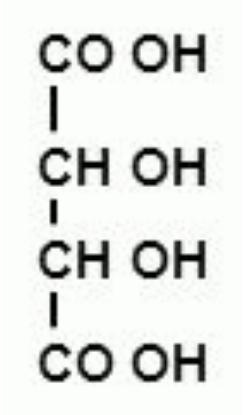
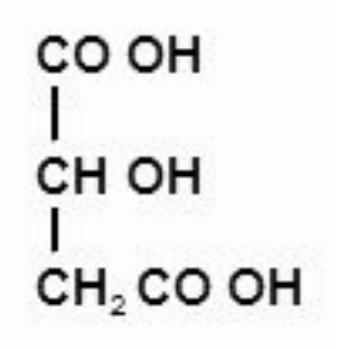
Разделение изомеров

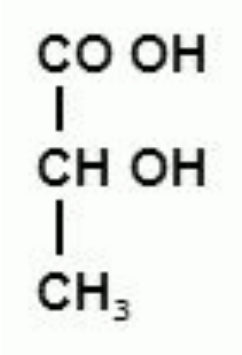
Общие положения

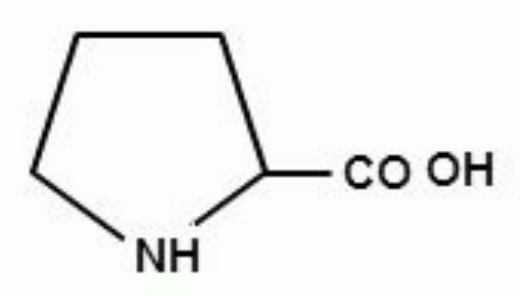
- Получение пространственных изомеров в индивидуальном виде крайне важно в стереохимии. Для того чтобы заниматься какой-либо наукой, надо иметь соответствующие объекты; таковыми для стереохимии являются чистые пространственные формы. Только с их помощью можно исследовать свойства стереоизомеров, устанавливать закономерности.
- Говоря о методах получения пространственных форм, полезно прежде всего вспомнить о трех стереохимических явлениях — конформации, диастереомерии и энантиомерии.
- При получении чистых диастереомеров не возникает никаких особых проблем: диастереомеры отличаются друг от друга по свойствам, и, используя это различие, их можно разделить. У них могут быть различны растворимости, температуры кипения, хроматографическая подвижность.

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ОПТИЧЕСКИХ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ









Расщепление рацематов

Энантиомеры в отличие от диастереомеров имеют одинаковые свойства, поэтому пару энантиомеров нельзя непосредственно разделить ни перегонкой, ни кристаллизацией, ни обычными адсорбционными методами. Для этой цели используют особые приемы, называемые методами расщепления рацематов:

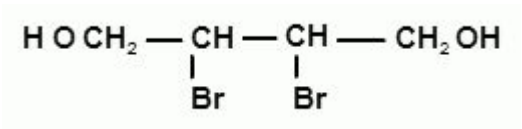
- 1) механический отбор кристаллов, имеющих зеркальные формы;
- 2) превращение в диастереомеры с их последующим разделением;
- 3) различные варианты адсорбционных методов;
- 4) биохимический метод.

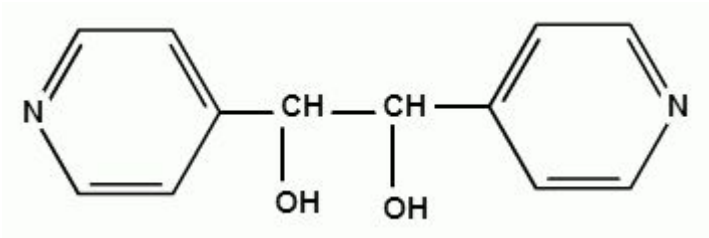
ОТБОР КРИСТАЛЛОВ И «САМОПРОИЗВОДНАЯ» КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ

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

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

РАСЩЕПЛЕНИЕ В ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

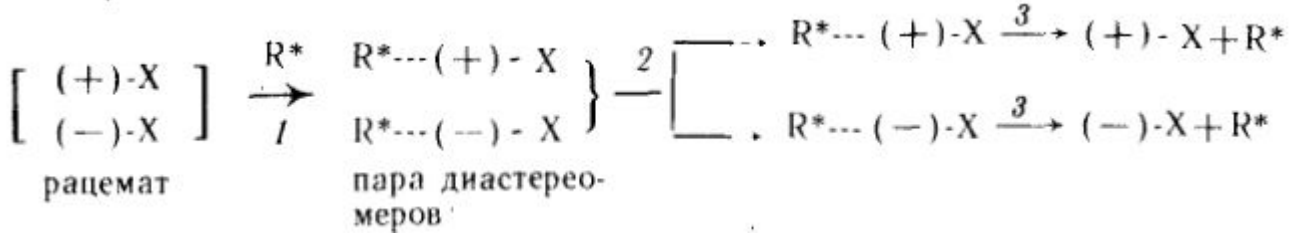




Расщепление через диастереоизомеры

Расщепление через диастереомеры — практически наиболее важный путь получения оптически активных веществ. Суть в том, что рацемат действием оптически активного вещества (асимметрического реагента R*) переводят в пару диастереомеров. Диастереомеры отличаются по физическим свойствам друг от друга, их можно более или менее легко разделить. В принципе можно было бы при этом воспользоваться разными физическими методами разделения, но на практике обычно применяют кристаллизацию, т. е. используют различие в растворимости.

- Процесс расщепления состоит из трех стадий:
- 1) образование пары диастереомеров;
- 2) их разделение;
- 3) разрушение диастереомеров, в результате которого получают необходимый энантиомер.


(+)-X
(−)-X
рацемат
R*
1
R*···(+)- X
R*···(−)- X
пара диастереомеров
2
R*··· (+)-X
3
(+)- X+R*
R*··· (−)-X
3
(−)-X+R*

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

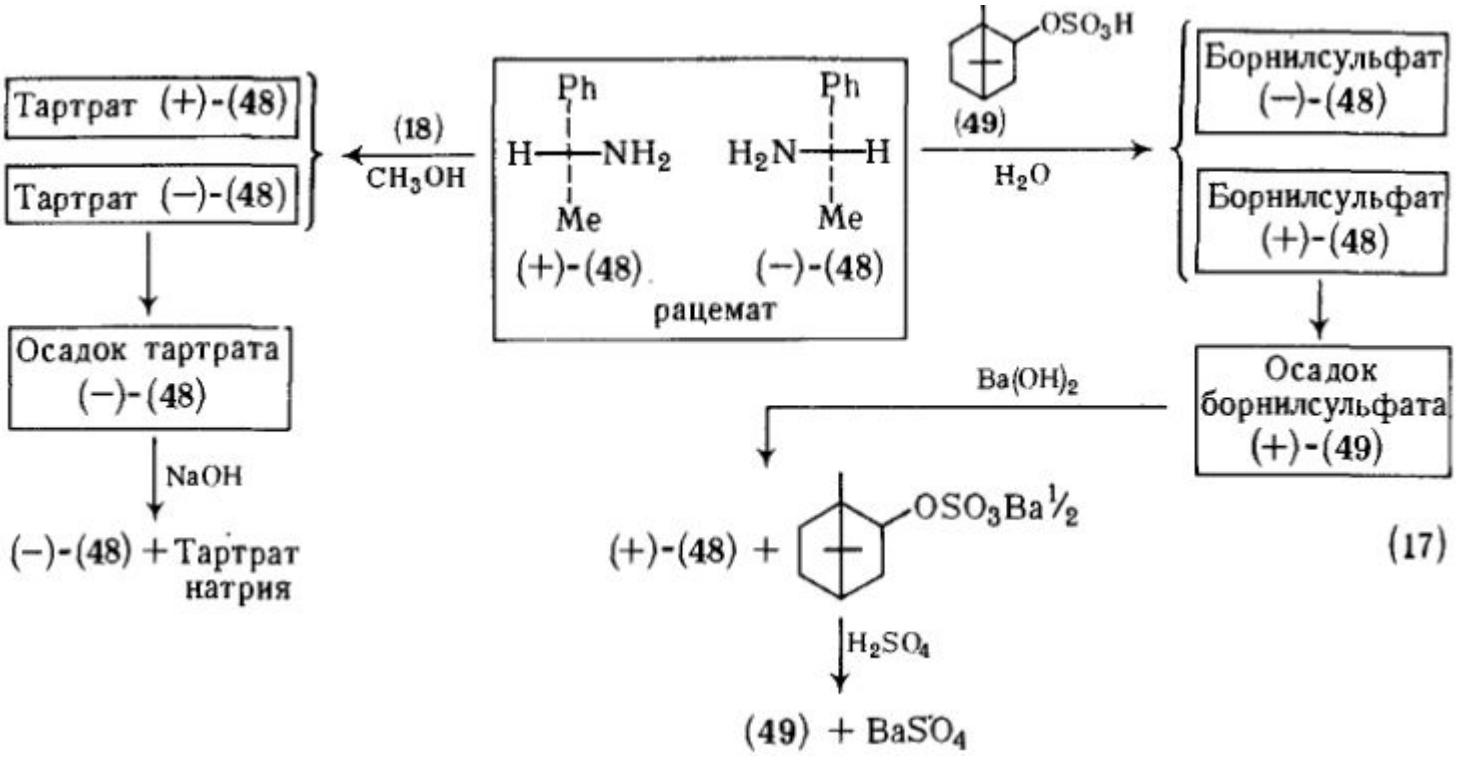
Важнейшая задача — подбор асимметрического реагента. Образуемые при его участии диастереомеры должны как можно сильнее различаться по растворимости (или другим свойствам, если для разделения используют не кристаллизацию, а иные приемы).

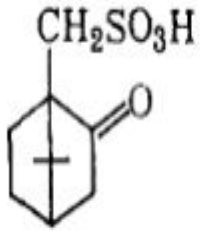
Вторая стадия — разделение диастереомеров — требует подбора растворителя и температуры, чтобы различие в растворимости диастереомеров оказалось наибольшим.

Третья стадия — разрушение диастереомера — самая простая, во всяком случае тогда, когда используется солеобразование.

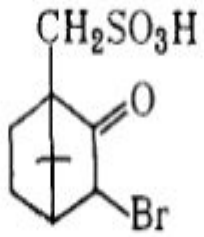
Расщепление рацемических аминов

- Для расщепления рацемическихаминов необходимы кислотные асимметрические реагенты. Число доступных природных веществ, которые могут быть использованы для этой цели, не так велико: винная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, дикарбоновые аминокислоты — аспарагиновая, глутаминовая.
- Рассмотрим в качестве примера получение оптически активного α-фенилэтиламина.

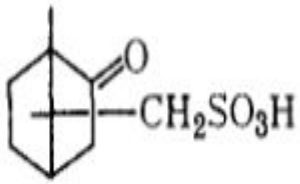

Тартрат (+)-(48)
Тартрат (−)-(48)
(18)
CH3OH
Ph
H
NH2
Me
(+)-(48)
Ph
H2N
H
Me
(−)-(48)
рацемат
OSO3H
(49)
H2O
Борнилсульфат (−)-(48)
Борнилсульфат (+)-(48)
Осадок тартрата (−)-(48)
NaOH
(−)-(48) + Тартрат натрия
Ba(OH)2
Осадок борнилсульфата (+)-(49)
(+)-(48) +
OSO3Ba1/2
H2SO4
(49) + BaSO4
(17)



(54)



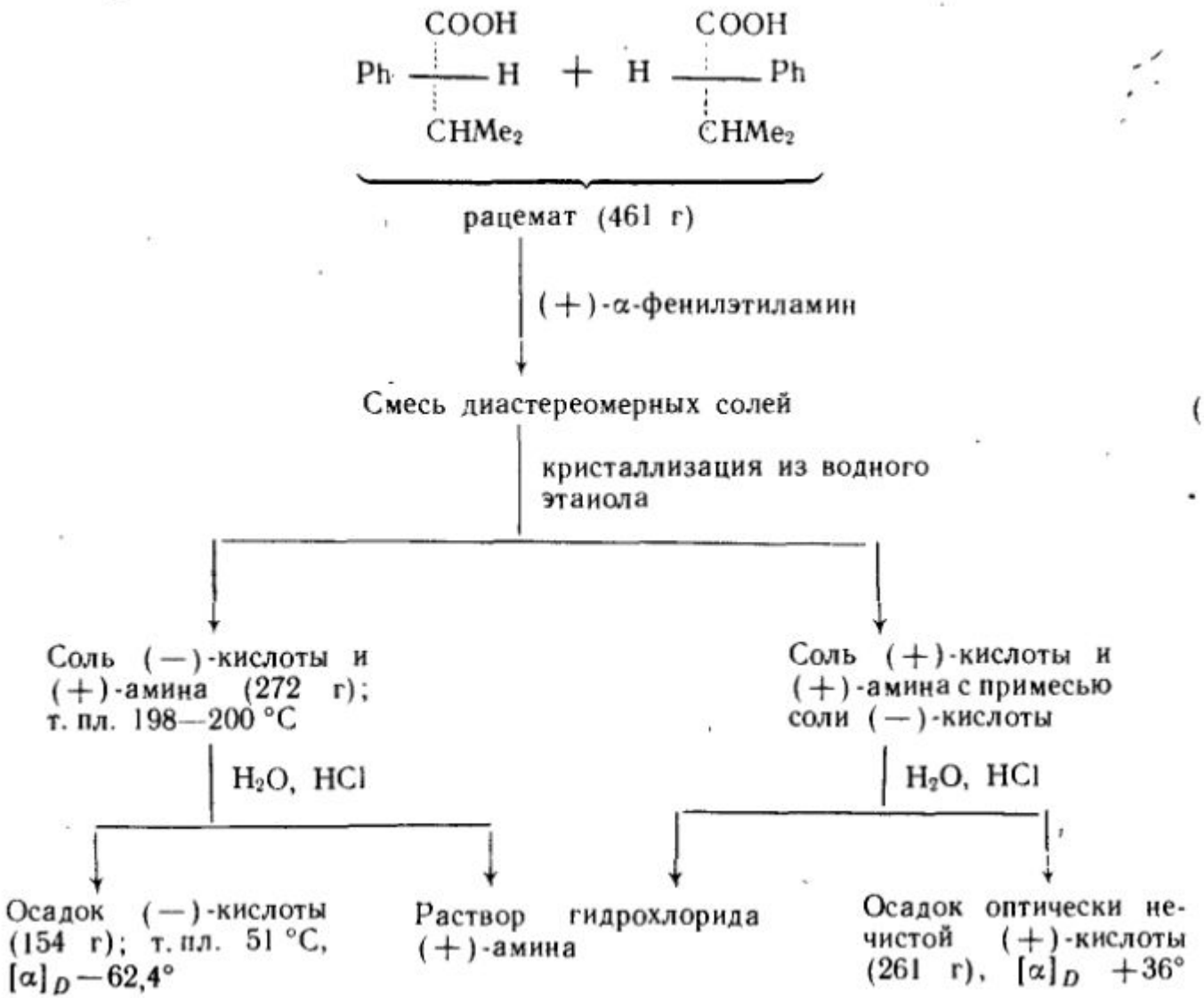
(55)



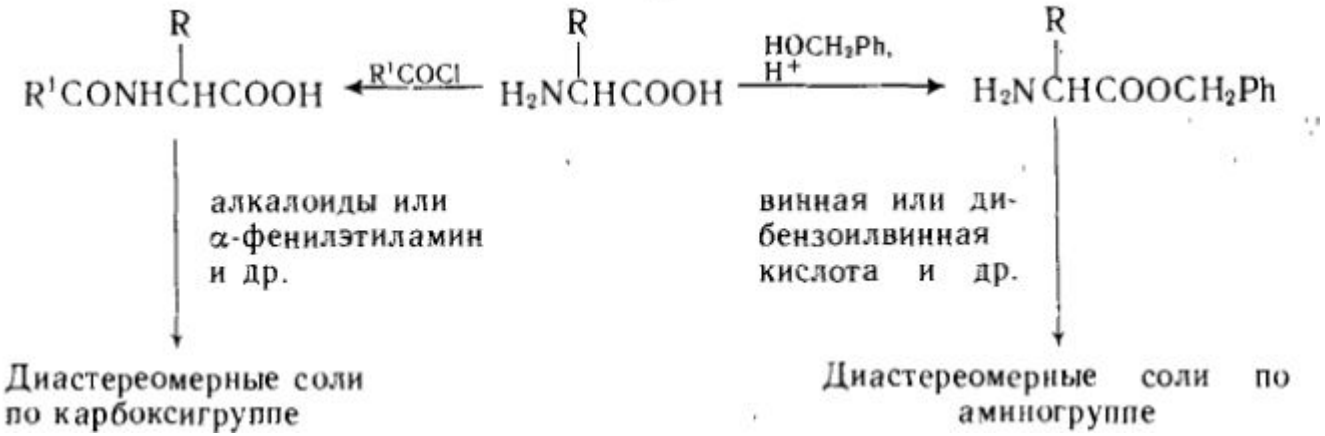
(56)

Расщепление рацемических кислот

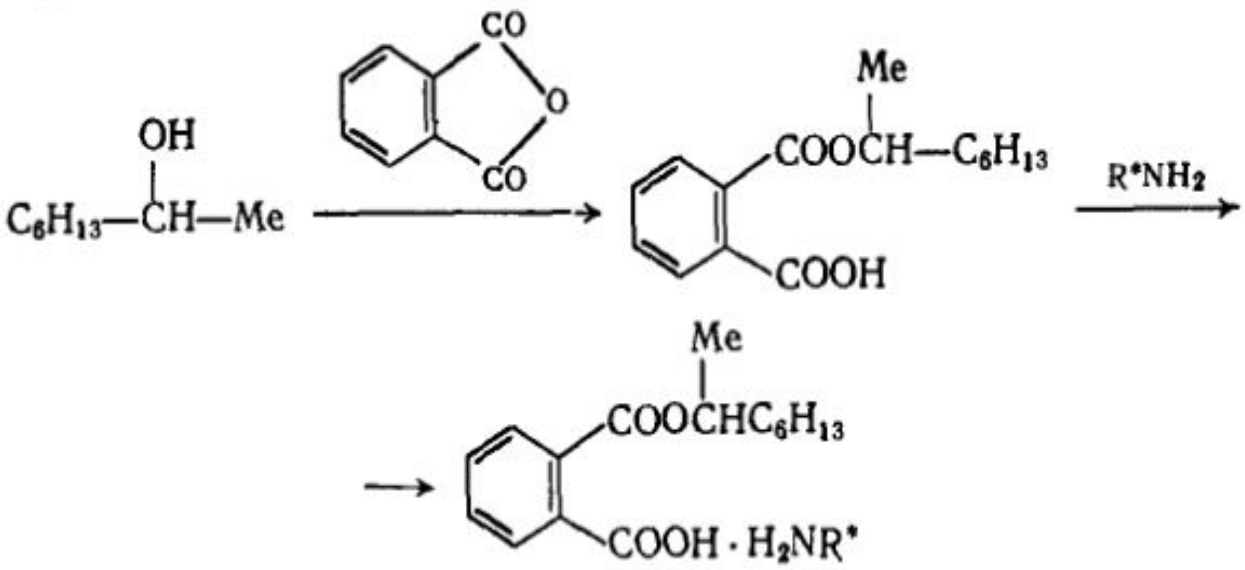
- Расщепление *рацемических кислот* на оптические антиподы несколько облегчается тем, что доступных оптически активных оснований много; это прежде всего алкалоиды — хинин, цинхонин, бруцин, стрихнин, морфин и др. Их существенный недостаток — сильная токсичность. Поэтому в последнее время алкалоиды все чаще заменяют доступными синтетическими активными аминами, например α -фенилэтиламином и его аналогами.
- Процесс расщепления рацемических кислот совершенно аналогичен рассмотренному выше расщеплению аминов; химическая суть та же — солеобразование. Это хорошо видно на примере расщепления рацемической 3-метил-2-фенилбутановой кислоты с помощью α -фенилэтиламина .


COOH
Ph
H
CHMe2
+
COOH
H
Ph
CHMe2
рацемат (461 г)
(+)-α-фенилэтиламин
Смесь диастереомерных солей
кристаллизация из водного этанола
Соль (−)-кислоты и (+)-амина (272 г); т. пл. 198—200 °С
Соль (+)-кислоты и (+)-амина с примесью соли (−)-кислоты
H2O, HCl
H2O, HCl
Осадок (−)-кислоты (154 г); т. пл. 51 °С, [α]D −62,4°
Раствор гидрохлорида (+)-амина
Осадок оптически нечистой (+)-кислоты (261 г), [α]D +36°

Разделение рацемических аминокислот.



Рацемическое расщепление спиртов



диастереомерные соли

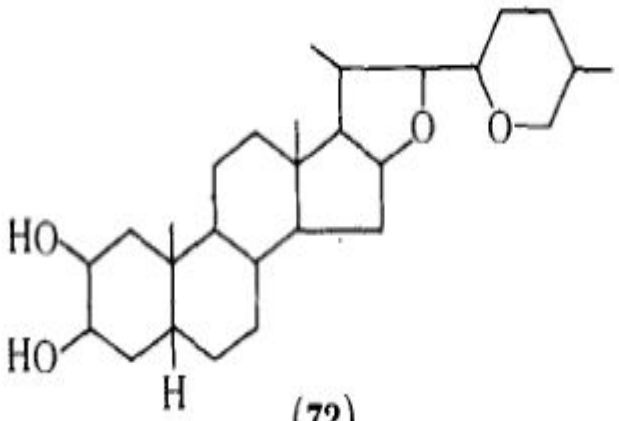
Важная проблема при проведении расщепления — контроль чистоты разделяемых диастереомеров. В классических работах для этой цели использовали постоянство температуры плавления и удельного вращения после дальнейших кристаллизаций.

Ферментативное расщепление

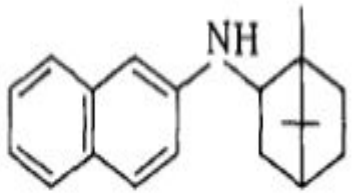
- Л. Пастер еще в 1857 г. наблюдал разрушение некоторыми микроорганизмами (например, плесневым грибком *Penlcillum glaucum)* правовращающей формы винной кислоты. Если же действию грибка подвергался рацемат, то не затрагиваемый левовращающий антипод можно было накопить и получить в чистом виде. На основе этого наблюдения возник биохимический метод расщепления рацематов.
- Стереоспецифичность ферментативного действия довольно часто используют для получения оптически активных веществ.
- Ферменты являются, как хорошо известно, не только стереоспецифичными, но и структурно высокоспецифичными катализаторами.
- Биохимическое расщепление позволяет получать, как правило, продукты с высокой оптической чистотой. Оно имеет немалое практическое значение, в особенности для получения оптически активных аминокислот. Однако у биохимических методов есть и определенные недостатки: ферменты нестойки, кроме того, обычно нужно работать при малых концентрациях расщепляемого соединения, т. е. с большими объемами.

Расщепление через молекулярные соединения.

- Метод расщепления рацематов через молекулярные соединения близок к расщеплению через диастереомеры.В обоих случаях для расщепления рацемата его переводят в пару диастереомеров, однако в случае расщепления через диастереомеры образуются прочные химические соединения, а при расщеплении через молекулярные соединения — лишь легко распадающиеся комплексы.
- В качестве комплексообразователей применяют дигитонин(72) и (+)-β-нафтилборниламин(73).



(72)



(73)

- Используют и иного типа комплексы, так называемые соединения включения, возникающие путем внедрения в полости, образуемые молекулами «хозяина», молекул другого соединения — «гостя». Если молекулы «хозяина» оптически активны, то при добавлении «гостя»-рацемата в состав соединения включения входит преимущественно один из энантиомеров. Наиболее известным природным оптически активным соединением, могущим играть роль «хозяина», является циклодекстрин, который и используют для расщепления.
- Соединения включения особенно важны для получения в оптически активных форм тех веществ, которые не имеют функциональных групп, обеспечивающих возможность образования диастереомеров. Так, подобным методом получены оптически активные 3-метилоктан и 3-метилнонан.

Хроматографические методы расщепления

- **Жидкостная хромотография.**
- Используя различия в адсорбционных свойствах диастереомеров, их можно разделять хроматографированием на обычных адсорбентах.
- Непосредственное разделение энантиомеров на оптически активных адсорбентах, природных или синтетических.
- Лигандообменная хромотография
- **Газожидкостная хромотография.**
- Непосредственное разделение энантиомеров на хиральных фазах.

- На основе данных газожидкостного разделения можно рассчитать термодинамические характеристики расщепляемого рацемата: по времени удерживания — свободную энергию взаимодействия с жидкой фазой, а сравнением времен удерживания *(R)*- и (5)-форм — разность этой энергии для энантиомеров. Кроме того можно получить данные об оптической чистоте, абсолютной конфигурации, барьере рацемизации. Это делает ГЖХ не только эффективным методом расщепления рацематов, но и полезным приемом исследования оптически активных веществ.