. е. при переходе к 3,3,5,5-тетраметилциклогексанону), скорость реакции падает еще в 5 раз.

5.3.4. ЦИКЛОГЕПТАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

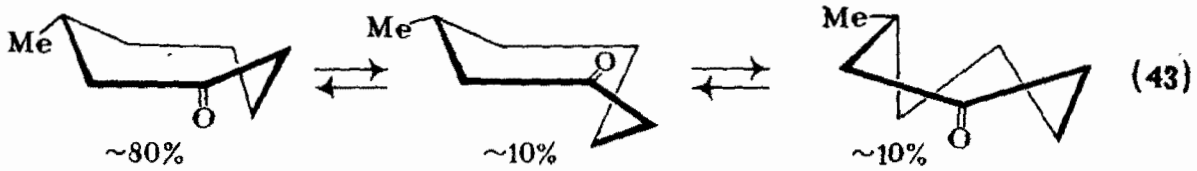
Установлено, что наиболее выгодная из четырех возможных конформаций циклогептана — искаженное кресло (**89**). Такую же конформацию имеет циклогептанон.



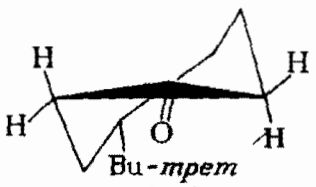
(**89**)

По данным спектров КД, в конформационном равновесии (*R*)-(+)-3-метилциклогептанона участвуют три конформера (схема 43). Для 4-*трет*-бутилциклогептанона и его дейтерированных производных на основании спектров ЯМР (на приборе с рабочей частотой до 400 МГц) предложена конформация (**90**) [27].

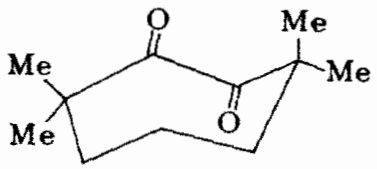
С помощью спектроскопии ЯМР изучены [28] конформации 3,3,7,7-тетраметилциклогептандиона-1,2 и его аналогов с гетероатомом в положении 5. Для них характерно трансоидное расположение карбонильных групп относительно друг друга [формулы (**91**) и (**92**)]. Причина такой ориентации карбонильных групп очевидна: это отталкивание отрицательных концов их диполей.



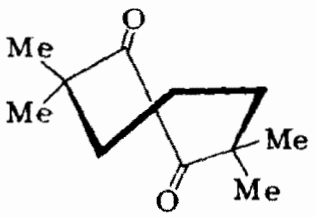
(43)



(90)



(91) симметрия C_1



(92) симметрия C_2

5.4. СРЕДНИЕ ЦИКЛЫ

Соединения со средними циклами (8—11 звеньев) не являются просто промежуточными между обычными и макроциклическими соединениями. В то время как обычные циклы и макроциклы, в общем, мало отличаются по химическому поведению от соответствующих алифатических соединений (предельных или непредельных), средние циклы обладают характерными особенностями, не повторяющимися в органических соединениях других классов.

По сравнению с алифатическими соединениями циклы имеют некоторый дополнительный запас энергии (рис. 5.11), иными словами, в этих циклах существует определенное напряжение. В малых циклах (трех- и четырехзвенных) причиной напряжения является искажение валентных углов (угловое, или байеровское напряжение), а также наличие заслоненных конформаций (питцеровское напряжение). В средних циклах нет ни искажения валентных углов, ни заслоненных конформаций. Напряжение в этом случае обусловлено «внутримолекулярной теснотой», являющейся главной особенностью средних циклов. Такой тип напряжения мы упоминали ранее, но в рассматривавшихся до сих пор структурах оно не играло большой роли. Суть его — в проявлении внутримолекулярных сил Ван-дер-Ваальса. В расчете на одну CH_2-группу напряжение составляет: в циклооктане 5,0 кДж/моль, в циклононане 5,9 кДж/моль, в циклодекане 5,0 кДж/моль, в циклоундекане 4,2 кДж/моль. В циклододекане оно падает до 1,3 кДж/моль, и это ясно указывает, что данный цикл существенно отличается от предыдущих, поэтому в настоящее время его уже не относят к средним циклам, как это делали ранее.

Для циклооктана одно время наиболее вероятной считали конформацию «короны» (**93**), однако в настоящее время для ряда кристаллических производных, например для циклооктандиола-1,5 (**94**) и соответствующего дикетона, на осно-

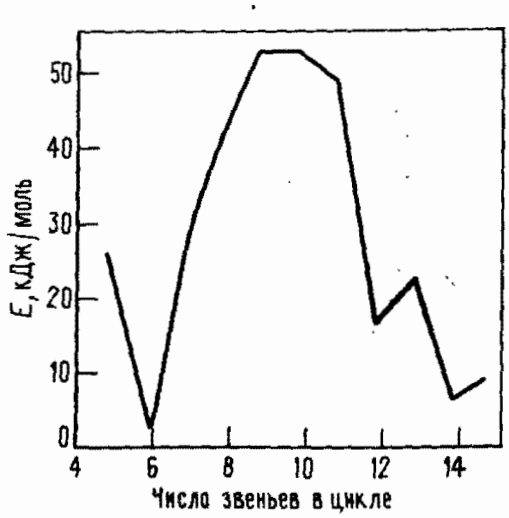
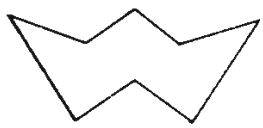
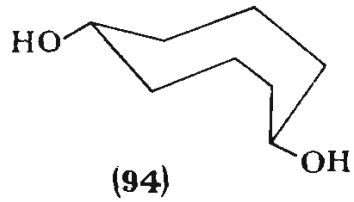


РИС. 5.11.
Зависимость внутренней энергии циклоалканов от числа звеньев в цикле

вании рентгеноструктурных данных установлено, что они имеют конформацию «кресло-ванна».

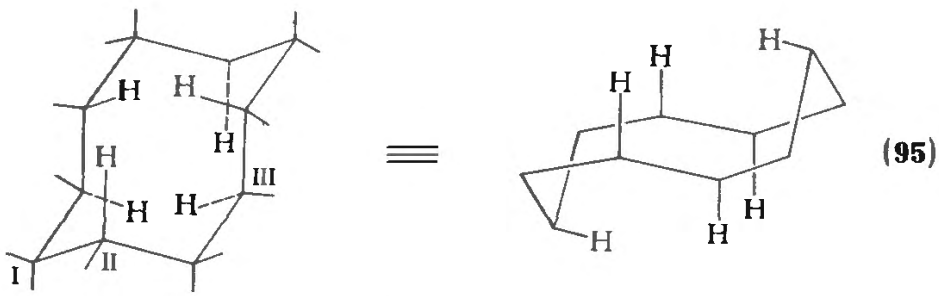


(93)



(94)

Рассмотрим особенности геометрии средних циклов на примере циклодекана (**95**). В циклодекане 14 связей ориентированы вовне и называются *экстранулярными* (они в свою очередь делятся на два типа: восемь напоминают экваториальные связи в циклогексане, шесть — аксиальные). Остальные шесть связей направлены внутрь кольца; это — *интранулярные* связи.



(95)

Обратим внимание, что в рассматриваемой конформации циклодекана не все CH_2-группы равноценны; у некоторых CH_2-групп обе связи ориентированы экстранулярно (тип I), а у других — одна связь интранулярна, а вторая экстранулярна, причем последняя может быть ориентирована либо экваториально (тип II), либо аксиально (тип III).

На полусферической модели циклодекана (рис. 5.12) четко видны интра- и экстранулярные атомы водорода. Интранулярные атомы водорода располагаются как бы двумя слоями (на рис. 5.12 виден верхний слой), образующими в плане два налагающихся друг на друга треугольника. Именно интранулярные атомы водорода и создают «внутримолекулярную тесноту», ответственную за повышение энергии молекулы циклодекана. Расстояния между интранулярными водородами одного слоя, определенные по модели, составляют 0,184 нм (при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов 0,24 нм). Экспериментальное рентгенографическое определение этих расстояний в кристалле *транс*-циклодекандиола-1,6 дало значения 0,191 и 0,197 нм для двух существующих в кристаллах конформаций.

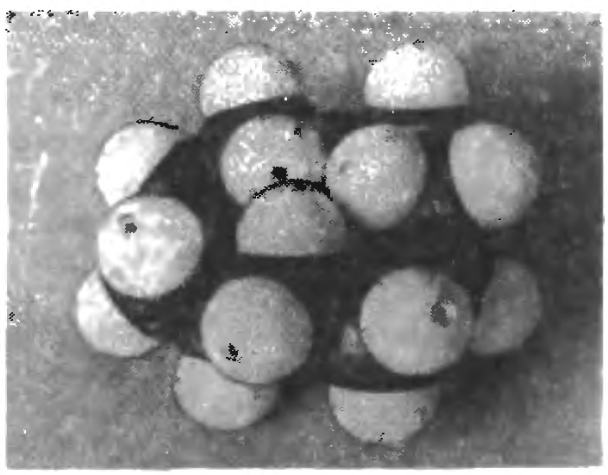
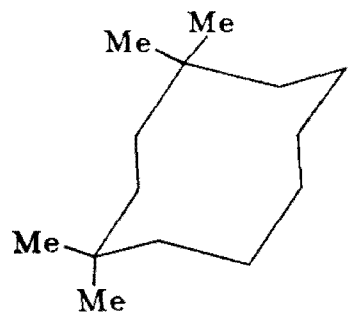


РИС. 5.12.
Полусферическая модель молекулы циклодекана

Заместители, более крупные, чем атомы водорода, вообще не могут занимать интранулярных положений. При монозамещении возможны семь конформеров — три энантиомерные пары (заместители в положении IIa, IIe, III) и один ахиральный конформер (заместитель в положении I).

У *цис*-1,6-дизамещенных существует только одна пара энантиомерных конформеров, для *транс*-1,6-дизамещенных возможны четыре ахиральных конформера. Для 1,1,4,4-тетраметилциклодекана (**96**) возможна лишь одна конформация, в которой все метильные группы экстранулярны.



(**96**)

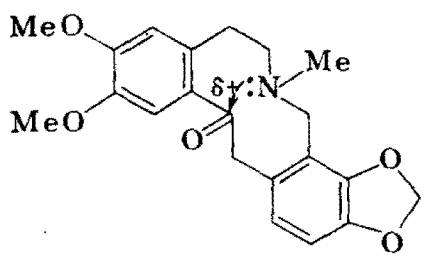
Аналогичную конформацию могут иметь 1,1,3,3- и 1,1,6,6-тетразамещенные циклодеканы. Если же заместители расположены в положениях 1,1,2,2 или 1,1,5,5, то один из них при обычной конформации циклодеканового кольца должен был бы оказаться интранулярным. Поскольку это привело бы к значительному повышению энергии молекулы, кольцо циклодекана принимает иную конформацию.

Удаление одного из интранулярных атомов водорода понижает внутреннюю энергию циклодекана, поэтому если имеются тригональные углеродные атомы (карбонильная группа, экзоциклическая двойная связь, карбениевый ион) или гетероатомы (азот, кислород), то они занимают в десятичленном кольце положение типа II. При этом наблюдается уменьшение расстояния между двумя атомами углерода типа II (или соответственно атомом углерода и гетероатомом), находящимися на противоположных сторонах кольца (в положениях 1 и 5). Для самого циклодекана расстояние между С-1 и С-5 составляет 0,329 нм, для циклодеканона расстояние между С-5 и СО-группой равно 0,304—0,313 нм, для 1-оксациклодеканона-5 расстояние между атомом кислорода цикла и группой СО равно 0,283 нм.

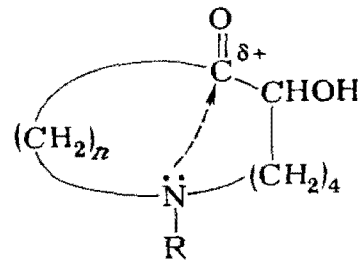
Наиболее интересная особенность средних циклов — проявление трансанулярных влияний (взаимодействий) и протекание *трансанулярных реакций*. Такое влияние и такие реакции осуществляются не с участием соседних атомов углерода, а между атомами, находящимися на противоположных сторонах кольца, через пространство.

Трансанулярные влияния особенно заметны в тех соединениях, где в кольце противостоят друг другу звенья, имеющие электрофильный и нуклеофильный характер, как, например, в молекуле алкалоида криптопина (**97**). Аналогичные явления обнаружены и в ряду среднециклических азаацилоинов (**98**). Правда, это гетероциклы, но суть дела от этого не меняется. На противоположных сторонах этих гетероциклов находятся атом азота с его свободной электронной парой и карбонильная группа с $\delta+$ на атоме углерода. В пространстве эти группы сближены, и между ними возникает взаимодействие, которое приводит к созданию некоего подобия амидной группы. Это находит свое отражение в ИК-спектрах (наличие полосы поглощения амидной группы) и в изменении реакционной способности.

Для оптически активных соединений такого типа трансанулярное взаимодействие атома азота и карбонильной группы приводит к ослаблению характерного для карбонильной группы эффекта Коттона в области 300 нм.



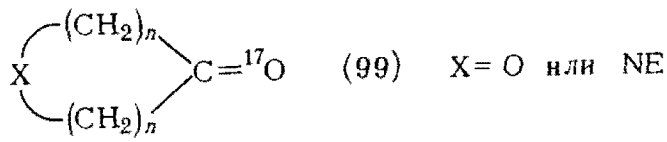
(97)



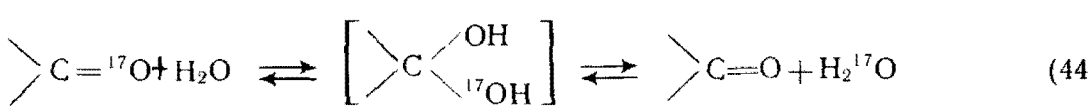
(98)

В 1950 г. В. Прелог выдвинул даже предположение, что пониженная частота валентных колебаний CO-полосы в ИК-спектре циклооктанона (около 1690 $см^{-1}$ вместо 1750 $см^{-1}$) объясняется образованием трансанулярной водородной связи с одним из H-атомов кольца. Для проверки этого предположения Н. Аллинжер получил частично дейтерированные циклооктаны и циклооктаноны. Исследование частот колебаний связи C—D в ИК-спектрах этих соединений показало, что они одинаковы у углеводородов и кетонов, что указывает на отсутствие внутримолекулярной водородной связи, предлагавшейся Прелогом, и делает более вероятным объясненне, учитывающее рост внутреннего угла C—CO—C в средних циклах по сравнению с обычным для карбонильной группы в алифатической цепи.

Трансанулярное взаимодействие в восьми- и десятичленных гетероциклических соединениях типа (**99**; $n=3$, 4) обнаружено по изменению химического сдвига полосы ^{17}O в карбонильной группе $^{17}O{=}C$. Одновременно было отмечено уменьшение реакционной способности карбонильной группы таких соединений в реакциях гидратации (что также фиксировалось с помощью ^{17}O) (схема 44).



(99) X= O или NEt

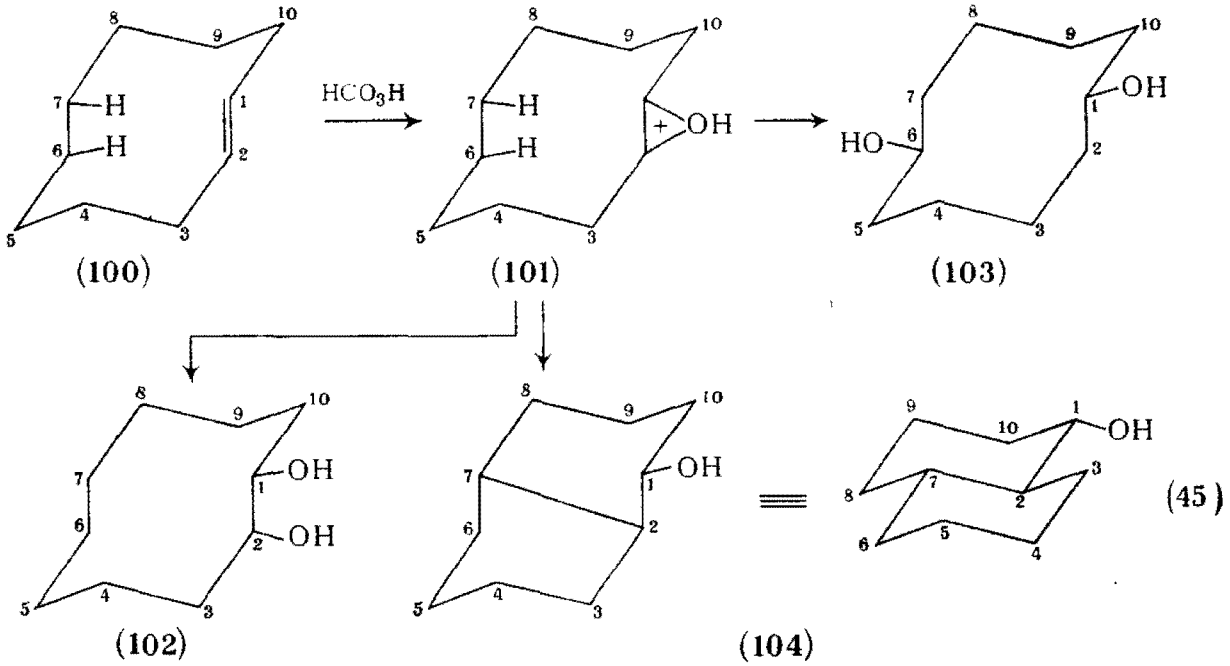


(44)

Скорость этой реакции падает при переходе от шести- к десятичленным циклическим соединениям. Присутствие гетероатома X в шестичленном кольце (**99**; $n=2$) не влияет на скорость реакции (трансанулярное взаимодействие в шестичленном кольце отсутствует). В восьми-десятичленных циклах присутствие гетероатома резко понижает скорость реакции в результате трансанулярного взаимодействия, понижающего δ+ на атоме углерода карбонильной группы.

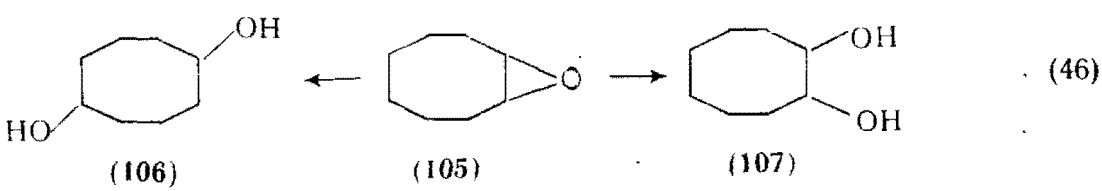
Примером специфической трансанулярной реакции является изученное Прелогом в 1952 г. окисление *транс*-циклодецена (**100**) пермуравьиной кислотой. При этом кроме циклодекандиола-1,2 (**102**) — нормального продукта реакции — образуется ряд других веществ, из которых особенно примечательны циклодекандиол-1,6 (**103**) и *транс*-декалол-1 (**104**) (схема 45). Полагают, что реакция протекает через промежуточный циклический неклассический катион (**101**), который либо перетягивает к себе водородный атом с двумя электронами из положения 6 (к возникшему в этом месте карбениевому катиону затем присоединяется гидроксид-ион), либо стабилизируется путем образования связи между C-2 и C-7 с отщеплением H^+ и образованием бициклического

продукта (**104**).



Причину образования трансанулярных продуктов реакции можно понять, если вспомнить о рассмотренных выше особенностях пространственного строения циклодекана и промежуточно образующегося катиона: в последнем положительный заряд соседствует с интранулярными атомами водорода, которые и участвуют в гидридном перемещении.

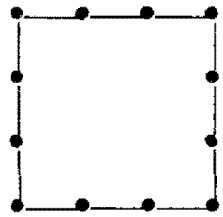
Трансанулярные реакции описаны и в ряду циклооктана. Из 1,2-эпоксициклооктана (**105**) при действии муравьиной кислоты наряду с 1,2-гликолем (**107**) — нормальным продуктом реакции — в результате трансанулярной реакции образуется 1,5-гликоль (**106**) (схема 46). Это результат такого же гидридного перехода, как и в случае циклодекана.



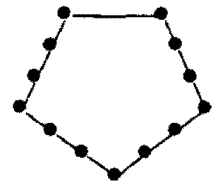
Характерная особенность трансанулярных взаимодействий и реакций — их стереоспецифичность. Это означает, что если в качестве исходного вещества был взят определенный пространственный изомер, то и продуктом трансанулярных реакций будет, как правило, определенный пространственный изомер, а не смесь изомеров. Это не удивительно, поскольку течение трансанулярных реакций тесно связано с пространственной формой кольца.

5.5. МАКРОЦИКЛЫ

Алициклы с числом звеньев в цикле больше двенадцати обладают большой конформационной подвижностью. Вследствие почти свободного вращения вокруг связей С—С здесь не могут существовать *цис-транс*-изомеры; трудно зафиксировать и определенные конформации. Циклододекан имеет форму неплоского четырехугольника (**108**).



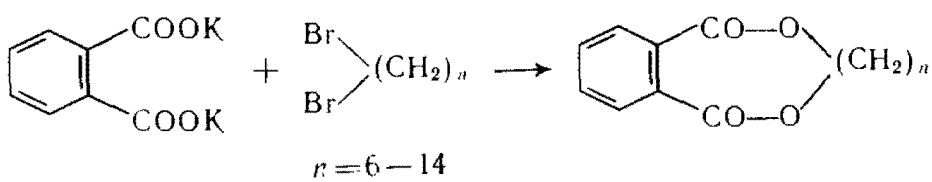
(108)



(109)

В результате рентгеноструктурного исследования циклотридекана была определена его наиболее выгодная конформация [29]. Это неплоский пятиугольник (**109**). Энергия трансанулярного напряжения в нем составляет около 21 кДж/моль, т. е. 1,6 кДж/моль в расчете на одну метиленовую группу. Циклотетрадекан $C_{14}H_{28}$ и циклогексадекан $C_{16}H_{32}$ имеют совершенно ненапряженные формы, которые как бы вырезаны из решетки алмаза.

Стереохимические факторы играют существенную роль в реакциях образования макроциклов. Сближение двух замыкающихся концов длинной алифатической цепи маловероятно, и это затрудняет синтезы макроциклов. Замыкание макроцикла облегчается, если циклообразующие фрагменты сближены (см., например, схему 47).



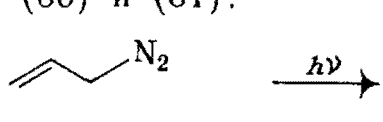
$n = 6 - 14$ (47)

5.6. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ

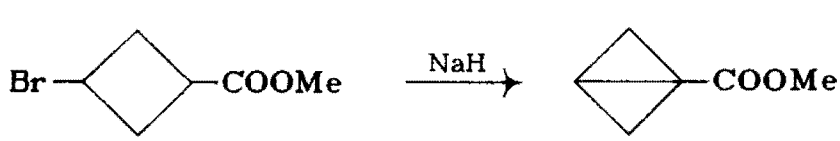
5.6.1. СИСТЕМЫ ИЗ МАЛЫХ ЦИКЛОВ

Длительное время считали, что безнадежно пытаться получить конденсированные системы из малых циклов, поскольку такие структуры должны быть сильно напряжены. Однако в 60-х годах такие попытки увенчались успехом (см. обзор [30]).

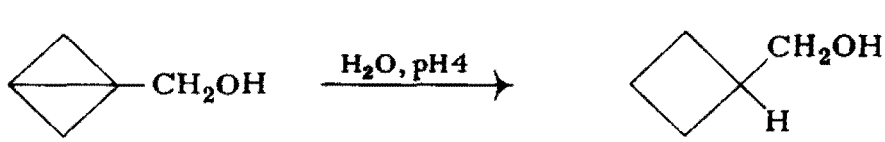
Способной к существованию оказалась даже столь напряженная структура, как бициклобутан. Он был получен фотохимическим путем из 4-диазобутена-1 (схема 48). Возможен и иной путь создания бициклобутанового кольца (схема 49). Как и у циклопропана, здесь в создании структуры участвуют «банановые» связи. Центральная связь химически чрезвычайно активна, что иллюстрируют, например, реакции, изображенные на схемах (50) и (51).



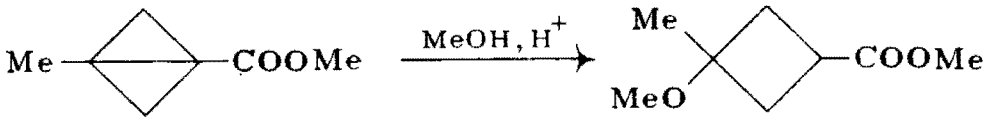
(48)



(49)

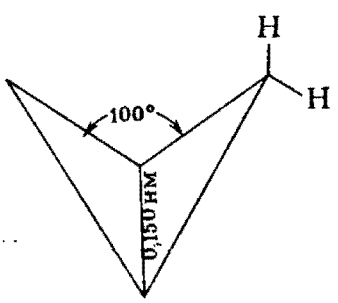


(50)

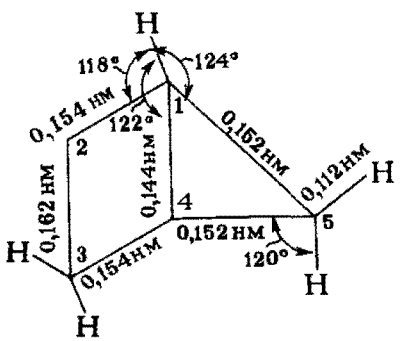


(51)

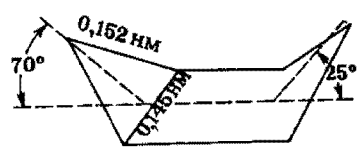
Пространственную форму бициклобутана можно сравнить с ночной бабочкой или дельтапланом [формула (110)]. Атомы водорода CH_2-групп делятся на два типа, напоминающие *экзо-* и *эндо*-положения производных бицикло[2.2.1]гептана. Следующий гомолог должен содержать конденсированную систему из трех- и четырехчленного циклов [формула (111)]. Такое соединение известно — это бициклопентан. Нет необходимости уточнять его название добавлением шифра (как это делается в системе Байера), поскольку для него возможен только один изомер, геометрические параметры которого определены методом электронографии. Вся молекула имеет форму конверта с приоткрытым клапаном, циклобутановое кольцо плоское, угол между плоскостями четырех- и трехчленного колец (угол складчатости) составляет около 109,4°. Обращают на себя внимание необычные длины некоторых связей: связь С-2—С-3 необычно длинна, а мостиковая связь С-1—С-4 — самая короткая из наблюдавшихся у насыщенных соединений.



(110)



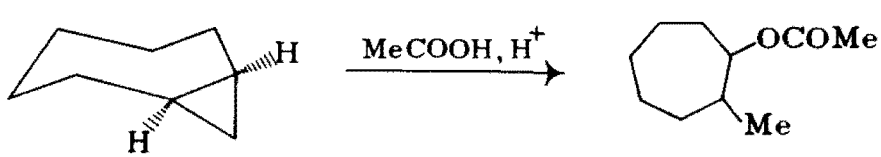
(111)



(112)

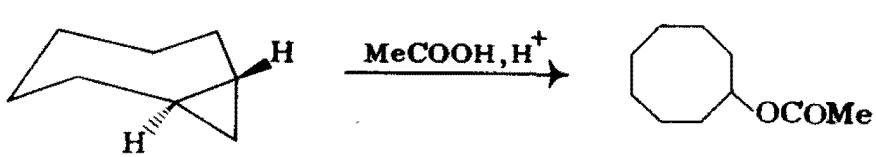
Бициклогексан может существовать в виде нескольких структурных изомеров, поэтому точное название должно включать шифр по Байеру — например, бицикло [3.1.0] гексан (112). Изучены и следующие гомологи — три структурно-изомерных бициклогептана. Рассмотренные до сих пор бициклы могут существовать только в *цис*-сочленении. Начиная с бициклооктанов, возможны как *цис*-, так и *транс*-сочленения колец.

Так, например, бицикло[5.1.0]октан существует в двух стереоизомерных формах. Его стереоизомеры могут служить наглядным примером того, как пространственная форма влияет на направление реакций. У *цис*-изомера при ацетолизе разрывается внешняя связь трехчленного кольца и образуется семичленный цикл (схема 52); у *транс*-изомера разрывается мостиковая связь и возникает восьмичленный цикл (схема 53).



(52)

цис

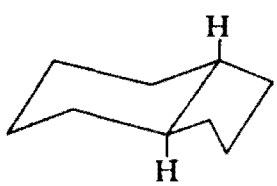


(53)

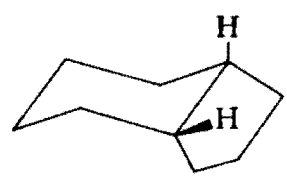
транс

Общая особенность всех конденсированных структур, построенных из малых циклов,— их большая напряженность. Энергия напряжения в бициклобутане составляет 270 кДж/моль, в бициклопентане 230 кДж/моль. Имеются сообщения, что в США структуры такого типа из-за большого запаса энергии в них привлекают внимание специалистов по ракетному топливу.

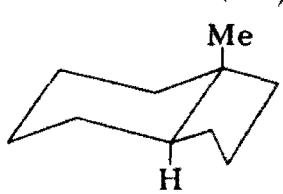
Достаточно подробно изучены *цис*- и *транс*-изомеры бицикло[4.3.0]нонана [формулы (**113**) и (**114**)], известного под названием гидриндан. Сочленение циклов в *транс*-гидриндане осуществляется с помощью двух экваториальных связей; в *цис*-гидриндане сочленение экваториально-аксиальное. *транс*-Гидриндан термодинамически устойчивее, разность энтальпий образования *транс*- и *цис*-изомеров составляет ≈ 5 кДж/моль. Незначительное энергетическое различие, существующее между *цис*- и *транс*-гидринданами, введением заместителей может быть еще более сглажено или даже изменено в пользу *цис*-изомера. Так, в случае 8-метилгидринданов, по расчетным данным, энергии стереоизомеров уменьшаются в ряду: (**115**) > (**116**) > (**117**). *цис*-Изомер существует в двух пространственно изомерных модификациях: в «стероидной форме» (**116**) метильная группа аксиальна, в «нестероидной» (**117**) — экваториальна (эти названия связаны с тем, что гидриндан моделирует кольца C и D стероидов).



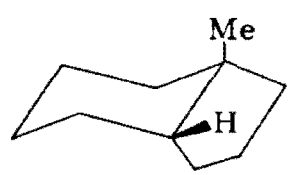
(**113**) *транс*



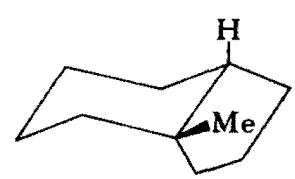
(**114**) *цис*



(**115**) *транс*



(**116**) *цис*



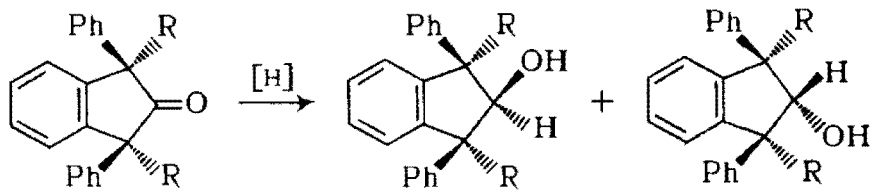
(**117**) *цис*

У гидринданона-1 более устойчива *цис*-форма. Введение в молекулу этого кетона двойной связи в положение 5 или метильной группы в положение 4 делает более устойчивым *транс*-изомер.

Узловые атомы гидриндана асимметричны: *транс*-гидриндан представляет собой пару энантиомеров, *цис*-изомер оказывается *мезо*-формой. Введение заместителя в любое положение, кроме узлового, увеличивает число возможных пространственных изомеров до восьми; при этом асимметрическим становится и углеродный атом, у которого произошло замещение, а узловые асимметрические атомы, одинаковые в самом гидриндане, теперь становятся неодинаковыми, и это приводит к появлению полного числа возможных пространственных форм: $2^3=8$. Получающиеся восемь стереоизомеров образуют четыре рацемата. Стереоизомерию подобного типа подробнее рассмотрим позднее на примере производных норборнана.

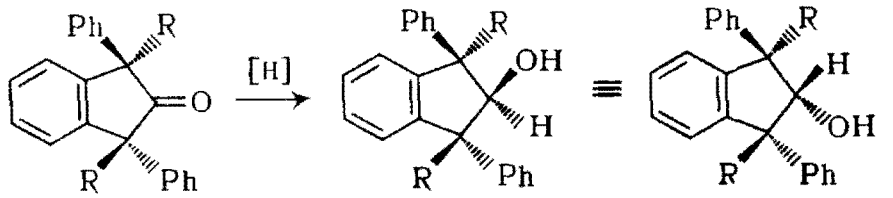
Ароматизация шестичленного кольца гидриндана приводит к индану, стереоизомерия которого может вызываться уже только заместителями в пятичленном кольце. Так, в *цис-транс*-изомерных формах существуют 1,3-дифенилинданоны-2 (**118**) и (**119**). *цис*-Изомер (**118**) представляет собой *мезо*-форму, *транс*-изомер (**119**) является рацематом, который

может быть расщеплен на оптические антиподы; это различие может быть использовано для определения конфигурации. Другое различие между этими изомерами состоит в том, что *цис*-форма дает при восстановлении два диастереомерных спирта, *транс*-форма — только один (схемы 54, 55).



(54)

(118) *цис*



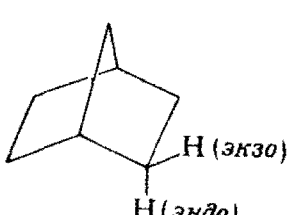
(55)

(119) *транс*

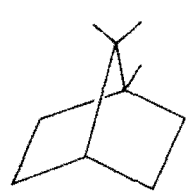
Продукты восстановления различаются по спектрам ПМР. В спиртах, полученных из *цис*-форм, заместители (например, при R=Me) эквивалентны и дают один сигнал (δ_{Me} 1,75 м. д.); в продуктах восстановления *транс*-форм заместители диастереотопны и дают два сигнала (δ_{Me} 1,73 и 1,22 м. д.).

5.6.2. МОСТИКОВЫЕ СИСТЕМЫ

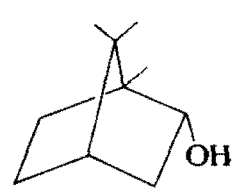
Норборнан. Бицикло[2.2.1]гептан (**120**) больше известен под тривиальным названием норборнан. Это название происходит от борнана (**121**) — бициклической мостиковой структуры, лежащей в основе таких важных природных соединений, как борнеол (**122**), камфора (**123**); приставка «нор» означает удаление из борнана всех заместителей, т. е. трех метильных групп.



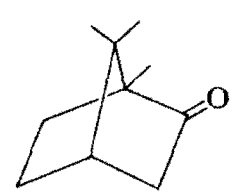
(120)



(121)



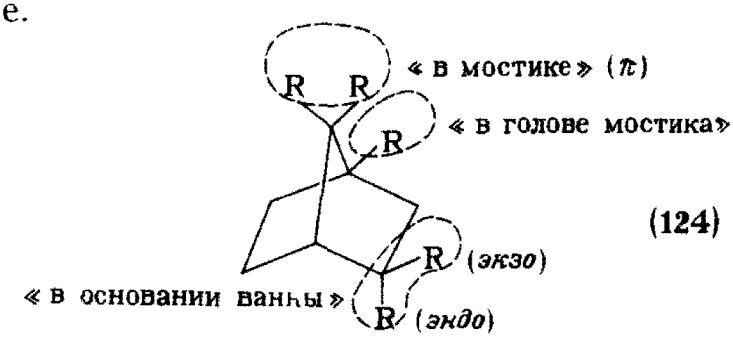
(122)



(123)

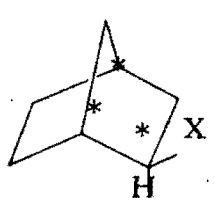
Норборнан — классический пример мостиковых структур. Его можно наглядно представить себе в виде циклогексана в форме ванны к «приподнятым» концам которой прикреплен метиленовый мостик. Этот мостик удается замкнуть только при некотором искажении валентных углов. Находящиеся в основании ванны пáры углеродных атомов имеют четные конформации, что также вносит определенный вклад в создание напряжения в структуре норборнана. Энергия напряжения норборнана составляет $\approx$12 кДж/моль. Эта структура интересна прежде всего тем, что здесь появляются новые типы изомерии. В молекуле замещенного норборнана (**124**) заместитель может быть расположен в мостике (положение 7, л), в «голове мостика» (положения 1 и 4) и в «основании ванны» (положения 2, 3, 5, 6), т. е. существуют три структурных изо-

мера. В молекуле норборнана в основании ванны находятся четыре группы CH_2, в каждой из которых один атом водорода занимает *экзо*-, а другой — *эндо*-положение. Эти названия отражают положение соответствующего заместителя «снаружи» или «внутри» циклической структуры [см. формулу (120)]. Это в какой-то мере напоминает экваториальные и аксиальные положения в циклогексане. Однако структура норборнана конформационно жесткая, *экзо*- или *эндо*-положение какого-либо заместителя в ней закреплено, в то время как в циклогексановых соединениях существует экваториально-аксиальное конформационное равновесие.

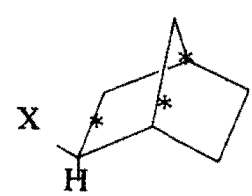


(124)

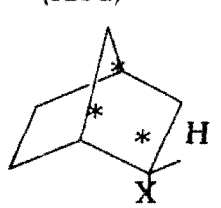
Незамещенный цикл симметричен, однако достаточно появиться любому заместителю в любой из CH_2-групп основания ванны, как система теряет элементы симметрии. В таких соединениях три асимметрических атома углерода: атом, у которого стоит заместитель, и оба узловых атома. Однако число стереоизомеров равно не восьми (2^3), а лишь четырем [формулы (125), (126)], поскольку конфигурацию обоих узловых атомов вследствие жесткости системы можно изменить лишь одновременно.



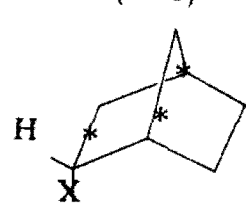
(125а)



(125б)



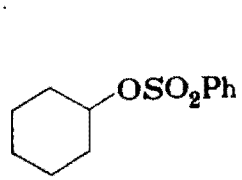
(126а)



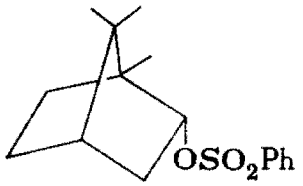
(126б)

Изомерные соединения, в которых имеются заместители в голове мостика, а также в *эндо*- или в *экзо*-положении, существенно различаются по реакционной способности. Так, скорость гидролиза эфира изоборнеола (**129**) в 250 тыс. раз (!) превосходит скорость гидролиза соответствующего эфира борнеола (**128**) [под формулами приведены относительные скорости гидролиза этих эфиров; за единицу принята скорость гидролиза эфира циклогексанола (**127**)]. Важно подчеркнуть, что у *экзо*-изомера наблюдается огромное повышение скорости гидролиза по сравнению с «обычными» структурами типа циклогексана.

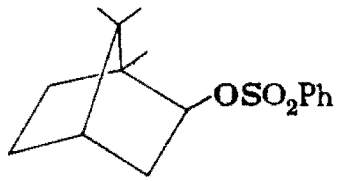
Явление ускорения реакций под влиянием соседних групп называют *синартетическим* (или *анхимерным*) ускорением. Скорости рацемизации и обмена кислорода в кислой среде у изоборнеола и борнеола также различаются в 230 тыс. раз.



(**127**) 1,0

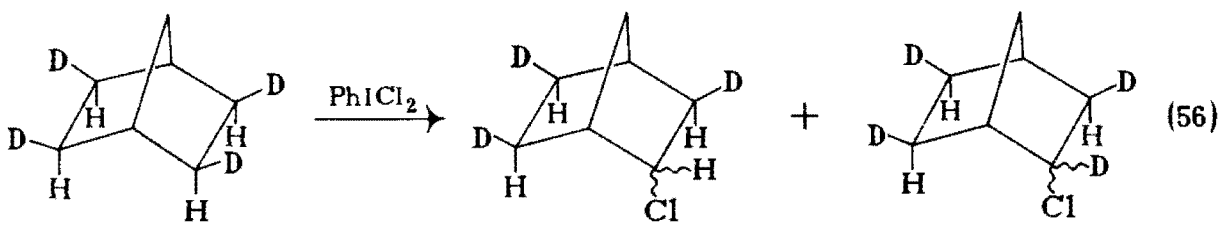


(**128**) 1,4



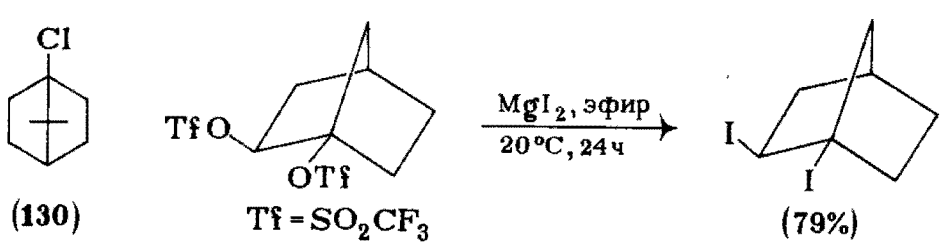
(**129**) $3{,}5 \cdot 10^5$

При действии фенилиоддихлорида на *экзо*-тетрадейтеронорборнан идет реакция радикального замещения (схема 56). В зависимости от того, уходит ли при этом *экзо*-заместитель (дейтерий) или *эндо*-заместитель (водород), образуются соответственно три- и тетрадейтерированные продукты хлорирования. Из соотношения их можно определить, что *экзо*-положение более реакционноспособно и в радикальных реакциях замещения (соотношение скоростей *экзо*/*эндо*- равно $\approx 3{,}8$) [31].



(56)

Большой интерес представляют нуклеофильные реакции замещения у узлового атома бициклогептановых систем. Теоретически можно ожидать, что жесткость скелета должна препятствовать вальденовскому обращению, а следовательно, должны быть невозможны реакции типа S_N2. Для реакций типа S_N1 условия также неблагоприятны, поскольку жесткость скелета препятствует образованию плоского карбокатиона. Справедливость таких предположений экспериментально подтвердил П. Бартлет еще в конце 30-х годов. 1-Хлорапокамфан (**130**) действительно инертен в реакциях типа S_N2 (не гидролизуется при кипячении с 30 %-ным раствором KOH в течение 24 ч) и в реакциях типа S_N1 (не реагирует при кипячении со спиртовым раствором нитрата серебра в течение 48 ч). Такая инертность не является, однако, абсолютной; например, в мягких условиях удалось провести замену трифторметилсульфонилоксигруппы на иод [32] (схема 57).

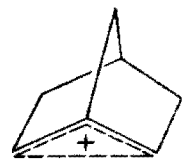


(**130**) $Tf = SO_2CF_3$ (**79%**)

(57)

Склонность соединений ряда бициклогептана к перегруппировкам углеродного скелета (перегруппировки Вагнера — Мейервейна и др.) хорошо известна. Эти реакции отличаются большой стереоспецифичностью даже тогда, когда в качестве промежуточных стадий выступают, казалось бы, симметричные структуры, не способные к сохранению конфигурации. В связи с этим говорят о своеобразном «эффекте памяти» (см. обзор [33]). Механизмы перегруппировок и других реакций бициклогептана широко изучались, в свое время шла оживленная дискуссия об участии в таких реакциях «неклассических карбокатионов» типа (**131**). Однако обсуждение этих вопросов выходит за рамки данной книги. Упомянем лишь о работе, в которой на моделях холестерил- и

(адамантил-2)камфорсульфоната было показано, что в диастереомерных переходных состояниях скорости реакций могут различаться на порядок [34].

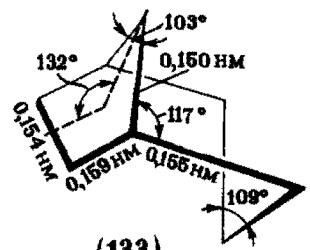


(131)

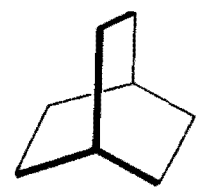
Другие мостиковые структуры. Циклическая система бицикло[3.1.1]-гептана лежит в основе терпеновых углеводородов ряда пинана (**132**).



(132)



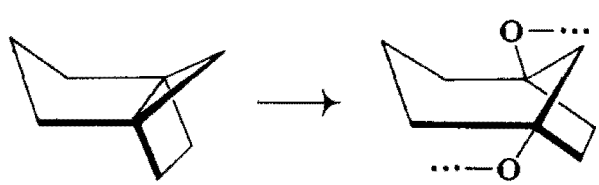
(133)



(134)

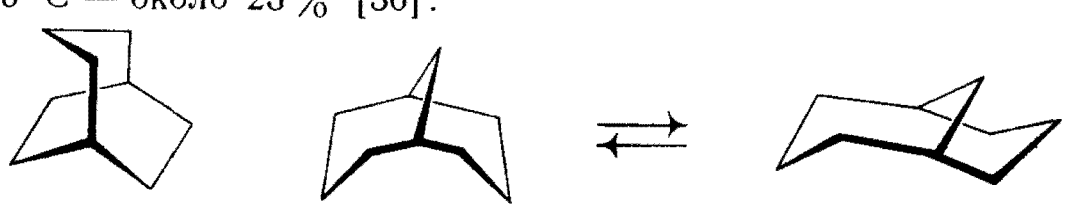
Бицикло[3.2.1]октан, по данным электронографических исследований [35], имеет геометрические параметры, приведенные в формуле (**133**). В бицикло[2.2.2]октане (**134**) из-за особенностей его симметрии исчезает различие между *экзо*- и *эндо*-положениями и остаются лишь две возможности для изомерии монозамещенных: с заместителем у узлового атома или в любом неузловом положении.

Трицикло[3.2.1^{1,5}]октан (пропеллан) можно рассматривать как структуру, построенную из трех-, четырех- и пятичленного циклов. Структура его сильно напряжена, что проявляется, например, в образовании полимерного пероксида при действии кислорода (схема 58).



(58)

Следующий гомолог — бицикло[3.2.2]нонан (**135**) может принять конформацию, в которой отсутствует угловое напряжение. Бицикло[3.3.1]нонан способен существовать в двух конформациях — (**136а**) и (**136б**); при 65 °С доля конформера (**136б**) составляет 50 %, при 400 °С — около 25 % [36].



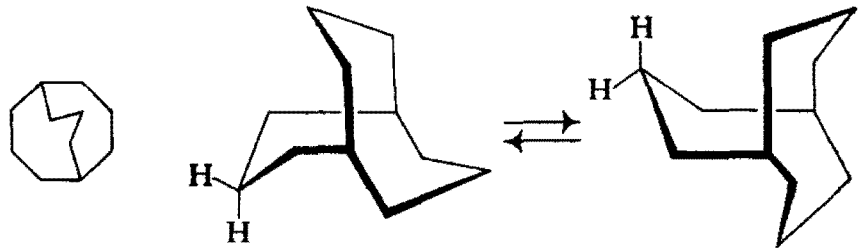
(135)

(136а)

(136б)

Бицикло[3.3.3]ундекан (манксан) (**137**) построен из восьмичленных циклов, обладающих значительной конформационной подвижностью. Методом спектроскопии ЯМР было показано, что все Н-атомы его CH_2-групп равноценны. Между тем при закреплении его конформации возможно два пространственных положения атомов водорода, напоминающих *экзо*- и *эндо*-положения норборнана. Это позволило сделать

вывод, что манксан существует в двух взаимопревращающихся конформациях — (**138а**) и (**138б**); барьер между ними (при —60 °С) составляет 40 кДж/моль.



(**137**) (**138а**) (**138б**)

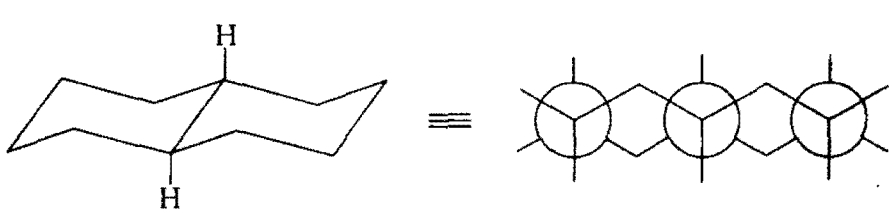
5.6.3. ГИДРИРОВАННЫЕ НАФТАЛИНЫ, АНТРАЦЕНЫ И ФЕНАНТРЕНЫ

Декалин и другие гидрированные нафталины. На примере декалина В. Хюккель чисто химическим путем подтвердил правильность представлений о неплоском строении циклогексанового кольца. Ему удалось разделить декалин на два пространственных изомера — *транс-* и *цис*-декалины. С современной точки зрения — это σ-диастереомеры, каждый из которых характеризуется своими свойствами:

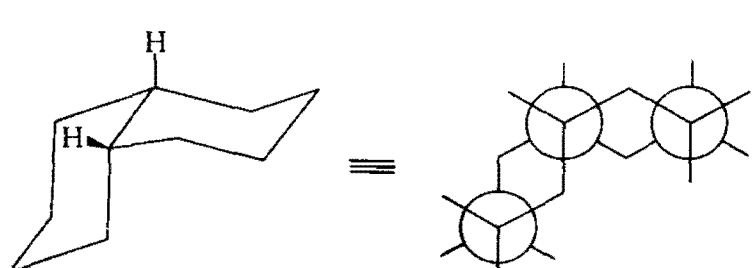
	Т. кип., °С	d_4^{20}	n_D^{20}	Теплота сгорания, кДж/моль
цис-Декалин	193	0,895	1,4811	6285
транс-Декалин	184,5	0,870	1,4697	6271

Работа, в сущности, простая, в наше время доступная студенту, выполняющему практикум по органической химии; температуры кипения *цис-* и *транс*-декалинов различаются примерно на 8 °С, и их можно разделить обычной перегонкой.

Почему же существование двух изомерных декалинов является доказательством неплоского строения циклогексанового кольца? Дело в том, что при сочленении двух плоских циклогексаиовых колец невозможно объяснить наблюдаемую изомерию; сочленение же двух колец, имеющих форму кресла, объясняет существоваиие двух стереоизомеров, декалина — *транс* (**139**) и *цис* (**140**).



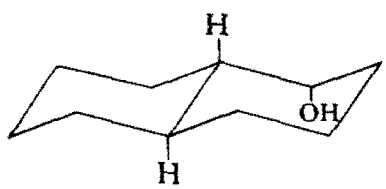
(**139**) *транс*-декалин



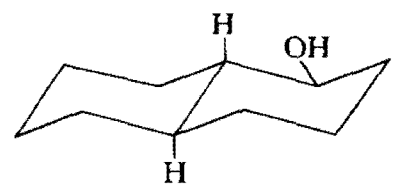
(**140**) *цис*-декалин

В *транс*-декалине (**139**) сочленение колец осуществлено за счет двух экваториальных связей, в *цис*-декалине (**140**) — за счет экваториальной и аксиальной связей; Н-атомы при узловых атомах углерода в первом стереоизомере находятся в трансоидном положении друг к другу, во втором — в скошенном. Особенности стереоизомерных форм особенно ясно видны при изображении циклогексановых колец в виде сдвоенных проекций Ньюмена. В 30-х годах нашего столетия появление двух стереоизомерных декалинов объясняли тем, что один из них построен из колец в форме кресла, другой — из колец в форме ванны, но в этом неправильном представлении повинен не Хюккель, а комментаторы его работ.

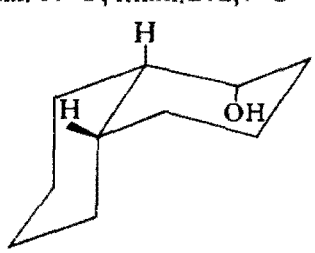
Введение заместителя к любому из неузловых атомов обусловливает асимметричность не только этого атома, но и обоих узловых. Конфигурация последних может меняться независимо (в отличие от норборнана!). Замещенный таким образом декалин может иметь восемь (2^3) стереоизомеров, обладающих оптической активностью. Они образуют четыре рацемата. Для декалола-1 подобные стереоизомеры изображены формулами (**141**) — (**144**) *. По отношению друг к другу эти рацематы являются σ-диастереомерами и имеют разные физические константы.



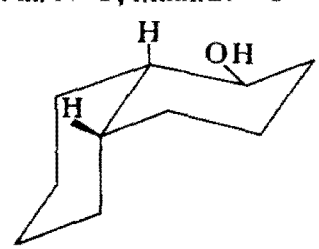
(**141**) *транс*-декалол-1*а*
т.пл. 49 °С, т.кип. 232,5 °С



(**142**) *транс*-декалол-1*е*
т.пл. 63 °С, т.кип. 236 °С

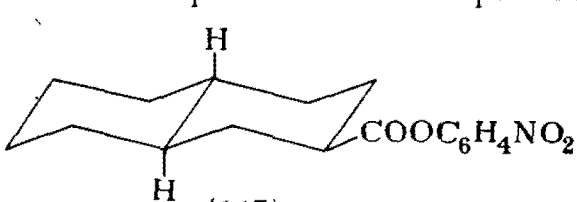


(**143**) *цис*-декалол-1*а*
т. пл. 93 °С, т.кип. 246 °С

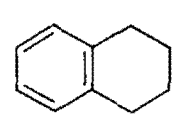


(**144**) *цис*-декалол-1*е*
т. пл. 55 °С

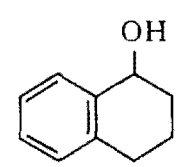
Конформационная жесткость *транс*-декалинового скелета является причиной больших различий в реакционной способности экваториальных и аксиальных стереоизомеров. Эти различия проявляются, например, в реакциях ферментативного гидролиза *п*-нитрофениловых эфиров декалинкарбоновых кислот. Экваториальный изомер эфира (**145**) гидролизуется химотрипсином в 10^3 раз быстрее, чем аксиальный.



(**145**)



(**146**)



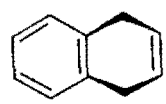
(**147**)

При частичной ароматизации декалин превращается в тетралин (тетрагидронафталин) (**146**). В тетралине уже невозможна стереоизомерия за счет сочленения циклов, однако она появляется у замещенных

* В качестве представителя каждого рацемата изображена формула одного энантиомера.

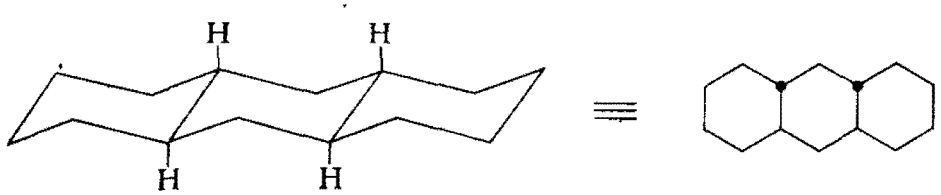
по гидрированному ядру тетралинов, например у тетралола-1 (**147**). В этом соединении с помощью ИК-спектров обнаружено внутримолекулярное взаимодействие гидроксильной группы с ароматическим ядром.

На первый взгляд пространственная структура соединений ряда 1,4-дигидронафталина неожиданна. Казалось бы, эти соединения, составленные из двух плоских фрагментов — бензольного ядра и этиленовой системы, и в целом должны быть плоскими. В действительности же у 1-замещенных (**148**) примыкающее к бензолу циклогексадиеновое кольцо имеет форму ванны, причем заместители склонны занимать псевдоаксиальное положение [37].

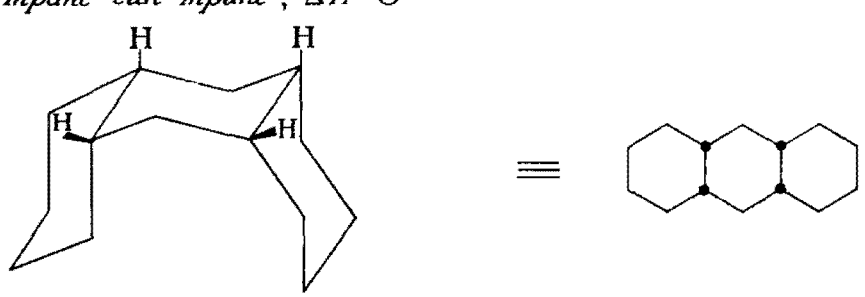


(**148**)

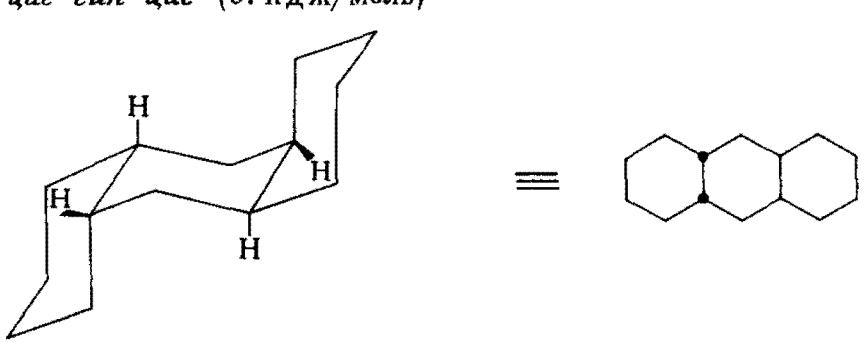
Гидрированные антрацены. Для полностью гидрированного антрацена (пергидроантрацена) возможно различное сочленение циклов, вследствие чего он существует в виде пяти стереоизомерных форм: *транс-син-транс*, *цис-син-цис*, *цис-анти-цис*, *транс-анти-транс* и *цис-анти-транс* [формулы (**149**) — (**153**); они изображены с учетом конформаций и в условных плоских формах (жирная точка означает расположенный над плоскостью цикла атом водорода у узлового атома); под формулами приведены значения энтальпии]. Обозначения *транс-* и *цис-* в названиях указывают на характер сочленения циклов, *син-* и *анти-* — на положение крайних циклов относительно друг друга. Наиболее устойчив *транс-син-транс-изомер*. Стереоизомеры *цис-анти-транс* и *транс-анти-транс* хиральны; кроме изображенных форм существуют еще и их энантиомеры.



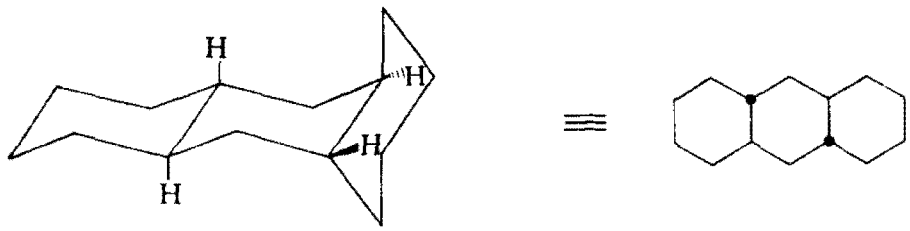
(**149**) *транс-син-транс*; ΔH=0



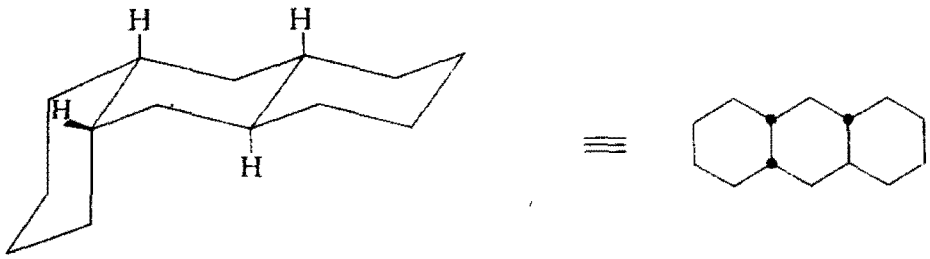
(**150**) *цис-син-цис* (37 кДж/моль)



(**151**) *цис-анти-цис* (23 кДж/моль)

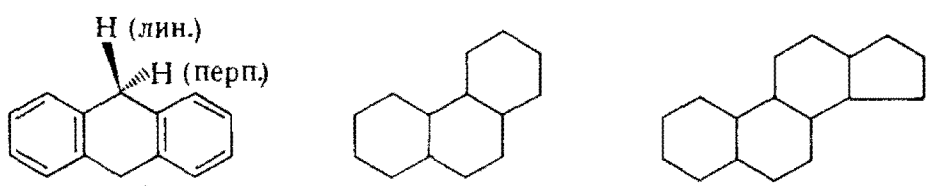


(**152**) *транс-анти-транс* (17 кДж/моль)



(**153**) *цис-анти-транс* (12 кДж/моль)

У 9,10-дигидроантрацена (**154**) центральное (гидрированное) шестичленное кольцо имеет форму ванны. Угол между валентностями, образующими вершину ванны (150°), сильно отличается от тетраэдрического. Не участвующие в образовании цикла валентности центральных углеродных атомов имеют различную ориентацию: линейную и перпендикулярную. Ванна способна к легкой инверсии; при этом перпендикулярный заместитель становится линейным, и наоборот. Стерически менее затруднен перпендикулярно ориентированный заместитель, поэтому монозамещенные существуют в конформации с таким расположением заместителя; 9,10-дизамещенные *цис*-изомеры стабильнее *транс*-изомеров.



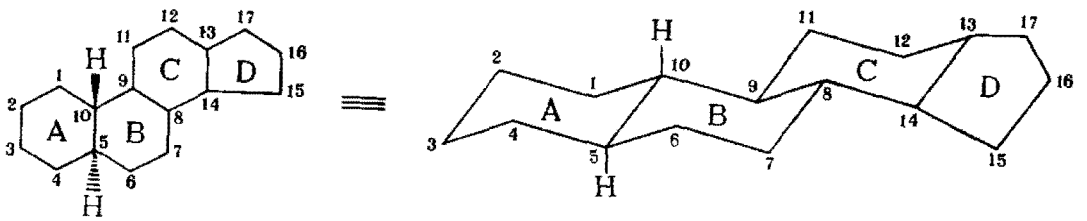
(**154**) (**155**) (**156**)

Пергидрофенантрен и его производные. Пергидрофенантрен (**155**) в зависимости от характера сочленения циклов может существовать в виде десяти пространственных изомеров — четырех пар оптических антиподов и двух *мезо*-форм. Структура с дополнительным пятичленным кольцом — циклопентанопергидрофенантрен (**156**) лежит в основе важного класса природных соединений — стероидов. Все шесть узловых атомов этой структуры являются асимметрическими, конфигурация каждого из них может меняться независимо, *мезо*-формы отсутствуют; все это создает возможность существования 2^6, т. е. 64, оптически активных стереоизомеров только за счет пространственной изомерии циклической структуры.

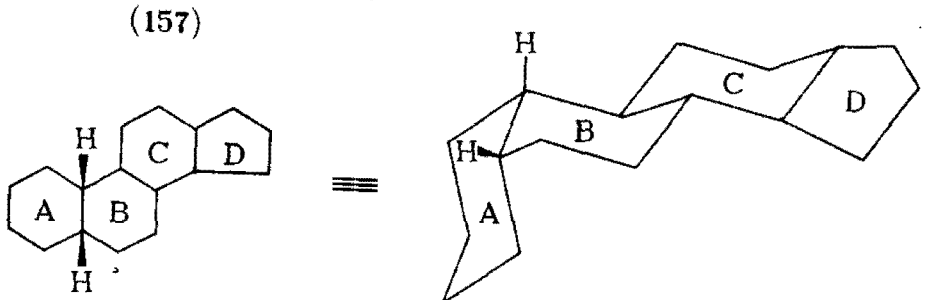
Среди природных стероидов чаще всего встречаются два таких стереоизомера [формулы (**157**) и (**158**); изображены условной плоской формулой и в проекции, точнее передающей пространственную форму молекулы]. Эти структуры различаются характером сочленения колец A и B: *транс* в (**157**), *цис* в (**158**).

Возможности конформационных изменений в стероидных структурах полностью исключены. Поэтому заместители определенной конфигурации имеют в то же время и определенную конформацию — их положе-

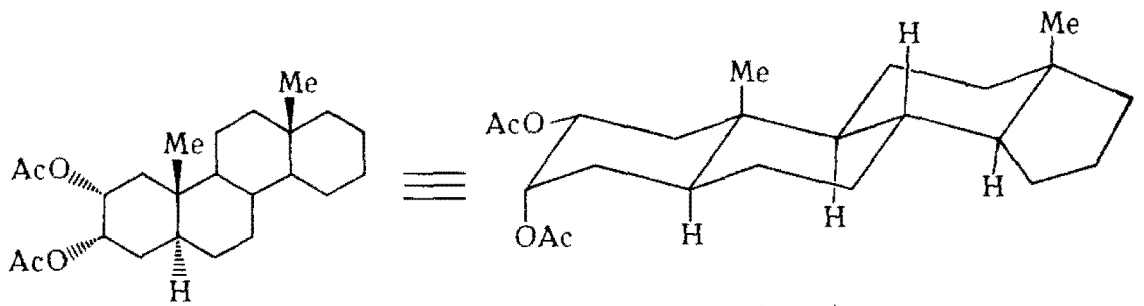
ние относительно циклической системы и соседних заместителей строго фиксировано. В условной плоской формуле заместители могут располагаться либо под плоскостью чертежа (обозначение α), либо над плоскостью (обозначение β). Так, строение 5α*H*-2α,3α-диацетокси-10β,13β-диметилциклопентанопергидрофенантрена может быть изображено формулами (**159**) и (**159а**).



(157)



(158)



(159) (159а)

Следует отметить, что α,β-обозначения не связаны однозначно с экваториально-аксиальной ориентацией: в приведенном примере обе ацетоксигруппы имеют обозначение α (под плоскостью чертежа в условной плоской формуле), но одна из них экваториальна, а другая — аксиальна.

В конформационно-жесткой системе особенно ясно проявляются пространственные влияния заместителей на реакционную способность; например, экваториальная 2α-ацетоксигруппа в приведенном выше примере гораздо легче подвергается щелочному гидролизу, чем аксиальная 3α-ацетоксигруппа. Не только химические, но и спектральные свойства зависят от конформации. Поэтому стероидные модели, структура которых, казалось бы, сложна, на самом деле наиболее удобны для выявления связи химического и пространственного строения с особенностями ИК-, УФ- и ЯМР-спектров, а также с хироптическими характеристиками — спектрами кругового дихроизма, дисперсией оптического вращения.

Найденные на конформационно-фиксированных стероидных моделях закономерности используют для истолкования данных, полученных для других соединений. Так, например, именно на основе стероидных моделей было сформулировано правило: в ИК-спектрах валентные колебания связи С—Х при экваториальной ориентации заместителя Х имеют более высокие частоты, чем при аксиальной (табл. 5.7). На примере

ТАБЛИЦА 5.7. Частоты валентных колебаний связи C—X в ИК-спектрах X-замещенных циклогексанов

Связь	ν_{C-X}, $см^{-1}$		Связь	ν_{C-X}, $см^{-1}$	
	при *a*-X	при *e*-X		при *a*-X	при *e*-X
C—D	2146	2174	C—OH	996—1036	1037—1044
C—F	1020	1053	C—OMe	1086—1090	1100—1104
C—Cl	688	742	C—OAc	1013—1022	1025—1031
C—Br	658	685			
C—I	638	654			

стероидных кетонов К. Джерасси в 50-х годах нашего столетия заложил основы спектрополяриметрии. Расположенная в области 300 нм оптически активная полоса поглощения небольшой интенсивности позволяла даже на имевшихся в то время несовершенных приборах измерять дисперсию вращения непосредственно в области поглощения, фиксируя эффекты Коттона.

Характер кривых ДОВ стероидных кетонов зависит от положения карбонильной группы в кольце, от природы сочленения колец. В качестве примера рассмотрим кривые ДОВ андростана и его трех оксопроизводных (рис. 5.13). Оптическое вращение андростана почти не изменяется в области 700—300 нм, как и следовало ожидать для оптически активного насыщенного углеводорода, полоса поглощения которого лежит в дальней УФ-области (ниже 200 нм). Если оксогруппа находится в положении 3, на кривой ДОВ появляется пик в области 300 им, связанный с оптически активной полосой поглощения карбонильной группы. Аналогичный пик, но с большей амплитудой, создает на кривой ДОВ оксогруппа в положении 17. У андростандиона-3,17 на кривой ДОВ амплнтуда эффекта Коттона примерно соответствует сумме наблюдаемых эффектов для андростанонов-3 и -17.

Конформационная жесткость стероидного скелета позволила провести проверку зависимости сдвигов сигналов соответствующих атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C от расстояния между таким атомом и местом координации сдвигающих реагентов [38]. Так, приняв сдвиг сигналов атома ^{13}C карбонильной группы в андростаноне-17 за 100 %, получают картину сдвигов сигналов других атомов ^{13}C в спектрах при добавлеиии сдвигающего реагента Yb (fod)$_3$, отображенную в формуле (**160**).

Стереохимия стероидов и тритерпенов — это огромная самостоятельная область, рассмотрение которой выходит далеко за рамки данной книги.

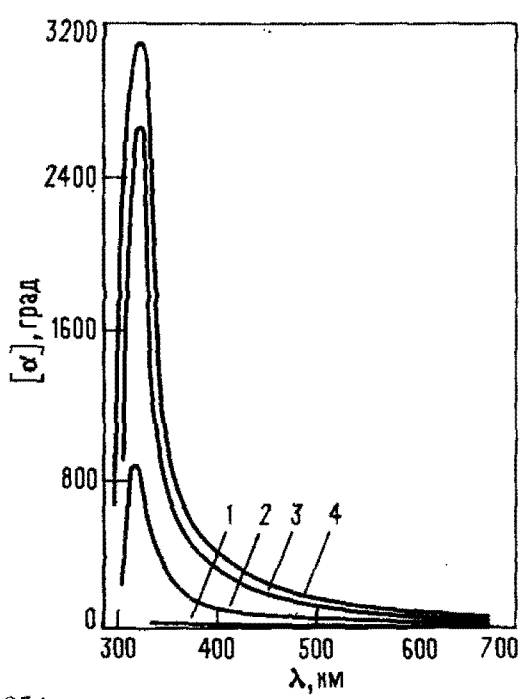
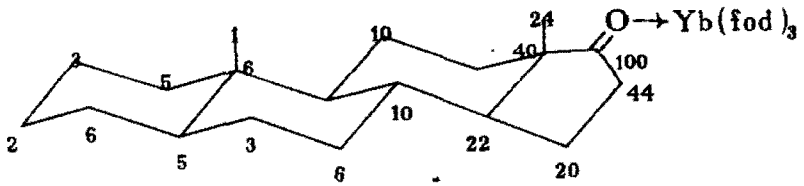


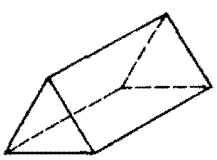
РИС. 5.13.
Кривые ДОВ андростана (1) и его 3-оксо- (2), 17-оксо- (3) и 3,17-диоксопроизводных (4)



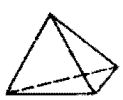
(160)

5.6.4. КАРКАСНЫЕ СТРУКТУРЫ

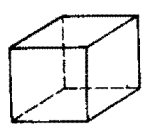
Некоторое время тому назад химики-органики вдруг стали увлекаться геометрией: строить из атомов углерода кубы, призмы и другие простейшие геометрические фигуры. Соединения такого типа, например призман (**161**), тетраэдран (**162**), кубан (**163**), получили название каркасных.



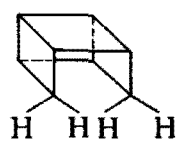
(**161**)



(**162**)



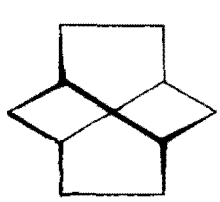
(**163**)



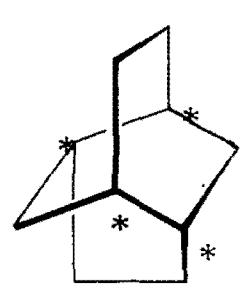
(**164**)

Откуда интерес к этим структурам? почему стали ими заниматься и занимаются до сих пор? Посмотрите на кубан — кубик, в каждой из вершин которого расположен атом углерода. Очевидно, что три С—С-связи каждого атома углерода находятся в совершенно необычном состоянии — под углом 90° друг к другу. Следует ожидать, что необычны и свойства подобных связей, а вместе с тем и свойства соответствующих соединений. Так, например, кубан (**163**) — сильно напряженная структура (ΔH более 270 кДж/моль), а у его аналога (**164**) с одной незамкнутой гранью (нечто вроде хоккейных ворот) энергия напряжения почти вдвое больше (ΔH 470 кДж/моль) [39]. Последнее может показаться странным; можно ожидать, что «незамкнутая» грань даст возможность уменьшить искажение тетраэдрических углов. Однако в этой структуре имеются два дополнительных «интранулярных» атома водорода, что и увеличивает напряжение.

К каркасным структурам относится также твистан, который можно представить себе в виде циклогексана в форме искаженной ванны (*твист*-форма, отсюда и название твистан) с двумя дополнительными диметиленовыми мостиками [проекции (**165а**) и (**165б**)]. Твистан получен в оптически активном виде; формулами (**165а**) и (**165б**) изображен (—)-изомер. В твистане есть четыре асимметрических углеродных атома (они отмечены звездочками), однако нагляднее рассматривать асимметрию всей молекулы в целом.



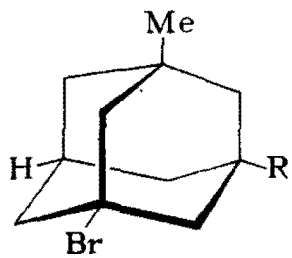
(**165а**)



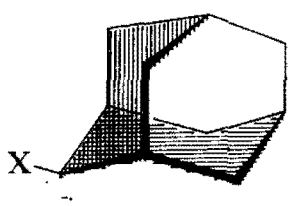
(**165б**)

Молекулярную асимметрию такого типа рассмотрим на примере производных адамантана (**166**) — каркасного углеводорода с решеткой алмаза (т. е. с неискаженными тетраэдрическими углами). В соединении (**166**) четыре разных заместителя [H, Me, Br и R=COOH, $CONH_2$

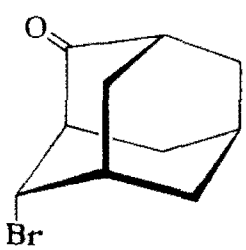
или CN)] расположены в углах тетраэдра, однако связаны они не с центральным атомом углерода (как у обычных соединений с центром асимметрии), а с разными углеродными атомами адамантанового каркаса. Заместители, стоящие у неузловых атомов адамантана и ориентированные экваториально по отношению к одному из его циклогексановых фрагментов, оказываются аксиальными по отношению к другому кольцу, поэтому у монозамещенных адамантанов отсутствует экваториально-аксиальная стереоизомерия [формула (**167**); заместитель X экваториален относительно циклогексанового фрагмента, помеченного горизонтальной штриховкой, но аксиален по отношению к фрагменту, помеченному вертикальной штриховкой].



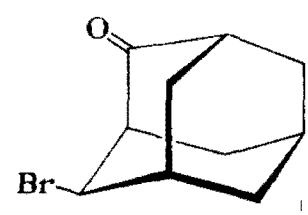
(**166**)



(**167**)



(**168**) μ 4,35 Д

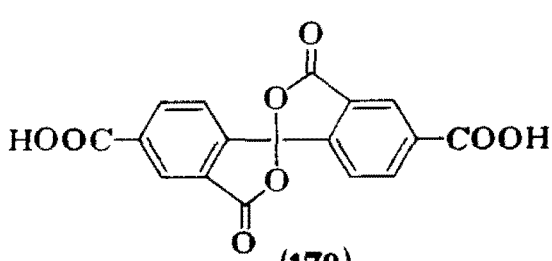


(**169**) μ 2,97 Д

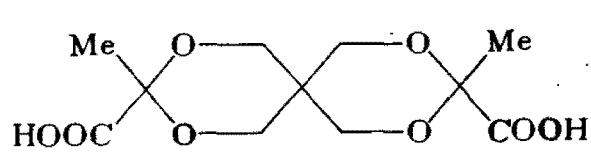
Однако в ди- и полизамещенных адамантанах картина иная: здесь возможна экваториально-аксиальная изомерия. Так, например, 4-бромадамантанон-2 существует в виде двух изомеров — экваториального (**168**) и аксиального (**169**).

5.7. СПИРАНЫ

Стереоизомерия спиранов была предсказана Вант-Гоффом на основании модели тетраэдрического атома углерода еще задолго до получения оптически активных спиранов. В спиранах оба составляющих их кольца закреплены в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. Если на концах этой системы находятся разные заместители, то создается асимметрия. Первый оптически активный спиран (**170**) описал в 1920 г. В. Мильс. Через несколько лет Ж. Бёзекен получил в оптически активной форме соединение (**171**) — продукт конденсации пентаэритрита с пировиноградной кислотой.

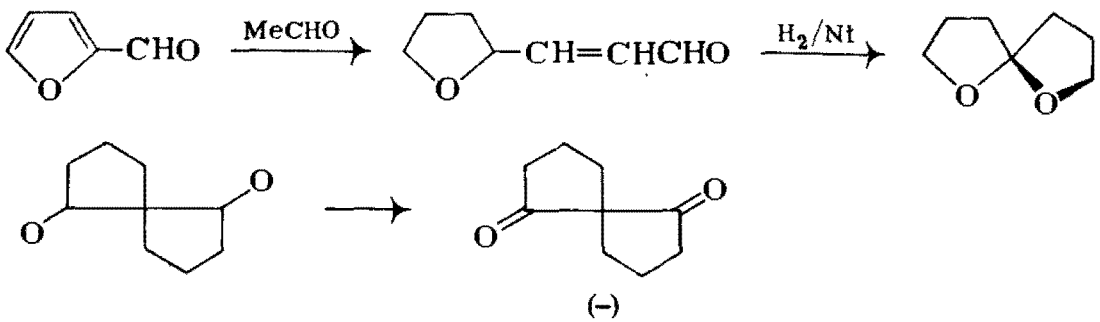


(**170**)



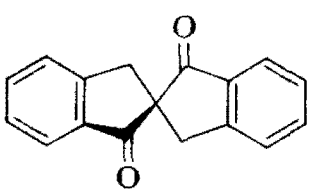
(**171**)

Интересный оптически активный спиран — 2,2′-спиробитетрагидрофуран был получен А. А. Пономаревым с сотр. [40] по схеме (59). Он представляет собой пример наиболее простой спирановой асимметрической системы, в которой асимметрия создается самими циклами, а не заместителями. Из-за отсутствия в этом соединении функциональных групп обычные методы его расщепления на антиподы непригодны. Оптически активные формы этого спирана получены путем абсолютного асимметрического синтеза на оптически активном кварце.

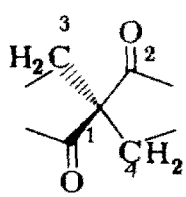


Более 15 лет спустя Г. Герлах подошел к созданию оптически активного спирана иным путем: он получил расщеплением на антиподы оптически активный спирановый диол и затем окислил его в (—)-спиро[4.4]-нонандион-1,6 (схема 60), в котором оптическая активность связана уже только со спирановой асимметрией.

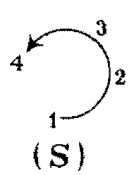
Сходным путем был получен оптически активный 2,2′-спиробииндандион-1,1. Позднее использованием хироптических методов было показано, что его (+)-энантиомер имеет (*S*)-конфигурацию [формула (**172**)]. По правилам выбора *RS*-обозначений для спиранов первой по старшинству считается ближняя CO-группа, второй — дальняя CO-группа, третьей — CH_2-группа, стоящая в одном кольце с первой CO-группой, самой младшей оказывается CH_2-группа в другом кольце [см. формулу (**173**)].



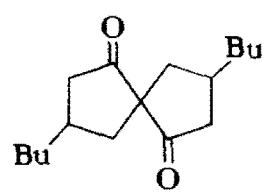
(**172**)



(**173**)



(S)



(**174**)

Оптическая активность дикетона (**174**) кроме хиральности спиранового кольца обусловлена еще и присутствием двух асимметрических атомов, при которых стоят бутильные группы. При одинаковой (*S*)-конфигурации спиранового центра могут существовать три диастереомера, различающихся конфигурацией асимметрических атомов. Был изучен КД этих диастереомеров и сделан вывод, что существенные различия КД вызываются не конфигурацией асимметрических центров, а небольшими изменениями взаимной ориентации карбонильных хромофоров [41].

Теоретическому рассмотрению оптической активности спиробииндан посвящена работа [42].

ГЛАВА 6

Стереохимия соединений с кратными углерод-углеродными связями

В этой главе рассмотрены особенности пространственного строения и реакционной способности, а также физические свойства ациклических и карбоциклических соединений, имеющих в молекулах кратные C=C-связи. Для этих соединений характерна геометрическая (*цис-транс*) изомерия (π-диастереомерия). Конформационные проблемы, которые

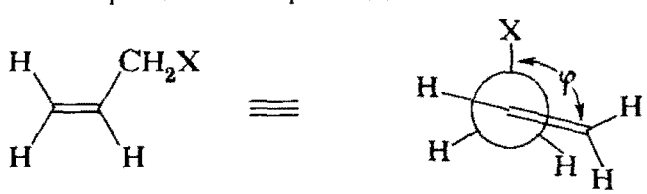
занимали большое место для соединений других классов, здесь отходят на второй план.

Следует еще раз подчеркнуть, что в отличие от конформеров, представляющих собой только равновесные легко переходящие друг в друга формы, л-диастереомеры — устойчивые, реально существующие стереоизомеры. Каждый из них характеризуется определенными физическими свойствами, причем различия в свойствах могут оказаться достаточно большими, ничуть не меньше, чем в случае структурных изомеров.

6.1. АЛКЕНЫ И ЦИКЛОАЛКЕНЫ

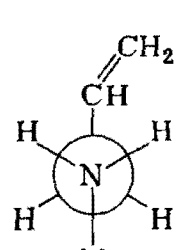
6.1.1. КОНФОРМАЦИИ

Как уже указывалось, конформационные исследования алкенов занимают скромное место в общей стереохимической проблематике этого класса соединений. Были определены барьеры вращения заместителей, стоящих у sp^2-гибридизованного атома углерода; для метильной группы, например, он равен 8—10 кДж/моль, т. е. несколько меньше, чем для метильной группы у sp^3-гибридизованного атома углерода (в этане). Методом электронографии изучены конформации аллилгалогенидов (1); двугранный угол φ между атомом галогена и двойной связью составляет 120° в случае аллилхлоридов и -бромидов и 90° для аллилиодидов.

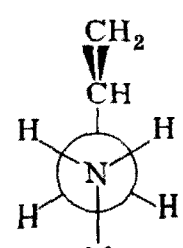


(1)

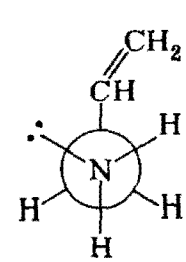
При изучении конформации аллиламина (2) методом ИК-спектроскопии [1] установлено, что в равновесии участвуют три конформации (2а) — (2в), называемые соответственно: по связи (*1*) — φ^3, φ^3 и φ^1 и по связи (*2*) — φ^1, φ^0 и φ^1. При этом было замечено, что при низких температурах в аргоновых (но не в азотных!) матрицах конформационное равновесие аллиламина (а также аллилового спирта) быстро меняется под действием излучения ИК-спектрометра. Это заставляет задуматься над тем, все ли данные о конформациях, полученные с помощью ИК-спектроскопии, отражают истинное конформационное равновесие.



(2а) $\varphi^3; \varphi^1$

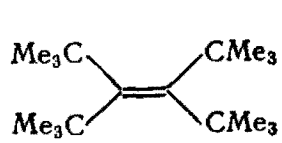


(2б) $\varphi^3; \varphi^0$

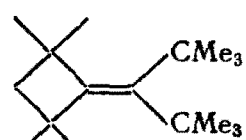


(2в) $\varphi^1; \varphi^1$

Своеобразны свойства алкенов, например (3) — (5), у которых двойная связь окружена сильно разветвленными группами [2].



(3)



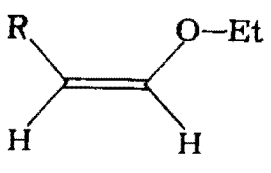
(4)



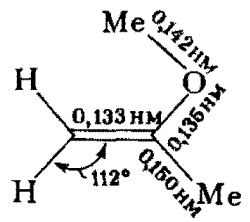
(5)

Тетра-*трет*-бутилэтилен (**3**) пока не получен; по расчетным данным энергия напряжения в нем должна составлять 407 кДж/моль. Структуры (**4**) и (**5**) известны, они несколько менее напряжены (соответственно 310 и 265 кДж/моль). Двойная связь в них в реакциях присоединения практически неактивна, УФ-поглощение несколько сдвинуто в длинноволновую область по сравнению с простыми алкенами.

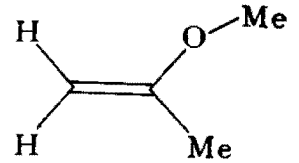
Этилвиниловым эфирам на основании дипольных моментов была приписана конформация (**6**).



(**6**)



(**7а**) φ^0; 90%



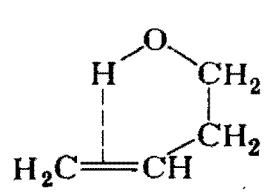
(**7б**) φ^3; 10%

Методом электронографии в газовой фазе исследован 2-метоксипропен (**7**) [3]. На первый взгляд может показаться странным, что преобладает φ^0-конформер, в котором *О*-метильная группа приближена к двойной связи. Однако в действительности этому можно найти простое, вполне разумное объяснение: на группе CH_3 имеется частичный положительный заряд, между ней и π-электронной плотностью двойной связи в конформации φ^0 возникает электростатическое притяжение; кроме того, φ^3-конформация дестабилизируется из-за сближенности двух метильных групп.

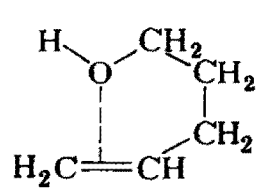
При —80 °С в растворах методом ЯМР изучались конформации енолов с ОН-группой при двойной связи, которые неустойчивы в обычных условиях [4].

В соединениях типа (**8**) наблюдается существенное влияние функциональной группы X на реакционную способность двойной связи. Это влияние нельзя объяснить обычными электронными эффектами, поэтому предполагают, что для этих соединений возможны конформации, в которых функциональная группа взаимодействует с двойной связью через пространство; при этом происходит либо понижение электронной плотности двойной связи [см. формулу (**9**)], либо ее повышение [формула (**10**)].

(**8**)



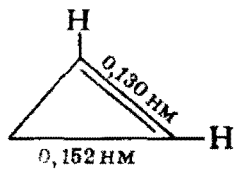
(**9**)



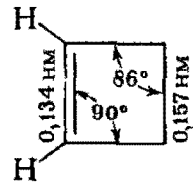
(**10**)

Геометрические параметры простейших циклоалкенов приведены в формулах (**11**) — (**13**). У циклобутена (**12**) все валентные углы почти прямые; наблюдается некоторое удлинение углерод-углеродной связи, противостоящей двойной связи. Для циклопентена (**13**) наиболее выгодной считают конформацию конверта, характерную и для его предельного аналога.

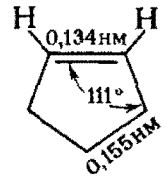
При появлении в кольце циклопентена карбонильной группы оно становится плоским.



(11)

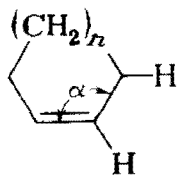


(12)



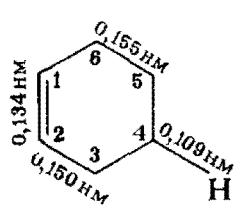
(13)

Энергии напряжения (в кДж/моль) в простейших циклоалкенах уменьшаются в ряду: циклопропен (224) > циклобутен (125) > > циклопентен (21) > циклогексен (5). У циклогептена и циклооктена энергии напряжения снова несколько возрастают (до 20—25 кДж/моль). Найденные из термохимических данных энергии напряжения этих и более сложных структур закономерно связаны с геометрическими характеристиками. Выявлены также закономерности, связывающие геометрию циклов с константами спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР. Так, например, в ряду циклоалкенов зависимость констант спин-спинового взаимодействия от валентного угла α при двойной связи выражается уравнением (1) [5].

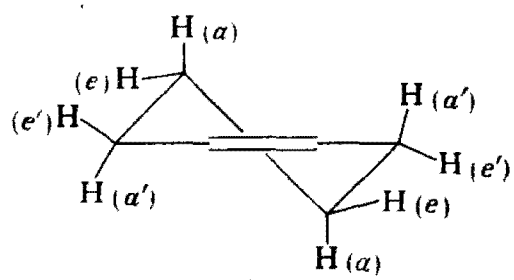


$$^3J_{HH} = 0{,}0039\alpha^2 - 0{,}579\alpha + 22{,}465 \qquad (1)$$

Одно из подробно изученных соединений с двойной связью в цикле — циклогексен (**14**). Рентгено- и электронографическими методами установлено, что он существует в конформации «полукресла» (**14а**). Атомы водорода метиленовых групп, находящихся в аллильных положениях (3 и 6) по отношению к двойной связи, имеют так называемую псевдоэкваториальную (*e'*) и псевдоаксиальную (*a'*) ориентации. Истинные экваториальные (*e*) и аксиальные (*a*) положения у циклогексана имеются только у атомов С-4 и С-5.



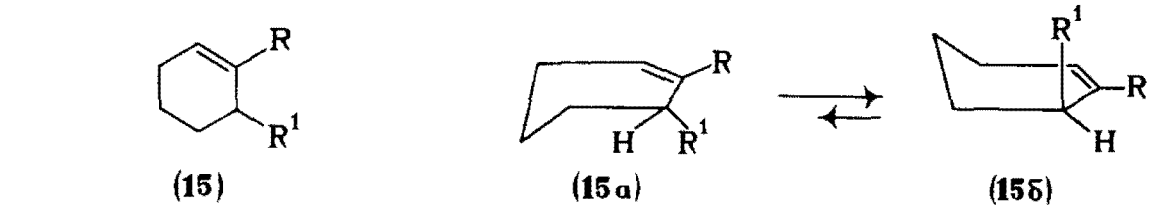
(14)



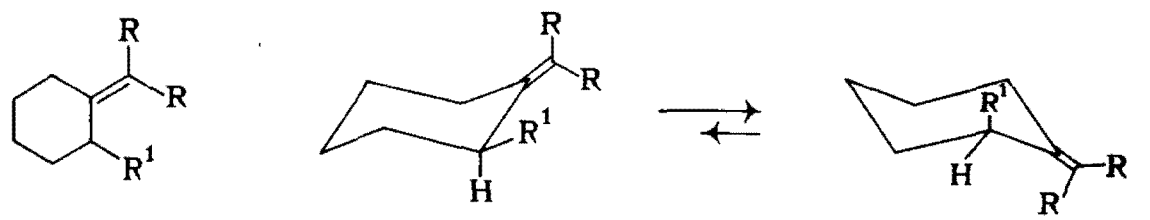
(14а)

Определены параметры экваториально-аксиального равновесия для 4-галогенциклогексенов по данным ИК- и КР-спектров, конформационная энергия атома хлора в 4-хлорциклогексене составляет около 0,8 кДж/моль. Существенно меньшие конформационные энергии (по сравнению с производными циклогексана) были найдены для метильной группы, гидроксила и галогенов в 4-метилциклогексенах [6]. Удивительно низкая конформационная энергия 1,7 кДж/моль была определена для *трет*-бутильной группы в 5-*трет*-бутилциклогексадиене-1,3. Это вполне логично объясняли тем, что при аксиальной конформации *трет*-бутильной группы в данном соединении не появляются 1,3-диаксиальные взаимодействия — главная причина большой конформационной энергии *трет*-бутильной группы в *трет*-бутилциклогексане.

При оценке предпочтительных конформаций замещенных циклогексенов используют представление об аллильном напряжении (см. обзор [7]). В структурах типа (**15**) проявляется $A^{1,2}$-напряжение; при этом имеют в виду невыгодность псевдоэкваториальной ориентации заместителя R^1 в аллильном положении из-за его сближенности с винильным заместителем R. В результате при объемистых R и R^1 более выгодной оказывается конформация (**15б**) несмотря на псевдоаксиальную ориентацию заместителя R^1. В структурах типа (**16**) проявляется $A^{1,3}$-напряжение. Оно также приводит к тому, что при больших R и R^1 предпочтительнее будет конформация (**16б**) с аксиальной ориентацией заместителя R^1.



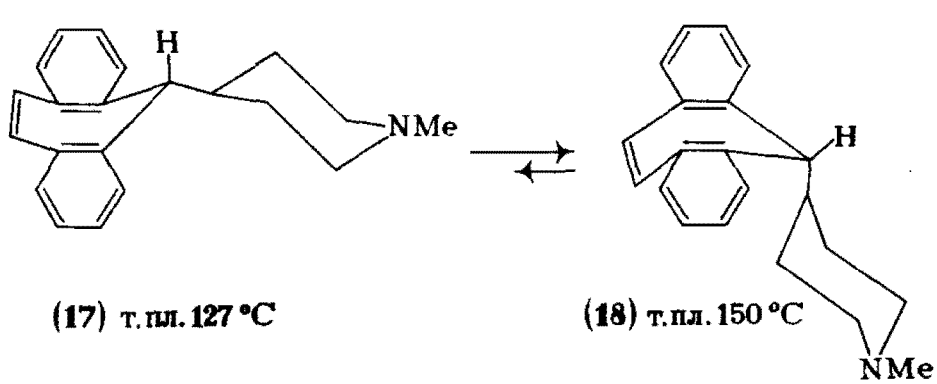
(**15**) (**15а**) (**15б**)



(**16**) (**16а**) (**16б**)

Введение двух двойных связей в шестичленное кольцо приводит к еще большему его уплощению; так, циклогексадиен-1,4 оказывается практически плоским. Если же двойные связи прилегают к кольцу, конформация его существенно не меняется; например, циклогександион-1,4 имеет обычную конформацию кресла. Конформациям соединений ряда циклогексена, циклогексадиена и других ненасыщенных циклов посвящен обзор [8].

Для циклогептена по данным спектров ЯМР принимают конформацию кресла, для циклогептатриена — конформацию ванны. У замещенного дибензо[*a*,*d*]циклогептена удалось выделить [9] устойчивые при комнатной температуре конформеры (**17**) и (**18**). Они переходят друг в друга в результате инверсии центрального семичленного кольца, отличаясь друг от друга аксиальной и экваториальной ориентацией пиперидинового остатка относительно семичленного кольца.



(**17**) т.пл. 127 °С (**18**) т.пл. 150 °С

У циклооктена существуют два л-диастереомера — *цис*-циклооктен (**19**) и *транс*-циклооктен (**20**). *транс*-Циклооктен в отличие от обычных олефинов имеет значительный дипольный момент (0,8Д). Это соедине-

ние способно существовать в виде пары оптических антиподов. Какова же здесь природа асимметрии? В простых алкенах плоскость, в которой расположены ненасыщенные атомы и их четыре ближайших заместителя, является плоскостью симметрии молекулы; оптической активностью не обладают даже алкены с четырьмя различными заместителями у двойной связи. Иначе обстоит дело, если двойная связь входит в состав не слишком большого цикла; полиметиленовый мостик, смыкающий концы двойной связи, выходит из плоскости и вся молекула становится асимметричной. Примером соединений такого типа и является оптически активный *транс*-циклооктен. Для его получения использовали комплекс рацемического *транс*-циклооктена с $PtCl_2$ и (—)-α-фенилэтиламином, в другом способе исходным веществом служит оптически активный *транс*-циклооктандиол-1,2. Рентгенографическим методом и по данным спектров КД установлена его абсолютная конфигурация [формула (**20**)]. Хиральностью такого же типа обладает *цис-транс*-циклооктадиен-1,3 [10].



(**19**) *цис*



(**20**) *транс* (–)

При переходе к высшим гомологам подвижность кольца возрастает и устойчивые оптически активные соединения получить уже не удается. Так, *транс*-циклононен существует в оптически активном виде лишь при —80 °С, полупериод его рацемизации при 0 °С составляет 4 мин (для *транс*-циклооктена 10^5 лет!). У *транс*-циклодецена период полурацемизации составляет 20 с; это соединение не удается получить в оптически активной форме.

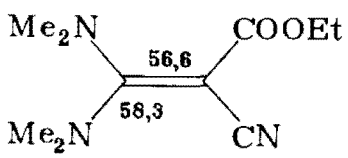
При введении заместителей в *транс*-циклоалкены создаются условия для существования диастереомерных форм; у *транс*-циклооктена эти формы устойчивы, у *транс*-циклодецена равновесие диастереомеров удалось зафиксировать лишь с помощью спектров ЯМР.

6.1.2. УСТОЙЧИВОСТЬ И ВЗАИМОПРЕВРАЩЕНИЯ СТЕРЕОИЗОМЕРНЫХ АЛКЕНОВ

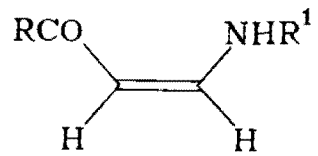
Как мы уже говорили, геометрические изомеры, различающиеся пространственным расположением заместителей вокруг двойной связи, т. е. π-диастереомеры, отличаются от стереоизомерных форм иного типа — конформеров (имеющих чаще всего разное расположение заместителей вокруг простой связи) в сущности лишь тем, что диастереомеры разделены достаточно большим энергетическим барьером, позволяющим обеспечить раздельное существование обеих пространственных форм, в то время как конформеры из-за незначительности разделяющих их энергетических барьеров существуют лишь в виде равновесной смеси.

Барьер вращения вокруг двойной связи в простых алкенах (этилен, бутен-2) достигает 250—270 кДж/моль. Если рядом с двойной связью имеются функциональные группы, вызывающие поляризацию этой связи или делающие ее частью сопряженной системы, барьер вращения снижается. Это зафиксировано, например, для соединений типа ABC=CXY, где A, B — электронодонорные группы (например, SR), а X, Y — электроноакцепторные группы (например, CN, COOR); барьер вращения вокруг поляризованной таким образом связи снижается до 60—100 кДж/моль.

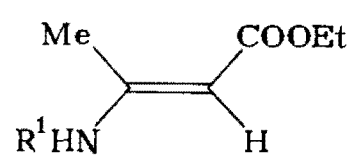
В сопряженных системах барьеры вращения вокруг двойных и простых связей могут выравниваться; конфигурационные превращения становятся столь же легкими, как конформационные. Примером может служить структура [(**21**); приведены барьеры вращения вокруг соответствующих связей (ΔG, кДж/моль)]. С помощью метода ДОВ показано [11], что положение равновесия в таких системах зависит от природы растворителя. Так, енаминокетоны (**22**) в неполярных растворителях полностью существуют в *цис*-форме, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью; в полярных же растворителях появляется до 50 % *транс*-формы. Аналогично ведут себя енамины (**23**; R=CHMePh), полученные из ацетоуксусного эфира. Сходные результаты дало изучение [12] продукта конденсации ацетоуксусного эфира с бензиламином [формула (**23**; $R=CH_2Ph$)] методом ПМР; в $CDCl_3$ соотношение Z/E оказалось равным 86:14, в диметилсульфоксиде 55:45. Кристаллы высокоплавкой формы по рентгеноструктурным данным построены из (*E*)-формы. Барьер вращения вокруг C=C-связи равен здесь 57 кДж/моль. В случае енаминокетонов в кристаллах также преобладает (*E*)-форма (**24**), а в неполярных растворителях — (*Z*)-форма (**25**) с внутримолекулярной водородной связью [13].



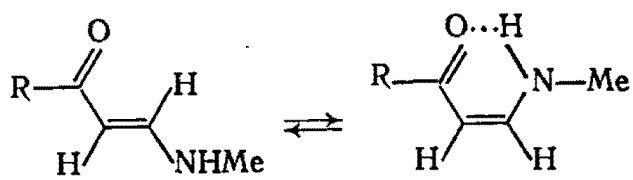
(**21**)



(**22**)



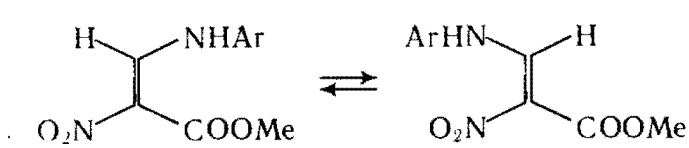
(**23**)



(**24**) (*E*) (**25**) (*Z*)

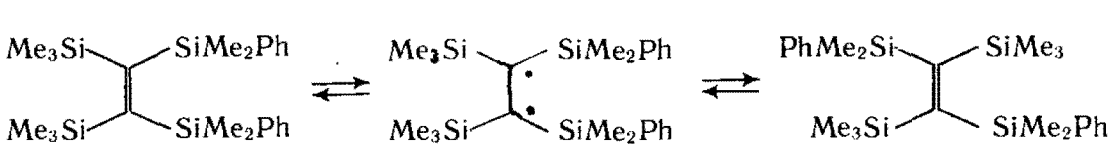
Взаимопревращение в подобных структурах осуществляется столь легко (при комнатной температуре, под влиянием растворителя), что его хотелось бы назвать *цис-транс*-таутомерией.

Очень легкая *Z,E*-изомеризация по двойной связи происходит и у нитроенаминов [14]. Барьер взаимопревращения при комнатной температуре около 63 кДж/моль (схема 2).



(2)

Легкое взаимопревращение *цис-транс*-изомеров наблюдал в начале 70-х годов А. Н. Несмеянов у 2-хлорвинилмеркурхлорида. Позднее оно наблюдалось у тетрасилилированного этилена [15], причем удалось показать, что изомеризация проходит через бирадикальный интермедиат (схема 2а). Чистый (*Z*)-изомер через 3 дня при комнатной температуре превращается в смесь изомеров с преобладанием (*Z*)-изомера (60:40).



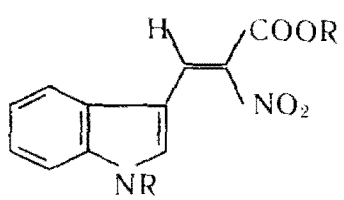
(2а)

Рассмотренные примеры легкого взаимопревращения *цис-транс*-форм представляют собой исключения; обычно л-диастереомеры — устойчивые вещества, при обычных условиях сохраняющие свою индивидуальность. Так, например, хорошо известно, что фумаровая и малеиновая кислоты — вполне устойчивы и при хранении не переходят друг в друга. Однако при нагревании или в присутствии катализаторов малеиновая кислота изомеризуется в фумаровую; таким образом, в этой паре более устойчив *транс*-изомер. Так же обстоит дело в случае коричных кислот, стильбенов, бутенов-2 и многих других соединений. Однако неправильно было бы считать, что *транс*-форма всегда устойчивее *цис*-формы.

Так, у 1,2-дихлор-, 1,2-дибром-, 1-иод-2-хлор-, 1-бром-2-иод- и 1-бром-2-фторэтиленов термодинамически устойчивее *цис*-изомеры, лишь у 1,2-дииодэтилена стабильнее *транс*-изомер.

В связи с этим вспомним, что у дигалогенэтанов или моногалогенпропанов (см. разд. 4.1.2) в ряде случаев скошенная форма (со сближенными заместителями) устойчивее трансоидной. Теперь еще раз приходится признать, что между заместителями, в том числе и одинаковыми, преобладает притяжение (типа сил Лондона), если только нет «чистого» невалентного H—H-взаимодействия (углеводороды) или заместители не слишком велики (1,2-дииодэтилен, стильбен, малеиновая кислота, коричная кислота).

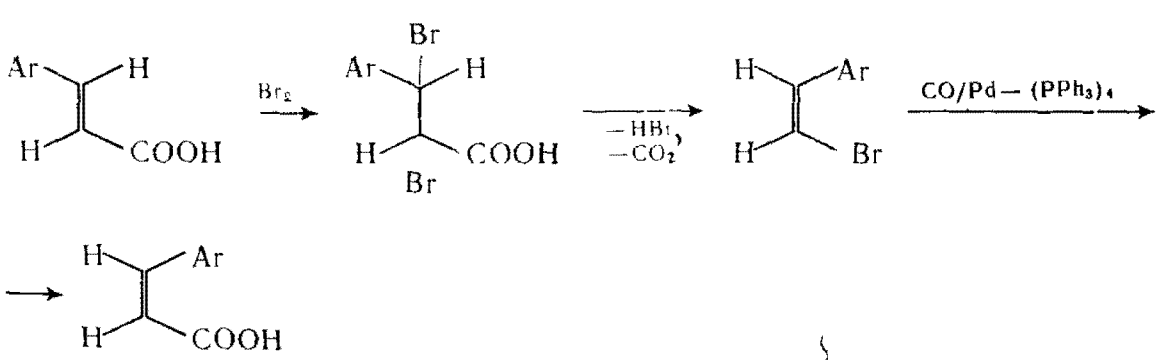
Из двух л-диастереомерных эфиров замещенной 3-(индолил-3)-2-нитроакриловой кислоты более устойчив (*Z*)-изомер **(26)**.



(26)

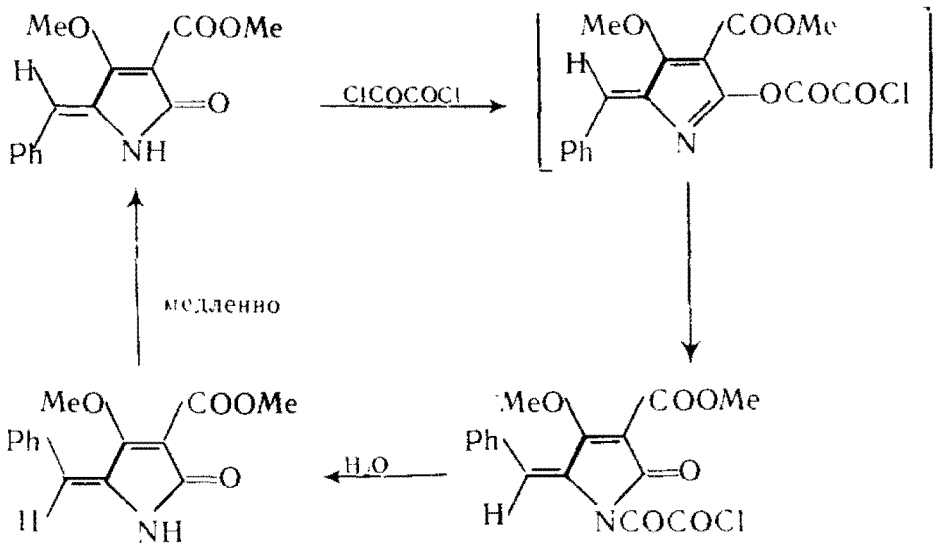
Для перехода от термодинамически устойчивого стереоизомера к менее выгодному приходится использовать специальные приемы, например фотохимическое воздействие или последовательность надлежащим образом подобранных реакций.

Так, известно, что коричные кислоты устойчивы в *транс*-форме. Для их превращения в *цис*-изомеры используют последовательность реакций, показаиных в схеме (3) [16].



(3)

Для получения лабильного (*E*)-изомера 5-бензилиден-3-метоксикарбонил-4-метоксипирролинона-2 воспользовались тем, что устойчивый (*Z*)-изомер при действии оксалилхлорида через промежуточный продукт *O*-ацилирования изомеризуется в *N*-ацильное производное с (*E*)-конфигурацией боковой цепи [17] (схема 4).

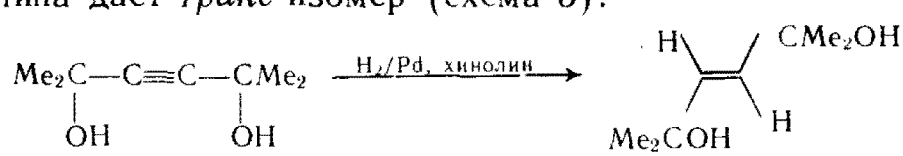


(4)

6.1.3. ПОЛУЧЕНИЕ π-ДИАСТЕРЕОМЕРОВ

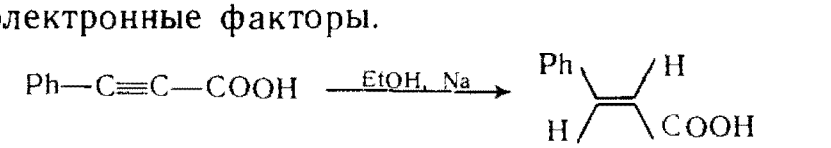
Учитывая различия в физических свойствах π-диастереомеров, их смеси можно разделять с помощью перегонки, кристаллизации, различных видов хроматографии. Это ничем не отличается от обычных операций по разделению смесей органических веществ, потому рассматривать этот вопрос подробнее нет необходимости. Большего внимания заслуживают реакции образования двойной связи, в которых предпочтительно возникает определенный стереоизомер; гидрирование ацетиленовых углеводородов и другие реакции присоединения к тройной связи, реакции отщепления с образованием двойной связи.

Присоединение к тройной связи. Каталитическое гидрирование ацетиленов, а также гидроборирование дают преимущественно (80—85 %) *цис*-изомеры. Причина этого очевидна: оба атома водорода подходят к двойной связи с одной стороны — от катализатора. Однако, например, гидрирование 2,5-диметилгексин-3-диола-2,5 над палладием в присутствии хинолина дает *транс*-изомер (схема 5).

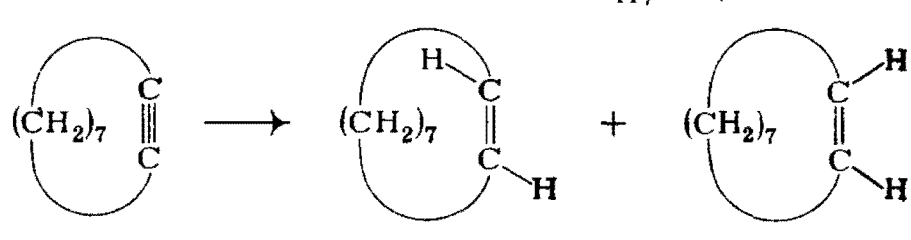


(5)

Восстановление водородом в момент выделения (натрий в спирте, цинк в уксусной кислоте) приводит к *транс*-изомерам (схема 6). При восстановлении водородом в момент выделения (натрий в спирте) преимущественно образуются *транс*-алкены даже в том случае, когда они термодинамически менее устойчивы. Так, при восстановлении циклононина образуется 79 % *транс*-циклононена и 21 % *цис*-изомера (схема 7). Это свидетельствует о том, что реакцией управляют не термодинамические, а стереоэлектронные факторы.

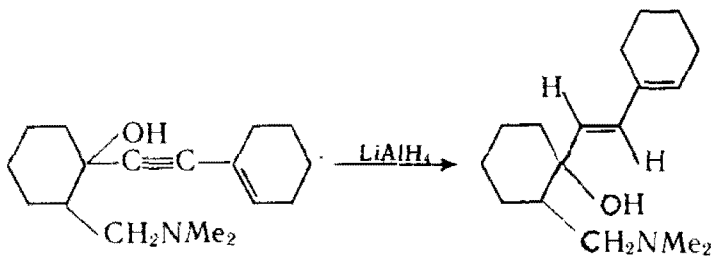


(6)



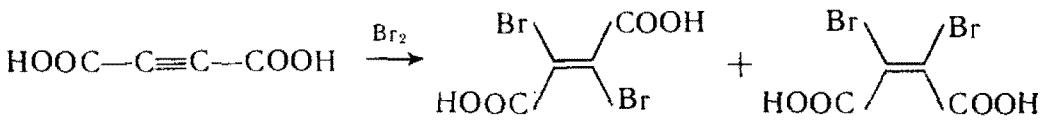
(7)

транс-Изомеры образуются также при восстановлении ацетиленовых спиртов алюмогидридом лития (схема 8).



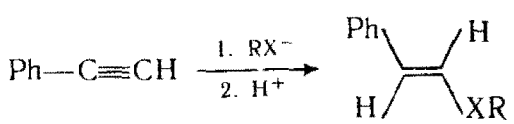
(8)

Переход от ацетиленовых соединений к этиленовым возможен не только путем гидрирования; к тройной связи могут присоединяться галогены, а также галогеноводородные кислоты. Именно эти реакции были стереохимически изучены еще в прошлом веке. Так, при бромировании ацетилендикарбоновой кислоты и ее эфиров образуются преимущественно *транс*-изомеры (70%) (схема 9). *транс*-Изомеры образуются и при присоединении бромоводорода в неполярной среде.



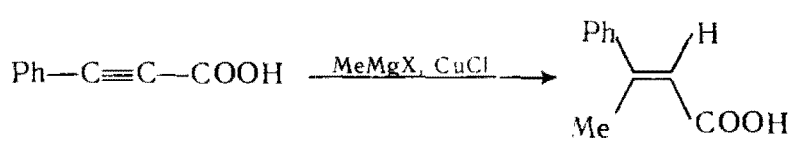
(9)

Нуклеофильное присоединение анионов MeO^-, RS^-, ArS^- также идет с образованием *транс*-изомеров (схема 10; X=O, S).

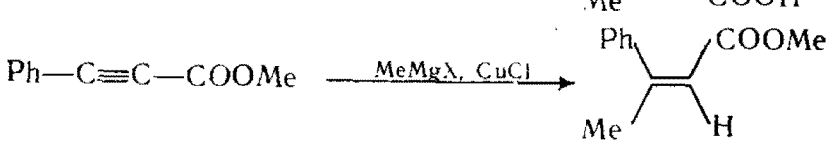


(10)

При действии магнийорганических соединений замещенные ацетиленмонокарбоновые кислоты и их эфиры образуют не только соответствующие ацетиленовые спирты в результате реакции по карбонильной группе, но могут быть выделены [особенно в присутствии хлорида меди(I)] и продукты присоединения по тройной связи. При этом пространственный ход реакции оказывается различным для кислот и их эфиров (схемы 11, 12).



(11)

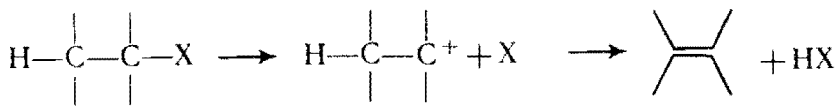


(12)

Реакции 1,2-отщепления. Фактический материал относительно стереохимических особенностей реакций отщепления, приводящих к образованию двойных связей, начал накапливаться еще с конца прошлого столетия; стало известно, что диастереомеры вступают в эти реакции с разной скоростью, дают разные продукты реакций. Однако теоретическая сторона вопроса начала проясняться лишь в 40-х годах нашего столетия параллельно с разработкой механизмов главных типов органических реакций. Первоначальный этап развития представлений о механизмах и стереохимии реакций отщепления освещен в известной книге К. Ингольда «Механизмы реакций и строение органических соединений».

Различают два основных механизма гетеролитического 1,2-отщепления: 1) мономолекулярный (*E*1), при котором сначала происходит отрыв

заместителя X со связующей парой электронов, а на следующей стадии (более быстрой и поэтому не определяющей общую скорость реакции) — отрыв протона из β-положения (схема 13); 2) бимолекулярный (*E*2), когда одновременно с протоном, отщепляемым при действии основания B^-, отрывается и группа X (схема 14).

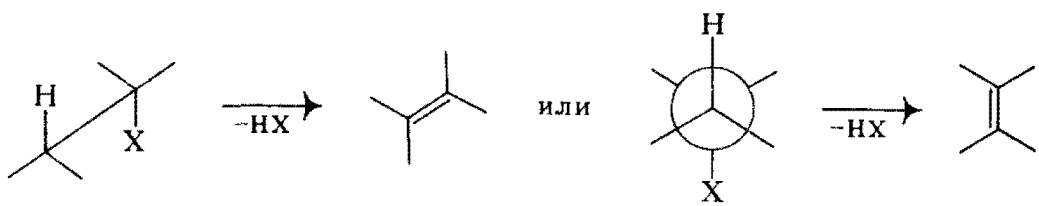


(13)

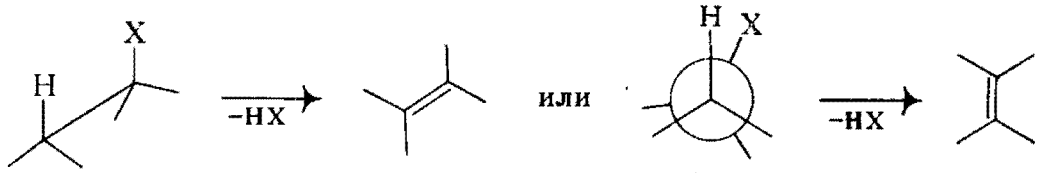


(14)

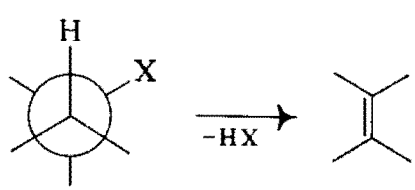
Мономолекулярное отщепление в большинстве случаев нестереоспецифично, в то время как при бимолекулярном отщеплении важную роль играют пространственные факторы. Они проявляются прежде всего в виде *стереоэлектронных требований,* т. е. необходимости определенной пространственной ориентации электронных орбиталей заместителей, участвующих в отщеплении. Чаще всего реакции гетеролитического 1,2-отщепления по механизму *E*2 осуществляются при трансоидном расположении участвующих в реакции групп. Запишем соответствующую схему с использованием перспективных формул и формул Ньюмена (схема 15). По схеме трансоидного отщепления обычно протекает отщепление галогенов, галогеноводородных кислот, воды.



(15)



(16)



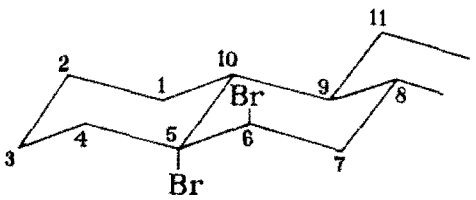
(17)

Однако реакции по механизму *E*2 могут идти и при цисоидной ориентации отщепляемых групп (схема 16). Вместо заслоненной (цисоидной) конформации при этом в качестве реакционной конформации часто принимают энергетически более выгодную скошенную конформацию (схема 17).

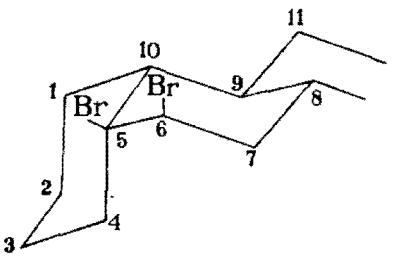
Наряду с названиями трансоидное и цисоидное отщепление можно встретить также термины *транс*-отщепление и *цис*-отщепление. Однако они могут служить источником недоразумений, поскольку при обсуждении таких реакций приходится помимо реакционных конформаций рассматривать еще и *цис-транс*-конфигурацию образующихся продуктов. Чтобы не создавать излишних затруднений, для обозначения механизма и результата реакции лучше употреблять разные термины.

Нагляднее всего стереоэлектронные требования проявляются в реакциях конформационно жестких систем. Рассмотрим дебромирование двух стереоизомерных стероидных дибромидов (27) и (28) под действием иодид-ионов. Чтобы яснее увидеть важные для реакции дебромирова-

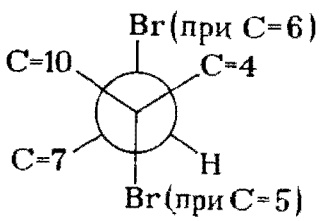
ния пространственные взаимоотношения, построим для этих дибромидов формулы Ньюмена по связи С-5—С-6 [(**27а**) и (**28а**)]. Только у дибромида (**27**) атомы брома находятся в положении, благоприятном для трансоидного отщепления, поэтому он дебромируется со скоростью, на несколько порядков превышающей скорость соответствующей реакции дибромида (**28**).



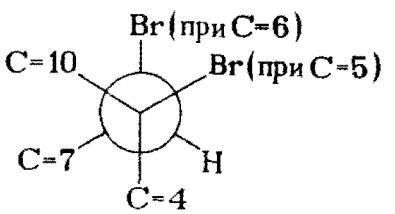
(**27**)



(**28**)

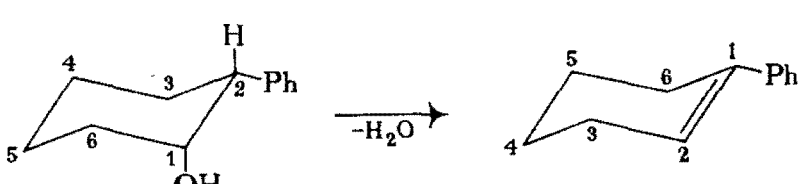


(**27а**)

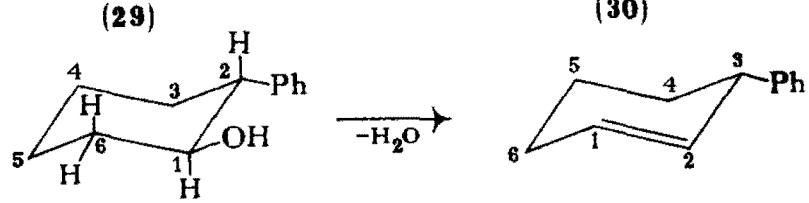


(**28а**)

В случае моноциклических соединений стереоэлектронные причины могут приводить к образованию структурных изомеров, различающихся положением двойной связи. Так обстоит дело при отщеплении воды от стереоизомерных 2-фенилциклогексанолов (схемы 18, 19; при рассмотреии этих схем следует учитывать, что при переходе от исходного вещества к конечным продуктам меняется нумерация атомов углерода кольца). Из-за большой конформационной энергии фенильной группы исходные вещества закреплены в конформациях с экваториальной фенильной группой. При этом только у *цис*-изомера (**29**) гидроксильная группа находится в трансоидном положении к атому водорода при третичиом атоме углерода (С-2) и ничто не препятствует протеканию реакции по правилу Зайцева (отщепление атома водорода от менее гидрогеиизованного атома углерода) с образованием 1-фенилциклогексена (**30**). У *транс*-изомера (**31**) ОН-группа иаходится в скошеином положении по отношению к атому водорода при С-2; в этом случае трансоидное отщепление может осуществиться лишь за счет атома водорода при С-6, т. е. с нарушением правила Зайцева и образованием 3-фенилциклогексена (**32**).

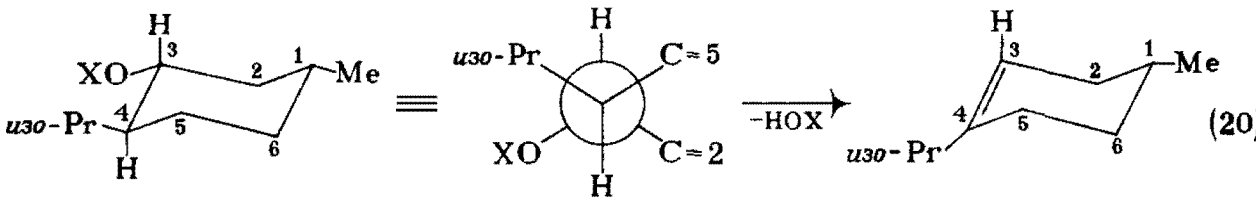


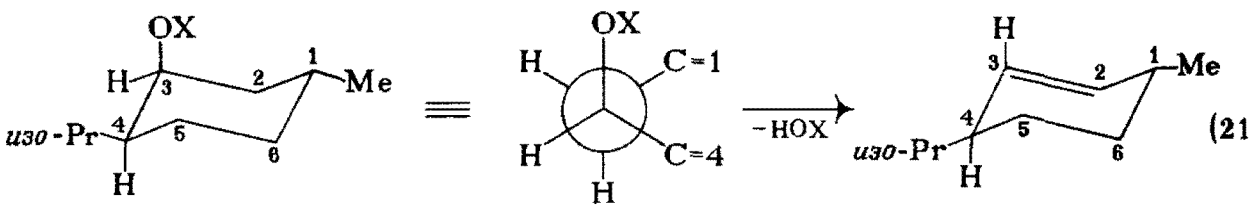
(**29**) (**30**) (**18**)



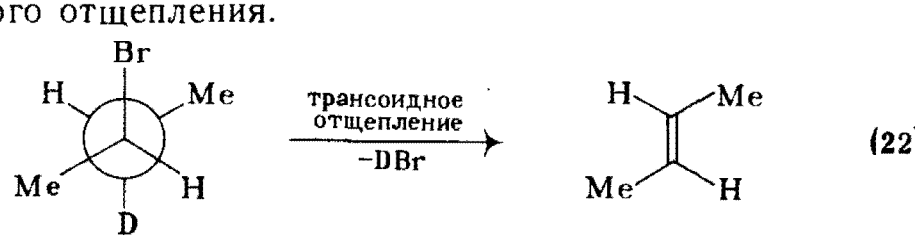
(**31**) (**32**) (**19**)

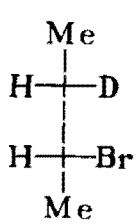
Конформационный анализ другого процесса — образования двойной связи из стереоизомерных *О*-ментил- и *О*-неоментил-*S*-метилдитиокарбонатов (реакция Чугаева) (схемы 20 и 21; X=CSSMe) — позволяет понять, почему и здесь из разных стереоизомерных исходных веществ образуются структурно-изомерные продукты реакции — ментен-3 (см. схему 20; по правилу Зайцева) и ментен-2 (см. схему 21; против правила Зайцева). Реакция Чугаева идет по механизму цисоидного отщепления, для которого необходима скошенная ориентация уходящих групп. На самом деле в обеих реакциях образуется смесь изомерных ментенов с преобладанием в первом случае ментена-3, во втором — ментена-2.





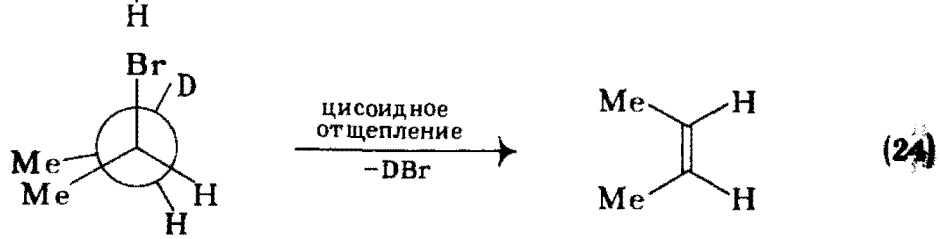
Трансоидный механизм отщепления галогеноводорода в ациклическом ряду был доказан в 1971 г. на примере 2-бром-3-дейтеробутана, который был взят в виде чистого *эритро*-изомера (**33**). В этом случае возможны четыре реакционные конформации, каждая из которых приводит (благодаря дейтериевой метке) к образованию характерного только для нее продукта реакции (схемы 22—25). Было показано, что при реакции образуются *транс*-бутен-2, не содержащий дейтерия (схема 22) и дейтерированный *цис*-бутен-2 (схема 23); это согласуется со схемой трансоидного отщепления.





(33)

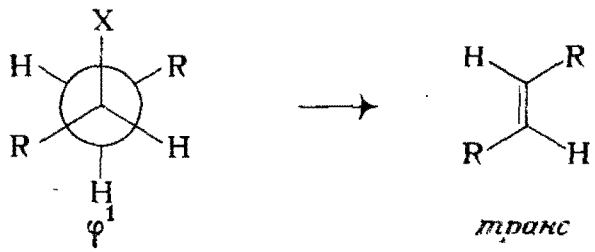






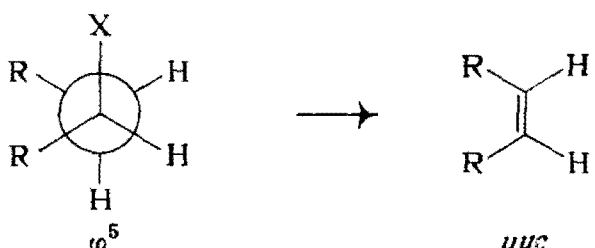
Для соединений типа (**34**) возможны две конформации (φ^1 и φ^5) *, благоприятствующие трансоидному дегидрогалогенированию. Из них при отщеплении HX образуются соответственно *транс*- и *цис*-алкены (схемы 26, 27).

$$R{-}CH_2{-}CHX{-}R \qquad (34)$$



(26)

φ^1 *транс*



(27)

φ^5 *цис*

Создание определенной реакционной конформации, как легко понять, зависит от природы имеющихся в исходном веществе заместителей — от их *стерических требований*. Образование реакционных конформаций φ^1 и φ^5 в общем случае не равновероятно, поскольку в конформации φ^5 объемистые заместители R находятся ближе друг к другу, чем в трансоидной. Отсюда можно сделать вывод, что при подобных реакциях преимущественно должны образовываться *транс*-алкены, причем сдвиг в пользу *транс*-изомера должен быть тем больше, чем больше объем заместителя R. Так, при отнятии галогеноводорода от 2-бромбутана (**34**; R=Me, X=Br) соотношение *транс*- и *цис*-алкенов составляет 6 : 1; при аналогичной реакции бензилфенилкарбинола (**34**; R=Ph, X=OH) оно равно 100:1.

Исходные вещества, участвующие в реакциях 1,2-отщепления, довольно часто являются соединениями с двумя хиральными центрами и поэтому могут существовать в виде двух σ-диастереомеров: *трео*-формы (в симметричных соединениях ей соответствует рацемат) и *эритро*-формы (в симметричных соединениях — *мезо*-форма). Диастереомеры в реакциях отщепления ведут себя по-разному. Так, у диастереомеров типа (**35**) дегидрогалогенирование *эритро*-формы (*мезо*-формы) идет медленнее, чем аналогичная реакция *трео*-формы (рацемической формы). Например, у соединения (**35**; $R=R^1=COPh$, X=Br) *DL*-форма реагирует в семь раз быстрее *мезо*-формы; у соединения (**35**; R=Ph, $R^1=Ac$, X=Br) отношение скоростей дегидрогалогенирования *трео*- и *эритро*-форм равно 100 : 1, у соединения (**35**; $R=R^1=Ph$, X=Cl) *мезо*-форма отщепляет хлороводород с большим трудом, практически не реагируя в тех условиях, в которых проходит реакция рацемической формы. Из приведенных данных видно, что чем больше эффективный объем заместителя (Ph > PhCO), тем заметнее замедление реакции *эритро*-формы по сравнению с *трео*-изомером.

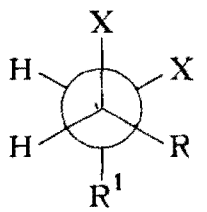
Чтобы понять причины этого, рассмотрим конформации *эритро*-формы (**36а**) — (**36в**) и *трео*-формы (**37а**) — (**37в**). Стереоэлектронные требо-

* При обозначении конформаций φ^1 и φ^5 предполагали, что группа X старше R, как оно обычно и бывает (X=OH, Hal, NH_2 и т. д.).

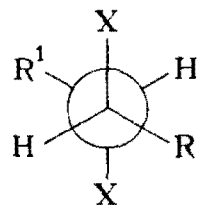
вания для трансоидного отщепления HX у *эритро*-формы удовлетворяются в конформациях φ^1 и φ^5, которые становятся менее благоприятными по мере роста объемов заместителей R и R^1. У *трео*-формы реакционной конформацией является φ^1; здесь заместители R и R^1 находятся в трансоидном положении и рост их объемов не уменьшает устойчивости этой конформации; наоборот, дестабилизация конформаций φ^3 и φ^5 способствует сдвигу равновесия в сторону конформации φ^1.

$$R{-}CHX{-}CHX{-}R^1 \qquad (35)$$

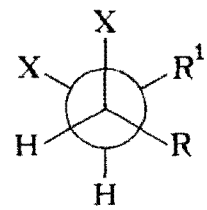
***эритро*-формы:**



(36а) φ^1

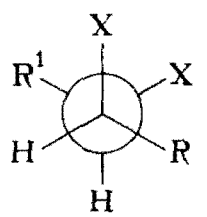


(36б) φ^3

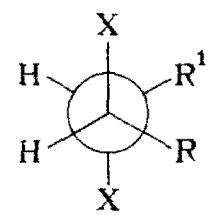


(36в) φ^5

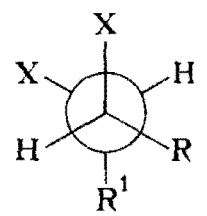
***трео*-формы:**



(37а) φ^1



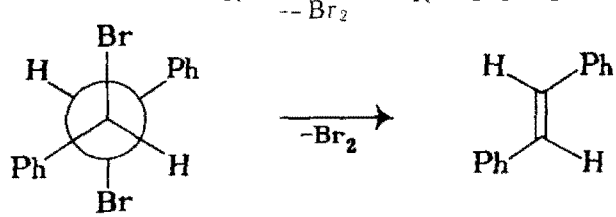
(37б) φ^3



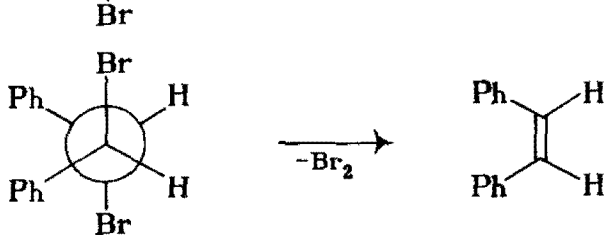
(37в) φ^5

Необходимо сразу предупредить, что подобное соотношение реакционной способности *эритро*- и *трео*-форм сохраняется не всегда. Это зависит, во-первых, от конкретного соотношения эффективных объемов заместителей, и, во-вторых, от рассматриваемой реакции. Так, если с диастереомерами, рассмотренными выше, проводится реакция дегалогенирования (схема 28), то благоприятное для такого отщепления трансоидное положение заместителей имеется в φ^3-конформации *эритро*-формы, и она в этом превращении реагирует легче, быстрее, чем *трео*-форма, так как *трео*-форма должна сначала из наиболее выгодной конформации φ^1 перейти в конформацию φ^3, которая оказывается тем менее выгодной, чем больше эффективный объем заместителей R и R^1. Именно поэтому при отщеплении брома от 1,2-дибромидов (см. схему 28) под действием иодида калия в ацетоне *мезо*-изомеры реагируют быстрее рацемических форм: в два раза при R = Me, в четыре раза при R = COOH и в сто раз при R = Ph. При этом из *мезо*-дибромида образуется *транс*-алкен, а из рацемического дибромида — *цис*-алкен (схемы 29, 30).

$$R{-}CHBr{-}CHBr{-}R \xrightarrow[-Br_2]{KI} R{-}CH{=}CH{-}R \qquad (28)$$



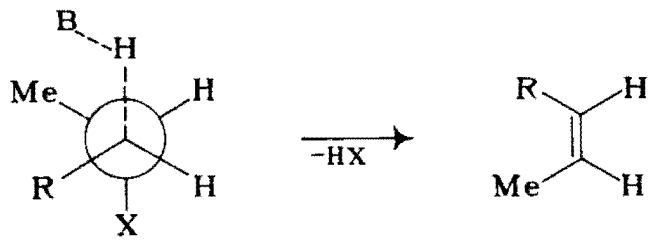
(29)



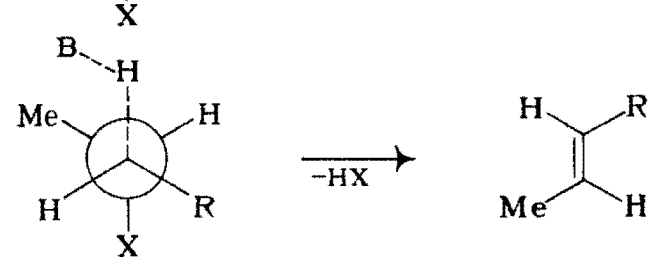
(30)

При реакциях отщепления приходится, как известно, учитывать возможность двух направлений образования двойной связи: в соответствии с правилом Зайцева (отщепление атома водорода от наименее гидрогенизованного углеродного атома; образование максимально алкилированного этилена) или с правилом Гофмана (отщепление атома водорода от наиболее гидрогенизованного углеродного атома; образование минимально алкилированного этилена).

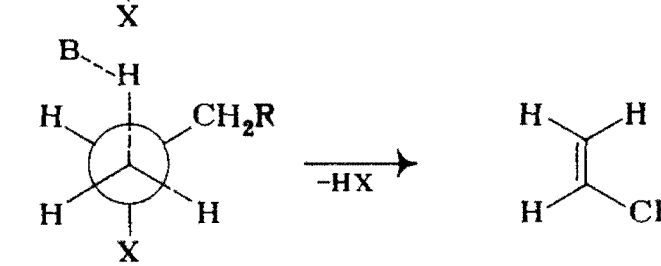
Рассмотрим для соединения $R—CH_2—CHMe—X$ переходные состояния для трансоидного отщепления по механизму *E*2, отвечающие направлениям реакции по правилу Зайцева (схемы 31, 32; образование алкенов-2) и по правилу Гофмана (схема 33; образование алкенов-1).



(31)



(32)

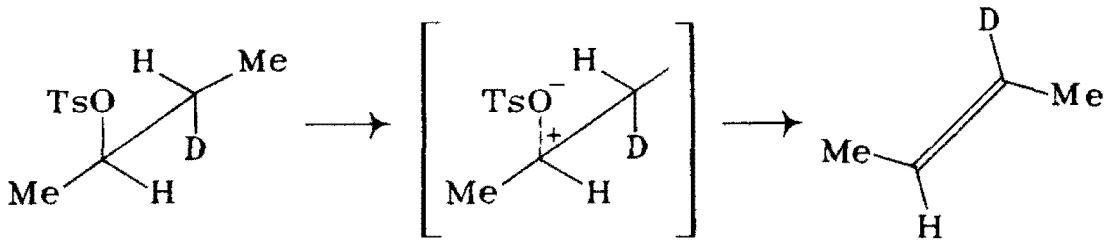


(33)

Алкены-2 термодинамически устойчивее, чем алкены-1. Однако в переходных состояниях, ведущих к отщеплению по Зайцеву (см. схемы 31, 32), имеются неблагоприятные скошенные взаимодействия R---X и R---Me, в то время как в переходном состоянии для отщепления по Гофману (см. схему 33) таких взаимодействий нет. Различны и пространственные препятствия для подхода основания B, отрывающего протон. Все это приводит к тому, что стерические факторы играют существенную роль в выборе пути отщепления (хотя эти факторы и не являются единственными). Так, объемистые основания атакуют молекулу преимущественно с периферии, по правилу Гофмана; поэтому при действии алкоксидов на 2-бромбутан доля образующегося бутена-1 растет при переходе от этоксида к *трет*-бутоксиду. Рост объема уходящей группы X также способствует отщеплению по Гофману; в соответствии с этим, из (бутил-2)триметиламмония (объемистый X) образуется почти исключительно бутен-1, в то время как из 2-галогенбутана (малый X) — бутен-2.

Реакции *E*1-отщепления, как уже отмечалось, обычно протекают нестереоспецифично. Однако, если реакцию проводят в отсутствие основания, а растворитель имеет низкую диэлектрическую проницаемость (что способствует стабилизации ионных пар) и низкую основность, то нуклеофилом для отщепления β-протона может служить лишь образовавшийся при диссоциации анион X^-, который и отщепляет ближайший, т. е. находящийся в цисоидном (скошенном) положении β-протон. Такой

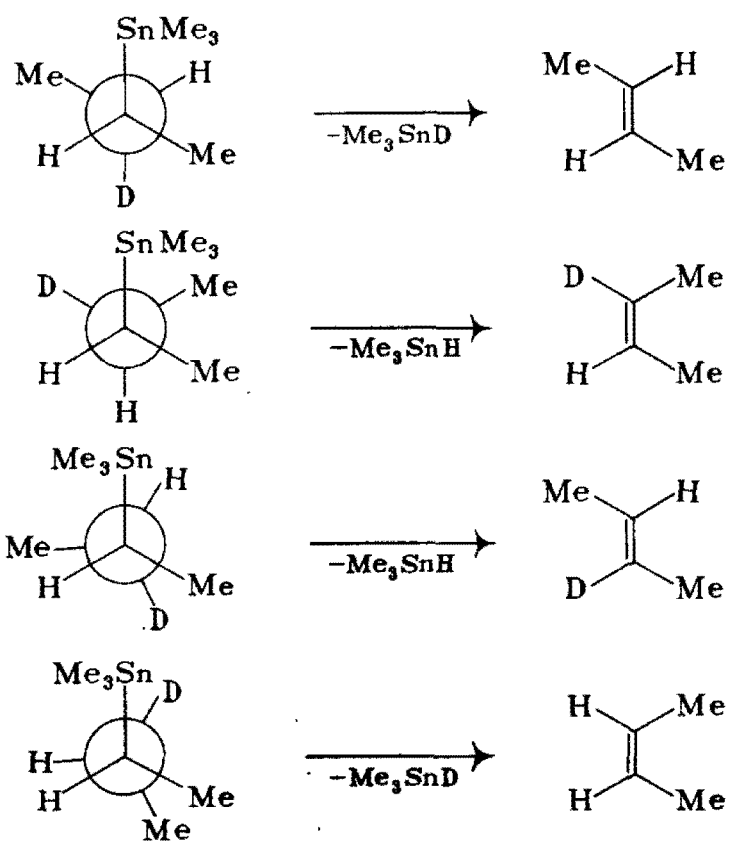
ход реакции наблюдался для меченых дейтерием (бутил-2)тозилатов при проведении реакции в нитробензоле (схема 34). Цисоидная ориентация отщепляющихся групп в реакциях по механизму $E1$ особенно характерна для превращений в газовой фазе, как в среде, имеющей минимальную диэлектрическую проницаемость и вовсе не обладающей основностью.



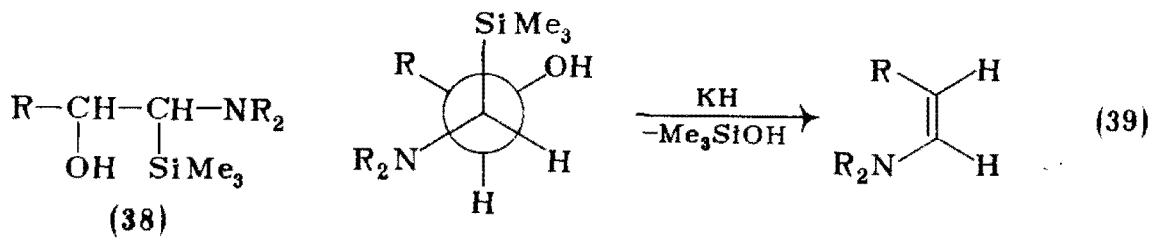
(34)

До сих пор речь шла о реакциях нуклеофильного отщепления, протекающих под действием оснований, иодид-ионов и аналогичных реагентов. Поэтому правильнее обозначать обсуждавшиеся механизмы как E_N2 и E_N1.

Стереохимия электрофильных реакций отщепления была изучена О. А. Реутовым с сотр. [18]. Для этого был синтезирован чистый *эритро*-изомер дейтерированного тетраалкилстаннана и изучалось элиминирование Me_3SnH (или Me_3SnD) под действием Ar_3C^+ BF_4^-. Как и при рассмотренной выше E_N2-реакции дейтерированного *эритро*-2-бромбутана можно представить себе четыре конформации, участвующие в реакции по механизму трансоидного (схемы 35, 36) и цисоидного (схемы 37, 38) отщепления. Главный продукт реакции (до 90 %) — *цис*-бутен-2, который содержит 95 % дейтерированного продукта; это значит, что данная реакция E_E2 идет по схеме трансоидного отщепления (см. схему 36), как и реакции E_N2. К выводу об отщеплении триметилстанильной группы по трансоидной схеме пришли позднее и другие исследователи [19].

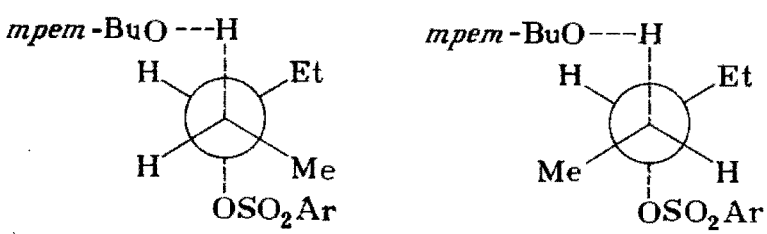


Образование алкенов из диастереомерных 2-гидрокси-1-триметилсилилалкиламинов (**38**) под действием оснований [20] идет как цисоидное отщепление. Для этих диастереомеров трудно применить *трео-эритро*-обозначения, поэтому воспользуемся *pref-parf*-номенклатурой. *pref*-Диастереомер вступает в реакцию в более мягких условиях, давая *цис*-енамин (схема 39). *parf*-Диастереомер в этих условиях вообще не реагирует и это открывает путь для стереоспецифичного получения *цис*-енаминов из смеси диастереомерных исходных веществ.



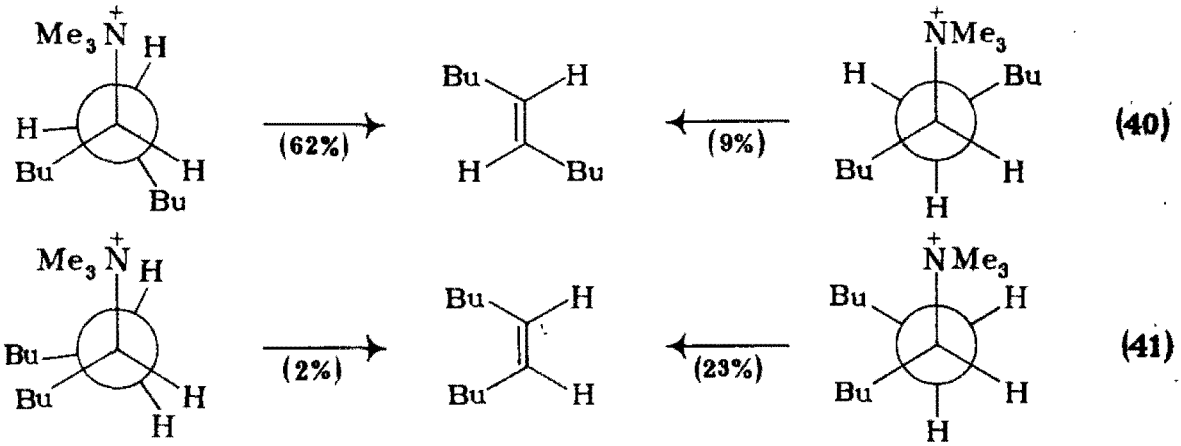
(39)

***син-анти*-Дихотомия.** Первоначальные представления о стереохимии реакций 1,2-отщепления, с которыми мы познакомились ранее, можно подытожить так: есть реакции, требующие трансоидной ориентации отщепляющихся групп, и реакции, проходящие при цисоидной ориентации. Однако в 60-х годах эта простая и ясная картина стала осложняться. Так, Г. Браун при действии *трет*-бутоксида калия в *трет*-бутиловом спирте на арилсульфонаты наблюдал преимущественное образование *цис*-алкенов. Он объяснил это тем, что из двух возможных переходных состояний отщепления по механизму *E*2 (на примере 3-тозилоксипентана) более выгодным оказывается переходное состояние (**39**), в котором объемистые *трет*-бутильная и арилсульфонилоксигруппы могут «отвернуться» от находящихся в скошенном к ним положении метильной и этильной групп, в то время как в переходном состоянии (**40**) отщепляющиеся заместители с обеих сторон прикрыты радикалами. При замене *трет*-бутоксида на этоксид и *трет*-бутилового спирта на этиловый, т. е. при уменьшении пространственной «нагруженности» в переходных состояниях, в этой реакции образуются преимущественно *транс*-алкены, что отвечает обычным закономерностям.



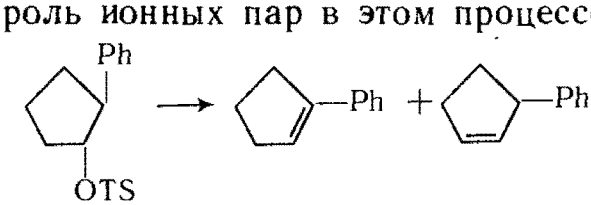
Таким образом, при 1,2-отщеплении возможно параллельное протекание реакций по пути как цисоидного, так и трансоидного отщепления. Это явление называют *син-анти*-дихотомией. Обзор первых работ в этой области опубликовал И. Сихер в 1972 г.

В качестве примера рассмотрим реакцию (децил-5)триметиламмонийгидроксида с *трет*-бутоксидом калия в *трет*-бутиловом спирте. Используя меченные дейтерием исходные вещества, а также с помощью других методов удалось доказать, что реакция не является чистым трансоидным отщеплением и рассчитать, в какой мере четыре возможные реакционные конформации участвовали в процессе отщепления (схемы 40, 41; под стрелками указаны доли соответствующих реакций).



Из приведенных схем видно, что более 90 % *транс*-изомера образуется путем цисоидного отщепления; это не удивительно, поскольку известно, что в реакции Гофмана необходима именно такая ориентация отщепляющихся групп. Однако идет и трансоидное отщепление: оно дает некоторое количество *транс*-изомера (9 %) и почти весь *цис*-изомер. Последнее, пожалуй, самое удивительное: во-первых, необычен трансоидный механизм для отщепления по Гофману, во-вторых, это отщепление происходит из очень невыгодной конформации.

син-анти-Дихотомия проявляется преимущественно при наличии трудноуходящих групп (ониевые группы), при использовании сильных оснований. На примере реакции, изображенной на схеме (42), было наглядно продемонстрировано влияние ионных пар на направление реакции. Действие *трет*-бутоксида калия в *трет*-бутиловом спирте дало 90 % продукта цисоидного отщепления (**41**) и 10 % продукта трансоидного отщепления (**42**), в то время как та же обработка в присутствии краун-эфира дала 30 % (**41**) и 70 % (**42**). Краун-эфиры обладают уникальным свойством связывать в своей внутренней полости катионы, разрушая таким образом ионные пáры. Тот факт, что в присутствии краун-эфира уменьшается доля продукта цисоидного отщепления, указывает на важную роль ионных пар в этом процессе.



(42)

(41) (42)

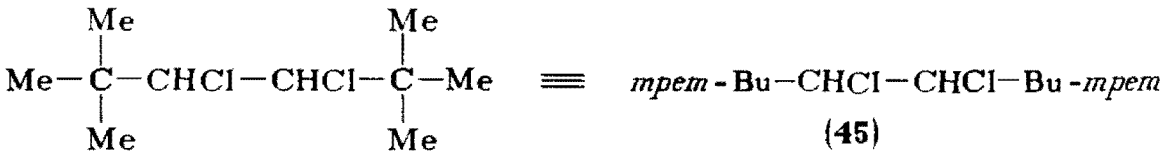
Из новых работ в этой области рассмотрим изучение соотношения трансоидного и цисоидного отщепления в реакциях большой серии тозилатов и триметиламмонийгалогенидов [(**43**) и (**44**)] с *трет*-бутоксидом калия [21]. Было показано, что скорости процессов трансоидного и цисоидного отщепления в случае тозилатов (X=OTs) мало зависят от природы R, в то время как для соответствующих четвертичных аммониевых производных (X=$^+$NMe$_3$) скорость цисоидного отщепления возрастает с ростом R.

$R—CH_2—CHX—C_5H_{11}$-*н* и $R—CHX—CH_2—C_5H_{11}$-*н*

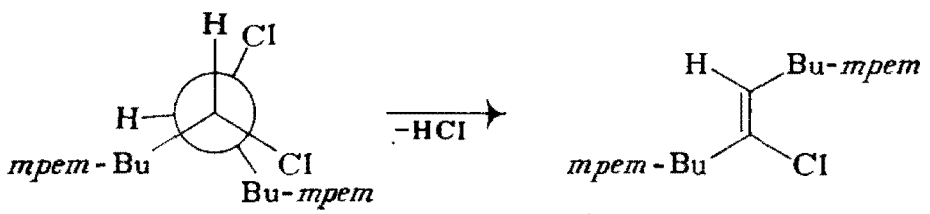
(**43**) (**44**)

син-анти-Дихотомия наблюдалась и при отщеплении хлороводорода в реакции *мезо*-2,2,5,5-тетраметил-3,4-дихлоргексана (**45**) с основаниями. В этом случае цисоидное отщепление приводит к (*Z*)-алкену (схема 43), а трансоидное — к (*E*)-алкену (схема 44). При использовании в ка-

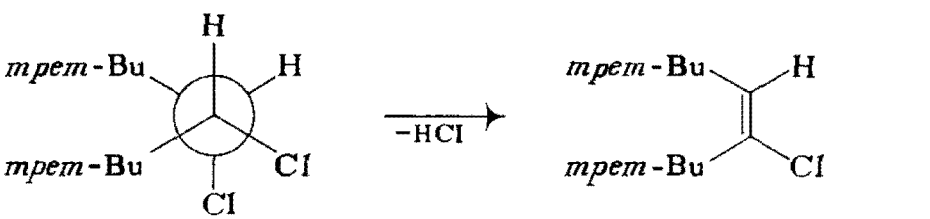
честве реагента *трет*-бутоксида калия соотношение образующихся (*Z*)- и (*E*)-изомеров сильно зависит от растворителя; в тетрагидрофуране оно составляет 92 : 8, а в диметилсульфоксиде равно 7 : 93. Полагают, что в цисоидном отщеплении участвуют димеры алкоголятов, а в трансоидном — их тетрамеры.



(45)

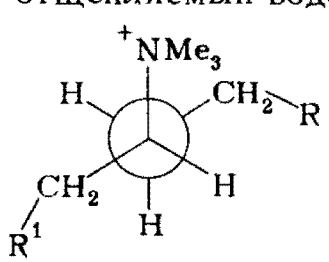


(43)

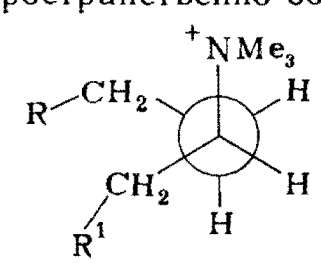


(44)

Как уже отмечалось, при трансоидном отщеплении преобладает реакционная конформация со скошенным расположением всех трех заместителей R, R^1 и $^+NMe_3$ [формула (**47**)], невыгодная по пространственным соображениям. Участие этой конформации в реакции объясняют по-разному. Одно из объяснений основывается на том, что в конформации (**46**), приводящей к *транс*-изомеру, отщепляющийся водород прикрыт с обеих сторон (заместителями R и R^1), в то время как в конформации (**47**), приводящей к *цис*-изомеру, подход к этому атому водорода с одной стороны свободен. Согласно другому объяснению, в конформации (**46**) отталкивание между группами $^+NMe_3$ и CH_2R приводит к сближению группы CH_2R^1 с подлежащим отщеплению водородом и таким образом затрудняет подход основания, необходимого для осуществления реакции. В конформации (**47**), ведущей к образованию *цис*-алкена, то же взаимодействие делает отщепляемый водород пространственно более доступным.



(**46**)

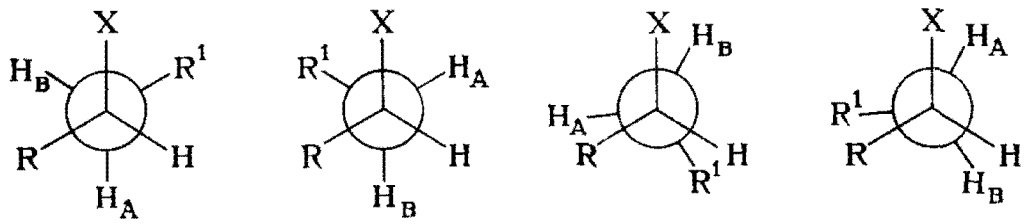


(**47**)

Выдвигают и иное объяснение, основанное на возможных различиях реакционной способности двух диастереотопных водородов CH_2-группы, участвующей в отщеплении [формула (**48**)]. Возможны четыре реакционные конформации: две для трансоидного отщепления — (**49**) и (**50**) и две для цисоидного отщепления — (**51**) и (**52**). Если считать, что атом H_B более реакционноспособен, чем диастереотопный водород H_A, то становится понятным, что при трансоидном отщеплении должен образовываться преимущественно *цис*-алкен [реакционная конформация (**50**)], а при цисоидном отщеплении — преимущественно *транс*-алкен

из реакционной конформации (51).

$$R{-}CHX{-}CH_AH_B{-}R^1 \quad (48)$$

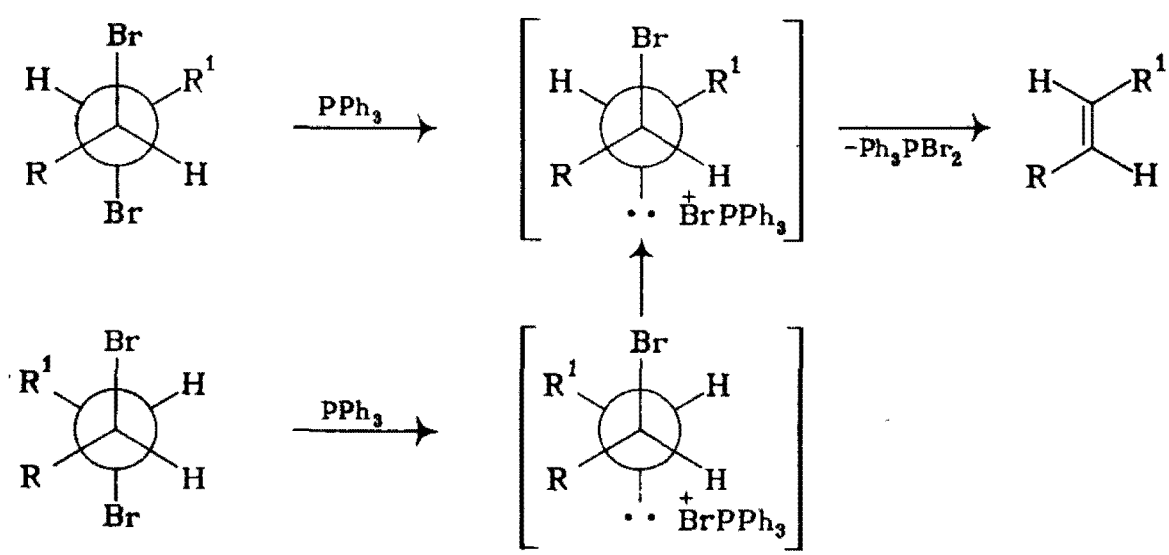


(49) (50) (51) (52)

Знание закономерностей реакций отщепления позволяет в необходимых случаях выбрать условия, способствующие получению необходимого изомера в наиболее чистом виде. Так, например, из циклодецилхлорида действием дициклогексиламина (сильное основание) в гексане (неполярный растворитель) получают практически чистый *транс*-циклодецен (преимущественно путем цисоидного отщепления). Действуя на тот же исходный хлорид *трет*-бутоксидом калия в диметилсульфоксиде (полярный растворитель) получают преимущественно *цис*-циклодецен (путем трансоидного отщепления).

Интересные особенности были обнаружены при изучении дебромирования соединений типа (53) под действием трифенилфосфина. В данном случае оба диастереомера дают *транс*-олефин. Считают, что промежуточно образующаяся ионная пара достаточно устойчива для того, чтобы успеть до отщепления второго атома брома перейти в более выгодную трансоидную конформацию (схема 45).

$$R{-}CHBr{-}CHBr{-}R^1 \quad (53)$$



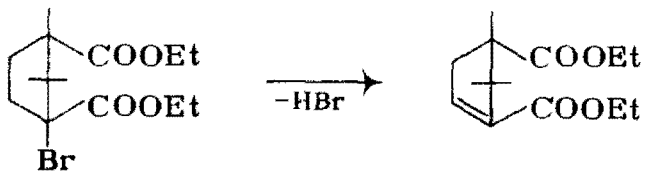
(45)

На механизм и стереохимию реакций *E*2-отщепления существенное влияние оказывает природа переходного состояния, в частности, степень двоесвязности в нем (подробнее об этом см. работу [22]).

Правило Бредта. В реакциях 1,2-отщепления, приводящих к образованию двойной связи в мостиковых системах, действует правило Бредта: *не способны к существованию мостиковые системы с двойной связью в голове мостика.*

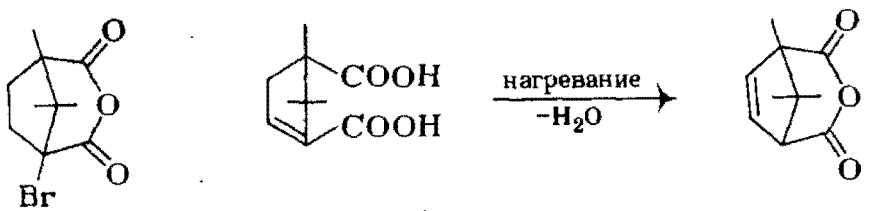
Еще в начале XX века И. Бредт обратил внимание на различное поведение эфиров бромкамфорной кислоты и ее ангидрида в одних и тех же реакциях. В то время как, например, при действии щелочных

агентов на диэтиловый эфир бромкамфорной кислоты отщепляется бромоводород и образуется эфир соответствующей ненасыщенной кислоты (схема 46), при действии того же реагента на ангидрид этой кислоты (**54**) отщепления не происходит.



(46)

Позднее Бредт заметил, что непредельная кислота (**55**) в обычных условиях не способна циклизоваться в ангидрид. В более жестких условиях (перегонка под атмосферным давлением) ангидрид образуется, но реакция сопровождается перемещением двойной связи (схема 47).



(47)

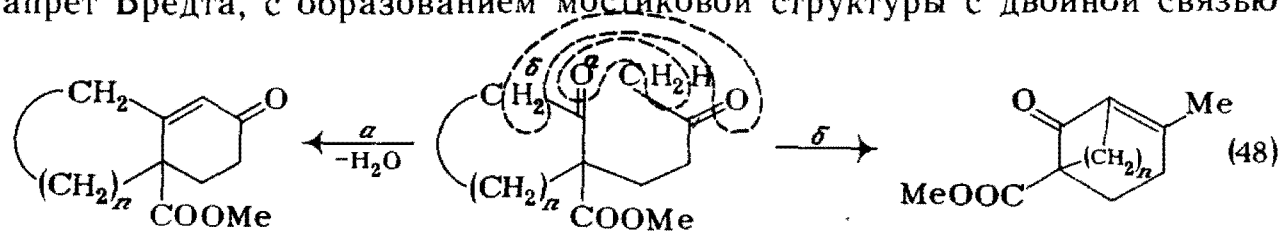
(**54**) (**55**)

Правило Бредта помогло установить строение многих производных терпенового ряда. Так, например, невозможность провести в обычных условиях бромирование камфорхинона (**56**) послужила одним из доводов в пользу того, что бромирование карбонильных соединений идет через енольную форму. Образование енольной формы (**57**) камфорхинона (**50**) невозможно, так как нарушился бы запрет Бредта. Таким же образом объясняют неспособность камфорхинона к дейтерообмену.



(**56**) (**57**)

С ростом размера цикла пространственные препятствия для образования двойной связи в голове мостика уменьшаются. В конце 40-х годов В. Прелог при проверке возможности существования больших циклов с двойной связью в голове мостика установил, что запрет Бредта теряет силу для систем, в которых шестичленное кольцо перекрыто в 1,3-положении мостиком, содержащим не менее пяти углеродных атомов. К такому выводу Прелог пришел, изучая направление кротоновой конденсации соединений типа (**58**) (схема 48). В этих соединениях внутримолекулярная кротоновая конденсация может происходить с образованием конденсированной структуры (путь *а*) или, если этому не препятствует запрет Бредта, с образованием мостиковой структуры с двойной связью

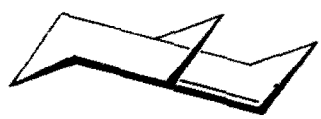


(48)

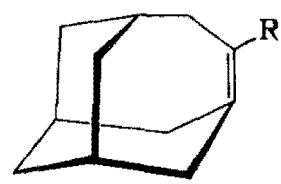
(**58**) (**59**)

в голове мостика (путь *б*). С ростом числа *n* путь *б* становится более предпочтительным; так, выходы мостикового соединения (**59**) при $n=3$, 4, и 5 составляют соответственно 0, 14 и 76 %.

Позднее был предложен другой критерий для определения границы применимости запрета Бредта: бициклы с двойной связью у узлового атома мостика могут существовать, если большее из двух колец, содержащих двойную связь, имеет не менее восьми атомов в цикле. Это связывали с тем, что при таком числе звеньев в цикле становится возможным существование *транс*-циклоалкенов, а такой фрагмент и должен явиться составной частью мостиковой структуры. Соединение такого типа — бицикло[3.3.1]нонен-1 (**60**) — действительно удалось синтезировать.



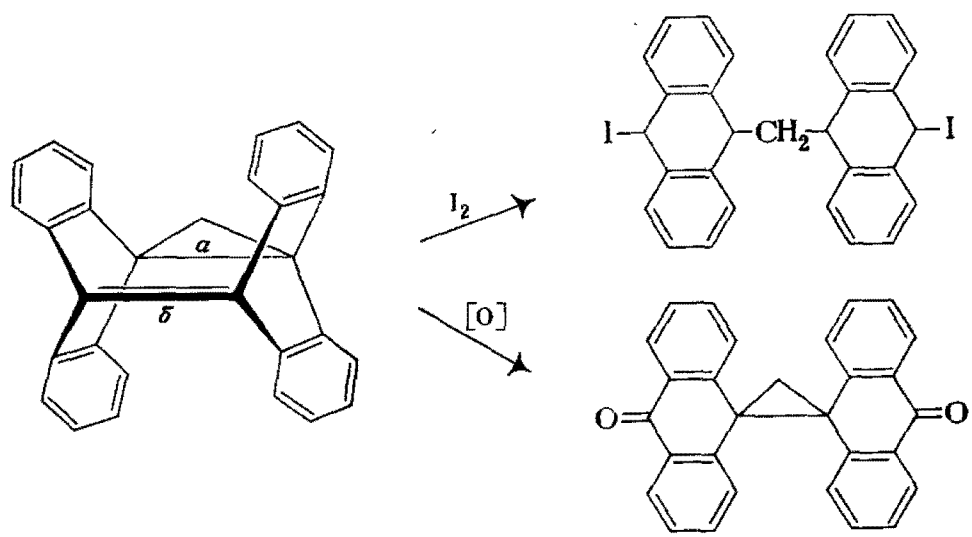
(**60**)



(**61**)

При изучении производных гомоадамантена-3 (**61**) было показано, что сам гомоадамантен-3 (**61**; R=H) существует только при низких температурах и димеризуется уже при —20 °С. Если же заместителем R является объемистый радикал, в частности остаток адамантана, то димеризация не происходит; такой «антибредтовский» полициклоалкен, содержащий семичленный ненасыщенный цикл, способен к существованию, длительно устойчив при 185 °С.

Описаны также синтез и свойства другого «антибредтовского» полициклоалкена с восьмичленным циклом. При реакции его с иодом разрывается связь *а* трехчленного кольца и происходит ароматизация структуры, при окислении разрывается двойная связь *б*, присоединяется кислород, а трехчленный цикл сохраняется (схема 49).

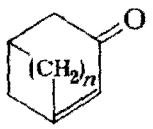


(**49**)

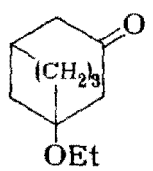
«Антибредтовские» структуры типа (**62**) можно получать при помощи внутримолекулярной реакции Виттига [23]. При $n=4$ «антибредтовский» бициклический енон (**62**; $n=4$) удается изолировать; однако енон (**62**; $n=3$) самопроизвольно присоединяет спирт (из реакционной среды), образуя соединение (**63**).

Методом молекулярной механики рассчитаны энергии напряжения более 30 диенов с двойными связями в голове мостика [24]. Так,

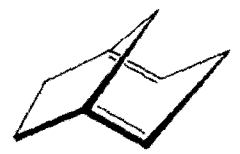
например, структура (**64**) имеет напряжение 310 кДж/моль. Соединениям, существующим вопреки правилу Бредта, посвящен обзор [25].



(**62**)

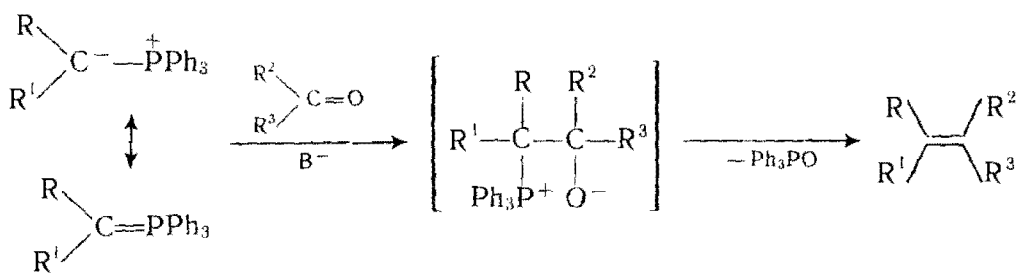


(**63**)



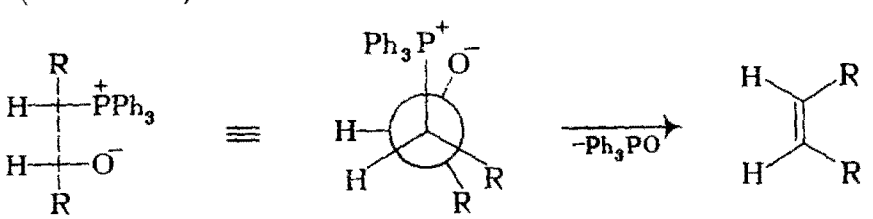
(**64**)

Реакция Виттига. Реакция Виттига стала важным путем синтеза алкенов. Как известно, она заключается во взаимодействии илидов (обычно фосфорилидов) с карбонильными соединениями (схема 50).

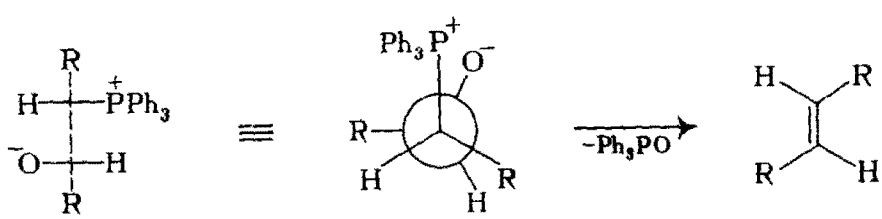


(50)

Конфигурацня продукта реакции определяется на стадии образования биполярного иона; имея (при соответствующих заместителях R) два асимметрических центра, он может оказаться либо *эритро*-, либо *трео*-изомером. При цисоидном элиминировании трифенилфосфиноксида из *эритро*-изомера образуется *цис*-алкен (схема 51), из *трео*-изомера — *транс*-алкен (схема 52).

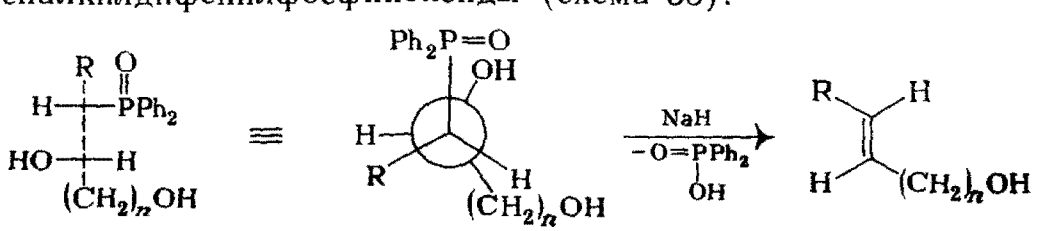


(51)



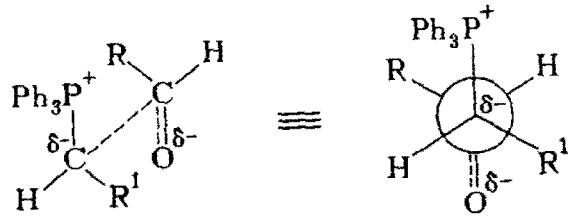
(52)

Если стадия образования биполярных ионов обратима, то соотношение (*Z*)- и (*E*)-продуктов будет определяться соотношением скоростей их разложения, что в свою очередь зависит от легкости достижения необходимой заслоненной конформации. Очевидно, что в случае *трео*-биполярного иона пространственные препятствия в нужной конформации меньше, это определяет преобладание *транс*-алкена. Так обстоит дело, например [26], при действии гидрида натрия на *трео*-β,ω-дигидроксиалкилдифенилфосфиноксиды (схема 53).

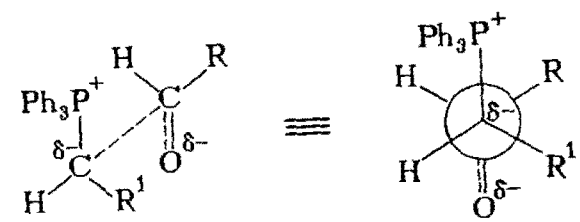


(53)

Если стадия образования биполярных ионов необратима (такие условия создаются при получении раствора илида, свободного от неорганических солей), то соотношение (*Z*)- и (*E*)-продуктов будет определяться соотношением скоростей образования этих интермедиатов, а следовательно, выгодностью ведущих к ним переходных состояний (**65**) и (**66**). В переходном состоянии (**65**), ведущем к *эритро*-изомеру промежуточного продукта — два скошенных взаимодействия, а в переходном состоянии (**66**), ведущем к *трео*-изомеру — три. Выгодность первого из них обеспечивает преобладание *цис*-алкена при цисоидном отщеплении Ph_3PO.



(**65**) *эритро*



(**66**) *трео*

В реакции Виттига могут участвовать не только фосфорорганические, но и другие элементорганические соединения. Так, при реакции карбонильных соединений с оловоорганическими соединениями стереоспецифично образуются (*Z*)- или (*E*)-алкены, а при реакции со свинецорганическими соединениями — смесь изомеров [27].

6.1.4. СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИЙ АЛКЕНОВ

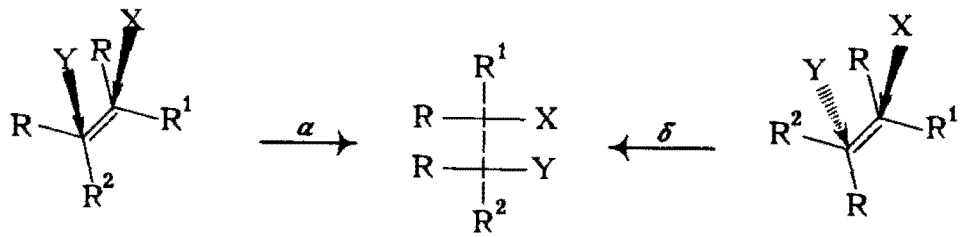
Реакции присоединения. Рассматривая реакции присоединения по двойной связи, мы вновь сталкиваемся с проблемой, которая рассматривалась в разделе, посвященном реакциям присоединения по тройной связи: подходят ли обе присоединяющиеся частицы к двойной связи с одной стороны (цисоидное присоединение) или с разных сторон (трансоидное присоединение). Проблема эта изучается с конца прошлого столетия. Установлено, что в зависимости от типа присоединяющихся реагентов и от строения алкенов можно наблюдать оба типа присоединения.

Установить стерический ход присоединения по двойной связи можно только в тех случаях, когда в получающемся в результате присоединения веществе имеются два асимметрических атома, т. е. появляется возможность образования *трео-эритро*-диастереомеров (или, в случае симметричных алкенов,— рацемической и *мезо*-форм). Образование того или иного σ-диастереомера зависит от конфигурации алкена и механизма реакции.

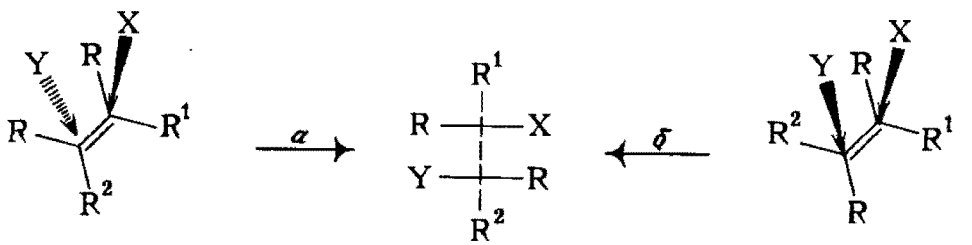
Возможны следующие варианты: 1) цисоидное присоединение к *цис*-алкену и трансоидное присоединение к *транс*-алкену дает *эритро*-изомер (схема 54; пути *а* и *б*) *; 2) трансоидное присоединение к *цис*-алкену и цисоидное присоединение к *транс*-алкену ведет к образованию *трео*-изомера (схема 55; пути *а* и *б*) **.

* В частном случае при $R^1=R^2$ и $X=Y$ образуется *мезо*-форма.

** В частном случае при $R^1=R^2$ и $X=Y$ возникает рацемат.

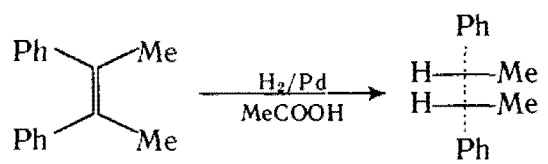


(54)



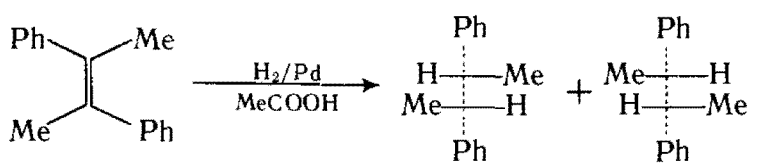
(55)

Цисоидное присоединение. Гидрирование над катализатором обычно идет как цисоидное присоединение. При этом из *цис*-алкена образуется *мезо*-форма (*эритро*-форма) продукта реакции (схема 56), а из *транс*-алкена — рацемат (*трео*-форма) (схема 57).



(56)

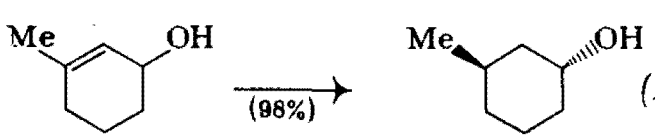
мезо-2,3-дифенилбутан



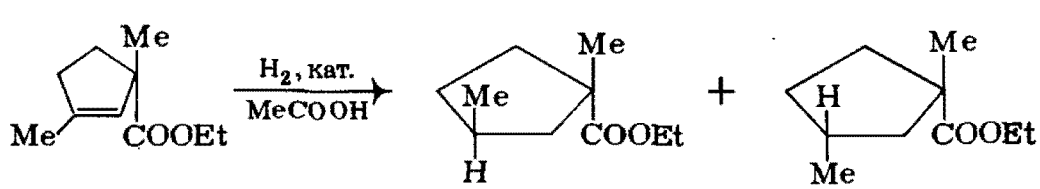
(57)

рацемический 2,3-дифенилбутан

Правило относительно цисоидного присоединения водорода при каталитическом гидрировании действует в огромном большинстве случаев, однако известны и исключения, особенно в ряду циклоалкенов. Так, при гидрировании 1,2-диметилциклогексена над платиновым катализатором в уксусной кислоте образуется 82—95 % *цис*-1,2-диметилциклогексана и 5—18 % *транс*-изомера. Стереоселективность в условиях гомогенного гидрирования существенно повышается, если в циклогексеновом кольце присутствует гидроксильная группа (схема 58) [28].



(*транс* - 3 - метилциклогексанол) (58)

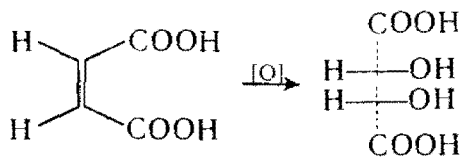


(59)

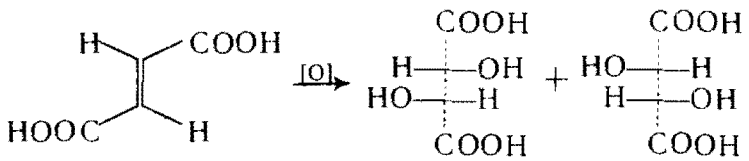
Pd/C :	43%	57%
Pt :	27%	73%

При гидрировании 1,3-диметил-3-этоксикарбонилциклопентена-1 (схема 59) соотношение образующихся стереоизомеров зависит от природы катализатора.

По схеме цисоидного присоединения идет и гидроксилирование алкенов действием перманганата или тетраоксида осмия. Так, окисление малеиновой кислоты дает мезовинную кислоту (схема 60), окисление фумаровой кислоты — рацемическую винную кислоту (схема 61).



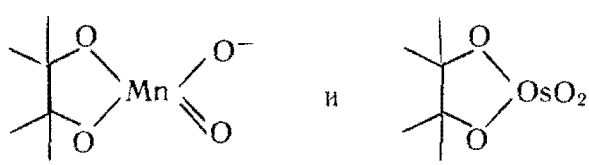
(60)



(61)

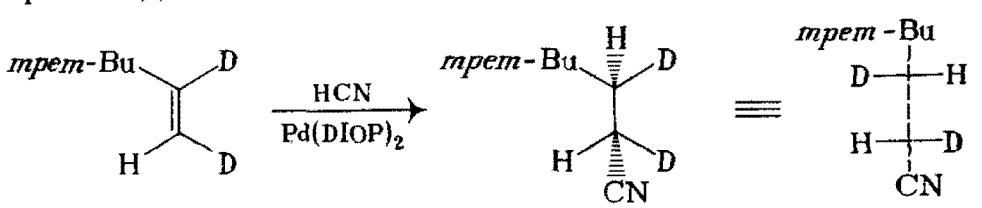
Именно эта реакция была первой, с которой И. Вислиценус в 1887 г. начал изучение стереохимии присоединения по двойной связи. Полученный результат он считал естественным и единственно разумным. Как же может быть иначе, думали в те времена, разве могут две частицы одного и того же реагента подходить к двойной связи с разных сторон? В 1888 г. К. Ауверс и В. Мейер называли представление о *цис*-присоединении «плодотворной идеей», и считали такой тип присоединения единственно возможным.

В настоящее время известно, что при цисоидном гидроксилировании первоначально образуются промежуточные циклические продукты (**67**) и (**68**).



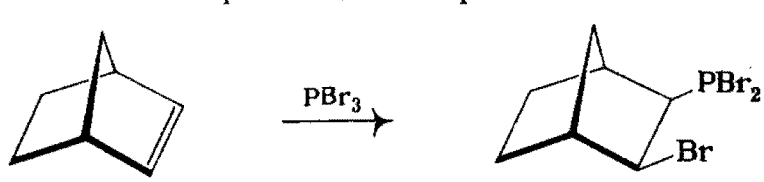
(67) (68)

В присутствии палладиевого катализатора наблюдается цисоидное присоединение синильной кислоты (схема 62) * [29], которое обычно идет как трансоидное.



(62)

Реакция трибромида фосфора с норборненом происходит как цисоидное *экзо*-присоединение (схема 63) [30]. Однако аналогичная реакция с циклогексеном идет как трансоидное присоединение.

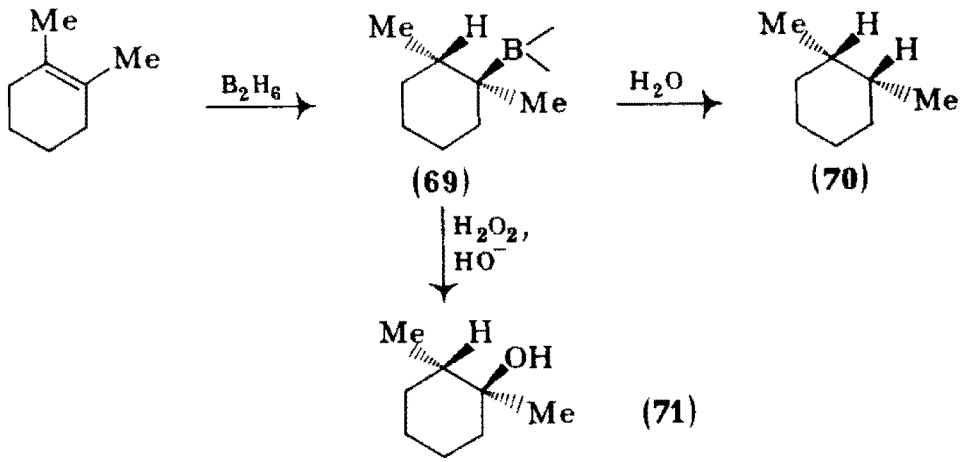


(63)

По схеме цисоидного присоединения идет и открытая в 60-е годы реакция гидроборирования (схема 64). При этом происходит цисоидное присоединение атома водорода и борсодержащего остатка по двойной связи (образующиеся борорганические соединения (**69**) обычно яв-

* Следует отметить, что в даином случае при цисоидном присоединении к *цис*-алкену образуется *трео*-изомер, а не *эритро*-изомер (ср. схему 54). В причинах кажущегося противоречия разберитесь сами.

ляются соединениями типа R_3B). При разложении продукта реакции (**69**) водой борсодержащая группа замещается атомом водорода и образуется предельный углеводород (**70**), а при окислении пероксидом водорода в щелочной среде борсодержащая группа замещается на гидроксильную и образуется спирт (**71**).

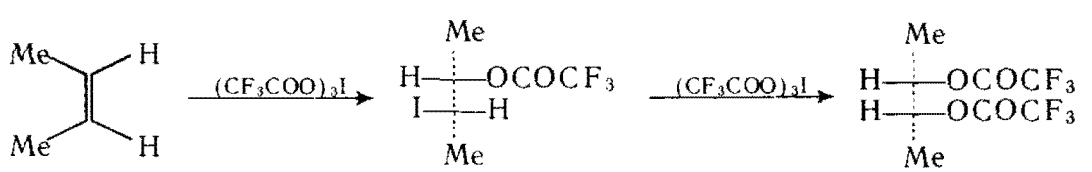


(64)

Практически для гидроборирования используют не свободные бораны (их трудно получать и они неудобны в работе), а комплексные гидриды бора. Соединения типа R_2BH и RBH_2 с оптически активным радикалом (например, R=пинанил-3) оказались исключительно активными агентами для проведения асимметрического синтеза (подробнее см. гл. 2).

Анализируя стереохимические особенности реакций присоединения, необходимо учитывать их механизм; в некоторых случаях конфигурация продукта, представляющаяся результатом цисоидного или трансоидного присоединения, может быть следствием совсем иных процессов. Так, при действии соединений трехвалентного иода, например иодтрис(трифторацетата), на *цис*-алкены образуется *эритро*-изомер продукта присоединения, что будто бы свидетельствует о цисоидном присоединении.

Однако есть основание считать, что первоначально идет трансоидное присоединение реагента по двойной связи, а затем S_N2-замещение иода на трифторацетоксигруппу с обращением конфигурации (схема 65).

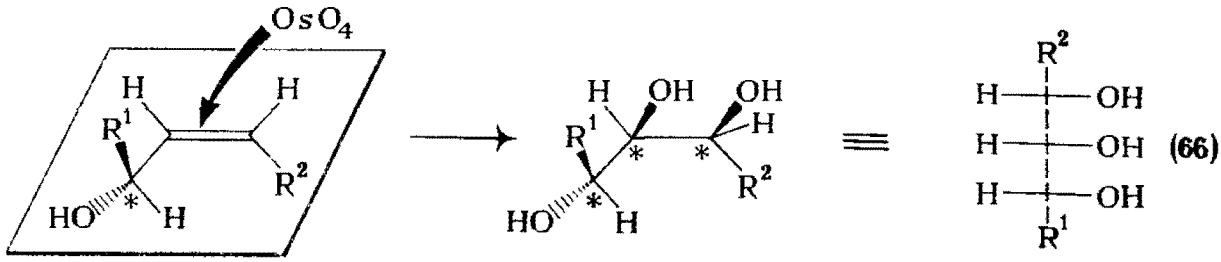


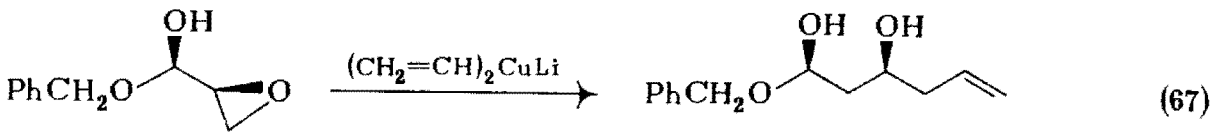
(65)

В тех случаях, когда исходный алкен содержит в аллильном положении хиральный центр, возникающие в ходе реакции новые центры могут оказаться в *эритро*- или *трео*-положении к имевшемуся.

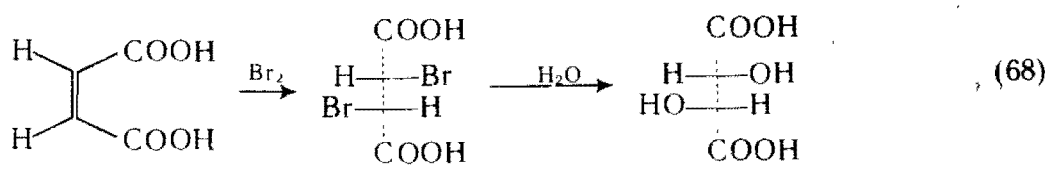
При изучении реакции цисоидного гидроксилирования подобных алкенов действием OsO_4 было выведено эмпирическое правило о предпочтительности создания *эритро*-конфигурации (схема 66) [31]. Для исходного алкена предпочтительна конформация по связи sp^2-C—sp^3-C *, в которой водород при асимметрическом атоме и двойная связь находятся в заслонении; реагент приближается к двойной связи со стороны, удаленной от имеющейся группы OH (или OR).

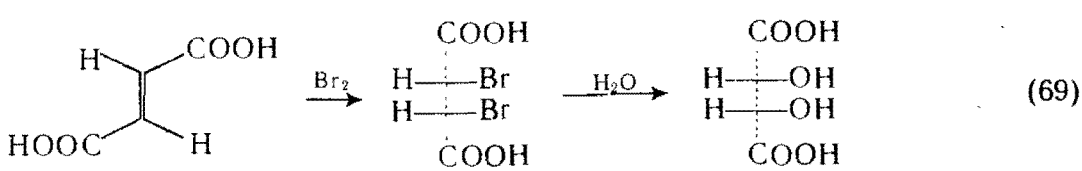
Аналогичную стереоселективность наблюдали при реакциях гидроксиэпоксидов с литийдивинилкупратом, приводящую к образованию *эритро*-изомеров (схема 67) [32].





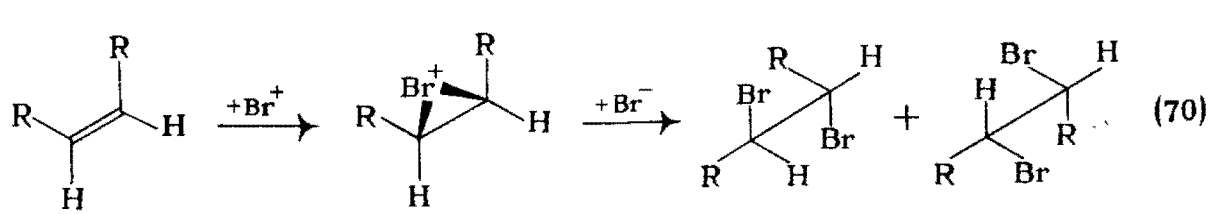
Трансоидное присоединение. Присоединение разнообразных реагентов к алкенам гораздо чаще идет по трансоидной схеме, чем по цисоидной. Это относится, например, к реакциям электрофильного присоединения галогенов, галогеноводородов, воды, гипогалогенитов, фенилсульфенилхлорида PhSCl. Простейшим примером может служить действие брома на малеиновую и фумаровую кислоты с образованием соответственно рацемического (схема 68; показан только один энантиомер) и *мезо*-продуктов (схема 69).



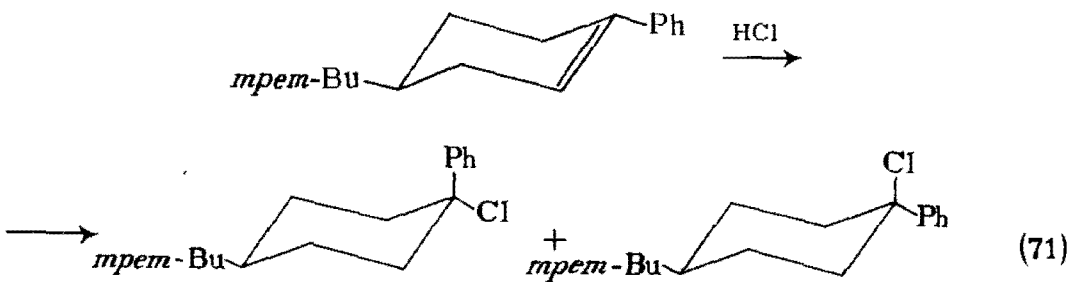


Для определения конфигурации образующихся при этом дибромянтарных кислот их подвергали гидролизу. При этом затрагиваются связи асимметрического атома, поэтому возможно вальденовское обращение. Однако это не нарушает вывода о том, что при действии брома должно наблюдаться трансоидное присоединение, поскольку при гидролизе либо должно происходить вальденовское обращение у обоих центров асимметрии, либо его не должно быть совсем. Поэтому независимо от того, происходит ли вальденовское обращение или нет, мезовинная кислота может получиться только из *мезо*-дибромянтарной, а рацемическая винная кислота — только из рацемической дибромянтарной.

Сходным образом бром действует на *цис*- и *транс*-алкены. Считают, что присоединение идет через бромониевый катион, к которому анион брома в завершающей стадии реакции подходит с «тыльной» стороны (схема 70).



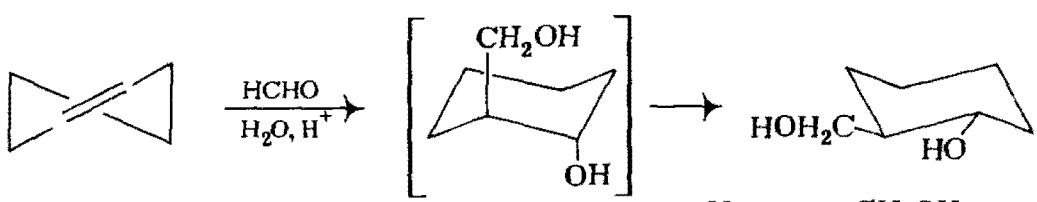
При действии хлороводорода на 4-*трет*-бутил-1-фенилциклогексен выделены два стереоизомера — *цис*- и *транс*-4-*трет*-бутил-1-фенил-1-хлорциклогексаны (схема 71).



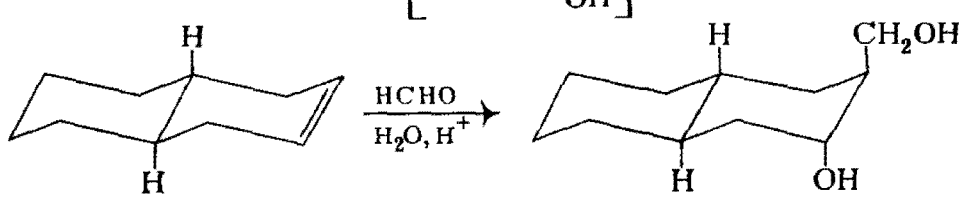
(71)

Электрофильное присоединение хлора, брома, хлорноватистой и бромноватистой кислот к циклоалкенам также идет по трансоидной схеме. При действии бромсукцинимида на циклогексен образуется *транс*-2-бромциклогексанол.

Реакция Принса также идет как трансоидное присоединение (схема 72). Интересно, что в случае *транс*-бицикло[4.4.0]децена-3, имеющего жесткую структуру, реакция Принса, протекая также по схеме трансоидного присоединения, дает диаксиальный (термодинамически менее выгодный) продукт (схема 73). Это ясно указывает на то, что здесь осуществляется не термодинамический, а стерический контроль. По трансоидной схеме присоединяются пероксикислоты, а также ацилхлориды в условиях реакции Фриделя — Крафтса.

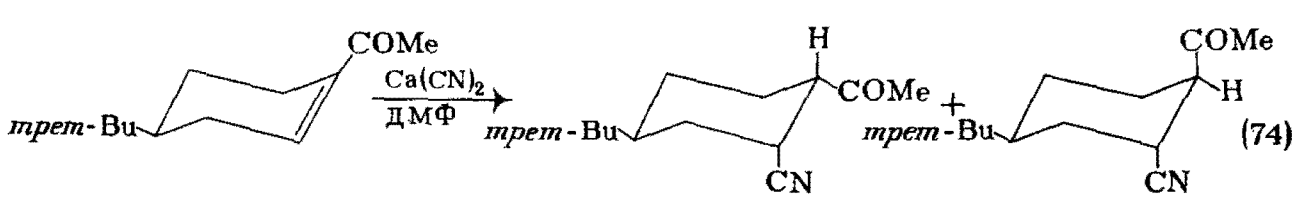


(72)



(73)

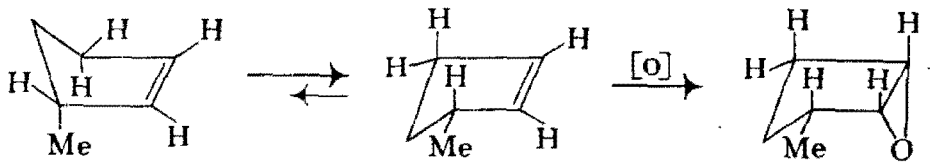
Характерной особенностью большинства реакций присоединения к соединениям ряда циклогексена является аксиальный подход реагента. Помимо приведенных выше примеров это можно иллюстрировать и реакцией нуклеофильного присоединения синильной кислоты к 1-ацетил-4-*трет*-бутилциклогексену (схема 74). Поскольку конформация фиксирована *трет*-бутильным заместителем, особенно нагляден диаксиальный подход реагента с преимущественным образованием соединения (**72**).



(74)

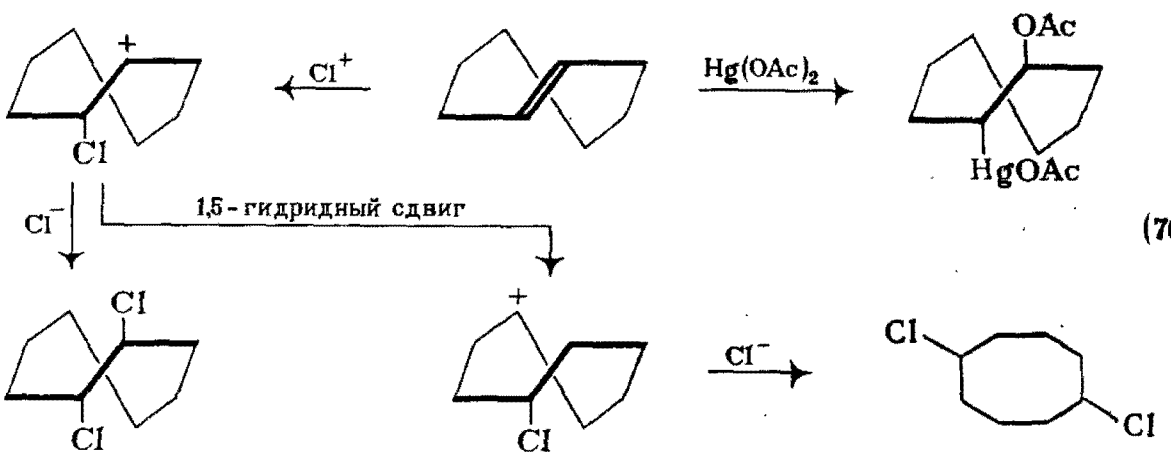
(72)

При эпоксидировании 3-метилциклопентена образуется преимущественно изомер с *цис*-расположением метильной и эпоксигрупп (схема 75), который, казалось бы, должен быть менее выгодным. Этот результат объясняют тем, что 3-метилциклопентен реагирует в более выгодной конформации с псевдоэкваториальной ориентацией метильной группы, подход реагента к которой идет преимущественно «снизу», поскольку подходу сверху препятствуют псевдоаксиальные атомы водорода.



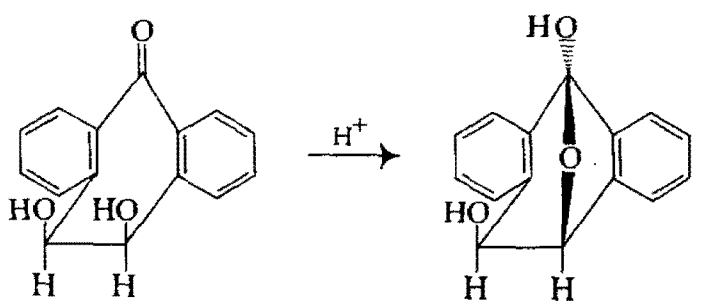
(75)

Интересные данные были получены при изучении оксимеркурирования оптически активного *транс*-циклооктена [33]. Эта реакция идет по схеме трансоидного присоединения (схема 76), причем оптическая чистота продукта реакции зависит от растворителя; в метаноле она составляет 98 %, в дихлорметане — лишь 5 %.



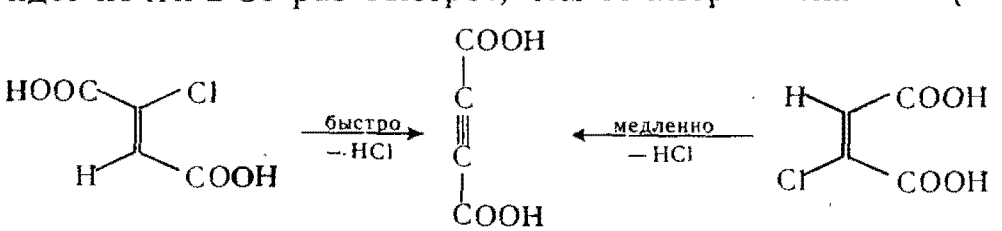
(76)

В свойствах и реакциях *транс*-циклооктена проявляются трансануляриые эффекты; заметны они, например, в спектрах ЯМР. В реакции присоединения хлора образуется до 10 % 1,4-дихлорциклооктана — продукта трансанулярного присоединения (см. схему 76). Трансанулярное взаимодействие обнаружено и на примере образования циклических полуацеталей (схема 77).



(77)

Реакции отщепления. Мы уже говорили, что первоначально присоединение к двойной связи представляли себе только в виде цисоидного присоединения. Совершенно так же обстояло дело и с трактовкой реакций отщепления. На основании якобы «естественных», «очевидных» соображений считали, что отщепление легче всего идет в том случае, если отщепляющиеся атомы или группы пространственно сближены. В действительности же, как показал Михаэль еще в конце прошлого века, с большей легкостью осуществляется процесс трансоидного отщепления. Так, например, отщепление хлороводорода от хлорфумаровой кислоты идет почти в 50 раз быстрее, чем от хлормалеиновой (схема 78).



(78)

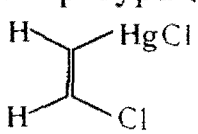
Многочисленные примеры, подтверждающие предпочтительность трансоидного отщепления от алкенов, были собраны в свое время в работах П. Пфейфера и П. Франкланда. Позднее А. Н. Несмеянов с сотрудниками установили, что отщепление от *транс*-форм металлорганических соединений типа (**73**) идет легче, чем от *цис*-форм.

X—CH=CH—M—X (**73**) M = металл

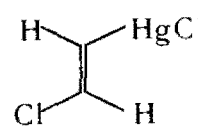
Реакции замещения. Для алкенов наиболее характерны реакции присоединения, однако определеиное значение имеют и реакции замещения у sp^2-гибридизованного атома углерода. Если замещаемый атом или группа стоят непосредственно у двойной связи, возиикает проблема, сходная с проблемой вальденовского обращения во время реакций, затрагивающих хиральный центр: сохраияется или не сохраняется в продукте реакции конфигурация исходного вещества?

Трудность исследования таких процессов замещения заключается прежде всего в том, что множество реакций, формальный результат которых сводится к замещению, на самом деле протекают через стадию присоединеиия с последующим отщеплением. Это относится к сульфированию с помощью комплексно-связанного SO_3, ацилированию в условиях реакции Фриделя — Крафтса, азосочетанию с диазосоединениями. Для большого числа других реакций точно не устаиовлено, осуществляются ли они путем прямого замещения или нет; таковы нитрование алкенов, галогенирование с помощью бромсукцинимида, реакция Меервейна (взаимодействие с диазосоединениями).

Наиболее подходящими для изучения пространственной направленности являются реакции обмена металлов в металлорганических соединениях типа (**73**). В работах А. Н. Несмеянова с сотрудниками исходными веществами служили *цис-* и *транс*-β-хлорвинилмеркурхлориды (**74**) и (**75**), конфигурация которых надежно доказана.



(**74**) *цис*
т. пл. 79 °С, μ 2,76 Д

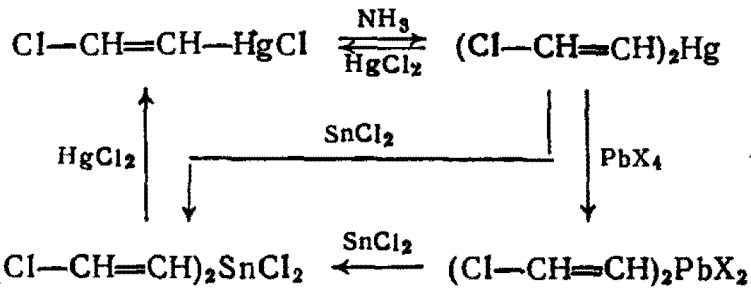


(**75**) *транс*
т. пл. 124 °С, μ 1,64 Д

Изучение стереохимии превращений соединений такого типа позволило сформулировать следующее правило, определяющее пространственные особенности реакций замещения у sp^2-гибридизованного атома углерода (правило Несмеянова — Борисова): *электрофильные и радикальные реакции замещения у двойной связи протекают с сохранением конфигурации.*

Наиболее наглядным доказательством справедливости этого правила является результат изучения реакции изотопного обмена ртути в геометрических изомерах β-хлорвинилмеркурхлорида. При этом *транс*-изомер исходного вещества дает только *транс*-изомер меченного радиоактивной ртутью продукта реакции, а *цис*-изомер — соответственно только меченый *цис*-изомер. Другим доказательством служат проведенные с хлорвинилмеркурхлоридами реакции обмена металлов (схема 79). После завершения любого цикла реакций, с любым числом промежуточных соединений неизменно возвращались к хлорвинилмеркурхлориду, имевшему конфигурацию исходного. Трудно предположить, что в ходе превращений через разное число промежуточных звеньев обращение *цис-транс*-конфигурации всегда происходило четное число раз, что в принципе могло бы обеспечить возвращение к исходной геометриче-

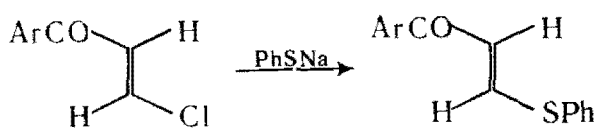
ской конфигурации. Напротив, естественным является вывод, что в любом из этих превращений конфигурация сохраняется. Позднее справедливость этого правила была подтверждена с использованием спектроскопии ЯМР для контроля стереохимической чистоты.



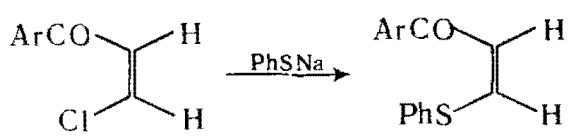
(79)

Рассмотренные выше превращения металлорганических соединений относятся к числу реакций электрофильного замещения. Однако правило Несмеянова — Борисова сохраняет силу и для многих реакций нуклеофильного замещения.

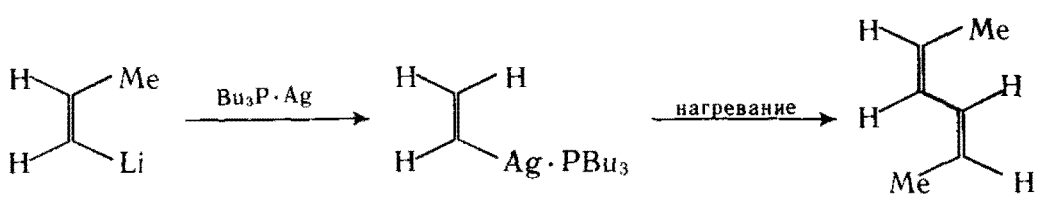
С сохранением конфигурации идут реакции нуклеофильного замещения хлора в хлорвинилкетонах (схемы 80, 81) (см. обзор [34]), при обмене лития в литийорганических соединениях на серебро и последующем образовании углерод-углеродной связи (схема 82), а также нуклеофильном замещении брома на трифторацетоксигруппу (схема 83).



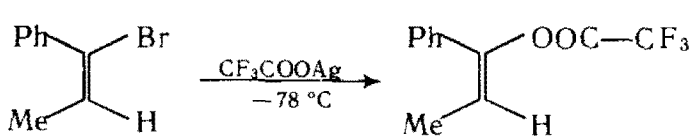
(80)



(81)

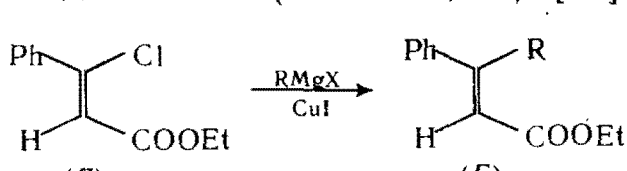


(82)

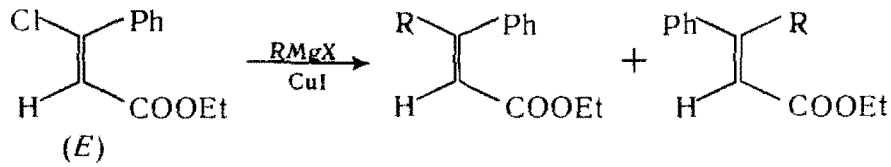


(83)

Исследования стереохимии реакций такого рода важно проводить с обоими л-диастереомерами. Сохранение конфигурации при реакции с одним из них еще не дает окончательной уверенности, что так же будет вести себя и другой стереоизомер; может оказаться, что оба л-диастереомера реагируют с образованием одного и того же продукта, термодинамически более устойчивого. С разным поведением л-диастереомеров столкнулись при изучении стереохимии реакции Вюрца — Гриньяра на примере взаимодействия эфиров β-хлоркоричных кислот с магнийорганическими соединениями (схемы 84, 85) [35].



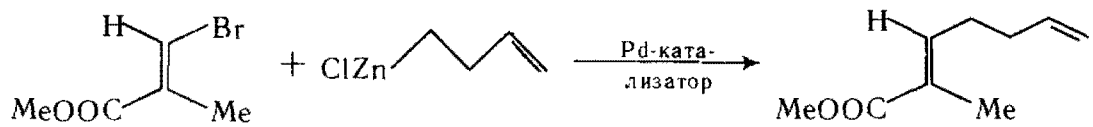
(84)



(85)

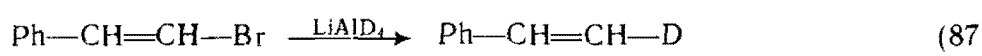
Следует обратить внимание, что помимо различного поведения обоих исходных π-диастереомеров в реакции с (*Z*)-изомером, когда конфигурация сохраняется, обозначение конфигурации меняется: это связано с правилами выбора старшинства в (*ZE*)-системе.

β-Бромзамещенные α, β-непредельные карбонильные соединения сохраняют конфигурацию в реакциях образования С—С-связи при действии цинкорганических соединений [36] (схема 86).



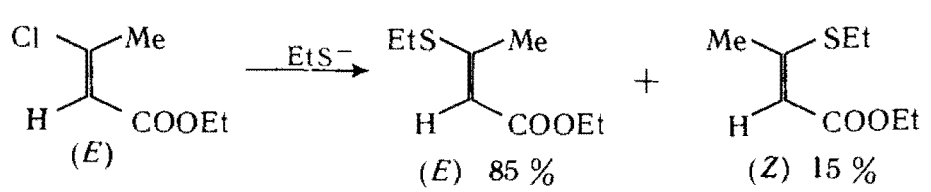
(86)

Была изучена [37] стереохимия дегалогенирования стирилбромидов алюмодейтеридом лития (схема 87). При этой реакции оба стереоизомерных бромида дают смесь *цис*- и *транс*-изомеров продукта реакции в соотношении 1:1. Потерю стереоспецифичности объясняют тем, что реакция, по-видимому, идет через стирильный радикал, барьер инверсии у которого составляет не более 17 кДж/моль. При дальнейшем исследовании неожиданно оказалось, что если ту же реакцию проводить в кипящем тетрагидрофуране, то конфигурация сохраняется. Полагают, что это свидетельствует об изменении механизма реакции; по-видимому, промежуточно образуются винил-анионы, барьер инверсии конфигурации которых ≈130 кДж/моль, что достаточно для сохранения конфигурации.



(87)

Еще один пример сохранения конфигурации при нуклеофильном замещении — действие этантиола на эфир β-хлоркротоновой кислоты (схема 88). При аналогичной реакции (*Z*)-эфира образуется 92% (*Z*)-продукта, т. е. обе реакции протекают в основном с сохранением конфигурации. Однако если вместо этантиола использовать кислородные нуклеофилы (EtO^-, PhO^-), из обоих изомеров образуется одна и та же равновесная смесь, т. е. реакция теряет стереоспецифичность.



(88)

Во многих случаях потеря стереоспецифичности связана с тем, что реакция идет в две стадии: сначала отщепляется HX, затем реагент присоединяется к тройной связи. Другие реакции идут через присоединение реагента по С=С-связи с последующим отщеплением; в этих случаях стереоспецифичность определяется рассмотренной ранее стереохимией присоединения и отщепления.

Дополнительные данные о стереохимии реакций присоединения можно найти в известной книге К. Ингольда.

6.2. СОПРЯЖЕННЫЕ ДИЕНЫ И ИХ АНАЛОГИ

Сопряжение двойных связей в бутадиене-1,3 и аналогичных соединениях возможно только в том случае, если молекула имеет плоскую конформацию. Возможны две такие конформации, различающиеся поворотом вокруг центральной С—С-связи: *s-транс-* (**76**) и *s-цис* (**77**). Обозначения *s-транс*, *s-цис* указывают конформацию вокруг простой (single) связи; соответствующие конформеры можно также назвать трансоидным и цисоидным.



(**76**) *s-транс*



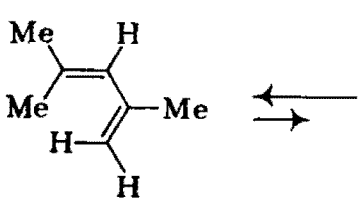
(**77**) *s-цис*

Анализу конформационных особенностей простейших молекул с сопряженными двойными связями посвящена работа [38].

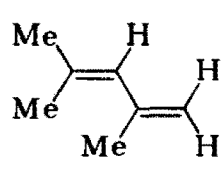
В простейшем случае для бутадиена-1,3 более устойчива трансоидная конформация, так как в цисоидной возникают неблагоприятные взаимодействия; второй устойчивой формой оказывается скошенная конформация с двугранным углом около 35°. Барьер вращения, разделяющий обе эти конформации, равен 20—30 кДж/моль. Для 2-хлорбутадиена-1,3 и гексафторбутадиена вторыми формами также оказываются скошенные конформации с углом $\approx 45°$.

Энергетическая предпочтительность трансоидной формы приводит к тому, что сопряженные ациклические диены существуют преимущественно в этой конформации. Однако моноциклические диены могут существовать только в конфигурации (здесь надо употребить именно это слово!), соответствующей *s-цис*-конформации. Обе формы заметно различаются по УФ-спектрам (табл. 6.1).

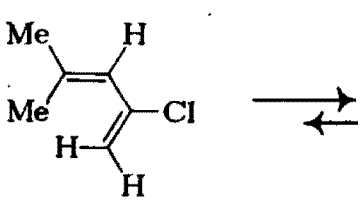
Из приведенных в табл. 6.1 данных видно, что в положении максимума поглощения не обнаруживаются характерные различия для *s-транс-* и *s-цис*-форм, однако интенсивность поглощения у *s-цис*-форм существенно меньше, чем у *s-транс*-форм. Основываясь на этом различии, часто можно определить положение двойных связей в сложных полициклических структурах (стероидах, тритерпенах), а также в ациклических диенах с разветвленным углеродным скелетом. Одним из примеров может служить 2,4-диметилпентадиен-1,3, который судя по УФ-спектру ($\lambda_{макс}$ 228 нм, ε 8500) существует в *s-цис*-конформации (**78**); в *s-транс*-конформации (**79**) возникают нежелательные взаимодействия метильных групп.



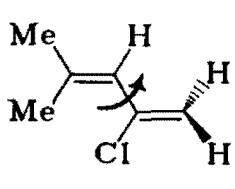
(**78**) *s-цис*



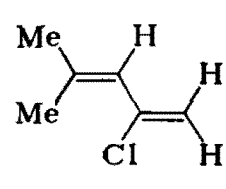
(**79**) *s-транс*



(**80**) *s-цис*



(**82**)



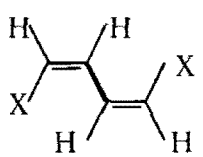
(**81**) *s-транс*

ТАБЛИЦА 6.1. УФ-Спектры *s-цис-* и *s-транс*-сопряженных дненов

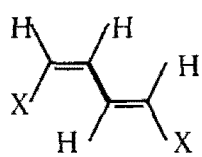
Соединение	$\lambda_{макс}$, нм	ε	Соединение	$\lambda_{макс}$, нм	ε
s-транс			*s-цис*		
Бутадиен-1,3	217	21000	Циклопентадиен-1,3	239	3400
2-Метилбутадиен-1,3	220	24000	Циклогексадиен-1,3	256	8000
2,3-Диметилбутадиен-1,3	241	23000	1,2-Диметиленциклогексан	220	10000

Для 1,1-диметил-3-хлорбутадиена-1,3 ($\lambda_{макс}$ 233 нм, ε 8100) не может быть реализована ни *s-цис*-форма (**80**), ни *s-транс*-форма (**81**) из-за перекрывания заместителей, поэтому молекула существует в скошенной (по центральной связи) конформации. Вызываемое такой конформацией уменьшение сопряжения и вызывает падение интенсивности УФ-поглощения по сравнению с бутадиеном-1,3.

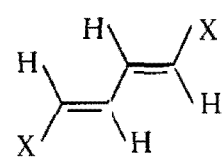
У 1,4-Дигалогенбутадиенов-1,3 речь идет уже не о конформерах, а о положении термодинамического равновесия с участием трех возможных геометрических изомеров (**83**) — (**85**). В случае дифторпроизводного в бензольном растворе при 100 °С в присутствии 1 % иода в равновесной смеси содержится 43 % *цис-цис*-изомера, 43 % *цис-транс*-изомера и 14 % *транс-транс*-изомера, а для 1,4-дихлорбутадиенов-1,3 — соответственно 51, 40 и 9 %. Такая же предпочтительность *цис*-форм найдена и у 1-галогенбутадиенов-1,3; для фторпроизводного содержание *цис*-формы при термодинамическом равновесии составляет 62 %, для хлорпроизводного оно равно 70 %.



(**83**) *цис-цис*

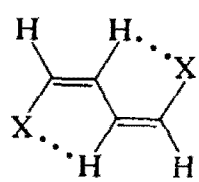


(**84**) *цис-транс*



(**85**) *транс-транс*

цис-цис-1,4-Дигалогенбутадиены-1,3 существуют преимущественно в *s-транс*-конформации [формула (**86**)]. Ее устойчивость объясняют образованием водородной связи. Такая же конформация предложена для 1-хлорбутадиена-1,3.

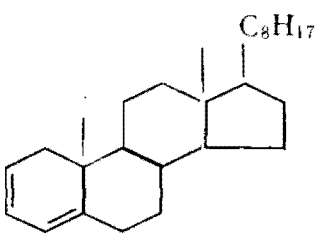


(**86**)

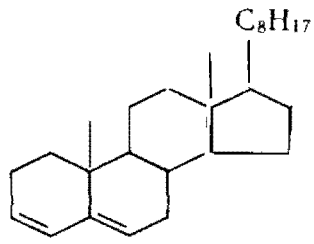
Особое значение различия в УФ-спектрах приобрели при изучении полициклических диенов. Эти соединения могут содержать обе двойные связи в одном кольце (гомоанулярные диены) и тогда обязательно будут иметь *s-цис*-форму [формула (**87**)], или в разных кольцах (гетероанулярные диены) и иметь *s-транс*-форму [формула (**88**)]. Интенсивность полосы поглощения в области 220—240 нм позволяет четко отличить гомо- и гетероанулярные диены: она значительно выше в случае гетероанулярных диенов. Аналогичные отличия в УФ-спектрах наблюдаются и у α,β-непредельных кетонов, например (**89**) — (**92**).

УФ-Спектры могут быть использованы и для определения конформации конформационно подвижных α,β-непредельных кетонов. Так, по УФ-спектрам можно установить, что окись мезитила (**92**) и 1-ацетилциклогексен-1 (**93**) существуют в *s-транс*-конформации, а гомолог соедине-

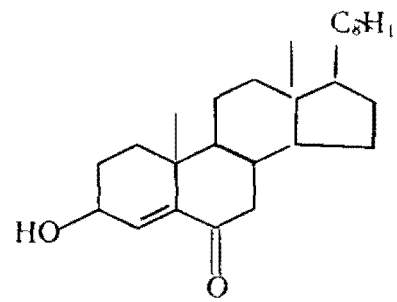
ния (**93**) — 1-ацетил-2-метилциклогексен-1 — в *s-цис*-конформации (**94**), поскольку в *s-транс*-форме (**95**) возникло бы невыгодное взаимодействие двух метильных групп.



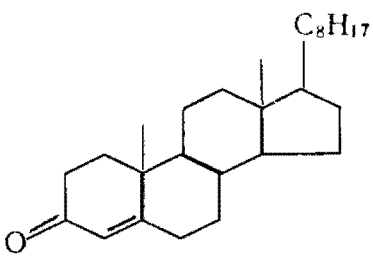
(**87**) холестадиен-2,4; *s-цис* (ε 6 500)



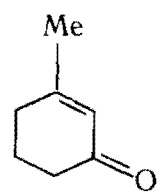
(**88**) холестадиен-3,5; *s-транс* (ε 23 000)



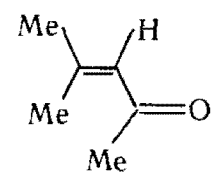
(**89**) 3-гидроксихолестен-4-он-6; *s-цис* (ε 5 300)



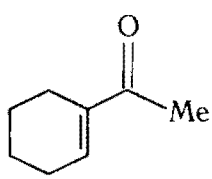
(**90**) холестен-4-он-3; *s-транс* (ε 19 950)



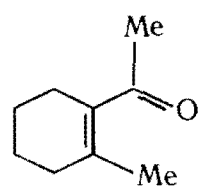
(**91**) 1-метилциклогексен-1-он-3; *s-транс*; (ε 12 950)



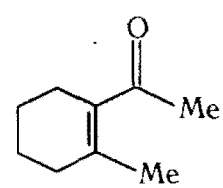
(**92**) окись мезитила; *s-транс* (ε 14 000)



(**93**) *s-транс* (ε 12 400)

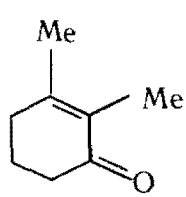


(**94**) *s-цис* (ε 6 890)

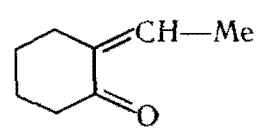


(**95**) *s-транс*

Для конформационного изучения сопряженных непредельных кетонов могут быть использованы и ИК-спектры. В качестве стандартов с закрепленным пространственным расположением еноновой системы могут быть выбраны 2,3-диметилциклогексен-2-он-1 (**96**) и 2-этилиденциклогексанон (**97**).

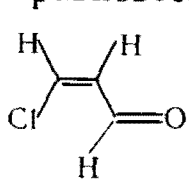


(**96**) *s-транс* (ν_{CO} 1673 $см^{-1}$)

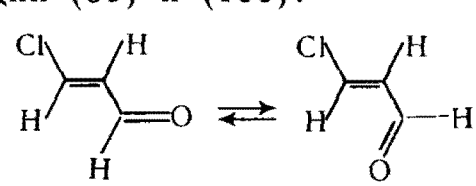


(**97**) *s-цис* (ν_{CO} 1698 $см^{-1}$)

Ценную информацию относительно конформаций непредельных альдегидов дают спектры ЯМР. *цис*-β-Хлоракриловый альдегид по данным ЯМР имеет *s-транс*-конформацию (**98**), а у *транс*-изомера, по-видимому, находятся в равновесии конформации (**99**) и (**100**).



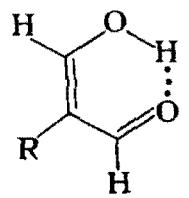
(**98**) *s-транс*



(**99**) *s-транс* (**100**) *s-цис*

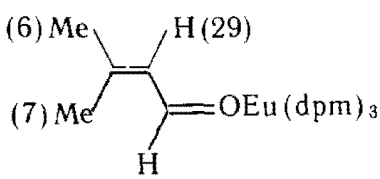
Малоновый альдегид (**101**; R=H) и его метильный гомолог (**101**; R=Me) существуют в енольной форме, в которой *s-цис*-конформация

закреплена внутримолекулярной водородной связью:

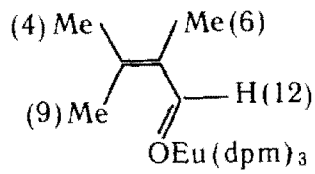


(101)

Метод ЯМР с использованием сдвигающих реагентов позволил установить, что β-метилкротоновый альдегид существует в *s-транс*-конформации (**102**), если же в α-положении имеется еще одна метильная группа, преобладающей становится *s-цис*-конформация (**103**). [При формулах ниже указаны относительные сдвиги сигналов в спектрах ПМР под влиянием комплексообразования с Eu(dpm)$_3$; эти сдвиги увеличиваются с уменьшением расстояния от места координации до соответствующего протона].

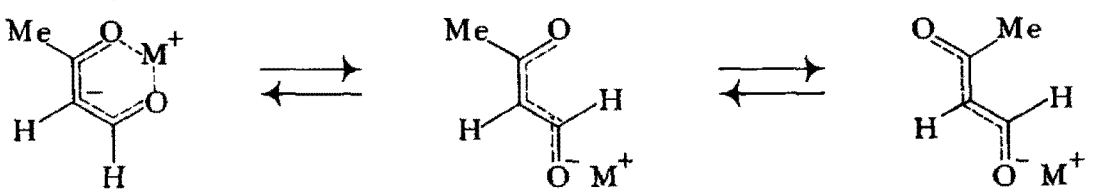


(102)



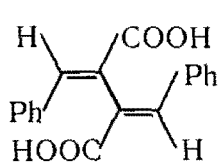
(103)

На основании спектров ЯМР установлено, что анион ацетоуксусного альдегида существует в виде трех равновесных форм (**104**) — (**106**).

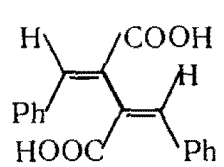


(**104**) *U* (60%) (**105**) *s-транс* (15%) (**106**) W(25%)

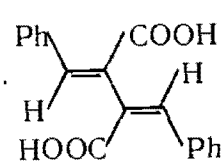
В случае диенов-1,3, содержащих на концах диеновой системы разные заместители, возможно существование не только *s-транс-* и *s-цис*-конформеров, но и π-диастереомеров. Примером могут служить 1,4-дифенилбутадиен-1,3-дикарбоновые-2,3 кислоты (**107**) — (**109**). Полоса поглощения в УФ-спектре этих кислот закономерно сдвигается в сторону длинных волн по мере того, как уменьшаются пространственные препятствия для существования плоской бутадиеновой системы.



(**107**) $\lambda_{макс} \approx 260$ нм

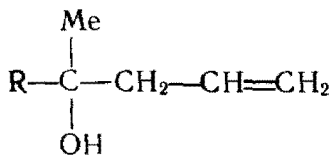


(**108**) $\lambda_{макс} \approx 280$ нм

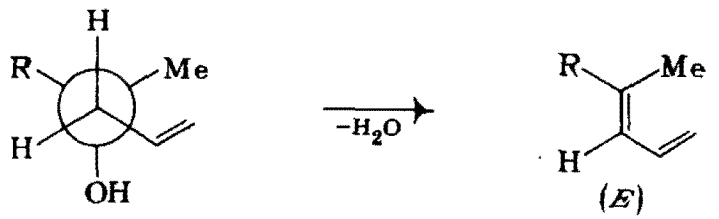


(**109**) $\lambda_{макс} \approx 320$ нм

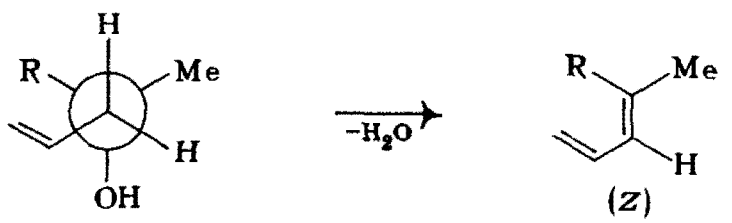
Образование (*ZE*)-изомерных форм подобных диенов определяется пространственными взаимодействиями в ведущих к ним реакционных конформациях. Так, при дегидратации третичных спиртов (**110**) преимущественно образуется (*E*)-изомер (схема 89); с увеличением размера заместителя R выход (*Z*)-изомера уменьшается, а при R-*трет*-Bu этот изомер не образуется совсем [39]; причиной этого является рост числа невыгодных пространственных взаимодействий в ведущей к (*Z*)-изомеру реакционной конформации (схема 90).



(110)

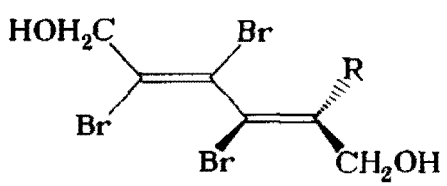


(89)

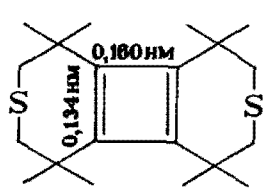


(90)

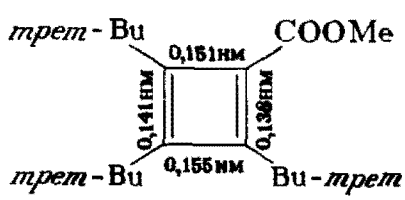
У достаточно «пространственно-нагруженных» бутадиенов плоские *s-транс-* и *s-цис*-конформации невозможны; молекулы принимают неплоские конформации и оказываются хиральными. Например, соединение (111) получено в оптически активной форме, период полурацемизации при 25 °С около 8 ч.



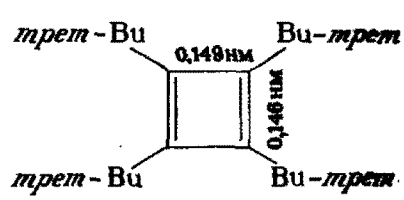
(111)



(112)



(113)



(114)

При исследовании пространственного строения замещенных циклобутадиенов (112) — (114) методом рентгеноструктурного анализа установлено, что тетра-*трет*-бутилциклобутадиен-1,3 (114) почти квадратен, двойная и простая связи имеют практически одинаковую длину. Расчеты по методу МО показывают, что такое выравнивание длин связей сравнительно мало повышает энергию молекулы, всего на 18 кДж/моль.

6.2.1. СТЕРЕОХИМИЯ ДИЕНОВОГО СИНТЕЗА

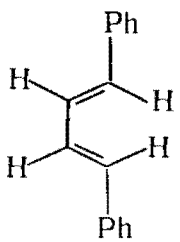
Диеновым синтезом называют, как известно, реакции 1,4-присоединения к сопряженным диенам веществ с активированной двойной или тройной связью (диенофилы). Часто этот синтез называют реакцией Дильса — Альдера, по имени ученых, открывших это своеобразное превращение в 1928 г. В самом общем виде диеновый синтез можно выразить схемой (91).



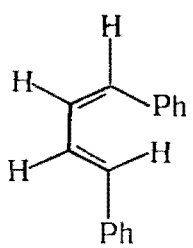
(91)

диен диенофил аддукт

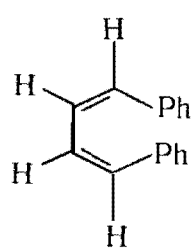
С помощью диенового синтеза легко могут быть получены разнообразные карбо- и гетероциклические системы с шестичленными кольцами — моно- и полициклические, мостиковые. Диеновый синтез весьма интересен со стереохимической точки зрения. К исходным веществам предъявляются строгие пространственные требования, а пространственное строение получающихся аддуктов подчиняется определенным правилам. В диеновый синтез диены вступают лишь в *s-цис*-конформации. Такая конформация задана у моноциклических диенов, ее может легко принять бутадиен и его аналоги с неразветвленной углеродной цепью. По этой причине в диеновый синтез легко вступают циклопентадиен-1,3, циклогексадиен-1,3, фуран, а также бутадиен-1,3, 2-метилбутадиен-1,3, *транс-транс*-1,4-дифенилбутадиен-1,3 (**115**). При наличии же боковых цепей возможность создания *s-цис*-конформации в ациклических соединениях сильно зависит от природы заместителей и от геометрической (*цис-транс*) конфигурации. Поэтому малоактивны, например, *цис-транс*-1,4-дифенилбутадиен-1,3 и особенно *цис-цис*-1,4-дифенилбутадиен-1,3; для этих двух соединений *s-цис*-конформации [формулы (**116**) и (**117**)] трудно достижимы.



(**115**)



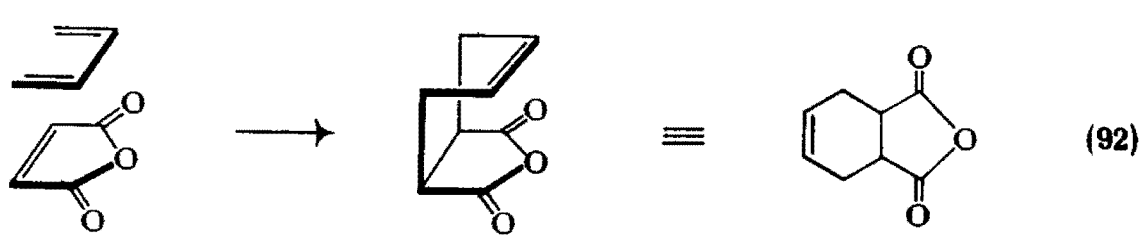
(**116**)



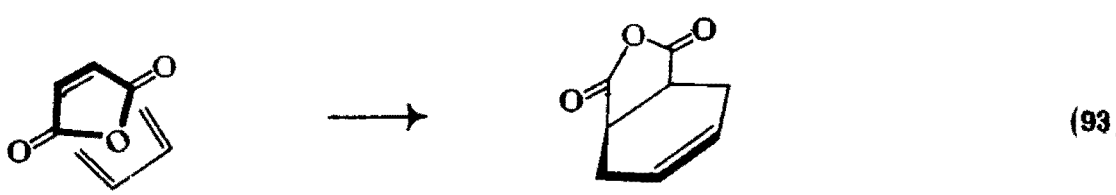
(**117**)

Не меньшее влияние на результат диенового синтеза оказывает и второй участник реакции — диенофил. Наиболее часто в этой роли выступает малеиновый ангидрид, однако пригодны и многие другие соединения типа CH_2=CHX, где X — электроноакцепторная группа (CHO, COR, COOR, CN), активирующая двойную C=C-связь диенофила.

Пространственный ход диенового синтеза наглядно выявляется при использовании перспективных формул (схема 92; нужно представить себе, что диен расположен над молекулой диенофила). Альдер предложил заменить перспективное изображение условным плоским, в котором промежуточный комплекс как бы рассматривают «снизу», со стороны диенофила. Для приведенного выше примера это изображено схемой (93).



(**92**)

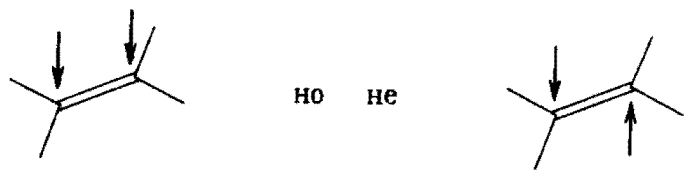


(**93**)

Закономерности, определяющие стереохимический ход диенового синтеза, первоначально были установлены на примере циклических

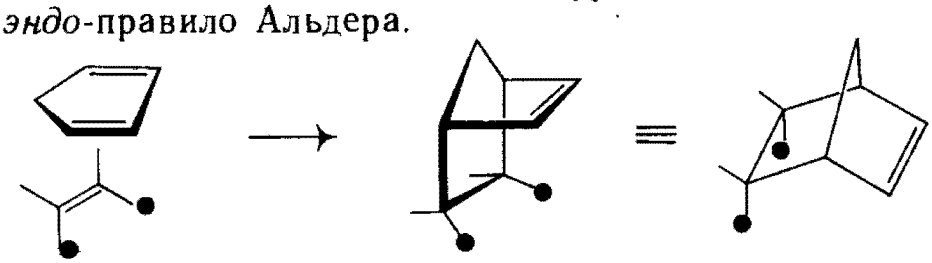
диенов, а затем распространены и на ациклические диены. В наиболее общем виде эти закономерности могут быть выражены так: диен реагирует по типу 1,4-присоединения, в *s-цис*-конформации, присоединяясь к диенофилу по цисоидной схеме; в образующемся аддукте сохраняются стереохимические особенности диена и диенофила. Более конкретно это выражается следующими правилами.

1. *Правило цис-присоединения:* диеновый синтез идет как цисоидное присоединение диена к диенофилу (схема 94).



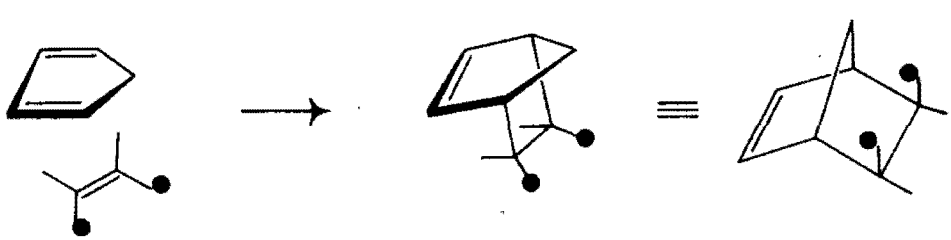
(94)

2. *Правило накопления ненасыщенности:* в промежуточном комплексе молекулы диена и диенофила ориентированы таким образом, что двойные связи диена сближены с ненасыщенными активирующими группами диенофила (схема 95; активирующие группы изображены красными кружками). Правило накопления ненасыщенности можно сформулировать и по-другому: конфигурация получающегося аддукта определяется стремлением образующейся в нем двойной связи расположиться в пространстве ближе к активирующей группе. В частном случае образования бициклов типа борнана это правило приводит к тому, что ненасыщенная активирующая группа диенофила всегда занимает в аддукте *эндо*-положение. Отсюда и другое название этой закономерности — *эндо*-правило Альдера.



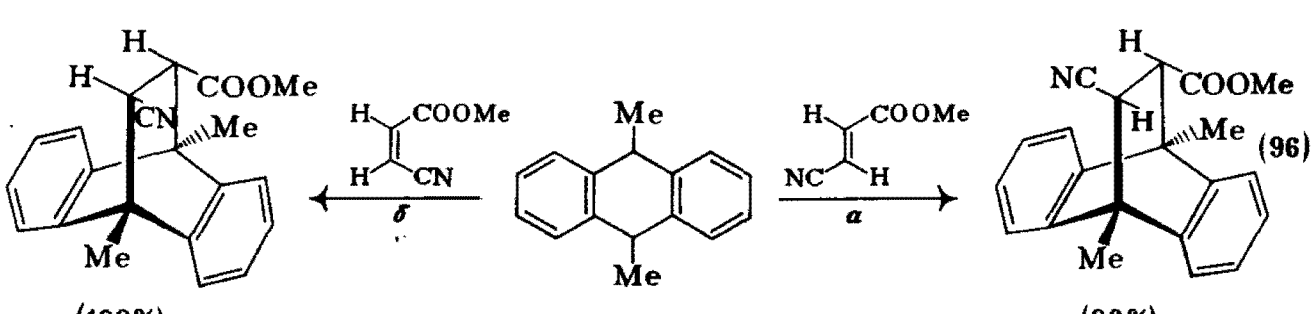
(95)

но не:



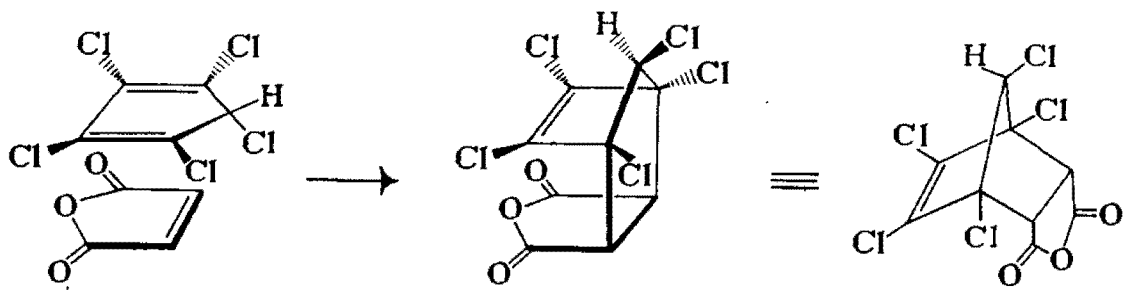
(96а)

Правило *цис*-присоединения с сохранением конфигурации участвующих веществ можно иллюстрировать схемой (96). В аддукте, образующемся из диенофила *транс*-конфигурации (реакция *а*), сохраняется *транс*-расположение заместителей у образовавшегося шестичленного кольца, в аддукте из диенофила *цис*-конфигурации (реакция *б*) — соответственно *цис*-расположение заместителей.

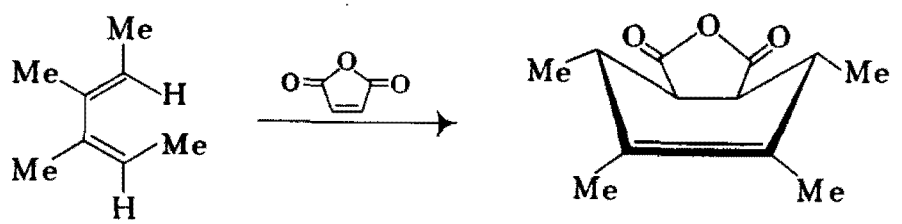


(96)

При использовании в качестве диенов производных циклопентадиена с монозамещенной метиленовой группой создается еще одна возможность для пространственной изомерии; в получившемся аддукте заместитель может быть либо сближен с двойной связью (*син*-ориентация), либо удален от нее (*анти*-ориентация). Так, в реакции пентахлорциклопентадиена с малеиновым ангидридом (схема 97) образуется 91—99 % *анти*-изомера, что требует, казалось бы, невыгодного расположения хлора в промежуточном комплексе.



(97)

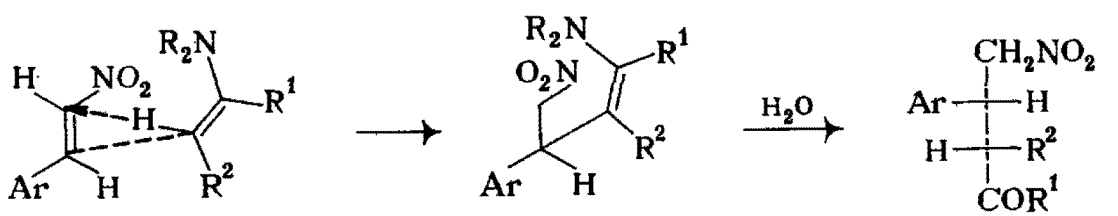


(98)

Реакции диенового синтеза с участием сильно замещенных диенов могут приводить к созданию структур, в которых циклогексановое кольцо имеет форму ванны (схема 98).

Для рассмотрения механизма диенового синтеза привлекают также представление о согласованном [4+2]-циклоприсоединении, подчиняющемся правилу сохранения орбитальной симметрии Вудварда — Гофмана (см., например, [40]).

Для родственного «енового синтеза» при участии нитроалкенов и енаминов (реакция Михаэля) предложено [41] топологическое правило, позволяющее предвидеть конфигурацию преимущественно образующегося диастереомера: донор и акцептор (*E*)-конфигурации в реакционном комплексе располагаются так, что их π-системы находятся в скошенном положении (схема 99).



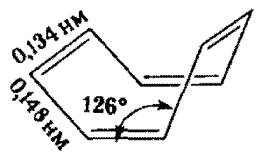
(99)

С тех же позиций, с учетом возможной ориентации компонентов в реакционном комплексе объясняют стереохимический результат таких реакций, как циклопропанирование, реакция Виттига, альдольные конденсации и др.

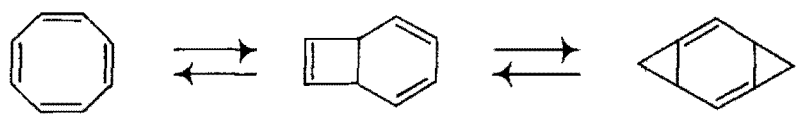
6.3. ЦИКЛООКТАТЕТРАЕНЫ

Геометрическая форма циклооктатетраена определена методом дифракции электронов в газовой фазе. Циклооктатетраен имеет форму ванны (**118**). Многие превращения циклооктатетраена сопровождаются перегруппировками углеродного скелета. Циклооктатетраен ведет себя в этих реакциях так, как будто он представляет собой равновесную смесь

трех форм (119) — (121), причем в каждой реакции преимущественно участвует одна из этих форм.

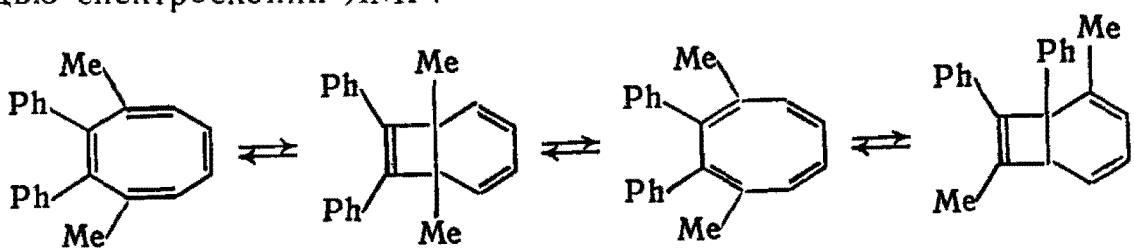


(118)



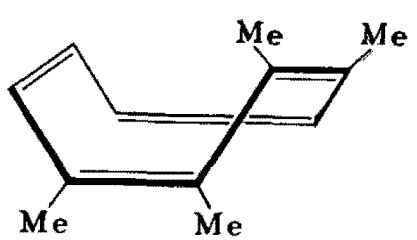
(119) (120) (121)

Наличием такого равновесия истолкован, в частности, тот факт, что скорость реакции циклооктатетраена с малеиновым ангидридом не зависит от концентрации последнего; считают, что в реакции участвует валентный изомер (120), скоростью образования которого, по-видимому, и лимитируется скорость реакции. Для замещенного циклооктатетраена существование нескольких изомерных форм (схема 100) доказано с помощью спектроскопии ЯМР.



(100)

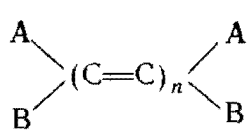
В неплоской структуре замещенных циклооктатетраенов, например (122), существуют хиральные конформации, которые достаточно устойчивы для того, чтобы можно было изолировать оптически активные, зеркальные формы.



(122)

6.4. КУМУЛЕНЫ

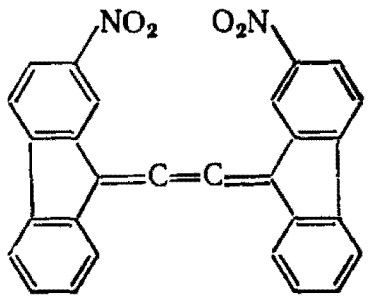
При кумулированной системе двойных связей [формула (123)] в зависимости от числа таких связей попеременно возникают то л-диастереомерия (n — нечетное число), то аксиальная хиральность алленового типа (n — четное число). В первом случае заместители A и B на обоих концах системы находятся в одной плоскости (как в этилене); во втором — пары заместителей располагаются в перпендикулярных плоскостях (как у тетраэдрического атома углерода). Однако поскольку обе пары «разнесены» по концам алленовой системы, возникают особые возможности для пространственной изомерии — хиральная ось (см. гл. 1).



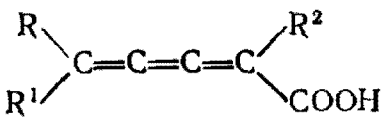
(123)

По мере роста числа кумулированных двойных связей уменьшаются барьеры пространственной (*ZE*)- или (*RS*)-изомеризации. Так, для соединений (123; A=*трет*-Bu, B=Ph) при $n=1$, 2, 3, 4 или 5 значения $\Delta H^{\neq}$ составляют соответственно 260, 190, 110, 105 или 80 кДж/моль.

Такую л-диастереомерию вначале наблюдали на примере сложных структур. В этих соединениях проявляется *цис-транс*-изомерия; л-диастереомеры сильно различаются значениями дипольного момента; так, для *цис*-изомера соединения (**124**) он равен 7Д, для *транс*-изомера — только 1,9Д. Описаны также *цис-транс*-изомерные бутатриенкарбоновые кислоты (**125**); устойчивость их л-диастереомерных форм зависит от природы заместителей [42].

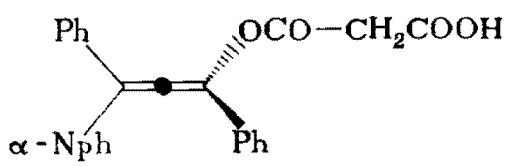


(**124**)

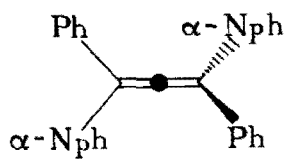


(**125**)

Возможность существования оптически активных алленов предсказал еще в 1877 г. Вант-Гофф на основании гипотезы тетраэдрического углеродного атома. В то время алленовые структуры были вообще неизвестны; предсказание Вант-Гоффа подтвердилось лишь в 30-х годах нашего столетия, когда были получены в оптически активной форме аллены (**126**) и (**127**). Ароматические заместители, имеющиеся в этих алленах, повышают их химическую стабильность, предотвращая полимеризацию. Высока и оптическая устойчивость этих алленов; рацемизация не наблюдается даже при длительном нагревании при 190 °С.

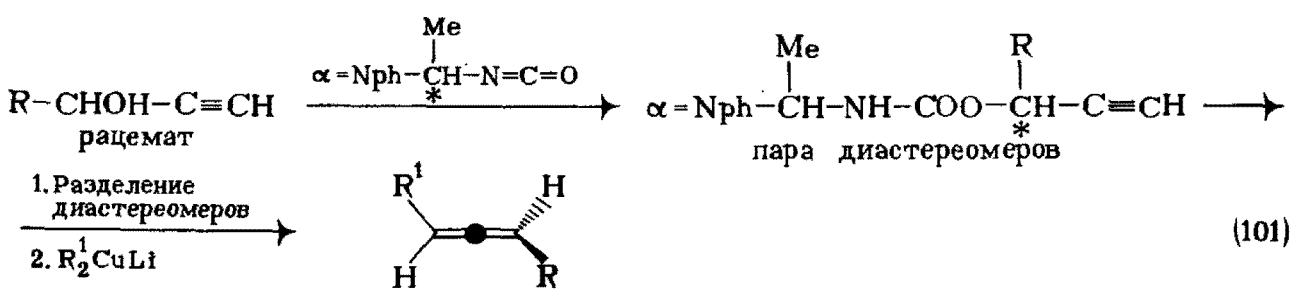


(**126**)

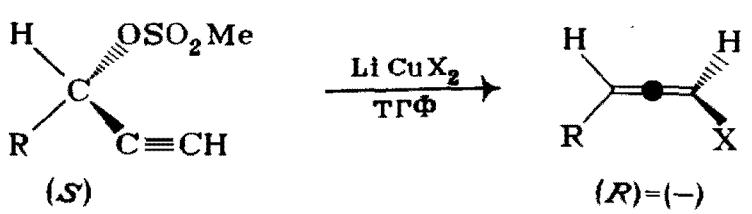


(**127**)

По мере изучения свойств и путей синтеза алленовых соединений оказалось возможным получать и более простые аллены, ранее считавшиеся неустойчивыми. Один из удобных путей синтеза основан на превращении ацетиленовых спиртов в диастереомерные карбаматы. Образующиеся диастереомерные карбаматы разделяют жидкостной хроматографией. Выделенные чистые диастереомеры реакцией с литийдиалкилкупратами превращают в оптически активные аллены (схема 101).



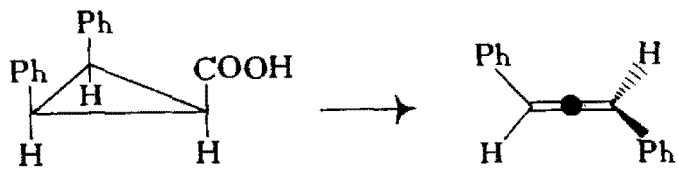
(101)



(102)

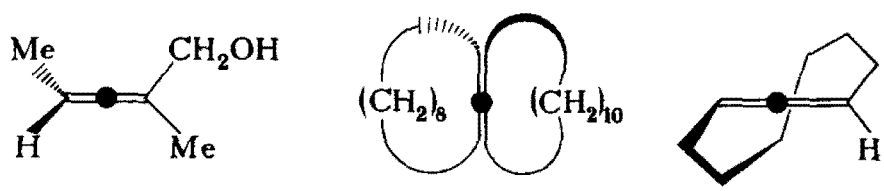
Другой путь синтеза оптически активных алленов — действие $LiCuX_2$ на *О*-метилсульфонилпроизводные оптически активных ацетиленовых спиртов (схема 102) [43].

Исходными веществами для синтеза могут служить и оптически активные замещенные циклопропаны; например, из (—)-*транс*-2,3-дифенилциклопропанкарбоновой кислоты получают (+)-1,3-дифенилаллен (схема 103).



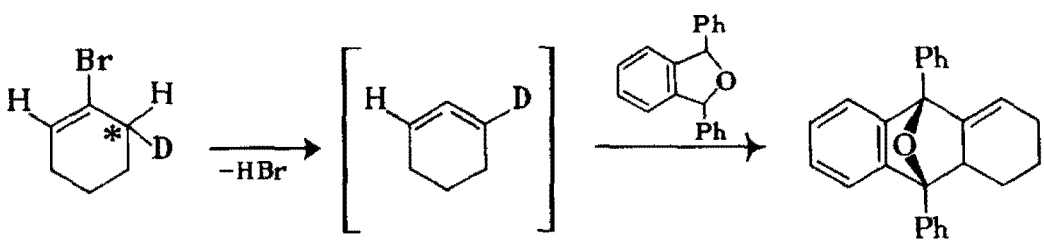
(103)

Изучены и более простые хиральные аллены, например (**128**). Хиральная алленовая система может быть и составной частью цикла, как в структурах (**129**) и (**130**).



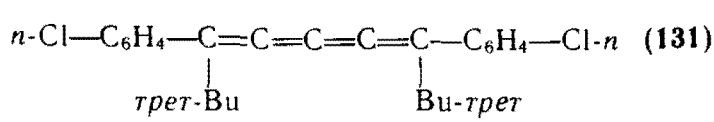
(**128**) (**129**) (**130**)

Сохранение оптической активности в реакции, проходящей по схеме (104) с промежуточным образованием циклогексадиена-1,2, послужило доказательством того, что изотопно-меченная циклическая алленовая структура сохраняет свою хиральность [44].



(104)

Известны и оптически активные высшие кумулены, например (**131**):

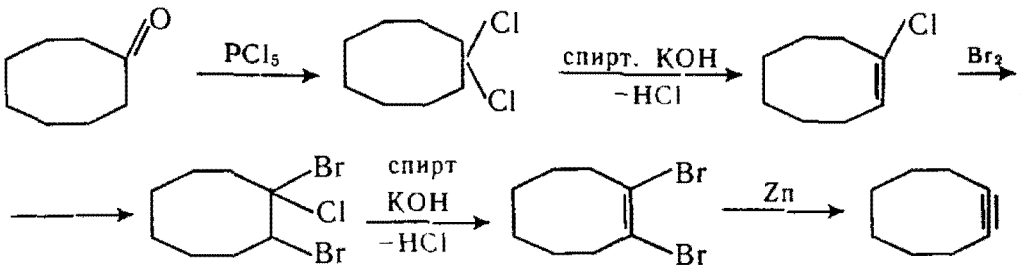


(**131**)

6.5. ЦИКЛОАЛКИНЫ

Четыре углеродных атома в системе C—C≡C—C лежат на одной прямой; очевидно, что такой «жесткий стержень» трудно представить себе в качестве составной части цикла с небольшим числом звеньев. Попытки установить минимально возможный размер кольца циклоалкинов предпринимались давно. После первоначальных неудачных попыток В. В. Марковникова, Р. Вильштеттера, А. Е. Фаворского в 30-х годах нашего столетия успеха добился Н. А. Домнин.

Для получения циклооктина он использовал схему (105), разработанную А. Е. Фаворским и ранее безуспешно применявшуюся для синтеза пяти- — семичленных циклов. В качестве исходного вещества был взят циклооктанон, продуктом реакции был углеводород C_8H_{12}, который при окислении давал гександикарбоновую-1,6 (пробковую) кислоту, что свидетельствовало о том, что он является циклооктином (**132**).

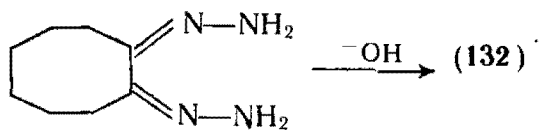


(105)

(132)

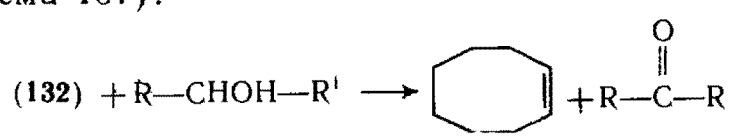
Позднее в КР-спектре полученного циклооктана наряду с линией тройной связи (2112 $см^{-1}$) обнаружены и линии двойной связи. С помощью газо-жидкостной хроматографии, спектроскопии, ЯМР и масс-спектрометрии в циклооктине Домнина было обнаружено не менее девяти соединений.

Однако принципиальный вывод Н. А. Домнина о возможности существования восьмичленного цикла с тройной связью был правилен и подтвердился, когда А. Бломквист получил чистый циклооктин другим путем (схема 106).



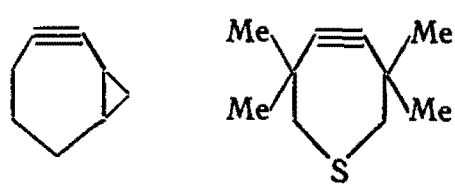
(106)

Большое напряжение, существующее в циклооктине, придает ему необычную реакционную способность. Так, например, при нагревании со спиртами циклооктин гидрируется до циклооктена с одновременным дегидрированием спирта до соответствующего карбонильного соединения [45] (схема 107).



(107)

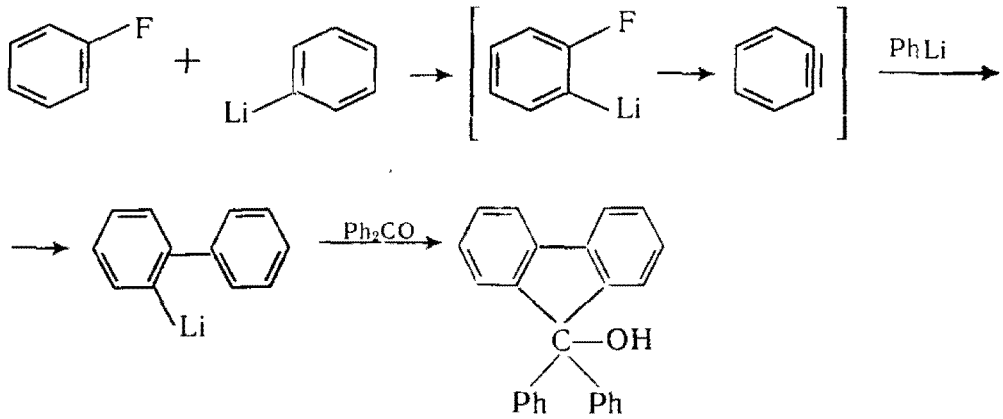
Известен также сильно напряженный бицикло[5.1.0]октин-2 (**133**). Гетероциклические соединения с тройной связью могут иметь и меньшее число звеньев в цикле; известен, например, тиациклогептин (**134**). Гетероциклоалкины спиртами также гидрируются до соответствующих соединений с двойной связью [46].



(133) (134)

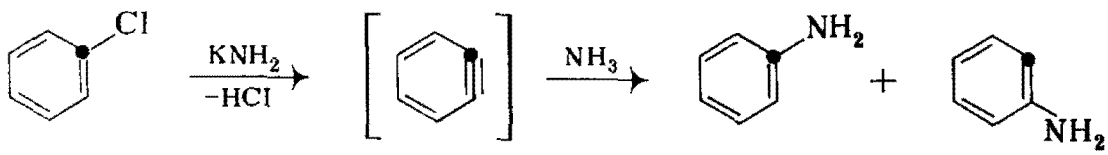
Введение тройной связи в циклы с бо́льшим числом звеньев уже не представляет труда. Известный швейцарский ученый Л. Ружичка, наблюдая за мучительными попытками ввести тройную связь в пяти-, шести- и семичленные циклы, решил сразу «перескочить» через сомнительную область и легко получил 15—16-членные циклы с тройной связью.

Новую, чрезвычайно интересную страницу в вопросе о циклах с тройной связью открыл в конце 40-х годов нашего столетия Г. Виттиг. Результаты реакции между фторбензолом и фениллитием он объяснил промежуточным образованием дегидробензола, из которого затем при последовательном присоединении фениллития и бензофенона образуется устойчивый конечный продукт (схема 108).



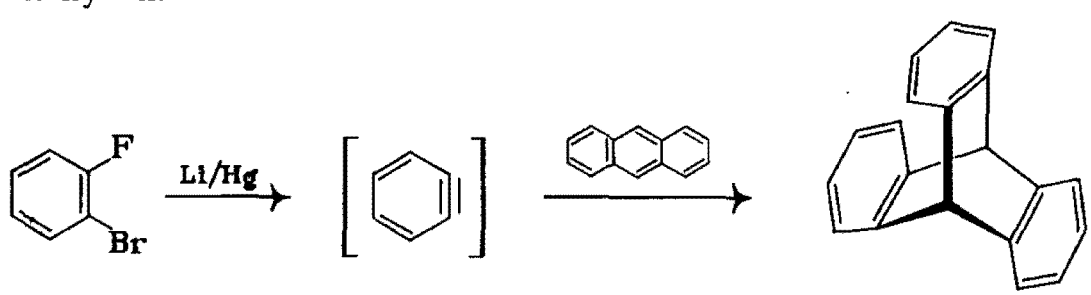
(108)

Позднее к выводу о промежуточном образовании дегидробензола пришел также Робертс, установивший, что при реакции амида калия с меченым хлорбензолом аминогруппа встает не только к атому, с которым был связан хлор, но с равной вероятностью оказывается также у соседнего атома углерода (схема 109).



(109)

Доказательством кратковременного существования дегидробензола явилось его «улавливание» как активного диенофила в реакции Дильса — Альдера. При использовании антрацена в качестве диена легко получить триптицен (схема 110), для синтеза которого ранее не было известно удобных путей.



(110)

Циклоалкины удалось стабилизировать в виде комплексов с платиной (**135**). Рентгенографическое исследование циклогептинового комплекса показало, что циклогептиновое кольцо в нем имеет форму искаженного кресла (рис. 6.1). Введение заместителей в кольцо циклоалкинов увеличивает их устойчивость. Так, 3,3,7,7-тетраметилциклогептин (**136**) может быть получен в свободном состоянии, хотя довольно неустойчив и легко полимеризуется.

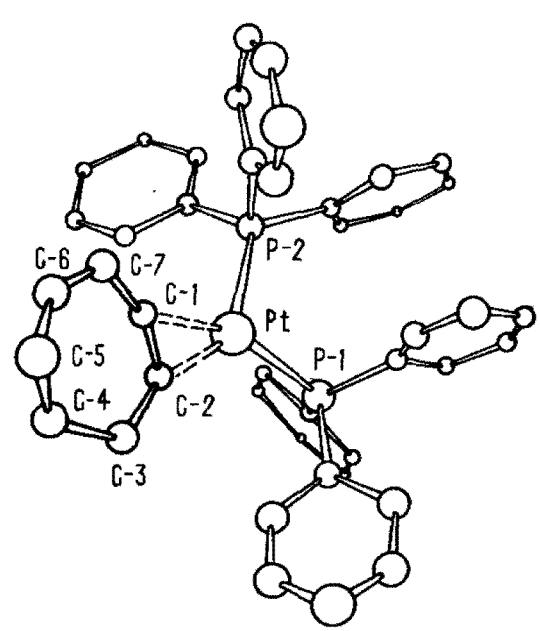
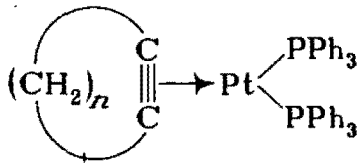
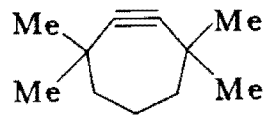


РИС. 6.1.
Пространственное строение платинового комплекса циклогептина



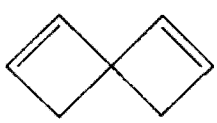
(135)



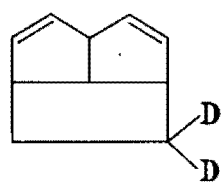
(136)

6.6. ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

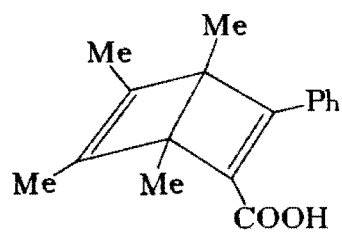
В разных разделах данной главы встречались упоминания об оптически активных веществах — циклооктене, алленах и других. Число таких «экзотических» примеров можно увеличить за счет таких структур, как спиро[3.3]гептадиен-1,5 (**137**), дейтерированный трихинацен (**138**), хиральное производное дьюаровского бензола (**139**).



(137)

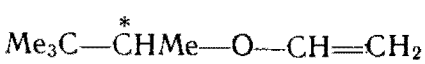


(138)

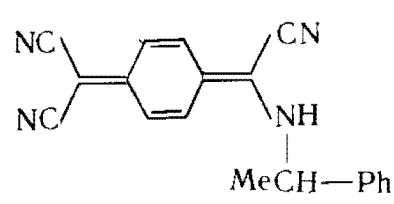


(139)

Кроме этих необычных структур существует много оптически активных непредельных соединений с асимметрическим атомом. Хирально-оптические свойства этих веществ ничем не отличаются от свойств других оптически активных соединений (см. гл. 4 и 5). Двойная связь, если она является в этих соединениях единственным хромофором, не вызывает сама по себе эффекта Коттона в доступной для обычных измерений области. При измерениях в дальней УФ-области, проводившихся в газовой фазе на специальном приборе, у 3-метилциклопентена удалось обнаружить четыре полосы КД в области 140—220 нм [47]. Оптически активные виниловые эфиры, например (1,2,2-триметилпропил)виниловый эфир (**140**), имеют две полосы КД противоположного знака при 205 и 185 нм [48].



(140)

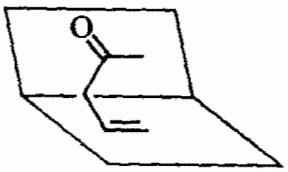


(141)

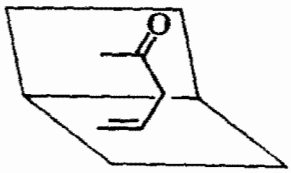
Полосу КД можно сдвинуть в более длинноволновую область, получая из оптически активных алкенов комплексы с переносом заряда, в которых алкены играют роль доноров электронов. В то же время оптически активные электроноакцепторные структуры, такие, как хиральное производное трицианохинодиметана (**141**) могут быть использованы для получения комплексов с переносом заряда с аминами и полициклическими аренами.

В оптически активных диенах и енонах сопряженные двойные связи образуют «внутренне несимметричный хромофор». Это относится не только к 1,3-диенам, α,β-непредельным кетонам (т. е. к сопряженным системам), но и к β,γ-непредельным кетонам. Знак вращения последних

в жестких циклических системах целиком определяется конфигурацией внутренне несимметричного гомосопряженного хромофора [формулы (142), (143)].

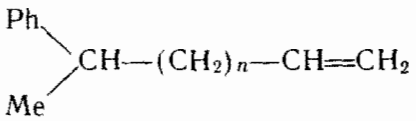


(142) (−)-ЭК



(143) (+)-ЭК

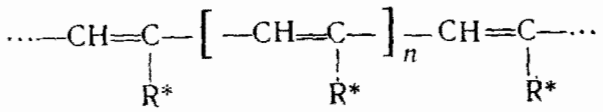
Гомосопряжение фенильной группы и двойной связи сказывается на хирально-оптических свойствах фенилалкенов (144) и аналогичных соединений.



(144)

Оптически активные алкены во многих случаях использовались для синтеза других оптически активных соединений, например альдегидов (путем гидроформилирования), непредельных гидроксикислот.

Наличие внутренне несимметричного спирального хромофора определяет и вращение линейного полиена (145), содержащего оптически активный радикал в боковой цепи.



(145) R* = *втор*-Bu или Et—CHMe—CH_2—

ГЛАВА 7

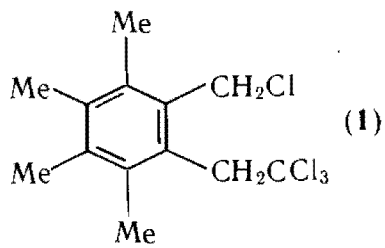
Стереохимия аренов и гетероаренов

7.1. КОНФОРМАЦИИ

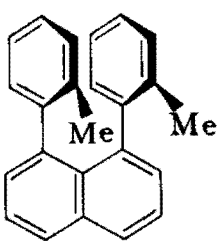
Основную структурную единицу ароматических соединений — бензольное кольцо — в первом приближении можно представить себе как диск диаметром около 0,5 нм и толщиной порядка 0,2 нм. Все шесть связей C—H находятся в плоскости бензольного ядра. Так же должны располагаться и любые другие атомы, непосредственно связанные с бензольным ядром; выход их из плоскости связан с появлением заметной энергии напряжения и делает систему менее стабильной. Таковы же конформационные особенности ароматических гетероциклов, поэтому оба класса соединений можно рассмотреть совместно.

В результате вращения вокруг связи ароматического ядра с заместителем могут возникать различные конформации. Изучение конформаций ароматических углеводородов с боковыми цепями (Ar—R) показало, что если R — метильная, этильная или изопропильная группы,

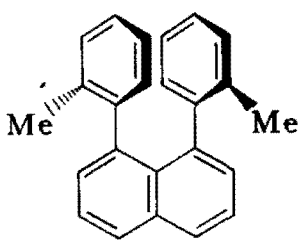
то связь α-C—H в предпочтительной конформации копланарна с ароматическим ядром. Если заместители имеют большой объем, их свободное вращение затруднено. Так, в структуре (**1**) барьер вращения группы CH_2CCl_3 вокруг связи, соединяющей ее с ароматическим ядром, составляет около 55 кДж/моль [1]. У гексаизопропилбензола барьер вращения составляет более 90 кДж/моль [2]; возможно, что среди подобных соединений имеются не конформеры, а устойчивые изомеры, подобные известным *цис-* и *транс*-изомерам (**2**) и (**3**) 1,8-ди(*о*-толил)нафталина с т. пл. соответственно 160—162 и 135 °С. Барьер вращения составляет здесь около 100 кДж/моль.



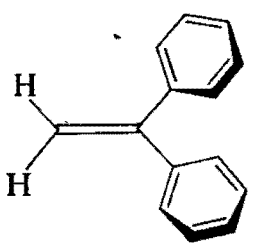
(**1**)



(**2**) *цис*; т.пл.160–162 °С

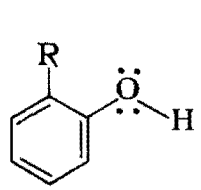


(**3**) *транс*; т.пл.135 °С

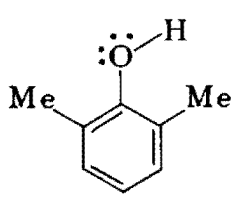


(**4**)

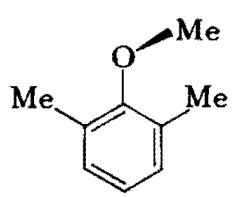
У дифенилэтилена (**4**) бензольные ядра расположены под углом 40—50° к плоскости этиленового фрагмента [3]. Гидроксильная группа в фенолах (**5**) лежит в плоскости кольца; даже соседство изопропильной или *трет*-бутильной группы не нарушает этой конформации [4]. При таком расположении одна из свободных электронных пар атома кислорода сопряжена с π-электронной системой бензольного ядра. При переходе от 2,6-диметилфенола (**6**) к соответствующему простому эфиру (**7**) плоское расположение становится невозможным: группа OMe располагается перпендикулярно к плоскости бензольного ядра; соответственно нарушается сопряжение.



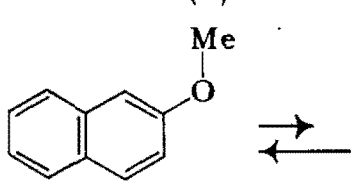
(**5**)



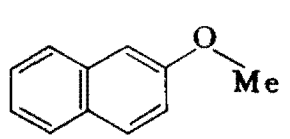
(**6**)



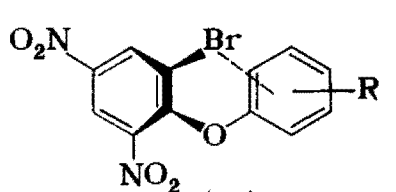
(**7**)



(**8**)



(**9**)

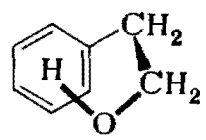


(**10**)

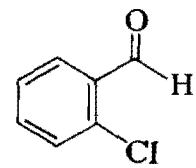
У 2-метоксинафталина методом ЯМР зафиксированы две плоские конформации (**8**) и (**9**) в соотношении 15:1 [5]. Если рядом с метоксигруппой расположена нитрогруппа, то метоксигруппа остается в плос-

кости бензольного кольца, а нитрогруппа разворачивается перпендикулярно этой плоскости. Замещенные нитродифениловые эфиры могут образовывать комплексы с переносом заряда (**10**).

Арилкарбинолы $Ar—CR_2OH$ существуют предпочтительно в конформациях типа (**11**), в которых гидроксильная группа лежит в плоскости бензольного ядра. На основании ИК-спектров был сделан вывод, что в соединениях типа β-фенилэтанола существует внутримолекулярная водородная связь гидроксильной группы с π-электронной плотностью бензольного ядра. Однако из данных ЯМР следует обратный вывод — об отталкивании OH-группы и π-электронной плотности ароматического ядра [6].

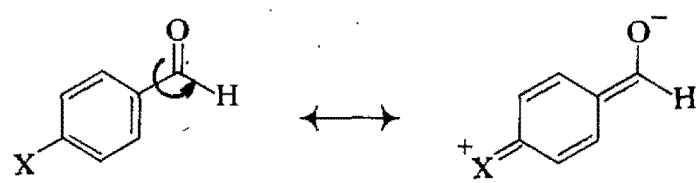


(**11**)



(**12**)

Наиболее выгодная конформация ароматических альдегидов — стабилизованная сопряжением плоская форма; *о*-хлорбензальдегид (**12**) также существует преимущественно в плоской форме, в которой атом водорода альдегидной группы повернут в сторону атома хлора (схема 1).



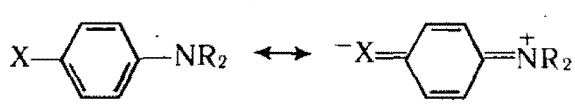
(**1**)

На энергетический барьер вращения альдегидной группы в *пара*-замещенных бензальдегидах влияет природа заместителя, что отражает вклад биполярной граничной структуры (схема 1). Величина барьера коррелируется с индукционными константами Гамметта (σ):

X	ΔG, кДж/моль	σ
NMe_2	96	—0,44
OMe	36	—0,12
H	28	0

Салициловый альдегид существует в плоской конформации с внутримолекулярной водородной связью; в 3-нитросалициловом альдегиде по данным дипольных моментов зафиксировано присутствие двух форм: в одной из них гидроксильная группа связана водородной связью с альдегидной группой, в другой — с нитрогруппой.

Моно- и диалкиламиногруппы в аренах стремятся принять конформацию, обеспечивающую выигрыш энергии в результате сопряжения свободной электронной пары атома азота с π-электронами ароматического ядра; алкильные группы при этом располагаются в плоскости кольца. Как и в замещеиных бензальдегидах, барьер вращения зависит от природы и положения заместителей, влияющих на вклад биполярной формы (схема 2). Электроноакцепторные заместители увеличивают барьер вращения; так, при X=OMe барьер вращения составляет 24 кДж/моль, при $X=NO_2$ он равен 47 кДж/моль [7].



(**2**)

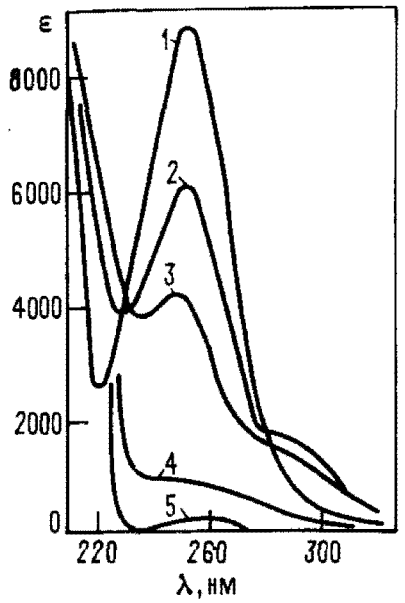
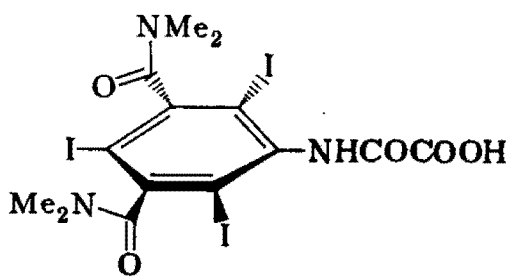


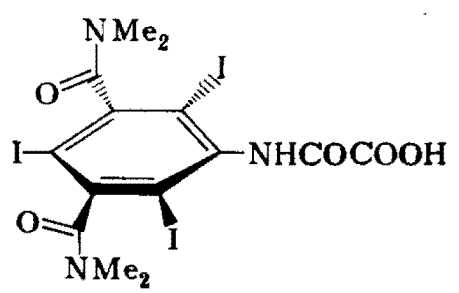
РИС. 7.1.
УФ-Спектры замещенных нитробензолов:
1 — нитробензол; 2 — 2-метилнитробензол; 3 — 2-изопропилнитробензол; 4 — 2,4,6-три-трет-бутилнитробензол; 5 — 1,3,5-три-трет-бутилбензол

Пространственные факторы сказываются и на спектральных свойствах. Сравним УФ-спектры нитробензола и его замещенных, где четко проявляется нарушение сопряжения нитрогруппы с ароматическим ядром (рис. 7.1). С ростом объема алкильного заместителя в *орто*-положении к нитрогруппе постепенно уменьшается интенсивность полосы поглощения при 250 нм; УФ-спектр 2,4,6-три-*трет*-бутилнитробензола практически не отличается от спектра 1,3,5-три-*трет*-бутилбензола, так как нитрогруппа выведена из сопряжения с ароматическим ядром.

У амидов замещенной изофталевой кислоты атомы иода заставляют диметиламидные группы повернуться перпендикулярно к бензольному кольцу, что приводит к существованию двух геометрически изомерных форм: *цис*-изомера (**13**) с т. пл. 204—209 °С, R_f 0,33 (на силикагеле) и *транс*-изомера (**14**) с т. пл. 202—211 °С, R_f 0,40 (на силикагеле). Конфигурация *транс*-изомера подтверждена его расщеплением на оптические антиподы через бруциновую соль.

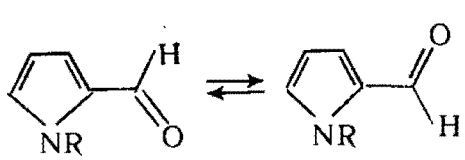


(**13**) *цис*

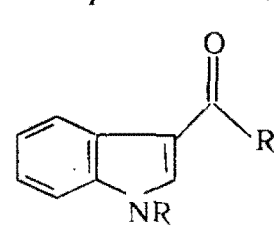


(**14**) *транс*

Ароматические гетероциклы (пиридин, пиррол, тиофен, фуран и др.) по геометрическому строению аналогичны бензольным ядрам; это плоские системы, которые при наличии боковых цепей или при включении в сложные полициклические структуры могут проявлять совершенно такие же конфигурационные и конформационные особенности, как ароматические соединения. Так, например, стоящие у гетероциклических ядер заместители могут находиться в разных конформациях. В качестве примера приведем результаты изучения конформаций *N*-алкил-2-формилпирролов. Наиболее выгодны здесь две конформации (**15**) и (**16**), в которых кольцо и связь C=O расположены в одной плоскости и между ними имеется сопряжение. Методами ЯМР- и ИК-спектроскопии показано, что предпочтительна конформация (**15**), в которой атом кислорода карбонильной группы повернут в сторону гетероатома цикла.



(**15**) (**16**)



(**17**)

Таковы же конформации альдегидов ряда фурана и тиофена, а также их азометиновых производных, полученных действием на альдегиды метиламина или *н*-бутиламина [8]. Аналогичный вывод о предпочтительности такой же конформации α- и β-тиофенового альдегида следует из данных спектроскопии ЯМР ^{13}C; барьеры коиформационного превращения составляют 35—45 кДж/моль [9]. Для 3-ацилиндолов на основании дипольных моментов, а также спектральных данных установлено [10], что наиболее выгодна конформация (17).

7.2. СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИЙ АРЕНОВ

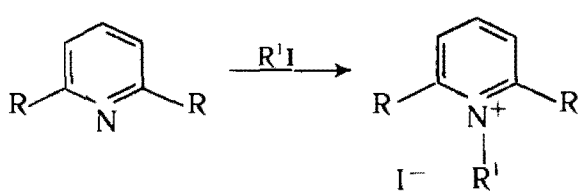
7.2.1. ЭКРАНИРОВАНИЕ *орто*-ПОЛОЖЕНИЙ

Объемистые заместители, связанные с бензольным ядром, экранируют соседние положения ядра и делают менее выгодным вступление в них заместителей. Эффекты такого рода наблюдались при нитровании алкилбензолов, причем с ростом объема алкильной группы уменьшается доля образующегося *орто*-изомера; так, для толуола она составляет 61 %, для этилбензола — 48 %, для изопропилбензола — 32 %, для *трет*-бутилбензола — 18 %.

Аналогичные результаты получены при изучении реакций хлорирования, бромирования, хлорметилирования.

Пространственные влияния регулируют и вступление заместителей в *п*-диалкилбензолы с разными алкильными группами; заместитель вступает преимущественно в *орто*-положение по отношению к меньшей из двух алкильных групп.

В гетероциклах, как и в ароматических соединениях, заместители, стоящие рядом с реакционным центром, создают пространственные препятствия, замедляющие реакции. Это наблюдается, например, при превращении 2,6-диалкилпиридинов в соли пиридиния (реакция Меншуткина) (схема 3).

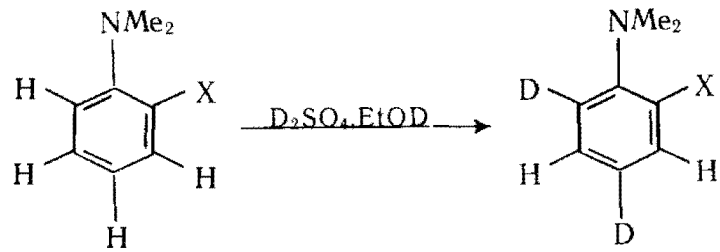


(3)

7.2.2. СТЕРИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ СОПРЯЖЕНИЯ

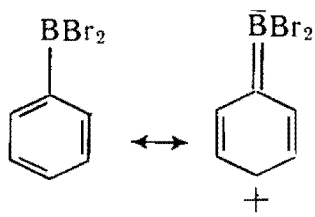
Хорошо известно, что ароматическое ядро существенно влияет на свойства соединенной с ним аминогруппы (ослабление основных свойств анилина по сравнению с алифатическими аминами), а амииогруппа, в свою очередь, влияет на свойства ароматического ядра. Это результат сопряжения свободной электрониой пары атома азота с подвижиыми π-электронами ароматического ядра. Сопряжение может осуществиться лишь при параллельной ориентации *p*-орбитали электрониой пары атома азота и π-электронной системы ароматического ядра. По этой причине, как уже упоминалось, у моно- и диалкиланилинов алкильные группы лежат в плоскости ядра, а *p*-орбиталь свободиой электронной пары атома азота перпендикулярна к плоскости кольца, т. е. параллельна π-электронной системе ароматического кольца и сопряжена с ией.

С появлением объемистых заместителей в *орто*-положениях к аминогруппе такая конформация становится невыгодной: из-за перекрывания ван-дер-ваальсовых радиусов *N*-алкильных групп и *орто*-заместителей, аминогруппа вынуждена повернуться и сопряжение нарушается. Нарушение сопряжения вызывает уменьшение активирующего действия аминогруппы на ароматическое ядро. Это было прослежено, например, по реакции дейтерообмена (схема 4). В условиях, при которых в диметиланилин входят два атома дейтерия, 2-метил-*N*,*N*-диметиланилин (X=Me) не вступает в дейтерообмен.

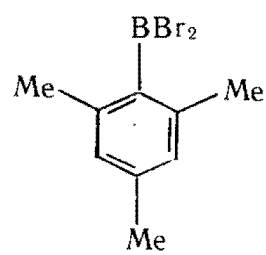


(4)

Фенилбордибромид (**18**) и мезитилбордибромид (**19**) существенно различаются по дипольным моментам. Это объясняют [11] тем, что соединение (**18**) способно к мезомерии, увеличивающей дипольный момент, а в соединении (**19**) *о*-Me-группы препятствуют сопряжению группы BBr_2 с бензольным кольцом. Однако если вместо BBr_2 стоит нитрогруппа, то различий в дипольных моментах соответствующих структур (нитробензола и нитромезитилена) практически нет. Это считают свидетельством в пользу того, что нитрогруппа, вопреки распространенным взглядам, не сопряжена с ароматическим ядром, а оказывает на него главным образом индуктивное влияние.

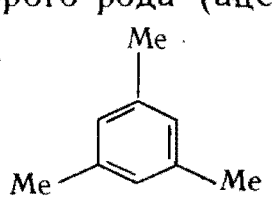


(**18**) μ 7,5 Д

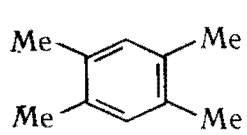


(**19**) μ 5,3 Д

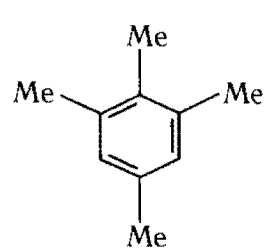
орто-Заместители способны устранить дезактивацию бензольного ядра, вызываемую заместителями второго рода. Например, в молекулы мезитилена (**20**), дурола (**21**) и изодурола (**22**) с помощью реакции Фриделя — Крафтса можно ввести две ацетильные группы, в то время как обычно удается ввести только одну ацетильную группу. Это объясняется снижением дезактивации ядра, вызываемой первой ацетильной группой, из-за нарушения ее копланарности с ядром, происходящего под действием *орто*-метильных групп. В том же направлении действует и электронный эффект нескольких заместителей первого рода (метильных групп), частично снимающий дезактивацию, вызванную заместителем второго рода (ацетильной группой).



(**20**)



(**21**)



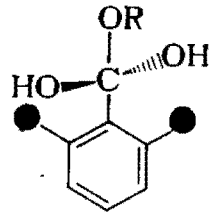
(**22**)

7.2.3. ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ПРЕПЯТСТВИЯ

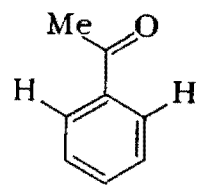
В 1872 г. А. Гофман ввел в органическую химию понятие «пространственные препятствия». Он наблюдал, что *N*,*N*-диметилмезитиламин не способен реагировать с метилиодидом, т. е. не дает соли соответствующего четвертичного основания. Это наблюдение послужило исходной точкой для работ В. Мейера (1894 г.), с именем которого связана первоначальная разработка идеи о «пространственных препятствиях» в реакциях ароматических соединений.

Было замечено, что *орто*-замещенные бензойные кислоты этерифицируются медленнее бензойных кислот, не имеющих *орто*-заместителей, а в некоторых случаях и вовсе не образуют эфиров. Так, например, А. Михаэль в 1909 г. при изучении реакции этерификации замещенных бензойных кислот метанолом определил отношение скорости этерификации *орто*-замещенной бензойной кислоты к скорости этерификации соответствующего *пара*-изомера; для толуиловой кислоты это отношение равно 0,54, для хлорбензойной кислоты 0,68, для нитробензойной 0,44, для 2,4,6-триметилбензойной оно очень мало. Из приведенных данных видно, что любые *орто*-заместители понижают скорость этерификации по сравнению с соответствующими *пара*-изомерами. Поскольку «отрицательные» и «положительные» заместители оказывают при этом одинаковое замедляющее действие, В. Мейер сделал правильный вывод, что наблюдаемый эффект определяется пространственным строением вещества, и ввел представление о «пространственных затруднениях». Основная установленная В. Мейером закономерность — рост пространственных затруднений при этерификации по мере роста объема *орто*-заместителя — сохранила свое значение и поныне.

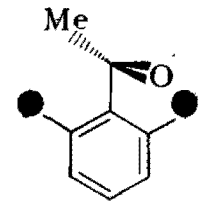
Наиболее существенным шагом вперед после работ В. Мейера явилось выяснение того факта, что пространственные затруднения проявляются не во всех реакциях. Так, кислоты, не этерифицирующиеся при нагревании со спиртовым раствором хлороводорода, можно превратить в эфиры через хлорангидриды, через серебряные соли, действием диазометана и рядом других способов. Затруднения при реакции этерификации сводятся в сущности к пространственным препятствиям для возникновения переходного состояния (**23**), в котором углеродный атом карбоксильной группы должен был бы быть тетраэдрическим.



(**23**)



(**24**)



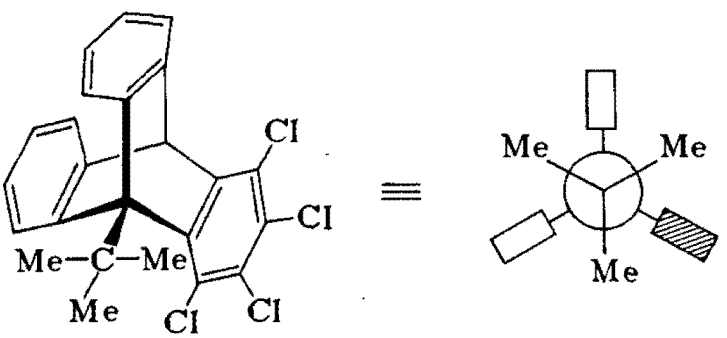
(**25**)

Пространственные препятствия проявляются также в реакциях *орто*-замещенных ацетофенонов. Карбонильная группа незамещенного ацетофенона (**24**) располагается целиком в плоскости бензольного кольца. Взаимодействующие с карбонильной группой реагенты могут приблизиться к ее реакционному центру (карбонильному атому углерода), подходя перпендикулярно к плоскости бензольного кольца. Если же в *орто*-положениях находятся объемистые заместители, то ацетильная группа повернута перпендикулярно плоскости бензольного кольца [формула (**25**)], подход нуклеофильного реагента к атому углерода карбонильной группы блокирован со всех сторон: «снизу» — бензольным

ядром, «сверху» — метильной группой, «справа» и «слева» — *орто*-заместителями. В соответствии с этим, например, 2,4,6-триметилацетофенон не образует продуктов присоединения по карбонильной группе.

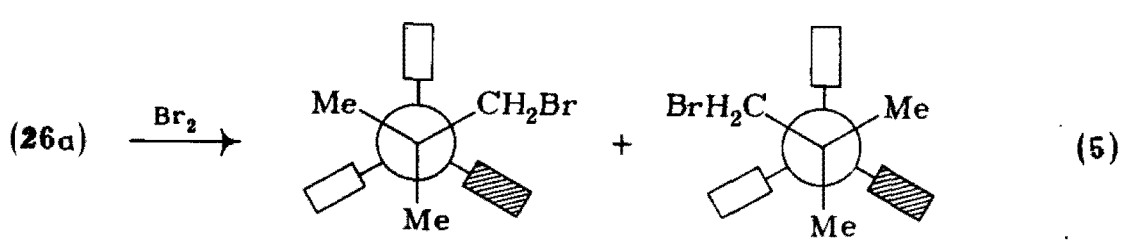
7.2.4. РЕАКЦИИ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ТРИПТИЦЕНА И АРИЛФЛУОРЕНОВ

Триптицен — структура, в которой два sp^3-гибридизованных атома углерода связывают три бензольных ядра (получается нечто вроде колеса, приводившего в движение старинные пароходы). Рассмотрим производное триптицена (**26**), в котором одно из ядер содержит атомы хлора, а вместо атома водорода к одному из sp^3-гибридизованных атомов углерода введена *трет*-бутильная группа. Помимо обычно используемой формы записи строения триптицена изобразим конформацию этого соединения по типу проекции Ньюмена (**26а**; светлыми прямоугольниками изображены бензольные ядра, заштрихованным — хлорзамещенное бензольное ядро).



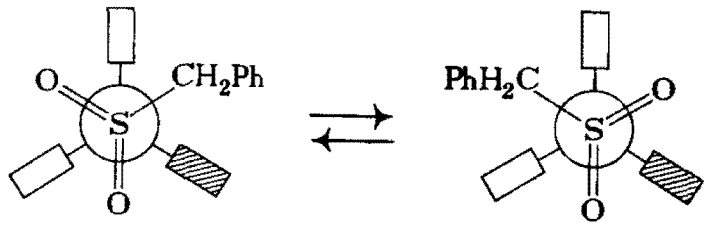
(26) **(26а)**

Барьер вращения *трет*-бутильной группы составляет более 130 кДж/моль; это означает, что при комнатной температуре вращение практически отсутствует. В то же время окружение метильных групп неравноценно; две из них находятся в скошенном положении по отношению к хлорированному ядру, одна — в трансоидном. При радикальном бромировании [12] образуются два пространственных изомера, не превращающиеся друг в друга в условиях реакции (схема 5). Соотношение скошенного и трансоидного продукта бромирования равно 6:1, что свидетельствует о существенных различиях реакционной способности метильных групп, находящихся в разных положениях относительного хлорированного ядра. Оба пространственных изомера (по существу это «замороженные» конформеры) по-разному ведут себя в дальнейших превращениях; под действием $TiCl_4$ при комнатной температуре скошенный изомер с перегруппировкой превращается в производное бензантрацена, трансоидный — не реагирует [13].



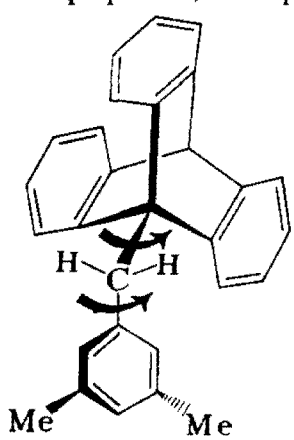
(5)

Существование устойчивых конформеров зафиксировано и у бензилсульфонилпроизводных триптицена (схема 6; светлые прямоугольники — бензольные ядра, заштрихованный прямоугольник — бензольное ядро, содержащее MeO-группы); барьер взаимопревращения около 130 кДж/моль [14].

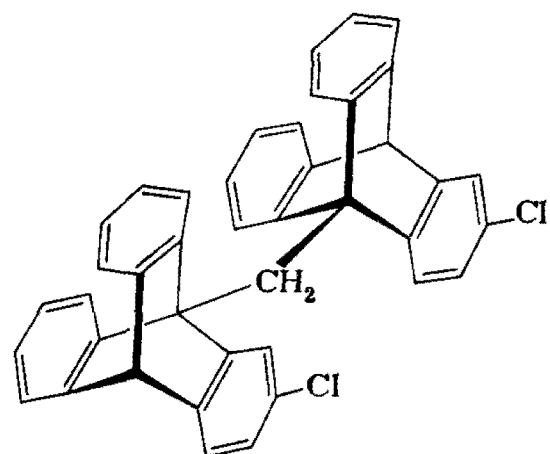


(6)

В структуре (27) изменение конформации боковой цепи может осуществляться только при согласованном повороте вокруг двух связей (показано стрелками). Соответственно замещенные бис(триптицильные) структуры лишены элементов симметрии, они получены в оптически активных формах, например соединение (28).

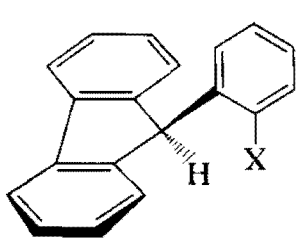


(27)

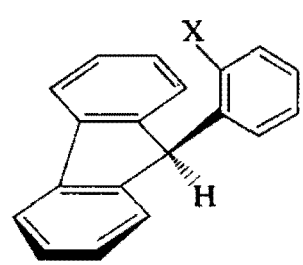


(28)

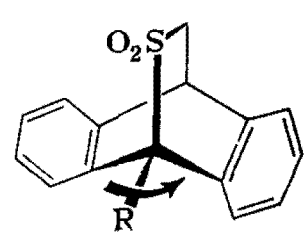
Существование устойчивых конформеров, обладающих различной реакционной способностью, наблюдают и у арилфлуоренов [15]. Конформеры возникают здесь в результате вращения вокруг связи, соединяющей бензольное и флуореновое ядра; отличаются они друг от друга тем, что в цисоидном конформере (29) заместитель X повернут в сторону флуоренового ядра, в трансоидном (30) — удален от него. Для ряда таких соединений конформеры удалось разделить хроматографически, зафиксировать их разную реакционную способность. Барьер, разделяющий конформеры, составляет более 100 кДж/моль.



(29) цисоидный



(30) трансоидный



(31)

По спектрам ПМР сделан вывод [16] о сильном затруднении вращения вокруг связи алкильного заместителя R с ядром в производных дигидроантрацена, например в мостиковом углеводороде (31).

7.3. ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АРЕНЫ

7.3.1. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛА С ХИРАЛЬНОЙ БОКОВОЙ ЦЕПЬЮ

Среди оптически активных ароматических соединений видное место занимают бензольные соединения с одним или несколькими асимметрическими атомами в боковой цепи. Соединения такого типа встречаются в природе (миндальная кислота, фенилаланин, эфедрин, адреналин и др.), а также получены синтетическим путем. Их общей особенностью является наличие бензольного хромофора. Для изучения этих соединений используют спектрополяриметрический метод исследования, позволяющий получать данные о характере кривых дисперсии оптического вращения и кругового дихроизма в области поглощения ароматического ядра.

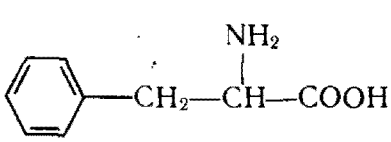
Бензольное ядро характеризуется в УФ-спектре тремя основными полосами поглощения: интенсивными полосами при 185 нм (ε 47 000), 205 нм (ε 7000) и слабой полосой при 260 нм (ε 200); эти полосы называют соответственно β-, *p*- и α-полосами. А. Московиц в 60-х годах предложил формулу, связывающую вращательную силу R электронного перехода в хромофоре с электрическим μ_e и магнитным μ_m дипольными моментами перехода соотношением (7).

$$R = \mu_e \mu_m \cos\theta \qquad (7)$$

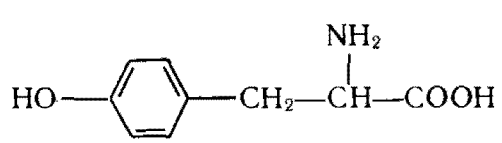
где θ — угол между направлениями электрического и магнитного моментов.

Электронный переход α-полосы имеет электрический момент перехода в плоскости кольца и магнитный момент, перпендикулярный этой плоскости. При $\Theta = 90°$ косинус равен нулю, а вместе с тем равна нулю и вращательная сила соответствующего перехода. Сопряжение ароматического ядра с двойными связями, со свободными электронными парами таких атомов, как азот или кислород, нарушает неблагоприятную ориентацию электрических и магнитных моментов, создавая условия для увеличения вращательной силы.

Роль заместителей со свободными электронными парами ясно показывает сравнение кривых КД двух ароматических аминокислот — фенилаланина (**32**) и тирозина (**33**) (рис. 7.2). Если у фенилаланина в области длинноволновой полосы поглощения (около 260 нм) наблюдается лишь слабый эффект Коттона, то у тирозина в той же области зафиксирован сильный эффект Коттона. Это результат сопряжения свободных электронных пар атома кислорода ОН-группы с π-электронной системой ароматического ядра и вызываемого этим сопряжением изменения ориентации электрического и магнитного моментов перехода.

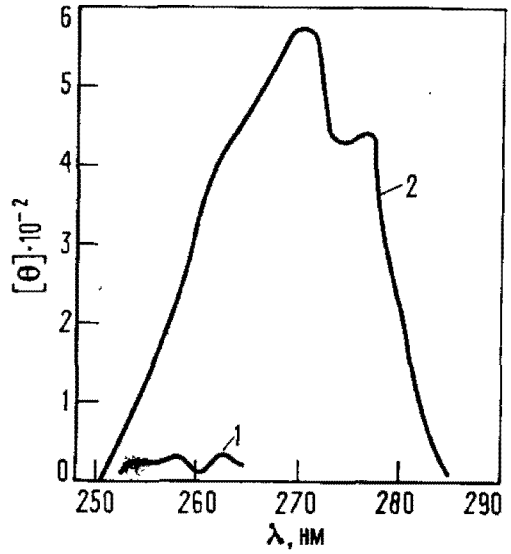


(**32**)



(**33**)

Еще одной иллюстрацией роли заместителей со свободными электронными парами может служить сравнение кривых ДОВ серии соединений, полученных из *D*-(+)-*трео*-2-амино-1(*п*-нитрофенил)пропандиола-1,3 (побочный продукт производства антибиотика левомицетина) [17]; после восстановления нитрогруппы до аминогруппы появляется сильный эффект Коттона в области 300 нм; он исчезает при элимини-



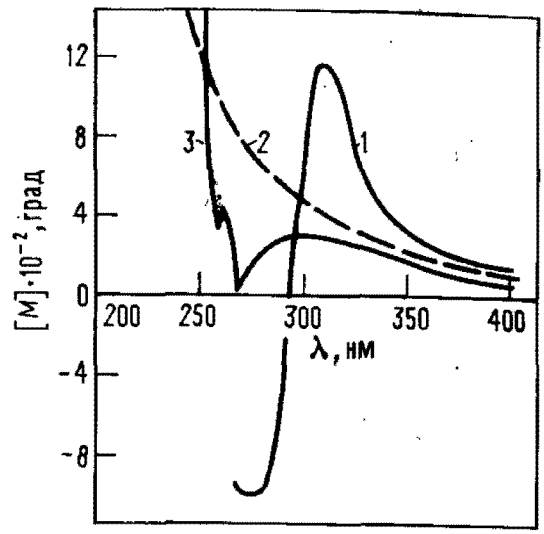
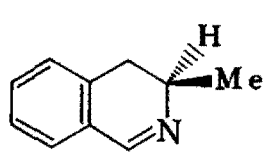


РИС. 7.2.
Кривые КД фенилаланина (1) и тирозина (2)

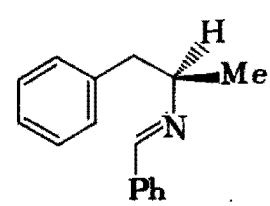
РИС. 7.3.
Кривые ДОВ (+)-трео-2-амино-1-(п-аминофенил)пропандиола-1,3 (1), его гидрохлорида (2) и продукта дезаминирования в ядре (3) (в спиртовых растворах)

ровании аминогруппы или ее блокировании переводом в гидрохлорид (рис. 7.3).

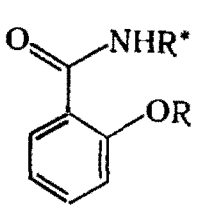
На характер кривых ДОВ и спектров КД влияет также конформационный фактор. Особенно четко проявляется роль закрепления конформации при циклизации. Так, УФ-спектры (+)-3,4-дигидро-3-метилизохинолина (**34**) и его нециклического аналога (+)-*N*-бензилиден-α-бензилэтиламина (**35**) практически одинаковы; в этом проявляется родство хромофорных систем обоих соединений. Однако кривые ДОВ этих соединений существенно различны; у циклического соединения появляется эффект Коттона в области 300 нм (рис. 7.4), и это является следствием различий в конформации.



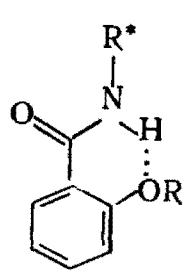
(34)



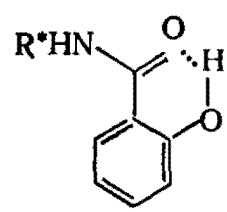
(35)



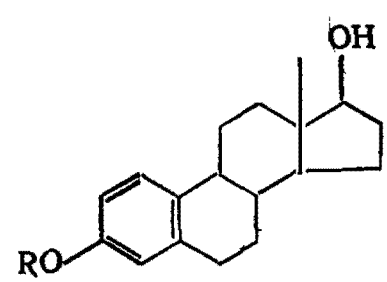
(36)



(36а)



(36б)



(37)

Пример закрепления конформаций за счет водородных связей дают α-фенилэтиламиды салициловой кислоты и ее *О*-метоксипроизводного [формула (**36**); R=H или Me; R*=CH(Me)Ph]. Известно, что амиды салициловой кислоты способны к образованию внутримолекулярных водородных связей двух типов [формулы (**36а**) и (**36б**)]. Метокси-

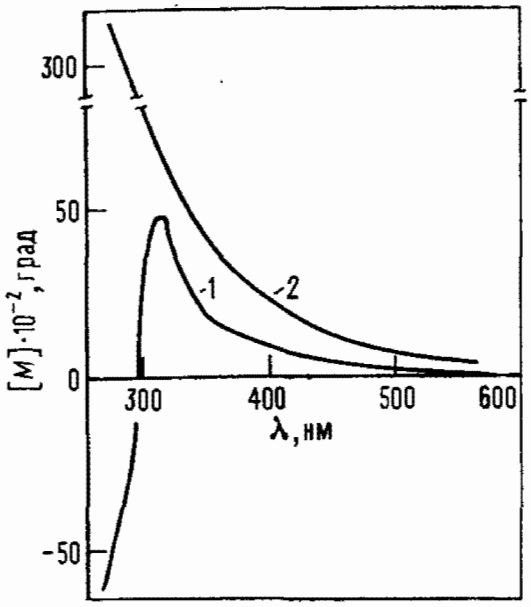


РИС. 7.4.
Кривые ДОВ 3,4-дигидро-3-метилизохинолина (1) и (+)-N-бензилиден-α-бензилэтиламина (2)

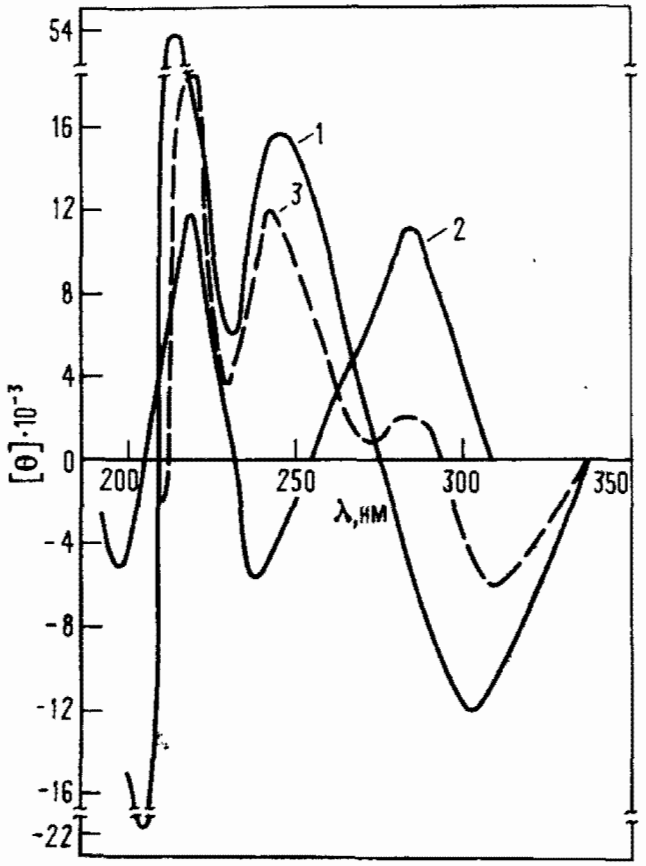


РИС. 7.5.
Спектры КД (—)-α-фенилэтиламидов салициловой кислоты (1) и ее О-метоксипроизводного (2, 3) в диоксане (2) и спирте (3)

производное может образовывать внутримолекулярную водородную связь только одного типа [формула (**36а**)]. Изучение спектров КД этих соединений в сопоставлении с другими моделями позволило сделать вывод [18], что структуры типа (**36а**) дают отрицательную полосу КД при ≈ 240 нм; в структуре типа (**36б**) эта полоса КД положительна. По-видимому, эта полоса определяется поглощением бензамидного хромофора и его конформацией. Более длинноволновые полосы КД (^1L_b-полоса ароматического ядра) в структурах типа (**36а**) и (**36б**) также имеют противоположные знаки (рис. 7.5).

Имеются примеры, когда существенное различие хирально-оптических характеристик ароматического хромофора не удается объяснить ни изменением природы хромофора, ни конформационными различиями. Г. Снацке [19] приводит в качестве примера спектры КД двух производных эстрадиола-3,7 (**37**), в одном из которых гидроксильная группа в положении 3 превращена в *О*-метильное, в другом — в *О*-ацетильное производное (рис. 7.6) и призывает в связи с этим к осторожности в истолковании таких данных, в частности к учету знака спектроскопических моментов.

Существует также немало оптически

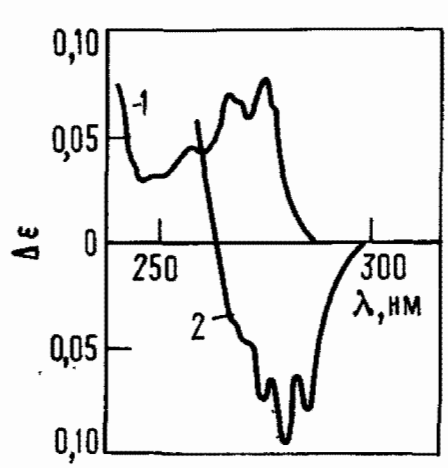
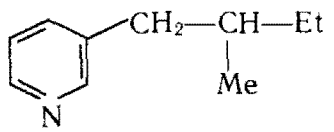
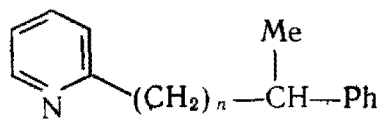


РИС. 7.6.
Спектры КД 3-О-метилэстрадиола-3,17 (1) и 3-О-ацетилэстрадиола-3,17 (2)

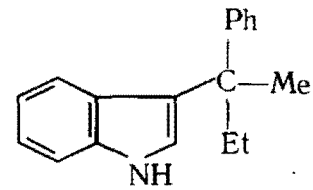
активных гетероциклов с хиральными центрами и л-диастереомеров с гетероциклическими остатками в качестве заместителей, например (**38**) — (**42**) [20—24]. В спектрах КД соединений с пиридиновым хромофором, например (**41**), имеются, как и в производных бензола, слабая полоса в области 280 нм и сильная полоса в области 250 нм (л→л*-переход или ^1L_a-полоса).



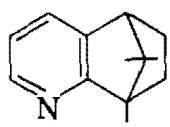
(**38**)



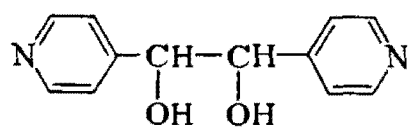
(**39**)



(**40**)



(**41**)



(**42**)

Используя асимметрическое гидрирование над родиевыми катализаторами, получили большую серию оптически активных гетероциклических аналогов фенилаланина, в которых вместо фенильного ядра стоят остатки пяти- и шестичленных гетероциклов [25].

7.3.2. ПРОИЗВОДНЫЕ БИФЕНИЛА И ИХ АНАЛОГИ

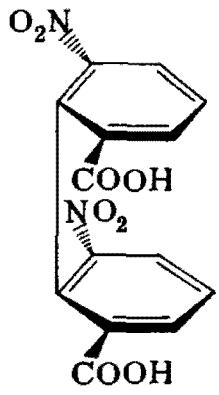
У производных бифенила был обнаружен особый тип пространственной изомерии — «атропоизомерия» (от греческого «тропос» — поворот; «атропо» — нет поворота), обусловленной ограничением свободного вращения вокруг простой связи.

История изучения изомерии в ряду бифенила дает интересный пример того, как ложные предпосылки какое-то время движут вперед науку и могут приводить к интересным открытиям. В 1907 г. Ф. Кауфлер, основываясь на результатах ряда экспериментальных работ, выполненных в разное время А. П. Бородиным, Г. Кольбе, В. Михлером, выдвинул предположение, что в соединениях ряда бифенила бензольные ядра должны быть расположены одно над другим. На то обстоятельство, что такое расположение противоречит нормальной конфигурации связей вокруг углеродного атома, в то время никто не обратил внимания. Согласно формуле Ф. Кауфлера *о,о′*-дизамещенные бифенилы должны существовать в двух стереоизомерных формах, напоминающих *цис-транс*-изомеры. В то время считали, что пример стереоизомерии подобного рода имеется среди динитробифенилдикарбоновых кислот; были известны две кислоты, которым придавали одинаковое строение, но разную конфигурацию [формулы (**43**) и (**44**)].

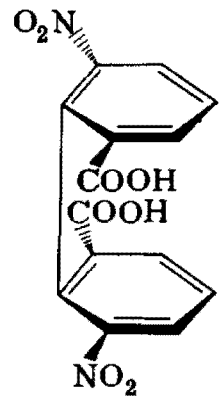
Вскоре обратили внимание на то, что в формуле (**44**) отсутствуют элементы симметрии, и сделали вывод, что должны существовать два оптических антипода этой кислоты. Это предсказание подтвердил экспериментально Д. Кеннер в 1922 г.

Все описанные факты прекрасно согласовывались с формулой Кауфлера и служили дополнительной опорой для нее. Однако при дальнейшем исследовании стали обнаруживать странные вещи. Вторая кислота, которой придавали формулу (**43**), также оказалась способной существо-

вать в оптически активной форме. Тщательное исследование показало, что эта кислота вообще имеет не то строение, которое ей первоначально приписывалось: одна из нитрогрупп в ней находится в *пара*-положении. Таким образом, различие обеих кислот — результат обыкновенной структурной изомерии, а не стереоизомерии.



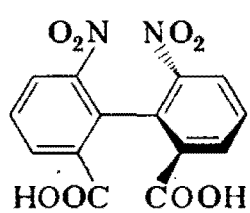
(43) *цис*; т.пл. 297 °C



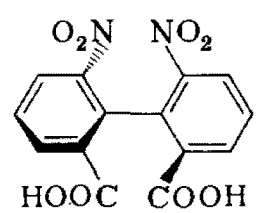
(44) *транс*; т.пл. 263 °C

В дальнейшем выяснилось, что бифенил — линейная, а не «двухэтажная» молекула. Но откуда же в таком случае появляются оптически активные динитробифенилдикарбоновые кислоты? Ведь при линейной формуле их быть не должно. В 1926 г. по этому поводу разгорелась дискуссия, в ходе которой В. Миллс высказал в общем виде идею о «механических препятствиях» вращению, создаваемых *орто*-заместителями.

Бензольные ядра динитробифенилдикарбоновых кислот располагаются во взаимно перпендикулярных плоскостях; при этом возникают зеркальные формы (**45**) и (**45а**).



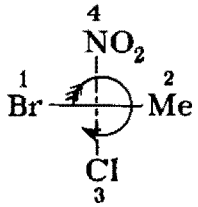
(45)



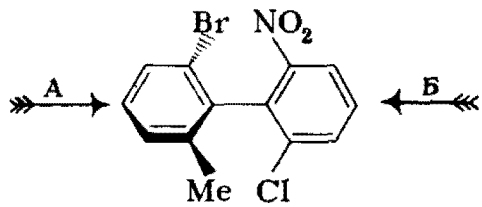
(45а)

Оптически активные соединения ряда бифенила — это поворотные изомеры, конформеры, ставшие стабильными вследствие своеобразных пространственных условий в их молекулах. О том, что как раз в этой области трудно провести четкую грань между конфигурацией и конформацией, мы уже говорили в гл. 1. Там же шла речь о том, что атропоизомерные соединения ряда бифенила — типичный пример структур с осью хиральности.

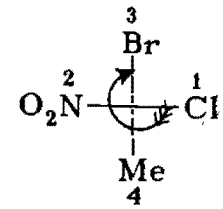
Для определения (*R*,*S*)-обозначений соединения с хиральной осью, например (**46**), рассматривают вдоль этой оси (по направлениям А или Б). Два ближних к наблюдателю заместителя считают первым и вторым по старшинству, третье и четвертое места занимают удаленные заместители. Такой «растянутый тетраэдр» превращают в условную формулу [(**47**; рассмотрение по направлению А) или (**48**; рассмотрение по направлению Б)] по типу проекционной формулы Фишера и по ней определяют (*R*,*S*)-обозначения, как обычно. Обозначение, естественно, не зависит от того, какой из концов хиральной оси ориентирован в сторону наблюдателя.



(47) (*R*)

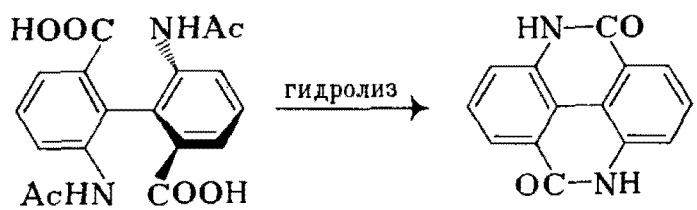


(46)

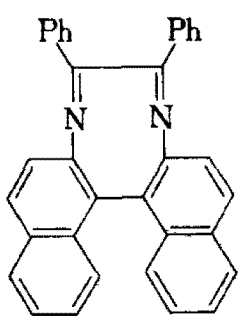


(48) (*R*)

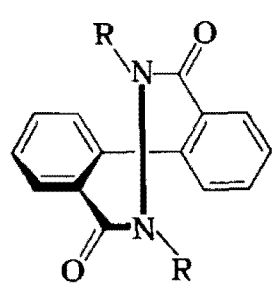
Для создания хиральности необходимо, чтобы фенильные ядра ие находились в одной плоскости. Тот факт, что оптическая активность при плоском расположении исчезает, был подтвержден превращением оптически активного соединения (**49**) в оптически неактивное вещество (**50**) (схема 8). Оптическая активность исчезает здесь в результате того, что фенильные ядра при образовании лактамных колец закрепляются в одной плоскости. Не следует, однако, думать, что циклизация обязательно сопровождается исчезновением оптической активности. Если образуется многозвенное неплоское кольцо, то оптическая активность сохраняется. Это наблюдали, в частности, для соединений (**51**) и (**52**).



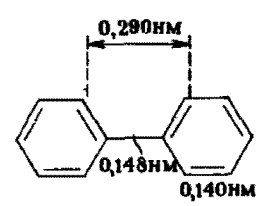
(49) (50) (8)



(51)



(52)

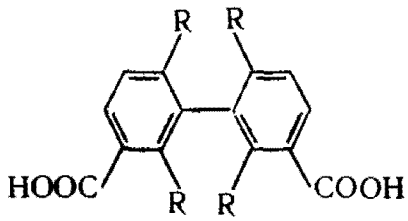


(53)

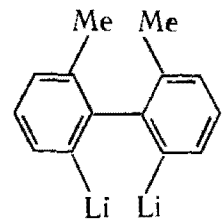
Для создания препятствий свободному вращению заместители должны «задевать» друг за друга, а это возможно только при определенных размерах этих заместителей. Эти размеры можно рассчитать, исходя из модели бифенила (**53**).

Очевидно, что способностью существовать в неплоских оптически активных формах должны обладать лишь те производные бифенила, у которых сумма ван-дер-ваальсовых радиусов *орто*-заместителей не менее 0,290 нм. Правильность такого представления была подтверждеиа на соединениях типа (**54**). Если R — атом фтора (радиус 0,139 им), то сумма ван-дер-ваальсовых радиусов будет меньше требующейся для перекрывания, и такое соединение не должно расщепляться на оптические антиподы; этот вывод был подтвержден экспериментально. Если R=OMe (радиус 0,145 нм), то размеры этой группы достаточны для перекрывания. Соответствующее соединение может быть получено в оптически активной форме, но легко рацемизуется (при —17 °С период полурацемизации 2,5 мин). Если R — атом хлора (радиус 0,169 нм), то перекрывание становится значительным; соответствующее соединение

может быть получено в оптически активной форме и не рацемизуется в обычных условиях.



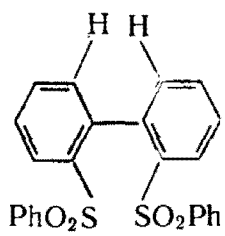
(54)



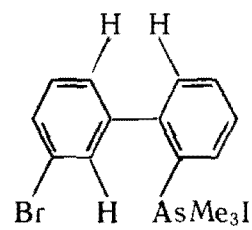
(55)

В связи с возможностью широкого использования в синтезе представляют интерес оптически активные *о*-литиевые производные (**55**) [26].

Оптически активные соединения ряда бифенила не обязательно должны содержать четыре или три заместителя в *орто*-положениях, как это было в рассмотренных выше примерах. Известны случаи, когда для проявления атропоизомерии достаточно двух [формула (**56**)] или даже одного [формула (**57**)] о*рто*-заместителя; в последнем случае этот заместитель должен быть столь велик, чтобы даже атом водорода в *орто*-положении соседнего кольца не давал возможности осуществить поворот.



(**56**) $[\alpha]_{579}$ 24,6°



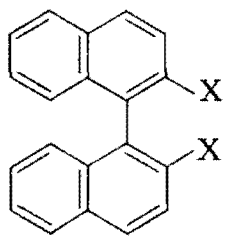
(**57**) $[\alpha]_D$ 1°

Все атропоизомеры с двумя или одним заместителем в *орто*-положении быстро рацемизуются, даже просто при стоянии. Это служит одним из доказательств того, что оптическая активность не вызвана примесью употреблявшегося при расщеплении оптически активного реактива.

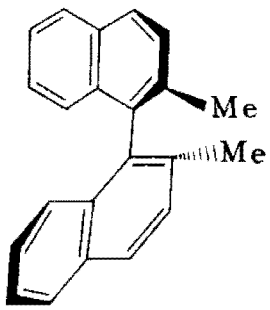
В настоящее время вся эта область хорошо разработана: установлены абсолютные конфигурации, определены барьеры вращения, оптическая чистота и другие параметры. Электронографическим методом определены [27] геометрические параметры 6,6′-динитробифенилдикарбоновой-2,2′ кислоты (**45**). Длина связи, соединяющей ядра, равна 0,148 нм, угол между ядрами 71°, расстояние между атомами кислорода групп NO_2 и COOH равно 0,269 нм, что делает вероятным существование водородной связи между обеими группами.

Некоторые препятствия для копланарного расположения ядер имеются даже в незамещенном бифениле; это следует из того факта, что по данным электронографических измерений в газовой фазе бензольные ядра бифенила расположены под углом около 45° друг к другу. Однако при отсутствии «блокирующих» о*рто*-заместителей барьер вращения вокруг связи, соединяющей ядра, невелик, и пространственная изомерия уступает место конформационным явлениям. Это один из наиболее наглядных примеров отсутствия четкой границы между пространственной изомерией и конформацией. Подобно производным бифенила способны к атропоизомерии и соответственно замещенные бинафтилы. Например 2,2′-дигидроксибинафтил-1,1′ (**58**; X=OH) широко используется как хиральный агент при проведении разных реакций асимметрического синтеза. Аналогичный атропоизомерный замещенный бинафтил (**58**; $X=NH_2$) получен в результате перегруппировки 2,2′-

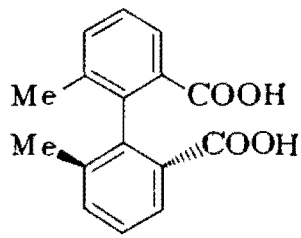
гидразонафталина в присутствии (+)-камфор-10-сульфокислоты [28], а это соединение, в свою очередь, послужило исходным для получения 2,2′-дигалогенбинафтилов-1,1′ [29]. Определены конфигурации ряда производных бинафтила и бифенила; конфигурации (—)-антиподов показаны в формулах (**59**) — (**61**).



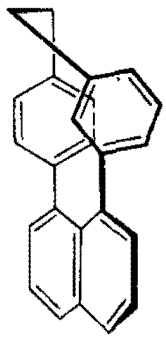
(**58**)



(**59**)

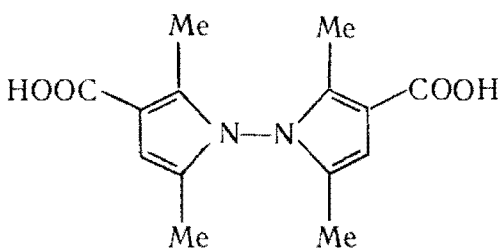


(**60**)

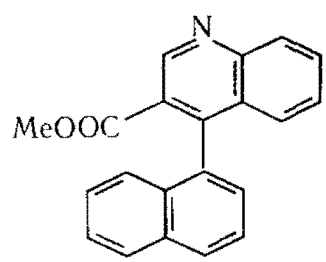


(**61**)

Системы с затрудненным вращением, например (**62**) и (**63**), могут быть созданы и с участием гетероциклических ядер.

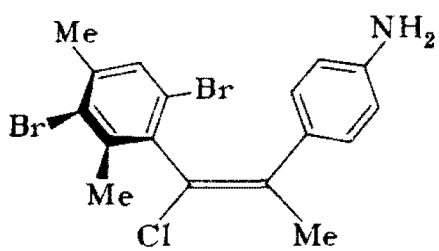


(**62**)

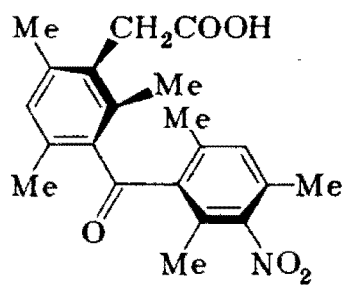


(**63**)

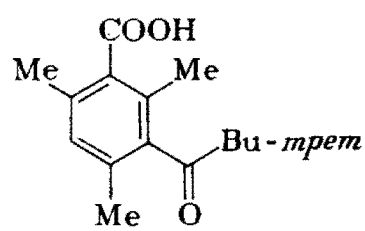
Изучен ряд оптически активных атропоизомеров, например (**64**), в которых одно фенильное ядро соединено с арилзамещенным этиленом. Описаны оптически активные атропоизомерные соединения типов (**65**) и (**66**).



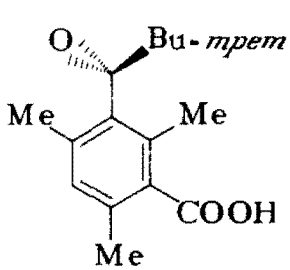
(**64**)



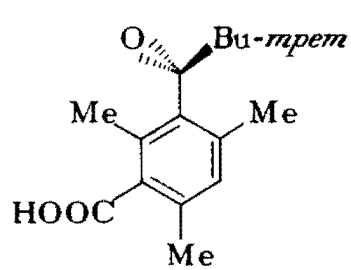
(**65**)



(**66**)



(**66а**)

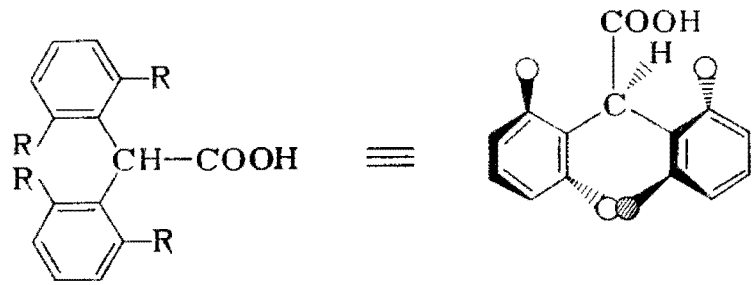


(**66б**)

Может показаться, что в соединении (**66**) *трет*-бутильная группа как симметричный заместитель не может создать молекулярной асимметрии. В действительности же существуют две атропоизомерные зеркальные формы (**66а**) и (**66б**). Таким образом, роль второго несим-

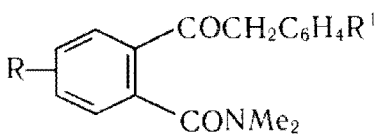
метричного заместителя играет вся группа *трет*-Bu—CO—, выведенная *орто*-заместителями из плоскости ароматического ядра.

В 1967 г. была опубликована статья, заголовок которой звучал парадоксально и по началу казался вообще результатом опечатки: «Оптическая активность симметрично (?!) замещенных уксусных кислот». В ней речь шла об атропоизомерии в ряду производных дифенилметана (**67**; R=*изо*-Pr или *трет*-Bu). В этих соединениях оба ароматических ядра располагаются в двух перпендикулярных плоскостях, энергия активации рацемизации составляет примерно 80 кДж/моль, период полурацемизации при 25 °C — около 100 мин.

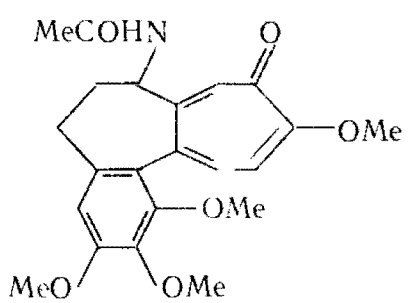


(67)

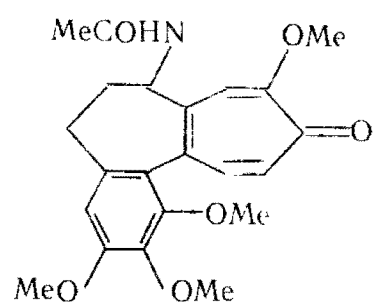
По данным ЯМР признаки атропоизомерии наблюдаются у *о*-арилацетилбензамидов (**68**) [30].



(68)



(69)

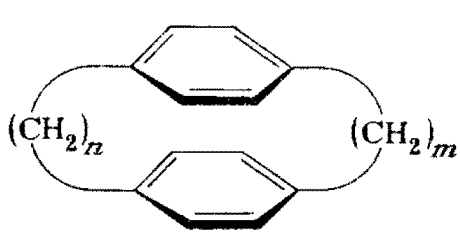


(70)

Оптически активные атропоизомерные соединения встречаются в природе, например колхицин (**69**) и изоколхицин (**70**). Изоколхицин способен к мутаротации в полярных растворителях [31] в результате поворота по хиральной оси, приводящего к изменению конформации семичленного цикла.

7.3.3. ЦИКЛОФАНЫ И *анса*-СОЕДИНЕНИЯ

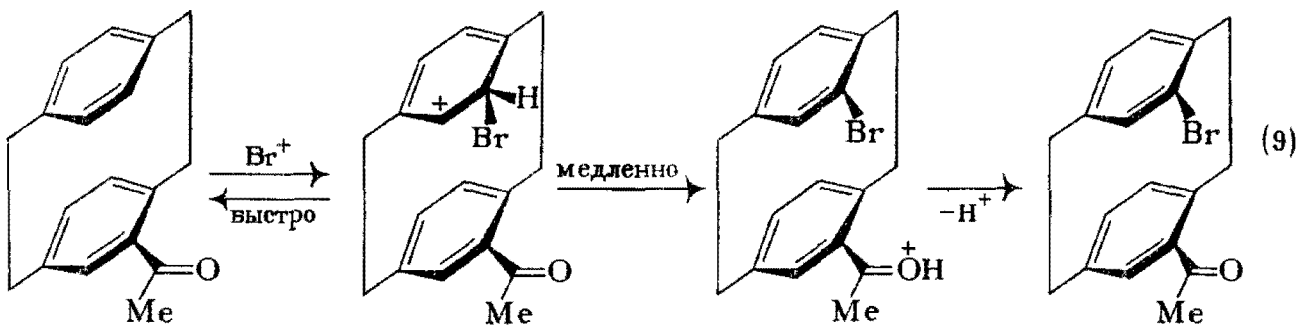
Парациклофаны (см. обзор [32]) имеют строение, показанное в формуле (**71**).



(71)

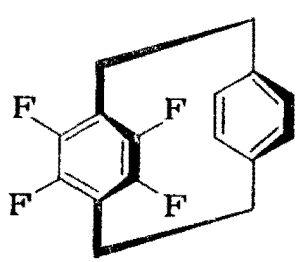
Бензольные ядра в парациклофанах при малом числе смыкающих CH_2-звеньев располагаются друг над другом, как полки этажерки. В [2.2]парациклофане расстояние между ядрами на 0,03 нм меньше, чем это позволяют обычные ван-дер-ваальсовы радиусы. Бензольные ядра закреплены в параллельных плоскостях. Между ними возникает

трансанулярное взаимодействие π-электронных систем, которое приводит к своеобразным пространственным эффектам в реакциях. Так, при бромировании ацетил-[2.2]парациклофана бром вводится в строго определенное положение — «псевдогеминальное»; это объясняют протеканием реакции по механизму, изображенному на схеме (9). Ориентация определяется тем, что при данном расположении брома пространственно удобна миграция протона σ-комплекса к атому кислорода ацетильной группы.

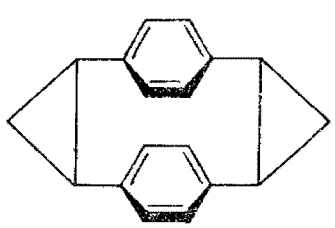


(9)

О взаимодействии π-электронных систем обоих фенильных ядер в парациклофанах свидетельствуют их УФ-спектры. Так, в соединении (**72**) трансанулярное взаимодействие проявляется в виде полосы в УФ-спектре при 297 нм. Эта полоса возникает в результате электронного перехода донорно-акцепторного типа. Такая же полоса (в виде плеча при 302 нм) есть и в незамещенном парациклофане; следовательно, и в нем есть слабое π—π-трансанулярное взаимодействие.



(**72**)

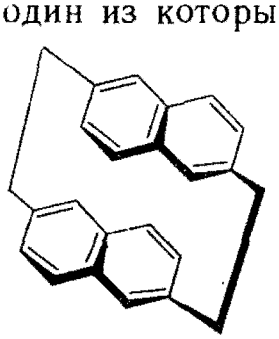


(**73**)

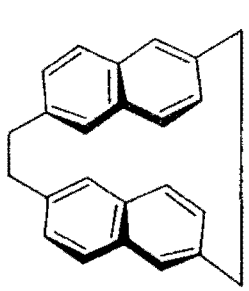
В соединении (**73**) бензольные ядра соединены не CH_2—CH_2-звеньями, а циклопропановыми кольцами [33]. На основании фотоэлектронных спектров в нем обнаружено π—π-взаимодействие, более сильное, чем в [2.2]парациклофане.

Препятствия свободному вращению бензольных ядер сохраняются также у парациклофанов с $n=3$, $m=4$. Если же бензольные ядра связаны цепочками из четырех и более CH_2-групп, вращение возможно.

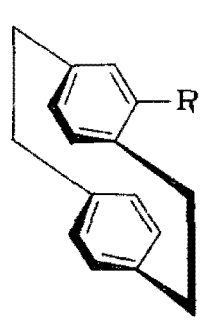
Известны «фаны», у которых вместо бензольных ядер стоят нафталиновые; при этом возможно существование двух диастереомеров (**74**) и (**75**), один из которых хирален [34].



(**74**)



(**75**)



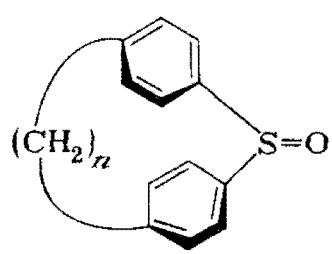
(**76**)

У несимметрично замещенных жестких парациклофанов достаточно присутствия одного заместителя в одном из бензольных колец, чтобы структура стала хиральной. Это доказано получением в оптически активном виде парациклофанкарбоновой кислоты и других аналогичных соединений. Были определены конфигурации этих соединений, например (+)-антипода парациклофанкарбоновой кислоты (**76**; R=COOH). Все эти соединения относят к структурам с хиральной плоскостью. Амид этой кислоты перегруппировкой Гофмана был превращен в соответствующий амин, аминогруппа которого далее с помощью диазореакций заменялась на хлор и гидроксил. Во всех этих превращениях оптическая активность сохранялась.

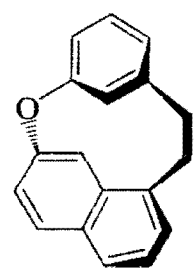
Известно и соединение (**76**; R=D), в котором хиральность вызвана изотопным замещением.

Мостики могут быть образованы не только углеродными атомами; примерами соединений с содержащими серу мостиками могут быть вещества общей формулы (**77**). На их примере исследовалась зависимость барьера вращения бензольных ядер от длины мостика. Значения $\Delta G^{\neq}$ при $n=4$, 5, 6 и 7 составляют соответственно 105, 98, 58 и 38 кДж/моль.

Соединение (**78**) содержит кислородный мостик; из-за спиральной структуры оно оптически активно [35].

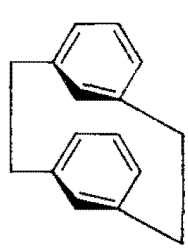


(**77**)

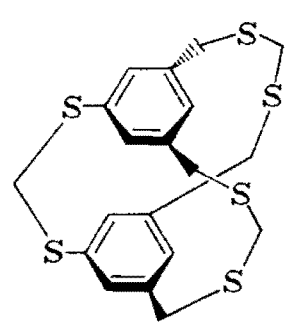


(**78**)

Известны и соединения, в которых бензольные ядра соединены мостиками, находящимися в *мета*-положении,— метациклофаны (**79**). Имея в качестве хирального элемента плоскость, замещенные метациклофаны могут существовать в оптически активных формах. Интересен циклофан (**80**) с тремя мостиками в *мета*-положениях; внутри подобной «клетки» имеется полость, в которой в качестве «гостя» могут находиться небольшие молекулы других веществ.

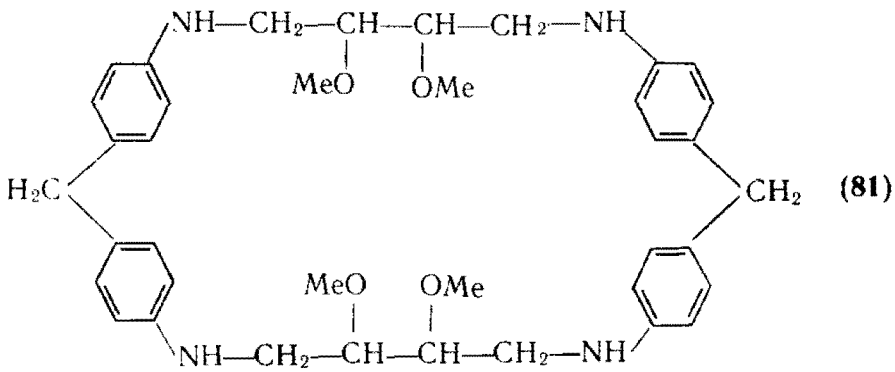


(**79**)



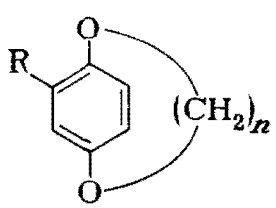
(**80**)

В соединении (**81**), построенном при участии хиральных звеньев, внутренняя полость оказывается хиральной; при вступлении внутрь полости таких «гостей», как рацемические аминокислоты или гидроксикислоты, наблюдали преимущественный отбор одного из энантиомеров [36].

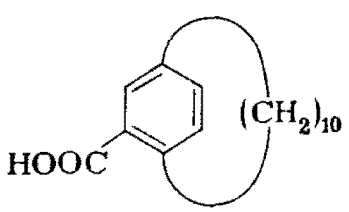


(81)

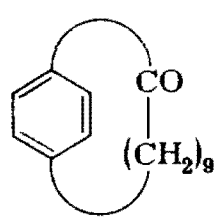
Затрудненное вращение бензольного ядра — причина хиральности и так называемых *анса*-соединений (**82**). Полиметиленовое звено в этих соединениях может включать различное число групп CH_2. При некотором минимальном размере кольца прекращается свободное вращение ядра гидрохинона; у таких соединений возникает два антипода. Установлено, что при $n=10$ рацемизация идет неизмеримо быстро уже при 0 °С; при $n=9$ можно получить оптически активное вещество с периодом полурацемизации 1835 мин при 82,5 °С; при $n=8$ рацемизация не происходит даже при 200 °С. Если построить соответствующие пространственные модели с учетом размеров атомов и межатомных расстояний, то можно убедиться, что при $n=9$ даже незамещенная (точнее говоря, несущая только атомы водорода) сторона бензольного ядра не может «провернуться» через такое полиметиленовое кольцо.



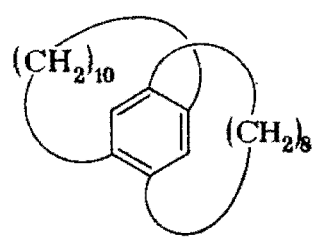
(**82**)



(**83**)



(**84**)



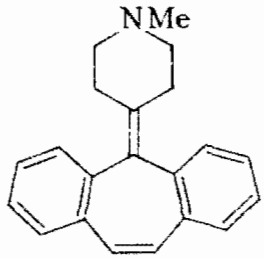
(**85**)

Подобной же структурой обладают и соединения (**83**) — (**85**). Они описаны, в частности, К. Шлёглем в начале 70-х годов. При наличии заместителей в бензольном ядре или в мостике такие соединения хиральны, многие из них получены в оптически активных формах.

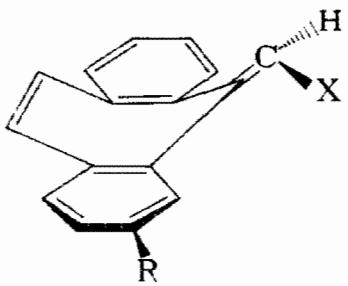
7.3.4. ХИРАЛЬНЫЕ БЕНЗОЦИКЛОАЛКЕНЫ

Соединения, содержащие семичленное кольцо, жесткость которого увеличена за счет двойных связей и конденсированных бензольных ядер, могут обладать молекулярной асимметрией [формула (**86**)]. Центральное семичленное кольцо в этих соединениях жестко фиксировано в форме ванны [формула (**87**)]. Циклическая структура в соединениях подобного типа симметрична. Асимметрия молекулы возникает двумя путями: либо из-за неидентичности «бензольных крыльев», либо из-за неодинаковых заместителей в семичленном кольце [в структуре (**87**) имеются обе эти особенности]. Барьер инверсии семичленного кольца в таких соединениях равен 80—100 кДж/моль; если же вместо «бензольных крыльев» стоят просто двойные связи, он снижается до 30 кДж/моль [37].

В соединениях типа (**88**) имеется восьмичленное кольцо; значительный барьер инверсии (порядка 100 кДж/моль) обеспечивает существование устойчивых оптических антиподов [38].



(86)



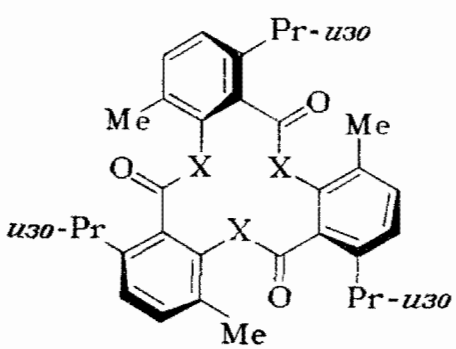
(87)



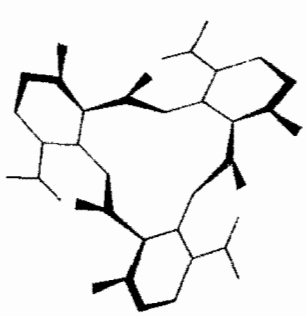
(88)

7.3.5. ХИРАЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ С ОСЬЮ C_3

Знакомясь в самом начале книги с понятием хиральности, мы использовали в качестве модели винную кислоту — соединение с осью хиральности второго порядка (C_2). Не препятствует появлению оптической активности и ось C_3. Такая модель описана А. Ньюменом и Г. Пауэлом, которым удалось получить в оптически активной форме три-*о*-тимотид (**89**; X=O).



(89)

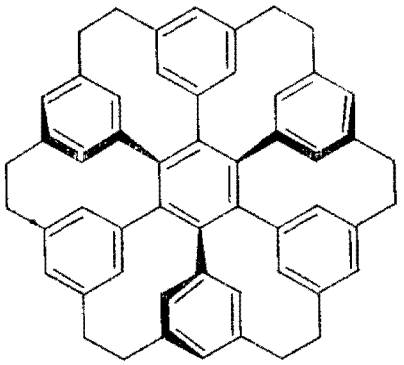


(90)

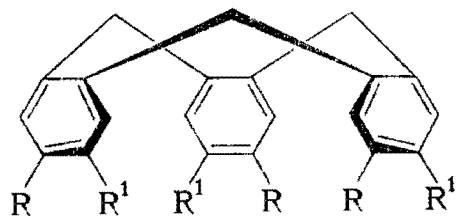
Фенильные ядра в подобных соединениях не лежат в плоскости, а образуют структуру, напоминающую трехлопастной винт самолета [формула (**90**)]. Рентгенографическим путем установлено, что при *M*-конфигурации (левая спиральность) соединение имеет (—)-вращение. Вещество оптически неустойчиво, быстро рацемизуется.

Подобны три-*о*-тимотиду структуры типа (**89**; X=S, NH, NMe) [39]. Как и три-*о*-тимотид, эти вещества способны к «самопроизвольному» расщеплению при кристаллизации. В их кристаллах имеются хиральные полости; это позволяет надеяться, что такие вещества окажутся полезными для расщепления рацемических «гостевых» молекул, внедряющихся в эти полости.

Пространственную структуру трехлопастного пропеллера имеют и производные гексафенилбензола типа (**91**) [40]. Ось C_3 имеют и соединения (**92**) [41] с девятичленным центральным кольцом; они хиральны и способны существовать в оптически активном виде.



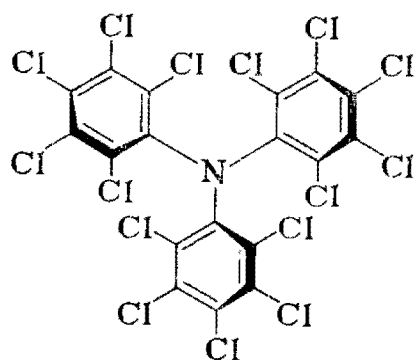
(91)



R = OMe, R^1 = OH;
R = OMe, R^1 = OCD_3;
R = H, R^1 = D

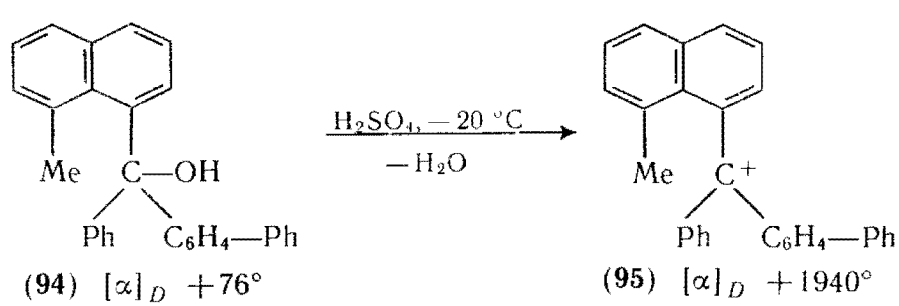
(92)

Еще один пример хиральных структур с осью C_3 — перхлортрифениламин (**93**); фенильные ядра в этом случае также могут образовывать конфигурацию левого или правого пропеллера [42]. Расщепление проведено хроматографированием на микрокристаллической триацетилцеллюлозе; соединение довольно трудно рацемизуется ($\Delta G^{\neq} = 132 \pm \pm 3$ кДж/моль при 120 °C).



(93)

К тому же типу относится оптически активный карбокатион (**95**), образующийся при действии концентрированной серной кислоты на (+)-триарилкарбинол (**94**) (схема 10). Если через несколько минут реакционную смесь разбавить водой, то образуется карбинол, имеющий, однако, левое вращение, т. е. наблюдается вальденовское обращение.



(94) $[\alpha]_D$ +76°

(95) $[\alpha]_D$ +1940°

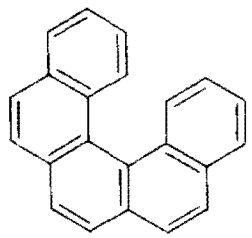
(10)

Известно, что карбениевые катионы имеют плоское строение, поэтому при превращении асимметрического атома в карбокатионный центр наблюдается рацемизация. Сохранение оптической активности в рассмотренных выше превращениях — случай исключительный. Его связывают с тем, что трифенилметильные катионы могут обладать спиральной хиральностью, подобной три-*о*-тимотиду.

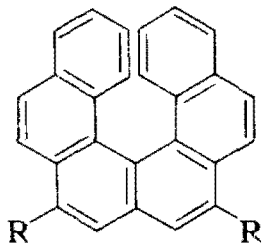
7.3.6. ГЕЛИЦЕНЫ И СПИРАЛЬНЫЕ ФЕНАНТРЕНЫ

Гелиценами называют соединения, в которых несколько *орто*-конденсированных ароматических ядер образуют структуры спирального типа. Поскольку спираль лишена элементов симметрии и может быть правой

или левой, возникают условия для появления оптически активных соединений. Стереоизомерия такого типа найдена у пентагелиценов (**96**) и гексагелиценов (**97**).



(**96**)



(**97**)

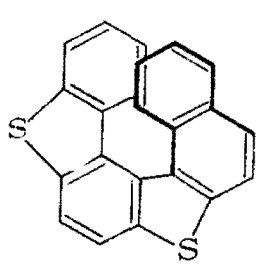
Известны гелицены и с большим числом бензольных ядер — гепта-, окта- и нонагелицены, гелицены с боковыми цепями. Расщепление гелиценов на оптические антиподы может быть проведено хроматографированием на силикагеле, покрытом рибофлавином [43].

Гексагелицендикарбоновая кислота (**97**; R=COOH) получена в оптически активной форме расщеплением рацемата алкалоидами. Полученную оптически активную кислоту после нанесения на силикагель, в свою очередь, использовали для хроматографического расщепления на оптические антиподы соединений акцепторного характера, например эфиров *N*-динитрофенильных производных аминокислот [44].

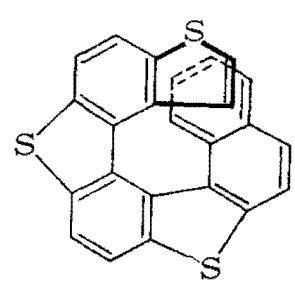
Помимо обычных методов расщепления для получения оптически активных гелиценов используют и абсолютный фотохимический асимметрический синтез. Хотя оптическая чистота в этих синтезах составляет обычно лишь доли процента, наблюдаемое вращение полученных веществ значительно, поскольку удельное вращение оптически чистых гелиценов очень велико — несколько тысяч градусов, например для гексагелицена $[\alpha]_D$ 3700°, $[\alpha]_{320}$ 200 000°.

Известен пример «сдвоенного гелицена», способного существовать в мезо- и рацемической формах (т. пл. 400—402 и 390 °С соответственно).

В оптически активном виде получены гетероциклические аналоги гексагелицена [формулы (**98**) и (**99**)].

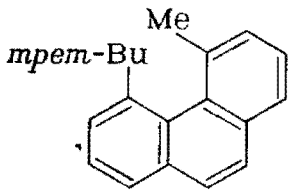


(**98**)

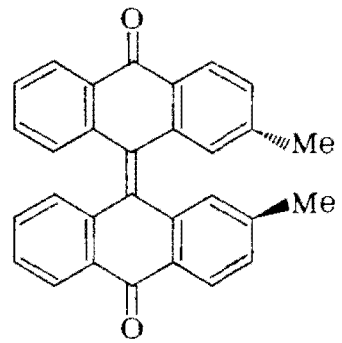


(**99**)

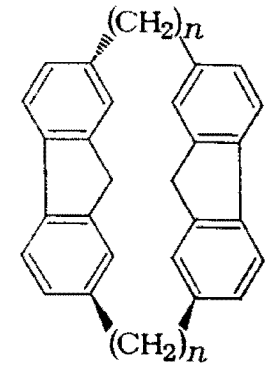
Спиральность, подобная имеющейся в гелиценах, может создаваться и у производных фенантрена, имеющих заместители в положениях 4 и 5. Подобное расположение заместителей возможно лишь в том случае, если фенантреновое кольцо деформировано. При этом система становится хиральной и, следовательно, должна расщепляться на антиподы. Так, хроматографированием на триацетилцеллюлозе получено в оптически активном виде соединение (**100**); барьер рацемизации для него составляет 111,3 кДж/моль при +80 °С [45]. К тому же типу относятся оптически активные гелиантроны, например (**101**), и веспирены (**102**).



(100)



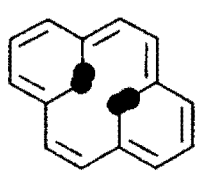
(101)



(102)

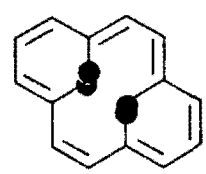
7.4. АНУЛЕНЫ

Ануленами называют макроциклические соединения с системой сопряженных двойных связей. У ануленов наблюдаются своеобразные стереохимические особенности. Так, например, [14]анулен при хроматографировании на силикагеле, покрытом нитратом серебра, разделяется на два быстро взаимопревращающихся изомера (**103**) и (**104**), которые различаются по характеру перекрывания интранулярных атомов водорода. В этом случае по существу идет речь о «замороженных» конформерах.



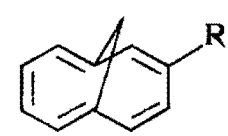
$\lambda_{макс}$ 317; 378 нм;
δ 5,58 м.д.

(**103**)



$\lambda_{макс}$ 317; 380 нм;
δ 6,07 м.д.

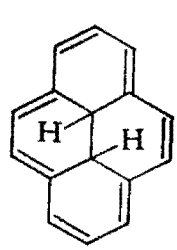
(**104**)



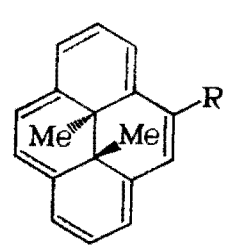
(**105**)

Известны и оптически активные анулены, например производные 1,6-метилен[10]анулена (**105**).

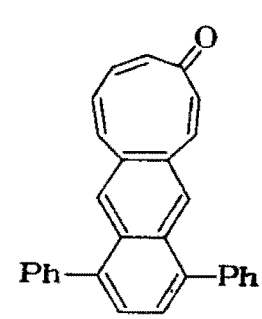
Ануленовой структурой полициклического типа обладает дигидропирен (**106**). При введении двух заместителей к центральным атомам углерода (заместители выходят из плоскости!) и заместителя к любому периферическому атому [формула (**107**)] молекула становится хиральной.



(**106**)



(**107**)



(**108**)

С помощью ПМР с хиральными сдвигающими реагентами зафиксировано существование энантиомеров для нафто[9]ануленона (**108**) [46].

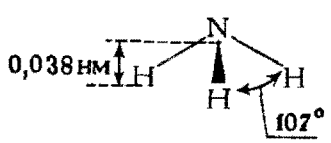
ГЛАВА 8

Стереохимия азота

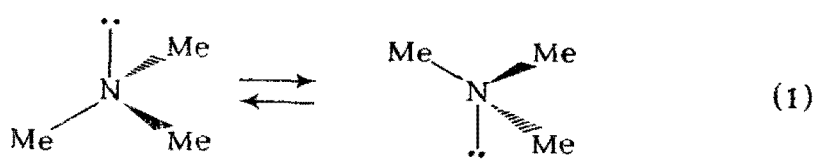
8.1. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ АТОМА АЗОТА

У истоков стереохимии азота находится опубликованная в 1890 г. работа А. Ганча и А. Вернера «О пространственном расположении атомов в азотсодержащих молекулах». Среди азотсодержащих соединений наблюдали изомеры, существование которых нельзя было объяснить ни различием в химическом строении, ни стереоизомерией тетраэдрического атома углерода. Логически развивая идею Я. Г. Вант-Гоффа, А. Ганч и А. Вернер предложили пространственную модель для атома азота. Как и тетраэдрическая модель атома углерода, модель Ганча и Вернера получила в дальнейшем подтверждение физическими методами.

Электронографическим методом установлено, что молекула аммиака имеет форму трехгранной пирамиды, в вершине которой находится атом азота, и определены ее геометрические параметры [формула (1)]. В настоящее время определены геометрические параметры многих органических соединений трехвалентного азота; например, триметиламин также имеет строение трехгранной пирамиды с валентным углом у атома азота, равным 108,7°.



(1)



(1)

В соединениях трехвалентного азота у центрального атома имеется свободная электронная пара; условно считая ее «четвертым заместителем», приходим к структуре, напоминающей привычную модель тетраэдрического атома углерода. Однако «зонтик» не обладает устойчивостью: он способен легко «выворачиваться» (схема 1). Такое конформационное явление называют инверсией пирамиды атома азота. Это один из стереохимических процессов, который заставляет нас не связывать конформационные изменения только с вращением вокруг простых связей.

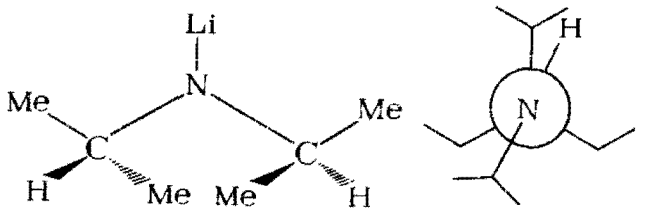
Барьер пирамидальной инверсии азота в аминах невелик, он составляет 20—30 кДж/моль, возрастая, если у атома азота вместо алкильных групп появляются такие заместители, как атомы галогенов, гидрокси- или цианогруппа. Так, для Et_2NCl барьер инверсии составляет около 40 кДж/моль при —70 °С.

В соединениях с более сложными радикалами кроме пирамидальной инверсии азота необходимо учитывать вращение вокруг связей С—N и С—С, т. е. обычные конформационные процессы, знакомые нам по предыдущим главам. По мере роста размеров радикалов в соединениях типа R_3N барьеры инверсии падают, поскольку энергия пирамидального основного состояния приближается к энергии плоского переходного состояния; барьеры вращения изменяются в обратном направлении, возрастая по мере усложнения радикалов. При этом большей энергии в конкретных структурах может требовать то инверсия, то вращение,

метод же динамического ЯМР, который в настоящее время чаще всего используют для определения конформационной энергии, по своей природе может дать информацию только о меньшем из имеющихся барьеров.

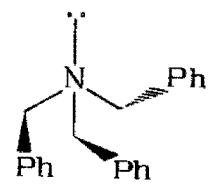
Проведен [1] расчет конформаций и барьеров вращения аминов типа RCH_2NH_2, их анионов и литиевых производных. Так, для этиламина барьер вращения равен 11,5 кДж/моль, для его аниона 16,2 кДж/моль, для литиевого производного 11,9 кДж/моль.

В случае диизопропиламида лития наиболее выгодной считают конформацию (**2**). Такая конформация хиральна; невольно возникает вопрос: не в этом ли причина особой эффективности диизопропиламида лития в асимметрических синтезах?



(**2**)

(**3**)

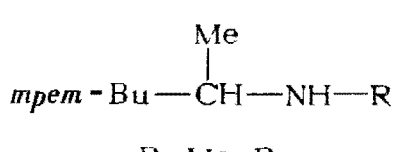


(**4**)

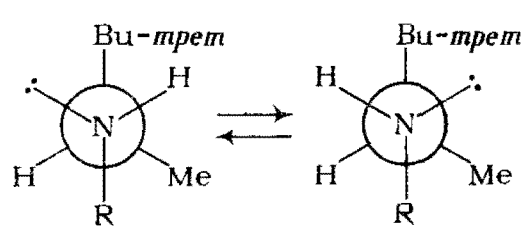
Конформационные изменения в таких структурах могут происходить либо путем инверсии, либо путем вращения; данные о соотношении между барьерами инверсии и вращения имеются в работе [2]. У амина (*изо*-Pr)$_2$N—CHEt$_2$ барьер инверсии равен $\approx$25 кДж/моль, барьер вращения $\approx$38 кДж/моль. При низких температурах метиновые протоны в изопропильных группах становятся диастереотопными, что указывает на предпочтительность конформации (**3**), где каждая из групп имеет иное пространственное окружение.

По данным динамического ЯМР и квантово-химическим расчетам наиболее выгодная конформация трибензиламина имеет C_3-симметрию [формула (**4**)].

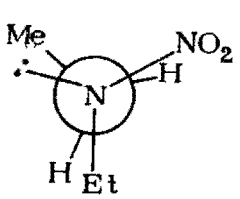
С помощью спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C при низких температурах в сочетании с расчетами по методу МО изучены конформации вторичных аминов (**5**), имеющих хиральный центр рядом с атомом азота. Наиболее выгодна конформация по связи N—C, в которой наиболее объемистые группы занимают трансоидное положение. Из двух форм, возникающих вследствие инверсии атома азота, выгоднее та, в которой свободная электронная пара (а не атом водорода) занимает пространственно-затрудненное положение, т. е. конформация (**5б**) [3].



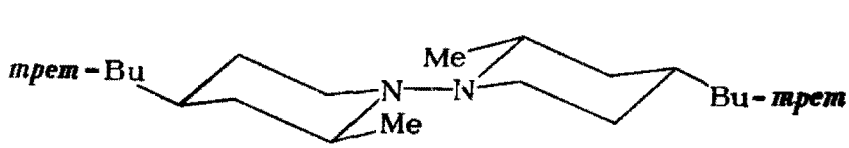
(**5**)



(**5а**) (**5б**)



(**6**)



(**7**)

При изучении *N*-нитроаминов [4] методом диэлкометрии (определения дипольных моментов) установлено, что предпочтительна конформация, в которой нитрогруппа заслоняет одну из связей атома углерода, например для *N*-нитродиэтиламина это конформация (**6**).

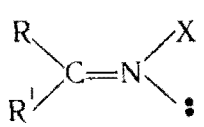
С помощью ЯМР ^{13}C изучена [5] энергетика конформационных процессов в *мезо*-1,1′-би(*цис*-4-*трет*-бутил-2-метилпиперидине) (**7**). Найденный барьер, равный 79 кДж/моль, авторы относят к вращению по связи N—N.

8.2. СОЕДИНЕНИЯ СО СВЯЗЬЮ C=N

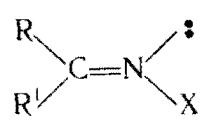
8.2.1. ОКСИМЫ

Именно существование изомеров оксимов, необъяснимое с точки зрения структурной изомерии или тетраэдрической модели атома углерода, послужило для А. Ганча и А. Вернера толчком к идее о пирамидальном расположении заместителей вокруг атома азота. Так, еще с начала 80-х годов прошлого столетия были известны две формы диоксима бензила, а также низкоплавкая и высокоплавкая формы оксима бензальдегида.

Пирамидальная модель атома азота позволила понять, что в соединениях, где азот участвует в образовании двойной связи, возможна стереоизомерия, подобная геометрической (*цис-транс*-) изомерии этиленовых соединений [формулы (**8**) и (**9**)].

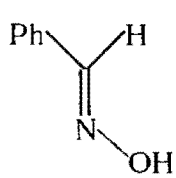


(**8**)

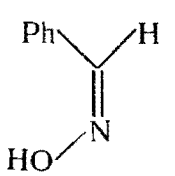


(**9**)

Заместитель при атоме азота может находиться по одну или другую сторону плоскости двойной связи. Если структуры (**8**) и (**9**) разделены значительным потенциальным барьером, становится понятным существование стереоизомеров оксима бензальдегида [формулы (**10**) и (**11**)].



(**10**) *син* (*E*);
т. пл. 34 °C

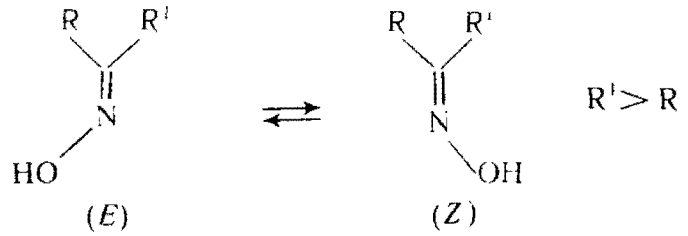


(**11**) *анти* (*Z*);
т. пл. 128—130 °C

Для стереоизомерных оксимов первоначально использовали *син*- и *анти*-обозначения по относительной ориентации альдегидного водорода и гидроксильной группы. Для оксимов кетонов такие названия малопригодны, так как требуется специально разъяснять, относительно какого из радикалов указано «*син*»- или «*анти*»-расположение OH-группы. В настоящее время для подобных соединений используют (*ZE*)-номенклатуру.

Обе формы оксима бензальдегида достаточно устойчивы, они выделены в виде индивидуальных стереоизомеров с помощью кристаллизации или хроматографических методов. Более лабильны стереоизомерные формы оксимов алифатических альдегидов и кетонов. Выделить их в чистом виде нельзя, однако можно зафиксировать существование конформационного равновесия, пользуясь современными физическими

ТАБЛИЦА 8.1. Состав равновесной смеси конформеров оксимов



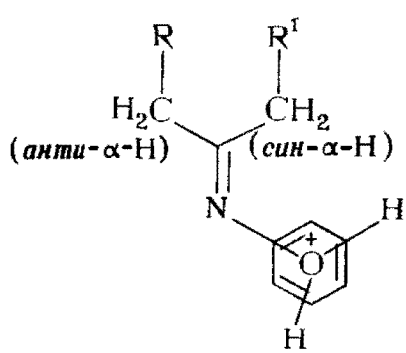
(*E*) (*Z*)

R	R¹	Доля конформера, %		R	R¹	Доля конформера, %	
		(*E*)	(*Z*)			(*E*)	(*Z*)
H	Me	39	61	H	C_6H_{11}-*цикло*	70	30
H	Et	56	44	Me	Et	74	26
H	Pr-*изо*	73	27	Me	Ph	94	6
H	C_5H_9-*цикло*	64	36	Pr-*изо*	Bu-*трет*	100	0

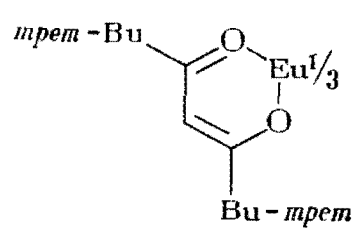
методами (в первую очередь, ЯМР). В табл. 8.1 приведены данные о конформационном равновесии ряда оксимов. Эти данные объясняются на основании соотношения объемов радикалов, связанных с оксимной группой; соответствующий анализ легко выполнить самостоятельно.

Метод ЯМР для определения конфигурации оксимов использовать достаточно сложно, так как влияние ОН-группы на химические сдвиги соседствующих с ней протонов в оксимах проявляется не очень однозначно. О конфигурации оксима можно судить по химическому сдвигу сигнала протона группы ОН, а также по данным ЯМР ^{15}N. Хорошие результаты дает и описываемый ниже метод.

Если растворить оксим в бензоле, содержащем следы хлороводорода, сигналы α-протонов, находящихся в *син*-положении к гидроксильной группе оксима, сдвигаются в сторону сильных полей, а сигналы *анти*-протонов — в сторону слабых полей. Этот результат связывают с образованием комплексов (**12**), в которых α-протоны, находящиеся в *син*- и *анти*-положениях, закрепляются на разных расстояниях от бензольного ядра, вследствие чего сигналы этих протонов имеют разные химические сдвиги. Такой метод получил условное название ASIS (Aromatic Solvent Induced Shifts); его можно использовать для определения конфигурации не только оксимов, но и других соединений.



(**12**)

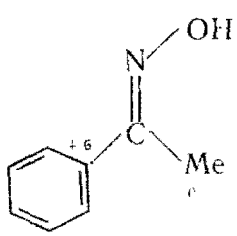


(**13**)

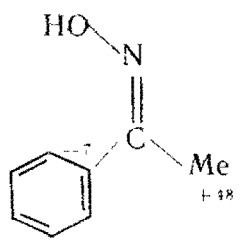
Для определения пространственного строения оксимов успешно используют также ЯМР с добавкой парамагнитных сдвигающих реагентов, в частности дипивалоилметаната европия $Eu(dpm)_3$ (**13**). Такие комплексы способны дополнительно координироваться с соединениями, имеющими функциональные группы со свободными электронными парами. Спектры ЯМР вошедших в комплекс органических соединений существенно изменяются. При этом сдвиг сигнала зависит от расстоя-

ния между атомом европия (т. е. местом координации) и соответствующим протоном. В применении к оксимам это означает, что сигналы радикалов, находящихся в *син*-положении к ОН-группе, оказываются сдвинутыми от своих нормальных положений сильнее, чем сигналы радикалов в *анти*-положении.

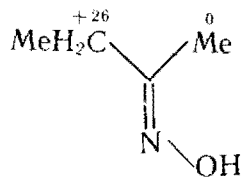
Если метод ASIS оперирует сотыми (редко, десятыми) частями м. д., то при использовании лантанидных сдвигающих комплексов (метод LIS — Lanthanide Induced Shifts) сдвиги существенно больше. Первоначальные данные по использованию метода LIS для определения конфигурации оксимов по протонным спектрам поставлены под сомнение работой [6], в которой показано, что более пригоден для этих целей метод спектроскопии ЯМР ^{13}C. В формулах (**14**) — (**17**) приведены экстраполированные на эквимольное соотношение оксим: европий сдвиги сигналов ^{13}C под влиянием дипивалометаната европия в растворе дейтерохлороформа (по сравнению с соответствующими сигналами в отсутствие комплекса). Эти примеры характеризуют общую закономерность: сигналы α-углеродных атомов, находящихся в *анти*-положении к гидроксильной группе, сдвигаются в сторону слабых полей; сигналы *син*-α-С либо не затрагиваются, либо сдвигаются в сторону сильных полей.



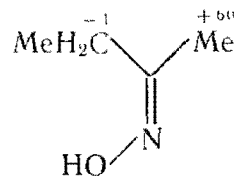
(**14**)



(**15**)

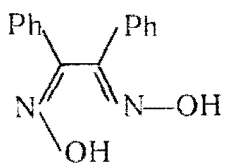


(**16**)

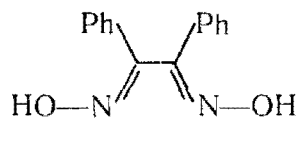


(**17**)

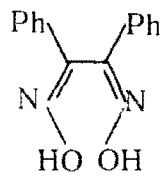
Атом водорода гидроксильной группы оксима способен замещаться на медь; для последующего образования хелата необходим электронодонорный атом, находящийся в пространственной близости. Например, из трех стереоизомерных оксимов бензила (**18**) — (**20**) хелатный комплекс образует лишь стереоизомер (**18**).



(**18**)

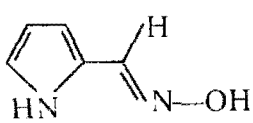


(**19**)

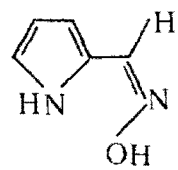


(**20**)

У оксимов α-пирролкарбальдегида хелатный комплекс образуется по-иному: на медь замещается атом водорода NH-группы пиррола, а донором электронов служит оксимный азот. В этом случае (*E*)-оксим (**21**) образует хелатный комплекс, а (*Z*)-оксим (**22**) не образует комплекс.



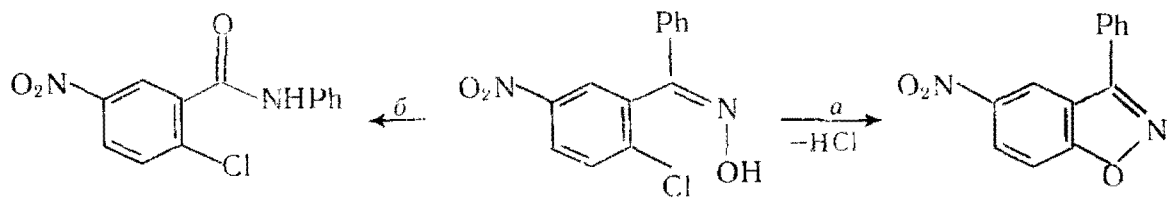
(**21**) (*E*); т. пл. 70 °С



(**22**) (*Z*); т. пл. 164 °С

До разработки методов ЯМР для определения конфигурации оксимов использовали также дипольные моменты и растворимость.

Конфигурация оксимов первоначально изучалась в связи с перегруппировкой Бекмана, поскольку было установлено, что из стереоизомерных оксимов получаются разные продукты перегруппировки. Первоначально предполагали, что в ходе перегруппировки обмениваются местами гидроксильная группа и сближенный с ней радикал. Однако позднее было показано, что к атому азота переходит радикал, удаленный от OH-группы (схема 2). Превращение, в ходе которого «стерический центр» не затрагивается (реакция *а*), доказывает конфигурацию оксима; в результате перегруппировки (реакция *б*) образуется амид, структура которого свидетельствует о том, что произошел обмен заместителей, находившихся на разных сторонах двойной связи C=N. В настоящее время известно, что перегруппировка Бекмана нередко вообще протекает нестереоспецифично.

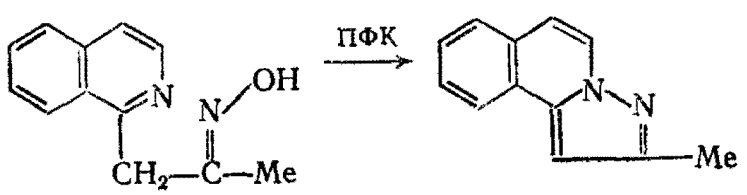


(2)

Стереоизомерные оксимы по-разному ведут себя, например, при действии полифосфорной кислоты (ПФК); один из изомеров вступает в перегруппировку Бекмана, второй — циклизуется (схемы 3, 4) [7].

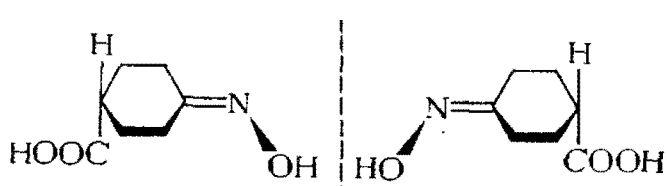


(3)



(4)

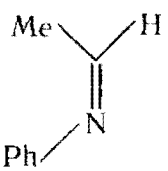
Исследование стереоизомерии оксимов позволило получить чисто химическое доказательство пространственного положения заместителей вокруг атома азота. Речь идет о выполненном в 1910 г. исследовании В. Миллса, давшем прямое экспериментальное доказательство того, что в группе C=N третья валентность атома азота не лежит в плоскости двойной связи. Для этого В. Миллс получил оксим из 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты. Только в результате того, что третья валентная связь не лежит в плоскости двойной связи, молекула становится асимметричной и появляются два оптических антипода (**23а**) и (**23б**).



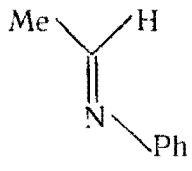
(**23а**) (**23б**)

8.2.2. ОСНОВАНИЯ ШИФФА (АЗОМЕТИНЫ)

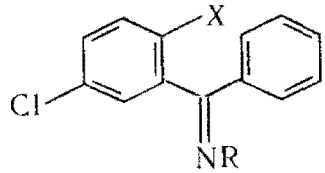
Еще в 1894 г. были описаны две формы основания Шиффа (азометина), полученного из анилина и уксусного альдегида. Эти формы имеют различные температуры плавления и растворимость, что объяснили существованием *син-анти*-изомеров [сейчас их чаще называют (*Z*,*E*)-изомерами] (**24**) и (**25**).



(**24**) *син* (*Z*)



(**25**) *анти* (*E*)



(**26**)

Первоначально считали, что азометины, полученные из кетонов, существуют только в *анти*-форме. Позднее было показано, что у них можно наблюдать равновесие *син-анти*-форм, а в отдельных случаях эти формы могут быть выделены в индивидуальном виде. Так, *син*- и *анти*-формы азометинов (**26**), полученных из замещенных бензофенонов, удалось разделить фракционной кристаллизацией.

Для определения конфигурации выделенных стереоизомеров использовались УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопия. Заметим при этом, что стереоизомерные формы подобного рода из-за их малой устойчивости можно считать как конформерами, так и стереоизомерами, соответственно в литературе говорят то о конформационном равновесии, то о легко переходящих друг в друга стереоизомерных формах. Это еще один пример относительности указанных понятий.

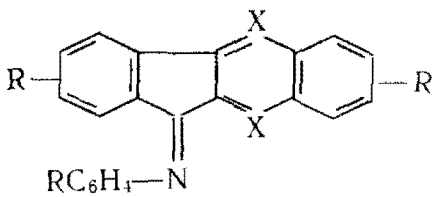
У *N*-изопропилиденбензиламина протоны метильных групп диастереотопны и дают в спектре ЯМР раздельные сигналы с химическими сдвигами 2,02 и 2,86 м. д. Сигналы эти не сливаются при нагревании соединения до 170 °С, т. е. до этой температуры сохраняется устойчивость конфигурации. В данном случае стереоизомеров быть не может, однако легко понять, что различие в химических сдвигах в зависимости от конфигурации сохранится и у азометинов из несимметричных карбонильных соединений.

С помощью метода ПМР определен состав равновесной смеси конформеров оснований Шиффа, полученных из метиламина и ароматических карбонильных соединений (табл. 8.2). Из приведенных данных ясна связь положения равновесия с объемом радикалов, не требующая пояснений. Неожиданным оказалось лишь то, что при замене фенильной группы на α-нафтильную доля (*E*)-конформера резко падает; это объясняют действием электронных факторов — отталкиванием π-системы нафталина и свободной электронной пары азота.

ТАБЛИЦА 8.2. Состав равновесной смеси конформеров оснований Шиффа ArRC=NMe

Ar	R	Доля конформера, %		Ar	R	Доля конформера, %	
		(*E*)	(*Z*)			(*E*)	(*Z*)
Ph	H	100	0	Ph	Pr-*изо*	5	95
Ph	Me	93	7	Ph	Bu-*трет*	0	100
Ph	Et	74	26	C_6H_4Me-*о*	Me	42	58
Ph	Pr	70	30	α-Nph	Me	23	77

Роль пространственных, а также и электронных факторов на примере структуры (27) подробно изучена методом ПМР [8].

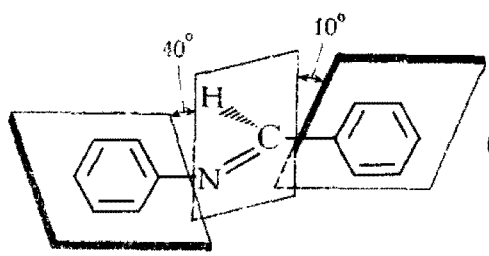


(27) X=CH или N

При сравнении активационных параметров *син-анти*-изомеризации азометинов, полученных из гексафторацетона и обычных аминов и перфтораминов, оказалось, что в последнем случае требуется меньше энергии для изомеризации; это объяснили [9] повышенной энергией их основного состояния.

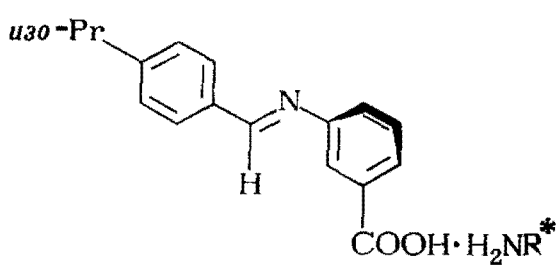
Для азометинов, полученных из α-фенилэтиламина и алифатических альдегидов, при изучении спектров ЯМР ^{13}C было установлено, что в (*E*)-форме сигнал α-углеродного атома алифатического радикала всегда сдвинут на 8—11 м. д. в более сильное поле, чем у (*Z*)-изомера [10].

Авторы многих работ приходят к выводу, что бензольные ядра ароматических оснований Шиффа выведены из плоскости, в которой лежит связь C=N [11]. Так, пространственное строение *N*-бензилиденанилина можно представить формулой (28).

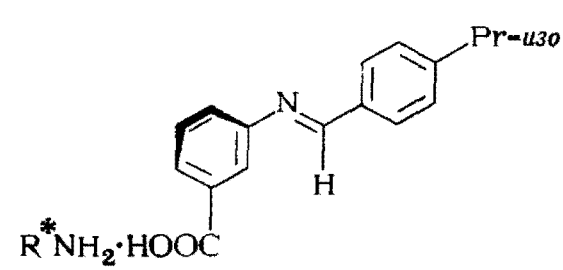


(28)

В. И. Минкин и сотр. в 1966 г. обратили внимание, что подобные структуры с *орто*- или *мета*-заместителями не имеют элементов симметрии и, следовательно, должны существовать в оптически активных формах. Чтобы проверить этот вывод, они получили такое основание Шиффа в виде соли с оптически активным α-фенилэтиламином [(+)-R*NH_2]. Наблюдавшуюся мутаротацию соли с ростом отрицательного вращения объясняли установлением равновесия между диастереомерами (**29а**) и (**29б**).



(29а)



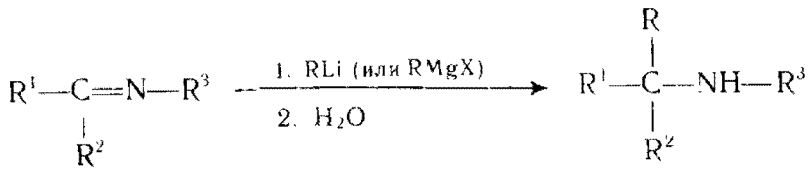
(29б)

Однако это объяснение не очень убедительно; вполне возможно, что в данном случае мутаротация вызвана химической реакцией — заменой остатка *м*-аминобензойной кислоты в основании Шиффа на остаток (+)-α-фенилэтиламина.

Обнаружены закономерности, связывающие знак вращения оснований Шиффа [12] или их кривые дисперсии оптического вращения с конфигурацией исходных аминов. В большой серии работ Г. Смит [13]

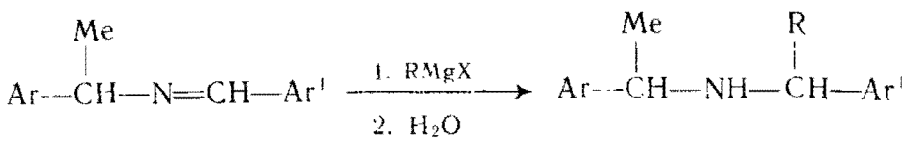
изучал салицилиденовые производные аминов, которые вследствие образования внутренне несимметричного хромофора (за счет хелатирования) имеют особенно большие величины вращения. Эти особенности использованы при спектрополяриметрическом определении конфигурации (см. разд. 3.4.3).

При действии магний- или литийорганических соединений основания Шиффа превращаются во вторичные амины (схема 5). При этом возникает асимметрический атом углерода. Если в радикале R^3 исходного амина уже имелась асимметрия, то в реакции образуется смесь диастереомеров (смесь *трео-* и *эритро*-форм).



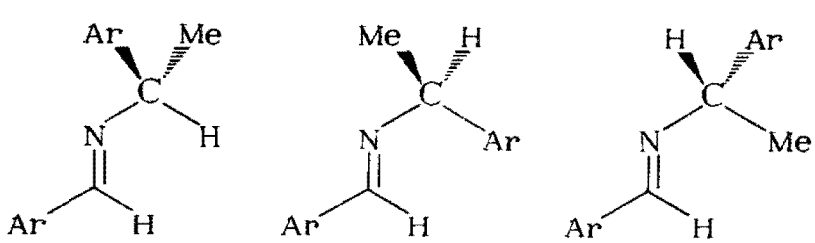
(5)

Исследованию пространственного хода подобных реакций посвящен ряд работ. Так, были изучены [14] основания Шиффа, полученные из α-фенилэтиламина (или его замещенных по ядру аналогов) и ароматических альдегидов (схема 6).



(6)

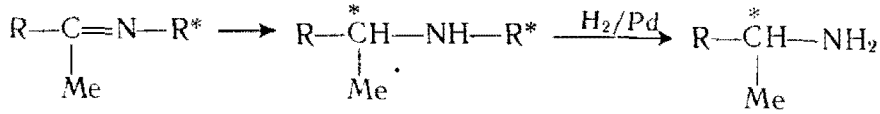
Анализ состава смеси диастереомерных аминов проводили методом газожидкостной хроматографии. Полученные при этом результаты находятся в соответствии со следующей моделью. Известно, что подобные имины находятся в (*E*)-форме; она может существовать в трех конформациях (**30**) — (**32**). Конфигурация возникающего в результате реакции асимметрического центра зависит от направления подхода реагента. Подход легче осуществляется со стороны меньшей группы, т. е. в конформациях (**30**) и (**31**), из-за плоскости чертежа. При этом образуется *эритро*-форма, доля которой, как было установлено экспериментально, возрастает по мере роста размера вступающего радикала R: от 50 % при R=Me до 72 % при R=Bu-*изо*.



(**30**) (**31**) (**32**)

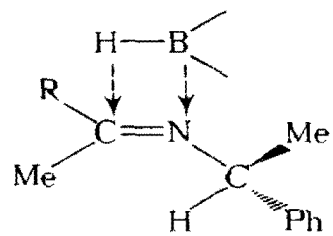
При замене магнийорганических соединений на литийорганические [15] получаемые результаты уже не соответствуют этой модели. Возможно, что это как-то связано с изменением конфигураций азометинов при их литиировании [16, 17].

Действием диборана или алюмогидрида лития на основания Шиффа, полученные из алифатических кетонов и оптически активного α-фенилэтиламина, оказалось возможным получить диастереомерные вторичные амины, а затем после удаления α-фенилэтильного остатка R* гидрированием — оптически активные первичные амины (схема 7). Оптическая чистота полученных таким образом аминов составила 30—60 %.



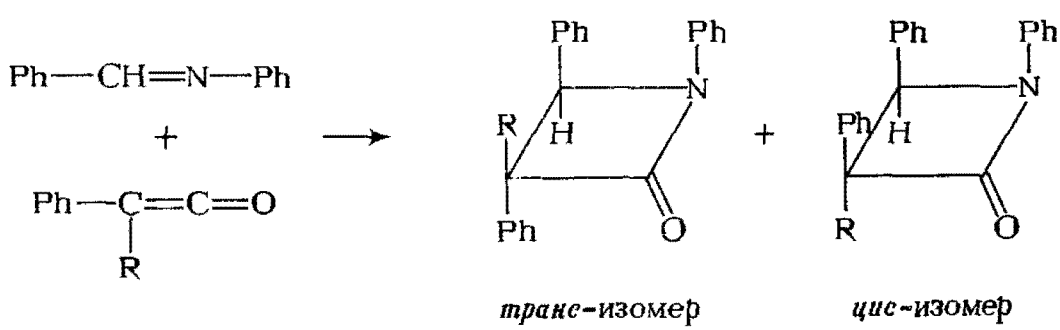
(7)

Реакционную конформацию, по мнению авторов данной работы, можно представить формулой (**33**). Предпочтительность этой конформации определяется тем, что в ней с метильной группой фрагмента кетона сближен наименьший из заместителей при асимметрическом центре, т. е. Н-атом. Водород, осуществляющий гидрирование, подходит «сверху», встречая препятствие со стороны метильной группы асимметрического центра, в то время как подходу «снизу» мешала бы фенильная группа.



(**33**)

Стереоспецифично происходит и присоединение кетенов к основаниям Шиффа с образованием четырехчленных циклов (схема 8). Доля *транс*-изомера убывает с увеличением объема заместителя R и составляет (в %): 100 (R=H), 80 (R=Me), 33 (R=Et) и 10 (R=Bu-*изо*). С ростом объема радикала R его расположение по одну сторону с фенильной группой становится все менее выгодным, и в продуктах реакции начинает преобладать изомер с *цис*-расположением всех фенильных групп.

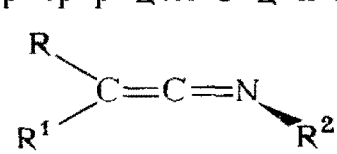


транс-изомер *цис*-изомер

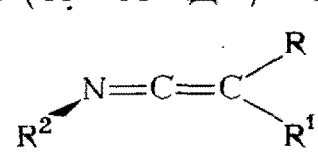
(8)

В течение многих лет изучается мутаротация азометинов, полученных из оптически активных аминов (в частности, из α-фенилэтиламина). Она проявляется в постепенном изменении вращения свежеперегнанного бензилиден-α-фенилэтиламина и при растворении в полярных растворителях. Наиболее очевидной причиной представляется сдвиг (*ZE*)-равновесия, однако выдвигают [18] и более сложные объяснения, например имин-енаминную таутомерию или прототропные превращения.

Своеобразную пространственную структуру имеют имины, полученные из кетенов; их кумулированные двойные связи создают условия для существования оптических антиподов (**34а**) и (**34б**), напоминающих алленовые. Барьер рацемизации невелик (40—50 кДж/моль).



(**34а**)

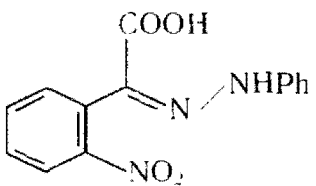


(**34б**)

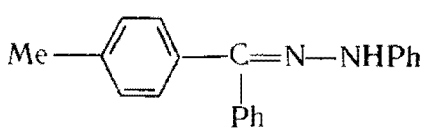
В заключение отметим, что для ряда оснований Шиффа помимо *син-анти*-изомерии наблюдалась и таутомерия в виде обратимого перехода в енаминную форму [19].

син-анти-Изомерия известна и у ряда других соединений, содержащих группировку C=N. К ним относятся многочисленные производные альдегидов и кетонов: гидразоны, фенилгидразоны, семикарбазоны и др. Однако эти случаи *син-анти*-изомерии изучены значительно меньше, чем стереоизомерия оксимов и оснований Шиффа, поэтому ограничимся лишь несколькими примерами.

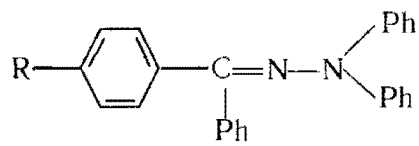
В ряду фенилгидразонов *син-анти*-изомерию впервые наблюдал еще в 1890 г. А. Краус на примере фенилгидразона *о*-нитрофенилглиоксиловой кислоты (**35**), который удалось получить в двух модификациях. Удобным методом получения *син-анти*-изомерных фенилгидразонов оказалось действие фенилгидразина не на кетоны, а на соответствующие дигалогенпроизводные с атомами галогена при одном атоме углерода (*гем*-дихлориды). Так были получены, в частности, в двух формах фенилгидразоны (**36**) и (**37**).



(**35**)



(**36**)

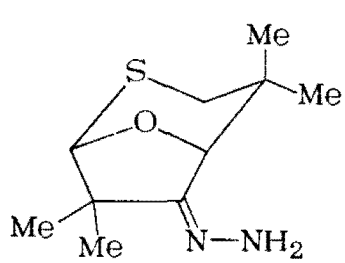


(**37**) R = Me, OMe

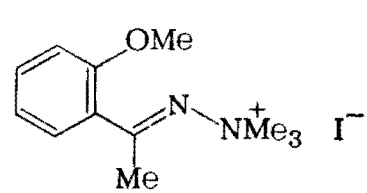
Соединения (**37**) интересны тем, что у них нет ни одного атома водорода при атоме азота и, следовательно, исключена возможность таутомерных переходов. Поэтому существование двух форм не может иметь другого объяснения, кроме *син-анти*-изомерии по C=N-связи.

Гидразоны могут существовать в геометрически изомерных формах, легко переходящих друг в друга. Так, например, гидразон трифторацетона существует исключительно в конформации с *анти*-расположением групп CF_3 и NH_2.

N,*N*-Диметилгидразон пентанона-3, меченного в одной из метильных групп изотопом ^{13}C, служил объектом исследования стереонаправленности реакции его превращения в литиевое производное и последующего алкилирования [20]. Лишь в немногих случаях стереоизомерные формы гидразонов удалось разделить; так, выделены две стереоизомерные формы соединения (**38**) (т. пл. 127 и 151 °C; барьер изомеризации 130 кДж/моль) и соединения (**39**) (т. пл. 140 и 158 °C).



(**38**)

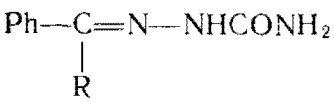


(**39**)

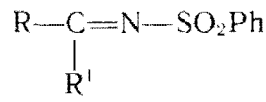
син-анти-Изомерия отмечена и у других соединений с двойной связью C=N: семикарбазонов (**40**), бензолсульфонилиминов (**41**), *N*-алкиламидинов (**42**), *N*,*O*-диалкилимидатов (**43**) и арилнитроловых кислот (**44**).

Двойную связь C=N имеют гидроксамоилхлориды; на основании данных ИК-спектров и рентгеноструктурного анализа для этих соединений как в растворах, так и в кристалле характерна (*Z*)-конформация

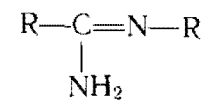
(45) [21]. В (*Z*)-конформации существуют и протонированные гидроксамовые кислоты (46).



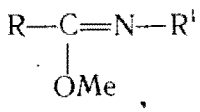
(40)



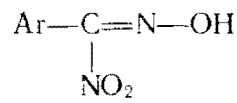
(41)



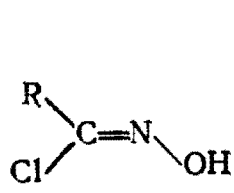
(42)



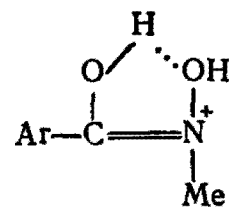
(43)



(44)

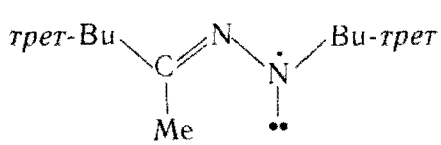


(45)

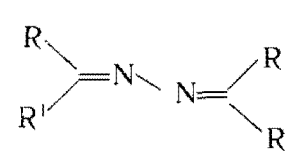


(46)

Кроме конфигурации по C=N-связи у производных карбонильных соединений возникает еще и проблема конформаций по связям N—C, а при достаточно больших радикалах — и по связям C—C. Так, например, на основании спектров ЭПР был сделан вывод [22], что в гидразонил-радикале (47) *трет*-бутильная группа при радикальном атоме азота вывернута из плоскости, несмотря на то что пространственных препятствий для плоской конформации нет, и, наоборот, ей благоприятствует сопряжение свободной электронной пары атома азота с двойной C=N-связью.

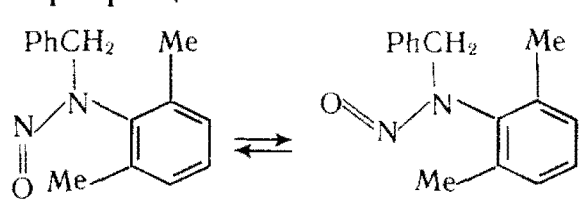


(47)



(48)

Конформация вокруг простой N—N-связи в азинах (48) преимущественно *s-транс* [23]. У нитрозаминов хроматографированием на силикагеле удалось выделить индивидуальные конформеры (49а) и (49б). Эти конформеры устойчивы в кристаллическом состоянии; при плавлении или в растворе устанавливается равновесие с преобладанием формы (49б), барьер взаимопревращения составляет около 100 кДж/моль.

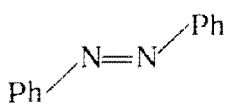


(49а) (49б)

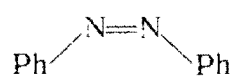
Изомеры, вызванные существованием двойной связи с участием атомов азота, встречаются также у азосоединений; после образования двойной связи N=N оставшиеся валентности атома азота могут оказаться ориентированными либо по одну сторону плоскости двойной N=N-связи [*син-*, или (*Z*)-изомер], либо по разные стороны этой плоскости [*анти-*, или (*E*)-изомер]. Простейший пример такого рода соединений — азобензол.

Открытие *син-анти*-изомеров азобензола очень поучительно с точки зрения того, как внимательно надо относиться к данным эксперимента. Азобензол известен с прошлого века; это красно-оранжевое кристаллическое вещество с температурой плавления 68 °С. Когда появились представления о геометрической изомерии вокруг C=N-связи, стали думать, возможна ли аналогичная изомерия по связи N=N. Экспериментальный подход к решению этого вопроса был выбран на основе данных о поведении *цис-транс*-изомеров с углерод-углеродной двойной связью: получение лабильной формы фотохимическим путем (так, например, фумаровая кислота превращается в маленновую). В результате эксперимента выделили продукт, внешне не отличавшийся от исходного, лишь температура плавления оказалась немного выше (71 °С). Что сделал бы химик, который отнесся бы к этому не очень серьезно? — Подумал бы: ничего не произошло, просто вещество после всех операций оказалось чище, чем у прежних исследователей, поэтому немного повысилась температура плавления. Но экспериментатор решил все же проверить, действительно ли он получил отрицательный результат. Простейшая проверка — проба плавления смеси исходного и полученного вещества — показала большую депрессию температуры плавления, т. е. свидетельствовала, что вещества разные.

Было выяснено, что обычный азобензол с т. пл. 68 °С представляет собой *анти*-изомер, или (*E*)-изомер (**50а**). При освещении УФ-светом он переходит в *син*-изомер, или (*Z*)-изомер (**50б**) с т. пл. 71 °С. Эти вещества имеют разные дипольные моменты: для *анти*-изомера он равен нулю (и это служит доказательством конфигурации), для *син*-изомера он равен 3Д. Наряду с простейшим представителем (азометаном) известны и более сложные соединения, например *анти*- и *син*-азоадамантан, *анти*- и *син*-азо(1-метилциклопентан) [24].

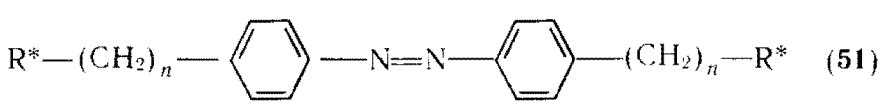


(**50а**) *анти* (*E*)

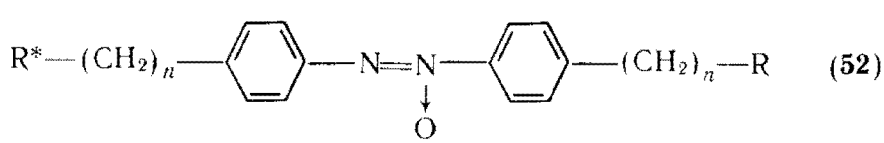


(**50б**) *син* (*Z*)

Синтезированы [25] хиральные азо- и азоксибензолы типа (**51**) и (**52**). Изучены их конформации по связи C_{ar}—N и способность превращать нематические жидкокристаллические фазы в холестерические.

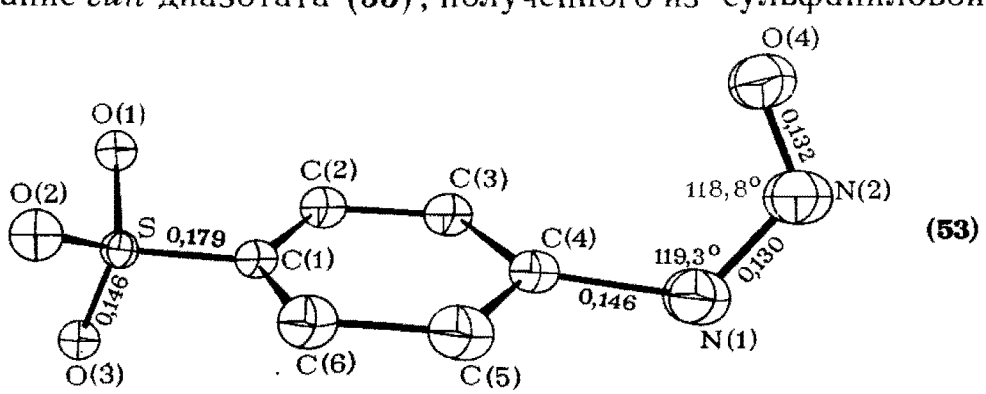


(**51**)



(**52**)

Есть еще один класс веществ, в котором соединены друг с другом два атома азота,— диазосоединения. В свое время А. Ганч предположил, что при образовании разных форм диазосоединений проявляются как таутомерия, так и пространственная изомерия. Вокруг гипотезы А. Ганча шли долгие споры, но в конце концов основные ее положения подтвердились. Одним из доказательств послужило рентгеноструктурное исследование *син*-диазотата (**53**), полученного из сульфаниловой кислоты.

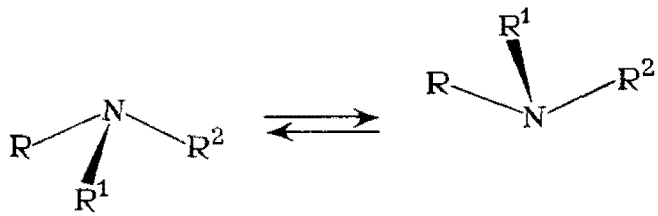


(**53**)

8.3. ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АЗОТА

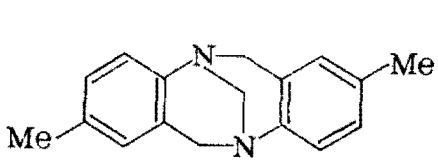
8.3.1. СОЕДИНЕНИЯ С ТРЕХКООРДИНИРОВАННЫМ АТОМОМ АЗОТА

Пирамидальное расположение заместителей вокруг атома азота приводит к мысли, что при трех разных заместителях у соединений типа RR^1R^2N отсутствуют элементы симметрии и, следовательно, может проявляться оптическая активность. Поэтому вскоре после появления работы А. Ганча и А. Вернера еще в прошлом столетии начался поиск оптически активных третичных аминов. Этот поиск долгое время оставался безуспешным, и причина этого — легкая инверсия атома азота («выворачивание зонтика») (схема 9).

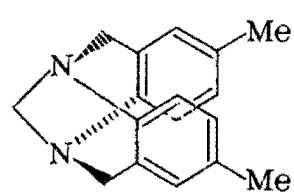


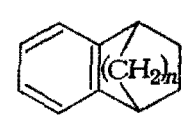
(9)

Если же атом азота находится в цикле, конфигурация его закрепляется более прочно. Первый пример оптической активности такого типа описан в 1944 г. В. Прелогом, которому удалось получить в оптически активной форме (хроматографированием на лактозе) так называемое основание Трегера (**54**). Его пространственное строение (напоминающее полураскрытую книгу) подтверждено данными рентгенографии [26]. Асимметрическим становится азот и в других мостиковых соединениях, например (**55**).



(**54**)

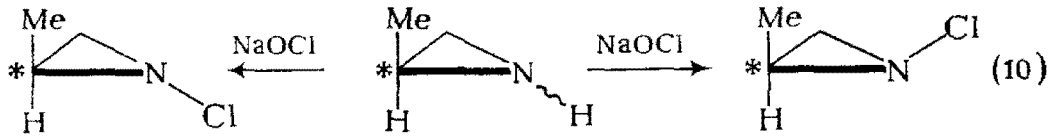


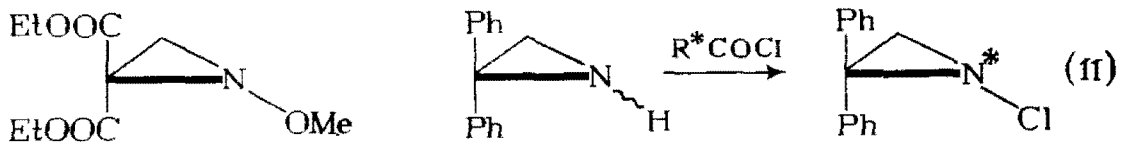


(**55**)

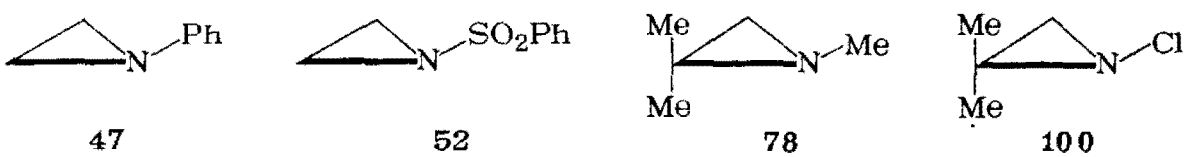
Конфигурационную устойчивость приобретают и соединения, у которых атом азота включен в состав малого, жесткого цикла. Примером могут служить полученные впервые Р. Г. Костяновским оптически активные этиленимины (азиридины) [27]. Исходным веществом в первой работе служил оптически активный 2-метилазиридин (**56**) — соединение, оптическая активность которого связана с наличием асимметрического атома углерода. При действии на это соединение гипохлорита происходило образование *N*-хлорпроизводного, которое получалось в двух формах, различающихся конфигурацией у атома азота (схема 10). Таким образом, впервые было показано, что и немостиковый азот в некоторых соединениях может сохранять устойчивость своей пирамиды, не подвергаться инверсии. Правда, в этом соединении есть и второй асимметрический центр — углеродный. Синтезированы и азиридины, например (**57**), у которых азот является единственным источником асимметрии.

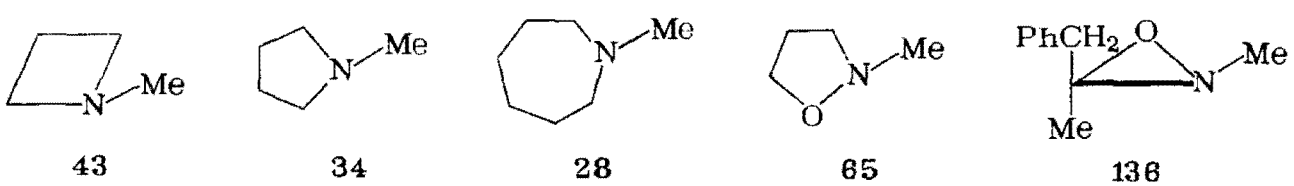
Один из путей к оптически активным азиридинам — асимметрическое хлорирование. Так был получен, например, 1-хлор-2,2-дифенилазиридин (схема 11). Рентгеноструктурным анализом для (+)-энантиомера была определена (*R*)-конфигурация.



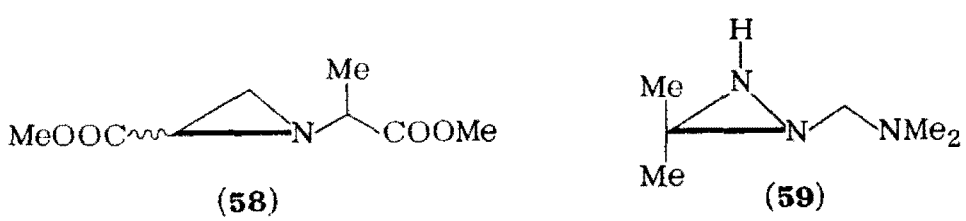


Барьеры инверсии азота (в кДж/моль) в азиридинах разного строения и в других азотсодержащих гетероциклах приведены ниже:



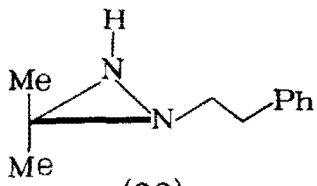


При введении хирального заместителя к атому азота монозамещенного азиридинового кольца возникают диастереомеры, как, например, у соединения (**58**). Диастереомеры были разделены кристаллизацией, проведен рентгеноструктурный анализ [28], позволивший на основании известной (*S*)-конфигурации аланина определить конфигурацию второго асимметрического центра — атома углерода в азиридиновом цикле (конфигурация азота в этом соединении не закреплена).

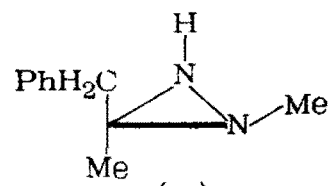


Устойчивую конфигурацию имеет азот и в других трехчленных циклах, например в диазиридинах. Соединение (**59**) получил в оптически активном виде Р. Г. Костяновский [29]; барьер рацемизации равен 85—100 кДж/моль. Оптически активные диазиридины (**60**) — (**62**) хроматографированием рацематов на триацетилцеллюлозе получил также А. Маншрек [30]; барьеры рацемизации для них составляют $\approx$110 кДж/моль.

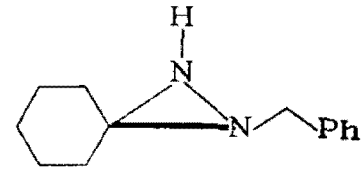
Рентгеноструктурным анализом установлена конфигурация диазиридина (**63**). В хиральном диазиридине (**64**) сложноэфирные группы диастереотопны, в реакции (например, с аминами) легче вступает группа COOMe, находящаяся в транс-положении к метильной группе, стоящей у атома азота [31].



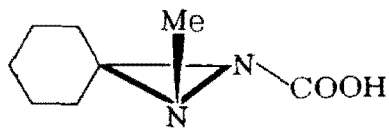
(60)



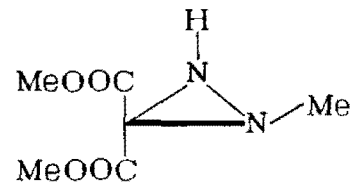
(61)



(62)

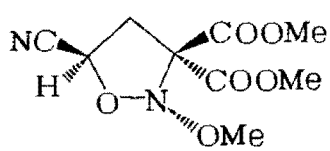


(63) (−)=1(*S*),2(*S*)

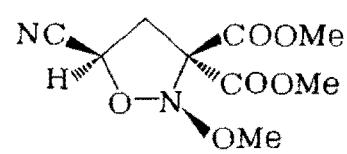


(64)

Конфигурационной устойчивостью обладают и некоторые структуры с пятичленным кольцом. Для ряда *N*-замещенных 3,3-диметилпирролидинов, барьер инверсии составляет 30—55 кДж/моль; как у азиридинов он растет при введении к атому азота галогенов, гидроксильной группы. В отдельных случаях барьер достаточно велик, для того чтобы можно было выделить индивидуальные стереоизомеры. Так, например, стереоизомеры (**65а**) и (**65б**) были разделены хроматографированием на силикагеле; при комнатной температуре они довольно устойчивы (равновесие устанавливается через несколько недель).

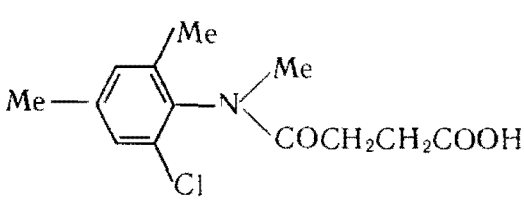


(65а)

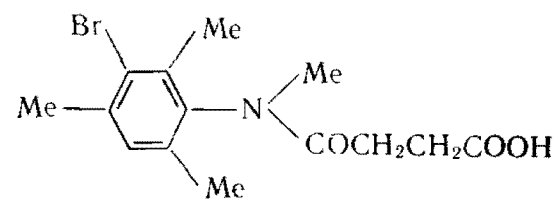


(65б)

С участием трехкоординированного азота могут быть построены и оптически активные соединения с затрудненным вращением вокруг простой связи, подобные производным бифенила. Замещенная аминогруппа и ароматическое ядро в этих структурах располагаются в перпендикулярных плоскостях; возникает молекулярная асимметрия, напоминающая оптически активные бифенилы. Соединения такого типа изучал, начиная с 40-х годов нашего столетия, Р. Адамс. Примером их могут служить соединения (**66**) и (**67**).



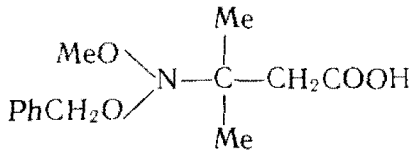
(66)



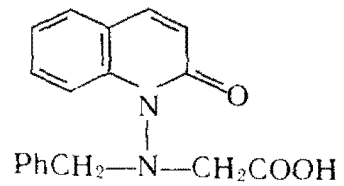
(67)

Впоследствии оказалось опровергнутым и прежнее представление о неустойчивости конфигурации ациклического трехкоординированного азота. Так, Р. Г. Костяновский и В. Ф. Рудченко [32] через диастереомерные соли с α-фенилэтиламином расщепили на оптические антиподы соединение (**68**).

В оптически активной форме получено также соединение (**69**), хиральность которого считают [33] результатом отсутствия свободного вращения вокруг связи N—N, т. е. следствием атропоизомерии, подобной таковой в соединениях (**66**) и (**67**). Барьер рацемизации $\Delta G^{\neq}$ 110 кДж/моль.



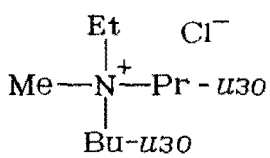
(68)



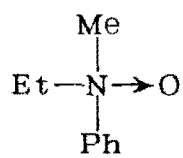
(69)

8.3.2. СОЕДИНЕНИЯ С ЧЕТЫРЕХКООРДИНИРОВАННЫМ АТОМОМ АЗОТА

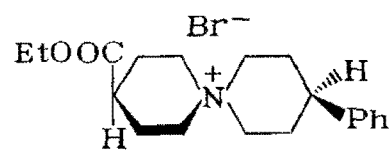
Атом азота в солях аммония с тетраэдрически расположенными четырьмя заместителями подобен в стереохимическом отношении sp^3-гибридизованному атому углерода. В соответствии с этим четырехкоординированный азот способен быть центром хиральности, как это показано еще в конце прошлого века на примере получения оптически активного изобутилизопропилметилэтиламмонийхлорида (**70**) и аналогичных соединений. В оптически активном виде получены и аминоксиды (**71**), в которых азот также имеет тетраэдрическую конфигурацию. Известны и оптически активные спиросоединения типа (**72**), у которых спироатомом является атом азота.



(70)



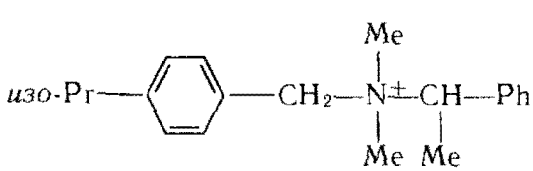
(71)

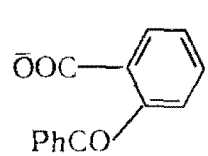


(72)

Соединение (**72**) было получено в 1925 г. для того, чтобы экспериментально подтвердить тетраэдрическую модель четырехкоординированного азота и опровергнуть обсуждавшуюся в то время модель четырехгранной пирамиды (такая структура не была бы хиральной).

Соединения аммония на основе оптически активного α-фенилэтиламина (т. е. соединения с обычной, углеродной асимметрией) при образовании солей с анионами, способными принимать хиральную конформацию, индуцируют в этих анионах дополнительную полосу КД; в соединении (**73**) эта полоса проявляется при 325 нм [34]. Это, вероятно, может быть использовано при исследовании хиральных катализаторов межфазного переноса.





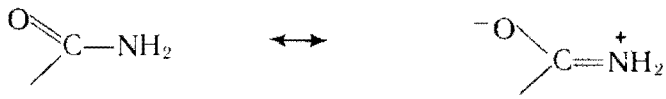
(73)

8.4. АМИДЫ И ИХ АНАЛОГИ

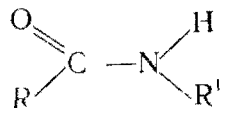
8.4.1. ВВЕДЕНИЕ

Важный раздел стереохимии азотсодержащих соединений — исследование пространственного строения амидов. Как известно, амидная группа является одним из примеров мезомерных структур (схема 12). Все три заместителя у атома азота амидов расположены в одной плоскости. Связь углерод—азот в амидах короче обычной простой связи C—N, а связь углерод—кислород, наоборот, длиннее обычной связи C=O.

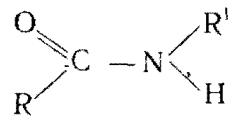
Двоесвязность связи C—N создает определенный барьер вращения вокруг нее, появляется возможность существования двух плоских конформаций — цисоидной (*E*) (**74**) и трансоидной (*Z*) (**74а**).



(12)



(**74**) (*E*)

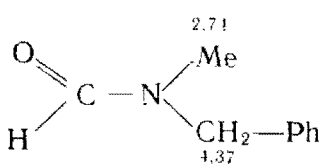


(**74а**) (*Z*)

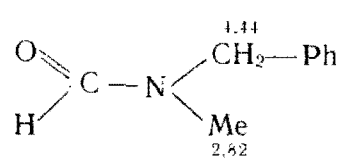
Цисоидное или трансоидное расположение у монозамещенных амидов принято определять по относительному положению атома кислорода карбонильной группы и атома водорода при азоте. В случае дизамещенных амидов эти обозначения менее наглядны. Более удобно у амидов любого строения обозначать конфигурацию по (*ZE*)-системе; этой системой мы и будем пользоваться в дальнейшем. Являясь по существу конформерами, (*Z*)- и (*E*)-формы амидов все же достаточно стабильны и их можно обнаружить физическими методами, а в отдельных случаях и выделить в качестве индивидуальных веществ.

Исследование деталей строения амидной группы стимулировалось в первую очередь тем, что эта группировка входит в состав полипептидной цепи белков. Начиная с 60-х годов нашего столетия появилось много работ по пространственному строению и более простых амидов. Решающую роль при изучении конформаций амидов играет метод спектроскопии ЯМР (см. обзор [35]).

Использование метода ЯМР основано на следующих явлениях. В одном из простейших амидов, диметилформамиде, из-за затрудненного вращения вокруг связи C—N формально одинаковые метильные группы оказываются в неодинаковом окружении и имеют поэтому несколько различающиеся химические сдвиги (2,92 и 2,78 м. д.). При нагревании до определенной температуры (*температура коалесценции*) оба сигнала сливаются в один; это означает, что вращение вокруг связи C—N становится достаточно быстрым (в шкале времени ЯМР). Если при атоме азота стоят разные заместители, то их химические сдвиги для обоих конформеров различны. Это хорошо видно на примере конформеров *N*-бензил-*N*-метилформамида [формулы (**75**) и (**76**); при соответствующих группах приведены химические сдвиги (в шкале δ)].



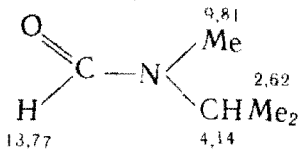
(**75**)



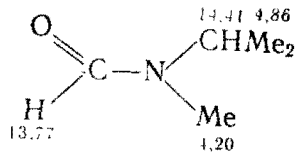
(**76**)

Сравнивая интегральную интенсивность соответствующих сигналов обоих конформеров, определяют положение конформационного равновесия. Однако из-за малого различия химических сдвигов точные результаты можно получить только на приборах с большим разрешением (до 400 МГц). И здесь оказалось полезным использование «сдвигающих реагентов», о которых уже упоминалось при обсуждении стереохимии оксимов. При добавлении европиевых комплексов различия сигналов протонов метильных групп в диметиламидах составляют уже не

десятые доли, а до 5 м. д. (при мольном соотношении амид: комплекс 1:1). Соответственно возрастают и различия между сигналами двух конформеров несимметрично замещенных амидов. Как и всегда в подобных случаях, более сильный сдвиг наблюдается у протонов, находящихся в *син*-положении к кислороду и следовательно ближе к месту координации. Результаты подобного ПМР-исследования *N*-изопропил-*N*-метилформамида приведены в формулах (**77**) и (**78**), где при соответствующих группах указаны сдвиги сигналов относительно их нормального положения (т. е. в спектрах ПМР без добавления сдвигающего реагента).



(77)



(78)

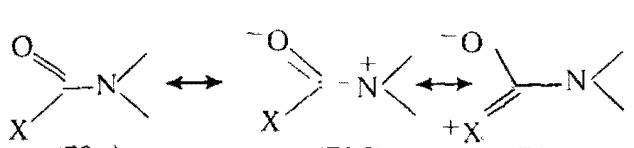
Стереохимии амидов посвящен обзор [36].

8.4.2. МОНОЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ

Для монозамещенных (вторичных) амидов возможны две конформации — (*E*) и (*Z*) [см. формулы (**74**) и (**74а**)]. Предпочтительна (*Z*)-конформация; у амидов муравьиной кислоты (R=H) ее доля составляет от 92 (при R^1=Me) до 82% (при R^1=*трет*-Bu). Барьеры вращения вокруг C—N-связи составляют около 80 кДж/моль. В (*Z*)-конформации существуют и моноалкиламиды уксусной кислоты. При изучении ИК-спектров моноамидов других алифатических кислот был сделан вывод, что в цисоидном положении друг относительно друга могут находиться группы, не бо́льшие, чем этильная и изопропильная.

У амидов ароматических кислот помимо (*Z*,*E*)-конформации по амидной связи возникают и конформации по связи Ar—CO. У амидов незамещенной бензойной кислоты амидный хромофор сопряжен с ароматическим ядром; это обнаруживается по характерной бензамидной полосе в УФ-спектрах. Под влиянием *орто*-заместителей сопряжение нарушается и интенсивность этой полосы падает [37].

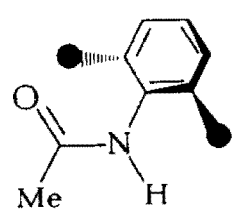
При рассмотрении ацилированных анилинов помимо объема заместителей необходимо учитывать еще ряд пространственных и электронных факторов — взаимодействие ациламиногруппы с ароматическим ядром (стремление к копланарности свободной электронной пары атома азота с π-электронной системой ароматического ядра), стерическое взаимодействие *орто*-заместителей (в том числе и атомов водорода!) с ациламиногруппой, биполярное отталкивание π-электронной системы бензольного ядра и карбонильной группы. В общем, когда амидная группа соединена с радикалом, способным вступать с ней в мезомерное взаимодействие, можно предвидеть участие в мезомерии уже трех форм (**79а**) — (**79в**). Если X — заместитель, склонный отдавать свои электроны с созданием граничной формы (**79в**), то в результате конкуренции будет понижаться вклад формы (**79б**), тем самым уменьшаться двоесвязность по связи C—N и понижаться барьер вращения вокруг нее.



(79а) (79б) (79в)

Простейшее из данного класса соединений — форманилид OHC—NHPh — в растворе дейтерохлороформа при концентрации 52 % (мол.) и 35 °C на 73 % находится в (*Z*)-конформации; с разбавлением доля этой формы падает и при концентрации 1,5 % (мол.) составляет 45 %. При оценке причин такой концентрационной зависимости было выдвинуто предположение, что либо сольватированная (*E*)-форма термодинамически устойчивее сольватированной (*Z*)-формы, либо (*E*)-форма даже при малых концентрациях стабилизируется за счет водородных связей, способствующих образованию циклических димеров, в то время как (*Z*)-форма менее склонна к образованию аналогичных водородных связей.

Ацетанилид MeCONHPh в пиридиновом растворе существует почти исключительно в (*Z*)-конформации. Присутствие *орто*-заместителей в бензольном ядре увеличивает объем арильной группы и приводит к некоторому сдвигу конформационного равновесия в сторону (*E*)-формы. Однако сдвиг этот невелик, и (*Z*)-форма по-прежнему остается преобладающей. Так, ацетанилид на 99 % состоит из (*Z*)-формы; в сходных условиях 2-метилацетанилид существует в (*Z*)-форме на 94 %, 2-*трет*-бутилацетанилид — на 75 %, а 2,4,6-три-*трет*-бутилацетанилид — на 55 %. Тот факт, что *орто*-заместители сравнительно мало влияют на положение конформационного равновесия, связывают с возможностью создания (в результате вращения по связи N—арил) таких конформаций, в которых бензольное ядро повернуто перпендикулярно к плоскости амидной группы и, таким образом, *орто*-заместители удалены от атома кислорода [формула (**80**)].

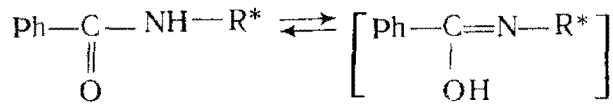


(**80**)

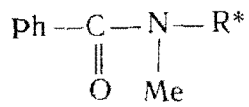
Влияние *орто*-заместителей обнаруживается и по спектрам КД; анилид (+)-3-фенилмасляной кислоты имеет (+)-полосу КД в области 250 нм (анилидный хромофор), по мере роста объема *орто*-заместителей эта полоса ослабляется и в конце концов совсем исчезает (рис. 8.1) в результате «разрушения» анилидного хромофора — поворота хиральной боковой цепи относительно анилинового остатка.

Оптически активные амиды давно привлекли наше внимание в связи с некоторыми особенностями их спектрополяриметрического поведения. Кривые ДОВ очень простого вещества — бензоильного производного (—)-α-фенилэтиламина — в бензоле и в метаноле в области 700—300 нм оказались антиподными: в бензоле — плавная отрицательная кривая, в метаноле — плавная положительная. Это было отмечено в самом начале 60-х годов нашего столетия, когда все вслед за основоположником современной спектрополяриметрии К. Джерасси считали, что растворитель способен лишь как-то сдвинуть кривую ДОВ относительно горизонтальной оси (поднять или опустить), но не изменить ее ход на противоположный. Оказалось также, что можно наблюдать существование двух кристаллических форм *N*-бензоил-(—)-α-фенилэтиламина, различающихся по температурам плавления, причем одна форма получается при кристаллизации из метанола, другая — из бензола. Возникло предположение, не есть ли это проявление давно предполагаемой, но

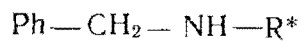
никогда еще не зафиксированной таутомерии амидов? Были исследованы другие амиды, а также ряд соединений, например (83) — (85), моделирующих подлинно амидную (81) и иминольную (82) формы.



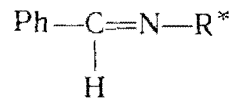
(81) амидная форма (82) иминольная форма



(83)



(84)



(85)

Кривые ДОВ модельных соединений соответствовали предположению о таутомерии [38]. Впоследствии это представление было модифицировано; влияние растворителя объяснили сдвигом мезомерного состояния амидной группы в сторону одной из граничных структур. Этот эксперимент был проведен и подтвержден в лаборатории К. Джерасси, хотя при этом было выдвинуто иное объяснение — с позиций (*ZE*)-изомеризации.

В связи с этим хотелось бы привести вывод, сформулированный на основании результатов, полученных при изучении влияния растворителей на ИК-спектры *N*-метилацетамида: «... взаимодействие растворителя с растворенным веществом в случае этого амида распространяется на всю молекулу, так что растворитель влияет не только на вращение вокруг связи и конфигурацию амида, но и на иные свойства амида» [39].

Стоит упомянуть, что при рассмотрении поведения амидов в растворах следует учитывать не только возможность возникновения водородных связей за счет C=O и NH-групп, но и стремление углеводородных радикалов к сближению за счет гидрофобных взаимодействий [40].

Очень легко происходит взаимопревращение *цис-* и *транс*-форм винилогов амидов (схема 13). Этот переход совершается при комнатной температуре под влиянием растворителя; в неполярном апротонном растворителе существует *цис*-изомер, стабилизированный внутримолекулярной водородной связью; в полярных растворителях появляется *транс*-форма. Легкость перехода позволяет назвать это явление *цис-транс*-таутомерией. *Цис*-форму удалось выделить в твердом виде и наблюдать ее мутаротацию (постепенное изменение вращения) в разных растворителях. Это дало возможность провести кинетические измерения; из данных, полученных при разных температурах, были рассчитаны энергии активации превращения и т. д.

Для изучения разнообразных енаминокетонов и енаминоэфиров был успешно использован метод ЯМР ^{15}N [41].

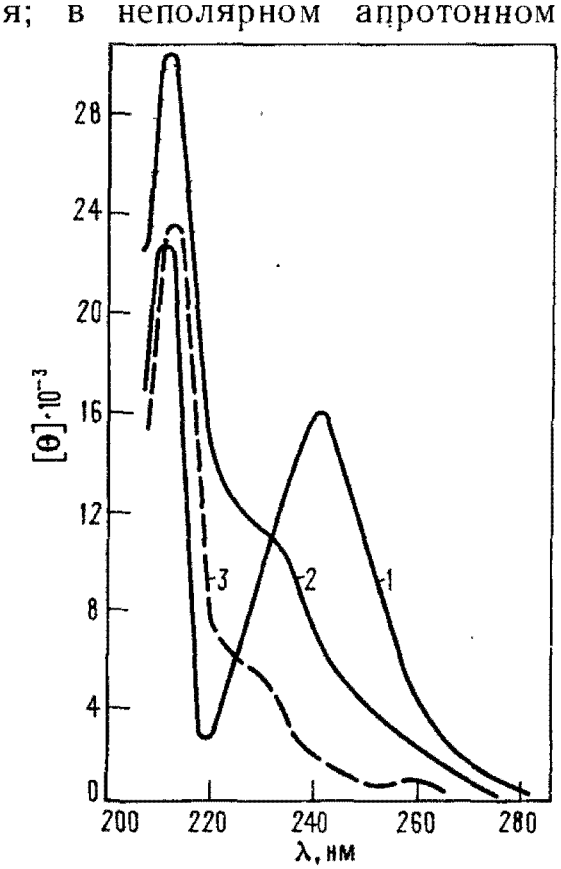
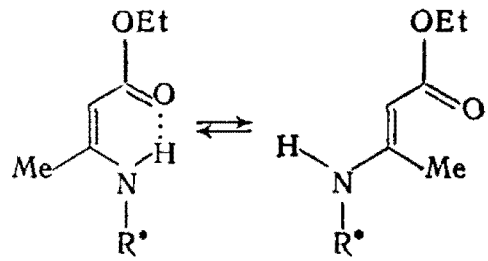
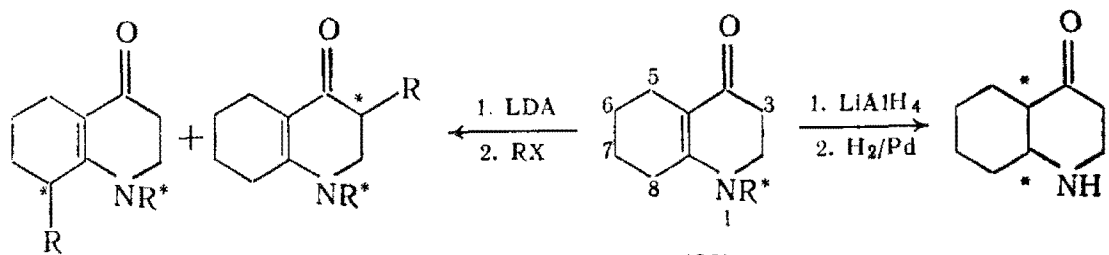


РИС. 8.1.
Спектры КД N-ариламидов (+)-3-фенилмасляной кислоты:
1 — анилид; 2 — 2-метиланилид; 3 — 2,6-диметиланилид



(13)

В дальнейшем были исследованы циклические соединения типа (86). У них жестко зафиксирована *цис*-форма, в соответствии с этим кривые ДОВ практически не зависят от растворителя. Это соединения в дальнейшем были использованы для асимметрического синтеза (схема 14). На первый взгляд казалось неожиданным получение продукта алкилирования по положению 8, в действительности же ничего удивительного в этом нет: атомы водорода при С-8 в результате проявления винилогии способны к реакциям так же, как и атомы водорода при С-3, в α-положении к СО-группе.



(14)

(86)

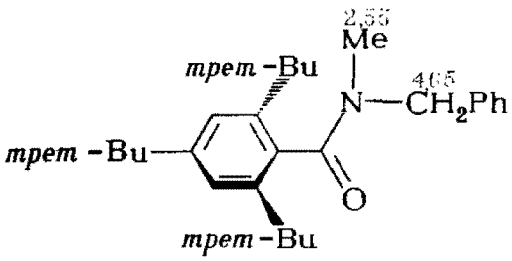
8.4.3. ДИЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ

Дизамещенные формамиды существуют преимущественно в конформации с бóльшей группой в трансоидном положении по отношению к атому кислорода карбонильной группы. При переходе от этих амидов к аналогичным производным других кислот на предпочтительную конформацию начинают оказывать влияние не только неблагоприятное пространственное взаимодействие бóльшей группы с атомом кислорода [в (*Z*)-конформации], но и такое же взаимодействие бóльшей группы с радикалом кислотной части амида [в (*E*)-конформации]. Поэтому доля (*E*)-конформации в таких амидах ниже, чем в соответствующих формамидах. Так, у метилэтиламидов муравьиной и уксусной кислот доля (*E*)-конформера составляет 60 и 49 %, у метилизопропиламидов тех же кислот 76 и 42 % соответственно.

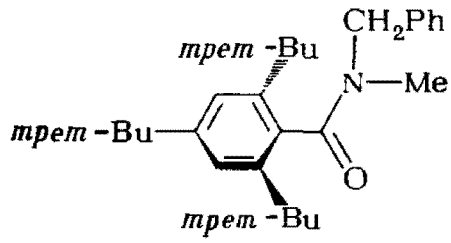
Для диметиламидов различных кислот были найдены барьеры вращения вокруг связи С—N; для диметилформамида он составляет 91 кДж/моль, для диметиламида уксусной кислоты несколько меньше, *орто*-Заместители в бензамидах сильно увеличивают барьер вращения. Так, для (*ZE*)-изомеризации дибензиламидов бензойной и 2,4,6-триметилбензойной кислот барьеры вращения составляют соответственно 63 и 103 кДж/моль [42].

Благодаря высокому барьеру вращения вокруг связи С—N удалось получить в индивидуальном состоянии чистые (*Z*)- и (*E*)-конформеры о-метилформанилида и 2,4,6-три-*трет*-бутилацетанилида; в последнем случае разделение осуществлялось с помощью тонкослойной хроматографии при +5 °С, $\Delta G^{\neq}$ составляет 100 кДж/моль при 185 °С. В 1968 г.

Г. Штааб выделил изомерные формы в ряду ацильных производных бензиламина, например у *N*-бензил-*N*-метил-2,4,6-три-*трет*-бутилбензамида [формулы (**87а**) и (**87б**); указаны значения химических сдвигов в м. д.].



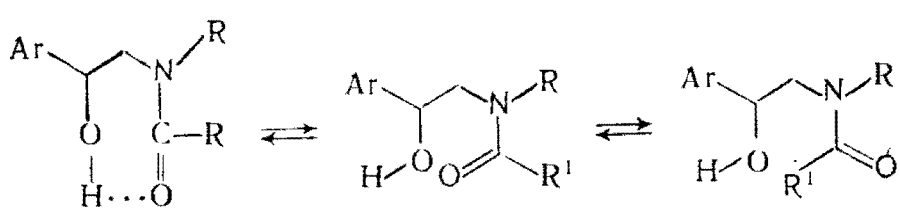
(87а) т.пл. 116–118°С



(87б) т.пл. 152–154°С

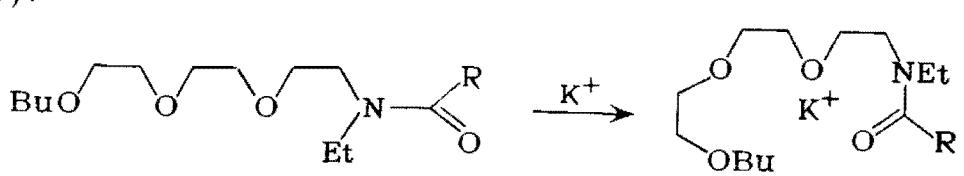
Разделение конформеров удалось провести кристаллизацией и тонкослойной хроматографией. Необычная устойчивость этих конформеров связана с тем обстоятельством, что для перехода необходимо преодолеть не только обычный барьер вращения вокруг частично двоесвязной связи C—N, но и пространственные препятствия, создаваемые объемистыми *трет*-бутильными группами. В одном из конформеров между *трет*-бутильными группами находится метильная группа, в другом — бензильный остаток. Таким образом, на обычную амидную мезомерию здесь накладывается атропоизомерия, напоминающая подобную изомерию у производных бифенила (об этом типе изомерии см. гл. 7) или замещенных анилинов [см. выше формулы (**66**) и (**67**)].

В конформационном равновесии дизамещенных амидов с оксиалкильными радикалами методом ЯМР зафиксировано существование трех форм (**88а**) — (**88в**). Конформер (**88а**) стабилизирован внутримолекулярной водородной связью; конформеры (**88б**) и (**88в**) участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей. Содержание конформера (**88б**) невелико, конформеры (**88а**) и (**88в**) присутствуют в примерно одинаковых количествах [43].



(88а) (88б) (88в)

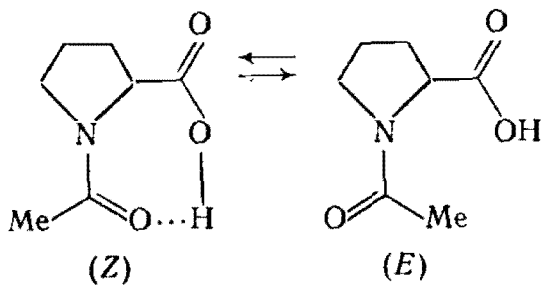
Интересные особенности проявляют амиды (**89**), содержащие в качестве заместителей у азота полиоксиалкильные радикалы. Помимо существования обычного (*ZE*)-конформационного равновесия здесь наблюдается еще переход развернутой (цепной) формы в циклическую при добавлении в раствор солей калия [44]. При этом катион калия образует с подобными соединениями комплексы так же, как с краун-эфирами (схема 15).



(89) (15)

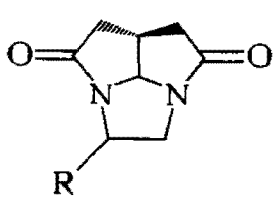
8.4.4. *N*-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ

Из числа соединений этого типа внимание исследователей привлек *N*-ацетилпролин, моделирующий (*ZE*)-изомерию по пептидной связи белков (схема 16). Рядом методов было показано, что в неполярных растворителях, а также в воде при низких значениях pH равновесие сдвинуто в сторону (*Z*)-формы с внутримолекулярной водородной связью, содержание (*E*)-формы составляет около 20 %. Для изучения этого соединения была использована и спектроскопия ЯМР ^{17}O [45].

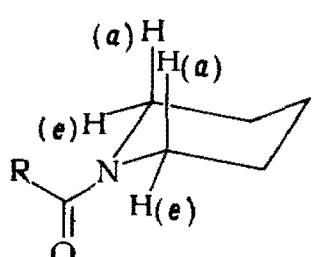


(16)

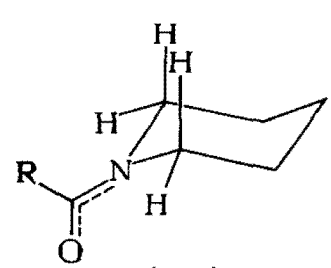
Полициклическое производное пирролидона (**90**) со спирановой асимметрией расщеплено на ацетилцеллюлозе на оптические антиподы, изучены спектры кругового дихроизма этого соединения. У *N*-ацилпиперидинов мезомерия амидной группы сочетается с возможностью существования шестичленного цикла в разных конформациях. Так, у *N*-ацетил-4-метилпиперидина при температуре выше 70 °C наблюдается свободное вращение вокруг связи N—CO, поэтому α-атомы водорода дают два сигнала в спектре ЯМР, соответствующие аксиальной и экваториальной ориентации [формула (**91а**)]. Ниже 70 °C свободное вращение прекращается, возникает плоская система (**91б**), в которой каждый из четырех α-водородных атомов находится в различном магнитном окружении; соответственно число сигналов от этих атомов в спектре ЯМР возрастает до четырех.



(**90**)



(**91а**)

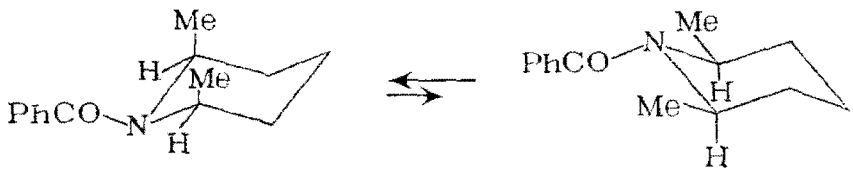


(**91б**)

N-Бензоил-2,6-диметилпиперидин обнаруживает иную интересную особенность; это вещество существует в конформации с аксиальными CH_3-группами, поскольку при экваториальном их расположении возникают невыгодные взаимодействия с бензоильной группой, которая ориентирована экваториально (схема 17)*. Барьер вращения вокруг амидной связи в этом соединении равен 51 кДж/моль; в 2,2,6,6-тетраметильном аналоге он почти в 2 раза меньше (28 кДж/моль) [46] из-за повышенной энергии основного состояния.

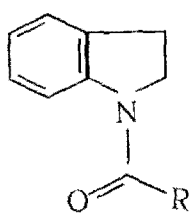
---

* Бензоильная группа в обоих конформерах экваториальна; это обеспечивается за счет второго, независимого от инверсии кольца конформационного процесса — инверсии азота. Подробнее см. гл. 9.

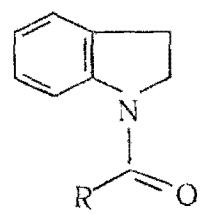


(17)

К более сложным соединениям этого типа относятся, в частности, *N*-ацилиндолины и *N*-ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины. Для обозначения конформации таких соединений помимо (*ZE*)-номенклатуры употребляют также обозначения *эндо-* [для (*Z*)-формы; кислород направлен «внутрь» циклической системы] и *экзо-* [для (*E*)-формы; кислород — «снаружи»], как это показано на примере соединения (**92**). При R=H в равновесии присутствует 74 % *экзо*-формы, при R=Me — лишь 11 %. *эндо*-Форма предпочтительна и при R=Ph.

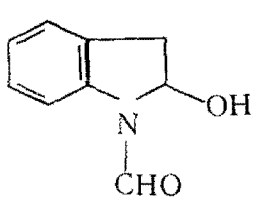


(**92а**) (*Z*), *эндо*

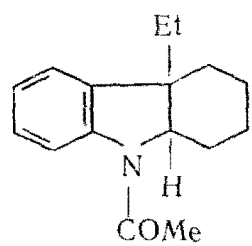


(**92б**) (*E*), *экзо*

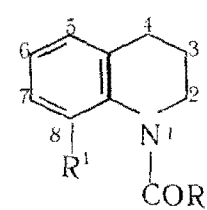
Изучены также конформации *N*-формилиндолинолов-2 (**93**) и *N*-ацетилгексагидрокарбазолов (**94**). У соединения (**94**) соотношение *эндо-* и *экзо*-форм составляет 3:1; барьер вращения ≈63 кДж/моль.



(**93**)



(**94**)

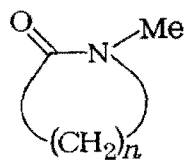


(**95**)

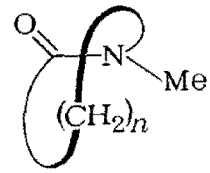
Аналогичные данные получены и для *N*-ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (**95**). При R=R^1=H (формилтетрагидрохинолин) преобладает (*E*)-форма (96 %), при R=Me (ацетилтетрагидрохинолин) доля этой формы снижается до 90 %. Потенциальный барьер, разделяющий оба конформера, составляет для формильного производного 75 кДж/моль, а для ацетильного он равен 59 кДж/моль. При введении в положение 6 метоксигруппы, атома брома или нитрогруппы доля (*Z*)-конформера заметно возрастает. Поскольку трудно себе представить какое-либо непосредственное пространственное влияние заместителя, расположенного при С-6, очевидно, речь идет о влиянии на мезомерию, в которую вовлечено бензольное кольцо и амидная группа.

Изучены также [47] ацилтетрагидрохинолины с заместителями в положении 8. Различия внутренней энергии обоих конформеров невелики (≈2—5 кДж/моль); барьер вращения вокруг амидной связи равен 40—75 кДж/моль.

Если амидная группа является фрагментом циклической структуры, то возможность существования (*Z*)- и (*E*)-форм зависит от размера цикла. Если в нем не более девяти звеньев, то может существовать только (*E*)-форма; в циклах большего размера возможно уже и существование (*Z*)-форм. Это показано, в частности, на примере *N*-метиллактамов (**96**).



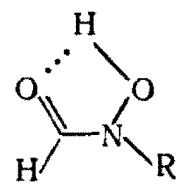
(**96а**) (*E*) *цис*



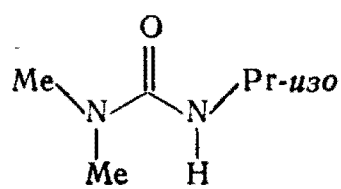
(**96б**) (*Z*) *транс*

8.4.5. ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ И МОЧЕВИНЫ

Ближайшие аналоги амидов — гидроксамовые кислоты RCONHOH. Для производных муравьиной кислоты методом ПМР доказана предпочтительность (*Z*)-конформеров (**97**), стабилизируемых внутримолекулярной водородной связью [48].



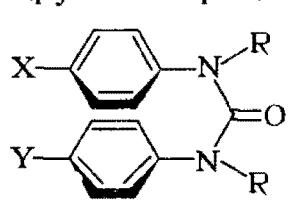
(**97**)



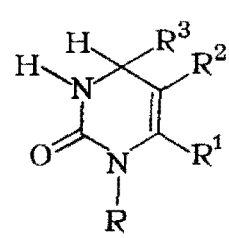
(**98**)

Аналогами амидов являются также замещенные мочевины. Конформации соединений такого типа изучены на примере 3-изопропил-1,1-диметилмочевины (**98**). Предпочтительная конформация этого соединения плоская, с барьером вращения вокруг связи CO—N 41 кДж/моль. Плоская конформация мочевин — результат участия в мезомерии биполярных форм с двойной связью C=N, подобных биполярным формам амидов.

Интересные данные были получены о конформациях диарилмочевин. Эти соединения существуют в конформациях (**99**) со сближенными ароматическими ядрами, что, казалось бы, невыгодно по пространственным соображениям. Однако такая конформация стабилизируется взаимодействием π-электронных систем обоих ядер, особенно если X — электронодонорный, а Y — электроноакцепторный заместители. Такое взаимодействие сравнивают с межплоскостными взаимодействиями (stacking interactions) в олиго- и полинуклеотидах, приводящими к «наслаиванию» друг на друга гетероциклических оснований нуклеиновых кислот.



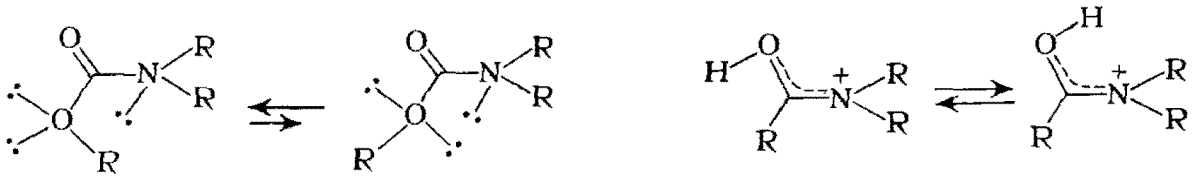
(**99**)



(**100**)

При изучении конформации гидрированных пиримидинонов-2 (**100**), имеющих в цикле мочевинный фрагмент, на основании спектров ПМР был сделан вывод, что молекулы не планарны, а находятся в быстром конформационном равновесии двух форм ванны [49].

У карбаматов возможно существование двух конформеров по C—N-связи; кроме того здесь возникают конформеры по связи C—O. Данные ИК-спектров свидетельствуют о том, что предпочтительной является конформация (**101а**). Чисто пространственные соображения не объясняют этого; предполагают, что конформация (**101б**) дестабилизирована отталкиванием свободных электронных пар атомов азота и кислорода.



(**101а**) (**101б**) (**102а**) (**102б**)

Аналогичные конформеры по связи C—O возникают и у протонированных амидов. Протон присоединяется к атому кислорода, что приводит к возможности существования двух конформеров (**102а**) и (**102б**). Изучение спектров ЯМР показывает, что конформация (**102а**) предпочтительнее.

8.4.6. ТИОАМИДЫ И ИХ АНАЛОГИ

Значительное внимание уделяется изучению конформаций серусодержащих аналогов амидов — тиоамидов. Энергетические барьеры вращения вокруг связи C—N в тиоамидах выше, чем в соответствующих амидах. Считают, что это результат большего вклада биполярной формы (что сокращает расстояние C—N) и большего атомного радиуса серы по сравнению с кислородом. Последнее обстоятельство делает *цис*-расположение заместителя по отношению к сере менее выгодным, чем у родственных кислородных аналогов; таким образом, доля (*Z*)-формы в конформационном равновесии у тиоамидов обычно ниже, чем у соответствующих амидов (табл. 8.3), хотя общая предпочтительность этой формы, как правило, сохраняется.

Из приведенных в табл. 8.3 данных видно, что увеличение размера радикала, находящегося в *цис*-положении к атому серы или к атому кислорода сильнее влияет на конформационное равновесие тиоамидов, чем амидов. Это легко объясняется бóльшим объемом атома серы по сравнению с атомом кислорода.

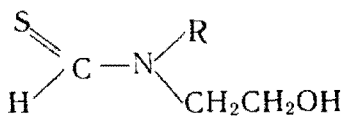
Как и в случае амидов, перспективным методом при определении конфигурации тиоамидов оказалась спектроскопия ЯМР с использованием «сдвигающих реагентов». Координация лантанида происходит по атому серы, поэтому сигналы протонов радикала, находящегося в *син*-положении к атому серы, сдвигаются сильнее.

Барьер, разделяющий (*Z*)- и (*E*)-конформеры тиоамидов, существенно выше, чем у соответствующих амидов. Это позволяет в сравнительно большом числе случаев наблюдать раздельное существование конформеров в виде индивидуальных устойчивых веществ, в частности, для *N*,*N*-дизамещенных тиоамидов (**103**). Барьер вращения вокруг связи SC—N в этих соединениях составляет примерно 105 кДж/моль.

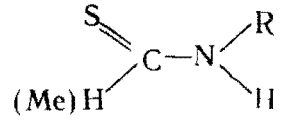
Было показано, что с помощью тонкослойной хроматографии при —15 °C можно разделить и конформеры более простых тиоамидов — моноалкилтиоамидов муравьиной или уксусной кислот (**104**).

ТАБЛИЦА 8.3. Доля (*Z*)-формы в конформационном равновесии замещенных формамидов и тиоформамидов X=CH—NRR^1 (X=O, S)

R	R^1	Доля (*Z*)-формамида, %	Доля (*Z*)-тиоформамида, %	R	R^1	Доля (*Z*)-формамида, %	Доля (*Z*)-тиоформамида, %
H	Me	92	88	Me	CH_2Ph	46	39
H	Pr-*изо*	84	70	Me	CHMePh	36	27
H	Bu-*трет*	70	4	Pr-*изо*	CH_2Ph	70	80



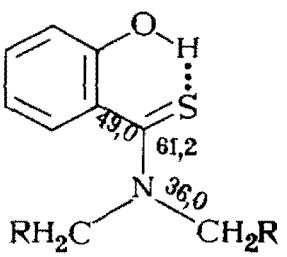
(103)



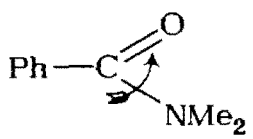
(104)

R = Me, CH_2Bu-*трет*, CH_2Ph

В тиоамидах типа (**105**) методом ПМР удалось определить барьеры вращения вокруг трех связей [50]. В формуле (**105**) приведены значения этих барьеров (в кДж/моль). Из сравнения этих величин отчетливо видно, что частичная двоесвязность тиоамидной SC—N-связи существенно повышает барьер вращения по сравнению с простыми связями C—C и C—N.



(105)

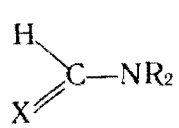


(106)

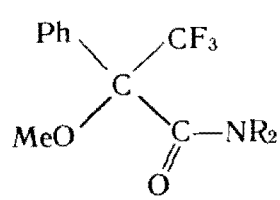
Барьеры вращения вокруг амидной связи C—N в *N*,*N*-диметилбензамиде и его гетероаналогах (**106**), содержащих вместо кислорода другие элементы VI группы периодической системы [51], приведены ниже:

X	$\Delta G^{\neq}$, кДж/моль	X	$\Delta G^{\neq}$, кДж/моль
O	62,3	Se	80,8
S	77,0	Te	80,5

При изучении тиоамидов типа (**107**; X=S) установлено, что барьеры вращения несколько падают по мере роста R. Так, при R=Me, *изо*-Pr и *трет*-Bu они составляют соответственно 101, 103 и 65 кДж/моль. Для соответствующих амидов эти величины равны 89, 83 и 57 кДж/моль. Уменьшение барьера вращения при R-*трет*-Bu объясняют повышенной энергией основного состояния [52]. Однако в пространственно затрудненных амидах типа (**108**) подобного уменьшения барьеров не наблюдается [53].



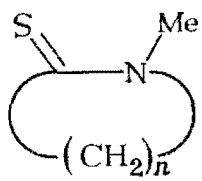
(107)



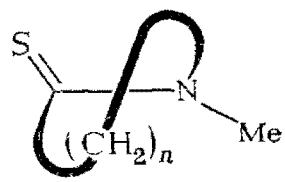
(108)

Конформеры *N*-метилтиоформамида удалось выделить в индивидуальном состоянии. Для каждого из них были определены дипольные моменты, что позволило по дипольному моменту равновесной смеси рассчитать ее конформационный состав (см. табл. 8.3) [54]. При увеличении размеров радикала, стоящего у азота, доля (*Z*)-формы падает; если вместо Me стоит неопентил — обе формы равноправны.

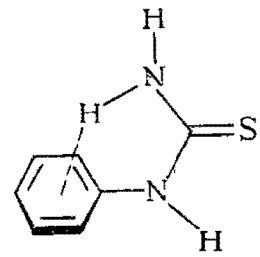
Метилтиолактамы (**109**), содержащие от пяти до девяти звеньев в цикле, как и лактамы, существуют только в (*E*)-форме, при числе звеньев, равном 12 и больше, становится возможным существование (*Z*)-формы.



(109а)(*E*)



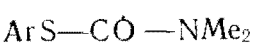
(109б)(*Z*)



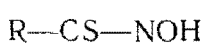
(110)

Тиомочевины также существуют в (*Z*)- и (*E*)-формах. Если в качестве заместителя у атома азота находится арильный или бензильный радикал, то соответствующие тиомочевины существуют исключительно в (*E*)-форме (**110**), стабилизированной внутримолекулярной водородной связью.

Тионкарбаматы, по данным спектров ЯМР, также существуют в виде равновесной смеси двух конформаций с преобладанием (*Z*)-формы. Барьеры вращения для структур типа (**111**) составляют около 60 кДж/моль [55]. Аналогичные конформеры существуют и у тиогидроксамовых кислот (**112**).



(111)



(112)

ГЛАВА 9

Стереохимия гетероциклов

Стереохимические особенности ароматических гетероциклов (пиридин, хинолин, пиррол, фуран, тиофен) уже обсуждались ранее параллельно с родственными производными бензола (см. гл. 7). В данной главе будут рассмотрены насыщенные гетероциклические структуры.

Формально такие структуры являются гетероаналогами циклоалканов, однако присутствие гетероатома существенно влияет на их стереохимические особенности, поэтому их лучше рассматривать отдельно.

9.1. АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

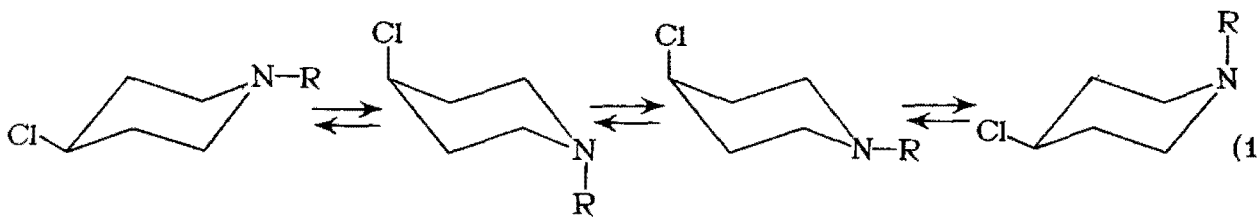
9.1.1. ПИПЕРИДИН

Давно известно, что пиперидин, подобно циклогексану, существует в форме кресла. Однако следует еще знать, как ориентирован атом водорода NH-группы — экваториально или аксиально. По этому вопросу было опубликовано довольно много работ, в которых приходили к выводу о предпочтительности то одной, то другой конформации. К настоящему времени вопрос можно считать решенным: водород предпочтительно занимает экваториальное положение, но $\Delta G^{\neq}$ всего 1,5 кДж/моль. Становится ясным, почему при использовании разных методов, при разных

температурах, в разных растворителях получали разные результаты: слишком невелик энергетический барьер, разделяющий обе формы.

У *N*-замещенных пиперидинов предпочтительность экваториальной ориентации заместителя существенно больше. Так, например, для *N*-хлорпиперидина разность энтальпий обоих конформеров составляет 6,2±1 кДж/моль.

Главная конформационная особенность, отличающая пиперидин от циклогексана, возможность осуществления в первом из них не только обычной инверсии кресла, но и второго, независимого стереохимического процесса — изменения ориентации заместителя у атома азота. Поэтому у производных пиперидина, имеющих два заместителя — один у азота, один у углерода, возможны четыре конформера. Примером могут служить *N*-алкил-4-хлорпиперидины, для которых методом ЯМР были найдены приводимые в схеме (1) доли конформеров в конформационном равновесии. Как и следовало ожидать, конформации с аксиальной ориентацией *трет*-бутильной группы слишком невыгодны и в конформационном равновесии не участвуют.



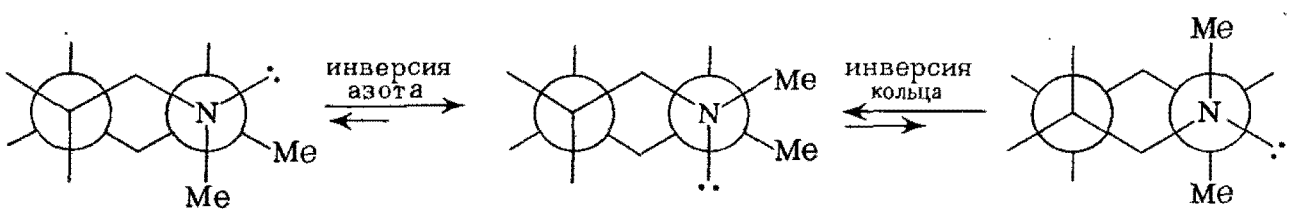
(1)

R=Me:	54%	7%	21%	18%
R=Bu-*трет*:	70%	0	30%	0

Подробно изучены [1] конформации различных моно- и диметилпиперидинов; конформационные энергии их метильных групп, определенные методом ЯМР ^{13}C, приведены ниже:

	ΔG(Me) в положении			
	1	2	3	4
Метилпиперидин	—	11,1	6,7	8,0
Метилированный *N*-метилпиперидин	11,0	7,1	6,7	7,5

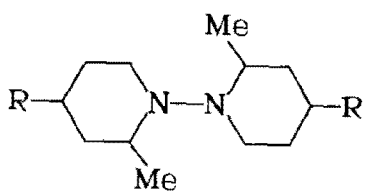
Из приведенных данных видно, что конформационные энергии метильной группы в положениях 3 и 4 пиперидина примерно соответствуют тому, что наблюдается в циклогексане, в положении же 2 энергия заметно повышена. Это объясняют ростом 1,3-диаксиальных взаимодействий: в пиперидине из-за меньшей длины C—N-связи аксиально ориентированная метильная группа в положении C-2 приближена к аксиальному атому водорода при C-6. Для метильной группы рядом с атомом азота (в положении 2) конформационная энергия зависит от того, находится ли эта группа в монометилпиперидине или в его *N*-метильном производном. Наблюдаемый «2-алкильный» эффект заключается в том, что у 1,2-диметилпиперидина конформационная энергия Me-группы в положении 2 меньше, чем у NH-аналога. Чтобы понять причины этого, рассмотрим соответствующие конформеры (**1а**) — (**1в**).



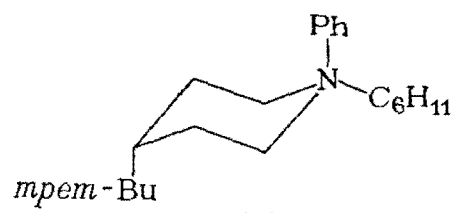
(**1в**) (**1а**) (**1б**)

Наиболее выгодна конформация (**1а**), в которой обе метильные группы экваториальны, однако и в ней соседство метильных групп повышает энергию по сравнению с NH-аналогом. Энергии же аксиальных конформаций NH- и NMe-соединиений практически одинаковы. Поскольку конформационная энергия представляет собой разность энергий обеих конформаций, ясно, что у *N*-метилированного соединения она меньше.

В случае бипиперидилов необходимо рассматривать три процесса, которые приводят к изменению конформации: инверсию атома азота и инверсию кольца, рассмотренные выше, а также вращение вокруг N—N-связи. При изучении соединений типа (**2**) было показано, что барьер взаимопревращения конформеров сильно зависит от природы заместителя и составляет 52,4 (R=H), 17,7 (R=Me) и 79,6 (R=*трет*-Bu) кДж/моль. При R=H взаимопревращение конформеров осуществляется путем инверсии азота, в двух других случаях — вращением вокруг N—N-связи [2].



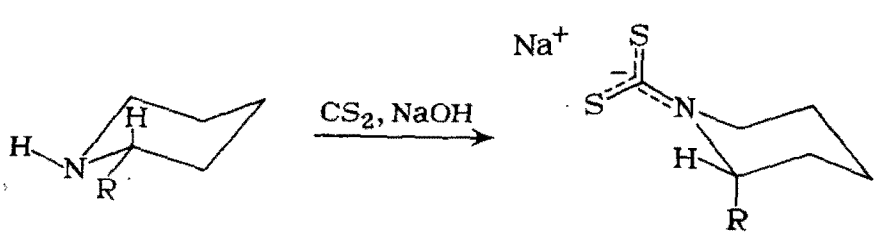
(**2**)



(**3**)

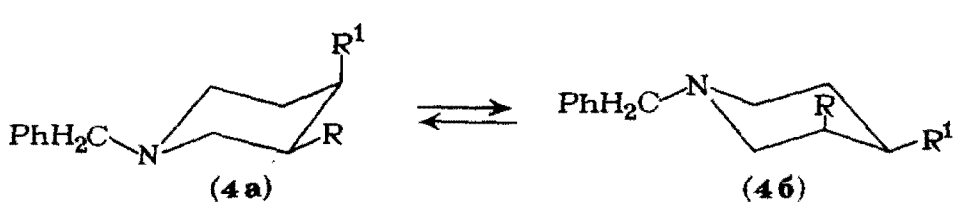
Есть в области коиформационного анализа соединений ряда пиперидина и иекоторые наблюдения, которые пока не находят объяснения. Так, 4*с*-*трет*-бутил-1-фенил-*r*-циклогексилпиперидин в кристаллическом виде по даниым рентгеноструктурного анализа существует в конформации (**3**) с аксиальными *трет*-бутильиой и фенильной группами [3]. Такая же аномальная ориентация *трет*-бутильной группы зафиксирована и в ряду декагидрохинолина (см. разд. 9.2).

Определяя конформации алкилпиперидинов методом ЯМР, не следует употреблять в качестве растворителя сероуглерод, так как легко образующиеся в растворе дитиокарбаматные производные могут иметь иную конформацию, чем сами алкилпиперидины (схема 2).



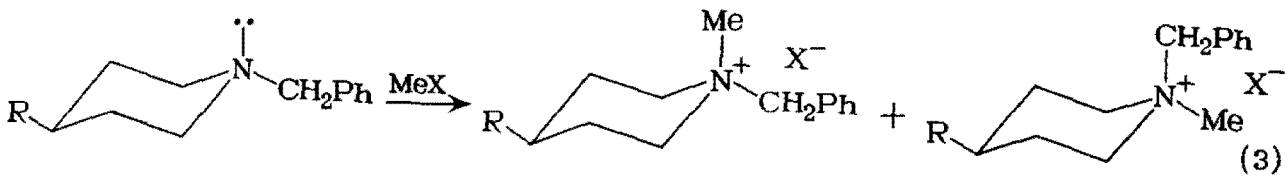
(**2**)

При определеиии конформации *N*-бензил-3,4-диалкилпиперидииов (**4**) было использовано то обстоятельство, что магиитиая иеэквивалентность диастереотопных беизильиых протонов проявляется в спектрах ЯМР лишь в том случае, если заместитель в положении 3 аксиалеи, т. е. соединение находится в конформации (**4б**).



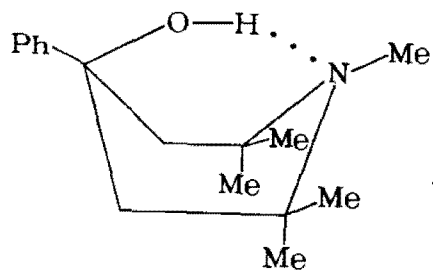
(**4а**) (**4б**)

Экваториальная ориентация заместителя при атоме азота в общем более выгодна, однако при превращении *N*-замещенных пиперидинов в соли пиперидиния у атома азота все же возникают обе возможные конфигурации (схема 3).



(3)

В некоторых случаях у шестичленных гетероциклов фиксирована и форма ванны, например в соединении (**5**). О такой конформации свидетельствует проявляющаяся в ИК-спектрах сильная внутримолекулярная водородная связь.



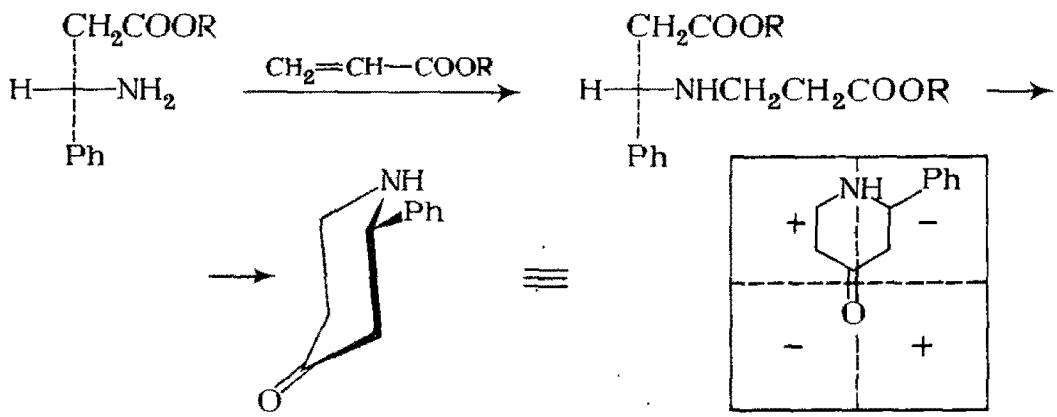
(**5**)

Пиперидиновый цикл является структурным фрагментом ряда природных оптически активных веществ — алкалоидов. Для лучшего понимания их хирально-оптических свойств необходимо изучение более простых моделей, например 3-этилпиперидина, *N*-метил-2-фенилпиперидина [4] и других. Наблюдаемые закономерности позволяют увидеть сходство этих соединений с соответствующими производными циклогексана. Так, исследование (—)-2,2-диметил-6-фенилпиперидона-4 показало [5], что на кривой ДОВ этого соединения имеется впадина в области 310—320 нм, сохраняющаяся также для гидрохлорида и ацетата этого вещества. При добавлении в метанольный раствор соединения капли концентрированной HCl эффект Коттона исчезает (в результате образования полуацеталя). Все это свидетельствует о том, что эффект Коттона обусловлен оптически активной полосой поглощения карбонильной группы, как и в соответствующих циклогексанонах.

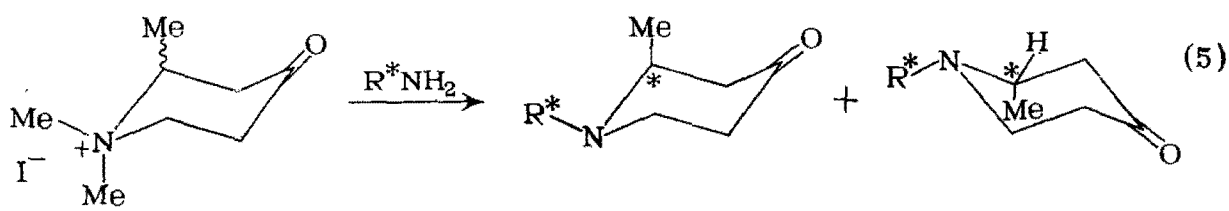
Такое сходство позволяет поставить вопрос: можно ли распространять на соединения ряда пиперидина правило октантов, действующее в ряду циклогексанона? Ответ на этот вопрос можно было бы дать, изучив дисперсию оптического вращения пиперидонов с известной абсолютной конфигурацией. Для этого был осуществлен синтез 2-фенилпиперидона-4 из оптически активного вещества известной конфигурации (схема 4). Конфигурацию образующегося пиперидона определяет конфигурация исходного вещества, а конформацию — необходимость экваториальной ориентации фенильной группы. Полученный пиперидон оказался левовращающим, что соответствует положению заместителя в дальнем верхнем правом октанте.

Для получения оптически активных соединений ряда пиперидона предложены также несколько вариантов асимметрического синтеза. В одном из них для этой цели использовали реакцию переаминирования пиперидонов-4, впервые проведенную Э. А. Мистрюковым на примере рацемических соединений. Если для переаминирования четвертичной соли 2-метилпиперидона-4 воспользоваться оптически активным

α-фенилэтиламином (R^*NH_2), то в результате образуются диастереомеры в соотношении 3:1 (схема 5), что отвечает оптическому выходу 50% [6]. Диастереомеры разделяют хроматографированием на силикагеле; спектры ЯМР ^1H и ^{13}C показывают, что они существуют в конформациях с аксиальной метильной группой. После восстановления карбонильной группы и снятия α-фенилэтильного остатка гидрогенолизом над палладием были получены соответствующие энантиомерные пиперидолы-4.

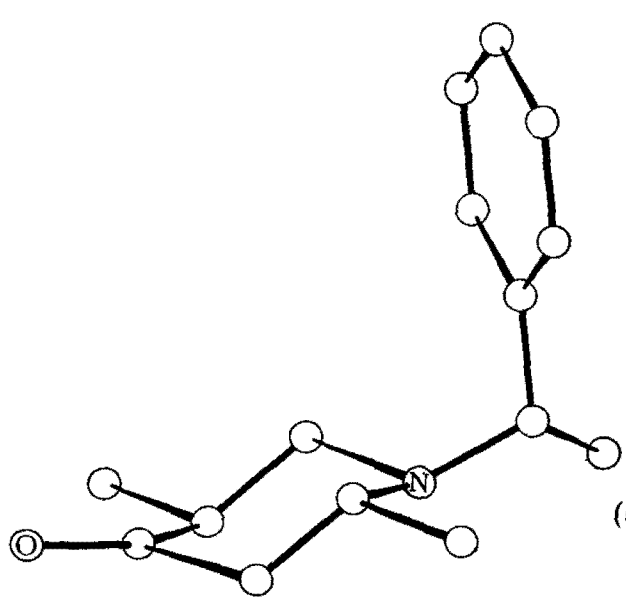


(4)



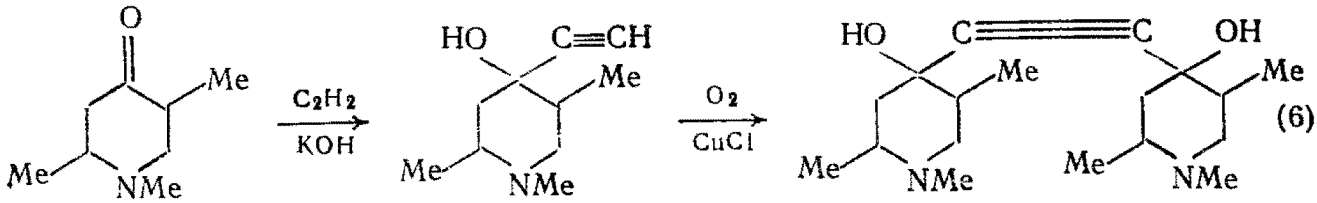
(5)

Рентгеноструктурным методом была определена конфигурация продукта переаминирования, полученного из 2,5-диметилпиперидона-4 [формула (6)]. На основании полученных данных можно с равной вероятностью изобразить обе зеркальные структуры. Однако только одна из них имеет правильную, известную заранее конфигурацию (*S*)-α-фенилэтильного остатка. Таким образом, опираясь на известную конфигурацию одного из хиральных центров молекулы, можно по данным рентгеноструктурного анализа установить конфигурацию остальных. Подчеркнем, что речь идет об обычном, а не специальном, сложном методе, используемом для определения абсолютной конфигурации.



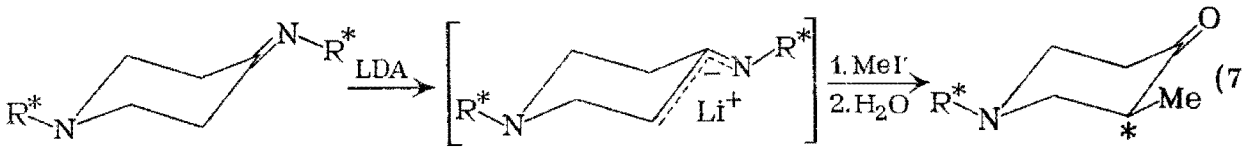
(6)

Полученные путем переаминирования (+)-2(*S*),5(*R*)- и (—)-2(*R*),5(*S*)-1,2,5-триметилпиперидоны-4 при конденсации с ацетиленом в условиях реакции Фаворского образуют ацетиленовые спирты, которые при окислительной димеризации превращаются в ацетиленовые гликоли (схема 6). Стереоизомеры этих гликолей представляют интерес в связи с изучением зависимости их ростостимулирующего действия от пространственного строения.



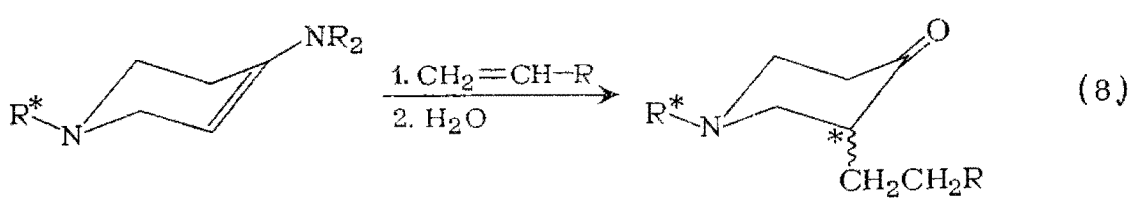
(6)

Другой путь к оптически активным пиперидонам-4 — алкилирование их хиральных азометиновых производных (аналогично асимметрическому синтезу 2-алкилциклогексанонов; см. разд. 2.5.2). Диастереомеры образуются в соотношении 3:2, т. е. оптический выход невысок, всего лишь порядка 20 % (схема 7).



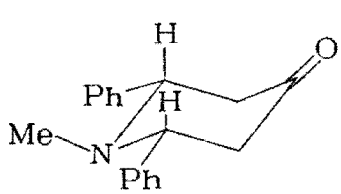
(7)

При реакции енаминовых производных 1-[(—)-α-фенилэтил]пиперидона-4 с метилакрилатом или акрилонитрилом диастереомеры образуются в равных количествах, однако могут быть разделены (схема 8).

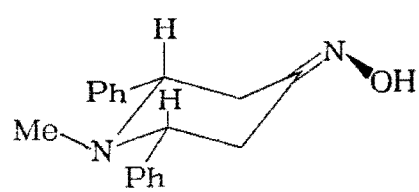


(8)

Своеобразны причины оптической активности оксима *N*-метил-*цис*-2,6-дифенилпиперидона-4. Исходный пиперидон (**7**) имеет плоскость симметрии, проходящую через атом азота и карбонильную группу, поэтому он не может быть оптически активным. У его оксима (**7а**) гидроксильная группа, не лежащая в указанной плоскости, делает всю структуру асимметричной и создает условия для появления оптически активных форм.



(**7**)

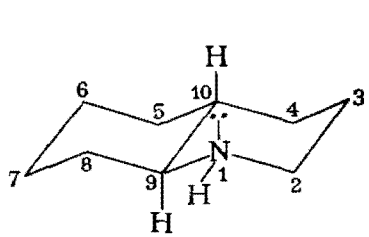


(**7а**)

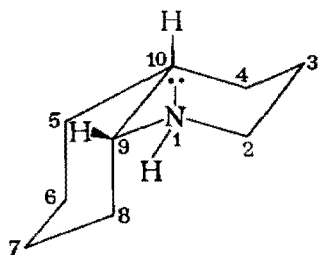
9.1.2. ГИДРИРОВАННЫЕ ХИНОЛИНЫ

Если рассмотренный в предыдущем разделе пиперидин является аналогом циклогексана, то декагидрохинолин представляет собой аналог декалина. Здесь тоже существуют две σ-диастереоизомерные формы —

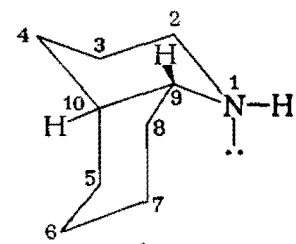
транс- (**8**) и *цис-* (**9**), причем последняя — «стереохимически нежесткая» и может принимать две конформации (**9а**) и (**9б**). Конформации *цис*-формы отличаются друг от друга тем, что в конформации (**9а**) связь N—C-9 экваториальна, а в (**9б**) — аксиальна. Конформации переходят друг в друга в результате инверсии колец, при этом дополнительный стереохимический процесс — инверсия азота — обеспечивает сохранение экваториальной ориентации N—H-связи.



(**8**) *транс*



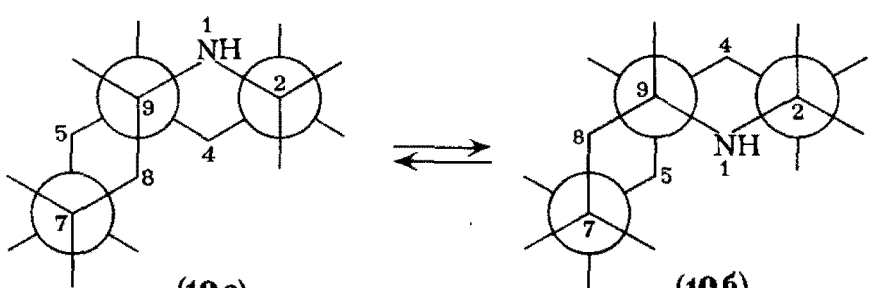
(**9а**) *цис*



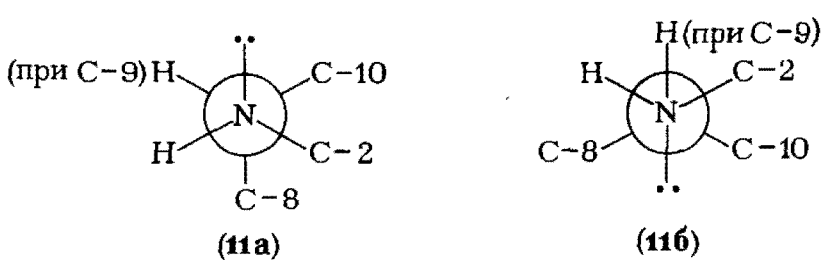
(**9б**) *цис*

Незамещенный *цис*-декагидрохинолин на 94 % существует в конформации (**9б**), разница в энтальпиях обеих конформаций составляет 11,3 кДж/моль; у *N*-метильного производного доля этой конформации равна 70 %, в то время как у *N*-этильного преобладает конформация (**9а**) (86 %).

Конформации (**9а**) и (**9б**) по аналогии с декалином (см. разд. 5.10.4) можно изобразить также в виде тройных проекций Ньюмена [формулы (**10а**) и (**10б**) соответственно], а также проекциями Ньюмена по связи N—C-9 [формулы (**11а**) и (**11б**)]. Проекции по связи N—C-9 четко показывают предпочтительность конформации (**11б**), поскольку в ней одно скошенное взаимодействие, а в конформации (**11а**) — два.



(**10а**) (**10б**)

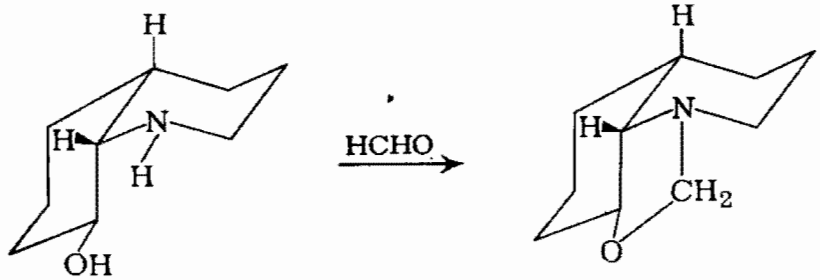


(**11а**) (**11б**)

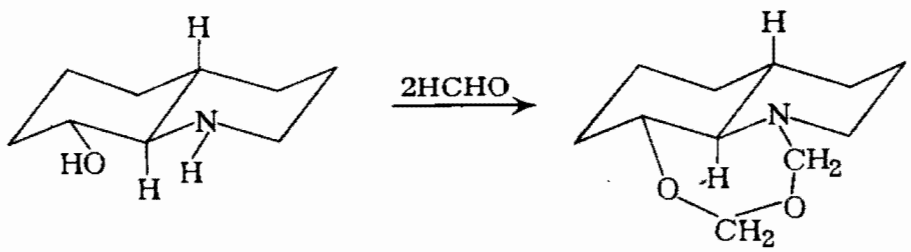
Стереоизомеры 8-гидроксидекагидрохинолина служат хорошим примером влияния пространственной формы цикла на химические превращения. При *цис*-сочленении циклов достаточно одной молекулы формальдегида, чтобы образовать новый цикл с участием атомов N и O (схема 9); при *транс*-сочленении, когда эти атомы находятся дальше друг от друга, необходима дополнительно еще одна молекула формальдегида (схема 10).

В отличие от пиперидина у *транс*-декагидрохинолина невозможна инверсия кресла (как и для декалина). Однако остается возможность

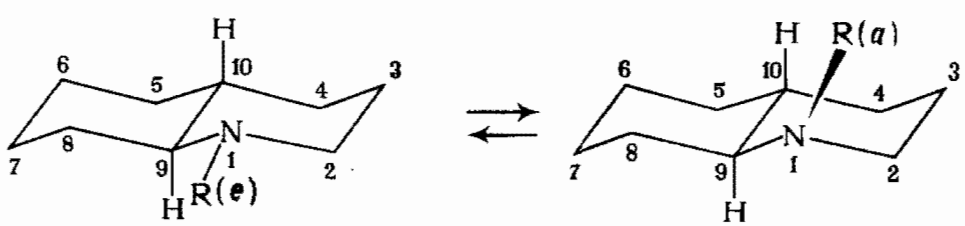
другого стереохимического процесса — инверсии азота, приводящей к изменению ориентации заместителя у атома азота (схема 11). У незамещенного *транс*-декагидрохинолина (схема 11; R = H) в конформационном равновесии находятся 70 % формы с *e*-N—H и 30 % — с *a*-N—H. Введение метильной группы в аксиальное положение при C-8 мало изменяет соотношение конформеров; *трет*-бутильная группа в том же положении сдвигает равновесие (20 % *e*; 80 % *a*). В случае *N*-метилдекагидрохинолина (R = Me), не содержащего иных заместителей или имеющего их в аксиальных положениях при C-3, C-4 или C-8, *N*-метильная группа находится в экваториальной конформации; если при C-8 имеется экваториальный заместитель, то *N*-метильная группа становится аксиальной.



(9)

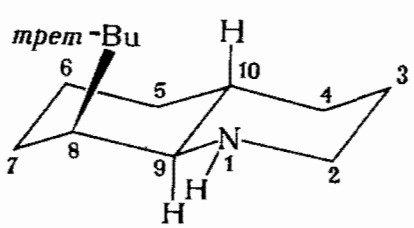


(10)



(11)

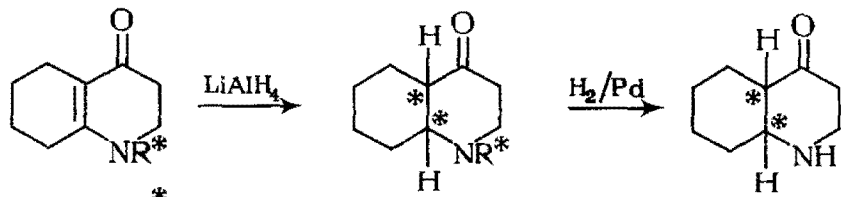
В предыдущем разделе упоминалось о неожиданном преобладании конформации с аксиальной *трет*-бутильной группой в одном из производных пиперидина. Такую же конформацию, по рентгеноструктурным данным, имеет кристаллический 8-*трет*-бутил-*транс*-декагидрохинолин (**12**) [7].



(12)

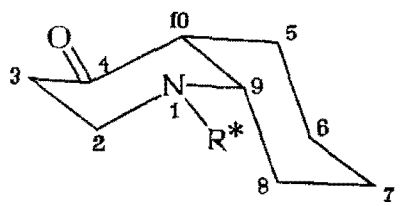
При асимметрическом синтезе, осуществляемом восстановлением 1-[(*S*)-α-фенилэтил]-$\Delta^{9,10}$-октагидрохинолона-4 (**13**) с последующим снятием вспомогательного хирального остатка гидрогенолизом (схема 12), на стадии гидридного восстановления в принципе возможно образование четырех диастереомеров (**14а**) — (**14г**). Диастереомеры

(**14а**) и (**14б**) представляют собой производные *цис*-декагидрохинолина, они конформационно подвижны; у диастереомеров (**14в**) и (**14г**) конформация закреплена. В ходе асимметрического синтеза преимущественно возникает диастереомер (**14а**). Это было установлено методом ЯМР ^{13}C [8].

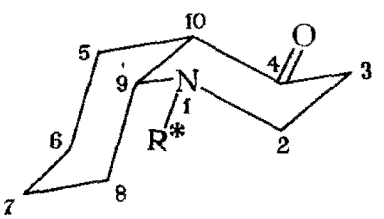


(12)

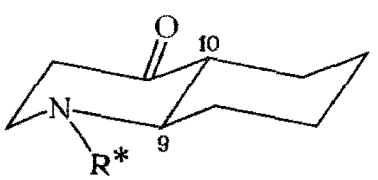
(**13**) $R^* = \overset{*}{C}HMePh$



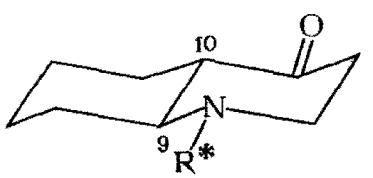
(**14а**) 9(*S*),10(*R*)



(**14б**) 9(*R*),10(*S*)



(**14в**) 9(*R*),10(*R*)



(**14г**) 9(*S*),10(*S*)

Если же в качестве вспомогательных хиральных остатков присутствуют (*S*)-*втор*-бутильный или (*S*)-α-бензилэтильный заместитель, то при гидридном восстановлении образуется преимущественно диастереомер (**14г**), т. е. производное *транс*-декагидрохинолина [9]. Это следует из сравнения спектров КД *транс*-1(*S*)-*втор*-бутилдекагидрохинолона-4 с *транс*-декагидрохинолоном-4 известной [9(*S*), 10(*S*)] конфигурации (рис. 9.1). Этот декагидрохинолон-4 образуется при гидрогенолизе как из *транс*-, так и из *цис*-изомеров 1(*S*)-α-фенилэтилдекагидрохинолона-4, причем в последнем случае процесс сопровождается изомеризацией по С-10 (в результате енолизации карбонильной группы). Сравнение трех кривых, приведенных на рис. 9.1, показывает, что спектры КД этих соединений определяются конфигурацией циклической системы, заместитель при атоме азота существенной роли не играет.

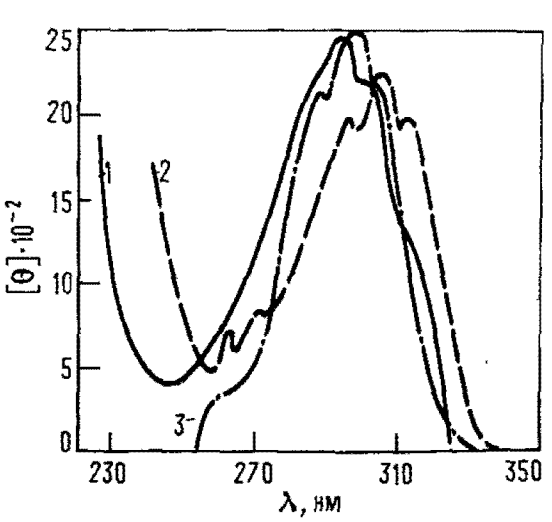
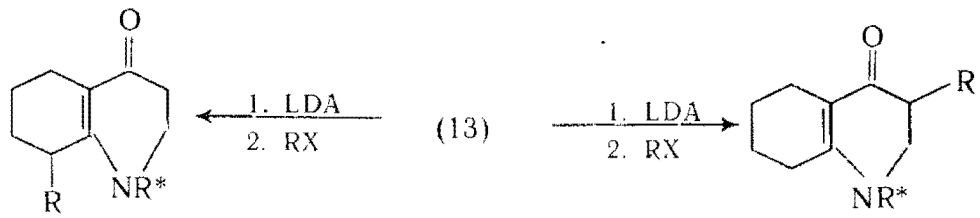


РИС. 9.1.
Спектры КД транс-1(S)-втор-бутилдекагидрохинолона-4 (1), транс-1(S)-(α-фенилэтил)декагидрохинолона-4 (2), транс-9(S),10(S)-декагидрохинолона-4 (3)

В дальнейшем тот же путь синтеза был применен для получения других оптически активных конденсированных гетероциклов [10].

Оптически активный октагидрохинолон (**13**) можно подвергнуть асимметрическому алкилированию (схе-

ма 13), которое в зависимости от условий направляется в положение 3 или 8 и протекает с высокой диастереоселективностью [11].

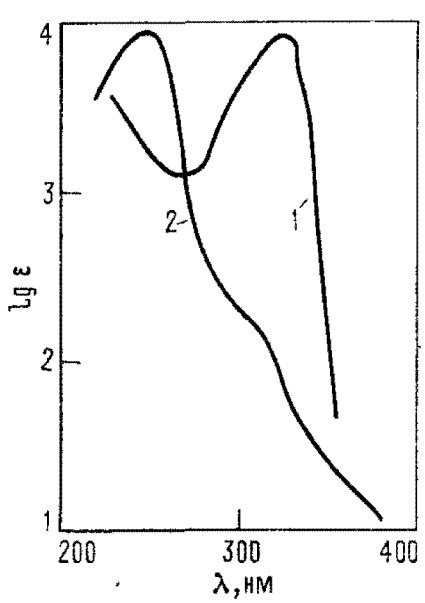


(13)

$R^* = \overset{*}{C}H(Me)Ph$

Октагидрохинолон представляет собой по существу циклический енаминокетон с характерным для такого хромофора УФ-спектром поглощения (интенсивная полоса в области 310 нм). Введение объемистых заместителей в положение 8 вызывает невыгодные пространственные взаимодействия, выводит свободную электронную пару атома азота из сопряжения; в результате поглощение сдвигается в коротковолновую область [12] (рис. 9.2).

В оптически активных формах получены также 3- и 4-метил-3,4-дигидрохинолоны-2. Для синтеза первого из них была использована внутримолекулярная циклизация (*R*)-2-метил-3-фенилпропановой кислоты через стадию соответствующей гидроксамовой кислоты (схема 14) [13]. Определение оптической чистоты полученного продукта методом ПМР в присутствии хирального сдвигающего реагента показало, что в ходе синтеза происходит значительная рацемизация и продукт реакции имеет оптическую чистоту лишь 38 %. Знание оптической чистоты позволило пересчитать спектры КД на 100 % оптическую чистоту и сравнить их со спектрами 4-метил-изомера (рис. 9.3), который получали по аналогичной схеме из 3-фенилбутановой кислоты; рацемизации при этом не наблюдали.



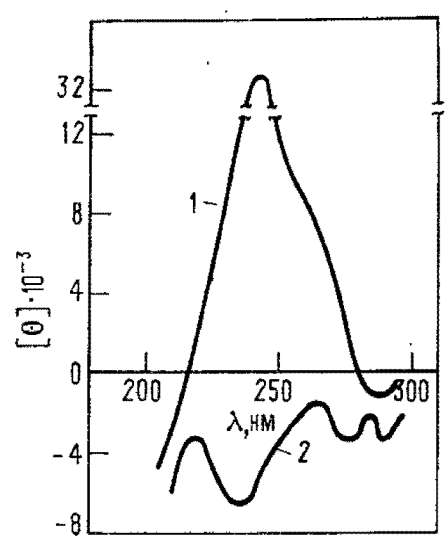
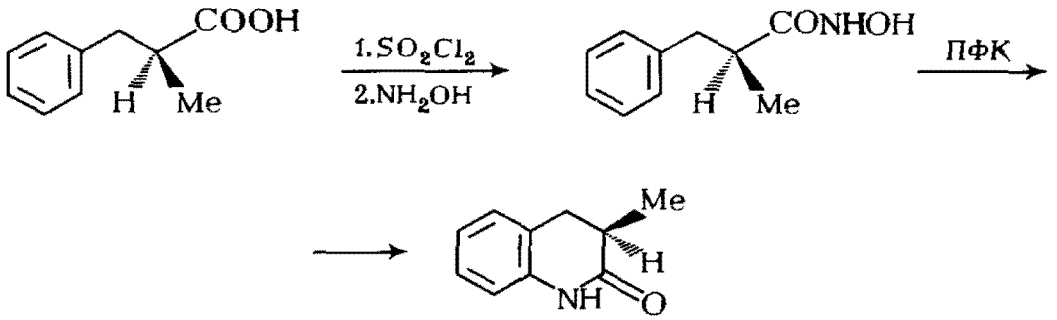


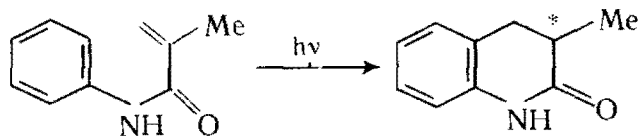
РИС. 9.2.
УФ-Спектры N-бензилоктагидрохинолона-4 (1) и N-бензил-8-изопропилоктагидрохинолона-4 (2)

РИС. 9.3.
Спектры КД 3-метил-3,4-дигидрохинолона-2 (1) и 4-метил-3,4-дигидрохинолона-2 (2)

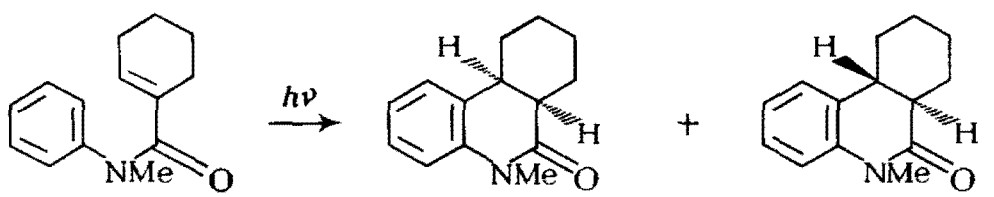


(14)

Простым путем к оптически активным хинолонам-2 и их аналогам оказалась фотохимическая циклизация амидов α,β-непредельных кислот в присутствии ди-*п*-толуилвинной кислоты [14] (схемы 15, 16).

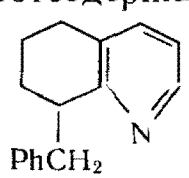


(ОЧ 16 %) (15)



(ОЧ 11%) (ОЧ 38%) (16)

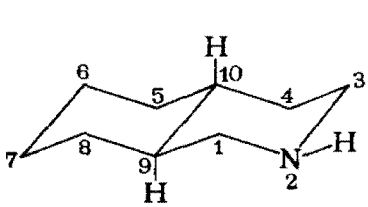
В спектре ЯМР ^{15}N сигнал рацемического 8-бензил-5,6,7,8-тетрагидрохинолина (**15**) при солеобразовании с оптически активными кислотами расщепляется на два сигнала, соответствующие диастереомерным солям [(*R*)-(**15**)·(*R*)-кислота] и [(*S*)-(**15**)·(*R*)-кислота]. Это наблюдение открывает путь для определения оптической чистоты пиридиновых оснований и других азотсодержащих соединений [15].



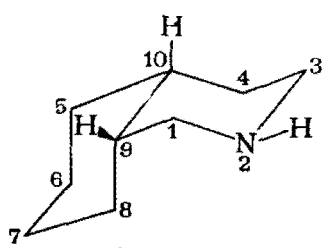
(15)

9.1.3. ГИДРИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

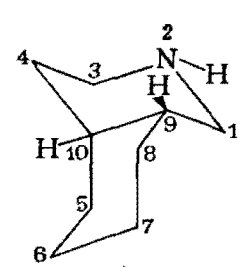
У декагидроизохинолина, как и у декагидрохинолина, существуют два σ-диастереомера — конформационно жесткий *транс*-изомер (**16**) и подвижный *цис*-изомер (**17**). У *цис*-изомера предпочтительна конформация (**17а**) (70 %). Замена водорода у атома азота на этильную группу снижает долю этой конформации до 46 % [16].



(**16**) *транс*



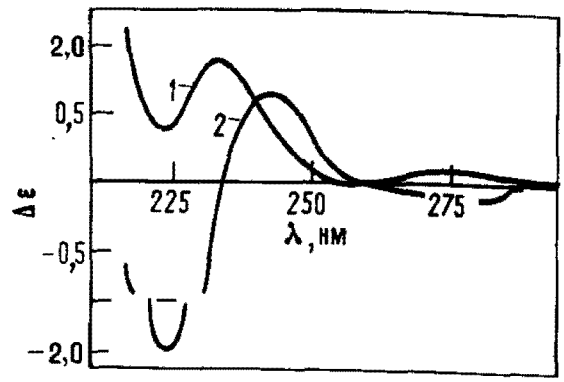
(**17а**) *цис*



(**17б**) *цис*

Производные изохинолина с частично или полностью гидрированным гетероциклическим кольцом лежат в основе большой группы алка-

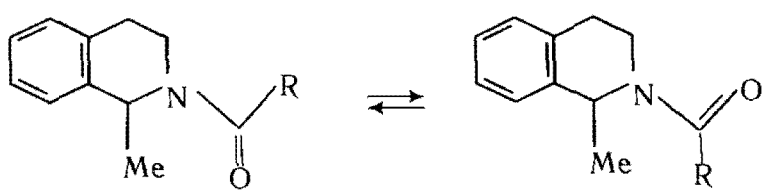
РИС. 9.4.
Спектры КД 1-метил-6,7,8-триметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1) и 1-метил-6-метокси-7,8-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (2)



лоидов. Как простейшие модели подобных структур изучали разнообразные оптически активные 1,2,3,4-тетрагидро- и 3,4-дигидроизохинолины и соответствующие изохинолоны. Хирально-оптические свойства их сравнивали со свойствами аналогичных структур, содержащих пяти- и семичленные азотсодержащие кольца, а также с нециклическими аналогами.

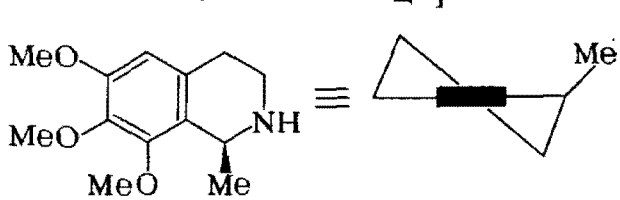
Хроматографическое расщепление на хиральной стационарной фазе позволило получить большую серию оптически активных пиперидинов, тетрагидрохинолинов, тетрагидроизохинолинов, октагидроизохинолинов и более сложных азотсодержащих гетероциклов [17].

На примере *N*-ацил-1-метилтетрагидроизохинолинов (**18**) изучена конформация по связи N—ацил: оказалось, что природа ацильного радикала мало влияет на соотношение (*Z*)- и (*E*)-конформеров, которое составляет примерно 2:1 [18]. Лишь в случае *трет*-бутирильного производного доля (*Z*)-формы возрастает до 72—78 %. Изучение соответствующих оптически активных соединений позволило сделать вывод, что для (*Z*)-формы характерен отрицательный эффект Коттона в области 230—240 нм.

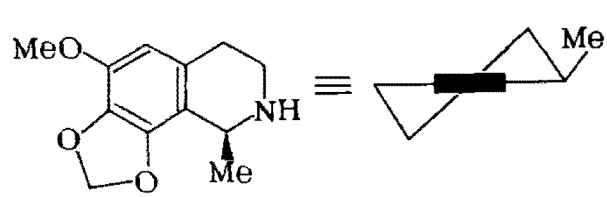


(**18а**) (*Z*) (**18б**) (*E*)

Разный знак полосы КД в области поглощения ароматического хромофора у 1-метил-6,7,8-триметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**19**) и 1-метил-6-метокси-7,8-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**20**) [19] связывают с изменением конформации гетероциклического кольца (рис. 9.4), которое в этих соединениях имеет форму полукресла [в формулах (**19**) и (**20**) черным прямоугольником условно изображено бензольное кольцо].



(**19**)

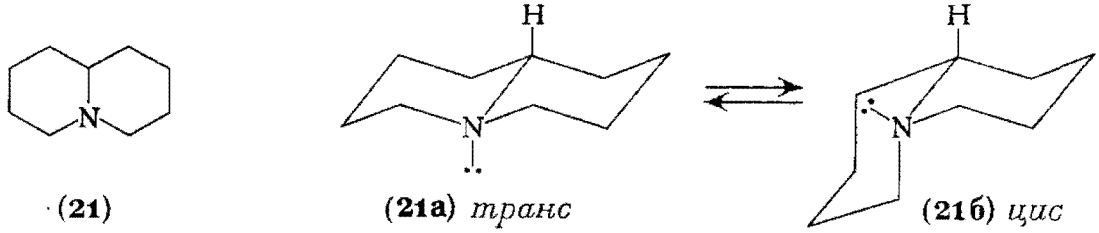


(**20**)

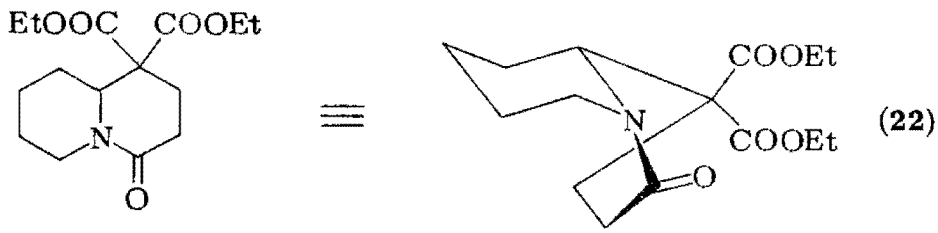
9.1.4. СТРУКТУРЫ С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

Типичный представитель соединений этого типа — хинолизидин (**21**) можно представить в двух пространственных формах (**21а**) и (**21б**). Однако в то время как *транс*- и *цис*-формы декагидрохинолина и декагидроизохинолина представляют собой устойчивые, существующие раз-

дельно σ-диастереомеры, *транс*- и *цис*-хинолизидины — это конформеры, легко переходящие друг в друга в результате инверсии атома азота.



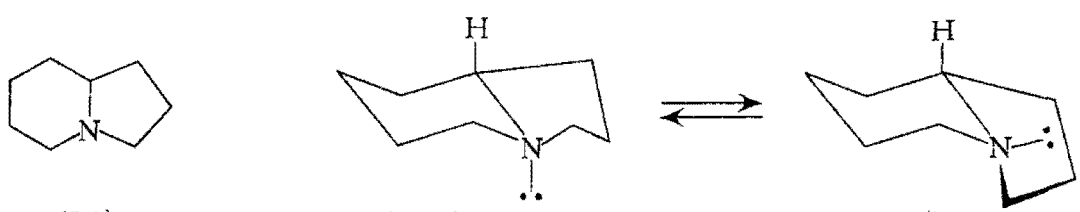
(**21**) (**21а**) *транс* (**21б**) *цис*



(**22**)

Соответствующая хинолизидину структура амидного типа — 1,1-диэтоксикарбонилхинолизидон-4 (**22**) по данным ПМР существует в *цис*-конформации, причем одно кольцо имеет форму кресла, второе — искаженной ванны [20].

Для структуры с мостиковым атомом азота, построенной из шести- и пятичленного колец и называемой индолизидином (**23**), также возможно существование *транс*- и *цис*-конформеров, из которых более устойчив *транс*-конформер [21]. Индолизидин хирален; он получен и в оптически активных формах.



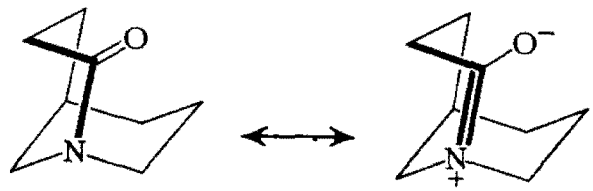
(**23**) (**23а**) *транс* (**23б**) *цис*



(**24а**) *транс* (**24б**) *цис*

Аналогичное конформационное равновесие наблюдается и у пирролизидина (**24**) — структуры с мостиковым атомом азота, построенной из двух пятичленных циклов. Энергетический барьер *цис-транс*-превращения составляет здесь 8,4 кДж/моль; термодинамически более устойчива *цис*-форма (**24б**) [22].

При изучении лактамной бициклической структуры (**25**) с узловым атомом азота исследователей [23] интересовал вопрос, в какой мере здесь может проявляться амидная мезомерия. На основании ИК-спектров (ν_{CO} 1680 $см^{-1}$) был сделан вывод о значительном вкладе биполярной граничной формы (**25б**), хотя она и представляет собой «антибредтовскую» структуру с двойной связью в голове мостика. Конформация этого соединения (с пиперидиновым кольцом в форме кресла и лактамным в форме ванны) вытекает из данных ЯМР [24].

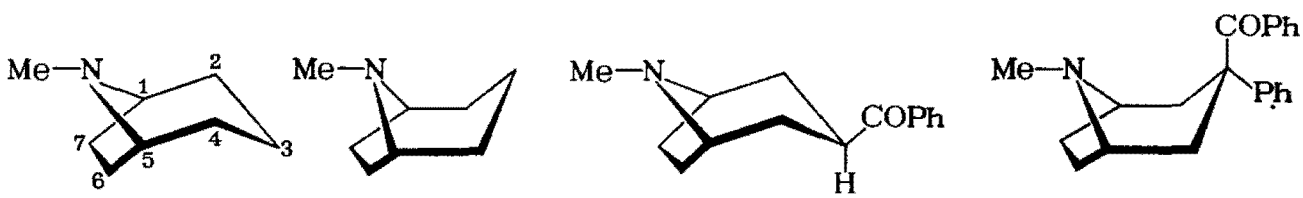


(25а) (25б)

Стереохимии структур с мостиковыми атомами азота посвящен обзор [25].

9.1.5. ТРОПАН

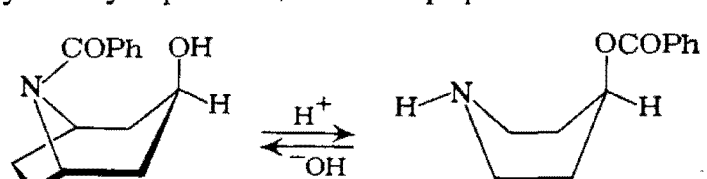
Бициклическая система тропана лежит в основе большой группы природных веществ — тропановых алкалоидов. Тропановый цикл может существовать в двух конформациях. В одной из них [(**26а**)] пиперидиновый цикл имеет форму кресла, в другой [(**26б**)] — форму ванны, причем в зависимости от природы заместителей более выгодной может оказаться то одна, то другая конформация.



(26а) (26б) (27) (28)

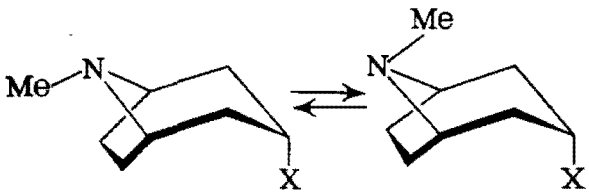
Рассмотрим, например, 3-бензоилтропан (**27**) и 3-бензоил-3-фенилтропан (**28**). В УФ- и ИК-спектрах соединения (**27**) имеются обычные полосы поглощения карбонильной группы. В спектрах соединения (**28**) таких полос нет; это считают результатом перехода пиперидинового кольца в форму ванны и трансанулярного взаимодействия атома азота с карбонильной группой.

Возможностью легкого перехода пиперидинового кольца тропана в форму ванны объясняется также легкая внутримолекулярная O—N-миграция ацильных групп в соединениях ряда норпсевдотропана, например в бензоилнорпсевдотропине (**29**). Стереоизомер норпсевдотропина — нортропин — отличается от него конфигурацией у атома углерода, несущего OH-группу; при конформации, отвечающей формуле (**29а**), OH-группа была бы экваториальной. Из-за большого расстояния между атомом азота и OH-группой внутримолекулярная N—O-миграция ацильной группы у производных нортропина невозможна.

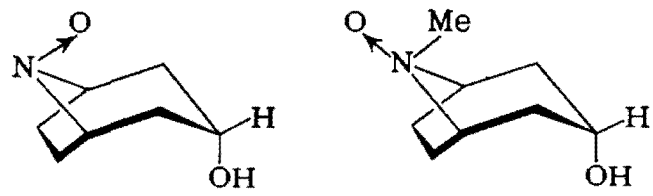


(29а) (29б)

3α-Галогентропаны (**30**) и *N*-оксиды тропина (**31**) существуют в конформации с пиперидиновым кольцом в форме кресла. При этом за счет инверсии пирамидальной конфигурации атома азота возможно существование двух равновесных форм. В галогентропанах это конформеры (**30а**) и (**30б**) (9:1). При превращении в *N*-оксиды обе формы становятся устойчивыми стереоизомерами (**31а**) и (**31б**), которые можно разделить, например, кристаллизацией из смеси спирта и эфира.



(30а) (30б)

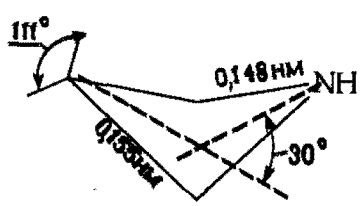


(31а) (31б)

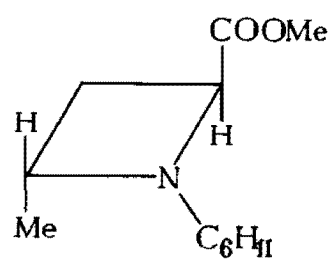
Тропан и тропин имеют плоскость симметрии и поэтому не могут существовать в оптически активных формах. При введении хотя бы одного заместителя в положения 1, 2, 4—7 [см. формулу (**26**)] симметрия нарушается и соответствующие соединения получают возможность существовать в оптически активных формах. При этом асимметрию приобретает не только атом, у которого располагается заместитель, но и в целом тропановый скелет (атомы 1 и 5, в самом тропане псевдоасимметрические, приобретают подлинную асимметрию). Подобные соединения существуют в четырех стереоизомерных оптически активных формах; этот случай напоминает стереоизомерию борнеола.

9.1.6. ДРУГИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

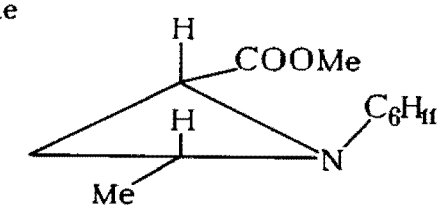
Соединения, основой которых служит четырехчленный азотсодержащий гетероцикл — азетидин (**32**), существуют в неплоской конформации (подобно циклобутану); угол складчатости 30°. Замещенные азетидины могут быть плоскими или неплоскими в зависимости от природы заместителей и их ориентации относительно кольца. Так, *транс*-изомер метилового эфира 4-метил-1-циклогексилазетидинкарбоновой-2 кислоты (**33а**) существует в плоской конформации, *цис*-изомер (**33б**) изогнут, угол складчатости 20—40° [26].



(32)

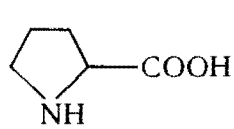


(33а) *транс*

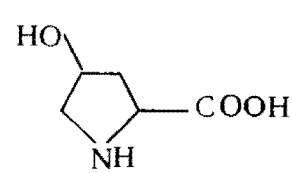


(33б) *цис*

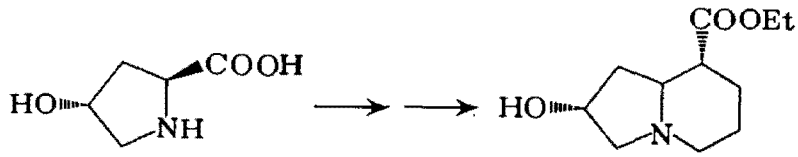
Пирролидиновый цикл лежит в основе важных аминокислот — пролина (**34**) и гидроксипролина (**35**), входящих в состав белков. Эти аминокислоты, являясь довольно доступными природными оптически активными веществами, служат исходными веществами для различных синтезов. Так, например, на основе пролина получают хиральные реагенты для асимметрического синтеза (см. разд. 2.5.2 и 2.6.4); гидроксипролин может быть использован для синтеза оптически активных пирролизидинов [27] (схема 17).



(34)



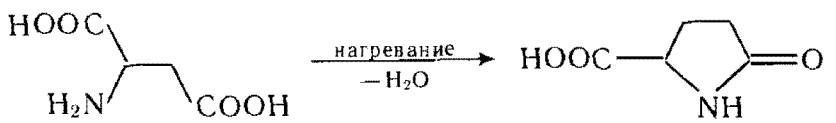
(35)



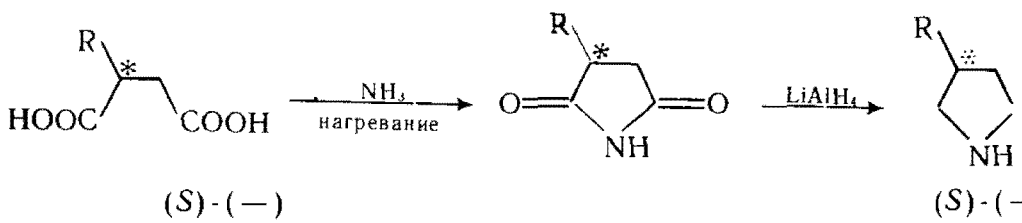
(17)

Из рацемического *N*-метилпирролидона был синтезирован *N*-метил-2-фенилпирролидин, который был превращен в оптически активную форму расщеплением с помощью дибензоилвинной кислоты [28].

Во многих случаях для синтеза оптически активных соединений ряда пирролидина служит другое природное вещество — *L*-глутаминовая кислота. При нагревании она легко превращается в пироглутаминовую кислоту, которая может служить для синтеза других соединений с пирролидиновым циклом (схема 18). В качестве исходных веществ используют и оптически активные алкилянтарные кислоты (схема 19). Полученные производные пирролидина были изучены хироптическими методами в сопоставлении с родственными производными пиперидина и морфолина. При этом оказалось, что при (*S*)-конфигурации знак эффекта Коттона в области 340 нм отрицателен для производных пирролидина, но положителен для указанных шестичленных циклов.



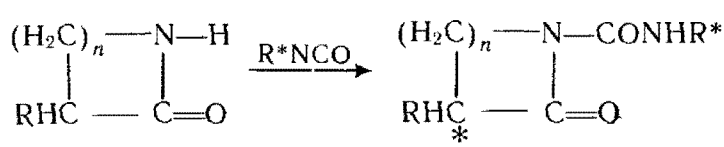
(18)



(19)

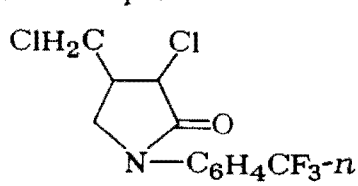
(*S*)-(—) (*S*)-(—)

Значительный интерес представляют лактамные структуры, поскольку они входят в состав биологически активных веществ. Для получения их в оптически активных формах предложено [29] реакцией с (*R*)-1-(α-нафтил)этилизоцианатом переводить их в диастереомеры, легко разделяемые хроматографированием на силикагеле (схема 20). Спектры ПМР полученных диастереомеров позволяют затем определить их конфигурацию, а также оптическую чистоту.

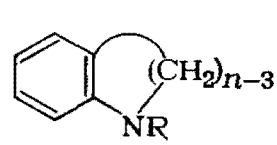


(20)

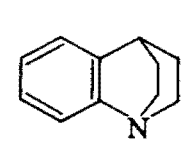
При изучении σ-диастереомеров соединения (**36**), являющегося производным пирролидона, было показано [30], что конфигурации, определяемые с помощью констант спин-спинового взаимодействия $J(H_{3,4})$ не совпадают с конфигурациями, установленными на основе данных рентгеноструктурного анализа; в связи с этим необходима осторожность при использовании констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ПМР для определения конфигурации.



(**36**)



(**37**)



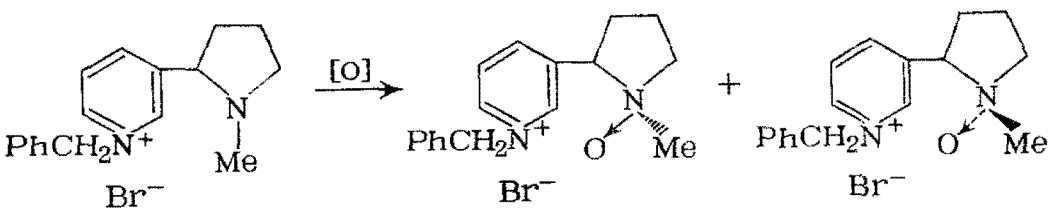
(**38**)

Изучение серии бициклических структур (**37**), включающей пяти- — восьмичленные гетероциклы, было предпринято для проверки зависимости основности от двугранного угла φ между π-системой ароматического ядра и свободной электронной парой атома азота [31]. По мере вывода электронной пары атома азота из сопряжения основность закономерно возрастает [в качестве стандарта использовали бензохинуклидин (**38**) с фиксированным углом φ (90°); pK_a 6,75]:

n	φ, град	pK_a^*	*n*	φ, град	pK_a^*
6	0	4,01	7	53	5,14
5	33	4,97	8	64	6,11

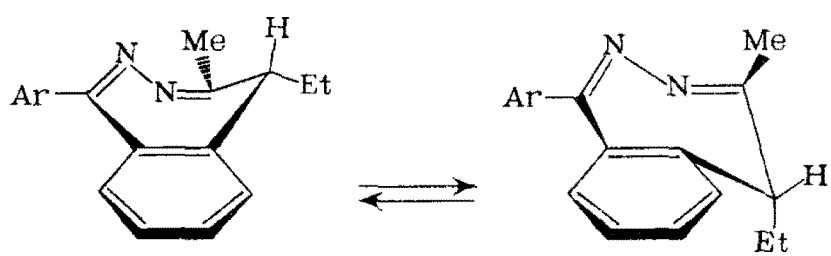
* В смеси H_2O:EtOH (70:30).

Изучена стереоселективность окисления никотина и его производных с образованием *N*-оксида по атому азота пирролидинового кольца (схема 21). Так, соединение (**39**) при действии пероксида водорода дает *цис*- и *транс*-оксиды в соотношении 1:3. В присутствии солей молибдена(VI) или вольфрама(VI) это соотношение равно 1:15, т. е. стереоселективность сильно возрастает [32].

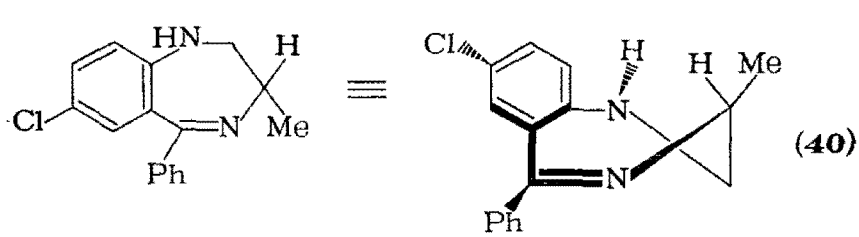


(21)

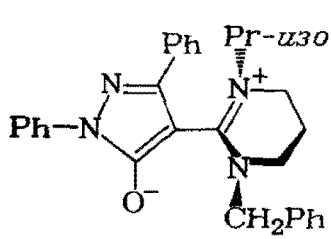
Из числа более сложных азотсодержащих гетероциклов заслуживают внимания структуры с двумя атомами азота — производные бензодиазепина. У оптически активной формы одного из таких соединений обнаружена мутаротация в результате сдвига конформационного равновесия из-за инверсии находящегося в форме ванны азотсодержащего кольца (схема 22).



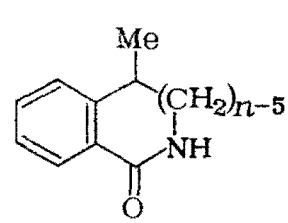
(22)



(40)

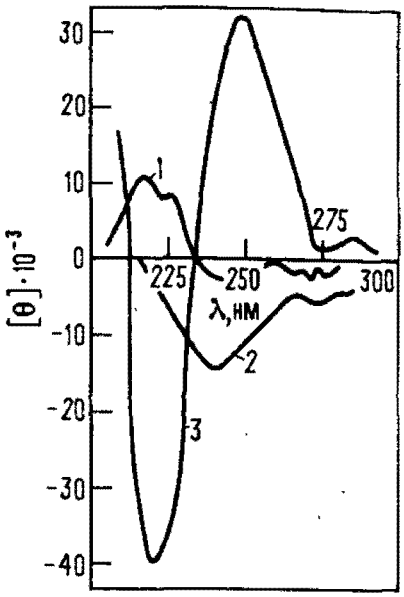


(41)



(42)

РИС. 9.5.
Спектры КД бензолактамов с пяти- (1), шести- (2) и семичленным (3) циклами



Бензодиазепин (**40**) изучен методом ПМР с использованием лантанидного сдвигающего реагента [33]; был сделан вывод, что он имеет конформацию ванны.

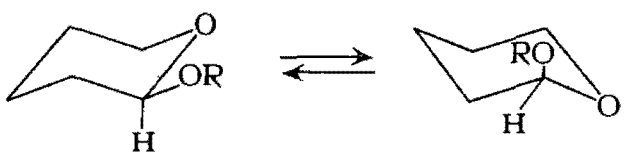
В случае соединения (**41**), содержащего пиразольный и пиримидиновый циклы с неплоским расположением обоих ядер, наблюдалась своеобразная атропоизомерия [34].

Сопоставление хирально-оптических свойств пяти-, шести- и семичленных бензолактамов (**42**) наглядно показывает, что увеличение размеров гетероциклического кольца, позволяющее создать хиральные конформации, приводит к росту наблюдаемых эффектов Коттона [35] (рис. 9.5). Изучены и семичленные бензолактамы, имеющие асимметрический центр в положениях 3 и 4 [36, 37].

9.2. КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

9.2.1. ТЕТРАГИДРОПИРАН

Аномерный эффект. В гетероциклических структурах наблюдается отклонение от обычного правила предпочтительности экваториальной ориентации заместителей в шестичленном кольце. Впервые его обнаружили у сахаров, которые, как известно, являются кислородосодержащими гетероциклами. Затем аномерный эффект наблюдали и у более простых производных тетрагидропирана. Если группа OR или иная электроноакцепторная группа в тетрагидропиране находится рядом с гетероатомом — кислородом, то аксиальная ориентация упомянутой группы оказывается более выгодной, чем у соответствующего производного циклогексана, хотя такая конформация не обязательно будет преобладающей (схема 23). Аномерный эффект можно оценить количественно, для метоксигруппы он составляет около 9 кДж/моль [38].

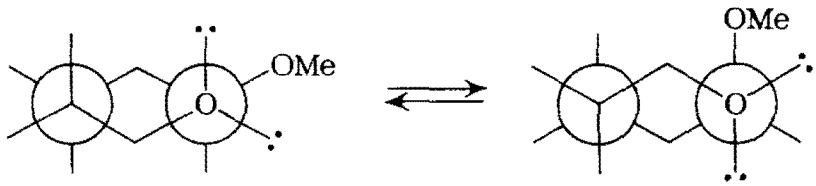


(23)

У 2-метокситетрагидропирана в растворителях с малой диэлектрической проницаемостью преобладают конформация с аксиальной ориентацией группы OMe, доля которой уменьшается по мере роста диэлектрической проницаемости растворителя. Это позволяет предложить простую модель объяснения аномерного эффекта, основанную на рассмотрении ориентации диполей. Нагляднее всего изобразить 2-метокситетрагидропиран, в виде сдвоенной проекции Ньюмена [формулы (**43а**) и (**43б**)].

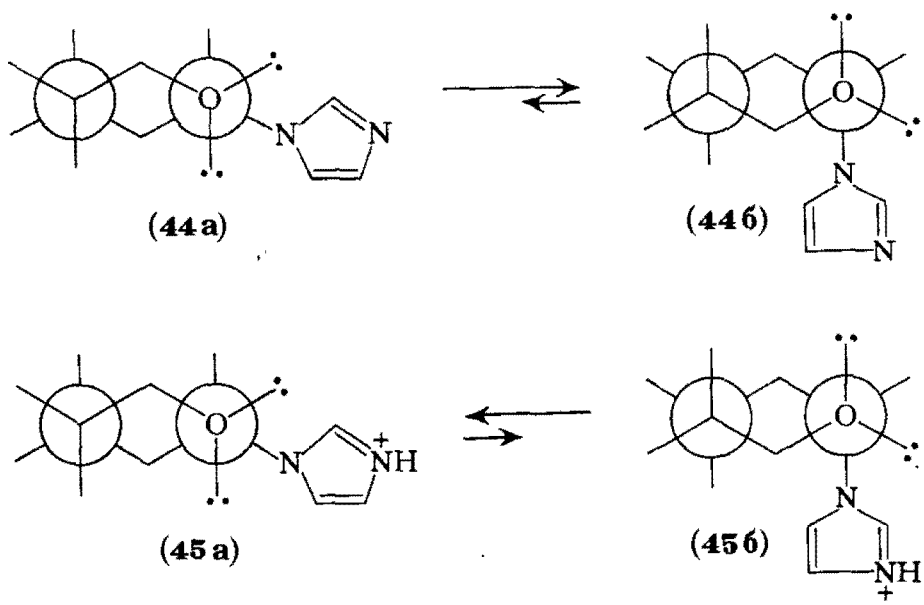
При экваториальной ориентации MeO-группы [формула (**43а**)] диполь связи C—OR параллелен диполю, создаваемому гетероатомом;

одноименные отрицательные концы обоих диполей сближены, что невыгодно. При переходе в конформацию с аксиальной ориентацией этой группы [формула (**43б**)] ориентация диполей становится более благоприятной. В растворителях с большой диэлектрической проницаемостью диполь-дипольное взаимодействие ослабляется, что уменьшает стремление к переходу в аксиальную конформацию (**43б**).



(**43а**) (**43б**)

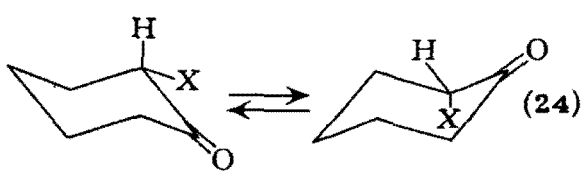
Еще одна модель наглядно показывает роль дипольных взаимодействий в проявлении аномерного эффекта: речь идет о 2-имидазолилтетрагидропиранах (**44**). В этих соединениях заметен аномерный эффект — отталкивание одноименных диполей с переходом в аксиальную конформацию (**44б**). В кислой среде происходит протонирование имидазольного остатка, он приобретает положительный заряд [формула (**45**)] и взаимодействие разноименных зарядов благоприятствует преобладанию экваториальной формы (**45а**) (обратный аномерный эффект).



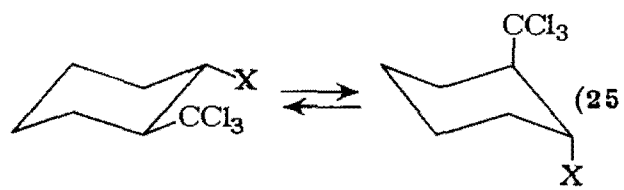
(**44а**) (**44б**)

(**45а**) (**45б**)

Близкое по природе к аномерному эффекту явление — склонность атома галогена в 2-галогенциклогексанонах занимать аксиальное положение (схема 24). По обычным канонам конформационного анализа предпочтительной должна была бы быть экваториальная ориентация атома галогена, однако из-за такого же диполь-дипольного взаимодействия, как в соединениях ряда пирана, экваториальная конформация дестабилизируется и создаются условия для появления аксиальной конформации. Положение равновесия и здесь зависит от растворителя; как и в случае тетрагидропиранов неполярные растворители с малой диэлектрической проницаемостью благоприятствуют аксиальной конформации.



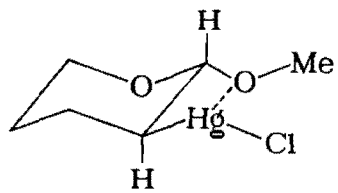
(**24**)



(**25**)

Аналогичное отталкивание диполей электроноакцепторных заместителей также приводит к повышению устойчивости аксиальной конформации в 2-галоген-1-трихлорметилциклогексанах (схема 25).

На конформацию 2-алкокситетрагидропиранов влияет присутствие дополнительного заместителя. По данным ЯМР для 2-метокситетрагидропирана предпочтительна аксиальная конформация (80 %), что является проявлением аномерного эффекта. Однако *транс*-2-метокси-3-хлормеркуртетрагидропиран существует в экваториальной конформации (**46**); аномерный эффект в этом соединении не проявляется. Между тем известно, что конформационная энергия группы HgCl равна нулю, и, следовательно, не ее стремление занять экваториальное положение приводит к изменению конформации. Полученный результат объясняют координационной стабилизацией экваториальной конформации в результате взаимодействия атомов кислорода и ртути.



(**46**)

Используя ПМР высокого разрешения (360 МГц), удалось экспериментально ответить на вопрос, как влияет аномерный эффект на барьер инверсии кресла [39]. Оказалось, что у 2,2-диметокситетрагидропирана вследствие аномерного эффекта барьер инверсии ниже, чем у циклогексана, $\Delta G^{\neq}$ соответственно 36,3 и 45 кДж/моль. Температурная зависимость спектров этих соединений приведена на рис. 9.6; он показывает, что температура коалесценции у 2,2-диметокситетрагидропирана ниже, чем у циклогексана.

Электростатическое толкование аномерного эффекта и родственных явлений наглядно, однако оно по существу является лишь упрощенной моделью. В начале 70-х годов Ю. А. Жданов и В. И. Минкин на основании квантово-химических расчетов сделали вывод, что аномерный эффект нельзя свести к электростатическим или стерическим взаимодействиям; он определяется барьерами вращения относительно связи углерод—гетероатом и может быть рассчитан полуэмпирическими методами квантовой химии.

Н. С. Зефиров [40], анализируя накопленный фактический материал по аномерному эффекту, «*гош*-эффекту» и другим «конформационным аномалиям», писал, что квантово-химические расчеты воспроизводят некоторые эффекты и аномалии, но по сути дела не дают для химика объяснения на его химическом языке, что необходимо качественное

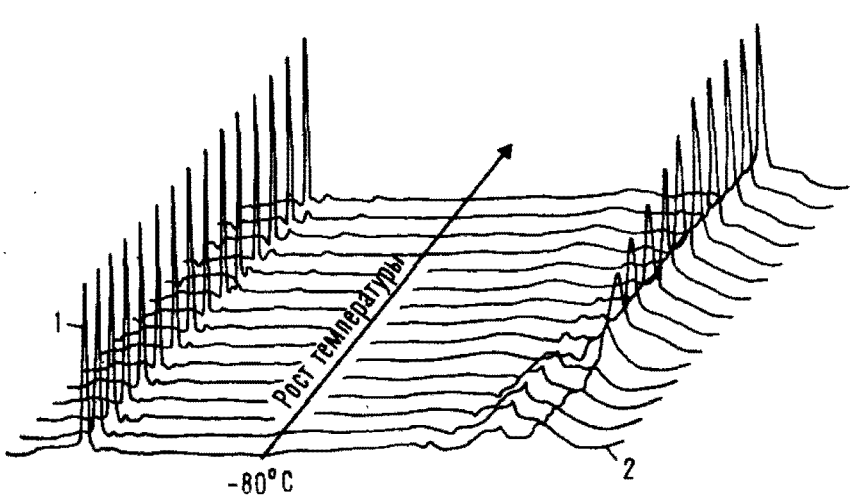


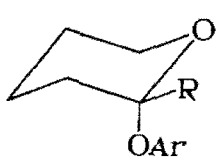
РИС. 9.6.
Температурная зависимость спектров ПМР 2,2-диметокситетрагидропирана (1) и циклогексана (2).

Показано многократное повторное сканирование спектра смеси обоих веществ в предварительно охлажденной до —80 °С ампуле (интервал сканирования 6 с)

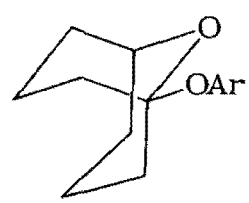
осмысливание этих явлений. Переводя результаты квантово-химических расчетов на наглядный язык структурной химии он предлагает следующее общее стереохимическое правило: если в этаноподобном фрагменте имеется сильно электроноакцепторный заместитель, то это приводит к уменьшению электронной плотности в трансоидном положении к этому заместителю. Подобное явление, как можно легко понять, играет свою роль в реакциях отщепления с образованием двойной связи. Это же явление приводит и к определенным последствиям в конформационных процессах; если некий электроноакцепторный заместитель понижает электронную плотность в трансоидном положении, значит будет стабилизироваться конформация, в которой в данном положении находится наиболее электронодонорный заместитель, т. е. такой, который наиболее легко способен поддаваться указанному воздействию. Такой общий подход позволил с единых позиций рассмотреть аномерный эффект и другие «конформационные аномалии».

Подробные данные об аномерном эффекте содержит книга [41].

2-Алкоситетрагидропираны по химической природе представляют собой циклические ацетали. Как известно, ацетали устойчивы в щелочной и нейтральной средах, в кислой же среде гидролизуются. При сравнений скоростей гидролиза циклических ацеталей (**47**) и (**48**) обнаружилось, что первый из них, имеющий аксиальную ArO-группу, реагирует на 12 порядков (!) быстрее, чем ацеталь с экваториальной ArO-группой.

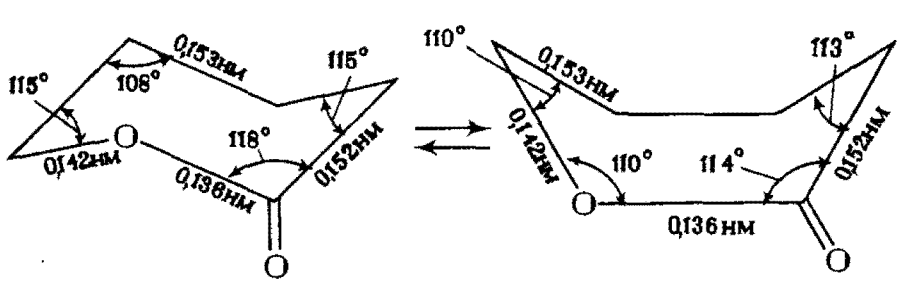


(**47**)



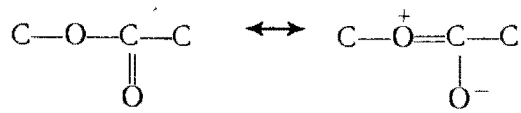
(**48**)

Поставив на место CH_2-группы, находящейся по соседству с атомом кислорода тетрагидропиранового кольца, карбонильную группу, приходим к структуре δ-валеролактона. По микроволновым спектрам и спектрам комбинационного рассеяния сделан вывод, что это соединение существует в двух формах [42] — кресла и ванны (схема 26), различие в энергиях между которыми составляет 2,5 кДж/моль. Расчет по методу молекулярной механики также подтверждает существование двух конформеров с той же разницей энергий; геометрические параметры этих конформеров показаны на схеме (26).



(**26**)

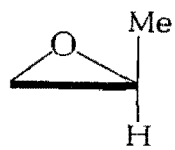
Предпочтительная конформация возникает как компромисс между стремлением лактонового звена (**49а**) к плоскому расположению в результате мезомерии со второй граничной формой (**49б**) и стремлением сохранить нормальную геометрию, характерную для циклогексанового кольца.



(49а) (49б)

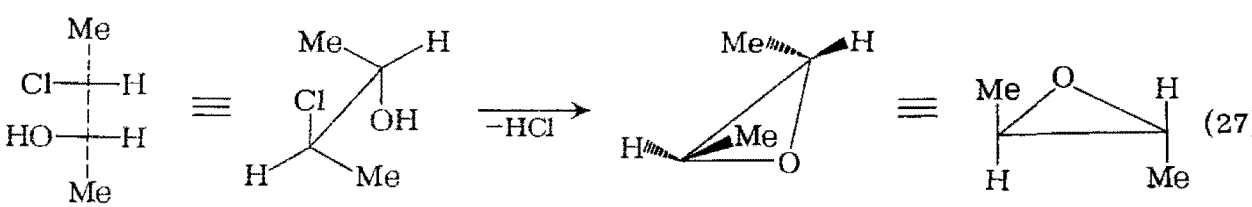
9.2.2. ОКСИРАНЫ (ЭПОКСИДЫ)

Монозамещенные эпоксиды, например 1,2-эпоксипропан (**50**) имеют асимметрический атом и могут существовать в оптически активных формах. У дизамещенных возможно существование σ-диастереомеров, т. е. *цис-* и *транс*-форм, причем последняя из них представляет собой рацемат, который можно расщепить на энантиомеры, совершенно так же, как в случае дизамещенного циклопропана.

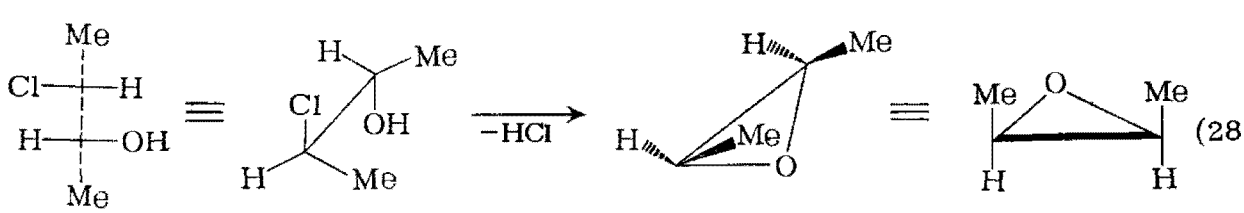


(**50**)

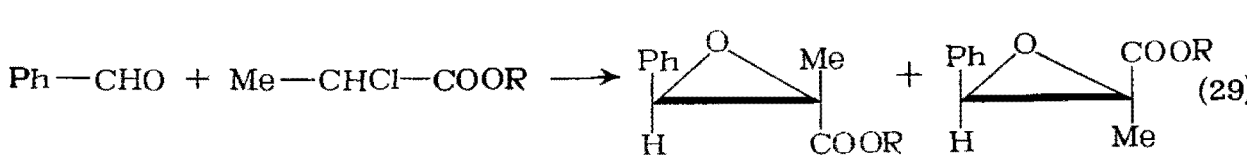
Наиболее общий путь получения эпоксидов — отнятие галогеноводорода от галогенгидринов — осуществляется по механизму бимолекулярной реакции замещения с обращением конфигурации у углеродного атома, от которого уходит галоген. Из диастереомерных галогенгидринов при этом получаются изомерные эпоксиды. Так, из *эритро*-3-хлорбутанола-2 образуется *транс*-эпоксид (схема 27), а из *трео*-изомера — *цис*-эпоксид (схема 28). Стереоизомерные эпоксиды образуются и при реакции Дарзана — конденсации бензальдегида с эфирами α-хлорзамещенных кислот (схема 29).



(27)

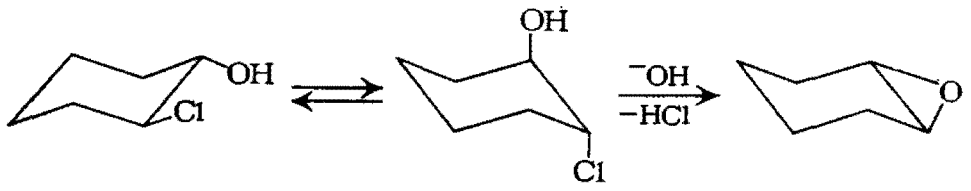


(28)

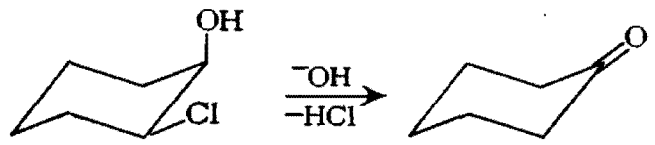


(29)

У 2-галогенциклогексанолов пространственные условия, необходимые для образования эпоксидов, осуществляются только в *транс*-изомерах, реагирующих в диаксиальной конформации (схема 30). *цис*-Изомеры, в которых нельзя создать конформации с необходимым *транс*-диаксиальным расположением участвующих в реакции групп при действии щелочей в результате гидридного сдвига медленно превращаются в кетоны (схема 31).

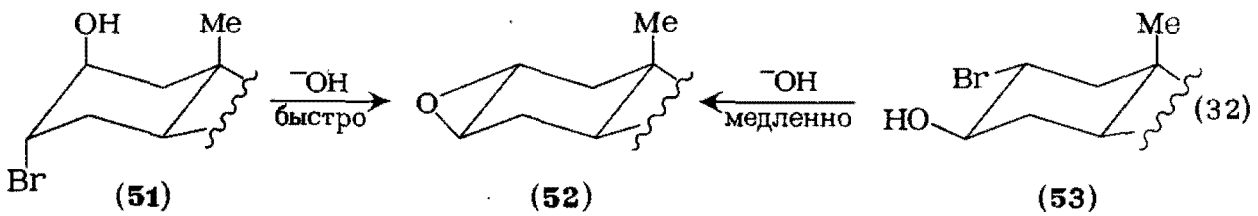


(30)



(31)

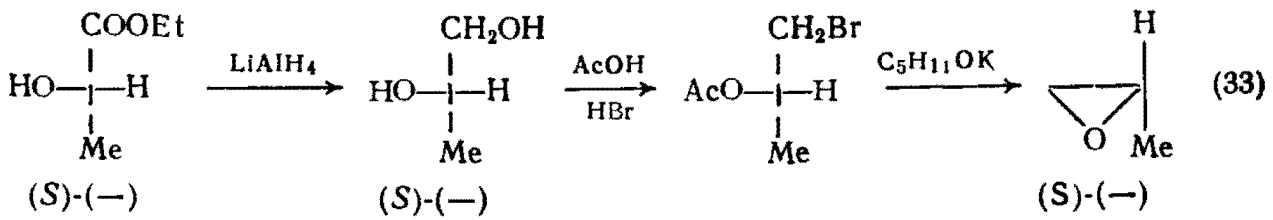
Особенно характерны различия в реакционной способности галогенгидринов стероидного ряда, где жесткий полициклический углеродный скелет полностью устраняет конформационную подвижность. Диаксиальный 3α-бром-2β-гидроксихолестан (**51**) превращается в эпоксид (**52**) при действии щелочи на холоду в течение 30 с, в то время для превращения диэкваториального изомера 2α-бром-3β-гидроксихолестана (**53**) необходимо нагревание в течение 75 ч (схема 32).



(32)

Аксиально-экваториальные изомеры, например 3β-бром-2β-гидроксихолестан, при действии оснований вовсе не образуют эпоксидов, а превращаются (как и аксиально-экваториальные 2-галогенциклогексанолы) в кетоны.

Стереоспецифичность реакций, ведущих к эпоксидам, была использована для синтеза оптически чистого 1,2-эпоксипропана ($[\alpha]_D$ — 18,6°, в $CHCl_3$) (схема 33). Высокая стереоспецифичность характерна и для реакции Прилежаева, в которой эпоксиды образуются при *цис*-присоединении кислорода по двойной связи.

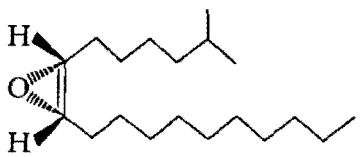


(33)

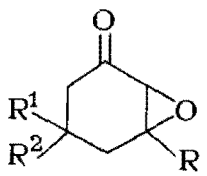
В последние десятилетия показано, что ряд оптически активных эпоксидов, например 2-метил-7,8-эпоксиоктадекан (**54**), являются феромонами, т. е. обладают способностью регулировать поведение насекомых. Между тем, получение эпоксидов в оптически активной форме не просто, так как нет возможности перевести их в диастереомерные производные для расщепления рацематов. Поэтому используют либо другие методы расщепления рацемата, например образование комплексов, либо проводят асимметрический синтез.

Так, для расщепления 2,3-эпоксициклогексанонов (**55**) было использовано образование комплексов с оптически активным 1,6-дифенил-1,6-ди(2-хлорфенил)гексадиин-2,4-диолом-1,6 (**56**). Для получения оптически активных соединений, например соединения (**54**), было использо-

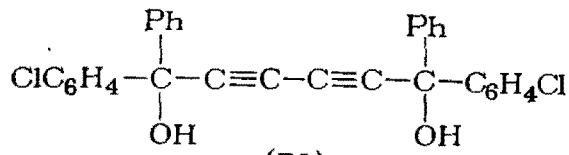
вано окисление пентаоксидом молибдена в присутствии хирального лиганда [43, 44].



(54)



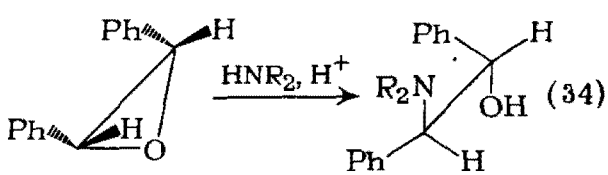
(55)



(56)

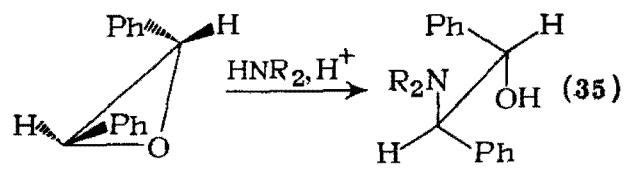
Эпоксидный цикл, как известно, легко раскрывается при действии нуклеофилов. Как и образование эпоксидов, эта реакция идет по механизму S_N2, причем по правилу Красусского преимущественно разрывается связь между атомом кислорода и менее замещенным атомом углерода.

Стереохимически раскрытие эпоксидного кольца протекает, как и следует для механизма S_N2, с обращением конфигурации у затрагиваемого в ходе реакции асимметрического центра. Так, например, из *цис*-1,3-дифенилэпоксиэтана образуется *трео*-изомер (схема 34), а из *транс*-дифенилэпоксиэтана — *эритро*-изомер (схема 35). Соответственно, *цис*-2,3-эпоксибутан при присоединении воды дает рацемический бутандиол-2,3, а *транс*-2,3-эпоксибутан — *мезо*-диол. При раскрытии эпоксидов, полученных из циклоалкенов, образуются *транс*-формы дизамещенных циклоалканов (схема 36).



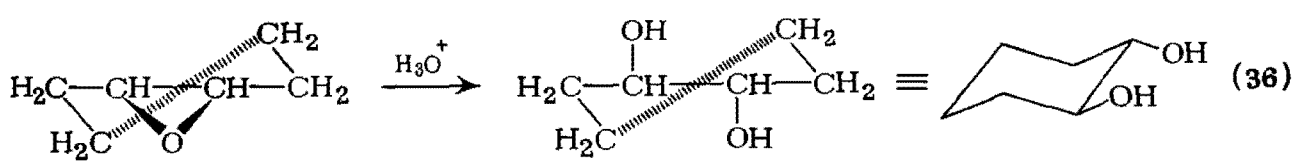
(34)

цис *трео*



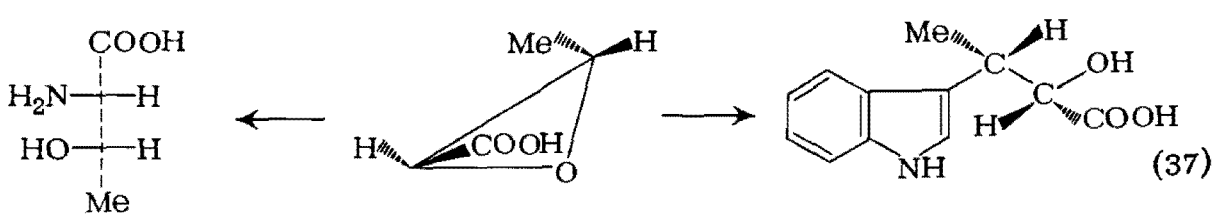
(35)

транс *эритро*



(36)

Стереоспецифичность реакций образования эпоксидов и раскрытия их колец неоднократно служила для корреляции конфигураций, как, например, в схеме (37).



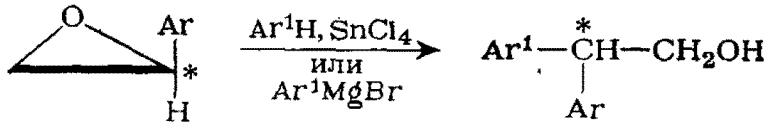
(37)

(+)-аллотреонин (конфигурация известна)

(–)-*транс*-эпоксимасляная кислота

(–)-индолмициновая кислота

Раскрытие кольца фенил- и *п*-толилоксиранов в условиях реакций Гриньяра (действие Ar^1MgBr) и Фриделя — Крафтса (действие Ar^1H в присутствии $SnCl_4$) происходит с преимущественным сохранением конфигурации, хотя и сопровождается значительной рацемизацией (оптическая чистота около 20—30 %) [45] (схема 38).

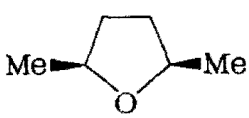


(38)

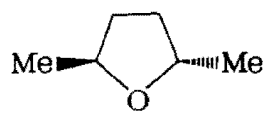
Реакциям раскрытия эпоксидного цикла, а также родственных трехчленных азот- и серусодержащих гетероциклов посвящен обзор [46].

9.2.3. ТЕТРАГИДРОФУРАНЫ И γ-ЛАКТОНЫ

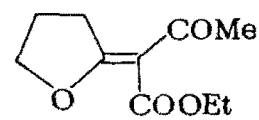
Замещенные тетрагидрофураны подобно другим насыщенным гетероциклам могут существовать в *цис-* и *транс*-изомерных формах; например, в случае 2,5-диметилтетрагидрофурана им соответствуют формулы (**57**; т. кип. 90—91 °C, n_D^{20} 1,4031) и (**58**; т. кип. 92—94 °C, n_D^{20} 1,4052). *транс*-Форма существует в виде пары оптических антиподов.



(**57**) *цис*



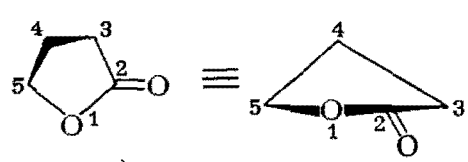
(**58**) *транс*



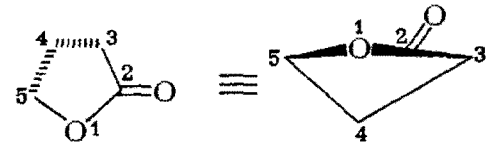
(**59**)

Если к тетрагидрофурановому циклу примыкает двойная связь, то появляется возможность *цис-транс*-изомерии по экзоциклической двойной связи. Так, у соединения (**59**) зафиксировано существование двух σ-диастереомеров, которые можно разделить хроматографированием на силуфоле [47]; барьер взаимопревращения около 105 кДж/моль. У аналогичных производных пирролидина, которые представляют собой циклические енамины, барьер может снижаться до ≈40 кДж/моль.

Пятичленный кислородный цикл имеется также в γ-лактонах. Группировка —С—СО—О—С существует преимущественно в плоской конформации, в то время как атом С-4 может находиться выше или ниже этой плоскости [формулы (**60а**) и (**60б**)]. Знак вращения оптически активных лактонов зависит от их конформации.

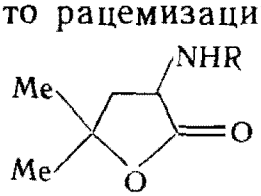


(**60а**)



(**60б**)

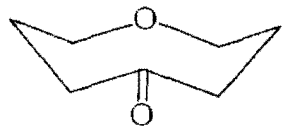
Лактоны α-ациламино-γ-гидроксикислот (**61а**) легко рацемизуются, если же аминогруппа свободна или если у атома азота стоит 2,4-динитрофенильная, тритильная или *п*-толуолсульфонильная группа [формула (**61б**)], то рацемизации не наблюдается.



(**61а**) $R=COR^1$

(**61б**) $R=H, C_6H_3(NO_2)_2, CPh_3, SO_2C_6H_4Me\text{-}n$

В рассмотренных выше лактонах кислородный атом, входящий в цикл, непосредственно связан с карбонильной группой. Если же эти два структурных фрагмента разделены цепью атомов углерода, то проявляются иные особенности. Так, в восьмичленном кислородсодержащем гетероцикле — 1-оксациклооктаноне-5, существующем в конформации короны (**62**), по данным ЯМР зафиксировано трансанулярное взаимодействие циклического кислорода и карбонильной группы.

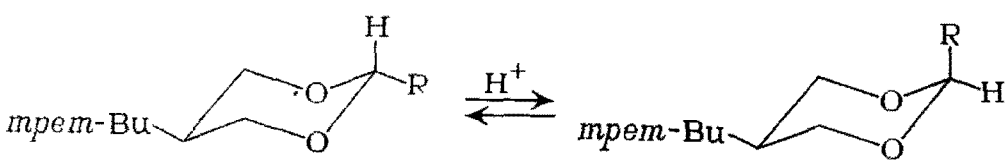


(62)

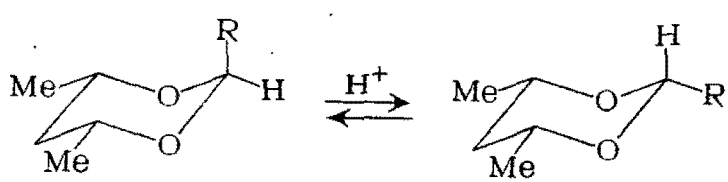
9.2.4. ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ АТОМАМИ КИСЛОРОДА

1,4-Диоксан подобно другим шестичленным циклам имеет форму кресла (форма ванны на 9,2 кДж/моль менее выгодна). Барьер инверсии кресла должен быть достаточно низким, поскольку даже при —104 °С не наблюдалось расщепления сигналов протонов в спектре ПМР на сигналы аксиальных и экваториальных протонов.

Стереохимия замещенных 1,3-диоксанов подробно исследована Э. Илиелом (см. обзор [48]). Эти циклические ацетали удобно получать из карбонильных соединений и 1,3-диолов, их спектры ЯМР легко поддаются расшифровке. В кислой среде устанавливается термодинамическое равновесие между экваториальной и аксиальной формами (схема 39). В отличие от замещенных циклогексанов эти формы переходят друг в друга не в результате инверсии кресла, а путем изомеризации с раскрытием и новым образованием ацетального цикла. Речь идет о *цис-транс*-изомерах, однако положение равновесия между ними определяется конформационной энергией заместителя R.



(39)



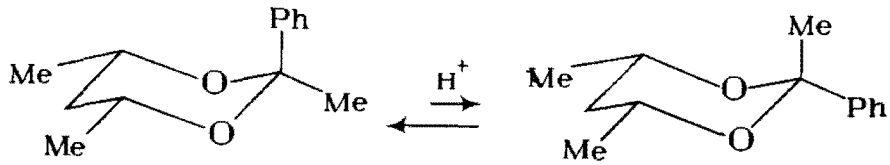
(63а) (63б)

Определены конформационные энергии заместителей для системы (63а) ⇄ (63б) (I); эти значения, а также (для сравнения) соответствующие энергии для производных циклогексана (II) приведены ниже (в кДж/моль):

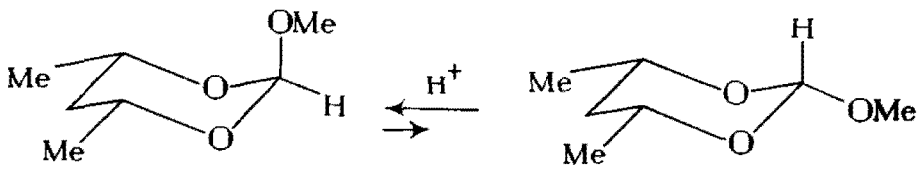
R	I	II	R	I	II
Me	16,6	7,1	Pr-*изо*	17,3	9,0
Et	16,7	7,4	Ph	13,0	12,6

Обращают на себя внимание значительно более высокие значения конформационной энергии алкильных групп в ряду 1,3-диоксанов по сравнению с наблюдаемыми в ряду циклогексана. Объясняется это меньшей длиной связи С—О по сравнению со связью С—С и меньшим вследствие этого расстоянием от R до аксиальных атомов водорода в положениях 4 и 6 1,3-диоксанов. Неожиданной является также низкая конформационная энергия фенильной группы. Тот факт, что в ряду 1,3-диоксана она действительно ниже конформационной энергии метильной группы, подтверждает изучение равновесия замещенного 1,3-диоксана, полученного из *мезо*-пентандиола-2,4 и ацетофенона (схема 40). Здесь преобладает изомер с аксиальной фенильной группой. Аксиальная ориентация предпочтитель-

на и для метоксигруппы (схема 41), что имеет прямое отношение к аномерному эффекту; удобным методом исследования в этом случае является диэлкометрия (определение дипольных моментов).



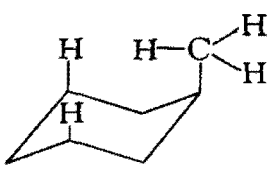
(40)



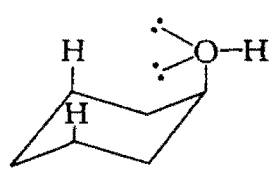
(41)

μ 1,97Д μ 2,93Д

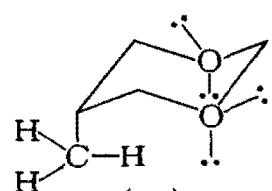
Конформационная энергия зависит от типа взаимодействия. Так, по данным Э. Илиела, при взаимодействии атом — атом [формула (**64**)] она составляет 7,1 кДж/моль, при взаимодействии атом — электронная пара [формулы (**65**) и (**66**)] равна соответственно 2,5 и 3,4 кДж/моль, а при взаимодействии электронная пара — электронная пара [формула (**67**)] конформационная энергия равна нулю.



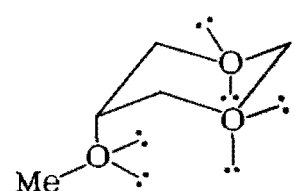
(**64**)



(**65**)

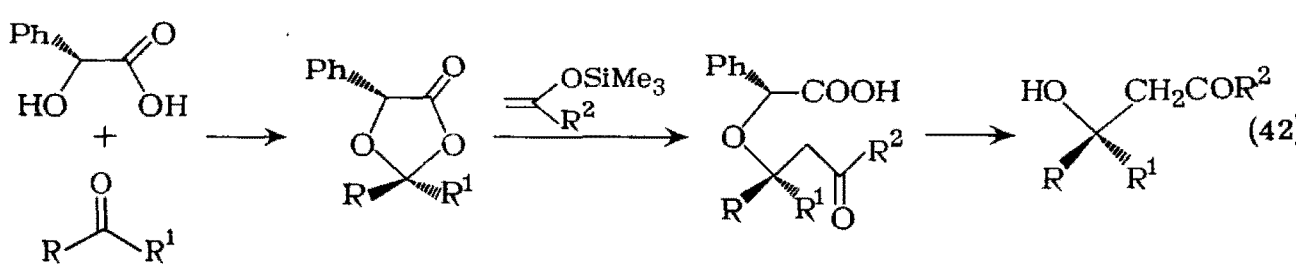


(**66**)



(**67**)

Родственные 1,3-диоксанам структуры, полученные из оптически активной миндальной кислоты и карбонильных соединений, были использованы в асимметрическом синтезе β-гидроксикетонов с оптической чистотой до 98 % [49] (схема 42).



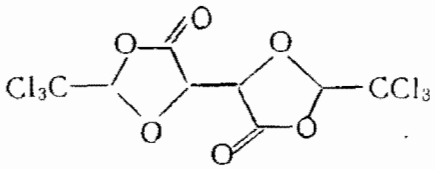
(42)

В молекулах *транс*-2,3- и *транс*-2,5-дигалоген-1,4-диоксанов, существующих в конформации кресла, атомы галогенов имеют аксиальную ориентацию. Это аналогично аномерному эффекту, т. е. речь идет о взаимодействии диполя связей С—Х с диполем *p*-электронов атома кислорода.

В конденсированной системе бензодиоксана гетероциклическое кольцо имеет форму полукресла, легко подвергающегося инверсии.

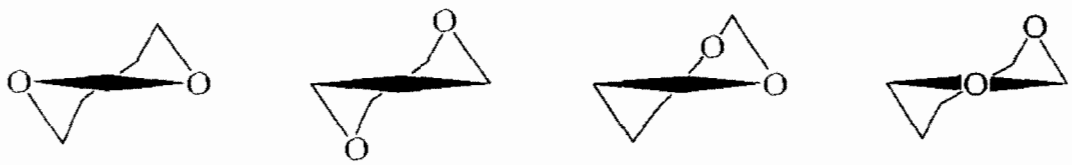
Своеобразные циклические структуры с двумя атомами кислорода возникают при конденсации (+)-винной кислоты с хлоралем под действием серной кислоты. Еще в 20-х годах нашего столетия были описаны два изомера, образующиеся в ходе этой реакции, однако строение их расшифровано лишь в начале 80-х годов рентгеноструктурным методом [50].

Эти вещества оказались *цис-транс*-изомерными циклами с двумя атомами кислорода (**68**).



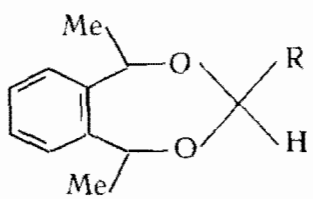
(**68**)

Для 1,3-диоксепанов — семичленных аналогов 1,3-диоксанов — рассчитаны [51] относительные стабильности четырех наиболее выгодных конформаций (в кДж/моль):



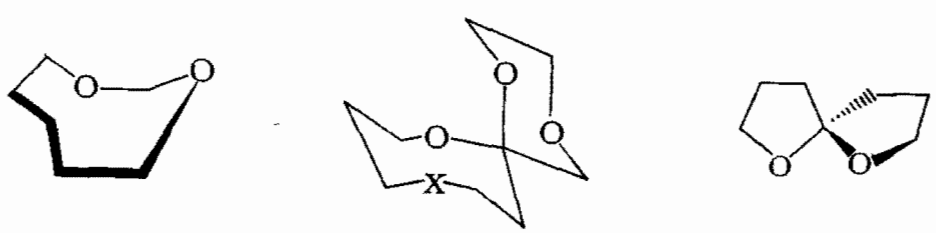
0,0 10,5 10,5 11,1

Изучены также конформации бензодиоксепанов (**69**) [52]. Эти соединения могут существовать в *мезо*- и рацемической формах, причем конформации этих форм различны.



(**69**)

Методами молекулярной механики рассчитаны предпочтительные конформации восьмичленных циклов, содержащих от одного до четырех атомов кислорода в разных относительных положениях. Для 1,3-диоксациклооктана предпочтительной оказалась конформация «ванна — кресло» (**70**), что совпадает с данными эксперимента. Для 1,3,6-триокса- и 1,3,5,7-тетраоксасоединений расчетные данные не соответствуют экспериментальным.



(**70**) (**71**) X=O, S, NAc (**72**)

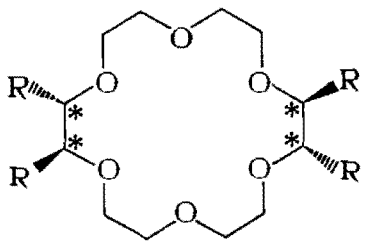
Исходя из фруктозы были синтезированы хиральные спираны (**71**) [53]; однако они не были первыми гетероциклами, хиральность которых обусловлена только спирановым атомом углерода, так как еще более тридцати лет тому назад был получен [54] оптически активный спиробитетрагидрофуран (**72**).

9.2.5. КРАУН-ЭФИРЫ

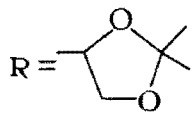
Краун-эфиры, представляющие собой по существу многозвенные гетероциклы со многими атомами кислорода (иногда вместо части из них стоят атомы азота), пользуются большим вниманием исследователей из-за способности этих соединений к комплексообразованию. С точки зрения стереохимии особенно интересны краун-эфиры, обладающие оптической

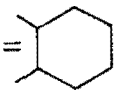
активностью. Описаны их синтезы на основе ряда доступных природных оптически активных соединений. Обзор о хиральных краун-эфирах см. [55].

Краун-эфиры (**73а**) — (**73д**) получены на основе винной кислоты, соединение (**73е**) — из маннита, соединение (**73ж**) — из циклогександиола.

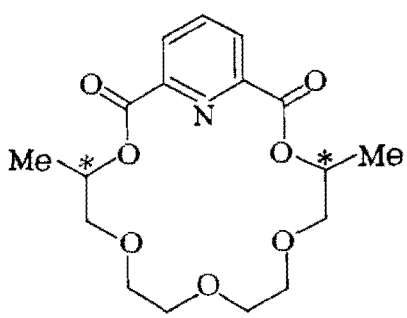


(**73 а**) R = CH_2OH
(**73 б**) R = CH_2OCOMe
(**73 в**) R = CH_2OCH_2Ph
(**73 г**) R = CH_2OCHPh_2
(**73 д**) R = $CONMe_2$

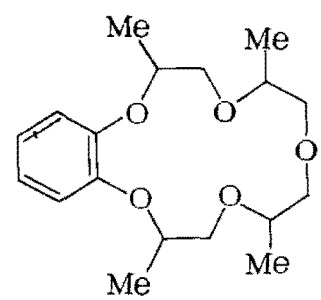
(**73е**) R = 

(**73ж**) R—R = 

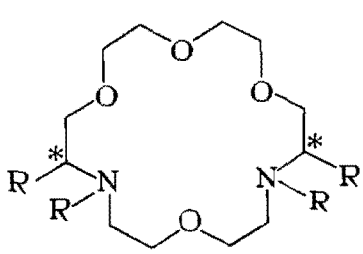
Хиральные краун-эфиры были построены также на основе пропандиола-1,2, 1-фенилэтандиола-1,2; в эти структуры включены также гетероциклические ядра, как, например, в соединении (**74**). На основе этилового эфира молочной кислоты синтезировано соединение (**75**), из аминокислот — хиральные краун-эфиры (**76**), из глюкозы, маннозы, галактозы — азакраун-эфиры (**77**) [56].



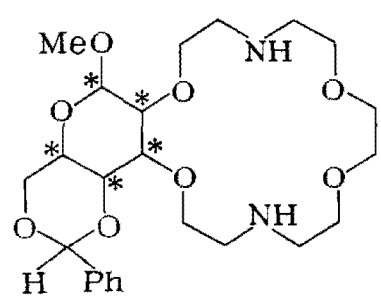
(**74**)



(**75**)



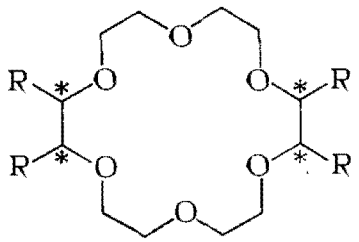
(**76**)



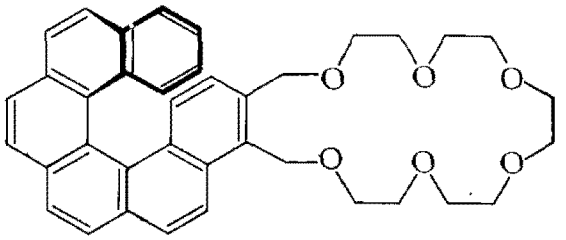
(**77**)

Хиральные краун-эфиры нашли разнообразное применение. Так, например, на основе краун-эфира с хиральными звеньями 2,2′-дигидроксибинафтила-1,1′, создана подвижная фаза для хроматографии. Подобные краун-эфиры проявляют свойства энантиоселективных комплексообразователей, с их помощью расщепляют рацематы аминокислот и аминов. Если хиральный краун-эфир (**78**) растворить в хлороформе и встряхивать с водным раствором соли рацемического α-фенилэтиламина, то в хлороформный слой переходит преимущественно один из энантиомеров (оптическая чистота до 14 %) [57].

По отношению к солям рацемических аминокислот и аминов аналогичными свойствами обладает краун-эфир (**79**), полученный из гексагелицена [58].

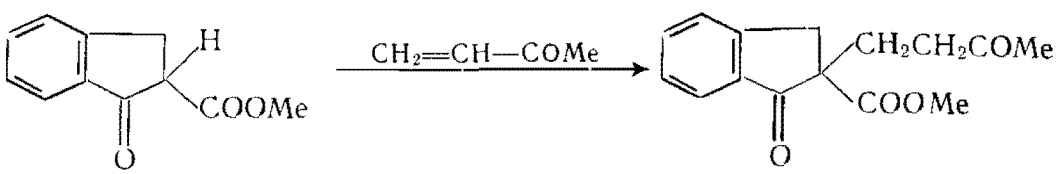


(78)



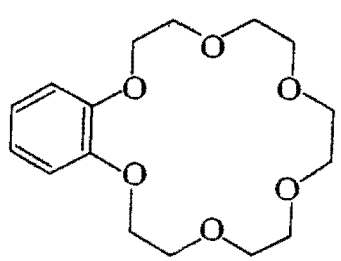
(79)

Хиральные краун-эфиры были использованы для асимметрических синтезов. Так, краун-эфир, полученный на основе дигидропиридина и оптически активных α-аминокислот, восстанавливает этиловый эфир бензоилмуравьиной кислоты (оптический выход 86 %). Особенно высокой оптической чистоты (до 99 %) удалось добиться, проводя реакцию Михаэля между винилметилкетоном и метиловым эфиром 1-оксо-2,3-дигидроинданкарбоновой-2 кислоты в присутствии краун-эфира с хиральными бинафтильными звеньями (схема 43) [59].



(43)

Стереоспецифичность взаимодействия хиральных краун-эфиров с энантиомерными молекулами подтверждена фотофизическими методами, такими, как гашение флуоресценции, образование эксимеров [60]. Хиральное окружение оказывает в свою очередь влияние на свойства рацемических краун-эфиров: например, ахиральный бензо[18]краун-6 (**80**) при комплексообразовании с эфирами оптически активных аминокислот проявляет индуцированную полосу КД в области 275—235 нм.



(80)

О комплексообразовании хиральных краун-эфиров с ахиральными «гостями» см. [61]; использованию хиральных макроциклов в качестве реагентов и катализаторов посвящен обзор [62].

ГЛАВА 10

Стереохимия элементорганических соединений

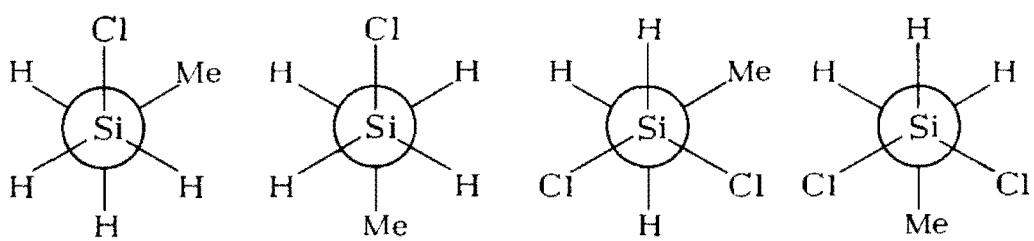
В предыдущих главах мы познакомились со стереохимией соединений углерода и азота, в том числе гетероциклических соединений, содержащих в качестве гетероатомов атомы азота и кислорода. Вместе с развитием химии элементорганических соединений развивается и стереохимия органических соединений других элементов. Полное освещение

этой быстро развивающейся области потребовало бы отдельной большой книги; данная глава является лишь введением в обширную область стереохимии соединений кремния, фосфора, мышьяка, серы и бора.

10.1. СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ И ДРУГИХ ЭЛЕМЕНТОВ IV ГРУППЫ

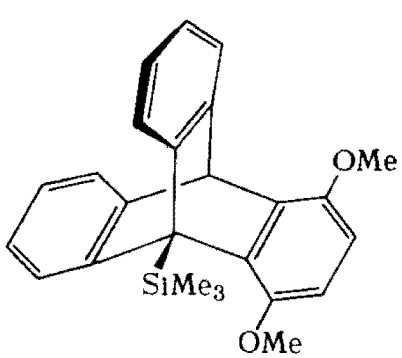
Кремний — ближайший аналог углерода по Периодической системе элементов Д. И. Менделеева. Его четырехкоординационные соединения имеют тетраэдрическую конфигурацию. При изучении силанов прежде всего возникают конформационные проблемы, аналогичные проблемам, встречающимся для соединений углерода. Так, например, этилмонохлорсилан (**1**) и этилдихлорсилан (**2**) существуют в конформациях φ^1 и φ^3 (по связи Si—C), причем у обоих соединений преобладает конформация φ^1 (мольные доли соответственно 0,78 и 0,53; в жидком состоянии при −23 °C).

$CH_3—CH_2—SiH_2Cl$ (**1**) $CH_3—CH_2—SiHCl_2$ (**2**)

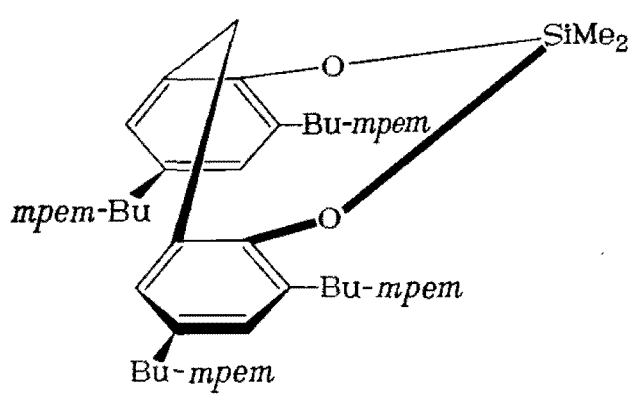


(**1а**) φ^1 (**1б**) φ^3 (**2а**) φ^1 (**2б**) φ^3

Барьеры вращения вокруг связи Si—C в таких соединениях равны 7—8 кДж/моль. Они сильно возрастают при переходе к пространственно затрудненным структурам. Так, барьер вращения вокруг связи Si—C в 1,4-диметокси-9-триметилсилилтриптицене (**3**) столь значителен, что в спектрах ЯМР вплоть до температуры +180 °C фиксируется существование только одного конформера [1].



(**3**)



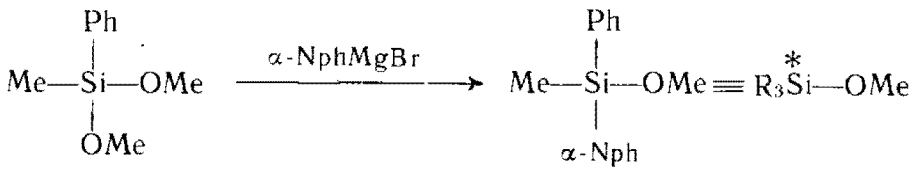
(**4**)

С помощью ЯМР ^1H и ^{13}C получены данные о конформациях семи- и восьмичленных кремнийсодержащих гетероциклов [2]. Например, соединение (**4**) имеет плоскость симметрии, проходящую через CH_2-мостик и атом кремния.

Еще в 1910 г. Киппинг показал, что соединения такого типа могут быть оптически активными за счет асимметрического атома кремния, связанного с четырьмя разными углеводородными остатками. Особого внимания

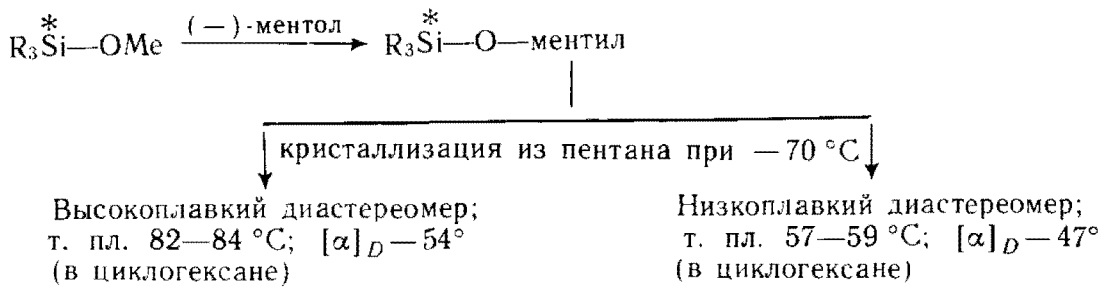
подобные соединения не привлекли: путь к ним был труден, а сами они не представляли возможностей для дальнейших синтезов.

Новый этап в исследованиях соединений с асимметрическим атомом кремния наступил в 1959 г., когда Л. Соммер разработал удобный метод получения оптически активного силана и открыл путь к большому числу продуктов его превращения. Исходным веществом служил метил(диметокси)фенилсилан, который действием α-нафтилмагнийбромида превращали в метилметоксинафтилфенилсилан (схема 1).



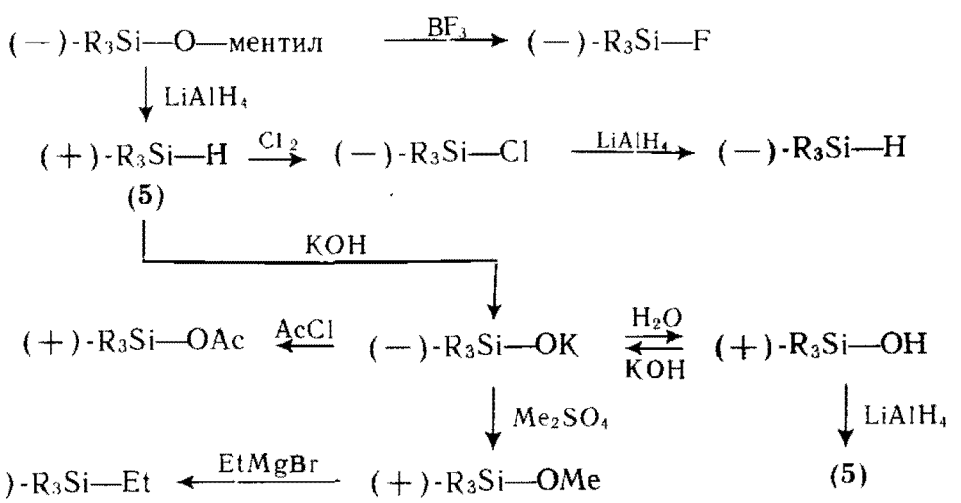
(1)

Это соединение с асимметрическим атомом кремния удалось расщепить на оптические антиподы, превратив его с помощью ментола в диастереомерную пару и разделив диастереомеры низкотемпературной перекристаллизацией из пентана (схема 2).



(2)

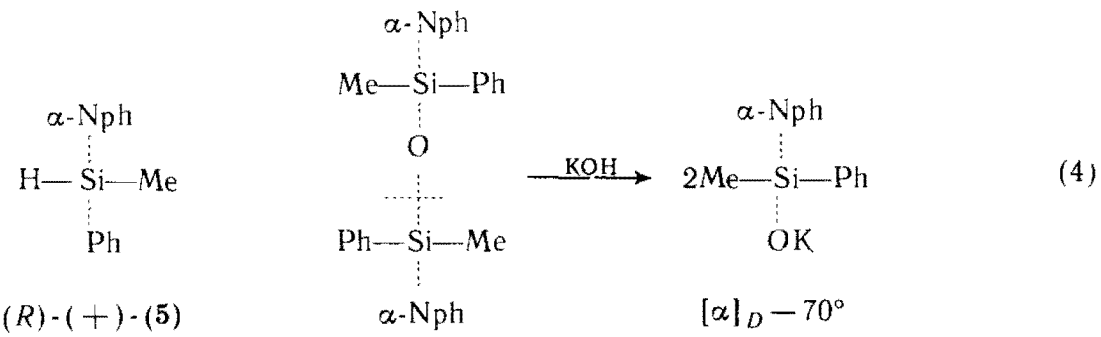
Диастереомеры послужили исходными веществами для получения оптически активных силанов R_3Si^*H и многих других соединений (схема 3). Так, метил-α-нафтилфенилсилан (**5**) стал родоначальником более сотни оптически активных кремнийорганических соединений. В короткий срок была создана совершенно новая область — стереохимия соединений кремния, изучены механизмы реакций замещения у атома кремния. Уже в 1965 г. Л. Соммер смог подвести итог исследованиям, опубликовав книгу [3].



(3)

Методом рентгеноструктурного анализа была определена абсолютная конфигурация исходного силана (**5**). Конфигурации остальных веществ были установлены с использованием метода квазирацематов, а также кривых ДОВ. Конфигурацию, отвечающую (*R*)-(+)-силану, имеют правовращающие энантиомеры соединений R_3SiOH, R_3SiOMe, R_3SiOAc, R_3SiF,

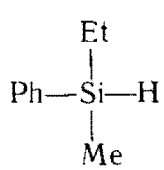
R_3SiEt и левовращающие энантиомеры соединений R_3SiCl, R_3SiBr, R_3SiOBu-*трет*, R_3SiOK. Поскольку во всех этих структурах вместо атома водорода стоит заместитель, который по правилу последовательности оказывается старше трех других, все эти энантиомеры получают (*S*)-обозначение. Знание конфигурации позволило далее установить, в каких реакциях она сохраняется, в каких происходит ее обращение.



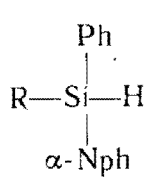
В качестве примера исследования стереохимии разрыва Si—O-связи приведем действие щелочи на оптически активный простой эфир, содержащий два остатка R_3Si^* одинаковой конфигурации (схема 4). Связи одного из Si-центров (верхнего в схеме 4) во время реакции не затрагиваются и, естественно, конфигурация здесь сохраняется. У нижнего центра во время реакции затрагивается связь Si—O, при этом возможно обращение или сохранение конфигурации. Если бы происходило обращение, то продукт реакции состоял бы из смеси неизменного энантиомера с «обращенным», т. е. представлял бы собой рацемат. В действительности же образуется оптически активный продукт: следовательно, разрыв связи Si—O идет с сохранением конфигурации. Таков же результат превращения простого эфира R_3Si^*OMe в силан R_3Si^*H под действием алюмогидрида.

Обобщая полученные данные, Соммер сделал вывод, что стереохимический результат реакции замещения у атома кремния связан с природой уходящей группы; легко уходящие группы (невысокая основность, pK_a сопряженной кислоты меньше 6) реагируют с обращением конфигурации, трудно уходящие (высокая основность, pK_a сопряженной кислоты больше 10) — с преимущественным сохранением конфигурации. Позднее связь основности и стереохимического результата была подтверждена в работах Ю. И. Баукова.

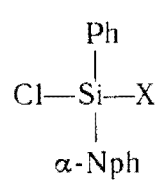
В дальнейшем были синтезированы оптически активные силаны **(6)** — **(9)** с другими радикалами [4].



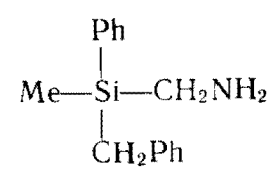
(6)



(7)



(8)



(9)

Метод, примененный Соммером для получения оптически активного силана, успешно использован для получения аналогичного соединения с асимметрическим атомом германия. (+)-Энантиомер метил-α-нафтилфенилгермана, как и соответствующий силан, имеет (*R*)-конфигурацию. Для ее определения был использован метод квазирацематов, причем стандартом для сравнения служил соответствующий силан. Знание конфигурации позволило развернуть исследования стереохимии реакций замещения у германиевого асимметрического центра.

Еще в начале нашего столетия Поуп показал, что в оптически активной форме можно получить и соединение с асимметрическим атомом олова — метилпропилэтилоловоиодид, но описал его как легко рацемизующееся.

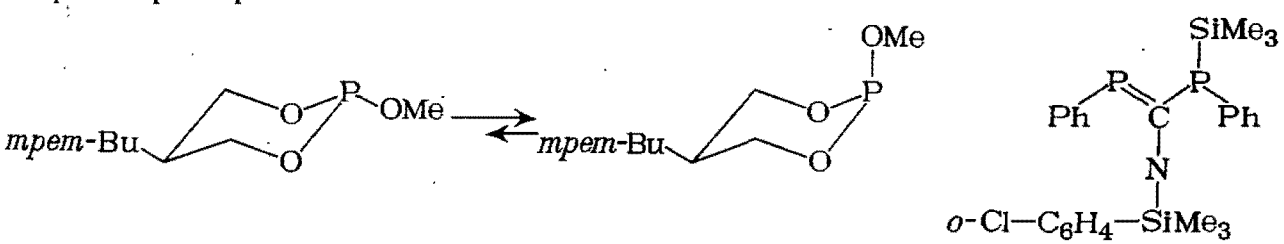
10.2. СОЕДИНЕНИЯ ФОСФОРА

Обсуждая стереохимические особенности, возникающие в связи с присутствием в молекуле атома фосфора, следует иметь в виду, что конформационные изменения могут быть связаны с двумя процессами — вращением вокруг связей фосфора с соседними атомами и инверсией пирамиды, как это имеет место у азота.

Барьер вращения вокруг связи P—C в метилфосфине равен 8 кДж/моль, т. е. несколько меньше, чем в этане, предпочтительная конформация, естественно, заторможенная. В *трет*-бутилдихлорфосфине *трет*-$BuPCl_2$ барьер вращения равен 27 кДж/моль, вместо 46 кДж/моль у углеродного аналога — 2,2-диметил-3,3-дихлорбутана; это объясняют большей длиной P—C-связи по сравнению со связью C—C.

С помощью ИК-спектров изучены предпочтительные конформации по связям P—S в триметилтиофосфите $(MeS)_3P$.

В качестве простейшей модели для изучения конформаций шестичленных фосфорсодержащих гетероциклов служили циклические фосфиты, для которых можно предвидеть две кресловидные конформации (**10а**) и (**10б**). По аналогии с циклогексаном можно было бы ожидать преобладания диэкваториальной формы (**10а**), однако исследования методом ЯМР показали, что в конформационном равновесии в действительности преобладает форма (**10б**). Это, по-видимому, является результатом диполь-дипольного отталкивания, родственного аномерному эффекту в ряду тетрагидропиранов.



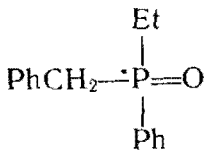
(**10а**) (**10б**) (**11**)

Для соединений с двойной связью P=C возможно появление л-диастереомеров. Таково, например, соединение (**11**), для которого в твердом виде методом рентгенографии установлена (*E*)-конфигурация; она сохраняется и в растворах [5].

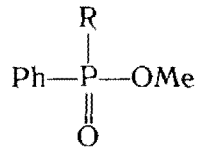
У фосфора устойчивость пирамидальной конфигурации больше, чем у азота. Расчеты, выполненные на основе колебательных спектров, дали следующие частоты инверсии пирамиды (и, тем самым, продолжительности жизни оптически активной молекулы): $2{,}5 \cdot 10^{-11}$ с (NH_3), $2{,}3 \cdot 10^{-6}$ с (PH_3), $7{,}2 \cdot 10^{3}$ с (т. е. 2 ч) (Me_3P). Это дает возможность получать достаточно устойчивые оптически активные соединения с асимметрическим атомом фосфора. Так, например, метилпропилфенилфосфин медленно рацемизуется в кипящем толуоле; энергия активации реакции рацемизации составляет около 100 кДж/моль. Для *трет*-бутилметилфенилфосфина барьер инверсии еще выше (134 кДж/моль). Описаны и многие другие оптически активные фосфины, например бензилметилфенилфосфин [6].

В оптически активных формах получены разнообразные соединения четырехкоординированного атома фосфора — фосфиноксиды (**12**), произ-

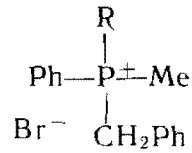
водные фосфиновых (**13**) и тиофосфиновых кислот, соли фосфония (**14**). В этих соединениях атом фосфора имеет уже не пирамидальную, а тетраэдрическую конфигурацию.



(**12**)

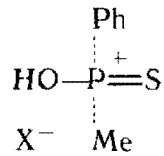


(**13**)

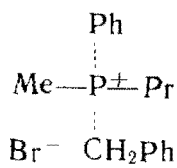


(**14**)

Определены конфигурации многих соединений с хиральным атомом фосфора, например соединений (**15**) и (**16**).

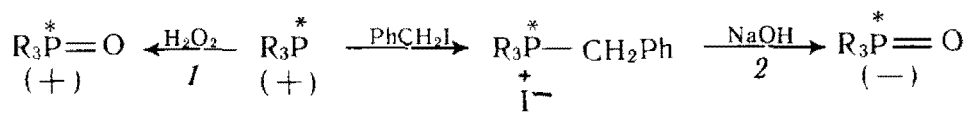


(**15**) (*R*)-(+)



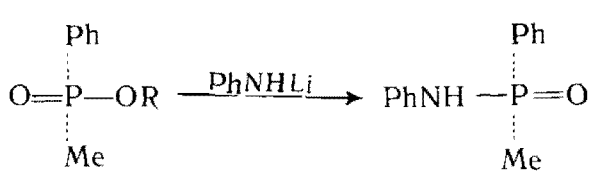
(**16**) (*R*)-(+)

Получение оптически активных соединений с асимметрическим атомом фосфора позволило изучить стереохимию реакций, затрагивающих хиральный центр этого типа. Реакции присоединения по свободной электронной паре третичных фосфинов идут с сохранением конфигурации. К ним относятся превращения в фосфиноксиды, в четвертичные фосфониевые основания. Некоторые реакции могут проходить и с обращением конфигурации. Например, от (+)-метилпропилфенилфосфина (далее обозначается R_3P^*) можно перейти к соответствующему оксиду двумя путями, причем стереохимический результат оказывается различным (схема 5). Замена остатка OR на NHR в оптически активных эфирах фосфиновых кислот протекает с обращением конфигурации (схема 6).



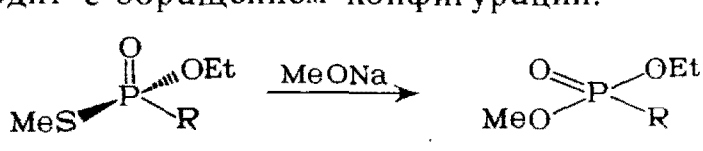
(5)

1 — сохранение конфигурации; *2* — обращение конфигурации



(6)

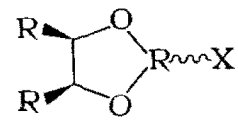
Стереохимический результат реакций замещения у атома фосфора может меняться даже при небольших изменениях в строении реагирующих веществ. Так, близкие по структуре соединения типа (**17**) реагируют по-разному и с различным стереохимическим результатам в зависимости от природы группы R [7] (схема 7). Если R = Me или CH_2Cl, наблюдается обращение конфигурации; при R = $CHCl_2$ конфигурация сохраняется; если же R = CCl_3, то разрывается не связь P—SMe, а связь P—R, и реакция проходит с обращением конфигурации.



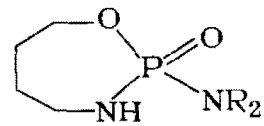
(**17**)

(7)

Стереохимию реакций замещения у атома фосфора изучали и на примере циклических σ-диастереомеров типа (18). Конфигурация заместителя X у атома фосфора легко устанавливается по спектрам ЯМР: при *цис*-расположении атома водорода у углеродного хирального центра и свободной электронной пары атома фосфора константы спин-спинового взаимодействия $^3J_{PH}$ больше, чем при *транс*-расположении. В большинстве изученных реакций замещение группы X проходит с обращением конфигурации, но результат осложняется последующей изомеризацией с потерей стереоселективности [8].



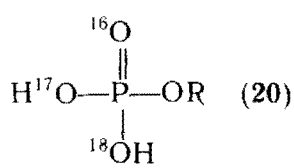
(18) P=Ph, Me;
X=Cl, NMe_2, OMe, OPh



(19)

Интерес к оптически активным соединениям фосфора в значительной степени связан с биохимической ролью фосфорорганических соединений, с их физиологической активностью. Например, циклический амид (19) — противоопухолевый препарат; он более эффективен в (*R*)-(+)-форме, чем в (*S*)-(—)-форме. Это наблюдение стимулировало получение оптически активных аналогов этого соединения. На основании изучения спектров ЯМР фосфоглицеридов высказано предположение о возможной хиральности фосфора в этих соединениях, что может иметь важные следствия для функционирования фосфолипидных мембран [9].

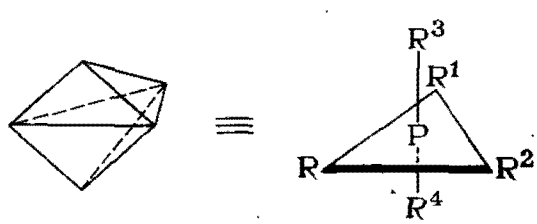
В ряде работ для изучения метаболизма использовали эфиры фосфорной кислоты (20), в которых атом фосфора асимметричен в результате изотопного различия атомов кислорода [10].



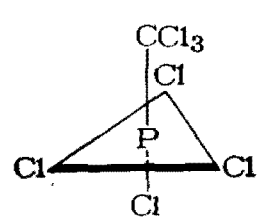
(20)

Исследование оптически активных соединений фосфора стимулировалось также использованием родиево-фосфиновых катализаторов в гомогенном асимметрическом гидрировании (см. гл. 2).

В работах Г. Виттига, а также Г. А. Разуваева было показано, что в отличие от азота фосфор может образовывать пять ковалентных связей путем расширения октета. В подобных соединениях фосфор имеет конфигурацию тригональной бипирамиды [формула (21)]. Пять заместителей занимают стереохимически неодинаковые положения: три из них (R, R^1, R^2) лежат в одной плоскости с атомом фосфора (экваториальные заместители), два других (R^3, R^4) — сверху и снизу от этой плоскости (апикальные заместители). Примером может служить соединение (22), где трихлорметильная группа занимает апикальное положение.



(21)



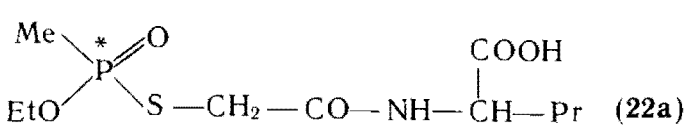
(22)

Фосфораны $PRR^1R^2R^3R^4$, у которых все пять заместителей различны, в принципе могут существовать в виде 20 хиральных изомеров, составляющих 10 пар оптических антиподов. Если два заместителя одинаковы, число изомеров сокращается до десяти, в том числе существуют две пары оптических антиподов.

Хотя обычные изображения могут создать впечатление, что апикальные заместители расположены более «свободно», в действительности это не так; апикальный заместитель стерически взаимодействует с тремя экваториальными заместителями, расположенными по отношению к нему под углом 90°, в то время как экваториальные заместители удалены друг от друга, угол между ними равен 120°.

Соединения с пятикоординированным атомом фосфора являются промежуточными продуктами в реакциях соединений с четырехкоординированным атомом фосфора — солей фосфония, фосфиноксидов, эфиров фосфиновых, фосфоновых и фосфорной кислот. Стереохимические особенности реакций этих веществ можно понять, учитывая такие особенности промежуточно образующихся соединений пятикоординированного фосфора, как предпочтительность вступления заместителей в апикальные положения и отщепления из них; преимущественно экваториальное положение O^- при возможном как апикальном, так и экваториальном положении гидроксила; исключительно апикально-экваториальное включение пятикоординированного фосфора и четырех- и пятичленные циклы, и предпочтительное диэкваториальное включение в шестичленные циклы; возможная изомеризация с переходом из апикального положения в экваториальное и наоборот.

σ-Диастереомеры с асимметрическими атомами фосфора и углерода были использованы в работах М. И. Кабачника с сотр. [11] для изучения поведения оптически активных веществ в растворах методом спектроскопии ЯМР, в частности для изучения диастереомерных ассоциатов. Считают, что явления такого рода играют важную роль в биологических процессах. В растворах оптически чистого соединения (**22а**) сигнал ^{31}P в спектрах ЯМР ^{31}P проявляется как узкий синглет: каждая молекула окружена тождественными молекулами. В растворах рацемата каждый энантиомер может быть окружен либо одинаковыми молекулами (гомоассоциация), либо разными (кроссассоциация) — в спектрах сигнал ^{31}P по-прежнему синглет, но он несколько сдвинут по сравнению с сигналом для чистого энантиомера. В растворах оптически нечистого вещества (т. е. содержащего разные количества энантиомеров) в спектрах ЯМР ^{31}P появляется дублет.



(**22а**)

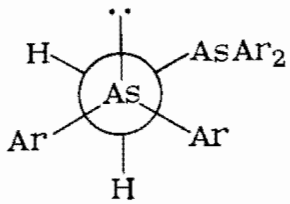
Конформациям фосфорильных соединений посвящен обзор [12].

10.3. СОЕДИНЕНИЯ МЫШЬЯКА

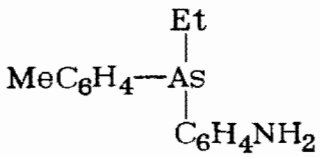
Стереохимия соединений мышьяка привлекает меньше внимания, чем стереохимия соединений фосфора. Как пример конформационных исследований приведем работу [13], авторы которой на основании дипольных моментов пришли к выводу, что соединение (**23**) существует преимущественно в конформации (**23а**) со скошенным расположением связи $As—CH_2$ относительно свободной электронной пары второго атома мышьяка.

Повышенная по сравнению с азотом устойчивость пирамидальной конфигурации атома трехкоординационного мышьяка позволяет получать в оптически активном виде арсины, например (24) — (26).

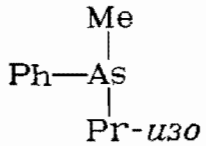
$Ph_2As—CH_2—AsPh_2$ (23)



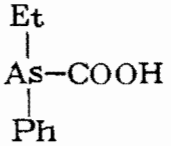
(23а)



(24)



(25)



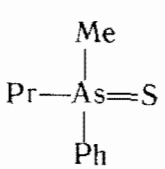
(26)

Барьер пирамидальной инверсии в соединении (25) составляет 173 кДж/моль, т. е. рацемизация идет с трудом. Если с атомом мышьяка связаны атомы кремния, германия, олова или мышьяка, то барьер инверсии понижается; так, для PhMeAs—AsMePh он составляет около 100 кДж/моль. Соединение (26) легко рацемизуется.

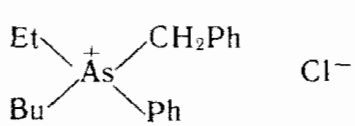
Описаны [14] и оптически активные соединения с четырехкоординированным атомом мышьяка, например (27) и (28).

С соединением (28) связано одно любопытное заблуждение. Первое сообщение о его оптической активности принадлежит Г. Камаю (1964 г.), который описывал это вещество как легко рацемизующееся. Позднее Л. Хорнер, получивший это вещество, никакой рацемизации не наблюдал. Выяснение причин такого различия показало, что Г. Камай в действительности не получил это соединение в оптически активном виде. Он пропускал рацемат соединения (28) через колонку с оптически активным кварцем, рассчитывая на то, что в результате асимметрической адсорбции будет появляться оптическая активность. И действительно, пропущенный через колонку раствор оказался оптически активным, однако эта активность через недолгое время исчезала, что, как полагали, свидетельствовало о рацемизации.

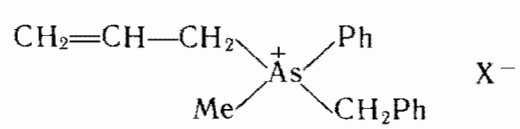
Истинное объяснение наблюдавшихся фактов, как установил Л. Хорнер при повторении опытов Г. Камая, оказалось, однако, совсем иным. Чтобы увеличить адсорбционную способность, Г. Камай помещал в колонку мелкоразмолотый кварц. При пропускании раствора через колонку мельчайшие частицы кварца вымывались, образуя суспензию. Именно эти частицы и давали оптическое вращение при измерении; постепенно они оседали и таким образом имитировали рацемизацию.



(27)



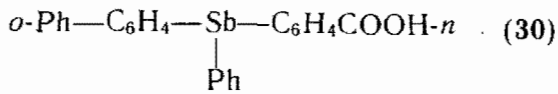
(28)



(29)

Изучив большую серию реакций оптически активной соли арсония (29), Л. Хорнер показал, что гидрирование этого соединения и последующее снятие бензильной группы с помощью так называемого катодного расщепления, т. е. превращение в третичный арсин PhAs(Me) (Pr), а также обратная реакция с бензилгалогенидом протекают с сохранением конфигурации у атома мышьяка.

Известны оптически активные соединения и трехвалентной сурьмы. Так, Дж. Кемпбел еще в середине 50-х годов нашего столетия с помощью α-фенилэтиламина расщепил на антиподы соединение (30).

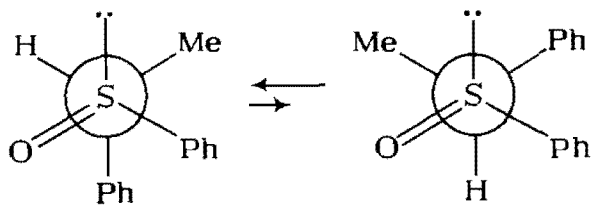


(30)

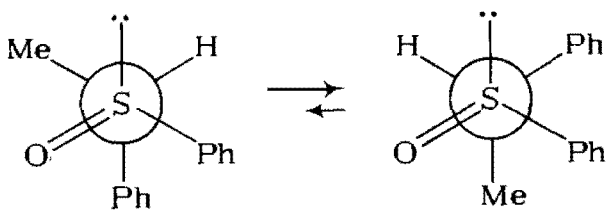
10.4. СОЕДИНЕНИЯ СЕРЫ

Соединения с трехкоординированным атомом серы имеют устойчивую пирамидальную конфигурацию. Как и в случае соединений рассмотренных ранее элементов, исследователей привлекают конформационные проблемы, а также получение и изучение оптически активных веществ с серой как центром хиральности. Больше всего внимания уделяется изучению сульфоксидов.

Были изучены [15] соединения типа Ph—CHR—SO—Ar. Из-за наличия двух асимметрических центров (тетраэдрического углерода и пирамидальной серы) эти вещества способны существовать в виде σ-диастереомеров. Предпочтительные конформации обоих диастереомеров показаны на схемах (8) и (9).

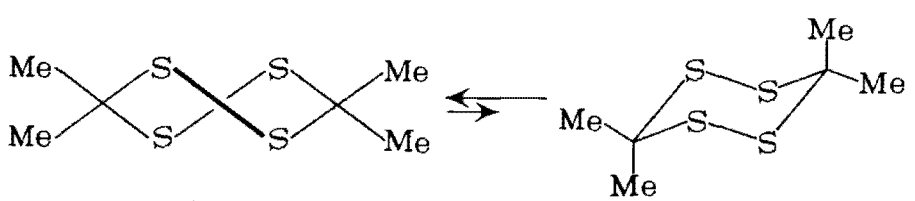


(*R*,*S*)-диастереомер (8)

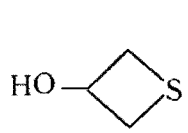


(*S*,*S*)-диастереомер (9)

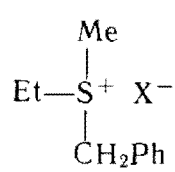
Пример циклических структур, конформация которых определяется стерическими особенностями двухкоординированной серы,— 3,3,6,6-тетраметилтетратиан, для которого более выгодна конформация искаженной ванны (**31а**). Однако в особых условиях методом ЯМР удалось зафиксировать существование конформации кресла (**31б**) [16]. На примере циклической структуры (**32**) и других соединений серы показано, что при изучении сложных конформационных равновесий недостаточно какого-либо одного физического метода, необходимо комплексное их использование [17].



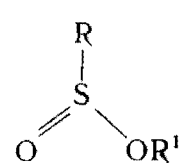
(**31а**) (**31б**)



(**32**)



(**33**)



(**34**)

К числу оптически активных соединений с трехкоординированной серой относятся соли сульфония, например (**33**), а также и эфиры сульфиновых кислот (**34**). Однако наибольшее внимание привлекают оптически активные сульфоксиды $RSOR^1$. По химическому строению они аналогичны кетонам, однако пространственное строение соединений обоих классов различно. sp^2-Гибридизация атома углерода в кетонах делает всю группировку плоской и исключает возможность хиральности. Сульфо-

ксиды же, как и другие соединения с трехкоординированным атомом серы, имеют пирамидальное строение.

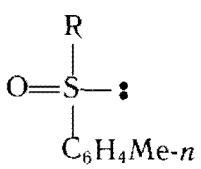
В 1950 г. П. Каррер получил ряд оптически активных алифатических сульфоксидов (**35**), содержащих аминогруппу (и поэтому удобных для расщепления с помощью кислотных асимметрических реагентов). В дальнейшем были разработаны и другие методы получения оптически активных сульфоксидов: замена на углеводородный радикал остатка OR* в ментиловых эфирах сульфиновых кислот (схема 10), а также асимметрическое окисление сульфидов при помощи хиральных оксазиридинов [18] (схема 11). Если в качестве окислителя использовали оксазиридин, хиральность которого создана остатком камфоры, то полученный сульфоксид имел оптическую чистоту до 65 %.

$$H_2N—(CH_2)_n—SO—Me \qquad (35)$$

$$n\text{-}MeC_6H_4—\overset{\overset{O}{\|}}{S}—OR^* \xrightarrow{-CH_2COOBu\text{-}трет} n\text{-}MeC_6H_4—\overset{\overset{O}{\|}}{S}—CH_2COOBu\text{-}трет \qquad (10)$$

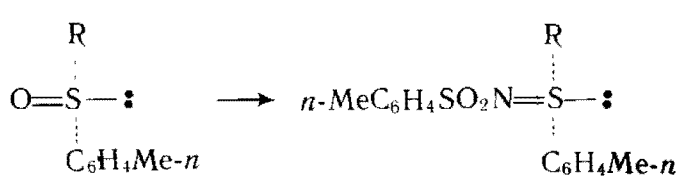
$$Ar—S—R \xrightarrow{R^*SO_2—N\overset{O}{\diagup\diagdown}CHAr} Ar—\overset{*}{S}O—R + R\overset{*}{S}O_2—N{=}CHAr \qquad (11)$$

В 60-х годах нашего столетия определены конфигурации многих сульфоксидов. При этом использовали самые разнообразные методы: химическую корреляцию, сравнение данных ДОВ и КД, стереоспецифичный асимметрический синтез, спектры ЯМР в хиральных растворителях. В ходе этих работ были, в частности, установлены конфигурации (+)-энантиомеров соединений (**36**).

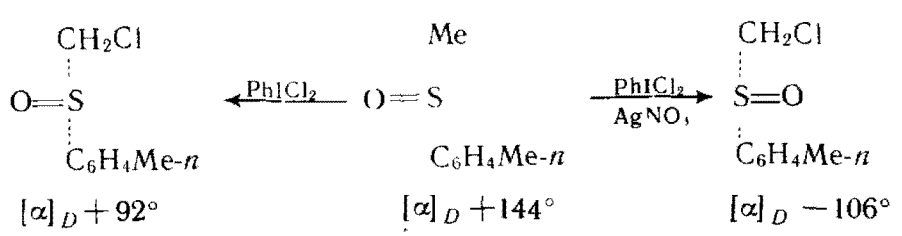


(**36**) R=Me, Bu, CH_2Ph; (*R*) − (+)

Полученные данные послужили основой для изучения стереохимии реакций сульфоксидов. Показано, например, что метил-*n*-толилсульфоксид сохраняет конфигурацию при замене атома кислорода на азотсодержащие остатки (схема 12). Реакции с хлорирующими агентами в зависимости от условий могут протекать как с сохранением, так и с обращением конфигурации, хотя формально хиральный центр при этом не затрагивается (схема 13).



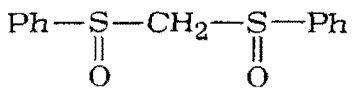
(12)



(13)

Соединения с двумя сульфоксидными группами, например (**37**), существуют, как и другие вещества с двумя хиральными центрами, в σ-диа-

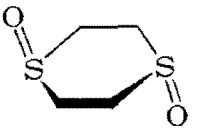
стереомерных формах. Диастереомеры разделяют кристаллизацией из ацетона.



(**37**) *мезо* (т. пл. 118–120 °С)
рацемат (т. пл. 182–183 °С)



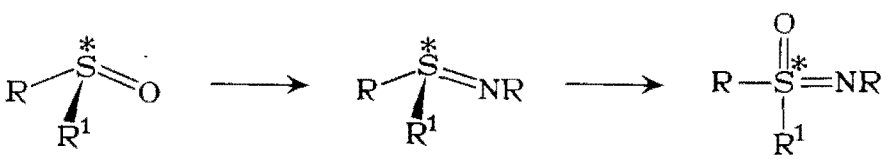
(**38а**) *цис*



(**38б**) *транс*

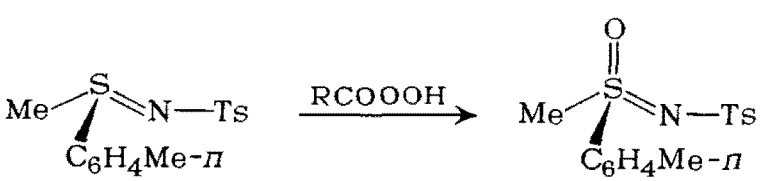
Изомерия циклических соединений с двумя сульфоксидными группами в кольце подобна стереоизомерии алициклических соединений с двумя заместителями. Такие соединения существуют в *цис*- и *транс*-формах, например (**38а**) и (**38б**).

Сульфоксиды без потери оптической активности могут быть превращены в сульфимиды и далее в сульфоксимиды (схема 14). Сульфоксимиды имеют уже не пирамидальную, а тетраэдрическую конфигурацию вокруг атома серы. Диастереомерные соединения, имеющие углеродный асимметрический центр рядом с хиральным атомом серы, сохраняют конфигурацию обоих центров и при превращении в карбанионы [19].



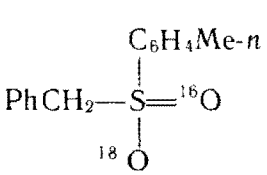
(14)

Конфигурация сохраняется и при превращении трехкоординированного хирального атома серы в четырехкоординированный; реакция идет по свободной электронной паре без затрагивания имеющихся связей (схема 15).

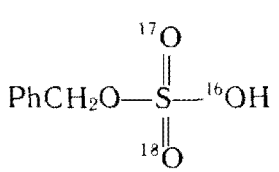


(15)

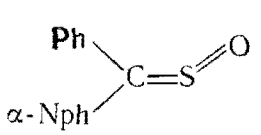
Четырехкоординированный атом серы содержат также сульфоны $R—SO_2—R^1$. Казалось бы, что создание оптической активности здесь невозможно, поскольку в сульфоновом тетраэдре два заместителя одинаковы — атомы кислорода. И все же оптически активные соединения такого типа, например (**39**) [20], а также эфиры серной кислоты (**40**) [21] были получены за счет изотопной асимметрии.



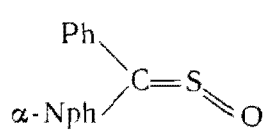
(**39**) $[\alpha]_D$ −0,16°



(**40**)



(**41а**)

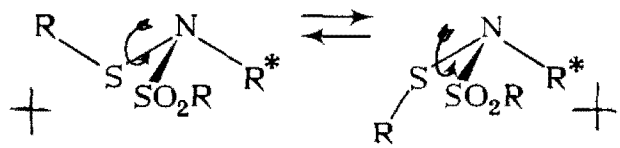


(**41б**)

Сульфины, соединения с группировкой C=S=O, относятся к гетерокумуленовым системам. Однако если в простейших кумуленах (алленах) линейное расположение C=C=C создает условия для появления хиральности, то в сульфинах, например (**41**), кумуленовая система имеет угловое строение, создающее возможности для геометрической изомерии. Конфигурацию изомеров удалось определить методом ЯМР с использованием сдвигающих реагентов. Координирующийся по кислороду реагент вызы-

вает бóльший сдвиг сигналов протонов того ароматического заместителя, который находится в *цис*-положении к атому кислорода.

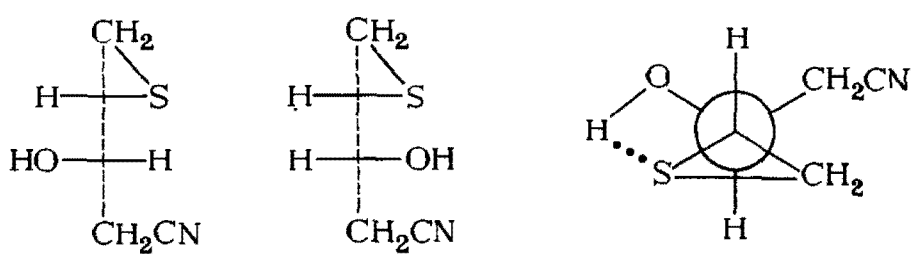
Своеобразна стереоизомерия, наблюдаемая у сульфенамидов типа (**42**) (см. обзор [22]). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что вокруг связи S—N вращение затруднено. Хотя барьер вращения (порядка 90 кДж/моль) недостаточен для закрепления оптически активных стереоизомеров с внутренне несимметричным S—N-хромофором при комнатной температуре, однако если с азотом связан хиральный остаток (например, α-фенилэтил PhCHMe—), то N—SR-группировка приобретает преимущественно одну из двух возможных хиральных конформаций.



(**42а**) (**42б**)

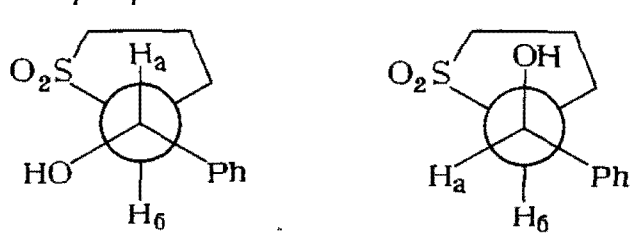
10.4.1. ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АТОМ СЕРЫ

Трехчленный цикл с атомом серы встречается в соединениях, называемых эписульфидами. При образовании и раскрытии кольца этих соединеий наблюдаются те же закономерности, что и в ряду эпоксидов. Интересные особенности обнаружены при изучении ИК- и ЯМР-спектров диастереомерных эписульфидов (**43**). *трео*-Изомер (**43а**) способен существовать в конформации с внутримолекулярной водородной связью [формула (**44**)], в то время как для *эритро*-изомера (**43б**) такая конформация невыгодна (группа CH_2CN должна была бы перекрыться с трехчленным кольцом), поэтому здесь преобладает межмолекулярная ассоциация.



(**43а**) *трео* (**43б**) *эритро* (**44**)

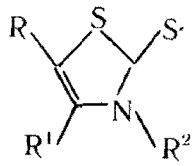
Диастереомерия пятичленных серусодержащих гетероциклов (**45**) исследовалась с помощью метода ЯМР. Каждый из диастереомеров существует преимущественно в конформации, в которой SO_2-группа гетероциклического ядра максимально удалена от фенильной группы. При этом протоны $H_а$ и $H_б$ оказываются на разном расстоянии друг от друга; по константам их спин-спинового расщепления удается различить диастереомеры — *трео-* и *эритро-*.



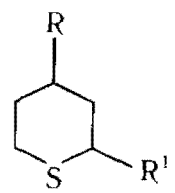
(**45а**) *трео*
т.пл. 159°С; $J_{H_аH_б}$ 9Гц

(**45б**) *эритро*
т.пл. 97–98°С; $J_{H_аH_б}$ 2,2Гц

На примере пятичленных циклов (**46**), содержащих атомы серы и азота, наблюдался так называемый эффект зацепления — взаимодействие двух групп, стоящих у соседних атомов цикла. Конформации групп R^1 и R^2 в структуре (**46**) взаимозависимы, так как эти заместители «зацепляются» друг за друга при вращении вокруг связей, соединяющих их с циклом.



(**46**)

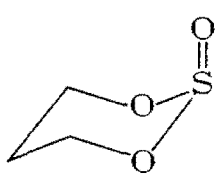


(**47**)

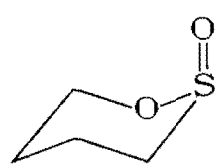
Шестичленные содержащие серу гетероциклы, тетрагидротиапиран и его аналоги — существуют, подобно другим шестичленным гетероциклам, в форме кресла. Дизамещенные тиациклогексаны (**47**) существуют, как и соответствующие циклогексаны, в виде двух σ-диастереомеров. Их конфигурацию оказалось удобным определять с помощью масс-спектрометрии. Так, для 2,4-диалкилтиациклогексанов (**47**) была установлена связь интенсивности пиков ионов $[M—Me]^+$ с *цис-транс*-конфигурацией [23].

Для 1,2-дитианов — соединений с двумя расположенными рядом атомами серы — характерны необычно большие барьеры инверсии кресла, порядка 50 кДж/моль.

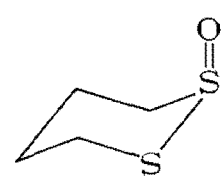
В циклических триметиленсульфитах (**48**) и их аналогах (**49**) и (**50**) в результате проявления аномерного эффекта предпочтительны конформации с аксиально ориентированной связью S=O.



(**48**)

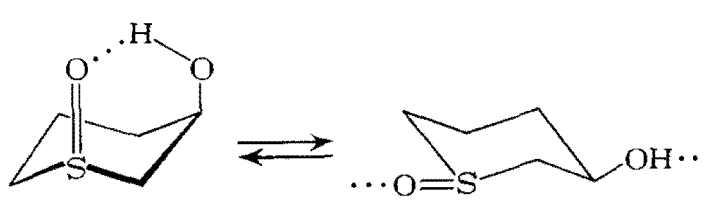


(**49**)



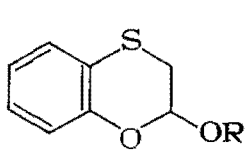
(**50**)

У *цис*-3-гидрокситианоксида зафиксировано [24] равновесие двух конформеров, причем в разбавленных растворах оно почти полностью смещено в сторону формы с внутримолекулярной водородной связью, а в концентрированных — в сторону формы с межмолекулярной водородной связью (схема 16).

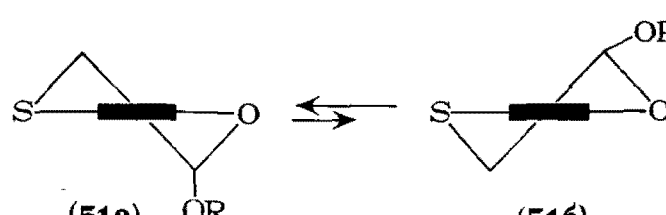


(16)

Аномерный эффект проявляется и в 2-алкокси-1,4-бензотиоксанах (**51**), у которых преобладает (60—65 %) конформация (**51а**) [25].

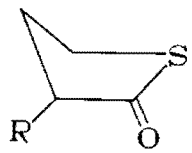


(**51**)

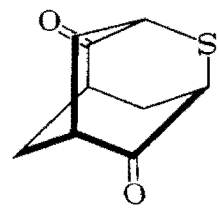


(**51а**) (**51б**)

Данные о конформациях лактонов γ-меркаптокарбоновых кислот [формула (52)], а также производных тиаадамантана, например (53), были получены методом кругового дихроизма [26].

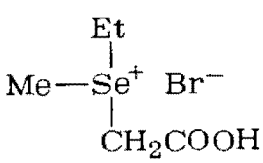


(52)

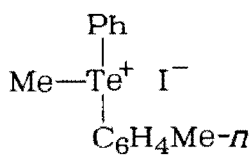


(53)

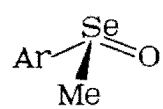
С 20-х годов нашего столетия известны также оптически активные соединения с пирамидальными асимметрическими атомами других элементов шестой группы Периодической системы элементов — селена, теллура, например соединения (54) и (55), а в 80-х годах [27] впервые синтезированы оптически активные селеноксиды (56) и селенимиды (57). Селеноксиды рацемизуются в присутствии влаги с образованием соединений Ar—Se $(OH)_2$—Me, тетраэдрический атом селена которых ахирален.



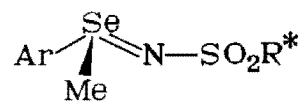
(54)



(55)



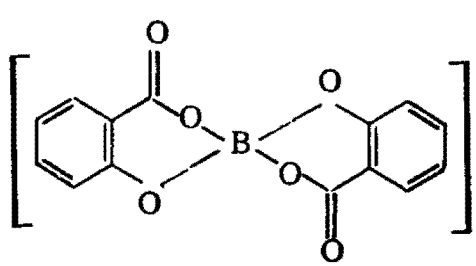
(56)



(57)

10.5. СОЕДИНЕНИЯ БОРА

Бор, трехкоординированный в обычных соединениях, в комплексах может быть четырехкоординированным. Оптическая активность у соединений такого типа была обнаружена Ж. Бёзекеном в 1924 г. на примере так называемой борсалициловой кислоты (58). Кислота (58) в оптически активной форме выделена не была; о существовании оптических изомеров судили лишь по тому, что при фракционированной кристаллизации хининовой соли получали фракции, обладающие правым вращением, в то время как хинин и его соль с салициловой кислотой вращают влево.

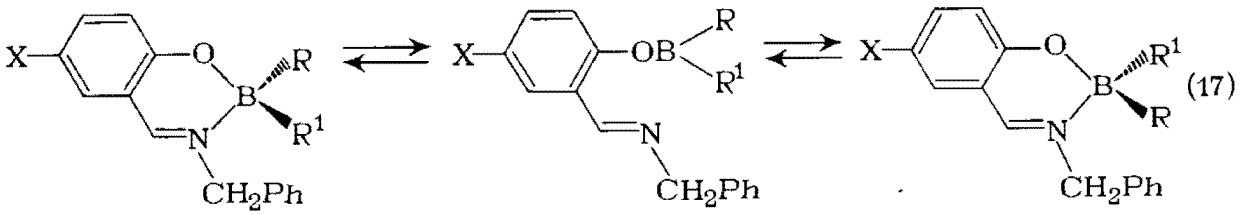


(58)

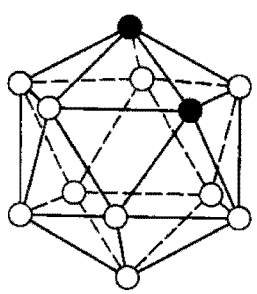
С этим соединением связана забавная полемика. Когда Безекен опубликовал свою работу об оптически активной борсалициловой кислоте, в печати выступил А. Розенгейм с заявлением, что он «не может придумать, откуда там могла бы взяться оптическая активность». Немедленно после опубликования этого заявления он получил ряд писем, где ему напоминали о существовании асимметрии спиранов, и в следующем номере журнала Розенгейму пришлось извиниться.

В настоящее время оптически активные борсодержащие комплексы широко используют в асимметрическом синтезе. Однако хиральность этих комплексов имеет иную природу, она возникает за счет лигандов с асимметрическим атомом углерода (см. гл. 2). Соединения же с тетраэдрическим атомом бора изучались менее интенсивно. Были, в частности, определены [28] барьеры энантиомеризации в комплексах с основаниями

Шиффа (схема 17). Экспериментально доказано [29], что промежуточно в этих процессах с разрывом B—N-связи возникают трехкоординационные соединения бора.



Интересными стереохимическими особенностями обладают карбораны — объемные полиэдрические структуры, образующиеся из бороводородов и ацетилена. Наиболее изученный из них 1,12-дикарба-*клозо*-додекаборан-12, обычно называемый карбораном, имеет состав $B_{10}C_2H_{12}$. Соединение это построено в виде многогранника (додекаэдра), в вершинах которого находятся атомы углерода и бора [формула (**59**)]. У каждого из атомов в формуле (**59**) имеется еще по одному атому водорода (здесь они не показаны). И бор, и углерод находятся в карборанах в необычных валентных состояниях — они формально шестивалентны. Если углеродные атомы находятся рядом (*орто*-карбораны) или разделены одним атомом бора (*мета*-карбораны), то вся фигура приобретает асимметрию и тем самым способность существовать в оптически активных формах.



(**59**)

ГЛАВА 11

Стереохимия природных соединений

Пожалуй, эту главу не следовало бы называть столь многообещающе. Если бы задаться целью в более или менее полном объеме осветить вопросы стереохимии природных соединений, то для одной этой главы потребовалась бы книга, превосходящая по своему объему весь курс стереохимии. Пространственное строение играет огромную роль в проявлении биологических свойств органических соединений. Так, оптически активны большинство природных веществ, если только они имеют какой-либо элемент хиральности (обычно это, конечно, просто асимметрический атом углерода),— аминокислоты, сахара, гидроксикислоты, терпены. Природа умеет накапливать оптически активные формы, осуществляя это вопреки законам термодинамики, которые отдают предпочтение рацематам (по энтропийному фактору).

11.1. РОЛЬ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРИРОДЕ

Еще Л. Пастер говорил, что оптическая активность — характернейшая особенность веществ, возникающих в живых организмах.

Как современное воплощение этой мысли возникла идея, что, быть может, в поисках внеземной жизни надо искать, например на Марсе, оптически активные вещества. Для этого предлагали запустить на Марс средн других приборов, которые могли бы обнаружить жизнь, так называемый «зонд Пастера». Его задачей было бы обнаружение оптической активности в образцах марсианского грунта. Давно уже ннкто не думает, что на Марсе есть марсиане, которых можно было бы просто увидеть при помощи телевнзионной установки, опущенной на Марс. Явно там нет, по современным данным, высших форм жизни, но не исключается существование микроорганизмов, которые способны приспособиться к экстремальным условиям. Микроорганизмы в больших количествах находятся в почве Земли. Если из образца земной почвы извлечь органическую часть и прогидролизовать ее, то получившийся раствор всегда оптически активен из-за присутствия аминокислот и сахаров. Идея и заключалась в том, чтобы посадить на Марс устройство, которое забрало бы образец марсианского грунта, автоматически провело бы все необходимые операции и с помощью поляриметра проверило бы, обладают ли полученные растворы оптическим вращением.

Почему же живые организмы вопреки термодинамическим факторам накапливают чистые энантиомеры? Как это происходит сегодня, мы хорошо понимаем: биохимические превращения проходят при участии ферментов, которые сами хиральны; они-то и ведут в живых организмах высокоэффективный асимметрический синтез. Но ведь когда-то жизнь возникала, зарождалась ее примитивная форма в том «первичном бульоне», где «плавали» низко- и высокомолекулярные компоненты будущей жизни; они, конечно же, были рацемическими. Общие черты такой «предбиологической эволюции» в настоящее время представляют себе достаточно хорошо. Однако когда, на какой стадии, каким путем стали появляться оптически активные органические вещества — это до сегодняшнего дня остается загадкой.

Все ответы на вопрос о возникновении первичной асимметрии имеют пока характер предположений. Например, известен фотохимический абсолютный асимметрический синтез: под действием циркулярно-поляризованного света возникают оптически активные продукты реакции. Может быть, так было и в природе? Циркулярно-поляризованный свет, необходимый для этого, в природе есть — это свет, отраженный от любой гладкой поверхности, например воды, лунный свет. Оптические выходы, которых достигают при подобных синтезах в лаборатории, ничтожны, но ведь природа имеет в своем распоряжении миллионы лет для накопления самых малых эффектов. При изучении возможностей получения оптически активных веществ под действием циркулярно-поляризованного света было показано, что в реакциях разложения (именно разложения, а не синтеза!) оптическая чистота возрастает по мере роста степени разложения [1]. Так, при 99 %-ном разложении рацемической камфоры циркулярно-поляризованным светом с длиной волны 310 нм остаток приобрел 20 %-ную оптическую чистоту.

Другой возможный путь — асимметрический катализ на кристаллах оптически активного кварца, являющийся одним из вариантов абсолютного асимметрического синтеза (см. гл. 2). В связи с обсуждением возможности реализации этого пути возникновения первичной асимметрии отметим, что оптически активный кварц существует в природе, что же касается ничтожных наблюдавшихся в лаборатории эффектов, то можно лишь повторить то, что только что было сказано о фотохимическом

пути: в отличие от исследователя в лаборатории природа имеет в распоряжении миллионы лет для накопления самых малых эффектов. В основе асимметрического катализа лежит неоднократно фиксировавшаяся стереоселективность адсорбции на кварце. Так, левовращающий кварц адсорбирует *L*-аланин сильнее, чем *D*-аланин, соотношение коэффициентов адсорбции равно 1 : 1,3 [2].

Возможно, что асимметрические поверхности минеральных катализаторов участвуют в создании хиральных полипептидов из формальдегида, аммиака и синильной кислоты, хотя в экспериментально проведенных синтезах зафиксировать оптическую активность не удалось.

Еще один предположительный путь первоначального зарождения оптически активных органических веществ — это возможное осуществление в природных условиях процессов расщепления рацематов. Так, в частности, можно представить себе осуществление процессов самопроизвольной кристаллизации одного из антиподов или образование соединений включения с оптически неактивными веществами (например, с мочевиной).

В 1968 г. появилось сообщение о том, что под действием излучения торможения радиоактивного стронция *D*-тирозин разрушается быстрее, чем *L*-тирозин. Однако подтверждений этого не последовало.

В 1932 г. Д. Миллс в связи с обсуждением проблемы возникновения первых оптически активных органических веществ обратил внимание на то, что рацемичность — понятие статистическое. В действительности, чем меньше число образующихся молекул с асимметрическим атомом углерода, тем больше вероятность того, что соотношение энантиомеров отклонится от единицы. Модельным доказательством справедливости этого являются результаты опытов по кристаллизации хлората натрия, проведенных еще в 1898 г. С. Киппингом и В. Поупом. Это вещество может образовывать право- или левоориентированные кристаллы, причем лишь в двух опытах из 46 образовывался действительно рацемический конгломерат (50 % кристаллов правой и 50 % кристаллов левой формы), в остальных же опытах доля (+)-кристаллов составляла от 24 до 77 %. Средняя же доля (+)-кристаллов во всех опытах составила $50{,}08 \pm 0{,}11$ %, т. е. точно отвечала рацемическому соотношению. Таким образом, при образовании малого числа молекул, вошедших впоследствии в состав живой материи, вполне можно ожидать преобладания одной из антиподных форм с последующим закреплением и усилением этого преобладания в процессе дальнейших химических и биохимических превращений.

Доведенная до своего логического завершения идея Миллса рядом авторов интерпретируется в виде представления о том, что в основе всей биологической эволюции лежит одна-единственная хиральная молекула. Такая молекула неизбежно должна была бы быть либо (+)-, либо (—)-антиподом, а в результате ее превращений и возник якобы далее весь органический мир на Земле. В таком рассуждении, несмотря на его логичность, есть все же оттенок теологический; недаром автор одного из обзоров употребляет по этому поводу выражение «молекулярный Адам», намекая на то, что в этой схеме библейский «бог-отец» заменен единственной молекулой, сотворившей всю живую природу.

Большую полемику вызвали публикации Догерти, который утверждает, что получает оптически активные вещества при проведении реакций во вращающемся сосуде (см. гл. 2). Большинство исследователей не верит в эти результаты, но может быть все же вращающаяся Земля за миллиарды лет работы в качестве своеобразной «центрифуги» сумела нако-

пить какие-то исходные оптически активные вещества, которые далее известными путями расщепления рацематов и асимметрического синтеза «размножали первичную асимметрию»? Столь же интригующими являются сообщения [3] о проявлении «космического хирального влияния» на поляриметрические измерения. Может быть, «нечто подобное» ответственно и за возникновение «первичной асимметрии»?!

Проблему возникновения первичной асимметрии с точки зрения физика подробно рассматривает в своей книге В. А. Кизель [4]. Английский исследователь С. Майсон [5] подробно обосновывает точку зрения, получившую распространение в последнее десятилетие, что между энантиомерами существуют ничтожные различия в термодинамической устойчивости, которые в ходе эволюции и приводят к накоплению термодинамически более выгодного изомера. Так, внутренняя энергия *L*-аминокислот и *L*-пептидов, по этим представлениям, примерно на 10^{-14} Дж/моль меньше энергий соответствующих *D*-энантиомеров. Причины этих различий — известные в атомной физике явления несохранения четности, «хиральность» атомных ядер, слабые электрические взаимодействия. Интересные публикации по проблеме первичного возникновения оптически активных органических веществ принадлежат Л. Л. Морозову и В. И. Гольданскому [6].

Интересуются этими вопросами и биологи. Так, в работах В. В. Алпатова в 60-х годах нашего столетия была сделана попытка связать асимметрию живых организмов (направление спиралей колоний бактерий, завитков ракушек и др.) с возможной асимметрией их составных частей. Однако никаких различий в аминокислотном составе правых и левых форм моллюска *Fruticicola lantzu* обнаружить не удалось. Стереоспецифичность была обнаружена при изучении действия оптически активного акрихина на колонии правой и левой формы *Bacillus micoides*: (—)-антипод акрихина сильнее замедляет рост колоний левой формы, чем колоний правой формы. В других опытах с теми же бактериями было установлено, что, выращивая их в присутствии (+)- или (—)-винной кислоты, можно влиять на соотношение правых и левых колоний. Подобные же результаты были получены при выращивании упомянутых бактерий на искусственной питательной среде, содержащей антиподные аминокислоты; в присутствии *L*-антиподов лейцина, валина, гистидина и аланина нормально развивались как правые, так и левые колонии. В присутствии *D*-антиподов тех же аминокислот правые колонии росли лучше, а при добавлении *D*-изолейцина левые колонии полностью превращались в правые.

Для объяснения этих наблюдений Г. Ф. Гаузе выдвинул идею о том, что инверсия колоний связана с инверсией каких-то веществ (не обязательно аминокислот!) в протоплазме клетки, например с образованием аномальных ферментов. Продолжая далее эту мысль, Г. Ф. Гаузе высказал даже предположение, что необычные формы колоний *Bacillus micoides* в какой-то мере моделируют раковые клетки. Опорой для этого предположения послужили опыты, в которых из раковых клеток была выделена *D*-глутаминовая кислота, а также необычные стереохимические особенности плазмы крови у больных раком. Поднятые в этих работах интересные биохимические проблемы остались, к сожалению, нерешенными до сегодняшнего дня.

Подводя итог, сформулируем конкретные вопросы, связанные с проблемой первичной асимметрии, на которые необходимо получить ответы.

1) Как появились на Земле первые оптически активные органические

вещества: путем асимметрического синтеза или при расщеплении первоначально образовавшихся рацематов?

2) Какой асимметризующий агент способствовал проведению расщепления или асимметрического синтеза в природных условиях?

3) Было ли создание оптически активного вещества единичным актом или повторялось много раз?

4) Являются ли наблюдаемые в земных условиях конфигурации (*L*-аминокислоты, *D*-сахара) делом случая и может ли в принципе существовать где-то планета с жизнью, построенной на основе *D*-аминокислот и *L*-сахаров?

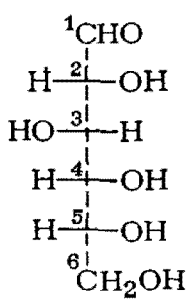
5) Возникла ли асимметрия на ранней или на поздней стадии химической эволюции или она развилась уже в процессе первичной биологической эволюции?

Анализируя все известные в настоящее время данные, приходится прийти к выводу, что хотя уже есть материал для ответа на отдельные частные вопросы, однако представить себе в целом реальную картину происхождения оптически активных веществ в природе мы еще не можем.

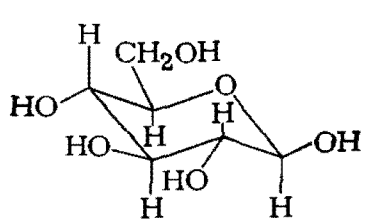
В заключение не лишне еще раз подчеркнуть, что речь шла о первоначальном зарождении оптически активных органических веществ в природе; их «воспроизводство» в живых организмах с помощью ферментов не составляет тайны.

11.2. УГЛЕВОДЫ

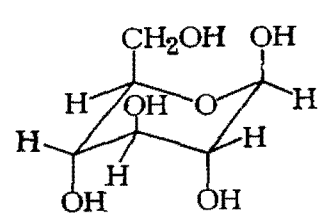
Моносахариды. Самый распространенный моносахарид — глюкоза (**1**); она встречается в природе в свободном виде, входит в состав дисахарида сахарозы, образует важнейшие полисахариды — целлюлозу, крахмал, гликоген. Почему же именно глюкоза играет в природе столь выдающуюся роль? В циклической форме [формулы (**1а**) и (**1б**)]* глюкоза термодинамически наиболее устойчива из всех гексоз, поскольку все ее большие заместители (OH, CH_2OH) ориентированы экваториально. В результате инверсии конформации кресла все большие заместители в случае глюкозы окажутся аксиальными и такая конформация (**1б**) будет крайне невыгодна; конформационные энергии для обеих форм составляют соответственно 8,5 и 33,5 кДж/моль.



(**1**)



(**1а**) $^4C_1$



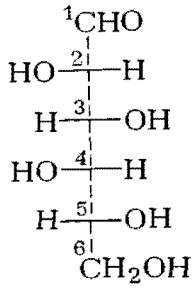
(**1б**) $^1C_4$

Для гексоз с иной конфигурацией асимметрических центров, например для α-*D*-идозы (**2**), конформация $^1C_4$ может оказаться и более выгодной, чем $^4C_1$, так как в первом случае аксиальна только группа CH_2OH, а во втором — три группы OH **.

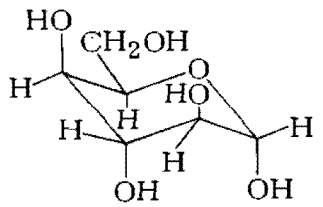
---

* Изображена β-*D*-глюкоза в конформациях $^4C_1$ и $^1C_4$. Символы $^4C_1$ и $^1C_4$ условно передают расположение атомов С-1 и С-4 в «верхнем» и «нижнем» положениях кресла.

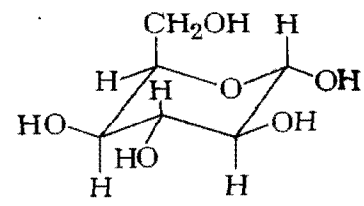
** В этом подсчете не учитывают гликозидный гидроксил, поскольку он может стать экваториальным просто в результате превращения α-идозы в β-идозу.



(2)



(2а) $^4C_1$



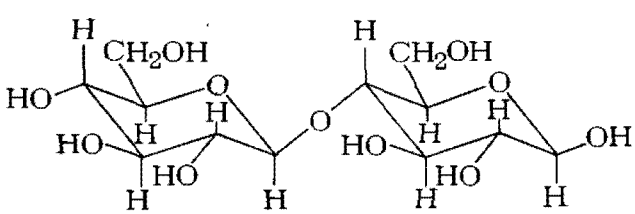
(2б) $^1C_4$

Рассматривая конформации талозы, отличающейся от идозы расположением заместителей у С-3, можно понять, почему этот моносахарид не встречается в природе; в любой инверсионной форме ее шестичленного кресла два или три заместителя ориентированы аксиально, что увеличивает энергию молекулы и делает ее термодинамически невыгодной.

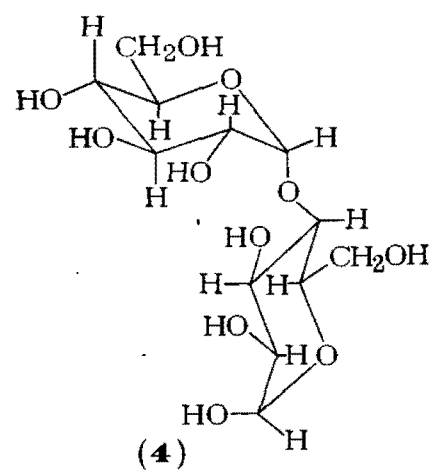
Важная часть стереохимии сахаров — установление конфигураций их асимметрических центров излагается в курсе органической химии и поэтому здесь рассматриваться не будет.

Полисахариды. Два важнейших полисахарида — целлюлоза и крахмал — являются примерами двух типов высокомолекулярных веществ: линейных (нитевидных) и глобулярных (шарообразных) полимеров. Оба полисахарида составлены из звеньев глюкозы и вопрос о причинах резкого различия в их свойствах давно уже занимал исследователей.

При осторожном гидролизе можно выделить промежуточные продукты — целлобиозу из целлюлозы, мальтозу из крахмала. Названные дисахариды построены из двух молекул глюкозы, связанных гликозидной связью. Все различие между целлобиозой и мальтозой сводится к одной стереохимической детали: в целлобиозе (**3**) имеется β-глюкозидная связь, в мальтозе (**4**) — α-глюкозидная.



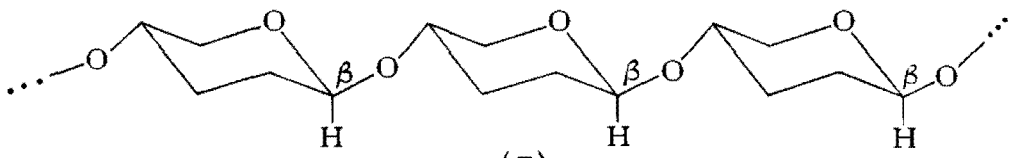
(3)



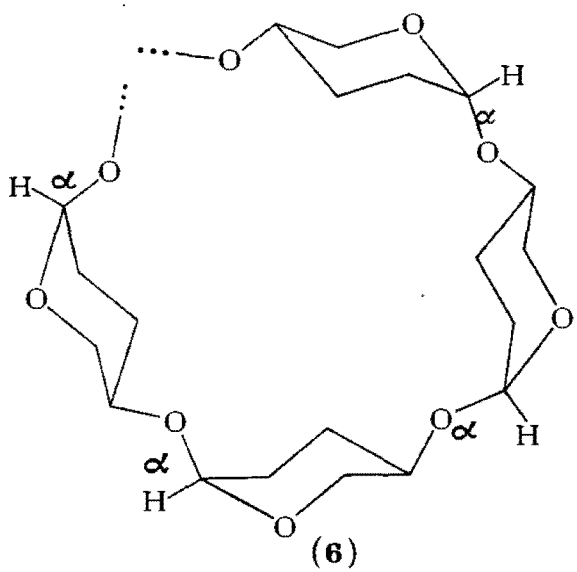
(4)

Еще не так давно все различие свойств целлюлозы и крахмала сводили только к этой стереохимической детали и приводили указанные соединения в качестве примера того, как тонкие стереохимические различия могут создавать совершенно различные по свойствам вещества. В действительности различия конфигурации гликозидного гидроксила в свою очередь служат причиной конформационных различий, которые и ответственны за различия в свойствах. Рассмотрение конформаций целлобиозы и мальтозы позволяет понять, как за счет β-глюкозидной связи образуется линейная макромолекула целлюлозы (**5**), за счет α-глюкозидной — молекула шарообразного типа, характерная для крахмала (**6**). Это стремление к образованию клубка в молекуле крахмала усиливается еще и тем, что

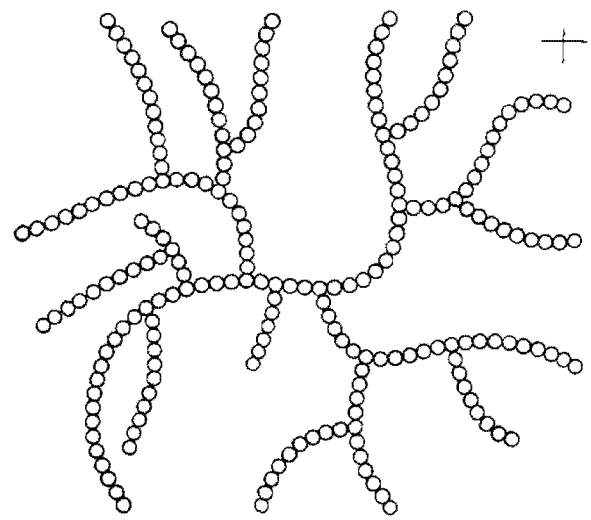
макромолекула крахмала (точнее его главной составной части — амилопектина) имеет разветвленное строение (7).



(5)



(6)



(7)

Широкое применение для исследования моно- и полисахаридов, как и других природных оптически активных веществ, находят хирально-оптические методы. При этом наряду с обычными измерениями ДОВ и КД используют и явление «индукцированной хиральности», когда под действием хиральной полимерной матрицы появляются оптически активные полосы поглощения адсорбированных ахиральных соединений. Примером может служить появление в присутствии циклодекстрина полосы КД при 210 нм у нафталина [7], полосы в ИК-области у красителя гелиантина (метиловый оранжевый) [8].

11.3. АМИНОКИСЛОТЫ, ПЕПТИДЫ, БЕЛКИ

Важная особенность α-аминокислот, участвующих в построении белковых веществ, — их *L*-конфигурация. Существуют и исключения, но они таковы, что еще больше подтверждают правило; *D*-аминокислоты встречаются в молекулах некоторых белковых антибиотиков, в оболочке бактерии сибирской язвы (именно поэтому она не разрушается ферментами, разрывающими обычные белковые цепи из *L*-аминокислот).

Изучение аминокислот составляет одну из важных основ для последующего исследования белковых веществ. При этом применяют самые разнообразные методы. Так, например, калориметрические измерения позволили установить, что теплоты растворения в воде для рацемических аминокислот больше, чем для оптически активных [9]. Широко применяются при изучении оптически активных аминокислот хирально-оптические методы. Так, например, при изучении метиламидов ациламинокислот наблюдалась сильная зависимость спектров КД от температуры (рис. 11.1) и растворителей [10, 11], что в какой-то мере перекликается с изменением направления кривых ДОВ соединений амидного типа в зависимости от растворителя (см. разд. 8.4.2).

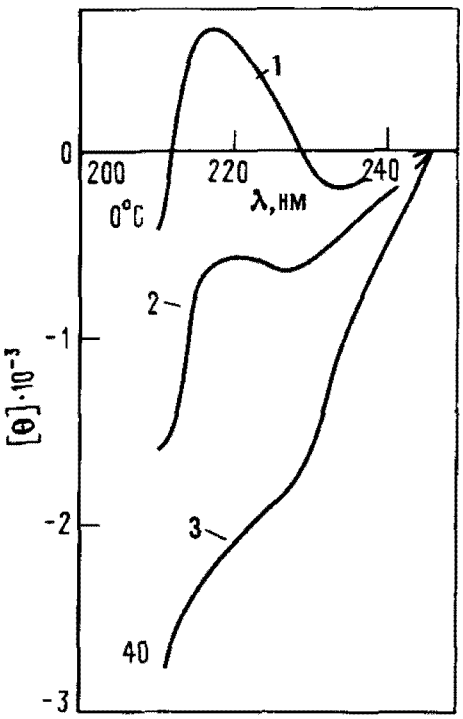
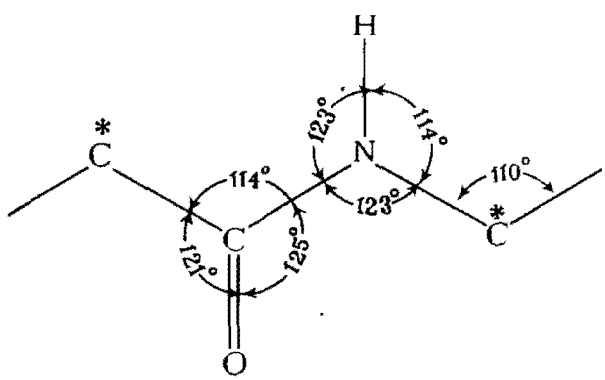


РИС. 11.1.
Спектры КД N-метиламида N-ацетил-L-лейцина в метаноле:
1 — при 0 °С; 2 — при 22 °С; 3 — при 40 °С

В спиртовых растворах *N*-лауроиламинокислот наблюдали дополнительную полосу КД, исчезающую при повышении температуры и добавлении мочевины: это позволяет считать ее следствием образования хиральных агрегатов за счет водородных связей [12].

Остатки *L*-α-аминокислот, соединенные с помощью пептидных связей в определенной последовательности, образуют первичную структуру белка. Она установлена в настоящее время для сотен белков.

Основным типом связи в молекуле белка является пептидная связь (NH—CO). Для участка полипептидной цепи рентгенографическим методом определены валентные углы и межатомные расстояния:



	l,нм
*C—C	0,153
C—N	0,132
N—C	0,147
C=O	0,124

Было показано, что амидная группа в белках, как правило, имеет трансоидную конформацию. Исключением являются соединения, в которых группировка —CO—NH— входит в состав цикла с небольшим числом звеньев и поэтому может существовать только в *цис*-форме. Полипептидная цепь может принимать определенную конформацию — у белков ее называют вторичной структурой.

В 1951 г. Л. Полинг выдвинул в качестве модели пространственного строения белковых молекул так называемую α-спираль, в которой полипептидную цепь надо представлять себе в виде нити, обвивающей поверхность цилиндра. Соседние витки располагаются таким образом, что между группами NH и CO каждого третьего звена образуются водородные связи (рис. 11.2). На один виток спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка. Степень развития спирали зависит от природы белка и внешних условий. Так, например, если полипептид, построенный из остатков *L*-аланина, содержит более десяти звеньев, он приобретает в воде конформацию α-спирали; в присутствии неорганических солей спираль лучше стабилизируется в результате гидрофобных взаимодействий.

Другой упорядоченной конформацией является β-складчатая структура (β-спираль), в которой полипептидные цепи располагаются параллельно в вытянутой зигзагообразной форме и также закрепляются водо-

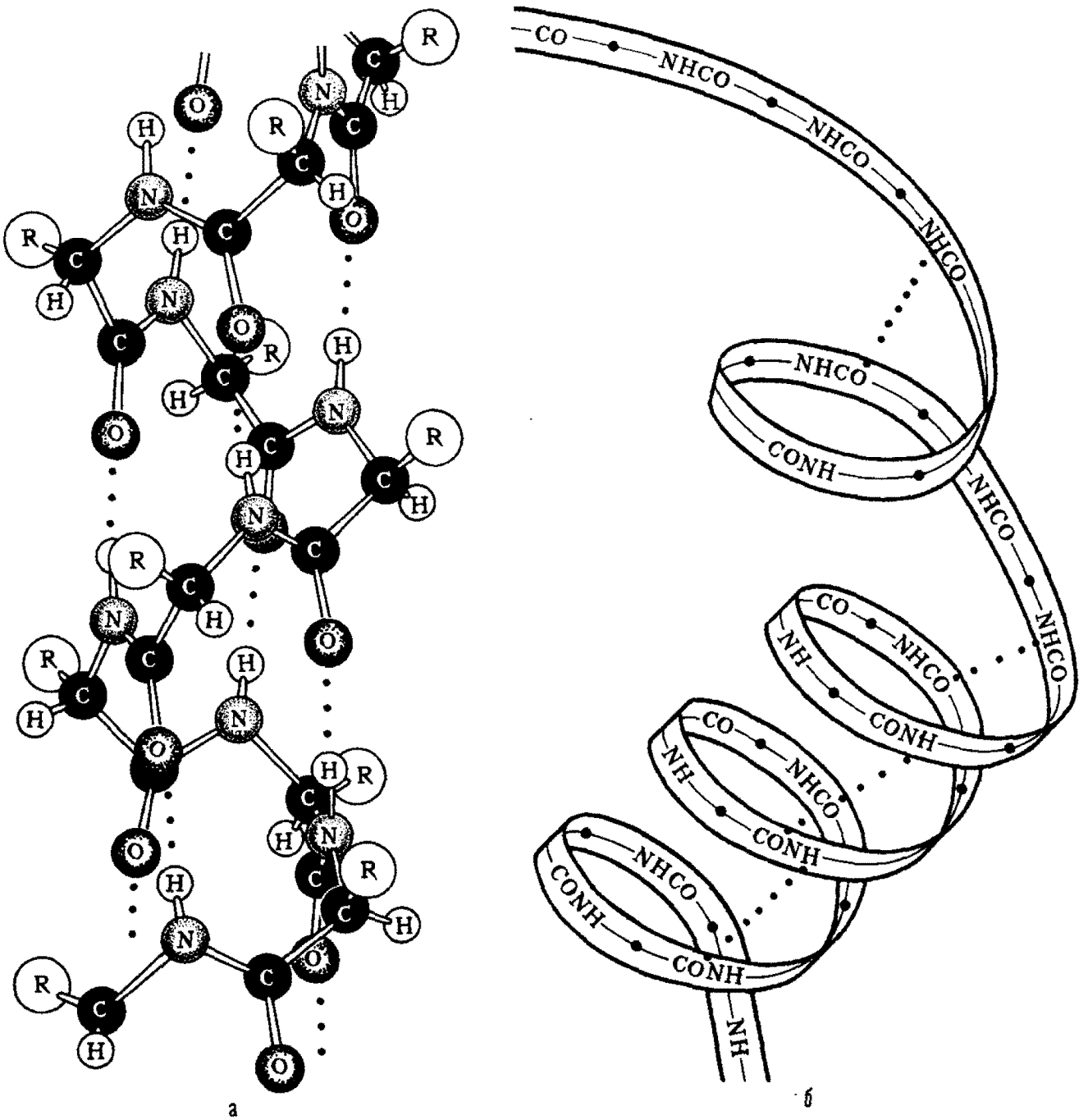


РИС. 11.2.
α-Спираль белка:
а — шаростержневая модель; б — схематический рисунок (зачерненными кружками изображены остатки CHR*)*

родными связями, образующимися теперь уже между аминокислотными остатками из разных цепей.

Белки могут также принимать случайную, неупорядоченную конформацию. Этому особенно способствуют такие растворители, которые способны разрывать водородные связи, стабилизующие α-спираль.

Очень чувствительным методом исследования конформаций белков и полипептидов является спектрополяриметрия. Характер оптического вращения белков в неупорядоченной конформации определяется прежде всего аминокислотным составом, причем кривые дисперсии оптического вращения имеют плавный характер. Когда белок принимает конформацию α-спирали, то появляется большой дополнительный вклад этой спиральной структуры, дисперсия оптического вращения может стать аномальной, появляется эффект Коттона при 233 нм (см. рис. 11.3). Изучая

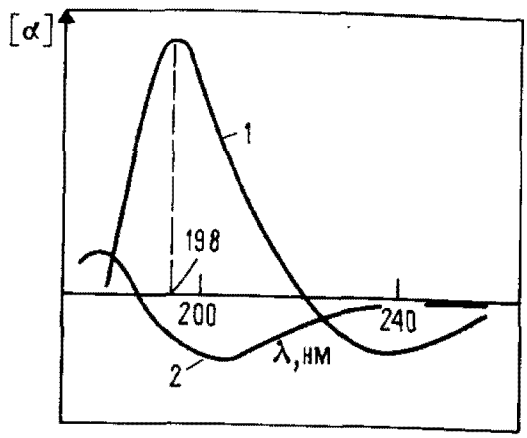


РИС. 11.3.
Кривые ДОВ поли-L-глутаминовой кислоты:
1 — правая α-спираль; 2 — неупорядоченная конформация

кривые ДОВ, можно сделать выводы о конформационных изменениях под влиянием температуры, растворителей, добавок солей.

Еще более информативны спектры КД. Наблюдаемый круговой дихроизм представляют как сумму вкладов α-спиральных, β-складчатых и неупорядоченных участков (уравнение 1).

$$[\theta] = f_\alpha [\theta]_\alpha + f_\beta [\theta]_\beta + f_н [\theta]_н \qquad (1)$$

где $[\theta)$ — наблюдаемая молярная эллиптичность белка; $[\theta]_\alpha$, $[\theta]_\beta$, $[\theta]_н$ — молярные эллиптичности для α-спирали, β-структуры и неупорядоченных участков соответственно; f_α, f_β, $f_н$ — их мольные доли.

Правильность получаемых расчетных долей отдельных конформаций зависит от используемых при расчете реперных величин $[\theta]_\alpha$, $[\theta]_\beta$, $[\theta]_н$. Предложен [13] путь уточнения этих параметров и проведен расчет конформаций ряда белков, хорошо согласующийся с рентгеноструктурными данными.

С начала 60-х годов используется также другой спектрополяриметрический метод, основанный на том, что полосы поглощения красителей, адсорбированных на полипептидной цепи в α-спиральной конформации, становятся оптически активными. В начале при этом использовали метод ДОВ, в настоящее время — спектры КД. Этим методом изучалась в частности конформация поли-*L*-глутаминовой кислоты, поли-*L*-аргинина [14], химотрипсина.

Метод спектроскопии ЯМР ^{13}C также полезен при изучении конформаций полипептидов. Зависимость химических сдвигов сигналов ^{13}C от характера вторичной структуры установлена для поли(β-бензил-*L*-аспарагиновой кислоты) [15], для циклопептидов с пролиновым фрагментом [16].

Для конформационных переходов в белках (и нуклеиновых кислотах) характерна так называемая кооперативность. Это означает, что конформационное изменение в одном из сегментов макромолекулы вызывает аналогичные конформационные изменения соседних сегментов и, в конечном итоге, макромолекулы в целом. Превращения такого рода имеют огромное значение в биохимических процессах.

Полипептидная цепь, имеющая форму α-спирали, β-структуру или неупорядоченную конформацию, может приобретать еще одну форму упорядочения — третичную структуру. Именно эта структура и определяет в значительной степени специфические биологические свойства каждого конкретного белка. Так называемая денатурация — утрата специфических свойств природного белка — связана прежде всего с изменениями третичной (а также вторичной) структуры.

Третичная структура полипептидной цепи определяется прежде всего первичной структурой белковой молекулы; кроме того на нее оказывает

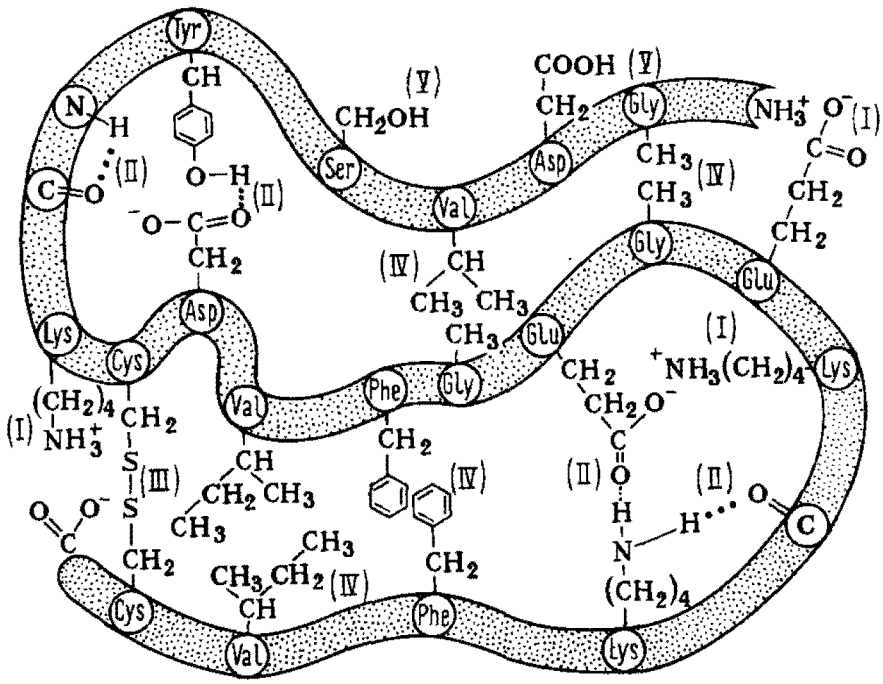


РИС. 11.4.
Типы взаимодействий, фиксирующих третичную структуру белка:
I — заряженные группы; II — водородные связи; III — дисульфидные мостики; IV — углеводородные радикалы или ароматические ядра; V — полярные группы

влияние растворитель, pH среды, температура, присутствие различных химических агентов. Полученные синтезом структуры, соответствующие природным полипептидам, после создания «естественных условий» (pH, среда, температура) самопроизвольно принимают обычные для данного природного образца вторичную и третичную структуры.

Природные белки, как правило, принимают термодинамически наиболее выгодную конформацию, энергия которой оказывается минимальной с учетом ряда пространственных взаимодействий — сил ван-дер-ваальса, гидрофобного притяжения (возникающего в первую очередь между ароматическими ядрами, а также алифатическими углеводородными радикалами), образования водородных связей, гидратации полярных групп, электростатического притяжения или отталкивания заряженных групп; большую роль в создании третичной структуры играет и замыкание дисульфидных мостиков между остатками цистеина (рис. 11.4) [17].

При расшифровке третичной структуры белков решающую роль сыграл рентгенографический метод, с помощью которого в 1957 г. английский исследователь Д. Кендрью впервые определил третичную структуру миоглобина. В дальнейшем применение этого метода позволило установить пространственное строение многих других белков и связать его с их биологической функцией.

Несколько одинаковых или разных молекул белка (субъединиц) могут соединяться друг с другом; так возникает четвертичная структура белка. Например, гемоглобин состоит из четырех субъединиц; под действием мочевины происходит его расщепление на две неидентичные части, которые после удаления реагента могут вновь соединиться, воссоздавая нативный гемоглобин. Белок вируса табачной мозаики состоит из более чем двух тысяч субъединиц.

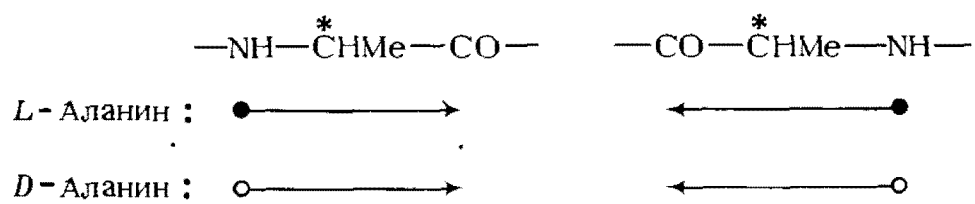
Синтетические полипептиды могут оказаться оптически нечистыми из-за частичной рацемизации исходных *L*-аминокислот в ходе синтеза. Казалось бы, для проверки оптической чистоты достаточно провести гидролиз и проверить, сохранили ли свое вращение выделенные аминокислоты. Однако в процессе гидролиза возможна дополнительная рацемизация и полученные данные об оптической чистоте полипептида окажутся заниженными. Чтобы избежать этого, предложено [18] использовать для гидролиза DCl; при этом аминокислоты, рацемизовавшиеся

в процессе гидролиза, будут содержать в α-положении дейтериевую метку и долю их можно будет определить масс-спектрометрически. Таким путем была, в частности, изучена степень рацемизации при получении разными методами дипептида *L*-фенилаланил-*L*-аланина; она колеблется от 15 до 0,2 %.

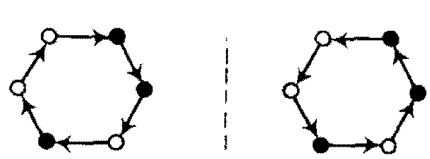
11.3.1. ЦИКЛОПЕПТИДЫ

В конце 50-х — начале 60-х годов нашего столетия в работах В. Прелога, в которых участвовал также Ю. А. Овчинников [19], был открыт новый вид стереоизомерии циклопептидов — *циклоэнантиомерия*. Рассмотрим его на примере гексациклоаланина. Если для его построения взять три молекулы *L*-аланина и три молекулы *D*-аланина, то, казалось бы, должен образовываться рацемат. Однако остатки *L*- и *D*-аминокислот в таком циклогексапептиде чередуются в определенном порядке, вследствие чего могут возникать оптические антиподы — циклоэнантиомеры.

Условимся, что остаток *L*-аланина мы будем изображать черным кружком, остаток *D*-аланина — светлым. Поскольку каждый из остатков имеет с одной стороны группу NH, с другой группу CO, небезразлично, как расположить в цикле отдельные звенья. Условимся изображать аланиновые звенья, показывая стрелкой направление от аминного конца к карбоксильному:



Остатки *L*- и *D*-аланина могут располагаться либо подряд, либо через один, либо несимметрично (это напоминает три изомера тризамещенных бензолов $C_6H_3X_3$ — рядовой, симметричный и несимметричный). Для нас интересно несимметричное расположение. Условно изобразим его, пользуясь предложенной выше символикой, а рядом поместим зеркальное отражение [формулы (**8а**) и (**8б**)]. Отражение дает, на первый взгляд, неожиданный результат: расположение темных и светлых кружков не меняется (происходит это из-за того, что при отражении в зеркале *L*-аланин превращается в *D*-аланин, и наоборот). Однако это не означает полной идентичности исходной структуры и ее зеркального отражения: аланиновые звенья в них ориентированы по-разному: в нашей условной записи в исходной модели «по часовой стрелке», в зеркальном отражении — «против часовой стрелки». Модели соответствуют двум циклоэнантиомерам.



(8а) (8б)

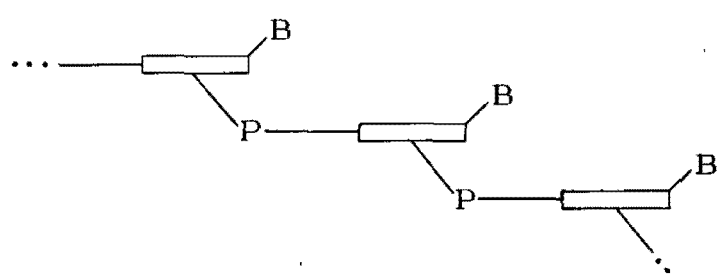
Выполнив соответствующие синтезы, В. Прелог и сотр. действительно получили пару оптических антиподов. Они имели вращение $[\alpha]_{578} \pm 23°$; при смешивании, как и любая пара оптических антиподов, давали рацемат. В результате гидролиза каждый из антиподов превращался в ра-

цемический аланин, поскольку в каждой молекуле имеется по три остатка *D*-аланина и по три остатка *L*-аланина.

Циклогексааланины с иным порядком чередования *D*- и *L*-аланиновых остатков не обладают оптической активностью, однако они — диастереомеры, различающиеся физическими свойствами. По мере роста числа аминокислотных остатков возможности для проявления циклоэнантиомерии возрастают. Так, у циклопентадекааланина возможно 170 604 стереоизомера.

11.4. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Еще в 1871 г. появились первые данные о том, что в клеточных ядрах содержатся органические вещества, молекулы которых содержат азот и фосфор. Впоследствии эти вещества получили название нуклеиновых кислот. Было показано, что они представляют собой полимеры, в состав которых входят гетероциклические основания (аденин, гуанин, цитозин, урацил, тимин, а иногда и другие), моносахарид (рибоза или дезоксирибоза) и фосфорная кислота. Схематически общую структуру нуклеиновых кислот можно представить формулой (**9**), в которой прямоугольником обозначены остатки пентозы, буквой В — остатки гетероциклических оснований, Р — остатки фосфорной кислоты. Таким образом, полимер представляет собой цепь, в которой чередуются остатки пентозы и фосфорной кислоты, а гетероциклические основания образуют боковые «отростки».



(**9**)

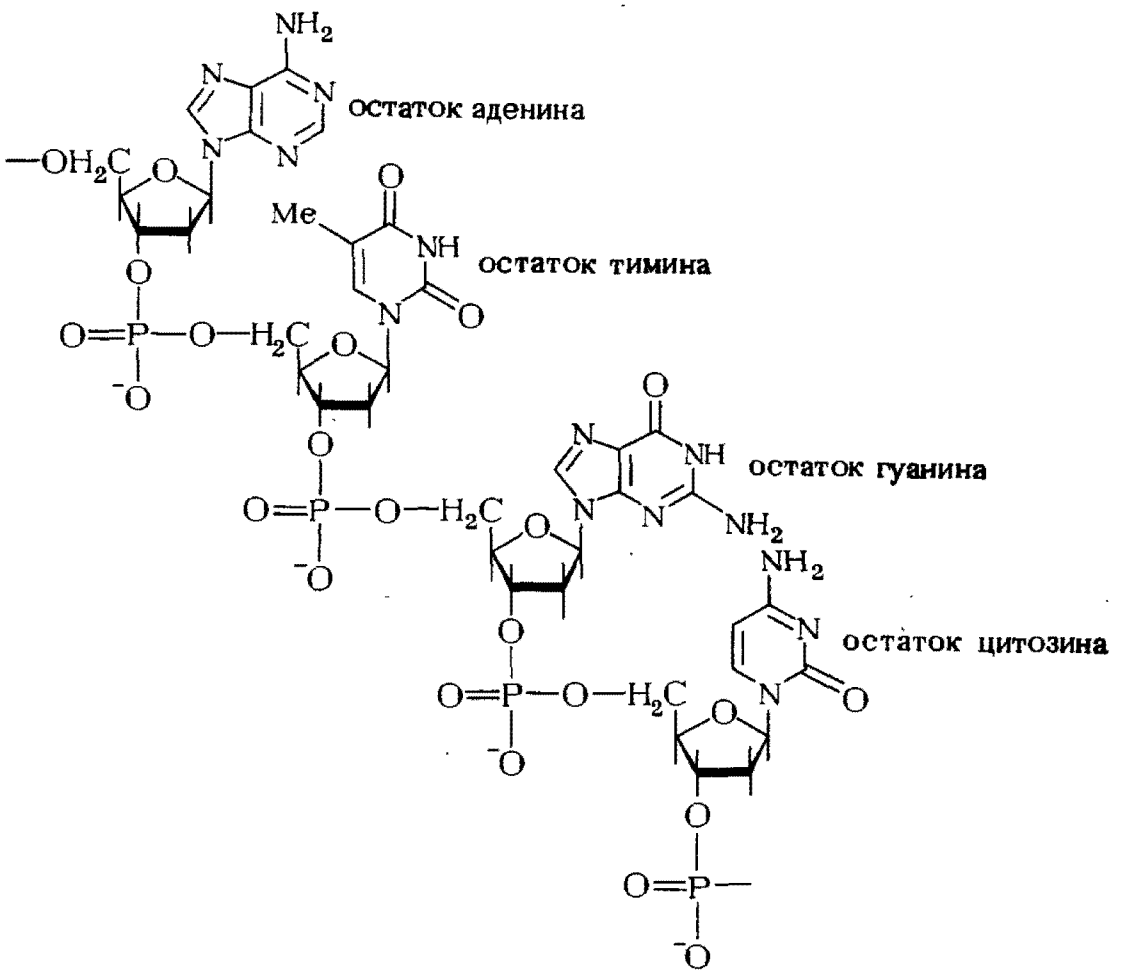
Изучение нуклеиновых кислот в течение многих десятилетий шло не очень интенсивно. В учебниках биохимии еще в 40-х годах нашего столетия писали о нуклеиновых кислотах как о веществах, точная структура которых и биологическая роль не ясны. Однако в конце 40-х — начале 50-х годов наступил перелом; была выяснена первостепенная роль нуклеиновых кислот в наследственности и биосинтезе белка, а рентгеноструктурные исследования уточнили их строение.

В зависимости от природы углеводного остатка различают дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) (**10**), в состав которых входит 2-дезоксирибоза, и рибонуклеиновые кислоты (РНК), содержащие рибозу.

Мономерными звеньями нуклеиновых кислот являются нуклеотиды, состоящие из гетероциклического основания, пентозы и остатка фосфорной кислоты. При отщеплении фосфорной кислоты нуклеотид превращается в нуклеозид, в составе которого остаются два компонента — гетероциклическое основание и пентоза.

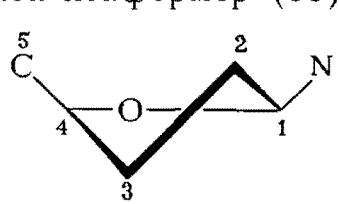
Пространственное строение нуклеотидов определяется формой кольца пентозы, расположением гетероциклического основания по отношению к пентозе и конформацией фосфоэфирной связи. Из множества возможных геометрических форм отбираются строго определенные, энергетически выгодные конформации. О пространственном строении отдельных

частей нуклеиновых кислот и их молекул в целом в настоящее время имеются следующие данные.

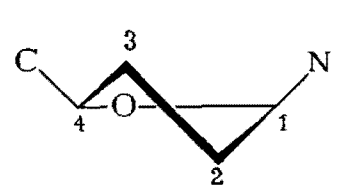


(10)

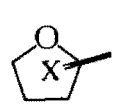
Углеводный остаток имеет конформацию полукресла или конверта; чаще всего встречаются две формы с *эндо*-расположением атома С-2 или С-3 [формулы (**11а**) и (**11б**)]. Гетероциклическое основание может принимать относительно пентозы две наиболее устойчивые конформации [20], в которых атом кислорода или азота (X) боковой цепи пуринового или пиримидинового основаиия (изображены зачерненным прямоугольником) повернут «внутрь» пентозного кольца (*син*-конформер (**12**)] или «наружу» [*анти*-конформер (**13**)].



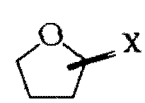
(11а) С-2-*эндо* («S»)



(11б) С-3-*эндо* («N»)



(12)



(13)

Фосфоэфирная связь имеет конформацию, обеспечивающую сближение гетероциклических оснований соседних нуклеотидов до расстояния 0,34 нм; между ядрами осуществляется межплоскостное взаимодействие за счет

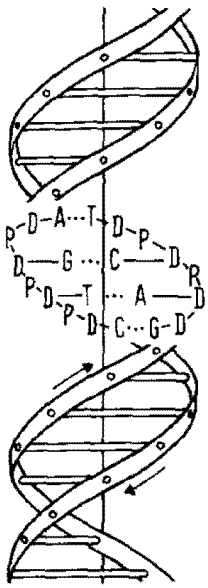
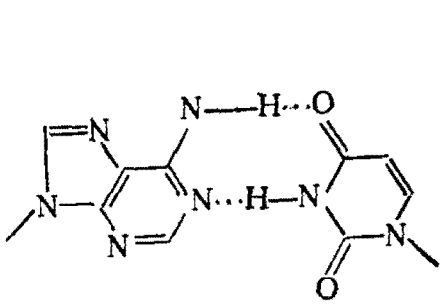


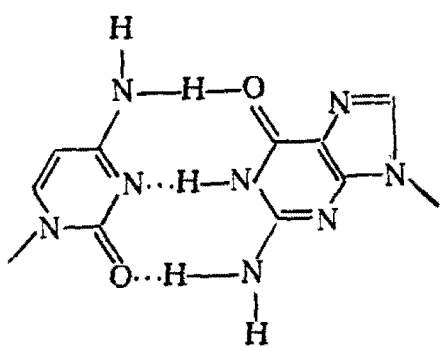
РИС. 11.5.
Двойная спираль ДНК:
D — *остатки дезоксирибозы;* P — *остатки фосфорной кислоты;* A — *остатки аденина;* G — *остатки гуанина;* C — *остатки цитозина;* T — *остатки тимина*

гидрофобных сил. В результате гетероциклические основания «наслаиваются» друг на друга, образуя гидрофобное ядро, на наружной стороне которого располагаются гидрофильные фосфоэфирные группы и остатки сахара.

В соответствии с известной моделью Д. Уотсона и Д. Крика нуклеиновые кислоты образуют двойную спираль, состоящую из двух цепей, в которых гетероциклические основания одной цепи связаны водородными связями с основаниями другой цепи (рис. 11.5). При этом водородные связи всегда соединяют друг с другом остатки аденина (**14**) и тимина (**15**) или остатки цитозина (**16**) и гуанина (**17**). Обе комбинации очень близки по размерам, поэтому несмотря на их чередование полинуклеотидная цепь имеет высокую пространственную регулярность.



(14)



(15) **(16)** **(17)**

Выяснение биологической роли нуклеиновых кислот как носителей наследственности и регуляторов синтеза белка создало основу для развития новой области науки — молекулярной биологии. Многие стороны биохимии нуклеиновых кислот в настоящее время изучены достаточно глубоко; другие вопросы еще требуют дальнейшего исследования.

Как и в случае белков, в стереохимических исследованиях нуклеиновых кислот большую роль играют хирально-оптические методы. Они дают, в частности, ценную информацию о конформации.

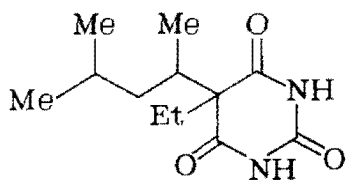
Полученные в начале 80-х годов данные выявили (по спектрам КД) одинаковый характер изменений ДНК при старении организма и при действии γ-облучения [21]. Подобные наблюдения могут оказаться весьма важными для биологии, а в перспективе — и для практической медицины.

11.5. СТЕРЕОСПЕЦИФИЧНОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

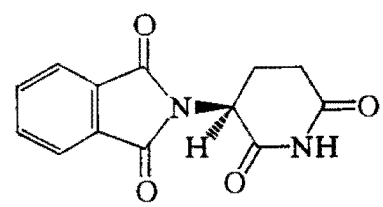
Неразличимые по своим обычным физическим и химическим свойствам энантиомеры зачастую резко отличаются друг от друга по физиологическому действию. Так, присутствующий в табаке левовращающий никотин в несколько раз более ядовит, чем правовращающий. Энантиомеры аминокислот имеют различный вкус. Так, природные аминокислоты *L*-аспарагин и *L*-триптофан безвкусны, *L*-лейцин и *L*-тирозин имеют горький вкус, тогда как их неприродные *D*-изомеры обладают сладким вкусом.

Природная *L*-глутаминовая кислота употребляется как вкусовая добавка в пищевых концентратах; *D*-глутаминовая кислота безвкусна. Различаются по вкусу и аномеры *D*-маннозы: α-форма имеет сладкий вкус, β-форма — горький.

Различным физиологическим действием обладают энантиомеры ряда соединений, используемых в качестве лекарственных препаратов. Так, (—)-адреналин проявляет более сильное гормональное действие; только одна из пространственных форм хлоромицетина — левовращающий *трео*-изомер — является активным антибиотиком; лишь (—)-сарколизин активен при лечении некоторых видов опухолей; (+)-изопропилнорадреналин обладает в 800 раз более сильным бронхорасширяющим действием, чем (—)-изомер; полученный синтетически антипод природного (—)-морфина не обладает болеутоляющим действием. (—)-5-(1,3-Диметилбутил)-5-этилбарбитуровая кислота (**18**) проявляет обычное для барбитуратов успокаивающее действие, в то время как (+)-антипод вызывает конвульсии [22]. Опасным действием (недоразвитие конечностей у новорожденных) обладает (*S*)-(—)-антипод (**19**), входивший в состав широко известного в свое время за рубежом успокаивающего препарата талидомида [23].

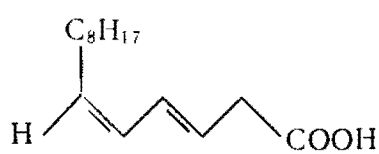


(**18**)



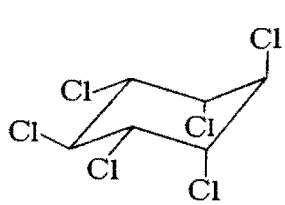
(**19**)

Очень высока стереоспецифичность биологического действия феромонов. Так, из четырех стереоизомеров 4,8-диметилдеканаля активна только 4(*R*),8(*R*)-(—)-форма [24], у так называемой мегатомовой кислоты (**20**) только 3 (*E*),5 (*Z*)-форма [25].

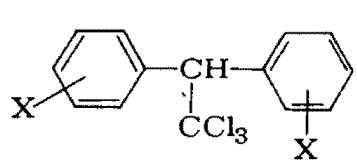


(**20**)

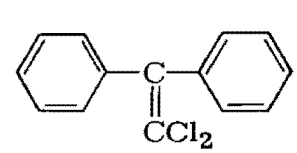
Стереоспецифичностью обладают также инсектицидные препараты. Общеизвестный пример — 1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексан, у которого только один из восьми пространственных изомеров, так называемый γ-изомер (**21**), обладает сильной инсектицидной активностью. При исследовании серии инсектицидных препаратов — аналогов ДДТ удалось подметить связь между силой инсектицидного действия и возможностью свободного вращения в молекулах. Оказалось, что если в соединениях типа (**22**) заместители X находятся в *орто*-положениях, то это снижает инсектицидную активность, неактивны и жесткие соединения типа (**23**).



(**21**)



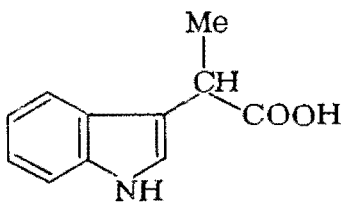
(**22**)



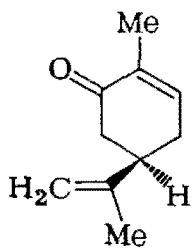
(**23**)

Активность регуляторов роста растений также зачастую связана с их пространственным строением. Так, (+)-α-(индолил-3)пропионовая кислота (**24**) в 30 раз активнее (—)-изомера; *цис*-коричная кислота способна ускорять рост растений, в то время как *транс*-коричная кислота в этом отношении неактивна.

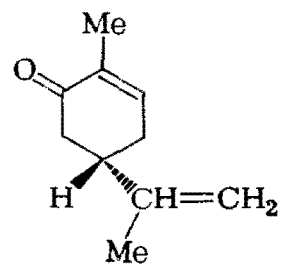
У оптических антиподов отмечены также различия в запахе; так, например, один из изомеров карвона (**25**) имеет запах тмина, другой (**26**) — запах мяты.



(**24**)



(**25**)



(**26**)

Приведенные примеры, как и многие другие, свидетельствуют о том, что тонкие особенности строения органических соединений, обнаруживающиеся, в частности, в виде такого специфического и «отвлеченного» свойства, как оптическое вращение, имеют большое значение для биохимических процессов. Дело здесь, конечно, не в том, что живые организмы по-разному реагируют на само правое или левое вращение; оно служит только признаком, приметой, позволяющей отличить один антипод от другого. Подлинной же причиной различия физиологического действия является различие пространственного строения — конфигурации.

Считают, что различное физиологическое действие энантиомеров может объясняться тремя причинами.

1. (+)- и (—)-энантиомеры могут по-разному распределяться в тканях живых организмов. Например, (+)-миндальная и (+)-нафтилуксусная кислоты адсорбируются шерстью и казеином сильнее, чем их оптические антиподы. Известны специфические мембранные системы, проницаемые только для *L*-α-аминокислот, в результате чего концентрация этих аминокислот внутри клеток повышается примерно в 500 раз.

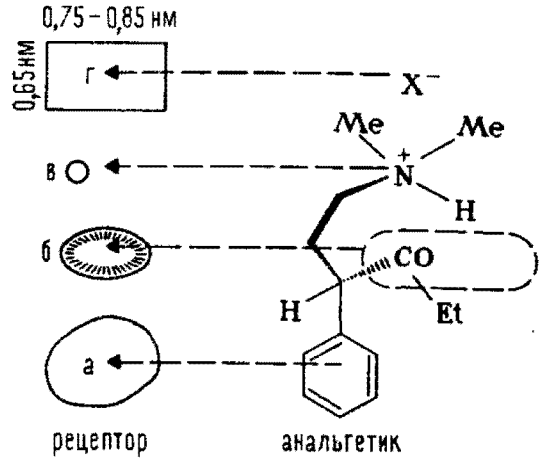
2. Энантиомеры могут обладать различным сродством к «рецептору» (т. е. к веществу, на которое они действуют в организме). Такое различие возникает в результате того, что для асимметричных структур небезразлично, с каким из оптических антиподов они взаимодействуют. Различия в скоростях образования диастереомеров хорошо известны и в химических реакциях.

3. Комплексы, образуемые (+)- и (—)-энантиомерами с рецептором, могут иметь разные свойства.

Причина стереоспецифичности биологического действия в конечном итоге заключается в том, что живые организмы сами построены из оптически активного, асимметричного материала. Образную аналогию этому явлению дал в свое время еще Л. Пастер: если ввинчивать винт в доску с прямыми волокнами, то «антиподные» винты (с правой или левой нарезкой) будут входить в доску с одинаковой легкостью; если же винт ввинчивается в отверстие, которое само уже имеет нарезку, то это удастся сделать лишь в том случае, если направления обеих нарезок соответствуют друг другу.

Впоследствии от таких общих соображений перешли к изучению меха-

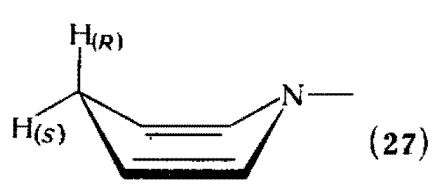
РИС. 11.6.
Соответствие геометрии молекул анальгетиков и модели рецептора:
а — плоский участок рецептора; б — углубление; в — центр фиксации заряда; г — место для анионной группы



низма биологического действия конкретных препаратов. В качестве примера рассмотрим действие болеутоляющих веществ (анальгетиков) — морфина и его заменителей. Жесткость молекулы морфина позволила создать предположительную модель рецептора — участка, с которым взаимодействует морфин, а затем определить и необходимую для проявления болеутоляющего действия геометрию молекул анальгетиков (рис. 11.6). Однако в начале 80-х годов было обнаружено, что конформация молекулы морфина в растворе отличается от конформации в кристаллическом состоянии, на основе которой строилась модель [26], что заставило усомниться в правильности предложенной модели.

Благодаря высокой эффективности и избирательности действия ферментов их можно использовать для проведения многих важных химических превращений. На ферментативных процессах основаны такие отрасли промышленности, как получение спирта путем брожения сахаристых веществ, получение молочной кислоты, ацетона, бутилового спирта и многих других продуктов. Микробиологическим путем углеводороды нефти перерабатывают в белковую массу, пригодную для корма скоту.

В последние десятилетия наряду с этими, так сказать, «грубыми» процессами, приводящими к получению простых органических соединений, приобретают все большее значение тонкие превращения, осуществляемые микробиологическим путем; это синтезы витаминов, гормонов, антибиотиков. Как пример можно привести синтезы оптически активных соединений при участии никотинамидных ферментов. Усовершенствованный вариант подобных синтезов заключается в сопряжении микробиологического и электрохимического процессов [27]. При изучении механизма переноса водорода при помощи никотинамидных ферментов обнаружено [28], что существует зависимость между положением термодинамического равновесия в системе: карбонильное соединение $+\mathrm{NADH} \rightleftarrows$ $\rightleftarrows$ спирт $+\mathrm{NAD}$ и переносом *про*-(*S*)- или *про*-(*R*)-водорода фермента в конформации, имеющей форму ванны [формула (27)].



(27)

Асимметрии действия ферментов была посвящена в 1975 г. Нобелевская лекция Д. Корнфорса [29].

ГЛАВА 12

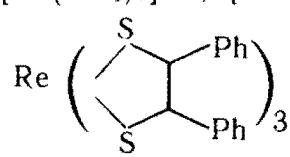
Стереохимия комплексных соединений

Основу химии комплексных соединений вообще и их стереохимии в частности заложил А. Вернер в 1891 г. Идеи А. Вернера имели в этой области столь же фундаментальное значение, как и идеи Я. Г. Вант-Гоффа в стереохимии. Не вдаваясь в неясный в то время вопрос о природе взаимодействия, заставляющего соединяться казалось бы «валентно-насыщенные» частицы, А. Вернер привел в стройную систему известные в его время комплексные соединения, воспользовавшись понятием координационного числа.

Координационное число центрального атома комплекса равно числу связанных с ним атомов или монодентатных (занимающих одно координационное место) групп. Связанные с центральным атомом группы называют *лигандами*.

Стереохимические особенности комплексных соединений в значительной мере определяются координационным числом центральных атомов (табл. 12.1). Наибольший интерес представляют комплексы с координационными числами четыре и шесть; при рассмотрении таких комплексов мы уделим основное внимание хелатным (внутрикомплексным) соединениям, образованным лигандами, занимающими более одного координационного места. Чаще всего это бидентатные лиганды, занимающие два координационных места.

ТАБЛИЦА 12.1. Примеры комплексных соединений с различными координационными числами

Координационное число	Геометрия комплекса	Примеры соединеиий
2	Линейная	$[AgCl_2]^-$; $XAuPR_3$
3	Плоская	$Cu[PPh_3]_2Br$; $Pt[PPh_3]_3$
4	»	$Pt[(NH_3)_2Cl_2]$; $Ni(Et_3P)_2Cl_2$
	Тетраэдр	$[BF_4]^{2-}$; $Ni(PPh_3)_2Cl_2$; $[BR_4]^-$
5	Тригональная бипирамида	$Cu[MeCH(CH_2OH)—N(CH_2CH_2NMe_2)_2]^{2+}_2$
	Квадратная пирамида	$VO(acac)_2$
6	Октаэдр	$[Co(NH_3)_6]^{3+}$; $[PtCl_6]^{2-}$
	Трехгранная призма	
7	Пентагональная бипирамида	IF_7
	Призма	$[TaF_7]^{2-}$
	Антипризма	$Na_3[TaF_8]$; $Zr(acac)_4$; $[Mo(CN)_8]^{4-}$ (в растворе)
	Додекаэдр	$[Zr(Ox)_4]^{4-}$; $[Mo(CN)_8]^{4-}$ (твердый)
8	Куб	$[NEt_4]_4[U(NSC)_8]$
	Гексагональная бипирамида	$Na[UO_2(MeCOO)_3]$; $Rb[UO_2(NO_3)_3]$

12.1. ПРИРОДА ОПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ

В стереохимии комплексных соединений значительное место занимают оптически активные комплексы, поэтому до рассмотрения отдельных типов таких комплексов уделим внимание некоторым общим вопросам.

Использование хироптических методов позволило более глубоко понять природу оптической активности комплексных соединений. Сравнивая спектральное положение эффектов Коттона (или полос кругового дихроизма) с полосами поглощения имеющихся в молекуле хромофоров, можно сделать выводы, какие именно особенности строения молекулы ответственны за создание оптической активности.

Для комплексных соединений наиболее информативным является изучение спектральной области, в которой лежат d—d-переходы металла. В спектрах соединений таких металлов, как медь, кобальт, никель, железо, хром, полосы поглощения, связанные с d—d-переходами, расположены в удобной для измерений видимой области спектра. Поэтому кривые ДОВ таких комплексов изучались еще задолго до появления современных ультрафиолетовых спектрополяриметров.

Первоначально предполагали, что эффект Коттона в d—d-области проявляется лишь в хелатных комплексах. В дальнейшем, однако, выяснилось, что эффект Коттона можно наблюдать и в комплексах нехелатного типа, хотя он здесь, как правило, во много раз меньше, чем в хелатных комплексах. Это показывает, например, сравнение эффектов Коттона соединений двух типов: хелатных комплексов $[Co(NH_3)_4(L\text{-аминокислота})]^{2+}$, в которых аминокислота играет роль бидентатного лиганда, и нехелатных комплексов $[Co(NH_3)_5(L\text{-аминокислота})]^{3+}$, в которых аминокислота является монодентатным лигандом. Эффект Коттона в области d—d-переходов палладия был найден в нехелатных комплексах двух- и четырехвалентного палладия с (—)-α-фенилэтиламином.

В тетраэдрических и октаэдрических комплексах центром хиральности может быть прежде всего сам атом металла. В этих случаях амплитуды эффекта Коттона в области d—d-переходов металла особенно велики, поскольку металл одновременно является и хромофором, и центром хиральности. Эффект Коттона в конечном итоге зависит от природы лигандов, создающих хиральное окружение, а его знак непосредственно связан с конфигурацией вокруг центрального атома. Создаваемую таким путем оптическую активность называют *конфигурационной*.

Оптическая активность в области d—d-переходов может быть также следствием *вицинального влияния* асимметрических центров оптически активного лиганда на центральный атом металла. Поскольку это влияние доходит до хромофора через несколько атомов, оно ослабляется, и эффект Коттона в этом случае меньше, чем при конфигурационном эффекте.

Если при комплексообразовании возникают неплоские металлациклы, то дополнительный вклад — *конформационный* — является следствием асимметрии этих циклов.

Таким образом, реально наблюдаемое оптическое вращение является суммой трех вкладов: конфигурационного, вицинального и конформационного. Исследуя кривые ДОВ или КД серии родственных соединений, можно получить данные, которые позволяют расчетным путем выделить эти вклады из наблюдаемого вращения. Это было осуществлено, например, в 60-х годах нашего столетия для кобальтовых комплексов с этилендиамином и пропилендиамином.

Знание таких составляющих дает гораздо большую информацию, чем знание суммарного вращения. Так, определение конфигурации по центральному атому металла методом сопоставления кривых ДОВ или КД изучаемого комплекса с соответствующими кривыми комплексов, конфигурации которых надежно определена (например, рентгенографически), будет более строгим, если сравнивать конфигурационные вклады, а не суммарные кривые. Вицинальный вклад полезен при определении абсолютной конфигурации хирального лиганда. Конформационный вклад дает информацию о пространственном строении хелатного кольца: является ли оно плоским или определенным образом искаженным.

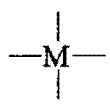
Об оптической активности комплексов переходных металлов см. обзор [1].

12.2. КОМПЛЕКСЫ С КООРДИНАЦИОННЫМ ЧИСЛОМ ЧЕТЫРЕ

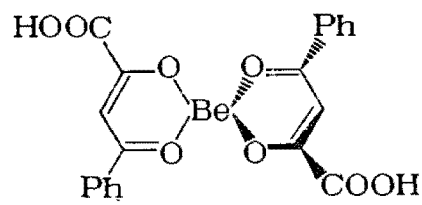
Четыре лиганда могут расположиться вокруг центрального атома либо в углах тетраэдра (**1**), либо в одной плоскости (**2**). Есть еще третья возможность — квадратная пирамида, однако она почти не встречается.



(**1**)



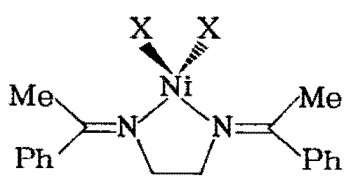
(**2**)



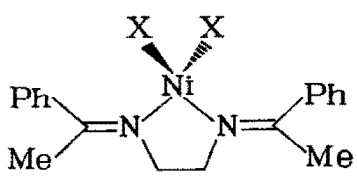
(**3**)

Стереохимическим следствием тетраэдрического расположения является оптическая изомерия, хорошо известная на примере соединений углерода. Такая же изомерия обнаружена и у тетраэдрически построенных комплексных соединений. Это, например, оптически активная борсалициловая кислота (см. разд. 10.6), бериллиевый комплекс енольной формы бензоилпировиноградной кислоты (**3**) (здесь, как и раньше, мы будем изображать связи формально, не проводя различия между ковалентными и координационными связями).

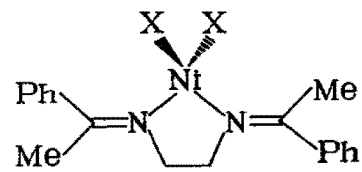
Своеобразная геометрическая изомерия была зафиксирована методом ЯМР в тетраэдрических комплексах никеля типа $LNiX_2$ [X — атомы галогена, L — бидентатный лиганд (основание Шиффа, полученное из этилендиамина и ацетофенона)]. В зависимости от конфигурации по связи C=N возможны три геометрически изомерные формы (**4а**) — (**4в**).



(**4а**) *цис-экзо*



(**4б**) *цис-эндо*

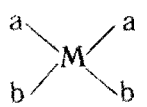


(**4в**) *транс*

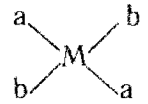
Для плоских четырехкоординационных комплексов характерно появление *цис-транс*-изомерии [формулы (**5а**) и (**5б**)]. При тетраэдрическом расположении такая изомерия была бы невозможна.

Подобные комплексы известны для двухвалентных платины, палладия, кобальта. Классический пример — диамминплатинадихлорид $(NH_3)_2PtCl_2$.

На примере соединений платины были изучены закономерности изменения физических и химических свойств *цис*- и *транс*-изомеров подобных комплексов. Академик И. И. Черняев в 1927 г. открыл явление *транс*-влияния: реакционная способность зависит от природы группы, противостоящей реагирующей. Однако подробное обсуждение свойств подобных соединений завело бы нас далеко в область неорганической химии. Вернемся к внутрикомплексным структурам.

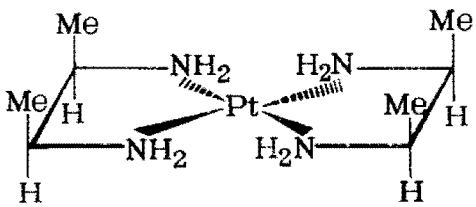


(5а) *цис*

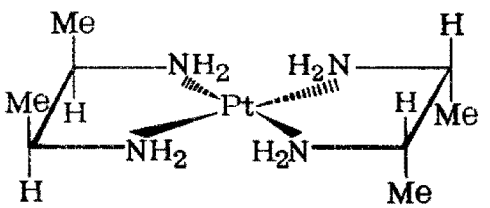


(5б) *транс*

Хелатные плоские комплексы платины с лигандами типа 2,3-диаминобутана могут содержать заместители (в данном случае метильные группы) либо в *цис*-, либо в *транс*-положении [формулы (**6а**) и (**6б**)].

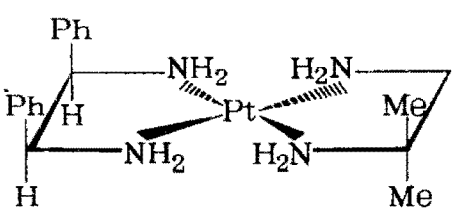


(**6а**) *цис*

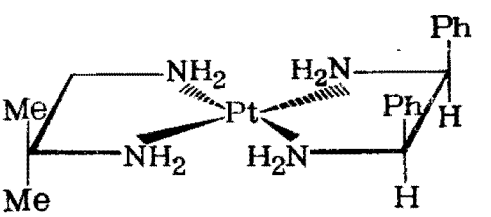


(**6б**) *транс*

Соответствующим образом построенные лиганды могут вызвать оптическую изомерию и у плоских четырехкоординационных комплексов [формулы (**7а**) и (**7б**)]. Плоская конфигурация таких комплексов доказана расщеплением их на оптические антиподы; при тетраэдрической конфигурации имелась бы плоскость симметрии.



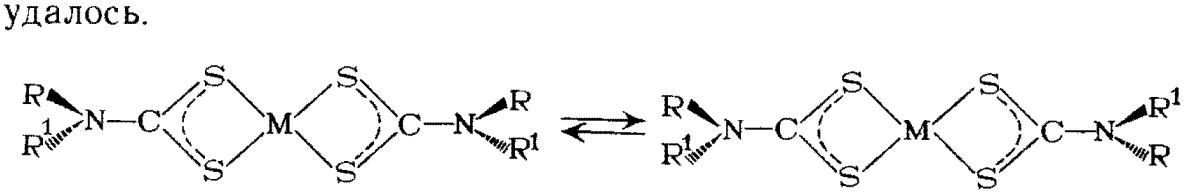
(**7а**)



(**7б**)

Тетрадентатные основания Шиффа, полученные из (—)-пропилендиамина или (—)-циклогександиамина-1,2 и салицилового альдегида, образуют с никелем плоские комплексы. Изучение дисперсии вращения этих комплексов показало, что знак эффекта Коттона зависит от конформации хелатного кольца, задаваемой в свою очередь стереохимией лиганда.

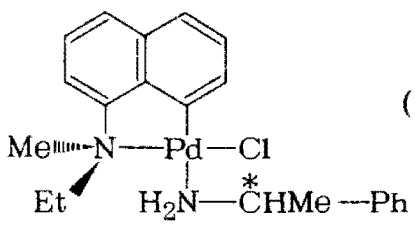
При изучении [2] комплексов никеля и палладия с дитиокарбаматами было показано, что все атомы, кроме заместителей R^1 и R^2 при атоме азота, располагаются в одной плоскости; при этом в результате вращения вокруг связей N—C возможно существование двух конформеров (схема 1). В случае палладиевых комплексов конформеры удалось разделить жидкостной хроматографией при низкой температуре. При $R^1 = PhCH_2CH_2$; $R^2 = H$; $\Delta H^{\neq} = 85 \pm 5$ кДж/моль. В никелевых комплексах вращение вокруг связи N—C более свободно и конформеры разделить не удалось.



(1)

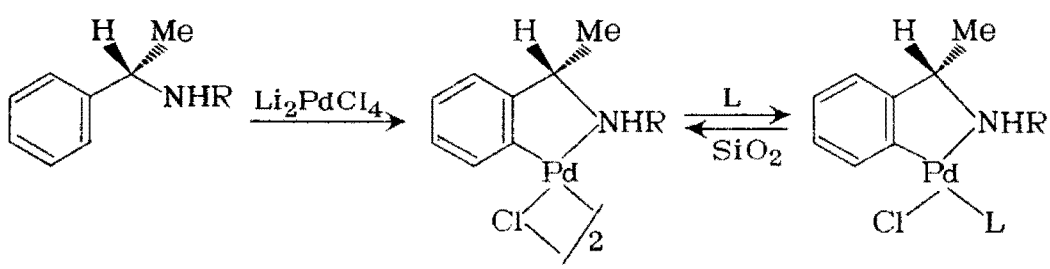
Комплексы никеля с дитиокарбаматами, полученными из аминов с асимметрическим атомом углерода, применяют для определения оптической чистоты аминов хроматографическими методами; в случае оптически чистых аминов на хроматограмме наблюдается один пик, в случае оптически нечистых — два, принадлежащих диастереомерным комплексам $L_{(R)}$—Ni—$L_{(S)}$ и $L_{(R)}$—Ni—$L_{(R)}$.

Значительный интерес представляют комплексы двухвалентного палладия. В. И. Соколов в 1971 г. использовал такой комплекс для закрепления конфигурации трехвалентного азота. По данным спектроскопии ЯМР, в растворе комплекса (8), в который входит остаток (—)-α-фенилэтиламина, присутствуют два диастереомера; вторым хиральным центром становится атом азота. Палладий, хотя он и связан с четырьмя разными заместителями, не может в данном случае быть хиральным центром, так как конфигурация его плоская.



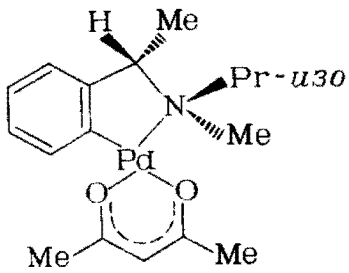
(8)

При действии тетрахлорпалладата лития на оптически активный *N*-алкил-α-фенилэтиламин происходит *орто*-палладирование ароматического ядра (схема 2) [3]. Образующиеся комплексы оказываются биядерными. Их можно перевести в моноядерные действием пиридина, ацетилацетона и других лигандов (L). Образующиеся при действии пиридина моноядерные комплексы способны вновь димеризоваться при хроматографировании их на колонке с силикагелем [4].

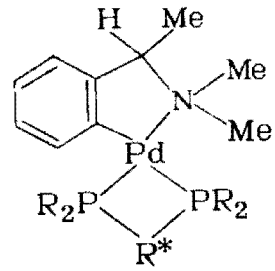


(2)

В этом комплексе под влиянием имеющегося в молекуле углеродного асимметрического центра атом азота приобретает одну из двух возможных конфигураций. Это было доказано рентгеноструктурным исследованием [5] комплекса палладия с (*S*)-*N*-изопропил-*N*-метил-α-фенилэтиламином и ацетилацетоном [формула (**9**)]. При (*S*)-конфигурации исходного *N*-изопропил-*N*-метил-α-фенилэтиламина образуется исключительно комплекс с (*R*)-конфигурацией по атому азота. При таком сочетании конфигураций двух соседних асимметрических центров объемистые заместители при них (метил- и изопропил-) находятся в *транс*-положении друг к другу. Еще одна интересная особенность этого соединения, выявленная по рентгеноструктурным данным,— аттрактивное взаимодействие между атомом палладия и атомами водорода одной из метильных групп изопропильного заместителя: расстояние Pd---H составляет 0,24 нм, т. е. оно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (0,31 нм). Аналогичные соотношения конфигураций углеродного и азотного центров обнаружены в продуктах *орто*-палладирования *N*-замещенных α-(нафтил-1)-бензиламинов [6].



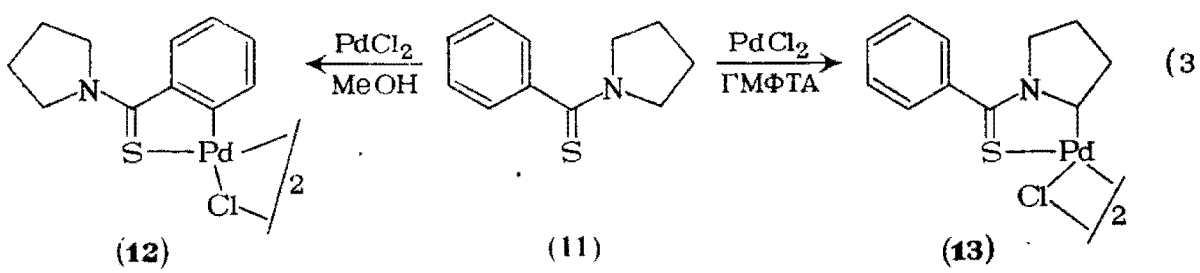
(9)



(10)

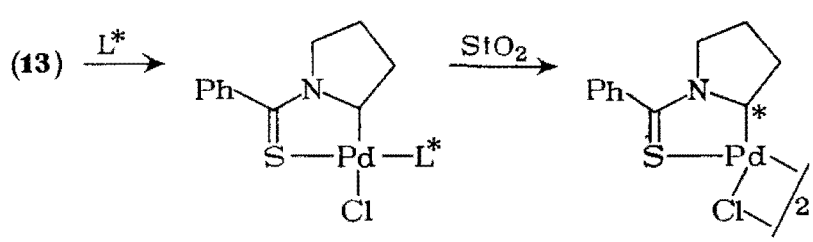
Димерный *орто*-палладированный *N,N*-диметил-(*R*)-α-фенилэтиламин превращается в мономерный при действии бидентатных дифосфиновых лигандов. Спектры ЯМР ^{31}P получающихся комплексов (**10**) предложено использовать для определения оптической чистоты дифосфинов, которые служат для построения хиральных родиево-фосфиновых катализаторов асимметрического гомогенного гидрирования [7].

При взаимодействии *N*-(тиобензоил)пирролидина (**11**) с дихлоридом палладия в зависимости от используемого растворителя можно получить биядерные комплексы (**12**) или (**13**) (схема 3). В комплексе (**13**) имеется асимметрический атом углерода; через моноядерный комплекс с оптически активным α-фенилэтиламином (L*) с последующим хроматографированием на силикагеле комплекс (**13**) удалось расщепить на оптические антиподы [8] (схема 4).



(3)

(**12**) (**11**) (**13**)



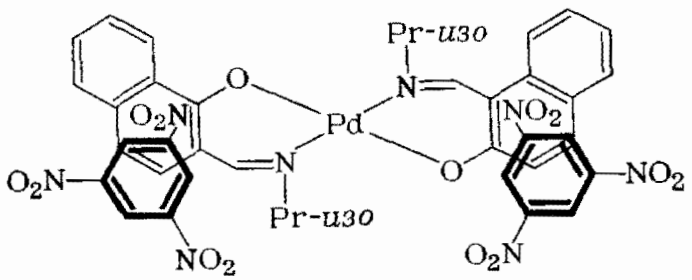
(4)

Изучение хирально-оптических свойств полученного комплекса позволило установить, что его высокое оптическое вращение обусловлено вицинальным влиянием асимметрического атома углерода на полосу поглощения, связанную с *d*—*d*-электронными переходами палладия. Конформационный и конфигурационный вклады здесь практически отсутствуют.

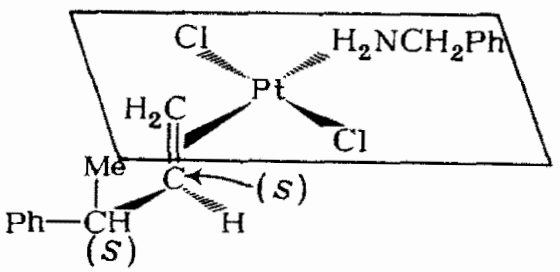
Четырехкоординационные комплексы палладия(II) с основаниями Шиффа способны дополнительно комплексоваться с двумя молекулами 1,3,5-тринитробензола. При этом не происходит, как можно было ожидать, изменения координационного числа палладия. Рентгеноструктурные данные показали, что комплекс (**14**) создается за счет донорно-акцепторного взаимодействия нафталинового и тринитробензольного ядер [9].

Стереоизомерия возникает также в плоских квадратных комплексах платины с алкенами. В комплексе с оптически активным 3-фенилбутеном «бывший олефиновый» углеродный атом С-2 в принципе может принять две конфигурации и таким образом могли бы образоваться два диастереомера (**15а**), (**15б**). В действительности же получается лишь один; под

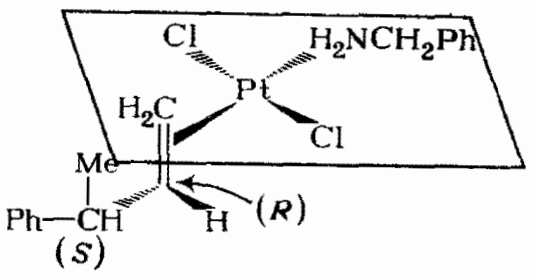
влиянием хиральности алкена новый центр возникает лишь в одной конфигурации.



(14)

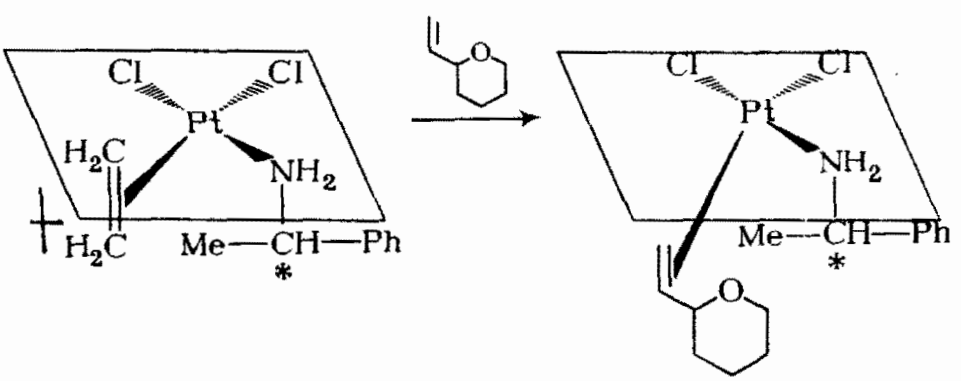


(15а)



(15б)

С помощью комплексов платины проведено расщепление на оптические антиподы 2-винилтетрагидропирана [10]. Для этого в комплексе $PtCl_2$ с (*S*)-α-фенилэтиламином и этиленом заменяли этилен расщепляемым 2-винилтетрагидропираном и разделяли образующиеся диастереомеры жи́дкостной хроматографией (схема 5).

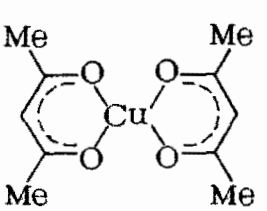


(5)

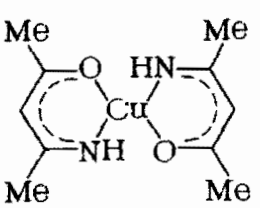
Четырехкоординационный никелевый комплекс 6-гептафторбутирилпулегона (**16**) оказался хорошим адсорбентом для хроматографического расщепления спироацеталей кетонов. Для использования в качестве хиральных адсорбентов в высокоэффективной жидкостной хроматографии предложены также комплексы дитиокарбаминовых кислот [11].



(16)



(17)

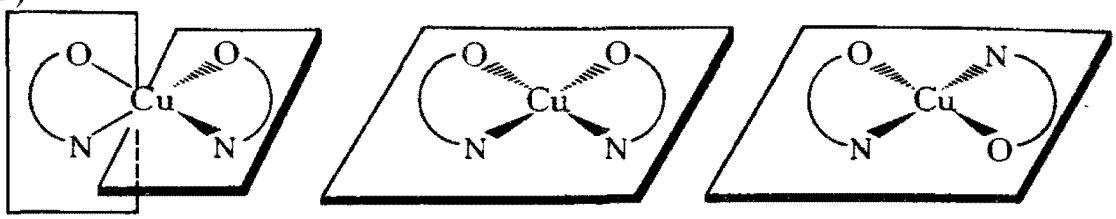


(18)

Медь(II) образует, как правило, плоскоквадратные хелатные комплексы (см. обзор [12]). Таковы, например, хелаты ацетилацетона и его иминопроизводного [формулы (**17**) и (**18**)].

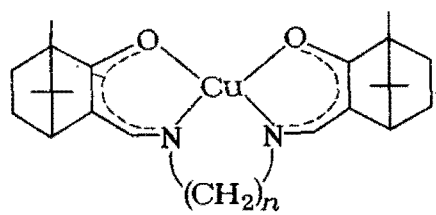
Если лиганды имеют большой объем, то две половинки комплекса — два составляющих его металлоцикла с атомом металла в роли спиранового центра — могут разворачиваться относительно друг друга. Если угол по-

ворота достигнет 90°, возникает тетраэдрическая структура (**19**); если угол поворота невелик образуются искаженные плоские структуры (**20а**) и (**20б**).

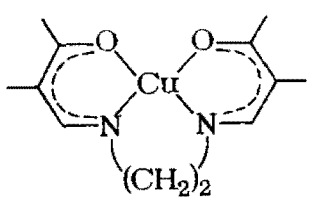


(**19**) (**20а**) *цис* (**20б**) *транс*

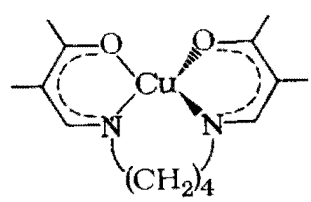
Подобного рода изомерия наблюдалась на примере трициклических медных комплексов (**21**) β-аминовинилкетонов, полученных на основе камфоры и других соединений. При малой длине полиметиленового мостика ($n=2$, 3) комплексы имеют плоскую *цис*-конфигурацию (**22**), при средней ($n=4$—6) — искаженную плоскую (**23**), при большой длине мостика ($n=8$) наиболее выгодна плоская *транс*-конфигурация (**24**).



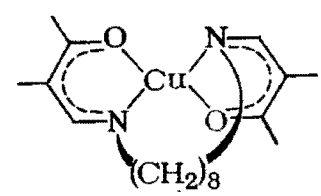
(**21**)



(**22**)



(**23**)



(**24**)

Соединения типа (**23**), существуя в твердом виде как индивидуальные вещества с определеннои степенью искажения хелатного узла, в растворе оказываются смесью конформеров с разной степенью искажения. Эти данные были получены с помощью ЭПР [13] и хироптических методов [14, 15].

Особенно наглядно изменение во времени кривой ДОВ бензольного раствора соединения (**23**) (рис. 12.1). Выделенное из длительно стоявшего раствора после испарения растворителя вещество имеет в свежерастворенном виде отрицательную кривую ДОВ и при стоянии мутаротирует в (+)-сторону. Это подтверждает, что наблюдаемое изменение кривой ДОВ во времени не связано с разложением вещества, а является следствием обратимых конформационных изменений. Аналогичные явления были обнаружены и у хелатов на основе гидразониминов глиоксаля, в которых медь окружена четырьмя атомами азота.

Искажение иного типа отмечено [16]

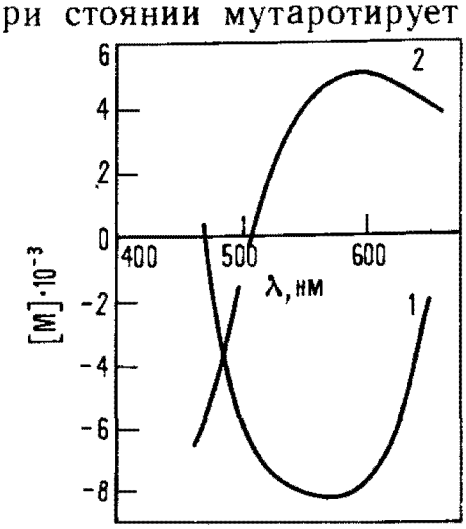
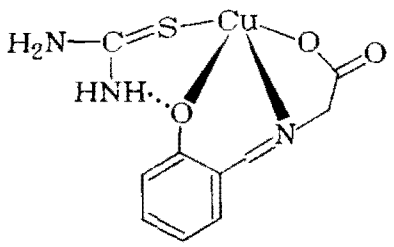
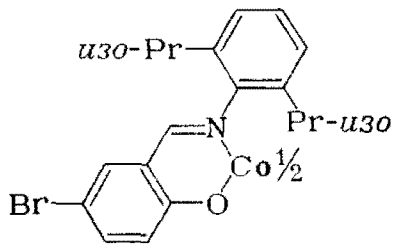


РИС. 12.1.
*Кривые ДОВ медного комплекса β-аминовинилкетона (**23**):*
1 — после растворения; 2 — после стояния в течение 3 ч

в комплексе (**25**). Рентгеноструктурный анализ показал, что здесь атом меди лежит в вершине тетрагональной пирамиды. Такое же пространственное строение имеет медный комплекс, в котором в качестве тридентатного лиганда участвует основание Шиффа из гистидина (или гистамина) и пиридоксаля [17].



(**25**)

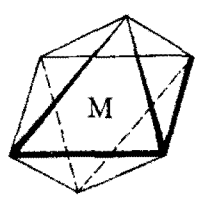


(**26**)

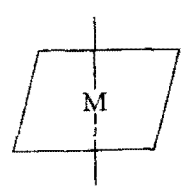
Большой стереохимической подвижностью обладает четырехкоординационный комплекс (**26**). Имея плоскую конфигурацию в твердом состоянии, при растворении в хлороформе он становится тетраэдрическим, а в пиридине превращается в пентакоординационный [18].

12.3. КОМПЛЕКСЫ С КООРДИНАЦИОННЫМ ЧИСЛОМ ШЕСТЬ

Комплексы с координационным числом, равным шести, наиболее многочисленны и подробно изучены. Они существуют в октаэдрической конфигурации (**27**), схематически обычно изображаемой формулой (**28**).

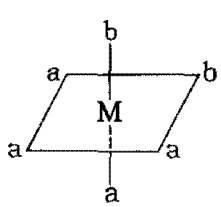


(**27**)

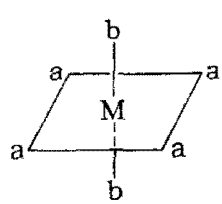


(**28**)

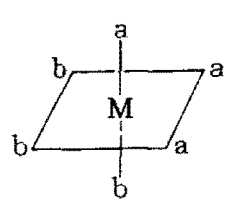
Все шесть положений октаэдра равноценны, хотя при рассмотрении условного рисунка кажется, что это не так. В октаэдрических комплексах типов M (a_4b_2) (**29**) и M (a_3b_3) (**30**) возможна *цис-транс*-изомерия.



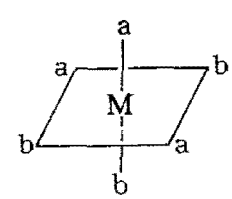
(**29а**) *цис*



(**29б**) *транс*



(**30а**) *цис*

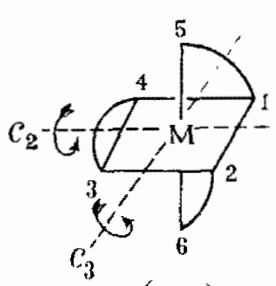


(**30б**) *транс*

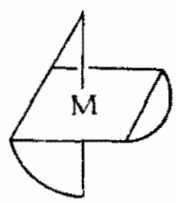
Комплексы типа M ($a_2b_2c_2$) могут иметь пять геометрических изомеров, причем один из них хирален и мог бы существовать в виде пары оптических антиподов. Однако для комплексов, содержащих только монодентатные лиганды, оптически активные формы неизвестны. Напротив, получены разнообразные оптически активные комплексы хелатного типа с лигандами, занимающими более одного координационного места, например с тремя бидентатными лигандами [формула (**31**)].

В этих структурах имеются две оси симметрии — C_2 и C_3. Для хиральных комплексов такого типа используют специальную систему стереохи-

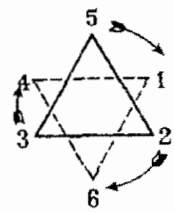
мических обозначений. Представим себе, что мы рассматриваем хиральный октаэдр с тремя бидентатными заместителями вдоль оси C_3 по линии, соединяющей центр грани 2—3—5 с атомом металла. Конфигурацию (**32**), в случае которой бидентатные лиганды «уходят» от наблюдателя по часовой стрелке, обозначают Δ, а конфигурацию (**33**), когда лиганды «уходят» против часовой стрелки, Λ (ранее вместо этих обозначений употребляли *D*- и *L*-).



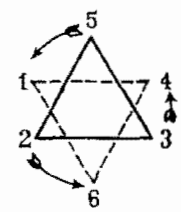
(31а)



(31б)



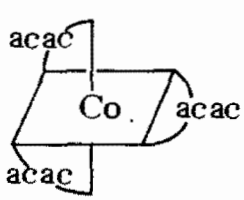
(32) Δ



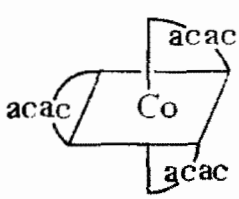
(33) Λ

Комплексы такого типа образуют этилендиамин (en), бипиридил (bipy) и другие бидентатные лиганды, например ацетилацетон (acac); в качестве металлов-комплексообразователей чаще всего выступают кобальт, никель, хром, а также рутений, родий и другие металлы.

Комплексы кобальта(III) с ацетилацетоном (**34**) удалось расщепить на антиподы адсорбционным методом на сорбите или манните, однако высокой оптической чистоты добиться не удалось. Сходным путем — хроматографированием на *D*-(+)-лактозе — были частично расщеплены на оптические антиподы аналогичные комплексы хрома, кобальта, рутения, родия. Комплекс состава $[Co(en)_2H_2NCH_2CH_2SR]^{3+}$ расщеплен на оптические антиподы через соединения включения с циклодекстрином.



(34а)



(34б)

Позднее для расщепления трис(ацетилацетонил)кобальтом(III) успешно использовали хроматографирование на синтетических оптически активных адсорбентах [19] — политрифенилметилметакрилате, монтримоллонитовой глине с закрепленным на ней оптически активным Δ-трис-(ацетилацетонил)кобальтом(III).

Монтримоллонитовая глина, покрытая оптически активным трис-(1,10-фенантролин)никелем(II), обнаруживает свойства стереоселективного адсорбента по отношению к комплексам железа и рутения с ацетилацетоном [20], а также к 5-метил-2,3-дифенил-5,6-дигидропиперазину [21]. Немодифицированная монтримоллонитовая глина адсорбирует рацемическую часть не полностью расщепленных комплексов и тем самым повышает их оптическую чистоту [22]. Трис(фенантролин)цинк(II) расщеплен на оптические антиподы путем энантиоселективного взаимодействия с ДНК [23].

Комплекс хрома(III) с гексафторацетилацетоном был получен в опти-

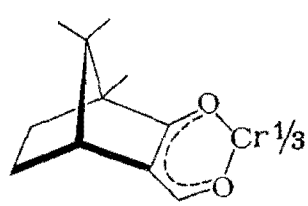
чески активной форме расщеплением с помощью газожидкостной хроматографии на оптически активном кварце. Для хроматографического расщепления рацемических октаэдрических комплексов предложено также модифицировать сефадекс реакцией с оптически активными α-хлорзамещенными кислотами [24]. Этот метод был использован для получения ряда внутрикомплексных соединений кобальта, однако высокой оптической чистоты добиться не удалось.

Для расщепления на антиподы комплексных анионов используют их закрепление на анионитной смоле (например, сополимере стирола и дивинилбензола, в который введены тетраалкиламмониевые группы) с последующим элюнрованием раствором хирального катионного комплекса. При этом порядок выхода энантиомеров зависит от концентрации элюента [25].

Для расщепления на оптические антиподы ацетилацетонатов трехвалентных хрома и кобальта использован также оксид алюминия, который после обработки (+)-винной кислотой приобрел свойства асимметрического адсорбента.

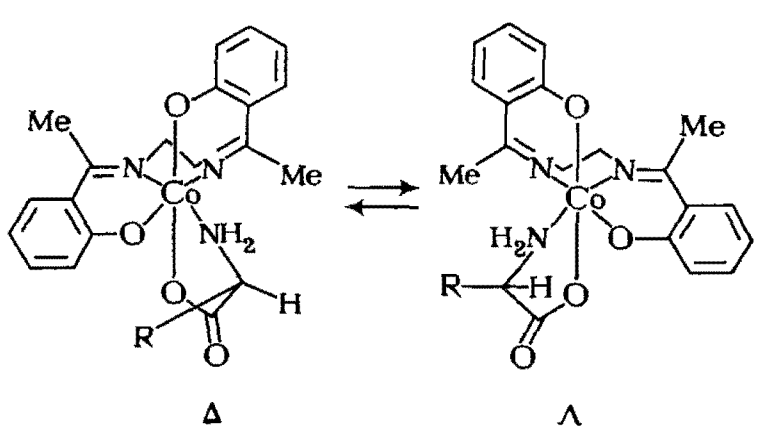
Для многих оптически активных комплексов рентгеноструктурным методом определены их абсолютные конфигурации [26]. Для определения конфигурации использованы также закономерности взаимодействия катионных и анионных комплексов, конфигурация одного из которых известна [27], а также закономерности в спектрах, обусловленные электронными переходами с переносом заряда и магнитно-запрещенными *d*—*d*-переходами [28].

Рентгенографическим путем определена абсолютная конфигурация комплекса хрома (III) (**35**), в котором в качестве лиганда использовалась (+)-ацетилкамфора.



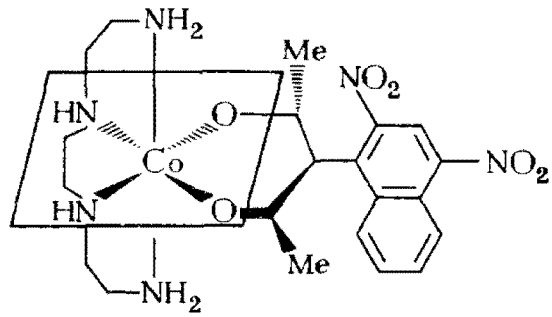
(35)

В растворах октаэдрических комплексов кобальта, образованных при участии *L*-аминокислоты и основания Шиффа из бензофенона и этилендиамина, наблюдалось самопроизвольное изменение конфигурации вокруг центрального атома (схема 6). Так, если в качестве аминокислоты взят *L*-изолейцин, то при кристаллизации выделяется чистый Λ-изомер, после растворения его в метаноле через 30 мин устанавливается равновесие с соотношением $\Lambda : \Delta = 2{,}6 : 1$ [29].



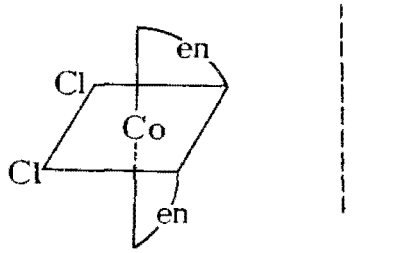
(6)

В кобальтовом комплексе (**36**), лигандами в котором служат замещенный ацетилацетон и тетрадентатный лиганд — 1,8-диамино-3,6-диазаоктан, оптическая активность возникает в результате атропоизомерии — блокирования вращения нафталинового ядра вокруг его связи с остатком ацетилацетона.

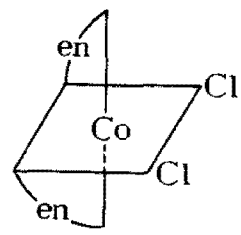


(**36**)

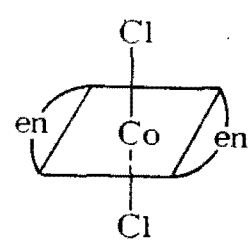
Хиральностью обладают также октаэдрические комплексы не только с тремя, но и с двумя бидентатными лигандами. Примером могут служить энантиомеры комплекса (**37**). Существованием двух оптических антиподов не исчерпывается, однако, возможная пространственная изомерия комплекса (**37**) и аналогичных соединений. Оптической активностью в этом случае обладает один из геометрических изомеров, условно называемый *цис*-формой (оба монодентатных лиганда сближены). Кроме того, существует еще и *транс*-изомер (**38**), не способный расщепляться на оптические антиподы и отличающийся от *цис*-изомера физическими константами.



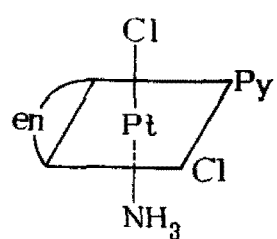
(**37а**)



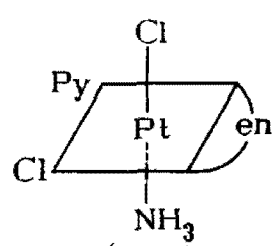
(**37б**)



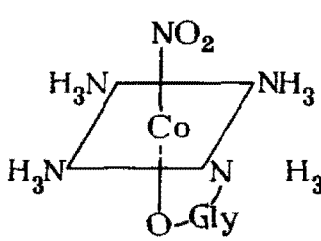
(**38**)



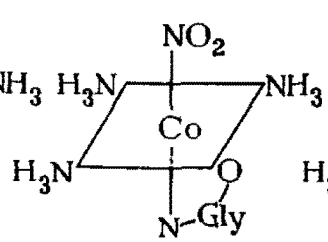
(**39а**)



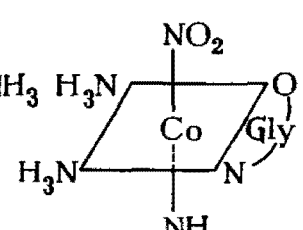
(**39б**)



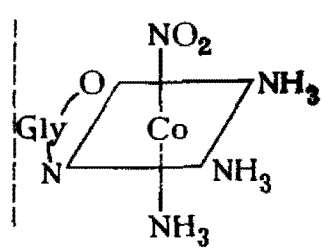
(**40**)



(**41**)



(**42а**)

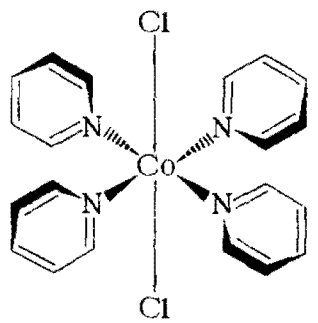


(**42б**)

Даже один бидентатный лиганд при соответствующем наборе остальных монодентатных лигандов может создать хиральность; это было показано И. И. Черняевым еще в 1966 г. на примере комплекса (**39**).

К комплексам такого же типа относится триамминглицинатонитрокобальт(III), который может существовать в трех геометрически изомерных формах (**40**) — (**42**), одна из которых была расщеплена на антиподы жидкостной хроматографией с использованием оптически активного элюента [30].

Катион *транс*-тетрапиридиндихлорокобальта не имеет ни одного бидентатного лиганда, однако в виде соли с хиральным анионом дибензоилвинной кислоты он приобретает преимущественно одну из двух возможных пропеллерных конфигураций (**43**), что обнаруживается по появлению полосы КД в области *d*—*d*-переходов [31].



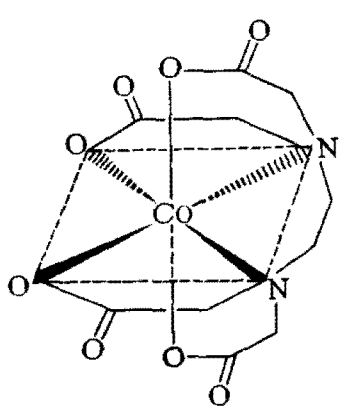
(**43**)

Если вместо симметричного этилендиамина в октаэдрическом комплексе типа CoL_3 содержится пропилендиамин-1,2 (pn), который сам по себе может существовать в виде пары оптических антиподов, то комплекс Co $(pn)_3$ с учетом конфигурации центрального атома металла может существовать в виде восьми стереоизомерных форм, образующих четыре пары оптических антиподов. Обозначая конфигурацию центрального атома Δ и Λ, а конфигурацию пропилендиамина буквами *R* и *S*, получаем следующие комбинации стереоизомеров:

$$\Delta R_3 | \Lambda S_3;\ \Delta R_2S_1 | \Delta S_2R_1;\ \Delta R_1S_2 | \Lambda S_1R_2;\ \Delta S_3 | \Lambda R_3$$

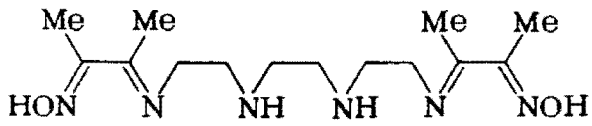
Устойчивости и соответственно скорости образования диастереомеров неодинаковы — предпочтителен комплекс ΔS_3 или ΛR_3.

В комплексах с кобальтом(III) этилендиаминтетрауксусная кислота выступает в роли шестидентатного лиганда. Структура получающегося комплекса (**44**) хиральна; его удалось расщепить на оптические антиподы.

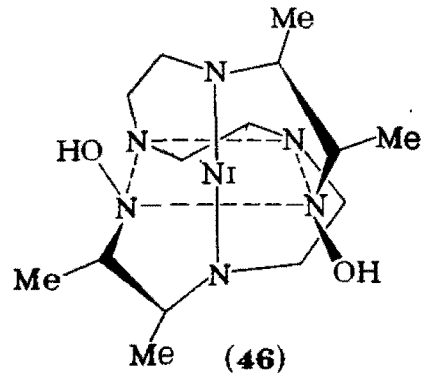


(**44**)

Роль шестидентатного лигаида в комплексе (**46**) играет диоксим 3,14-диметил-4,7,10,13-тетразагексадекадиен-3,13-диона-2,15 (**45**). В этом комплексе никель окружен шестью атомами азота [32]. Комплекс хирален и получен в оптически активном виде.

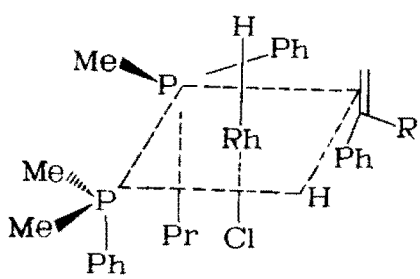


(45)

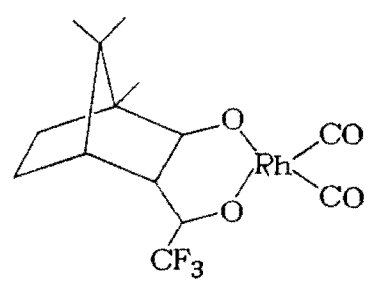


(46)

Большой интерес в настоящее время представляют октаэдрические комплексы родия, например (**47**), используемые в качестве гомогенных катализаторов, в частности, в асимметрическом катализе. Два координационных места в этом комплексе занимают хиральные молекулы метилпропилфенилфосфина, одно — атом хлора, два — атомы водорода и одно — восстанавливаемое соединение с двойной углерод-углеродной связью. После восстановления в нем возникает хиральный центр. Оптическая чистота получаемых продуктов реакции (особенно аминокислот) может быть очень высокой (см. гл. 2).



(47)



(48)

Интересной особенностью обладает плоский хиральный родиевый комплекс (**48**); его рацемат представляет собой темно-красные кристаллы, а оптически активная форма — желтые кристаллы [33]. Такое явление называется *хиродихроизмом*.

12.4. МЕТАЛЛОЦЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

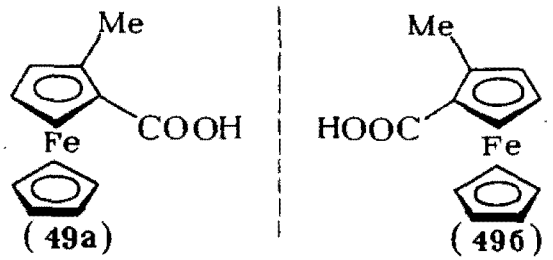
Интересные стереохимические особенности присущи π-комплексам типа ферроцена. Что же надо сделать, чтобы в них появилась пространственная изомерия?

Представим себе, что мы ввели по одному заместителю в оба циклопентадиенильных ядра; может показаться, что появится своеобразная *цис-транс*-изомерия, зависящая от взаимной ориентации заместителей. На самом же деле эта молекула, как говорят, «стереохимически нежесткая», ядра могут вращаться друг относительно друга и изомерии такого типа для нее не существует. Если же ввести два разных заместителя в одно ядро, то ферроцен теряет все элементы симметрии и тем самым создаются условия для существования энантиомеров, например (**49а**) и (**49б**). Эти соединения — пример структур с хиральной плоскостью.

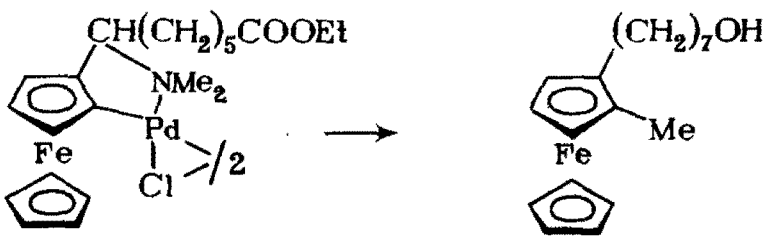
Оптически активные производные ферроцена впервые получил австрийский ученый К. Шлёгль, который уже много лет изучает подобные структуры (см. обзор [34]).

Используя в качестве хирального исходного вещества *орто*-палладированное производное замещенного аминоалкилферроцена (**50**),

В. И. Соколов и О. А. Реутов [35] получили в оптически активном виде соединение (**51**) (схема 7).

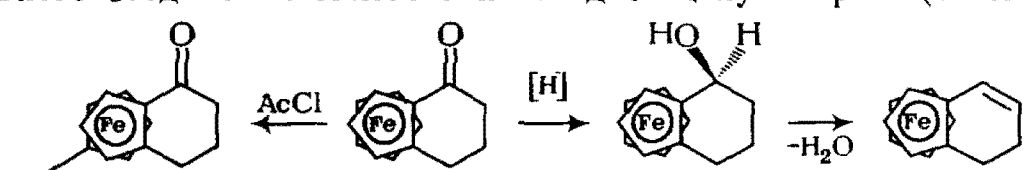


(**49а**) (**49б**)



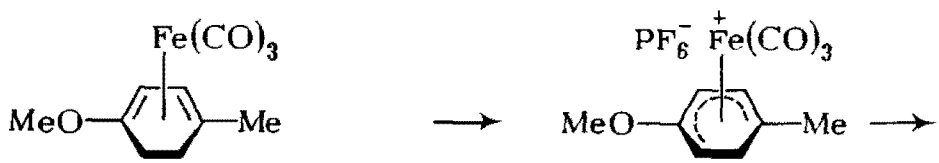
(**50**) (**51**) (7)

Проводя модификацию лигандов, можно на основе одного оптически активного соединения такого типа создать целую серию (схема 8).

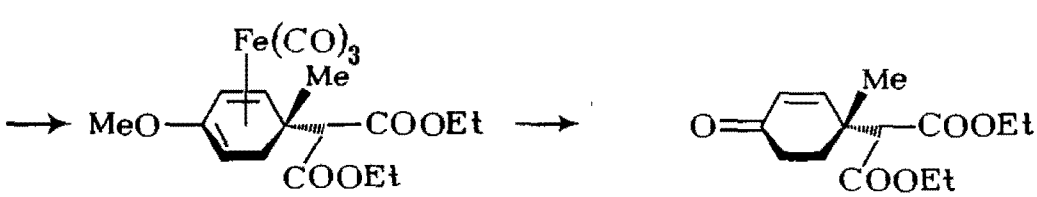


$[\alpha]_D + 430°$ $[\alpha]_D + 580°$ $[\alpha]_D + 130°$ $[\alpha]_D - 2090°$ (8)

Хиральные производные ферроцена использовали в качестве лигандов в родиево-фосфиновых катализаторах. Хиральные π-комплексы используют и в других асимметрических синтезах. Так, замещенный циклогексадиен был превращен в оптически активный π-комплекс (**52**). При окислении этого комплекса образуется катион (**53**) с делокализованными двойными связями. Он способен алкилироваться при действии нуклеофила, при этом получается комплекс (**54**), в котором воссоздаются сопряженные двойные связи. Последующей обработкой планарную хиральность удаляют, получая оптически активный циклический α,β-непредельный кетон (**55**) * [36] (схема 9).



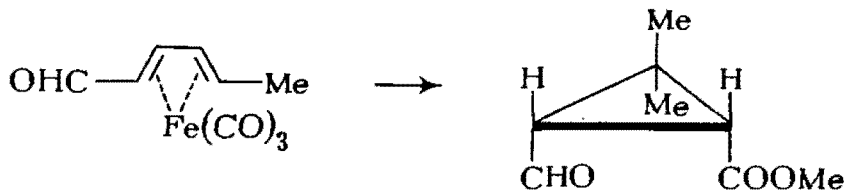
(**52**) (**53**)



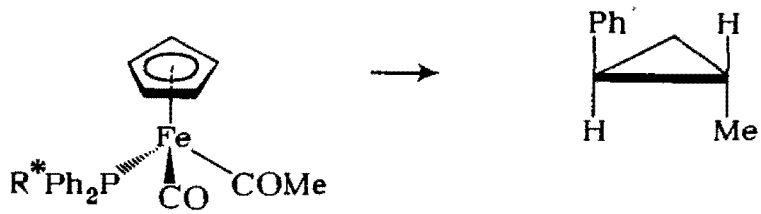
(**54**) (**55**) (9)

* Конфигурации соединения (**55**) отвечает (—)-энантиомеру. Это было доказано в работе [37].

Аналогичный комплекс был применен [38] как источник хиральности в синтезе циклопропановой структуры (схема 10). Соединение с хиральным атомом железа послужило вспомогательным веществом в синтезе 1-метил-2-фенилциклопропана высокой оптической чистоты [39] (схема 11).

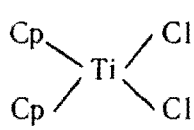


(10)

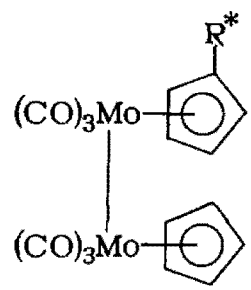


(11)

Аналогами ферроцена являются также циклопентадиенильные комплексы титана (**56**) и молибдена (**57**). Они получены и в оптически активной форме [40] за счет хиральности в боковой цепи ($R^* = -\overset{*}{C}HEtPh$).

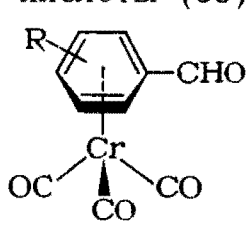


(56)

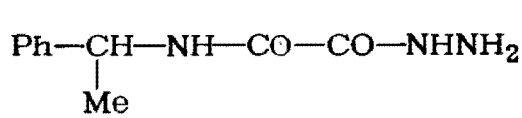


(57)

π-Комплексы могут образовываться и с участием π-системы ароматического ядра. К ним относятся комплексы типа (арентрикарбонил)хрома, например комплексы (**58**), которые были получены [41], в оптически активном виде расщеплением рацематов через диастереомерные азометины, образованные при взаимодействии с замещенным амидогидразидом щавелевой кислоты (**59**).

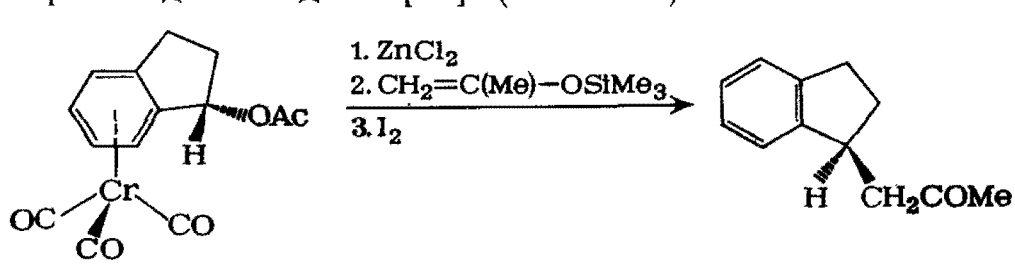


(58)



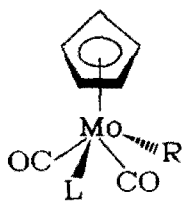
(59)

С помощью хирального хромового комплекса получено оптически активное производное индана [42] (схема 12).

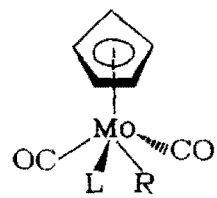


(12)

У производных циклопентадиенилмолибдена зафиксировано существование своеобразных геометрически изомерных форм (**60**) и (**61**) (R = =H, D, Me, CH_2, Ph, Cl, Br, I; L = PPh_3 и аналогичные соединения). Энергетический барьер, разделяющий такие *цис-транс*-формы, составляет, по данным ЯМР, от 50 до 110 кДж/моль.

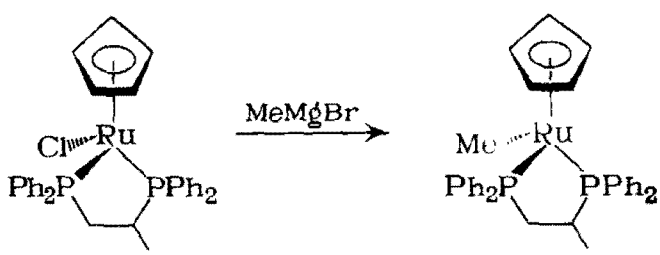


(**60**) *транс*

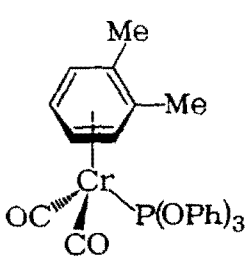


(**61**) *цис*

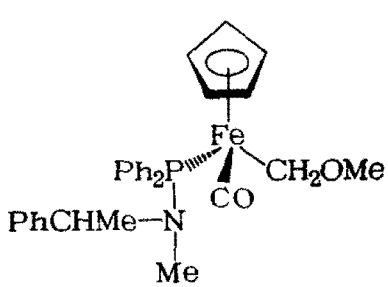
Продолжая разнообразить заместители в комплексах рассматриваемого типа, можно в конце концов прийти к соединениям, в которых асимметрия возникает за счет центрального атома переходного металла. При изучении реакции замещения хлора в подобном рутениевом комплексе (схема 13) доказано, что конфигурация у атома металла сохраняется [43]. Получены также соединения (**62**) — (**64**) с хиральными атомами хрома, железа [44], молибдена [45].



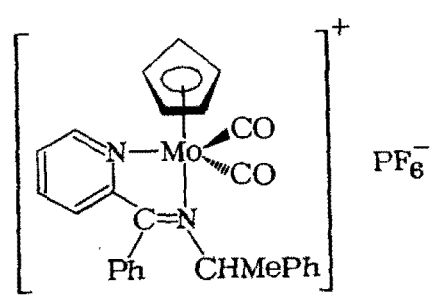
(13)



(**62**)

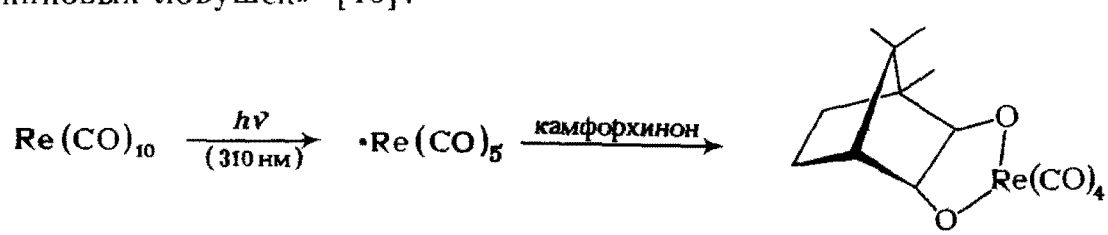


(**63**)



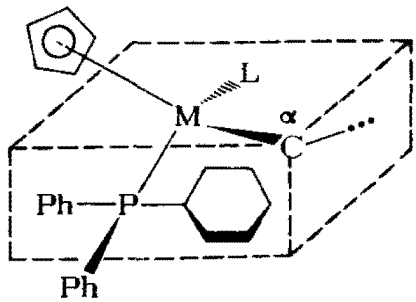
(**64**)

Фотолиз $Re(CO)_{10}$ приводит к образованию радикальной частицы $\cdot Re(CO)_5$, которую можно стабилизировать реакцией с *о*-хинонами (схема 14). Если фотолиз проводить в присутствии рацемического камфорхинона и оптически активного DIOP, то образуется оптически активный комплекс состава камфорхинон —$Re(CO)_3$—DIOP, а остаток непрореагировавшего камфорхинона в результате кинетического расщепления также приобретает оптическую активность. Такие комплексы могут быть использованы для изучения фотохимических процессов и в качестве «спиновых ловушек» [46].

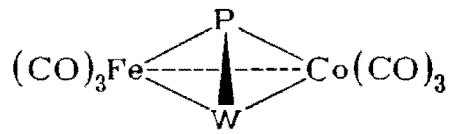


(14)

Обобщение данных о диастереоселективности реакций с хиральным атомом металла позволило сформулировать правило относительно стерического подхода в таких реакциях. Основная идея заключается в том, что в реакционной конформации (**65**) подход реагента к α-С может осуществляться только «сверху» [47].



(**65**)



(**66**)

Известны кластерные структуры (**66**), в которых четыре лиганда расположены тетраэдрически, но хирального центра в этой оптически активной структуре вовсе нет, как и в производных адамантана. Подробнее о стереохимии и оптической активности кластеров см. обзор [48].

Конформационным особенностям комплексов переходных металлов посвящен обзор [49], а стереохимии координационных соединений — обзоры [50, 51].

Стереохимия комплексных соединений является частью неорганической химии и поэтому выходит за пределы предмета, которому посвящена данная книга; связующим мостиком служат π-комплексы, входящие в область элементорганической химии. Последнюю в нашей стране считают частью органической химии, за рубежом — частью неорганической, и дело здесь не в различиях формальной классификации. Подобного рода π-комплексы можно изучать и как неорганические; в основе же направления, созданного в нашей стране А. Н. Несмеяновым, лежит другая идея — исследование превращений органической части комплексов, в частности реакций замещения в циклопентадиенильных ядрах ферроцена, степени ароматичности таких структур.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

К главе I

1. *Nourse J. G., Smith D, H., Carhart R. E., Djerassi C.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 20. P. 6289—6295.
2. *Прелог В.*//Усп. химии. 1969. Т. 38. № 5. С. 952—959.
3. *Терентьев А. П., Кост А. Н., Цукерман А. М., Потапов В. М.* Номенклатура органических соединений. М.: Изд. АН СССР, 1955. 302 с.
4. Номенклатурные правила ИЮПАК по химии. Т. 3, полутом 2. М.: Изд. ВИНИТИ, 1983. С. 5—118.
5. *Carey F. A., Kuehne M. E.*// J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 20. P. 3811—3815.
6. *Dietzel R. A.*//J. Chem. Educ. 1979. V. 56. № 7. P. 451.
7. *Ayorinde F. O.*//J. Chem. Educ. 1983. V. 60. № 11. P. 928—929.
8. *Bhisan R., Bhattacharjee G.*// J. Chem. Educ. 1983. V. 60. № 3. P. 191.
9. *Eliel E. L.*//J. Chem. Educ. 1980. V. 57. N 1. P. 52—55.
10. *Соколов В. И.* Введение в тео-

ретическую стереохимию. М.: Наука, 1979. 243 с.
11. *Зефиров Н. С., Дрозд В. Н., Соколов В. И., Станкевич И. В.* //ЖОрХ. 1981. Т. 17. № 2. С. 233—242.
12. *Prelog V.*//J. Molec. Catalysis. 1975—1976. V. 1. № 3. P. 159.
13. *Mislow K., Siegel J.*//J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 11. P. 3319—3328.
14. *Allen F. H., Kennard O., Taylor R.*//Acc. Chem. Res. 1983. V. 16. № 5. P. 146—153.
15. *Потапов В. М., Кочетова Э. К.*// Научно-техн. информ. Сер. 2. 1984. № 10. С. 6—8.

К главе 2

1. *Коломиец В. Ф., Грачева Р. А., Самусенко А. Л., Головня Р. В.*//ЖАХ. 1980. Т. 35. № 9. С. 1807—1812.
2. *Seuring B., Seebach D.*//Helv. chim. acta 1977. V. 60. № 4. P. 1175—1181.
3. *Hungerbühler E., Seebach D., Wasmuth D.*//Angew. Chem. 1980. Bd. 91. № 12. S. 1025—1026.
4. *Boger D. L., Panek J. S.*//J. Org. Chem. 1981. V. 46. № 6. P. 1208—1210.
5. *Bajwa J. S., Miller M. J.*// J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 7. P. 1114—1116.
6. *Tomioka K., Koga K.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 24. P. 2321—2324.
7. *Frater G., Müller U., Günther W.*//Tetrahedron. 1984. V. 40. № 8. P. 1269—1277.
8. *Miller M. J., Bajwa J. S., Mattingly P. G., Peterson K.*// J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 25. P. 4928—4933.
9. *Brookes M. H., Golding B. T., Howes D. A., Hudson A. T.*// Chem. Comm. 1983. № 19. P. 1051—1053.
10. *Paust J., Pfohl S., Reuf W., Schmidt W.*// Lieb. Ann. 1978. № 6. S. 1024—1029.
11. *Hutchinson J. H., Money T., Piper S. E.*//Chem. Comm. 1984. № 7. P. 455—456.
12. *Robins M. J., Parker J. M. R.*// Can. J. Chem. 1983. V. 61. № 2. P. 317—322.
13. *Fleet G. W. J., Shing T. K. M.*// Chem. Comm. 1983. № 15. P. 849—850.
14. *Schubert T., Kunisch F., Welzel P.*//Tetrahedron. 1983. V. 39. № 13. P. 2211—2217.
15. *McGarvey G. J., Hiner R. N., Matsubara Y., Oh T.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 27. P. 2733—2736.
16. *Waki M., Kitajima Y., Izumiya N.*//Synthesis. 1981. № 4. S. 266—268.
17. *Knudsen C. G., Rapoport H.*// J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 13. P. 2260—2266.
18. *Massiot G., Mulamba T.*//Chem. Comm. 1983. № 20. P. 1147.
19. *Smith L. R., Williams H. J.*// J. Chem. Educ. 1979. V. 56. № 10. P. 696—698.
20. *Jung M. E., Hatfield G. L.*// Tetrahedron Lett. 1978. № 46. P. 4483—4486.
21. *Servin M., Krief A.*//Chem. Comm. 1980. № 14. P. 656—657.
22. *Naef R., Seebach D.*//Angew. Chem. 1981. Bd. 93. № 12. S. 1113.
23. *Hongo C., Yamada S., Shibata J.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1981. V. 54. № 7. P. 1905—1910.
24. *Копиця Т. П., Буриченко В. К., Порошин К. Т.*//Химия природн. соедин. 1973. № 5. С. 656—658.
25. *Shiraiwa T., Ikawa A., Sakaguchi K., Kurokawa H.*//Chem. Lett. 1984. № 1. P. 113—114.
26. *Миронов А. Ф., Абраменко Т. В., Евстигнеева Р. П.*//Докл. АН СССР. 1978. Т. 241. № 5. С. 1093—1094.
27. *Nohira H., Kai M., Nohira M. et al.*//Chem. Lett. 1981. № 7. P. 951—952.
28. *Saigo K. et al.*//Chem. Lett. 1981. № 7. P. 857—860.

29. *Wong C.-H., Wang K.-T.*//Tetrahedron Lett. 1978. № 40. P. 3813—3816.
30. *Brienne M.-J., Collet A., Jacques J.*//Synthesis. 1983. № 9. S. 704—705.
31. *Addadi L., Weinstein S., Gati E. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 17. P. 4610—4617.
32. *Zaugg H. E.*//J. Am. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 10. P. 2910.
33. *Brugidou J., Christol H., Sales R.*//Bull. Soc. Chim. France. 1974. № 9—10. P. 2033—2034.
34. *Collet A., Brienne M.-J., Jacques J.*//Chem. Rev. 1980. V. 80. № 3. P. 215—230.
35. *Prelog V., Mutak S., Kovacevič K.*//Helv. chim. acta. 1983. V. 66. № 7. P. 2279—2284.
36. *Theilacker W., Winkler H. G.*// Chem. Ber. 1954. Bd. 87. № 5. S. 690—691.
37. Терентьев А. П., Потапов В. М.// ЖОХ. 1956. Т. 26. № 4. С. 1225—1228.
38. *Ringdahl B., Ohnsorge U. F. W., Craig J. C.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1981. № 4. P. 697—698.
39. *Pohland A., Peters L. R., Sullivan H. R.*//J. Org. Chem. 1963. V. 28. № 9. P. 2483—2484.
40. *Saigo K., Tanaka J., Nohira H.*// Bull. Chem. Soc. Japan. 1982. V. 55. № 7. P. 2299—2300.
41. *Bajgrowicz J. A., Cossec B., Pigiere Ch. et al.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. N 17. P. 1789—1792.
42. *Martens J., Drauz K.*//Lieb. Апп. 1983. N 12. S. 2073—2078.
43. *Whitesell J. K., Reynolds D.*// J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 20. P. 3548—3551.
44. *Терентьев А. П., Потапов В. М.*// ЖОХ. 1961. Т. 31. № 3. С. 1003—1010.
45. *Ингерсолл А. А.*//Органические реакции. Т. 2: Пер. с англ./ Под ред. А. Я. Берлина. М.: Издатинлит, 1950. С. 401—447.
46. *Кляцицкий Б. А., Швец В. И.*// Усп. хим. 1972. Т. 41. № 7. С. 1315—1334.
47. *Fogassy E., Lopata A., Faigl F. et al.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 7. P. 647—650.
48. *Fogassy E., Faigl F., Acs M., Grofcsik A.*//J. Chem. Res. (S). 1981. № 11. P. 346—347.
49. *Webster F. X., Zeng X. N., Silverstein R. M.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 26. P. 5252—5226.
50. *Терентьев А. П., Рухадзе Е. Г., Панова Г. В.*//Докл. АН СССР. 1964. Т. 155. № 4. С. 872—874.
51. *Jacques J., Collet A., Wilen S. N.* Enantiomers, racemates and resolutions. NY: Wiley-Interscience, 1981. 447 p.
52. *Pavlis R. R., Skell P. S.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 11. P. 1901—1902.
53. *Toda F., Tanaka K., Ueda H., Oshima T.*//Chem. Comm. 1983. № 13. P. 743—744.
54. *Toda F., Tanaka K., Omata T. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 15. P. 5151—5152.
55. *Куранова И. Л., Балыкина Л. В.*//ЖПХ. 1973. Т. 46. № 4. С. 939—940.
56. *Клабуновский Е. И., Патрикеев В. В., Баландин А. А.*// Изв. АН СССР. ОХН. 1960. № 3. С. 552—553.
57. *Konrad G., Musso H.*//Chem. Ber. 1984. Bd. 117. № 1. S. 423—426.
58. *Blaschke G.*//Angew. Chem. 1980. Bd. 92. № 1. S. 14—25.
59. *Anpeiji S., Toritani Y., Kawada K. et al.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 10. P. 2994—2998.
60. *Blaschke G., Markgraf H.*// Chem. Ber. 1980. Bd. 113. № 5. S. 2031—2035.
61. *Okamoto Y., Suzuki K., Ohta K. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 16. P. 4763—4765.
62. *Pirkle W. H., Welch C. J.*// J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 1. P. 138—140.
63. *Nakagawa H., Ogashiwa S., Ta-*

naka H. et al.//Bull. Chem. Soc. Japan. 1981. V. 54. № 6. P. 1903—1904.
64. *Kim Y. H., Tishbee A., Gil-Av E.*//Chem. Comm. 1981. № 3. P. 75—76.
65. *Ильина И. Г., Ноздрина В. А., Михалев О. В., Потапов В. М.*// ЖОрХ. 1985. Т. 21. № 12. С. 2529—2532.
66. *Davankov V. A., Kurganov A. A., Bochkov Al. S.*//Adv. Chromatogr. (N. Y.). 1983. V. 22. № 1. P. 71—116.
67. *Weinstein S.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 9. P. 985—986.
68. *Dobashi Y., Dobashi A., Hara S.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 3. P. 329—332.
69. *Gilon C., Leshem R., Tapuhi Y., Grushka E.*//J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 25. P. 7612—7613.
70. *Harada K., Fujii N.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 2. P. 653—654.
71. *Kawa H., Yamaguchi F., Ishikawa N.*//Chem. Lett. 1982. № 5. P. 745—748.
72. *Benecke I., König W. A.*//Angew. Chem. 1982. Bd. 94. № 9. S. 709—710.
73. *Schurig V., Bürkle W.*//J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 26. P. 7573—7580.
74. *Коршунова Г. А., Семилетов Ю. А., Рябцева О. Н., Швачкин Ю. П.*//Вестн. МГУ. Химия. 1982. Т. 23. № 2. С. 177—178.
75. *Yamada S., Hongo C., Yoshioka R., Chibata I.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 6. P. 843—846.
76. *Ваучский Ю. П., Рыжов М. Г., Вельц А. А., Аксенова Н. А.*// ЖПХ. 1982. Т. 55. № 7. С. 1633—1641.
77. *Ikekawa A., Hayakawa S.*// Bull. Chem. Soc. Japan. 1984. V. 57. № 3. P. 889—890.
78. *Потапов В. М.* Современный асимметрический синтез [Статья]//Итоги науки и техники. Органическая химия. Т. 4. М.: ВИНИТИ, 1984. С. 3—146.
79. *Fischer E.*//Ber. 1894. Bd. 27. № 18. S. 3189—3232.
80. *Brown H. C., Pai G. G., Jadhav P. K.*//J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 5. P. 1531—1533.
81. *Brown H. C., Mandal A. K.*// J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 14. P. 2558—2560.
82. *Baba N., Amano M., Oda J. I., Inouye Y.*//J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 5. P. 1481—1486.
83. *Brown H. C., Jadhav P. K.*// Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 12. P. 1215—1218.
84. *McArthur C. R., Worster P. M., Liang J.-L., Leznoff C. C.*// Can. J. Chem. 1982. V. 60. № 14. P. 1836—1841.
85. *Tomioka K., Ando K., Takemasa Y., Koga K.*//J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 9. P. 2718—2719.
86. *Meyers A. J., Fuentes L. M., Kubota Y.*//Tetrahedron. 1984. V. 40. № 8. P. 1361—1370.
87. *Kawanami Y., Ito Y., Kitagawa T. et al.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 8. P. 857—860.
88. *Brown H. C., Singaram B.*// J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 5. P. 945—947.
89. *Schöllkopf U., Busse U., Kilger R., Lehr P.*//Synthesis. 1984. № 3. P. 271—274.
90. *Belokon' Y. N., Zel'tzer I. E., Ryzov M. G., et al.*//Chem. Comm. 1982. № 3. P. 180.
91. *Harada K., Shiono S.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1984. V. 57. № 5. P. 1367—1370.
92. *Meyers A. I., Mihelich E. D.*// Acc. Chem. Res. 1978. V. 11. № 3. P. 375—380.
93. *Meyers A. I., Yamamoto Y.*// Tetrahedron. 1984. V. 40. № 12. P. 2309—2315.
94. *Poll T., Helmchen G., Bauer B.*// Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 21. P. 2191—2194.

95. *Oppolzer W., Chapuis C., Bernardinelli G.*//Helv. chim. acta. 1984. V. 67. № 5. P. 1397—1401.
96. *DiFuria F., Modena G., Seraglia R.*//Synthesis 1984. N 4. P. 325—326.
97. *Моррисон Дж., Мошер Г.* Асимметрические органические реакции: Пер. с англ. М.: Мир, 1973. 508 с.
98. *Ezkenazi C., Nicoud J. F., Kagan H. B.*//J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 6. P. 995—999.
99. *Seuron P., Solladie G.*//J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 4. P. 715—719.
100. *Hilbert M., Solladie G.*//J. Org. Chem. 1981. V. 45. № 26. P. 5393—5394.
101. *Павлов В. А., Спицына Н. И., Клабуновский Е. И.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 12. С. 2838—2839.
102. *Alvarez-Ibarra C., Arjona O., Perez-Ossorio R. et al.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1983. № 11. P. 1645—1648.
103. *Kawasaki M., Suzuki Y., Terashima S.*//Chem. Lett. 1984. № 2. P. 239—242.
104. *Seebach D., Prelog V.*//Angew. Chem. 1982. Bd. 94. № 9. S. 696—702.
105. *Dehmlow E. V., Singh P., Heider J.*//J. Chem. Res. (S). 1981. № 9. P. 292—293.
106. *Ihara Y., Kunikiyo N., Kunimasa T. et al.*//Chem. Lett. 1981. № 5. P. 667—670.
107. *Клабуновский Е. И.*//Усп. хим. 1982. Т. 51. № 7. С. 1103.
108. *Веденяпин А. А., Чанкветадзе Б. Г., Клабуновский Е. И.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 3. С. 701.
109. *Клабуновский Е. И., Веденяпин А. А.* Асимметрический катализ. М.: Наука, 1980. 202 с.
110. *Неупокоева Е. С., Карпейская Е. И., Годунова Л. Ф., Клабуновский Е. И.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. № 1. С. 139—151.
111. *Brunner H.*//J. Organomet. Chem. 1986. V. 300. № 1. P. 39—56.
112. *Коломиец В. Ф., Грачева Р. А., Потапов В. М., Самусенко А. Л.*//ЖОрХ. 1980. Т. 16. № 5. С. 976—980.
113. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Хлебников В. А., Ковальская С. С.*//ЖОрХ. 1984. Т. 20. № 3. С. 668.
114. *Miyano S., Lu L. D.-L., Viti S. M., Sharpless K. B.*// J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 20. P. 3608—3611.
115. *Toda F., Tanaka K.*//Chem. Lett. 1983. № 6. P. 661—664.
116. *Duhamel L., Launay J. C.*// Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 39. P. 4209—4212.
117. *Harada K., Shiono K., Nomoto S.*//Chem. Lett. 1980. № 10. P. 1271—1274.
118. *Buchardt O.*//Angew. Chem. 1974. Bd. 86. № 6. S. 222—268.
119. *Tran C. D., Fendler J. H.*// J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 5. P. 1285—1288.
120. *Nakazaki M., Yamamoto K., Fujiwara K., Maeda M.*//Chem. Comm. 1979. № 23. P. 1086—1087.
121. *Chenchaiah P. C., Holland H. L., Richardson M. F.*//Chem. Comm. 1982. № 8. P. 436—437.
122. *Piotrowska K., Edwards D., Mitch A., Dougherty R. C.*// Naturwissensch. 1980. Bd. 67. № 9. S. 442—445.
123. *Mead C. A., Moscowitz A.*// J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 24. P. 7301—7302.
124. *Peres A.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 24. P. 7389—7390.
125. Пат. 67279 СРР, SO7B 19/00. Способ и установка для получения право- и левовращающих энантиомеров. [РЖ Хим. 1981. 12 О 17 П].
126. Асимметрический синтез. Ана-

литические методы/Под ред. Дж. Моррисона: Пер. с англ. М.: Мир, 1987. 248 с.
127. *Schurig V.*//Angew. Chem. 1984. Bd. 96. № 10. S. 733—752.
128. *Peters J. A., Vijverberg C. A. M., Kieboom A. P. G., VanBekkum H.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 30. P. 3141—3144.
129. *Wenzel T. J., Sievers R. E.*// J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 2. P. 382—388.
130. *Hofer E., Keuper R., Renken H.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 11. P. 1141—1142.
131. *Mannschreck A., Mintas M., Becker G., Stühler G.*//Angew. Chem. 1980. Bd. 92. № 6. S. 490—491.
132. *Schippers P. H., Dekkers H. P. J. M.*//Tetrahedron 1982. V. 38. № 14. P. 2089—2096.

К главе 3

1. *Минкин В. И., Осипов О. А., Жданов Ю. А.* Дипольные моменты в органической химии. Л.: Химия, 1968. 246 с.
2. *Волынский В. Е., Сопова А. С.*// ЖОрХ. 1982. Т. 18. № 12. С. 2513—2514.
3. *Treppendahl S., Jacobsen P., Berg C.*//Acta Chem. Scand. 1983. V. B37. № 7. P. 645—646.
4. *Field L. D., Kovac C. A., Stephenson L. M.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 7. P. 1358—1360.
5. *Величко В. К., Достовалова В. И., Виноградова Л. В., Фрейдлина Р. Х.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 3. С. 734—735.
6. *Либерман А. Л., Васина Т. В., Казанский Б. А.*//Докл. АН СССР. 1960. Т. 132. № 1. С. 130—133.
7. *Kowalik J., Sawka-Dobrowolska W., Glowiak T.*//Chem. Comm. 1984. № 7. P. 446—447.
8. *Weller H. N., Gordon E. M.*// J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 21. P. 4160—4161.
9. *Khabe J., Plisch J.*//Tetrahedron Lett. 1973. № 10. P. 745—746.
10. *Tschugaeff L. A.*//Ber. 1898. Bd. 31. S. 360—368, 1775—1782.
11. *Терентьев А. П., Потапов В. М.*//ЖОХ. 1957. Т. 27. № 4. С. 1092—1100.
12. *Brewster J. H.*//Helv. chim. acta. 1982. V. 65. № 1. P. 317—324.
13. *Hansen H. J., Sliwka H. R., Hug W.*//Helv. chim. acta. 1982. V. 65. № 1. P. 325—343.
14. *Терентьев А. П., Потапов В. М.*//Докл. АН СССР. 1960. Т. 132. № 3. С. 626—627.
15. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Терентьев А. П.*// ЖОХ. 1965. Т. 35. № 9. С. 1538—1545.
16. *Smith H. E., Taylor C. A., Jr., McDonagh A. F., Ming C. F.*// J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 13. P. 2525—2531.
17. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д., Вендрова О. Е.*//Докл. АН СССР. 1978. Т. 241. № 3. С. 592—594.
18. *Gonnella N. C., Nakanishi K., Martin V. S., Charpless K. B.* //J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 13. P. 3775—3776.
19. *Nagai U., Kawai M., Yamada T., Kuwata S.*//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 7. P. 653—654.
20. *Shibata T., Ohkura T., Ohsaka T. et al.*//Heterocycles. 1984. V. 21. № 2. P. 588.
21. *Rinaldi P. L., Wilk M.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 13. P. 2141—2146.
22. *Дунина В. В., Рухадзе Е. Г., Потапов В. М.* Получение и исследование оптически активных веществ. М.: Изд-во МГУ, 1979. 328 с.
23. *Fredga A.*//Tetrahedron. 1960. V. 8. N 1—2. P. 126—144.
24. *Nagao Y., Yagi M., Ikede T., Fujita E.*//Tetrahedron Lett.

1982. V. 23. № 2. P. 205—208.
25. *Just G., Potvin P., Uggowitzer P., Bird P.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 17. P. 2923—2924.
26. *Weissbuch I., Addadi L., Berkovitch-Yellin Z. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 22. P. 6615—6621.

К главе 4

1. *Pitzer R. M.*//Acc. Chem. Res. 1983. V. 16. № 6. P. 207—210.
2. *Riddell F. G.* The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds. L.-N. Y.: Acad. Press, 1980. 312 p.
3. *Буркерт У., Эллинджер Н.* Молекулярная механика: Пер. с англ. М.: Мир, 1986. 364 с.
4. *Schreiner S.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 11. P. 3723—3728.
5. *Sergeyev N. M.*//Org. Magn. Reson. 1978. V. 11. № 3. P. 127—129.
6. *Wertz D. H., Allinger N. L.*// Tetrahedron 1974. V. 30. № 12. P. 1579—1586.
7. *Lunazzi L., Macciantelli D., Bernardi F., Ingold K. U.*// J. Am. Chem. Soc. 1977. V. 99. № 14. P. 4573—4576.
8. *Ritter W., Hull W., Cantow H. J.*//Tetrahedron Lett. 1978. № 34. P. 3093—3096.
9. *Hellmann S., Beckhaus H.-D.*, Rüchardt C.//Chem. Ber. 1983. Bd. 116. № 6. S. 2219—2249.
10. *Bernlöhr W., Beckhaus H.-D., Peters K. et al.*//Chem. Ber. 1984. Bd. 117. № 3. S. 1013—1025.
11. *Stein M., Winter W., Rieker A.*// Angew. Chem. 1978. Bd. 90. № 9. S. 737—738.
12. *Osawa E., Onuki Y., Mislow K.*// J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 25. P. 7475—7479.
13. *Winter W., Moosmayer A., Rieker A.*//Z. Naturforsch. 1982. Bd. 37b. № 12. S. 1623—1632.
14. *Hounshell W. D., Dougherty D. A., Mislow K.*//J. Am. Chem. Soc. 1978. V. 100. № 10. P. 3149—3156.
15. *Schlögl K., Weissensteiner W., Widhalm M.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 25. P. 5025—5027.
16. *Shimp L. A., Lagow R. J.*// J. Org. Chem. 1977. V. 42. № 21. P. 3437—3438.
17. *Пентин Ю. А., Татевский В. М.*// Докл. АН СССР. 1956. Т. 108. № 2. С. 290—293.
18. *Карелин А. И., Пентин Ю. А., Ульянова О. Д.*//ЖФХ. 1967. Т. 41. № 10. С. 2681—2688.
19. *Whalon M. R., Bushweller C. H., Anderson W. G.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 7. P. 1185—1190.
20. *Rydland T., Seip R., Stoelevik R., Vorren O.*//Acta Chem. Scand. 1983. V. A 37. № 1. P. 41—45.
21. *Верещагин А. Н., Тимошева А. П., Вульфсон С. Г. и др.*// Изв. АН СССР. Сер. хим. 1973. № 11. С. 2417—2422.
22. *Whitesides G. M., Sevenair J. P., Goetz R. W.*//J. Am. Chem. Soc. 1967. V. 89. № 5. P. 1135—1144.
23. *Herndon W. C., Wincenti S. P.*// J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 15. P. 6174—6175.
24. *Spassov S. L., Stefanova R., Ladd J. A.*//J. Molec. Struct. 1977. V. 36. № 1. P. 93—100.
25. *Laird R. M., Whitefield S. E.*// J. Chem. Res. (S) 1983. № 11. P. 288—289.
26. *Арбузов Б. А., Лапкин И. И., Халатуллина И. М. и др.*// Изв. АН СССР. Сер. хим. 1978. № 1. С. 74—80.
27. *Калниньш К. К., Любимова Г. В., Згонник В. Н. и др.*// Ж. прикл. спектроскоп. 1975. Т. 22. № 4. С. 706—712.
28. *Фурер В. Л., Бредихин А. А., Салихова А. М.*// Докл. АН СССР. 1983. Т. 268. № 3. С. 644—646.

29. *Grindley T. B.*//Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 17. P. 1757.
30. *Wolfe S.*//Acc. Chem. Res. 1972. V. 5. № 1. P. 102—111.
31. *Ascenso J., Gil V. M. S.*//Can. J. Chem. 1980. V. 58. № 13. P. 1376—1379.
32. *Su C. N., Keiderling T. A.*// J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 2. P. 511—513.
33. *Lyapova M. J., Kurtev B. J., Pojarlieff I. G.*//J. Chem. Res. (S) 1983. № 3. P. 62—63.
34. *Allen A. D., Ambridge I. C., Tidwell T. T.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 24. P. 4527.
35. *Dannenberg J. J., Barton J. K., Bunch B. et al.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 24. P. 4524—4527.
36. *Реутов О. А., Белецкая И. П., Соколов В. И.* Механизмы реакций металлорганических соединений. М.: Химия, 1972. 368 с.
37. *Venkitachalam T. V., Das P., Bersohn R.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 25. P. 7452—7453.
38. *Lyapova M. J., Poyarlieff I. G., Kurtev B. J.*//J. Chem. Res. (S) 1981. № 11. P. 351.
39. *Kobayashi K., Jadhav P. K., Zydowsky T. M., Floss H. G.*// J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 20. P. 3510—3512.
40. *Charney E.* The Molecular Basis of Optical Activity. Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism. N. Y.: Wiley, 1979. 364 p.
41. *Джерасси К.* Дисперсия оптического вращения: Пер. с англ./ Под ред. В. М. Потапова. М.: Издатинлит, 1962. 397 с.
42. Дисперсия вращения и круговой дихроизм в органической химии/Под ред. Г. Снатцке: Пер. с англ./Под ред. М. В. Волькенштейна. М.: Мир, 1970. 440 с.
43. *Bystrický S., Sticzay T., Poláková H., Fedoroňko M.*//Coll. Czech. Chem. Comm. 1981. V. 46. № 1. P. 240—245.
44. *Hoewe W. T., Wynberg H.*// J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 14. P. 2754—2763.
45. *Segal G. A., Wolf K., Diamond J. J.*//J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 11. P. 3175.
46. *Polavarapu P. L., Michalska D. F., Neergaard J. R., Smith H. E.*// J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. N 11. P. 3378—3380.
47. *Waki H., Higuchi S., Tanaka S.*// Chem. Lett. 1981. № 1. P. 147.
48. *Korver O., Liefkens T. J.*// Tetrahedron. 1980. V. 36. № 13. P. 2019—2020.
49. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д., Леляк Г. Ф.*//ЖОрХ. 1971. Т. 7. № 8. С. 1652—1656.
50. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Вендрова О. Е., Стрельцова Е. С.*//ЖОрХ 1981. Т. 17. № 11. С. 2329—2333.
51. *Терентьев А. П., Потапов В. М.* Основы стереохимии. М.: Химия, 1964. 688 с.
52. *Брюстер Дж.* Спиральная модель оптической активности [Статья]//Избранные проблемы стереохимии: Пер. с англ./ Под ред. В. И. Соколова. М.: Мир, 1970. С. 217—283.
53. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Раковска Р. С.*// ЖАХ. 1984. Т. 39. № 6. С. 983—996.

К главе 5

1. *Baldwin J. E.*//Chem. Comm. 1976. № 18. P. 734—736.
2. *Bernlöhr W., Beckhaus H.-D., Rüchardt C.*//Chem. Ber. 1984. Bd. 117. № 3. S. 1026—1033.
3. *Richey H. G. Jr., Moses L. M.*// J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 22. P. 4013—4017.
4. *Tomioka H., Ozaki Y., Koyabu Y., Izawa Y.*//Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 18. P. 1917—1920.
5. *Казьмина Н. Б., Лаврухин Б. Д., Антипин М. Ю. и др.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 4. С. 851—857.

6. *Harris R. N. III, Sundararaman P., Djerassi C.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 8. P. 2408—2413.
7. *Ito Y., Umehara Y., Hijiya T., Yamada Y., Matsuura T.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 18. P. 5917—5919.
8. *Sundararaman P., Barth G., Djerassi C.*//J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 17. P. 5004.
9. *Doering W. E., Birladeanu L.*// J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 25. P. 7461—7462.
10. *Ross B. D., True N. S.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 5. P. 1382—1383.
11. *Abraham R. J., Bergen H. A., Chadwick D. J.*//J. Chem. Res. (S). 1983. № 5. P. 118—119.
12. *Eliel E. L., Manoharan M.*// J. Org. Chem. 1981. V. 46. № 9. P. 1959—1962.
13. *Booth H., Grindley T. B.*// Chem. Comm. 1983. № 18. P. 1013—1014.
14. *Пентин Ю. А., Ульянова О. Д.*// Вопросы стереохимии: Межвед. республ. сб. Киев: Изд.-во КГУ, 1972. № 2. С. 45—49.
15. *Чернов П. П., Базыльчик В. В., Самитов Ю. Ю.*//ЖОрХ. 1982. Т. 18. № 6. С. 1222—1229.
16. *Зефиров Н. С., Чаленко Э. Г.*// ЖОрХ. 1973. Т. 9. № 5. С. 1076—1077.
17. *Lambert J. B., Taba K. M.*// J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 19. P. 5828—5832.
18. *Gorthey L. A., Vairamani M., Djerassi C.*//J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 22. P. 4173—4182.
19. *Потапов В. М., Кирюшкина Г. В., Терентьев А. П.*// Докл. АН СССР. 1969. Т. 189. № 2. С. 338—340.
20. *Потапов В. М., Кирюшкина Г. В., Талебаровская И. К. и др.*// ЖОрХ. 1973. Т. 9. № 10. С. 2134—2140.
21. *Lu Y., Barth G., Kieslich K. et al.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 24. P. 4549—4554.
22. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Зайцев В. П.*// ЖОрХ. 1976. Т. 12. № 8. С. 1689—1698.
23. *Wigfield D. C.*//Tetrahedron. 1979. V. 25. № 4. P. 449—462.
24. *Murugan R.*//Can. J. Chem. 1980. V. 58. № 18. P. 1993—1994.
25. *Hutchins R. O., Su W.-Y.*// Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 7. P. 695—698.
26. *Maruoka K., Sakurai M., Kamamoto H.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 32. P. 3853—3856.
27. *Ayotte L., St.-Amour R., St.-Jacques M.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 9. P. 793—796.
28. *Isaksson R., Liljefors T.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1983. № 9. P. 1351—1356.
29. *Rubin B. H., Williamson M., Takeshita M. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 7. P. 2088—2092.
30. *Seebach D.*//Angew. Chem. 1965. Bd. 77. № 3. S. 119—129.
31. *Днепровский А. С., Перцикова Б. З., Темникова Т. И.*// ЖОрХ. 1982. Т. 18. № 10. С. 2213—2214.
32. *Garcia M. A., Garcia F. A.*// Chem. Ber. 1983. Bd. 116. № 10. S. 3518—3523.
33. *Berson J. A.*//Angew. Chem. 1982. Bd. 80. № 19. S. 765—777.
34. *McManus S. P., Safavy K. K., Roberts F. E.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 22. P. 4388—4389.
35. *Мастрюков В. С., Осина Е. Л., Вилков Л. В. и др.*// Ж. структ. хим. 1981. Т. 22. № 2. С. 57—63.
36. *Mastryukov V. S., Popik M. V., Dorofeeva O. V. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 6. P. 1333—1337.
37. *Lamberts J. J. M., Haasnoot C. A. G., Laarhoven W. H.*//

J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 13. P. 2490—2491.
38. *Schneider H.-J., Buchheit U., Agrawal P. K.*//Tetrahedron. 1984. V. 40. № 6. P. 1017—1023.
39. *Osawa E., Musso H.*//Angew. Chem. 1983. Bd. 95. № 1. S. 1—12.
40. *Пономарев А. А., Зеленкова В. В.*//ЖОХ. 1953. Т. 23. № 9. С. 1543—1547.
41. *Sumiyoshi M., Kuritani H., Shingu K., Nakagawa M.*// Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 13. P. 1243—1246.
42. *Langer E., Lehner H., Derflinger G.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1984. № 2. P. 201—204.

К главе 6

1. *Nakata M., Tasumi M., Hamada Y., Tsuboi M.*//Chem. Lett. 1983. № 4. P. 467—470.
2. *Krebs A., Rüger W., Nickel W. U. et al.*//Chem. Ber. 1984. Bd. 117. № 1. S. 310—321.
3. *Schrei S. H.*//Acta Chem. Scand. 1983. V. A 37. № 2. P. 158.
4. *Capon B., Siddhanta A. K.*// J. Org. Chem. 1983. V. 49. № 2. P. 255—257.
5. *Козина М. П., Мастрюков В. С., Мильвицкая Е. М.*//Усп. хим. 1982. Т. 51. № 8. С. 1337—1373.
6. *Lambert J. B., Marko D. E.*// J. Am. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 26. P. 7978—7982.
7. *Johnson F.*//Chem. Rev. 1968. V. 68. № 4. P. 375—413.
8. *Верещагин А. Н.*//Усп. хим. 1983. Т. 52. № 11. С. 1879—1902.
9. *Young S. D., Baldwin J. J., Cochran D. W. et al.*//J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 3. P. 339—342.
10. *Isaksson R., Roschester J., Wistrand L. G.*//J. Am. Chem. Soc. 1985. V. 107. № 13. P. 4074—4075.
11. *Потапов В. М., Трофимов Ф. А., Терентьев А. П.*//ЖОХ. 1963. Т. 33. № 3. С. 853—859.
12. *Shieh T. L., Lin C. T., McKenzie A. T., Byrn S. R.*//J. Org. Chem. 1983. V. 48. N 18. P. 3103—3105.
13. *Kessler H., Zimmermann G., Förster H., Engel J. et al.*// Angew. Chem. 1981. Bd. 93. № 12. S. 1085—1086.
14. *Бахмутов В. И., Кочетков К. А., Федин Э. И.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. № 6. С. 1295—1301.
15. *Sakurai H., Tobita H., Kira M., Nakadaira Y.*//Angew. Chem. 1980. Bd. 92. № 8. S. 632.
16. *Galamb V., Alper H.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 29. P. 2965—2968.
17. *Stachel H.-D., Poschenrieder H., Wiesend B.*//Z. Naturforsch. 1983. Bd. 38b. № 3. S. 988—991.
18. *Уелова Э. В., Михура И. В., Гуров М. В., Реутов О. А.*// Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 1. С. 183—186.
19. *Murayama E., Uematsu M., Nishio H., Sato T.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 3. P. 313—316.
20. *Hudrlik P. F., Hudrlik A. M., Kulkarni A. K.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 2. P. 139—142.
21. *Závada J., Pánková M.*//Coll. Czech. Chem. Comm. 1980. V. 45. № 8. P. 2171—2178.
22. *Kwart H., Gaffney A. H., Wilk K. A.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1984. № 3. P. 565—568.
23. *Bestmann H.-J., Schade G.*// Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 35. P. 3543—3546.
24. *Warner P., Peacock S.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 39. P. 4169—4172.
25. *Köbrich G.*//Angew. Chem. 1973. Bd. 85. № 11. S. 494—503.

26. *Buss A. D., Greaves N., Levin D. et al.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 3. P. 357—360.
27. *Kauffmann T., Kriegsmann R., Hamsen A.*//Chem. Ber. 1982. Bd. 115. № 5. S. 1818—1824.
28. *Stork G., Kahne D. E.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 4. P. 1072—1073.
29. *Jackson W. R., Lovel C. G.*// Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 15. P. 1621—1624.
30. *Зык Н. В., Крысин М. Ю., Борисенко А. А. и др.*//Докл. АН СССР. 1982. Т. 265. № 4. С. 882—884.
31. *Christ W. J., Cha J. K., Kishi Y.*// Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 37. P. 3943—3950.
32. *Lipschutz B. H., Kozlowski J. A.* //J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 6. P. 1147—1149.
33. *Соколов В. И., Троицкая Л. Л., Реутов О. А.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1970. № 11. С. 2648—2649.
34. *Рыбинская М. И., Несмеянов А. Н., Кочетков Н. К.*// Усп. хим. 1969. Т. 38. № 6. С. 961—1008.
35. *Jalander L., Broms M.*//Acta Chem. Scand. 1983. V. B 37. № 1. P. 173—178.
36. *Kobayashi M., Negishi E. I.*// J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 25. P. 5223—5225.
37. *Sung-Kee Chung*//J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 17. P. 3513—3514.
38. *Тюлин В. И.* Проблема поворотной изомерии простейших молекул с сопряженными двойными связями [Статья]//Современные проблемы физической химии. Т. 7. М.: Изд-во МГУ, 1973. С. 333—376.
39. *Curry M. J., Stevens I. D. R.*// J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1980. № 8. P. 1756—1760.
40. *Gleiter R., Paquette L. A.*// Acc. Chem. Res. 1983. V. 16. № 9. P. 328—334.
41. *Seebach D., Golinski J.*//Helv. chim. acta. 1981. V. 64. № 5. P. 1413—1423.
42. *Nader F. W., Wacker C.-D.*// Angew. Chem. 1985. Bd. 97. № 10. S. 876—877.
43. *Elsevier C. J., Vermeer P., Gedanken A., Runge W.*//J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 3. P. 364—367.
44. *Balci M., Jones W. M.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 25. P. 7607—7608.
45. *Spang W., Hanack M.*//Chem. Ber. 1980. Bd. 113. № 5. S. 2025—2027.
46. *Krebs A., Colberg H.*//Chem. Ber. 1980. Bd. 113. № 5. S. 2007—2014.
47. *Levi M., Cohen D., Schurig V. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 23. P. 6972—6973.
48. *Bertucci C., Rosini C., Lazzaroni R. et al.*//J. Chem. Res. (S). 1983. № 9. P. 236—237.
49. *Ильина И. Г., Иванова Е. В., Потапов В. М., Козляк Е. И.*// ЖОрХ. 1983. Т. 19. № 1. С. 227.

К главе 7

1. *Elzinga J., Hogeween H.*//J. Org. Chem. 1981. V. 46. № 7. P. 1353—1356.
2. *Siegel J., Mislow K.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 26. P. 7763—7764.
3. *Арбузов Б. А., Тимошева А. И., Вульфсон С. Г., Верещагин А. Н.*//ЖОрХ. 1981. Т. 17. № 4. С. 786—793.
4. *Schaefer T., Addison B. M., Sebastian R., Wildman T. A.*// Can. J. Chem. 1981. V. 59. № 11. P. 1656—1659.
5. *Mersh J. D., Sanders J. K. M., Matlin S. A.*//Chem. Comm. 1983. № 6. P. 306—307.
6. *Abraham R. J., Bakke J. M.*// Acta Chem. Scand. 1983. V. B 37. № 10. P. 865—869.
7. *Lunazzi L., Magagnoli C., Macciantelli D.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1980. № 1. P. 1704—1707.

8. *Bottino F. A., Longo M. L., Sciotto D., Torre M.*//Can. J. Chem. 1981. V. 59. № 8. P. 1205—1207.
9. *Lunazzi L., Placucci G., Chatgilialoglu C., Macciantelli D.*// J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1984. № 4. P. 819—822.
10. *Кост А. Н., Минкин В. И., Будылин В. А. и др.*//ХГС. 1982. № 12. С. 1647—1652.
11. *Exner O., Folli U., Marcaccioli S., Vivarelli P.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1983. № 6. P. 757—760.
12. *Seki S., Morinaga T., Kikuchi H. et al.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1981. V. 54. № 5. P. 1465—1469.
13. *Kikuchi H., Seki S., Yamamoto G. et al.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1982. V. 55. № 5. P. 1514—1521.
14. *Kawada Y., Okamoto Y., Iwamura H.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 48. P. 5359—5362.
15. *Nakamura N., Oki M.*//Chem. Lett. 1984. № 1. P. 143—146.
16. *Lancaster M., Smith D. J. H.*// J. Chem. Res. (S). 1983. № 9. P. 226—227.
17. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Волкова Н. Н.*// ЖОрХ. 1973. Т. 9. № 10. С. 2129—2133.
18. *Соловьева Л. Д., Демьянович В. М., Потапов В. М.*// ЖОрХ. 1981. Т. 17. № 6. С. 1241—1248.
19. *Snatzke G.*//Pure Appl. Chem. 1979. V. 51. № 9. P. 769—785.
20. *Pino P., Piccolo O., Straub B. et al.*//Helv. chim. acta. 1982. V. 65. № 7. P. 2102—2109.
21. *Salvadori P., Rossini C., Bertucci C. et al.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1983. № 3. P. 399—402.
22. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Хлебников В. А.*// ХГС. 1984. № 1. С. 52—96.
23. *Кост А. Н., Романова Н. Н., Будылин В. А. и др.*//ХГС. 1983. № 6. С. 794—797.
24. *Rusling J. F., Zuman P.*// J. Org. Chem. 1981. V. 46. № 9. P. 1906—1909.
25. *Cativiela C., Mayoral J. A., Melndez E.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 13. P. 2502—2504.
26. *Frejd T., Klingstedt T.*//Chem. Comm. 1983. № 18. P. 1021—1022.
27. *Novikov V. P., Popik M. V., Vilkov L. V. et al.*//J. Molec. Struct. 1979. V. 53. № 2. P. 211—218.
28. *Sannicolo F.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 1. P. 119—120.
29. *Brown K. J., Berry M. S., Mudroch J. R.*//J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 22. P. 4345—4349.
30. *Jones P. R., Weisman G. R., Baillargeon M. J., Gosink T. A.*// J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 18. P. 3618—3620.
31. *Gaffield W., Lundin R. E., Horowitz R. M.*//Chem. Comm. 1984. № 9. P. 610—612.
32. *Vögtle F., Hohner G.*//Topics in Current Chemistry. 1978. V. 74. P. 1—29.
33. *Gleiter R., Eckert-Maksić M., Schäfer W., Truesdale E. A.*// Chem. Ber. 1982. Bd. 115. № 5. S. 2009—2011.
34. *Blank N. E., Haenel M. W.*// Chem. Ber. 1983. Bd. 116. № 2. S. 827—832.
35. *Duchêne K.-H., Vögtle F.* //Angew. Chem. 1985. Bd. 97. № 10. S. 866.
36. *Takahashi I., Odashima K., Koga K.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 9. P. 373—376.
37. *Dürr H., Hackenberger A., Dorweiler C.*//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 1. P. 43.
38. *Meyer H., Gugel H., Barth M., Plücken U.*//Z. Naturforsch. 1980. Bd. 35b. № 4. S. 477—481.
39. *Edge S. J., Ollis W. D., Stepha-*

natou J. S. et al.//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 23. P. 2229—2232.
40. *Kissener W., Vögtle F.*//Angew. Chem. 1985. Bd. 97. № 3. S. 227—228.
41. *Canceill J., Collet A.*//Chem. Comm. 1983. № 20. P. 1145—1147.
42. *Heyes K. S., Nagumo M., Blount J. F., Mislow K.*// J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 8. P. 2773—2776.
43. *Kim Y. H., Tishbee A., Gil-Av E.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 18. P. 5915—5917.
44. *Kim Y. H., Balan A., Tishbee A., Gil-Av E.*/Chem. Comm. 1982. № 23. P. 1336—1337.
45. *Scherübl H., Fritzsche U., Mannschreck A.*//Chem. Ber. 1984. Bd. 117. № 1. S. 336—343.
46. *Anastassiou A. G., Hasan M.*// Helv. chim. acta. 1982. V. 65. № 8. P. 2526—2528.

К главе 8

1. *Rondan N. G., Houk K. N.*// Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 10. P. 921—924.
2. *Lunazzi L., Maciantelli D., Grossi L.*//Tetrahedron 1983. V. 39. № 2. P. 305—308.
3. *Salvadori P., Rosini C., Lazzaroni R. et al.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1983. № 12. P. 1919—1921.
4. *Верещагин А. Н., Насыров Д. М., Вульфсон С. Г. и др.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 10. С. 2261—2265.
5. *Ogawa K., Takeuchi Y., Suzuki H., Nomura Y.*//Chem. Comm. 1981. № 19. P. 1015—1016.
6. *Fraser R. R., Capoor R., Bovenkamp J. W. et al.*//Can. J. Chem. 1983. V. 61. № 11. P. 2616—2620.
7. *Gnichtel H., Möller B.*//Lieb. Ann. 1981. N 10. P. 1751—1759.
8. *Простаков Н. С., Плешаков В. Г., Зайнул Абедин М. Д. и др.*//ЖОрХ 1983. Т. 19. № 1. С. 173—189.
9. *Dawson W. H., Hunter D. H., Willis C. J.*//Chem. Comm. 1980. № 18. P. 874—875.
10. *Fraser R. R., Banville J., Akiyama F., Chuaqui-Offermanns N.*//Can. J. Chem. 1981. V. 59. № 4. P. 705—709.
11. *Belletete M., Durocher G.*// Can. J. Chem. 1982. V. 60. № 18. P. 2332—2339.
12. *Потапов В. М., Терентьев А. П., Спивак С. П.*//ЖОХ. 1961. Т. 31. № 8. С. 2415—2419.
13. *Smith H. E.*//Chem. Rev. 1983. V. 83. № 4. P. 359—377.
14. *Грачева Р. А., Всемирнова Е. А., Терентьев А. П.*//ЖОХ. 1970. Т. 40. № 7. С. 1589—1592; Вест. МГУ. Химия. 1971. № 2. С. 211—215.
15. *Грачева Р. А., Потапов В. М., Сивов Н. А., Сивова Л. И.*// ЖОрХ. 1981. Т. 17. № 10. С. 2201—2209.
16. *Fraser R. R., Chauqui-Offermanns N.*//Can. J. Chem. 1981. V. 59. № 20. P. 3007—3011.
17. *Houk K. N., Strozier R. W., Rondan N. G. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 4. P. 1426—1429.
18. *Arjona O., Pérez-Ossorio R., Pérez-Rubalcaba A. et al.*// J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 14. P. 2624—2626.
19. *Якимович С. И., Николаев В. Н., Кошмина Н. В.*//ЖОрХ. 1982. Т. 18. № 6. С. 1173—1180.
20. *Ludwig J. V., Newcomb M., Bergbreiter D. E.*//J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 23. P. 4666—4669.
21. *Smolíková J., Exner O., Barbaro G. et al.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1980. № 7. P. 1051—1056.
22. *Berndt A., Schnaut R., Ahrens W.*//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 41. P. 4043—4044.
23. *Kirste K., Poppek R., Rade-*

macher P.//Chem. Ber. 1984. Bd. 117. № 3. S. 1061—1068.
24. *Neuman R. C., Jr., Binegar G. A.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. N 1. P. 134—135.
25. *Heppke G., Marschall H., Nürnberg P. et al.*//Chem. Ber. 1981. Bd. 114. № 7. S. 2501—2518.
26. *Weber E., Müller U., Worsch D. et al.*//Chem. Comm. 1985. № 22. P. 1578—1580.
27. *Kostyanovski R. G., Markov W. I., Gella I. N.*//Tetrahedron Lett. 1972. № 14. P. 1301—1304.
28. *Еремеев А. В., Поляк Ф. Д., Мишнев А. Ф. и др.*//ХГС. 1982. № 11. С. 1495—1500.
29. *Kostyanovsky R. G., Shustov G. V., Zaichenko N. L.*// Tetrahedron. 1982. V. 38. № 7. P. 949—960.
30. *Mintas M., Mannschreck A.*// Tetrahedron 1981. V. 37. № 5. P. 867—871.
31. *Шустов Г. В., Дьяченко О. А., Алдошин С. М. и др.*// Докл. АН СССР. 1976. Т. 231. № 5. С. 1174—1177.
32. *Костяновский Р. Г., Рудченко В. Ф.*//Докл. АН СССР. 1982. Т. 263. № 4. С. 897—899.
33. *Atkinson R. S., Judkins B. D.*// J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1981. № 4. P. 1309—1311.
34. *Sherrington D. C., Solaro R., Chiellini E.*//Chem. Comm. 1982. № 19. P. 1103—1105.
35. *Stewart W. E.*, Siddall T. H. III//Chem. Rev. 1970. V. 70. № 5. P. 517—551.
36. *Gryff-Keller A., Terpinski K., Zajaczkowska-Terpinska E.*// J. Chem. Res. (S). 1984. № 10. P. 330—331.
37. *Ringdahl B.*//Acta Chem. Scand. 1983. V. B 38. № 2. P. 141—151.
38. *Терентьев А. П., Потапов В. М.* //ЖОХ. 1961. Т. 31. № 6. С. 1720—1729.
39. *Manzur J., González G.*//Z. Naturforsch. 1981. Bd. 36b. № 6. S. 763—764.
40. *Pirkle W. H.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 51. P. 5707—5708.
41. *Kozerski L., Kamienska-Trela K., Kania L., Phillipsborn W.*//Helv. chim. acta. 1983. V. 66. № 7. P. 2113—2128.
42. *Hauer J., Treml E., Lüdemann H.-D.*//J. Chem. Res. (S). 1982. № 2. P. 40—41.
43. *Norden B., Edlund U.*//Acta Chem. Scand. 1983. V. B 37. № 10. P. 956—958.
44. *Raban N., Craine L. H., Greenblatt J.*//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 9. P. 807—810.
45. *Lauterwein J., Gerothanassis I. P., Hunston R. N.*//Chem. Comm. 1984. № 6. P. 367—369.
46. *Lunazzi L., Macciantelli D., Tassi D., Dondoni A.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1980. № 5. P. 717—723.
47. *Кривдин Л. Б., Торочешников В. Н., Сергеев Н. М. и др.*// ХГС. 1980. № 8. С. 1092—1096.
48. *Kolasa T.*//Tetrahedron. 1983. V. 39. № 10. P. 1753—1759.
49. *Лиепиньш Э. Э., Ханина Е. Л., Дубур Г. Я.*//ХГС. 1981. № 4. С. 524—525.
50. *Berg U., Sandström J., Jennings W. B., Randall D.*// J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1980. № 7. P. 949—956.
51. *Berg U., Henriksen L., Lerstrup K. A., Sandström J.*//Acta Chem. Scand. 1982. V. B 36. № 1. P. 19—21.
52. *Berg U., Blum Z.*//J. Chem. Res. (S). 1983. № 8. P. 206—207.
53. *Rauk A., Tavares D. F., Khan M. A. et al.*//Can. J. Chem. 1983. V. 61. № 11. P. 2572—2580.
54. *Walter W., Hühnerfuss H.*// Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 23. P. 2147—2150.
55. *Kornberg N., Kost D.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1979. N 12. P. 1661—1664.

1. *Eliel E. L., Kandasamy D., Yen Chen-Yu, Hargrave K. D.//* J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 11. P. 3698—3707.
2. *Ogawa K., Takeuchi Y., Suzuki H., Nomura Y.*//Heterocycles. 1984. V. 21. № 2. P. 585.
3. *Geneste P., Kamenka J.-M., Roques R. et al.*//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 10. P. 949—950.
4. *Cervinka O., Fábryová A., Sňupárek V., Strejček F.*//Coll. Czech. Chem. Comm. 1983. V. 48. № 6. P. 1624—1634.
5. *Потапов В. М., Терентьев А. П., Серова Л. И.*//Докл. АН СССР. 1964. Т.157. № 2. С. 420—421.
6. *Гришина Г. В., Потапов В. М., Абдулганеева С. А. и др.//* ХГС. 1983. № 12. С. 1693—1694.
7. *Hargrave K. D., Eliel E. L.//* Tetrahedron Lett. 1979. № 22. P. 1978—1990.
8. *Лещева И. Ф., Сергеев Н. М., Гришина Г. В., Потапов В. М.//* ХГС. 1983. № 2. С. 230—236.
9. *Гришина Г. В., Агафонов Н. Е., Потапов В. М.*//ХГС. 1983. № 4. С. 519—523.
10. *Гришина Г. В., Потапов В. М., Либерчук Т. А.*//ХГС. 1978. № 2. С. 240—245.
11. *Гришина Г. В., Лещева И. Ф., Сергеев Н. М. и др.*//ХГС. 1982. № 6. С. 780—784.
12. *Потапов В. М., Гришина Г. В., Коваль Г. Н.*//ХГС. 1978. № 4. С. 508—510.
13. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Вендрова О. Е., Хлебников В. А.*//Докл. АН СССР. 1981. Т. 258. № 3. С. 624—627.
14. *Naito T., Tada Y., Ninomiya I.//* Heterocycles. 1984. V. 22. № 2. P. 237—240.
15. *Dyllick-Brenzinger R., Roberts J. D.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 3. P. 1166—1167.
16. *Bailey J. M., Booth H., Al-Shirayda H. A. R. Y.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1984. № 3. P. 583—587.
17. *Pirkle W. H., Welch C. J., Mahler G. S. et al.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 13. P. 2504—2506.
18. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Кривдин Л. Б. и др.//* ХГС. 1981. № 5. С. 662—665.
19. *Snatzke G.*//Pure Appl. Chem. 1979. V. 51. № 4. P. 769—785.
20. *Hawkes G. E., Palasz P. D., Utley J. H. P., Hardstone J. D.//* J. Chem. Res. (S). 1983. № 8. P. 208—209.
21. *Ringdahl B., Craig J. C.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. № 1. P. 1—4.
22. *Козина М. П., Тимофеева Л. П., Гальченко Г. Л. и др.*//ЖОХ. 1981. Т. 51. № 2. С. 451—457.
23. *Hall H. K. Jr., Shaw R. G. Jr., Deutschmann A.*//J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 18. P. 3722—3724.
24. *Buchanan G. L.*//Chem. Comm. 1981. № 15. P. 814—815.
25. *Скворцов И. М.*//Усп. хим. 1979. Т. 48. № 3. С. 481—519.
26. *Kingsbury C. A., Soriano D. S., Podraza K. F., Cromwell N. H.//* J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. № 1. P. 89—96.
27. *Robins D. J., Sakdarat S.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1981. № 3. P. 909—913.
28. *Červinka O., Sedlák I., Streyček F.//* Coll. Czech. Chem. Comm. 1983. V. 48. № 6. P. 1618—1623.
29. *Pirkle W. H., Robertson M. R., Hyun M. H.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 13. P. 2433—2437.
30. *Tseng C. K., Gless R. D. Jr.//* J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 20. P. 3564—3566.
31. *Ahlbrecht H., Düber E. O.,*

Epsztajn J., Marcinkowski M. K.//Tetrahedron 1984. V. 40. № 7. P. 1157—1165.
32. *Shibagaki M., Matsushita H., Kaneko H.*//Heterocycles. 1984. V. 22. № 2. P. 307—310.
33. *Decorte E., Toso R., Fajdiga T. et al.*//Heterocycl. Chem. 1983. V. 20. № 9—10. P. 1321—1327.
34. *Berg U., Isaksson R., Sandström J. et al.*//Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 41. P. 4237—4240.
35. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д. и др.*//ХГС. 1978. № 5. С. 656—662.
36. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Соловьева Л. Д., Вендрова О. Е.*//ХГС. 1981. № 5. С. 675—677.
37. *Потапов В. М., Демьянович В. М., Вендрова О. Е., Соловьева Л. Д.*//ХГС. 1984. № 2. С. 97—100.
38. *Franck R. W.*//Tetrahedron. 1983. V. 39. № 20. P. 3251—3252.
39. *Perrin C. L., Nuñez O.*//Chem. Comm. 1984. № 6. P. 333—334.
40. *Зефиров Н. С.*//ЖОрХ. 1974. Т. 10. № 5. С. 1131—1133.
41. *Кёрби Э.* Аномерный эффект кислородсодержащих соединений: Пер. с англ./Под ред. Н. С. Зефирова. М.: Мир, 1985. 171 с.
42. *Philip T., Cook R. L., Malloy T. B. Jr. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 9. P. 2151—2156.
43. *Джемилев У. М., Фахретдинов Р. Н., Телин А. Г. и др.*// Докл. АН СССР. 1983. Т. 271. № 2. С. 361—365.
44. *Толстиков Г. А., Мифтахов М. С., Толстиков А. Г. и др.*//ЖОрХ. 1983. Т. 19. № 2. С. 463.
45. *Taylor S. K., Haberkamp W. C., Brooks D. M., Whittern D. N.*// J. Heterocycl. Chem. 1983. V. 20. № 6. P. 1745—1749.
46. *Камерницкий А. В., Турута А. М.*//Усп. хим. 1982. Т. 51. № 9. С. 1516—1540.
47. *Соловьева Н. П., Марченко Н. Б., Граник В. Г., Шейнкер Ю. Н.*//ХГС 1982. № 7. С. 914—918.
48. *Eliel E. L.*//Angew. Chem. 1972. Bd. 84. № 17. S. 779—791.
49. *Marshraqui S. H., Kellogg R. M.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 13. P. 2513—2516.
50. *Brettle R., Falshaw C. P., King T. J.*//J. Chem. Res. (S). 1983. № 7. P. 164—165.
51. *Sauriol-Lord F., Grindley T. B.*// J. Am. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 4. P. 936—938.
52. *Арбузов Б. А., Климовицкий Е. Н., Вафина Р. М.*// ЖОХ. 1982. Т. 52. № 11. С. 2423—2428.
53. *Chan V. Y. C., Hough L., Richardson A. C.*//Chem. Comm. 1982. № 20. P. 1151—1153.
54. *Пономарев А. А., Зеленкова В. В.*//ЖОХ. 1953. Т. 23. № 9. С. 1543—1547.
55. *Jolley S. T., Bradshaw J. S., Izatt R. M.*//J. Heterocycl. Chem. 1982. V. 19. № 1. P. 3—19.
56. *Pietraszkiewics M., Jurczak J.*// Tetrahedron 1984. V. 40. № 15. P. 2967—2970.
57. *Yamashita J., Minagawa M., Sonobe A. et al.*//Chem. Lett. 1982. № 9. P. 1409—1412.
58. *Nakazaki M., Yamamoto K., Ikeda T. et al.*//Chem. Comm. 1983. № 14. P. 787—788.
59. *Cram D. J., Sogah G. D. Y.*// Chem. Comm. 1981. № 13. P. 625—628.
60. *Tondo P., Fendler J. H.*//J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 5. P. 1760—1762.
61. *Tabushi I., Yamamura K., Nonoguchi H. et al.*//Heterocycles. 1984. V. 21. № 2. P. 760.
62. *Kellog R. M.*//Angew. Chem. 1984. Bd. 96. № 10. S. 769—781.

К главе 10

1. *Nakamura N., Kohno M., Oki M.*//Chem. Lett. 1982. № 11. P. 1809—1810.
2. *Pastor S. D., Spivack J. D., Rodebaugh R. K., Bini D.*// J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 7. P. 1297—1300.
3. *Соммер Л.* Стереохимия и механизмы реакций кремнийорганических соединений: Пер. с англ./Под ред. В. М. Потапова. М.: Мир, 1966. 190 с.
4. *Terunuma D., Murakami K., Kokubo M. et al.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1980. V. 53. № 3. P. 789—794.
5. *Appel R., Förster H., Laubach B. et al.*//Angew. Chem. 1982. Bd. 94. № 6. S. 460—461.
6. *Moriyama M., Bentrude W. G.*// J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 14. P. 4727—4733.
7. *Hall C. R., Inch T. D., Peacock G. et al.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. № 4. P. 669—674.
8. *Nielsen J., Dahl O.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1984. № 3. P. 553—558.
9. *Tsai M. D., Liang R. T., Bruzik K.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 8. P. 2478—2480.
10. *Lowe G.*//Acc. Chem. Res. 1983. V. 16. № 7. P. 244—251.
11. *Кабачник М. И., Мастрюкова Т. А., Федин Э. И. и др.*// Усп. хим. 1978. Т. 47. № 9. С. 1541—1564.
12. *Раевский О. А., Игнатьева Т. И.*//Усп. хим. 1983. Т. 52. № 12. С. 1993—2018.
13. *Халитов Ф. Г., Гариева Ф. Р., Дорошкина Г. М.*//ЖОХ. 1983. Т. 53. № 2. С. 403—404.
14. *Ионов Л. Б., Коровяков А. П., Чернокальский Б. Д.*//ЖОХ. 1977. Т. 47. № 2. С. 408.
15. *Kobayashi K., Kodama Y., Nishio M. et al.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1982. V. 55. № 11. P. 3560—3564.
16. *MacNicol D. D., Murphy A.*// Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 12. P. 1131—1134.
17. *Раевский О. А., Верещагин А. Н.*//Вопросы стереохимии: Межвед. республ. сб. Киев: Изд-во КГУ, 1972. № 2. С. 38—44.
18. *Davis F. A., McCauley J. P. Jr., Harakal M. E.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 8. P. 1465—1467.
19. *Annunziata R., Cinquini M., Colonna S., Gozzi F.*//Chem. Comm. 1981. № 19. P. 1005—1006.
20. *Stirling C. J. M.*//J. Chem. Soc. 1963. № 12. P. 5741—5745.
21. *Lowe G., Salamone S. J.*// Chem. Comm. 1984. № 7. P. 466—467.
22. *Tonolia C.*//Int. J. Sulfur Chem. 1973. № 1. P. 96—100.
23. *Микая А. И., Трусова Е. А., Переплатченко Л. И., Зайкин В. Г.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. № 10. С. 2425—2426.
24. *Eliel E. L., Brunet E.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 29. P. 3421—3422.
25. *Зефиров Н. С., Федоровская М. А.*//ЖОрХ. 1971. Т. 7. № 12. С. 2635.
26. *Snatzke G., Wolfram B.*//Tetrahedron. 1972. V. 28. № 3. P. 655—662.
27. *Davis F. A., Billmers J. M., Stringer O. D.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 30. P. 3191—3194.
28. *Korobov M. S., Nivorozhkin L. E., Konstantinowsky L. E., Minkin V. J.*//Chem. Comm. 1982. № 3. P. 169—170.
29. *Boulton A. J., Prado C. S.*// Chem. Comm. 1982. № 17. P. 1008—1009.

К главе 11

1. *Kagan H. B., Balavoine G., Moradpour A.*//J. Molec. Evolution. 1974. V. 4. № 1. P. 41—48.

2. *Furuyama S., Sawada M., Hachiya K., Morimoto T.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1982. V. 55. № 1. P. 3394—3397.
3. *Жвирблис В. Е.* О возможном механизме связей солнце — биосфера [Статья]//Проблемы космической биологии. Т. 43. М.: Наука, 1982. С. 197—211; Изв. АН СССР. Сер. биол. 1982. № 3. С. 465—468; Биофизика. 1982. Т. 27. № 4. С. 744—747.
4. *Кизель В. А.* Физические причины диссимметрии живых систем. М.: Наука, 1985. 119 с.
5. *Mason S. F.*//Nature. 1984. V. 311. № 5981. P. 19—23.
6. *Морозов Л. Л., Гольданский В. И.*//Вестн. АН СССР. 1984. № 6. С. 54—63.
7. *Kobayashi N., Hino Y., Ueno A., Osa T.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 6. P. 1849—1850.
8. *Higuchi S., Tanaka K., Tanaka S.*//Chem. Lett. 1982. № 5. P. 635—538.
9. *Matsumoto M., Amaya K.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 8. P. 2521—2522.
10. *Matsuura H., Hasegawa K., Miyazawa T.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1982. V. 55. № 7. P. 1999—2004.
11. *Malon P., Pančoška P., Blaha K.*//International conference on circular dichroism. Conference proceedings. V. 6. Sofia, 1985. P. 181—195.
12. *Sakamoto K., Hatano M.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1980. V. 53. № 2. P. 339—343.
13. *Болотина И. А., Чехов В. О., Лугаускас В. Ю. и др.*//Молек. биол. 1980. Т. 14. № 4. С. 891—901.
14. *Yamamoto H., Nakazawa A.*// Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 8. P. 2535—2536.
15. *Saitô H., Tabeta R., Ando L. et al.* Chem. Lett. 1983. № 9. P. 1437—1440.
16. *Siemion I. Z.*//Org. Magn. Reson. 1976. V. 8. № 3. P. 432—435.
17. *Мусил Я., Новакова О., Кунц К.* Современная биохимия в схемах: Пер. с англ. М.: Мир, 1981. 215 с.
18. *Kusumoto S., Matsukura M., Shiba T.*//Chem. Lett. 1981. N 7. P. 1017—1020.
19. *Prelog V., Gerlach H.*//Helv. chim. acta. 1964. V. 47. N 8. P. 2288—2294; *Gerlach H., Owtschinnikow J. A., Prelog V.*//ibid. 1964. V. 47. № 8. P. 2294—2302.
20. *Абрамов А. Ф.*//ЖОрХ. 1981. Т. 17. № 2. С. 346—350.
21. *Виленчик М. М., Третьяк Т. М., Лобачев В. М., Кузин А. М.*// Докл. АН СССР. 1981. Т. 259. № 6. С. 1488—1491.
22. *Rice K. C.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 19. P. 3617—3622.
23. *Blaschke G., Kraft H.-P., Markgraf H.*//Chem. Ber. 1980. Bd. 113. № 6. S. 2318—2322.
24. *Levinson H. Z., Mori K.*// Naturwissensch. 1983. Bd. 70. № 4. S. 190—192.
25. *Tsuboi S., Masuda T., Takeda A.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 11. P. 3521—3522.
26. *Brown C. E., Roerig S. C., Fujimoto J. M., Burger V. T.*// Chem. Comm. 1983. № 24. P. 1506—1508.
27. *Simon H., Günther H., Bader J., Fischer W.*//Angew. Chem. 1981. Bd. 93. № 10. S. 897—898.
28. *Nambiar K. P., Stauffer D. M., Kolodziey P. A., Benner S. A.*// J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 18. P. 5886—5889.
29. *Cornforth J. W.*//J. Molec. Catal. 1975—1976. V. 1. № 3. P. 145—157.

К главе 12

1. *Дунина В. В., Рухадзе Е. Г., Терентьев А. П.*//Усп. хим.

1972. Т. 41. № 10. С. 1848—1875.
2. *Moriyasu M., Hashimoto Y., Endo M.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 7. P. 1972—1977.
3. *Дунина В. В., Залевская О. А., Потапов В. М.*//ЖОХ. 1984. Т. 54. № 2. С. 389—397, 455—456.
4. *Они же*//ЖОХ. 1983. Т. 53. № 2. С. 468.
5. *Кузьмина Л. Г., Стручков Ю. Т., Дунина В. В. и др.*//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. № 8. С. 1807—1813.
6. *Дунина В. В., Залевская О. А., Смолякова И. П., Потапов В. М.*//ЖОХ 1984. Т. 54. № 10. С. 2290—2298.
7. *Kyba E. P., Rines S. P.*//J. Org. Chem. 1982. V. 47. № 24. P. 4800—4801.
8. *Дунина В. В., Залевская О. А., Смолякова И. П., Потапов В. М.*//Докл. АН СССР. 1984. Т. 278. № 3. С. 628—630.
9. *Matsumoto N., Hara T., Hirano A., Ohyoshi A.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 9. P. 2727—2732.
10. *Lazzaroni R., Barretta G. U., Pini D. et al.*//J. Chem. Res. (S). 1983. № 18. P. 286—287.
11. *Moriyasu M., Hashimoto Y., Endo M.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1981. V. 54. № 11. P. 3369—3373.
12. *Панова Г. В., Викулова Н. К., Потапов В. М.*//Усп. хим. 1980. Т. 49. № 7. С. 1234—1259.
13. *Ларин Г. М., Колосов В. А., Панова Г. В., Викулова Н. К.*// Изв. АН СССР. Сер. хим. 1974. № 8. С. 1881—1884.
14. *Потапов В. М., Панова Г. В., Викулова Н. К.*//ЖОХ. 1975. Т. 45. № 2. С. 462—469.
15. *Потапов В. М., Панова Г. В., Туровец И. М. и др.*//ЖОХ. 1983. Т. 53. № 6. С. 1353.
16. *Pavelčik F., Krästmár—Šmorgovič J., Svajlenová O., Maier J.*//Coll. Czech. Chem. Comm. 1981. V. 46. № 12. P. 3186—3197.
17. *Aoki K., Yamazaki H.*//Chem. Comm. 1984. № 7. P. 410—411.
18. *Yamada S., Yamanouchi K.*// Bull. Chem. Soc. Japan. 1982. V. 55. № 2. P. 453—454.
19. *Okamoto Y., Honda S., Yashima E., Yuki H.*//Chem. Lett. 1983. № 8. P. 1221—1224.
20. *Yamagishi A.*//Chem. Comm. 1981. № 21. P. 1128—1129; N 22. P. 1168—1169.
21. *Yamagishi A.*//Chem. Comm. 1983. № 1. P. 9—10.
22. *Yamagishi A., Soma M.*//Chem. Comm. 1981. № 11. P. 539—540.
23. *Barton J. K., Dannenberg J. J., Raphael A. L.*//J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 18. P. 4967—4969.
24. *Fujita W., Sakano M., Yoshikawa Y., Yamamoto H.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1981. V. 54. № 10. P. 3211—3212.
25. *Sakaguchi U., Yamamoto I., Izumoto S., Yoneda H.*//Bull. Chem. Soc. Japan 1983. V. 56. № 5. P. 1407—1409.
26. *Хокинс К.* Абсолютная конфигурация комплексов металлов: Пер. с англ./Под ред. А. Н. Ермакова. М.: Мир, 1974. 430 с.
27. *Miyoshi K., Watanabe K., Toda Y., Yoneda H.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 12. P. 3845—3846.
28. *Schipper P. E.*//J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101. № 23. P. 6826—6829.
29. *Fujii Y., Kobayashi T., Matsufuru M., Takahashi S.*//Bull. Chem. Soc. Japan. 1983. V. 56. № 12. P. 3608—3614.
30. *Fujinami S., Shibata M.*//Chem. Lett. 1981. № 4. P. 495—498.
31. *Utsuno S.*//J. Am. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 21. P. 5846—5847.
32. *Heaney P. J., Lappin A. G.,*

Peacock R. D., Stewart B.// Chem. Comm. 1980. № 16. P. 769—770.
33. *Schurig V.*//Angew. Chem. 1981. Bd. 93. № 9. S. 806—807.
34. *Перевалова Э. Г., Решетова М. Д., Грандберг К. И.* Методы элементоорганической химии. Железоорганические соединения. Ферроцен. М.: Наука, 1983. 544 с.
35. *Троицкая Л. Л., Хрущева Н. С., Соколов В. И., Реутов О. А.*// ЖОрХ. 1982. Т. 18. № 12. С. 2606—2608.
36. *Birch A. J., Stephenson G. R.*// Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 8. P. 779—782.
37. *Birch A. J., Raverty W. D., Stephenson G. R.*// Chem. Comm. 1980. № 18. P. 857—859.
38. *Franck-Neumann M., Martina D., Heitz M. P.*//Tetrahedron Lett. 1982. V. 23. № 34. P. 3493—3496.
39. *Brookhart M., Timmers D., Tucker J. R. et al.*//J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 22. P. 6721—6723.
40. *Dormond A., Bouadili A., Moise C.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 30. P. 3087—3090.
41. *Solladie-Cavallo A., Solladie G., Tsamo E.*//J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 23. P. 4189—4191.
42. *Reetz M. T., Sauerwald M.*// Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 28. P. 2837—2840.
43. *Consiglio G., Morandini F., Ciani G., Sironi A.*//Angew. Chem. 1983. Bd. 95. № 4. S. 322—323.
44. *Brunner H., Miehling W.*//Angew. Chem. 1983. Bd. 95. № 2. S. 162.
45. *Bernal J., Ries W., Brunner H., Rastogi D. K.*//J. Organomet. Chem. 1985. V. 290. № 3. P. 353—364.
46. *Creber K. A. M., Ho T. I., Depew M. C. et al.*//Can. J. Chem. 1982. V. 60. № 12. P. 1504—1511.
47. *Davies S. G., Seeman J. I.*// Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 17. P. 1845—1848.
48. *Соколов В. И.*//Коорд. химия. 1984. Т. 10. № 5. С. 610—616.
49. *Albright T. A.*//Acc. Chem. Res. 1982. V. 15. № 5. P. 149—155.
50. *Bailar J. C. Jr.*//J. Chem. Educ. 1981. V. 58. № 9. P. 674—681.
51. *Brunner H.*//Angew. Chem. 1971. Bd. 83. № 8. S. 274—285.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Адамантан 19, 256
(Адамантил-2)камфорсульфонат 248
Адреналин 48, 417
Азаацилоины 240
Азакляйзеновская перегруппировка 85
Азетидин 372
Азетидинон 44
α-Азидопропионовая кислота 103
Азины 174, 341
Азиридины 344
Азоксибензолы 342
Азометины 70, 77, 82, 94, 309, 336
Азосоединения 341
Аксиальная ориентация 209
Аксиальный подход 286
Аланин 40, 101, 194, 413
Алкалоиды 56, 60, 361, 368
Алканы 154
Алкены 79, 118, 258
N-Алкиламидины 340
2-Алкиламинопиридины 91
Алкилбензолы 306, 309, 310
Алкилирование 44, 81, 96
Алкил-α-фенилэтилкетоны 89
N-Алкил-2-формилпирролы 308
Алкилциклогексаны 212, 219
Алкилциклопентаноны 207
Алкилянтарные кислоты 44
Алкоксибензотиоксаны 400
Алкокситетрагидропираны 378
Аллены 300
Аллиламин 258
Аллилгалогениды 170, 258
2-Аллилфенолы 86
Аллильное напряжение 261
Алло-Треонин 82
Альдегиды ароматические 198, 307
Альдольно-кротоновая конденсация 78
Амидины 55
Амиды 308, 346, 350
Амилопектин 408
Аминоалкилферроцены 433
2-Аминобутанол-1 54

γ-Аминовалериановая кислота 136
Аминовинилкетоны 263
2-Амино-6,6′-диметил-2′-нитробифенил 62
1-Амино-1,2-дифенилэтан 135
3-Амино-2,3-дифенилпропановая кислота 124
δ-Аминокапроновая кислота 136
Аминокетоны 235
Аминокислоты 43, 46, 408, 421
асимметрические превращения 80, 101
асимметрический синтез 95
конфигурация 134, 146
расчет вращения 55
расщепление 64
спектры КД 190
Аминоксиды 346
Аминолактамы 152
Аминомасляные кислоты 136, 170
2-Амино-4-метилпентан 135
3-Аминометилпиран 45
2-Амино-3-метокси-1-фенилпропанол 83
Аминонитрилы 57
2-Аминопиран 45
Аминоспирты 152
3-Амино-1,2,3-трифенилпропанол 178
α-Аминофенилацетоинтрил 57
α-Аминофенилуксусная кислота 57
2-Амино-2-фенилэтанол 49
1-Амино-2-фенилфосфоновая кислота 129
Аминоциклогексанолы 220
Амины 51, 64, 198, 235, 345
конформации 173, 331
Аммиак 330
Аммония соли 346
Андростаноны 58, 254
Анизохромность 34
Анилид 3-фенилмасляной кислоты, КД 350
2-(Анилинометил)пирролидин 53
Аномерный эффект 375, 400
Аниса-соединения 322
Антибредтовские структуры 279
Антрацены гидрированные 251
Анулены 329
Анхимерное ускорение 246
Арилбордибромиды 310
Арилкарбинолы 58, 307, 327
Арилнитроловые кислоты 340
Арил-*трет*-бутилуксусные кислоты 152
Арилфлуорены 313
Арсины 394
Арсония соли 395
Асимметрические превращения 100
Асимметрические реагенты 50
Асимметрический катализ 93—95, 403
Асимметрический синтез 7, 71, 105
абсолютный 73, 94, 102, 103, 403
диастереоселективный 73
фотохимический 103
энантиоселективный 73
Асимметрия 193, 321, 403, 405
Аспарагиновая кислота 46, 82, 140, 150
Атропоизомерия 19, 317, 345
Ацеталь 111
N-Ацетилаланин 50
Ацетилацетон 429
N-Ацетилгексагидрокарбазолы 354
N-Ацетил-*L*-даунозамин 44
N-Ацетилдегидрофенилаланин 95
Ацетиленкарбоновые кислоты 266
1-Ацетил-2-метилциклогексен 293
Ацетилметионин 67
Ацетилпролин 353
1-Ацетилциклогексен 293
17α-Ацетокси-6-метиленпрегнен-4-дион-3,20 197
17α-Ацетокси-6-метилпрегнадиен-4,6-дион-3,20 197
Ацетоуксусный эфир 94
Ацилланилины 348 сл.
N-Ацилиндолины 354
3-Ацилиндолы 309
N-Ацил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины 354
N-Ацил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины 354

Барьер вращения 155, 263
Белковые вещества 7, 408
Бензальдегид 110
Бензантрацен 64
Бензиламин дейтерированный 187
Бензилдиалкилпиперидиний 360
Бензилдиоксим 334
N-Бензилиден-α-бензилэтиламин 315
5-Бензилиден-3-метоксикарбонил-4-метоксипирролинон-2 264
N-Бензил-*N*-метилформамид 347
N-Бензилпролин 82
N-Бензилпропандиамин-1,2 65
8-Бензил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин 368
Бензилфенилкарбинол 270
N-Бензилхинолиний хлорид 92
Бензилэтиламин 46, 54
Бензодиазепин 374
Бензодиоксепаны 385
N-Бензоил-2,6-диметилпиперидин 353
Бензоилморпсевдотропин 371
Бензоилтропан 371
Бензоилфенилтропан 371
Бензоил-α-фенилэтиламин 106, 349
Бензоин 101
Бензойные кислоты 311
Бензо[18]краун-6 387
Бензолактамы 375
Бензолсульфонилимины 340
Бензопирен 64
Бензоциклоалкены 325
Бинафтилы 63
Бипиперидилы 360
1,4-Бис(бориилиден-3-имино)бензол 62
1,2-Бис(пиридил-4)этиленгликоль 50
Бифенил, стереоизомерия 317
Бициклоалканы 243, 244, 248
Бицикло[3.3.1]нонен-1 279
Бицикло[3.3.0]октен-2-ол-8 152
Бицикло[5.1.0]октин-2 248
1,1′-Би(*цис*-4-*трет*-бутил-2-метилпиперидин) 332
Боковая проекция 11
Борнеол 43, 245, 246
Борнилсульфат 52
Боорганические соединения 401
Борсалициловая кислота 401
Бревикомин 44
Бромацетон 171
2-Бромбутан 272
Бромгидроксихолестаны 380
2-Бром-3-дейтеробутан 269
Бромнодэтилен 264
Бромкамфорная кислота 277
α-Бром-β-камфорсульфокислота 53
2-Бромпропионовая кислота 183
Бром(фенил)уксусная кислота 68
1-Бромфлуоренол 152
Бромфторхлорметан 186
Бромфторэтилен 264
2-Бромциклогексанол 286
2-Бромциклогексанон 215, 222
2-Бромэтанол 169
Бруцин 54, 60, 73, 100
Бугшпритное взаимодействие 208
Бутадиен-1,3 291, 296
Бутан 156, 157
Бутанол-2 41, 132, 168, 188
Бутен-2 262

Бутилгексилпропилэтилметан 189
Бутилметилпропилэтилметан 189
(Бутил-2)тозилат 180
(Бутил-2)триметиламмоний 264

Валин 49, 81
Вальденовское обращение 7, 47, 179, 181
Ваниа циклогексановая 227
Веспирены 328
Винилциклопропаны 203
Виниая кислота 17, 52, 199
  алкилирование 47
  гидроксаматы 82
  конфигурация 29, 31, 129
  конформация 177
  в синтезе 43, 75, 386
Вициальное правило 188
Втор-бутилбензол 69
Втор-бутилпикрамид 59
Втор-бутилэтиловый эфир 189

Галактоза 56, 386
2-Галогенбутаны 163, 272
Галогенкислоты 68, 141, 147, 171
α-Галогенкетоны 171
Галогенпропаны 371
Галогенциклогексаиолы 222
Галогенциклогексаны 228
Гексагелицен 63, 328, 386
Гексагидромиидальиая кислота 149
Гексадекан 159
3-Гексадеканоил-4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидинтион-2 152
Гексафенилбензол 326
Гексафенилпропан 161
Гексафенилэтан 161
Гексафторацетон 377
Гексафторбутадиен 291
Гексахлорциклогексан 231
Гексациклопропилэтан 160
Гексаэтилэтан 161
Гелиантин 408
Гелиантроны 328
Гелицены 103, 327
Геометрическая изомерия 9, 16, 115
Германийорганические соединения 390
Гетерогелицены 64
Гетероциклы 317, 321, 358, 375, 399
Гидразин, конформация 174
Гидразонил-радикалы 341
Гидразоны 340
Гидратроповая кислота 55, 58, 74, 152
Гидратроповый альдегид 58
Гидриданидион 45
Гидриндан 244
Гидриданон-1 244
Гидрирование 95, 265, 282
Гидробензоин 49, 123, 175
Гидроборирование 79, 283
Гидроксамовые кислоты 341
Гидроксамоилхлориды 341
β-Гидроксиаспарагиновая кислота 62
Гидроксидекагидрохинолин 365
3-Гидрокси-2,2-диметилциклогексанон 226
Гидроксикислоты 63, 89, 140, 193
Гидроксилирование 283, 285
3-Гидроксимасляная кислота 44
3-Гидрокси-2-метилмасляные кислоты 41
Гидроксиметилциклогексен-3 85
2-Гидроксипиперидон-3 55
Гидроксипролин 372
Гидрокситиоксид 400
2-Гидрокси-1-триметилсилилалкиламины 274
3-Гидрокси-3-фенилбутанон-2 191
Гидроксиэпоксиды 284
Гидролиз мицеллярный 93
Глицериновая кислота 130
Глицериновый альдегид 130
Глутаминовая кислота 46, 49, 56, 417
Глюкоза 43
Гомоадамантан-3 279
Гомосопряжение 192, 305
Гош-эффект 173, 377

Дарвон 53, 75
ДДБ 44, 75, 87
Дегидробензол 302
2-Дейтероизопропиламин 173
2-Дейтероциклопентанон 207
Дейтероэтанол 187
Декагидроизохинолин 368
Декагидрохинолин 364
Декагидрохинолон-4 80, 366
Декалин 249
Декалол-1 241, 250
Децил-5-триметиламмонийгидроксид 274
Диазиридины 344
Диалкиламиды лития 77, 331
N, *O*-Диалкилимидаты 340
Диалкиламиноарены 310
Диалкилбензолы 309
2,3-Диариларитарные кислоты 176
Диарилмочевины 355
Дибром-*трет*-бутилциклогексан 227
Диастереомерия 9, 16, 257, 262
Диастереомеры 25, 115, 174, 262, 394
Диастереоселективность 47
Диастереотопия 32
Дибензоилвинная кислота 53
Дибензоилвинный ангидрид 99, 152, 198
Дибензоилэтилен 116
2,3-Дибромбутан 176
α,β-Дибромглутаровые кислоты 41
2,3-Дибромбутандиол-1,4 50
Дигалогенэтилены 264
3,4-Дигидро-3-метилизохинолин 315
1,2-Дибромэтилен 164, 264
Дигидропирен 329
Ди-*втор*-бутиловый эфир 41
1,4-Дигалогенбутадиены-1,3 292
1,4-Дигалогенбутаны 167
Дигалогенциклогексаны 215
Дигалогенэтилены 121
9,10-Дигидроантрацен 252
3,4-Дигидро-3-метилизохинолин 315
1,4-Дигидронафталин 251
2,5-Диалкоксиметилпирролидины 78
Дигалогенэтаны 165
Дигалогенэтилены 264
2,2′-Дигидроксибинафтил-1,1′
Дигидропиридины 76
Дигитоксин 59
Диеновый синтез 85, 91, 295
Диенофилы 295
Диены 292, 295
Диизопропилтартрамид 65
(3,3-Диметилаллил)ди(пинанил-3)боран 77
Диметиламиды 351
β-(Диметиламино)изобутирофенон 53
2-Диметиламино-1-фенилпропанол 50
N,*N*-Диметилбензамид 357
2,2-Диметилбутан 160
3,3-Диметилбутанол-2 90, 133
3,4-Диметилгексан 183
2,5-Диметилгексин-3-диол-2,5 265
Диметилпиперидины 359
2,5-Диметилпиперидон-4 362
2,2-Диметил-6-фенилпиперидон-4
N,*N*-Диметил-α-фенилэтиламин 99, 425
Диметилформамид 347

1,1-Диметил-3-хлорбутадиен-1,3 292
1,2-Диметилциклогексан 214
1,2-Диметилциклогексанолы 220
2,2-Диметилциклогексанионы 222
1,2-Диметилциклогексен 284
2,3-Диметилциклогексен-2-он 293
1,3-Диметилциклопентандикарбоновые-2,2 кислоты 127
1,2-Диметилциклопропан 203
1,3-Диметил-3-этоксикарбонилциклопентен-1 282
2,3-Диметилянтарные кислоты 177
2,3-Диметоксибутан 99
2,2-Диметокситетрагидропиран 377
(3,5-Динитробензоил)-1-фенилэтанол 49
6,6′-Динитробифенилдикарбоновая-2,2′ кислота 317, 318
Ди(нонил-5)тартрат 50
Диоксаны 383
Диоксепаны 385
1,8-Ди(о-толил)нафталин 306
Ди(пинанил-3)бораи 79
1,2-Ди(пиридил-2)этилен 120
Дисульфиды 174
Ди-*трет*-бутил-1,2-бис(2,6-диметилфенил)этан 161
Ди-*трет*-бутилметан 160
1,3-Дифенилаллен 301
1,4-Дифенилбутадиен-1,3 296
1,4-Дифенилбутадиен-1,3-дикарбоновые-2,3 кислоты 294
1,3-Ди-*трет*-бутилциклогексан 227
2,3-Дифенилбутан 183
1,2-Дифенилциклопентанкарбоновая кислота 207
Дифенилметаны 322
1,2-Дифенилиндanон-2 245
1,2-Дифенилциклопентанкарбоновая кислота 207
2,2-Дифенилциклопропанкарбоновая кислота 104
1,2-Дифенилэтандиамин-1,2 124, 135
Дифенилэтилен 306
Дихлорпропаны 165
Дихлорстильбен 174
Диэлкометрия 118, 156, 165, 332
ДОФА 49, 96
Дрейдинга модели 10, 11
Дурол 310
Дьюаровский бензол 304

Енаминокетоны 263, 350
Енаминоэфиры 263, 350
Енамины 102, 274, 298
Еноны 293

Жасмон 119
Жидкие кристаллы 87, 147

Изобутилбромид 163
Изовалин 137
Изогидробензоин 48
Изодурол 310
Изокарвоментол 59
Изоколхицин 322
Изолейцин 49, 137
Изоментон 69, 70, 224
Изопентилбромид 163
N-Изопропилиденбензиламин 336
N-Изопропил-*N*-метил-α-фенилэтиламин 424
N-Изопропил-*N*-метилформамид 348
Изофталевая кислота, амиды 308
ИК-спектроскопия 118
2-Имидазолилтетрагидропираны 376
Инверсия 209, 320, 343, 360
Индан 244
Инданкарбоновая-1 кислота 145
Индолизидин 370
Инозит 230
Интрамолярные связи 238
Иодхлорметансульфокислота 187
Иодциклогексан 228
Искажейная ванна 227

Камфаноилхлорид 113
Камфора 43, 67, 137, 245
10-Камфорсульфокислота 102
Камфорсульфокислоты 53
Камфорхинон 278
Карбаматы 355
3-Карбоксиадипиновая кислота 137
Карбонильные соединения 58, 74, 102
Карбораны 402
Каркасные структуры 255
Кариитинитрил 55
Кетены 74
Кетоны 171, 232
Кинетическое расщепление 151
Кислоты карбоновые 54, 83
Кластеры 437
Колхицин 322
Комплексы 420—433
Конгломераты 48
Конфигурационный вклад 193, 421
Конфигурация 35, 36
  абсолютная 129
  определение 114, 115, 129, 154
  относительная 128, 136
  пирамидальная 19
Конформационная энергия 156, 167, 211
Конформационный анализ 15
Конформационный вклад 193, 421
Конформация 11 сл., 14, 36
Конформеры 16, 23, 157, 341, 347, 356
Координационное число 420
Коричная кислота 117, 264
Краун-эфиры 385
Крахмал 61
Кремнийорганические соединения 388
Кресло циклогексановое 23
Криптоны 239
Кротоновая кислота 117
Круговая поляризация люминесценции 113
Круговой дихроизм 142, 189, 207, 304
Кубан 255
Кумариновая кислота 115
Кумаровая кислота 115
Кумулены 299
Куна теория 187

Лазеры в синтезе 103
Лактамы 354, 370, 373
Лактоза 62
Лактоны 63, 382
Лантанидные сдвигающие реагенты 111, 122, 254, 294
Лауроил-α-(нафтил-1)этиламин 66
Лейцин 49, 71, 135
Лигандs 420
Лизин 62
Липоевая кислота 44

Малеиновая кислота 41
  конфигурация 115, 123
  реакции 283, 285
Малоновый альдегид 293
Маннан 249
Маннит 45, 386
Маноза 45, 386, 417
Мезитилбордибромид 310
Мезитилен 310
Мезо-формы 17, 123
Ментиламин 217
Ментилбензоат 63

Ментилоксналюминийдихлорид 85
Ментилокснацетилхлорид 61
Ментол 43, 63, 152, 217
Ментон 69, 99, 224, 226
Металлоцены 433
Метациклофаны 324
2-Метилазиридин 343
2-Метилбутадиен-1,3 296
2-Метилбутановая кислота 137, 171
2-Метилбутанол-1 137
2-Метилвалериановая кислота 84
3-Метилгексан 137
4-Метилгептанол-3 84
8-Метилгидриданн 244
α- и β-Метилгидрокоричные кислоты 46, 55, 192
Метилдекагидрохинолин 365
Метил-3,4-дигидрохинолоны-2 368
5-Метил-3,3-Диэтилпиперидиндион-2,4 48
α-Метилдопамин 136
Метилеициклогексан 216
1-Метилиндан 145
β-Метилкротоновый альдегид 294
2-Метилмасляная кислота 137, 183
Метилметоксинафтилфенилсилан 389
О-Метилминдальная кислота 109
Метилпиперидины 58, 136
2-Метилпиперидон-4 361
N-Метилпирролидон 373
Метилпропилфенилфосфин 392
Метилтиолактамы 357
N-Метилтиоформамид 356
3-Метил-2-фенилбутановая кислота 54
Метилфенилкарбинол 63, 99
N-Метил-2-фенилпирролидин 373
2-Метил-3-фенилпропановая кислота 367
Метилфенилуксусный альдегид 102
1-Метил-1-фенилциклогексан 213
N-Метил-α-фенилэтиламин 85
2-Метилферроценкарбоновая кислота 19
Метилхолины 136
5-Метил-2-хлорциклогексанон 224
3-Метилциклобутанкарбоновые кислоты 205
Метилциклогексаны 219
2-Метилциклогексанкарбоновая кислота 215
2-Метилциклогексанон 77, 233
3-Метилциклогексанон 58, 60, 223
Метилциклогексаны 219
3-Метилциклогептанон 236
3-Метилциклопентанон 60
3-Метилциклопентен 286, 304
Метилэтилмалоновая кислота 73
Метилэтилуксусная кислота 73
N-Метилэфедрин 90
Метод ASIS 333
Методы определения конфигурации
  диастереомеров 115, 123
  квазирацематов 148
  кристаллографический 154
  оптического сравнения 139
  физические 39, 117
  химической корреляцией 128
  циклизацией 115, 126, 137
  энантиомеров 128
β-Метоксиадипиновая кислота 131
2-Метоксинафталин 306
2-Метоксипропен 259
2-Метокситетрагидропиран 375
3-Метокси-3-фенилбутанон-2 191
2-Метокси-2-фенил-3,3,3-трифторпропановая кислота 151
2-Метокси-3-хлормеркуртетрагидропиран 377
Механизмы 179, 181 сл., 226
Миндальная кислота
  асимметрический реагент 53, 57 сл.
  метиловый эфир 113
Миндальная кислота
  конфигурация 132, 142, 149
  расщепление 50
  расчет вращения 194
Модели стереохимические 9
Модели в асимметрическом синтезе 90
Модель оптической активности по Куну 187
Молочная кислота 43, 130, 194
Моно(пинанил)боран 76, 79
Моносахариды 406
Монофторуксусная кислота 171
Монтмориллонитовая глина 429
Морфин 417, 419
Мостиковые структуры 245
Мочевина(ы) 60, 355
Мутаротация 337, 374
Мышьяк, соединения 394

Нафталин 408
β-Нафтилборинламин 59
Нафто[9]ауленон 329
Неопентилгалогениды 164
Непредельные кислоты 95
Никотин 416
Нитроалкены 298
Нитроамины 332
Нитроениамины 263
Нитрозамины 341
о-Нитрокоричные кислоты 117
3-Нитросалициловый альдегид 307
Нитросоединения ароматические, конформации 308
2-Нитроэтанол 169
1-Нитро-2-хлорэтилен 121
Номенклатура
  атропоизомеров 318
  конформеров 23
  стереохимическая 20
  трео-эритро 26
  pref-parf 27
  R,S 31
  ρ,σ 30
  Z,E 25
Норборнан 245
Норборнен 283
Норпсевдотропан 371
Норэфедрин 50
Нуклеиновые кислоты 7, 414
Нуклеофильное замещение 179
Ньюмена формулы 11

Окисление аллильное 96
Окись мезитила 293
Оксазепам 60
Оксазолины 83
Оксимы 332, 363
Оксираны 379
4-Оксоциклогексанкарбоновая кислоты, оксим 335
Октагидрохинолон-4 366
Октанол-2 47, 57, 61
Октаны 222
Октен-1-ол-3 61
Оловоорганические соединения 391
Оптическая чистота 42, 106—108
Оптически активные вещества 43, 186
Оптический выход 72
Оптическое вращение 7, 35, 142, 192, 197
Орнитин 62
Орто-палладирование 424
Осиование Трегера 62, 343
Осиования Шиффа 199
  восстановление 338
  комплексы 430
  применение 56

Основания Шифера
спектры ДОВ 145, 337
стереоизомерия 336
таутомерия 339

Парациклофаны 322
Пентан 158
Пентафенилэтан 161
Пентиловый спирт 43
Пептиды 82, 408
Пергидрофенантрен 252
Перегруппировка Бекмана 335
Пероксид водорода 174
Пероксикислоты 174
Перспективная проекция 11
Перфторпропилен 119
Пинаконовое восстановление 87
Пинан 248
(Пинанил-3)-9-борабицикло[3.3.1]нонан 75
Пинансульфокислота 55
Пинены 45, 86
Пиперидин 358
Пиперидинол-3 53
Пиперидолы-4 362
Пиридилэтанолы 133
Пиридин 308
Пиримидиноны-2 355
Пироглутаминовая кислота 373
Пиррол 308
Пирролидин, производные 345
Пирролидон, производные 353
Пирролизидин 370
Пирролкарбальдегид 334
Пирроло[3.2]индолизины 49
Поворотная изомерия 15
Полиаргинин 411
Поли-β-бензиласпарагиновая кислота 411
Полигалогеналканы 164
Полиглутаминовая кислота 411
Полисахариды 7, 407
Полусферические модели 9
Поляриметрия 7
Правила
Бартона 233
Болдунна 201
преобразования формул 13
Чугаева 139
Правило
амидное 142
Ауверса — Скита 127
близости 139
Бредта 277
вицинальное 188
Гофмана 272
Зайцева 269, 272
Крама 87
накопления ненасыщенности 297
Несмеянова — Борисова 288
октантов 222
положения 188
последовательности 21
Прелога 89
топологическое 298
цис-присоединения 297
эндо 297
эфирное 142
Призман 255
Пролин 43, 65, 76, 77, 79
Пропан 156
Пропандиамин-1,2 135
Пропандиол-1,2 386
Пропеллан 248
Пропилгалогениды 162 сл.
2-Пропилциклогексанон 110
β-Пропиолактон 112

Псевдорацемические смешанные кристаллы 148
Псевдоэфедрин 197
Пулегон 67, 137

Разделение π-диастереомеров 265
Растворители хиральные 86
Расщепление рацематов 47 сл., 50, 59, 61, 67, 98
Рацематы 48, 148
Рацемизация 47, 68, 69, 70
Реагент Мошера 151
Реакции
замещения 179, 182, 288
отщепления 266, 287
присоединения 281
трансоидные 267, 287
цисоидные 282
электрофильные 181, 273
Реакция Виттига 280, 298
гидросилилирования 97
гидроформилирования 97
Гриньяра — Вюрца 97
Дарзана 379
Дильса — Альдера 295, 303
Меншуткина 309
Михаэля 80, 92, 298
Принса 286
Симмонса — Смита 131
циклопалладирования 424
Чугаева 269
Рибоза 45

Салицилиден-(—)-пропандиамин 199
Салициловая кислота, амиды 315
Салициловый альдегид 307
Сарколизин 417
Саркомицин 85
Селенорганические соединения 401
Семикарбазоны 340
Сераорганические соединения 396
Серин 48
Сесбанин 44
Силаны 389
Силикагель 63, 65
Син-анти-дихотомия 274
Син-анти-изомерия 332, 336, 340
Синартетическое ускорение 246
Скелетный никель хиральный 94
Скошенные взаимодействия 158
Соединения включения 60
Сопряжение 309
Спартеин 60
Спектрополяриметрический анализ 197—199, 410
Спектроскопия КР 118
α-Спираль белковая 409
Спиральность 20, 416
Спираны 256, 346, 385
Спиробитетрагидрофуран 385
Спиро[3.3]гептадиен-1,6 304
Спирты 57, 79, 132, 171, 266, 300
Стереоскопия 14
Стереоспецифичность 416 сл.
Стереохимия 7
азота 330
алканов 156
алкенов 257
аренов 305
бора 401
гетероаренов 308
гетероциклов 358
динамическая 38
комплексов 420
мышьяка 394
определение 7
природных соединений 402
селена 401

Стереохимия
серы 399
статическая 38
фосфора 391
циклоалканов 200
циклоалкенов 261
элементоорганических соединений 387 сл.
Стереоэлектронные требования 267
Стерические требования 270
Стероиды 252, 254, 267, 380
Стильбазол 120
Стильбен 120
Стирилбромиды 290
Стирол 186
Структурная изомерия 9
Сулкатол 46
Сульфенамиды 399
Сульфенимиды 398
Сульфины 398
Сульфоксиды 63, 85, 397
Сульфоксимиды 398
Сульфониевые соли 396
Сульфоны 398
Сурьмаорганические соединения 395

Твистан 255
Твист-форма циклогексана 23, 209
Теллурорганические соединения 401
Теория напряжения 200
α-Терпинеол 59
Тетраалкилстаннан 273
1,1,2,2-Тетрабутил-1,2-дифенилэтан 161
Тетрагидроизохинолины 78
Тетрагидро-β-карболины 46
Тетрагидронафтол-2 59
Тетрагидропиран 375
Тетрагидротиапиран 400
Тетрагидрофураны 382
1,2,2,2-Тетракис(2,6-диметил-4-метоксифенил)-этан 162
Тетралин 250
2,2,4,4-Тетраметилпентан 162
Тетраметилтетратиан 396
Тетраметилциклогексаны 218
3,3,5,5-Тетраметилциклогексанон 236
3,3,7,7-Тетраметилциклогептандион-1,2 236
[(2,4,5,7-Тетранитрофлуоренилиден-9)аминоокси]пропионовая кислота 64
2,2,3,3-Тетрафторбутан 156
Тетраэдран 255
Тиаадамантан 401
Тиациклогексаны 400
Тиациклогептин 302
Тиглиновая кислота 104
Тиоамиды 356
N-Тиобензоил-α-аминокислоты 59
Тиобензоилпирролидин 425
Тиолы 63
Тиомочевины 358
Тиокарбаматы 358
Тиофен 308
Тиоянтарная кислота 150
Тирозин 314
Трансаннулярное взаимодействие 240, 371
Трансаннулярные реакции 240
Трансаннулярные эффекты 287
Трансоидное присоединение 281, 285
Транс-циклоалкены 261, 279
Транс-циклодецен 240
Транс-циклооктен 87, 287
Трео-2-амино-(*п*-нитрофенил)пропандиол-1,3 314
Треонин 82
Трео-эритро-изомеры 125
3-*Трет*-бутил-4-гидроксициклогексанон 227
Трет-бутилдекагидрохинолин 365
Трет-бутилдиметиламин 173
4-*Трет*-бутил-1-фенилциклогексан 286
Трет-бутилфенилциклогексилпиперидин 360
4-*Трет*-бутилциклогексаноны 229
4-*Трет*-бутилциклогексанон 236
Триацетилцеллюлоза 62, 162, 327, 344
Тригидроксиглутаровая кислота 17
2,2,5-Триметил-3,4-дихлоргексан 275
Триметиленсульфиты 400
1,2,5-Триметилпиперидон-4 363
Триметилциклогексаны 218
3,3,5-Триметилциклогексанон 236
1,2,2-Триметилциклопентандикарбоновые-1,3 кислоты 126
Триптицен 312
Триптофан 46, 56, 104
Тритимотид 61, 326
Три-*трет*-бутилметан 160
2,3,4-Трифенилмасляная кислота 184
Трифенилметилметакрилат 63
2,2,2-Трифтор-1-(антрил-9)этанол 112
Трифторацетил-α-фенилэтиламин 66
2,2,2-Трифтор-1-фенилгидразин 58
2,2,2-Трифтор-1-фенилэтанол 112
1,1,2-Трихлорэтан 166
Трихинацен 304
Трицианохинодиметан 304
Трициклооктан 248
Тропан 371
Тропин 371
Тропон 103

Углеводы 406
Уксусная кислота 187
Уксусный альдегид 35
УФ-спектроскопия 119

Фенантрены спиральные 327
Фенацилгалогениды 170
Фенилаланин 43, 56, 169
Фенилбордибромид 310
2-Фенилбутан 63
3-Фенилбутановая кислота 168
3-Фенилбутанол 13
2-Фенилбутилмагнийхлорид 99
Фенилгидразоны 340
α-Фенилгидрокоричная кислота 55
Фенилглиоксиловая кислота 73
Фенилглицин 50, 58
3-Фенил-1,1-дифторциклобутан 205
8-Фенилментол 85
Фенилоксиран 63
2-Фенилпиперидон-4 362
Фенилуксусные кислоты 110
Фенилхлоруксусная кислота 55
2-Фенил-1-цианоциклопропанкарбоновая кислота 203
2-Фенилциклогексаноны 268
Фенилциклогексаны 215
Фенилциклопропанкарбоновая кислота 204
Фенилэтандиол-1,2 386
α-Фенилэтиламин 46, 362, 421
азометины 338
в асимметрическом синтезе 82, 104
круговой дихроизм 190
определение конфигурации 135
— оптической чистоты 109
оптическая устойчивость 69
расчет вращения по Брюстеру 193
расщепление рацемата 52
реагент 54, 79, 198
α-Фенилэтилдекагидрохинолон-4 366
N-α-Фенилэтил-2,5-диметилпиперидон-4 153
α-Фенилэтилизоцианат 99, 152
Фенилэтиловый спирт 70

N-α-Фенилэтилуретаны 41
Фенилэтилхлорид 70
β-Фенил-β-этоксиэтиламин 59
Фенолы 306
Ферментативные синтезы 419
Феромоны 46, 67, 84, 417
Ферроцен 433
Фишера формулы 12 сл.
Флуорены 313
Флуоресцамины 146
Формамидины 78
Формамиды 348, 351
N-Формилиндолинолы-2 354
Фосфиновые кислоты 392
Фосфиноксиды 392
Фосфины 391
Фосфиты циклические 391
Фосфоглицериды 393
Фосфония соли 392
Фосфораны 394
Фосфорная кислота 393
Фруктоза 385
2-Фторциклогексаноны 222
Фумаровая кислота 41, 115, 123, 283, 285
Фуран 296, 308
Фураноминдин 45

Халкон 104
Хинолизидин 369
Хинолины 363
Хинолоны-2 365
Хиральная ось 19
Хиральная плоскость 19, 299
Хиральность 18
Хиральный центр 19
Хиродихроизм 433
Хироптические методы 39, 142
β-Хлоракриловый альдегид 293
Хлораль 99
1-Хлорапокамфан 247
2-Хлорбутадиен-1,3 291
2-Хлорбутан 141, 195
Хлорвинилкетоны 289
β-Хлорвинилмеркурхлориды 122, 263, 289
β-Хлоркоричные кислоты 289
β-Хлоркротоновый эфир 290
Хлормалеиновая кислота 287
2-Хлороктан 60
Хлоромицетин 40, 62, 417
Хлорталидон 63
2-Хлорфлуоренол-9 57
Хлорфумаровая кислота 287
Хлорциклогексан 228
Хлорциклопентан 207
Холестерилкамфорсульфонат 247
Холестерилмиристат 87
Холестерилхлорид 87
Хроматография 61, 64, 66
Хромофоры 304, 421

Целлобиоза 407
Целлюлоза 407
Циангидрины 100
2-Циано-3-этоксиакриловая кислота 122
Циклические гликоли 126
Циклические соединения 14
Циклоалкены 260, 265, 268, 275
Циклоалкины 301
Циклобутадиены 295
Циклобутан 205
Циклобутаноп 205, 232
Циклогексаалании 413
Циклогексадиен-1,2 301
Циклогексадиен-1,3 292
Циклогексан(ы) 208, 216, 227
Циклогександикарбоновые кислоты 214
Циклогександиол 386
Циклогександионы 222, 236
Циклогексен 260, 283
Циклогексен-2-дикарбоновые-1,4 кислоты 128
Циклогексен-2-ол 131
Циклогептен 261
Циклогептадеканон 232
Циклогептанон 232, 236
Циклодекан 237
Циклодекандиол-1,2 241
Циклодекстрин 60, 93, 408
Циклодецен 240
Циклононен 263, 265
Циклононин 265
Циклооктан 240
Циклооктандиол-1,5 237
Циклооктанон 240
Циклооктатетраен 295
Циклооктен 262, 287
Циклооктин 301
Циклопентадиен-1,3 296
Циклопентан 206
Циклопентанон 232
Циклопентанопергидрофенантрен 252
Циклопропандикарбоновые-1,2 кислоты 126
Циклопропаны 97, 202 сл.
Циклогексадекан 242
Циклотетрадекан 242
Циклотридекан 242
Циклофаны 322
Циклоэнантиомерия 413
Циклы 202, 206, 237, 241
  каркасные 253
  конденсированные 242
  классификация 200
  спиpановые 256
Цинхониевые алкалоиды 92
Цисоидное присоединение 282
Цистеин 56
Цис-транс-обозначения 25
Цис-транс-таутомерия 263

Шаро-стержневые модели 10
Шикимовая кислота 45, 136

Экваториальная ориентация 23, 209
Экзо-эндо-положения 246
Экстранулярные связи 238
Электрофильное замещение 181
Энантиомерия 18
Энантиомерная чистота 42
Энантиомеры 28, 416
Энантиотопия 32
Эписульфиды 399
Эпоксиды 44, 45, 67, 379
6,7-Эпоксиоктадекановая кислота 60
Эпоксициклогексаноны 380
Эстрадиол-3,7 316
Этан 155, 162
Этанол дейтерированный 171
Этиламин 173
N-Этиланилин 91
Этилвиниловый эфир 259
Этилен 262
Этиленимины 343
Этиленхлоргидрин 168
Этилдихлорсилан 388
2-Этилиденциклогексанон 293
Этилмонохлорсилан 388
Эфедрин 49, 78, 92, 197
Эфиры 172
Эффект зацепления 400
Эффективный объем 167, 211

Яблочная кислота 43, 130, **150**
ЯМР 109, 112, 124, 151
Янтарная кислота 169

Учебное пособие

ПОТАПОВ ВИКТОР МИХАЙЛОВИЧ

СТЕРЕОХИМИЯ

Редактор М. Н. Пастушенко
Художник Б. А. Котляр
Художественный редактор К. К. Федоров
Технический редактор О. В. Тюрина
Корректоры М. В. Черниховская, Е. В. Кабикова

ИБ № 1801

Сдано в наб. 16.02.87. Подп. в печ. 26.02.88. Формат бумаги 70×100$^{1}/_{16}$. Бумага офсетная № 1. Гарн. литературная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 37,7. Усл. кр.-отт. 74,6. Уч.-изд. л. 36,69+ +0,3 форзац. Тираж 8900 экз. Заказ № 478. Цена 1 р. 70 к.

Ордена «Знак Почета» издательство «Химия».
107076, Москва, Стромынка, 21, корп. 2.

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли.
198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.

Отсканировал Семенюченко Владимир
chem_vova@mail.univ.kiev.ua; vova2002@mail.ru

