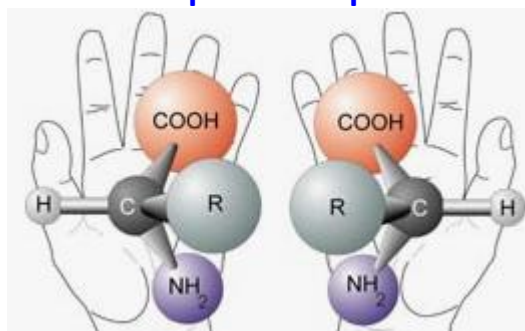


Стереоизомерия



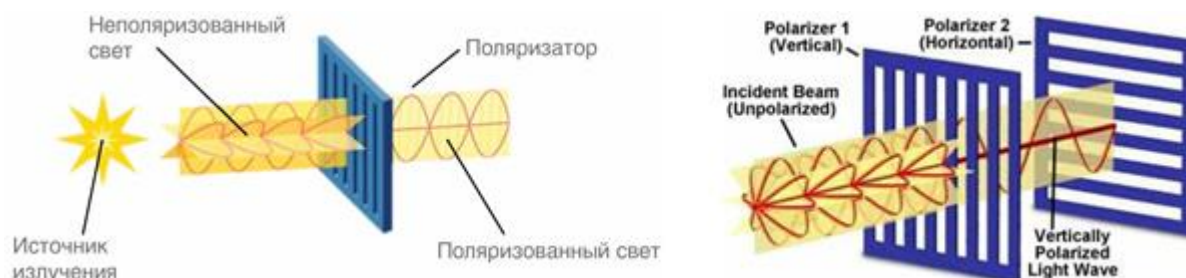
Есть интересный вид изомерии – **СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ**. Она связана с понятиями **оптической активности** и **хиральности**. Обычно эти простые вещи объясняют таким заумным языком, что никто ничего не понимает. Попробуем объяснить это по возможности просто и понятно.

Оптическая активность – способность вещества вращать плоскость поляризации плоскополяризованного света



Плоскополяризованный свет – это световые волны, электромагнитные колебания которых происходят в одной определенной плоскости. Плоскополяризованный свет получают пропусканием луча обычного света через **поляризационную призму** (например, призму Николя) или **линейный поляризатор**.

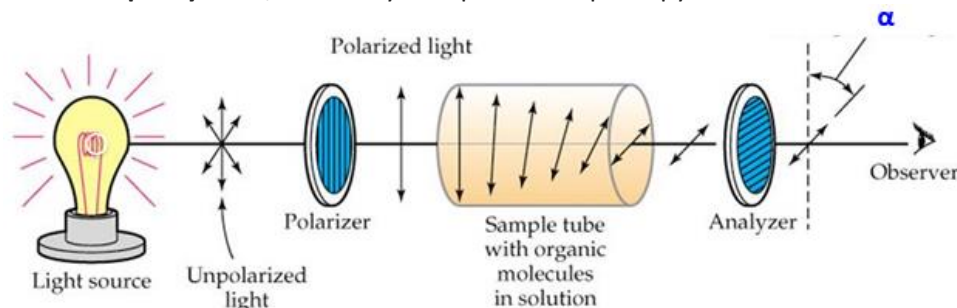
Поляризаторы – это устройства, которые пропускают только электромагнитные колебания, направленные параллельно одной плоскости, и полностью задерживают колебания, перпендикулярные этой плоскости. Если расположить один за другим два поляризатора, поляризационные оси которых перпендикулярны, свет через них проходить не будет:



Существуют вещества, которые вызывают **вращение плоскости поляризации** проходящего через них **плоскополяризованного света**. Такие вещества называются **оптически активными веществами (optically active substances)**.

Оптическую активность можно измерить. При прохождении луча плоскополяризованного света через **раствор оптически активного вещества** происходит **вращение плоскости поляризации света на угол α** . Угол поворота α определяют с помощью прибора под названием **поляриметр**.

В **поляриметре** есть источник монохроматического света и два **поляризатора**, которые отделяют наблюдателя от источника света. Луч света проходит через первый **поляризатор**, становясь плоскополяризованным. У второго поляризатора (его называют **анализатором**) поляризационная ось перпендикулярна первому (под углом 90° к первому), из-за чего поляризованный луч света через анализатор не проходит, и наблюдатель не видит свет (только темноту). Между поляризаторами помещают трубку (кювету) длины **L** с **раствором оптически активного вещества** с концентрацией **C**. Прохождение поляризованного луча через кювету с веществом вызывает вращение плоскости поляризации света на **угол α** , в результате чего **анализатор** начинает пропускать свет. Для восстановления темноты наблюдателю необходимо повернуть **анализатор** на **угол α** , величину которого он и фиксирует:

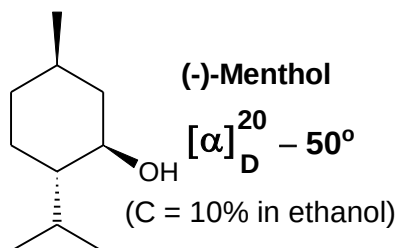


Величина **угла вращения α** зависит не только от **природы оптически активного вещества**, но также от **растворителя**, **толщины слоя раствора (L)**, **концентрации вещества (C)**, **длины волны поляризованного света** (обычно это **D** – линия натрия) и **температуры (t°)**. Вещество, вращающее плоскость поляризации по часовой стрелке, называют **правовращающим**, а его удельное вращение имеет знак **(+)**. Вещество, вращающее плоскость поляризации против часовой стрелки – **левовращающее** со знаком **(-)**.

Для сравнения оптической активности различных веществ вычисляют **величину удельного вращения (specific rotation) $[\alpha]$** – она уже не зависит от концентрации **C** (хотя там все сложно из-за нелинейной зависимости) и толщины слоя раствора **L**. К величине удельного вращения прилагается указание на длину волны света, температуру и растворитель, при которых проводились измерения (поскольку их вклад учесть в формуле невозможно). Например, для природного левовращающего **L-ментола** величина удельного вращения выглядит как **$[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$** (этанол). Справа – фото поляриметра и кювет к нему:

specific rotation

$$[\alpha]_D^{t^\circ} = \frac{\alpha}{C * L}$$



Хиральность. Стереизомерия (оптическая изомерия)

Возникает вопрос – а какие именно вещества проявляют оптическую активность? Если говорить коротко, на такое способны **хиральные молекулы** – это несимметричные молекулы, у которых отсутствует внутренняя плоскость симметрии, а их зеркальное отображение не совпадает с самой молекулой. А теперь разжевываем.

Хиральность (chirality), от греч. χεῖρ – рука) – это явление, когда **предмет и его зеркальное отображение не совпадают друг с другом**. Подойдите к зеркалу и посмотрите в него. Если неплоский **3D объект не имеет внутренней плоскости симметрии** (а у человека ее нет), то его зеркальное отображение не совпадает с ним самим – у **зеркального антипода левая и правая стороны меняются местами**. Если у вас кривая правая нога и лопухое левое ухо, то у вашего

зеркального антипода – наоборот. Слева – пара хиральных волков-антиподов, справа – два ахиральных симметричных волка (на выбор); розовая линия – плоскость симметрии:



Растворы, полученные по отдельности из каждого из двух **хиральных волков** (которые слева), будут вращать плоскость поляризации плоскополяризованного света. Растворы, полученные из двух **ахиральных волков** (справа), будут оптически неактивными.

Слово ХИРАЛЬНОСТЬ пишется через букву **И** (а не **Е**!). Это крайне неудачное название образовано от греч. χείρ – *рука*, поскольку явление хиральности принято объяснять с помощью **рук**. Однако кисти рук кажутся плоскими (а хиральны как раз неплоские молекулы), поэтому удобнее объяснять с помощью ног – то взять для примера пару обуви.

Пара хиральных ботинок на левую и правую ногу – простое и наглядное объяснение **зеркальных антиподов**, то есть не совпадающих предмета и его зеркального отображения. Если сделать ботинок (или сапог) симметричным, то его отображение в зеркале будет совпадать с ним самим – и это будет ахиральный «сапог на среднюю ногу», или валенок (по-современному, угги):



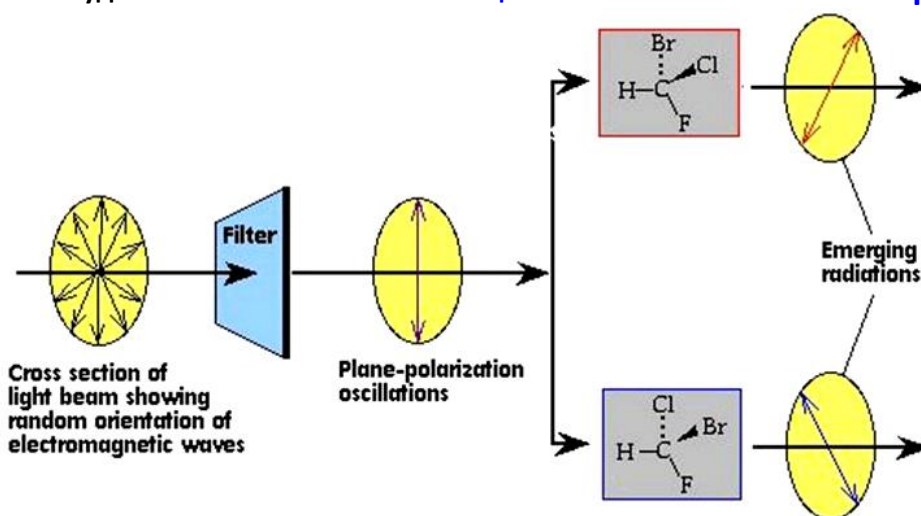
Асимметрией молекул должна заниматься **геометрия**, а взаимодействием молекул с поляризованным светом – **физика**. Однако на деле все это приходится объяснять в рамках курса органической химии, потому что, как говорится, **НИКТО КРОМЕ НАС!** («За ВДВ!»)



Зеркальное отображение **хиральной молекулы** не совпадает с ней самой. Как бы вы ни крутили молекулы, совпасть они не смогут (ну вот покрутите в руках левую и правую туфли и попробуйте их совместить). А это значит, что перед нами два реальных изомера. Данный вид изомерии получил название **СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ**, а пара стереоизомеров – **хиральная молекула и ее зеркальный антипод** – получили название **ЭНАНТИОМЕРЫ**.

Энантиомеров по определению всегда ДВА – несимметричная молекула и ее зеркальный антипод. Каждый из пары энантиомеров является **оптически активным веществом**, то есть раствор каждого энантиомера **вращает плоскость поляризации плоскополяризованного света**. Из-за этого свойства данный вид изомерии исторически был не совсем удачно назван **оптической изомерией** (более правильное название приведено выше – **стереоизомерия**).

Два **энантиомера** (зеркальных антипода) в одинаковых условиях **вращают плоскость поляризации света НА ОДИН И ТОТ ЖЕ УГОЛ, но В РАЗНЫЕ СТОРОНЫ**: один – по часовой стрелке (вправо, *dextrorotary compound*, (+)-изомер, *D*-изомер), другой – против часовой стрелки (влево, *levorotary compound*, (–)-изомер, *L*-изомер). Это значит, что **смесь двух энантиомеров в соотношении 1:1 будет оптически неактивным веществом**. Такая смесь называется **рацемат**.



Задача 1. Представьте, что перед вами изображения молекул. Найдите среди них **хиральные** (оптически активные) молекулы и **ахиральные** молекулы. Какие молекулы будут парой **энантиомеров**? Как будет выглядеть оптически неактивный **рацемат**?



Ответ. Оптически активные вещества – **1 и 3**; это пара **ЭНАНТИОМЕРОВ**. Если взять смесь веществ **1 и 3** в соотношении 1 : 1, то получится оптически неактивный **РАЦЕМАТ**.

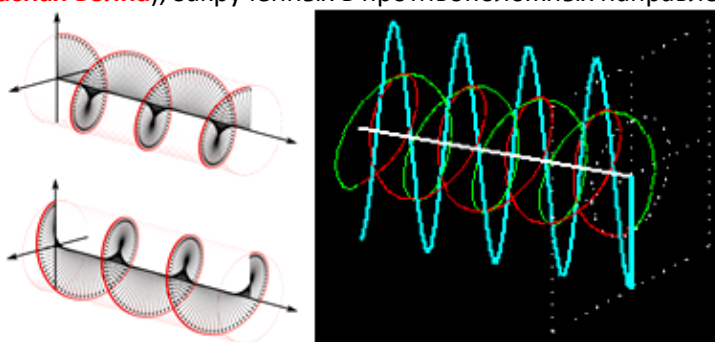
Оптически неактивные вещества – **2 и 4**; это ахиральные симметричные молекулы (с внутренней плоскостью симметрии).

Как именно хиральные молекулы вращают плоскость поляризации света?

Этот крайне мутный вопрос относится к вотчине физиков, и там наконец-то появились вменяемые объяснения. Вот ссылка на великолепную наглядную статью в ЖЖ с гифками по сложению волн: <https://marta-inj.livejournal.com/82212.html>. Причиной оптической активности вещества может быть **двулучепреломление** или **круговой дихроизм**.

Химикам хорошо известно, что **хиральное вещество проявляет свою хиральность только когда взаимодействует с другими хиральными веществами**. Следуем этой логике. Плоскополяризованный луч имеет плоскость симметрии – а это значит, он оптически неактивен. Раз оптически неактивный луч проявляет **оптическую активность** при взаимодействии с оптически активной средой – это означает, что в луче есть скрытая оптическая активность. А это в свою очередь значит, что плоскополяризованный луч представляет собой «рацемат» – ахиральную сумму двух хиральных лучей-«энантиомеров». Осталось понять, как выглядят эти хиральные лучи.

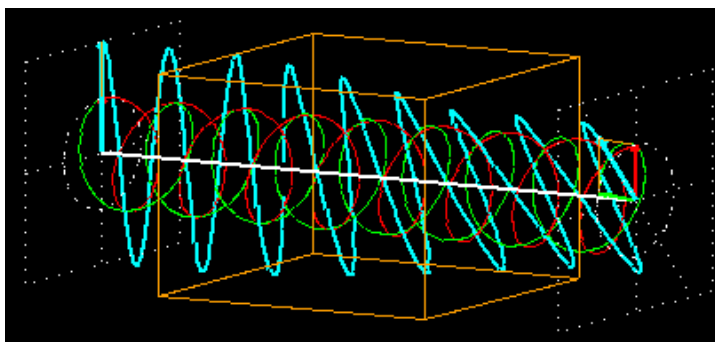
Известно, что любая **линейно-поляризованная волна** может получиться при сложении одинаковых по амплитуде волн с **левой** и **правой круговой поляризацией**. Последние имеют вид спиралей, закрученных вокруг оси движения света, причем эти спирали несимметричны – одна спираль левая, а другая правая. Таким образом, **плоско-поляризованный свет (голубая волна)** можно рассматривать как **сумму двух «хиральных» волн циркулярно-поляризованного света (зеленая волна и красная волна)**, закрученных в противоположных направлениях:



Идем далее. При прохождении света через прозрачную среду его скорость уменьшается из-за взаимодействия с молекулами среды. Степень этого взаимодействия зависит от поляризуемости молекул среды. Когда плоскополяризованный свет проходит через ахиральную среду, скорость двух его циркулярно-поляризованных составляющих уменьшается одинаково.

Однако существуют материалы с особым свойством: у них показатель преломления для лево-и право-поляризованного по кругу света различается. Это явление называют **круговым двулучепреломлением**. Когда линейно-поляризованный луч (сумма двух лучей с круговой поляризацией по левому и правому кругу) проходит через среду с круговым двулучепреломлением, его свойства меняются, поскольку одна из круговых компонент замедляется в материале больше, чем другая.

На рисунке показан результат прохождения **плоско-поляризованной волны (голубая волна)** через материал, который не влияет на скорость **красной компоненты** (то есть для нее показатель преломления $n = 1$), но сильно тормозит **зеленую компоненту** (для нее $n = 1,05$). Как видно из рисунка, прошедшая через материал **голубая волна** по-прежнему **плоско-поляризованная**, но ее **плоскость поляризации отклонилась от вертикали** на $\sim 36^\circ$:



Какова причина отклонения плоскости поляризации? **Красная компонента** луча проходит через материал не меняясь, а **зеленая** замедляется с уменьшением длины волны. **Зеленая компонента** с показателем преломления $n = 1,05$ проходит в материале **4,2** периода вместо **4**, поэтому ее вектор отклоняется на 72° в сторону вращения. До попадания в среду

векторы обеих компонент совпадали – двигались по вертикали. После прохождения через среду ситуация изменилась: **красная компонента** осталась вертикальной, а **зеленая компонента** сместилась на 72° . Суммарный же вектор луча отклонился от вертикали на 36° . Таким образом, сложение двух поляризованных по кругу компонент повернуло исходную ось волны на 36° . В реальной жизни для обеих компонент луча показатель преломления будет $n > 1,0$ (здесь картину упростили для наглядности). Угол поворота плоскости поляризации зависит от разности показателей преломления для двух круговых компонент света и длины пути по материалу.

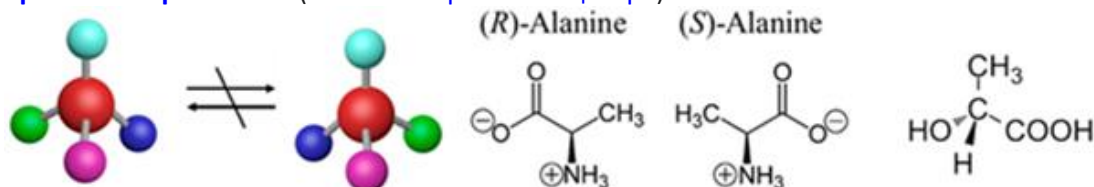
Таким образом, если **плоско-поляризованный луч** рассматривать как **сумму двух «хиральных» волн циркулярно-поляризованного света**, то при прохождении такого луча через раствор оптически активного вещества будет наблюдаться следующее. **Хиральные молекулы-энантиомеры** можно представить как аналоги пары право- и левозакрученных спиралей (пружинок). В растворе одного энантиомера две компоненты плоско-поляризованного света взаимодействуют со множеством **«правозакрученных пружин»**, в растворе другого энантиомера – со множеством **«левозакрученных пружин»**. В результате плоскость поляризации света при прохождении через растворы энантиомеров отклоняется на один и тот же угол, но в разные стороны.

Сложности этой картине добавляет то, что **в растворе хиральные молекулы хаотично расположены** по отношению к лучу проходящего света. Плюс каждая молекула может находиться в различных конформациях (коих бесчисленное множество). И тем не менее, в результате прохождения плоскополяризованного света через весь этот бедлам плоскость поляризации луча отклоняется на строго определенный угол, и этот результат воспроизводится! Потрясающе!

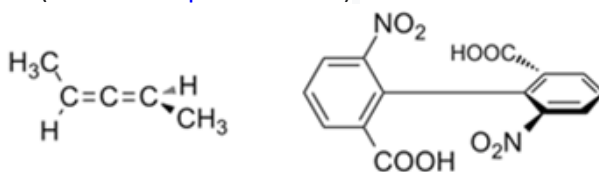
Виды хиральности

Хиральные молекулы несимметричны. К отсутствию симметрии у молекул приводят различные особенности их строения. Есть несколько видов хиральности, из которых наиболее часто встречаются следующие варианты.

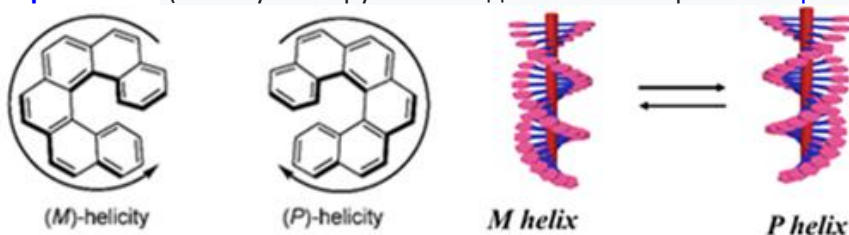
1. **Центральная хиральность** (наличие **хирального центра**).



2. **Аксиальная хиральность** (наличие **хиральной оси**).

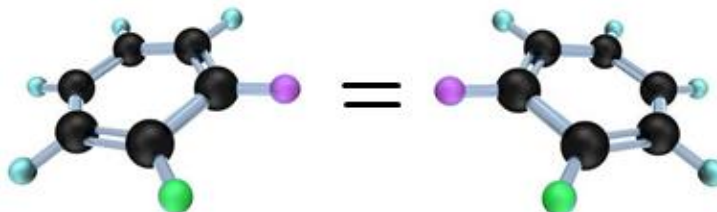


3. **Спиральная хиральность** (молекула закручена в виде левой или правой **спирали**).



Следует отметить, что стереоизомерия характерна только для неплоских 3D молекул. Если молекула плоская (например, то же **бензол** без 3D заместителей), то она по определению симметрична – ее плоскостью симметрии является та самая плоскость, в которой располагается молекула. Поэтому, например, у **орто-дигалогензамещенных бензолов** нет стереоизомеров –

при извлечении из плоскости и переворачивании такая молекула совмещается со своим зеркальным отображением (будем считать сиреневый шарик атомом **фтора**, а зеленый – **хлора**):

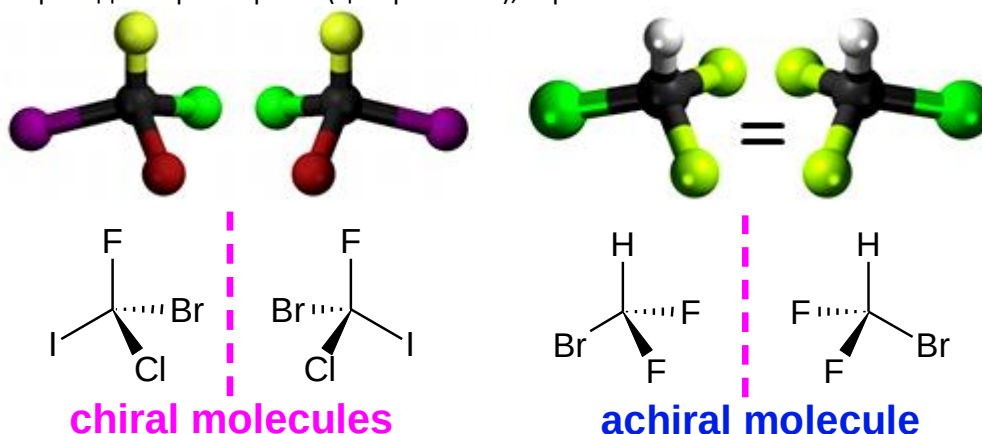


Хиральный центр. Асимметрический атом углерода

В базовом курсе органической химии рассматривается самый простой вид хиральности – **центральная хиральность**. Молекула оказывается асимметричной из-за наличия в ней **хирального центра**.

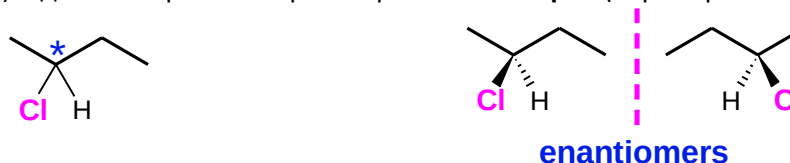
Можно ли, глядя на структурную формулу вещества, сказать – будет это вещество оптически активным или нет? Да, это довольно просто. Для этого надо найти в молекуле хотя бы один **АСИММЕТРИЧЕСКИЙ ЦЕНТР (хиральный центр)**. Рассмотрим наиболее часто встречающийся вариант – **АСИММЕТРИЧЕСКИЙ АТОМ УГЛЕРОДА**.

Несимметричным (лишенным плоскости симметрии) будет фрагмент с тетраэдрическим **атомом углерода** (в sp^3 -гибридизации), у которого **ВСЕ ЧЕТЫРЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ РАЗЛИЧНЫ**. Такой атом называется **асимметрическим атомом углерода**. Если у тетраэдрического атома углерода хотя бы два (из 4-х) заместителя одинаковы, то молекула будет ахиральной и симметричной (иметь внутреннюю плоскость симметрии). На рисунке ниже слева – пара **зеркальных антиподов (энантиомеров)**; справа – одна и та же ахиральная молекула, чья внутренняя плоскость симметрии проходит через черный (центральный), серый и темно-зеленый атомы:



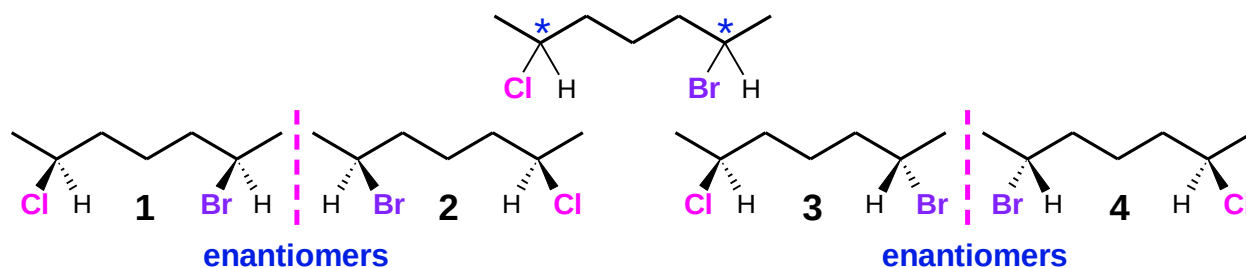
Асимметрические атомы углерода обычно помечают звездочкой (*). Если в молекуле **один хиральный центр**, то существует **два энантиомера**. Если молекула содержит **несколько хиральных центров**, число изомеров растет. В общем случае при наличии **n** хиральных центров количество изомеров равно 2^n .

На рисунке ниже показана молекула с одним хиральным центром (асимметрическим атомом углерода) и два ее стереоизомера – пара **энантиомеров** (пара зеркальных антиподов):



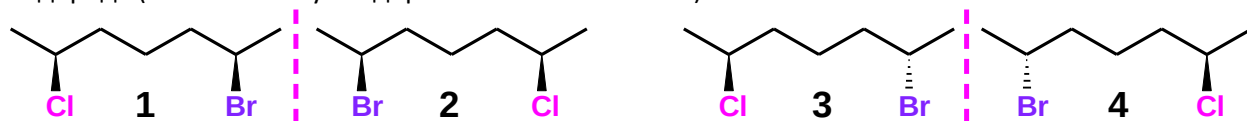
На следующем рисунке показана молекула с двумя хиральными центрами и ее 4 стереоизомера ($2^2 = 4$). Эти 4 изомера представляют собой две пары **энантиомеров**. Стереоизомеры, которые не являются **ЭНАНТИОМЕРАМИ** (зеркальными антиподами), называются

ДИАСТЕРЕОМЕРАМИ. В отличие от энантиомеров (которых всегда одна пара), диастереомерных пар может быть несколько:

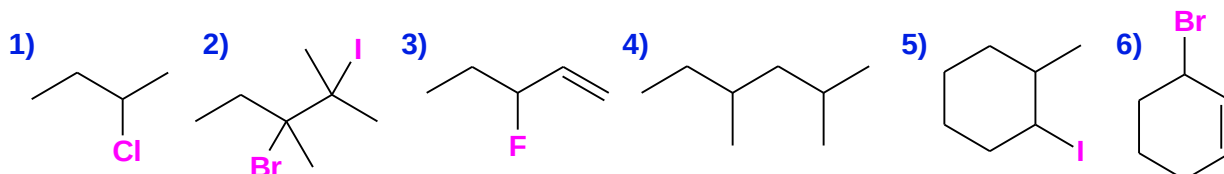


diastereomers: (1,3); (1,4); (2,3); (2,4)

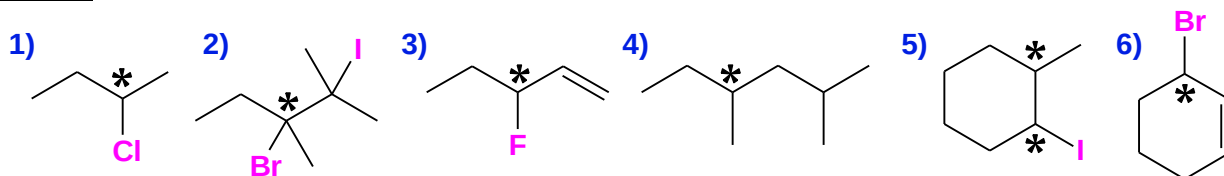
Изображения молекул гораздо проще воспринимать в плоском виде, убрав атомы водорода (их в таком случае дорисовывают мысленно):



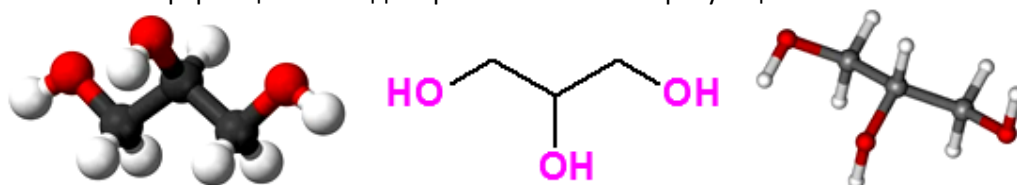
Задача 2. Найдите асимметрические атомы углерода (хиральные центры) в данных соединениях:



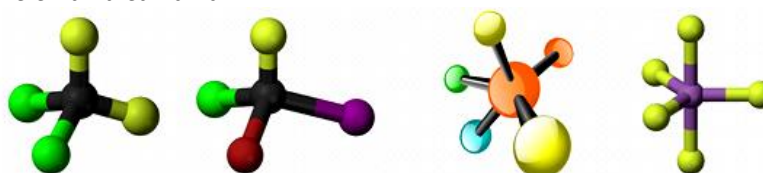
Ответ.

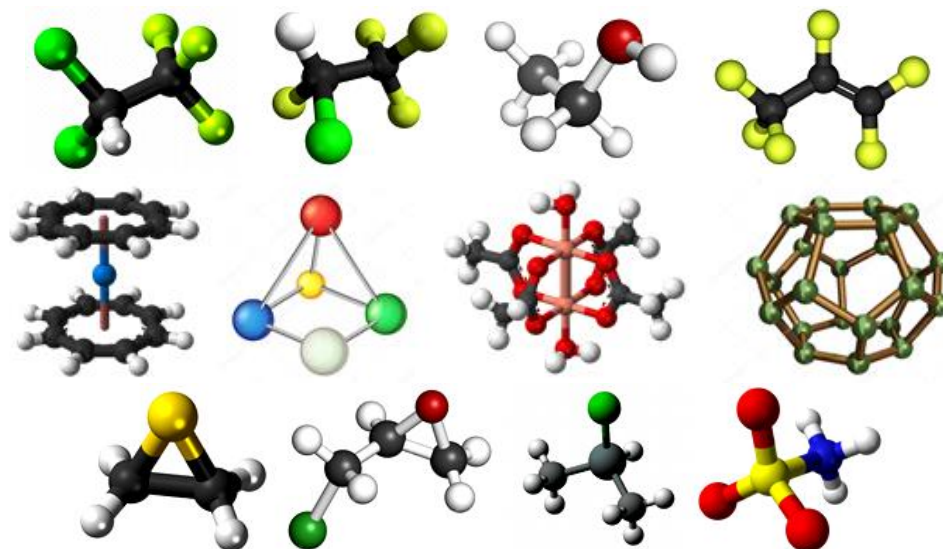


Молекула может принимать различные конформации. **Различные конформации вносят в оптическое вращение молекулы суммарный вклад, равный нулю.** Если вы видите изображение молекулы в некоторой конформации, то для оценки наличия симметрии надо мысленно развернуть молекулу в линейную цепь. Но надежнее **написать ее структурную формулу и найти асимметрические центры.** В молекуле **глицерина**, например, хирального центра нет, хотя изображения его конформаций выглядят ~~хорошими~~ как интригующие:



Задача 3. Найдите хиральные (оптически активные) молекулы, чьи зеркальные отображения не будут совпадать с ними самими:





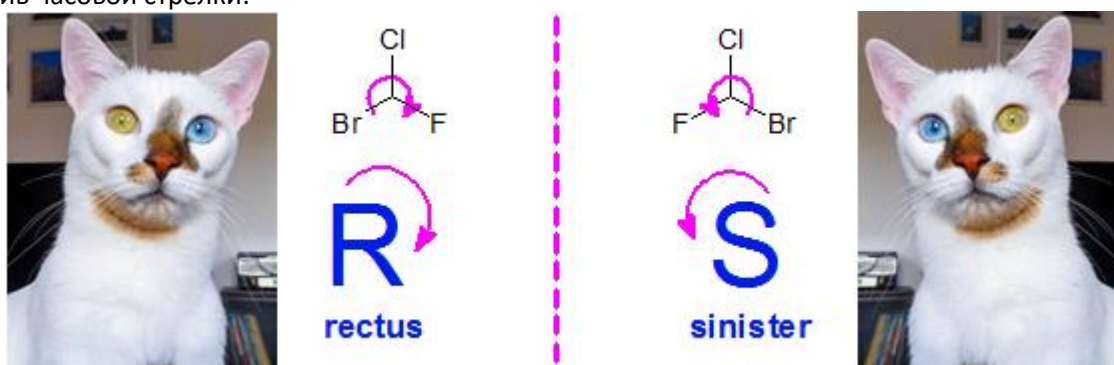
Номенклатура стереоизомеров (*R,S*-номенклатура)

По правилам IUPAC, стереоизомерам присваивают **обозначения абсолютной конфигурации** (*R*) или (*S*). Для этого требуется определить старшинство заместителей у хирального центра. Старшинство заместителей у хиральных атомов и C=C связей с 1966 года регулируется **правилами Кана–Ингольда–Прелога** (CIP, Cahn–Ingold–Prelog priority rules).

Для определения конфигурации стереоцентра делаем следующее.

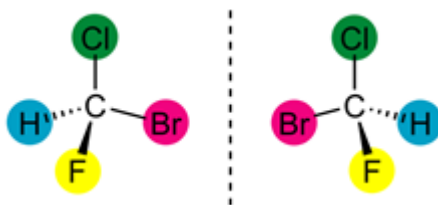
1. Находим асимметрический атом углерода (атом углерода с 4-мя различными заместителями).
2. Определяем старшинство заместителей (по CIP). **Старшинство заместителей определяется порядковым номером элемента (аналогично *E/Z*-изомерам у алкенов).**
3. Разворачиваем молекулу так, чтобы **самый младший заместитель смотрел ОТ НАС**.
4. Рассматриваем оставшиеся три заместителя: если **вращение от старшего → к среднему → к младшему** идет **по часовой стрелке** – это (*R*)-изомер, если против часовой стрелки – (*S*)-изомер.

Есть **мнемоническое правило** для запоминания конфигурации *R/S*-изомеров: верхнюю дугу в букве **R** (от лат. *rectus* – правый) рисуют по часовой стрелке, в букве **S** (от лат. *sinister* – левый) – против часовой стрелки:

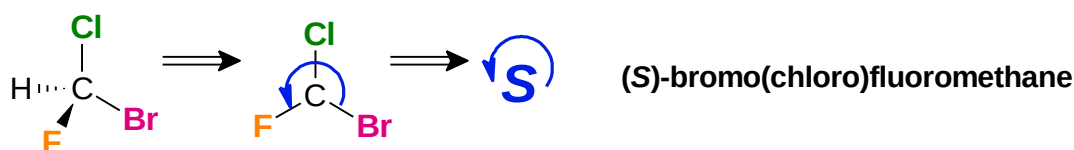


Внимание!!! Вращение при определении конфигурации стереоцентра по (*R,S*)-номенклатуре не имеет никакого отношения к реальному вращению веществами плоскости поляризации света!

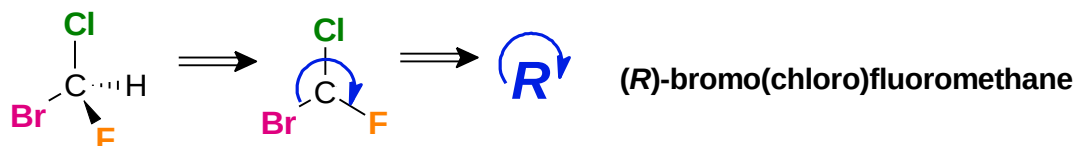
Разберем присвоение абсолютной конфигурации стереоцентрам на конкретном примере. Перед нами два стереоизомера **бром(фтор)хлорметана** (CHBrClF), это пара энантиомеров. То есть один из энантиомеров будет иметь конфигурацию (*R*), а другой (*S*):



Находим асимметрический атом углерода с 4-мя различными заместителями. Определяем старшинство этих заместителей: $\text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$. Младший заместитель – водород (H); молекулу располагаем так, чтобы **водород смотрел ОТ НАС** (то есть в проекции его будет заслонять центральный атом углерода и мы его не увидим). В получившейся плоской проекции рассматриваем положение 3-х оставшихся заместителей. Для изомера с рисунка слева вращение **от старшего $\rightarrow$ к среднему $\rightarrow$ к младшему** идет против часовой стрелки – значит, это **(S)-изомер**:

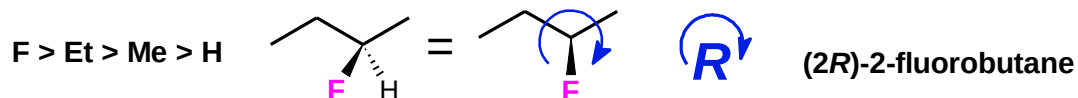


Для изомера с рисунка справа вращение **от старшего $\rightarrow$ к среднему $\rightarrow$ к младшему** идет по часовой стрелке – значит, это **(R)-изомер**:



Есть один прием, сильно упрощающий жизнь. Поскольку для одного стереоцентра возможны **только ДВЕ конфигурации** (*R* или *S*), то если это точно не **(R)-изомер**, значит это **(S)-изомер** (и наоборот)! Поэтому если в стереоцентре **младший заместитель смотрит НА НАС**, то вместо того, чтобы мысленно переворачивать молекулу в нужное положение, делают проще.

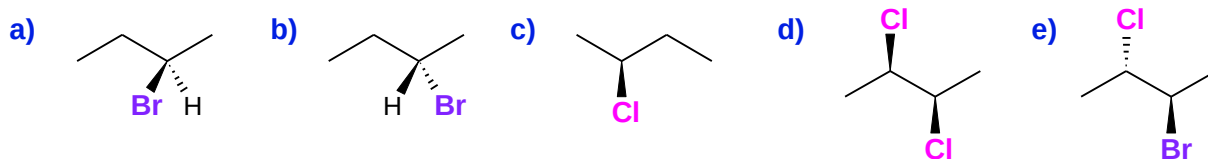
Если в стереоцентре **младший заместитель смотрит НА НАС**, то **определяют конфигурацию стереоцентра и МЕНЯЮТ ЕЕ НА ОБРАТНУЮ**. Ниже показан этот прием на примере **2-фторбутана** (в структурных формулах водород обычно опускают). В первом изомере младший заместитель (водород) смотрит ОТ НАС, определяем конфигурацию оставшихся трех заместителей – она и будет правильной:



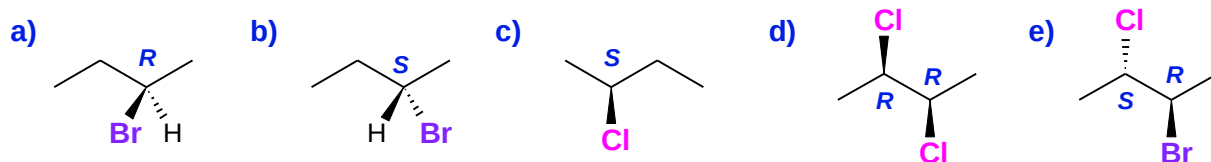
Во втором изомере младший заместитель (водород) смотрит НА НАС, определяем конфигурацию оставшихся трех заместителей и меняем ее на обратную:



Задача 4. Определите конфигурацию стереоцентров в соединениях **a–e**:



Ответ.



Задача 5. Назовите данные соединения по номенклатуре IUPAC с учетом стереохимии:



Ответ. а) (2R)-2-хлорбутан; б) (2S)-2-бромбутан; в) (2S)-2-бром-2-хлорбутан; д) 3-бром-3-хлорпентан (ахиральная молекула).

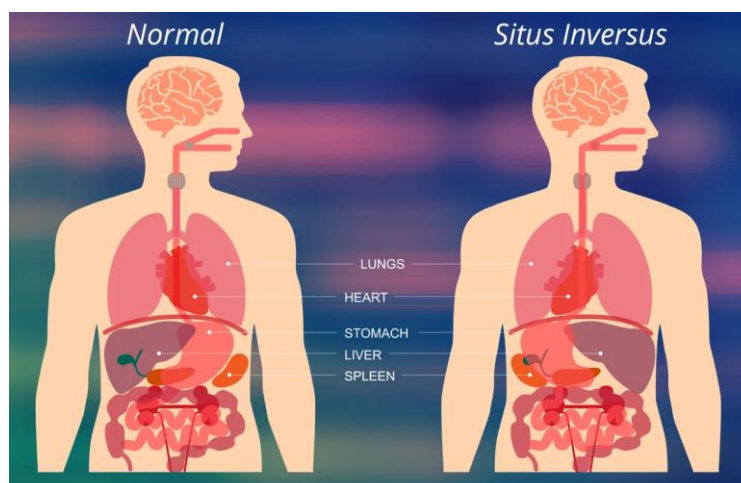
Дальнейшие выверты стереохимии – с проекциями Фишера, мезо-формами, способами разделения рацематов на энантимеры и прочим, будут рассматриваться в конспектах «Оксикислоты» и «Сахара (углеводы)». Добро туда пожаловать.

Люди-энантимеры. *Situs inversus*

Все живые существа хиральны, потому что их органы → ткани → клетки → ... состоят из хиральных молекул (аминокислот, липидов, сахаров и т.д.), с которых и начинается хиральность.

Хотя в природе все устроено затейливо. Например, человеческое тело на первый взгляд выглядит симметричным: у нас по паре рук, ног, глаз и ушей, разделенных условной вертикальной осью симметрии. Но если бы люди были прозрачными (и ходили голыми), то асимметрия тела стала бы хорошо видна. Наши непарные внутренние органы расположены асимметрично относительно позвоночника, и при этом у всех одинаково: сердце – слева, а печень, желчный пузырь, селезенка и поджелудочная железа – справа от желудка. Легких пара, но левое меньше правого (чтобы осталось место для сердца).

Положение внутренних органов закладывается на ранней стадии развития эмбриона, когда ключевую роль играют **цилии** – крошечные реснички на поверхности клеток. Цилии чувствительны к химическим сигналам (гормонам, факторам роста). Сбой в их работе приводит к развитию тяжелых патологий – например, к **синдрому Зиверта-Картагенера**, при котором человек испытывает проблемы с носоглоткой и дыханием. У 50% пациентов с таким диагнозом встречается **полная транспозиция внутренних органов (*Situs inversus*)**. То есть фактически это люди-«энантимеры» по отношению к «нормотипичным» образцам:



Situs inversus встречается крайне редко (1 случай на 25-50 тысяч новорожденных). А вот **завиток волос на макушке растёт не по фэн-шую** (против часовой стрелки) у 8,4% людей. Причем у левшей (которых 10% от всех людей) шансы на такой завиток – 45%. Проверьте себя и знакомых:

