

## ОСНОВИ НА СТЕРЕОХИМИЯТА

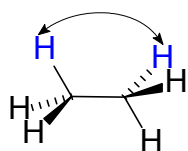
### КОНФОРМАЦИИ И КОНФОРМАЦИОНЕН АНАЛИЗ

#### Определение за конформация

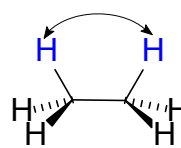
Всяко различно положение на заместителите при даден въглероден атом спрямо заместителите при съседен въглероден атом в резултат на въртене около единична (проста) връзка се нарича **КОНФОРМАЦИЯ**. Около една проста връзка са възможни безброй много конформации.

#### Конформации на етана

Перспективни формули:



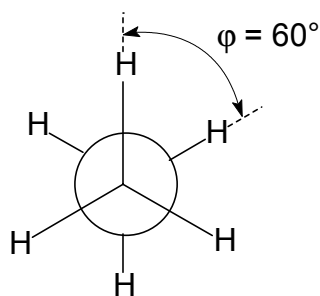
скосена  
конформация



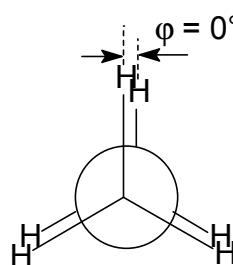
засенчена  
конформация

В скосената конформация (англ. *staggered*) разстоянията между водородните атоми при двата въглеродни атома са възможно най-големи и следователно силите на отблъскване между тях са най-малки, докато в засенчената (англ. *eclipsed*) обратно — съседните водородни атоми са най-близо и се отблъскват най-силно. Ето защо скосената конформация е най-стабилната от всички конформации на етана.

**Нюмънови проекционни формули.** Въведени са от *Melvin S. Newman* (Ohio State University, САЩ). Двата въглеродни атома са разполагат един зад друг, като между тях се поставя малък непрозрачен диск. Тогава се изписва само частта от валентните връзки при по-отдалечения въглероден атом, която не се закрива от диска:



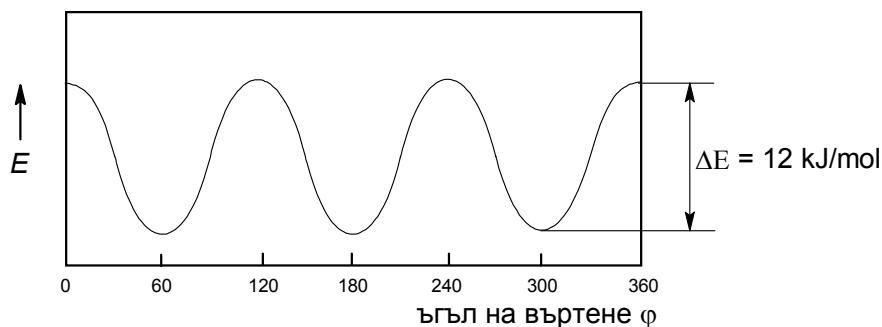
скосена  
конформация



засенчена  
конформация

Енергията на конформациите зависи от двустенния (диедричния) ъгъл  $\varphi$  (*phi*): той е сключен между равнината на връзките (1-Н)-(С-1)-(С-2) и равнината на връзките (С-1)-(С-2)-(2-Н).

Енергетична диаграма на конформациите на етана:

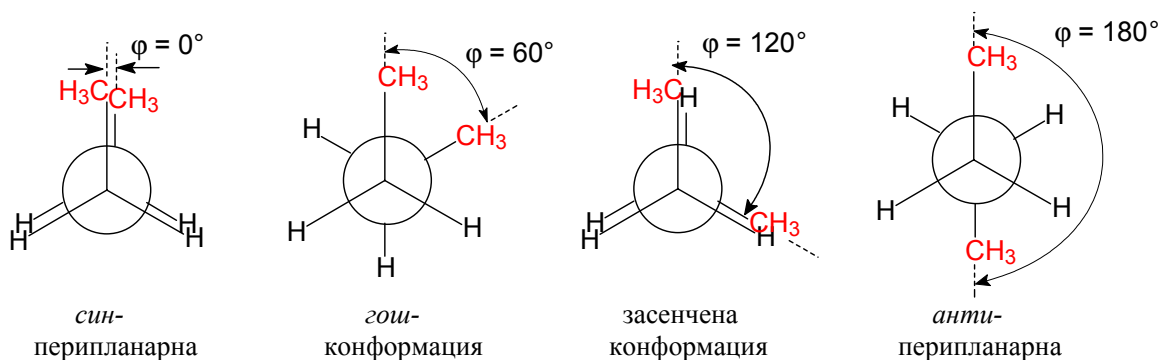


Представява синусоида, в която максимумите и минимумите се сменят през всеки  $60^\circ$ . На всяка точка от синусоидата съответствува определена конформация, на максимумите — засенчените конформации, а на минимумите (при  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  и  $300^\circ$ ) съответствуват скосените конформации. Енергетичната бариера на въртенето около връзката C-C при етана е  $\Delta E^{\text{акт.}} \approx 12 \text{ kJ/mol}$  ( $2.8 \text{ kcal/mol}$ ). Тя е многократно по-ниска от активиращата енергия на органичните реакции. Енергетичната бариера е достатъчно ниска, за да съществува *свободно* въртене около простата връзка дори и при ниски температури.

**Конформери (ротамери)** се наричат сравнително устойчивите (по-стабилните) конформации. В молекулата на етана всъщност има само един конформер (със скосената конформация). В даден момент най-голяма част от молекулите на етана ще бъдат в скосена конформация, т. е. скосената конформация е статистически най-населената конформация.

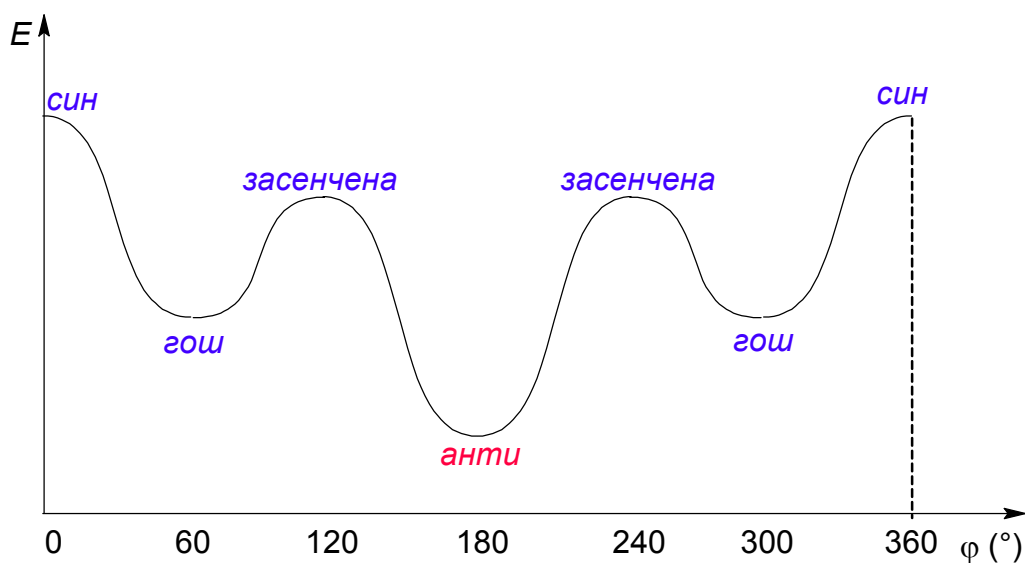
**Конформационни изомери** се наричат много стабилни конформери, които съществуват самостоятелно и могат да се изолират като индивидуални вещества.

**Конформации на бутана около връзката (C-2)-(C-3):**



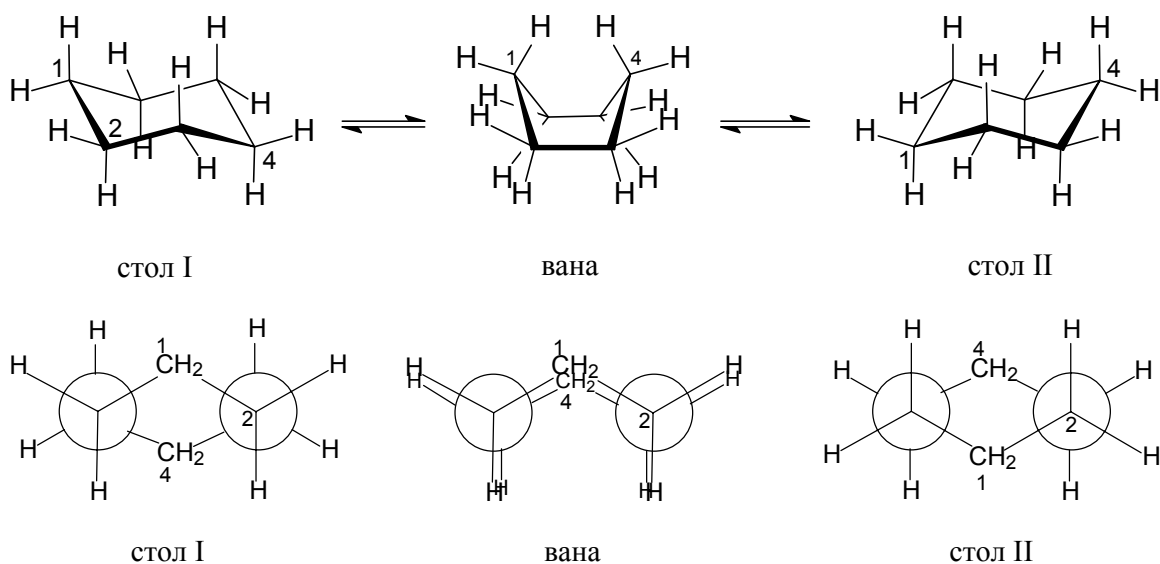
Както е лесно да се предположи при разглеждане на нюмъновите проекционни формули, най-големи сили на отблъскване между двете метилови групи са налице в *син*-перипланарната конформация, поради което тя има най-висока енергия, т. е. тя е най-нестабилна. Най-стабилен е конформерът с *анти*-перипланарно разположение на метиловите групи, а конформерът с *гош*-конформация (от фр. *gauche*) е с междинно енергетично съдържание. Засенчената конформация също има висока енергия, но е малко по-стабилна от *син*-перипланарната, тъй като липсва отблъскване на две обемисти групи. Тези взаимоотношения се илюстрират най-добре с помощта на енергетичната диаграма на конформациите на бутана.

Енергетична диаграма:

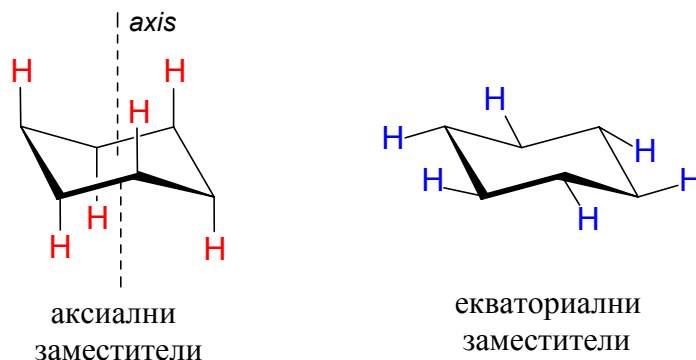


### Конформации на циклохексана

Възможно е въртене около всичките шест единични връзки С-С. Съществува равновесие между най-стабилните конформери “стол I” и “стол II”. При тях заместителите при всяка от шестте връзки С-С са в конформация *гош* (вж. нюмъновите проекции отдолу). Конформацията “вана”, през която минава равновесието “стол I” - “стол II”, съдържа две срещулежащи връзки със заместители в засенчена конформация, а освен това и два от водородните атоми (в положение 1,4) са твърде близо един до друг в пространството. Всичко това води до напрежения (сили на отблъскване) в конформация “вана” и тя е по-малко стабилен конформер от “стол”.



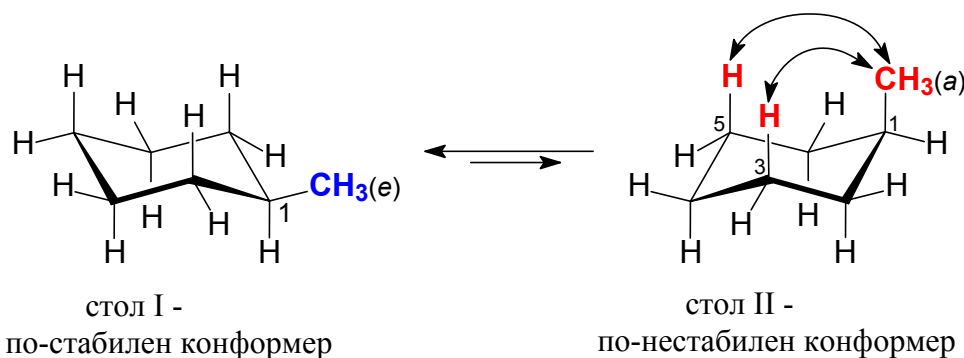
В конформерите "стол" има 12 връзки С—Н, шест от които са успоредни на въображаемата ос (*axis*) на молекулата и се наричат *аксиални*, а останалите шест са разположени близо до въображаемата екваториална равнина на молекулата и затова са наречени *екваториални*:



При осъществяване на равновесието “стол I” — “стол II” (вж. по-горе) аксиалните заместители от “стол I” преминават в екваториални при “стол II”, а екваториалните от “стол I” — в аксиални при “стол II”.

### Конформации на метилциклохексана

Равновесието “стол I”-“стол II” е изтеглено към конформера с екваториална метилова група (в случая “стол I”), тъй като при другия конформер (“стол II”) има сили на отблъскване между обемистата метилова група и аксиалните водородни атоми на трето и пето място:



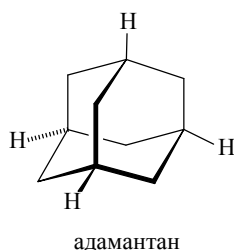
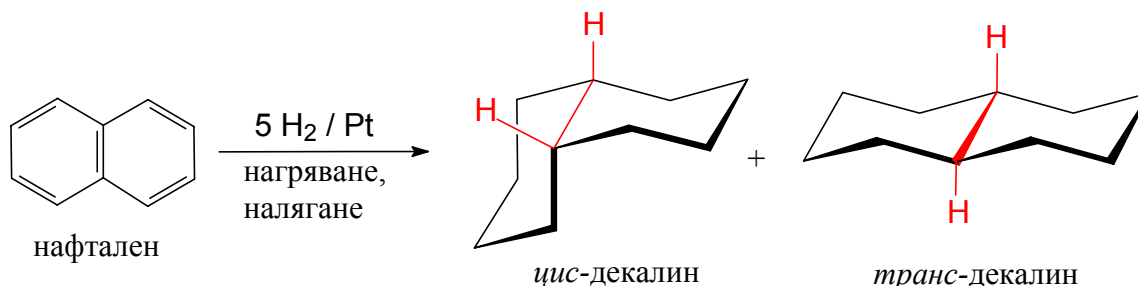
Обикновено при замесените циклохексани най-стабилни са конформерите "стол", в които има възможно най-голям брой екваториални заместители или в които най-обемистите заместители заемат екваториално положение.

**Анализът на промените в енергията на молекулата, настъпващи в резултат на въртенето около единичните връзки, се нарича конформационен анализ.**

Идеята за конформационния анализ принадлежи още на *Van't Hoff*, но е разработена като дял от стереохимията от *O. Hassel* (Норвегия) и *D.H.R. Barton* (Великобритания), които заради тези свои заслуги получават Нобеловата награда по химия за 1969 г.

### Декалини и адамантан

Съществуват две пространствени форми: *цис*- и *транс*-декалин, които са били успешно разделени и разбира се имат различни физикохимични характеристики (напр. точките им на кипене при 760 mm са 195 °C за *цис*- и 185.5 °C за *транс*-декалина).



**Адамантанът** представлява тетрацикличен алкан  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ , съставен от четири съчленени циклохексанови пръстени в конформация “стол”. Известни са някои лекарствени вещества, съдържащи в молекулата си адамантилов остатък. Адамантановият скелет може да се разглежда като градивен елемент на една от алотропните модификации на въглерода — *диаманта*, най-твърдия и красив материал в природата, чиято макромолекула е изградена от милиарди здрави ковалентни връзки.

## ПРОСТРАНСТВЕНА ИЗОМЕРИЯ (СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ)

**Пространствени изомери се наричат съединения с еднаква брутна формула и еднакъв строеж, но с различна КОНФИГУРАЦИЯ.**

**КОНФИГУРАЦИЯ** се нарича разположението на атомите (атомните групи) в пространството, без да се отчита въртенето около простите връзки.

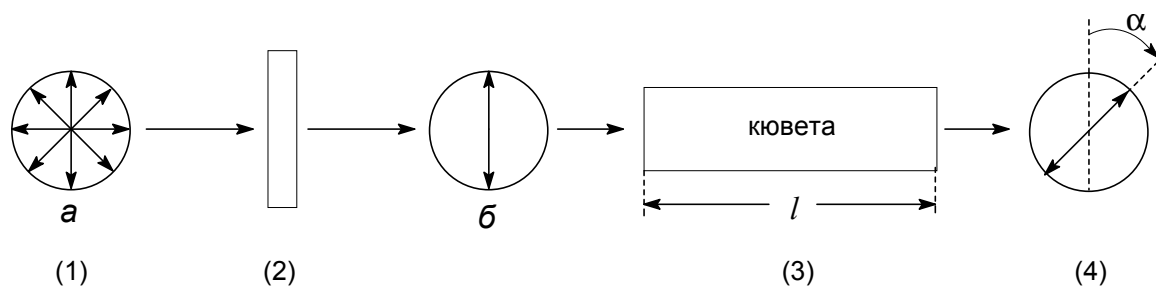
Под *абсолютна конфигурация* се разбира действителната конфигурация на молекулата в природата. Тя се определя най-сигурно чрез рентгеноструктурен анализ. *Относителна конфигурация* наричаме конфигурацията на дадена молекула, когато е отнесена към конфигурацията на известно съединение, прието за еталон. Например при монозахаридите за еталон е избран D(+)-глицералдехидът.

### Оптическа активност

Явлението е открито за първи път от френския учен *Жан Бийо* (1815). Под **оптична активност** се разбира свойството на някои вещества или техни разтвори да въртят равнината на плоскополяризованата светлина, преминала през тях.

Светлината е електромагнитно лъчение с дължина на вълната от порядъка 200-1000 nm (за видимата светлина: 400-800 nm). Лъчът на обикновената светлина представлява две трептящи полета — електрично и магнитно — в две взаимно перпендикулярни равнини. Ако можехме да погледнем светлинния лъч от единия край в дълбочина и ако можехме да видим трептящото електрично поле, щяхме да забележим, че векторът на електричното поле трепти във всички възможни равнини (Фиг. 1-а). Същото се отнася и за трептенето на магнитното поле.

Ако на пътя на лъча се постави оптично устройство, наречено поляризатор, то след преминаването през поляризатора електричното поле на лъча трепти само в една равнина (магнитното също, но в друга, перпендикулярна равнина). Такава светлина се нарича *плоскополяризована* (Фиг. 1-б).



Фиг. 1: Плоскополяризована светлина, поляриметър

**Поляриметър.** Този уред се използва за измерване на ъгъла на въртене на оптичноактивните съединения. По принцип той се състои от (1) източник на светлина, (2) поляризатор, (3) стъклена кювета за веществото или негов разтвор, и (4) анализатор със скала, по която се отчита ъгълът на въртене  $\alpha$  (Фиг. 1). Въртенето на равнината надясно се означава с “+” или с “*d*”, а наляво — със знак “-” или с “*l*”. IUPAC препоръчва означенията *d*-, *l*- или *dl*- пред наименованието вече да се избягват.

Специфичният ъгъл на въртене  $[\alpha]$  се определя по формулата:  $[\alpha] = \frac{\alpha}{c \cdot l}$ , където  $\alpha$  е измереният ъгъл на въртене,  $c$  е концентрацията на разтвора в  $g/ml$  (за течни вещества — плътността в  $g/ml$ ), а  $l$  е разстоянието между стените на кюветата, т. е. пробегът на лъча в кюветата в *дециметри* (*dm*).

Специфичният ъгъл  $[\alpha]$  зависи от температурата и от дължината на вълната на използваната светлина, затова тези данни също трябва да се посочват. Например  $[\alpha]_D^{20} = +3.12^\circ$  означава, че специфичният ъгъл  $+3.12^\circ$  е измерен при температура  $20^\circ C$  за светлина с дължина на вълната  $589.6 \text{ nm}$  (*D*-линията в спектъра на натриевата лампа).

### ОПТИЧНА ИЗОМЕРИЯ

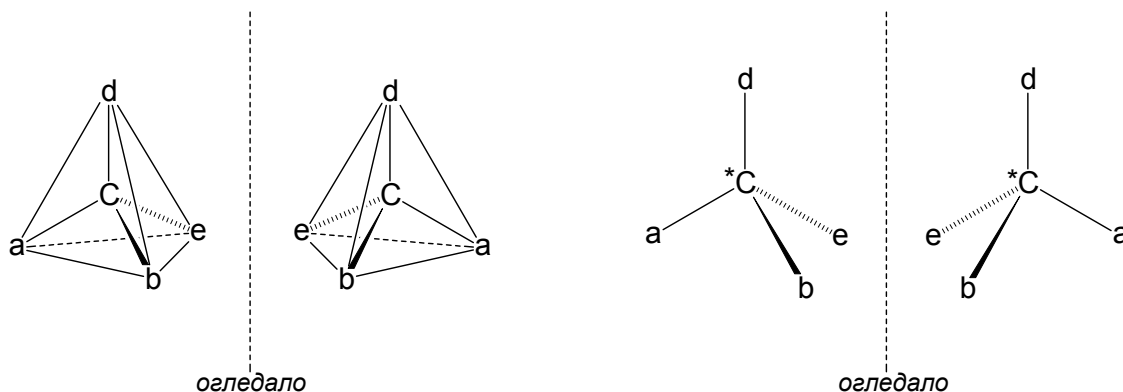
**Оптични изомери** (антиподи) са двойка изомери с еднакви физикохимични характеристики, които въртят равнината на плоскополяризованата светлина с един и същ по размер ъгъл, но в противоположни посоки. Например млечната киселина има два оптични изомера: дясновъртящ, означаван като (+)-млечна киселина, който върти равнината на плоско поляризованата светлина на  $+3.8^\circ$ , и лявовъртящ изомер, (—)-млечна киселина, който върти равнината на  $-3.8^\circ$ . Смес от равни части лявовъртящ и дясновъртящ изомер се нарича **рацемична смес (рацемат)**. Такава смес е оптически неактивна ( $[\alpha] = 0^\circ$ ) и се означава с “ $\pm$ ”, например ( $\pm$ )-млечна киселина (по-рано: *dl*-млечна киселина). Рацематите обикновено имат различна температура на топене от тази на всеки от антиподите, тъй като имат отнасяне на смес от вещества. Често те образуват т. нар. твърди разтвори. Рацемичните лекарствени препарати обикновено имат по-слабо биологично действие от това на активния енантиомер. Такъв е случаят с рацемичната смес на ефедрин-хидрохлорида, известен като *ефетонин*.

Оказало се е, че молекулите на оптичните антиподи са пространствени изомери, отличаващи се помежду си както предмет и огледалния му образ или както лявата спрямо дясната ръка. От IUPAC е възприет терминът “*хиралност*” (от гръцки  $\chi\epsilon\rho$

— ръка) за означаване на това явление, произтичащо най-често от тетраедричния пространствен модел на наситения въглероден атом (при  $sp^3$ -хибридизация).

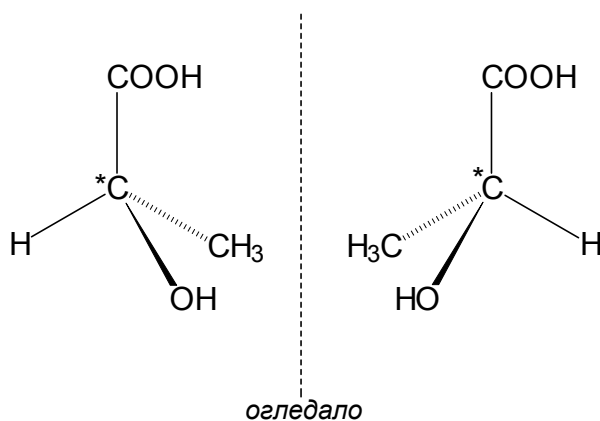
**Хирална е всяка молекула, която не е идентична с огледалния си образ.**

Обикновено хиралните молекули съдържат поне един наситен въглероден атом C, свързан с четири различни заместителя  $a$ ,  $b$ ,  $d$ ,  $e$  (Фиг. 2). Такъв въглероден атом е прието да се нарича *хирален център*, *хирален въглероден атом* или *стереоцентър* и се означава със звездичка (\*). В по-старата литература се използваше понятието *асиметричен въглероден атом*.

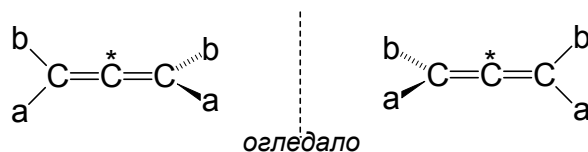


**Фиг. 2:** При четири различни заместителя ( $a, b, d, e$ ) тетраедричният въглероден атом C е *хирален център (стереоцентър)*

Конкретен пример за подобни хирални молекули са двете стереоизомерни млечни киселини, в които заместителите при хиралния въглероден атом са COOH, CH<sub>3</sub>, OH и H:



Съществуват хирални молекули, в които хиралният център не е въглероден атом в  $sp^3$ -хибридизация. Подходящ пример са алёните (Фиг. 3), в които заместителят  $a$  е различен от заместителя  $b$  ( $a \neq b$ ). В този случай хиралният център съвпада с въглеродния атом в  $sp$ -хибридизация:



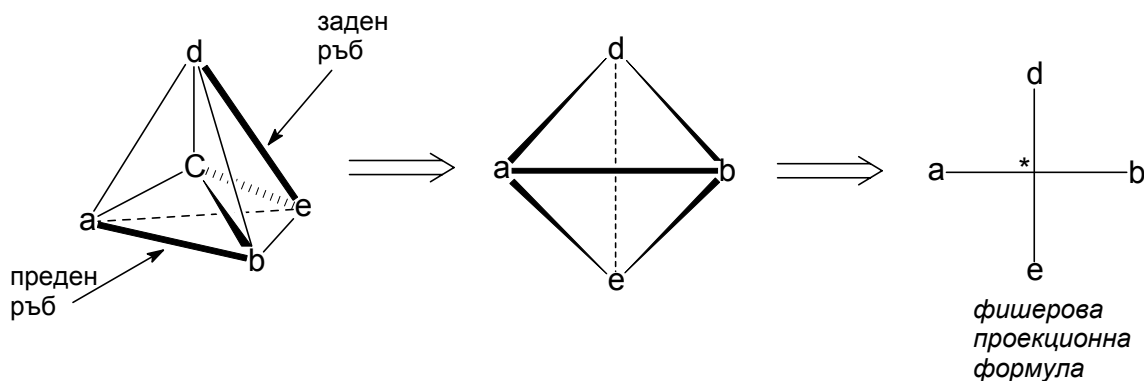
**Фиг. 3:** Хирални алёнови молекули; хирален център е средният въглероден атом.

Молекулите, които са идентични с огледалния си образ, обикновено имат равнина на симетрия, т. е. те са **ахирални** и НЕ проявяват оптична активност.

Както бе споменато по-горе, молекулите на *оптичните антиподи* се отличават помежду си както предмет и огледалния му образ (лявата към дясната ръка). Прието е такива стереоизомери да се наричат още **енантиомери**. Енантиомерите имат еднакъв по стойност, но противоположен по знак ъгъл на въртене на равнината на плоскополяризованата светлина.

Всички хирални молекули са молекули на оптичноактивни съединения и обратно — всички оптичноактивни съединения притежават хирални молекули.

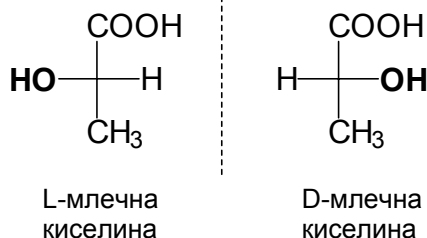
За графично изобразяване на пространствения строеж Е. Фишер е предложил специални формули, наречени *фишерови проекционни формули*. Те се построяват чрез преобразуване на тетраедъра така, че предният ръб  $a-b$  (към наблюдателя) да стане хоризонтален, а задният ( $d-e$ ) — вертикален. Пресечната точка на проекциите на тези два ръба съвпада с хиралния център. Останалите ръбове на тетраедъра се заличават:



В така изведената проекционна формула обикновено най-отгоре се поставя главната група (или C-1). Заместителите, различни от водороден атом, които се намират отляво на вертикалната линия (въглеродната верига) се означават с L, а тези отдясно — с D. Например при млечната киселина изомерът, при който хидроксилната група е отляво, се означава като L-млечна киселина, а другият — като D-млечна киселина:



Емил Херман ФИШЕР  
1852 - 1919



Така с помощта на фишеровите формули се означава конфигурацията на стереоизомерите. Тази система обаче не е универсална и е трудно приложима за по-сложни молекули. Днес тя се използва преди всичко при въглехидратите, аминокиселините и родните им съединения.

**Внимание!** Няма никаква пряка взаимовръзка между кон-



фигурация по Фишер (D или L) и посоката на ъгъла на въртене (*d* или *l*; съотв. + или -). Например производните на L-млечната киселина (с една и съща конфигурация!) могат да имат най-различни ъгли на въртене:

L(-)-цинков лактат:  $[\alpha]_D = -8.2^\circ$

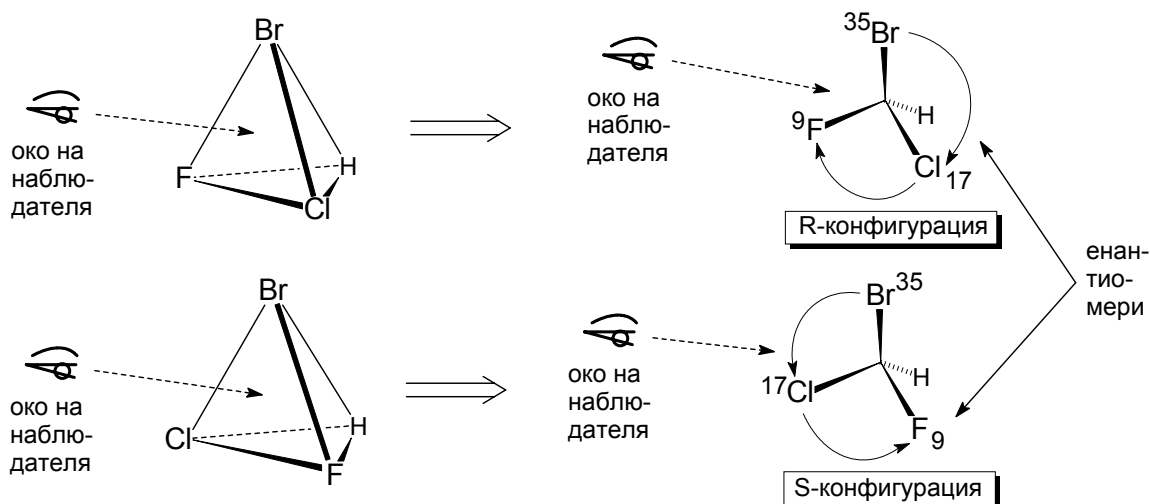
L(+)-млечна киселина:  $[\alpha]_D = +3.8^\circ$

L(+)-пропиллактат:  $[\alpha]_D = +17.1^\circ$

**Запомнете:** ъгълът на въртене (“+” или “-”) е величина, която се определя експериментално, а означаването на конфигурацията с D или L е условно, според общовъзприетата конвенция за фишеровите проекционни формули!

**Правило на Кан-Инголд-Прелог (*R,S*-правило).** Тези трима световноизвестни учени са предложили друга система за означаване на конфигурацията, известна още като *R,S*-система. Правилото по-късно е било възприето и в систематичната номенклатура на *IUPAC*. Въвежда се старшинство на заместителите около стереоцентъра: най-старши е този атом, който има най-голям номер в периодичната система на елементите. Ако заместителят е група от атоми, атомните номера в даден заместител се сумират.

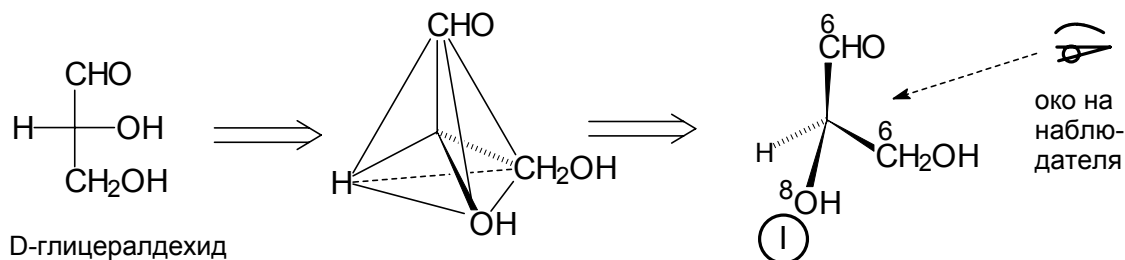
Ще разгледаме два примера. Най-прост е случаят, когато четирите заместителя са различни атоми, както в бромфлуорохлорометана ( $\text{CHBrClF}$ ). Тетраедърът се ориентира към наблюдателя така, че заместителят с най-малък атомен номер (в случая H) да бъде в най-отдалечения долен връх на тетраедъра (Фиг. 4). Тогава се проследява в каква посока намалява старшинството (атомните номера) на останалите три заместителя. Ако старшинството намалява по посока на часовниковата стрелка, конфигурацията се означава с буквата R (лат. *rectus* - десен); ако намалява по посока, обратна на часовниковата стрелка — с буквата S (лат. *sinister* - ляв).



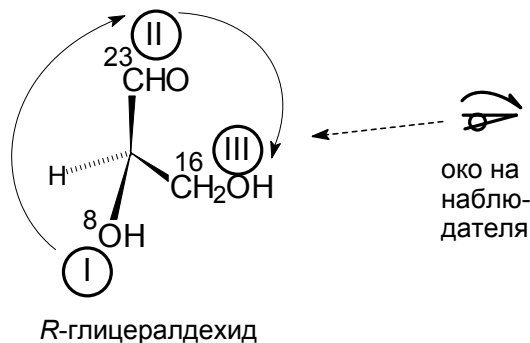
**Фиг. 4:** Приложение на правилото на Кан-Инголд-Прелог за молекулата на бромфлуорохлорометана ( $\text{CHBrClF}$ )

Като втори пример нека използваме т. нар. D(+)-глицералдехид, който е изключително важен при определяне конфигурацията на въглехидратите (вж. там). Нека проверим *S*- или *R*-конфигурация съответствува на D-конфигурацията по Фишер на D(+)-глицералдехида. Написваме фишеровата проекция и от нея извеждаме такава

ориентация на пространствения модел, че най-малкият заместител (H) да бъде най-отдалечен от наблюдателя:



Най-старши очевидно е кислородният атом (означен с I). Въпросът със старшинството на другите два заместителя не може да се реши направо, тъй като и двата са свързани с хиралния център чрез въглеродни атоми. В такива случаи се вземат предвид атомните номера на следващите атоми, свързани с въглеродните. При алдехидната група  $-\text{CH}=\text{O}$  към атомния номер на въглерода (6) се добавят още номера на H и два пъти номерата на кислорода (заради това, че връзката е двойна). Така се получава сума  $6+1+8+8 = 23$ . Хидроксиметилната група  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$  се пресмята като към номера на въглерода (6) се прибавят номерата на двата водорода и веднаж номера на кислорода, тъй като той е свързан само чрез единична връзка. Така за хидроксиметилната група се получава  $6+1+1+8 = 16$ . Следователно алдехидната група ще е по-старша (сума 23) — означаваме я с II, а най-младша е хидроксиметилната група III (сума 16).



Старшинството на трите заместителя намалява по посока на часовниковата стрелка (т. е.  $\text{I} \rightarrow \text{II} \rightarrow \text{III}$ ) и според правилото конфигурацията трябва да е **R** [(R)-глицералдехид]. При повече от един стереоцентър се определя R,S-конфигурацията на всеки от тях поотделно.

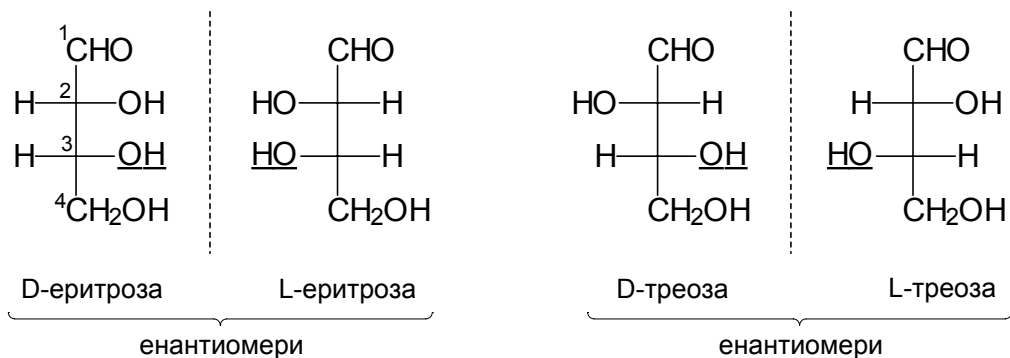
**Задачи:** (1) Определете конфигурацията на L-млечната киселина, на D-еритрозата и L-треозата (вж. по-долу) по правилото на Кан-Инголд-Прелог (R,S-правилото). (2) Напишете фишевата проекция и означете с D или с L конфигурацията на (S)-2-амино-3-хидроксипропановата киселина (серин).

## ДИАСТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Как стои въпросът за конфигурацията на молекули, които имат повече от един хирален въглероден атом?

Да разгледаме пространствения строеж на монозахаридите с два хирални въглеродни атоми: **еритроза** и **треоза**. Възможни са четири комбинации, изразени с фишеви проекционни формули.

Тук стереоцентровете са C-2 и C-3. Четирите различни заместителя при C-2 са CHO, H, OH и  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ , а при C-3 са  $\text{CH}(\text{OH})\text{CHO}$ , H, OH и  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Възприето е конфигурацията на монозахаридите да се определя по разположението на хидроксилната група при най-отдалечения от карбонилната група хирален въглероден атом (в горните примери това е C-3).

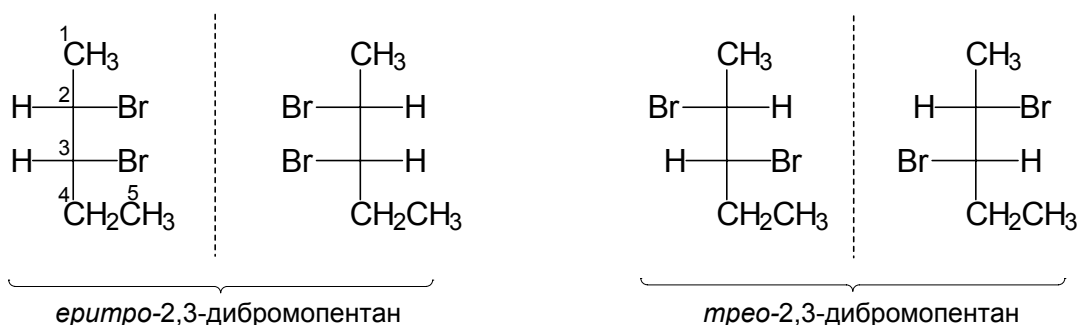


Очевидно става дума за две двойки енантиомери. Какво е обаче стереохимичното отношение на всяка от *еритрозите* спрямо всяка от *треозите*? Ако сравним например D-еритроза и D-треоза, ще забележим, че докато конфигурацията при C-3 е една и съща, то конфигурацията при C-2 в двете съединения е противоположна. Но като цяло молекулите на D-еритрозата и D-треозата без съмнение са пространствени изомери.

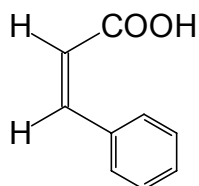
**Диастереоизомери (диастереомери) се наричат пространствени изомери, които НЕ са енантиомери, т. е. чиито молекули НЕ се отнасят както предмет към огледалния му образ.**

В номенклатурата е възприето всички диастереомери с два съседни стереоцентра, подобни по конфигурация на еритрозата, да се означават с представката *еритро*, а тези, които са аналогични на треозата — с представката *трео*. Разбира се конфигурацията на всеки хирален център в такива стереоизомери може да се означава и по правилото на *Кан-Инголд-Прелог*. Например за диастереомерните двойки от енантиомери при 2,3-дибромопентана: *еритро*-изомерите са съответно  $(2S,3R)$ - и  $(2R,3S)$ -дибромопентан, а двата *трео*-изомера — съответно  $(2R,3R)$ - и  $(2S,3S)$ -дибромопентан.

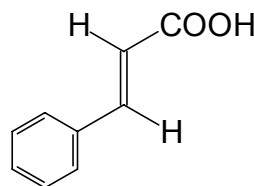
**При  $n$  на брой хирални центъра максималният брой стереоизомери е равен на  $2^n$  (в разгледаните случаи  $2^2 = 4$  стереоизомера).**



Разгледаните дотук случаи са на т. нар.  $\sigma$ -диастереоизомери, тъй като се отнасят до съединения със  $\sigma$ -връзки. Като  $\pi$ -диастереоизомери се означават познатите при алкените *E/Z*-изомерни двойки, наречени още *геометрични (цис-транс) изомери*. Ако се сравни например конфигурацията на *цис*- и *транс*-канелените киселини, веднага може да се установи, че тези два изомера напълно отговарят на определението за диастереоизомери, т. е. те са  $\pi$ -диастереоизомери:



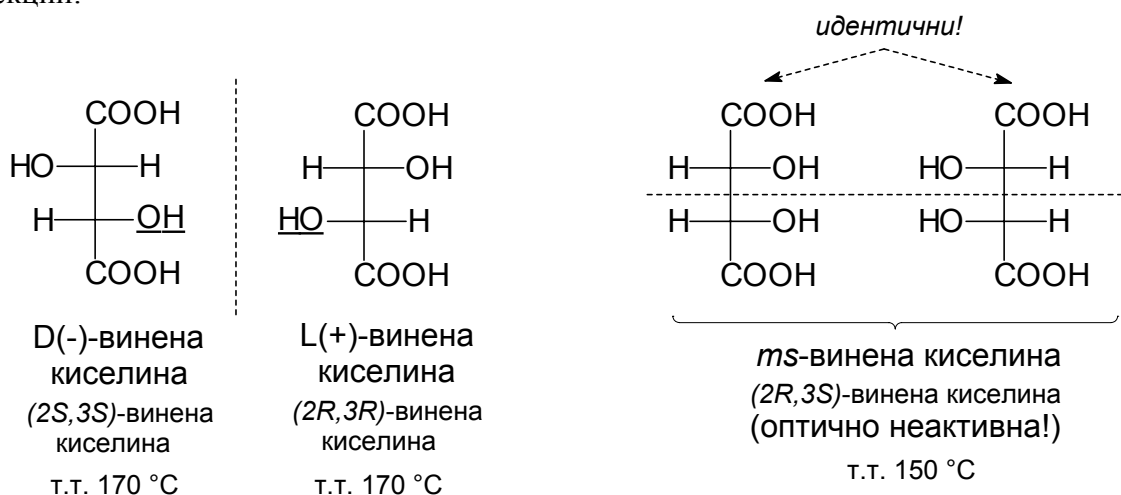
цис-канелена  
киселина



транс-канелена  
киселина

Трябва да е ясно обаче, че това не са хирални съединения, защото двойната връзка и заместителите при нея лежат в една равнина, която е и равнина на симетрия за молекулата (всяка от двете канелени киселини е идентична с огледалния си образ).

**СтереоиЗОМЕРИ НА ВИНЕНАТА КИСЕЛИНА.** Разделени са и са изучени за първи път от Луи Пастър (1848). Особеното в строежа на винените киселини е това, че заместителите при всеки от двата стереоцентра С-2 и С-3 са едни и същи: това са заместителите  $\text{COOH}$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{OH}$  и  $\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ . Нека напишем четирите фишерови проекции:



Двете формули вляво отговарят на двата оптични антипода на оптичноактивната винена киселина (*трео*-формата). Другите две формули обаче са идентични, защото ако завъртим едната от тях на  $180^\circ$  в равнината на рисунката, ще получим другата. Тази киселина, наречена *мезо*-винена (*ms*-винена; гр. *mesos* - междинен), притежава ахирална молекула (с пунктир е посочена равнината на симетрия) и следователно е оптично неактивна! *мезо*-Винената киселина (*еритро*-форма!) е диастереоизомер на всеки от оптичноактивните изомери. Рацемичната смес, т. е. ( $\pm$ )-винената киселина (т. т. 205 °C), е известна още като *гроздена киселина* (*As. uvicum*). Следователно винената киселина се среща в четири форми: лявовъртяща, дясновъртяща, *мезо*-форма (оптично неактивна) и рацемат (оптично неактивен).

*Задачи:* (1) Посочете и други подобни примери! (2) Какви стереоизомери могат да имат 1,4-диметилциклохексанът и 1,3-диметилциклохексанът? Изразете ги с формули тип “стол”.

**Мезоформи имат всички съединения с два или повече стереоцентра, чито молекули притежават равнина на симетрия; мезоформите са ахирални.**

### ЕНАНТИОМЕРИ И ДИАСТЕРЕОИЗОМЕРИ

Енантиомерите са **еднакво** реактивоспособни спрямо *ахирални* реагенти, защото съответните две преходни състояния са енантиомерни и притежават еднаква енер-

гия. Обратно, двата енантиомера на дадено *хирално* съединение НЕ реагират с една и съща скорост с друго хирално съединение, понеже в този случай двете преходни състояния са **диастереоизомерни** (следователно не са еднакви по енергия) — единият енантиомер реагира по-бързо с хиралния реагент, отколкото другият.

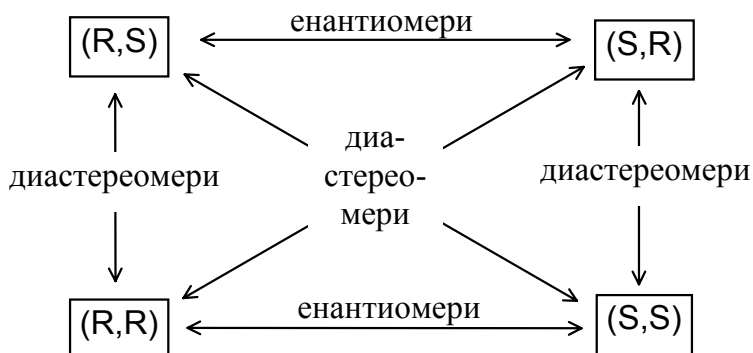
**Пример:** лявата и дясната ръка улавят еднакво лесно даден ахирален предмет (напр. топка за бейсбол). Дясната ръка обаче се вкарва много по-удобно в дясна ръкавица, отколкото лявата...

Биологичните рецептори и ензимите много често са хирални и стереоселективни. Ето защо хиралните биологичноактивни вещества (вкл. лекарствените молекули) с различна конфигурация могат да взаимодействат по различен начин с рецепторите (или ензимите). Това означава, че енантиомерите на дадено хирално биологичноактивно съединение ще проявяват *различно биологично (фармакологично) действие*. Например природният симпатикомиметик (—)-адреналин е около 15 пъти по-активен от съответния дясновъртящ енантиомер.

Реакции, при които се минава през *ахирален* интермедиат (например плоския карбениев йон), водят до рацемични продукти. *Причината:* преходните състояния на двете конкурентни реакции са **енантиомерни** (както и продуктите) и следователно са идентични по физични характеристики, включително по валентни ъгли, дължини на връзките и по свободните енергии на образуване. Поради преминаването през преходни състояния с еднакви енергии двете конкурентни реакции имат еднакви активиращи енергии и затова се образува смес от 50 % *R*- и 50 % *S*-изомер (рацемична смес). Процесът протича с **рацемизация**. Така се осъществява например мономолекулярното нуклеофилно заместване ( $S_N1$ ).

*Защо диастереоизомерните продукти се образуват в нееднакви количества?*

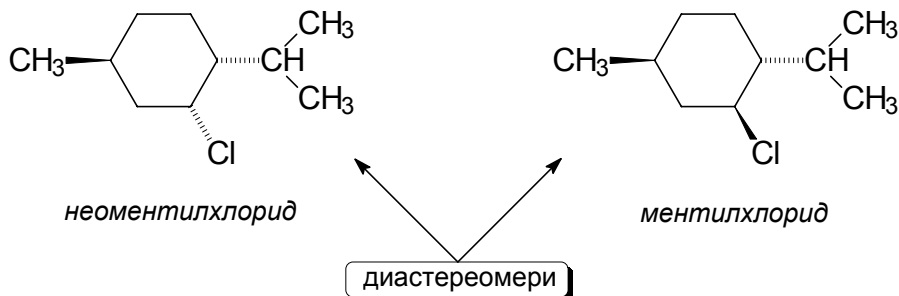
В този случай преходните състояния не са енантиомерни, а **диастереомерни** — и следователно се различават по свободната си енергия на образуване и по активиращата енергия на двете реакции. Поради това единият диастереоизомер се получава в по-голямо количество, отколкото другият, т. е. реакцията протича **стереоселективно**.



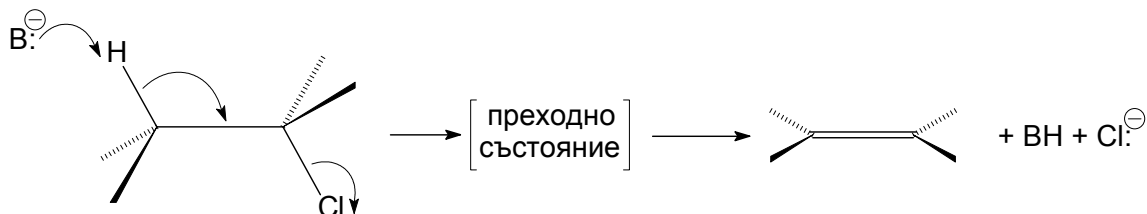
*Сtereохимични отношения между стереоизомери, притежаващи два различни стереоцентъра*

## СТЕРЕОХИМИЯ НА РЕАКЦИИТЕ НА ЕЛИМИНИРАНЕ (E2)

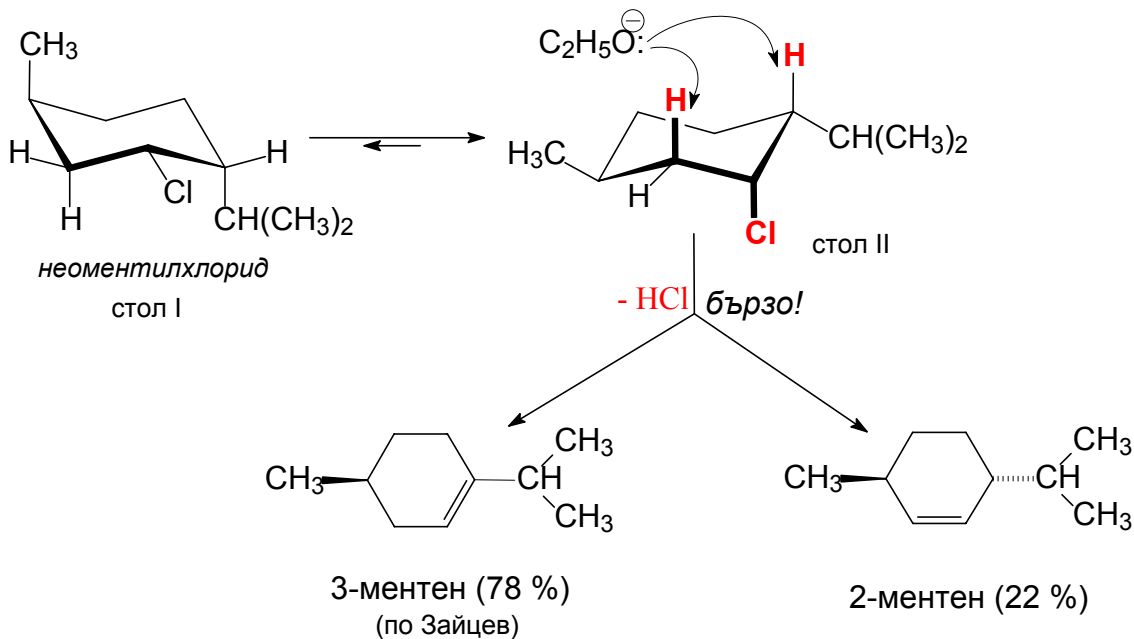
Нека разгледаме стереохимията на елиминиране на хлороводород от двете диастереомерни съединения неоментилхлорид и ментилхлорид под действието на натриев етоксид (механизъм E2).



Доказано е на многобройни примери, че преходното състояние на този процес изисква антиперипланарно разположение на елиминиращите се атоми H и Cl. Известно е също така, че обикновено при нецикличните халогенопроизводни реакцията протича по правилото на Зайцев.



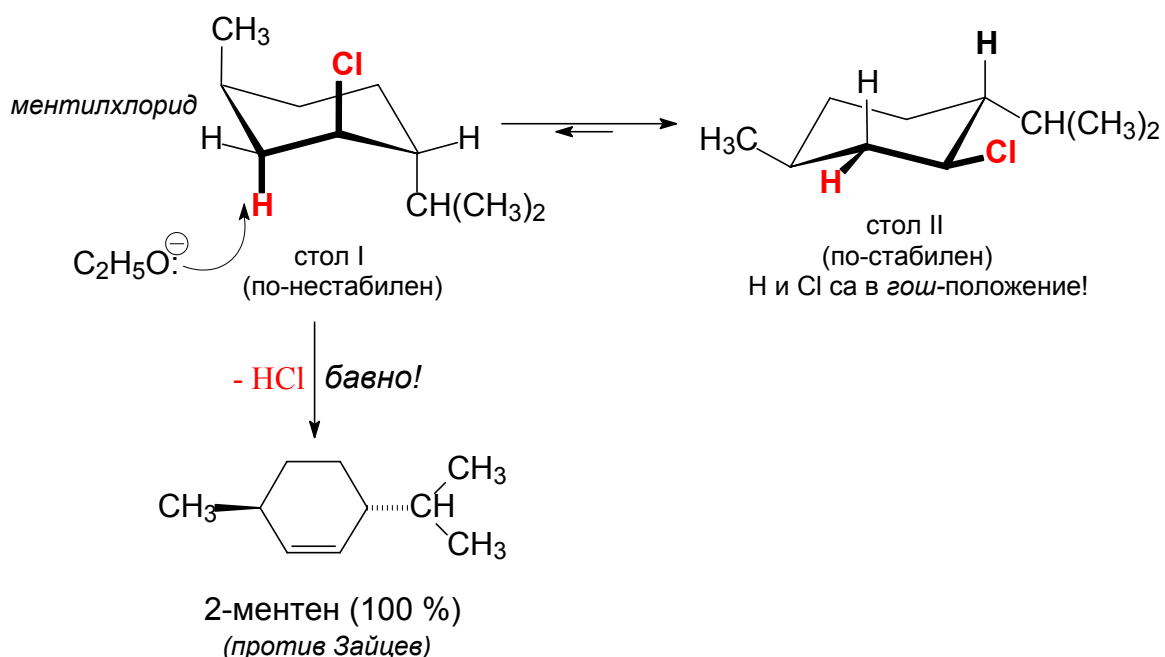
Ако приложим тези предпоставки към елиминирането на хлороводород от неоментилхлорид, то очевидно тук е налице възможност за отцепване на H както от единия, така и от другия съседен въглероден атом, тъй като и двата са в благоприятното антиперипланарно положение спрямо хлорния атом:



При това посочената конформация “стол II” е по-стабилната от двете възможни, защото обемистите заместители CH<sub>3</sub> и CH(CH<sub>3</sub>) са в екваториално поло-

жение, т. е. равновесието е изтеглено точно към благоприятната за реакцията на елиминирание конформация “стол II”. Реакцията протича бързо, **региоселективно**, в съответствие с правилото на *Зайцев*.

Не така стоят нещата при другия диастереомер — ментилхлорида. При него енергетично изгодната конформация с максимален брой екваториални обемисти заместители [CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и Cl] е “стол II” и конформационното равновесие е изтеглено именно към нея. В конформация “стол II” обаче хлорният атом и двата благоприятно разположени водородни атоми при съседни въглероди са в *гош*-положение и реакцията *не е възможно* да се осъществи. По-нестабилният конформер “стол I” е в незначителна концентрация в равновесната смес, но само при него е възможно елиминирането, и то **региоспецифично** — **изцяло против правилото на Зайцев**. В резултат на всичко това реакцията протича **бавно** до 2-ментен, но с количествен добив.

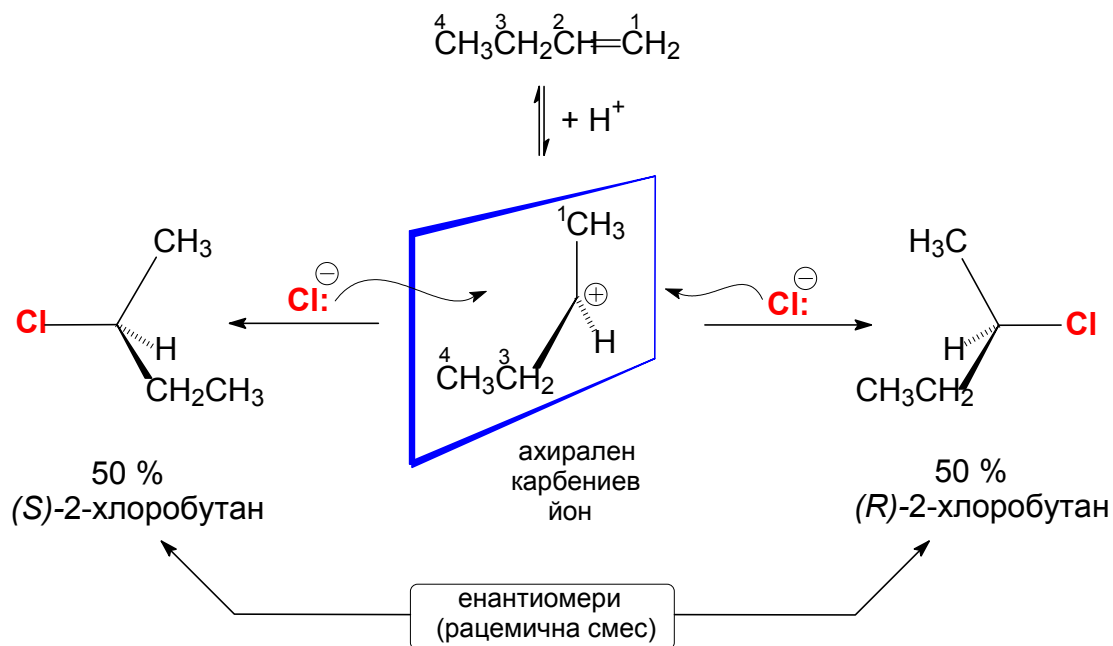


Този пример илюстрира, че е възможно поради пространствени причини очакваният ход на дадена реакция да се промени изцяло.

### СТЕРЕОХИМИЯ НА РЕАКЦИИТЕ НА ЕЛЕКТРОФИЛНО ПРИСЪЕДИНЯВАНЕ (A<sub>E</sub>)

**1. Присъединяване на хлороводород.** Скоростопределящ стадий при присъединяването на хлороводород към алкени е обратимото приемане на протон до плосък карбениев йон. В карбениевия йон положително натовареният въглероден атом е в *sp*<sup>2</sup>-валентно състояние, следователно трите му заместителя лежат в една равнина. Незаетата от електрони *p*-атомна орбитала е разположена симетрично от двете страни на тази равнина. Следователно карбениевият йон е ахирален. Очевидно атаката на нуклеофилната частица — хлоридния йон — може с еднаква вероятност да се осъществи както отляво, така и отдясно на тази равнина. В резултат на това ще се образуват по равен брой от двете енантиомерни молекули: *S*-2-хлоробутан и *R*-2-хлоробутан, т. е. ще се получи *рацемична смес*! Прието е да се казва, че този тип взаимодействие (A<sub>E</sub>) протича с *рацемизация*.

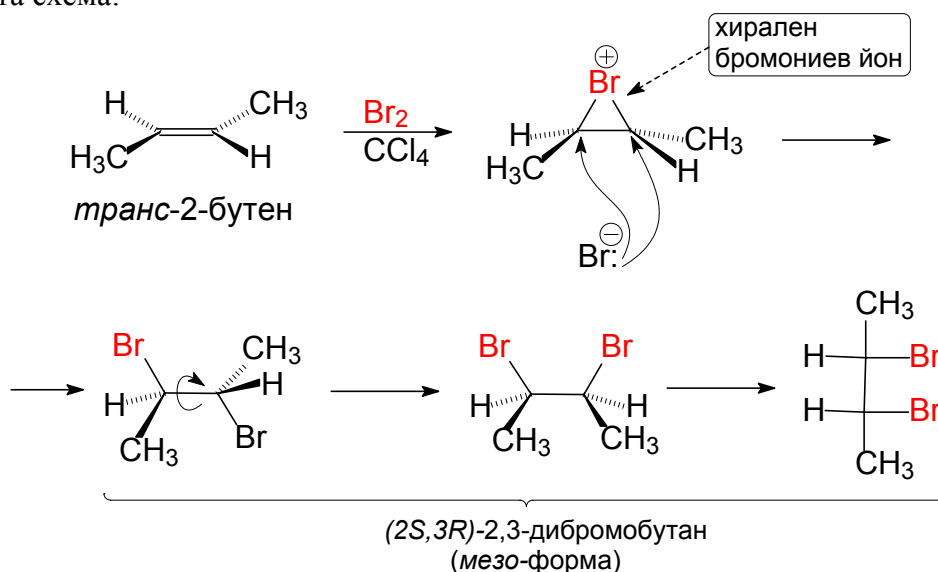
Забележете: при ахирален междинен карбениев йон, продуктът е хирален — рацемична смес от енантиомери.



По аналогични причини с рацемизация протичат и реакциите на мономолекулно нуклеофилно заместване ( $\text{S}_{\text{N}}1$ ). (Задача: чрез подходящ пример илюстрирайте стереохимичния ход на реакциите  $\text{S}_{\text{N}}1$ .)

**2. Присъединяване на бром.** Какъв ще бъде стереохимичният резултат при присъединяването на бром към *транс*-2-бутен и към *цис*-2-бутен? Известно е, че механизъмът на тази реакция включва междинно образуване на триатомен пръстен — *бромониев йон*. Присъединяването на втория бромов атом става чрез тилна нуклеофилна атака на бромидния анион като едновременно с това се отваря триатомният пръстен. В този момент двата бромни атома се намират в антиперипланарно положение.

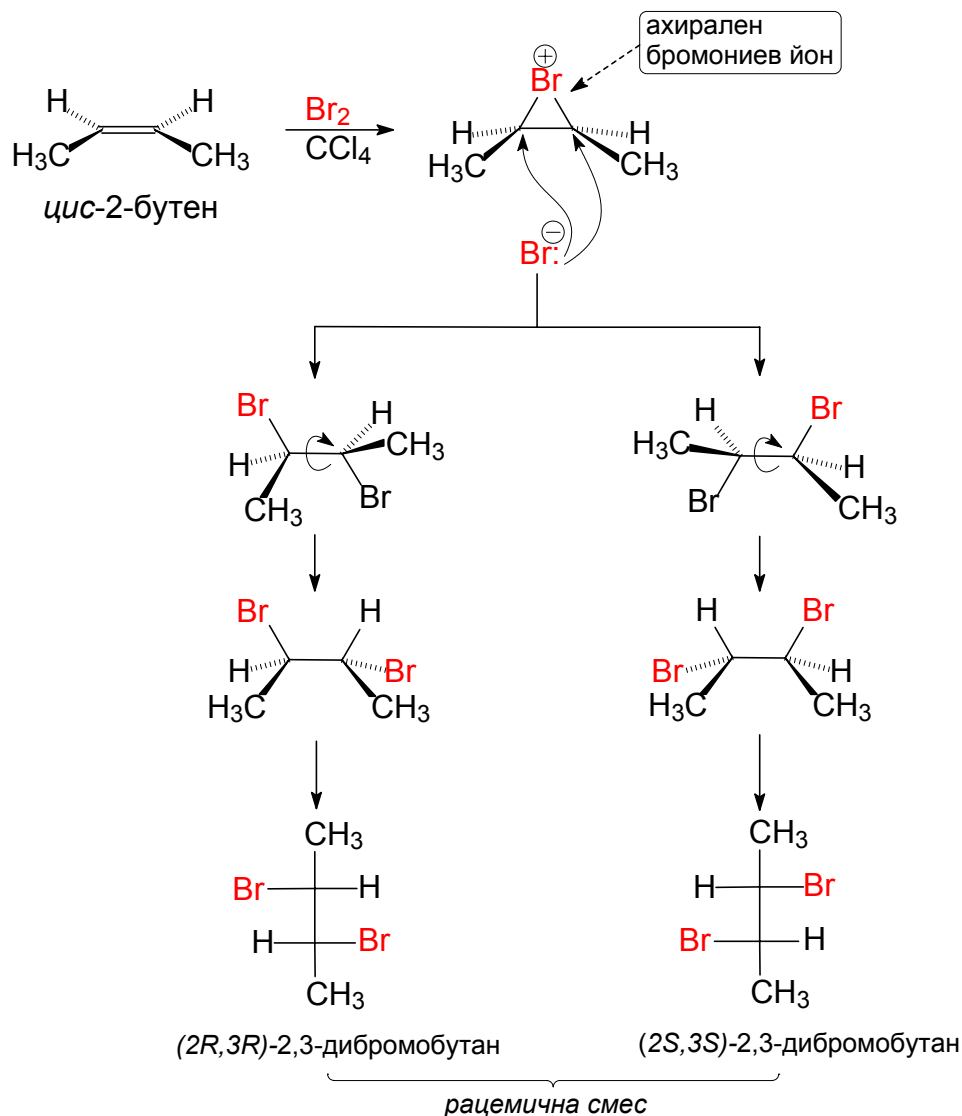
Ако изходният алкен е *транс*-2-бутен, реакцията може да се опише със следната схема:





След преобразуване на перспективната формула във фишера проекция установяваме, че полученият продукт е *мезо*-форма или  $(2S,3R)$ -2,3-дибромобутан.

Ако се излезе от *цис*-2-бутен, след аналогична поредица от превръщания и преобразувания можем да се убедим, че продуктът е рацемична смес на *трео*-диастереомера — смес от  $(2R,3R)$ - и  $(2S,3S)$ -дибромобутан:



При това се наблюдава следното правило: ако междинният бромониев йон е *хирален* — продуктът е *ахирален*, и обратно, от *ахиралния* бромониев интермедиат се образува *хирален* продукт (като рацемична смес) (вж. стр. 13).

Следователно при електрофилно присъединяване ( $A_E$ ) с междинното участие на *ониеви йони* се осъществява една стереоспецифична реакция: от *транс*-алкена се получава само мезоформата, а от *цис*-алкена — другият диастереомер, т. е. рацемичната форма! **Реакция, при която от даден стереоизомер на изходното вещество се получава само един от възможните стереоизомери на продукта, се нарича стереоспецифична реакция.** Тези стереохимични закономерности се използват при синтеза на важни биологичноактивни (вкл. лекарствени) вещества с точно определена, предварително зададена конфигурация.