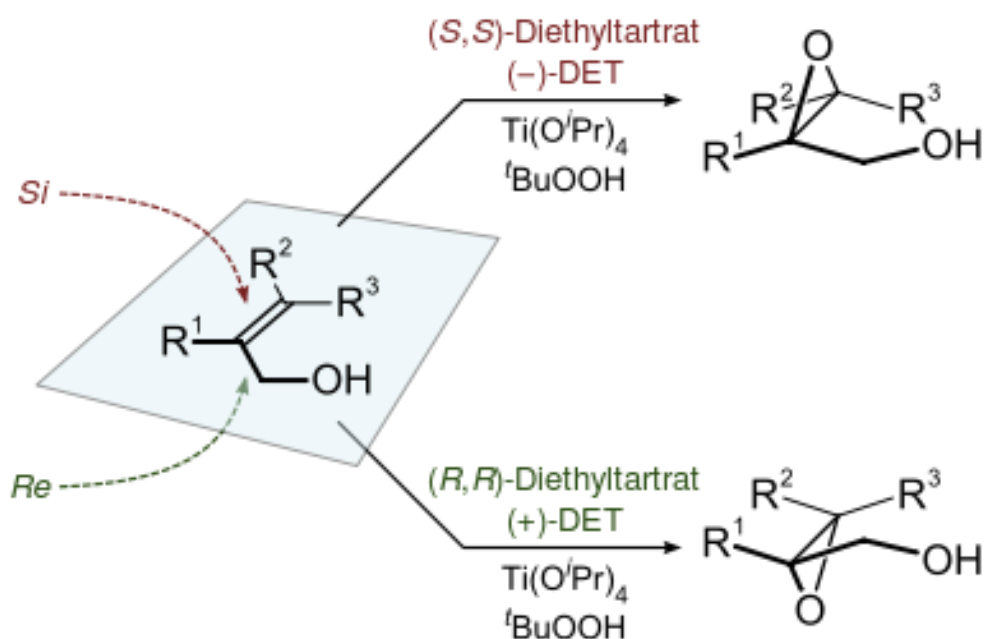


Ю. В. Ішков

АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

для самостійної роботи здобувачів
третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти
спеціальності 102 Хімія



ОДЕСА
ОНУ
2021

УДК 544.12(075.8)
I-973

Рекомендовано науково-методичною радою
ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 2 від 18.03.2021 р.

Рецензенти:

А. О. Яволовський, доктор хімічних наук, ст.н.с., провідний науковий співробітник лабораторії каталітичного синтезу Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського;

І. А. Кравченко, доктор біологічних наук, професор, завідувачка кафедри органічних та фармацевтичних технологій Одеського національного політехнічного університету.

Ішков Ю. В.

I-973 Асиметричний синтез : конспект лекцій для самостійної роботи здобувачів третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти спеціальності 102 Хімія / Ю. В. Ішков – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2021. – 48 с.
ISBN 978-617-689-445-2

Конспект лекцій складено відповідно з програмою курсу “Асиметричний синтез органічних сполук”. Він присвячений питанням стереоселективних перетворень, які є невід’ємною частиною сучасного органічного синтезу. Розглянуті основні підходи до отримання оптично активних сполук, їх виділення та ідентифікації.

Призначений для аудиторної та самостійної роботи студентів та аспірантів факультету хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.

УДК 544.12(075.8)

ISBN 978-617-689-445-2

© Ішков Ю. В., 2021

© Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 2021

ЗМІСТ

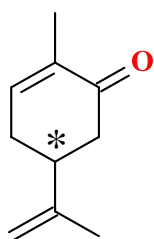
ВСТУП	5
Лекція 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ АСИМЕТРИЧНОГО СИНТЕЗУ.....	7
1.1 Кількісна оцінка енантіомерного складу	7
1.2 Асиметричний синтез	7
1.3 Абсолютний асиметричний синтез	9
Лекція 2. СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ЕНАНТІОМЕРНО ЧИСТИХ РЕЧОВИН	10
2.1 Розщеплення рацематів	11
2.2 Асиметричний синтез з субстратною індукцією	14
Лекція 3. ХІРАЛЬНІ РЕАГЕНТИ В СИНТЕЗІ	16
3.1 Модифікація субстрату допоміжним хіральним реагентом.....	17
3.2 Хіральний реагент у якості асиметричного індуктора	18
3.3 Хіральне середовище як індуктор асиметрії	19
Лекція 4. АСИМЕТРИЧНИЙ КАТАЛІЗ. ВИКОРИСТАННЯ ХІРАЛЬНОГО КАТАЛІЗУ ПРИ ВІДНОВЛЕННІ	20
4.1 Гідрування зв'язку C=C в присутності хіральних комплексів родію та рутенію	22
4.2 Гідрування кетонів в присутності хіральних комплексів рутенію.....	23
4.3 Відновлення кетонів по Іцуно-Корі	25
Лекція 5. ВИКОРИСТАННЯ ХІРАЛЬНОГО КАТАЛІЗУ ПРИ ОКИСНЕННІ.....	26
5.1 Енантіоселективне епоксидування зв'язку C=C	26
5.2 Енантіоселективне дигідроксилювання C=C зв'язку за Шарплесом.....	29
Лекція 6. ХІРАЛЬНІ МЕТОДИ ПОБУДОВИ ВУГЛЕЦЕВОГО СКЕЛЕТУ.....	30

6.1	Приєднання металорганічних сполук до С=О-зв'язку карбонільних сполук.....	30
6.2	Асиметричне гідроціанування альдегідів.....	32
	Лекція 7. ХІРАЛЬНІ КИСЛОТНІ ТА ОСНОВНІ КАТАЛІЗАТОРИ.....	34
7.1	Каталіз хіральноними кислотами.....	34
7.2	Каталіз хіральноними основами: асиметричний амінокаталіз.....	36
7.3	Енантіоселективне окислення прохіральних сульфідів в сульфоксиди.....	38
	Лекція 8. КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНАНТІОМЕРНОГО СКЛАДУ.....	40
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	46

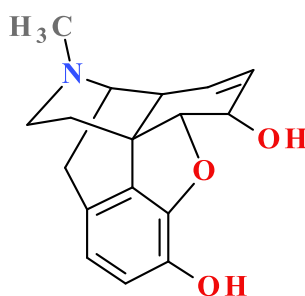
ВСТУП

Асиметричним синтезом іменуються такі хімічні реакції, в ході яких з оптично неактивних вихідних сполук, що не містять асиметричного атома, енантіомери утворюються в нерівних кількостях.

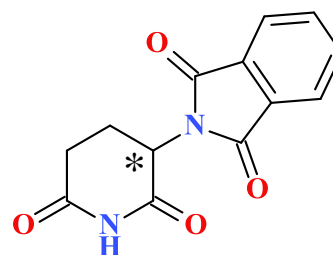
Асиметричний синтез є одним з пріоритетних напрямків досліджень для хіміків як в прикладних лабораторіях, так і в фундаментальних академічних інститутах протягом останніх 30 років. І це не дивно, тому що до складу живих організмів входять молекули, представлені лише одним з можливих енантіомерів. Так, до складу природних протеїнів входять тільки L-ізомери амінокислот в той час, як до складу стінок клітин, входять тільки D-амінокислоти. Енантіомери можуть мати різний запах та смак. Так, R-карвон визначає запах насіння кмину і кропу, а запах остролистній м'яті надає S-форма карвону. Добре відомо, що природний (-)морфін має знеболюючий ефект, в той час як синтетичний (+)морфін такого ефекту не має. Якщо брати лікарські речовини, то вважається припустимим застосування суміші енантіомерів, коли один з ізомерів не робить лікувального дії та одночасно не є токсичним. Однак, добре відомий приклад широко застосовуваного препарату седативної дії талідоміду, що випускався



карвон



морфін



талідомід

у вигляді рацемічної суміші. Він отримав широку відомість через свою тератогенність. В період з 1956 по 1962 у світі народилося ~10000 дітей з вродженими каліцтвами, зумовленими тим, що матері приймали препарати талідоміду під час вагітності. Тільки один з енантіомерів цієї сполуки мав седативний ефект, тоді як інший призводив до тяжких побічних ефектів. Значна частина енантіомерно чистих ліків

виробляється із застосуванням мікробіологічних методів синтезу або виділення, однак для отримання багатьох інших цільових сполук в енантімерно чистій формі такі методи або неефективні, або взагалі неможливі.

З урахуванням швидко зростаючих потреб ринку цілком закономірно, що велика кількість дослідницьких груп в усьому світі докладає значних зусиль для розробки методик повного хімічного синтезу енантімерно чистих сполук, а низка досягнень в цій області відзначена присудженням Нобелівських премій по хімії.

Отже, асиметричний синтез енантімерно чистих або, в загальному випадку, енантімерно надлишкових органічних сполук – один з магістральних напрямків розвитку органічного синтезу. Це пов'язано з практичною значущістю таких речовин, в основному як компонентів сучасних вискоєфективних медичних препаратів. Крім того, швидко зростає потреба в енантімерно чистих речовинах для потреб сільського господарства – отримання нових високоактивних інсектицидів, гербіцидів, фунгіцидів вибіркової дії для боротьби з шкідливими організмами.

Лекція 1

1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ АСИМЕТРИЧНОГО СИНТЕЗУ

Хіральність та прохіральність. Кількісна оцінка енантіомерного складу. Стереоспецифічність та стереоселективність. Абсолютний асиметричний синтез. Частковий асиметричний синтез.

1.1. Кількісна оцінка енантіомерного складу

Енантіомерний склад хіральних сполук описують мольною часткою X_R (або X_S) енантіомера, який переважає, вираженою у відсотках. Найбільш поширеним терміном, що використовується для тих же цілей, є енантіомерний надлишок (enantiomeric excess, *ee*), який також виражається у відсотках:

$$ee = 100 \cdot |X_R - X_S| / (X_R + X_S)$$

Наприклад, для суміші R- та S-ізомерів у співвідношенні 80:20 (тобто $X_R = 80\%$) енантіомерний надлишок (*ee*) складає $100 \cdot |80 - 20| / (80 + 20) = 60\%$. Слід відзначити, що величина енантіомерного надлишку в силу «історичних» причин визначена таким чином, щоб відповідати широко вживаному раніше визначенню оптичної чистоти (ОЧ) (optical purity, *op*):

$$op = ([\alpha] / [\alpha]_{max}) \cdot 100\%$$

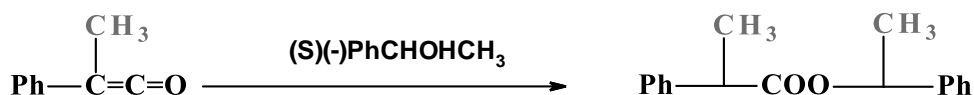
де величина $[\alpha]_{max}$ відповідає значенню максимального (абсолютного) питомого кута обертання площини поляризації світла для енантіомерно чистого зразка. Однак всупереч застарілому уявленню про те, що значення *ee* и *op* чисельно рівні, численні експериментальні дані показують, що в загальному випадку $ee \neq op$, тому вживання цих термінів як синонімів некоректно.

1.2. Асиметричний синтез (АС)

У звичайних хімічних реакціях кількість оптичних антиподів-енантіомерів, які виникають, завжди однакова, тому продукт реакції завжди оптично неактивний. Для того, щоб здійснити асиметричний

синтез, необхідна присутність якогось компонента, який буде привносити асиметрію. Такі компоненти зветься *асиметричними індукторами*. Вони можуть мати хімічну природу у вигляді готових оптично активних сполук-індукторів, які вводяться в реакційну суміш. В цьому випадку прийнято говорити про частковий асиметричний синтез. Якщо-ж асиметричний синтез йде без участі допоміжних оптично активних речовин, то кажуть, що має місце абсолютний асиметричний синтез. На сьогоднішній день останній має лише теоретичне значення внаслідок дуже низької оптичної чистоти одержуваних продуктів. Асиметричний індуктор – це основний елемент в асиметричному синтезі. Він визначає переважне утворення в хімічній реакції одного з енантіомерів або діастереомерів. Це обумовлено асиметричним центром, що створюється ним на субстраті, реагенті, каталізаторі або в реакційному середовищі. Тобто, асиметричний індуктор – це хіральний партнер, що бере участь у реакційному процесі, від якого хіральність індукується (передається) до продукту реакції.

У свою чергу частковий асиметричний синтез поділяється на кілька різновидів. Діастереоселективний асиметричний синтез спостерігається тоді, коли в результаті реакції виникають діастереомери, які, як відомо, розрізняються за власними фізичними властивостями. До таких властивостей, зокрема, відноситься запас енергії, а відтак і положення термодинамічної рівноваги в парі діастереомерів (термодинамічно контрольований АС); або енергії перехідних станів, які ведуть до діастереомеру, а отже і швидкості реакцій їх утворення (кінетично контрольований АС). Допоміжна оптично активна група може перебувати і в реагенті. Якщо при цьому в ході реакції також виникають діастереомери – це ще один варіант діастереоселективного асиметричного синтезу. Прикладом синтезів такого типу може слугувати приєднання оптично активних спиртів до кетенів. Після гідролізу естеру, що виникає, використаний хіральний агент регенерується і утворюється гідратропова (2-фенілпропанова) кислота з *ee* 82 %:



Присутність допоміжної хіральності у реагенті може призводити і до асиметричного синтезу енантіоселективного типу, коли у ході реакції безпосередньо утворюються нерівні кількості енантіомерів. Такі реакції проходять через діастереомерні перехідні стани: різна легкість їх досягнення (різні енергетичні бар'єри на шляху до енантіомерів) призводять до різної швидкості утворення оптичних антиподів. До асиметричних синтезів такого типу відноситься, зокрема, відновлення хіральними гідридами.

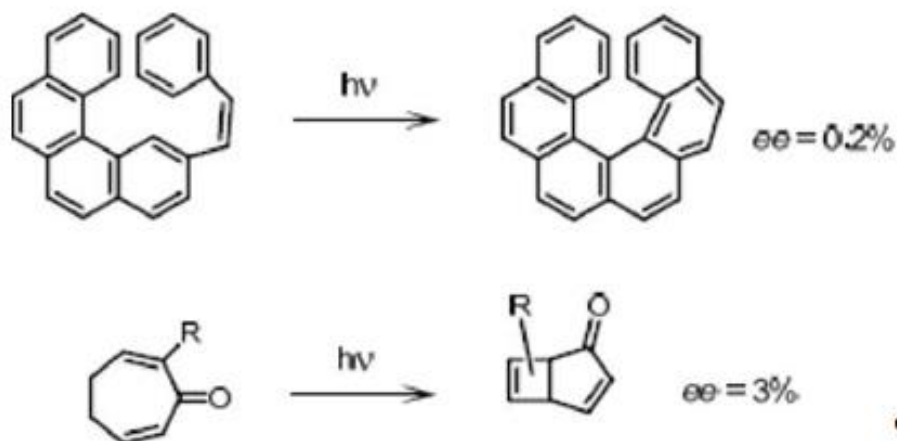
Енантіоселективний асиметричний синтез може проходити також під впливом оптично активного розчинника або каталізатора. Каталіз може бути гомогенним і гетерогенним. Якщо ж він здійснюється не за рахунок присутності допоміжних оптично активних органічних речовин, а за участю оптично активного кварцу, то ми вступаємо вже у галузь абсолютного асиметричного синтезу.

1.3. Абсолютний асиметричний синтез

Абсолютним асиметричним називають такий синтез, який здійснюють за відсутності хімічного хірального впливу – асиметричного реагента або каталізатора. У ньому використовується фізичний асиметричний вплив, наприклад, плоско- (лінійно-) або циркулярно-поляризоване світло. У зв'язку з незначною ефективністю абсолютний асиметричний синтез являє собою більшою мірою інтерес теоретичний, ніж практичний. Він привертає особливу увагу як можлива причина виникнення оптично активних молекул на Землі (у Всесвіті) в початкових абіогенних умовах. Згідно з однією з гіпотез причиною виникнення перших енантіомерно надлишкових сполук (початок асиметричної індукції в природі) було циркулярно-поляризоване світло через те, що подібна поляризація виникає при

віддзеркаленні природного світла від водної поверхні. Крім того, розсіяне світло атмосфери набуває часткову лінійну поляризацію.

Про невисоку ефективність асиметричної індукції при впливі циркулярно-поляризованого світла навіть в разі фотохімічних реакцій, в ініціюванні яких роль світла має першорядне значення, можна судити по деяким прикладам, наведеним нижче.



До абсолютних асиметричних відносять також деякі малоефективні з точки зору створення значного енантіомерного надлишку синтези, у яких хіральний вплив надають природні мінерали з енантіоморфною кристалічною решіткою, або реакції, в яких один із реагентів знаходиться в енантіоморфному кристалічному стані.

Лекція 2

СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ЕНАНТІОМЕРНО ЧИСТИХ РЕЧОВИН

Кінетичне розщеплення та інші методи отримання енантіомерно чистих речовин. Асиметричні перетворення. Активний субстрат. Активний реагент. Активний каталізатор чи активний розчинник.

Енантіомерно чисті (однорідні) речовини або енантіомерно збагачені отримують або розщепленням рацематів (суміш енантіомерів у співвідношенні 1:1), або в результаті енантіоселективного (асиметричного) синтезу, в ході якого енантіомери утворюються

нерівних кількостях. В останньому випадку іноді буває достатньо створити лише невеликий надлишок одного з енантіомерів для його успішного виділення в чистому вигляді. Дійсно, існують спеціально розроблені методики, наприклад, вибіркова кристалізація (серія кристалізацій з використанням одного з енантіомерів у якості затравки), які дозволяють розділяти не рацемічні суміші з низьким енантіомерним надлишком. Проте, очевидно, що набагато ефективніше проводити асиметричний синтез з максимально можливою енантіоселективністю. В даний час для багатьох практичних застосувань цілком достатнім («конкурентоспроможним») вважається енантіомерний надлишок продукту 95.0 - 98.5 %, що дозволяє без попереднього збагачення використовувати його в подальших перетвореннях або піддавати його не надто витратному «остаточному» очищенню для отримання індивідуального енантіомеру. Слід зазначити, що для багатьох лікарських препаратів енантіомерна чистота повинна бути не нижче 99.5 % ee, а для окремих ліків і хіральних каталізаторів – практично 100 % ee.

В цілому ефективна стратегія повного хімічного синтезу енантіомерно чистої сполуки будується на оптимальному поєднанні методів розділення (виділення) енантіомерів з методами енантіоселективного синтезу. Іноді ці методи поєднуються в одному процесі, як це відбувається у випадку кінетичного розщеплення рацематів (див. нижче) або у випадку розщеплення рацематів кристалізацією при внесенні енантіомерно чистих затравок, якщо у маточному розчині йде швидка рацемізація, що призводить до збагачення суміші, що розділяється, одним з енантіомерів.

2.1. Розщеплення рацематів

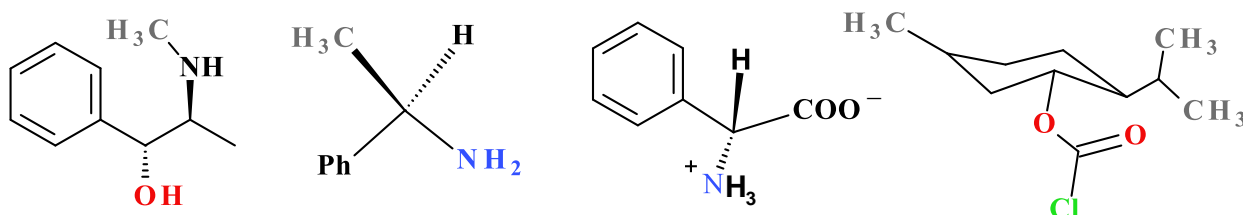
Розділення або розщеплення рацематів – самий старий, відомий ще з середини ХІХ века підхід до отримання індивідуальних енантіомерних сполук. У деяких випадках можливе спонтанне довільне

розщеплення рацематів. Класичний приклад – утворення енантімерно чистих кристалів солі винної кислоти, що утворювались без зовнішнього хірального впливу і які Луї Пастер вручну сортував пінцетом під мікроскопом. Можливість подібного розділення суворо зумовлена природою речовини та умовами кристалізації (температура, розчинник), тому необхідно, щоб рацемат при кристалізації був конгломератом, тобто його кристали повинні складатися з гомохіральних молекул. У випадку розщеплення рацемічної суміші натрій-амонійної солі винної кислоти Луї Пастером це відбувалось тільки при температурі нижче 27 °С.

За деякими оцінками, конгломератами є від 5 до 10 % усіх твердих хіральних органічних сполук. Навіть якщо якась рацемічна суміш енантімерів не кристалізується у вигляді конгломерату, її можна зворотньо перетворити на похідне, яке буде кристалізуватися у формі конгломерату, як це відбувається у випадку низки α -амінокислот. Так, лейцин, аланін та триптофан зазвичай кристалізуються у рацемічній формі, але їх фенілсульфонати загальної формули $\text{PhSO}_2\text{NHCHRCOOH}$ випадали з розчинів у вигляді конгломерату. Як вже зазначалося вище, розділення конгломерату перекристалізацією може супроводжуватись збільшенням частки одного з енантімерів (при швидкій рацемізації у маточному розчині та внесенні енантімерно чистої затравки для «виведення» з розчину одного з енантімерів). Іноді до аналогічного результату призведе розділення конгломерату або енантімерно збагаченої суміші методом сублімації або хроматографічного розділення. Проте подібні випадки не носять загального характеру.

Загальний метод розщеплення суміші енантімерів ґрунтується на її перетворенні в суміш діастереомерів з подальшим поділом останніх рутинними способами, такими як кристалізація, ректифікація, препаративна хроматографія та ін. Розділені діастереомери перетворюють зворотньо у попередні енантіомери, але вже в енантімерно збагаченому або чистому вигляді. Цей метод часто використовується для розщеплення амінів за допомогою енантімерно чистих карбонових кислот природного походження або навпаки, для

розщеплення кислот за допомогою хіральних основ, найчастіше амінів та азотистих гетероциклів.

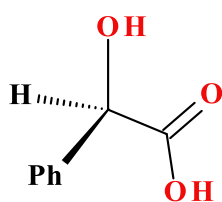


1R,2S-ефедрин

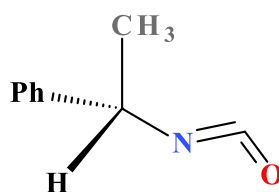
S- α -метилбензиламін

S-фенілгліцин

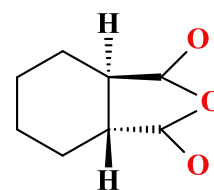
метилхлоркарбонат



R-мигдальна кислота



S- α -метилбензилизоціанат



ангідрид *транс*-1,2-циклогександикарбонової кислоти

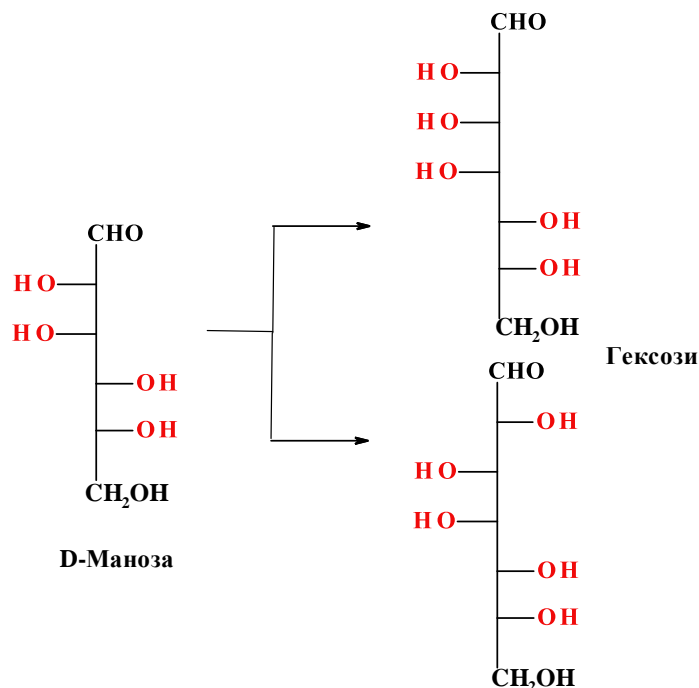
Слід зазначити, що поряд з природними хіральними сполуками (винна та молочна кислоти, хінін, бруцин, вуглеводи, амінокислоти тощо) швидко зростає коло комерційно доступних синтетичних розщеплюючих реагентів. Особливого поширення набули енантімерно чисті кислоти, ангідриди кислот, в тому числі похідні фосфорної кислоти, сульфохлориди. а також органічні основи, сильні нуклеофіли, ізоціанати та інші високореакційноздатні сполуки різних типів, які легко утворюють з рацематів відповідні пари діастереомерних похідних – солі, аміди, естери тощо.

Незважаючи на зазвичай високу ефективність і широке практичне застосування методів розщеплення рацематів, слід відмітити один серйозний недолік, властивий такому способу отримання енантімерно чистих сполук – його неекономічність, особливо, якщо розщеплення доводиться виконувати на останніх стадіях синтезу. Дійсно, для отримання рацемічної суміші, що складається з цільового і «зайвого» енантіомера, на всіх етапах синтезу потрібно витратити у два рази

більше реагентів, ніж потрібно для отримання одного енантіомеру. Тому такий прийом доцільно виконувати на якомога більш ранньому етапі синтезу. Іноді, правда, енантіомер, що залишається, може бути підданий рацемізації і подальшому розщепленню рацемату, і так декілька разів, але і це призводить до зайвої витрати часу та реагентів.

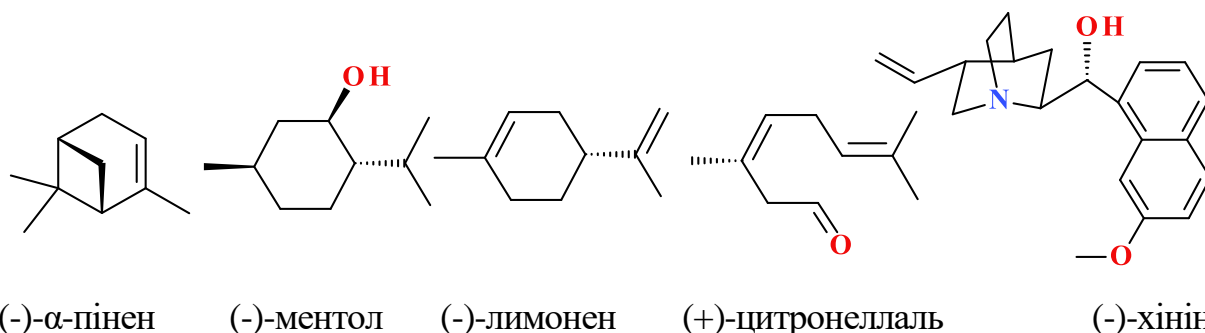
2.2. Асиметричний синтез з субстратною індукцією

Народження асиметричного синтезу, ймовірно, відноситься до 1890 року, коли Еміль Фішер виявив, що при різних перетвореннях моносахаридів, що супроводжуються утворенням нового асиметричного центру, з двох можливих стереоізомерів переважно утворюється тільки один. Так з D-манози виходить лише один з епімерів гептози. А з L-арабінози з виходом 66 % утворюється L-манонітрил. Такі результати Фішер правильно пов'язав з «направляючою дією» асиметрії, вже наявної у вихідній молекулі.

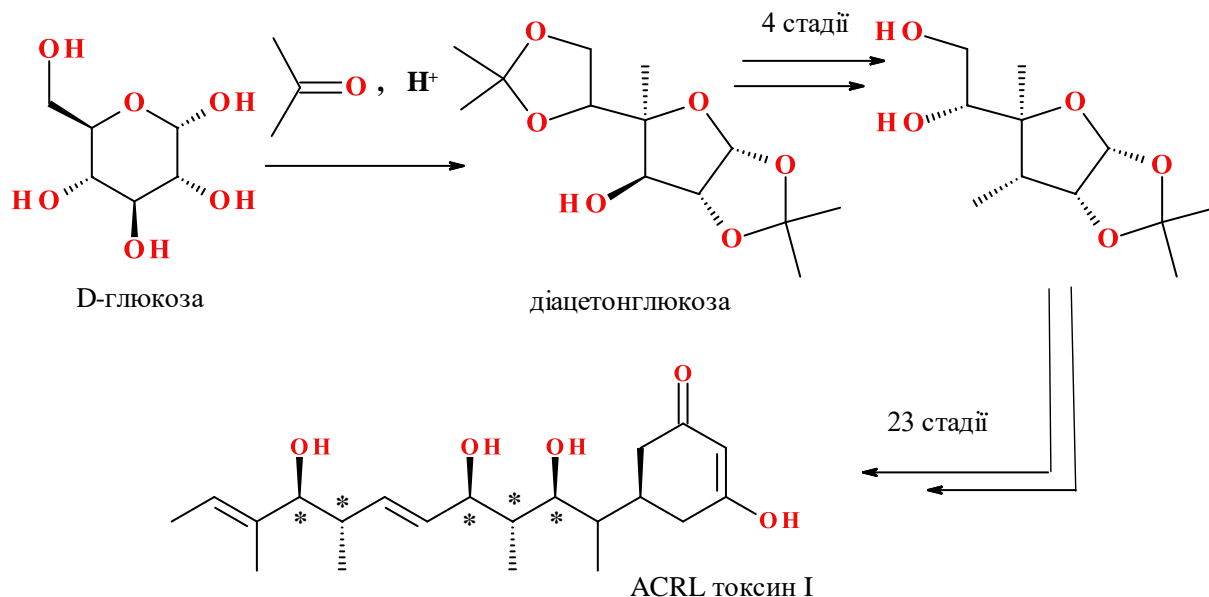


Найбільш простим підходом до синтезу енантіомерно чистих сполук є використання доступного енантіомерно чистого попередника, як правило, природного походження. З формальних міркувань даний спосіб не завжди відносять до власне енантіоселективного синтезу,

оскільки в цьому випадку не створюється новий асиметричний центр. Дійсно, наявні асиметричні центри не будуть зачіпатися або тільки модифікуються (або проводиться заміщення одного замісника на інший, або відбувається повне інвертування конфігурації асиметричного центру). Зазвичай у якості стартових сполук бувають задіяні природні L- α -амінокислоти, вуглеводи та споріднені сполуки (D-цукри, L-аскорбінова кислота, R,R'- або S,S'-винні кислоти), а



також доступні терпени та інші речовини, що широко використовуються в органічному синтезі у якості доступних енантімерно чистих сполук.



Для прикладу нижче наведена неповна схема синтезу токсину ACRL I грибу *Ahernaria citri*, який завдає значної шкоди лимонним плантаціям. У якості вихідної сполуки використовували D-глюкозу – одну з найбільш доступних і дешевих енантімерно чистих сполук. Показово,

що п'ять з шости асиметричних центрів (відзначені зірочкою) походять з полупродукту 3, тобто опосередковано з D-глюкози.

Зрозуміло, що синтез кінцевого продукту з шістьма асиметричними центрами альтернативним способом, з окремим створенням кожного асиметричного центру, набагато ускладнив би і без того багатостадійний синтез. Це міркування виправдовує обрану в даному випадку стратегію синтезу.

Слід зазначити, що очевидним недоліком синтезів такого роду є їх «негнучкість» – для отримання цільової сполуки навіть не дуже складної структури необхідна реалізація багатьох допоміжних стадій, що проявляється тим сильніше, чим менша структурна схожість продукту і стартової сполуки. Крім того, неможливо розгалуження синтезу – отримання близьких енантіомерних або діастереомерних продуктів, які також можуть представляти інтерес у якості цільових сполук.

Лекція 3

ХІРАЛЬНІ РЕАГЕНТИ В СИНТЕЗІ

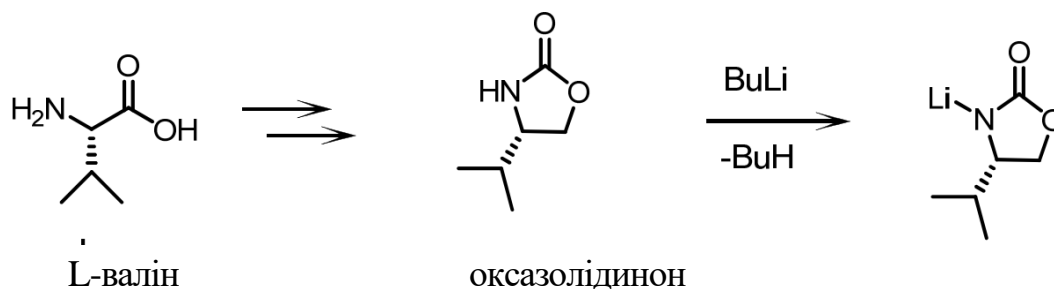
Основні підходи стереоселективного синтезу. Хіральні реагенти та умови. Кінетичне розщеплення. Асиметричні перетворення. Активний субстрат. Активний реагент. Активний каталізатор чи активний розчинник.

3.1. Модифікація субстрату допоміжним хіральною реагентом

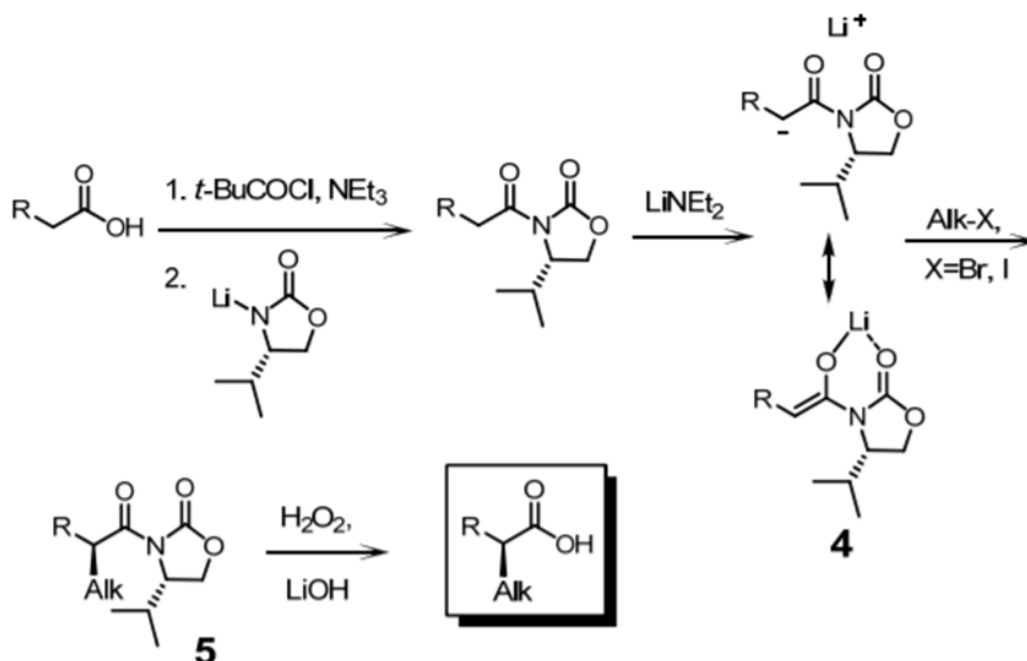
Більш гнучкий підхід до синтезу енантіомерно чистих речовин заснований на використанні хіральних допоміжних реагентів. Роль допоміжної сполуки полягає в сприянні створенню нового асиметричного центру в молекулі субстрату, після чого фрагмент молекули, що містить залишок допоміжної речовини або те, що від нього залишилося, видаляється. На жаль, в деяких випадках

допоміжний реагент неможливо регенерувати. Оскільки при цьому витрачається як мінімум еквімолярна кількість реагенту, то важливою характеристикою є його доступність.

Наприклад, широке поширення набули такі допоміжні реагенти, як оксазолідиони Еванса, отримані з природних амінокислот, зокрема, з L-валіну.



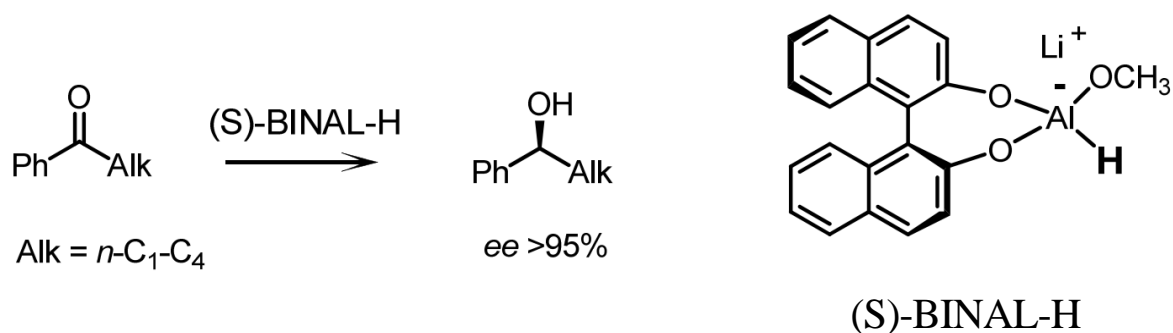
Методика Еванса складається з трьох стадій – упровадження хірального фрагменту, проведення діастереоселективної реакції і відщеплення оксазолідиона. При розгляді схеми синтезу енантімерно надлишкових α -алкілкарбонових кислот слід звернути увагу на ключову роль об'ємної ізопропільної групи, просторова орієнтація якої в стерично жорстко-упорядкованому інтермедіаті **4** однозначно визначає стереохімічний результат алкілування – алкільна та ізопропільна групи в проміжній сполуці **5** «дивляться» у різні боки.



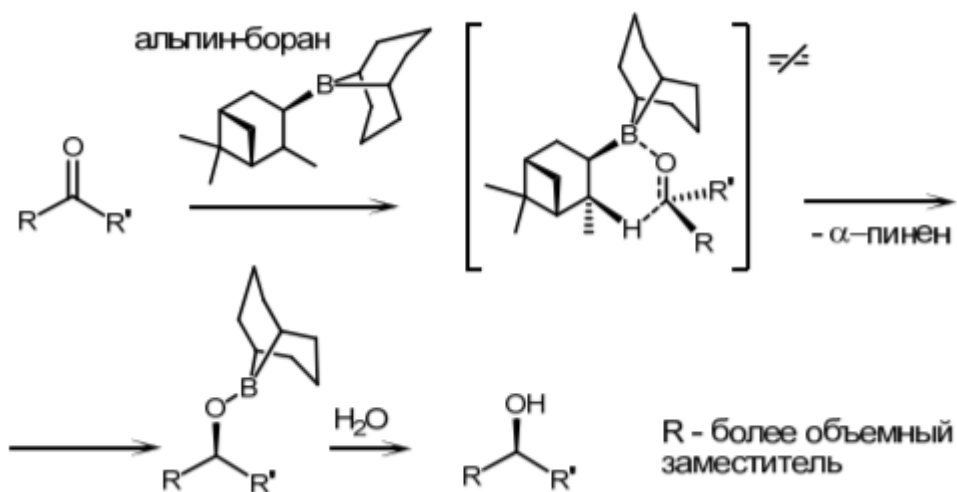
Очевидним недоліком використання допоміжного хірального реагенту є необхідність включення в синтез не менше трьох додаткових стадій, пов'язаних з синтезом такого реагенту, його введенням у субстрат та видаленням. Тому більш привабливими можуть виявитися підходи, в яких створення асиметричних центрів відбувається в одну стадію при взаємодії субстрату з універсальним функціоналізуючим реагентом, наприклад, таким, який може енантіоселективно відновлювати карбонільну групу до спиртової або перетворювати алкени в хіральні спирти, як це показано нижче.

3.2. Хіральний реагент у якості асиметричного індуктора

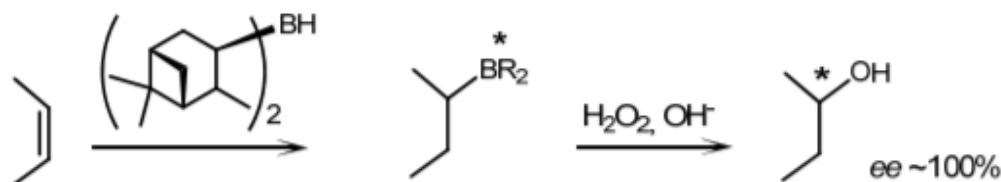
Реакції асиметричного відновлення та окислення відносяться до числа найважливіших модифікацій. Особливо важливою синтетичною трансформацією є часткове відновлення кетогрупи до вторинної спиртової, оскільки остання являє собою один з елементів, що найчастіше зустрічаються у природних сполуках (вуглеводи, їх аналоги та інші молекули). До числа вдалих спроб такого відновлення належить реакція гідрювання ацетофенонів хіральним похідним алюмогідриду літію – (S)-BINAL-H, узятим у еквімолярній (стехіометричній) кількості.



Відомо багато інших «стехіометричних» реагентів, що енантіоселективно відновлюють несиметричні кетони, наприклад, альпін-боран (отримують гідроборуванням доступного α -пинена), який відновлює карбонільну групу через шестичленний перехідний стан.



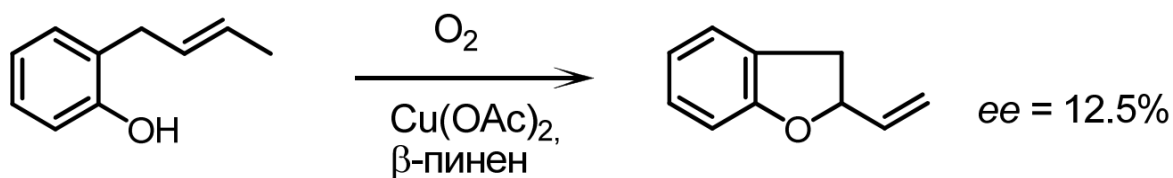
Можливо інше використання хіральних боранів для асиметричного синтезу спиртів.



Спочатку енантіомерно чистий боран приєднується до подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку, а потім в результаті окислення борорганічної сполуки, що утворюється, отримують енантіомерно чистий спирт.

3.3. Хіральне середовище як індуктор асиметрії

Одним з можливих підходів до синтезу енантіомерно надлишкових сполук є використання хіральних (оптично активних) середовищ. Наприклад, взаємодія магнійорганічних реагентів з несиметричними кетонами в присутності диметилового естеру R,R-винної кислоти, взятого у якості співрозчинника призводить до отримання енантіомерно надлишкових (ee = 2,5 %) третинних спиртів. У більш показовому прикладі, при використанні β -пінену, взятого у якості енантіомерно чистого розчинника, окислювальна циклізація 2-алілфенолів протікає з утворенням продуктів циклізації з трохи більш високими значеннями енантіомерного надлишку.



У деяких випадках застосування енантіомерно чистих розчинників призводить до ще більш успішних результатів, наприклад, в разі їх використання у кінетичному розщепленні рацематів (див. вище), оскільки взаємодія (сольватація) хірального субстрату з хіральною розчинником може призводити до виникнення досить міцного сольвату з однією з двох енантіомерних форм. Однак в цілому застосування хіральних середовищ для енантіоселективного синтезу явно поступається за ефективністю іншим способам отримання енантіомерно чистих речовин.

Лекція 4

АСИМЕТРИЧНИЙ КАТАЛІЗ. ВИКОРИСТАННЯ ХІРАЛЬНОГО КАТАЛІЗУ ПРИ ВІДНОВЛЕННІ

Стратегія стереоселективного синтезу. Енантіоконвергентний синтез. Селективне отримання енантіомерів з одного і того ж субстрату. Закономірності асиметричного синтезу. Асиметричний каталіз у відновленні подвійних зв'язків та інших функціональних груп. Стереоселективні реакції на родій-фосфінових каталізаторах. Селективне гомогенне гідрування.

Найбільш вигірний підхід до отримання енантіомерно надлишкових сполук реалізується у разі, коли енантіоселективний синтез протікає за участю індуктора оптичної активності, який узятий в каталітичній кількості. Такий напрям активно розвивається з 1970-х років і отримав назву асиметричного каталізу.

За типом каталізатора, що задіюється, асиметричний каталіз поділяють на три основні напрямки: 1) біокаталіз (або каталіз

ферментами), 2) металлокаталіз - каталіз металами, оксидами або іонами металів, координованими з хіральними лігандами, 3) органокаталіз - коли роль асиметричного каталізатора виконує енантімерно чиста органічна речовина, яка взята в каталітичній кількості. Останній напрям, як це не дивно, виділився та отримав самостійний розвиток набагато пізніше інших - на початку 2000-х років і швидко зайняв свою нішу в асиметричному синтезі.

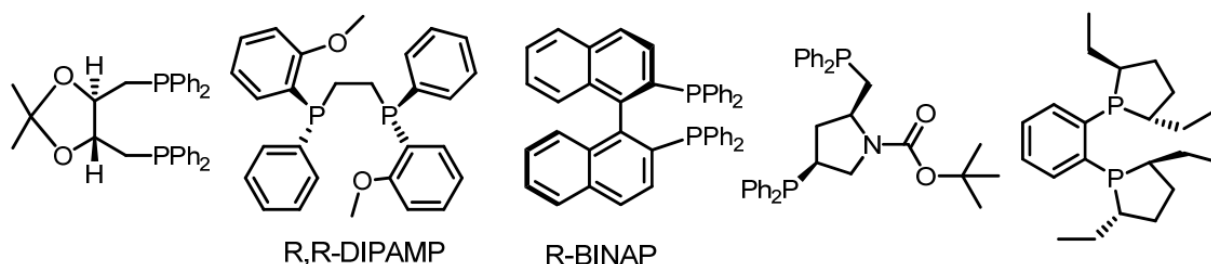
На теперішній час розроблено безліч методів створення нового C-C зв'язку за участю хіральних каталізаторів, серед яких слід відзначити такі важливі реакції, як приєднання металорганічних та інших нуклеофільних реагентів до карбонільної групи, різні реакції конденсації, включаючи приєднання за Міхаелем, [4+2]-циклоприєднання (реакція Дільса-Альдера), реакції Фріделя-Крафтса та інші перетворення, виконані з високою енантіоселективністю. Відомі приклади енантіоселективного кислотного та основного каталізу, що має важливе значення для дуже широкого кола реакцій. Як вже зазначалося раніше, до числа найважливіших синтетичних трансформацій відносяться реакції асиметричного відновлення і окислення. Реалізація цих реакцій в каталітичному варіанті відрізняється особливою ефективністю і вже увійшла в арсенал хіміків-синтетиків у якості добре розроблених загальних методів. Більш того, ці реакції лежать в основі найважливіших промислових процесів. У 2001 р. за успіхи в розробці енантіоселективних реакцій відновлення і окислення Р. Нойорі, В. Ноулсу і Б. Шарплесу була присуджена Нобелівська премія з хімії.

Розглянемо деякі показові приклади каталітичних реакцій. У переважній більшості випадків мова йде про гомогенний енантіоселективний каталіз, коли реакції протікають в розчині і каталізатор повністю розчинений в реакційній суміші. Відомі також приклади використання гетерогенних хіральних каталізаторів, які представляють собою активний хіральний компонент, наприклад, фермент або металокомплекс, закріплений на твердому носії (SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_2 , алюмосилікати, вуглець, полімери та ін.) з великою

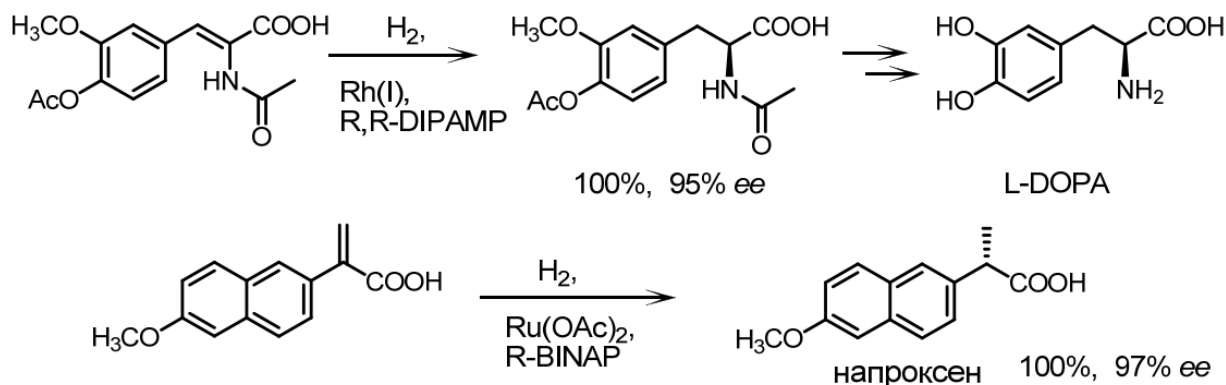
питомою поверхнею. Слід зазначити, що швидкість гетерогенно каталізуємих реакцій зазвичай істотно поступається швидкості реакцій, що каталізуються гомогенно. Однак значною перевагою використання твердого каталізатора є його порівняно легке виділення і регенерація. Проте, за широтою охоплення різних синтетичних трансформацій і відносної ефективності гомогенний енантіоселективний каталіз все ще залишається поза конкуренцією.

4.1. Гідрювання зв'язку C=C в присутності хіральних комплексів родію та рутенію

На теперішній час для низки субстратів добре розроблені каталітичні процеси енантіоселективного гідрювання подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку. Початку широких наукових досліджень в даному напрямку сприяли успішні промислові розробки на рубежі 1960-1970-х років, ініційовані вдалими піонерськими дослідженнями майбутнього нобелівського лауреата В. Ноулса. Найбільш ефективними каталізаторами виявилися моно- і особливо дифосфінові комплекси родію та рутенію, а найбільш важливі синтетичні трансформації відносяться до відновлення α , β -ненасичених карбонових кислот, N-ацилювання 2-амінокоричних кислот і алілових спиртів. Завдяки цим розробкам був освоєний випуск багатьох ліків в енантіомерно чистому вигляді. Зокрема, були розроблені промислові способи отримання амінокислоти L-DOPA, що використовується для лікування хвороби Паркінсона, та протизапального препарату напроксен. Хіральні дифосфінові ліганди для отримання комплексів Rh(0) та Ru(0) – каталізаторів гідрювання C=C зв'язку:

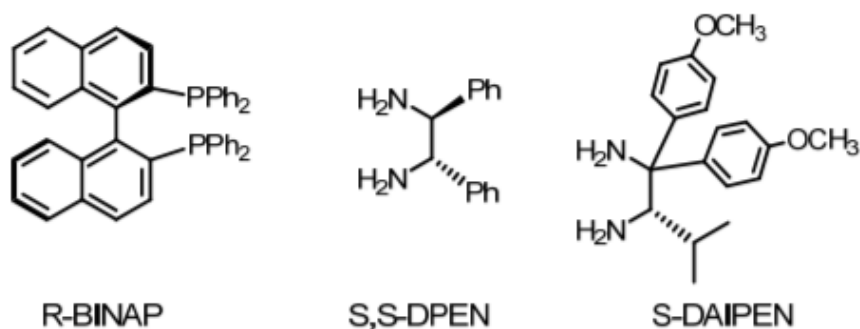


Приклади енантіоселективного гідрювання C=C-зв'язку:



4.2. Гідрювання кетонів в присутності хіральних комплексів рутенію

Найбільш ефективно каталітичне відновлення кетонів в енантімерно надлишкові спирти здійснюється при використанні молекулярного водню в присутності хіральних комплексів рутенію. Основний внесок в розробку цього способу вніс нобелівський лауреат Р. Нойорі. Як ліганди, що координуються з Ru(II), зазвичай використовують енантімерно чистий 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (R- або S-BINAP), частіше з додаванням хіральних 1,2-діамінів, таких як S,S-DPEN (дифенілетілендіамін) і S-DAIPEN (діанізілізопропілетілендіамін).

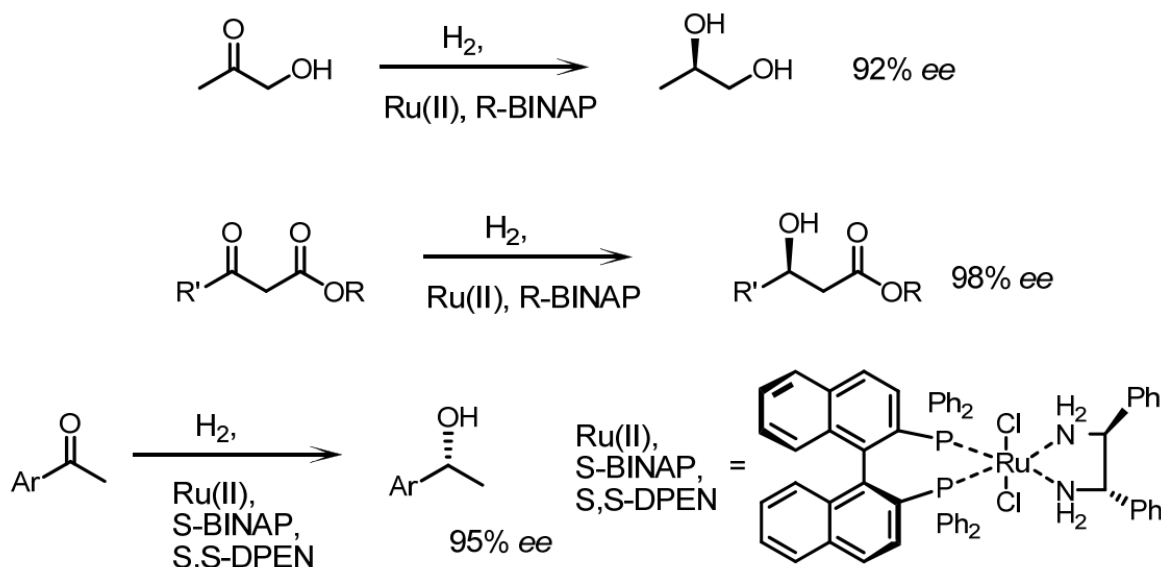


Слід зазначити, що каталізатор використовується в дуже низькій концентрації. Наприклад, при використанні комплексів рутенію з BINAP молярне співвідношення каталізатор/субстрат становить 1:2000, а при використанні комбінованих комплексів рутенію з BINAP і DPEN

або BINAP і DAIPEN – 1:10⁶, що дуже важливо з огляду на високу вартість рутенію та його сполук. При цьому досягається енантіомерний надлишок продуктів, як правило, не нижче 90 % ee, а часто набагато вище. Умови реакцій: кімнатна температура, тиск водню 20-100 атм, розчинник – метиловий, етиловий або ізопропіловий спирт.

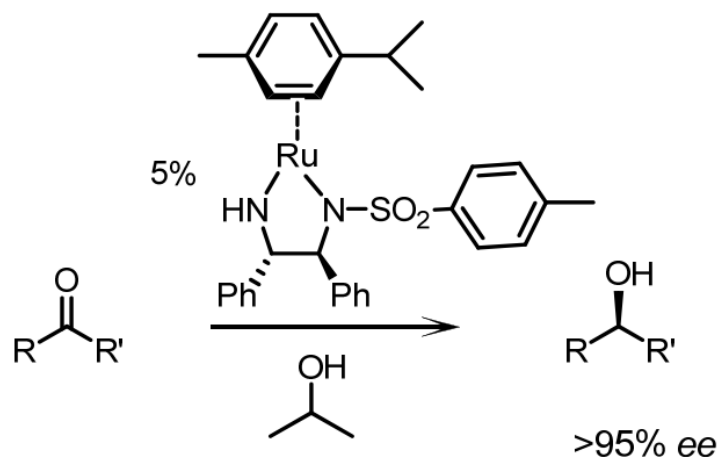
Механізм реакції включає заміну одного з атомів хлору в координованому дихлориді рутенію на атом водню. Оскільки кетон координується з тим же атомом рутенію, утворюючи зв'язок $RR'C=O \rightarrow RuH$, здійснюється внутрішньомолекулярне перенесення гідрид-іону на атом вуглецю карбонільної групи. При цьому просторове розташування R і R' строго регулюється досить тісною енантіоморфною координаційною сферою, що і забезпечує високу стереоселективність реакції.

Популярна у хіміків-синтетиків варіація розглянутого методу заснована на застосуванні у якості каталізатора цимольного



комплексу рутенію і хірального діаміноетану, що дозволяє використовувати ізопропіловий спирт у якості зручного відновлювача. Перевагою для синтезів в лабораторному масштабі (але не в промисловості) є те, що для проведення реакції не потрібно використовувати молекулярний водень і апаратуру для підтримки високого тиску (автоклав). При цьому, однак, значно зростають

завантаження каталізатора, які становлять 5-10 молярних % від відновлюваного субстрату.

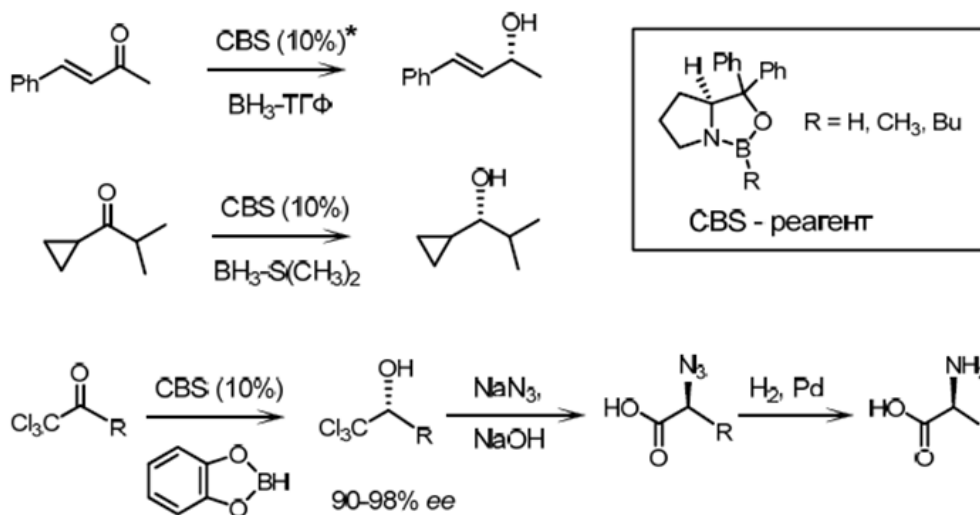


Умови реакції – кімнатна температура, атмосферний тиск.

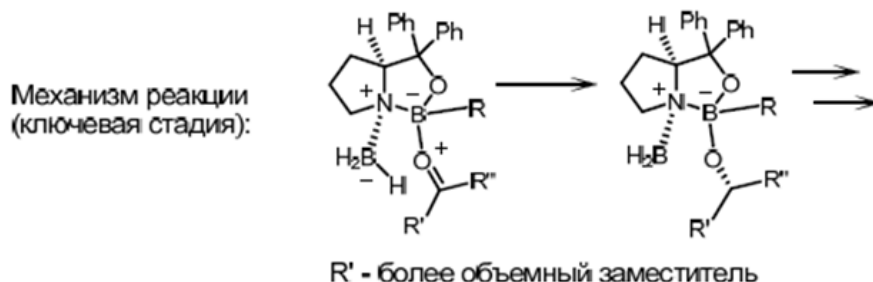
4.3. Відновлення кетонів по Іцуно-Корі

Зручний каталітичний метод енантіоселективного відновлення кетонів до вторинних спиртів заснований на використанні каталізатора Корі, Бакши і Шибата, який отримав аббревіатуру CBS (Corey-Bakshi-Shibata). У якості відновника використовується комплекс BH_3 з тетрагідрофураном (ТГФ) або менш активні похідні BH_3 при необхідності пригнічення побічних реакцій відновлення інших функціональних груп, таких, як подвійний або потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок. При використанні CBS досягаються високі знантімерні надлишки продуктів, як правило, вище 90 % ee. Перевага методу полягає також в тому, що можуть бути відновлені найрізноманітніші кетони, що знайшло відображення в різних синтетичних додатках.

Механізм реакції полягає в стереоконтролюємому перенесенні гідрид-іону від атома бору на атом вуглецю відновлюваної карбонільної групи.



Вище наведені приклади асиметричного відновлення кетонів з використанням реагента (каталізатора) CBS. Прередбачуваний механізм асиметричного гідрування кетонів при використанні CBS-реагенту:



Лекція 5

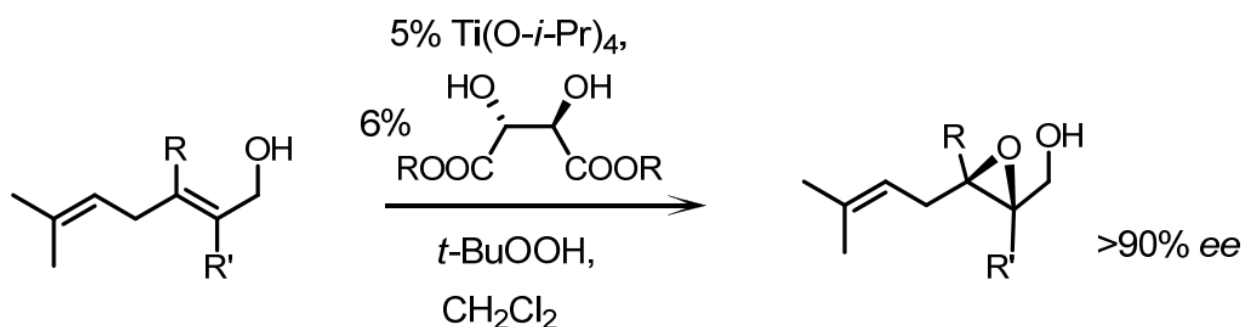
ВИКОРИСТАННЯ ХІРАЛЬНОГО КАТАЛІЗУ ПРИ ОКИСНЕННІ

Алільне окиснення та алкілування. Енантіоселективне епоксидування зв'язку C=C. Карбеноїдний синтез циклопропанів. Реакція Вюрца-Гриньяра. Гідроформілування та приєднання до спряжених подвійних зв'язків. Циклізація γ,δ -ненасичених альдегідів.

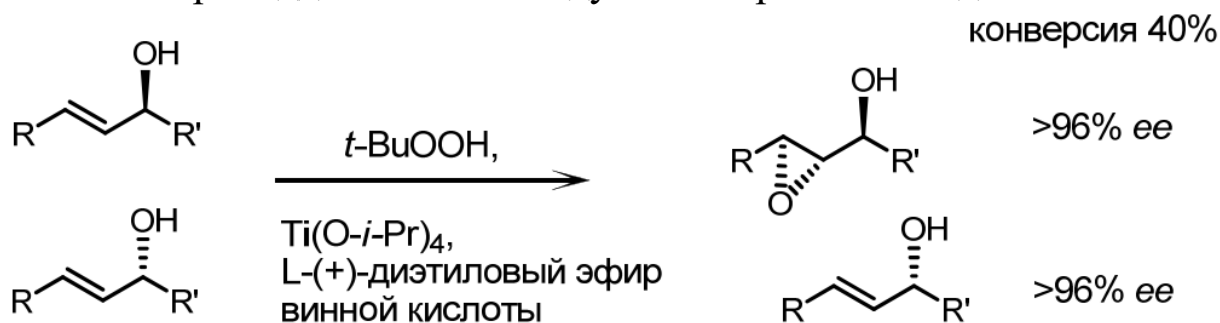
5.1. Енантіоселективне епоксидування зв'язку C=C

Енантіоселективне епоксидування алілових спиртів за Шарплесом (Нобелівська премія з хімії, 2001) відноситься до однієї з

найважливіших синтетичних трансформацій. В якості окислювача використовують трет-бутилгідропероксид ($t\text{-BuOOH}$). Каталізатором реакції виступає ізопропілат титану, а в якості асиметричного індуктору використовується діетиловий або діізопропіловий естер винної кислоти. Індуктор, гідропероксид і субстрат за рахунок оборотного обміну спиртовими залишками (відповідними алкоголями) з каталізатором утворюють комплекс складної будови, в якому відбувається стереоконтрольоване внутрішньомолекулярне перенесення атома кисню на подвійний зв'язок алкена. Слід підкреслити, що наявність гідроксильної групи в субстраті необхідна для вбудовування в каталітичний комплекс, причому $\text{C}=\text{C}$ -зв'язок повинен бути розташований досить близько до атому кисню, що переноситься. Тому інші алкени або більш віддалені $\text{C}=\text{C}$ -зв'язки енолів не піддаються епоксидуванню.

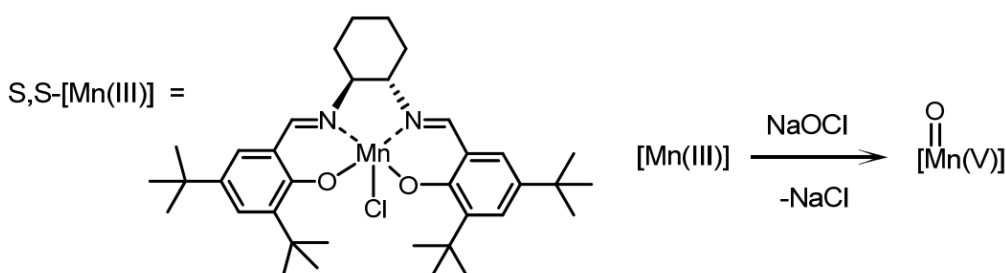
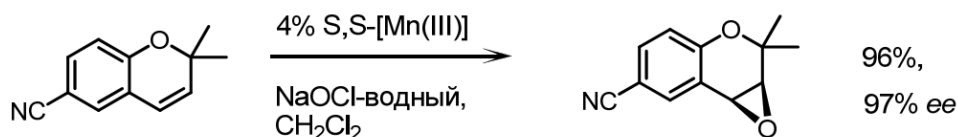


Реакцію Шарплеса часто використовують для кінетичного розщеплення рацемічних сумішей хіральних алілових спиртів, оскільки різні енантіомери піддаються епоксидуванню з різною швидкістю.

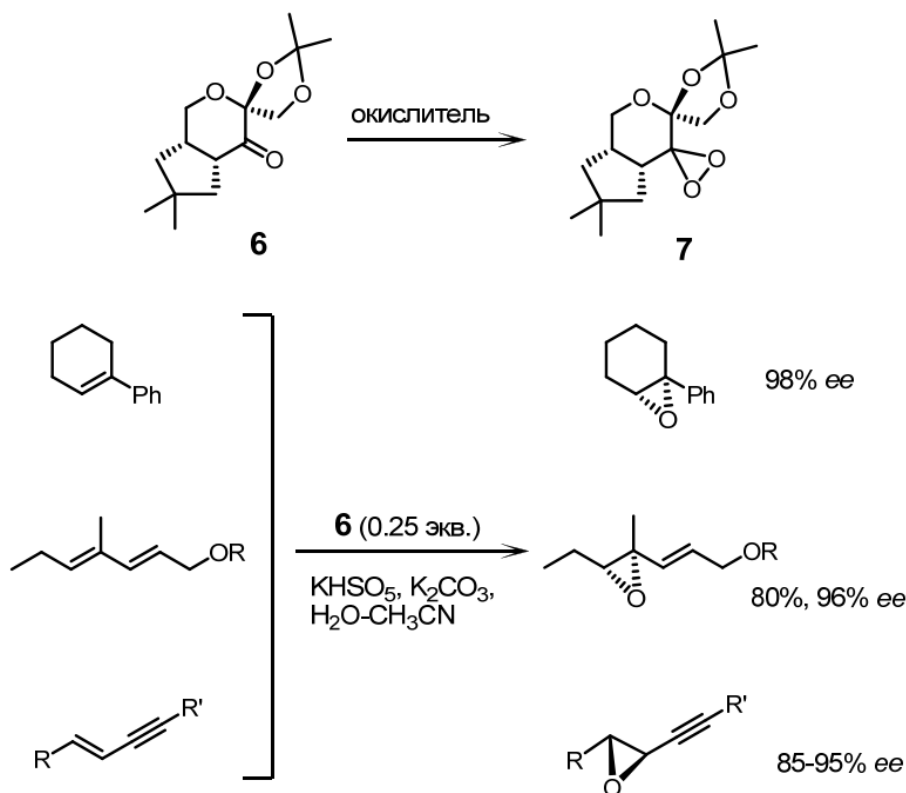


Для епоксидування алкенів, що не містять спиртову функцію в алільному положенні, розроблені інші підходи. Наприклад,

епоксидування циклічних алкенів особливо ефективно здійснюють при використанні хіральних комплексів тривалентного марганцю. У якості окислювача використовується водний розчин NaOCl. Асиметричним індуктором є дімін, що одержується реакцією ди-трет-бутилсаліцилового альдегіду з енантімерно чистим транс-1,2-діаміноциклогексаном (комерційно доступний реагент). Енантіоселективне епоксидування циклічного алкену:



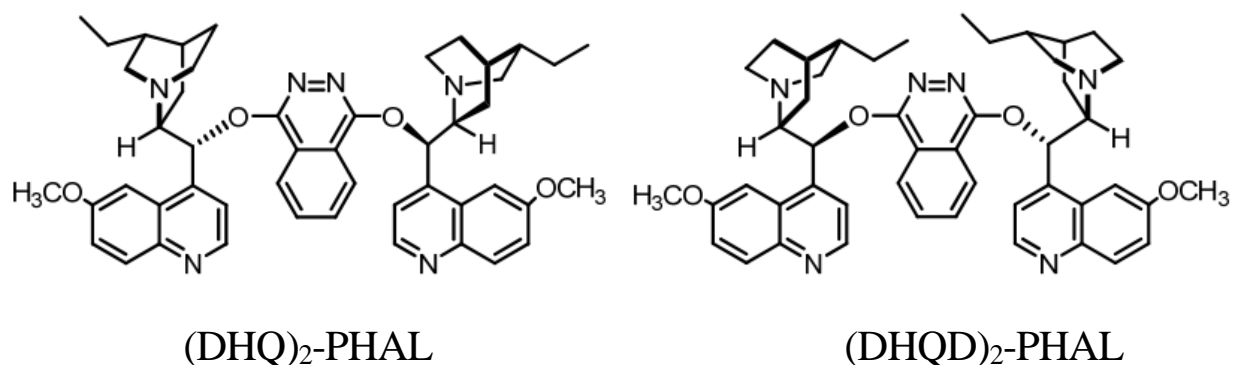
Інший метод епоксидування заснований на використанні хірального кетону **6**, який легко одержується з фруктози у дві стадії. Асиметричне епоксидування алкенів:



Кетон 6 при окисленні персульфатом калію (KHSO_5) або системою $\text{H}_2\text{O}_2\text{-CH}_3\text{CN}$ перетворюється на енантіоселективний окислювач – діоксиран 7, який з високою регіоселективністю (при наявності різних $\text{C}=\text{C}$ -зв'язків в субстраті) і енантіоселективністю окислює різноманітні алкени, за винятком термінальних.

5.2. Енантіоселективне дигідроксилювання $\text{C}=\text{C}$ зв'язку за Шарплесом

Ще однією заслугою Б. Шарплеса є розробка енантіоселективного дигідроксилювання алкенів. В якості окислювача виступає оксид осмію, який використовується в каталітичних кількостях (0,2 %). *In situ* регенерація OsO_4 здійснюється дією дешевших окислювачів, наприклад, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. Асиметричним індуктором виступають дигідрохінін- або дигідрохінідин-фталазін – $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$ і $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$ відповідно (див. нижче), також взяті у каталітичній кількості (1 %). Реакція настільки проста у виконанні і знайшла таке широке вживання, що готові суміші реагентів [$(\text{DHQ})\text{-PHAL}$, $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_2$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ і K_2CO_3] і [$(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}$, $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_2$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ і K_2CO_3] є в даний час комерційно доступними і відомі в каталогах під назвами AD-mix- β і AD-mix- α , відповідно. Вибір того чи іншого реагенту обумовлений бажаним стереохімічним результатом.



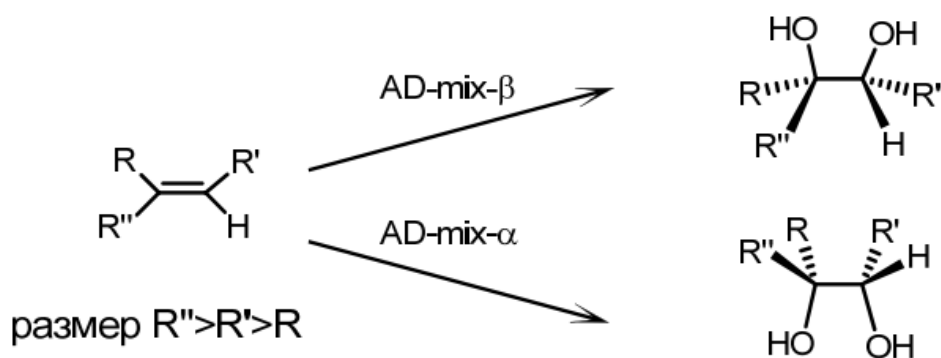
Лекція 6

ХІРАЛЬНІ МЕТОДИ ПОБУДОВИ ВУГЛЕЦЕВОГО СКЕЛЕТУ

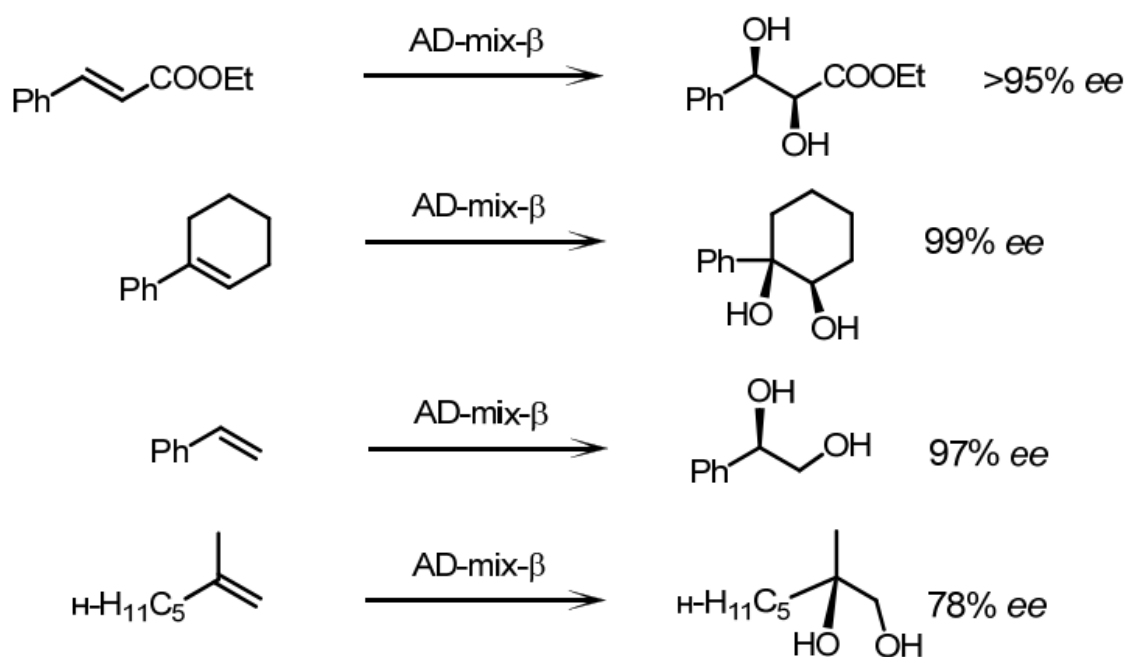
Стереоселективні реакції металорганічних сполук з карбонільними сполуками. Реакції карбонільних сполук з ціанідами.

6.1. Приєднання металорганічних сполук до зв'язку C=O карбонільних сполук

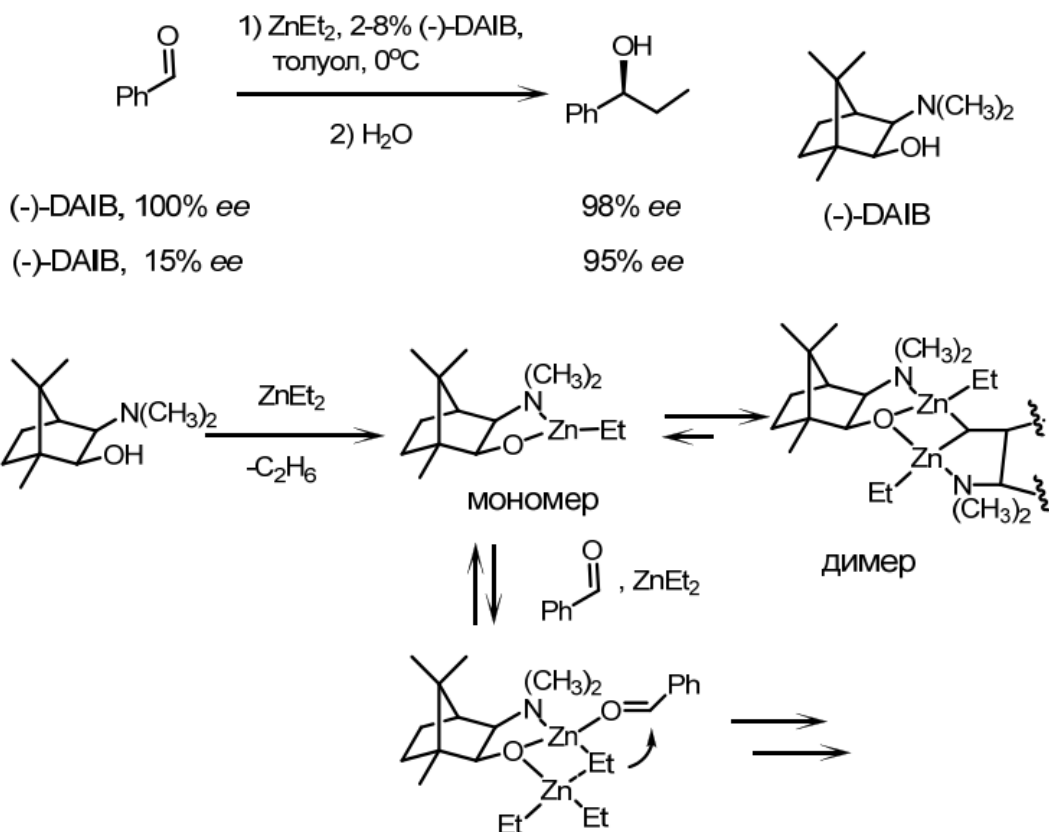
Асиметричне приєднання металорганічних сполук до подвійного зв'язку C=O розглянуто нижче на прикладі реакції бензальдегіда з діетилцинком у присутності каталітичних кількостей диметиламіноізоборнеолу ((-)-DAIB). Ця реакція примітна насамперед тим, що в ній проявляється так званий нелінійний ефект, коли енантіомерний надлишок продукту набагато перевищує енантіомерну чистоту каталізатора. Дійсно, застосування енантіомерно однорідного (-)-DAIB (100 % ee) в якості асиметричного індуктору призводить до отримання α -етилбензилового спирту з енантіомерним надлишком 98 % ee, тоді як використання (-)-DAIB з 15 % ee призводить до майже такого ж результату.



Умови реакції – розчинник-t-BuOH-H₂O (1:1), 0 °C, 6-24 год.
Приклади асиметричного дигідроксилювання алкенів:

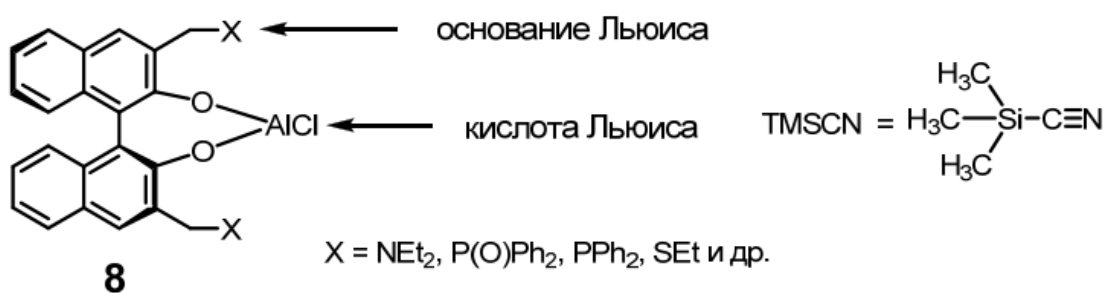


Пояснюється нелінійний ефект тим, що DAIB утворює з діетилцинком мономерні (беруть участь в реакції з бензальдегідом) і димерні комплекси, що знаходяться в стані термодинамічної рівноваги, зрушеної у бік димеру. Димери в разі енантіомерно нечистого DAIB утворюються в трьох формах – у вигляді термодинамічно найбільш стійкої *мезо*-форми і у вигляді двох енантіомерно чистих димерів з великою перевагою одного з них. Таким чином, більша частина «рацемічного» DAIB виводиться з каталітичного процесу через утворення димерної *мезо*-форми. Нелінійний ефект при взаємодії бензальдегіду з ZnEt_2 в присутності (-)-DAIB:

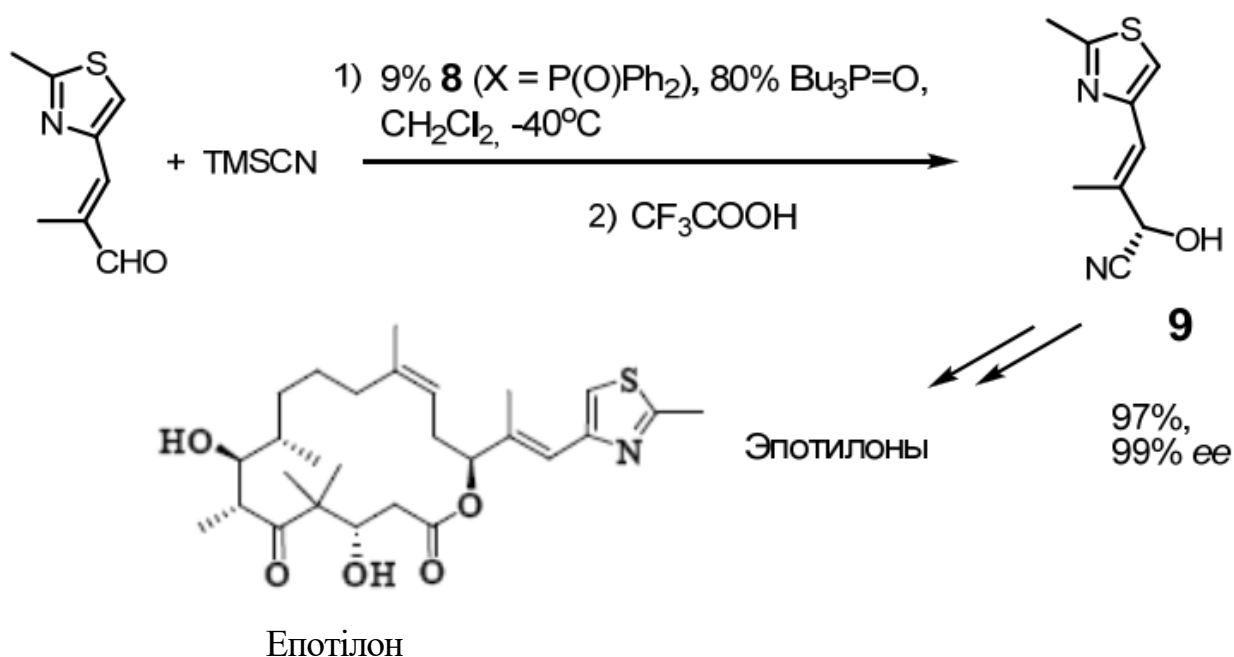


6.2. Асиметричне гідроціанування альдегідів

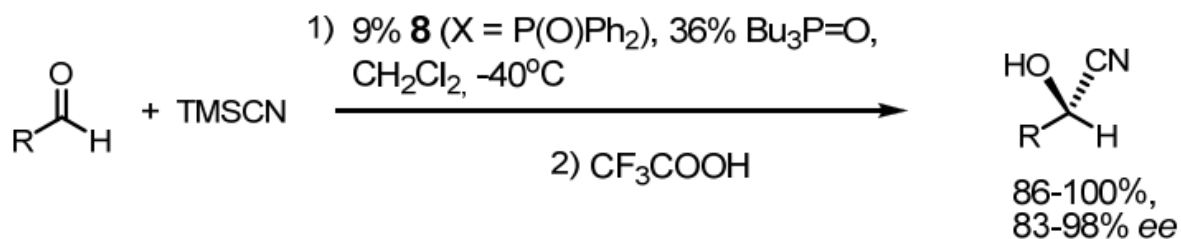
Утворення енантіомерно надлишкових ціангідринів з кетонів та альдегідів, які легко перетворюються у відповідні α -гідрокси- та α -амінокислоти – одна з найважливіших синтетичних трансформацій. Як джерело ціаногрупи зручно використовувати триметилсилілціанід $(CH_3)_3SiCN$, а в якості хірального каталізатора - біфункціональні біноли **8**, що містять кислотні та основні центри Льюїса. Основні центри координуються з $(CH_3)_3SiCN$, тоді як атом алюмінію утворює зв'язок з атомом кисню карбонільної групи, що і визначає стереоконтроль реакції ціаносилілування.



Нижче показані приклади деяких реакцій, що призводять до продуктів гідроціанування в результаті асиметричного ціаносилілування і подальшої обробки реакційної суміші протонною кислотою. Слід відмітити використання добавок допоміжних реагентів, таких як $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$. Їх роль полягає в тому, що як слабкі основи Льюїса, вони за рахунок міжмолекулярної взаємодії трохи знижують льюїсову кислотність каталізатора і, тим самим, сприяють більшому залученню груп X у стереоконтроль реакції. В іншому випадку групи X внутрішньомолекулярно координуються з атомом алюмінію і не беруть участь в координації $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$.



Звертає на себе увагу, що досягається високий вихід і енантімерний надлишок сполуки **9** (97 % та 99 % ee, відповідно), яка є важливим проміжним продуктом в синтезі епотілонов та їх аналогів – природних і синтетичних речовин з високою протипухлинною активністю.



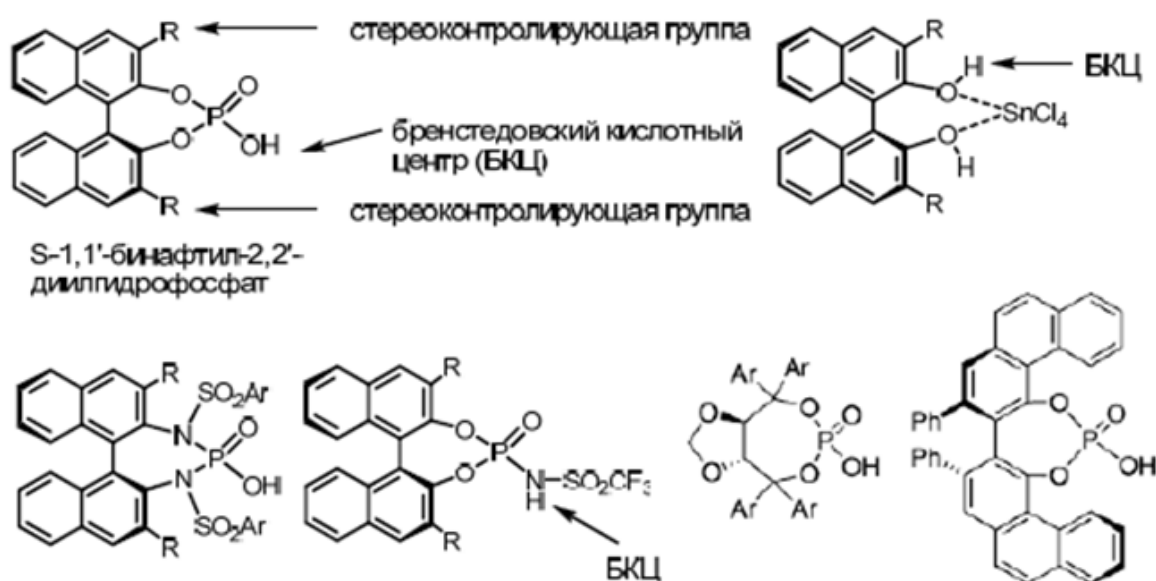
Лекція 7

ХІРАЛЬНІ КИСЛОТИ ТА ОСНОВНІ КАТАЛІЗАТОРИ

Каталіз хіральноними кислотами. Каталіз хіральноними основами: асиметричний амінокаталіз. Енантіоселективне окислення прохіральних сульфідів в сульфоксиди.

7.1. Каталіз хіральноними кислотами

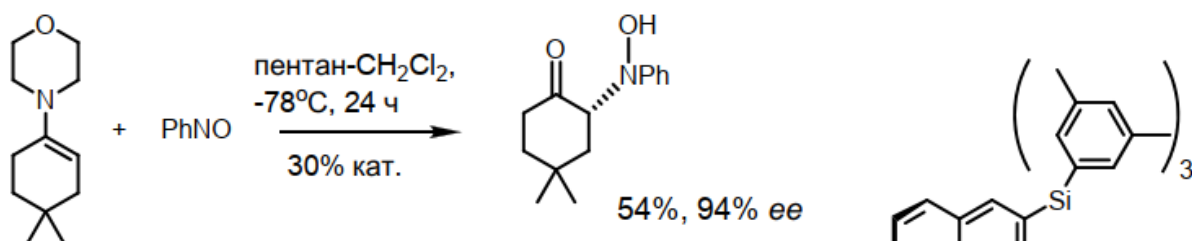
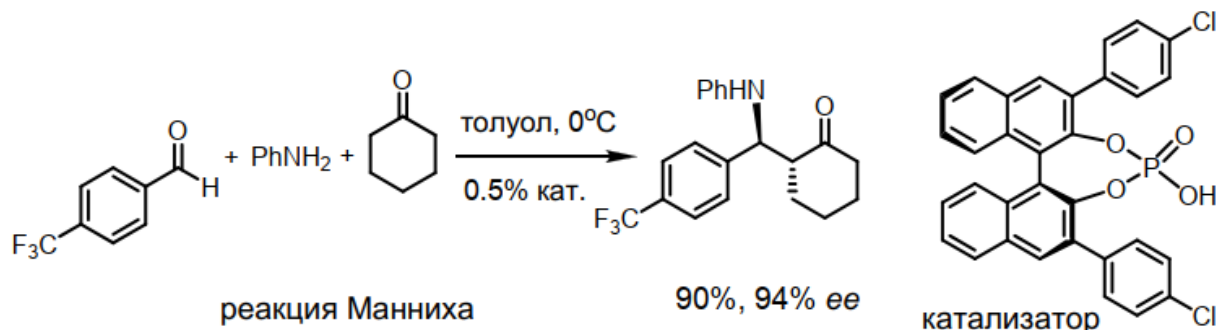
Велика кількість синтетично важливих енантіоселективних реакцій здійснена в присутності хіральних кислотних каталізаторів. Типовими кислотними каталізаторами є хіральні похідні фосфорної кислоти, наприклад циклічний діестер бінолу та фосфорної кислоти. Іншими кислотними каталізаторами на основі бінолу є комплекси останнього з сильними кислотами Льюїса. Іноді бінол та його похідні самі виступають в ролі слабкої кислоти за рахунок кислотності власних груп ОН фенольного характеру.



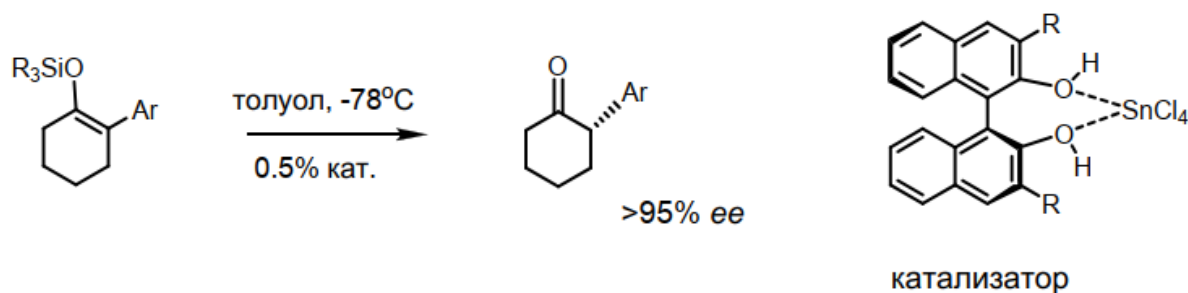
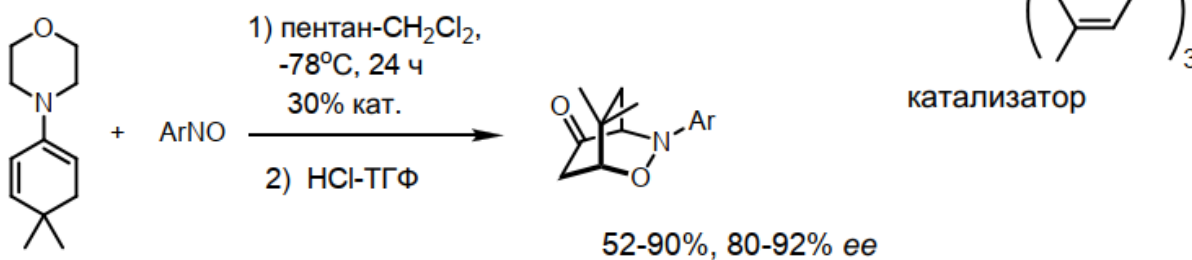
Приклади деяких реакцій, що каталізуються бренстедовськими хіральноними кислотами, наведені нижче. Для досягнення високої енантіоселективності використовувались низькі температури.

Відоме також широке коло реакцій, що каталізуються хіральноними кислотами Льюїса. Наприклад, до них відносяться енантіоселективні реакції алкілування за Фриделем-Крафтсом. Переважно це реакції гідроксиалкілування активованих аренів (феноли, ароматичні аміни,

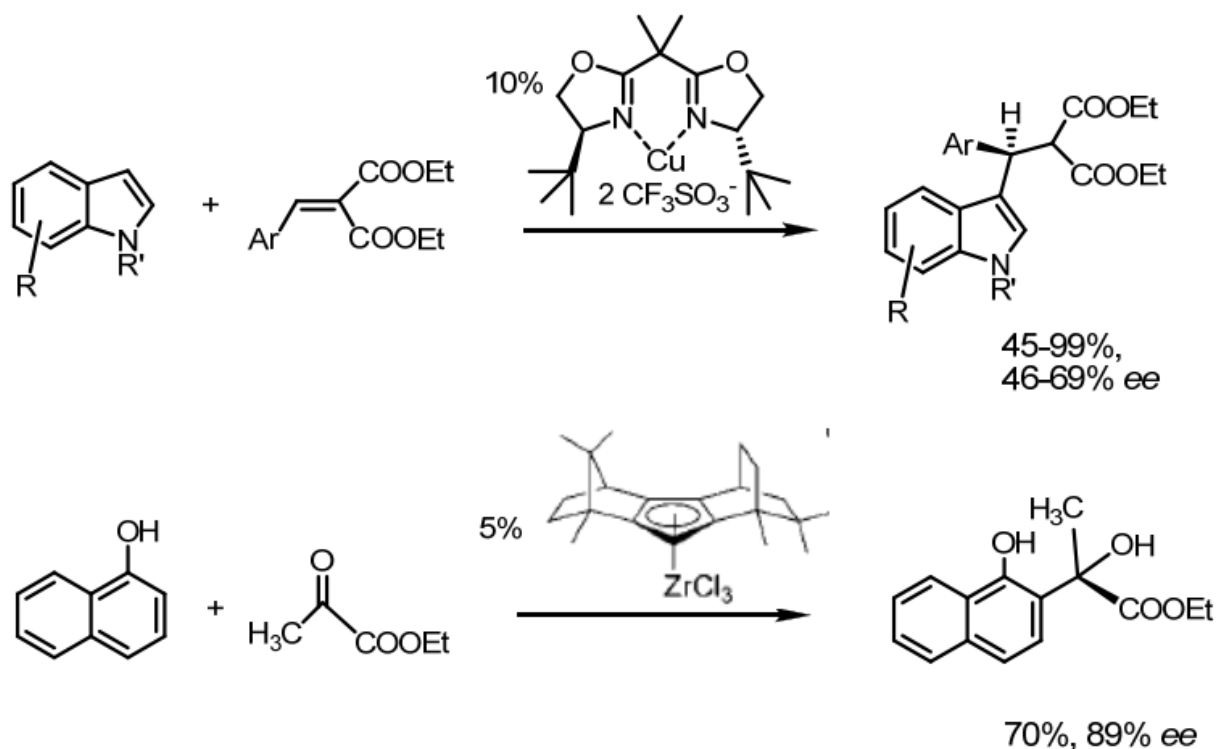
індол та ін.) активними карбонільними сполуками або алкілювання активними α,β -єнонами. При цьому активація досягається координацією хіральної кислоти Льюїса з атомом кисню карбонільної групи. Завдяки цьому здійснюється стереоконтроль реакції.



реакция Дильса-Альдера:

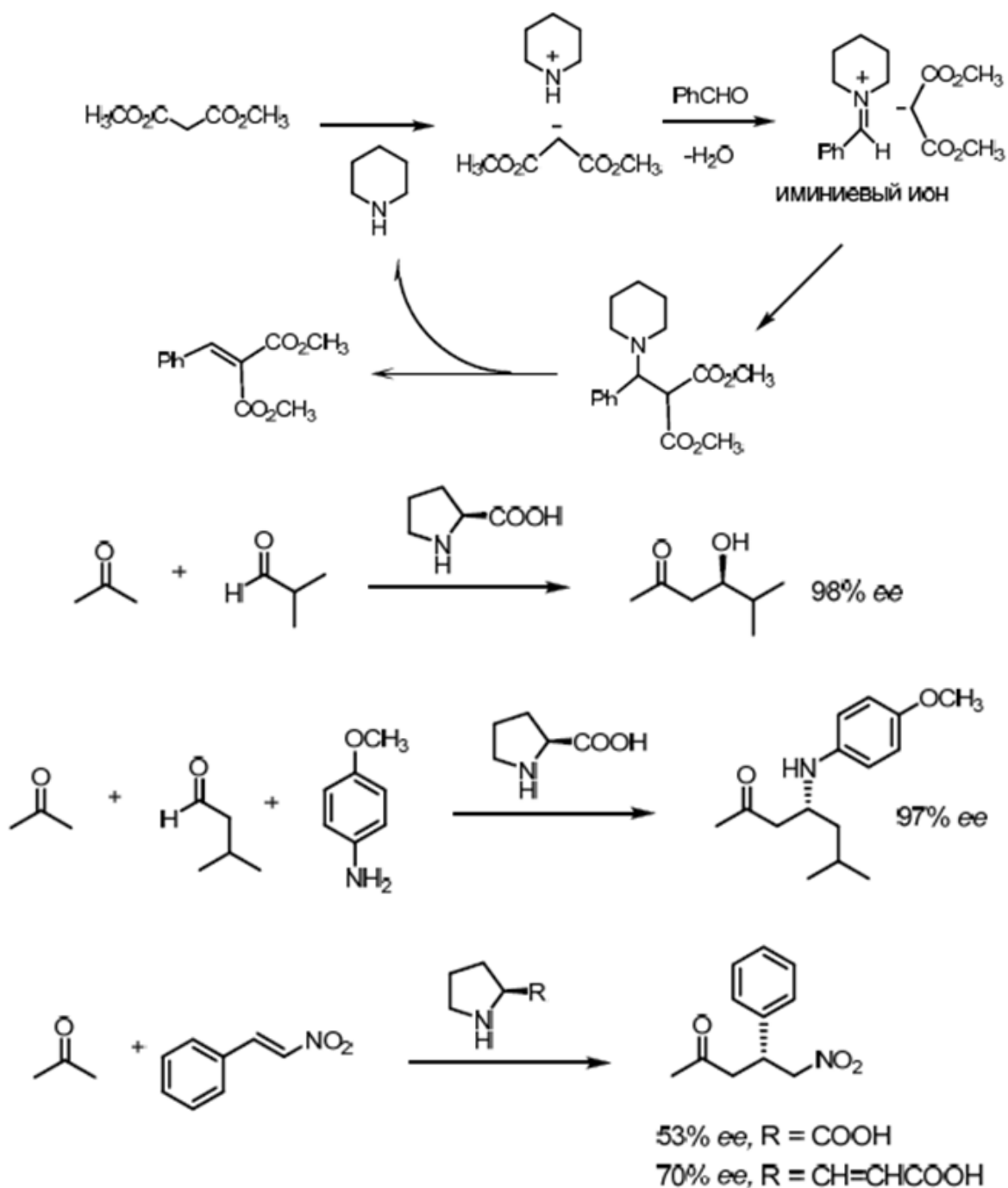


Нижче приведено алкілювання арєнів за Фриделем-Крафтсом в присутності хіральних кислот Льюїса:



7.2. Каталіз хіральними основами: асиметричний амінокаталіз

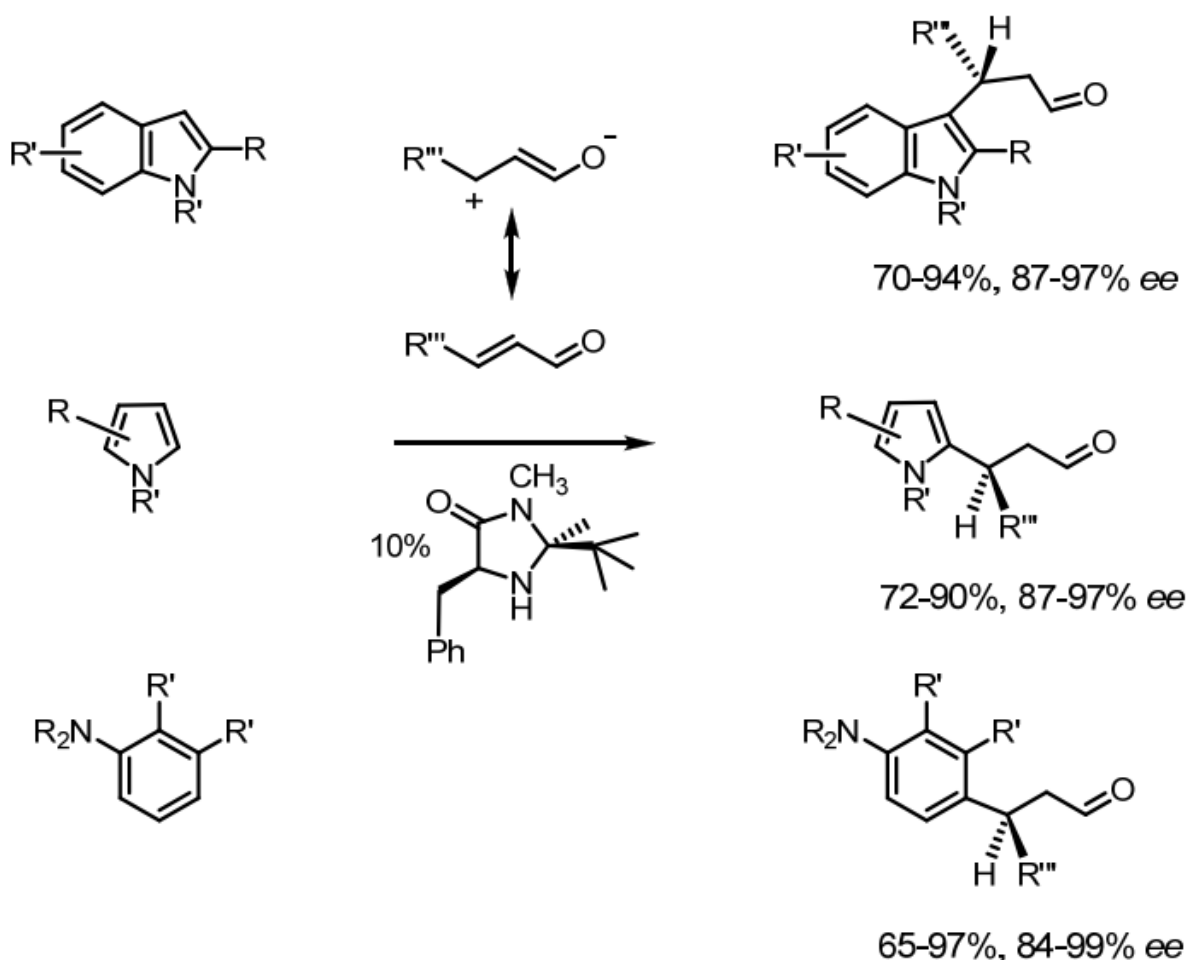
Каталіз амінами відомий більше 100 років. Наприклад, реакція Кневенагеля (конденсація діалкілмалонового естеру з альдегідами), що відкрита в 1896 р., каталізується піперидином. Ключова роль піперидину в здійсненні цієї реакції полягає в утворенні імієвого катиону. Виявилось, що аналогічну реакційну здатність, але вже у випадку хіральних аміносполук, можна з успіхом використати у стереоселективних перетвореннях. Нижче розглянуті деякі енантіоселективні реакції, що каталізуються асиметричними амінами. Типовим ініціатором таких реакцій є L-пролін – доступна амінокислота. З огляду на те, що реакції здійснюються в присутності каталітичної кількості проліну, його можна розглядати як асиметричний органокаталізатор подвійної кислотно-основної природи. Проте, слід відмітити, що досі не вироблений загальноприйнятний механізм реакцій, що представлені нижче, і в даний час він є предметом наукових дискусій.



Вище приведені приклади асиметричних реакцій альдольної конденсації, реакції Маніха та реакції Михаеля, що каталізуються L-проліном.

Інший приклад асиметричного каталізу азотистими органічними основами – енантіоселективне алкілування індолів та інших активованих аренів α,β -ненасиченими альдегідами в присутності хіральних імідазолідинонів. Роль основи в даних реакціях, можливо,

полягає в стереоспецифічній сольватації сильнополяризованого ненасиченого альдегіду або в утворенні якогось асиметричного інтермедіату. Відзначимо, що механізм цих реакцій, так само, як і в попередньому прикладі, досі надійно не встановлений і у науковій літературі лише припускається.

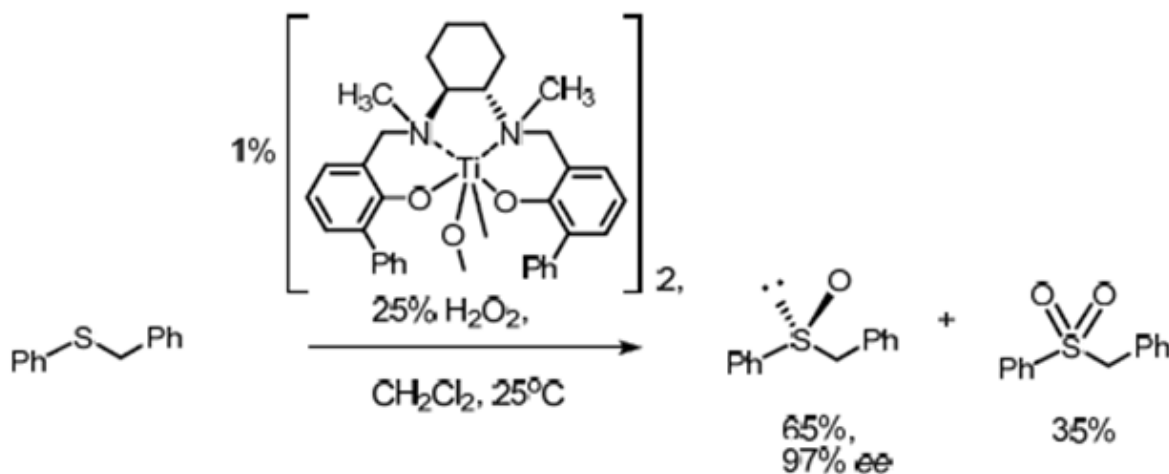


7.3. Енантіоселективне окислення прохіральних сульфідів в сульфоксиди

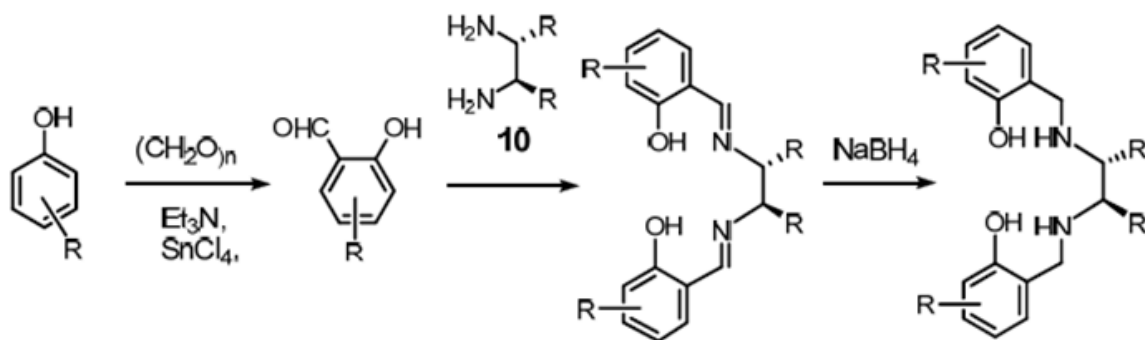
Оптично чисті сульфоксиди (так само, як і селеноксиди) є широко використовуваними «універсальними» хіральними реагентами. Їх застосовують в якості допоміжних реагентів, (со)каталізаторів в асиметричних синтезах при утворенні нових С-С- і С-Х-зв'язків (де Х – гетероатом). Деякі хіральні сульфоксиди (і селеноксиди) є важливими біологічно активними сполуками, що виробляються фармацевтичною

промисловістю. Для асиметричного окислення прохіральних сульфідів використовують катализ ферментами, металокомплексний катализ і органокатализ.

Найбільш ефективний підхід, що застосовується у промисловості, заснований на використанні реагенту Шарплеса (суміші діалкілового естеру енантімерно чистої винної кислоти, ізопропілату титану та алкілгідропероксиду, див. вище), застосування якого після деяких удосконалень самого методу дозволило добитися високого виходу продукту (до 90 %) при значному енантімерному надлишку – до 90 % *ee*. Ще більш успішні результати були досягнуті при використанні хіральных *bis*-саліциламінів, що утворюють стійкі хіральні комплекси з Ti(IV), застосування яких дозволило істотно зменшити завантаження катализатора – з 4-16 до 1 молярного %, підвищити стійкість катализатора до дезактивації і замінити кошовний та вибухонебезпечний алкілгідропероксид водним розчином перекису водню. Нижче приведено енантіоселективне окислення бензил-фенілсульфіду в присутності хірального ди- μ -оксотитанового комплексу:



Далі приведена загальна схема отримання *bis*-саліциламінових лігандів, що координуються з Ti (IV). Типовим (для більшості сучасних методик отримання хіральных катализаторів) тут є те, що початок асиметричної індукції дає один з комерційно доступних «простих» хіральных реагентів, в даному випадку – 1,2-діамін **10**.



На закінчення слід зазначити, що наведені приклади асиметричного каталізу зачіпають лише невелику частину реакцій і навіть типів реакцій, які використовуються в енантіоселективному синтезі органічних сполук і реалізованих в каталітичному режимі. В цілому даний напрямок розвивається випереджаючими темпами у порівнянні з іншими способами отримання енантімерно чистих речовин. Мабуть, найближчим часом пріоритетним стане розвиток гетерогенного хірального каталізу. Більша увага буде приділена асиметричному органокаталізу, як найбільш простому і «природному» способу каталізу реакцій органічних сполук. Дійсно, поряд з вдалими розробками останніх років доступність багатьох простих енантімерно чистих органічних сполук, включаючи потенційні «органокаталізатори» або їх попередники, значно зросла в зв'язку з освоєнням їх випуску в промислових масштабах.

Лекція 8

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕНАНТІОМЕРНОГО СКЛАДУ

Фізичні та фізико-хімічні методи встановлення енантіомерного складу.

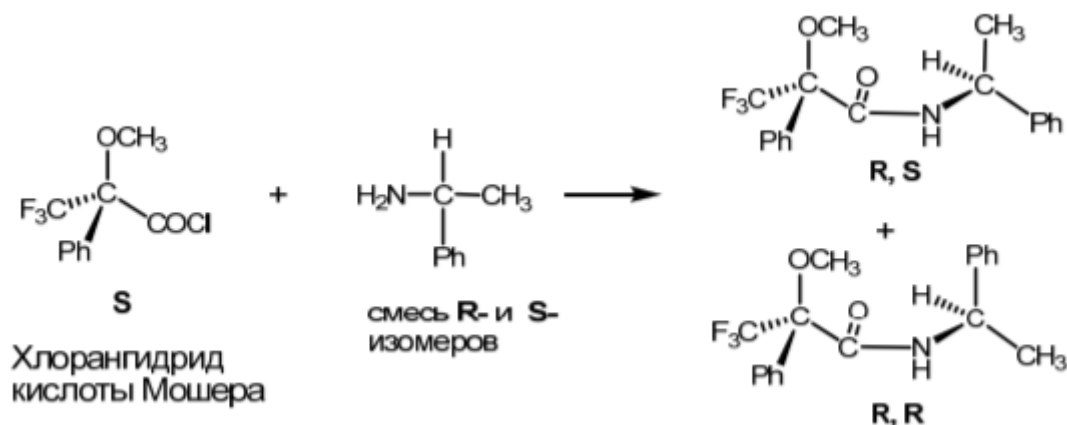
Методи кількісного визначення енантіомерного складу досить різноманітні. При виборі аналітичного методу керуються його доступністю, простотою і необхідною точністю визначення. При цьому слід враховувати можливу зміну енантіомерного складу при підготовці проби і виконанні аналізу. Крім вимірювання кута обертання площини

поляризації світла, найбільш часто застосовують хроматографічні методи (ГХ, ВЕРХ) з використанням «хіральних» колонок, тобто хроматографічних колонок з енантіоселективною стаціонарною фазою, або різноманітні методи, що засновані на ЯМР-спектроскопії.

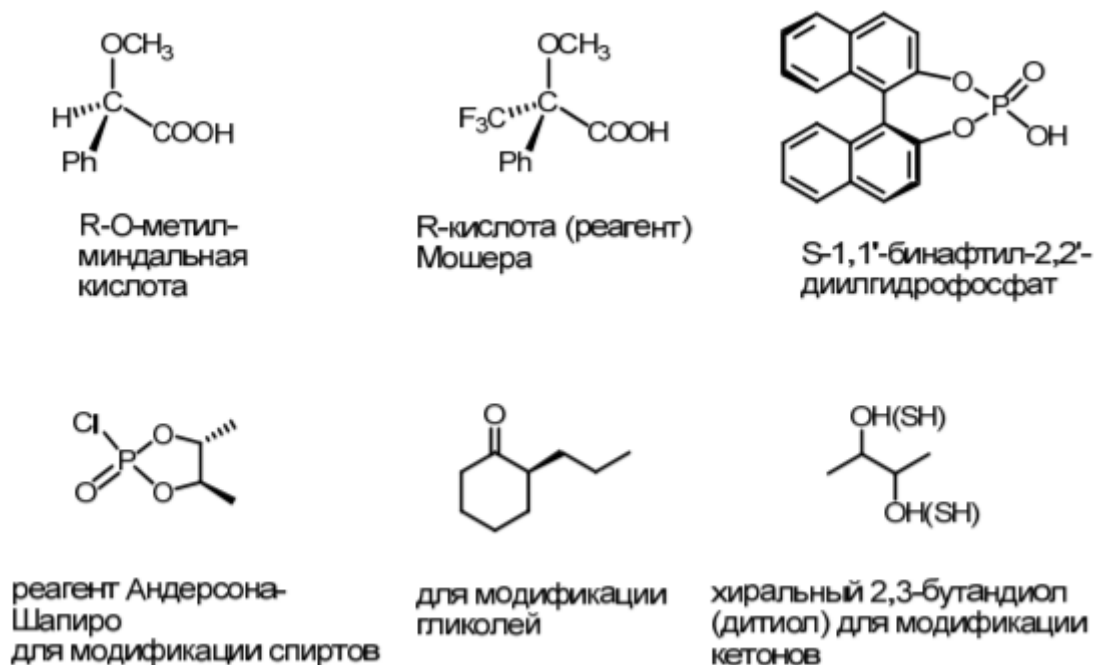
Наприклад, за допомогою ЯМР на різних ядрах (частіше на ^1H , ^{19}F та ^{31}P) або застосовуючи хроматографічні методи з використанням «звичайних» колонок, можна визначити співвідношення енантіомерів в суміші, якщо остання була перетворена у суміш діастереомерів реакцією з оптично чистим реагентом. Такі реагенти називають хіральними дериватизуючими (вони дають похідні) агентами (ХДА). Нагадаємо, що спектри ЯМР енантіомерів ідентичні, тоді як спектри отриманих з них діастереомерів відрізняються. При використанні ЯМР-спектрометрів з досить високою робочою частотою (200-500 МГц для ядер ^1H) та виборі відповідного розчинника, іноді з додаванням реагентів зсуву (див. нижче), положення деяких «характеристичних» сигналів в спектрах діастереомерів може відрізнитися в достатній мірі для коректного вимірювання їх інтегральної інтенсивності. При цьому значну перевагу представляє використання методу ЯМР на ядрах ^{19}F і ^{31}P в порівнянні з ЯМР ^1H , оскільки діапазон спектрів (розбіжність в хімічних зсувах сигналів) для цих ядер значно ширше, ніж для протонів. Точність визначення кількісного складу методом ЯМР зазвичай не перевищує 95 %, але іноді доходить до 98 % і навіть вище – в залежності від властивостей конкретної речовини, її чистоти і концентрації в ампулі, а також обраного розчинника, робочої частоти ЯМР-спектрометра, роздільної здатності сигналів у спектрі, співвідношення інтенсивності шум/сигнал, наявності обмінних процесів, характеристик спін-спінової взаємодії та деяких інших параметрів.

Для визначення енантіомерного складу хіральних амінокислот, амінів, спиртів та інших сполук, що містять основні або нуклеофільні групи, відповідні діастереомери отримують дією оптично чистих кислот або їх ангідридів. Наприклад, часто використовують хлорангідрид кислоти Мошера (R-(+)- α -метокси- α -трифторметилфенілоцтової

кислоти). Так, перетворення суміші R- та S- α -метилбензиламінів в суміш діастереомерних амідів для наступного хроматографічного або ЯМР-визначення енантіомерного складу показано нижче:

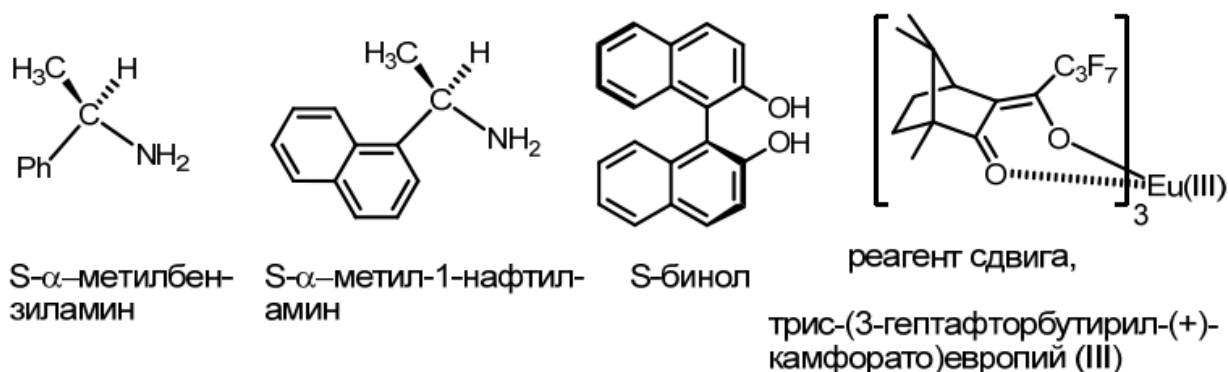


У наведеному прикладі про співвідношення R- і S-ізомерів в вихідному α -метилбензиламіні судять за інтегральними інтенсивностями сигналу групи CF_3 в спектрі ЯМР ^{19}F для R,R- і R,S-діастереомерів, відповідно. В даному випадку очевидною перевагою використання реагенту Мошера у порівнянні з використанням інших кислот, що не містять атомів фтору, наприклад, структурно близькою O-метилмигдальною кислотою є можливість застосування методу ЯМР ^{19}F .



Як і слід було очікувати, для отримання відповідних діастереомерів з органічних речовин кислотного характеру застосовують доступні хіральні аміни, спирти, меркаптани та інші основні або нуклеофільні сполуки. В якості приклада нижче наведені лише деякі з комерційно доступних ХДА різної природи. Відзначимо, що в сучасних каталогах хімічних реактивів кількість пропонованих ХДА різних типів, вибір яких визначається розв'язуванням завданням (синтез, поділ рацемату, визначення енантіомерного складу тим чи іншим методом та ін.), обчислюється сотнями.

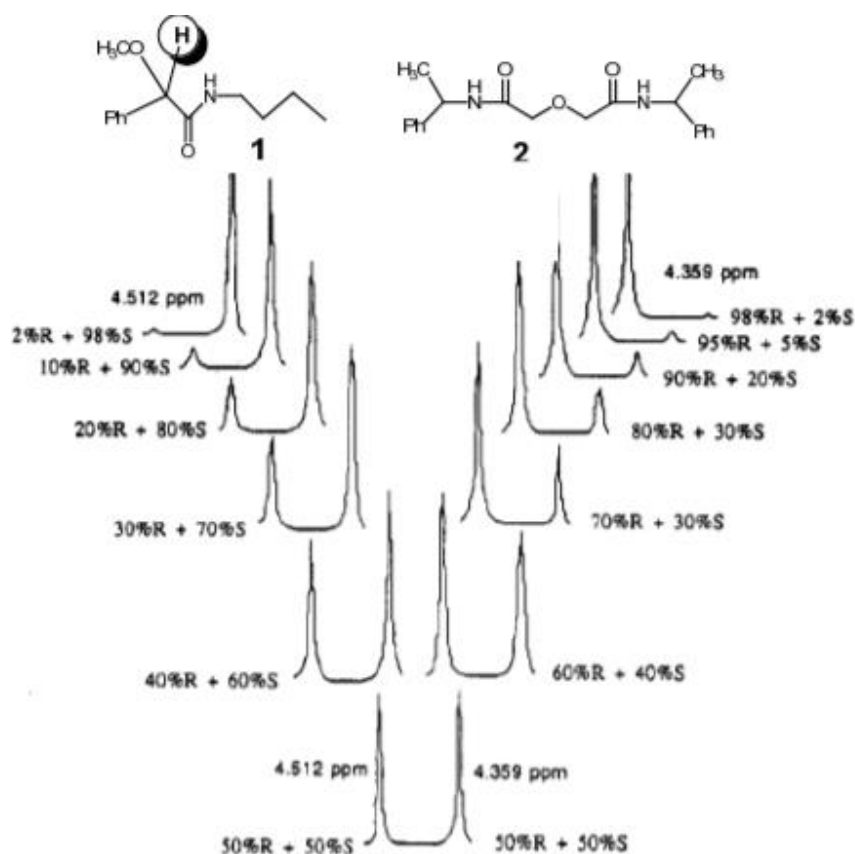
Особливо привабливим є застосування ЯМР-спектроскопії для кількісного аналізу складу вихідної (інтактної) суміші енантіомерів без їх попереднього перетворення в діастереомерні похідні. Для реалізації такого спрощеного підходу виявилось цілком достатньо використовувати хіральний розчинник або, що зручніше і дешевше, – хіральний сольватуючий агент:



Ще більшого поширення набуло використання хірального реагенту зсуву (shift reagent). Останній зазвичай являє собою лантаноїдний (Eu, Gd, Pr та ін. елементи) хіральний комплекс. Оскільки такі комплекси є слабкими кислотами Льюїса, вони здатні координуватися з багатьма органічними основами Льюїса – амінами, амідами, естерами, кетонами і сульфоксидами. Після додавання реагенту зсуву встановлюється швидко динамічна рівновага між координованим і некоординованим субстратом. Внаслідок цього спектр ЯМР, що спостерігається, складається з двох наборів сигналів, хімічні зсуви яких представляють собою середньозважені зсуви вільних і пов'язаних у відповідні діастереомерні аддукти енантіомерів.

Показово, що молярне співвідношення реагент зсуву/субстрат може бути навіть менше одиниці, але для кращого результату зазвичай береться до 2-х молярних еквівалентів реагенту. При застосуванні хіральних сольватуючих агентів і реагентів зсуву для пари енантіомерів в спектрах ЯМР ^1H зазвичай досягається різниця хімічних зсувів у окремих атомів водню до 0.1-0.5 м. д. (для лантаноїдних комплексів іноді навіть до 4 м.д.). Слід зазначити істотну відмінність реагентів зсуву від сольватуючих агентів, яке полягає в тому, що останні не утворюють з хіральною сполукою координаційних сполук, а лише беруть участь в її сольватації. З цієї причини для отримання ефекту поділу сигналів двох енантіомерів слід використовувати значний надлишок сольватуючого реагенту у відношенні до зразку, що визначається.

Як приклад показані фрагменти спектрів ЯМР ^1H рацемічної та нерацемічної суміші аміду 1 з різним співвідношенням R- та S-ізомерів в присутності хірального сольватуючого агенту 2. Відповідно до наведеного прикладу, застосування спектроскопії ЯМР ^1H дозволяє детектувати присутність навіть 2 % домішки ($ee = 96\%$) R- або S-енантіомера. Для досягнення такого результату виявилось необхідним використовувати більш ніж 35-кратний молярний надлишок сольватуючого реагенту.



Слід зазначити, однак, що існує ряд обмежень щодо використання хіральних реагентів зсуву і особливо сольватуючих агентів, які треба брати до уваги при виборі даного методу аналізу. Проте, простота і ефективність методу багато в чому виправдовують його застосування, особливо в тих випадках, коли не потрібна занадто сувора кількісна оцінка енантіомерного складу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Илиел Э., Вайлен С., Дойл М.: Основы органической стереохимии. БИНОМ, Лаборатория знаний, 2014. – 706 с.
2. Илиел Э. Основы стереохимии. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2009. – 119 с.
3. Колодяжный О. И., Колодяжная А. О. Стереоселективный синтез фосфорорганических соединений. К.: Наукова думка, 2017. – 342 с.
4. Колтунов К. Ю. Энантиоселективный синтез органических соединений: учебное пособие / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2010. - 41 с.
5. Ковтуненко В. О. Загальна стереохімія. Київ : Кондор, 2009. – 366 с.
6. Ногради М. Стереоселективный синтез. М.: Мир, 1989. – 406 с.
7. Потапов В.М. Стереохимия. М.: Химия, 1988. – 464 с.

Навчальне видання

Ішков Юрій Васильович

АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

для самостійної роботи здобувачів
третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти
спеціальності 102 Хімія

В авторській редакції

Підп. до друку 16.11.2021. Формат 60x84/16.
Ум.-друк. арк. 2,79. Тираж 20 прим.
Зам. № 2360.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова

Україна, 65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.
Тел.: (048) 723 28 39. E-mail: druk@onu.edu.ua