

Е. И. КЛАВУНОВСКИЙ

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Е. И. КЛАБУНОВСКИЙ

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ



ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
ХИМИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

МОСКВА 1960

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Условия осуществления асимметрического синтеза	9
Частичный асимметрический синтез	13
Попытки осуществления циангидринового асимметрического синтеза	15
Асимметрические конденсации	18
Асимметрические конденсации без выделения асимметризующего реагента	18
Асимметрические конденсации с выделением асимметризующего реагента из продуктов реакции	19
Асимметрический синтез путем частичного разложения промежуточного соединения (синтез Марквальда)	25
Асимметрический синтез путем присоединения симметричного реагента к непредельным оптически-активным соединениям	30
Асимметрическое восстановление эфиров непредельных или кетокислот	30
Асимметрический синтез в области аминокислот	35
Асимметрический синтез путем гидроксирования эфиров оптически-активных спиртов и непредельных кислот	39
Внутримолекулярный асимметрический синтез путем присоединения по двойной связи с последующей деструкцией асимметризующего центра	39
Асимметрический синтез при помощи металлоорганических соединений	50
Асимметрическая индукция	83
Асимметрические превращения в области комплексных соединений	88
Стереоспецифический катализ	90
Оптически-неактивный стереоспецифический катализ	90
Ферментативный асимметрический катализ	94
Циангидриновый ферментативный асимметрический синтез оксинитрилов и оксикислот	97
Асимметрический синтез под действием карболигазы	99
Асимметрическое фитохимическое восстановление оксосоединений	101
Асимметрические синтезы под действием кетоальдомутазы	103
Биохимический асимметрический синтез под действием аспарагатазы	106
Асимметризирующее действие карбоксилазы	107
Асимметрический синтез при помощи органических катализаторов, воспроизводящих стереоспецифическое действие ферментов	108
Асимметризирующее действие оптически-активного растворителя	109
Асимметрическое разложение рацематов	109
Асимметрический синтез	111
Диссимметрические микрогетерогенные катализаторы	113
Асимметрическое разложение рацематов на микрогетерогенных катализаторах	113

Микрогетерогенный каталитический асимметрический синтез	122
Диссимметрические гетерогенные катализаторы	134
Катализаторы на основе диссимметрического носителя	137
Механизм асимметрического гетерогенного катализа	145
Абсолютный фотохимический асимметрический синтез	149
Асимметрическое фотохимическое разложение рацематов	151
Попытки осуществления фотохимического асимметрического разложения рацематов	151
Асимметрическое разложение рацемических комплексных соединений	155
Асимметрическое фотохимическое разложение рацемических органических соединений	156
Абсолютный асимметрический фотохимический синтез	160
Абсолютный деструктивный асимметрический синтез	167
Разделение рацематов под влиянием оптически-активного растворителя	167
Разделение рацематов путем асимметрической адсорбции	169
Разделение рацематов на синтетических стереоспецифических адсорбентах	170
Разделение рацематов путем асимметрической адсорбции на природных диссимметрических адсорбентах	175
Разделение рацематов путем образования соединений включения	188
Разделение рацематов на оптически-активном кварце	194
Разделение рацематов путем спонтанной кристаллизации	199
Избирательная кристаллизация в оптически-активном растворителе	199
Избирательная кристаллизация рацемата, инициируемая кристаллом антипода или изоморфным кристаллом	201
Спонтанная кристаллизация	204
Значение асимметрического синтеза для препаративных целей	206
Литература	211

ВВЕДЕНИЕ

Асимметрический синтез состоит в получении оптически-активного вещества из соединений, до реакции оптически-недеятельных. При этом симметрично-построенное исходное соединение превращается в асимметрическое. Следовательно, необходимым условием асимметрического синтеза является возникновение диссимметрического центра вместе с оптической активностью продукта.

По мнению Марквальда¹, который впервые осуществил такую реакцию (см. далее), асимметрическим синтезом называется реакция, при которой из соединений симметричного строения при промежуточном использовании оптически-активного вещества без какого бы то ни было разделения изомеров образуется другое, оптически-активное вещество.

Ряд авторов интерпретирует это определение довольно свободно. При этом под асимметрическим синтезом иногда неправильно понимают реакции, в результате которых образуются вещества, обладающие оптической активностью, причем исходное соединение содержит уже диссимметрический атом углерода, т. е. когда исходят из рацемата или диастереоизомера²⁻⁴.

Такое определение ошибочно. В этом смысле и частичное асимметрическое разложение рацематов могло бы называться асимметрическим синтезом⁵⁻⁹. Неправильно также принимать за асимметрический синтез реакции, ведущие к преимущественному образованию одной пространственной конфигурации (*трео*-, *эритро*-формы)¹⁰. При осуществлении асимметрических синтезов основное внимание должно быть обращено на следующие вопросы: определение конфигурации исходных и конечных соединений, установление знака и величины оптического вращения продукта, определение оптического выхода¹¹. В зависимости от природы диссимметрических агентов асимметрический синтез подразделяют на так называемый «абсолютный асимметрический синтез» и «частичный асимметрический синтез».

Термины «диссимметрия», «диссимметричный» применяются для обозначения конфигурации индивидуальной молекулы или радикала, а термин «асимметричный» относится к агрегатам диссимметричных молекул, обнаруживающих оптическую активность, и к процессам, связанным с получением или разложением таких агрегатов.

Такое различие в терминах усиленно подчеркивается в последнее время в ряде работ советских и иностранных авторов^{7, 12-15}.

Правильнее пользоваться терминами «диссимметрический атом углерода», «диссимметрическая решетка кристаллов» и т. д., а не «асимметрический атом углерода», «асимметрическая решетка кристаллов». Однако следует применять термин «асимметрический синтез», а не «диссимметрический синтез», так как диссимметрический синтез происходит в том случае, если в результате реакции возникают молекулы диссимметрической структуры, т. е. даже тогда, когда образуется рацемат—равные количества диссимметрических форм.

Эта терминология вытекает из самого определения понятий «диссимметрия», «асимметрия». Действительно, диссимметрией называют неполное нарушение симметрии тел; диссимметрическая фигура, например модель атома углерода с четырьмя различными заместителями, может обладать некоторыми элементами симметрии первого рода (винтовые оси, оси переноса). Асимметрия, в противоположность диссимметрии, характеризуется полным отсутствием всех элементов симметрии. Поэтому совокупность оптически-активных диссимметрических молекул одного знака представляется как асимметрическое образование, а реакция, приводящая к такому образованию, является асимметрическим синтезом.

При абсолютном асимметрическом синтезе асимметризирующее воздействие на молекулы реагирующих исходных веществ происходит под влиянием диссимметрических факторов: путем абсорбции циркулярно-поляризованного света или адсорбции на поверхности оптически-активных кристаллических веществ в условиях, исключающих присутствие веществ, так или иначе связанных с жизнедеятельностью организмов.

При частичном асимметрическом синтезе оптически-активное соединение в чистом виде (или с содержанием некоторого избытка одного антипода) получают при помощи другого органического соединения известного или неизвестного строения (ферменты), присутствующего в оптически-активной форме и являющегося продуктом жизнедеятельности организмов или генетически связанного с живой природой. Следовательно, путем частичного асимметрического синтеза асимметрия в живой природе могла получить только свое дальнейшее распространение. Возникновение таким образом первичных оптически-деятельных органических соединений в природе объяснить нельзя. Объяснить это явление можно лишь на основании изучения условий осуществления абсолютного асимметрического синтеза. Поэтому в настоящем обзоре рассматривается также и асимметрическое разложение рацематов под воздействием диссимметрических агентов в качестве деструктивного абсолютного асимметрического синтеза. Действие диссимметрических агентов при этом сводится к частичному выделению из рацемата одного антипода путем изоляции или разрушения другого. Ясно, что асимметрическое разложение рацемата не может быть названо асимметрическим синтезом по той простой причине, что в исходном рацемате уже содержатся в равных количествах оба антипода.

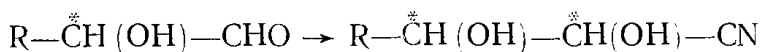
В этой связи следует указать, что ряд авторов неправильно принимают за асимметрические синтезы реакции оптически-активных соединений, в которых происходит лишь изменение величины оптического вращения¹⁶.

Не следует также рассматривать как асимметрический синтез реакции, в результате которых образуются оптически-неактивные соединения в конфигурационно-чистом виде, но не являющиеся рацематами. (+)-Ментил-(—)-менгиловый эфир 2,2',6,6'-тетранитро-4,4'-дифенилдикарбоновой кислоты оптически неактивен, несмотря на отсутствие ряда элементов молекулярной симметрии¹⁷.

Вопрос об определении асимметрического синтеза и систематизации асимметрических реакций многократно обсуждался в литературе. Ритчи⁸ дал классификацию реакций асимметрического синтеза, охватывающую все известные примеры асимметрического синтеза до 1947 г. Однако она слишком детализирована и громоздка. Настоящий обзор построен на более простом делении асимметрического синтеза—на частичный и абсолютный.

Частичный асимметрический синтез включает циангидриновый синтез, синтез с разложением промежуточных диастереоизомеров (асимметрический синтез Марквальда); асимметрическую конденсацию, синтез с присоединением по двойной связи, синтез при помощи магнийорганических соединений. Все эти реакции представляют собой настоящие асимметрические синтезы и отвечают классическому определению^{1,7}.

Более сложными примерами являются синтезы, когда новый диссимметрический центр возникает в исходном рацемате или оптически-активном соединении, как, например, при циангидриновом синтезе в ряду сахаров согласно схеме:



В таких случаях необходимо выяснить, остается ли первоначальный диссимметрический центр в молекуле продукта или он тем или иным путем удаляется из нее. Лишь в последнем случае можно говорить об асимметрическом синтезе. Если же иницирующий асимметрию центр остается в молекуле продукта, то трудно доказать протекание асимметрического синтеза. Примеры такого рода асимметрических реакций будут приведены ниже.

Абсолютный асимметрический синтез делят на два основных типа:

1) фотохимический асимметрический синтез (включая избирательное разложение рацематов) под действием циркулярно-поляризованного света и

2) асимметрический катализ (включая ферментативный асимметрический синтез) и асимметрический синтез, а также разложение рацематов под действием катализаторов, имитирующих асимметризирующее действие ферментов. Кроме того, для понимания многих процессов возникновения оптической активности в живой природе к абсолютному асимметрическому синтезу относят процессы разделения рацематов путем асимметрической адсорбции и спонтанной кристаллизации.

В настоящем обзоре рассматриваются все случаи асимметрического синтеза указанных выше типов, описанные в литературе до 1958 г. (вкл.) и частично за 1959 г.

Необходимость исчерпывающего освещения состояния проблемы асимметрического синтеза тем более очевидна, что имеющиеся монографии^{7, 18, 19} и обзорные статьи по общим вопросам асимметрии и стереохимии реакций и асимметрического синтеза²⁰⁻⁵², к сожалению, большей частью неполны и не дают представления о масштабах работ в этой важной области органической химии.

УСЛОВИЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА*

Эффективность асимметрического синтеза определяется величиной избытка одного антипода по отношению к другому. Для характеристики асимметрического синтеза введены понятия о степени асимметрического синтеза, иначе называемой оптическим выходом продукта или степенью оптической чистоты продукта.

Степень асимметрического синтеза, или оптический выход, P определяется как отношение удельного вращения полученного продукта к удельному вращению оптически-чистого соединения, выраженное в %.

Иногда асимметрический синтез или эффективность действия диссимметрического реагента характеризуется величиной стереоспецифичности Sp , которая представляет собой отношение всего количества молекул одного оптического изомера, присутствующего в избытке, в смеси к количеству молекул другого антипода и показывает, во сколько раз количество одного антипода превышает количество другого. Стереоспецифичность Sp определяется по формуле:

$$Sp = \frac{P + \left(\frac{100-P}{2}\right)}{\left(\frac{100-P}{2}\right)}$$

Ясно, что при $P=0$ величина $Sp=1$, т. е. в рацемической смеси присутствуют в равных количествах оба антипода.

* В тексте используются следующие общепринятые обозначения:

α_{λ}^t — наблюдаемая величина оптического вращения, измеренная при температуре t и длине волны света λ .

$[\alpha]_{\lambda}^t$ — удельное вращение при температуре t и длине волны света λ , определяемое по формуле

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha_{\lambda}^t}{l \cdot p \cdot b} 100$$

где l — длина слоя оптически активного соединения, дм ;

p — концентрация, g на $100 g$ раствора или процентное содержание оптически-активного соединения в исследуемой смеси;

b — плотность оптически-активного соединения, $g/\text{см}^3$.

Для обозначения правого или левого вращения соединений приняты обозначения $(+)$ и $(-)$ или d и l соответственно. Символы D и L обозначают принадлежность к соответствующему конфигурационному ряду.

При приближении P к 100% величина стереоспецифичности резко возрастает и при $P \rightarrow 100$, $Sp \rightarrow \infty$.

Следует обратить внимание на существенную разницу между асимметрическим синтезом и асимметрическим разложением рацемата. Асимметрический синтез, как указывает Буссе⁵³, будет проходить лишь при соблюдении следующих условий. Допустим, что из одного моля симметрично-построенного вещества А и одного моля вещества В также симметричного строения образуется с общим выходом ρ ($\rho < 1$) оптически-активное вещество С



Если N_d и N_l —молярные доли, соответственно право- и левовращающих молекул, то их сумма составит полученное вещество С.

$$N_d + N_l = \rho \quad (II)$$

Полагая для примера, что образуется правовращающее вещество, получаем неравенство, являющееся условием действительного асимметрического синтеза:

$$N_d > N_l + (1 - \rho) \quad \text{или} \quad N_d - N_l > (1 - \rho) \quad (III)$$

Это неравенство вытекает из следующих соображений.

Осуществить асимметрический синтез можно в том случае, если молярная доля одного антипода в продукте будет превышать 0,5. Иначе появление оптической активности может быть обусловлено и разделением первоначально образовавшегося рацемата, т. е. должно соблюдаться неравенство $N_d > N_l - N_d$ или из равенства (II) $N_d = \rho - N_l$ и $N_d > 1 - (\rho - N_l)$, откуда получается указанное выше неравенство III:

$$N_d > N_l + (1 - \rho)$$

По закону Био $\alpha = [\alpha]_l^t \rho$, причем концентрация ρ выразится как отношение $\rho = (N_d - N_l) / (N_d + N_l)$. Следовательно

$$\alpha_l^t = [\alpha]_l^t \frac{(N_d - N_l)}{(N_d + N_l)} = [\alpha]_l^t \frac{(N_d - N_l)}{\rho}$$

а так как $(N_d - N_l) > 1 - \rho$, то

$$\alpha_l^t > [\alpha]_l^t \frac{(1 - \rho)}{\rho}$$

Последнее неравенство, связывающее оптическую активность продукта с его оптическим выходом, является основным условием действительного асимметрического синтеза. Очевидно, что оно справедливо для выходов асимметрического синтеза, больших 50%. Отсюда следует вывод: если выход оптически-активного вещества С при реакции ниже 50%, то полученная оптическая ак-

тивность продукта не может еще служить бесспорным доказательством осуществления асимметрического синтеза, так как она может быть обусловлена и асимметрическим разложением рацемата.

Последнее неравенство можно представить в виде:

$$\rho > \frac{1}{\left(\frac{\alpha_{\lambda}^t}{[\alpha]_{\lambda}^t} + 1 \right)}$$

Если отношение $\frac{\alpha_{\lambda}^t}{[\alpha]_{\lambda}^t}$ откладывать по оси ординат, а ρ — по оси абсцисс, то получим теоретическую кривую, по которой можно сразу определить, является ли данный случай асимметрическим синтезом. Из рис. 1 видно, что чем ниже оптическая чистота продукта асимметрической реакции, тем с большим выходом должен быть получен этот продукт, чтобы реакция могла считаться асимметрическим синтезом.

Рассмотрим подробнее примеры асимметрического разложения рацемата и асимметрического синтеза.

1. При асимметрическом разложении рацемата скорость реакции, приводящая к получению рацемата, значительно превышает скорость химического воздействия диссимметрического агента.

Реагирующая система в начальный момент реакции симметрична. В результате реакции образуется рацемат с $\alpha=0^\circ$, тогда $N_d=N_l=0,5$. После того, как уже появились равные количества (+)- и (-)-молекул продукта, начинает проявляться действие диссимметрического агента, избирательно разрушающего один из антиподов.

Так, например, если выход $\rho=80\%$, $[\alpha]_{\lambda}^t=100^\circ$ и $N_d+N_l=\rho$, то до воздействия асимметризирующего агента в результате реакции образовалось бы, допустим, по 40% *d*- и *l*-молекул.

Далее полагаем, что действие асимметризирующего агента строго избирательно и направлено только на разрушение пусть 20% *l*-молекул. Тогда вследствие воздействия асимметризирующего агента продукт будет состоять из 40% *d*- и 20% *l*-молекул.

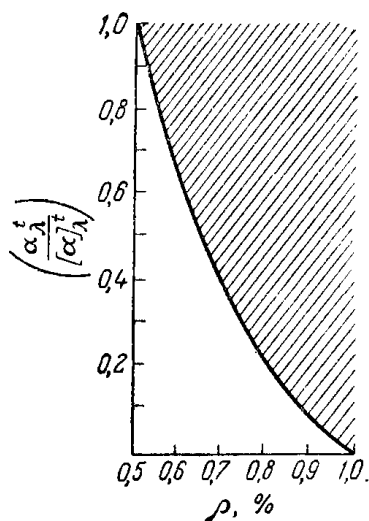


Рис. 1. Теоретическая кривая, выведенная из основного неравенства асимметрического синтеза. Заштрихована область значений ρ , необходимых при данном отношении $\frac{\alpha_{\lambda}^t}{[\alpha]_{\lambda}^t}$ для осуществления асимметрического синтеза.

Легко видеть, что даже в этом идеальном случае условие асимметрического синтеза (неравенство III) не соблюдается. В реальных же условиях никогда не удастся получить путем асимметрического разлсжения из 100 молей рацемата 50 молей одного или другого антипода.

2. При асимметрическом синтезе реакция и воздействие асимметризирующего агента происходит одновременно. При этом можно представить два направления процесса:

а) асимметрическая реакция идет строго избирательно с образованием сразу только одного антипода;

б) в результате реакции образуется рацемат, но асимметризирующий агент, избирательно воздействуя на антиподы рацемата, в момент их появления, превращает один из антиподов в другой (например (—) в (+) или наоборот). Этот процесс может происходить как во время протекания реакции, так и после образования рацемата. Результат будет одинаков: образуется оптически-активное соединение. Тогда при выходе ρ , равном 80%, будем иметь до воздействия асимметризирующего агента по 40% *d*- и *l*-молекул, а после воздействия: 60% *d*- и 20% *l*-молекул (полагая, как и выше, что диссимметрический агент способен превращать только 20% молекул).

Подставляя полученные данные ($N_d=60$; $N_l=20$; $\rho=80$) в неравенство III, легко видеть, что в этом случае условие асимметрического синтеза выполняется.

Рацемизация—процесс обратный деструктивному асимметрическому синтезу. При рацемизации оптически-активного соединения (например, (+)-вращающего) можно допустить, что все (+)-молекулы переходят в состояние промежуточного комплекса, из которого уже образуются равные количества (+)- и (—)-антиподов. Процесс рацемизации можно использовать для реализации «псевдо-асимметрического синтеза». Допустим, что рацемический раствор выделяет *d*- и *l*-кристаллы. Следует собрать *d*-кристаллы, а *l*-кристаллы растворить в маточном растворе и рацемизовать растворенное вещество. Повторяя эту операцию многократно, можно все рацемическое соединение перевести в *d*-форму.

Многочисленные примеры такого «асимметрического синтеза» будут рассмотрены в главе, посвященной спонтанной кристаллизации.

ЧАСТИЧНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Частичный асимметрический синтез имеет принципиальное и препаративное значение. За последние 50 лет осуществлено большое число асимметрических синтезов в самых разнообразных областях органической химии. Однако многие из выполненных за последнее время асимметрических реакций нельзя отнести к собственно асимметрическому синтезу потому, что большей частью в этих опытах исходили из оптически-активных соединений, уже содержащих один или несколько диссимметрических атомов углерода. При асимметрических реакциях происходила или замена одной из групп, связанных с диссимметрическим центром, или создание нового диссимметрического центра с сохранением первоначального значения или с изменением величины оптической активности. Таковы многочисленные асимметрические превращения, особенно в области химии стероидов, углеводов, аминокислот¹⁶. Ниже будут рассматриваться лишь несомненные асимметрические синтезы.

Частичный асимметрический синтез протекает под действием вещества, содержащего диссимметрический центр, на оптически-неактивное соединение симметричного строения. Асимметрический реагент может при этом входить в состав конечного оптически-активного продукта или образовывать только промежуточное соединение с последующей регенерацией в неизменном виде или с частичной рацемизацией. В соответствии с этим при дальнейшем изложении там, где это возможно, будет подчеркиваться разделение исследованных асимметрических синтезов на два типа.

Для осуществления асимметрического синтеза исследовались различные реакции: конденсация оптически-активного вещества с неактивным; разложение промежуточного соединения, образованного путем взаимодействия оптически-активного и недеятельного веществ (синтез Марквальда); присоединение водорода, галоида, воды по двойной связи непредельного соединения; взаимодействие с магнийорганическими соединениями.

Таким образом, в зависимости от характера реагирующих веществ все действительные асимметрические синтезы можно разделить на два типа.

1. Асимметризирующий агент является компонентом реагирующей системы и входит в состав продукта, теряя или сохраняя степень первоначальной асимметрии.

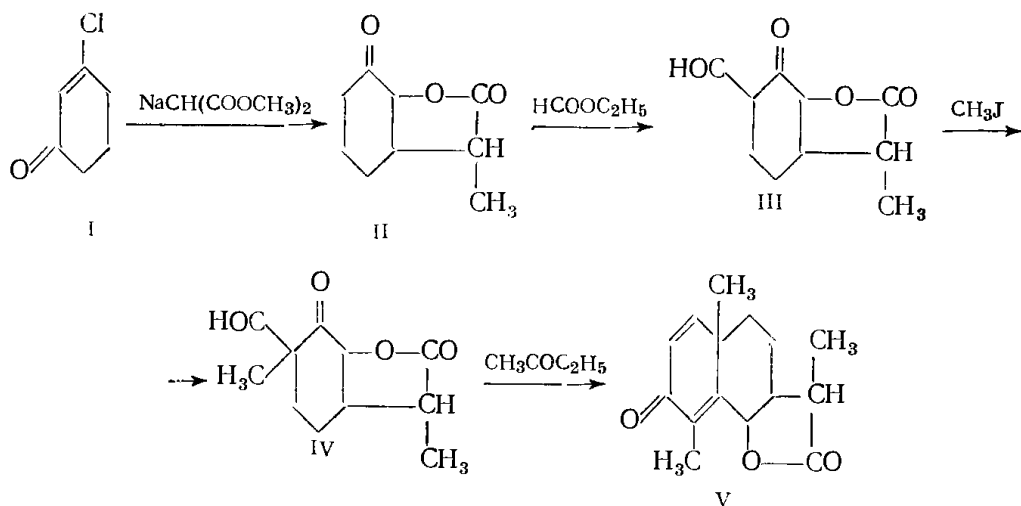
2. Асимметризирующий агент образует промежуточное соединение с исходным соединением, индуцируя асимметрию в молекулах реагирующих веществ. По окончании реакции асимметризирующий агент удаляется в неизмененном виде (возможно, с частичной рацемизацией).

Без асимметризирующего агента того или иного характера асимметрический синтез не может протекать.

Это положение считалось твердо установленным еще со времени работ Пастера и Вант-Гоффа. Однако и до настоящего времени не прекращаются попытки получать оптически-активные вещества без участия каких-либо асимметризирующих агентов физического или химического характера.

Первым примером такого необычного «асимметрического синтеза» явился описанный в 1943 г. Паранджепом и др.⁵⁴ синтез сантонина*, исходя из 1-хлорциклогексен-1-она-3.

При действии иодистого метила на соединение III образуется соединение IV с новым диссимметрическим атомом углерода, которое затем конденсируется под влиянием натрия с метилэтилкетонем, образуя сантонин (V):



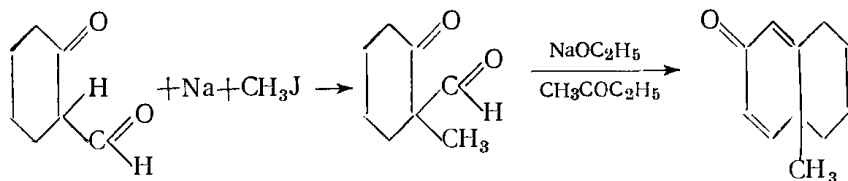
После перекристаллизации из спирта получен сантонин, который, как это ни странно, обладал оптической активностью.

На основании полученных результатов авторы полагают, что «осуществлен первый действительный асимметрический синтез без участия каких-либо диссимметрических агентов».

Первая попытка воспроизведения неожиданных результатов окончилась неудачей^{55,56}, а вскоре было установлено, что данные Паранджепа ошибочны. При исследовании стадии синтеза III—

* Эта работа неправильно реферирована в Chem. Abs., 38, 4267 (1944).

IV, применяя аналогичные соединения, было констатировано полное отсутствие оптического вращения:



Остается предположить, что оптическое вращение в опытах Паранджепа и др. было обусловлено присутствием каких-то оптически-активных примесей.

Маловероятным кажется и недавнее сообщение японских авторов⁵⁷ о проведении асимметрического каталитического восстановления эфира α -кетоглutarовой кислоты при отсутствии каких-либо диссимметрических агентов. Гидрирование проводилось на никелевых катализаторах, приготовленных различным способом, при повышенном давлении, температурах 25—85°, в различных растворителях (бензол, спирт, этилацетат и др.). Почти во всех опытах полученный эфир α -оксиглutarовой кислоты обладал оптическим вращением (+) или (—)—в зависимости от условий опыта. Максимальная величина удельного вращения достигала —0,45°, что соответствовало 9,8% асимметрического синтеза. Такой неожиданный результат, по-видимому, также может быть объяснен лишь присутствием каких-то оптически-активных примесей.

Эти примеры показывают, насколько осторожно нужно относиться к сообщениям об асимметрических синтезах, даже если величина вращения продукта намного превышает пределы ошибки измерения.

ПОПЫТКИ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ЦИАНИДРИНОВОГО АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Известно, что в природе все важнейшие для жизни вещества находятся большей частью в оптически-чистом состоянии. Так, встречаются только (+)-вращающая глюкоза, (—)-фруктоза, (+)-винная кислота, (—)-яблочная кислота, (—)-ментол. Оптические антиподы этих соединений в природе встречаются значительно реже⁵⁸.

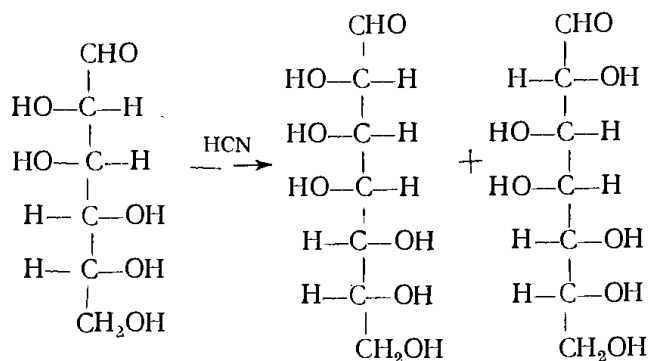
В организмах преобладает *L*-форма аминокислот, однако и *D*-форма встречается значительно чаще, чем предполагалось ранее, например, в антибиотиках^{59, 60}.

Вещества, не играющие важной роли в метаболизме, встречаются в природе в рацемическом состоянии. Так, в некоторых растениях, например, обнаружены одновременно (+)- и (—)-борнеол, а в выделениях животных найдена рацемическая арабиноза⁶¹. При брожении *d*-глюкозы под действием дрожжей часто образуется рацемическая молочная кислота⁶².

Существование в живых организмах в основном только оптически-чистых веществ привело к мысли, что биосинтез должен протекать асимметрично с образованием соединений, обладающих диссимметрическим атомом углерода и обнаруживающих оптическую активность. Такие соединения могут получаться в результате асимметрического синтеза.

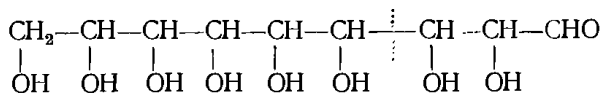
Впервые понятие об асимметрическом синтезе ввел Фишер⁶³. Он обнаружил, что синтез (+)-глюкозы в клетках растений происходит путем взаимодействия CO_2 с водой под влиянием солнечного света, вследствие чего образуется формальдегид, а дальнейшая конденсация формальдегида в углеводы протекает под воздействием оптически-активных соединений в зернах хлорофилла. Этот синтез протекает с образованием избытка одного оптического антипода, т. е. асимметрически. Хлорофилл при этом регенерируется и вступает в дальнейшие реакции.

Возможен и другой путь объяснения появления оптически-активных сахаров в живых клетках. Подобно реакциям *in vitro* в этом случае сначала получают рацемические соединения, которые затем под влиянием оптически-активных катализаторов претерпевают асимметрическое расщепление с выделением оптически-действенного продукта. Эти предположения были проверены на примере циангидриновых реакций в ряду сахаров. В результате реакции на конце углеродной цепи образуется новый диссимметрический атом. Действительно, (+)-вращающая манноза при присоединении синильной кислоты теоретически должна дать две формы манногептоз, обозначаемых как α - и β -формы:

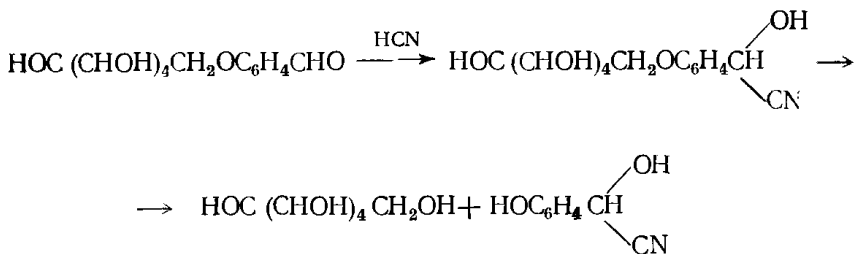


Однако оказалось, что практически преобладает α -форма (87%), а β -форма не была обнаружена. Обратная картина наблюдалась при синтезе глюконооктансвой кислоты⁶⁴: β -форма преобладала над α -формой. Таким же образом можно получить из манногептозы маннооктотозу, а затем и маннононозу—продукты с оптической активностью. Если же выделить «наращенный» участок цепи в виде глицеринового альдегида и доказать его оптическую активность, то тем самым было бы установлено протекание при этих реакциях асимметрического синтеза под асимметризую-

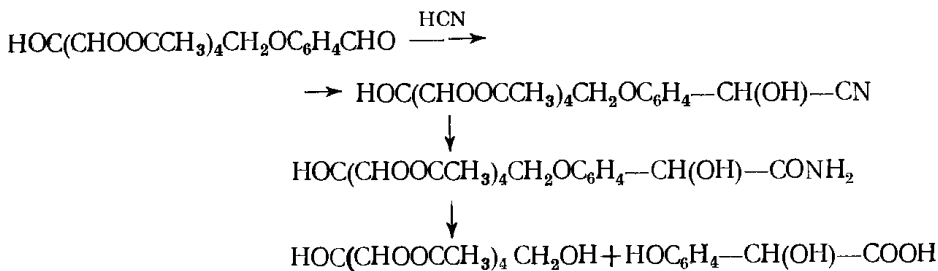
шим воздействием других диссимметрических центров, находящихся в цепи:



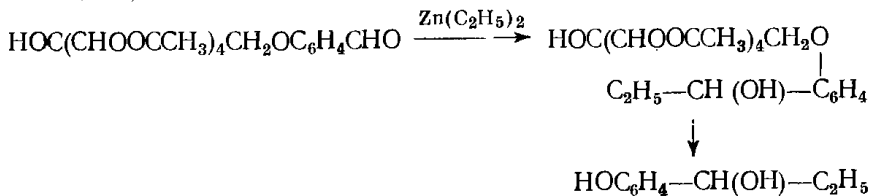
Эта гипотеза проверена⁶⁵ на примере получения оптически-активного циангидрина салицилового альдегида, выделенного из гелицина по схеме:



Несколько изменив этот синтез, Фишер и Слиммер⁶⁶, исходя из тетраацетилгелицина, получили оптически-деятельную *o*-оксиминдальную кислоту с $[\alpha]_D^{20} = +1,9^\circ$:



Для получения более эффективных результатов асимметрического синтеза был избран другой путь—из тетраацетилгелицина действием диэтилцинка был получен *o*-оксифенилэтилкарбинол ($[\alpha] = -9,83^\circ$):



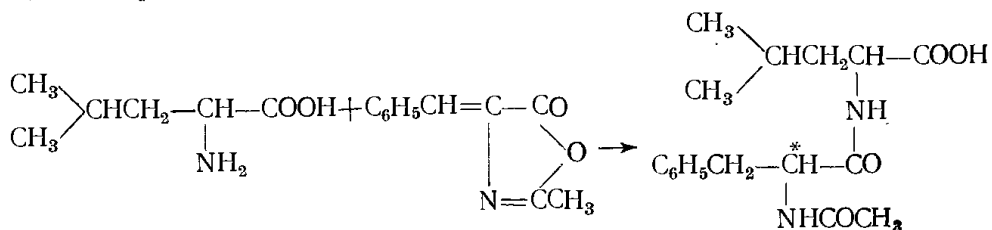
Казалось, что осуществлен первый частичный асимметрический синтез. Однако при обсуждении результатов авторы пришли к выводу, что оптическая активность продуктов была вызвана, по-видимому, примесью продукта конденсации глюкозида, обладающего сильной оптической активностью. Следовательно, этим путем не удалось осуществить действительный асимметрический синтез.

АСИММЕТРИЧЕСКИЕ КОНДЕНСАЦИИ

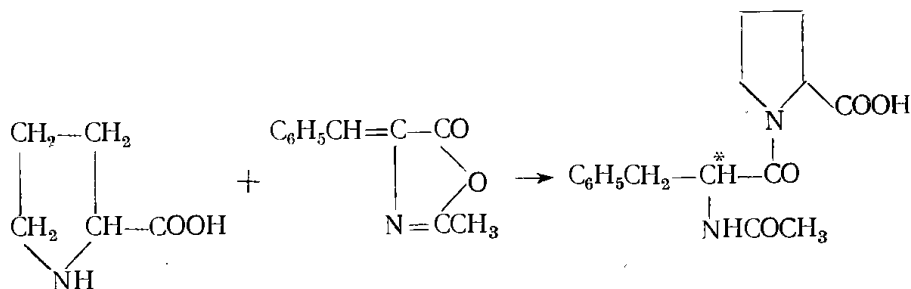
Асимметрические конденсации без выделения асимметризирующего реагента

Асимметрическая конденсация может протекать путем присоединения оптически-активного соединения к неактивному без последующего выделения асимметризирующего реагента, который входит в состав продукта. Немногочисленные примеры асимметрической конденсации этого типа известны в ряду аминокислот⁶⁷.

Так, если к щелочному раствору *l*-лейцина добавить ацетон и азлактон ацетаминкоричной кислоты, то образуется продукт, который после гидрирования над Pt дает оптически-активный ацетил-*l*-фенилаланил-*l*-лейцин:

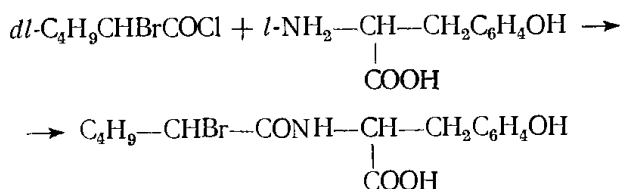


Аналогично, при действии на *l*-пролин азлактона ацетаминкоричной кислоты получается оптически-активный ацетилфенилаланил-*l*-пролин:



В обоих случаях исходный диссимметрический агент, *l*-лейцин в первом и *l*-пролин во втором, являются и компонентами реакции; в результате которой получается оптически-активное соединение, содержащее новый диссимметрический атом углерода (помеченный звездочкой).

Аналогично протекает и следующая реакция. При действии рацемического α -бромкапроилхлорида на *l*-тирозин образуется продукт с преобладанием одного диастереоизомера⁶⁸:

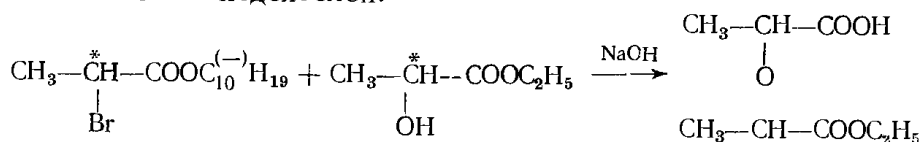


Рассмотренные примеры асимметрической конденсации не являются в сущности асимметрическим синтезом, так как благодаря асимметризирующему реагенту исходная реагирующая система обладает и диссимметрическим центром и оптической активностью, а в результате реакции может лишь появиться еще один диссимметрический центр и измениться величина оптического вращения. Доказательство осуществления асимметрического синтеза было бы получено при сохранении оптической активности у продукта после удаления тем или иным способом первого центра диссимметрии.

Асимметрические конденсации с выделением асимметризирующего реагента из продуктов реакции

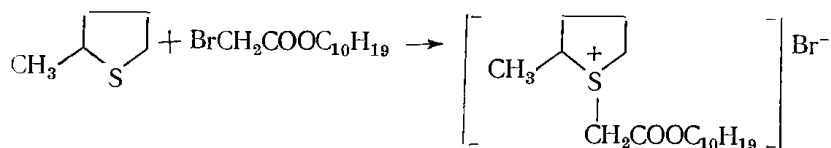
Асимметрические конденсации оптически-активного соединения с неактивным (и не рацемическим) соединением, сопровождающиеся последующим выделением асимметризирующего реагента из продуктов реакции, изучены в большей степени.

Отрицательный результат наблюдался⁶⁹ при конденсации (—)-ментилового эфира *dl*- α -бромпропионовой кислоты с этиловым (или метиловым) эфиром *dl*-молочной кислоты под действием щелочи. Образующийся α -карбокси- α' -карбоэтоксидиэтиловый эфир был оптически недеятелен:



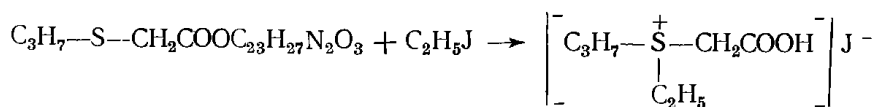
Этот пример, однако, нельзя рассматривать, вопреки мнению авторов⁶⁹, даже как попытку осуществления асимметрического синтеза, так как компоненты реакции уже содержали диссимметрические атомы углерода.

Неудачной оказалась и попытка осуществления асимметрического синтеза путем присоединения к метилэтилсульфиду или к α -метилтетрагидротиофену⁷⁰ (—)-ментилбромацетата:

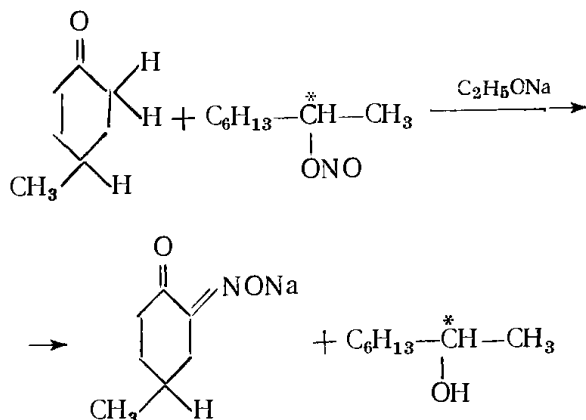


После удаления ментола продукт не обладал оптической активностью.

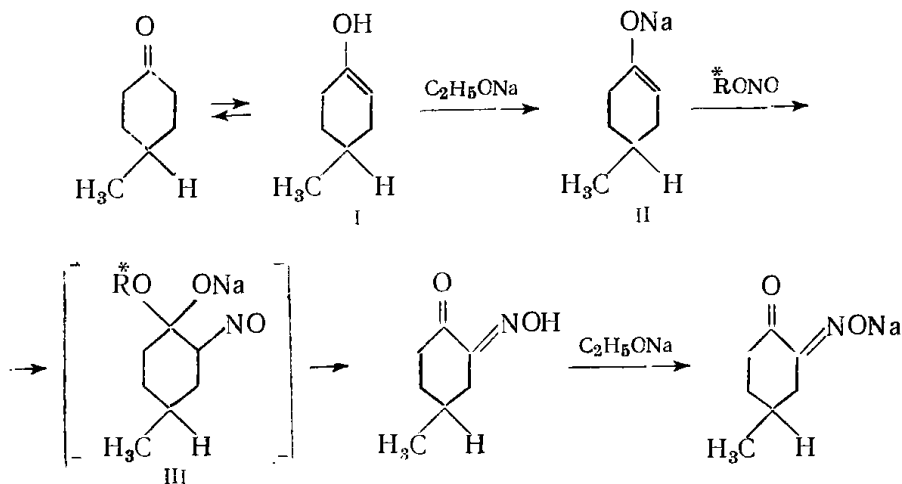
Аналогичным образом присоединение этилиодида к (—)-бруциновой соли пропилмеркаптоуксусной кислоты дало оптически-неактивный продукт:



Петцольд и Шрайнер⁷¹ действием на 4-метилциклогексанон (+)-β-октилнитрита в присутствии этилата натрия получили лево-вращающее Na-производное 2-оксимино-4-метилциклогексанона, которое оказалось нестойким и рацемизовалось за 10 час.:



Реакция протекает, по-видимому, с образованием енольной формы I, уже содержащей диссимметрический атом:

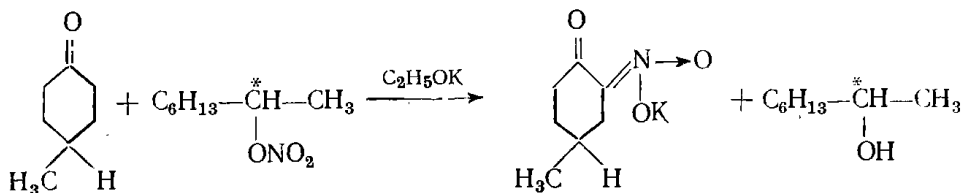


Поэтому данный пример следует рассматривать скорее как асимметрическое разложение рацемата, чем как асимметрический синтез⁷.

Такая трактовка подтверждается еще и тем, что рацемический энолат II, реагируя с (+)-β-октилнитритом, дает промежуточное соединение III, содержащее еще один диссимметрический центр. Поскольку присоединение идет до окончания реакции, переходный комплекс III должен представлять собой смесь равных количеств диастереоизомерных форм, из которых удаление асимметрического реагента идет избирательно.

По этому пути⁷² протекают конденсации 4-метилциклогексанона с (+)- или (---)-октилнитритом. При этом образуется соответствующая (+)- или (---)-вращающая калиевая соль

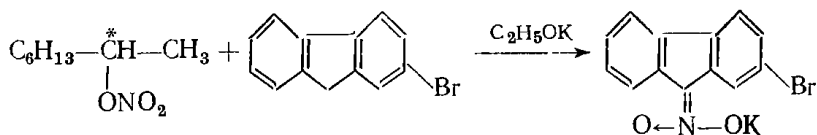
2-нитро-4-метилциклогексанона, а асимметризирующий агент выделяется в виде оптически-активного октансла-2:



Обработка α -тетралона (+)- или (—)-2-октилнитритом в аналогичных условиях приводит к неактивному продукту⁷³.

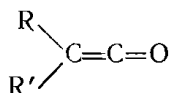
Приведенные примеры также не отвечают строгому определению асимметрического синтеза, так как в исходной молекуле циклогексанона диссимметрический центр уже существовал до реакции (если принять механизм реакции, разобранный выше). Кроме того, при асимметрических синтезах индуцирующий асимметрию реагент должен быть регенерирован. Тогда как в приведенных примерах из оптически-активных эфиров по окончании реакции получался октанол-2, который хотя и остался оптически-активным, однако образовался с затрагиванием центра диссимметрии. Можно предположить, что в этих примерах оптическая активность продуктов реакции обусловлена асимметрией аци-формы нитрозо- и нитросоединений, образовавшихся в присутствии активных октилнитрита и октилнитрата.

Последнее предположение подтверждается, по-видимому, тем, что полученные при действии (+)- или (—)-октилнитрата на 2-бромфлуорен соли оптически-активного 9-нитро-2-бромфлуорена, обладающие оптическими вращениями $+4,48^\circ$ и $-1,71^\circ$, соответственно, при подкислении дают неактивные аци-формы 9-нитро-2-бромфлуорена⁷⁴:



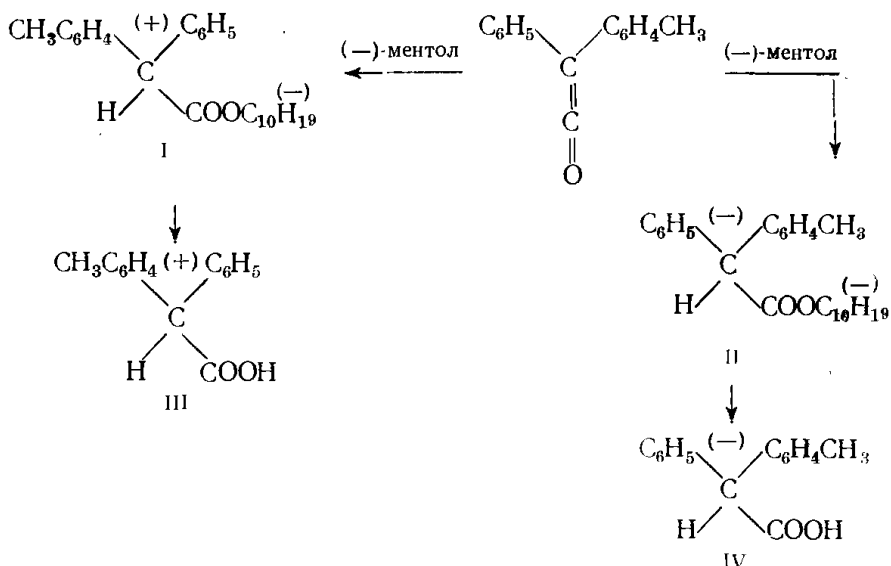
При обсуждении результатов этих работ следует сравнить их с данными, полученными Марквальдом и Маккензи⁷⁵ при изучении скоростей омыления (—)-ментоловых эфиров *d*- и *l*-миндальной кислоты; эти данные подтверждают существование промежуточного диастереоизомерного соединения III (см. схему на стр. 20).

Ранее высказывалось предположение⁷⁶, что молекула замещенного кетена

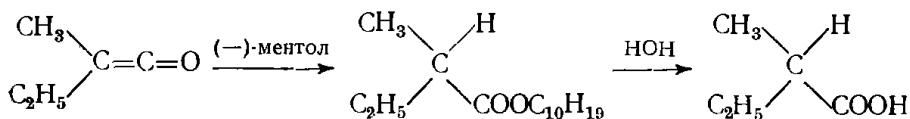


способна существовать в виде оптических изомеров. Доказательств этому не было дано и лишь факты, подобные приведенным ниже, могли бы служить подтверждением этой гипотезы.

Действительно, Вайсс⁷⁷, присоединяя (—)-ментол к фенол-*n*-толилкетену, получил только эфир I без его диастереоизомера II, а после омыления I—(+)-фенил-*n*-толилукусную кислоту III:

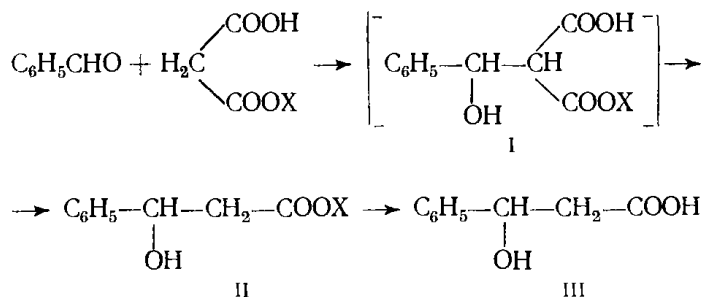


Несмотря на то, что получение этим путем активной фенол-*n*-толилукусной кислоты несколько раз подтверждалось⁷⁸⁻⁸⁰, позднее выяснилась ошибочность этих данных. При проверке оказалось, что омыление эфира спиртовым раствором поташа вызывает сильную рацемизацию. Поэтому указанную реакцию нельзя рассматривать как действительный асимметрический синтез; оптическая активность продукта в данном случае объяснялась, по-видимому, присутствием побочных продуктов конденсации кетена^{53, 81} и примесью ментола. Эта точка зрения подтверждается еще и тем, что при действии (—)-ментола на метилэтилкетен после омыления получается оптически-неактивная α-метилмасляная кислота:



Аббот и Кристи⁸² получили оптически-активную β-окси-β-фенилпропионовую кислоту конденсацией бензальдегида с (—)-ментоловым (или (—)-борниловым) кислым эфиром или кислой хининовой солью малоновой кислоты, а Дашкевич⁸² в аналогичных условиях в присутствии ацетата аммония получил β-амино-β-фенилпропионовую кислоту с $[\alpha]_D^{20} = +0,1^\circ$. Эти асимметрические конденсации включают и элементы синтеза Марквальда. Однако здесь новый диссимметрический центр удален от активи-

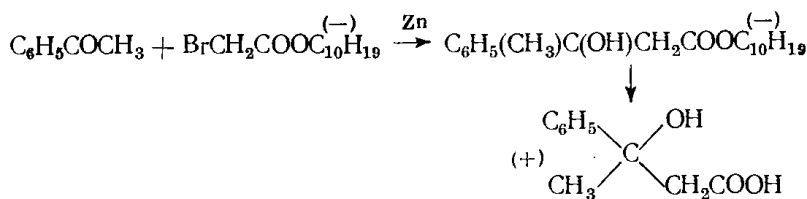
рующей группы на одну CH_2 -группу, чем, возможно, и объясняется малая эффективность такого асимметрического синтеза. Синтез β -окси- β -фенилпропионовой кислоты показан на следующей схеме:



где X— (—)-ментил. (—)-борнил или хинин.

Эти примеры не являются строго асимметрическими синтеза-ми, так как промежуточное соединение I состоит, по-видимому, из равных количеств двух диастереоизомеров, которые декарбок-силируются с неравными скоростями, что и приводит к преобла-данию одного диастереоизомера в соединении II.

Реакция Реформатского была использована для получения (+)- β -фенил- β -оксимасляной кислоты, исходя из ацетофенона и (—)-ментилбромацетата⁸³:



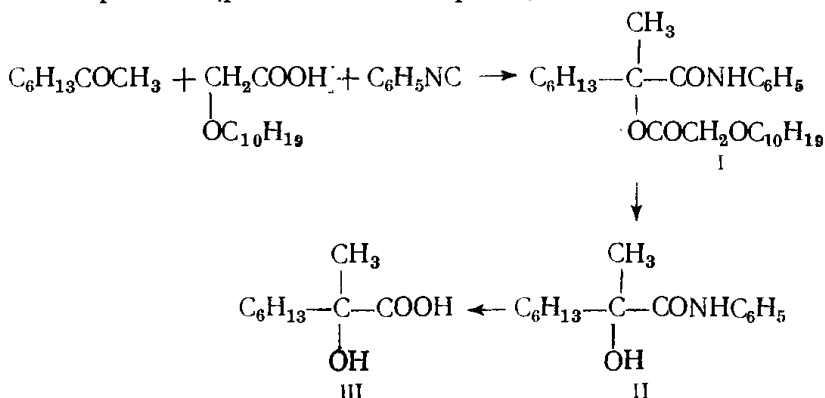
Ниже описана методика проведения реакции.

Получение β -окси- β -фенилмасляной кислоты

Смесь бромуксусной кислоты (70 г) и (—)-ментола (300 г) нагревают при пропускании сухого HBr в течение 8 час. при 100°. Продукт растворяют в эфире и эфирный раствор промывают 10%-ным раствором соды, а затем водой. Перегонкой в вакууме получают (—)-ментилбромацетат с темп. кип. 108—116°/2—3 мм. Выход 76,2 г (55%). Перекристаллизацией из петролейного эфира (темп. кип. 40—60°) выделяют чистый (—)-ментилбромацетат с темп. пл. 18,5—19,5°, $[\alpha]_{5461}^{25} = -77,4 \pm 0,2^\circ$.

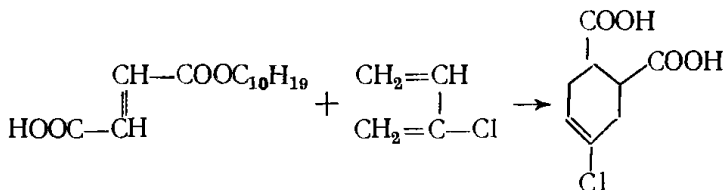
Раствор полученного (—)-ментилбромацетата (30,47 г) в бензоле (10 мл) добавляют при перемешивании в течение 7½ час. к кипящему раствору ацето-феона (13,2 г) в бензоле (50 мл) в присутствии гранулированного цинка (10,8 г). Смесь кипятят еще 4 часа и оставляют на ночь при комнатной температуре. Продукт обрабатывают льдом (25 г) и 5 и. H_2SO_4 (100 мл) и водный слой экстра-гируют. Из экстракта после сушки и концентрирования выделяют продукт, который кипятят в течение 17 час. с раствором 1 и. КОН. Получают β -окси- β -феилмасляную кислоту с $[\alpha]_{5461}^{25} = +3,06^\circ$, что соответствует 33% оптической чистоты. Выход 49%.

Интересным примером асимметрического синтеза является взаимодействие октанона-2 с (—)-ментоксиуксусной кислотой и фенилизонитрилом (реакция Пассерини)⁸⁵:

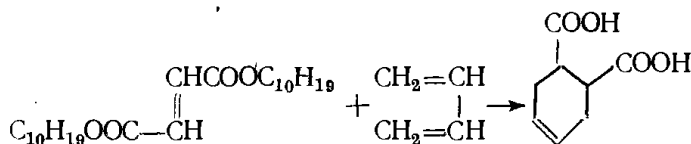


В 1948 г. А. Королев и В. Мур⁸⁶ осуществили новую асимметрическую реакцию—диеновый асимметрический синтез.

Исходя из моно (—)-ментилового эфира фумаровой кислоты и хлоропрена при нагревании в ацетоне был получен 4- и 5-хлор-1,2-дикарбоксидиклогексен-4 с $[\alpha]^{18} = +3,1^\circ$:



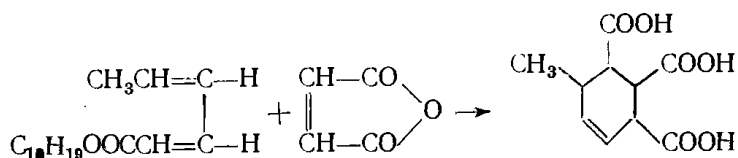
При взаимодействии моно- (—)-ментилового эфира фумаровой кислоты с бутадиеном получается 1,2-дикарбоксициклогексен-4 с $[\alpha]^{20} = +8,00^\circ$. Применение ди-(—)-ментилового эфира снижает оптическую чистоту кислоты до $[\alpha]^{18} = +1,02^\circ$:



Применение моно-(—)-ментилового эфира малеиновой кислоты в реакции с бутадиеном приводит к той же кислоте с $[\alpha]_D^{18} = +11,65^\circ$.

По-видимому, при реакции происходит изомеризация малеиновой кислоты в фумаровую.

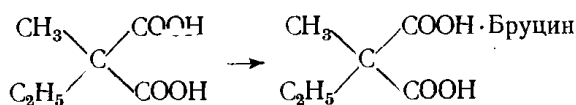
Оптически-активный 1,2,3-трикарбокси-6-метилциклогексен-4 получен при диеновом синтезе исходя из (—)-ментилового эфира сорбиновой кислоты и малеинового ангидрида:



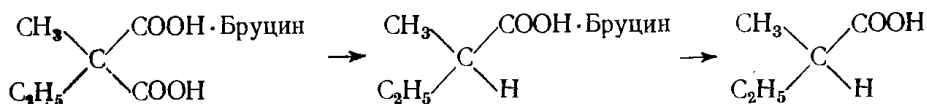
Продукт после удаления ментола имел $[\alpha]_D^{16} = -2,0^\circ$.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПУТЕМ ЧАСТИЧНОГО РАЗЛОЖЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ (СИНТЕЗ МАРКВАЛЬДА)

Исторически этот тип асимметрического синтеза был первым примером частичного асимметрического синтеза (Марквальд¹, 1904 г.). Было показано⁸⁷, что из совершенно неактивного вещества может быть получено оптически-активное соединение, обладающее диссимметрической молекулой. Исходным веществом в этих опытах служила метилэтилмалоновая кислота, молекула которой становилась диссимметричной при нейтрализации одной карбоксильной группы оптически-активным основанием—бруцином:



Раствор бруциновой соли выпаривался и осадок нагревался до 170° , в результате чего из свободной карбоксильной группы выделялась молекула углекислоты и образовывалась бруциновая соль метилэтилуксусной кислоты:



После удаления бруцина полученная метилэтилуксусная кислота обладала оптической активностью ($\alpha_D = -1,7^\circ$) и содержала 55% (—)-вращающего и 45% (+)-вращающего антиподов (избыток—10% одного из антиподов).

При изменении условий опыта⁸⁸ (разложение соли при 120° в вакууме) получается более чистый продукт, содержащий 25,8% избытка (—)-вращающего антипода.

Эта работа подверглась внимательному критическому рассмотрению. Многие авторы^{75, 89, 90, 91} не считали эту реакцию асим-

метрическим синтезом, так как можно было предположить, что раствор исходной метилэтилмалоновой кислоты содержит в растворе ионы, уже являющиеся энантиоморфными:

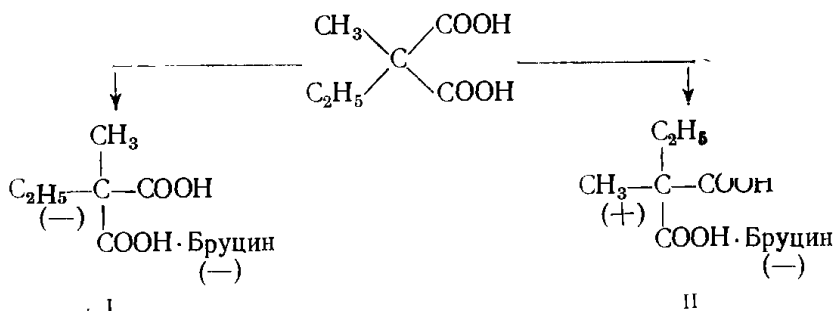


Следовательно, исходная кислота в растворе уже содержит диссимметрический атом углерода еще до соединения кислоты с бруцином.

По-видимому, это возражение не имеет основания, поскольку бруциновая соль кислоты может быть получена и в неионизирующем растворителе (эфире или хлороформе) или даже совсем без растворителя^{1, 90}. Возникают также сомнения, не является ли оптическая активность результатом асимметрического разложения рацемата, как при разделении рацематов по методу Пастера (образование диастереоизомеров с их последующим разделением). Из работ по этерификации *dl*-миндальной кислоты (—)-ментолом (Марквальд, Маккензи⁷⁶, 1899 г.) было известно, что (—)-ментилловый эфир (+)-миндальной кислоты образуется с большей скоростью, чем (—)-ментилловый эфир (—)-миндальной кислоты. Поэтому, если этерификацию прервать еще до того, как вся кислота войдет в реакцию, или взять миндальную кислоту в большем избытке по отношению к ментолу, то вследствие неравенства скоростей этерификации антиподов в остающейся части неэтерифицированной кислоты получится избыток (—)-антипода.

Если же реакцию довести до конца и всю кислоту перевести в эфир, то продукт реакции будет состоять из равных количеств двух диастереоизомеров, несмотря на то, что скорости их образования были различны. Предполагалось, что подобные явления имели место и при асимметрическом синтезе метилэтилуксусной кислоты.

Из уравнения реакции видно, что диссимметрический атом углерода появляется только после соединения молекулы исходной симметрично построенной кислоты с бруцином:



Следовательно, в этой реакции происходит не соединение оптически-активного основания с рацемической кислотой, на чем основывались возражения против этого синтеза, а образуется смесь равных количеств диастереоизомеров I и II. Если теперь проводить декарбоксилирование, то следует ожидать, что скорости разложения будут различны для этих диастереоизомеров. Если же декарбоксилирование провести полностью, то оба диастереоизомера будут переведены в соответствующие бруциновые соли метилэтилуксусной кислоты. Конечный продукт тогда будет состоять из равных количеств бруцин-(—)-метилэтилацетата и бруцин-(+)-метилэтилацетата, из которых получится рацемическая метилэтилуксусная кислота.

Таким образом, если рассмотреть вторую стадию процесса, реакция Марквальда является асимметрическим разложением рацемата, а не асимметрическим синтезом.

Следовательно, существуют две точки зрения на механизм этого асимметрического синтеза.

1. Если образование диастереоизомеров происходило с различными скоростями и после выделения углекислоты был получен избыток (—)-вращающей кислоты, то имел место действительный асимметрический синтез.

2. Если же образование диастереоизомеров I и II происходило с равными скоростями, а разложение их—с выделением углекислоты—с различными, то очевидно, что протекало асимметрическое разложение рацемата, а не асимметрический синтез.

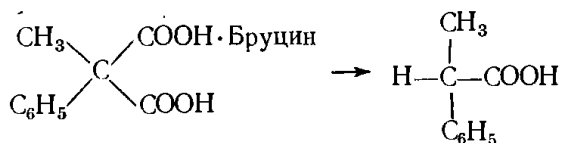
Экспериментальные данные работы Марквальда оказались недостаточными, чтобы окончательно решить, какому механизму следует отдать предпочтение. Поэтому Ритчи⁷ считает, что нельзя приписать Марквальду осуществление первого частичного асимметрического синтеза.

Однако если вспомнить определение асимметрического синтеза, данное еще самим Марквальдом, утверждавшим, что асимметрическим синтезом можно назвать такие реакции, в которых из симметрично построенных соединений при использовании оптически-деятельных веществ возникают оптически-активные соединения, то в этом смысле в его опытах наблюдался асимметрический синтез.

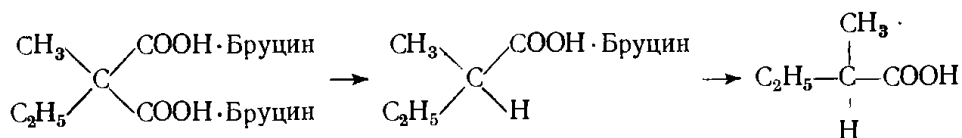
Кроме того, применение к реакции критерия Буссе⁵³ показывает, что, действительно, был осуществлен асимметрический синтез, а не разложение рацематов, поскольку общий выход составил 92%, а избыток (—)-кислоты достигал 10—25%. При данной величине общего выхода (92%), как следует из основного неравенства асимметрического синтеза, достаточно было оптической активации продукта на 0,1%, чтобы считать реакцию настоящим асимметрическим синтезом.

Эта реакция многократно воспроизводилась и был изучен ее механизм^{90, 92}.

Айзенлор и Мейер⁹¹ получили гидратроповую кислоту (степень асимметрического синтеза 0,2%):

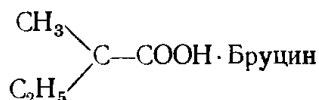


Кенион и Росс^{93, 94} в 1951—1952 гг. исследовали механизм этого асимметрического синтеза и показали, что оптически-активные продукты могут быть получены и при декарбоксилировании нейтральной бруциновой соли дизамещенной малоновой кислоты. Так, из метилэтилмалоновой кислоты получена оптически-активная метилэтилуксусная кислота, причем степень асимметрического синтеза достигала 8,5—12,6% (α равно от $-0,74^\circ$ до $-1,10^\circ$):



При получении этим методом гидратроповой кислоты степень асимметрического синтеза увеличилась до 1,6% ($\alpha = +1,65^\circ$) по сравнению с 0,2%, достигнутыми ранее⁹¹.

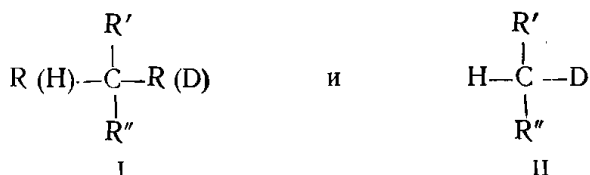
Было показано, что декарбоксилирование в синтезе Марквальда идет через промежуточное образование карбаниона:



который с протоном дает два диастереоизомера, разлагающиеся с различными скоростями. Если же исходить из кислого эфира дизамещенной малоновой кислоты, то декарбоксилирование приводит к неактивным продуктам. Механизм этой реакции изучен на примере декарбоксилирования солей моноэтилового эфира метилэтилмалоновой кислоты с хинином, цинхонидином, стрихнином и бруцином.

К этой группе реакций относят попытки получения оптически-активных дейтерированных соединений путем асимметрического синтеза по Марквальду. Асимметрия этих соединений обусловлена изотопной разницей водорода.

При этом диссимметричные молекулы могут быть двух типов:

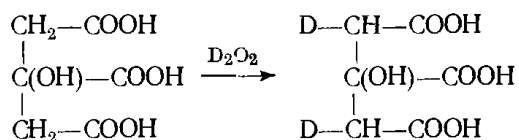


В первой группе соединений диссимметрия проявляется за счет разницы между двумя радикалами, содержащими Н и D, например, CH_3- и $\text{CH}_2\text{D}-$. Во второй группе Н и D—присоединяются непосредственно к диссимметрическому атому. Было предпринято много попыток показать наличие оптической активности в соединениях первого и второго типов⁹⁵.

Существование оптической активности у дейтерированных соединений с диссимметричной молекулой было теоретически показано Фикеттом⁹⁶ и найдено у большого числа синтезированных соединений, таких, как 2-метилбутан-1-D⁹⁷, этилбензол- α -D⁹⁸, ментан-2,3-D₂⁹⁵, бутанол-1-D⁹⁹, гексахлордидейтероциклогексан с $\alpha=0,050\pm 0,002^\circ$ и др.^{100, 101}.

Вообще оптическая активность таких соединений должна быть весьма невелика, так как замена Н на D в молекулах оптически-активных соединений мало изменяет оптическое вращение.

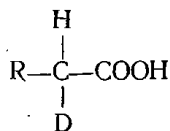
Однако у лимонной кислоты эта разница достигает значительной величины. Показано^{95, 102}, что (—)-лимонная кислота с $[\alpha]^{20}=-215^\circ$ при взаимодействии с D_2O_2 обменивает два α -атома водорода на дейтерий с образованием (—)- α, α' -ди-D-лимонной кислоты ($[\alpha]_{5460}^{20}=-33,6^\circ$):



Из (+)-вращающей кислоты ($[\alpha]^{20}=+213^\circ$) была получена дейтерированная кислота с $[\alpha]_{5460}^{20}=+31,9\pm 2^\circ$.

Последняя реакция не является асимметрическим синтезом, поскольку в результате реакции происходит лишь замена одного заместителя, связанного с диссимметрическим центром, на другой, что сопровождается изменением величины оптического вращения.

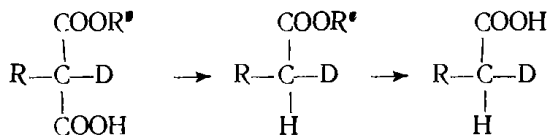
Оптически-активные дейтерированные кислоты общей формулы



где $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; C_2H_5 ; C_4H_9 ,

получены путем асимметрического синтеза по Марквальду¹⁰³.

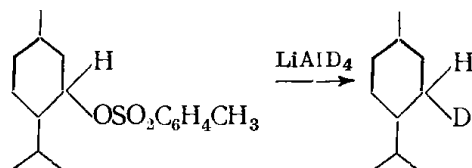
Синтез осуществлялся путем разложения кислых солей замещенной малоновой D-кислоты никотином, бруцином или борнилдиметиламином:



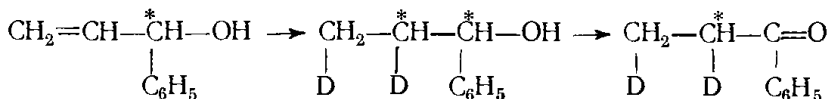
В случае β -фенил- α -D-пропионовой кислоты было обнаружено вращение $[\alpha]_D = 0,03^\circ$. α -D-Масляная кислота имела $[\alpha]_D = -0,02^\circ$, а 2-D-гексановая кислота была совершенно неактивна.

Такая малая эффективность асимметрических синтезов в этих случаях вполне понятна, поскольку оптическая активность, вызванная изотопной разницей водорода и дейтерия очень незначительна, что видно на двух примерах, приведенных ниже.

Оптическая активность, вызванная изотопной разницей водорода, обнаружена при восстановлении с помощью LiAlD_4 (—)-ментилового эфира *n*-толуолсульфокислоты¹⁰⁴:



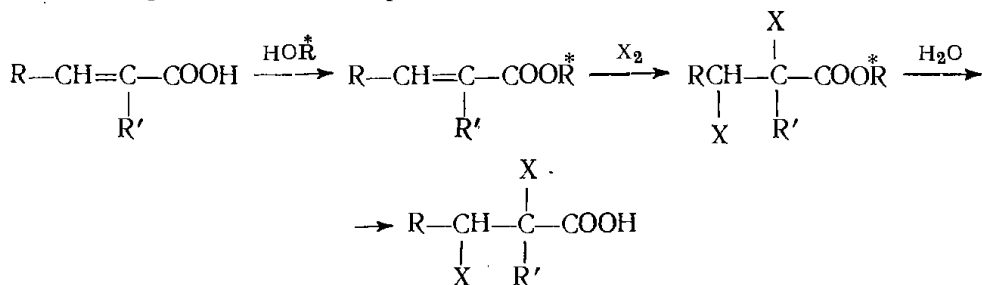
Образующийся 3-дейтеро-*транс*-*n*-ментан (выход 46%) имел $[\alpha]_D^{25} = 0,09 \pm 0,01^\circ$ (без растворителя). При восстановлении с помощью LiAlH_4 —продукт не обладал оптической активностью. Также неактивный α, β -дидейтеропропиофенон получен при присоединении дейтерия к (—)- α -фенилаллиловому спирту с последующим окислением образовавшегося (+)-2,3-дидейтерофенилпропанола (Коппок, Кенион, Партридж¹⁰⁴):



АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПУТЕМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ СИММЕТРИЧНОГО РЕАГЕНТА К НЕПРЕДЕЛЬНЫМ ОПТИЧЕСКИ-АКТИВНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ

Асимметрическое восстановление эфиров непредельных или кетокислот

Асимметрический синтез этого типа заключается в присоединении асимметрического реагента, например путем этерификации оптически-активным спиртом непредельных кислот, с последующим присоединением водорода или галоида по двойной связи. При этом под влиянием присоединенной асимметрической группы в исходной молекуле индуцируется асимметрия. Ниже в общем виде изображена схема реакций

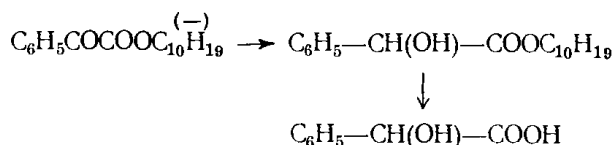


Первые опыты в этом направлении были неудачны, полученные кислоты после удаления активирующего спирта были оптически-неактивны. Гидрировались (—)-ментилловые эфиры мезаконовой, α -фенилкротоновой, пировиноградной кислот¹⁰⁵, (—)-борниловые эфиры бензоилмуравьиной, пировиноградной, цитраконовой кислот, хининовые соли пировиноградной и левулиновой кислот^{106, 107}. Бромировались (—)-ментилловый и (—)-амиловый эфиры коричной кислоты⁸⁵.

Следует отметить также неудачную попытку применения молекулярных соединений оптически-активной хелевой кислоты с кротоновой кислотой (Рейд, Стуртевант¹⁰⁵).

Лишь в 1957 г. Дашкевичу⁸² удалось получить оптически-активную 2,3-дибром-3-фенилпропионовую кислоту с $[\alpha]_D^{20} = +0,45^\circ$ (бромированием хининовой соли коричной кислоты).

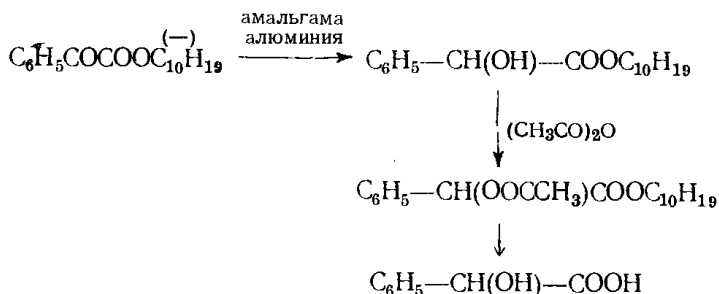
При восстановлении эфиров оптически-активных спиртов с α -кетокислотами действием на них амальгамой алюминия^{105, 106, 108} получали небольшой избыток (—)-ментилового эфира (—)-миндальной кислоты, однако при омылении эфира спиртовым раствором поташа происходила рацемизация и полученная миндальная кислота была неактивна:



Оптическая неактивность продукта обусловлена высокой подвижностью α -атома водорода, способствующей быстрой рацемизации выделяемой кислоты.

Указания, приведенные в курсах «Стереохимии» Виттига⁷⁹ и Фройденберга¹⁰⁹, на то, что полученная таким путем миндальная кислота оптически-активна—ошибочны.

Лишь при ацетилировании α -оксикислот, образовавшихся при восстановлении эфиров, удалось получить^{102, 110} положительный результат; омыление в этом случае не вызывало рацемизации:

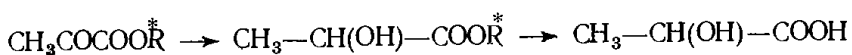


Асимметрический выход миндальной кислоты достигал 9,8% ($[\alpha]_D = -15,6^\circ$).

Большая эффективность асимметрического синтеза атролак-тиновой кислоты и других замещенных α -оксикислот, по сравнению с миндальной кислотой, объясняется отсутствием у них подвижного атома водорода в α -положении к группе $\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$.

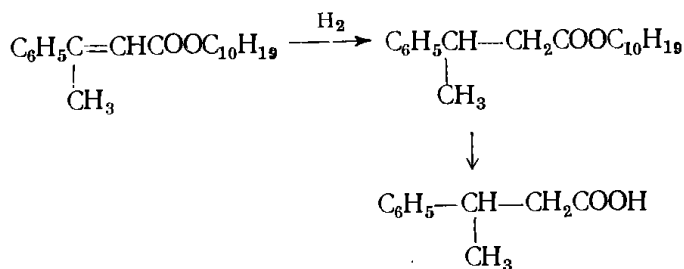
Установлено, кроме того, что существенное влияние оказывает и фенильный радикал, также способствующий рацемизации. При применении кислот жирного ряда асимметрический синтез протекает значительно легче.

Так, восстановлением амальгамой алюминия (амальгама натрия дает худшие результаты) эфиров пировиноградной кислоты с оптически-активными спиртами: (—)-ментолом¹¹¹, борнеолом^{112, 113} и 2-метилбутанолом¹¹⁴ получается молочная кислота в оптически-деятельном состоянии (величины вращения соответственно равны $+0,13$; $+0,44$; $+0,38^\circ$):



Конфигурация получающейся при этом (—)-молочной кислоты соответствует конфигурации (+)-миндальной и (+)-атролак-тиновой кислот¹¹⁵.

Положительные результаты получили Вавон и Якубович¹¹⁶ (1933 г.) при каталитическом гидрировании в присутствии платиновой черни эфиров β -метилкоричной кислоты с различными оптически-активными спиртами. После омыления и удаления спирта получалась β -фенилмасляная кислота в оптически-деятельной форме. В случае ментола реакция протекает по схеме:



Кроме ментола применялись следующие оптически-активные спирты: неоментол, *цис*- и *транс*-карвоментолы, 3 α - и 3 β -холестанолы. Величины удельного вращения активирующих спиртов и величины вращения полученных кислот представлены в табл. 1. Из известной величины удельного вращения для левовращающей β -фенилмасляной кислоты ($[\alpha]_D = -57,23^\circ$) рассчитаны степени асимметрических синтезов (—)-вращающих кислот.

Наиболее эффективным асимметризирующим агентом оказался ментол. Однако даже при применении ментола, как указывает Буссе⁶³, основное неравенство асимметрического синтеза не соблюдается.

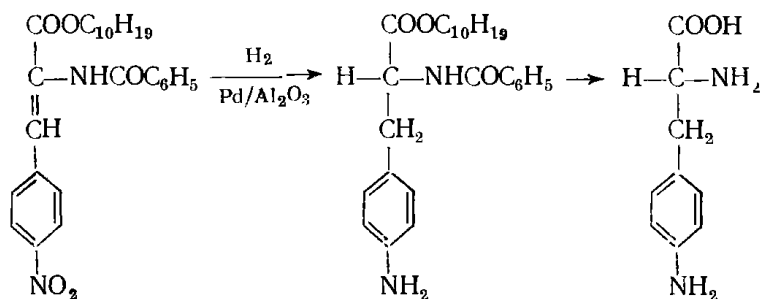
Действительно, оптическая чистота продукта составляла 20%, а общий выход 51%, тогда как из неравенства асимметрического

Результаты асимметрического синтеза β -фенилмасляной кислоты

Активирующий спирт	Удельное вращение спирта градусы	β -фенилмасляная кислота	
		оптическое вращение β -фенилмасляной кислоты градусы	степень асимметрического синтеза %
Ментол	—46,6	+12	20
Неоментол	+20,8	—4,9	8,5
<i>цис</i> -Карвоментол	—42,2	—3,2	5,5
<i>транс</i> -Карвоментол	+23,9	—1,8	3,1
3 α -Холестанол	+22	—3	5,2
3 β -Холестанол	+25	—2,3	4,0

синтеза (см. стр. 10) следует, что для настоящего асимметрического синтеза общий выход должен быть не менее 96 % при данной степени оптической активации.

Гидрогенизация при 60° (—)-ментилового эфира α -бензоиламино-*n*-нитрокоричной кислоты на катализаторе, содержащем 5 % палладия, нанесенного на окись алюминия, приводит к двум диастереоизомерам (с выходами 30 и 60 %), из которых после омыления получают оптические антиподы *n*-аминофенилаланина с $[\alpha]_D = +45^\circ$ и -42° (степень оптической чистоты 91 %):

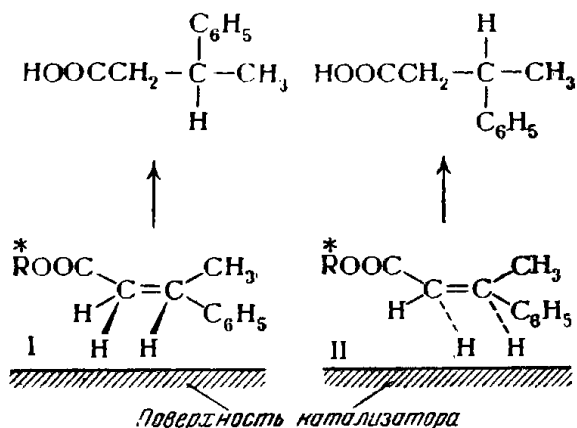


При гидрировании в тех же условиях борнилового эфира α -бензоиламино-*n*-нитрокоричной кислоты получается только один диастереоизомер, а из него малоактивный *n*-аминофенилаланин с $[\alpha]_D = +2^\circ$. При реакциях, помимо гидрирования двойной связи, происходит восстановление и нитрогруппы. Асимметрический синтез осуществляется на стадии образования разных количеств диастереоизомеров¹¹⁷.

Стереохимический механизм таких каталитических реакций подробно изучен Прелогом¹¹.

При каталитическом гидрировании эфиров непредельных кислот на поверхности катализатора образуются два поверхностных

лабильных диастереоизомера I и II, которые приводят затем к энантиоморфным кислотам, как показано на схеме:



Промежуточный диастереоизомерный комплекс образуется и при гомогенном асимметрическом синтезе кислот из эфиров непредельных кислот с оптически-активными эфирами, например при восстановлении эфиров амальгамой (работы Маккензи¹¹³⁻¹¹⁴). По правилу стерического контроля (см. стр. 70) данная конфигурация активирующего оптически-активного спирта при асимметрическом синтезе индуцирует преимущественное образование кислоты строго определенной конфигурации.

При гетерогенном асимметрическом катализе, напротив, такие простые соотношения осложняются ориентирующим влиянием поверхности катализатора, по отношению к которой реагирующая молекула располагается определенным образом. Небольшие различия в пространственном строении активирующих спиртов могут оказать тогда весьма существенное влияние на стереонаправленность реакции и привести к энантиоморфным кислотам.

Как видно из табл. 1 (см. стр. 33), эпимерные спирты 3 α - и 3 β -холестанолы приводят к образованию кислот с одинаковым вращением, а эпимеры ментол и неоментол, **но не** *цис*- и *транс*-карвоментолы способствуют образованию β -фенилмасляных кислот с противоположными конфигурациями. Это нарушение правила стерического контроля объясняется тем, что при гетерогенном катализе части молекул, удаленные от сферы реакции, оказывают гораздо большее влияние, чем при гомогенном катализе. Однако специальное исследование¹¹ показало, что каталитическое восстановление эфиров β -фенилкоричных кислот с оптически-активными спиртами, принадлежащими к одному (A) или другому (B) пространственному ряду



несмотря на существенное различие в строении, всегда приводит к образованию β -фенилмасляной кислоты со строго определенной конфигурацией.

Ниже приведены структурные формулы спиртов, знак вращения и оптический выход β -фенилмасляных кислот, полученных из соответствующих эфиров β -фенилкоричных кислот:

Структурная формула спирта	Знак вращения кислоты	Оптический выход кислоты
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	(—)	5
$\begin{array}{c} \alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	(—)	7
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	(—)	8
$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	(+)	1
$\begin{array}{c} (\text{C}_6\text{H}_{11})_3-\text{C}_6\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	(+)	12

Действительно, спирт с конфигурацией (A) способствует образованию (—)-кислоты, а спирт с конфигурацией (B) приводит к (+)-кислоте.

Асимметрический синтез в области аминокислот

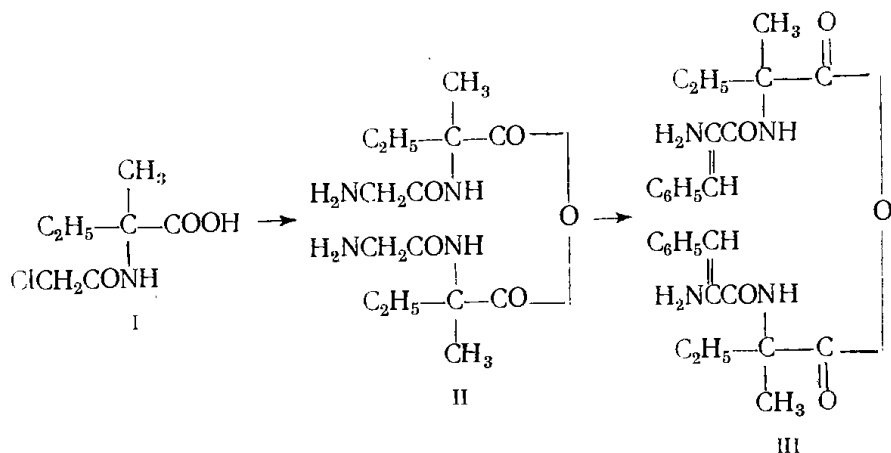
Несмотря на то, что чистые оптически-активные аминокислоты представляют большой интерес, до сих пор основным методом получения остается выделение их из гидролизатов белков или разделение рацемических аминокислот. В последнее время разрабатываются новые методы разделения¹¹⁸.

Асимметрическому синтезу аминокислот уделяется сравнительно мало внимания. Были предприняты попытки получить оптически-активные аминокислоты действием аммиака и синиль-

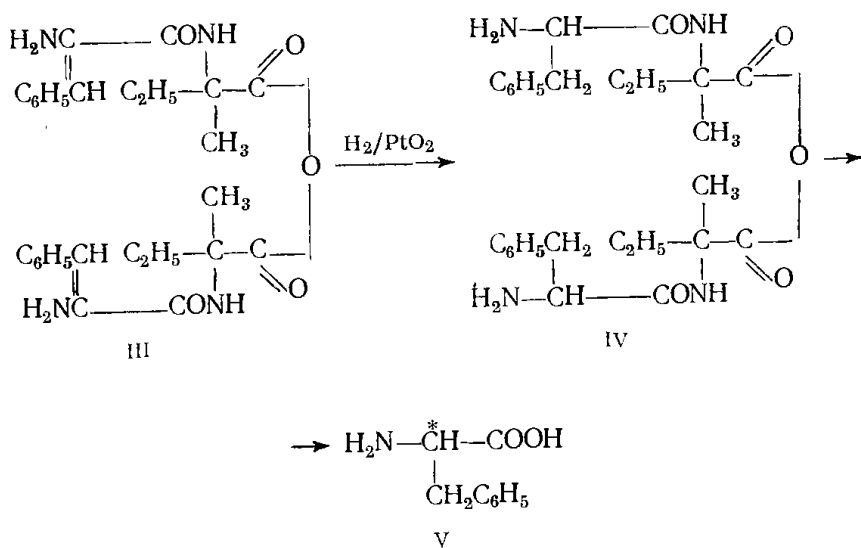
ной кислоты на альдегиды или кетокислоты¹¹⁹. В последнее время асимметрический синтез аминокислот осуществлен исходя из других более сложных аминокислот, служащих асимметризирующим агентом при реакции.

Такой асимметрический синтез простейшей аминокислоты фенилаланина провели Акабори, Икенака и Мацумото^{120, 121}.

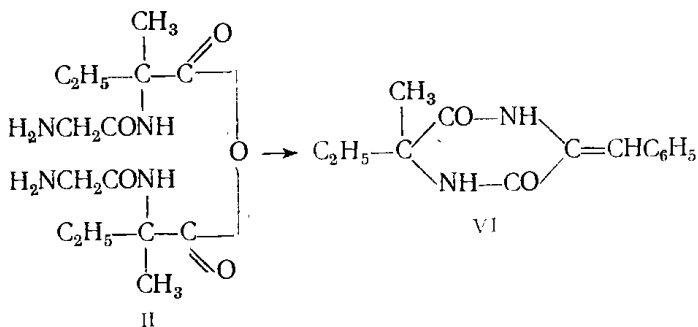
N-Хлорацетил-*l*-изовалин (I) под действием аммиака в метиловом спирте превращен в ангидрид *N*-глицил-*l*-изовалина (II), который под действием уксусного ангидрида при 160° образует с бензальдегидом ангидрид дегидро-*N*-фенилаланил-*l*-изовалина (III):



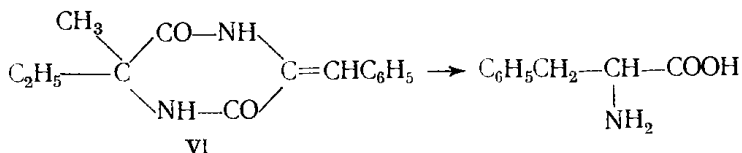
Последнее соединение III после гидрирования над окисью платины дает *N*-*l*-фенилаланил-*l*-изовалин ангидрид (IV), который в результате гидролиза отщепляет асимметризирующий реагент *l*-изовалин и образует *l*-фенилаланин (V) с $[\alpha]_D^{21} = -34,0^\circ$:



В реакции II—III из ангидрида *N*-глицил-*l*-изовалина (соединение II) образуется, помимо соединения III, также и 3-бензилиден-6-метил-6-этилпиперазиндион-2,5 (VI):

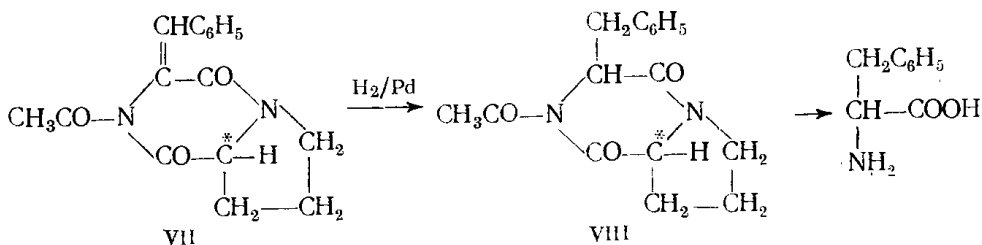


Подобно превращениям $\text{III} \rightarrow \text{IV} \rightarrow \text{V}$ гидрированием над окисью платины и гидролизом соединения VI получают *l*-фенилаланин с $[\alpha]_D^{12} = -5,5^\circ$:



Аналогичным образом из N-хлорацетил-*d*-изовалина получен *l*-тирозин и ряд других аминокислот¹²².

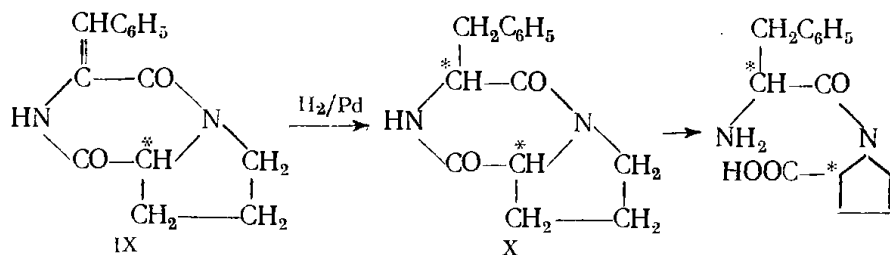
Бергман и Тицман¹²³, восстанавливая оптически-активный N-ацетилдигидрофенилаланил-*l*-пролиндикетопиперазин (VII) над палладиевой чернью, получили с 50%-ным выходом N-ацетил-*l*-фенилаланил-*l*-пролиндикетопиперазин (VIII) с $[\alpha]_D^{22} = +202,6^\circ$, а после его гидролиза *l*-фенилаланин с $[\alpha]_D^{27} = -33,9^\circ$:



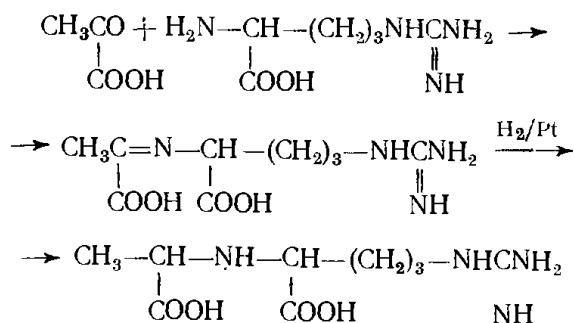
Асимметрический синтез в этих реакциях осуществлялся на стадии гидрирования связи $C=C$.

Другую группу представляют реакции, в результате которых получают новую аминокислоту, однако исходный диссимметрический центр сохраняется в продукте, вследствие чего асимметрический синтез уже не может иметь места. Примером таких реакций являются превращения^{119, 123} дегидрофенил-ланил-/пролиндикетопиперазина (IX).

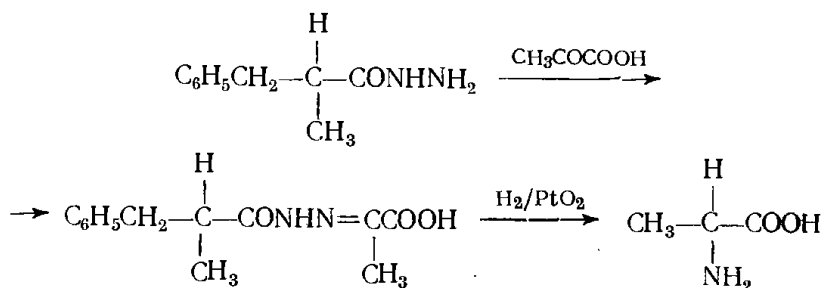
После гидрирования над палладиевой чернью это соединение дает фенилаланил-*l*-пролиндикетопиперазин (X) с $[\alpha]_D = +107,6^\circ$, который после гидролиза образует *l*-пролил-*l*-фенилаланин с $[\alpha]_D^{25} = -21,2^\circ$:

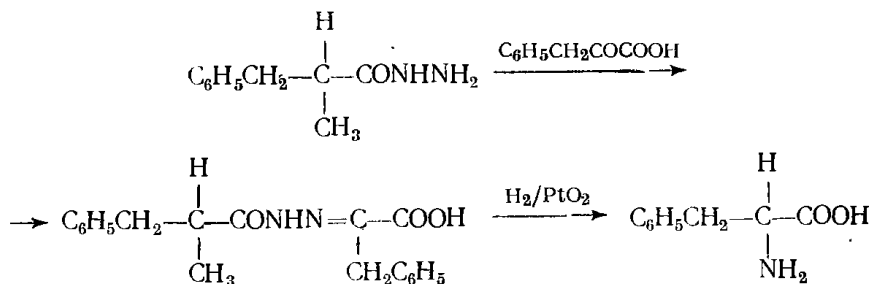


В данном случае нельзя утверждать, что осуществлен асимметрический синтез, поскольку в молекуле конечного продукта сохранился диссимметрический центр (в молекуле пролина). Подобно этому, при реакции пировиноградной кислоты с *l*-аргинином с одновременным гидрированием над платиной образующейся связи C=N, получают оптически-активный октопин ($[\alpha]_D^{20} = +22,3^\circ$), в котором сохраняется диссимметрическая структура исходного аргинина¹²⁴:



Если исходный асимметризирующий центр после реакции удаляется, то осуществляется асимметрический синтез. При реакции гидразида (+)-бензилметилуксусной кислоты с пировиноградной кислотой (или бензилглиоксиловой) образуется соединение, гидрированием которого над окисью платины при 18,5 атм получают аланин с $[\alpha]_D^{19} = +1,21^\circ$ (8% асимметрического синтеза) или фенилаланин с $[\alpha]_D^{16} = -1,55^\circ$ (14% асимметрического синтеза)¹²⁴:

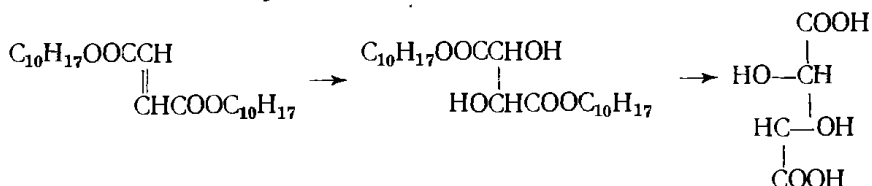




Асимметрический синтез путем гидроксирования эфиров оптически-активных спиртов и непредельных кислот

Метод окисления оптически-активных эфиров непредельных кислот с последующим удалением оптически-активного спирта применен¹²⁵ для синтеза (+)- и (—)-винных кислот.

Окисление (—)-диборнилового эфира фумаровой кислоты 2%-ным раствором перманганата в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию (после омыления эфира и удаления борнеола) (—)-вращающей винной кислоты с $\alpha = -0,09^\circ$, что соответствует 0,68% асимметрического синтеза:



Если в качестве исходного вещества применять (—)-ментил-овый или кислый (—)-борниловый эфиры фумаровой кислоты, то степень асимметрического синтеза (—)-винной кислоты достигает, соответственно: 1,45 и 4,2% (величины вращения: $-0,19$ и $-0,56^\circ$).

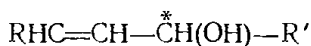
(+)-Винная кислота¹²⁵ (оптическая чистота 0,21%, вращение $+0,28^\circ$) была получена окислением в тех же условиях (+)-борнилового эфира фумаровой кислоты.

Внутримолекулярный асимметрический синтез путем присоединения по двойной связи с последующей деструкцией асимметризирующего центра

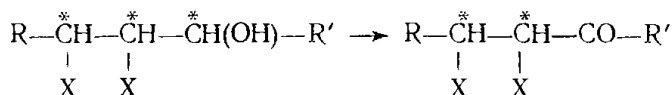
Этот тип асимметрического синтеза заключается в создании нового центра диссимметрии внутри молекулы под влиянием уже существовавшего ранее диссимметрического атома с последующей его деструкцией.

Необходимость применения в качестве исходных веществ оптически-активных соединений, обладающих заданным строением, в значительной степени ограничивает возможность использования этого метода в препаративных целях.

Обычно исходят из оптически-активного непредельного спирта:



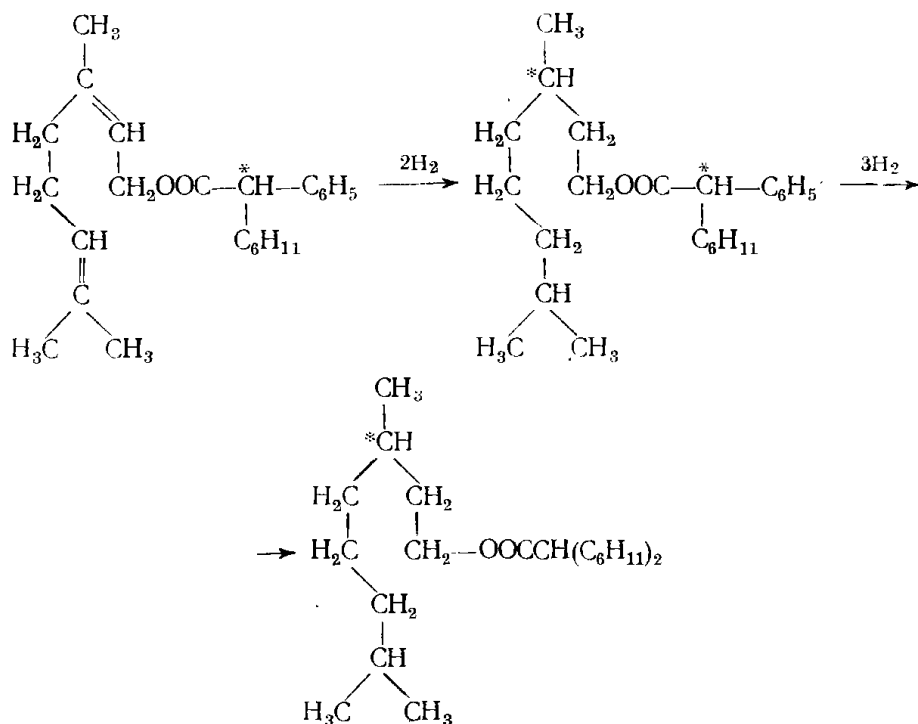
После присоединения по двойной связи водорода, кислорода или брома окисляют спиртовую группу до кетонной, ликвидируя таким образом первоначально существовавший диссимметрический центр молекулы:



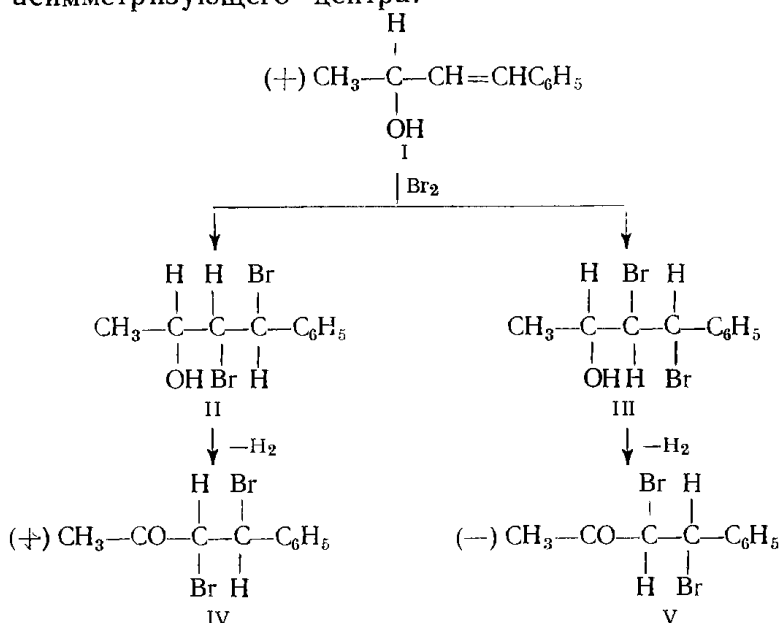
В результате такого внутримолекулярного асимметрического синтеза в молекуле возникают два новых диссимметрических атома и появляется оптическая активность. К этому типу внутримолекулярного асимметрического синтеза можно было бы отнести и рассмотренные выше опыты Фишера⁶³⁻⁶⁶ в области циангидринового асимметрического синтеза в ряду сахаров. Однако природа протекающих реакций (присоединение по связям $\text{C}=\text{O}$, а не $\text{C}=\text{C}$) заставляет рассматривать эти реакции отдельно.

Попытка осуществить аналогичный внутримолекулярный асимметрический синтез была предпринята Буссе⁵³. (+)-Вращающий фенилциклогексилгеранилацетат гидрируется с образованием дициклогексилацетата 3,7-диметилоктанола. Детали работы не сообщаются.

Процесс протекает по схеме:



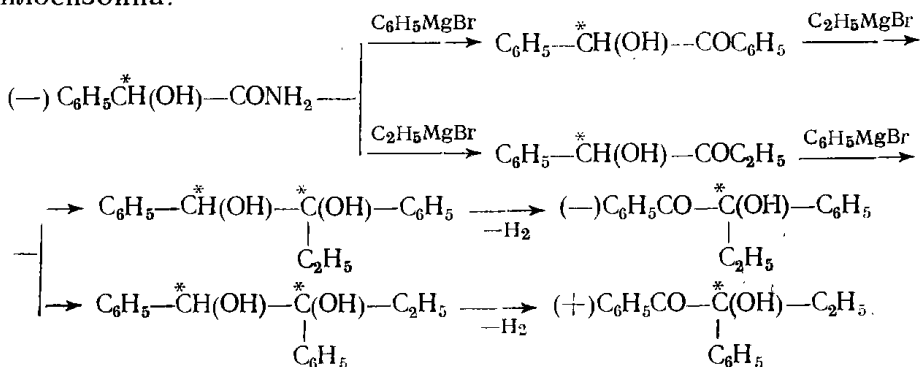
Кенион и Партридж¹²⁶ в 1936 г. дали первый пример внутри-молекулярного асимметрического синтеза, присоединяя бром по двойной связи к (+)-1-фенилбутен-1-олу-3, с последующей деструкцией асимметризирующего центра:



Бромирование оптически-активного спирта I дает диастереоизомеры II и III, которые легко могут быть разделены кристаллизацией. Последующее раздельное окисление диастереоизомеров II и III приводит к оптически-активным (+)- и (-)-кетонам IV и V. Из схемы реакций видно, что исходный диссимметрический центр C₃ в результате окисления уничтожается и появляются два новых диссимметрических атома C₂ и C₁.

Большое число подобных примеров было дано в работах Роджера¹²⁷, Аркуса¹²⁸ и др.^{129, 130}.

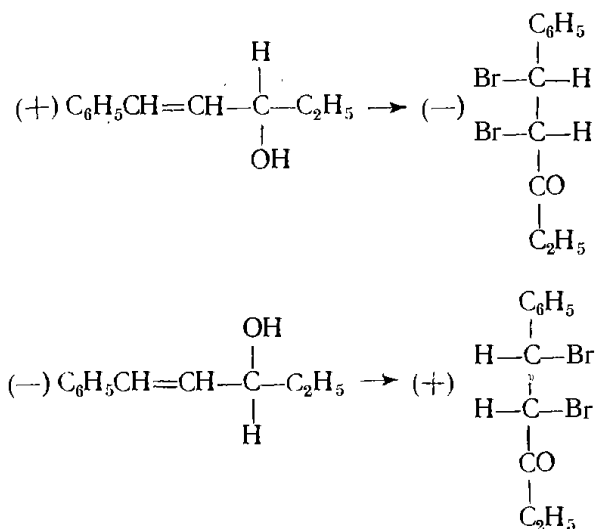
Так, исходя из амида (-)-миндальной кислоты, действием этил- или фенилмагнибромидов получают (+)-этилгидробензоин, который после окисления вторичной спиртовой группы, индуцирующей асимметрию у C₂, приводит к образованию (+)- и (-)-этилбензоина:



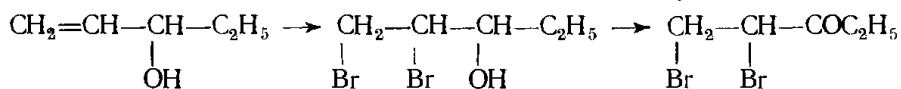
Если поменять радикалы в реактивах Гриньяра, то получаются оптические изомеры этилбензоина.

Ясно, что прежние работы Маккензи¹³¹ по получению из (—)-бензоина оптически-чистого β-(+)-метилгидробензоина можно рассматривать как первую стадию этого внутримолекулярного асимметрического синтеза. Следуя этой схеме, Белф, Кенион и Ведден¹³², бромируя (+)- и (—)-1-фенилпентен-1-ол-3, получили через соответствующие диастереоизомеры оптические изомеры 4,5-дибром-5-фенилпентанона-3 ($[\alpha]_D = +25,6^\circ$).

При этом из (+)-спирта образуется избыток в 20% левовращающего дибромкетона, а из (—)-спирта—избыток в 20% правовращающего дибромкетона:

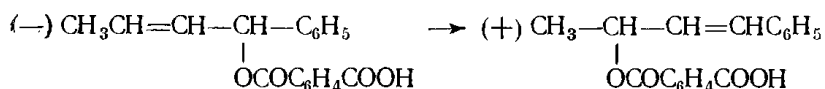


При бромировании получается дибромид, содержащий два диссимметрических атома. Однако оставалось неясным, ответствен ли за оптическую активность соединения атом, соседний с исходным диссимметрическим центром вторично-спиртовой группы, или оба диссимметрических атома углерода обуславливают активность молекулы. Для выяснения этого вопроса бромировался (—)-пентен-1-ол-3, который после окисления дал (—)-1,2-дибромпентан-3-он, обладающий только одним диссимметрическим атомом углерода, соседним с кетогруппой:



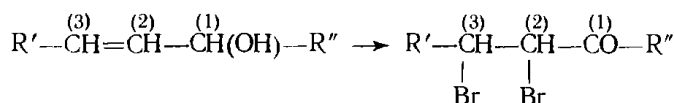
С другой стороны¹³³, оптическая активность диссимметрического атома, соседнего с исходным диссимметрическим центром, доказывается тем, что при перегруппировке фталата (—)-1-фенилбутен-2-ола-1 во фталат (+)-1-фенилбутен-1-ола-3 сохраняется

оптическая активность, хотя центр диссимметрии перемещается от C_1 к C_3 :



Кроме того, если бы C_3 был рацемическим, а не оптически-активным, то дибромид представлял бы собой смесь двух диастереоизомеров $[(+)\text{C}_3-(+)\text{C}_2]$ и $[(-)\text{C}_3-(+)\text{C}_2]$, которые могут быть легко разделены. Однако такое разделение выполнить не удалось.

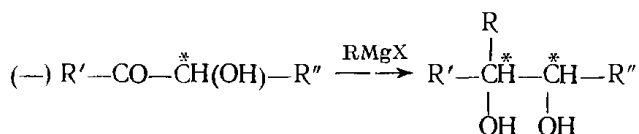
Все эти факты указывают, что оба образовавшихся в результате реакции диссимметрических атома C_2 и C_3 обуславливают оптическую активность молекулы:



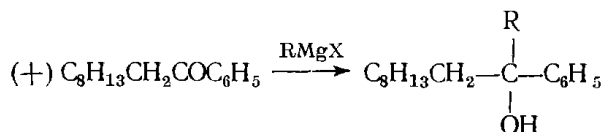
Эти данные, кроме того, проливают свет на механизм индуцирующего асимметрию действия в таком внутримолекулярном синтезе.

Ранее принималось, что центр диссимметрии оказывает асимметризирующее воздействие в основном на соседний атом. Если же индуцирующий эффект передается через цепь углеродных атомов, то асимметризирующее действие будет ослаблено или будет совсем отсутствовать.

Основанием для этого послужили работы Тиффено^{7, 134}, который обнаружил оптически-избирательное действие RMgX на $>\text{CO}$ -группу, соседнюю с диссимметрическим центром:

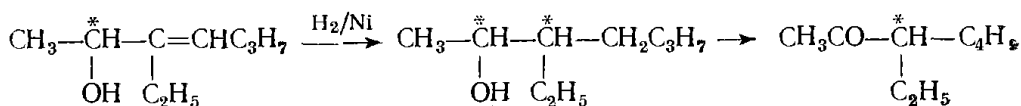


Если же, однако, между C_1 и C_2 вводится метиленовая группа, как, например, в $(+)\text{-}$ фенил- α -камфоленилкетоне, то действие реактива Гриньяра приводит к образованию неравных количеств диастереоизомеров:



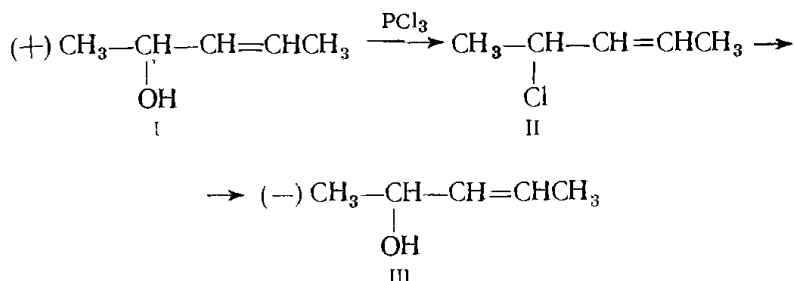
Более определенные данные получили Аркус и Смит^{128, 135} при каталитическом гидрировании на скелетном никелевом катализаторе при 96° и 7 атм оптических изомеров 3-этилгептен-3-ола-2. В результате реакции образовалось оптически-активное со-

единение с одним диссимметрическим атомом. Полученный (—)-3-этилгептанол-2 после окисления хромовым ангидридом дал (+)-3-этилгептанон-2 с $\alpha^{20} = +0,51^\circ$:



Авторы рассматривают поверхность катализатора как фактор, облегчающий протекание асимметрической гидрогенизации¹³⁵, так как в результате адсорбции $>\text{C}=\text{C}<$ -группы на поверхности будет обеспечено *цис*-присоединение водорода, что и приводит к асимметрическому синтезу.

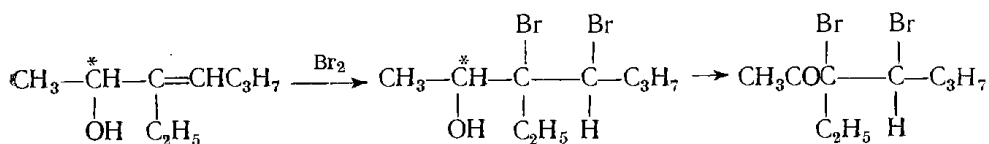
Каталитическое *цис*-присоединение водорода по двойной связи, по-видимому, играет в асимметрическом синтезе большую роль^{136, 137}. Это можно видеть на примерах работ Вавона и Якубович¹¹⁶, Липкина и Стьюарта^{138, 139} и др. В этой связи интересно отметить следующий факт. (+)- α, γ -Диметилаллиловый спирт при действии на него PCl_3 претерпевает вальденовское обращение с последующим гидролизом образовавшегося хлорида¹³⁰:



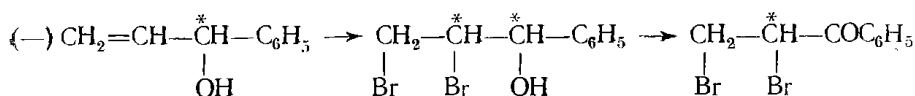
При каталитическом восстановлении на платиновой черни спирта I образуется оптически-чистый (+)-метил-*n*-пропилкарбинол ($\alpha_D = +2,71^\circ$), тогда как из спирта III получается после гидрирования рацемический спирт. Так как при гидролизе соединения II диссимметрия C_4 -атома пропадает, то для объяснения этих фактов авторы¹³⁰ привлекают теорию асимметрической индукции (см. стр. 83), полагая, что индуцированная оптическая активность соединения III обусловлена «асимметрией» двойной связи которая сохраняется у спирта III. При гидрировании двойной связи в спирте III «асимметрия» исчезает и образуется рацемический спирт. Эта схема реакции нуждается в проверке, так как двойная связь не может индуцировать диссимметрию молекулы. Следовательно, гипотеза об асимметрической индукции в данном случае приводит к ошибочным выводам.

Присоединение брома по двойной связи в гомогенной среде в отсутствие катализаторов приводит к оптически неактивным продуктам. При бромировании (+)-3-этилгептен-3-ола-2 с последую-

щим окислением дибромидом по методу Кениона и Партриджа¹³³ образуется кетон, обладающий слабым оптическим вращением, исчезающим после перегонки:

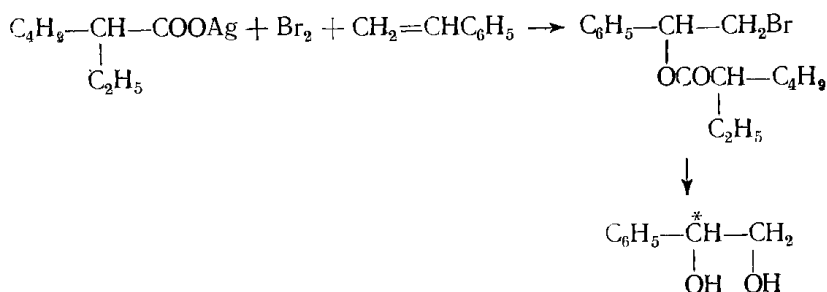


При бромировании (—)-1-фенилпропен-2-ола также получают 2,3-дибром-1-фенилпропанол, окисление которого дает лишь неактивный кетон¹⁴⁰:



Оригинальное направление этот вид асимметрического синтеза получил в работе Аббота и Аркуса⁸⁴, которые пытались провести асимметрический синтез, существенно отличающийся от выполненного в ранних работах^{126-130, 132, 133, 135}.

Вместо брома эти исследователи присоединяли по двойной связи стирола (+)-2-этилгексановокислое серебро в присутствии брома. При этом получался сложный эфир, переходивший после гидролиза в фенилгликоль:

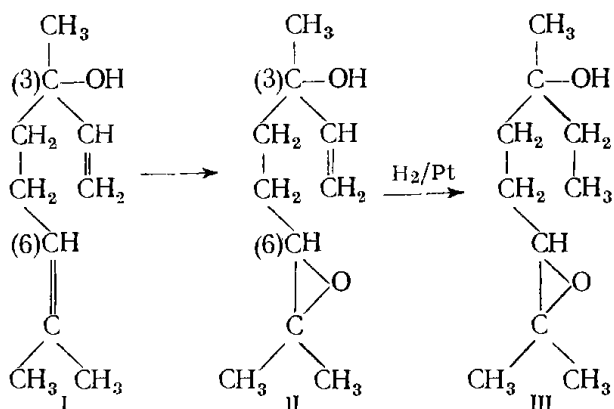


Продукт, однако, оказался оптически-неактивным, что может быть объяснено или большой скоростью его рацемизации или отсутствием асимметрического синтеза.

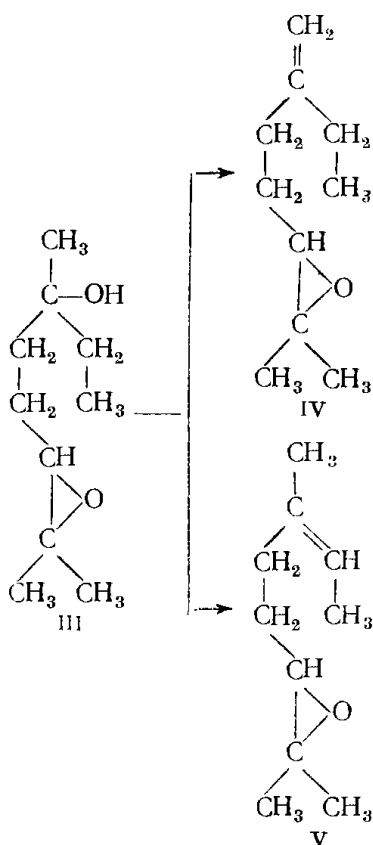
Своеобразный внутримолекулярный асимметрический синтез (присоединение кислорода по двойной связи с образованием окиси) провели в 1948 г. Г. В. Пигулевский и Г. В. Маркина¹⁴¹.

При действии моногидроперекиси фталевой кислоты на оптически-деятельный линалоол (I) получена с выходом 72% окись линалоола (II) с $[\alpha]_D = +3,63^\circ$. Гидрирование последней над платиновой чернью приводит к насыщенному производному.

(III) с $[\alpha]_D = -4,98$. Вращение не было стабильным и убывало постепенно до $-1,17^\circ$. Реакция протекает по схеме:



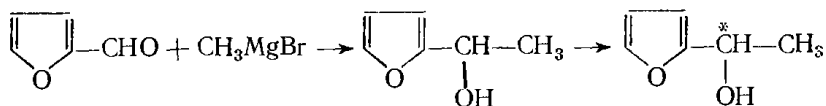
Дегидратация предельной окиси (III) под действием иода приводит к образованию непредельной окиси ($[\alpha]_D = -0,4^\circ$) неустановленного точно строения (IV или V):



Как видно из схемы, диссимметрический центр C_3 после создания нового центра диссимметрии C_6 уничтожен путем дегидратации (стадия $III \rightarrow IV$ или V), что приводит к образованию оптически-активного соединения с новым диссимметрическим атомом углерода.

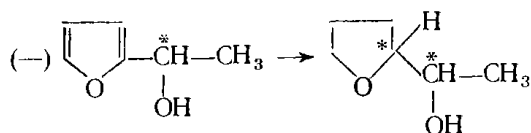
Следовательно, несмотря на то, что исходным веществом являлось оптически-активное соединение, обладающее диссимметрическим атомом углерода (атом углерода C₃ в соединениях I, II, III), эту реакцию следует рассматривать как асимметрический синтез, так как в результате дегидратации центр C₃ был удален.

Аналогичный асимметрический синтез пытались осуществить в области фурановых соединений путем присоединения водорода по двойной C=C связи¹⁴². Исходя из фурфурола, действием метилмагнийбромида синтезирован рацемический метилфурилкарбинол:



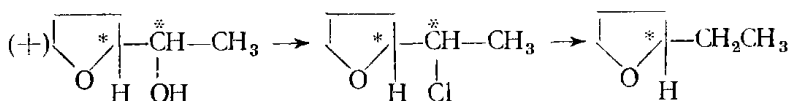
Метилфурилкарбинол в виде хинидиновой или бруциновой солей кислого фталата был разделен на оптические изомеры. Полученный (—)-метил-α-фурилкарбинол имел $[\alpha]_{4358} = -40,59^\circ$.

Восстановление последнего в жидкой фазе над скелетным никелевым катализатором при 70—80° и 8—10 атм привело к (+)-α-(α'-тетрагидрофурил)-этанолу с $\alpha_{4358} = +6,54$:

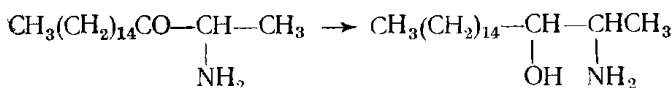


Эта реакция также является примером внутримолекулярного асимметрического синтеза под асимметризирующим действием α-атома углерода в замещенном этаноле. В результате реакции образуется второй диссимметрический атом углерода в тетрагидрофурановом кольце.

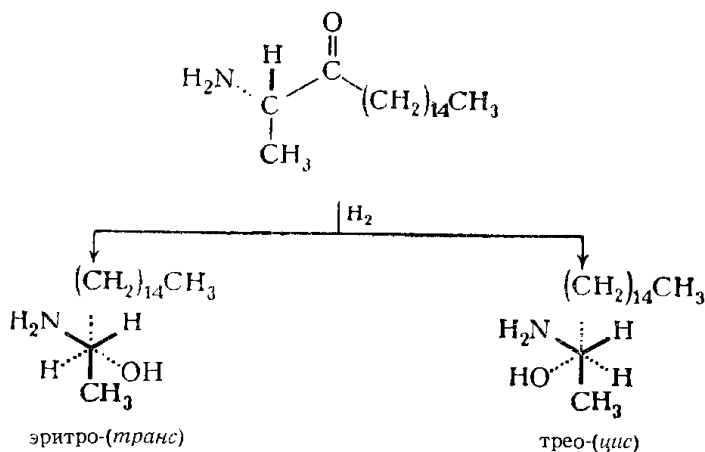
Для того чтобы убедиться в действительности происходящего асимметрического синтеза, необходимо было бы удалить первый диссимметрический атом, служивший «индуктором асимметрии» путем перевода (+)-α-(α'-тетрагидрофурил)-этанола в α-этилтетрагидрофуран, например, по схеме:



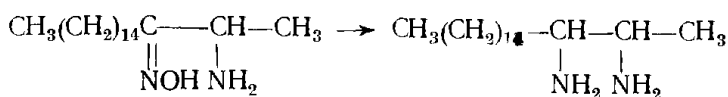
По-видимому, нельзя считать действительным асимметрическим синтезом и превращения, которые изучали Проштеник и Алаупович¹⁴³ при восстановлении D-(—)-2-аминооктадеканона-3. Под действием литийалюминийгидрида образуется D-(+)-эритро-2-аминооктадеканол-3 с $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$:



При гидрировании соединения над окисью платины образуется смесь эритро-(*транс*-эпимер)- и трео-(*цис*-эпимер)-соединений с содержанием изомеров соответственно 57 и 9,2%, тогда как при гомогенном восстановлении образуется (с выходом 78% в соответствии с правилом Крема), только эритро-форма, как показано на схеме:

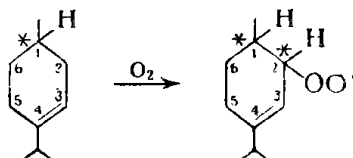


По аналогичной схеме протекает и восстановление оксима *D*-(—)-2-аминооктадекано-3:



При этом каталитическое гидрирование приводит к образованию *D*-(+)-эритро-диамина с выходом 46%, а при действии литийалюминийгидрида выход достигает 70%, т. е. и здесь эритро-форма преобладает в некаталитической реакции.

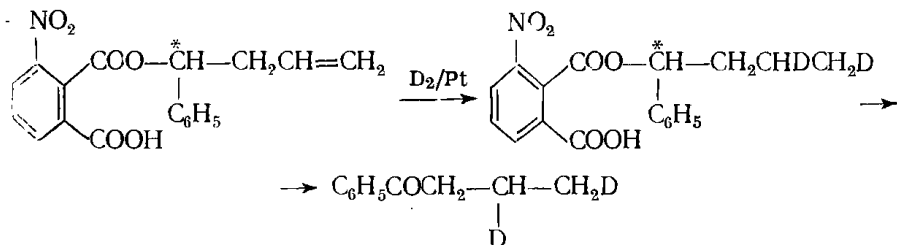
Каталитические асимметрические превращения изучали К. А. Печерская и К. А. Красник¹⁴⁴. В присутствии марганцевых солей стеариновой или рацемической и (—)-миндальных кислот происходит окисление оптически-активного *n*-ментена-3 в оптически-активную *n*-ментен-3-гидроперекись-2 с изменением оптической активности с +112 до +10,6°:



При реакции под действием исходного диссимметрического центра C_1 возникает новый диссимметрический атом C_2 и, казалось бы, как пишут авторы, таким путем осуществляется цепной асимметрический синтез. Но поскольку исходный диссимметрический атом C_1 остается в молекуле продукта, то эту реакцию, так

же как и рассмотренные выше асимметрические реакции в ряду фурановых соединений, нельзя назвать с полным правом асимметрическим синтезом.

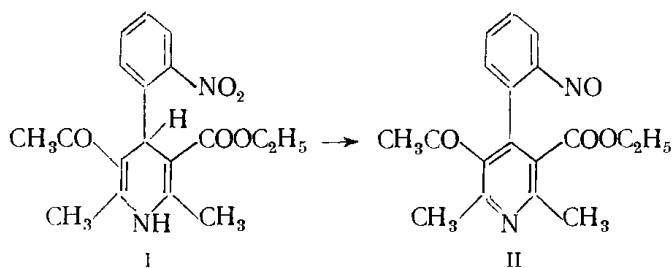
К внутримолекулярному асимметрическому синтезу относится реакция получения β, γ -дидейтеробутирофенона¹⁴⁵:



Исходный левовращающий эфир восстанавливают дейтерием на платиновом катализаторе. Последующее омыление эфира и окисление спирта приводит к исчезновению центра диссимметрии, обозначенного звездочкой. Полученный кетон не обладал оптической активностью.

Значительный интерес представляют асимметрические синтезы соединений, не обладающих центрами диссимметрии, оптическая активность которых обусловлена диссимметрией молекулы в целом. Примером таких соединений могут служить замещенные дифенила, бензольные кольца которых не лежат в одной плоскости вследствие стерических препятствий.

Берсон и Браун¹⁴⁶ попытались провести асимметрический синтез такого рода. Оптически-активное соединение типа дифенила: 4-(2'-нитрофенил)-2,6-диметил-3-ацето-5-карбоксиэтил-1,4-дигидропиридин дегидрируется в соответствующее нитрозосоединение. При этом исчезает исходный центр диссимметрии (атом углерода в γ -положении в пиридиновом ядре):

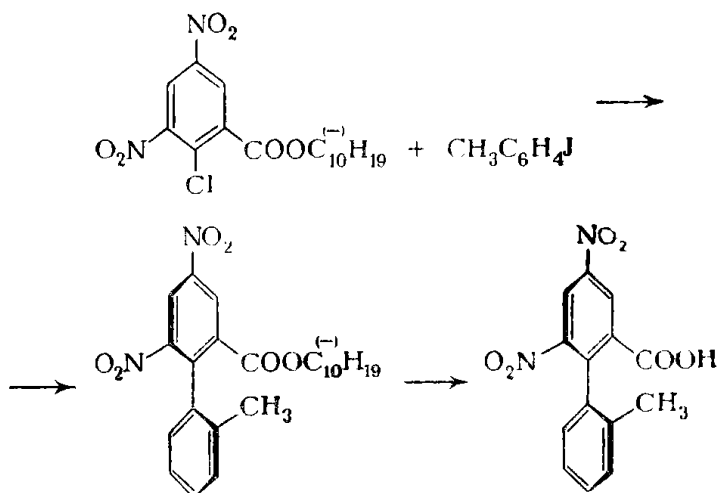


У конечного продукта реакции (II) должна возникнуть оптическая активность за счет появления молекулярной диссимметрии типа замещенного дифенила.

Соединение (I) получено в оптически-активной форме путем фотохимического разложения рацемата (см. главу «Абсолютный фотохимический асимметрический синтез»). Вероятно, вследствие малой оптической чистоты исходного соединения I (величина вращения составляла лишь $\alpha_D = -0,022^\circ \pm 0,004^\circ$) конечный продукт

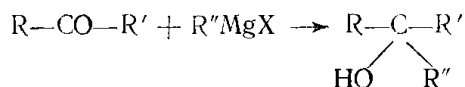
II оказался оптически-неактивным ($\alpha_D = +0,001 \pm 0,005^\circ$). То, что асимметрический синтез такого типа может приводить к оптически-активным продуктам, показали в 1930 г. Лесли и Тернер¹⁴⁷.

При нагревании (—)-ментилового эфира 2-хлор-3,5-динитробензойной кислоты и *o*-иодтолуола в присутствии бронзы был получен (—)-ментильный эфир 2,4-динитро-2'-метилдифенил-6-карбоновой кислоты, из которого после омыления и удаления ментола выделяют кислоту с $[\alpha]_D = +4,4^\circ$:



АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРИ ПОМОЩИ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Металлоорганические соединения применяются для осуществления асимметрического синтеза при действии ими на кетосоединения по схеме:



где $\text{R}' = \text{H}$ или COOR^* .

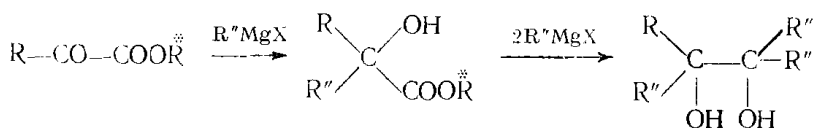
Асимметризирующим агентом при этом может быть R, R' или R''. Чаще всего применяются сложные эфиры оптически-активных спиртов и α -кетокислот ($\text{R}' = \text{COOR}^*$).

Асимметрические синтезы с помощью цинкоорганических соединений получили сравнительно малое распространение. Как указывалось выше, Фишер⁶⁶ действовал диэтилцинком на тетраацетилгелицин, пытаясь получить оптически-активный *o*-оксифенил-этилкарбинол.

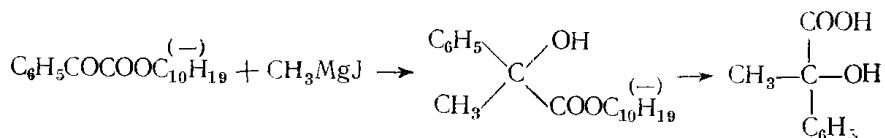
Гораздо большее применение получили магнийорганические соединения.

Вскоре после опубликования первого асимметрического синтеза Марквальда (1904 г.), используя только что открытый тогда метод синтезов через магнийорганические соединения, Маккензи провел ряд асимметрических синтезов, действуя магнийоргани-

ческим соединением на оптически-активный эфир α -кетокислоты с образованием замещенной гликолевой кислоты, а в некоторых случаях и соответствующего гликоля:



Первый удачный синтез этого рода был осуществлен при действии метилмагнийиодида на (—)-ментилловый эфир бензоилмуравьиной кислоты¹⁰⁸:



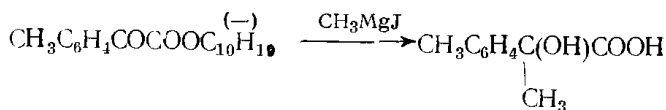
После омыления смеси эфиров спиртовой щелочью и удаления ментола, реакционный продукт подкисляли соляной кислотой и выделившуюся атролактинтовую кислоту экстрагировали эфиром. Найденное удельное вращение составляло $[\alpha]_D = -9,5^\circ$, а степень асимметрического синтеза достигала 25%.

Простейшее объяснение этого синтеза заключается в следующем. Поскольку (—)-ментилловый эфир (—)-атролактинтовой кислоты и (—)-ментилловый эфир (+)-атролактинтовой кислоты являются диастереоизомерами, следует ожидать, что они должны образовываться из (—)-ментилбензоилформиата с различными скоростями. При действии на последний метилмагнийбромид новый диссимметрический центр образуется под направленным асимметризирующим воздействием (—)-ментильной группы. Поэтому в продуктах реакции должен преобладать эфир (—)-атролактинтовой кислоты. Так проведено около сорока синтезов, исходя из активных ментилловых и октиловых¹⁴⁸ эфиров пировиноградной¹¹², *n*-толуилмуравьиной¹⁴⁸, бензоилмуравьиной¹⁰⁸, α -нафтоилмуравьиной¹⁴⁸ и анизоилмуравьиной¹⁴⁸ кислот при действии на них $R''\text{MgX}$, где R'' мог быть алифатическим или ароматическим радикалом¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.



В табл. 2 приводятся данные этих синтезов.

Высокой эффективности (оптический выход 91%) удалось достичь при синтезе (—)-метил-*n*-толилгликолевой кислоты ($[\alpha]_{5461}^{20} = -47^\circ$) действием метилмагнийиодида на (—)-ментил-*n*-толилформиат¹⁴⁸:

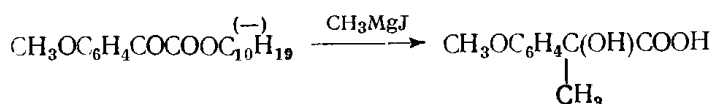


Влияние строения радикалов кетокислот и магнийорганических соединений на асимметрический синтез гликолевых кислот по методу Маккензи

Радикал оптически- активного спирта R*	Радикал магнийорганиче- ского соединения R'	Радикал кетокислоты R	Знак вращения α -окси- кислот	Литера- тура
(—)-Ментил	CH ₃	H	—	110, 111
»	»	C ₂ H ₅	+	148
»	»	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	+	112
»	»	C ₆ H ₅	+	148
»	»	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	+	148
»	»	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	+	148
»	»	α -C ₁₀ H ₇	+	112
»	C ₆ H ₅	H	—	108, 110
»	»	CH ₃	—	108, 148
»	»	C ₂ H ₅	—	108
»	»	C ₃ H ₇	—	148
»	»	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	—	148
»	»	C ₄ H ₉	—	148
»	»	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	—	148
»	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	—	148
»	»	C ₆ H ₅	+	148
»	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	—	148
»	α -C ₁₀ H ₇	»	—	148
»	»	C ₂ H ₅	—	148
»	»	C ₆ H ₅	—	148
(—)-Борнил	CH ₃	H	—	112
»	»	C ₂ H ₅	+	112
»	»	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	+	112
»	»	C ₆ H ₅	+	112
»	»	α -C ₁₀ H ₇	—	112
»	C ₆ H ₅	CH ₃	—	148
»	»	C ₂ H ₅	—	148
»	»	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	+	148
»	»	α -C ₁₀ H ₇	+	148
»	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	—	148
»	α -C ₁₀ H ₇	CH ₃	—	148

Радикал оптически- активного спирта R*	Радикал магнийорганиче- ского соединения R'	Радикал кетокислоты R	Знак вращения α -окси- кислоты	Литера- тура
(+)-Борнил	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	+	148
(-)-Октил-2	CH ₃	C ₆ H ₅	+	148
»	C ₆ H ₅	CH ₃	—	148
(+)-Октил-2	CH ₃	α -C ₁₀ H ₇	—	148
»	C ₆ H ₅	α -C ₁₀ H ₇	—	148

а также при получении метил-*n*-метоксифенилгликолевой кислоты (или метиланизилгликолевой кислоты)^{148, 151}:



Ниже дана подробная методика синтеза этой оксикислоты.

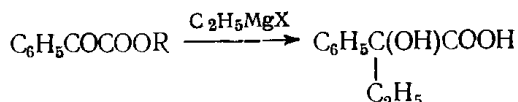
Получение метиланизилгликолевой кислоты

К раствору 12 г *n*-метоксиацетофенона в смеси 100 мл пиридина и 100 мл воды добавляют при перемешивании в течение 7 1/2 час. при 0°C раствор 60 г KMnO₄ в 600 мл воды и 75 мл 2 н. NaOH. Избыток перманганата разлагают бисульфитом натрия. Двуокись марганца отфильтровывают и фильтрат экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют и извлекают эфиром анизоилмуравьиную кислоту. После перекристаллизации получают 14 г продукта с темп. пл. 88°.

Смесь 13 г анизоилмуравьиной кислоты и 39 г (—)-ментола нагревают в течение 9 час. на водяной бане, пропуская через реакционную массу газообразный HCl. Избыток ментола удаляют перегонкой с водяным паром. Остаток экстрагируют и кристаллизуют. Выход (—)-ментилового эфира анизоилмуравьиной кислоты составляет 20 г. К этому количеству продукта, растворенному в диэтиловом эфире, добавляют метилмагнийиодид, приготовленный из 35,5 г метилиодида. Смесь оставляют на 10—15 час., затем нагревают 45 мин. и оставляют снова на 2 дня.

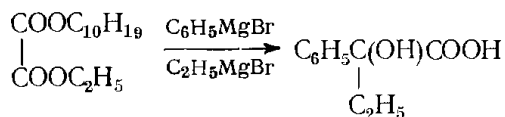
После обычного разложения, омыления и отделения избытка ментола перегонкой с водяным паром щелочной раствор экстрагируют эфиром. Водный слой после этого подкисляют и снова экстрагируют эфиром. Из экстракта получают 8 г (65%) метиланизилгликолевой кислоты, которая после сушки в вакууме имеет удельное вращение $[\alpha]_{5461}^{25} = -61,7^\circ$. Это соответствует оптиче-ски-чистой кислоте, что было доказано получением оптических антиподов путем разделения рацемической кислоты¹⁴⁸.

Маккензи и сотр.^{108, 114} получили фенолэтилгликолевую кислоту действием на эфир фенолглиоксиловой кислоты C₂H₅MgX:

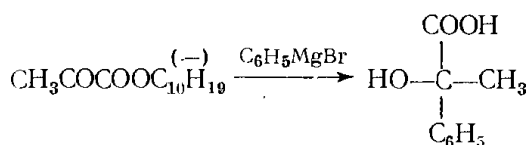


Степень асимметрического синтеза кислоты составляла 14%. Обращение радикалов при действии реактива Гриньяра приводит

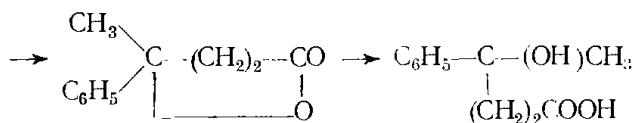
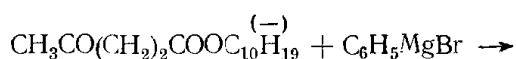
к оптически-активным оксикислотам с противоположными знаками оптического вращения. Если на (—)-ментилэтилоксалат подействовать сначала одним молем фенолмагнийбромида, а затем этилмагнийбромидом, то образуется фенолэтилгликолевая кислота с $[\alpha]_{578} = -13,4^\circ$ (38% оптической чистоты). При обратном порядке действия реагентов полученная кислота имеет $[\alpha]_{578} = +10,6^\circ$ (30% оптической чистоты)¹⁵²:



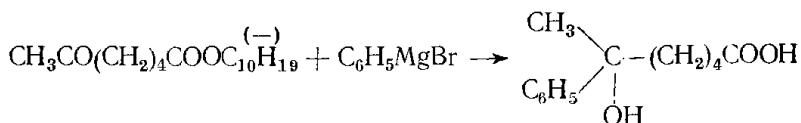
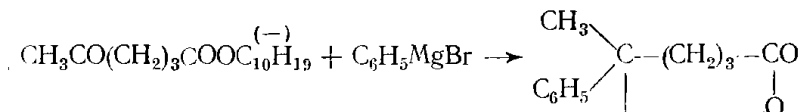
Так, (—)-ментоловый эфир^{153, 154} пировиноградной кислоты действием фенолмагнийбромида был превращен с 50%-ным выходом в атролактиную кислоту с избытком (+)-кислоты (18%):



(—)-Ментоловый эфир левулиновой кислоты в тех же условиях дает 47% сырого γ -фенил- δ -валеролактона с $[\alpha]_{5461} = -7,71^\circ$, который может быть превращен в кислоту с 40—60%-ным выходом. Однако кислота получается невысокой степени оптической чистоты: $[\alpha]_{5461} = 0,73^\circ$ (оптически-чистая кислота имеет $[\alpha]_D = \pm 5,7^\circ$):



Аналогично протекают реакции с (—)-ментоловыми эфирами γ -ацетилмасляной и δ -ацетилвалериановой кислот:

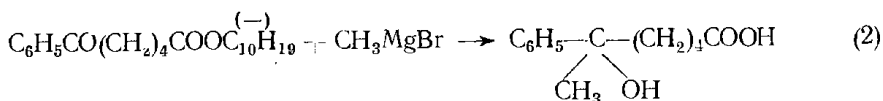
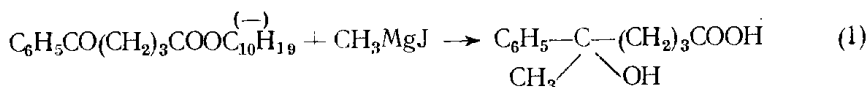


Отсюда видно, что при этом всегда образуются (+)-вращающие кислоты, лактоны которых имеют противоположный знак вра-

щения. Если в соответствии с указаниями Маккензи (см. выше) произвести обращение реагентов, т. е. действовать метилмагний-бромидом на соответствующие ароматические кислоты, то получится обратная картина. Так, например, (—)-ментилловый эфир β-бензоилпропионовой кислоты при действии метилмагнийиодида дает γ-фенил-γ-оксивалериановую кислоту с $[\alpha]_{5461}^{24} = -0,97^\circ$.

Как видно, обращение порядка действия реагентов вызывает и изменение знака вращения продуктов.

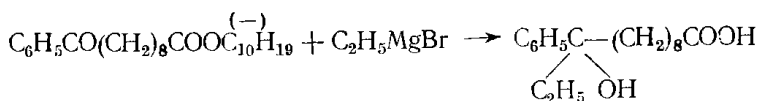
(—)-Ментилловые эфиры γ-бензоилмасляной и δ-бензоилвалериановой кислот дают соответствующие (—)-вращающие кислоты:



Если реакцию проводить при 0° с метилмагнийиодидом, то образуется лактон с $[\alpha]_{5461}^{25} = +2,1^\circ$.

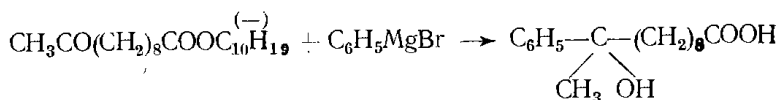
Применение метилмагнийбромида вместо иодида позволяет увеличить выход соединения (2) с 43 до 69—70%. Однако степень асимметрического синтеза при замене CH_3MgJ на $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ резко снижается. Для ментилового эфира γ-бензоилмасляной кислоты величина вращения продукта реакции составляет лишь $-0,03^\circ$.

Увеличение длины углеродной цепи в реагирующих молекулах препятствует протеканию асимметрического синтеза¹⁵³. В реакциях (—)-ментилового эфира ω-бензоилпеларгоновой кислоты с метилмагнийбромидом и этилмагнийбромидом образуются соответственно 10-окси-10-фенилундекановая и 10-окси-10-фенилдодекановая кислоты:



10-Окси-10-фенилдодекановая кислота имеет $[\alpha]_{5461}^{25} = -0,05^\circ$.

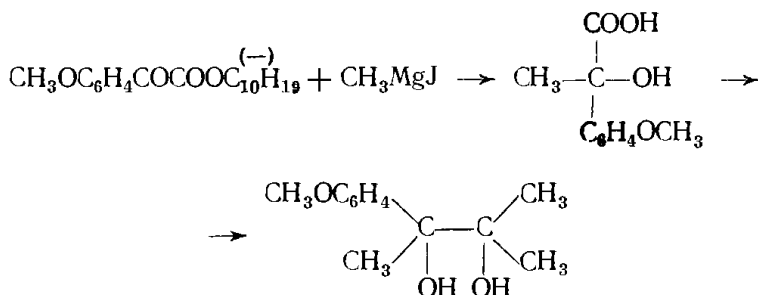
Обращение радикалов при реакции (—)-ментилового эфира ω-ацетилпеларгоновой кислоты с фенилмагнийбромидом также приводит к оптически-неактивному продукту—10-окси-10-фенилундекановой кислоте:



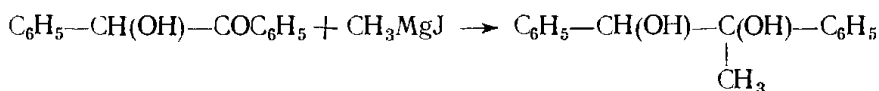
Карбонильная группа в α-положении к группе $\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$ весьма легко взаимодействует с магниорганическими соединениями, тогда как сама группировка $\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$ вступает в эту

реакцию с трудом. Поэтому оптически-активный гликоль из соответствующей α -кетокислоты удалось получить лишь при действии метилмагнийиодида на (—)-ментилового эфира анизоилмуравьиной кислоты¹⁴⁸. Продукт реакции имел $[\alpha]_{5461}^{25} = -15,9^\circ$.

Реакция протекает по схеме:



Правовращающий гликоль получен действием метилмагнийиодида на (—)-бензоин¹³¹:



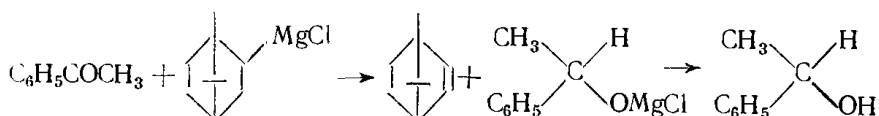
Понятно, что последняя реакция не является асимметрическим синтезом, поскольку исходный бензоин содержит диссимметрический атом углерода и обладает оптической активностью. В результате реакции возникает новый центр диссимметрии, однако первый диссимметрический атом также находится в молекуле гликоля. Этот пример аналогичен рассмотренному ранее синтезу производных фурана¹⁴².

В ряде случаев асимметрический синтез под действием магнийорганических соединений осуществить не удавалось. Так, продукты реакции, полученные при действии $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ на (—)-ментилловые эфиры ацетоуксусной и левулиновой кислот, а также при действии $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ на (—)-борниловый эфир пировиноградной кислоты были неактивны.

Иногда получались неопределенные результаты. При взаимодействии¹⁵⁵ смеси n -толилмагнийбромиды и анизилмагнийбромиды с (—)-борниловым эфиром α -нафтоилмуравьиной кислоты образуется маслянистый оптически-активный продукт с $[\alpha]_{5791}^{20} = -0,3^\circ$, который, однако, не удалось очистить и идентифицировать. Продукт со слабым (—)-вращением был получен и при одновременном действии n -толил- и n -анизилмагнийбромидов на (—)-ментилбензоилформиат.

Однако это были лишь отдельные неудачи, в целом же метод асимметрического синтеза с помощью магнийорганических соединений оказался весьма плодотворным и приобрел большое значение, особенно в связи с использованием его для определения конфигурации молекул.

Как известно, аномальное направление реакций Гриньяра обнаруживается в том случае, когда компоненты реакции обладают разветвленной структурой, препятствующей обычному ее течению. При этом происходит не присоединение радикала реактива Гриньяра к кетогруппе, а восстановление ее до вторично-спиртовой. Основываясь на этом, Вавон с сотр.^{156, 157} разработали метод асимметрического синтеза вторичных спиртов восстановлением реактивом Гриньяра соответствующих кетонов. Так, при действии на ацетофенон изоборнилмагнийхлорида происходит восстановление кетона с образованием фенилметилкарбинола, а изоборнильная группа при этом дегидрируется до борнилена:



Используемый в реакции изоборнилмагнийхлорид является смесью борнил- и изоборнилмагнийхлоридов, а «аномальное» протекание реакции Гриньяра, как предполагалось¹⁵⁸, обусловлено действием именно изоборнила.

Полученный в результате реакции карбинол имел α_{5730} от -14 до $-16,5^\circ$, что соответствовало 36% степени асимметрического синтеза. Впоследствии выход оптически-активного продукта был увеличен и найдены условия получения других фенилалкилкарбинолов общей формулы $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})-\text{R}$. За исключением ферментативных реакций еще не существовало эффективного метода получения оптически-активных фенилкарбинолов.

В табл. 3 приведены данные асимметрических синтезов по методу Вавона.

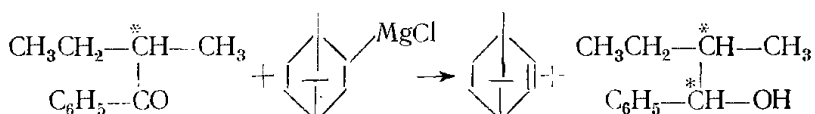
Таблица 3

Зависимость степени асимметрического синтеза фенилалкилкарбинолов от строения алкильных радикалов

Алкильный радикал R	Общий выход %	α_D продукта градусы	$[\alpha]_D$ оптически-чистого изомера градусы	Степень асимметрического синтеза %
CH_3	35	20,10	54,86	36
C_2H_5	50	10,60	55,54	19
C_3H_7	50	26,70	57,21	46
<i>i</i> - C_3H_7	80	26,40	47,66	
C_4H_9	44	21,10	40,83	52
<i>н</i> - C_4H_9	90	25,9	36,0	72

Влияние пространственных затруднений на эффективность асимметрического синтеза спиртов изучено на реакции изоборнилмагнийхлорида с *n*-хлорацетофеноном, *o*-хлорацетофеноном и 2,4,6-трихлорацетофеноном. Кетоны восстанавливаются соответственно в *n*-хлорфенилметилкарбинол, *o*-хлорфенилметилкарбинол и 2,4,6-трихлорфенилметилкарбинол с оптически выходами 31,8%, 45%, 78,5%. Как видно, асимметрический синтез протекает более эффективно, если разница в объемах радикалов при реагирующей группе будет наибольшей (см. ниже)¹⁵⁹.

Высокая стереоспецифичность действия наблюдалась при реакции *втор*-бутилфенилкетона с изоборнилмагнийхлоридом (степень асимметрического синтеза 72%):



Получение бутилфенилкарбинола

2,4 моля *втор*-бутилфенилкетона медленно прибавляют к 1 молю эфирного раствора изоборнилмагнийхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение нескольких часов, затем добавляют углекислоту. После разложения разбавленной кислотой, камфанкарбоновую кислоту удаляют раствором соды. Эфирный раствор сушат над Na_2SO_4 . Эфир отгоняют и остаток перегоняют в вакууме. Получают 24 г (90%) *втор*-бутилфенилкарбинола с темп. кип. 116—117°/15 мм и $[\alpha]_{5460}^{20} = +30,50$, что соответствует 72% степени оптической чистоты.

Из схемы реакции видно, что исходный кетон уже содержит асимметрический атом углерода (помеченный звездочкой) и в результате воздействия асимметризирующего агента возникает второй центр диссимметрии.

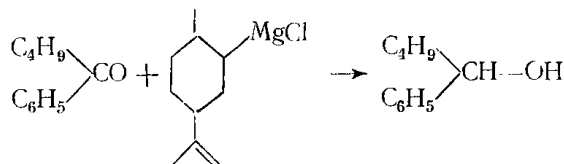
Следовательно, эту реакцию можно рассматривать как образование диастереоизомеров, аналогично реакциям Тиффено¹³⁴ (см. стр. 43), а не как настоящий асимметрический синтез. Для выяснения этого вопроса Буссе¹⁶⁰ воспроизвел данные Вавона и Анжело¹⁵⁷ и нашел, что оптически-активный *втор*-бутилфенилкарбинол с $[\alpha]_D = +23,20^\circ$ получается с выходом 63,27%. Принимая для оптически-чистого карбинола удельное вращение, равное $[\alpha]_D = +38,4^\circ$, из основного неравенства асимметрического синтеза⁵³ (см. стр. 10) имеем:

$$\frac{\alpha}{[\alpha]_D^t} = 0,604 > \frac{1 - 0,6327}{0,6327} = 0,580$$

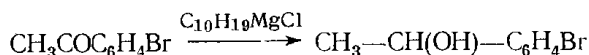
Отсюда следует, что эта реакция представляет собой не разделение рацематов или синтез диастереоизомеров, а действительный асимметрический синтез.

Исследовалось применение новых асимметризирующих агентов.

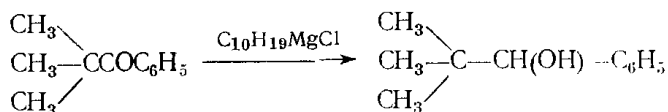
Асимметрическое восстановление кетонов обнаружено при применении *d*-лимоненилмагниихлорида¹⁶¹. Из *n*-бутилфенилкетона получен *n*-бутилфенилкарбинол с $[\alpha]_{578} = +2,1^\circ$:



а из *n*-бромацетофенона получен метил-(*n*-бромфенил)-карбинол с $[\alpha]_{578} = +3,2^\circ$:



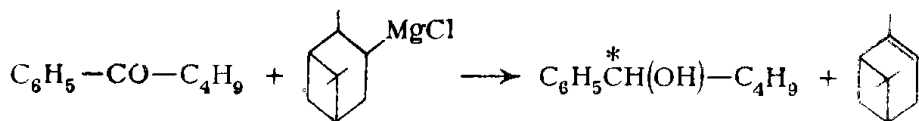
При действии неоментилмагниихлорида на *трет*-бутилфенилкетон получен *трет*-бутилфенилкарбинол с удельным вращением $[\alpha]_{578} = -10^\circ$, что соответствовало 27% степени асимметрического синтеза



При применении изоборнилмагниихлорида¹⁶² в этой реакции образуется *трет*-бутилфенилкарбинол с оптическим вращением $[\alpha]_{578} = 8^\circ$. Однако если учесть, что содержание оптически-активного изоборнила в реагенте составляло лишь 43%, то степень асимметрического синтеза карбинола следует считать равной не 22, а 52%.

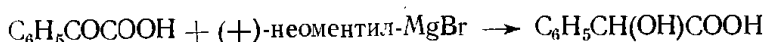
Кроме того, удалось показать различное асимметризирующее действие радикалов (+)-борнила и (—)-изоборнила в магниорганическом соединении. При использовании (+)-борнилмагниибромида получен *трет*-бутилфенилкарбинол с $[\alpha]_{578} = -25^\circ$ (степень асимметрического синтеза 68%), а изменив величину оптического вращения радикала, получают спирт с $[\alpha]_{578} = -14^\circ$ (степень асимметрического синтеза 40%). Таким образом, устанавливается прямая зависимость между оптической активностью радикала магниорганического соединения и получаемого при реакции карбинола.

Попытка применения 3-пинилмагнийхлорида в качестве асимметрического реагента не увенчалась успехом. Был получен с выходом 50% неактивный *трет*-бутилфенилкарбинол¹⁶³:



Различные асимметризирующие реагенты исследовались при восстановлении кетокислот¹⁶⁴.

При действии (+)-неоментилмагнийбромида на бензоилмуравьиную кислоту в безводном эфире при 30° через 10 дней образуется избыток (—)-миндальной кислоты:

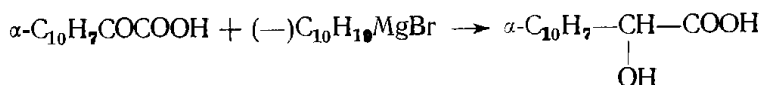


Степень асимметрического синтеза достигает 17%. При восстановлении бензоилмуравьиной кислоты с помощью (—)-изоборнилмагнийбромида эта величина убывает до 15%; миндальная кислота имеет (+)-вращение.

(+)-Вращающая миндальная кислота получается также при действии на бензоилмуравьиную кислоту (—)-ментилмагнийбромида. Продукт реакции обладает $[\alpha]_{5780} = -48,7^\circ$.

При восстановлении в этих условиях^{158, 165} ментилового эфира бензоилмуравьиной кислоты получается (—)-миндальная кислота с $[\alpha]_{5780} = -66^\circ$. При действии же на исходный эфир $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ образующаяся кислота имеет $[\alpha]_{5780} = -12^\circ$.

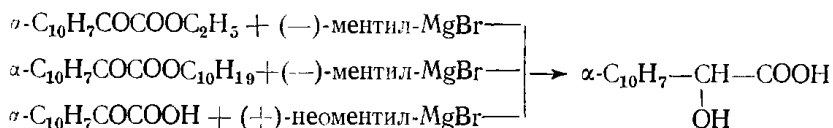
Аналогичные опыты проводились с α -нафтоилмуравьиной кислотой. В различных условиях выход α -нафтилгликолевой кислоты достигал 78—95%:



Величина оптического вращения полученной кислоты составляла всего $-3,5^\circ$, что соответствовало 2% степени асимметрического синтеза.

Несколько большие величины вращения получены при взаимодействии в тех же условиях этилового эфира α -нафтоилмуравьиной кислоты с (—)-ментилмагнийбромидом, ментилового эфира α -нафтоилмуравьиной кислоты с (—)-ментилмагнийбромидом и свободной α -нафтоилмуравьиной кислоты с (+)-неоментилмагнийбромидом.

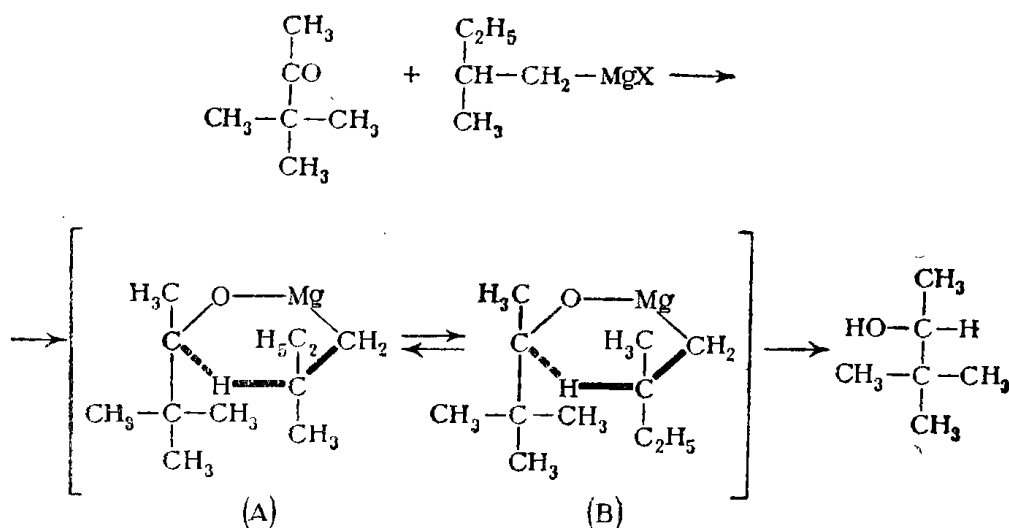
Степень асимметрического синтеза составляла, соответственно 6,0; 6,0 и 15,0%:



Из этих данных видно, что (+)-неоментил в металлорганическом соединении способствует образованию (—)-оксикислоты, в то время как (—)-ментил (или (—)-изоборнил) в реактиве Гриньяра приводит к (+)-оксикислоте. Однако этерификация кетокислоты (—)-ментолом изменяет стереонаправленность реакции и при этом образуется (—)-оксикислота.

Следует иметь в виду, что одинаковые знаки вращения полученных оксикислот еще не указывают на сходство механизмов реакции, так как образующаяся миндальная и α -нафтилгликолевая кислоты обладают противоположными конфигурациями.

Рассмотрение условий реакций восстановления с помощью реактива Гриньяра показало, что асимметрического эффекта можно ожидать лишь тогда, когда асимметрический атом углерода в магнийорганическом соединении находится не дальше β -положения к атому магния, как, например, при восстановлении метил-*трет*-бутилкетона под действием (+)-2-метилбутилмагнийхлорида¹⁶⁶. Для таких «аномальных» реакций Уитмор^{167,168} высказал предположение, что диссимметрический атом углерода магнийорганического соединения, индуцирующий асимметрию в образующемся карбиноле, должен находиться в шестичленном кольце промежуточного комплекса—соединения кетона с RMgX :



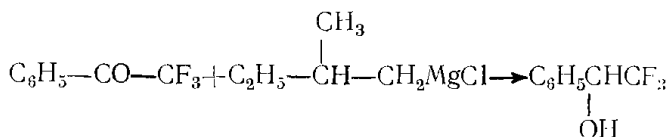
Образующийся пинаколиновый спирт в зависимости от температуры реакции (от -75 до $+35^\circ$) обладает разными величинами вращения, соответствующими 13—16,1%¹⁶⁹ степени асимметрического синтеза.

Исследование механизма реакции показывает, что примерно та же степень асимметрического синтеза наблюдается и при применении (+)-ди-(2-метилбутил)-магния, полученного как через диалкилртуть, так и из алкилмагниихлорида. В результате реакции избыток (+)-антипода в образовавшемся спирте составлял, соответственно, 11,3 и 12,5%, что практически одно и то же. Из этого следует, что при образовании промежуточного шестичленного комплекса природа второго радикала при атоме магния (хлор или бутил) не имеет значения. Важна лишь конформация радикалов в реагирующем кетоне и структура алкила в реактиве Гриньяра. Из двух возможных промежуточных комплексов А и В (см. стр. 61) предпочтение следует отдать конформации А, в которой будет меньше стерических препятствий к протеканию реакции¹⁷⁰. Найдено, что оптический выход при асимметрическом синтезе такого рода очень чувствителен к разнице в теплосодержаниях оптических антиподов. Так, разница в теплосодержании антиподов в 1 ккал соответствует изменению оптического выхода на 70%. Даже при разнице в изменениях теплосодержания антиподов в 0,1 ккал изменение оптического выхода составляет 10%^{11, 171}.

Механизм таких реакций обсуждался¹⁷² и был подтвержден методом меченых атомов с применением дейтерия¹⁷³.

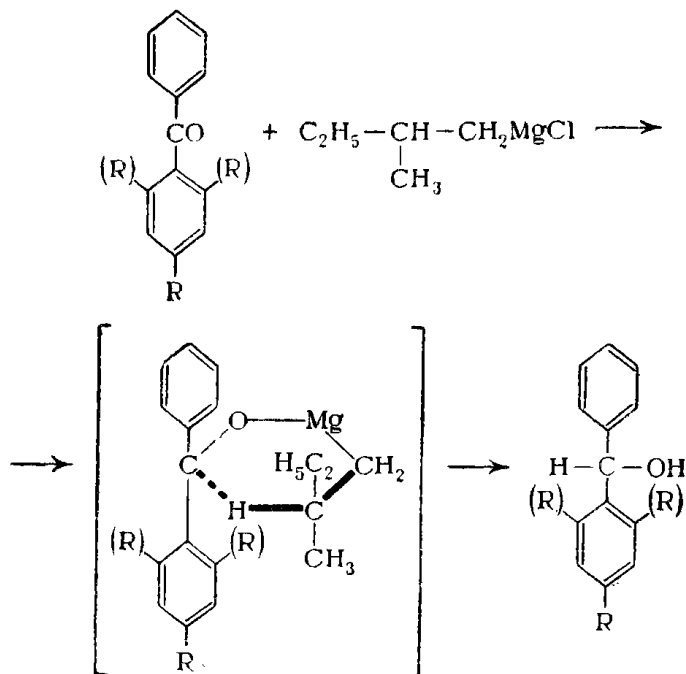
Было найдено, что при применении фторсодержащих кетонов шестичленный промежуточный комплекс не образуется¹⁷⁴. Применение асимметрического синтеза для проверки этого предположения показало ошибочность такой точки зрения.

Мошер с сотр.¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ показали, что 2,2,2-трифторацетофенон под действием (+)-2-метилбутилмагниихлорида восстанавливается до 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанола (выход 91% с $\alpha_D = +7,85^\circ$). Осуществление асимметрического синтеза с несомненностью доказывает, что в промежуточном комплексе имело место образование шестичленного кольца:



Успешность осуществления таких асимметрических синтезов объясняется созданием жесткой конформации в промежуточном комплексе, особенно за счет заместителей в орто-положении, так как только в этом случае можно ожидать их пространственного влияния на реакцию. Заместители в пара-положении находятся дальше от метильной и этильной групп в алкильном радикале реактива Гриньяра и можно ожидать, что их влияние на реакцию будет заметно меньше. Это подтверждается следующими данными.

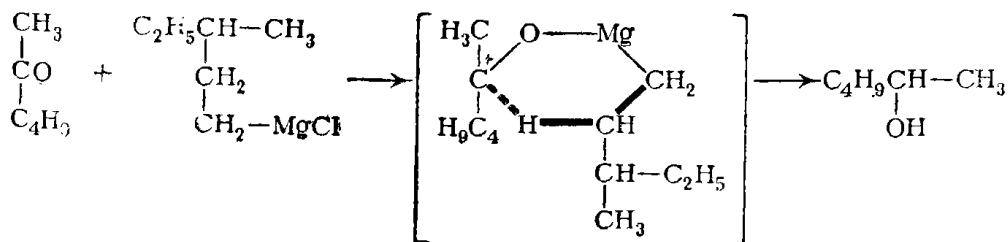
Мошер и Паркер¹⁷⁹ действием (+)-2-метилбутилмагнийхлорида восстанавливали пара- и орто-замещенные бензофеноны в соответствующие бензгидролы:



Восстановление *n*-хлор- и *n*-метоксибензофенонов дало неактивные бензгидролы. При восстановлении *o*-хлорбензофенона с выходом 98,5% образуется *o*-хлорбензгидрол, который имел удельное вращение, соответствующее 10% степени асимметрического синтеза.

Из приведенной схемы следует, что оптически-активные магнийорганические соединения с диссимметрическим атомом в γ -положении по отношению к атому магния не могут вызывать асимметрического восстановления.

Действительно, при взаимодействии того же метил-*трет*-бутилкегона с (+)-3-метилпентил-MgCl продукт был почти неактивен¹⁶⁹. Легко видеть, что в этом случае диссимметрический центр не входит в «шестичленное кольцо» промежуточного комплекса и потому не может оказать асимметризирующего воздействия.

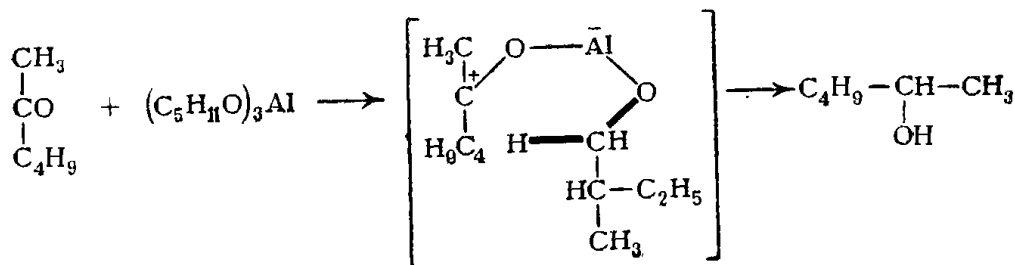


Образовавшийся пинаколиновый спирт обладал оптическим вращением $0,005^\circ$, что соответствует степени асимметрического синтеза не выше $0,01\%$. Эти данные нельзя считать достоверными, поскольку величина вращения лежит в пределах ошибки измерения; правильнее считать, что асимметрический синтез вообще не имел места.

В значительной степени эффективность асимметрического синтеза этого типа зависит и от природы активирующей группы—радикала, входящего в реактив Гриньяра. Так, оптически-активный 1-D-бутанол, полученный восстановлением 1-D-бутиральдегида действием оптически-активного 2-октилмагнийгалоида имел лишь $[\alpha]_D^{25} = -0,0434^\circ \pm 0,0012^\circ$. Низкая активность продукта, несомненно, в большой степени зависит и от того, что оптическая активность обусловлена здесь изотопной разницей водорода, которая проявляется в очень слабой оптической активности¹⁸⁰.

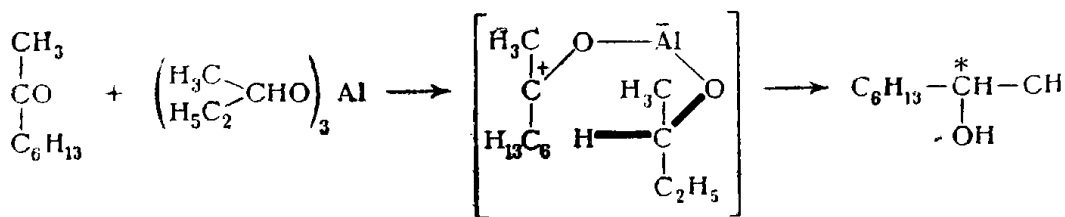
Дальнейшее изучение указанной выше схемы позволило установить сходство в механизме реакций восстановления с помощью реактива Гриньяра и восстановлением по Мейервейн—Понндорф—Верлею под действием алкоголята алюминия.

Так, реакция, протекающая по последней схеме, в которой Mg и CH_2 -группа заменены на алюминий и кислород (диссимметрический атом в γ -положении) не привела к оптически-активным продуктам восстановления:



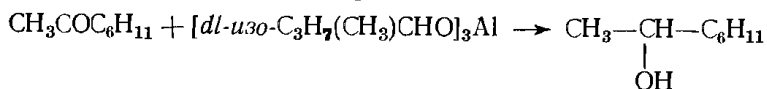
В противоположность этому, восстановление с помощью алкоголята алюминия с диссимметрическим атомом в β -положении по отношению к атому алюминия приводит к оптически-активным продуктам.

Восстановление¹⁷¹ изогексилметилкетона в присутствии (+)-бутанола-2 под действием (*dl*-втор- $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$)₃Al при 36° дало (+)-6-метилгептанол-2 с $[\alpha]^{23} = +0,56^\circ$. Степень асимметрического синтеза достигала $5,9\%$:



Применявшийся (+)-бутанол-2 при этом рацемизовался на 17%.

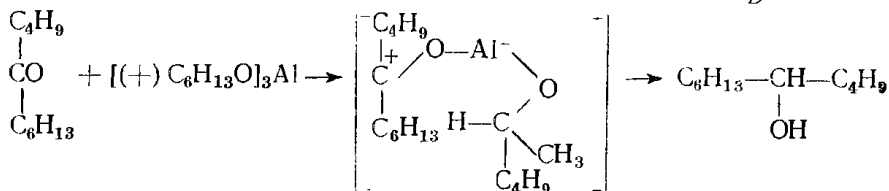
Этим же путем, но в присутствии (+)-*изо*-C₃H₇—CH(OH)CH₃ под действием [dl-*изо*-C₃H₇(CH₃)CHO]₃Al удалось превратить метилциклогексилкетон в (+)-метилциклогексилкарбинол с [α]³²=+1,03°. Степень асимметрического синтеза достигала 21,8%:



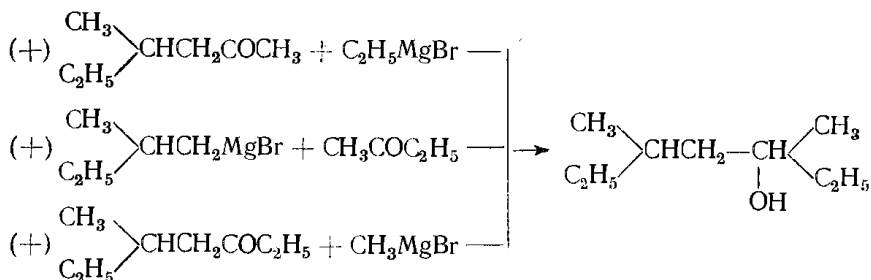
Рацемизация оптически-активного растворителя [(+)-*изо*-C₃H₇—CH(OH)CH₃] протекала в большей степени, чем применявшегося ранее (+)-бутанола-2: вращение пентанола упало с [α]_D³⁰=+4,94° до [α]_D³⁰=1,80°.

Попытки увеличить асимметрический эффект в этой реакции повышением температуры не привели к положительным результатам¹⁸¹.

Восстановление 2,2-диметилнонано-3¹⁸² под действием [(+)-(CH₃)₃C—(CH₃)CHO]₃Al при 200° также дает малый асимметрический эффект (6% сырого продукта с [α]_D^{15,4}=−0,40°):



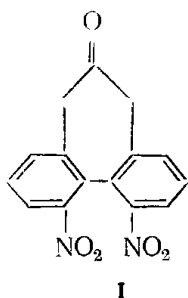
Под действием (+)-2-метилбутиловой группы, входящей в состав реактива Гриньяра или несимметричного кетона, во всех трех реакциях получен оптически-деятельный 3,5-диметилпентанол-3¹⁸³:



При этом под влиянием имеющегося в изоамиловой группе диссимметрического атома при реакциях возникает второй центр диссимметрии и молекулярное вращение увеличивается, например с [M]₅₈₉₀²⁰=2,94° для (+)-изоамилбромида до [M]₅₈₉₀²⁰=6,07° для метилэтилизеоамилкарбинола. Полное доказательство происходящего асимметрического синтеза было бы дано, если бы удалось удалить «индуктирующую» изоамиловую группу и показать, что остающаяся часть молекулы обладает оптической активностью.

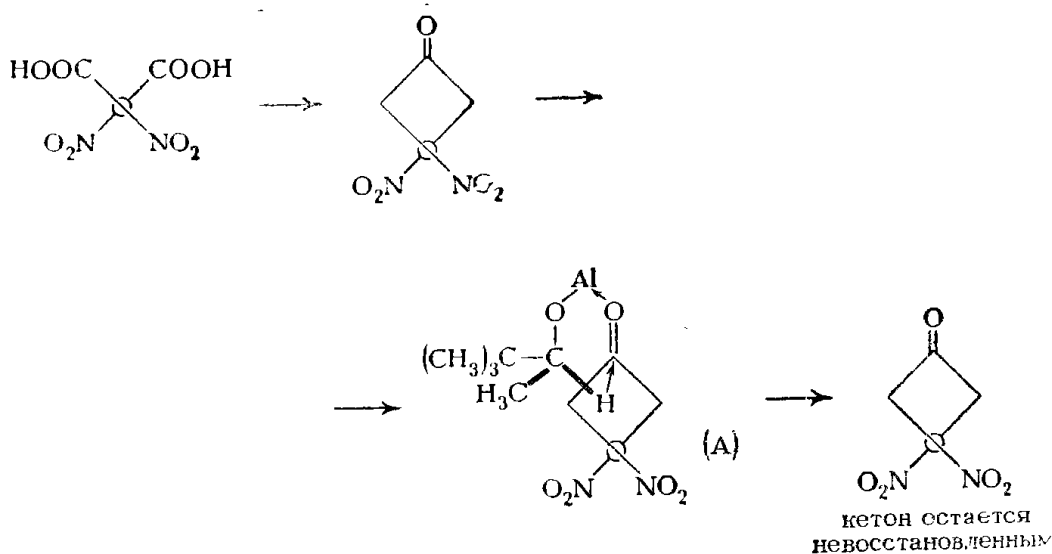
В последнее время реакция асимметрического восстановления по Мейервейн—Пончдорф—Верлею привлекла к себе внимание исследователей с точки зрения использования ее для определения абсолютной конфигурации в ряду дифеновых кислот.

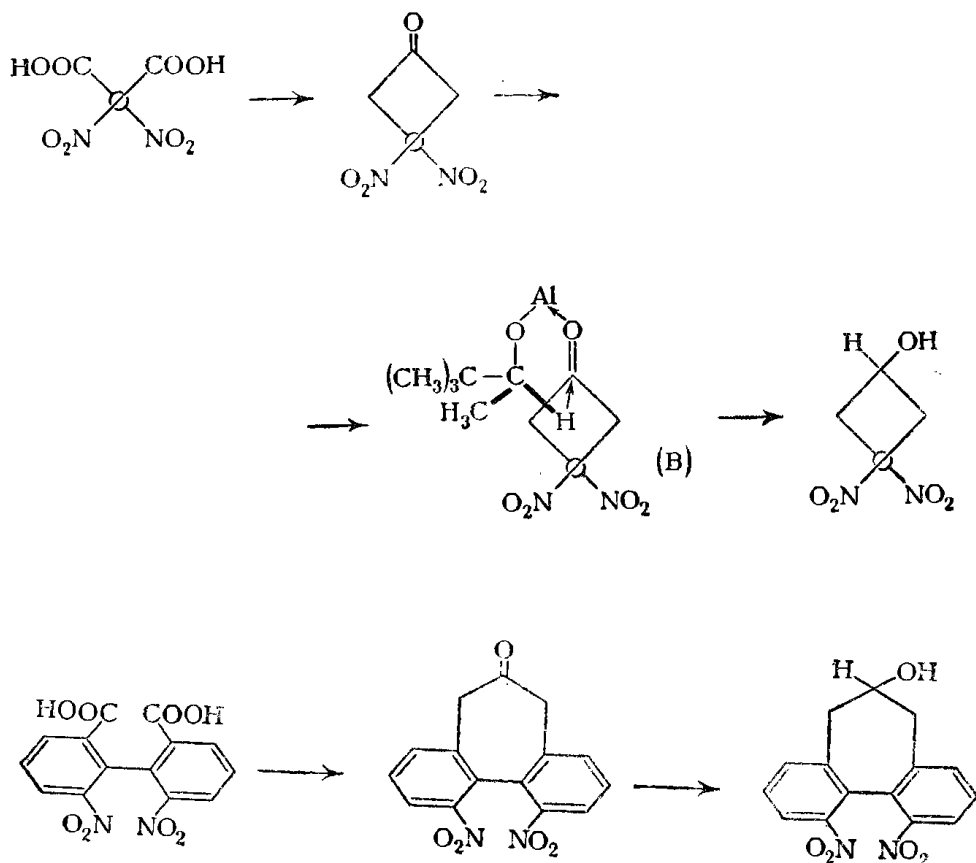
При неполном восстановлении рацемического 3',3"-динитро-1,2,3,4-дифензоциклогептадиен-1,3-она-6 (I) под действием



трет-трибутоксIALюминия в присутствии (+)-пинаколинового спирта или октанола-2 образуется смесь, состоящая из (+)-вращающего непрореагировавшего кетона и (—)-вращающего спирта.

При полном восстановлении образуется оптически-неактивный продукт. Ньюмен, Мислоу и сотр.¹⁸⁴ исследовали кинетику восстановления и нашли, что оптические антиподы исходного кетона с разной скоростью образуют промежуточный комплекс. Для восстановления кетона энергетически более выгодной конфигурацией оказывается промежуточный комплекс В, дающий в результате реакции спирт. Таким образом, на основании известной конфигурации спиртов [S-(+)-пинаколинового спирта или S-(+)-октанола-2], применявшихся при восстановлении, определяются конфигурации кетона и образующегося спирта, а отсюда и конфигурации динитродифеновых кислот, которые служат для синтеза исходного кетона, как показано на схеме:





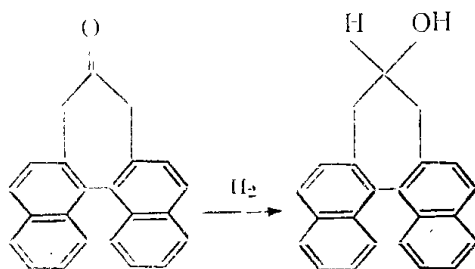
О буквенных обозначениях конфигураций см. в статье Кана и Ингольда¹⁸⁴.

В табл. 4 приведены данные по неполному восстановлению 3',3''-динитро-1,2,3,4-дibenзоциклогептадиен-1,3-она-6, под действием *трет*-трибутоксиялюминия в присутствии оптически-активных спиртов.

Таблица 4
Восстановление 3', 3''-динитро-1,2,3,4-дibenзо-
циклогептадиен-1,3-она-6

Активирующий спирт	Удельное вращение 26° [α] _D	
	непрореагировавший кетон	полученный спирт
(+)-Пинаколиновый спирт	+498°	—109
(+)-Октанол-2	+212°	—54°

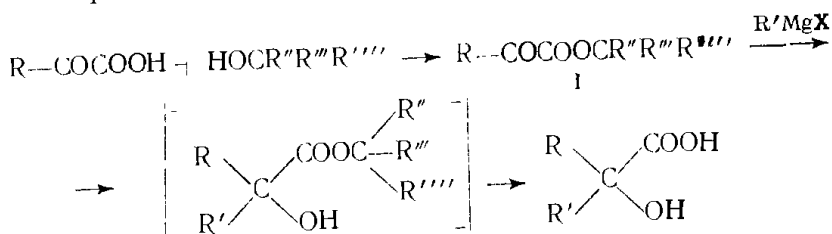
Подобным образом при действии *трет*-бутилата алюминия на динафто-1',2': 1,2; 1'', 2'': 3,4-циклогептадиен-1,3-он-6



в присутствии (+)-октанола-2 получается соответствующий оптически-активный спирт, относительная конфигурация которого определена методом асимметрического синтеза атролактиновой кислоты.

Асимметрический синтез с помощью магнийорганических соединений получил широкое применение в работах Прелога с сотр.¹⁸⁵⁻¹⁹⁰ (1953—1958 гг.) для изучения стереохимии реакций и определения относительной конфигурации реагирующих молекул. Так, при асимметрическом синтезе α -оксикислот¹⁸⁵, образующихся при воздействии реактива Гриньяра на этерифицированную оптически-активным спиртом α -кетокислоту, конфигурация образующейся α -оксикислоты может быть определена, если известна конфигурация оптически-активного спирта. И, наоборот, может быть определена конфигурация последнего, если известна конфигурация α -оксикислоты, как, например, в случае *D*-(—)-молочной, *D*-(—)-миндальной, *D*-(—)-атролактиновой кислот¹⁸⁵.

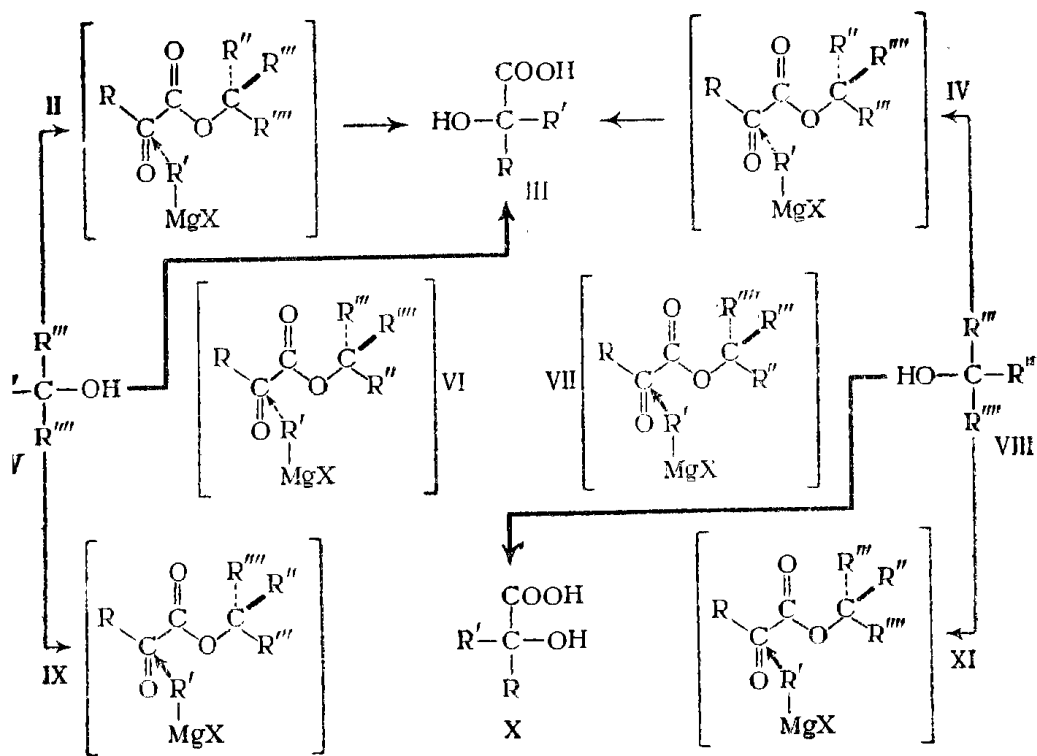
Ниже приводится общая схема получения α -оксикислот:



Таким образом, определение конфигурации кислоты с помощью асимметрического синтеза возможно на основе конфигуративного соответствия образующейся α -оксикислоты активирующему оптически-активному спирту. С точки зрения предложенной для этой цели теории¹⁸⁵ направление асимметрического синтеза с преимущественным образованием (+)- или (—)-антиподов обуславливается частотой, с которой образуются в переходном состоянии энантиоморфные промежуточные формы сложного эфира I. По-

скольку остаток $-O-C \begin{array}{c} \diagup R'' \\ \diagdown R''' \end{array}$ может вращаться по связи $-O-C-$, каждая из стереоизомерных форм I образует два ряда промежуточ-

ных соединений, состоящих из шести пространственных структур II, VI, IX и IV, VII, XI, как показано на схеме:



(На схеме группа $R-CO-CO-O-C<$ и один из радикалов: R'' , R''' , R''' находятся в плоскости рисунка).

При этом структура V оптически-активного спирта образует структуры II, VI, IX, а спирт со структурой VIII—формы IV, VII, XI. В зависимости от преобладания в соединении I одной из структур II, VI, IX или IV, VII, XI реактив Гриньяра подходит с той или другой стороны двойной связи $C=O$ кетогруппы, но обязательно с той стороны, с которой будет меньше стерических препятствий к присоединению.

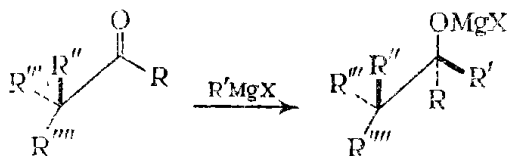
Если принять, что по объему радикалы располагаются в ряд $R'' < R''' < R'''$, то для присоединения будет меньше препятствий со стороны R'' . Тогда из любой промежуточной формы II, IV, VI всегда будет образовываться α -оксикислота с конфигурацией III, а из VII, IX, XI— α -оксикислота X.

Эта схема согласуется с правилом асимметрической индукции, предложенным Кремом и Абд-эль-Хафизом¹⁹¹ для стереохимических реакций присоединения к карбонильной группе, находящейся рядом с диссимметрическим атомом углерода.

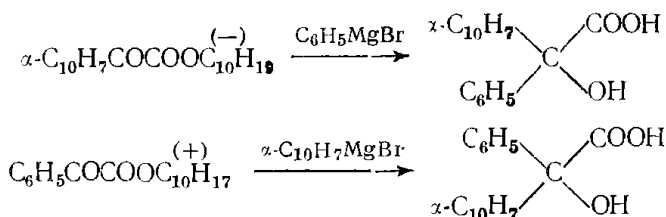
Если двойная связь карбонильной группы будет располагаться при диссимметрическом центре напротив наименьших по объему за-

местителей (R'' и R'''), то присоединение будет протекать с наименьшим энергетическим барьером.

Остаток MgX , присоединившийся к карбонильной группе, становится наибольшим по объему заместителем и ориентируется между радикалами R'' и R''' , т. е. присоединение идет со стороны R'' , а не R''' , при условии, что $R'' < R''' < R''''$ ¹⁹²⁻¹⁹⁴:

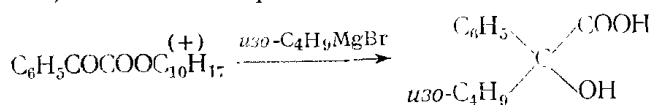


Следовательно, конфигурации образующихся кислот III и X однозначно связываются с конфигурациями V и VIII активирующего оптически-активного спирта. При этом спирт с конфигурацией V способствует образованию преимущественно α -оксикислоты с конфигурацией III, а спирт с конфигурацией VIII дает кислоту с конфигурацией X. Если применять один и тот же активирующий оптически-активный спирт, а радикалы R и R' в двух опытах поменять местами, то образующиеся α -оксикислоты должны обладать одинаковой величиной оптического вращения, но противоположного знака. При этом, если $R < R'$, то образующаяся α -оксикислота должна быть левовращающей (конфигурация III). Подтверждение этих положений Прелог¹⁸⁵ находит более чем на 30 примерах асимметрических синтезов, выполненных Маккензи (см. табл. 2 на стр. 52). Полученные α -оксикислоты в подавляющем большинстве обладали ожидаемыми (на основании изложенной теории) знаками вращения. В некоторых случаях, когда наблюдалось «аномальное» вращение, не соответствовавшее предлагаемой теории, удалось установить¹⁸⁵, что такое отклонение объяснялось неполным омылением эфира. Для проверки были синтезированы α -нафтилгликолевая кислота из (—)-ментилового эфира α -нафтилглиоксильной кислоты под действием C_6H_5MgBr и из (+)-борнилового эфира фенилглиоксильной кислоты под действием α - $C_{10}H_7MgBr$ с удельным вращением, соответственно, $+2,14$ и $+1,0^\circ$:

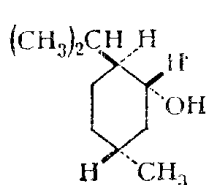


При неполном омылении эфира величины удельного вращения составляли, соответственно, $-2,3$ и $0,0^\circ$. Для подтверждения теоретических предположений синтезирована также изобутилфенилгликолевая кислота из (+)-борнилового эфира фенилглиоксильной

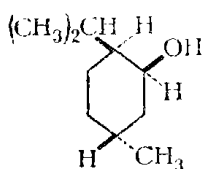
кислоты и *изо*-C₄H₉MgBr. Продолжительным омылением получена α -оксикислота с $[\alpha]_D = +2,54^\circ$ (эта же кислота, полученная ранее Маккензи, была левовращающая):



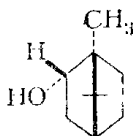
Предложенный метод определения относительной конфигурации был проверен на примере асимметрического синтеза атролактиновой кислоты, образующейся при действии на оптически-активный эфир фенилглиоксиловой кислоты метилмагнийиодида¹⁸⁶. В качестве активирующих оптически-активных спиртов, конфигурация которых должна определять конфигурацию образующейся α -оксикислоты, обычно применяют (+)-неоментол, (—)-ментол, (+)-борнеол, (—)-изоборнеол, имеющие следующие пространственные структуры:



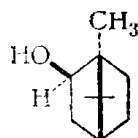
(—)-ментол



(+)-неоментол

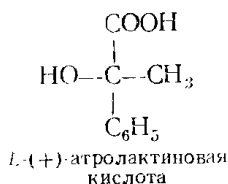


(+)-борнеол

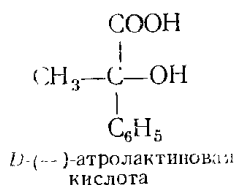


(—)-изоборнеол

Как и следует из теоретических предпосылок, применение (+)-неоментола и (+)-борнеола дает атролактиновую кислоту с удельным вращением, соответственно, $[\alpha]_D = +4,6^\circ$ и $[\alpha]_D = +4,2^\circ$ и конфигурацией, относящейся к *L*-ряду:

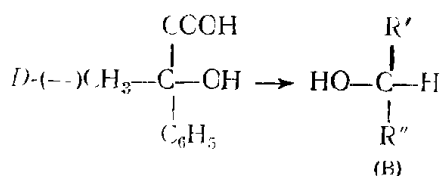
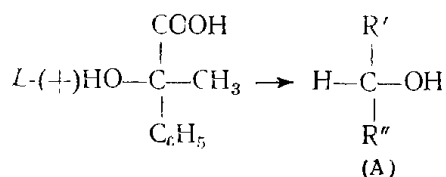


Применение (—)-ментола и (—)-изоборнеола дает атролактиновую кислоту с $[\alpha]_D = -9,5$ и $-3,1^\circ$ и конфигурацией, принадлежащей к *D*-ряду:

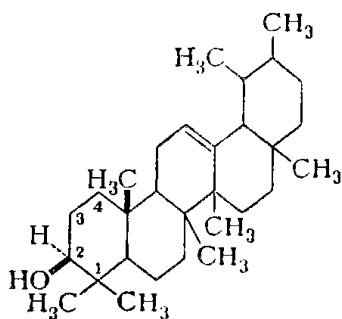


Асимметрический синтез атролактиновой кислоты избран в качестве стандартной реакции для определения относительной

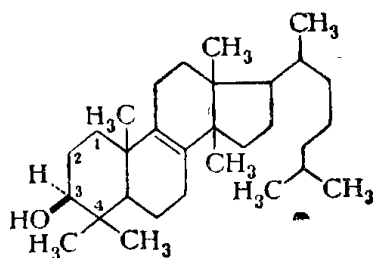
конфигурации самых разнообразных оптически-активных спиртов. По знаку оптического вращения образующейся свободной атролактиновой кислоты определяется конфигурация активирующего оптически-активного спирта по схеме:



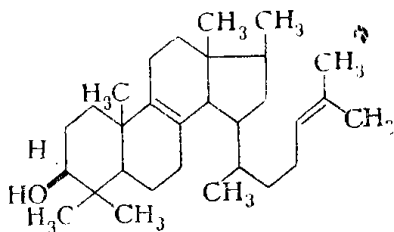
Этот метод применен для определения конфигурации вторичных спиртов¹⁸⁶ тритерпенового и стероидного ряда: α -амирина, дигидроланостерина и эйфола. Применение этих спиртов в реакции способствует образованию *L*-(+)-атролактиновой кислоты с удельным вращением и степенью асимметрического синтеза, соответственно $+3,66^\circ$; 10%; $+13,0^\circ$; 34,5% и $+9,1^\circ$; 24%. Отсюда сделан вывод, что эти спирты обладают одинаковой конфигурацией при атоме углерода в положении 2 у α -амирина и в положении 3 у дигидроланостерина и эйфола и, следовательно, конфигурации всех этих спиртов принадлежат к типу (A). В соответствии с этим структурные формулы для этих спиртов и частичная проекционная формула для атома углерода, связанного с гидроксилом, имеют вид:



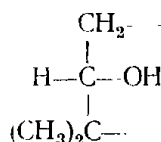
α -амирин



дигидроланостерин

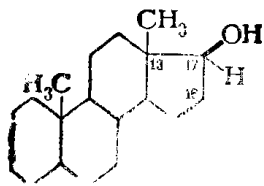


эйфол

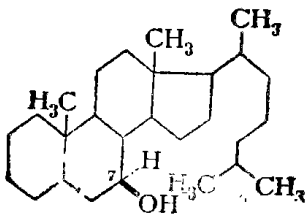
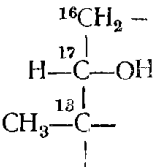


частичная проекционная формула асимметрического атома углерода

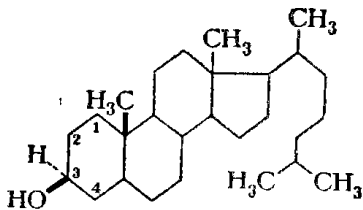
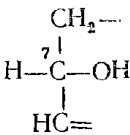
Этот метод позволил установить, что вопреки прежним данным¹⁹⁵, конфигурацией типа (A) обладает также диссимметрический центр, связанный с гидроксилом в следующих стероидах:



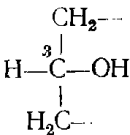
андростанол (17β)



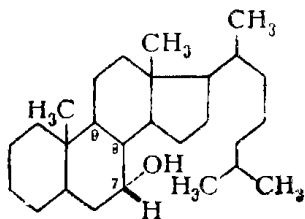
холестанол (7β)



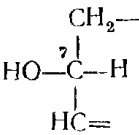
холестанол (3β)



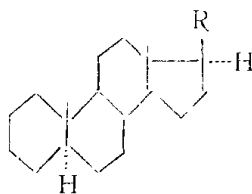
Атролактиновая кислота, полученная при применении холестеранола (7α), имела (—)-вращение; поэтому он обладает обратной конфигурацией и принадлежит к типу (B):



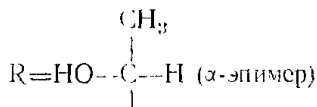
холестанол (7α)



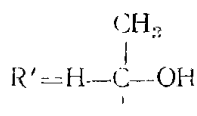
К типу (B) принадлежит также конфигурация 20 β -окси-5 α -прегнана:



где

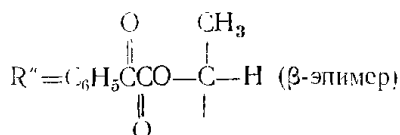


Для 20 α -эпимера справедлива конфигурация с R', где

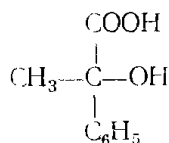


Получение левовращающей атролактиновой кислоты *D*-ряда из эфира 20 β -окси-5 α -прегнана и фенолглиоксиловой кислоты под действием метилмагнийиодида говорит в пользу конфигурации с R". Такая конфигурация соответствует, кроме того, прежним данным^{196, 197}.

Энергичное омыление эфира 20 β -окси-5 α -прегнана с радикалом R'', где



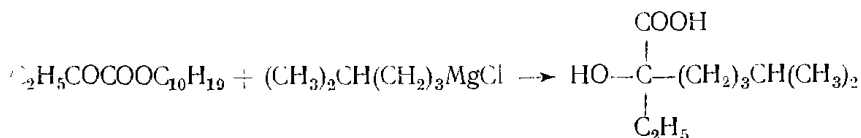
дает с выходом 91,5% от теории *D*-(—)-атролактиновую кислоту



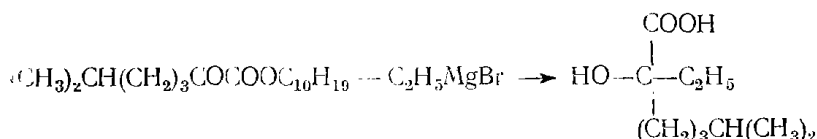
с удельным вращением $[\alpha]_D^{25} = -19,8^\circ$, что соответствует степени асимметрического синтеза 52,5%. Такой высокий выход оптически-активного продукта исходя из эфира α -кетокислоты и оптически-активного спирта, гидроксил которого находится в алифатической цепи, ранее еще не был получен. Все предыдущие примеры асимметрического синтеза и синтеза Маккензи проводились под влиянием оптически-активного спирта, гидроксил которого связан с атомом углерода, находящимся в цикле.

В 1957 г. метод Прелога¹⁹⁸ был применен для определения конфигурации 2-окси-2-этил-5-метилгептановой кислоты, полученной при асимметрическом синтезе, а затем—линалоола, причем конфигурация последнего связывалась с уже известной конфи-

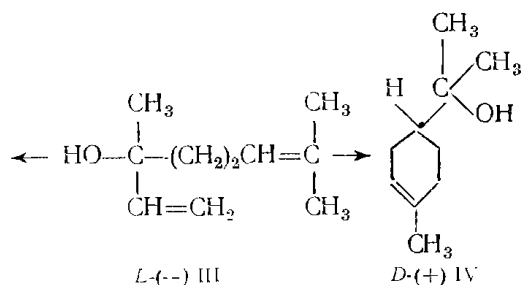
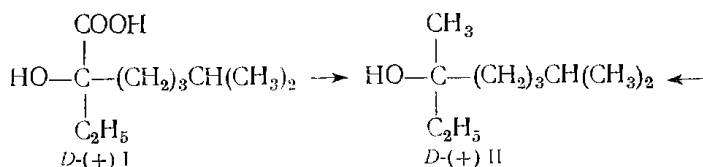
гурацией *D*-(+)- α -терпинеола. Кислота с $[\alpha]_D = +1,1^\circ$ получена действием изогексилмагнийбромида на (—)-ментилловый эфир α -кетомасляной кислоты:



Обращение действия радикалов при асимметрическом синтезе приводит к образованию кислоты с противоположной конфигурацией и удельным вращением $[\alpha]_D = -0,58^\circ$.



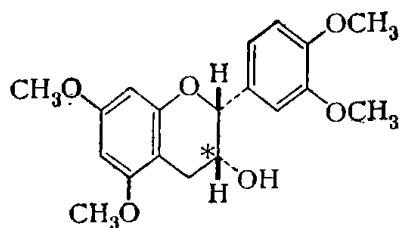
D-(+)-2-окси-2-этил-6-метилгептановая кислота (I) через *D*-(+)-тетрагидролиналоол (II) конфигурационно связана с *L*-(—)-линалоолом (III) и *D*-(+)- α -терпинеолом (IV):



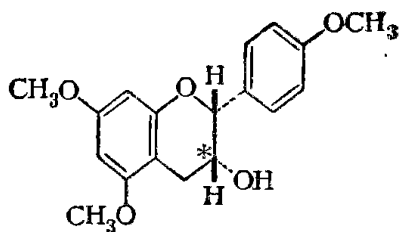
Другим примером использования асимметрического синтеза в конформационном анализе может служить определение конфигурации соединений в ряду катехинов¹⁹⁹.

При реакции метилмагнийиодида с фенолглиоксидом тетраметилового эфира (—)-эпикатехина (I) после омыления получают атролактиновую кислоту с $[\alpha]_D = -16,4^\circ$ (степень оптической чистоты 43%). Атролактиновая кислота, полученная аналогичным образом из фенолглиоксидата 5,7,4'-триметилового эфира (—)-эпиафцелехина (II), имеет $[\alpha]_D = -30,4^\circ$ (степень оптической чистоты 81%). Получение атролактиновой кислоты с одним зна-

ком вращения подтверждает пространственную идентичность исследуемого диссимметрического центра C_3 в обоих соединениях:

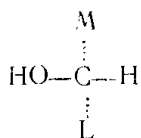


I



II

Проекционная формула диссимметрического центра для (—)-эпи-соединения имеет вид:

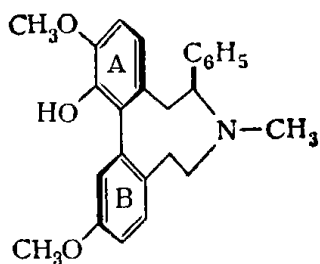


где M —соответствует группе $—CH_2—$, а L —группе $>CH—Ar$.

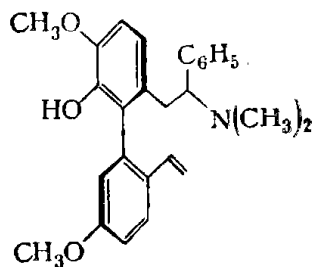
Согласно взглядам Прелога, в аналогичных условиях тетраметилвый эфир (+)-катехина должен образовать (+)-атролактиновую кислоту. Однако действием метилмагнийиодида на фенилглиоксидат (+)-катехина получена атролактиновая кислота с $[\alpha]_D = -1,1^\circ$ (степень оптической чистоты 3%), что объясняется не оптически-активными загрязнениями, а стерическими препятствиями для создания конформации, требуемой теорией. В результате образуется (—)-атролактиновая кислота вместо ожидаемого (+)-изомера.

Аналогичным образом изучена конфигурация соединений в ряду дифенила²⁰⁰.

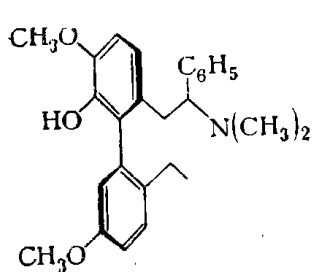
Действием метилмагнийиодида на фенилглиоксидат оптически-активного фенилдигидртебаина (I) (продукт действия фенилмагнибромид на тебаин) и его производных (II, III, IV) получена после омыления (—)-атролактиновая кислота с очень высоким оптическим выходом:



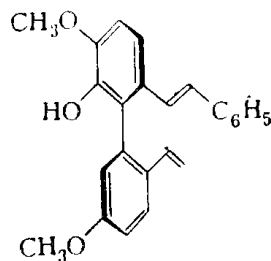
I



II



III



IV

Максимальный оптический выход атролактиновой кислоты получен при применении соединения (IV). Высокая эффективность асимметрического синтеза в этом случае объясняется тем, что взаимное расположение цепи фенилглиоксилата, кольца А и кольца В таково, что создается сравнительно жесткая конформация в промежуточном комплексе, обеспечивающая стереонаправленность присоединения реактива Гриньяра к карбонильной группе фенилглиоксилата.

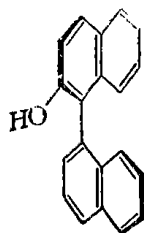
Результаты опытов приведены в табл. 5.

Таблица 5

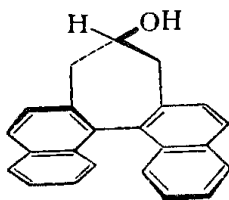
Асимметрический синтез атролактиновой кислоты

Оптически активные фенилглиоксилаты [производных тебанина]	Общий выход атролактиновой кислоты %, %	Удельное вращение [α] _D градусы	Оптический выход атролактиновой кислоты P %	Стереоспецифичность S %, P
I	78	—39,7	70	5,5
II	70	—51,8	91	21
III	63	—50,8	89	17
IV	61	—53,1	93	28

На основании того, что при асимметрическом синтезе действием метилмагнийиодида на (+)-2-окси-1,1'-динафтилфенилглиоксилат получается также левовращающая атролактиновая кислота с $[\alpha]_D^{30} = -48,25^\circ$ (степень асимметрического синтеза 85%)²⁰⁰, сделан вывод о конфигурации 2-окси-1,1'-динафтила:



С помощью асимметрического синтеза атролактиновой кислоты определена²⁰¹ относительная конфигурация атропоизомерного диафто-1',2': 1,2; 1'', 2'': 3,4-циклогептадиенола-6

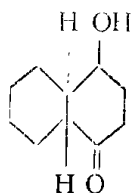


1

При действии метилмагниийодида на фенилглиоксилат спирта ($[\alpha]_D = -634^\circ$) после удаления активирующего спирта I получена атролактиновая кислота с $[\alpha]_D = -7,5^\circ$ (степень асимметрического синтеза 20%), что отвечает D-конфигурации.

На основании правила стереического контроля по Прелогу этой конфигурации соответствует указанная выше «винтообразная» структура спирта²⁰¹.

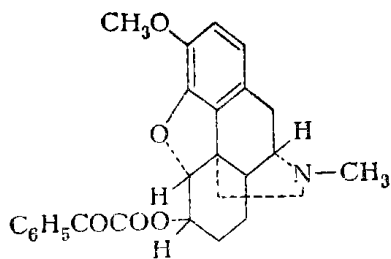
Аналогично доказаны²⁰² конфигурации (+)-*транс-транс*-декалола-1 и 4-окси-*транс-транс*-декалона-1



При действии метилмагниийодида на фенилглиоксилаты спиртов образуется атролактиновая кислота соответственно с 15- и 2%-ным оптическими выходами. Малый выход атролактиновой кислоты в случае применения оксидекалона объясняется тем, что циклогексанола с аксиальным расположением заместителей дают, как правило, меньшие выходы по сравнению с соответствующими эписмерами с экваториальными гидроксилами, т. к. при экваториальном расположении отталкивающее действие атомов больше, чем при аксиальном. Достаточно указать, например, что при использовании эписмерных спиртов: ментол и неоментол; 7- α -оксихолестан и 7- β -оксихолестан; тетраметоксиэпикатехин и тетраметоксикатехин степень асимметрического синтеза атролактиновой кислоты составляла соответственно 25 и 12; 69 и 13; 43 и 3%.

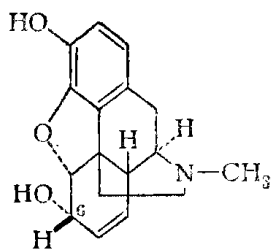
Применение конформационного анализа по Прелогу не всегда оказывается успешным. Так, при проведении асимметрического синтеза действием метилмагниийодида на фенилглиоксилат дигидрокодеина (I) не удастся сделать однозначных выводов относительно конфигурации C_6 углеродного атома, но все же можно выбрать более вероятную структуру для морфина. В ре-

зультате реакции получается левовращающая атролактиновая кислота с $[\alpha]_D^{18} = -5,73^\circ$, что является подтверждением структуры II для морфина, как более вероятной по сравнению со структурой III²⁰³:

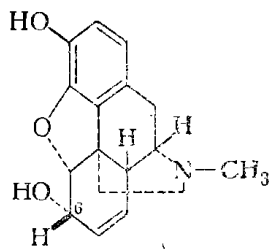


I

фенилгликоксилат дигидро-7,8-кодеина



II

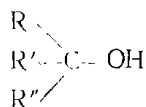


III

структуры морфина

Из приведенных данных видно, что при применении спиртов сравнительно простого строения нельзя ожидать высокого оптического выхода атролактиновой кислоты. При использовании спиртов более сложной конфигурации повышается степень асимметрического синтеза. Так, при применении (+)-борнеола, (—)-ментола, 20-β-окси-5-α-прегнана, холестерина (7β) оптический выход атролактиновой кислоты составлял соответственно: 11%, 25%, 52,5% и 69%.

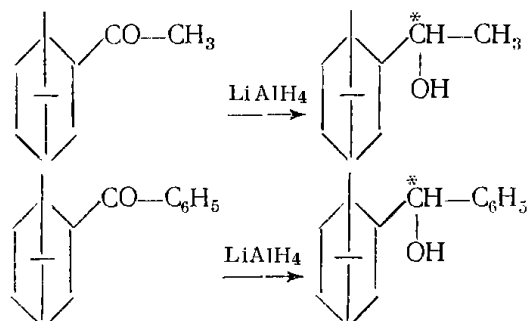
Исходя из теоретических предпосылок¹⁸⁵, можно ожидать, что наибольшее асимметризирующее воздействие окажет спирт следующего строения:



в котором радикалы R, R', R'' резко различаются по объему. Этим намечается путь к повышению эффективности асимметрического синтеза.

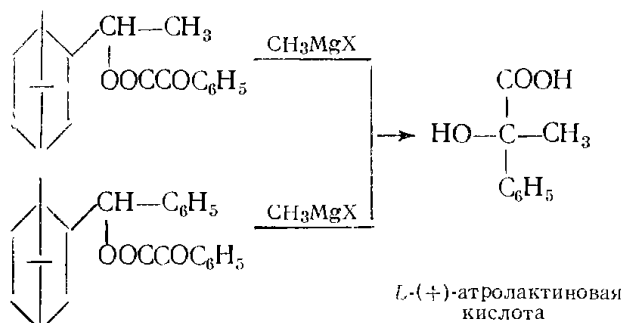
Для проверки этих положений были получены (—)-борнил-

(2-)-метилкарбинол с удельным вращением $[\alpha]_D = -25^\circ$ и (+)-борнил-(2)-фенилкарбинол с $[\alpha]_D = +24^\circ$:



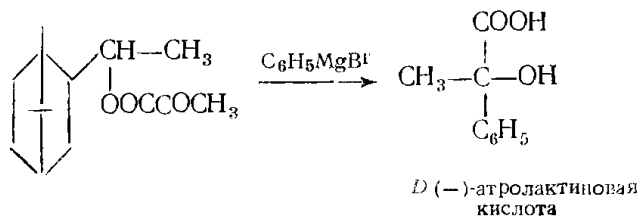
Необходимо заметить, что эти реакции в действительности не являются асимметрическими синтезами, как полагают авторы¹⁸⁹, поскольку образуются оптически-активные диастереоизомеры, в которых сохраняется исходный асимметризирующий агент (—)-борнил.

В результате действия CH_3MgX на эфиры этих спиртов с фенилглиоксиловой кислотой получалась (+)-атролактиновая кислота с оптическими выходами, соответственно 54% ($[\alpha]_D = +20^\circ$) и 41% ($[\alpha]_D = +15,4^\circ$):



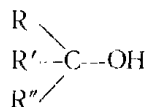
Как видно, этим подтверждается высказанное ранее предположение о решающем значении в асимметрическом синтезе разницы радикалов R, R' и R'' в спирте. Действительно, в случае борнилметилкарбинола это различие ($\text{H} < \text{CH}_3 \ll \text{C}_{10}\text{H}_{17}$) значительно больше, чем у борнилфенилкарбинола ($\text{H} < \text{C}_6\text{H}_5 \ll \text{C}_{10}\text{H}_{17}$), где молекулярный объем фенила соизмерим с объемом борнила.

Перемена радикалов в реактиве Гриньяра и кислоте, т. е. воздействие фенилмагнибромид на эфир пировиноградной кислоты, приводит к образованию изомерной D-(—)-атролактиновой кислоты с оптическим выходом 23% ($[\alpha]_D = -8,7$):

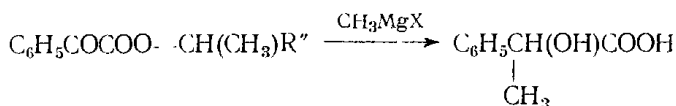


Для установления количественных связей между степенью асимметрического синтеза атролактиновой кислоты и строением активирующего спирта важно исследовать действие спиртов с одним диссимметрическим атомом углерода¹⁹⁰.

Как было найдено ранее^{188, 189}, наилучший результат получен при применении вторичных карбинолов (где $R=H$ и $R'=CH_3$):



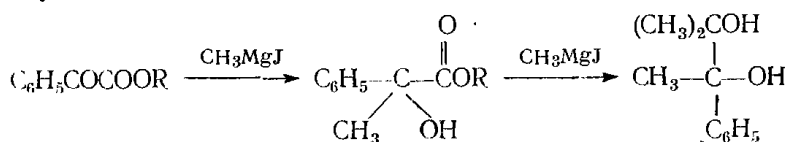
В табл. 6 даны названия вторичных метил- и фенил-карбинолов ($R=H$), степень асимметрического синтеза и удельное вращение $[\alpha]_D$ атролактиновой кислоты, полученной по избранной стандартной реакции:



Из табл. 6 видно, что степень асимметрического синтеза закономерно возрастает в ряду спиртов по мере усложнения строения радикала R'' .

Особый интерес представляют результаты, полученные со спиртами: (—)-1,2,2,2-тетрафенилэтанол-1 и (—)-1,1,1-трифенилпропанол-2. Для последнего спирта разница в объеме радикалов $R=H$, $R'=CH_3$ и $R''=-C(C_6H_5)_3$ значительно больше, чем в случае первого спирта ($R'=C_6H_5$). Соответственно с этим и степень асимметрического синтеза атролактиновой кислоты возрастает с 27 до 49%. Наибольшая степень асимметрического синтеза (66%) достигнута при применении труднодоступного (+)-1-(2',4',6'-трициклогексилфенил)-этанола-1.

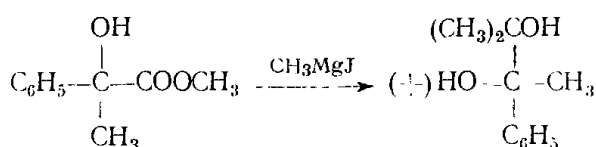
Как указывалось выше, при реакции с магниорганическими соединениями возможно присоединение второй молекулы $RMgX$ к эфиру α -оксикислоты с образованием соответствующего гликоля. Эта стадия протекает также асимметрически и может оказать влияние на результат основной реакции, особенно, если оптический выход атролактиновой кислоты незначителен. В этом случае во избежание ошибки при определении конфигурации оптически-активного спирта необходимо исследовать оптическое вращение и установить конфигурацию образующегося в качестве побочного продукта гликоля. Так, при реакции эфира фенилглиоксильной кислоты и андростанола (17 β) с метилмагниййодидом¹⁸⁶ с последующим омылением продукта щелочью выделен 2-метил-3-фенилбутандиол-2,3 с $[\alpha]_D=-0,64^\circ$:



**Влияние строения асимметризирующего оптически-активного спирта
на оптический выход атролактиновой кислоты**

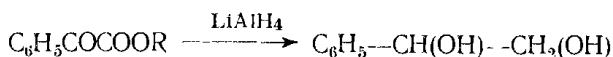
название спирта	Активирующий спирт		Атролактиновая кислота	
	строение радикала		ρ %	$[\alpha]_D$
(—)-1-Фенилэтанол-1	CH ₃ —	—C ₆ H ₅	3	+1,2
(—)-1-(α -Нафтил)-этанол-1	CH ₃ —	—C ₁₀ H ₇	12	+4,7
(+)-3,3-Диметилбутанол-2	CH ₃ —	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	24	+8,7
(—)-1,2,2,2-Тетрафенилэтанол-1	C ₆ H ₅ —	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	27	10,1
(+)-1-(2',4',6'-Триметилфенил)-этанол-1	CH ₃ —	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_2 \text{---} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	30	+11,1
(—)-1,1,1-Трифенилпропанол-2	CH ₃ —	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	49	+18,6
(+)-1-(2',4',6'-Трициклогексилфенил)-этанол-1	CH ₃ —	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	66	+24,7

Для сравнения¹⁸⁶ из L-(+)-атролактиновой кислоты (предварительно этерифицированной диазометаном) действием метилмагнийиодида получен этот же гликоль, но с $[\alpha]_D = +4,0^\circ$:



Как показали Прелог, Вильгельм и Брайт¹⁸⁸, оптически-активные гликоли могут быть получены восстановлением эфиров (—)-мен-

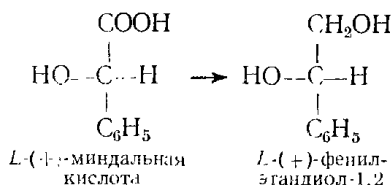
тола, (+)-борнеола или α -амирина с фенолглиоксиловой кислотой под действием литийалюминийгидрида:



В противоположность действию магниорганических соединений¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ или амальгамы алюминия^{105, 106, 108}, когда в результате этой реакции получается α -оксикислота, литийалюминийгидрид восстанавливает сложноэфирную группу до гликоля.

Степень асимметрического синтеза фенолэтандиола-1,2, полученного из эфиров фенолглиоксиловой кислоты с (—)-ментолом, (+)-борнеолом или α -амирином достигает соответственно: 7,3% ($[\alpha]_D = -2,95^\circ$); 3,5% ($[\alpha]_D = +1,44^\circ$) и 6,4% ($[\alpha]_D = +2,60^\circ$).

Для установления конфигурации полученного гликоля оптически-чистую *L*-(+)-миндальную кислоту восстанавливают (действием LiAlH_4) в (+)-фенолэтандиол с $[\alpha]_D = +40,6^\circ$, откуда следует, что (—)-антипод имеет *L*-конфигурацию¹⁸⁸:



Теоретическое и практическое значение работ, посвященных изучению относительной конфигурации и механизма реакций асимметрического синтеза (с точки зрения конформационного анализа) рассмотрены в обзоре²⁰¹.

АСИММЕТРИЧЕСКАЯ ИНДУКЦИЯ

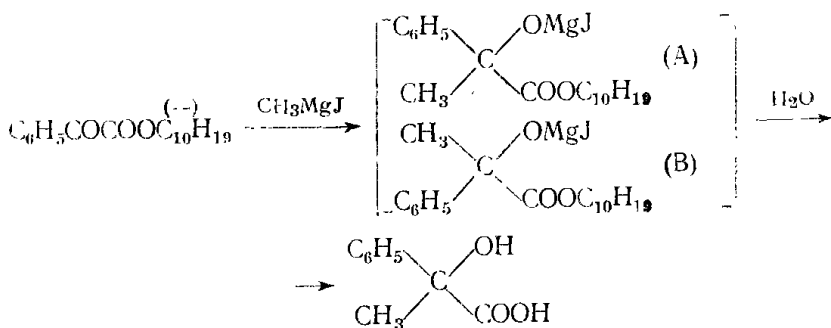
Механизм большого числа асимметрических синтезов и, в первую очередь, с помощью магниорганических соединений объяснялся на основе гипотезы об «асимметрической индукции»^{7, 29, 205}. Под этим понималось воздействие, которое оказывают асимметрические молекулы на конфигурацию подвергающихся изменению молекул симметричного строения; причем последние переходят из симметричного состояния в асимметрическое. Различают внутри- и межмолекулярную асимметрическую индукцию, в зависимости от того, осуществляется ли это взаимодействие между молекулами (одного и того же или двух разных веществ) или между отдельными группами атомов внутри данной молекулы. Гипотеза об «асимметрической индукции» носит крайне спекулятивный характер, однако она удовлетворительно объясняла ряд экспериментальных фактов и на определенном этапе развития стереохимии пользовалась большой популярностью.

Данные Эрленмейера, впервые выдвинувшего и обосновавшего гипотезу «асимметрической индукции», подверглись критиче-

скому рассмотрению, и была установлена ошибочность экспериментальных данных (оптическая активность коричной кислоты и др.). В 1938 г. был опровергнут и последний пример, который еще служил для подкрепления гипотезы Эрленмейера²⁰⁵: образование оптически-активной метилэтилуксусной кислоты из метилэтилмалоновой кислоты при нагревании последней с винной кислотой. При этом предполагалась передача—«индукция»—оптической активности от винной кислоты к малоновой. Некоторые авторы считали, что в этом случае происходит образование виннокислого эфира малоновой кислоты, что и могло обуславливать оптическую активность продукта. Действительно, тщательная проверка показала, что после полного удаления винной кислоты получающийся продукт был неактивен.

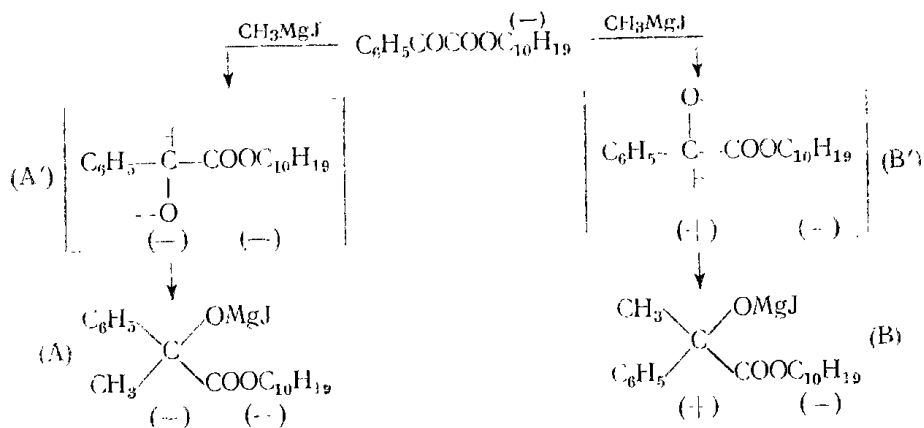
Мы не будем излагать основы «асимметрической индукции», остановимся лишь на некоторых примерах асимметрического синтеза с помощью магнийорганических соединений, которые удовлетворительно объяснялись с помощью этой гипотезы. Считают, что в асимметрическом синтезе с помощью магнийорганических соединений взаимодействие, по-видимому, происходит таким образом, что оптически-активный спиртовой радикал в сложном эфире α -кетокислоты оказывает направленное, асимметризирующее действие на присоединение Алк—MgX к α -карбонильной группе эфира. Такое влияние приводит в конечном счете к тому, что после удаления оптически-активного спирта продукт реакции содержит неравные количества *d*- и *l*- замещенных гликолевых кислот.

В первом синтезе подобного типа—синтезе атролактиновой кислоты¹⁰⁸—образуется избыток диастереоизомера (А), а последующее разложение продукта водой и удаление ментола дает смесь (—)-вращающей и рацемической атролактиновой кислот:

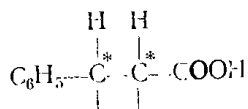


Отмечено, что степень асимметрического синтеза, т. е. оптическая чистота продукта, зависит от численной величины оптического вращения асимметризирующего агента—спиртового радикала. Это подтверждается малой степенью асимметрического синтеза при применении (—)-борнилового- или (—)-амилового эфира бензоилмуравьиной кислоты, тогда как, например, ментол, обладающий высоким удельным вращением, оказывает более сильное

асимметрирующее влияние, чем борнеол или амиловый спирт. Как полагает Маккензи¹⁰⁸, в рассматриваемой реакции образуются неравные количества диастереоизомеров А' и В'. В каждом из этих соединений α-карбонильная группа обладает определенной асимметрической конфигурацией еще до присоединения магнийорганического соединения:



После присоединения реактива Гриньяра образуются неравные количества диастереоизомеров А и В с избытком формы А. Конфигурация в (А')- и (В')-состояниях в результате воздействия группы $\text{COOC}_{10}\text{H}_{19}$ сохраняется и в А и В, а затем и в свободной (—)-атролактиновой кислоте. Предполагается, что оптически-активная ментильная группа способна индуцировать оптическую активность в кетогруппе. Это предположение аналогично гипотезе Эрленмейера, по которой существование оптически-активных форм коричной кислоты обусловлено наличием «закрепленных» двойных связей, служащих своего рода «заместителями» при α- и β-«диссимметрических» атомах.

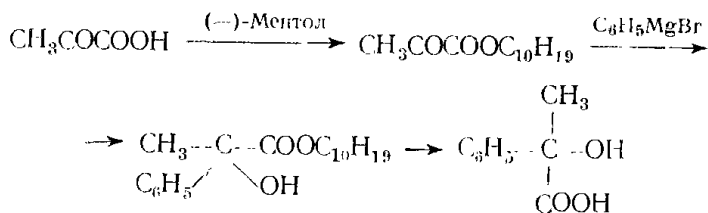


Как указывалось выше, ошибочность этой точки зрения была доказана. Не удалось выделить и оптические изомеры бензоилмуравьиной кислоты, разделяя ее на «антиподы» с помощью цинхонина и цинхонидина.

Ниже рассматривается применение теории асимметрической индукции для предсказания знака вращения образующихся замещенных гликолевых кислот. Оно основано на изучении явления мутаротации исходных оптически-активных эфиров α-кетокислот.

Атролактиновая кислота, образующаяся при действии

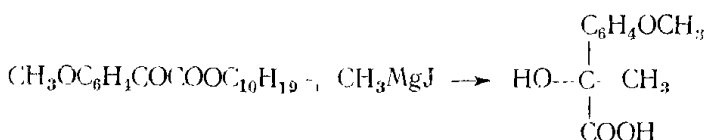
C_6H_5MgBr на (---)-ментоловый эфир пировиноградной кислоты, обладает (+)-вращением. Реакция протекает по схеме:



Исходный (---)-ментоловый эфир пировиноградной кислоты обнаруживает мутаротацию противоположного направления, чем у (---)-ментилбензоилформиата. Отрицательное вращение спиртового раствора (---)-ментилового эфира пировиноградной кислоты убывает (по абсолютной величине) при стоянии за 24 часа с $\alpha_{4358} = -21,77^\circ$ до $\alpha_{4358} = -19,18^\circ$, тогда как (---)-вращение такого же раствора (---)-ментилбензоилформиата в этих условиях увеличивается (также по абсолютной величине).

Далее, из результатов асимметрических синтезов (---)-атролак-тиновой кислоты, исходя из (---)-ментил-, (---)-борнил- и (---)-амилбензоилформиатов^{108, 112, 114}, было найдено, что при применении (---)-борнилового эфира образуется кислота с $[\alpha]_D = -1,9^\circ$, тогда как из (---)-ментилового эфира получается кислота с $[\alpha]_D = -9,5^\circ$. Мутаротация в сторону отрицательного вращения у борнилового эфира была меньше, чем у (---)-ментилового эфира.

Из сопоставления этих фактов сделано предположение, что поскольку из (---)-ментилового эфира, мутаротация которого увеличивает (---)-вращение, образуется (---)-кислота, из (---)-ментилового эфира пировиноградной кислоты, обладающего мутаротацией обратного направления, должна образоваться (+)-кислота. Опыт подтвердил эти предположения. Аналогичные результаты получены при всех синтезах оксикислот по Маккензи (см. табл. 2 на стр. 52), в каждом из которых удалось предсказать знак вращения получающейся замещенной гликолевой кислоты, а также получить замещенные гликолевые кислоты в оптически-чистом состоянии¹⁴⁸. Интересно, что (---)-ментиланизоилформиат при растворении в изобутиловом спирте увеличивает (---)-вращение. Поэтому на основании изложенного выше предполагалось, что при действии на этот эфир CH_3MgJ будет получена гликолевая кислота с (---)-вращением. Действительно, продукт синтеза после кристаллизации из бензола представлял собой метиланизилгликолевую кислоту в оптически-чистом состоянии ($[\alpha]_D^{25} = -61,7^\circ$):

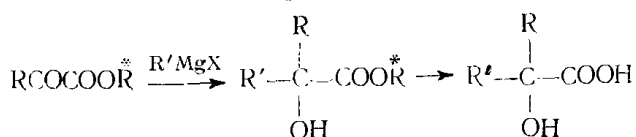


Далее, было известно, что при мутаротации (—)-ментилового эфира пировиноградной кислоты в некоторых растворителях (—)-вращение убывает. Следовательно, при действии на этот эфир анизилмагнийбромида ожидалась (+)-метиланизилгликолевая кислота. Опыт подтвердил и это предположение: (+)-вращающаяся кислота была получена также в оптически-чистом виде с $[\alpha]_D^{25} = +61,0^\circ$. Оптическая чистота обеих кислот была затем доказана разделением на антиподы рацемической кислоты с помощью морфина¹⁵¹.

Таковы некоторые примеры применения теории асимметрической индукции в области асимметрического синтеза с помощью магнийорганических соединений. Приведенные данные показывают, что асимметрическая индукция, несмотря на ее теоретическую несостоятельность, оказалась полезной при разрешении ряда вопросов стереохимии и по праву использовалась в качестве вспомогательной рабочей гипотезы.

В настоящее время^{185, 206} нет необходимости объяснять асимметрический синтез с помощью асимметрической индукции, как это делал Маккензи. При асимметрическом синтезе преимущественное образование одного из антиподов обусловливается разницей в свободных энергиях в обоих диастереоизомерных переходных состояниях.

Это объяснение, однако, не применимо к асимметрическому синтезу с помощью магнийорганических соединений

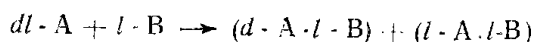


и относится только к асимметрическому восстановлению по Мейер-вейну—Пондорфу¹⁷¹, а также к реакциям восстановления кетон-ов соединениями Гриньяра¹⁶⁶. Предполагают, что асимметрическое течение указанных реакций обусловливается стерическими препятствиями при образовании циклических переходных комплексов¹⁸⁵.

Аналогичные реакции, в которых индуцируется асимметрия или происходит только изменение величины оптического вращения, некоторые авторы^{7, 8, 207-228} рассматривают как особый класс асимметрических превращений. Хотя эти реакции и ведут к появлению оптически-активных продуктов, они не являются строго асимметрическими синтезами. Согласно определению⁵, асимметрическое превращение заключается в оптической активации конфигурационно-неустойчивых рацематов в растворе путем воздействия оптически-стабильного (+)- или (—)-соединения, которое реагирует с исходным рацематом, образуя по достижении равновесия неравные количества диастереоизомеров.

Действительно, если лабильная *dl*-кислота А (*dl*-А) взаимодействует, например, с *l*-алкалоидами В (*l*-В) в неионизирующем

растворителе, то образуются две диастереоизомерные соли ($d\text{-A} \cdot l\text{-B}$) и ($l\text{-A} \cdot l\text{-B}$)²⁰⁶.



Эти диастереоизомеры различаются по всем своим свойствам. В том числе и по стабильности и скорости мутаротации. Каждая из лабильных солей находится в состоянии непрерывной мутаротации, причем концентрации их будут обратно пропорциональны скоростям мутаротации, а так как последние обычно значительно различаются, то равновесная смесь будет содержать не равные количества d - и l -кислот.

Следовательно, в результате мутаротации диастереоизомеров в растворе образуется избыток одного антипода кислоты, который, однако, большей частью не может быть выделен из раствора.

Таким образом, эти реакции не являются асимметрическими синтезами, хотя, как предполагает ряд авторов^{108, 110, 112, 116, 148} асимметрический синтез можно рассматривать как частный случай таких асимметрических превращений стабильных оптически-активных соединений.

АСИММЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ В ОБЛАСТИ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Большое число асимметрических реакций в области комплексных соединений различных металлов ошибочно принимается за действительный асимметрический синтез.

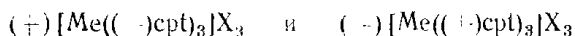
Так, Смирнов²²⁹ получил один из изомеров комплексных оптически-активных солей. Соединения получались смешением растворов гексахлорплатината с оптически-активным пропилендиамином и имели общую формулу: $[\text{Pt}((\pm)\text{-C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_3]\text{X}_4$.

Эти соединения получены на основании более ранних (1907) фундаментальных работ Л. Чугаева²³⁰, в которых он дал ряд примеров таких «асимметрических синтезов». Некоторые оптически-активные соединения, синтезированные Чугаевым, приведены ниже:

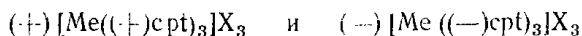
Комплексные соли	Удельное вращение, градусы
$[\text{Pt}((-)\text{-C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_2]\text{Cl}_2$	+46,37
$[\text{Co}((-)\text{-C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_3]\text{J}_3$	+23,63
$[\text{Pt}(+)\text{-C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_2]\text{Cl}_2$	-46,45
$[\text{Pt}(+)\text{-C}_3\text{H}_{10}\text{N}_2)_2](\text{NO}_3)_2$	-10,55

Позднее найдено²³¹, что взаимодействие dl -*транс*-1,2-диаминоциклопентана (cpt) с солями родия или кобальта приводит к образованию только двух из четырех возможных стереоизомерных форм.

Получены:



Не получены:



Лифшиц²³² описал другие соединения этого типа, например оптически-активные соли кобальта с аланином, глутаминовой кислотой²³³: $[\text{Co}(+)\text{-аланин}]$ и $(-)$ - и $(+)\text{-}[\text{Co}(+)\text{-глутаминовая кислота}]_3] \text{Na}_3$, а также комплексы общей формулы $[\text{Co}(\text{en})_2(\text{аминокислота})]\text{X}_2$, где en -этилендиамин, а $\text{X}=\text{Cl}$, NO_3 , $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{BrS}$. Из аминокислот применялись *d*-аланин и *l*-лейцин²³⁴⁻²³⁶.

Приведенные примеры являются «внутримолекулярными квазиасимметрическими синтезами».

Действительно, исходные соединения уже были оптически-активны и содержали диссимметрический атом углерода. Под воздействием последнего в молекуле индуцировался новый диссимметрический центр. Поэтому эти реакции нельзя рассматривать как действительный асимметрический синтез.

В дальнейших исследованиях по частичному асимметрическому синтезу применялся метод, предложенный еще Пастером.

По данному методу реакции проводят в присутствии оптически-активного соединения, которое затем удаляется.

Так, для комплексных соединений действительный асимметрический синтез был осуществлен при смешении *d*-tartрато-бис-этилендиаминокобальтиата и комплекса $[\text{Co}(\text{en})_2\text{CO}_3]^+$ с этилендиамином (en) при 50° . Эта реакция²³⁷ с 70%-ным выходом приводит к образованию $(+)\text{-}$ вращающего $[\text{Co}(\text{en})_3]^{++}$. В присутствии HCl реакция идет аналогично: $(+)\text{-}$ цис- $[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ получается с бóльшим выходом.

СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ

Асимметрический синтез, происходящий под действием биокатализаторов—ферментов диссимметрического строения, представляет большой интерес. Под действием ферментов асимметрическая реакция протекает обычно оптически-избирательно и образуется почти всегда оптически-чистый продукт. Особое значение приобретают попытки воспроизведения стереоспецифичности действия ферментов с помощью органических и неорганических соединений сравнительно простого строения, являющихся своего рода химическими моделями ферментов. Ниже рассмотрены асимметрические синтезы под действием ферментов и их химических моделей—искусственных диссимметрических катализаторов.

Для понимания механизма стереоспецифического ферментативного катализа, кроме примеров стереоспецифического оптически неактивного катализа и чисто асимметрического синтеза, следует рассмотреть также примеры асимметрического разложения рацематов под действием органических и неорганических катализаторов, воспроизводящих стереоспецифическое действие ферментов.

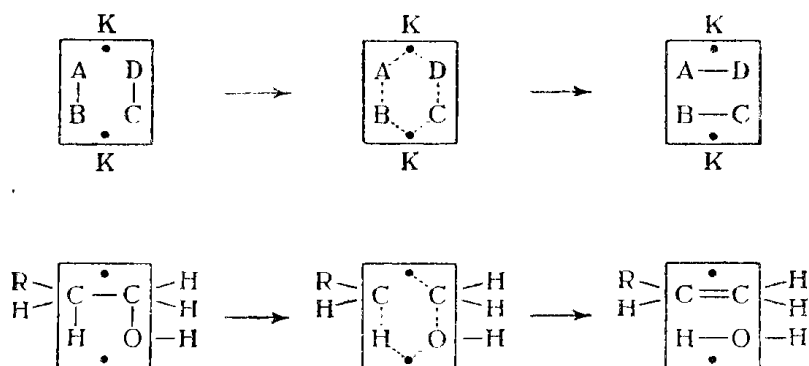
Ферментативный катализ целиком относится к частичному асимметрическому синтезу, а асимметрический катализ на неорганических катализаторах следует рассматривать как пример абсолютного асимметрического синтеза. Реакции, катализируемые органическими катализаторами (алкалоиды и др.), занимают промежуточное положение между этими типами асимметрического синтеза.

ОПТИЧЕСКИ-НЕАКТИВНЫЙ СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ

В этом разделе рассматривается стереоспецифический катализ, при котором хотя и не образуется оптически-активных соединений, но каталитические процессы сопровождаются определенной ориентацией реагирующих молекул относительно поверхности гетерогенного катализатора. Понимание механизма такого стереоспецифического катализа важно при изучении оптически-специфичного ферментативного катализа и оптически-избирательных реакций, катализируемых органическими и неорганическими диссимметрическими катализаторами.

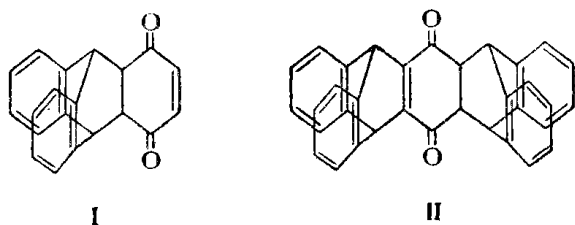
Мультиплетная теория катализа А. А. Баландина²³⁸ выделяет в реагирующих молекулах те атомы, которые принимают

непосредственное участие в реакции. Эти атомы образуют с атомами катализатора промежуточный комплекс—мультиплет, изображаемый в виде схемы индекса реакции, где А, В, С, D—атомы реагирующей молекулы, а К—атомы катализатора. Ниже приведен также конкретный пример дегидратации спирта:



В мультиплетной теории катализа принимается, что при каталитической реакции только реагирующие атомы находятся в непосредственной близости от поверхности катализатора. Остальная часть молекулы—заместители при реагирующих атомах—не участвует в реакции, хотя и оказывает на реакцию определенное влияние.

Из такой ориентации молекул при катализе, подтвержденной многочисленными экспериментальными данными, следует, что молекулы сложной пространственной конфигурации могут претерпевать изменение на поверхности катализатора лишь в том случае, если на ней рядом с активным центром, на котором происходит реакция, находятся впадины, куда могут попасть нереагирующие части молекул. Такая ориентация молекул найдена при гидрировании на никелевом катализаторе производных триптицена (I) и диантрилендигидробензохинона (II)^{137, 239-244}.

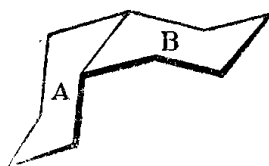


Мультиплетная теория катализа применена для классификации ферментативных реакций²⁴⁵ и асимметрических реакций, катализируемых ферментами и их химическими моделями²⁴⁶. Из мультиплетной теории вытекает также необходимость и *цис*-присоединения водорода при асимметрическом катализе, что было показано на большом экспериментальном материале (см. выше)¹³⁵⁻¹³⁹.

По-видимому, *цис*-присоединение водорода происходит при каталитическом гидрировании Δ^4 - и Δ^5 -стероидов, когда гидрирование связи Δ^4 дает конфигурацию колец А/В-*цис*, а конфигурация А/В-*транс* образуется при гидрировании Δ^5 -связи²⁴⁷



цис-форма

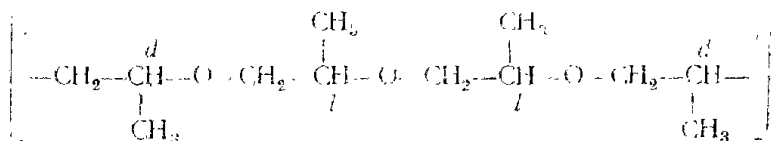
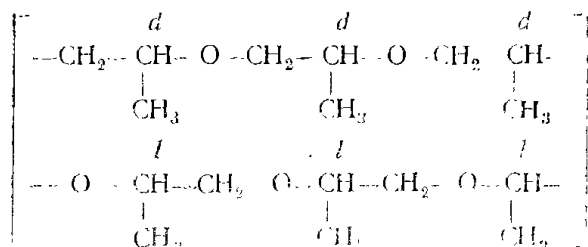


транс форма

Еще более определенные указания на важную роль ориентирующего влияния адсорбции на гетерогенных катализаторах при стереоспецифическом катализе получили Натта с сотр.^{248, 249}, изучавшие каталитическую стереонаправленную полимеризацию.

Стереоспецифическая каталитическая полимеризация может быть двух видов, смотря по тому, обладает ли исходный мономер диссимметрическим строением и оптической активностью или нет.

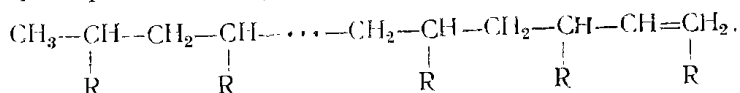
Из рацемической окиси пропилена получают два ряда полимеров, обладающих определенным упорядоченным расположением атомов: кристаллический высокоплавкий полимер, представляющий собой «рацемат»---равномолекулярную смесь антиподных цепей (I) и аморфный, низкоплавкий полимер---«внутренний рацемат» (II), в одной цепи которого содержатся равные количества конфигураций обоих типов:



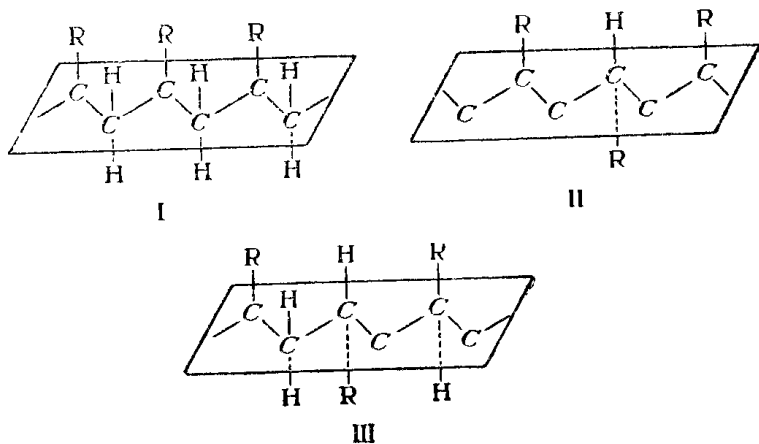
Оба полимера оптически-неактивны, хотя и обладают всеми свойствами, присущими оптически-активным полимерам. В последнее время синтезу оптически-активных полимеров уделяется большое внимание. Получены оптически-активные аминокислотные полимеры, полимеры на основе оптически-активной окиси пропилена α -метилбензилметакрилата и др.²⁵⁰⁻⁻²⁵⁷ Особый интерес представ

ляет полимеризация виниловых мономеров. В молекуле полимера, полученного из виниловых мономеров, на концах цепи будут находиться диссимметрические атомы и может возникнуть оптическая изомерия. Но поскольку отношение таких концевых диссимметрических центров к общей массе высокомолекулярного полимера мало, то и обнаружить оптическую активность будет затруднительно, даже если полимеризацию вести в присутствии оптически-активного катализатора или другого диссимметрического агента; термодинамически появление такой оптической активности вполне возможно.

Так как все звенья полимера в случае полимеризации винилового мономера будут одинаковы, за исключением концевых групп, как, например, в полимере

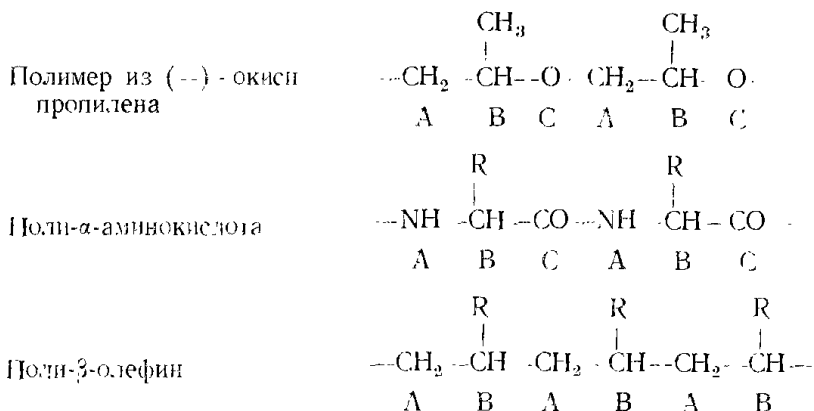


то в зависимости от различного пространственного расположения радикалов возможна стереоизомерия трех видов: изотактическая структура (I), когда все радикалы R находятся в одной плоскости и по одну сторону углеродной цепи; синдиотактическая структура (II), в которой группы R поочередно расположены с обеих сторон углеродной цепи, и атактическая структура, если группы R расположены хаотически.



Изотактическая структура существует только в бесконечно длинных макромолекулах, причем оптическая изомерия на концах цепи, как указывалось выше, будет составлять ничтожную долю по сравнению со всей макромолекулой. Таким образом, появление оптической активности даже в изотактических полимерах, не говоря уже о синдиотактических и атактических, весьма маловероятно. Лишь исходя из оптически-активного мономера или применяя диссимметрический катализатор, можно получить оптически-активный полимер. Можно предвидеть получение двух

типов изотактических полимеров: (+)- и (—)-изотактических полимеров, все диссимметрические центры которых будут принадлежать к одному или другому конфигурационному ряду. Действительно, структура изотактического полимера, полученного, например, из (—)-окиси пропилена, имеет большое сходство с макромолекулой белка, обнаруживая ту же схему строения



Как видно, схема строения цепи поли- α -олефина резко отличается от строения цепи стереоспецифического полимера.

Такая стереоспецифическая полимеризация невозможна при гомогенном катализе и происходит только в присутствии гетерогенных и микрогетерогенных катализаторов: галогенидов металлов, металлоорганических соединений. Необходимым фактором стереоспецифического катализа является наличие твердой фазы гетерогенного катализатора. Только в этом случае возможна, благодаря адсорбции, определенная ориентация молекул на поверхности катализатора, причем каждая новая молекула мономера, присоединяясь к полимеру, должна определенным образом ориентироваться по отношению к растущей цепи полимера^{256, 257}.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ

Специфическое асимметрическое действие микроорганизмов на различные вещества известно еще из классических биохимических работ Пастера²⁵⁸. Он обнаружил, что плесень *Penicillium glaucum* усваивает только (+)-антипод виноградной кислоты, оставляя (—)-антипод незатронутым. Плесень, будучи помещена в раствор (—)-винной кислоты, совсем не разлагает ее. Отсюда был сделан вывод, что эта плесень вообще не способна усваивать (—)-винную кислоту и усвоение ею винной кислоты абсолютно стереоспецифично. Однако более поздние исследования показали, что в действительности под действием плесени разрушаются оба антипода, но с резко различными скоростями и, вероятно, разными путями.

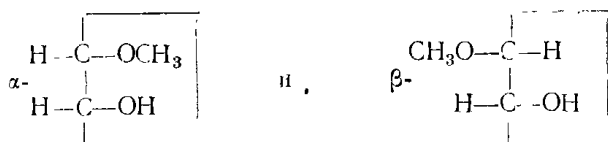
Подобная специфичность действия наблюдается также при сбраживании сахара дрожжами. При этом ферментация затраги-

вает только (+)-глюкозу, но не (—)-глюкозу. Аналогичные явления наблюдались и при ферментативном гидролизе α - и β -метил-глюкозидов под влиянием глюкозидазы. Для α -глюкозида специфичной оказалась мальтаза, а для β -глюкозида—эмульсин²⁵⁹.

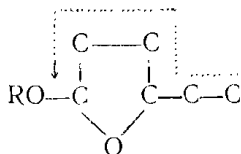
Баманн²⁶⁰ и др.²⁶¹ на многочисленных примерах показали избирательное разложение под действием ферментов одного из антиподов в рацемической смеси. Таково, например, асимметрическое действие эстеразы при разложении этилового эфира рацемической миндальной кислоты²⁶². Оксидаза, полученная из различных грибов, окисляет (+)-винную кислоту быстрее, чем ее оптический изомер²⁶³.

Аналогичные наблюдения сделаны в области окислительного дезаминирования аминокислот^{264, 265}.

Эти и многие другие факты позволили предположить, что асимметрическая гидролизующая способность ферментов обусловлена их конфигурацией, которая, по-видимому, близка к конфигурации реагирующих молекул, различающихся для эпимеров углеводов, например, только положением метоксигруппы:



Фишер²⁶⁶ был склонен считать, что специфичность таких ферментативных реакций абсолютна, т. е. ферменты воздействуют исключительно только на один антипод и совершенно не затрагивает другой²⁶⁷. На этом предположении он основал известное правило «ключ—замок», считая, что данный фермент способен воздействовать только на определенную конфигурацию сахара. При этом конфигурация фермента должна пространственно соответствовать молекуле глюкозида в каждой точке вдоль цепи углеродных атомов, образуя своего рода абсорбционный промежуточный комплекс:



В действительности все типы ферментативных реакций не абсолютно стереоспецифичны, так как должна существовать конечная разница в скоростях образования антиподов. Осуществление 100%-ного асимметрического синтеза, т. е. получение в результате реакции только одного оптического изомера термодинамически невозможно. Даже в биохимических процессах при избирательном потреблении антиподов плесеньями и бактериями, когда практически получается один оптический изомер, его образование всег-

да сопровождается возникновением в небольшом количестве другого антипода^{7, 268}.

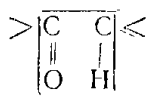
Так, Маккензи и Харден²⁶⁹, действуя небольшим количеством чистой культуры на различные вещества, нашли, что полного оптического разделения достичь не удается.

Ферменты представляют собой растворимые органические коллоидальные катализаторы большей частью диссимметрического строения, образующие при реакции промежуточные абсорбционные комплексы присоединения с обоими оптическими антиподами. Затем комплексы подвергаются разложению с различными скоростями (Альберс²⁶⁹) аналогично тому, как это, например, происходит при гидролизе диастереоизомерных эфиров, с выделением продукта реакции, ставшего уже асимметричным.

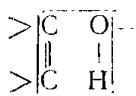
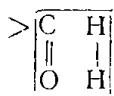
Большое значение для понимания механизма асимметризирующего действия ферментов имели асимметрические синтезы под действием разного рода ферментов, выделенных в чистом виде. Несмотря на большое разнообразие, все асимметрические реакции, осуществляемые ферментами, могут быть разделены на несколько групп: присоединение по кратной связи C=O или C=C, реакции декарбоксилирования, катализируемые карбоксилазой, и некоторые другие.

Недавно показана возможность применения мультиплетной теории к ферментативному катализу, в результате чего удалось легко систематизировать реакции, катализируемые как ферментами, так и диссимметрическими органическими катализаторами—их химическими моделями²⁷⁰.

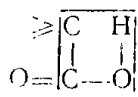
Так, образование оксинитрилов под действием оксинитрилазы и получение ацетоинов, катализируемое карболигазой, описываются одинаковым индексом реакции:



Индексы реакций восстановления карбонильных соединений под действием редуктазы и присоединения по двойной связи под влиянием кетоальдомутаза, фумаразы и аспартазы, соответственно, имеют вид:

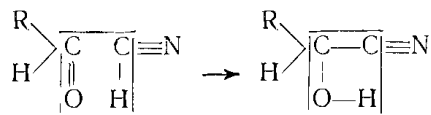


Эти группы дополняются индексом реакции декарбоксилирования под действием карбоксилазы и некоторыми другими:



Циангидриновый ферментативный асимметрический синтез оксинитрилов и оксикислот

Первый пример ферментативного асимметрического синтеза изучен в 1908 г. Розенталером²⁷¹. Благодаря действию фермента «оксинитрилазы» или эмульсина, содержащегося в горьком миндале, происходит асимметрическое присоединение синильной кислоты в ряду альдегидов с образованием оптически-активных оксинитрилов, а затем, после их гидролиза, и оптически-активных оксикислот.

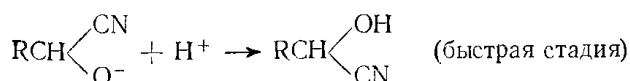
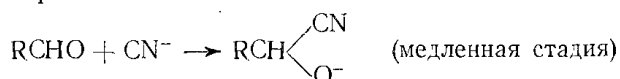


Исходя из бензальдегида удалось получить в значительных количествах (+)-нитрил миндальной кислоты. Гидролизом нитрила получена (—)-миндальная кислота высокой оптической чистоты уже после двух кристаллизаций из бензола.

Реакция протекает, по-видимому, таким образом, что HCN образует с оптически-активным эмульсином сначала легко гидролизуемое промежуточное соединение²⁷². Затем CN-группа последнего асимметрически присоединяется к бензальдегиду с образованием бензальдегидциангидрина, который сохраняет свою пространственную конфигурацию и после освобождения из промежуточного комплекса.

Эти опыты вызвали оживленную дискуссию как о механизме реакции, так и о всей проблеме ферментативного катализа в целом^{34, 273, 274}.

Было высказано предположение, что образование (+)-нитрила в этой реакции не является результатом действия ферментов, поскольку изменения pH среды влияют на скорость асимметрической реакции и на величину вращения продукта²⁷⁵. Оказалось, что, если pH среды регулировать ацетатным буферным раствором, то присутствие эмульсина существенно не влияет на скорость взаимодействия альдегида с HCN. Хотя степень асимметрического синтеза и зависит в большой степени от концентрации примененного буферного раствора, асимметризирующее действие обусловлено только действием оксинитрилазы. Аналогично взаимодействию HCN с камфорхиноном можно предположить, что неферментативное образование нитрила в водно-спиртовой среде должно протекать в две фазы^{276, 277}:



Отсюда видно, что скорость синтеза лимитируется скоростью образования иона оксинитрила и константа скорости этой стадии практически не зависит от концентрации Н-ионов. Кроме того, проводя синтез при низких температурах и малом рН среды, можно избежать рацемизации, протекающей при этой реакции.

При изучении асимметрического синтеза нитрила миндальной кислоты найдено, что одновременно со стереонаправленным синтезом оптически-активного нитрила и независимо от него протекает обычный синтез рацемического оксинитрила, катализируемый в водной среде ОН-ионами.

В присутствии оксинитрилазы протекает синтез оптически-активного оксинитрила, но катализируется и обратная реакция—избирательное разложение; таким образом, оксинитрилаза является «идеальным катализатором»²⁷⁸. Так, например, неактивный раствор нитрила миндальной кислоты в присутствии эмульсина при пропускании воздуха становится (—)-вращающим. Более заметным этот эффект становится в присутствии солей никеля²⁷⁹.

Последнее обстоятельство, а также другие данные позволили предположить^{272, 280, 281}, что реакция Розенталера является не асимметрическим синтезом, а асимметрическим разложением под действием фермента, образующегося при реакции рацемата. Однако такое представление, по-видимому, ошибочно²⁸² хотя бы потому, что под влиянием эмульсина образуется (+)-вращающий нитрил (—)-миндальной кислоты, тогда как асимметрическое разложение *dl*-нитрила приводит к образованию (—)-нитрила (+)-миндальной кислоты, и, следовательно, эти процессы идут различными путями.

В природе существует фермент, обладающий противоположным асимметризирующим действием. При применении экстракта листьев персикового дерева в указанных выше условиях образуется²⁸³ (+)-нитрил миндальной кислоты в оптически-чистой форме, тогда как (—)-вращающий изомер получался под действием «оксинитрилазы»²⁸⁴.

Метод ферментативного синтеза оксинитрилов привлекает особое внимание потому, что получение оптических изомеров оксинитрилов разделением рацемата обычно представляет большие трудности²⁸⁵.

Реакции проводились в стандартных условиях при встряхивании в термостате (25°) в течение 1,5 час. К смеси 5 г эмульсина и 0,675 г HCN добавлялось соответствующее карбонильное соединение в количестве, несколько превышающем два эквивалента.

Асимметрический синтез путем присоединения HCN под влиянием ферментов к бензальдегиду пытались распространить и на другие альдегиды и кетоны. Однако это не всегда приводило к желаемому результату^{7, 284}.

Так, при применении хлораля, салицилового альдегида и его *m*- и *n*-изомеров, протокатехового альдегида, *n*-нитробензальдегида, метилэтилкетона и ацетофенона нитрил и кислота получались

оптически-неактивными, хотя в ряде других примеров удалось достигнуть положительных результатов.

Результаты опытов приведены в табл. 7.

Таблица 7

Данные асимметрического синтеза оксинитрилов под влиянием эмульсина

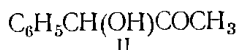
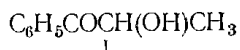
Исходное карбонильное соединение	Знак вращения		Исходное карбонильное соединение	Знак вращения	
	оксинитрила	оксикислоты		оксинитрила	оксикислоты
Ацетальдегид	(+)	?	Пиперонал	(+)	?
Изомасляный альдегид	(+)	?	o-Нитробензальдегид	(+)	(—)
Хлораль	Не акт.	Не акт.	m-Нитробензальдегид	(+)	(—)
Гептиловый альдегид	(+)	?	p-Нитробензальдегид	Не акт.	Не акт.
Октиловый альдегид	(+)	?	Коричный альдегид	(+)	(—)
Цитраль	(—)	?	Фенилацетальдегид	(+)	(+)
Фурфурол	(+)	?	Протокатеховый альдегид	Не акт.	Не акт.
Салициловый альдегид	Не акт.	Не акт.	m-Оксибензальдегид	Не акт.	Не акт.
Анисовый альдегид	(+)	(—)	p-Оксибензальдегид	Не акт.	Не акт.
Куминовый альдегид	(+)	?	o-Метоксibenзальдегид	(+)	?
Метилэтилкетон	Не акт.	Не акт.	o-Фталевый альдегид	(—)	?
Ацетофенон	Не акт.	Не акт.	Изофталевый альдегид	(+)	(—)
			Терефталевый альдегид	(+)	(—)

Из табл. 7 видно, что фенольный гидроксил, по-видимому, затрудняет асимметрическую реакцию. Если же в альдегид вместо фенольной группы введена алкоксигруппа, то синтез оксинитрила протекает асимметрически.

Асимметрический синтез под действием карболигазы

В 1921 г. Нейберг и Хирш²⁸⁶ в ферментирующем растворе сахара обнаружили вещество, которое получило название «карболигазы». Под действием этого фермента—карболигазы—удалось осуществить в лабораторных условиях такие асимметрические синтезы, которые не могли быть выполнены другим путем.

Добавление свежеперегнанного бензальдегида в водный раствор ферментирующего сахара приводит под действием карболигазы к образованию оптически-активного (—)-метилбензоилкарбинола (I). По данным других авторов²⁸⁷⁻²⁹⁰, строение продукта должно соответствовать фенилацетилкарбинолу (II):

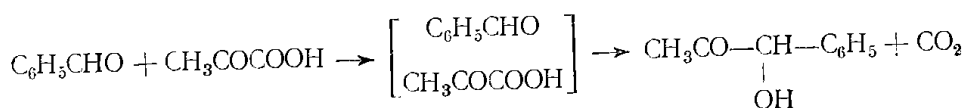


Если бензальдегид заменить на *o*-хлорбензальдегид, то асимметрический синтез будет уже настолько затруднен, что некоторые виды дрожжей вообще оказываются неактивными. Удалось получить²⁹¹ только кетол с $\alpha_D = 1,65^\circ$. *o*- и *n*-Толуиловые альдегиды ведут себя аналогично²⁹².

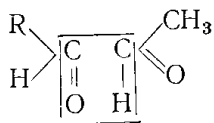
Присутствие других оксосоединений помимо реагентов в реакционной смеси имеет большое значение. Добавленное вместе с бензальдегидом второе карбонильное соединение может или вступать с ним во взаимодействие, как найдено для метил-*n*-пропилкетона²⁹³, или способствовать увеличению выхода (—)-фенилацетилкарбинола, как, например, при добавлении ацетона²⁹⁴. Последний при этом восстанавливается до изопропилового спирта и препятствует образованию гликоля.

В тех случаях, когда в ферментирующий раствор альдегид не вводится совсем, образуется оптически-активный (а иногда и рацемический) ацетонин²⁹⁵⁻²⁹⁷.

Образование ацетона при брожении имеет большое значение для понимания механизма процесса. Ацетальдегид^{298, 299}, получающийся при спиртовом брожении из пировиноградной кислоты, является промежуточным соединением. На этой стадии процесса—образование ацетона—обнаруживается некоторая близость действия карболигазы и карбоксилазы. Предполагается, что под воздействием карболигазы бензальдегид, добавленный к раствору, содержащему пировиноградную кислоту, образует промежуточный комплекс с последней, а затем, после ее декарбоксилирования, соединяется с ацетальдегидом:

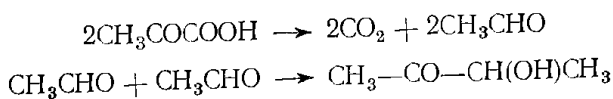


Индекс реакции образования ацетона оказывается общим с индексом реакций, проводимых оксинитрилазой:



Возможен и другой путь: пировиноградная кислота в присутствии карбоксилазы образует особо реакционную форму ацетальдегида, которая и соединяется затем с бензальдегидом под влиянием карболигазы.

Понятно, что при отсутствии второго компонента реакции (например, бензальдегида) при суммарном действии карбоксилазы и карболигазы происходит образование только ацетона:



Эта точка зрения подтверждается также и тем, что при добавлении ацетальдегида к ферментирующему раствору пировиноградной кислоты выход активного ацетона увеличивается. А. Степанов и А. Кузин³⁰⁰ показали, кроме того, что оптически-активный ацетонин может быть получен из пировиноградной кислоты под влиянием карболигазы, содержащейся не только в дрожжах, но и в выделениях бактерий, а также в листьях различных растений³⁰¹.

Не следует, однако, думать, что при брожении сахара всегда образуется ацетонин. В обычных условиях брожения, когда в раствор не вводятся посторонние альдегиды, ацетонин не образуется, вероятно, потому, что ацетальдегид настолько быстро восстанавливается в этанол, что действие карболигазы не сказывается в заметной степени. При добавлении же ацетальдегида к раствору ферментирующей глюкозы часть образующегося в этом процессе ацетальдегида находится в реакционноспособном состоянии, легко соединяется под действием карболигазы, образуя с поступающим ацетальдегидом ацетонин^{302, 303}.

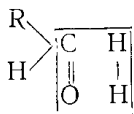
Обычно под действием карболигазы образуется левовращающий ацетонин^{304, 305}, однако в 1951 г. получены данные, показывающие, что под действием этого же фермента образуется и (+)-ацетонин с $[\alpha]_D = 34-37^\circ$, что соответствует содержанию в продукте 72% (+)- и 28% (—)-ацетонина³⁰⁶.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в асимметрическом синтезе с применением карболигазы, недостаточность сведений о природе этого фермента вызывала в ряде случаев сомнение в эффективности его действия^{300, 307}.

Асимметрическое фитохимическое восстановление оксосоединений

Асимметрическое восстановление оксосоединений³⁰⁸ осуществляется при помощи фермента редуктазы, выделенной из различных тканей организмов.

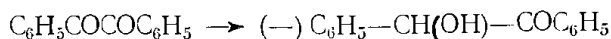
Реакция изображается следующим индексом:



Действие редуктазы, например, проявляется при добавлении карбонильных соединений в раствор сахара, сброживаемого дрожжами. Так, под действием редуктазы получены соответствующие оптически-активные спирты из бутанона-2, 3-хлорбутанона-2, 1,1-дихлорпропанона, 2,2,3-трихлорбутанала, 2-метилгептен-2-она-6, гептенона-2, октанона-2, ундеканона-2³⁰⁹⁻³¹³.

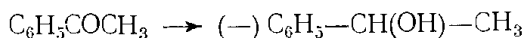
Фитохимическое восстановление диоксосоединений приводит к образованию соответствующих гликолей или кетоспиртов. Так, восстановление диацетила³¹⁴ приводит к оптически-активному

гликолю. При восстановлении бензила в растворе сбраживаемого дрожжами сахара (без образования гидробензоина или изогидробензоина) получается в основном рацемический бензоин в сопровождении некоторого количества (—)-антипода:



Следует подчеркнуть, что степень асимметрического синтеза в этих реакциях не слишком велика.

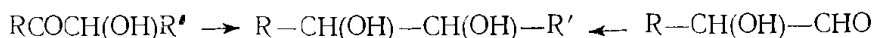
Так, при восстановлении ацетофенона:



величина удельного вращения полученного карбинола составляла $[\alpha]_D = 8,01^\circ$ при степени асимметрического синтеза 18%. Следует отметить, что альдегиды восстанавливаются легче кетон.

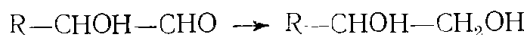
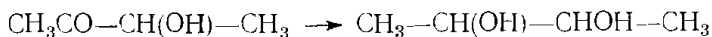
Эти результаты представляют определенный интерес с препаративной точки зрения, так как известны попытки ряда авторов разделить некоторые рацемические вторичные спирты на оптические антиподы. В редких случаях удавалось удалить один антипод окислением, тогда как биохимическим путем с помощью редуктазы оптически-активный вторичный спирт получается из соответствующего кетона, минуя стадию рацемического состояния.

Из оксикетон и оксиальдегидов фитохимическим восстановлением³¹⁵⁻³²⁰ получен ряд гликолей по схеме:

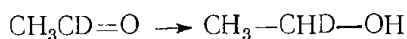


где $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11}$, а $\text{R}' = \text{CH}_3, \text{H}$.

Гликоли получались восстановлением ацетона³¹⁸, ацетона³¹⁹ и восстановлением карбонильной группы в α - и β -оксиальдегидах³²¹⁻³²⁴.

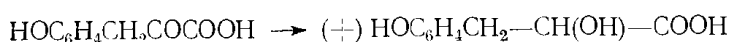


Под действием редуктазы восстанавливаются 1,3-диоксосоединения. Так, из ацетоацетальдегида получен (—)-бутиленгликоль³²⁵. Стереоспецифически протекает восстановление декалонов под действием *Culvularia falcata*, *Rhizopus nigricans* (Прелог с сотр.³²⁶). Под действием фосфопиридиннуклеотида или дегидрогеназы 1-D-этаналь восстанавливается в оптически-активный 1-D-этанол^{327, 328}:

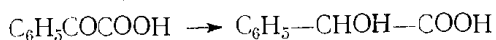


Из других примеров фитохимического восстановления следует указать на действие плесени *Oidius lactis*, которая способна пре-

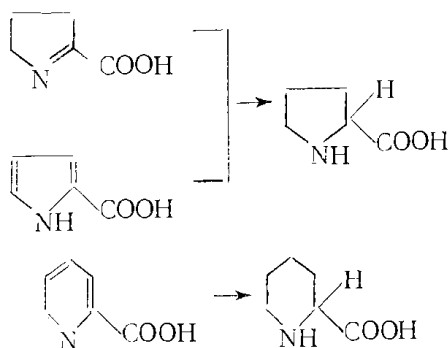
вращать *n*-оксифенилпировиноградную кислоту в (+)-вращающую *n*-оксифенилмолочную³²³:



Синтез (+)-молочной кислоты может быть проведен, например, под влиянием экстракта тканей печени или почек. Действие этого экстракта на бензоилмуравьиную кислоту приводит к образованию (—)-миндальной кислоты³²⁹:



Известно асимметрическое ферментативное восстановление двойной С=N связи при получении *L*-пролина из Δ^1 -пирролин-2-карбоновой кислоты (или пиррол-2-карбоновой кислоты), а также *L*-пипеколиновой кислоты из пиколиновой кислоты, как показано на схеме:



Реакция протекает под действием ряда ферментов, выделенных из тканей печени, почек и др. То, что обе кислоты имеют *L*-конфигурацию, показано не поляриметрическим, а биохимическим путем: *D*-аминоксидаза не действует на эти кислоты, тогда как в аналогичных условиях в соответствующей рацемической аминокислоте разложению подвергается *D*-изомер³³⁰.

Вообще асимметрическое восстановление кетокислот, так же как и кетонов, протекает неполно, и лишь в одном случае под влиянием ферментирующих дрожжей на калиевую соль ацетоксусной кислоты удалось получить (—)-β-оксимасляную кислоту в оптически-чистой форме³³¹.

Асимметрические синтезы под действием кетоальдомутазы

В экстрактах некоторых тканей животного или растительного происхождения содержится фермент—кетоальдомутаза. Этот фермент³³² широко распространен в природе и легко получается экстракцией тканей мышц, печени, почек, различных плесеней, семян и др.

Асимметрический синтез, протекающий под действием этого фермента, заключается в присоединении элементов воды к ди-

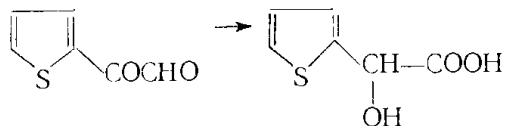
карбонильному соединению. При этом образуется оксикислота с высокой степенью оптической чистоты.

Такой дисмутации были подвергнуты фенилглиоксаль³³³⁻³³⁶, *n*-толилглиоксаль³³⁷, тиенилглиоксаль³³⁸ и метилглиоксалилуксусная кислота^{339, 340}.

Так, при действии культур бактерий *Bac. ascendens*, *Bac. Proteus* и др. на фенилглиоксаль образуется (—)-миндальная кислота с 95%-ным оптическим выходом³³⁵. При использовании экстракта высушенных бактерий молочнокислого брожения получается (+)-миндальная кислота, а применение бактерий уксуснокислого брожения приводит к (—)-миндальной кислоте³⁴¹. Применение культуры *Thermobacter. mobile Lindner* уменьшает выход миндальной кислоты, не снижая, однако, ее оптической чистоты.

В этих условиях из метилглиоксала с высоким выходом (87%) образуется (—)-молочная кислота³⁴²⁻³⁴⁴, которая выделена в оптически-чистой форме в виде ее цинковой соли уже после первой кристаллизации из воды.

Под действием экстракта тканей печени кролика удалось превратить α-тиенилглиоксаль в (—)-α-тиенилгликолевую кислоту:

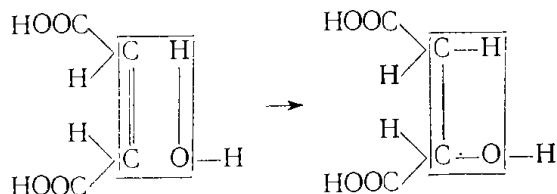


В этих же условиях дисмутация метилглиоксалилуксусной кислоты приводит к (+)-α-оксилглутаровой кислоте со степенью оптической чистоты, равной 74%:



Последняя реакция иногда приводит к неактивному продукту. Это указывает на то, что и ферментативные процессы могут протекать не специфически. Так, если под действием свежих дрожжей из метилглиоксала образуется (—)-молочная кислота, то при использовании сока клеток свежих дрожжей получается неактивная молочная кислота. Дисмутация метилглиоксала под действием *Bac. Delbrückii* приводит к неактивной молочной кислоте, хотя этот микроорганизм и способствует образованию из фенилглиоксала (+)-миндальной кислоты в оптически-чистой форме.

В 1922 г. найдено, что фермент из экстракта тканей мышц способен превращать большую часть фумаровой кислоты в (—)-яблочную³⁴⁵:



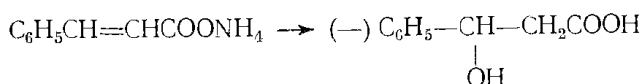
В 10%-ном растворе уранилацетата удельное вращение полученной яблочной кислоты достигало $[\alpha]_D = -482^\circ$. В тех же условиях продукт превращения малеиновой кислоты имел оптическое вращение лишь $0,10^\circ$.

Эти данные подтверждают высказанные ранее предположения, что гидратация фумаровой кислоты в живых клетках протекает асимметрически благодаря действию так называемой «фумаразы»³⁴⁶. Оптимальное действие фумаразы проявляется в среде с $\text{pH} = 6,4 - 7,2$. Малеиновая кислота совсем незатрагивается ферментом.

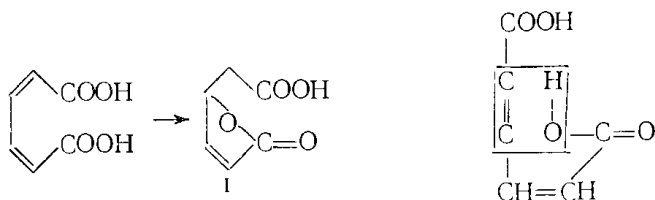
Превращение фумаровой кислоты в (—)-яблочную вызывают *Pisum sativum*, *Paseolus vulgaris*, а также дрожжи в сухом или свежем виде или их экстракт³⁴⁷. Выход (—)-яблочной кислоты при этом может быть доведен до 69—80%. Аналогичные результаты наблюдались также при действии измельченной ткани печени на фумаровую или янтарную кислоту^{348, 349}. Активная яблочная кислота может быть получена и при действии различных плесеней, например *Rhizopus* или *Aspergillus niger*³⁵⁰⁻³⁵². При использовании *Aspergillus niger* (—)-яблочная кислота получается с 40%-ным выходом и имеет удельное вращение $[\alpha]_D = -480^\circ$ (в растворе уранилацетата).

Изучен механизм стереоспецифического действия фумаразы с применением дейтерия³⁵³ и рассмотрены стереохимические модели комплексов, образующихся при действии фермента³⁵⁴.

Биохимический асимметрический синтез этого типа *in vivo* найден при инъекции в ткани мышц собаки коричноокислого аммония. Из мочи, в качестве продукта обмена веществ, выделена (—)- β -фенил- β -оксипропионовая кислота³⁵⁵:



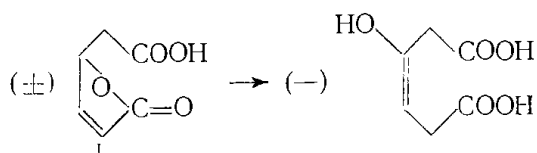
В 1954 г. действием лактонизирующего фермента, выделенного из *Pseudomonas fluorescens*, Систром и Станир³⁵⁶ превратили *цис-цис*-муконовую кислоту на 95% в (+)- γ -карбоксиметил- Δ^6 -бутенолид с удельным вращением $[\alpha]_D = +53,2^\circ$:



Из индекса реакции видно, что действие этого фермента, аналогично действию фумаразы.

Под действием делактонизирующего фермента на рацемический лактон (I) образуется β -кетoadипиновая кислота в энольной

форме, причем асимметрическому разложению подвергается только (+)-изомер, а (—)-лактон I, не встречающийся в природе, остается неизменным:

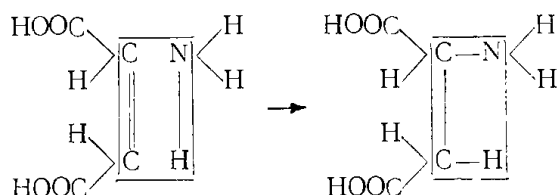


Характерно, что *транс-транс*-муконовая кислота не затрагивается вообще этим ферментом, а *цис-транс*-кислота лактонизируется со скоростью, составляющей 0,02% от скорости лактонизации *цис-цис*-изомера; при этом образуется (—)-лактон.

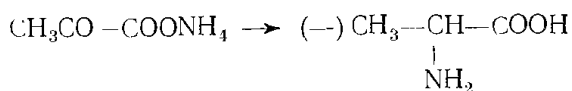
Механизм действия фермента аналогичен действию фумаразы. Однако, если фумараза неспособна катализировать превращение малеиновой кислоты в яблочную, то у муконовых кислот превращение происходит, так как разница в конфигурациях между малеиновой и фумаровой кислотами значительно больше, чем между *цис-цис*- и *цис-транс*-муконовыми кислотами.

Биохимический асимметрический синтез под действием аспартазы

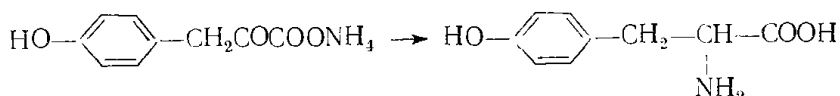
Еще в 1910—1912 гг. обработкой тканей печени были выделены ферменты, которые способны превращать аммониевые соли фумаровой кислоты с 76%-ным выходом в (—)-аспарагиновую кислоту^{357, 358}:



Под действием этого фермента—аспартазы—из пировиноградной кислоты получен *d*-аланин, выделенный в виде соли нафталинсульфокислоты:

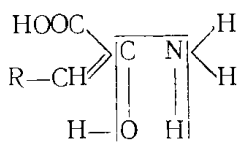


Из аммонийной соли *n*-оксифенилпировиноградной кислоты получен оптически-активный тирозин:



Интересно отметить, что обе аминокислоты были получены именно в той оптической форме, в какой они встречаются в природе. Механизм двух последних реакций трудно описать приведенным выше индексом реакций, катализируемых аспартазой. Но так

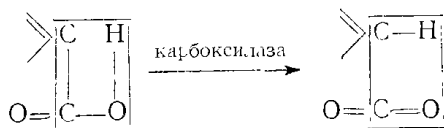
как реакции протекают под воздействием одного и того же фермента, необходимо предположить существование следующего индекса реакции с промежуточным образованием неопределенной кислоты $R-CH=C(OH)-COOH$:



Предложенный механизм реакции мог бы найти подтверждение, если бы было найдено, что бензилглиоксиловая кислота аминирована ферментом.

Асимметризирующее действие карбоксилазы

Известно, что пировиноградная кислота при спиртовом брожении под действием дрожжей претерпевает разложение с выделением углекислоты и образованием ацетальдегида³⁵⁹. Это было приписано действию специфического фермента—«карбоксилазы», отщепляющей карбоксильную группу:



Получающийся при брожении пировиноградной кислоты ацетальдегид превращается в этанол. Под действием ферментов из этанола образуется (+)-валериановый альдегид, который затем частично восстанавливается до (—)-изоамилового спирта.

В спирте содержится до 30% (—)-антипода^{360, 361}. На основании экспериментальных данных сделано заключение, что альдегид восстанавливается в спирт не по реакции Тищенко—Канищаро, а непосредственно, минуя эту стадию. Такой тип восстановления, по-видимому, очень распространен в биохимических процессах.

Несмотря на то, что из пировиноградной кислоты и получается оптически-активный спирт, реакцию нельзя еще рассматривать как асимметрический синтез, так как этот спирт получается из валерианового альдегида, уже содержащего диссимметрический атом углерода. Аналогичная картина наблюдается и при асимметрическом расщеплении под действием фосфатазы растительного или животного происхождения на натриевую соль ортофосфорного эфира *dl*-борнеола³⁶².

По-видимому, фермент играет ту же роль, что и (—)-ментол в этерификации *dl*-миндальной кислоты в синтесах Марквальда и Маккензи⁷⁵.

Ниже представлены типы ферментов и соответствующие им индексы катализируемых асимметрических реакций:

Фермент	Индекс реакций
Оксинитрилаза	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{C} \equiv \text{N} \\ \hline \parallel & \\ \text{O} & \text{H} \\ \hline \end{array} \rightarrow \begin{array}{ c c } \hline \text{C} - \text{C} \equiv \text{N} \\ \hline \\ \text{O} - \text{H} \\ \hline \end{array}$
Редуктаза	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{H} \\ \hline \parallel & \\ \text{O} & \text{H} \\ \hline \end{array} \rightarrow \begin{array}{ c c } \hline \text{C} - \text{H} \\ \hline \\ \text{C} - \text{H} \\ \hline \end{array}$
Карболигаза	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{C} \\ \hline \parallel & \\ \text{O} & \text{H} \\ \hline \end{array} \rightarrow \begin{array}{ c c } \hline \text{C} - \text{C} \\ \hline \\ \text{O} - \text{H} \\ \hline \end{array}$
Кетоальдомутаза (фумараза, аспартаза)	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{H} \\ \hline \parallel & \\ \text{C} & \text{O} \\ \hline \end{array} \rightarrow \begin{array}{ c c } \hline \text{C} - \text{H} \\ \hline \\ \text{C} - \text{O} \\ \hline \end{array}$

При сравнении асимметрических синтезов, идущих под влиянием оптически-активных соединений известного строения и под действием ферментов, обнаруживается существенная разница. Под влиянием оптически-активных соединений степень асимметризации обычно невелика. Только метиламинизилгликолевая кислота получена в оптически-чистой форме¹⁴⁸. При ферментативных асимметрических синтезах, как правило, образуются оптически-чистые изомеры.

Однако следует указать, что несмотря на значительную оптическую чистоту продуктов, полученных в результате асимметризирующего действия ферментов, метод обладает рядом существенных недостатков, затрудняющих иногда его препаративное применение.

К недостаткам следует отнести, например, невозможность получения обеих оптических форм; часто образуется нежелательный оптический изомер. Известен только один метод получения спиртов, когда удается выделить оба оптических антипода^{363, 364}, применив два различных фермента. Кроме того, ферментативный асимметрический синтез всегда связан с большими разбавлениями и требует значительного времени.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРИ ПОМОЩИ ОРГАНИЧЕСКИХ КАТАЛИЗАТОРОВ, ВОСПРОИЗВОДЯЩИХ СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЕРМЕНТОВ

В изучении каталитических свойств ряда органических соединений сравнительно простого строения, способных воспроизводить действие ферментов, достигнуты большие успехи, особенно благодаря работам Лангенбека и др.^{365, 366, 367}.

Органические катализаторы не только способны моделировать общекаталитическое действие ферментов, но также чувствительны к пространственному строению реагентов.

Выше указывалось, что карбоксилаза вызывает декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Однако та же карбоксилаза, равно как и ее химическая модель—нафтоксиндол,—не разлагают триметилпировиноградную кислоту, вследствие пространственных затруднений. Некоторые ферменты по-разному действуют на оптические антиподы и на рацемат оксикислот при окислении и совсем не действуют на оксикислоты, не содержащие диссимметрического атома углерода³⁶⁸.

Органические катализаторы—химические модели ферментов—обнаруживают стереоспецифичность действия и в отношении оптических антиподов.

Для успешного воспроизведения стереоспецифичного действия ферментов необходимо применять оптически-активное соединение, являющееся одновременно и катализатором данного превращения. Изучение подобных катализаторов началось с изыскания условий асимметризирующего воздействия на химические реакции различных оптически-активных соединений, не являющихся катализаторами этих превращений.

Асимметризирующее действие оптически-активного растворителя

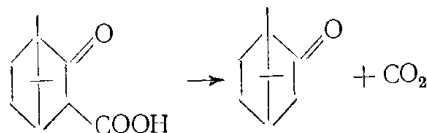
Асимметрическое разложение рацематов

Вант-Гсфф³⁶⁹ высказал предположение, что оптические антиподы должны обладать различной растворимостью в оптически-активных растворителях вследствие того, что при сольватации возникает два диастереоизомерных раствора, отличающихся взаимной растворимостью, содержанием свободной энергии и реакционной способностью. Однако это предположение не сразу удалось доказать.

Вальден³⁷⁰ безуспешно пытался превратить неактивную хлор-янтарную кислоту в оптически-активную яблочную кислоту омылением в присутствии оптически-активного изоамилового спирта.

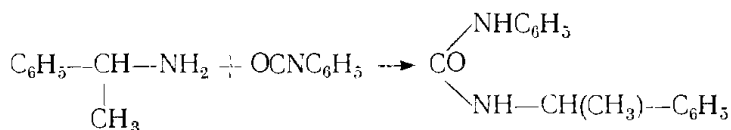
Фишер³⁷¹ надеялся воспроизвести стереоспецифическое действие ферментов, применяя (+)- и (—)-камферные кислоты при инверсии сахара. Отрицательный результат получен и при действии (+)- и (—)-камфер-β-сульфокислот³⁷². Правильнее было бы сравнить при этом действие одного антипода кислоты на оба изомера сахара³⁷³.

Бредиг и Бальксм^{369, 374} декарбоксилировали рацемическую камферкарбоксую кислоту в среде (—)- и (+)-лимонена, но не обнаружили разницы в скоростях разложения антиподов:



Только Веглеру³⁷⁵ впервые удалось показать асимметризирующее действие оптически-активного растворителя при разложении рацемата.

Взаимодействие фенилизоцианата с рацемическим α -фенилэтиламином в растворе (—)-пинена протекало с разными скоростями для различных антиподов в рацемате, в результате чего невошедший в реакцию амин имел оптическое вращение $\alpha_D = +0,25^\circ$:



Из реакции видно, что диссимметрический атом имеется и в исходном соединении и в полученном продукте. Поэтому можно предположить одновременное протекание и асимметрического разложения рацемата и асимметрического синтеза (подобные примеры будут рассмотрены ниже). Однако, судя по данным³⁷⁵, здесь происходит избирательное разложение исходного рацемического амина, а не асимметрический синтез замещенной мочевины.

Коеи и Райт³⁷⁶ наблюдали своеобразное течение реакций, не являющихся разложением рацемата и в то же время не относящихся к асимметрическому синтезу. Они действовали 2-бутилмагнийхлоридом в растворе (+)-2,3-диметоксибутана на ряд соединений (см. табл. 8).

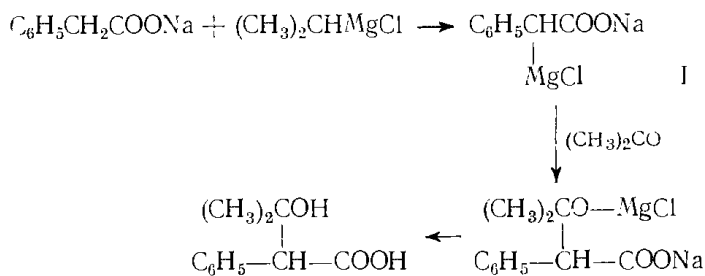
Таблица 8

Асимметризирующее действие (+)-2, 3-диметоксибутана на реакцию 2-бутилмагнийхлорида с различными реагентами

Название реагента	Продукты реакции		
	название	общий выход %	оптическое вращение градусы
Фенилизоцианат	Метилбутаноиланилид	80	$+0,34 \pm 0,04$
Углекислота	Метилбутановая кислота	85	$-0,21 \pm 0,02$
Бензоилдурол	4'-(Бутил-2)-2,3,5,6-тетра-метилбензофенон	10	$+0,44 \pm 0,08$
Формальдегид	2-Метилбутанол	18	$+0,01 \pm 0,02$
Сулема	ди-(2-Бутил)-ртуть	20	$+0,20 \pm 0,08$

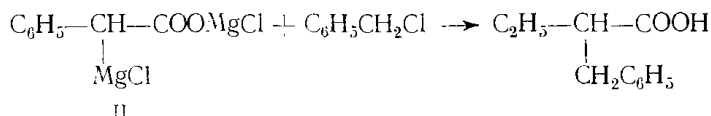
Из табл. 8 видно, что величины оптического вращения продуктов реакций невелики. Эффективность асимметрических превращений удалось оценить только для метилбутановой кислоты (степень оптической чистоты 0,2%), в остальных случаях этого сделать не удалось, так как отсутствовали данные по удельному вращению оптически-чистых соединений.

В том же растворителе получена оптически-активная 3-окси-3-метил-2-фенилбутановая кислота с $[\alpha]_D = +2,94^\circ \pm 0,09^\circ$ по следующей схеме:



При реакции образуется реактив Иванова³⁷⁷ (соединение I), при действии которого на ацетон получается кислота.

Аналогичным образом ведет себя реактив (II), полученный из фенилуксусной кислоты и двух молей изопротилмагнийхлорида. При действии реактива (II) на бензилхлорид образуется 2,3-дифенилпропановая кислота с 12%-ным выходом и $[\alpha]_D = +1,52^\circ \pm 0,04^\circ$.



Асимметрический синтез

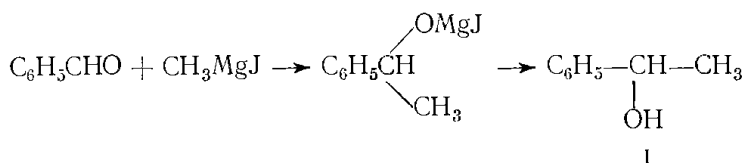
Известны многочисленные попытки осуществить асимметрический синтез (а не асимметрическое разложение рацематов) путем проведения реакций в присутствии оптически-активного растворителя или другого асимметризирующего реагента.

Бойд⁷ восстанавливал бензоилмуравьиную кислоту в водном растворе (+)-винной кислоты.

Киппинг¹⁰⁶ в 1900 г. проводил бензоиновую конденсацию, а также синтез нитрила миндальной кислоты из бензальдегида и HCN в концентрированном спиртовом растворе камфоры, а кроме того, восстанавливал пировиноградную кислоту и метилэтилкетон в концентрированном растворе сахара.

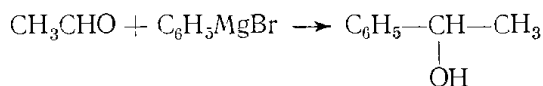
Ведекин³⁷⁸ получил оптически-неактивный иодистый метилаллилбензилфениламмоний из *N*-метилбензиланилина и иодистого аллила в *d*-лимонене, *l*-ментоле или *l*-хлорметилментоловом эфире. Применение в качестве асимметризирующего агента оптически активной холевой кислоты (Рейд, Стуртевант¹⁰⁵) при бромировании кротоновой кислоты не привело к положительному результату. Неудачна была и попытка восстановления эмульсии ацетофенона действием изо-пропилата алюминия в водном растворе дезоксихолеата натрия. Полученный карбинол был оптически-неактивен.

В 1940 г. Бетти и Люкки сообщили³⁷⁹, что при действии на бензальдегид метилмагнийиодида в присутствии иода в растворе (+)-диметилборниламина удается получить карбинол (I) в оптически-активной форме:



Образующийся карбинол имел $\alpha=0,30^\circ$, но вращение за 24 часа снижалось до $0,18^\circ$.

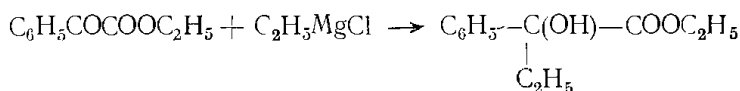
Активный карбинол получался в том же растворителе и при действии фенолмагнийбромида на ацетальдегид:



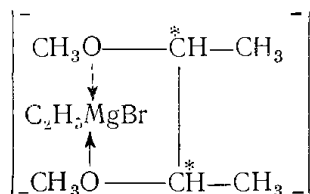
Величина вращения продукта за 24 часа понижалась с $1,33$ до $0,33^\circ$.

Воспроизведение этой реакции было связано с многими трудностями. Выяснилось, что активность карбинола по-видимому, обусловлена присутствием оптически-активных примесей, так как с удалением примесей исчезала и оптическая активность карбинола. Даже введение в сферу реакции второго асимметрического агента—замена диэтилового эфира, в котором проводилась реакция, на (+)-*етор*-бутилметилвый эфир или (—)-ментилметилвый эфир,—не дало положительных результатов³⁸⁰.

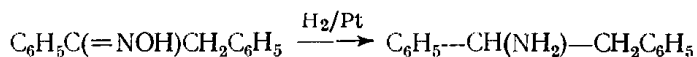
Однако Кюену и Райту³⁷⁶ удалось осуществить асимметрический синтез в растворе (+)-2,3-диметоксибутана действием на этиловый эфир бензилмуравьиной кислоты этилмагнийхлоридом:



Этиловый эфир 2-окси-2-фенилбутансвой кислоты, полученный с 30%-ным выходом, имел $[\alpha]_D=+1,18\pm0,03^\circ$, что соответствовало степени асимметрического синтеза 5%. При действии этилмагнийбромида вместо этилмагнийхлорида образуется кислота с $[\alpha]_D=+0,37^\circ\pm0,02$. Поскольку в этих реакциях реактив Гриньяра действовал как асимметризирующий агент, предполагается образование асимметризирующего комплекса RMgX с молекулой растворителя (+)-диметоксибутаном:



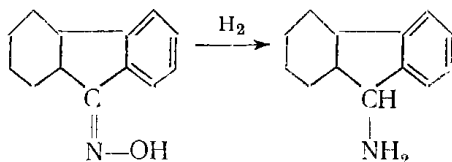
Положительные результаты получены также при восстановлении с помощью платиновой черни ацетофеноноксима и фенилбензилкетоксима^{381,382} в присутствии ментоксиуксусной кислоты*:



Реакция проводилась при 16—23° в течение 25 час. Полученный амин в водном растворе имел $[\alpha]_D^{14} = 0,90^\circ$.

Восстановление в тех же условиях, но в присутствии d-винной кислоты дало активный солянокислый амин с $[\alpha]_D^{16,5} = 1,1^\circ$.

Применяя (—)-ментоксиацетат в качестве асимметризирующего агента, удалось в этих условиях восстановить гексагидрофлюореноноксим в оптически-активный гексагидрофлюорениламин. Реакция проводилась в растворе этанол—уксусная кислота (в отношении 1 : 1). Продукт получен с 60%-ным выходом:



Ацетат полученного амина в растворе этанола имел $[\alpha]_D = +4,6^\circ$

Диссимметрические микрогетерогенные катализаторы

Каталитическое и одновременно асимметризирующее действие оптически-активных соединений—алкалоидов, терпенов и др.,—вносимых в сферу реакции, наблюдалось тогда, когда возможность образования индивидуальных химических соединений их с реагентами была исключена.

При этом допускалось течение реакции с образованием промежуточного каталитического абсорбционного комплекса, что сближало действие таких катализаторов с действием ферментов.

Все каталитические асимметрические превращения, осуществляемые такими органическими микрогетерогенными катализаторами, могут быть разделены на две группы: асимметрическое разложение рацематов и асимметрический синтез.

Асимметрическое разложение рацематов на микрогетерогенных катализаторах

Рассмотрение стереонаправленного действия моделей ферментов—неорганических и органических катализаторов—следует начать с избирательного действия катализаторов на оптически-активные соединения, а затем на оптические антиподы в рацемате.

* Работа³⁸² неправильно реферирована в Chem. Abs., 44, 3927 (1950).

Фаянс³⁷³ нашел, что в присутствии оптически-активного основания—никотина,—действие которого было каталитическим³⁸³ (+)-камфоркарбоновая кислота декарбоксилируется несколько быстрее, чем ее оптический изомер. При действии хинидина разница в скоростях декарбоксилирования достигает 46%. Хинин с той же эффективностью вызывает преимущественное разложение (—)-камфоркарбоновой кислоты. Аналогичные данные получены и при декарбоксилировании (+)- и (—)-бромкамфоркарбоновых кислот, причем (+)-кислота в присутствии хинидина разлагается быстрее рацемата, а последний, в свою очередь, быстрее (—)-изомера. Под воздействием хинина наблюдалась обратная зависимость^{384, 385}.

Недавно Пратези и др.^{386—389} подробно изучили зависимость скорости декарбоксилирования оптических антиподов камфоркарбоновой кислоты от конфигурации различных оптически-активных оснований, действующих в качестве катализаторов. Реакции проводились в среде нитробензола при 60—98°. В отсутствие катализаторов константы скорости термического декарбоксилирования (+)-камфоркарбоновой кислоты при этих же температурах составляли, соответственно, $8,5 \cdot 10^{-5}$ и $34,7 \cdot 10^{-5}$. Скорость декарбоксилирования рацемической кислоты являлась средней между скоростями декарбоксилирования антиподов. В табл. 9 приведены данные, позволяющие найти некоторые закономерности влияния конфигурации оптически-активного катализатора на скорость избирательного разложения антиподов камфоркарбоновой кислоты.

Как видно из табл. 9, в присутствии аминокспиртов и аминокислот с *L*-конфигурацией (+)-камфоркарбоновая кислота разлагается с большей скоростью, чем (—)-изомер. Аналогично действует и никотин, относительная конфигурация которого связана с *L*-рядом аминокислот.

Подобно *L*-эфирам аминокислот действует (—)-трео-1-*n*-нитрофенил-2-амино-пропандиол-1,3, конфигурация которого соответствует конфигурации природного левомецетина. Однако этиловый эфир (+)-трео- β -фенилсерина, также обладающий этой конфигурацией, оказывает противоположное действие и разлагает с большей скоростью (—)-камфоркарбоновую кислоту, чем ее (+)-изомер. Также ведут себя и оптически-активные амины, которые хотя и обладают *L*-конфигурацией, но разлагают (—)-кислоту с большей скоростью, чем (+)-кислоту, обнаруживая, таким образом, при одинаковой конфигурации, действие, обратное действию *L*-аминокислот. Следует отметить, что (—)-эфедрин не обнаруживает избирательности действия, тогда как (—)-норэфедрин и (+)- ψ -эфедрин оказывают весьма специфическое действие, разлагая (+)-камфоркарбоновую кислоту с большей скоростью, чем (—)-кислоту.

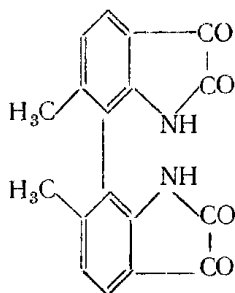
В качестве модели дегидразы исследовано стереоспецифическое действие ряда оптически-активных атропиноизомерных катализа-

Таблица 9

Влияние строения оптически-активных катализаторов на скорость декарбоксилирования (+)- и (—)-камфоркарбоновых кислот

Название катализатора	Константы скорости декарбоксилирования камфоркарбоновых кислот $\kappa \cdot 10^5$		Температура реакции °C
	(+)-кислота	(—)-кислота	
<i>L</i> -(+)- α -Фенилэтиламин	498	539	80
<i>D</i> -(—)- α -Фенилэтиламин	541	499	80
<i>L</i> -(—)-Изопропиламин	115	126	80
<i>D</i> -(+)-Изопропиламин	127	115	80
<i>L</i> -(+)-Аланинол	38,9	22,5	60
<i>L</i> -(+)- α -Фенил- β -оксиэтиламин	2169	2004	98
<i>L</i> -(—)-Фенилаланнол	2202	1961	95
Этиловый эфир <i>L</i> -(+)- α -аминоуксусной кислоты	85,9	78,0	60
Этиловый эфир <i>D</i> -(—)- α -аминоуксусной кислоты	80,6	88,1	60
Этиловый эфир (—)-аланина	92,4	77,8	60
Этиловый эфир (—)-лейцина	94,0	85,7	60
Этиловый эфир (—)-фенилаланина . . .	101,0	84,3	60
Этиловый эфир (—)-тирозина	106,3	73,7	60
Этиловый эфир (—)-аспарагиновой кислоты	110,8	82,1	60
Этиловый эфир (—)-пролина	149,0	143,2	60
Этиловый эфир (+)-трео- β -фенилсерина	71,5	92,1	60
(+)- ψ -Эфедрин	511,2	476,5	80
(—)-Эфедрин	228,3	228,1	80
(—)-Норэфедрин	277,0	223,4	80
(—)-Трео-1- <i>n</i> -нитрофенил-2-аминопропандиол-1,3	712	644	90
(+)-Трео-1- <i>n</i> -нитрофенил-2-аминопропандиол-1-3	655	717	90

торов^{390—393}. Так, в присутствии левовращающего 6,6'-диметилдиизатила-7,7'

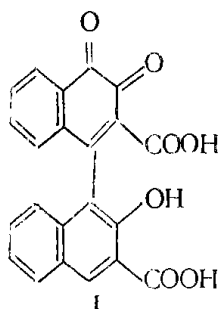


L-аланин разлагается со скоростью на 5% большей, чем под действием правовращающего катализатора. Для *L*-аспарагина найдена обратная зависимость: более сильное действие оказывает правовращающий катализатор. Однако последние результаты не всегда удавалось воспроизвести.

Наибольшее стереоспецифическое действие 6,6'-диметилдииза-

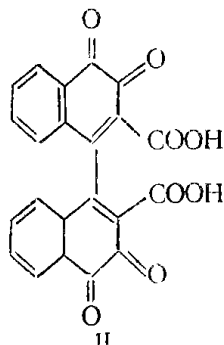
тила-7,7' найдено при разложении *l*-гистидина, причем (—)-катализатор вызывает разложение *l*-гистидина на 20—25% больше, чем (+)-катализатор. Катализатор исследован и в отношении разложения оптических антиподов валина, фенилаланина, аргинина, глутаминовой кислоты. Попытка использовать этот катализатор в качестве модели карбоксилазы для оптически-избирательного декарбоксилирования рацемической камфорглиоксиловой кислоты оказалась неудачной.

Исследовано влияние строения подобных диссимметрических катализаторов на эффективность стереонаправленного разложения аминокислот. Правовращающая 1-[2'-оксинафтил-1']-нафтохинон-(3,4)-2,3'-дикарбоновая кислота



на 30% быстрее, чем ее (—)-антипод, проводит дегидрирование (—)-фенилаланина. И наоборот, (+)-фенилаланин разлагается в присутствии (—)-антипода катализатора быстрее, чем под действием (+)-катализатора. При разложении аланина, гистидина, глутаминовой кислоты не получено однозначных результатов. Отсюда видно, что изменение строения катализатора существенно влияет на избирательность действия. Отмечено, что стереоспецифичность действия (+)-катализатора в реакции разложения (—)-фенилаланина увеличивается (с 30 до 50%) при добавлении гемина, не являющегося катализатором.

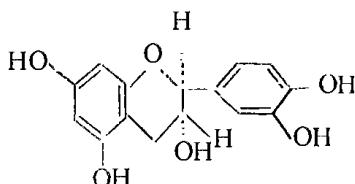
Скорость разложения (+)-фенилаланина в тех же условиях остается прежней. В этом проявляется диссимметрия молекулы гемина. Динафтил-(1,1')-дихинон-(3,4;3',4')-2,2'-дикарбоновая кислота (II)



строение которой мало отличается от строения 1-[2'-оксинафтил-1']-нафтохинон-(3,4)-2,3'-дикарбоновой кислоты, не вызывает асим-

метрического разложения аминокислот, однако в присутствии гемина (—)-изомер (II) разлагает на 16—20% быстрее (+)-фенилаланин, чем (—)-фенилаланин.

Оптически-избирательное каталитическое действие обнаружено и у другого класса соединений. Под влиянием оптически-активной комплексной соли кобальта: (—)-хлораминодиэтилендиамин-кобальтдибромид $[\text{Co}(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2\text{NH}_3\text{Cl}]\text{Br}_2$, происходит оптически-избирательное окисление катехина, имеющего *транс*-конфигурацию:



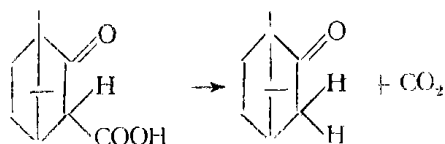
(+)-Комплексная соль окисляет в большей степени (+)-катехин, чем (—)-изомер катехина. Обратное действие оказывает (—)-комплексная соль. Эти данные нуждаются в уточнении, поскольку выяснено, что и рацемическая комплексная соль кобальта действует аналогично (—)-изомеру, окисляя (+)-катехин с несколько меньшей скоростью чем (—)-катехин^{394, 395}.

Таким образом, доказывается возможность избирательного действия органических катализаторов диссимметрического строения на антиподы, взятые в виде индивидуальных соединений. Аналогичного результата можно ожидать и при воздействии катализаторов на антиподы рацемата и осуществить оптическую активацию последнего.

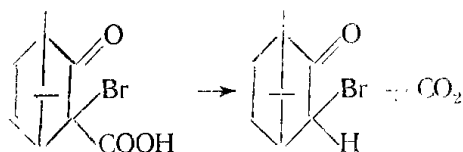
Так, (—)-изомер указанной выше комплексной соли кобальта вызывает преимущественное разложение (—)-антипода в рацемическом 3,4-диоксифенилаланине.

Впервые асимметрическое каталитическое разложение рацематов провели Бредиг и Фаянс³⁹⁶ в 1908 г. при декарбоксилировании рацемической камфоркарбоновой кислоты под действием основных катализаторов—оптически-активных алкалоидов: никотина, хинина и хинидина.

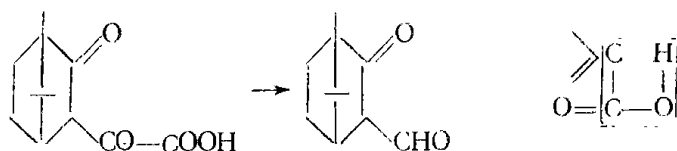
В результате разложения кислоты образовывалась оптически-активная камфора ($\alpha_D = -1,5^\circ$), а остающаяся незатронутой камфоркарбоновая кислота также становилась оптически-активной: удельное вращение достигало $+8,76^\circ$, что соответствовало оптическому выходу—14%. Эти данные получены при применении хинина; для хинидина получены те же величины вращения, но с противоположным знаком:



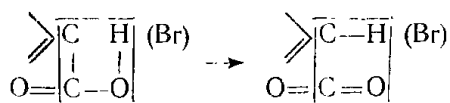
Аналогичная зависимость оптической активации от стереохимии катализатора найдена и при исследовании декарбоксилирования рацемической бромкамфоркарбоновой кислоты. При применении хинина бромкамфора имела вращение $\alpha_D = -0,71^\circ$, что соответствовало оптическому выходу 9%, а в случае хинидина получена бромкамфора с $\alpha_D = +0,99^\circ$ и кислота с $[\alpha]_D^{18} = -8,0^{384}$.



Декарбоксилирование камфорглиоксиловой кислоты в присутствии (—)-аланина происходит оптически-избирательно и в продукте преобладает (—)-оксиметиленкамфора^{397, 398}:



Примененный оптически-активный катализатор воспроизводит действие карбоксилазы, в чем легко убедиться, сравнив индекс рассмотренных реакций с индексом реакций, осуществляемых карбоксилазой:



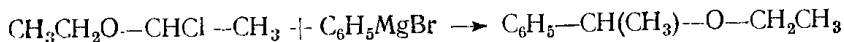
На первый взгляд кажется, что реакцию можно рассматривать как вариант асимметрического синтеза по Марквальду—Маккензи⁷⁵, заключающегося во взаимодействии рацемической кислоты с активным спиртом (или основанием) с последующим асимметрическим разложением полученных диастереоизомеров.

Действительно, можно предположить, что хинин образует равные количества солей алкалоида как с (—)-, так и с (+)-кислотой, а затем один из диастереоизомеров разлагается с большей скоростью. Однако такое объяснение ошибочно. Асимметрический катализатор—алкалоид—остается после реакции свободным и снова может вызывать декарбоксилирование. В этом обнаруживается его сходство с действием ферментов. Рассматриваемая реакция, таким образом, является примером асимметрического каталитического разложения рацемата, а не асимметрического синтеза. Эта реакция совершенно аналогична оптически-избирательному разложению эфира рацемической миндальной кислоты под действием фермента липазы³⁹⁹: разница в избирательном разложении антиподов эфира достигает 50%. Если разложение прекратить до окончания реакции, то после омыления удастся выделить актив-

ную миндальную кислоту. Асимметрическое разложение рацемата происходит и при дегидрировании рацемического фенилаланина под действием рассмотренного выше катализатора—химической модели дегидразы: (+)-1-[2'-оксинафтил-1']-нафтохинон-(3,4)-2,3'-дикарбоновой кислоты³⁹⁰. Скорость разложения рацемического фенилаланина ниже, чем чистых оптических антиподов. При разложении рацемата продукт состоит из 51,6% (+)- и 48,4% (—)-антипода.

Из приведенного примера видна еще одна черта, общая для органических катализаторов и ферментов. Как известно, эстераза обладает разной активностью в зависимости от того, реагирует ли она с рацемическим или оптически-активным субстратом⁴⁰⁰.

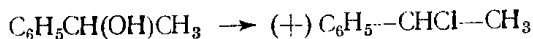
К более сложным реакциям, при которых происходит асимметрическое разложение исходного рацемата и возникновение нового диссимметрического центра в продукте, относится взаимодействие фенолмагнийбромида с α -хлордиэтиловым эфиром в присутствии ряда асимметризирующих агентов. К ним относятся: метилтетраметил- α -*d*-глюкозид в свободном состоянии и нанесенный на окись алюминия бруцин, тетраацетилглюкозилхлорид и *d*-бромкамфора⁴⁰¹:



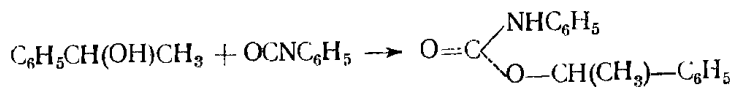
Только при применении бруцина или *d*-бромкамфоры продукт реакции обладал оптической активностью: $[\alpha]_D^{23} = -0,08$ и $+2,23^\circ$, соответственно.

Большое число аналогичных реакций, протекающих под влиянием органических катализаторов—алкалоидов, относящихся одновременно к разложению рацематов и к асимметрическому синтезу, изучил Веглер^{375, 402—404}.

Так, в присутствии бруцина асимметрически протекает образование α -фенилэтилхлорида ($\alpha_D = +3,1^\circ$) при действии хлористого тионила на α -фенилэтиловый спирт:



С частичной оптической активацией ($\alpha_D = +0,16^\circ$) происходит образование уретана из α -фенилэтилового спирта и фенилизоцианата в присутствии бруцина:



При действии ацетил- или бензоилхлорида на рацемические вторичные спирты в присутствии бруцина образуется оптически-активный ацетат или бензоат; одновременно с этим непрореагировавший спирт, вследствие асимметрического ацилирования, также становится оптически-деятельным, хотя и в малой степени.

Результаты наиболее характерных опытов приведены в табл. 10

Таблица 10

Оптическое вращение продуктов асимметрической этерификации
втор-спиртов $R-CHON-R'$ бензоилхлоридом

Радикалы втор-спирта		Катализаторы			
		бруцин		стрихнин	
R	R'	продукты этерификации			
		бензоат	непроэтерифи- цированный спирт	бензоат	непроэтерифи- цированный спирт
		оптическое вращение, градусы			
CH ₃	C ₂ H ₅	+0,42	-0,18	-1,3	(+)
CH ₃	C ₄ H ₉	+0,10	(—)	+0,96	-0,1
CH ₃	C ₆ H ₅	+0,66	+0,6	+2,0	+1,9
CH ₃	C ₆ H ₁₁	+0,90	-0,5	+0,13	(—)
изо-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	+5,1	+1,0	+11,5	+3,6
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	+0,24	(+)	+0,25	-0,04
изо-C ₃ H ₇	CH ₂ C ₆ H ₅	+10,2	-1,8	--	--

Те же алкалоиды, а кроме того, и никотин, были использо-
ваны при получении сложных эфиров действием рацемических
хлорангидридов кислот на метанол и бутанол (табл. 11):

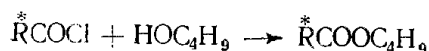


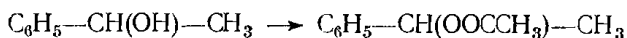
Таблица 11

Оптическое вращение продуктов асимметрической
этерификации бутилового спирта хлорангидридами
рацемических кислот

Хлорангидрид кислоты	Катализатор	Оптическое вращение эфира градусы
Фенилхлоруксусная	Бруцин	-2,8
Фенилэтилуksусная	»	+9,5
Фенилэтилуksусная	Стрихнин	+5,9
Фенилпропилуksусная	Никотин	-1,42
Фенилэтилуksусная	»	+1,7

Известно⁴⁰⁴ избирательное взаимодействие диметилборниламина
([α]_D = -50°) с антиподами рацемического хлорангидрида гидра-
троповой кислоты; не вошедший в реакцию хлорангидрид имел
α_D = +5,7°.

На стандартной реакции этерификации α -фенилэтилового спирта уксусным ангидридом исследована асимметризирующая способность ряда аминов:



В табл. 12 указаны катализаторы и оптическое вращение продукта реакции—смеси эфира и неизмененного спирта. По-видимому, оптическая активность продукта реакции представляет сумму оптической активности эфира и оставшегося спирта, который, как было показано ранее⁴⁰², имеет меньшую величину вращения по сравнению с эфиром, а часто и обратный знак.

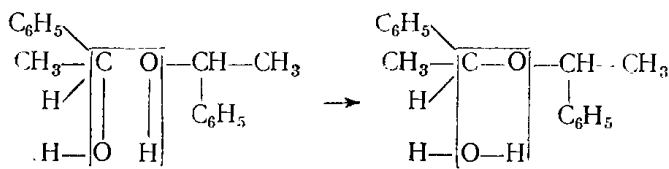
Таблица 12

Оптическое вращение смеси эфира и спирта в результате этерификации α -фенилэтилового спирта в присутствии оптически-активных аминов

Катализатор	Оптическое вращение продуктов реакции градусы
Ацетилцинхондин	—2,2
Ацетилцинхонин	+3,95
Ацетилхинин	—1,4
Диметилборниламин	+12,6
Метилэтилборниламин	+9,6
(+)-Метил-(β -бензоилоксиэтил)-борниламин	+0,24
(—)-Метил-(β -бензоилоксиэтил)-борниламин	+0,62
Диметил- α -фенилэтиламин	+0,5
Бензил- α -пипеколин	+0,2
Метилен-бис-пипеколин	+0,51
Бензилгексагидроникотин	—0,1
Никотин	—0,34
Бруцин	—23

Из табл. 12 видно, что ни один из примененных катализаторов, за исключением диметилборниламина, не обнаруживал эффективности, близкой к активности бруцина.

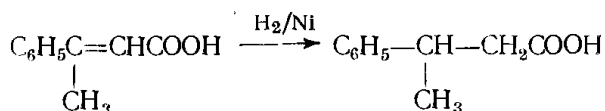
К рассматриваемой группе реакций, моделирующих действие эстеразы, относится и происходящая при 108° под влиянием *d*-камфорсульфокислоты дегидратация α -фенилэтилового спирта с образованием оптически-активного простого эфира с $\alpha_D^{20} = -1,11^\circ$.



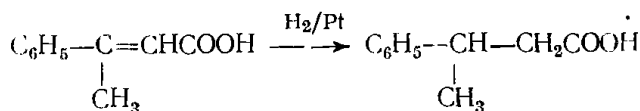
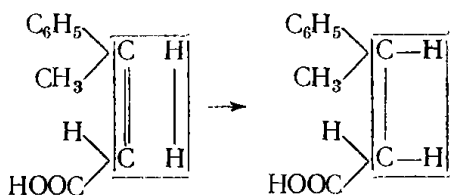
При этом помимо асимметрического синтеза эфира происходит асимметрическое разложение исходного рацемического спирта. Оставшийся спирт имеет $\alpha_D^{20} = -0,19^\circ$ ⁴⁰⁵.

В этом разделе рассмотрены примеры чисто синтетического асимметризирующего действия органических катализаторов. Такие катализаторы представляют особый интерес, в связи с тем, что под их влиянием осуществляются асимметрические синтезы, аналогичные происходящим в природе под действием ферментов.

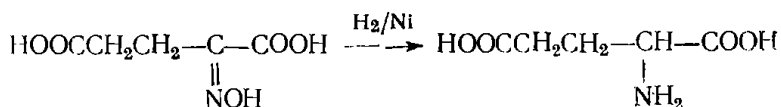
Иногда действие таких асимметризирующих агентов нельзя считать явно каталитическим, как, например, при восстановлении над скелетным никелевым катализатором β -метилкоричной кислоты в присутствии *d*-глюкозы^{138, 139}. Величина вращения полученной кислоты достигала только $-0,42^\circ$, что соответствовало степени асимметрического синтеза около 0,5%:



Алкалоид гидроцинхонин применялся при восстановлении над окисью платины β -метил- и β -(α -нафтил)-коричных кислот до оптически-активных дигидрокислот ($[\alpha]_D^{20} = +4,5$ и $[\alpha]_D^{20} = -0,5$, соответственно):



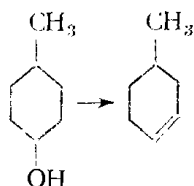
Степень асимметрического синтеза достигала 8—9%. Диэтиловый эфир α -кетоглутаровой кислоты в присутствии камфоры или борнеола при гидрировании под давлением над скелетным никелевым катализатором дает оптически-активный эфир α -оксиглутаровой кислоты с $[\alpha]_D = +2,1^\circ$ (степень асимметрического синтеза 24,4%) и $[\alpha]_D = +2^\circ$ (степень асимметрического синтеза 23,3%), соответственно. Оптически-активная глутаминовая кислота получается в этих условиях при гидрировании α -оксиминоглутаровой кислоты⁵⁷:



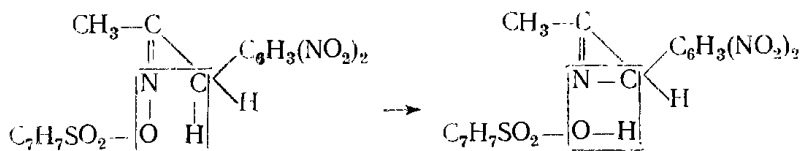
Оптически-активные соединения, примененные в этих опытах, служили скорее оптически-активными растворителями, чем диссимметрическими органическими катализаторами.

Ряд авторов пытались осуществить асимметрический синтез под действием таких органических оптически-активных веществ, которые являлись бы одновременно и катализаторами данного превращения.

Буссе⁴⁰⁶ проводил дегидратацию *n*-метилциклогексанола в присутствии оптически-активных камфорного ангидрида, дикоричновиннокислого ангидрида, камфор-10-сульфокислоты и камфор-10-сульфохлорида. Однако при этом был получен оптически неактивный метилциклогексен-3:

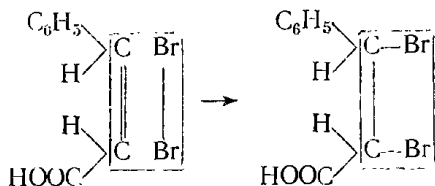


Бруцин в качестве катализатора применялся при синтезе 2-(2',4'-динитрофенил)-3-метилазирина из *n*-толуолсульфоната 2,4-динитрофенилацетоноксида⁴⁰⁷:



Эту реакцию можно рассматривать как дегидратацию производного оксима. Реакция аналогичного типа в ферментативном катализе не известна.

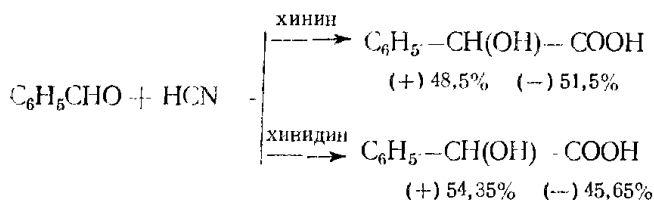
Цинхонин или глюкозамин оказывали некоторое асимметризирующее действие при бромировании коричной кислоты^{138, 139}.



Бредиг и Фиске⁴⁰⁸ нашли, что при асимметрическом циангидриновом синтезе оксикислот ряд алкалоидов оказывает каталитическое влияние. Авторы воспроизвели опыты Розенталера²⁷¹ по ферментативному циангидриновому синтезу оксинитрилов и оксикислот под действием оксинитрилазы, заменив фермент на оптически-активные алкалоиды.

Из бензальдегида и синильной кислоты они получали активную миндальную кислоту. Альдегид и HCN растворяли в CHCl_3 или толуоле при 25° в присутствии алкалоидов. 0,1 моля бензаль-

дегида и 0,1 моля HCN без катализатора за 42 часа реагировали лишь на 4%. В присутствии 0,1 г хинина скорость реакции воз- растала и за 24 часа степень превращения достигала 60%:



После реакции алкалоид извлекали 4 н. серной кислотой и полученный экстракт, также как и остающийся раствор в хло- роформе, исследовали на оптическое вращение.

В табл. 13 приведены величины вращения раствора минда- льной кислоты в хлороформе после первой и второй экстракции ал- калоида серной кислотой, а также величина вращения раствора алкалоида в кислом растворе.

Таблица 13

Величины оптического вращения продуктов реакции
циангидринового синтеза

Катализатор	Хинин удельное вращение —158°	Хинидин удельное вращение +243°
	оптическое вращение экстракта градусы	
Первая экстракция		
хлороформенный слой	+0,23	--0,27
водный слой	--2,24	+2,43
Вторая экстракция		
хлороформенный слой	+0,32	--0,38
водный слой	--0,18	--0,33

Из табл. 13 видно, что раствор оксинитрила в хлороформе обладает вращением, знак которого противоположен знаку вра- щения примененного катализатора. Следовательно, вращение про- дукта не может быть обусловлено примесью алкалоида. При при- менении (—)-хинина оксинитрил имеет (+)-вращение; в случае (+)-хинидина нитрил обладает (—)-вращением. Из выделенного (+)-оксинитрила затем получена (—)-миндальная кислота, а из (—)-оксинитрила получена (+)-миндальная кислота.

Эта реакция распространена и на другие альдегиды⁴⁰⁹. Исход- ные вещества и величины вращения полученных оксинитрилов приведены в табл. 14.

Во всех исследованных реакциях, как и при действии фермен- тов, наблюдалось прохождение величины оптического вращения раствора во времени через максимум, что объяснялось не только

**Величины оптического вращения оксинитрилов при
циангидриновом асимметрическом синтезе**

Название альдегида	Оптическое вращение оксинитрила градусы	Катализатор
Анисовый альдегид . . .	—0,31	Хинидин
Коричный альдегид . . .	—1,04	»
То же	+1,07	Хинин
Цитраль	+0,24	»
Пиперонал	+0,26	»
Ацетальдегид	—0,21	»

рацемизацией (+)-оксинитрила во влажном толуоле²⁸⁴, но и тем, что при асимметрическом катализе сначала образуется один из антиподов, а затем образовавшийся избыток изомера убывает по мере протекания реакции²⁵.

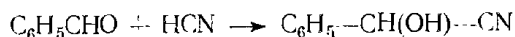
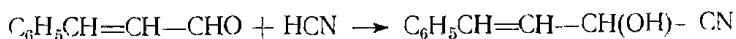
Действие таких оптически-активных катализаторов (алкалоидов) аналогично действию ферментов.

Как при расщепляющем действии эмульсина на *dl*-миндальную кислоту^{271, 273, 278}, так и при действии хинидина на неактивный нитрил миндальной кислоты²⁸⁰ образуется продукт реакции, обладающий малой величиной оптического вращения. Скорость избирательного гидролиза *dl*-этилового эфира миндальной кислоты эстеразой в присутствии алкалоидов значительно увеличивается^{410—412} и реакция может быть направлена в сторону образования антипода желаемого знака вращения. Сходство этих катализаторов с ферментами подтверждается еще и тем, что алкалоиды с большим молекулярным весом, такие, как хинин, атропин и др., легко образуют в воде коллоидные растворы.

По-видимому, в указанных выше опытах хинин и хинидин в CHCl_3 образовывали коллоидный раствор и асимметризирующей стадией было образование поверхностно-адсорбированного соединения, которое затем распадалось.

Механизм неферментативного асимметрического синтеза циангидрина с исследованием кинетики процесса^{271, 413—419} подвергся всестороннему изучению. Однако вопрос о конфигурационных соотношениях катализаторов и реагентов долгое время оставался невыясненным. Только в 1954 г. Прелог и Вильгельм⁴²⁰ подробно исследовали влияние пространственного строения катализаторов—алкалоидов хины на оптическую деятельность продуктов—нитрилов бензальмолевой и миндальной кислот.

Исследовались реакции присоединения синильной кислоты к коричному альдегиду и бензальдегиду:



На этих двух реакциях исследовано асимметризирующее действие 24 катализаторов—различных производных и изомеров хинина и цинхонина. Результаты опытов по асимметрическому синтезу нитрилов бензальмолочной и миндальной кислот приведены в табл. 15.

Таблица 15

Влияние пространственного строения катализаторов—алкалоидов на эффективность асимметрического синтеза нитрилов бензальмолочной и миндальной кислот

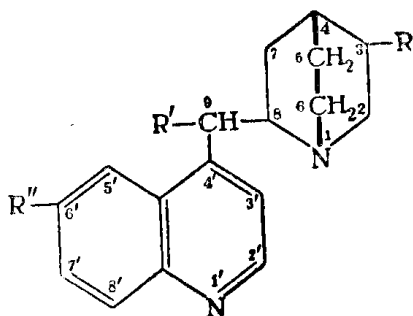
Катализатор	Удельное вращение катализатора $[\alpha]_D$	Максимальное оптическое вращение продуктов реакции градусы	
		нитрил бензальмолочной кислоты	нитрил миндальной кислоты
Цинхонин	+229	—0,29	+0,71
Цинхонидин	—111	+0,25	—0,89
Хинидин	+266	—1,30	—
Хинин	—158	+1,44	+0,27
9-Эпихинидин	+102	+0,65	—
9-Эпихинин	—	—0,60	—
Гидроцинхонин	+193	—0,27	+0,76
Гидроцинхонидин	—95	+0,37	—
Гидрохинидин	—	—1,23	—
Хлоргидроцинхонин	+40	+0,17	—
Хлоргидрохинидин	—	+0,03	—
Хлоргидрохинин	+45	—0,05	—
Дезоксигидроцинхонин	—	0,00	—
Дезоксигидрохинидин	+168	+0,06	—
Дезоксигидрохинин	—81	—0,08	—
Эйкупин (изаamilгидрокупреин)	—99	+1,82	+0,08
Вуцин (октилгидрокупреин)	—106	+1,60	—
Бензилгексагидроцинхонин	+172	—1,45	+0,18
Пиридилгексагидроцинхонин	+186	+0,96	+0,45
N-Нитропиридилгексагидроцинхонин	+72	+0,34	—
Иодметилат цинхонина	+163	—0,48	+0,07
Диодметилат цинхонина	+141	—1,42	+0,17
Иодметилат хинина	—	+0,90	—0,06
Диодметилат хинина	—148	+2,38	—0,11

Установлено, что от количества прибавленного катализатора изменяется скорость реакции, но выход оптически-активного оксинитрила (доходящий до 10%) остается постоянным и зависит только от оптической чистоты самого катализатора. Прибавление к оптически-активному катализатору рацемического алкалоида снижает выход оптически-активного продукта.

Сопоставив результаты собственного эксперимента с данными полученными ранее, Прелог и Вильгельм⁴²⁰ нашли ряд закономер-

ностей стереоспецифического взаимодействия катализаторов и реагентов.

При синтезе нитрила бензальмолочной кислоты применялись катализаторы, которые различались пространственной конфигурацией у атомов углерода в положениях 3, 4, 8 и 9:



Оказалось, что только изменения в конфигурации C_8 и C_9 влияют на стереонаправленность реакции.

Оксинитрилы обладали одинаковым по величине, но противоположным по знаку оптическим вращением при применении катализаторов с зеркальной конфигурацией у C_8 и C_9 , но с одинаковой конфигурацией у C_3 и C_4 . Диссимметрия при C_9 имеет решающее значение для асимметрического синтеза оксинитрилов. Уничтожение центра диссимметрии в положении 9 в молекуле катализатора, достигавшееся применением дезоксигидроцинхонина, дезоксигидроцинхонида, дезоксихинина и дезоксигидрохинидина, приводит к неактивному или малоактивному оксинитрилу. Кроме того, конфигурация C_9 в алкалоиде определяет и конфигурацию оптически-активного оксинитрила. Алкалоид с *L*-конфигурацией при C_9 (9-эпихинин и 9-эпицинхонидин) вызывает образование оксинитрила с *L*-конфигурацией. Исключение составляют только пиридилгексагидроцинхонин и *N*-нитрозопиридилгексагидроцинхонин, что не удивительно, поскольку у этих алкалоидов появляется еще новый центр диссимметрии.

Сопоставление результатов работ Прелога и Вильгельма, Маккензи и других авторов приведено в табл. 16. Обозначения *L*- и *D*-конфигурации применены в соответствии с работой Кана и Ингольда¹⁸⁴.

Из табл. 16 видно, что алкалоиды, обладающие эритро-конфигурацией при C_8 и C_9 , участвуют в асимметрическом синтезе более активно, чем их 9-эпимеры. Кроме того, замена H на $-\text{OCH}_3$ в положении C'_6 также сильно увеличивает оптический выход продукта.

Асимметрический синтез нитрила миндальной кислоты протекает значительно сложнее, и ряд закономерностей, найденных для асимметрического синтеза нитрила бензальмолочной кислоты.

Влияние стереоизомерии катализатора и заместителей в C_9 и C_6 , положениях на конфигурацию и оптический выход оксинитрилов

	Катализатор		Нитрил бензаль-молочной кислоты		Нитрил миндальной кислоты	
	заместители		конфигурация	степень асимметрического синтеза %	конфигурация	степень асимметрического синтеза %
	$R'(C_9)$	$R''(C_6)$				
Цинхонин	ОН	H	L	1,2	D	6,9
Цинхонидин	ОН	H	D	1,1	L	8,7
Хинидин	ОН	OCH ₃	L	5,2	—	—
Хинин	ОН	OCH ₃	D	5,7	D	2,6
9-Эпихинидин	ОН	OCH ₃	D	2,6	D	(5)
9-Эпихинин	ОН	OCH ₃	L	2,4	—	—
Гидроцинхонин	ОН	H	L	1,1	D	7,4
Гидроцинхонидин	ОН	H	D	1,5	L	(9)
9-Эпигидроцинхонин	ОН	H	—	—	D	(2)
9-Эпигидроцинхонидин	ОН	H	—	—	L	(1)
Гидрохинидин	ОН	OCH ₃	L	4,9	L	(3)
Гидрохинин	ОН	OCH ₃	D	5,1	D	(3)
Хлоргидроцинхонин	Cl	H	D	0,7	D	(2)
Хлоргидроцинхонидин	Cl	H	—	—	L	(2)
Хлор-9-эпигидроцинхонин	Cl	H	—	—	L	(7)
Хлор-9-эпигидроцинхонидин	Cl	H	—	—	D	(5)
Хлоргидрохинидин	Cl	OCH ₃	D	0,1	D	(1)
Хлоргидрохинин	Cl	OCH ₃	L	0,2	L	(<1)
Хлор-9-эпигидрохинидин	Cl	OCH ₃	—	—	D	(6)
Хлор-9-эпигидрохинин	Cl	OCH ₃	—	—	L	(5)
Дезоксигидроцинхонин	H	H	—	0,0	L	(2)
Дезоксигидроцинхонидин	H	H	—	—	D	(2)
Эйкупин	ОН	OC ₅ H ₁₁	D	7,2	D	1
Вуцин	ОН	OC ₆ H ₁₇	D	6,4	—	—
Бензилгексагидроцинхонин	ОН	2H	L	5,8	D	1,8
Пиридилгексагидроцинхонин	ОН	H	D	3,8	D	4,4
N-Нитрозопиридилгексагидро-цинхонин	ОН	H	D	1,3	—	—
Дезоксигидрохинидин	H	OCH ₃	D	0,2	D	(≪1)
Дезоксигидрохинин	H	OCH ₃	L	0,3	L	(≪1)
Иодметилат цинхонина	ОН	H	L	1,9	D	0,7
Диодметилат цинхонина	ОН	H	L	5,6	D	1,7
Иодметилат хинина	ОН	OCH ₃	D	3,6	L	0,6
Диодметилат хинина	ОН	OCH ₃	D	9,5	L	1,1

Примечание. В скобки взяты данные, полученные Маккензи и другими авторами.

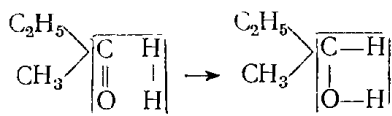
теряет свое значение в применении к синтезу нитрила миндальной кислоты.

В рассмотренных выше примерах алкалоиды моделировали асимметризирующее действие оксинитрилазы.

Помимо этого, алкалоиды хины, а также бруцин, никотин и стрихнин способны воспроизводить действие эстеразы и других ферментов.

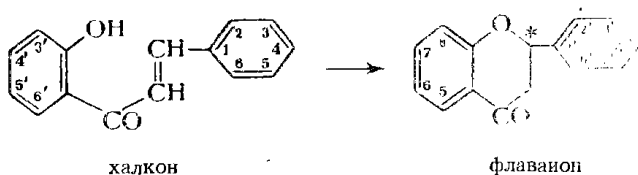
Из сказанного следует, что алкалоиды обладают способностью оказывать асимметризирующее действие в самых разнообразных реакциях, моделируя действие карбоксилазы, оксинитрилазы, эстеразы и редуктазы. Вопрос о том, во всех ли реакциях они обнаруживают каталитическое действие или их воздействие сводится к асимметрической адсорбции, требует особого рассмотрения в каждом отдельном случае.

Большое распространение в качестве асимметризирующего катализатора получили соединения камфоры, способные моделировать асимметризирующее действие эстеразы и альдокетомутаза. Оптиически-активная бромкамфора является эффективным асимметризирующим агентом при восстановлении метилэтилкетона действием LiAlH_4^{421} :

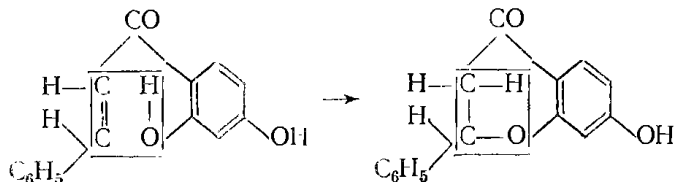


Полученный бутанол-2 имел $[\alpha]_D^{25} = +2,50^\circ$. Степень асимметрического синтеза достигала 18%.

d-Камфорсульфоокислота⁴²² в количестве 10—30% катализует образование оптически-активных флаванонов (дисимметрический атом помечен звездочкой) из соответствующих халконов:

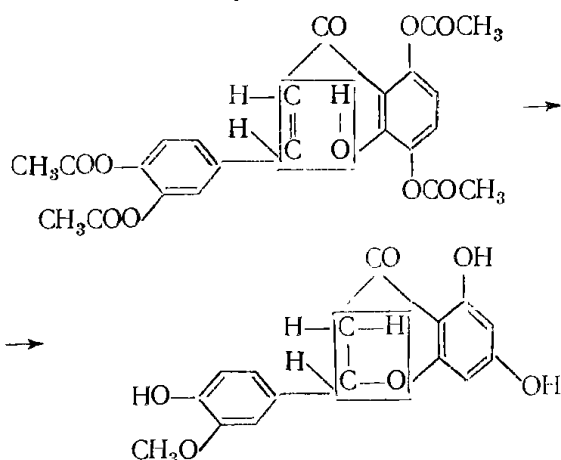


Из 2',4'-диоксихалкона получен (+)-7-оксифлаванон:

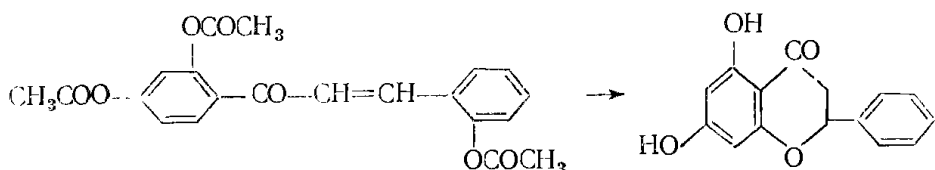


Реакция проводится в спиртовом растворе в запаянных ампулах при 115—120° в течение 48—60 час. Эффективность асимметрического синтеза в большой степени зависит от количества катали-

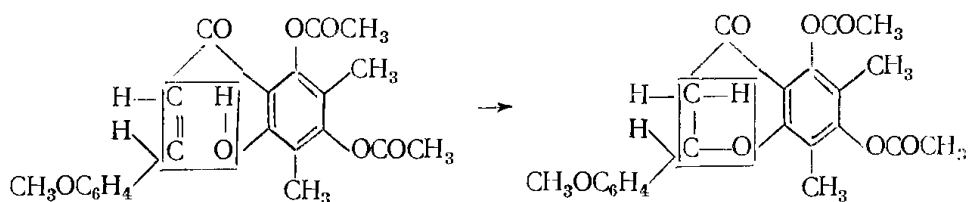
затора, продолжительности реакции и температуры. Величина вращения продукта составляет $[\alpha]_D^{10} = +29,3^\circ$, что соответствует степени оптической чистоты 87%. Из ацетоксифлаванона получен (+)-5,7,4'-триокси-3'-метоксифлаванон (гомозериодицитол):



При подобной обработке из 2',4',6- триацетоксифлаванона образуется (+)-5,7-диоксифлаванон с $[\alpha]_D^{10} = +9,8^\circ$:

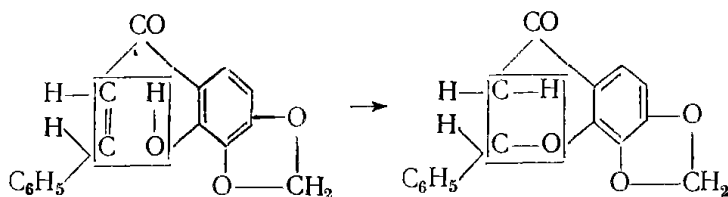


Под влиянием этого же агента при нагревании из 2',4',6- триацетокси-3',5'-диметил-4-метоксифлаванона⁴²³ образуется (+)-6,8-диметил-5,7-диацетокси-4'-метоксифлаванон:



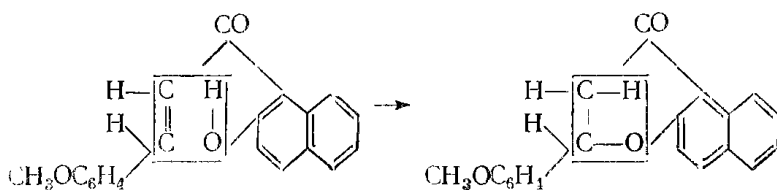
Продукт реакции имел в диоксане $[\alpha]_D = +32,1^\circ$.

2-Окси-3,4-метилендиоксифлаванон в растворе спирта превращается в 3',4'-метилендиоксифлаванон с $[\alpha]_D^{9,5} = 6,75^\circ$ ⁴²⁴:



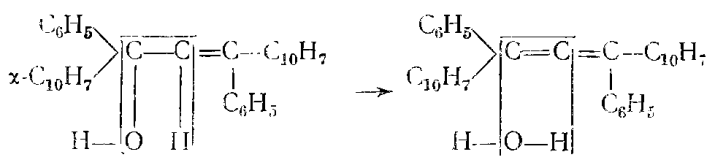
При проведении реакции в присутствии (—)-ментиламина продукт имел $[\alpha]_D^{5,8} = -15,30^\circ$.

Из большого числа 5',6'-бензохалконов только из 2'-окси-4-метокси-5',6'-бензохалкона можно было получить оптически-активный 4'-метокси-5,6-бензофлаванон с $[\alpha]_D = +1,26^{\circ 425}$:



Из других халконов образуются только рацемические флаваноны. Оптически-неактивными из соответствующих халконов в этих условиях получены 3',4'-динитрофлаванон, а также 4'-бензамидсфлаванон и 4'-диметиламинофлаванон⁴²⁵.

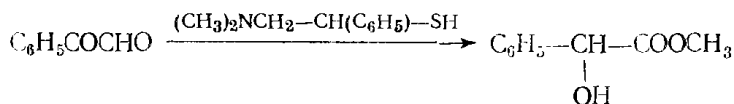
Предположение Вант-Гоффа о возможности существования производных аллена в оптически-активной форме долгое время не находило подтверждения^{426—431}. Только в 1935 г. Мейтланд и Миллс⁴³² дегидратацией 1,3-дифенил-1,3-ди-(α -нафтил)-пропен-2-ола-1 под каталитическим действием 1% *d*-камфорсульфокислоты получили соответствующий аллен в оптически-активной форме с $[\alpha]_{5461} = +437^{\circ}$:



Дегидратация с *l*-камфорсульфокислотой в качестве катализатора приводит к аллену с $[\alpha]_{5461} = -438^{\circ}$.

Помимо производных камфоры, катализаторы, содержащие серу, также хорошо воспроизводят действие кетоальдомутазы.

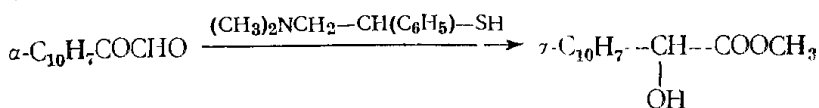
По данным японских авторов⁴³³, при действии оптически-активного (—)- β -диметиламино- α -фенилэтилмеркаптана на фенилглиоксаль получается (+)-метилвый эфир миндальной кислоты с $[\alpha]_D^{30} = 20^{\circ}$ (степень асимметрического синтеза 12%), а при действии (+)-вращающего аминамеркаптана образуется (—)-метилвый эфир миндальной кислоты с $[\alpha]_D^{30} = -25^{\circ}$ (степень асимметрического синтеза 15%)*:



Аналогичным образом, при действии (+)- и (—)-изомеров этого аминамеркаптана на α -нафтилглиоксаль образуются оптически-

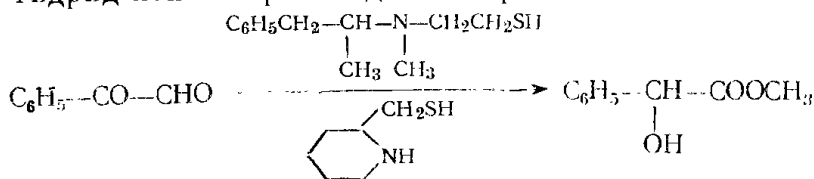
* Работа неправильно реферирована в Chem. Abs., 51, 17856 (1957).

активные метилсвые эфиры α -нафтилгликолевой кислоты с $[\alpha]_D^{30} = +12,3$ и $-12,7^\circ$.



Попытка провести подсбный асимметрический синтез действием на фенилглиоксаль или α -нафтилглиоксаль оптических изомеров N-метил-N-[α -метил- β -фенилэтил]-цистамина, в котсром меркаптогруппа удалена от диссимметрического атома углерода, была неудачной⁴³³. Однако Францен⁴³³ нашел, что в определенных условиях (+)-вращающий изомер аминмеркаптана (а также и α -пиперидилметилмеркаптан) катализирует сбразование (+)-метилового эфира миндальной кислоты из фенилглиоксалья.

Оптический выход эфира миндальной кислоты зависит от активности примененного катализатора, причем цистамин, как видно из табл. 17, обнаруживает более высокую активность. В результате реакции оптический выход приближается к максимальной величине и остается постоянным до окончания реакции. Это указывает на то, что при каталитической реакции Канниццаро переход гидрид-ионов происходит несбратимо:



Результаты асимметрического катализа приведены в табл. 17.

Таблица 17

Изменение удельного вращения метилового эфира миндальной кислоты в зависимости от времени

Время, часы	Катализатор	
	N-метил- N-[α -метил- β -фенилэтил]- цистамин	α -пипери- дилметил- меркаптан
	удельное вращение, градусы	
2	6,0	0,4
4	10,6	1,4
6	15,4	0,8
8	15,8	1,8
24	19,4	3,4
98	19,2	3,8

Во всех рассмотренных примерах асимметрического синтеза или асимметрического разлсжения рацематов под действием аминов, алкалоидов или производных камфоры действие их было в большей или меньшей степени каталитическим. Эта неопреде-

ленность в оценке характера стереоспецифического действия органических соединений в ряде случаев приводила к тому, что часто стереохимический эффект, обнаруженный в результате реакции, приписывали асимметрической индукции, а не каталитическому действию⁴³⁴.

В самом деле, стереоспецифический катализ, как и классический асимметрический синтез по Марквалду—Маккензи, основан на различии в скоростях разложения более или менее стабильных диастереоизомеров (в случае катализа—промежуточных адсорбционных комплексов). Однако нужно подчеркнуть существенную разницу между ними. При асимметрическом синтезе вспомогательное асимметризирующее вещество участвует в реакции в количестве, близком к эквивалентному, тогда как при стереоспецифическом катализе количество катализатора обычно невелико. После реакции катализатор регенерируется в неизмененном виде. Кроме стереоспецифической направленности действия таких катализаторов, их сходство с действительными ферментами усугубляется еще и тем, что асимметрический каталитический синтез в обоих случаях (в присутствии ферментов и с органическими катализаторами) проходит через стадию образования коллоидального адсорбционного комплекса, являющегося тем более вероятным, что алкалоиды с высоким молекулярным весом легко образуют коллоидные растворы даже в воде^{7,8}.

Таблица 18

Асимметрические реакции, осуществляемые микрогетерогенными катализаторами—моделями ферментов

Химическая модель фермента	Фермент	Индекс реакции
Алкалоиды (хинин, никотин, стрихнин, бруцин)	Карбоксилаза	$O = \begin{array}{ c c } \hline C & H \\ \hline & \\ C & - O \\ \hline \end{array}$
То же	Редуктаза	$\begin{array}{ c c } \hline C & H \\ \hline & \\ O & H \\ \hline \end{array}$
»	Эстераза	$\begin{array}{ c c } \hline O & C \\ \hline & \\ H & X \\ \hline \end{array} \quad X = OH, Cl$
»	Оксинитрилаза	$\begin{array}{ c c } \hline C & C \equiv N \\ \hline & \\ O & H \\ \hline \end{array}$
Производные камфоры	Эстераза	$\begin{array}{ c c } \hline O & C \\ \hline & \\ H & X \\ \hline \end{array}$
То же	Кетоальдомутаза	$\begin{array}{ c c } \hline C & H \\ \hline & \\ C & O \\ \hline \end{array}$

В табл. 18 приведены рассмотренные выше типы микрогетерогенных катализаторов—моделей ферментов,—а также указан фермент, действие которого воспроизводит химическая модель и индексы реакций, соответствующие данному ферменту^{240, 246}.

Следует отметить, что при помощи органических катализаторов—моделей ферментов—можно проводить все реакции, характерные для ферментов. При этом химические модели ферментов обнаруживают интересную особенность: диапазон действия каждого катализатора несравненно шире, чем у соответствующего фермента, однако действие не так строго стереоспецифично. Если данный фермент катализирует реакции, описываемые только одним индексом, часто со строго определенными радикалами, то соответствующий органический катализатор при наличии довольно высокой стереоспецифичности проводит реакции совершенно различного типа, описываемые разными индексами.

Диссимметрические гетерогенные катализаторы

Химические модели ферментов представлены не только микрогетерогенными, но и чисто гетерогенными катализаторами. Основной гетерогенно-каталитического процесса является адсорбция реагирующих веществ на поверхности катализатора. Поэтому нужно различать два типа гетерогенного асимметрического катализа, поскольку катализатор сам может быть диссимметричен или, обладая симметричным строением, может быть нанесен на диссимметрический носитель.

Очевидно, что в обоих случаях катализ будет протекать асимметрично. Действительно, в результате адсорбции на поверхности диссимметричного катализатора или диссимметричного носителя реагирующие молекулы вступают в контакт с асимметризирующим агентом, что и должно повлечь за собой асимметрический катализ.

Строго говоря, диссимметрический катализатор первого рода еще не найден, хотя катализатор, полученный Бредигом и Герстнером⁴³⁵, и приближается к этому типу.

В поисках гетерогенного асимметрического катализатора эти авторы исследовали декарбоксилирование (+)-бромкамфоркарбоновой кислоты, протекающее при 60° в присутствии волокон природного шелка или шерсти, и нашли, что скорость разложения под действием таких катализаторов невелика и лишь в 2—3 раза превышает скорость термического разложения. Так как еще ранее³⁶⁵ было известно, что декарбоксилирование катализируется основаниями, Бредиг и Герстнер применили в качестве катализатора диэтиламин, нанесенный на целлюлозу волокон хлопка. В результате был получен высокоактивный катализатор разложения *d*-бромкамфоркарбоновой кислоты: за 50 мин. степень разложения достигала 97,7%, тогда как степень термического разложения в этих условиях не превышала 3,5%.

Катализатор готовился из обезжиренных волокон хлопка, обработанных 14%-ной спиртовой щелочью. После взаимодействия с *n*-толуолсульфохлоридом целлюлоза при 90° обрабатывалась 50%-ным водным раствором диэтиламина. Целлюлоза без такой обработки не катализировала реакции.

Полученный катализатор, подобно природной оксинитрилазе, катализировал образование (—)-нитрила миндальной кислоты из бензальдегида и HCN. Реакция протекала при 20° в присутствии 5% катализатора. Полученный оксинитрил имел $\alpha_D = -1,10^\circ$. Миндальная кислота, полученная омылением оксинитрила, обладала удельным вращением $[\alpha]_D = +33^\circ$, что соответствовало 22% асимметрического синтеза.

Результаты полностью воспроизводились при применении свежих образцов катализатора, но активность катализатора в последовательных опытах падала. Так, если в первом опыте оксинитрил имел $\alpha_D = -1,10^\circ$, то в следующем опыте в присутствии той же порции катализатора продукт имел лишь $\alpha_D = -0,33^\circ$. Кроме диэтиламина, в качестве катализаторов исследованы и другие амины⁴³⁶. Аммиак, метиламин, бензиламин, борниламин, анилин, пиридин, хинолин, никотин и хинин, нанесенные на целлюлозу, не являются асимметрическими катализаторами.

Ниже приведены другие амины, которые будучи нанесены на целлюлозу, катализируют синтез (—)-нитрила миндальной кислоты.

Катализатор	Оптическое вращение оксинитрила, градусы
<i>n</i> -Бутиламин	—1,28
Изобутиламин	—0,35
Диметиламин	—0,11
Диэтиламин	—1,11
Дипропиламин	—0,77
Диизобутиламин	+0,05(?)
Диизоамиламин	—0,81
Пиперидин	—0,39
Коннин	—0,52

Хотя Бредиг и Герстнер рассматривают действие этих катализаторов в качестве первого асимметрического синтеза, обусловленного именно оптически-селективным действием диссимметрического катализатора, о нако с этим нельзя согласиться.

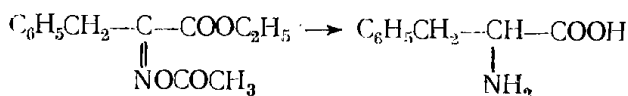
Механизм асимметрического действия этого катализатора заключается, вероятнее всего, в асимметрической адсорбции антиподов реагирующего вещества на поверхности оптически-активной целлюлозы с последующим нестереоспецифичным катализом.

В пользу такого объяснения говорит преимущественная адсорбция (на целлюлозе бумаги) одного из оптических изомеров аминокислот. Более подробно механизм асимметрического ката-

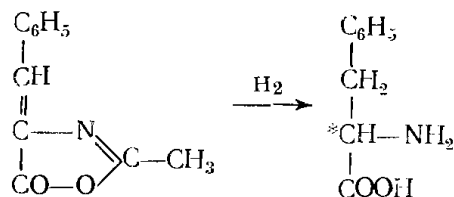
лиза будет рассмотрен при обсуждении причин стереоспецифичности действия кварцевых катализаторов.

В 1956 г. Акабори и др.⁴³⁷ получили диссимметрический катализатор на носителе восстановлением при 50° и 80 *атм* хлористого палладия (33% по весу), нанесенного на волокна шелка. С помощью такого катализатора диэтиловый эфир α -ацетоксиминоглутаровой кислоты гидрируется при 50° и 80 *атм* в оптически-активную глутаминовую кислоту ($[\alpha]_D = +2,25^\circ$, степень асимметрического синтеза 39%).

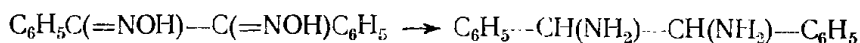
При 70° и 90 *атм* этиловый эфир α -ацетоксиминофенилпропионовой кислоты восстанавливается в (+)-фенилаланин ($[\alpha]_D = +9,25^\circ$, степень асимметрического синтеза 26%):



(+)-Фенилаланин с удельным вращением $[\alpha]_D = +8,0$ получен путем гидрирования дибензальдикетопиперазина. Наибольший оптический выход фенилаланина ($[\alpha]_D = +12,5^\circ$, степень асимметрического синтеза 35%) получен при гидрировании в тех же условиях 4-бензилиден-2-метилоксазолона-5:



Гидрирование α -бензилдиоксима приводит к дифенилэтилен-диамину с $[\alpha]_D^{15} = +431,0^\circ$:



При восстановлении α -ацетаминокоричной кислоты образуется неактивный фенилаланин. Предположение Акабори и др. о наличии у катализатора палладия особой диссимметрической конфигурации (благодаря чему совершается асимметрический синтез), в связи со сказанным относительно катализаторов Бредига—Герстнера, кажется маловероятным.

Коллоидные катализаторы на основе гуммиарабика (катализаторы Скита), у которых трудно обнаружить асимметрическую адсорбцию на носителе, также обладают асимметризирующим действием в реакциях гидрирования двойных связей⁴³⁸, ($\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$). Из фенилглиоксиловой кислоты получена миндальная кислота с $[\alpha]_D = -0,42^\circ$; из α -нафтилглиоксиловой кислоты — α -нафтилгликолевая кислота с $[\alpha]_D = +1,2^\circ$, а гидрирование дифенилглиоксима привело к диамину с $[\alpha]_D = +42,7^\circ$.

В литературе имеются сведения о получении диссимметрического катализатора другого типа, не связанного с оптически-активным носителем.

Как известно^{439, 440}, под действием циркулярно-поляризованного света тонкие пленки хлористого серебра приобретают способность вращать плоскость поляризации. Это, конечно, не является настоящей оптической активацией, поскольку зерна AgCl не обладают диссимметрическим строением. Под действием циркулярно-поляризованного света происходит всего лишь определенная ориентация частиц хлористого серебра (эффект Вейгерта). Воспроизведение этих опытов встретило ряд трудностей^{441, 442}. Однако Гхошу⁴⁴³ при облучении тонких пленок хлористого серебра d - и l -компонентами циркулярно-поляризованного света угольной дуги удалось получить слои серебра толщиной $0,3 \cdot 10^{-4}$ см, которые обладали вращением, достигающим $-0,06^\circ$, что в пересчете на 1 см слоя составило около $10\,000^\circ$. Полученные таким путем оптически-активные пленки серебра могли быть покрыты платиной или палладием. После удаления серебра азотной кислотой получавшиеся пленки платины и палладия были также оптически-активны и оптическое вращение даже увеличивалось до $-0,10^\circ$. Гхош предполагал использовать эти оптически-активные пленки в качестве диссимметрического катализатора для осуществления асимметрического синтеза. Так как дальнейшие сообщения по этому вопросу отсутствуют, то можно сделать вывод, что результаты такого «асимметрического катализа» оказались отрицательными.

Возможность осуществления такого рода катализа представляет исключительный интерес, так как в этом случае неорганическим катализаторам—коллоидальным растворам различных металлов («ферменты Бредига»)—можно придать стереоспецифический характер действия⁴³⁵.

Следовательно, пока мы не располагаем данными о стереоспецифичном катализе при помощи диссимметричного гетерогенного катализатора, не связанного с диссимметрией носителя.

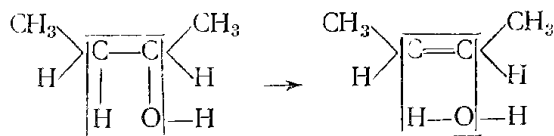
Катализаторы на основе диссимметрического носителя

Значительно более успешны были опыты в области стереоспецифического катализа с помощью катализаторов второго рода—металлов или окислов на оптически-активном носителе^{136, 257, 444, 445}.

Хорошо известна стереоспецифическая адсорбция оптических антиподов на веществах диссимметрического строения органического и неорганического происхождения, таких, как шерсть, лактоза, кварц и др.

Шваб, Рост и Рудольф^{446, 447} использовали способность оптически-активного кварца к стереоспецифической адсорбции для создания диссимметрического катализатора дегидратации бутанола-2. Дегидратация спирта проводилась при $400-500^\circ$ над ка-

гализатором, состоящим из кварца, покрытого тонким слоем металла:



Катализаторы готовились нанесением на порошок кристаллов дофинейского кварца раствора нитрата меди, никеля или хлорной платины в количестве, необходимом для образования на поверхности кварца мономолекулярного слоя соли.

Соли подвергались разложению и катализаторы восстанавливались в токе водорода. Помещенные в циркуляционную установку, катализаторы вызывали асимметричное разложение рацемического бутанола-2, пары которого поступали в реактор при помощи транспортирующего газа (воздух, азот).

В результате асимметризирующего действия катализатора дегидратация оптических изомеров в исходном рацемическом бу-

таноле-2 протекала с неравными скоростями и в катализате обнаруживалось оптическое вращение, достигающее 0,10—0,13°. Вследствие высокой температуры реакции (400—500°) сильно возрастала скорость рацемизации образующегося оптически-активного спирта, а величина вращения катализата, достигнув максимальной величины, затем убывала. Проведение над новой порцией катализатора частично оптически-активированного бутанола-2 позволяло удвоить величину вращения и достичь вращения 0,20° (катализатор—медь на правовращающем кварце, при температуре 440°) (рис. 2).

Катализатор на основе левовращающего кварца разлагал в большей степени (—)-антипод спирта.

Результаты опытов, полученных с двумя образцами катализаторов, приведены в табл. 19.

В работе исследовалась возможность получения максимальной величины вращения, а также изучался характер каталитического действия различных металлических покрытий на кварце. Предположено, что избирательный характер действия

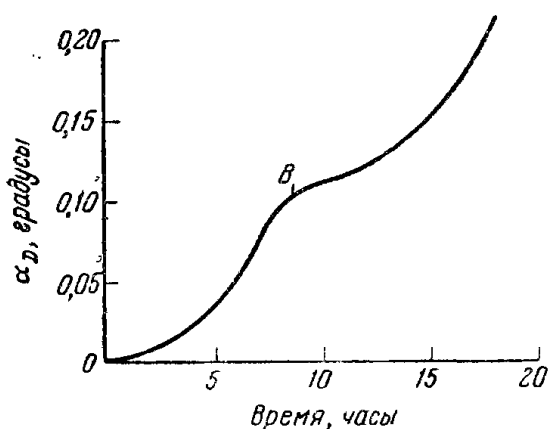


Рис. 2. Оптическая активация рацемического бутанола-2 при окислении его над катализатором (медь на кварце). В точке В катализатор заменен на новый.

Таблица 19

Оптическая активация рацемического бутанола-2
при его разложении на Ni/d-кварц-катализаторе
(Ni — 0,10—0,11 % вес.) при 550—560°

Продолжительность реакции часы	Общая степень превращения %	Величина вращения продукта градусы	Оптический выход %
5,2	3,6	+0,016	0,11
8,0	5,8	+0,073	0,32
5,2	3,0	+0,03	0,15
9,2	5,4	+0,12	0,53
13,7	7,8	+0,05	0,21
18,7	11,0	+0,01	0,03

кварцевых катализаторов обнаруживается только при слабом заполнении поверхности кварца металлом, близком к моноатомарному (рис. 3).

Действительно, из рис. 3 видно, что большей специфичностью обладал катализатор с моноатомарным покрытием; полуторное и двойное количество металла снижало избирательность.

Полученные результаты представляют определенный теоретический интерес, особенно с точки зрения моделирования стереоспецифического действия ферментов. В связи с этим были предприняты попытки повторения ряда работ. Однако получение успешных результатов, по-видимому, связано с известными трудностями, так как воспроизведение их не всегда оказывалось удачным (Шухида⁴⁴⁸, 1936 г.). Тем не менее, Станкевич⁴⁴⁹ в 1938 г. повторил опыты по каталитическому асимметрическому разложению рацемического бутанола-2 и расширил круг исследуемых веществ, применив другие рацемические спирты—3-метилгептанол-3 и ментол. И использованные катализаторы (медь, никель, платина) содержали 100—200-атомарные слои металла на кварце и обладали большей специфичностью, чем катализаторы с моноатомарным покрытием. Это противоречило прежним данным Шваба^{446, 447} и теоретическим представлениям. Значительная величина

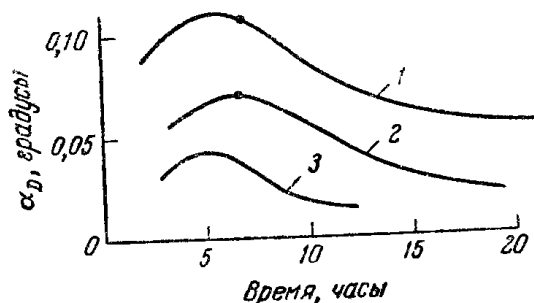


Рис. 3. Зависимость стереоспецифического действия катализатора (платина на *d*-кварце) при дегидрогенизации бутанола-2 от степени заполнения поверхности кварца металлом:

1—моноатомарный слой платины; 2—полуторный слой платины; 3—двойной слой платины.

оптического вращения катализата, равная $-0,26^\circ$, получена при разложении рацемического 3-метилгептанола-3. При разложении бутанола-2 над катализатором—медь на правовращающем кварце—при 530° найдено вращение, равное $+0,25^\circ$.

А. П. Терентьев и Е. И. Клубуновский в ряде работ^{246, 450} подробно изучили асимметрическое разложение над кварцевыми катализаторами бутанола-2 и расширили «кварцевый катализ» рядом новых асимметрических реакций. Реакции проводились как в паровой, так и в жидкой фазах, при комнатной и при повышенной (550°) температурах. В качестве катализаторов были использованы медь, серебро, никель, платина, палладий, окись алюминия, нанесенные на *d*- и *l*-дофинейский или пьезо-кварц. Катализаторы готовились как разложением солей, нанесенных на кварц, так и катодным распылением металла^{38, 458, 459}.

При асимметрической дегидратации и дегидрогенизации рацемического бутанола-2 были получены результаты^{450, 460}, представленные в табл. 20.

Таблица 20

Оптическая активация рацемического бутанола-2 при дегидрогенизации и дегидратации над различными катализаторами

Катализатор	Температура опыта °C	Оптическое вращение бутанола-2 (<i>l</i> =2) градусы
<i>Левовращающий кварц (носитель)</i>		
Cu (из нитрата, восстановленная при 300°)	360	$-0,112$
Ag (катодное распыление)	350	$-0,08$
Ni (из нитрата, восстановленный при 300°)	365	$-0,12$
Pd (катодное распыление. Реакция в токе воздуха)	280	$+0,08$
<i>Правовращающий кварц (носитель)</i>		
Cu (из нитрата, восстановленная при 300°)	360	$+0,16$
Cu (катодное распыление)	460	$+0,18$
Ag (катодное распыление)	470	$+0,10$
Pd (из хлорида)	360	$+0,06$
Ni (из нитрата, восстановленный при 300°)	388	$+0,11$

Максимальная величина вращения, равная $+0,18^\circ$, получена при применении Cu-*d*-кварцевого катализатора при 460° .

Изучалась зависимость стереоспецифичности катализатора от продолжительности реакции, температуры и толщины пленки металла на поверхности кварца. Влияние этих параметров на

специфичность катализатора обнаружил также Клабуновский⁴⁵⁸ при теоретической обработке экспериментальных данных прежних работ^{446, 447, 449}.

Выяснено, что стереоспецифичность катализатора убывает со временем вследствие отравления активных пограничных зон металл—кварц, в то время как скорость контактной рацемизации при высокой температуре опыта (300—500°) остается достаточно высокой и через некоторое время после начала реакции превышает скорость асимметрической реакции. Число асимметризирующих зон со временем сокращается, тогда как число активных центров металла, катализирующих рацемизацию, остается приблизительно постоянным. Этим, очевидно, и объясняется прохождение величины вращения катализата со временем реакции через максимум. Время, за которое специфичность достигает максимальной величины, находится в экспоненциальной зависимости от количества металла на катализаторе. Аналогичный характер имеет зависимость специфичности от степени заполнения поверхности кварца металлом (рис. 4).

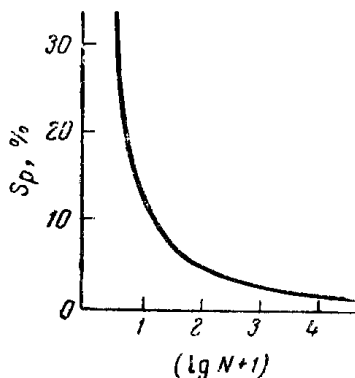
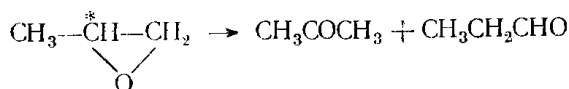


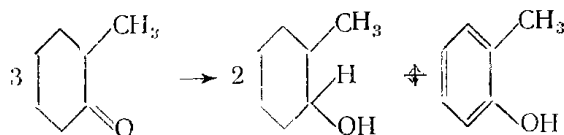
Рис. 4. Зависимость специфичности действия (Sp) металлических катализаторов на кварце от степени заполнения поверхности кварца металлом (N —число атомарных слоев).

Кроме асимметрического разложения бутанола-2, изучена асимметрическая изомеризация рацемической окиси пропилен над Cu -, Ag - и Pd -кварц-катализаторами^{450, 461}:



Максимальная величина вращения для Cu - l -кварц-катализатора достигала $-0,055^\circ$. При применении Cu - d -кварц-катализатора получен катализат с $\alpha_D = +0,031^\circ$. Знак вращения полученного катализата соответствовал знаку примененного кварца, т. е. на катализаторе в большей степени претерпевал превращение оптический изомер окиси пропилен с противоположным знаком.

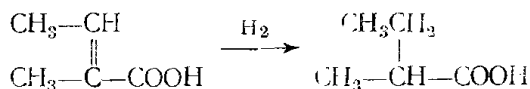
Более сложный пример⁴⁶¹ асимметрической деструкции рацемата изучен при дисмутации 1-метилциклогексанона-2:



Катализ протекал над Pt- и Pd-кварц-катализаторами. Максимальная величина вращения $\alpha_D = -0,042^\circ$ достигнута при применении Pt-*l*-кварц-катализатора. Для Pt-*d*-кварц-катализатора величина вращения равна $\alpha_D = +0,039^\circ$.

Все приведенные примеры каталитического асимметрического разложения с помощью металл-кварц-катализаторов не являлись настоящими асимметрическими синтезами, так как при этих реакциях не создавались молекулы диссимметрического строения, а протекало лишь более быстрое разложение одного из двух антиподов, присутствовавших уже во взятом рацемате.

Первая попытка осуществления абсолютного гетерогенно-каталитического асимметрического синтеза предпринята Швабом с сотр.⁴⁴⁷ при гидрировании над Ni-кварц-катализатором тиглиновой кислоты:

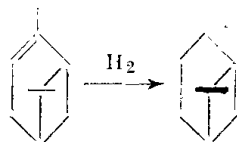


При малых степенях заполнения поверхности кварца металлом реакция не протекала, по-видимому, вследствие отравления катализатора. Гидрогенизация при 200° наступала лишь при такой большой степени заполнения, при которой не могло наблюдаться асимметрического эффекта.

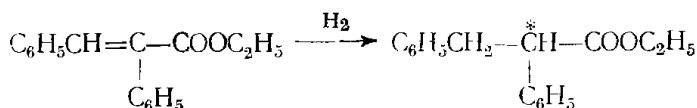
Неудача этого опыта приписывалась авторами действию каталитических ядов, дезактивировавших катализаторы с малой степенью заполнения, которые могли бы вызывать асимметрическую реакцию.

Учитывая это обстоятельство, А. П. Терентьев и Е. И. Клубуновский^{38, 461} применяли тщательно очищенные соединения α -пинен и этиловый эфир α -фенилкоричной кислоты. Реакции проводились при 135° в декалине над Ni-кварц-катализаторами.

При гидрогенизации α -пинена получен пинан с $\alpha_D = 0,050$ (для Ni-*l*-кварц-катализатора) и с $\alpha_D = -0,030^\circ$ (для Ni-*d*-кварц-катализатора):



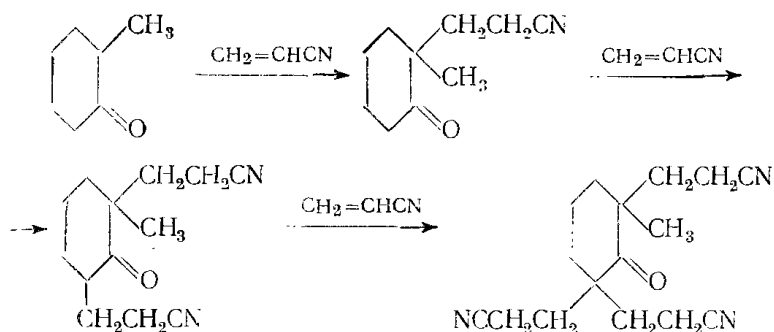
При гидрировании этилового эфира α -фенилкоричной кислоты полученный эфир α, β -дифенилпропионовой кислоты имел $\alpha_D = -0,09^\circ$ (Ni-*d*-кварц) и $\alpha_D = +0,041^\circ$ (Ni-*l*-кварц):



Знак вращения катализата противоположен знаку вращения кварца-носителя. Это указывает на то, что на поверхности оп-

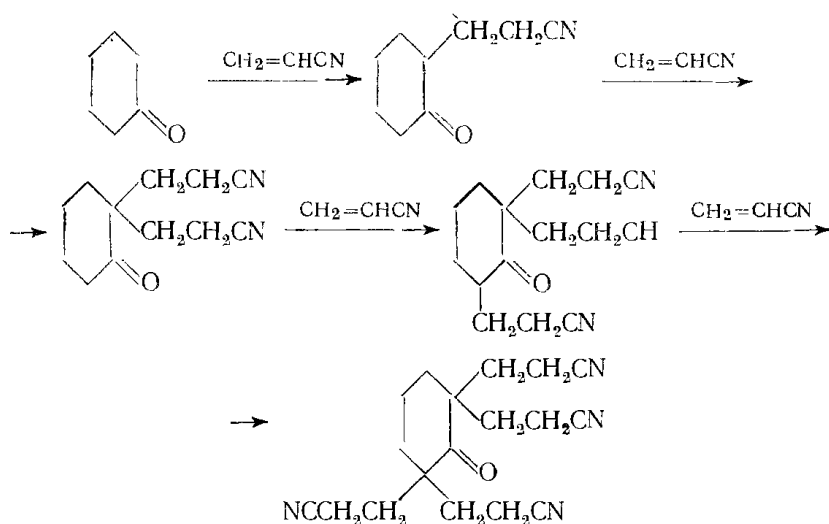
тически-активного кварцевого катализатора протекает преимущественно синтез того антипода, знак вращения которого противоположен знаку примененного кварца.

При помощи катализаторов—щелочь на кварце—А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский и Э. И. Будовский⁴⁶² провели реакцию асимметрической конденсации циклогексанона и метилциклогексанона-2 с акрилонитрилом. В отличие от всех приведенных выше примеров кварцевого катализа, эта реакция протекает при комнатной температуре:



Величина вращения проходила со временем через максимум, убывая до нуля через 50—150 час. Максимальная величина $\alpha_D = +0,157^\circ$ получена при применении катализатора: 10 мг NaOH на 7 г *l*-кварца (удельная поверхность кварцевого порошка $5 \text{ м}^2/\text{г}$).

Аналогичные результаты получены при цианэтировании циклогексанона под влиянием алкоголятов щелочных металлов, нанесенных на *d*- или *l*-кварц:

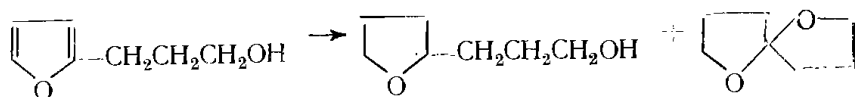


Максимальная величина вращения при применении *d*-кварца достигла $\alpha_D = +0,09^\circ$.

Стереоспецифический катализ с применением кварцевых катализаторов использован А. А. Пономаревым и В. В. Зелен-

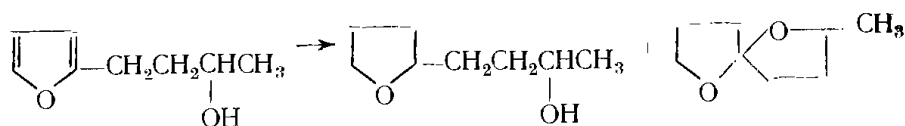
ковой⁴⁶³ при гидрогенизации соединений фуранового ряда при 135—150 атм и 120°. В результате реакции образуются спираны, оптическая активность которых обусловлена не наличием диссимметрического атома углерода, а конфигурацией пятичленных кислородсодержащих гетероциклов, лежащих во взаимно перпендикулярных плоскостях. При помощи стереоспецифического катализа впервые установлена оптическая изомерия этих соединений²⁵⁷.

При применении катализатора—Ni на *l*-кварце—из 1-(α -фурил)-пропанола-3 получен 1-(α -тетрагидрофурил)-пропанол-3 с $\alpha_D = -0,02^\circ$ и 1,6-диоксоспиро-(4,4)-нонан с $\alpha_D = -0,034^\circ$:



При применении катализатора—Ni на *d*-кварце—величины вращения составляли, соответственно, $\alpha_D = +0,02^\circ$ и $+0,03^\circ$ (все величины вращения приведены для $l=1$).

Аналогично, исходя из рацемического 1-(α -фурил)-бутанола-3, получены 1-(α -тетрагидрофурил) бутанол-3 с $\alpha_D = +0,015$ и 2-метил-1,6-диоксоспиро-(4,4)-нонан с $\alpha_D = -0,01^\circ$ для катализатора Ni на *l*-кварце и, соответственно, $\alpha_D = -0,02^\circ$ и $+0,01^\circ$ для Ni на *d*-кварце:



Средняя ошибка определения величины вращения не превышала $+0,005^\circ$.

Из схемы реакций видно, что при превращениях замещенного пропанола осуществлен абсолютный асимметрический синтез тетрагидрофурилового спирта и спира. Во второй реакции, хотя и исходили из рацемического фурилбутанола, но оптическая активность продуктов, выделенных в чистом виде, показывает, что здесь также протекал абсолютный асимметрический синтез, а не асимметрическое разложение рацематов.

Гетерогенные диссимметрические катализаторы, как модели ферментов, представляют значительный интерес, так как в случае применения чисто гетерогенных диссимметрических катализаторов, нанесенных на диссимметрический носитель, стадию асимметризации еще легче отделить от акта катализа, поскольку первая сводится к асимметрической адсорбции.

В табл. 21 приведены рассмотренные выше гетерогенные модели ферментов и указаны ферменты, действие которых воспроизводят эти катализаторы^{240, 246}.

Гетерогенные диссимметрические катализаторы—модели ферментов

Гетерогенный катализатор—модель фермента		Фермент	Индекс реакции
катализатор	носитель		
Этиламин Щелочь	Целлюлоза <i>d</i> - и <i>l</i> -кварц	Оксинитрилаза »	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{C} \\ \hline \parallel & \\ \text{O} & \text{H} \\ \hline \end{array} \equiv \text{N}$
Этиламин	Целлюлоза	Карбоксилаза	$\text{O} = \begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{H} \\ \hline & \\ \text{C} & - \text{O} \\ \hline \end{array}$
Палладий	Шелк	Действие обратно действию глутаминодегидразы	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{H} \\ \hline \parallel & \\ \text{N} & \text{H} \\ \hline \end{array}$
Металлы и окислы	<i>d</i> - и <i>l</i> -Кварц	Фермента нет	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & - \text{C} \\ \hline & \\ \text{H} & \text{O} \\ \hline \end{array}$
»	»	Действие обратно действию дегидразы	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{H} \\ \hline \parallel & \\ \text{C} & \text{H} \\ \hline \end{array}$
»	»	Кетоальдомутаза	$\begin{array}{ c c } \hline \text{C} & \text{H} \\ \hline \parallel & \\ \text{C} & \text{O} \\ \hline \end{array}$

Механизм асимметрического гетерогенного катализа

До настоящего времени нет еще единой точки зрения на механизм стереоспецифического действия кварцевых катализаторов. Возможно, что катализ осуществляется путем «контактного активирования», стереоспецифической адсорбции или в результате образования специфической химической связи^{435, 464}. При этом предполагается наличие разлагающихся с разными скоростями поверхностных диастереоизомеров, образованных антиподами с поверхностью оптически-активного кварца (Ингерсолл⁴⁶⁵). Данные по «кварцевому катализу» рассмотрены недавно Беруеллом²⁵⁷ в обзоре по стереоспецифическому катализу.

Из экспериментальных данных следует, что наибольшую оптическую селективность проявляют те катализаторы, которые содержат тонкие, ниже монокристаллического, слои металла на поверхности кварца, благодаря чему создается развитая сеть границ соприкосновения между металлом и носителем. Именно эта зона соприкосновения, в которой происходит асимметрическая адсорбция, и обуславливает стереоспецифичность катализатора.

Исходя из этого, Е. И. Клабуновский и В. В. Патрикеев^{466, 467} рассматривают асимметрическую адсорбцию оптических изомеров как необходимый этап в стереоспецифическом кварцевом ката-

лизе. Тогда роль кварца как носителя сводится к разделению рацемата путем оптически-избирательной адсорбции антиподов, в результате чего на пограничных зонах металл—кварц будет накапливаться избыток одного из антиподов, который затем разлагается и выходит из сферы реакции. Остающийся в объеме над катализатором избыток другого антипода сообщает катализату оптическую активность. Аналогичная точка зрения в общей форме высказывалась Егером⁴⁶⁸. Это предположение об избирательной адсорбции антиподов на поверхности кварца рассматривалась в работе Кондона, Алтара и Эйринга⁴⁶⁸, показавших возможный путь определения абсолютной конфигурации молекул оптически-активных соединений методом адсорбции и катализа на поверхности кварца. В 1958 г. показано, что левовращающий кварц обладает правоспиральной структурой, благодаря чему⁴⁶⁹ возможность определения абсолютной конфигурации получает теперь реальную основу⁴⁷⁰.

Шваб и Рост⁴⁷¹ полагают, что специфической стадией является не адсорбция, а контактное активирование субстрата на агрегатах металла, передающих асимметрию от носителя к субстрату. Предложено рассматривать кварцевые катализаторы как своего рода упрощенную неорганическую модель ферментов, в которой «действующей группой» является катализирующий металл, а асимметрическим агентом—носитель кварц.

Экспериментальное подтверждение своей точки зрения авторы видят в изменении знака вращения катализата, при применении катализатора—медь на кварце. Знак вращения катализата меняется с (—) при дегидрогенизации, на (+) при окислении спирта. На других катализаторах, содержащих никель или платину, этого изменения знака вращения не наблюдается. Следовательно, более правильно предположить, что при окислении бутанола-2 образуется непрочное соединение CuO , легко передающее кислород. Благодаря этому увеличивается общая скорость разложения спирта и скорость разложения (+)-антипода начинает превышать скорость разложения (—)-антипода, катализат приобретает знак вращения, противоположный знаку вращения при дегидрогенизации спирта^{458, 472}. Свою точку зрения на механизм асимметризирующего действия кварцевых катализаторов Шваб и Рост распространили и на асимметрический катализ при помощи активированных волокон хлопка (катализатор Бреди́га и Герстнера).

При этом предполагается, что оптически-активная целлюлоза волокон передает реагирующему веществу асимметрию через каталитически-деятельную группу, которая сама по себе не может оказывать асимметризирующее воздействие²⁷². Этим самым признается решающая роль самой оптически-активной целлюлозы как катализатора в стереоспецифическом катализе.

Кун⁴⁷², рассматривая механизм стереоспецифического действия катализатора Бреди́га и Герстнера, подчеркивает, что этот катализатор с большой степенью подобия воспроизводит действие

ферментов. На основании имеющейся оптически-активной полосы в спектре поглощения группы $(C_2H_5)_2N$ сделан вывод о связи этой группы непосредственно с диссимметрическими атомами носителя. Вследствие такой связи группа становится частью асимметрической молекулы и должна поэтому оказывать асимметризирующее воздействие. Следовательно, как полагает Кун, разделить асимметрические и каталитические функции таких образований становится невозможным. Подтверждение того, что сами по себе неактивные молекулы походят на оптически-активные, если они диспергированы на оптически-активном носителе, Кун находит в примерах из области неорганической химии. Известно, что аметист—кварц с коллоидальными включениями железа—обнаруживает в спектре адсорбции полосу с циркулярным дихроизмом, принадлежащую железу. По-видимому, под влиянием молекул SiO_2 , окружающих атомы железа, последнее становится похожим на оптически-активное вещество. Это предположение могло бы подтвердиться, если бы удалось, например, показать циркулярную дихроитичность пленок металла, находящихся на поверхности носителя—кварца, в кварцевых катализаторах.

Стереоспецифический катализ имеет большое методологическое значение в качестве примера абсолютного асимметрического синтеза, протекающего под действием только неорганических соединений, обладающих диссимметрической решеткой. Данным кварцевому катализу послужили основой для создания ряда гипотез возникновения первичного оптически-активного органического вещества^{14, 15, 473—477}, чем не исчерпывается значение стереоспецифического катализа. Стереоспецифические катализаторы, особенно алкалоиды, представляют собой весьма эффективные химические модели ферментов, стереоспецифическое действие которых близко воспроизводит особенности действия природных ферментов.

В отношении применения стереоспецифического катализа с препаративными целями нужно заметить, что гомогенные катализаторы (алкалоиды, терпены) в ряде случаев вполне могут заменить соответствующие ферменты при получении оптически-активных соединений.

Так, при применении гидроцинхонида в циангидриновом синтезе нитрила *m*-нитроминдальной кислоты катализатор действует уже при соотношении: одна молекула алкалоида на $3 \cdot 10^6$ молекул альдегида.

Гетерогенные диссимметрические катализаторы, изучение которых началось сравнительно недавно, еще значительно отстают в стереоспецифичной эффективности от природных ферментов и не представляют пока интереса для препаративных целей: об их аналитическом применении упоминалось выше⁴⁶³.

По-видимому, применение в катализе синтетических диссимметрических адсорбентов в качестве носителей даст больший асимметрический эффект.

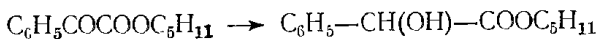
Действительно, для кварцевого катализа степень асимметрии не превышает 0,1—1,1%. Эти величины гораздо меньше указанных Куном²⁵ при теоретическом рассмотрении избирательности асимметрического катализа. Так, если из симметричного вещества А получают антиподы B_d и B_l с константами скорости K_d и K_l соответственно, то для осуществления асимметрического синтеза необходимо, чтобы соблюдалось условие $K_d > K_l$ (или $K_l > K_d$). В приведенных выше случаях асимметрического синтеза отношение K_d/K_l (или если $K_l > K_d$, то K_l/K_d) составляло 1,1—1,5; в крайнем случае оно равнялось 2. В «кварцевом катализе» это отношение было равно примерно 1,02, тогда как при ферментативных синтезах оно достигало $1 \cdot 10^2$ или еще выше.

АБСОЛЮТНЫЙ ФОТОХИМИЧЕСКИЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Пастер⁴⁷⁸ искал происхождения оптической активности продуктов жизнедеятельности в физических процессах и в первую очередь в явлениях магнетизма. Для проверки своих предположений он пытался с помощью мощных электромагнитов осуществить селективную кристаллизацию оптически-активных соединений в магнитном поле. Этим самым была произведена первая попытка осуществления «абсолютного асимметрического синтеза». Кроме того, Пастер пользовался приборами с часовым механизмом, надеясь добиться с помощью гелиостата и рефлектора иного развития и роста растений в условиях, в которых движение солнца было бы обратное естественному, видимому движению. Он исследовал также возможность образования асимметрических молекул при реакциях, протекающих в быстро вращающихся трубках. Все эти неудачные опыты были основаны на ошибочной мысли, что магнитное поле, механическое движение являются асимметризирующими факторами. Это стало очевидным после того, как Кюри⁴⁷⁹ в 1894 г. точно сформулировал условия, которым должен удовлетворять физический агент, чтобы он был в состоянии проявить свое асимметризирующее действие.

Однако, несмотря на это, продолжались попытки осуществить абсолютный асимметрический синтез в аналогичных условиях. Так, оптически-активные соединения пытались получить, помещая реагирующие вещества в быстро вращающиеся трубы. Бромирование стильбена и восстановление бензоилмуравьиной кислоты проводилось в сильном магнитном поле⁴⁸⁰.

(—)-Амилсвый эфир бензоилмуравьиной кислоты восстанавливали в магнитном поле под действием амальгамы натрия¹⁹:

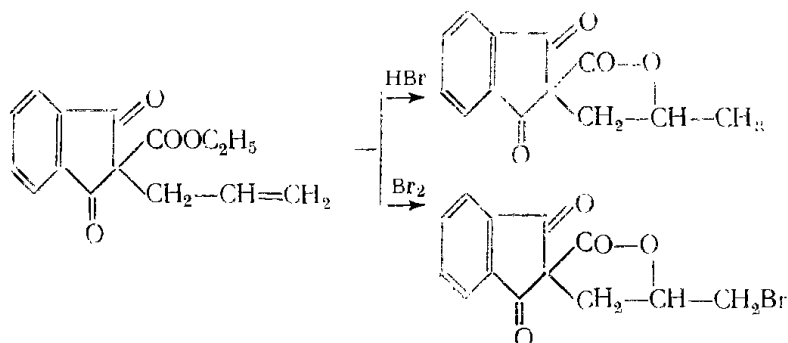


В идентичных условиях Гай и Дружинин⁴⁸¹ бромировали метиловые эфиры фумаровой и кривичной кислот, но оптически-деятельных продуктов также не обнаружили.

Известно¹⁹ определенное влияние магнитного поля на некоторые реакции с участием парамагнитных ионов металлов, а также отмечено⁴⁸² ориентирующее влияние магнитного поля на расположение кристаллов различных комплексных соединений кобальта и солей железа⁴⁸³, кобальта, никеля. Попытка Егера⁷ провести в магнитном поле электролиз железных солей замещенных малоновых кислот не увенчалась успехом.

И. И. Остромысленскому и Курсанову⁴³⁴ не удалось обнаружить различия в скоростях кристаллизации оптических антиподов из раствора рацемата, помещенного в электромагнитное поле. Это побудило изучить асимметрический гидролиз⁴⁸⁵ некоторых сложных углеводов в переменном электромагнитном поле, что также не привело к положительным результатам.

Бромирование и гидробромирование 2-аллил-2-карбэтоксииндан-диона-1,3 в сильном магнитном поле при одновременном облучении поляризованным светом приводит к спирам, обладающим слабой оптической активностью⁴⁸⁶:



Другим источником неудач по осуществлению абсолютного асимметрического синтеза явилось применение агентов, не влияющих совсем на данную реакцию.

Так, при изучении восстановления⁴³⁵ (—)-амилового эфира бензоилмуравьиной кислоты в присутствии плоско-поляризованного света, проходящего параллельно магнитным силовым линиям, выяснилось, что эта реакция не является фотохимической.

Кюри сформулировал условия, которым должен удовлетворять физический диссимметрический агент, чтобы оказывать асимметризирующее воздействие при превращениях химических веществ. Кюри показал, например, что магнитное поле само по себе не может удовлетворять этим условиям, особенно если пытаются наложить еще электромагнитное поле. Диссимметрией может обладать следующая комбинация: плоско-поляризованное излучение, распространяющееся параллельно силовым линиям магнитного поля и также эллиптически- (и циркулярно)-поляризованный свет.

Позже многие авторы⁴⁸⁵ также пришли к выводу о бесполезности использования в качестве асимметризирующих факторов магнитных и электрических полей, которые не являются асимметричными, а только полярными, имеющими плоскость симметрии, перпендикулярную к силовым линиям.

Следует подчеркнуть, что диссимметрический агент⁴⁸⁷, помимо асимметризирующего влияния на протекающую реакцию, должен оказывать и иницилирующее воздействие, без которого реакция невозможна. Эти факторы были учтены в работах, посвященных фотохимическому асимметрическому разложению и синтезу.

Попытки осуществления фотохимического асимметрического разложения рацематов

Рассеянный солнечный свет, отраженный от поверхности Земли, всегда становится частично циркулярно- или эллиптически-поляризованным^{488, 489}.

Показано⁴⁹⁰, что на поверхности Земли в отраженном солнечном свете преобладает правый компонент циркулярно-поляризованного света. Высказано предположение, что под воздействием этого избыточного правого компонента на протяжении долгих лет эволюции живого мира и происходили направленные асимметричные биосинтезы оптически-активных органических соединений^{14, 15, 474, 476}.

Эта гипотеза, впервые сформулированная Вант-Гоффом³⁸⁹, казалась весьма вероятной и явилась толчком для поисков условий синтеза оптически-активных соединений под влиянием циркулярно-поляризованного света.

Химическое действие линейно-поляризованного света на органические соединения обнаружено еще в 1841 г. Предполагалось, что того же эффекта можно ожидать и от циркулярно-поляризованного света⁴⁹¹. Однако к мысли о селективном действии последнего на оптические антиподы пришли несколько позже (Пастер⁴⁷⁸).

Имеющиеся указания⁴⁹² о различном действии линейно-поляризованного света на оптические антиподы следует признать ошибочными. По-видимому, линейно-поляризованный свет содержал примесь циркулярно-поляризованного света.

Попытки Лебеля⁴⁹³ экспериментально проверить указание Вант-Гоффа³⁸⁹ о возможности образования под влиянием *d*- и *l*-циркулярно-поляризованного света оптически-активных веществ сначала не увенчались успехом. Однако вскоре Коттону⁴⁹⁴ удалось показать различное поведение оптически-активных органических соединений при облучении их *d*- или *l*-циркулярно-поляризованным светом. Это явление, названное «циркулярным дихроизмом» и наблюдавшееся впервые на растворах *dl*-тартрата меди или хрома, заключалось в том, что компоненты циркулярно-поляризованного света поглощались этим раствором в неравной степени.

Кривая оптического вращения в области поглощения оптически-активного раствора тартрата имеет ряд экстремумов. Поэтому в большинстве таких случаев наблюдаемая величина вращения для данного интервала волн воспринимается как интегральная величина. В этой области (+) - и (—)-антиподы облучаемого раствора разлагаются с разными скоростями^{495—496}. Однако попытка асимметричного фотохимического разложения *dl*-тартрата меди под действием только *d*- или *l*-компонента циркулярно-поляризованного света была безрезультатной⁴⁹⁷.

Методика эксперимента была следующей. Щелочной раствор *dl*-тартрата меди помещался в две стеклянные кюветы, из которых одна облучалась *d*-компонентом, а другая—*l*-компонентом. После того как была достигнута значительная степень разложения, растворы исследовались на поляриметре—оптического вращения не было обнаружено. Это и понятно, так как для облучения использовалась видимая часть спектра, а циркулярный дихроизм соли становится заметным для полосы поглощения, расположенной в красной области. Кроме того, активная радиация, вызывающая фотохимическое разложение *Cu*-тартрата, находится в ультрафиолетовой области (3500—4000 Å), а в этой области циркулярный дихроизм близок к нулю.

Этот пример в дальнейшем подвергся детальному исследованию и было выяснено, что закись меди, образующаяся при фотоллизе, действует как гетерогенный катализатор, ускоряющий разложение тартрата. Кроме того, оказалось, что щелочной раствор *dl*-тартрата меди полностью не диссоциирован на оптические антиподы, чем и объясняется неудача асимметрического фотохимического разложения.

Следует отметить, что еще до открытия циркулярного дихроизма Маккензи³¹ пытался активировать водные растворы серебряных солей молочной и миндальной кислот действием циркулярно-поляризованного света.

Несколько иное направление получило использование циркулярно-поляризованного света в работах по образованию оптически-активных пленок солей и металлов.

Бик⁴⁹⁸ облучал правым или левым компонентами циркулярно-поляризованного света светочувствительные материалы: фотобумагу, пропитанную тартратам серебра и фотопластинки с бромистым серебром, сенсibilизированные обработкой спиртовым раствором хлорофилла. При экспозиции этих материалов в спектрографе *d* и *l*-компонентами света одинаковой интенсивности разницы в отпечатках не было обнаружено. Отрицательный результат этих опытов обусловлен несовпадением максимумов фотохимической и циркулярно-дихроитичной абсорбции.

Положительные результаты были получены при облучении тонкого слоя (0,2 μ) хлористого серебра циркулярно-поляризованным светом от вольтовой дуги. Образующийся слой серебра вращал плоскость поляризации, создавая эллиптическую поляризацию проходящего света. Следовательно, пленка серебра приобрела свойства одноосного кристалла⁴⁹⁹.

Удельное вращение слоя достигало 800° для красной области спектра и 1200° для желтой в расчете на 1 мм толщины слоя. Аналогичные данные наблюдались и при облучении циркулярно-поляризованным светом эмульсии AgCl в желатине. Однако решить однозначно вопрос не представлялось возможным ввиду того, что оптическая активность самой желатины—величина не

постоянная и появление оптического вращения могло быть вызвано ее присутствием.

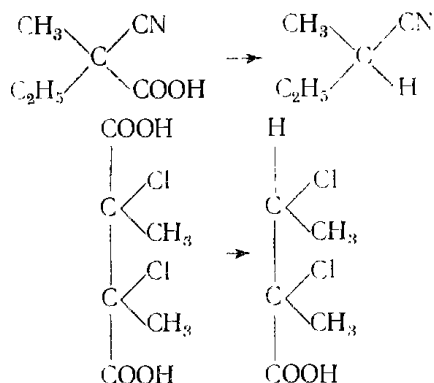
Эти данные нельзя, конечно, рассматривать как пример асимметрического синтеза, так как при этом не происходит образование диссимметрического центра, а наблюдается только оптическая активность, обусловленная ориентированным расположением зерен хлористого серебра. Получение аналогичным путем оптически-активных пленок металла уже рассматривалось выше (Гхош^{442, 443}).

Взаимодействие циркулярно-поляризованного света с дихроичными соединениями наблюдалось на следующем примере^{442, 444}.

Коллоидальный раствор вольфрамовой кислоты, обладающей циркулярным дихроизмом, окисляет *d*-глюкозу с разными скоростями под действием *d*- и *l*-циркулярно-поляризованного света ($\lambda=3660 \text{ \AA}$), причем константы скорости составляли соответственно $K_d=0,806 \cdot 10^{10}$ и $K_l=0,93 \cdot 10^{10}$.

Равным образом, в присутствии комплекса, полученного из ванадата натрия и *d*-винной кислоты, который обладает оптической активностью и циркулярным дихроизмом, окисление винной кислоты под действием *d*- и *l*-циркулярно-поляризованного света происходит с различными скоростями: ($K_d=1,87 \cdot 10^5$ и $K_l=2,71 \cdot 10^5$ соответственно).

Эти и другие результаты вызвали ряд попыток осуществить асимметрическое разложение рацематов под действием циркулярно-поляризованного света. Однако отрицательные результаты получались и тогда, когда соблюдались необходимые условия для проведения асимметрической реакции: превращение происходило под влиянием диссимметрического агента и затрагивало центр диссимметрии, как, например, при выделении⁵⁰⁰ углекислоты из рацемических карбоновых кислот по следующим схемам:



Реакции проводились в присутствии солей урана в качестве катализатора под воздействием поляризованного света. Были получены только рацемические продукты.

Бик⁵⁰¹, анализируя проведенные реакции, подчеркнул, что для такого рода исследований нужно выбирать только те реакции,

которые могут быть инициированы фотохимически. Кроме циркулярно-поляризованного света, для облучения применялся также и естественный свет, проходящий через магнитное поле. Следует учесть, что комбинация магнитное поле—луч естественного света не тождественна диссимметрии циркулярно-поляризованного света^{479, 501}.

К этой же группе опытов должны быть отнесены и неудачные опыты Семенцова³³ по фотохимическому окислению глицерина в присутствии солей урана.

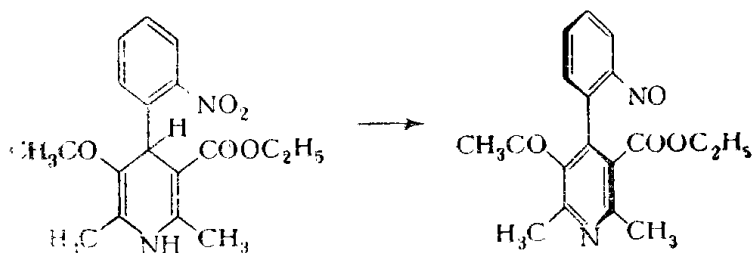
Неудачи при асимметрическом фотохимическом разложении рацематов в значительной степени объяснялись поглощением асимметрической радиации реагентом, не способным к избирательному превращению (например, солью урана⁵⁰⁰ и др.). Однако фотохимическое разложение только одного светочувствительного соединения без добавки других веществ зачастую также протекает оптически не избирательно.

Так, при облучении циркулярно-поляризованным светом (2200—3000 Å) 8%-ного бензольного раствора неактивной диазокамфоры (при температуре 19°, в течение 14 недель) образуется неактивный продукт⁵⁰². Отрицательный результат получен и при облучении в течение 6 недель водного 50%-ного раствора *dl*-молочной кислоты.

Однако облучение циркулярно-поляризованным светом комплексной рацемической виннокислой соли ванадия вызывало избирательное разложение одного из антиподов (Гхош^{442, 443}).

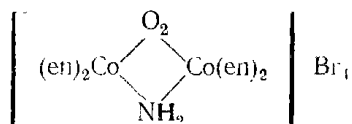
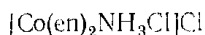
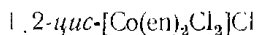
Скорость мутаротации некоторых сахаров при облучении их растворов *d*- или *l*-циркулярно-поляризованным светом различна при длине волны $\lambda = 5461$ Å, но одинакова для циркулярно-поляризованного света с $\lambda = 5890$ Å⁵⁰³.

К этой группе реакций нужно отнести и фотохимическое разложение рацемического 4-(2'-нитрофенил)-5-ацето-3-карбокси-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина¹⁴⁶ под действием циркулярно-поляризованного света с длиной волны $\lambda = 3600$ Å. Применение полученного оптически-активного соединения в асимметрическом синтезе рассмотрено выше (см. стр. 49). Облучение проводилось в спиртовом растворе до тех пор, пока степень разложения не достигала 37—39,5%. Продукт (соответствующее нитрозосоединение) имел $\alpha_D = -0,022 \pm 0,006^\circ$. После 100%-ного разложения продукт был в пределах ошибки измерения неактивным ($\alpha_D = -0,002 \pm 0,003^\circ$):



Асимметрическое разложение рацемических комплексных соединений

Большие надежды возлагались на асимметрическое фотохимическое разложение светочувствительных комплексных солей различных металлов^{503, 504}, обладающих большим удельным вращением:



Водный раствор комплексной соли облучали в течение 1—11 дней (в зависимости от концентрации раствора и светочувствительности комплекса) циркулярно-поляризованным светом (2200—3000 Å). Несмотря на то, что наблюдалось сильное разложение, оптической активности обнаружено не было.

Отсутствие оптического вращения объяснялось, по-видимому, тем, что комплексные соли обладали при 2200—3000 Å широкой полосой поглощения. При облучении комплексных солей светом с $\lambda = 2200\text{—}3000$ Å происходит глубокое фотохимическое разложение.

Изучение хода оптической активности в этой области не проводилось и не учитывался фактор анизотропии (см. ниже), который в интервале 2200—3000 Å весьма значителен. Следует отметить, что примененная в этих опытах радиация была поляризована в недостаточной степени.

Изучение аналогичных комплексов также не привело к положительным результатам. Для комплекса $\text{K}_3[\text{Co}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]$, обладавшего полосой поглощения 4200—6000 Å, наблюдалось лишь фотохимическое разложение при облучении светом с большей длиной волны, тогда как фактор анизотропии значителен в области коротких волн⁵⁰⁴. Это же явление обнаружено при изучении комплекса $\text{K}_1\text{Rh}(\text{C}_2\text{O}_4)_3$, фактор анизотропии¹⁹ которого исключительно велик для 4600 Å, а фотохимическое разложение происходит только под влиянием ультрафиолетового излучения, где циркулярный дихроизм мал или отсутствует совсем. Этим объясняется и неудача⁵⁰⁵ при разложении комплекса $\text{K}_3[\text{Co}(\text{C}_2\text{O}_4)_4]$, обладающего в оптически-чистой форме удельным вращением $[\alpha]_{4990} = -5725^\circ$. Однако внимательное изучение позволило установить, что при облучении водного раствора этого комплекса d-компонентом циркулярно-поляризованного света ($\lambda = 5890$ Å)

в продуктах реакции обнаруживается (—)-вращение, проходящее со временем через максимум. Следовательно, этим самым был осуществлен первый пример асимметрического фотохимического разложения в области рацемических комплексных соединений (Цухида⁵⁰⁶, 1935 г.).

Этот удачный опыт подтвердил, что отрицательные результаты большого числа реакций, проводимых под влиянием циркулярно-поляризованного света, часто объяснялись различными недостатками условий опыта—отсутствием циркулярного дихроизма или фотохимического разложения в исследуемой области спектра.

Следовательно, нет оснований полагать, что образование активных соединений под воздействием циркулярно-поляризованного света вообще невозможно. Эта точка зрения основывалась⁵⁰⁷ на том, что при воздействии асимметрического физического фактора на молекулу необходима ее соответствующая ориентация, для которой требуется время порядка 10^{-9} сек., тогда как столкновения молекул, вызывающие дезориентацию, происходят через 10^{-14} сек. Поэтому можно предположить, что получение оптического антипода в этих условиях неосуществимо. Эта точка зрения ошибочна. Известно, например, существование эллиптически-поляризованной флюоресценции у оптически-активных соединений, что указывает на тесную связь строения молекул с характером излучения⁵⁰⁸. Опыты Куна и ряда других авторов показали возможность осуществления фотохимического асимметрического разложения и синтеза.

Асимметрическое фотохимическое разложение рацемических органических соединений

Для успешного осуществления абсолютного асимметрического синтеза необходимо применять вещества, достаточно светочувствительные и обладающие циркулярным дихроизмом в области химически действующих волн. При этом, если максимум интенсивности фотохимического разложения совпадает с длиной волны, при которой наблюдается циркулярный дихроизм, то происходит главным образом поглощение одного из компонентов циркулярно-поляризованного света. Это и может привести к асимметрическому синтезу при условии, что реакция протекает с затрагиванием центра диссимметрии.

Если, например, (—)-антипод при данной длине волны сильнее адсорбирует *d*-компонент света, то при этой же длине волны (+)-антипод будет сильнее поглощать (—)-компонент света (правило Натансона⁵⁰⁹). Если же молекулы под действием света будут при этом разлагаться, то *d*-циркулярно-поляризованный свет, воздействуя на вещество, будет вызывать разложение в большей степени (—)-антипода, чем (+)-антипода. В результате этого со временем в реакционной смеси появится избыток (+)-молекул.

Степень ожидаемого активирования зависит от продолжительности фотохимического действия и пропорциональна «фактору анизотропии» (g) среды:

$$g = \frac{\Sigma_l - \Sigma_d}{\Sigma}$$

где Σ_l и Σ_d —коэффициенты поглощения средой l - и d -компонентов света;

$\Sigma = \frac{\Sigma_l + \Sigma_d}{2}$ — коэффициент поглощения обычного света.

Фактор анизотропии для данной полосы поглощения практически постоянен, но резко меняется при переходе от одной полосы к другой.

Если $[\alpha]_\lambda^t$ —удельное вращение оптически-чистого вещества, а ρ —степень разложения, то наблюдаемая величина вращения равна:

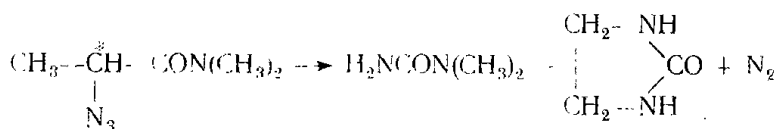
$$\alpha = [\alpha]_\lambda^t \frac{g}{2} (1 - \rho) \ln \frac{1}{1 - \rho}$$

Найдено¹⁰⁰, что этиловый эфир α -бромпропионовой кислоты обнаруживает увеличение величины вращения до 4000° при 2450 Å, а затем происходит внезапное изменение знака вращения на обратный.

Это соединение использовали Кун и Браун⁵¹⁰ для осуществления фотохимического асимметрического разложения. Спиртовой раствор (4—8%) рацемата облучался d - и l -циркулярно-поляризованным светом, полученным от Mg-дуги (2800 Å). Свет фильтровался через 1 мм слоя 5%-ного раствора бензола в ледяной уксусной кислоте. Параллельно с облучением рацемата компонентами циркулярно-поляризованного света облучался раствор оптически-активного эфира неполяризованным светом той же интенсивности. По убыли вращения этого раствора судили о степени разложения в растворе рацемата. По достижении 50%-ного разложения спирт удалялся и остаток исследовался на поляриметре. Облученный d -компонентом поляризованного света остаток имел (+)-вращение; облученный l -компонентом — (—)-вращение. Следовательно, преобладающий компонент света действовал в большей степени на антипод рацемата противоположного знака. Наибольшая величина вращения составила $\pm 0,05^\circ$ ($l=1$). Через некоторое время эта величина убывала до нуля. Увеличение длины слоя исследуемого вещества при поляриметрических измерениях вдвое повышало величину вращения (до $0,10^\circ$). Опыты много раз воспроизводились, но асимметрический эффект повысить не удалось.

В 1930 г. на примере диметиламида α -азидпропионовой кислоты Кун и Кнопф⁵¹¹ достигли большей степени асимметрического фото-

химического разложения рацемата. Разложение протекает по-видимому, по схеме:



Исследование проводилось на приборе, схема которого приводится на рис. 5.

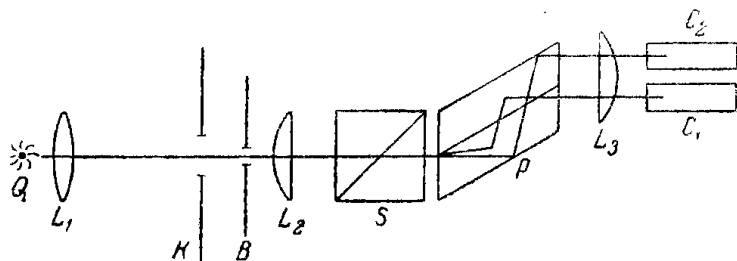


Рис. 5. Схема установки для фотохимического асимметрического разложения рацемического димстиламида α-азид пропионовой кислоты:

- Q—источник света—кварцевая лампа ($\lambda=2800-3200 \text{ Å}$)
 L_1, L_2, L_3 —кварцевые линзы;
 K—экран для создания узкого луча света,
 B—коллиматорная щель;
 S—призма Сенармона;
 P—ромб Френеля с углом 54° для создания циркулярной поляризации света;
 C_1, C_2 —кварцевые кюветы с облучаемым раствором.

Исследованный амид обладал при 2900 Å слабой полосой поглощения, принадлежавшей группе N_3 , и в то же время сильно выраженной аномалией вращения в соседних с данной полосой областях спектра. Фактор анизотропии в этом случае достигал $g = -0,02-0,03$. Исследованию подвергался 1,5%-ный раствор амида в гексане. Степень превращения амида определялась по контрольному раствору оптически-активного амида, разлагавшегося под действием неполяризованного света. При этом вращение убывало с $[\alpha]_D = -105^\circ$ ($l=1$) до -85° . Степень разложения контролировалась также по количеству выделившегося азота. Реакция продолжалась до достижения 35,5—37%-ного разложения, после чего гексан отгонялся в вакууме при комнатной температуре. Дистиллят—бесцветная жидкость, имеющая $\alpha_{5791} = -1,04^\circ$ и $+0,78^\circ$ в зависимости от знака примененного света. Степень асимметрического разложения достигала 0,5%. Вращение и через три дня сохраняло прежнюю величину. Знак вращения продукта соответствовал знаку компонента циркулярно-поляризованного света.

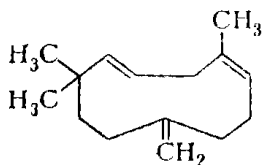
По указанной выше формуле (см. стр. 157) можно вычислить ожидаемое в условиях опыта максимальное вращение. При удельном вращении $[\alpha]_D^{25} = 340^\circ$, факторе анизотропии $g = 0,024$ и степени пре-

вращения $\rho = 0,4$ получаем вычисленную величину оптического вращения $\alpha_{\text{выч.}} = 1,25^\circ$, что согласуется с полученными в опытах величинами оптического вращения: $1,07$ и $0,78^\circ$. Отклонения от вычисленной величины могут быть объяснены тем, что использованный в опытах свет был не полностью циркулярно поляризован. Наблюдаемый знак вращения продукта соответствовал вычисленному. Далее оказалось, что для этой реакции выполняется закон эквивалентности Эйнштейна, так, что на каждый поглощенный квант света ($h\nu$) разлагается одна молекула амида, и, следовательно, цепная реакция не имеет места. Теоретическое рассмотрение результатов этой работы позволило сделать вывод, что при полном разложении рацемата можно получить продукт высокой степени чистоты.

Эти удачные опыты по осуществлению абсолютного асимметрического синтеза деструкцией рацемата подтверждены новым примером асимметрического разложения^{512, 513}.

Изучение циркулярного дихроизма и вращательной дисперсии спиртового раствора нитрозита β -кариофиллена (1,4,4,8-тетраметил-1,5,8-циклогендекатриен⁵¹⁴) показало, что вращение достигало максимальной (+)-величины при $6250 \text{ \AA}$, которая затем снижалась до нуля при $6800 \text{ \AA}$. В этой области d -компонент света поглощался сильнее, чем l -компонент. При облучении 5%-ного раствора активного нитрозита кариофиллена в этилбутирате ($\alpha_{5461} = +36^\circ$) выделялся азот и вращение становилось отрицательным. Однако при применении d - и l -компонентов света разницы во вращениях продукта не было замечено.

Поскольку не было уверенности в том, что исходное соединение—нитрозит β -кариофиллена—существует в виде рацемата, был использован аналогичный сесквитерпен— α -кариофиллен, или гумулен. Недавно установлено его строение^{515–517}.



Для исследования применялся 3,5%-ный раствор нитрозита гумулена в этилбутирате. Облучение производилось d - и l -компонентами в двух сосудах; ход реакции контролировали при помощи поляриметра.

Источником света служила угольная дуга. Свет, пропущенный через желатиновый светофильтр ($\lambda = 6000\text{--}7000 \text{ \AA}$), был циркулярно-поляризован с помощью николя и двух пластинок слюды в четверть волны для $\lambda = 7000 \text{ \AA}$. Облучение l -светом через 4 часа вызывало слабое (—)-вращение. Через 12 час. наблюдались ве-

личины вращения $+0,11$ и $-0,09^\circ$ ($\lambda=5461 \text{ \AA}$), а затем вращение начало убывать. При применении 7%-ного раствора нитрозила гумулена через 36 час. получена максимальная величина $\alpha_{5461} = \pm 0,21$. Величины вращения в желтом свете ртутной лампы достигали $\pm 0,30^\circ$. Результаты опытов приведены на рис. 6. Сумма абсолютных величин вращения достигала $0,42^\circ$.

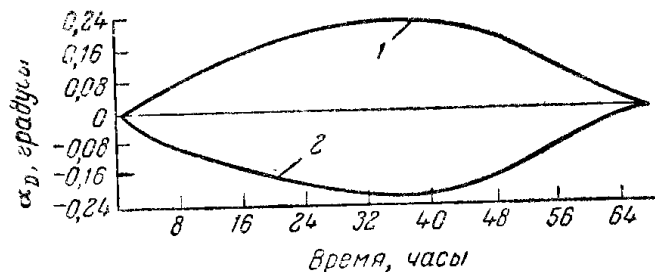
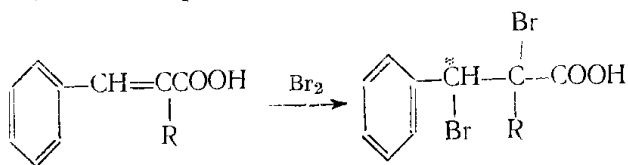


Рис. 6. Зависимость величины оптического вращения нитрозила гумулена от времени облучения: 1—левым циркулярно-поляризованным светом; 2—правым циркулярно-поляризованным светом.

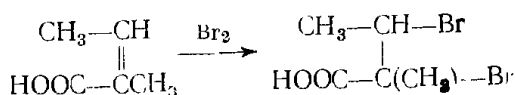
Однако этот результат, несмотря на сравнительно большую величину вращения, значительно превосходящую возможную ошибку измерений, не так важен, как предыдущий, вследствие того что здесь имели дело с соединением, оптические свойства которого не были достаточно изучены и строение его было установлено значительно позже.

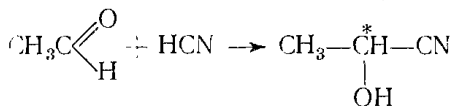
АБСОЛЮТНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ ФОТОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Из немногочисленных попыток⁵¹⁸ осуществления абсолютного асимметрического синтеза синтетическим путем под влиянием циркулярно-поляризованного света можно указать¹⁹ на бромирование α -замещенной коричной кислоты:



Действие радиации заключалось в активировании только молекул брома, что не могло, конечно, повлечь за собой асимметрической реакции. Неудачны были и опыты⁵¹⁹ по бромированию ангеликовой кислоты (оптическое вращение продукта было в пределах ошибки измерения):

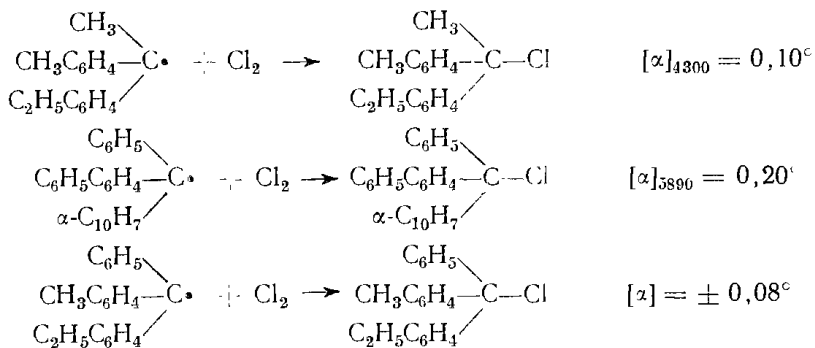


или присоединению HCN к ацетальдегиду⁵²⁰:

Первый абсолютный асимметрический синтез провели в 1933—1934 гг. Карагунис и Дрикос⁵²¹ путем присоединения галоида к триарилметильному свободному радикалу под влиянием циркулярно-поляризованного света. Получение диссимметрической молекулы в этих опытах основано на следующем. Если в раствор, содержащий свободный радикал триарилметил с различными заместителями, вводить его четвертый отсутствующий адденд при одновременном облучении циркулярно-поляризованным светом с длиной волны, в максимальной степени поглощаемой реагентами, то следует ожидать, что присоединение этого четвертого заместителя будет происходить с различной скоростью при облучении *d*- или *l*-светом. При этом один из антиподов будет образовываться в большем количестве вследствие того, что компоненты циркулярно-поляризованного света поглощаются антиподами в неравной степени. Появление же активности при присоединении галоида к асимметрическому радикалу может быть объяснено только пирамидальной конфигурацией последнего.

Реакция проводилась при 0° для уменьшения побочных продуктов. Были исследованы реакции присоединения хлора к метил-(*n*-метилфенил)-(*n*-этилфенил)-метилу под влиянием циркулярно-поляризованного света ($\lambda=4300 \text{ \AA}$). Вращение продукта превышало 0,10°.

В тех же условиях при применении фенил-(дифенилил)-(α -нафтил)-метила вращение продукта достигало $+0,20^\circ$:



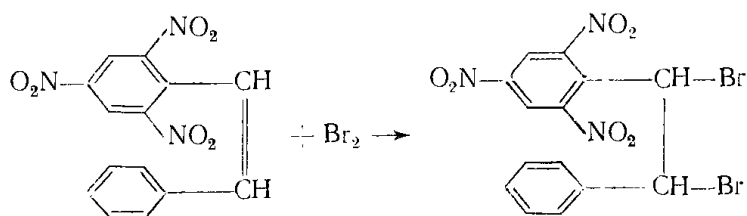
Величины вращения в последней реакции достигали максимальной величины в $\pm 0,08^\circ$ и затем снижались до нуля. Облучение α -светом вызывало (—)–вращение продукта и наоборот.

Из рис. 7 видно, что кривые зависимости величины вращения от времени реакции полностью симметричны. Оптическое исследование на поляриметре продукта, полученного при облучении смеси неполяризованным светом с длиной волны 4350 Å, не изме-

няло нулевой точки прибора в пределах точности измерений ($\pm 0,01^\circ$).

Попытки увеличить вращение не привели к желаемому результату, по-видимому, вследствие того, что при реакции образуется свободный атом галоида, который присоединяется к радикалу не-избирательно, несмотря на действие асимметризирующего агента.

В 1935 г. Дэвис и Хегги⁵²² нашли второй пример фотохимического абсолютного асимметрического синтеза—асимметрическое присоединение брома к 2,4,6-тринитrostильбену в циркулярно-поляризованном свете с длиной волны $\lambda = 3600\text{--}4500 \text{ \AA}$:



Оказалось, что бром сильно поглощает свет с этой длиной волны и атомы брома могут инициировать цепную реакцию, что

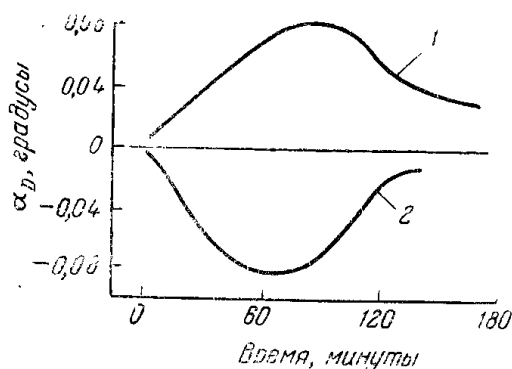


Рис. 7. Зависимость величины оптического вращения продукта реакции радикала с хлором от времени облучения:

1—левым циркулярно-поляризованным светом;
2—правым циркулярно-поляризованным светом с длиной волны $\lambda = 4350 \text{ \AA}$.

снижает асимметрический эффект. Величина вращения полученного в этой реакции дибромид 2,4,6-тринитrostильбена была весьма мала: (—) $-0,04^\circ$, однако она лежит вне пределов ошибки измерения и хорошо воспроизводится. Расчет по формуле Куна также дает эту величину. Следовательно, в изученных условиях величина вращения и не могла превысить $0,04^\circ$.

Реакция проводилась в кварцевой кювете ($15 \times 15 \times 25 \text{ мм}$) при 20° в растворах хлороформа, бензола, уксусной кислоты и нитробен-

зола. Последний оказался наиболее подходящим растворителем. Во всех случаях при облучении раствора величина вращения во времени проходила через максимум. Если же оптически-активный раствор оставлялся на рассеянном дневном свете, то он полностью инактивировался.

Для облучения применялся *d*-циркулярно-поляризованный свет как раз в той форме, как указывают авторы, в какой он преобладает на поверхности земли в отраженном солнечном свете^{490, 498, 501}. При облучении в течение 11 час. насыщенного

раствора тринитростильбена в CCl_4 в присутствии брома образуется продукт реакции с вращением $\alpha_D = 0,019^\circ$ ($l=0,5$), а через 24 часа $\alpha = 0,021^\circ$.

Данные по асимметрическому бромированию 2,4,6-тринитростильбена в 5—7%-ном растворе бензола, ледяной уксусной кислоты и нитробензола приведены на рис. 8. Нитробензол оказывается наиболее подходящим растворителем для осуществления асимметрического синтеза. Максимальная величина вращения достигала $0,075^\circ$ через 156 мин., а затем убывала.

Изучалось также присоединение к тринитростильбену хлора в растворе нитробензола при облучении *d*-светом с различной дли-

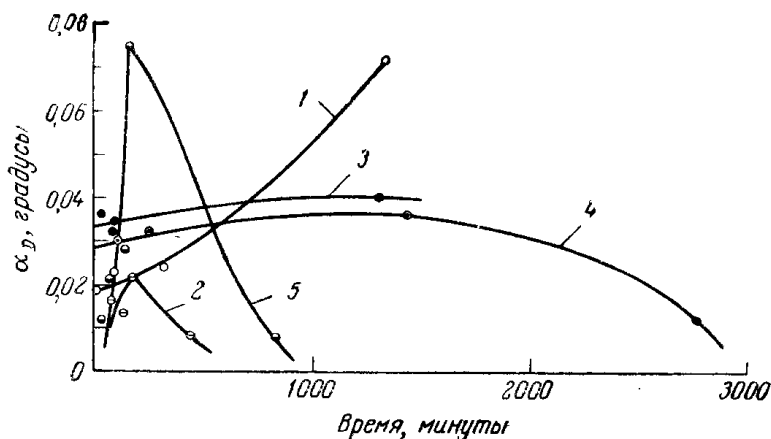


Рис. 8. Зависимость величины оптического вращения продукта бромирования 2,4,6-тринитростильбена от времени облучения правым циркулярно-поляризованным светом:

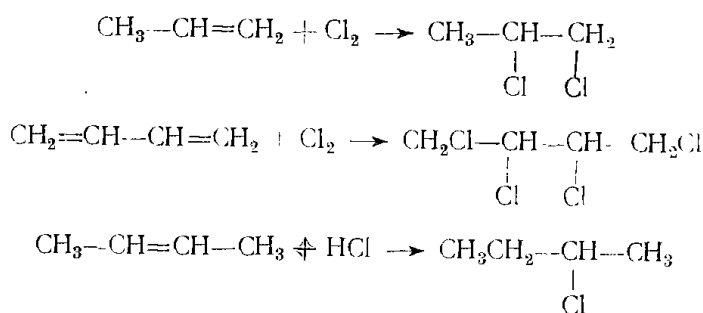
1—в бензоле; 2—в уксусной кислоте; 3, 4, 5—в нитробензоле.

ной волны⁵²³. Максимальная величина вращения составила $+0,034 \pm 0,002^\circ$ при длине волны $\lambda = 5890 \text{ \AA}$ и $0,05 \pm 0,002^\circ$ при $\lambda = 5461 \text{ \AA}$. Последняя величина достигнута через 45 мин. после начала облучения, а затем вращение вследствие рацемизации начинает убывать. Особенно велика скорость рацемизации при использовании для облучения зеленого света. То, что вращение получено за счет фотохимической асимметрической реакции,⁵²⁴ а не за счет асимметрического разложения образовавшегося рацемата—продукта присоединения хлора к тринитростильбену,—доказано отсутствием поглощающей способности у рацемического продукта в области применяемых длин волн.

Значимость этой работы определяется тем, что в ней подтверждается, уже на другом объекте, возможность осуществления абсолютного асимметрического синтеза фотохимическим путем.

Абсолютный фотохимический асимметрический синтез провели Бетти и Люкки⁵²⁴ путем хлорирования пропилена и бутадиена

и гидрохлорирования бутилена при облучении циркулярно-поляризованным светом:

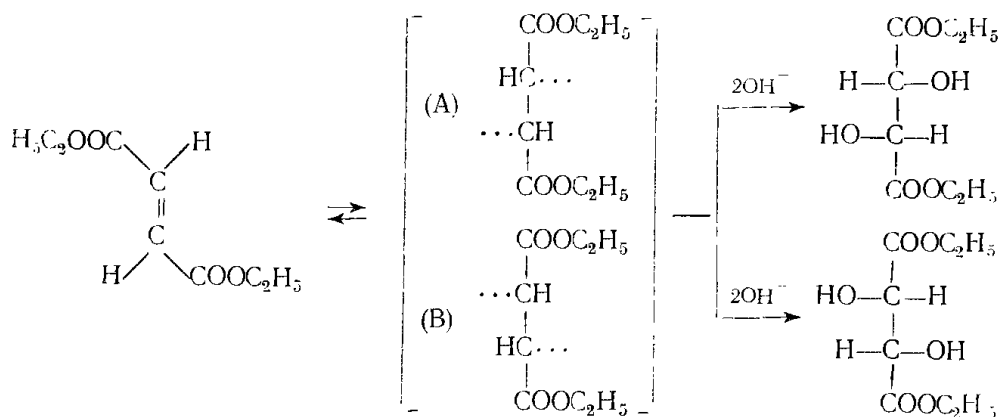


При облучении *d*-компонентом образовывались правовращающие, а при облучении *l*-компонентом—левовращающие продукты. Величины вращения были малы и не превышали 0,04—0,05 (в трубке длиной 1 дм).

Дэвис и Аккерман⁵²⁵ в 1945 г. выполнили первый абсолютный фотохимический асимметрический синтез природного вещества винной кислоты.

Необходимо отметить, что эта работа имеет принципиальный характер, так как в ней впервые получено из совершенно неактивного материала, только с помощью физического диссимметрического агента—циркулярно-поляризованного света, вещество в оптически-активном состоянии в том виде, в каком оно широко распространено в живой природе.

Синтез заключался в гидроксилировании перекисью водорода диэтилфумарата при облучении *l*-циркулярно-поляризованным светом. Реакция протекает по схеме:



Известно, что фумаровая кислота частично превращается в малеиновую при облучении ультрафиолетовым светом, по-видимому, через диастереоизомерные промежуточные формы А и В.

Вследствие действия циркулярно-поляризованного света одного направления одна из этих форм должна присутствовать в преобладающем количестве.

Эта реакция оказалась удобной в том отношении, что перекись водорода диссоциировала на OH° -ионы как раз в исследуемой области длин волн (2200—3000 Å).

Реакция проводилась в кварцевом сосуде при облучении циркулярно-поляризованным светом (2535—2539 Å). Вращение продукта исследовалось на поляриметре в трубке длиной 1 дм в свете натриевой лампы ($\lambda=5890$ Å). Облучение *l*-циркулярно-поляризованным светом не производилось.

Как видно из рис. 9, вращение со временем облучения проходит через максимум, причем в двух отдельных опытах величи-

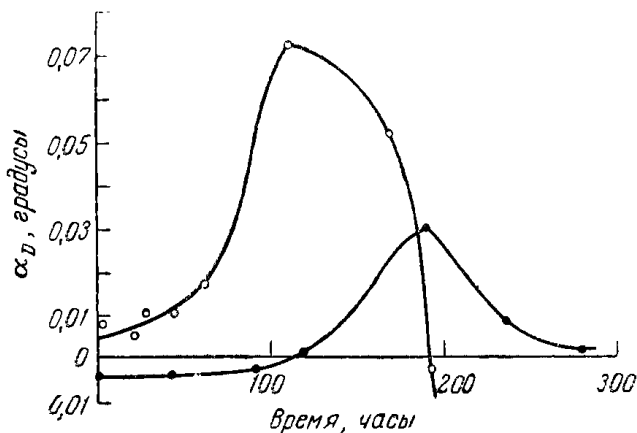


Рис. 9. Изменение величины оптического вращения винной кислоты, образующейся при гидроксировании фумаровой кислоты, в зависимости от времени облучения правым циркулярно-поляризованным светом (данные двух опытов).

ны вращения продукта достигают соответственно $+0,073^\circ$ и $+0,030^\circ$. Особое внимание уделялось точности измерений величин вращения. Приведенные величины вращения являются средним из 5—11 отсчетов на поляриметре, причем отклонение отдельных отсчетов от средней величины составляло не более $\pm 0,003^\circ$.

Величины вращения низки ввиду малого удельного вращения винной кислоты и ее эфира ($14,8^\circ$), что явилось определенным неудобством. Несмотря на это, степень асимметрического синтеза диэтилтарtrate составила 2,5%.

Полученное в результате реакции оптическое вращение не обусловлено асимметрическим разложением первоначально образовавшегося рацемата. Для доказательства этого рацемический диэтиловый эфир винной кислоты был разложен на антиподы в тех же условиях и найдено, что неактивный продукт не обладает поглощающей способностью в указанном интервале ультрафиолетового спектра (2405—2535 Å).

Подводя итоги изложенных работ по фотохимическому абсолютному асимметрическому синтезу, следует отметить, что все изученные реакции были бимолекулярными. Характерным для этого вида асимметрического синтеза являются крайне малые величины полученных вращений, превышающие лишь в несколько раз ошибку измерений. Очевидно, в условиях фотохимического асимметрического синтеза, при активировании циркулярно-поляризованным светом обоих реагентов, трудно ожидать степени асимметризации, превышающей 1—3%, тогда как при фотохимическом асимметрическом разложении рацематов получались гораздо бóльшие значения.

При обсуждении работы Дэвиса и Аккермана нужно отметить, что *d*-винная кислота в той оптической форме, которая распространена в природе, получена под действием правого компонента циркулярно-поляризованного света, присутствующего в небольшом избытке в рассеянном солнечном свете на поверхности земли, о чем упоминалось выше^{490, 498, 501}. Факт синтеза *d*-винной кислоты является еще одним подтверждением гипотезы о возникновении оптической асимметрии молекулярной составляющей протоплазмы живых организмов под действием циркулярно-поляризованного света^{7, 15, 454, 456, 473, 476, 477, 489, 490}.

АБСОЛЮТНЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Разделение рацематов под влиянием оптически-активного растворителя

Еще Вант-Гофф³⁶⁹ указал на возможность оптической активации рацемата при введении его в контакт с оптически-активными соединениями и, в частности, с растворителями, адсорбентами и др.

Действительно, исходя из общих соображений, можно ожидать, что растворимость антиподов в оптически-активном растворителе будет различной. Однако долгое время поиски путей для осуществления этого предположения оставались безуспешными.

Распределение⁵²⁶ как *dl*-миндальной кислоты в смеси эфира с насыщенным водным раствором (—)-фруктозы, так и виноградной кислоты в водной эмульсии (—)-изоамилового спирта, не вызвало разделения рацемических кислот. По-видимому, растворимость антиподов в оптически-деятельном растворителе и в воде была одинакова.

Подобные результаты наблюдались в ряде случаев. Оптические антиподы⁵²⁷ карвоксима обладали одинаковой растворимостью в (+)-лимонене. Кривые растворимости⁵²⁸ для Na-, NH₄-(+)- и (—)-тартратов в растворе *d*-глюкозы в пределах ошибки опыта были идентичны. Тот же результат⁵²⁹ получен при растворении (—)- и (+)-камфоры и (—)- и (+)-камфороксида в (+)-пинене и (—)-изоамилбромиде. Доказана⁴³⁴ идентичность растворимостей (+)- и (—)-кислых тартратов калия в воде и в водном растворе маннитола, а также (+)- и (—)-камфорсульфоокислоты или (+)- и (—)-камфоры в бензольном растворе. Найдено, что поверхностное натяжение водных растворов Na-(+)- и (—)-камфорсульфонатов не изменяется при насыщении их различными оптически-активными веществами, например (—)-ментилацетатом.

Эти неудачи приписывались большой стабильности рацематов органических соединений, вследствие чего не наблюдалось не только разделения рацематов, но и даже разной растворимости антиподов. Однако при применении неорганических комплексов отмечается увеличение растворимости перхлората (+)- и (—)-три-(1,10-фенантролин)-рутения в растворе, содержащем анионы (+)-бромкамфорсульфоокислоты или (+)-винной кислоты⁵³⁰.

Заметного избирательного действия оптически-активного растворителя на антиподы можно ожидать только для нестабильных рацематов. Действительно, при кристаллизации 2-ацетометил-амино-4',5-диметилдифенилсульфона и других соединений в (+)-этилтарtrate наблюдалась **чх** частичная активация^{531—535}.

Но и для стабильных рацематов Шроеру⁵³⁶ удалось обнаружить под действием (+)-карвона частичное разделение рацемической миндальной кислоты. При фракционированном извлечении водой раствора кислоты в (+)-карвоне образовался экстракт, обладавший слабым отрицательным вращением, которое быстро убывало до нуля, а затем становилось положительным. Обратная последовательность была замечена при использовании в качестве растворителя (—)-карвона. Максимальная величина вращения очищенного и сконцентрированного раствора кислоты составила $0,66^\circ$ ($l=1,89$). Этот результат явился первым экспериментальным подтверждением предположения Вант-Гоффа³⁶⁹, что оптически-активный растворитель может вызвать оптическую активацию рацемических соединений.

Значительно эффективнее разделение происходит при применении рацематов, обладающих поверхностно-активными свойствами. При этом молекулы (—)-растворителя в большей степени поглощают (+)-молекулы поверхностно-активного соединения, и, следовательно, поверхность раздела обеих фаз будет постепенно обогащаться (—)-антиподом и таким путем можно будет осуществить разделение рацемата на антиподы.

Это предположение было подтверждено сравнением скоростей расслаивания двух эмульгированных несмешивающихся друг с другом жидкостей, например (+)- и (—)-пинена в воде и в 5%-ном растворе желатины. В первом случае скорости расслаивания равны, а во втором смесь, содержащая (+)-пинен, расслаивается скорее, чем смесь, содержащая (—)-пинен.

Подобным образом ведут себя и смеси, содержащие (+)- и (—)-гистидин в (—)-пинене и др. Особенно велика разница в поверхностном натяжении антиподов по отношению к оптически-активному растворителю у (+)- и (—)-адреналина в смеси с (—)-пиненом, 5%-ным водным раствором желатины и др.

Используя эти свойства, Карагунис и Николаидис⁵³⁷ создали прибор для разделения рацематов (камфен, камфора, этиловый эфир α -бромпропионовой кислоты, терпинеол, пинен), основанный на барботировании паров этих поверхностно-активных соединений при $40—50^\circ$ через водные растворы желатины (5%-ный), танина (10%-ный), сахара (20%-ный) или лейцина (1%-ный). Максимальная величина вращения, достигнутая при разделении пинена, равнялась $\pm 0,20^\circ$. Концентрированием раствора удалось эту величину повысить до $-2,00^\circ$ и $+1,75^\circ$.

По-видимому, успех этой работы, так же как и предыдущей, обуславливался тем, что разделяемое рацемическое соединение оказалось поверхностно-активным по отношению к оптически-

активному растворителю. Только при этом условии можно ожидать, что будут иметь место соотношения, подобные асимметрической адсорбции антиподов на поверхностях веществ асимметрического строения.

Наблюдаемое разделение обусловлено наличием поверхностной активности рацематов. Это доказывается тем, что добавление в раствор разделяемого рацемата олеата натрия, являющегося сильным поверхностно-активным агентом, препятствует проявлению асимметризирующего действия оптически-активного растворителя и поэтому образования лабильных диастереоизомеров не происходит.

Стабильные диастереоизомеры могут быть легко разделены. Так, Шапиро и Ньютон⁵³⁸ разделили ряд производных миндальной кислоты, встряхивая водно-хлороформенные растворы рацематов с бруцином. Разделение при этом обусловлено разной степенью экстракции образующихся диастереоизомеров двумя не смешивающимися жидкостями, в которых растворимость диастереоизомеров различна. Разделение рацематов возможно осуществить также путем противоточной экстракции⁵³⁹.

Хотя избирательное растворение антиподов в оптически-активном растворителе является по существу чисто физическим процессом разделения рацематов, некоторые авторы считают этот процесс асимметрической деструкцией, т. е. деструктивным абсолютным асимметрическим синтезом^{281, 539}.

Разделение рацематов путем асимметрической адсорбции

Большей эффективности разделения можно ожидать, если вводить рацематы в соприкосновение не с оптически-активной жидкостью, а с диссимметрическим адсорбентом. При этом в результате взаимодействия антиподов с поверхностью адсорбента образуются два поверхностных диастереоизомера, различающихся по своим физическим свойствам, в том числе и по адсорбционной способности.

В качестве адсорбентов для разделения диастереоизомеров обычно применяются окись алюминия, сульфат кальция, уголь, окись магния и т. п. Разделение не всегда оказывается удачным, как, например, разделение (α -фенилэтил)-аммоний-*d*-(+)-дитартрата, а также бруциновой соли миндальной кислоты на этих адсорбентах. Однако известны и многочисленные примеры эффективного разделения диастереоизомеров на оптически-неактивных адсорбентах^{540, 541}. Путем адсорбции на окиси алюминия, например, разделены *l*-ментилловый эфир *dl*-миндальной кислоты⁵⁴², *d*-изопропаноламид *dl*-изолизергиновой кислоты⁵⁴³, *N*-бензоилциклопентано-2,3-пирролидин^{544, 545}, кобальт-1-борнилксантогенат⁵⁴⁶. Но на оптически-неактивных адсорбентах происходит разделение не только диастереоизомеров. Удастся разделить и пространственные изомеры. Так, у активированного угля обнаружена различ-

ная адсорбционная способность в отношении адсорбции *цис*- и *транс*-изомеров (гидробензоин и др.). Фумаровая кислота, например, в большей степени адсорбируется на угле, чем малеиновая кислота⁵⁴⁷.

Методом термохроматографии на активированном угле удается несколько повысить содержание активного спирта в амиловом спирте брожения⁵⁴⁹. Хроматография бруциновой соли кислого ($\pm$)-2-октилфталата на бруцине приводит к разделению диастереоизомеров на 80%. Стрихнинная соль рацемического кислого *транс*-3-метилциклогексилфталата при разделении в тех же условиях дает 98% одного диастереоизомера. Однако разделение стрихниновой, бруциновой и цинхониновой солей кислого ($\pm$)-2-бутилфталата происходит с трудом. Удовлетворительное разделение наблюдается при применении вместо алкалоидов (—)-*n*-аминометилбензоментиламина⁵⁴⁸.

В ряде работ^{541, 549—552} и обзоров^{553, 554} можно найти указания на разделение диастереоизомеров как перегонкой, так и при помощи адсорбции.

Разделение рацематов на синтетических стереоспецифических адсорбентах

При адсорбции пространственные и энергетические соотношения между структурами адсорбента и адсорбата приобретают большое значение. В этом отношении адсорбционные процессы имеют полную аналогию с геометрическим и энергетическим факторами, рассматриваемыми в мультиплетной теории катализа А. А. Баландина^{232, 240}.

В 1931 г. М. В. Поляков⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁸ нашел, что удаление воды из осажденного геля кремнекислоты при низкой температуре приводит к большей пористости силикагеля, чем при нагревании. Повышенную пористость силикагеля можно сохранить, если сушку геля проводить в атмосфере паров бензола, толуола, ксилола, молекулы которых заменяют воду в скелете геля и препятствуют его стягиванию, способствуя тем самым стабилизации пор. Структура пор силикагеля при этом определяется размером и строением молекул вещества, в атмосфере которого производилась сушка геля. Силикагель, сформированный в присутствии паров бензола, лучше адсорбирует бензол и медленно адсорбирует толуол и ксилол, структура которых отлична от бензола.

В 1949 г. Дикки^{559, 560} на основании указаний Паулинга⁵⁶¹ о процессе образования антител, которые обладают структурой, дополнительной к структуре введенных в организм антигена, получил стереоспецифический адсорбент. Приготовление последнего заключается в образовании золя кремнекислоты из растворов силиката и кислоты в присутствии добавленного к одному из компонентов красителя: метилоранжа или его гомологов. После сушки краситель полностью экстрагировался метанолом.

Как видно из табл. 22, полученные адсорбенты проявляют резко выраженную специфическую адсорбцию к тому красителю, в присутствии которого формировалась структура силикагеля.

Таблица 22

Адсорбция красителей на стереоспецифическом адсорбенте

Адсорбент	Адсорбция 0,05·10 ⁻⁶ моль/кг адсорбента			
	метиловый оранжевый	этиловый оранжевый	пропило- вый оранжевый	бутиловый оранжевый
Гель, полученный в присутствии:				
метилового оранжевого	17	8	3	2
этилового оранжевого	9	30	10	3
пропилового оранжевого	7	22	30	25
бутилового оранжевого	5	13	30	30

Эта специфичность действия объясняется образованием такого рельефа поверхности частиц силикагеля, который геометрически соответствует структуре молекулы красителя. После удаления молекул красителя из приготовленного силикагеля на поверхности скелета геля остается отпечаток соответствующего строения. Участки поверхности с такими отпечатками обладают гораздо большей адсорбционной способностью по отношению к молекулам данного красителя, чем участки, не имеющие таких отпечатков. При старении геля в результате рекристаллизации микрорельеф поверхности силикагеля изменяется, отпечатки стираются и стереоспецифическая адсорбция снижается.

Точные адсорбционные измерения обнаружили разную адсорбционную способность такого адсорбента лишь к гомологам красителей, но не к соединениям, различающимся функциональными группами⁵⁶². Так, гели, полученные в присутствии метилового оранжевого, этилового оранжевого и *n*-диметиламино-*n*-сульфонамидоазобензола, обладают одинаковыми адсорбционными свойствами при стереоспецифической адсорбции^{563, 564}.

Различной адсорбционной способности можно ожидать и от поверхностных диастереоизомеров, образующихся при взаимодействии антиподов разделяемого рацемата с пленкой оптически-активного соединения, нанесенного на инертный носитель. Таким образом, если поверхность адсорбента (уголь, силикагель, окись алюминия) сделать «оптически-активной», нанеся на нее слой оптически-активного вещества, то такой синтетический, ставший диссимметрическим адсорбент будет способен также проводить разделение рацематов. Эта мысль получила экспериментальное подтверждение в работе Фишгольда и Аммона⁵⁶⁵ на примере совместной адсорбции 1%-ного раствора рацемической миндальной кислоты и оптически-активного алкалоида на животном угле.

Раствор над адсорбентом через некоторое время приобретал оптическую активность. Это явление могло быть объяснено только образованием на поверхности угля адсорбированной диастерео-изомерной соли (+)-алкалоида с (—)-миндальной кислотой. Было исследовано поведение различных алкалоидов. Результаты опытов приведены в табл. 23.

Таблица 23

Влияние строения алкалоида на степень разделения
рацемической миндальной кислоты

Алкалоид	Концентрация алкалоида %	Миндальная кислота	
		оптическое вращение градусы	удельное вращение градусы
Хинин·HCl	0,3	+0,06	+1,15
Хинидин·HCl	0,3	—0,07	—0,95
То же	1,2	—0,04	—0,48
Цинхонин·H ₂ SO ₄	0,3	—0,03	—0,96
Цинхонидин·H ₂ SO ₄	0,3	+0,01	?
Кокаин·HCl	0,3	—0,03	—0,2
То же	0,6	—0,04	—0,5
»	0,3	—0,01	—1,09
Бруцин·H ₂ SO ₄	0,3	+0,04	+0,52
Стрихнин·H ₂ SO ₄	0,3	+0,04	+0,28
Никотин	0,3	—0,01	?
Атропин	0,3	0,00	0,00
Гсмаатропин	0,3	0,00	0,00
Гиосциамин	0,3	+0,01	?
Гиосциамин·H ₂ SO ₄	1,2	0,00	0,00
Морфин	1,2	+0,05	+1,12

Вместо угля в качестве адсорбента можно использовать и окись алюминия.

Карагунис⁵⁶⁶ пытался разделить на антиподы рацемический свободный радикал фенилдифенил- α -нафтилметил путем адсорбции на окиси алюминия, поверхность которой содержала (+)-аланин или (+)-лактозу. Неудача подобного разделения может быть объяснена или большой скоростью рацемизации или, возможно, плоской структурой молекулы свободного радикала, когда оптические антиподы не могут существовать.

Исследования последних лет показали, что применение таких искусственных диссимметрических адсорбентов позволяет резко повысить эффективность оптической активации рацематов.

Курти и Коломбо^{567—570} применяли силикагель, осажденный в присутствии 4—5%-ной *d*-камфорсульфокислоты. На активированном таким способом искусственном диссимметрическом адсорбенте степень разделения рацемической камфорсульфокислоты достигала 30%, а рацемической миндальной кислоты—10%.

Грубхофер и Шлейт⁵⁷¹ повысили эффективность стереоспецифических адсорбентов, используя ионообменную смолу на основе

полиакрилата (Амберлит, ХЕ-64), в которой карбоксильные группы были сначала превращены в хлорангидридные, а затем этерифицированы вторичным гидроксилом хинина. Полученная хинин-содержащая смола (35% хинина) способна почти нацело разделять рацемические кислоты. Пропуская через колонку, наполненную этой смолой, раствор рацемической миндальной кислоты в хлороформе (в водном и спиртовом растворе разделения не происходит), в первой фракции они получали почти чистую (—)-миндальную кислоту. Кроме того, применялась смола, содержащая первичные ароматические аминогруппы (полиаминостирол). Смола диазотировалась и частично сочеталась с белком, а остающиеся диазогруппы сочетались с β -нафтолом. На колонке, заполненной такой смолой, удалось разделить рацемический аланин.

Этот адсорбент интересен тем, что здесь оптически-активное соединение (хинин), нанесенное на инертный носитель, связано с ним химически и образует искусственный стереоспецифический адсорбент. Механизм разделения заключается в асимметрической адсорбции антиподов. Возможно, что и природа носителя—смолы также играет роль при разделении. Использованная в этой работе смола применялась, например, для выделения оптически-активных аминокислот из гидролизата⁵⁷².

Высокая чувствительность стереоспецифических адсорбентов к пространственному различию в строении молекул позволила использовать их для определения абсолютной конфигурации оптически-активных соединений⁵⁷³. Силикагель, приготовленный в присутствии хинина, после его полного удаления экстракцией метанолом приобретал способность адсорбировать хинин и соединения с родственной конфигурацией в большей степени, чем их антиподы. Так, цинхонидин с конфигурацией, родственной хинину, адсорбируется в большем количестве, чем цинхонин, и т. д. Разница в адсорбционной способности для этих соединений достигает 35%. В некоторых других случаях разница меньше, но все же достаточно велика, чтобы с достоверностью установить конфигурацию исследуемого соединения. В табл. 24 приведены данные по стереоспецифической адсорбции различных алкалоидов на сформированном таким образом адсорбенте.

Как видно из табл. 24, адсорбционная емкость силикагеля, приготовленного в присутствии хинина, по отношению к цинхонидину, 9-дезоксихинидину, 9-дезоксидинхонидину и 9-дезокситенину больше, чем адсорбционная емкость силикагеля, приготовленного в присутствии хинидина. Это указывает на то, что конфигурация перечисленных соединений соответствует конфигурации хинина.

Рассмотренные выше стереоспецифические адсорбенты обнаруживали избирательное действие при разделении рацематов вследствие наличия диссимметрической поверхности, образовавшейся при приготовлении адсорбента. Природа поверхности адсорбента зависит от способа его приготовления. Диссимметриче-

Определение конфигурации с помощью стереоспецифических адсорбентов

Адсорбируемые вещества	Адсорбционная способность, 1·10 ⁻⁵ моль/кг адсорбента	
	силикагель, приготовлен- ный в присут- ствии хинина	силикагель, приготовлен- ный в присут- ствии хинидина
Хинин	217	196
Хинидин	160	228
Цинхонин	163	218
Цинхонидин	207	190
9-Дезоксихинин	312	—
9-Дезоксихинидин	368	—
9-Дезоксицинхонин	358	—
9-Дезоксицинхонидин	384	—
9-Дезоксихитенин	252	—
9-Дезоксихитенидин	225	—

ская поверхность адсорбента может быть создана путем образования «диссимметрических отпечатков», путем химического связывания оптически-активного соединения с поверхностью или за счет диссимметрии молекул, входящих в состав самого адсорбента.

Разделение в последнем случае обусловлено образованием лабильных диастереоизомеров с поверхностью адсорбента. В частности, на образовании таких лабильных диастереоизомеров с поверхностью оптически-активной пленки основано разделение рацематов путем асимметрического диализа⁵⁷⁴. Известны факты разделения энантиоморфных форм как при контакте с пленками животного происхождения и эпителием, так и при асимметрической диффузии: желатина, например, набухает в растворах, содержащих правовращающие винную кислоту, цинхонин или эфедрин, в большей степени, чем в растворах с их антиподами⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷. Найдено, что оптические изомеры триэтилендиаминкобальтхлорида $[\text{Co}(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3\text{Cl}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ диффундируют с разными скоростями в растворах сахара или фруктозы⁵⁷⁸. (+)-Вращающий изомер комплекса с большей скоростью, чем его антипод, диффундирует в раствор левовращающего сахара-фруктозы, и, наоборот, (—)-вращающий антипод комплекса с большей скоростью, чем (+)-изомер, диффундирует в раствор сахарозы, причем разница в скоростях достигает 6—8%.

На основании этих данных следует полагать, что разделение рацематов может быть осуществлено наиболее простым путем с помощью диализа.

Однако разделение на диссимметрических пленках не происходит, несмотря на то что они состоят из оптически-активных со-

единений (например, целлофан, пленка коллодия). Лишь добавление в пленку из коллодия основания—2-(*D*-глюко-*D*-гулогептагексаоксигексил)-бензимидазола—дает возможность осуществить асимметрический диализ и разделить виноградную кислоту. Разделение осуществляется благодаря тому, что (—)-винная кислота образует с материалом пленки более стойкий диастереоизомер, чем (+)-форма, которая в большей степени и диализуется. Вращение диализованной оптически-активной кислоты достигает +0,74.

Эти данные позволяют надеяться, что и на синтетических оптически-активных полимерах удастся разделить рацематы.

Баннет и Меркс^{579, 580}, используя оптически-активную смолу, полученную на основе оптически-активных β -(оксифенил)-масляной кислоты или *N*-*n*-толуолсульфотирозина, пытались разделить на ней α -пипеколин, α -метилбензиламин, 4-диметиламино-2,2-дифенилвалеронитрил, *н*-бутиламин, α -*n*-толилэтиламин и 2-аминогептан, но во всех случаях не наблюдали разделения. Неудача, возможно, объясняется большой подвижностью алифатических цепей как в разделяемых рацематах, так и в самом полимерном адсорбенте⁵⁸¹.

Разделение рацематов путем асимметрической адсорбции на природных диссимметрических адсорбентах

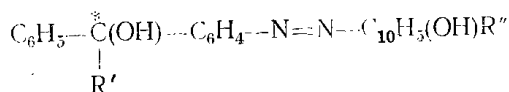
Для разделения рацематов использовались природные диссимметрические вещества: шерсть, шелк, полисахариды, коллоидальные адсорбенты⁵⁸², кристаллы оптически-активного кварца.

Первая попытка показать различную адсорбционную способность антиподов рацемических тропакочина, атропина и гоматропина на шерсти или шелке была предпринята в 1905 г. Вильштеттером⁵⁸³. Результаты этих опытов были отрицательны: разделение алкалоидов не наблюдалось.

Эйлер и Бухт⁵⁸⁴ показали также, что казеин не обнаруживает избирательной адсорбции по отношению к оптическим изомерам рацемической α -бромпропионовой кислоты в условиях, когда половина кислоты была адсорбирована на казеине.

Избирательная адсорбция антиподов на шерсти обнаружена для рацемических азокрасителей, однако степень разделения была незначительной и данные не всегда удавалось воспроизвести⁵⁸⁵.

Портер и Херст⁵⁸⁶ синтезировали рацемические азокрасители общей формулы:

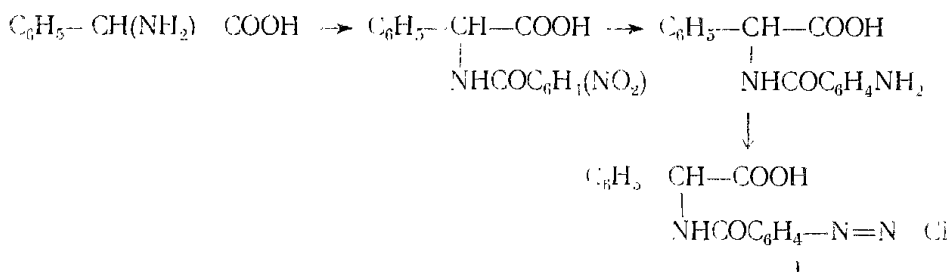


где $\text{R}'=\text{H}$, CH_3 , C_2H_5 , а $\text{R}''=\text{N}(\text{CH}_3)_2$, SO_3H .

При адсорбции на шерсти этих красителей обнаружена только качественная разница в поглощении антиподов: *l*-форма адсорби-

ровалась в большей степени, чем *d*-форма. Воспроизвести результаты не удалось.

Избирательная адсорбция антиподов на шерсти наблюдалась и для оптически-активных азокрасителей, полученных Ингерсоллом и Адамсом⁵⁸⁷, исходя из (+)- и (—)-фениламиноуксусных кислот:

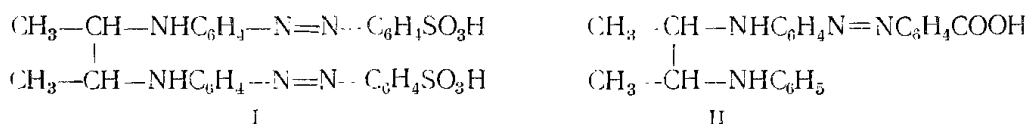


Соединение I сочетали с β-нафтолом или диметиланилином. Оптические изомеры β-нафтолового красителя в равной степени адсорбировались на волокнах шерсти, тогда как адсорбция диметиланилиновых красителей протекала асимметрически.

При адсорбции на шерсти оптически-активных красителей, полученных диазотированием *m*-аминминдальной кислоты с последующим сочетанием с β-нафтолом, Портер и Айриг⁵⁸⁸ нашли обратную зависимость: в большей степени адсорбировалась (+)-форма.

При соприкосновении растворов этих рацемических красителей с волокнами шерсти адсорбция антиподов красителей протекала с различными скоростями и через некоторое время раствор над адсорбентом приобретал (—)-вращение. При большом избытке адсорбента за 72 часа в растворе оставался только (—)-антипод, т. е. происходило полное расщепление рацемата. (+)-Антипод красителя связывался при этом с поверхностью волокна шерсти значительно прочнее, чем (—)-антипод.

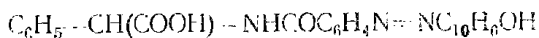
Морган и Скиннер⁵⁸⁹ исследовали адсорбцию на шерсти рацемата и оптических антиподов ди-(4'-сульфобензолди-4-азодифенил-β,γ-диамино)-*n*-бутана (I) и 2'-карбоксифенил-4-азодифенил-β,γ-диамино-*n*-бутана (II):



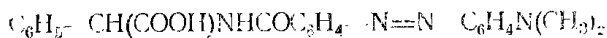
(+)-Антипод соединения I адсорбировался несколько быстрее (—)-изомера и рацемата, а рацемат соединения II адсорбировался быстрее (—)-формы.

Из этих данных видно, что вообще разделение было весьма невелико, иногда наблюдались противоречивые результаты, а в ряде случаев воспроизведение этих опытов было связано с трудностями и разделения рацематов не наблюдалось (Броде и Адамс⁵⁹⁰,

Гендерсон и Рул⁵⁹¹). Так. при изучении адсорбции на шерсти и шелке азокрасителей:



и

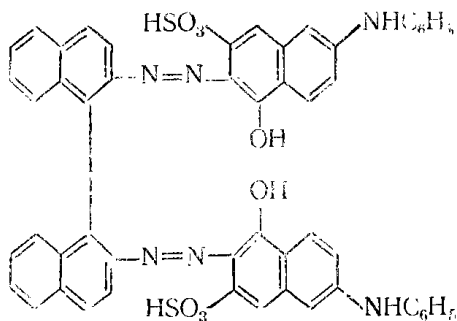


Броде и Адамс^{592, 593} не обнаружили разницы в адсорбционной способности антиподов; была констатирована лишь различная адсорбционная емкость этих диссимметрических адсорбентов по отношению к рацемату и к антиподам. Рацемат, кроме того, адсорбировался в большей степени, чем антиподы, и на инертных неорганических адсорбентах (уголь, силикагель, природные глины и др.).

Поэтому сделан вывод, что данные прежних авторов по асимметрической адсорбции этих красителей на шерсти являются ошибочными.

Отмечено, что во всех рассмотренных случаях в молекуле красителя центр диссимметрии довольно далеко отстоял от хромофорной и ауксохромной групп.

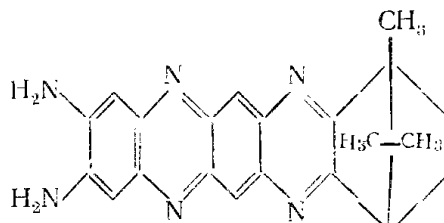
Для выяснения этого вопроса Броде и Брукс⁵⁹⁴ синтезировали краситель, молекула которого была диссимметричной в целом. а хромофорные и ауксохромные группы были расположены возможно ближе к центру молекулы:



Оказалось, что это соединение хотя и адсорбируется на шерсти, но не разделяется на антиподы, что, возможно, объясняется неспособностью азосоединений к разделению на белках.

Тем не менее небольшую избирательность адсорбции оптических антиподов изученного ранее азокрасителя⁵⁹²⁻⁵⁹⁴ наблюдал Каруш⁵⁹⁵ при адсорбции изомеров этого соединения на сывoroточном альбумине. Адсорбция (—)-антипода близка к адсорбции рацемата и сильно отличается от адсорбционной способности (+)-изомера красителя. *L*-Триптофан связывается с сывoroточным альбумином в 100 раз прочнее, чем *D*-триптофан⁵⁹⁵. Полученные данные подтверждают прежние наблюдения по адсорбции на белке антиподов красителя, образующегося из фенил-(*n*-аминобензоиламино)-уксусной кислоты⁵⁹⁶.

При адсорбционном окрашивании гистологических препаратов тканей мышц, в том числе и тканей раковых опухолей, оптическими изомерами 1,15,15-триметил-1,4-метано-9,10-диамино-(5,7,12,14-тетраза)-1,2,3,4-тетрагидропентацена, полученного конденсацией тетрааминофеназина с (+)- или (—)-камфорхиноном, не было обнаружено четкой разницы в степени адсорбции оптических изомеров на тканях⁵⁹⁷:



Неудача этого опыта, как и неудачное разделение красителя, исследованного Броде и Бруксом⁵⁹⁴, объясняется тем, что в молекуле соединения центр диссимметрии удален от аминогрупп. По-видимому, большего эффекта можно было бы достичь при связывании аминогрупп в этом красителе с карбоксилами аспарагина или глутамина или путем приближения точек структурного различия к центру диссимметрии молекулы. Возможно, это способствовало бы увеличению оптической активности соединения и повысило бы стереоспецифичность адсорбции⁵⁹⁷.

Избирательное поглощение стенками кровеносных сосудов *d*-аланина и асимметрическая адсорбция на материалах растительного или животного происхождения объясняются, по-видимому, адсорбцией на белке, генетически связанном со спиральной структурой полипептидов дезоксирибонуклеиновых кислот⁵⁹⁸⁻⁶⁰².

Изучение асимметрической адсорбции на белках шерсти показало, что шерсть является сравнительно эффективным диссимметрическим адсорбентом при разделении рацемических кислот.

Мартин и Кун⁶⁰³ описали прибор, с помощью которого удалось со значительной эффективностью разделить рацемическую миндальную кислоту.

Действие прибора основано на создании градиента температур в противоположных частях резервуара, содержащего раствор рацемического соединения, через который пропускается бесконечная шерстяная лента. В более холодной части сосуда происходит адсорбция рацемата, а в нагретой части, вследствие неравенства теплот адсорбции образовавшихся «поверхностных диастереоизомеров», с большей скоростью разлагается тот диастереоизомер, который обладает большей теплотой адсорбции. Здесь происходит именно асимметрическое разрушение образовавшегося диастереоизомера, а не асимметрическое его возникновение. Таким образом, вследствие неравенства скоростей разрушения «диастереоизомерных адсорбционных комплексов» в более холодной части (15°) прибора на адсор-

бенте задерживается больше (+)-, чем (—)-миндальной кислоты, а в нагретой части (100°) этот избыток переходит в раствор, сообщая этой части раствора (+)-вращение; в более холодной части раствора появляется (—)-вращение. При скорости движения шерстяной ленты 20 см/час раствор в одной части резервуара приобретает вращение 0,25°, а при скорости 6 см/час жидкость в противоположных частях системы вращала плоскость поляризации, соответственно, —0,35° и +1,0°. Таким образом, степень разделения рацемата зависит лишь от времени контактирования адсорбента с рацематом.

Бредли^{604, 605}, подробно изучивший асимметрическую адсорбцию α -оксикислот на шерсти, пришел к выводу, что успешное разделение возможно лишь тогда, когда в результате избирательной реакции одного антипода кислоты с основными группами диссимметрических аминокислот белка шерсти или казеина образуется поверхностная лабильная соль.

Адсорбционное равновесие при этом достигается быстро и не сопровождается гидролизом белка шерсти или какими-либо его структурными изменениями. Существование такого взаимодействия подтверждается тем, что никакого разделения не наблюдается, если адсорбцию проводить на оптически-неактивном синтетическом полиамидном волокне (найлон). Кроме того, показано, что при взаимодействии рацемической миндальной кислоты с *l*-аргинином или *l*-лизином, главными аминокислотами белка шерсти, образующаяся соль содержит в большем количестве (+)-миндальную кислоту (до 20—30%).

Аналогичная оптическая избирательность известна и при гидролизе диастереоизомеров β -*D*-глюкозидов изомерных ментолов^{609—611}.

При действии на миндальную кислоту *l*-гистидина или глутаминовой кислоты такого разделения кислоты не наблюдалось. По-видимому, отсутствием *l*-лизина и *l*-аргинина на активных поверхностях шелка объясняется и тот факт, что разделение миндальной кислоты на нем не происходит⁶⁰⁵.

Эта точка зрения противоречит утверждениям авторов^{586—591}, что для разделения нужно применять оптически-активные химически нейтральные соединения, не вступающие во взаимодействие с разделяемым рацематом, такие, как кварц, лактоза и др. (см. ниже). Вопреки этому, Бредли полагает, что на химически нейтральных веществах могут быть разделены лишь химически нейтральные рацематы, а миндальная кислота, например, не может быть разделена на кварце или лактозе.

Найдено, что если шерсть сначала обработать раствором рацемической *n*-метоксиминдальной кислоты, а затем экстрагировать водой, то адсорбированная кислота, постепенно разделяясь на антиподы, перейдет в раствор. При этом вращение экстрактов будет по мере десорбции антиподов меняться (—0,27°; —0,03°; +0,01°; +0,25°), что объясняется удалением с поверхности шерсти сначала (—)-антипода, а затем (+)-изомера⁶⁰⁶.

Для выяснения механизма разделения на белках шерсти исследовалась адсорбция различных орто-, мета- и пара-замещенных миндальных кислот, а также оксикислот, полученных заменой бензольного кольца в миндальной кислоте на нафтил-, антрил- и т. д (см. табл. 25).

Таблица 25

Величины оптического вращения при разделении
рацемических оксикислот на шерсти

Рацемическая оксикислота	Оптическое вращение градусы	
	адсорбирован- ная кислота	неадсорбиро- ванная кислота
Миндальная кислота	0,29	—0,28
o-Нитрминдальная	0,35	—0,32
m-Нитроминдальная	0,17	—0,18
p-Нитрминдальная	0,17	—0,17
p-Метоксиминдальная	0,24	—0,25
o-Этксиминдальная	0,23	—0,22
p-Оксиминдальная	0,20	—0,22
p-Пентсксиминдальная	0,225	—0,08
p-Гептоксиминдальная	0,200	—0,11
p-Декаоксиминдальная	0,12	—0,07
p-Гексадекаксиминдальная	—0,04	0,0
α-Фурилгликолевая	0,16	—
3-Дибензофурилгликолевая	0,07	—0,19
4-Дифенилгликолевая	0,10	—0,18
β-Нафтилгликолевая	0,425	—0,215
9,10-Дигидро-9-антрилгликолевая	0,0	0,0
9-Антрилгликолевая	0,10	—0,18

Как видно из табл. 25, разделения рацемата не наблюдалось для 9,10-дигидро-9-антрилгликолевой кислоты и очень незначительное разделение происходило в случае применения *p*-гексадекаоксиминдальной кислоты.

Разделение обусловлено взаимодействием с белком шерсти карбоксильной группы миндальной кислоты, а не гидроксильной группы. Этот вывод сделан на основании изучения адсорбции α-метоксифенилуксусной кислоты, степень разделения которой была та же, что и для миндальной кислоты.

Таким образом, из экспериментальных данных следует, что для эффективного разделения рацемата необходимо, чтобы кислота не содержала групп, способствующих нестереоспецифической адсорбции. Так, *p*-гексадекаоксиминдальная кислота, 9,10-дигидро-9-антрилгликолевая, а также *m*-(*o*-оксифенилазо)-миндальная кислота не разделяются, по-видимому, из-за пресбладающего наличия неспецифической адсорбции больших радикалов или азогруппы.

Число участков на поверхности шерсти, на которых происходит адсорбция и разделение рацемической миндальной кислоты.

постоянно. Если предварительно на поверхности шерсти адсорбировать азосоединение, например, 1-*n*-сульфогенилазо-2'-нафтол, то степень адсорбции и разделения миндальной кислоты сильно убывают. Это указывает на то, что анионы азокислоты блокируют оптически-селективные места поверхности адсорбента⁶⁰⁸.

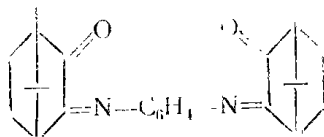
Кроме того, молекулярное вращение кислоты должно быть достаточно высоким, чтобы можно было легко обнаружить оптическое вращение выделенного оптического изомера.

Этим легко объясняется малая степень, а иногда и полное отсутствие разделения рацематов кислот, содержащих азогруппы или C=N-связи. Понятна также трудность разделения соединений, в которых вследствие стерических факторов значительно ослаблены кислотные функции^{586—594} и образование поверхностных лабильных солей становится невозможным^{609—611}.

Значительное применение для аналитических целей получили диссимметрические адсорбенты: полисахариды—лактоза, крахмал и, особенно, целлюлоза бумаги.

При помощи (+)-лактозы пытались разделить рацемический свободный радикал: фенилдифенил- α -нафтилметил⁵⁶⁶. На колонке, наполненной (+)-лактозой, удается разделить⁶¹² 6-амино-6'-нитро-2,2'-диметилдифенил и хлорамфеникол.

Оптически-чистую (+)-лактозу использовали Гендерсон и Рул^{591, 613} для хроматографического разделения *n*-фенилен-бис-иминокамфоры по методу Цвета⁶¹⁴:



Через слой *d*-лактозы (2—10 кг), помещенной в колонку длиной 130 см и диаметром 10 см, пропускался 0,01—0,001%-ный раствор *n*-фенилен-бис-иминокамфоры в смеси петролейного эфира с бензолом (8 : 1) до тех пор, пока в верхней части колонки не образовывалась желтая полоса адсорбированного соединения. Эта полоса промывалась той же смесью в отношении 3 : 1.

Адсорбция и проявление занимало 30—60 час. Экстракция хлороформом адсорбента из верхней и нижней частей колонки позволяли выделить антиподы *n*-фенилен-бис-иминокамфоры с $[\alpha]_D^{16} = +90^\circ$ и -50° . При частичном разделении рацемата (+)-антипод в большей степени адсорбировался на *d*-лактозе, чем (—)-антипод.

Активация лактозы кратковременной промывкой хлороформом и сушкой в течение 3 час. при 40° в вакууме значительно повышала эффективность разделения. Оптическое вращение продукта из верхней части колонки составляло $[\alpha]_{5461}^{15} = +485^\circ$, а из нижней: $[\alpha]_{5461}^{15} = -728^\circ$ (продукт в оптически-чистом состоянии имеет $[\alpha]_{5461} = \pm 1975$).

Согласно принципу Цвета, при хроматографическом анализе можно добиться полного разделения, если увеличить продолжительность процесса. Для этого фракцию, выделенную из нижней части хроматографической колонки, нужно подвергнуть вторичному разделению. Многократное повторение операции приводит к получению оптически-чистой формы.

Результаты этих опытов^{591, 613}, включая разделение исходного рацемата, представлены в табл. 26.

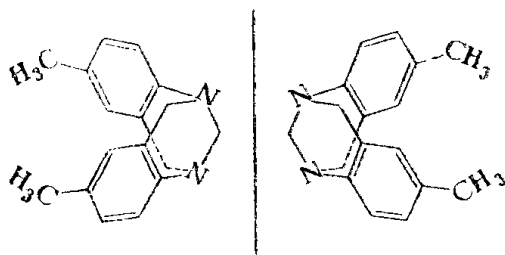
Таблица 26

Хроматографическое разделение *p*-фенилен-бис-иминокамфоры на лактозе

Вес исходного вещества мг	Удельное вращение исходного вещества [α] ₅₄₆₁ градусы	Вес лактозы кг	Наблюдаемое вращение α_{5461} (при $l=4$) градусы	Удельное вращение [α] ₅₄₆₁ градусы
30	$\pm 0,00$	6	+0,45	+485
			—0,524	—728
30	—660	2,5	—0,104	—162
			—1,456	—1389
24	—1330	2,5	—1,565	—1790
23	—1708	2,5	—1,513	—1992

Исследована адсорбция рацемической β -нафтилазоминдальной кислоты на лактозе, а также на (+)-тарtrate кальция, эмульсине, мальтозе, глюкозе и сахарозе. Разделение наступало только при применении лактозы. На *d*-лактозе в большей степени адсорбировалась *d*- β -нафтилазоминдальная кислота. Однако степень разделения была значительно меньше, чем при применении указанной выше пары субстрат—адсорбент. Разделение 1,2-бис-дифенилметиленициклобутана на лактозе не происходит⁶¹⁵.

Прелог и Виланд⁶¹⁵ использовали лактозу для разделения на антиподы рацемического продукта конденсации *p*-толуидина с формальдегидом—1,2'-метил-3-*p*-толил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, содержащего диссимметрический атом трехвалентного азота:



антиподы

Разделение этого соединения обычными методами представляло большие трудности, и только с помощью хроматографии на лактозе удалось разделить рацемат и получить оптический изомер с $[\alpha]_D^{20} = 287-318^\circ$. При этом на лактозе адсорбировался преимущественно (—)-изомер; при разделении на 1 вес. ч. рацемата берется 450 вес. ч. углезода. Разделение могло быть осуществлено и на колонке, заполненной *d*-винной кислотой или кислым тартратом калия, тогда в большей степени адсорбировался (+)-изомер основания.

Сравнительно эффективным диссимметрическим адсорбентом, хотя и не совсем удобным вследствие его чувствительности к кислотам и щелочам, оказался крахмал, примененный Кребсом^{546, 581, 616, 617} для разделения ряда комплексных и органических соединений (например, 4,4'-диокси-2,2'-дитолилдихинон-3,6; 3',6').

При пропускании раствора триэтилендиаминкобальтитрихлорида через колонку, наполненную крахмалом в количестве, в 125 раз превышающем вес разделяемого комплекса, степень разделения комплекса достигала 32%.

Аналогичным образом на крахмале разделены кобальтитриглицин: $\text{Co}[\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}]_3$ ($[\text{M}]_{589} = +1560^\circ$); кобальтидидитиокарбаминат 4-метиламинофенола: $[\text{Co}(\text{S}_2\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})_3]^{3+}$ ($[\text{M}]_{378} = -16500^\circ$ и $+19100^\circ$); кобальтиксантогенат β -оксиэтансульфоокислоты: $[\text{Co}(\text{S}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)_3]$ ($[\text{M}]_{533} = -21600^\circ$ и $+21100^\circ$). В работах Кребса приведены многочисленные данные по хроматографическому разделению на крахмале ряда органических соединений. Из этих данных следует, что, как и при адсорбции на целлюлозе (см. стр. 185), для разделения необходимо наличие трехточечной адсорбции⁶¹⁸⁻⁶²⁰ функциональных групп, способных образовывать водородные связи с гидроксильными группами крахмала. При помощи такой адсорбции, когда субстрат контактирует по меньшей мере в трех точках, не лежащих в одной плоскости с реагентом, объясняется стереоспецифическое действие ферментов.

Если исследуемые рацематы содержат алифатические радикалы, то благодаря подвижности алифатической цепи трехточечная адсорбция будет затруднена и разделение становится малоэффективным. Эти положения подтверждены большим экспериментальным материалом⁶²¹.

Диаммониевая соль виноградной кислоты при пропускании через колонку с крахмалом разделяется частично и дает 8% (+)-винной и 5% (—)-винной кислоты. Степень разделения аспарагиновой кислоты достигает 13%. Совсем не разделяются аланин и фенилаланин, метионин, изолейцин, триптофан.

Влияние строения адсорбирующихся молекул на эффективность разделения рацематов изучено на производных миндальной кислоты. При разделении миндальной кислоты получают 64,5%

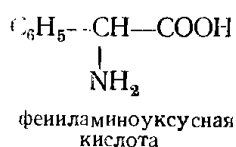
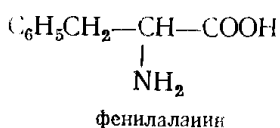
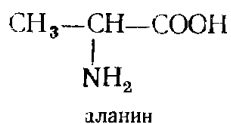
(+)-изомера и 28% (—)-изомера. Заместители в бензольном ядре несколько снижают способность к разделению, как видно из табл. 27.

Таблица 27

Хроматографическое разделение замещенных миндальных кислот на крахмале

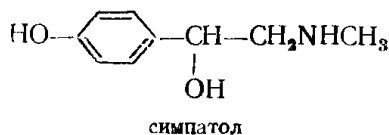
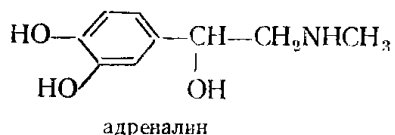
Рацемическая кислота	Максимальные удельные вращения градусы		Степень разделения %	
	I фракция	II фракция	I фракция	II фракция
<i>n</i> -Бромминдальная	—75	+39,4	—	—
<i>m</i> -Нитроминдальная	—8,6	+12,1	7	10
<i>o</i> -Нитроминдальная	—22,7	+50,0	6,6	14

На основании полученных данных можно предположить, что для осуществления трехточечной адсорбции достаточно наличия в молекуле рацемата двух функциональных групп (ОН и СООН). Третьей группой может быть полярный радикал или радикал большого молекулярного объема. Это подтверждается следующими примерами:



Аланин не разделяется (малый объем метильной группы), фенилаланин также не разделяется (вследствие удаленности фенильной группы от центра диссимметрии), тогда как фениламиноуксусная кислота легко может быть разделена (фенильный радикал расположен рядом с центром диссимметрии); степень ее разделения доходит до 75%.

Если же в молекулу аминокислоты, например в аланин, ввести заместитель большого объема (бензоил), то такие бензоилированные кислоты могут быть разделены на антиподы. Так, удается разделить на 10—30% бензоильные производные аланина, изолейцина, валина и, кроме того, ацетилфенилаланин и формилфенилаланин. Разделены также адреналин (на 15%) и симпатол



Подробное исследование влияния изменения функциональных групп в миндальной кислоте на степень разделения показывает, что разделение протекает удовлетворительно в том случае, если имеются две функциональные группы, связанные непосредственно с диссимметрическим атомом, а радикалы достаточно велики

по объему и жестко закреплены. Если же с диссимметрическим атомом связан алифатический радикал, который обладает многими степенями свободы вследствие свободного вращения, то молекула может на поверхности адсорбента принимать различные положения. В этом случае оба антипода адсорбируются в равной степени и разделения не происходит.

В табл. 28 показано влияние на эффективность разделения строения различных эфиров рацемических кислот общей формулы

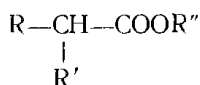


Таблица 28

Влияние строения рацемических кислот на степень их разделения хроматографическим путем на крахмале

Радикалы			Максимальные удельные вращения, градусы		Степень разделения %	
R	R'	R''	I фракция	II фракция	I фракция	II фракция
C ₆ H ₅	CH ₂ OH	H	—	—	10	—
C ₆ H ₅	Cl	H	+80,5	—53,3	50	33
C ₆ H ₅	OCH ₃	H	—9,5	+20,0	6	12
C ₆ H ₅	OH	CH ₃	—24,4	+23,7	18	17
C ₆ H ₅	OCOCH ₃	NH ₄	+74	—45	55	33
C ₆ H ₅	OCOCH ₃	CH ₃	+0,47	—1,75	0,4	1
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	OCOCH ₃	H	+11	—8,8	—	—
<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	OCOCH ₃	H	+33,8	—17,1	—	—

Разделение рацематов с помощью хроматографии на бумаге получило распространение только в самое последнее время. Многочисленные попытки^{622, 623} разделить рацемические кислоты и амины на целлюлозе бумаги или деацетилированном хитине⁶²⁴, представляющем собой полисахарид, оставались безуспешными.

Только на бумаге, обработанной предварительно *d*-винной кислотой, впервые удалось разделить на антиподы 1-(2-окси)-нафтилбензиламин (Бонино, Карассити⁶²⁵, 1950), в то время как на бумаге, обработанной мезовинной кислотой, разделение не происходило.

В качестве растворителя применяли раствор *d*-винной кислоты, насыщенный фенолом. Для обнаружения положения на хроматограмме оптических антиподов после их разделения была использована флуоресценция бесцветного амина при облучении его ультрафиолетовым светом. Участки бумаги, занятые антиподами, обрабатывались раствором соды и экстрагировались водой.

Экстракт обладал оптической деятельностью, что подтверждает происходящее разделение.

На бумаге, обработанной *d*-камфорсульфокислотой, удается разделить на антиподы фенилаланин (Берлингоцци⁶²⁶, 1950).

Этим же методом Котакэ⁶²⁷ разделил на оптические антиподы рацемическую тирозин-3-сульфокислоту, используя в качестве растворителя смесь бутилового спирта, воды и уксусной кислоты с (—)-метил-(β-фенилизопропил)-амином. Положение участков, занятых антиподами, на хроматограмме определялось смачиванием раствором нингидрина, дающего с аминокислотами окрашенное соединение. Этим путем удалось разделить 0,250 г рацемата и выделить оптические антиподы с различными физиологическими свойствами.

Применение (—)-метил-(β-фенилизопропил)-амин в качестве растворителя позволяет частично разделить глутаминовую кислоту и тирозин. Однако те же результаты получены и при применении (+)-изомера растворителя или рацемического растворителя и даже смеси бутанол—уксусная кислота. Отсюда следует, что разделение обусловлено только асимметрической адсорбцией оптических антиподов на оптически-активной целлюлозе бумаги^{628—631}.

В настоящее время известны многочисленные примеры разделения на антиподы рацемических α-аминокислот путем хроматографии на бумаге и число таких примеров неуклонно возрастает^{631, 632}. При этом степень разделения весьма значительна: разница R_f достигает 0,1^{633, 634}.

Разделение рацемического α-окситриптофана позволяет выделить антиподы аминокислоты с $[\alpha]_D = +13^\circ$ и -3° .

Легко разделяются 2,3-диоксифенилаланин, 2,5-диоксифенилаланин⁶³⁵ и 3,5-диоксифенилаланин. 2,4-Диоксипроизводное разделяется труднее, а 3,4-диоксифенилаланин, как и 3,4-диокси-5-метилфенилаланин, разделить совсем не удалось⁶³⁶. В то же время 3,4-диокси-2-метилфенилаланин разделяется легко⁶³⁵.

Удалось разделить на антиподы также триптофан, тирозин, тирозин-3-сульфокислоту^{630, 637} и глутаминовую кислоту. Во всех этих случаях *l*-антипод адсорбируется на бумаге сильнее, чем *d*-изомер.

Упоминается^{626, 637}, что Отани впервые разделил рацемический кинуренин, у которого, как и у 3-оксикинуренина, (+)-изомер адсорбируется на бумаге в большей степени, чем (—)-изомер.

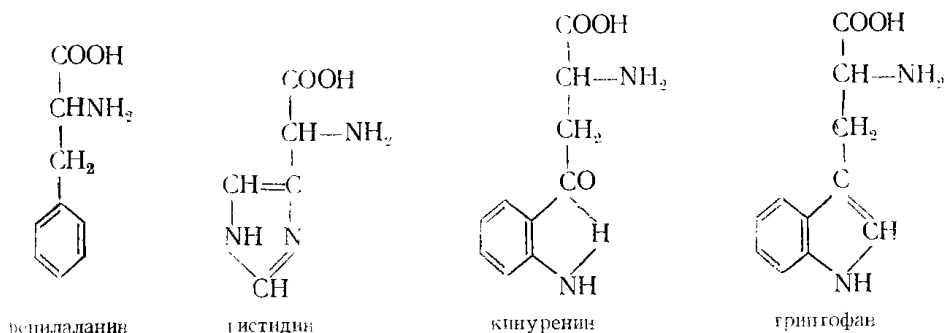
В последнее время намечается ряд закономерностей в способности аминокислот к разделению на антиподы в зависимости от их строения и расположения функциональных групп.

Так, нужно отметить, что все известные примеры разделенных аминокислот представляют собой производные α-аланина, содержащие в β-положении ароматические и гетероциклические радикалы. При этом соединения должны содержать свободную амино-

группу. Это подтверждается тем, что фенилглицин, *o*-нитрофенилглицин⁶³⁵, *N'*-формилкинуруенин, *N'*-ацетилкинуруенин и α -*N*-ацетилкинуруенин совсем не разделяются⁶³⁸.

Кроме того, находящиеся в β -положении аланина плоские кольца фенила или индолила должны содержать в *o*-положении оксигруппы, способные образовывать водородные связи с целлюлозой⁶³⁹.

Известно, что рацемический фенилаланин не разделяется на антиподы, тогда как его гетероциклический аналог—гистидин успешно разделен⁶³⁹. причем *d*-изомер адсорбируется сильнее, чем *l*-антипод:



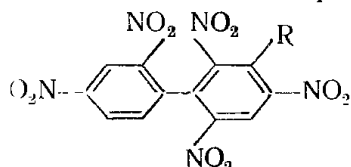
Особый интерес представляет разделение кинуруенина и 3-окскинуруенина, которые можно рассматривать как производные аланина, обнаруживающие в то же время известное сходство с триптофаном.

Этот случай детально рассмотрен^{638—640} и выяснено, что наличие водородной связи между аминогруппой в ядре и кетогруппой является необходимым условием разделения^{641—644}. Действительно, замена кетогруппы на $\text{CH}(\text{OH})$ - или CH_2 -группы уменьшает или совсем прекращает разделение^{638, 640}, несмотря на то, что как *l*-кинуруенин, так и *l*-дезокскинуруенин дают кристаллические соединения с сахаром^{645—648}. При замене аминогруппы в этих соединениях на оксигруппу они не только теряют способность разделяться на антиподы при хроматографии на бумаге, но и не образуют кристаллических соединений с сахаром.

Таким образом, для разделения важно образование водородной связи между NH_2 - и OH -группами (в диоксипроизводных фенилаланина) или между ароматической аминогруппой и карбонильной группой (у кинуруенина), а также наличие плоского кольца.

По-видимому, различие в числе атомов углерода в боковой цепи у производных фенилаланина и триптофана, с одной стороны, и кинуруенина и гистидина, с другой, обуславливает их разное поведение при разделении: у первых адсорбируется сильнее *l*-изомер, а у кинуруенина и гистидина *d*-антипод удерживается на бумаге сильнее, чем *l*-антипод.

Проблема разделения соединений, не имеющих функциональных групп, давно привлекает к себе внимание. Авторы обзора⁶⁴⁹ по молекулярным соединениям пытались применить для разделения конденсированных ароматических углеводородов комплексообразующие соединения типа 2,2',4,4',6-пентанитро-3-метилдифенил (I) и 2,2',4,4',6-пентанитро-3-карбоксидифенил (II):



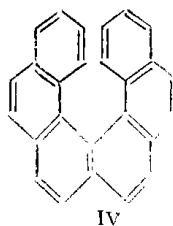
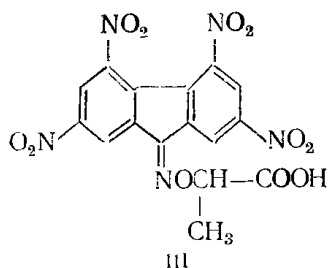
I R = CH₃

II R = COOH

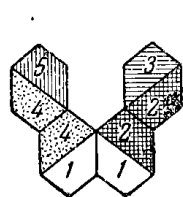
Несмотря на большое число нитрогрупп, эти соединения не образуют комплексы с углеводородами и не могут быть использованы для разделения рацематов, вероятно, потому, что они не образуют соединений включения, а наличие обычных молекулярных соединений оказывается недостаточным для разделения. Кроме того, обобщению материала по разделению рацематов путем образования соединений включения препятствует тот факт, что в ряде работ не делалось различия между молекулярным соединением и соединением включения. Между тем при разделении рацематов пространственное строение компонентов имеет решающее значение. Молекулярные соединения с антиподами разделяемого рацемата представлялись первоначально как «псевдорацематы». Такие соединения различаются по своим свойствам.

По-видимому, Пастер впервые указал на способность к образованию молекулярных соединений, обнаружив различную растворимость у молекулярных соединений амида яблочной кислоты с амидами винных кислот. Известно большое число примеров подобного рода. Виндаус⁶⁵⁰, используя различную растворимость молекулярных соединений левовращающего дигитонина с оптическими изомерами тетрагидро-β-нафтола, изокарвоментола или α-терпинеола, частично разделил их рацематы. Оптически-активная дезоксихолева кислота образует молекулярные соединения с оптическими изомерами метилэтилуксусной кислоты, фенилэтилового спирта, дипентена, камфоры (степень разделения последней может достигать 12%)⁶⁵¹. Возможно, что асимметрическое действие липолитических ферментов связано со способностью подобных соединений образовывать молекулярные соединения с антиподами реагента⁶⁵⁰, хотя попытка Рейда и Стуртеванта¹⁰⁵ осуществить асимметрический синтез не привела к положительному результату. Вероятно, при образовании комплекса возникают значительные стерические препятствия, затрудняющие присоединение реагента. Так, при действии метилмагнийиодида на комплекс бензальдегид—холевая кислота метилфенилкарбинол вообще не образуется.

На разделяющую способность комплексообразующих соединений, помимо строения, большое влияние оказывает природа функциональных групп. Так, бруцин применен для разделения резорцилметилкарбинола (степень разделения 23%)⁶⁵², для разделения *N*-втор-бутилпикрамида применен (+)-нафтилкамфил-амин^{621, 652}. В последнее время предложен весьма эффективный разделяющий реагент: оптически-активная 2-(2,4,5,7-тетранитро-9-флуоренилидениминоокси)-пропионовая кислота (III), с помощью которой разделены на антиподы не только соединения с различными функциональными группами, как, например, α -C₁₀H₇ORO(ONH₂)CH₃, 1-нафтил-втор-бутиловый эфир, метиловый эфир α -(1-антрил)-пропионовой кислоты, 1,12-диметилбензо-(с)-фенантрен-уксусная кислота, но также и углеводород фенантро-(3,4-с)-фенантрен (IV), который получен в оптически-активной стабильной форме с $[\alpha]_D^{25} = -3640^\circ$:



Оптическая активность последних соединений, не имеющих диссимметрических атомов углерода, обусловлена диссимметрической структурой молекулы в целом, представляющей собой винтовую структуру, как показано на схеме^{653—656}.



- 1 — Плоскость рисунка
- 2 — Плоскость повернута на 14° от плоскости 1
- 3 — Плоскость повернута на 11° от плоскости 2
- 4 — Плоскость повернута на 14° за плоскость рисунка
- 5 — Плоскость повернута на 11° за плоскость 4

Разделение может осуществляться и при помощи неорганических оптически-активных соединений. Применение (+)-камфорсульфоната кобальта позволяет разделить⁶⁵⁶ дитиаспирогептандиоксид-2,6. Вероятно, молекулярные соединения образуются и при разделении железного комплекса 8- α -(пиридилметиленимино)-хинолина, а также никелевого, железного, осмиевого и рутениевого комплексов с 2,2-дипиридилем под действием (+)-антимонилтартрата⁶⁵⁶.

Большой интерес представляет найденный недавно метод разделения рацематов на основе спонтанной избирательной кристаллизации соединений включения, образованных пористой спиральной структурой комплексообразователя и внедренными в пустоты его решетки молекулами разделяемого соединения^{581, 621}. При этом решающую роль играют форма и размеры пустот комплексообразователя, а также форма внедряемых молекул. Химическая природа внедряемых молекул существенного значения не имеет.

Соединения включения образуются в виде двух «адсорбционно-диастереоизомерных энантиоморфов», один из которых будет преобладать в осадке при кристаллизации, в зависимости от характера кристаллов первого центра кристаллизации. Статистически с равной вероятностью будут выпадать как один, так и другой «энантиоморф».

Комплексообразующее соединение может быть оптически-активным, рацемическим или вообще неактивным, но обязательно должно обладать диссимметрической структурой⁶⁵⁷.

Описано три вида таких комплексообразователей.

Крамер^{621, 656, 653—660} применил β -циклодекстрин для разделения эфиров миндальной, фенилхлоруксусной и фенилбромуксусной кислот. Степень разделения составляла, соответственно, 3,6%, 3,05% и 14%. Соединения включения циклодекстрина образуются даже в растворе. При этом они могут тормозящим или инактивирующим образом воздействовать на ферменты, поглощая своей структурой действующий фермент⁶⁶⁰.

Ниже дается методика разделения этилового эфира миндальной кислоты.

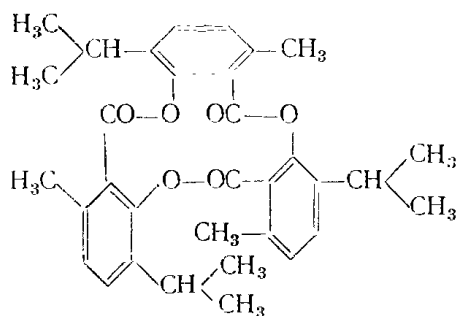
Разделение этилового эфира миндальной кислоты путем образования соединения включения с β -циклодекстрином.

К раствору 4 г β -декстрина в 200 мл воды добавляют 6 г этилового эфира миндальной кислоты. Смесь охлаждают до 0° и встряхивают в течение 1 часа. Водный слой центрифугируют. Осадок (I) многократно экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки, содержащие невошедший в комплекс эфир миндальной кислоты, сушат над сульфатом натрия. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Получают эфир миндальной кислоты с $[\alpha]_D = +0,89^\circ$.

Осадок I после экстракции его эфиром растворяют в 150 мл воды при 70° и смешивают с избытком трихлорэтилена. Выпадает аддукт β -циклодекстрина с трихлорэтиленом, который отделяют центрифугированием. Эфир миндальной кислоты выделяют из трихлорэтилена и очищают обычным путем. Полученный эфир имеет $[\alpha]_D = -6,5^\circ$.

Поуелл⁶⁵⁷ нашел большое число веществ, образующих аналогичные пористые структуры и являющихся или рацемическими или вообще неактивными соединениями. К ним относится, например, 4-*n*-оксифенил-2,2,4-триметилхроман, гидрохинон, кристаллизующийся под давлением CO₂, и ряд других^{661—664}. Для разделения рацемического вторичного бутилбромида был использован три-*o*-тимотид, кристаллизующийся в виде рацемата, но об-

разующий энантиоморфные кристаллы и легко дающий соединения включения с самыми разнообразными соединениями:



Молекула три-*о*-тимотида за исключением оси третьего порядка не имеет элементов симметрии. Из-за наклона бензольных колец молекула имеет вид трехлопастного пропеллера, причем благодаря вращению по связи $\text{CO}-\text{O}-$ винт может превращаться в его зеркальное изображение, вследствие чего и возникает возможность существования оптических изомеров, которые обладают, однако, малой устойчивостью. Таким образом, оптическая активность этого соединения обусловлена молекулярной диссимметрией, имеющей сходство с атропоизомерией, и в особенности с атропоизомерией производных терфенила.

Причина избирательности адсорбции этим соединением несколько иначе изложена в обзоре⁶⁶⁵.

При кристаллизации три-*о*-тимотид может спонтанно разделяться на две формы, образуя два ряда кристаллов с пустотами в решетке, расположенными по правой или левой спиралям. Раствор из отобранных кристаллов одного знака имеет (+)- или (—)-вращение и быстро, за 3 мин., дезактивируется вследствие рацемизации (энергия активации 16 ккал/моль).

Молекулы растворителя могут «вращать» в любую из этих диссимметрических структур, но если в растворе имеется рацемическое соединение, то в зависимости от природы первого центра кристаллизации только один из антиподов будет образовывать молекулярное соединение с три-*о*-тимотидом и выкристаллизовываться из раствора^{666, 667}.

В работах Шленка^{668—681} дан пример использования неактивного комплексообразователя—кристаллов мочевины—для разделения рацематов. Возможно, к этому типу относится и диметилформамид, который может служить для разделения рацематов и мезоформ⁶⁷⁰.

Гексагональная решетка кристаллов мочевины может существовать в виде правой или левой спирали⁶⁷⁹ (подобно решетке кристаллов левого или правого кварца), которые в равных количествах присутствуют в кристалле мочевины⁶⁷¹. Аналогичные структуры кристаллических решеток имеют хлорат натрия, бензил, щавеле-

вокислый эфир окиси мезитила и др. При кристаллизации растворов мочевины в присутствии какого-либо рацемического соединения выделяются кристаллы, содержащие в виде соединения включения один из оптических антиподов рацемата. Применяя добавки специально подобранных оптически-активных веществ, кристаллизацию можно направить в сторону желаемого антипода. Этот метод обладает широкой применимостью и позволяет разделять с высокой степенью эффективности рацемические галоид- и оксипроизводные нормальных углеводов, метилразветвленные углеводороды, углеводы и аминокислоты.

При кристаллизации соединения включения мочевины, например с 2-хлороктаном, возможно образование двух пар диастереоизомеров с право- и левовинтовой решеткой мочевины I и II

- | | | |
|---|---|----|
| 1. (+)-2-Хлороктан в правовинтовой решетке мочевины | } | I |
| 2. (—)-2-Хлороктан в правовинтовой решетке мочевины | | |
| 3. (+)-2-Хлороктан в левовинтовой решетке мочевины | } | II |
| 4. (—)-2-Хлороктан в левовинтовой решетке мочевины | | |

Диастереоизомеры 1 и 2 или 3 и 4 различаются по растворимости и скоростям кристаллизации, что и приводит к разделению рацемического 2-хлороктана. Предвидеть, какая из двух пар диастереоизомеров начнет выпадать, невозможно; однако, внося в качестве затравки кристалл комплекса с мочевиной, содержащий, например, правовращающую решетку, можно направить кристаллизацию в сторону выделения одного из диастереоизомеров первой пары. Повторяя несколько раз процесс кристаллизации, удается получить 2-хлороктан с содержанием 95,6% (+)-изомера. Аналогичным образом, после семи осаждений комплекса с мочевиной получают⁶⁸⁰ дипептиловый эфир яблочной кислоты (степень оптической чистоты 97,1%), а также оптические антиподы диамилового эфира яблочной кислоты, дипептилового эфира хлорантарной кислоты, децилового эфира метилэтилуксусной кислоты и гептилового эфира β-хлормасляной кислоты⁶⁸⁰.

Иногда вместо внесения затравок кристаллизацию целесообразно вести в оптически-активном растворителе.

Ниже приведены такие оптически-активные растворители и указан тип решетки, в которой кристаллизуется выпадающий комплекс.

О п т и ч е с к и - а к т и в н ы й р а с т в о р и т е л ь

Тип решетки В	Тип решетки А
(—)-2-Метилбутанол	D-(+)-Диэтиловый эфир винной кислоты
D-(—)-Сорбит	(—)-Канифоль
D-(—)-Фруктоза	L-(—)-Лейцин
(+)-Сахароза	L-(+)-Аланин
(+)-Холевая кислота	L-(—)-Сорбоза
(+)-Дезоксихолевая кислота	D-(+)-Ксиллоза
D-(+)-Винная кислота	

Здесь А—кристаллическая решетка, которая соответствует решетке мочевины, дающей соединение включения с (—)-2-хлороктаном, а решетка В—соответствует решетке мочевины в соединении включения с (+)-2-хлороктаном. Так, D-(+)-ксилоза (А-решетка) означает, что в присутствии D-(+)-ксилозы при осаждении соединения включения рацемического 2-хлороктана с мочевиной выделяется (—)-2-хлороктан, а L-(—)-ксилоза вызывает выделение (+)-2-хлороктана.

В рассмотренных трех примерах разделение рацематов осуществлялось путем образования соединений включения, однако разделение основано на различных процессах.

На циклодекстрине разделение происходит за счет образования соединений включения с оптически-активными молекулами самого соединения—комплексобразователя. В комплексе с мочевиной, молекула которой симметрична, асимметризирующую роль играет диссимметрия спиральной решетки кристаллов мочевины. Три-о-тимотид представляет собой оптически-неактивное вещество, которое можно представить как рацемат с двумя легко переходящими друг в друга атропоизомерными формами. В присутствии подлежащего разделению рацемата молекулы три-о-тимотида упорядочиваются в виде энантиоморфных форм. В результате теплового движения эти молекулы могут переходить из одной формы в другую.

При кристаллизации комплекса включения выделяется одна из форм, содержащая преимущественно один из оптических антиподов разделяемого рацемата.

Соединения включения заслуживают особого рассмотрения в качестве моделей ферментов⁶²¹. Эти образования моделируют главным образом действие белковой части фермента, т. е. не каталитическое действие фермента, а стереоспецифическую адсорбцию, благодаря чему разделение рацематов осуществляется без реакции.

На примере циклодекстрина можно проследить глубокую аналогию, существующую между соединениями включения и ферментами.

Соединение включения с циклодекстрином, моделируя большей частью некаталитические свойства фермента, в ряде случаев может проявлять себя и как микрогетерогенный катализатор (асимметрический циангидриновый синтез, окисление бензоинов, омыление эфиров⁶²²). Циклодекстрин, как и ферменты, обнаруживает ярко выраженную стереоспецифичность, реагируя на тонкие различия в строении вещества. Как и ферменты, циклодекстрин при образовании соединений включения действует лишь в узких пределах рН, близких к условиям протекания физиологических процессов. Комплексообразующее соединение не связывается химически с субстратом и способно, как и ферменты, разделить на антиподы большое количество вещества.

Оптически-активный кварц благодаря диссимметрической решетке проявляет некоторую избирательность при адсорбционном разделении главным образом химически нейтральных рацемических соединений. Кислоты, например, не удавалось разделить на кварце⁵⁹¹, хотя и известно⁶⁸² ориентирующее воздействие правого или левого кварца на эпитаксию гемиедрических кристаллов гликокола, глутаминовой кислоты, аланина и др. на поверхности роста (1010) *l*-кварца и аланина на поверхности роста (1011) *l*-кварца, подобно асимметрической эпитаксии кристаллов *d*-камфоры на биотите и кальците⁶⁸³.

Избирательная адсорбция на кварце вообще не отличается большой специфичностью. Так, попытки разделения на кварце *n*-фенилен-бис-иминокамфоры⁵⁹¹, ⁶¹³, β -нафтилазоминдальной кислоты⁵⁹¹ и рацемического свободного радикала фенилдифенил- α -нафтилметила были, по-видимому, неудачны, а степень разделения бутанола-2 оказалась незначительной.

Частичное разделение рацемического бутанола-2 Е. И. Клубуновский и В. В. Патрикеев⁴⁶⁶ проводили на установке противоточного действия. В стеклянной колонке длиной 130 см и диаметром 2,5 см навстречу падающим вниз измельченным кристаллам кварца поступает ток паров бутанола-2. При этом *l*-кварц адсорбирует из рацемической смеси и увлекает с собой вниз (+)-антипод в большей степени, чем (—)-антипод. Рацемический бутанол-2 с некоторым избытком (+)-антипода затем выделяется с поверхности кварца в десорбционной зоне путем нагревания и улавливается. Кварц после активации возвращается газлифтом в процесс. В результате 30 таких циклов получены фракции спирта с вращением $\alpha_D = +0,05^\circ$, что соответствовало степени разделения 0,22%. Показано, что этот метод может служить для обнаружения рацемической смеси⁶⁸⁴.

Наличие асимметрической адсорбции на кварце было доказано, кроме того, измерением относительной адсорбционной емкости *d*- и *l*-кварца по отношению к (—)-изоамиловому спирту.

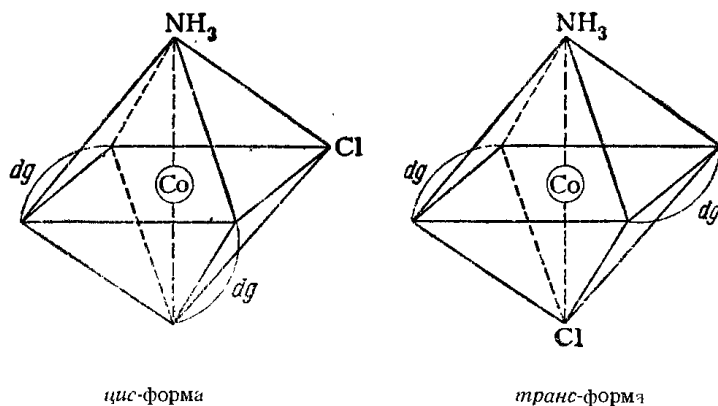
Для этого спирт адсорбировался на образцах *d*- и *l*-кварца и наблюдалась убыль вращения в растворе после адсорбции⁴⁶⁶. Адсорбция (—)-C₅H₁₁ОН (степень чистоты 75%) проводилась из раствора в декалине. Были взяты тонкоизмельченные порошки *d*- и *l*-кварца с удельной поверхностью 10,8 и 3,7 м²/г. Для адсорбции брали такие навески образцов, чтобы их общие поверхности были равны.

Найдено, что *d*-кварц адсорбирует активный изоамиловый спирт на 2,3% больше, чем *l*-кварц. Убыль вращения составила соответственно $0,038 \pm 0,003^\circ$ и $0,025 \pm 0,002^\circ$. По-видимому, для убедительности результатов необходимо было с большей точностью определить удельную поверхность адсорбентов.

Несмотря на невысокую избирательность, адсорбция на кварце

ряда комплексов металлов и гидроперекисей (Икеда⁶⁸⁵) получила применение для установления их строения.

Данные об оптически-избирательном поведении кварца-носителя в гетерогенном катализе⁴⁴⁶ послужили для выполнения⁶⁸⁵ разделения на антиподы путем адсорбции на оптически-активном кварце комплекса хлор-бис-диметилглиоксимамминокобальтата $[\text{Co}(\text{dg})_2(\text{NH}_3)\text{Cl}]$, а также и других комплексных солей кобальта. Пространственная конфигурация этого комплекса была неизвестна. Из теоретических соображений следовало, что только *цис*-форма должна обладать оптической активностью:



где (dg)-диметилглиоксим.

Поэтому достаточно было разделить этот комплекс на антиподы, чтобы установить его строение. Комплекс не образует диастерео-изомеров и единственным способом, позволяющим разделить его на антиподы, была адсорбция на диссимметрическом адсорбенте. Для адсорбции использовались кристаллы оптически-активного кварца местного происхождения (Япония) и бразильский кварц. В сосуд, содержащий раствор исследуемого комплекса, вносился порошок кварца. Смесь энергично встряхивалась и отфильтрованный раствор исследовался на поляриметре. Максимальная величина вращения в трубке длиной 0,4 дм достигала $-0,05^\circ$ для D-линии.

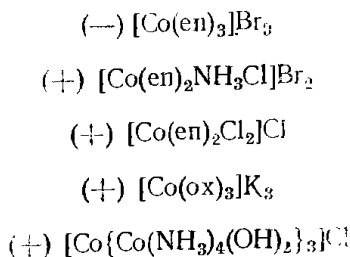
Результаты по разделению рацемической соли кобальта на право- и левовращающем кварце приведены ниже:

Знак вращения кварца	Оптическое вращение ($l=2,0$) градусы
(+)	$-0,075$
(-)	$0,00$
(+)	$-0,13$
(-)	$+0,05$
(+)	$-0,05$
(-)	$+0,075$

Тем самым доказана возможность разделения комплекса на антиподы, а вместе с тем и его *цис*-конфигурация. Как видно из дан-

ных, правый кварц адсорбирует в большей степени (+)-антипод, чем (—)-антипод, а левый кварц—наоборот. Применение бра- зильского кварца (двойники) дало отрицательный результат.

Было выяснено также^{685, 686}, что правый кварц из рацемической смеси адсорбирует следующие оптические изомеры в большей степени, чем их антиподы:



где (en)—этилендиамин, а (ox)—оксалат.

Аналогичным образом Кюблер и Бейлар⁶⁸⁷ разделили на квар- це динитро-(N-метил-N-этилглицин)-платинат калия. Результаты

Таблица 29

Данные по разделению рацемического динитро-(N-метил-N-этилглицин)-платината калия на право- и левовращающем кварце

Знак вращения кварца	Оптическое вращение комплекса после разделе- ния ($l=2$) градусы	Время инактивации комплекса часы
(+)	—0,024	7
(+)	—0,023	6,5
(+)	—0,016	6,5
(—)	0,034	5,0
(—)	0,028	4,5
(—)	0,010	5,0
(—)	0,014	5,5

оказались несколько лучше, чем при разделении на кри- таллах бисульфата хинина, когда вращение частично раз- деленного комплекса не превышало 0,012—0,021°.

Раствор комплекса встря- хивали с порошком право- или левовращающего кварца и затем исследовали на поля- риметре. Вращение получен- ного раствора вследствие рацемизации убывало со временем. Результаты опы- тов приведены в табл. 29.

Также невелика была степень разделения комп- лексных солей^{687, 688} этилен-

диаминотетраацетаткобальтата натрия (I) и этилендиаминотет- раацетаткобальтата бария (II) на *d*-кварце. Результаты приведе- ны в табл. 30.

В 1938 г. Карагунис и Кумулос⁶⁸⁹ применили оптически-актив- ный кварц для разделения на антиподы хлористого хромтриэти- лендиамина $[\text{Cr}(\text{en})_3]\text{Cl}_3 \cdot 3\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$, обладающего молекулярным вра- щением: $[\text{M}]_{5890} = 3000^\circ$.

Методика эксперимента в этом случае была иной: применялась хроматографическая адсорбция по Цвету. В вертикальную ко- лонку помещали порошок *d*- или *l*-кварца. После активации ад- сорбента путем нагревания в вакууме через колонку пропускался раствор рацемата. На поляриметре исследовались как фильтрат.

Данные по разделению рацемических этилендиаминотетраацетаткобальтата натрия (I) и этилендиаминотетраацетаткобальтата бария (II) на правовращающем кварце

Рацемический комплекс	Концентрация раствора комплекса моль/л	Оптическое вращение α_D градусы	Удельное вращение $[\alpha]_D$ градусы	Молекулярное вращение $[M]_D$ градусы
I	$1.13 \cdot 10^{-3}$	$-0,063 \pm 0,007$	-75	-27800
I	$5.65 \cdot 10^{-4}$	$-0,031 \pm 0,005$	-74	-27400
I	$2.26 \cdot 10^{-4}$	$-0,012 \pm 0,003$	-72	-26600
II	$6.8 \cdot 10^{-5}$	$-0,018 \pm 0,006$	—	—

так и последующие порции проявляющей жидкости (85 %-ный этанол).

При использовании *d*-кварца первая порция промывной жидкости имела (+)-вращение, а последующая (—)-вращение.

При применении *l*-кварца наблюдалась обратная зависимость. Это указывает на то, что поверхность кварца одного знака адсорбирует в большей степени антипод противоположного знака вращения. Результаты опытов приведены в табл. 31.

Таблица 31

Хроматографическое разделение рацемического хлористого хромтриэтилендиамина на право- и левовращающем кварце

Знак вращения кварца	Оптическое вращение, градусы				
	фракции раствора комплекса				
	I	II	III	IV	V
(—)	-0,023	-0,041	+0,02	+0,108	—
(—)	-0,058	-0,121	-0,018	+0,046	+0,034
(+)	+0,023	-0,020	-0,050	—	—

Используя эту же методику, Швейтцер и Тальбот⁶⁹⁰ обнаружили селективную адсорбционную способность *l*-кварца по отношению к ряду рацемических комплексов кобальта и хрома. Через колонку длиной 45 см, наполненную кварцевым порошком (300 меш), пропускали водные 0,01 М растворы комплексов. Фильтрат разделялся на 20 фракций. Изменение знака вращения наблюдалось от 6-й и до 10-й фракции в зависимости от применяемого комплекса.

В табл. 32 показаны максимальные величины отрицательного вращения у первых шести-десяти фракций и положительного вращения у последующих фракций.

Более эффективное разделение происходит при последовательном пропускании выделенных фракций в аналогичных усло-

Таблица 32

Хроматографическое разделение рацемических комплексов кобальта и хрома на левовращающем кварце

Комплекс*	Максимальное отрицательное вращение фракций градусы	Максимальное положительное вращение фракций градусы
$K_3[Cr(C_2O_4)_3] \cdot 3H_2O$	0,70	0,60
$K_3[Co(C_2O_4)_3] \cdot 3H_2O$	0,50	0,30
$K[Cr(C_2O_4)_2 \cdot en]$	0,17	0,20
$[Cr(C_2O_4)(en)_2]Cl$	0,20	0,15
$[Co(C_2O_4)(en)_2]Cl \cdot H_2O$	0,35	0,20
$[Cr(en)_3]Cl_3 \cdot 3,5H_2O$	0,20	0,15
$[Cr(en)_3]_2 \cdot (SO_4)_3$	0,30	0,20
$[Co(en)_3]Cl_3$	1,00	0,15
$[Co(en)_2Cl_2]Cl$	0,25	0,20
$[Co(NH_3)(en)_2Cl]Cl_2$	0,20	0,25
$[Co(dg)_2(NH_3)]Cl$	0,30	0,20
$[Co(dg)_2(NH_3)_2]Cl$	0,80	1,00

* en—этилендиамин; dg—диметилглиоксим.

виях через вторую и третью колонки. Результаты разделения рацемического комплекса $K_3[Cr(C_2O_4)_3] \cdot H_2O$ при пропускании раствора через третью колонку приведены в табл. 33.

Таблица 33

Хроматографическое разделение рацемического комплекса на левовращающем кварце

№ фракции	Оптическое вращение градусы	№ фракции	Оптическое вращение градусы
1	—0,90	6	—1,30
2	—1,00	7	—1,20
3	—1,20	8	—0,45
4	—1,30	9	+0,05
5	—1,10	10	0,0

Интересно отметить попытки осуществления избирательной адсорбции на кремнекислоте, выделенной из живых организмов. Известны данные, подтверждающие важную роль кремнекислоты в жизнедеятельности организмов^{691—694}. Показано наличие избирательной адсорбции на кварце ряда сахаров (галактоза, глюкоза, арабиноза⁶⁹⁵).

Недавно Шваб и Валь⁶⁹⁶ исследовали выделенную из гриба *Euspongia* и японской глубоководной губки кремнекислоту и нашли, что она не обладает оптической активностью и не способна проводить асимметрическую адсорбцию.

Строение этой кремнекислоты напоминает структуру силикагеля, вследствие чего она не может служить асимметризирующим агентом в биологических процессах.

РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМАТОЗ ПУТЕМ СПОНТАННОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ

В этом разделе рассматривается самопроизвольное выделение энантиоморфных форм, которое может происходить в различных условиях: в оптически-активных растворителях, при внесении в пересыщенный раствор рацемата в качестве затравки кристалла антипода этого же соединения или изоморфного кристалла и, наконец, путем спонтанной кристаллизации.

На спонтанной кристаллизации основан первый метод Пастера разделения рацематов. Несмотря на то, что эти методы являются по существу разделением рацемата, мы включаем их в деструктивный абсолютный асимметрический синтез, так как оптическая активация рацемата происходит при этом в результате физического воздействия постороннего оптически-активного соединения (растворитель) или даже вообще без всякого видимого воздействия (спонтанная кристаллизация).

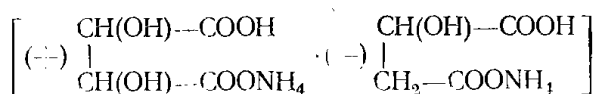
Избирательная кристаллизация обусловлена различием природы рацематов. Кристаллизация под влиянием изоморфных кристаллов или кристалла антипода того же кристаллизующегося соединения возможна в том случае, если кристаллы выпадают в виде конгломерата, где оба антипода кристаллизуются каждый в своей решетке.

Спонтанная кристаллизация одного антипода из настоящего рацемического соединения, содержащего равные количества *d*- и *l*-молекул в кристаллической решетке, явление сравнительно редкое^{665, 697, 698}. Однако она может происходить и при образовании смешанных кристаллов, когда антиподы входят в общую кристаллическую решетку в любых соотношениях. Тогда в особо благоприятных случаях кристаллический осадок будет содержать избыток одной энантиоморфной формы. Вопросу разделения рацематов путем кристаллизации посвящен ряд обзоров^{453, 665, 697, 698}.

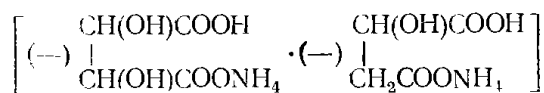
Избирательная кристаллизация в оптически-активном растворителе

Киппинг и Поп⁶⁹⁹ при кристаллизации винограднокислого натрийаммония или хлората натрия из раствора *d*-глюкозы получали в большинстве случаев в осадке избыток одного энантиоморфа (например, избыток (+)-тартрата). Однако при большом числе кристаллизаций вес и число энантиоморфных кристаллов были одинаковы. Авторы объясняли это явление проникновением в пере-

сыщенный раствор энантиоморфных зародышей кристаллизации, присутствовавших, вероятно, в пыли воздуха лаборатории. Подробное изучение показало, что эта точка зрения ошибочна: если кристаллизацию проводить в запаянных ампулах, то количества энантиоморфных форм даже при большом числе опытов не будут строго одинаковы⁷⁰⁰. Основываясь на наблюдении Пастера^{701, 702}, что кислый (—)-яблочнокислый аммоний образует двойную соль только с кислым (+)-виннокислым аммонием (I), но не с (—)-изомером, Маккензи⁷⁰³ выделил (+)-виннокислый аммоний, кристаллизуя винограднокислый аммоний из раствора (—)-яблочнокислого аммония. Двойная соль (II) кислого (—)-виннокислого аммония с кислым (—)-яблочнокислым аммонием при этом вообще не образуется или она, во всяком случае, не кристаллизуется из раствора:



I



II

Обработка кислого винограднокислого аммония кислым (—)-яблочнокислым аммонием должна, очевидно, привести к разделению рацемата, так как двойные соли I и II являются как бы диастереоизомерами.

По этому методу к виноградной кислоте (1 моль), нейтрализованной водным раствором поташа, добавляется (—)-яблочная кислота (1 моль). В осадок выпадают (+)-вращающие кристаллы, состоящие из смеси кислого винограднокислого калия и кислого (+)-тартрата калия. Возможность занесения пыли из атмосферы исключена, что подтверждают контрольные опыты по многократной кристаллизации в этих условиях одного рацемата. При добавлении (+)-яблочной кислоты к раствору *dl*-тартрата калия в осадок выпадали кристаллы кислых калиевых солей (—)-тартрата в смеси с *dl*-тартратом⁷⁰⁴. Аналогичные результаты получены и при применении кислых *dl*-тартратов Na, Rb, Cs⁷⁰⁵. То, что левовращающая яблочная кислота вызывает выделение кристаллов правовращающей винной кислоты, по-видимому, объясняется одинаковой относительной конфигурацией кислот.

Менее эффективным оказалось действие (+)-этоксияблочной, а также (+)- α -метиляблочной кислот. При применении последней⁷⁰⁶ выделившиеся кристаллы (+)-тартрата калия имели $\alpha_D = +0,10^\circ$. В других случаях (а испытано было около 50 различных кислот) разделения не наблюдалось. Замена соли виноградно-й кислоты на калиевую соль *dl*-миндальной кислоты также не имела успеха. По-видимому, здесь имеет место частичное разде-

ление рацемической кислоты. Этот случай представляет значительный интерес в качестве примера частичного разделения на антиподы рацемической кислоты под действием другой, оптически-активной кислоты, взятой вместо обычно применяемых оптически-активных оснований или спиртов, поскольку растворимость кислотных (+)- и (—)-тартратов калия в растворе (—)-яблочной кислоты одинакова⁷⁰⁷.

Как сообщалось⁷⁰⁸ (1957), метод значительно усовершенствован, что позволяет под действием (+)- или (—)-винной кислоты выделять почти чистые оптические изомеры яблочной кислоты. Подбором соответствующих условий кристаллизации удается разделить также двойную соль калия и натрия⁷⁰⁸.

Однако этот метод неправильно рассматривать как осуществление гипотезы Вант-Гоффа об асимметризирующем воздействии оптически-активного растворителя на рацемат, так как активация последнего идет, согласно данным Пастера⁷⁰², через стадию образования двойных солей.

Избирательная кристаллизация рацемата, инициируемая кристаллом антипода или изоморфным кристаллом

Значительное число работ посвящено исследованию избирательной кристаллизации оптических антиподов или кристаллических энантиоморфных форм под влиянием внесенного в пересыщенный раствор кристалла оптического антипода разделяемого соединения или изоморфного с ним кристалла.

Жерне⁷⁰⁹, на основе классических работ Пастера⁷⁰², предложил методику получения оптически-активных соединений, разработанную им на примере избирательной кристаллизации винограднокислого натрия-аммония под действием кристаллов (+)- или (—)-антиподов⁷¹⁰.

Метод оказался довольно сложным и не получил практического применения, тем более что когда соединение образует конгломерат *d*- и *l*-кристаллов, то кристаллизация на открытом воздухе (по-видимому, под влиянием зародышей кристаллизации из пыли воздуха⁷¹¹) приводит к выделению с равной вероятностью то *d*-, то *l*-изомера.

Это наблюдение подтвердили Андерсон и Хилл⁷¹², изучая кристаллизацию синтетического сульфата атропина. В зависимости от присутствия случайных следов затравочного кристалла той или иной гемиздрической формы, выделялся гиосциамин или атропин с оптической чистотой 77% *d* и 79% *l* соответственно. Однако можно подобрать такие условия (растворитель и др.), при которых будет выделяться желаемый изомер⁷¹².

В противоположность этому Соре⁷¹³, однако, нашел, что кристаллизация хлората натрия, образующего энантиоморфные кристаллы, на воздухе приводит к выделению преимущественно *l*-энантиоморфа, тогда как при кристаллизации в запаянных труб-

ках в 433 случаях выделялась правая, в 411 случаях левая энантиоморфная форма, а в 43 случаях выделилась смесь обеих форм.

Несмотря на такие противоречивые данные, этот метод при соблюдении необходимых мер предосторожности дает удовлетворительные результаты и находит практическое применение.

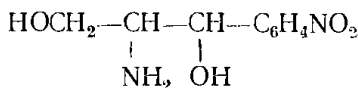
Таким методом, внося для затравки кристаллы одного антипода, удалось разделить рацемические соли цинка или аммония молочной и глутаминовой кислот⁷¹⁴, фенилбензилгидразон эритрозы⁷¹⁵, кобальт- и хромоксалато-бис-этилендиамин⁷¹⁶.

Кальзавара^{570, 717} в 1934 г. взял патент на разделение рацемического адреналина и других алкалоидов хинолинового и изохинолинового ряда, а также морфина и кокаина.

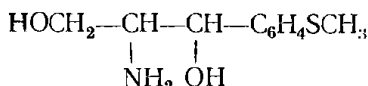
Для разделения, например, адреналина к рацемату добавляется небольшое количество (+)-изомера, чтобы смесь получила слабое (+)-вращение. Затем амин превращается в кристаллический хлоргидрат, который растворяют в воде и постепенно нейтрализуют содой, а затем пиридином. При этом выпадает (+)-адреналин в количестве 20%.

Повторение обработки приводит к новому выделению правовращающего изомера. Однако перекристаллизация его ведет к снижению оптической чистоты⁷¹⁷.

Аналогичным образом разделены⁷¹⁸ рацемический *трео*-1-*н*-нитрофенил-3-аминопропандиол-1,3:



и его аналог—*трео*-1-метилмеркаптофенил-2-аминопропандиол-1,3^{719, 720}:



Избирательная кристаллизация пересыщенного раствора рацемата начинается лишь тогда, когда количество введенного кристаллического антипода превышает 0,45%. В 1955 г. был взят патент⁷²¹ на разделение *dl*-треонина, согласно которому 9 вес. ч. рацемического треонина и 1 вес. ч. *l*-треонина растворяют в 30 мл воды при 80°. При охлаждении из раствора выделяются кристаллы *l*-треонина (2,07 г) с $[\alpha]_D = -2,6^\circ$.

Гладкое разделение метадона происходит при внесении в раствор рацемата (+)- или (—)-основания⁷²².

Теоретическое рассмотрение вопроса об избирательной кристаллизации одного антипода привело ряд авторов^{722, 723} к выводу о возможной роли этих и аналогичных явлений (кристаллизация соединений включения) в появлении оптической активности в органическом мире.

Особый интерес представляет оптическая активация рацематов в результате избирательной кристаллизации под действием

введенных в пересыщенный раствор изоморфных кристаллов соединений, не содержащих диссимметрических атомов и не обладающих оптической активностью.

Существование селективного взаимодействия кристаллов с оптически-активными соединениями, как указывалось выше, предвидел еще Вант-Гофф. Опыт Руайе в известной мере подтвердил это предположение⁷²⁴. Оказалось, что при травлении поверхности кальцита раствором рацемической замещенной малоновой кислоты образуются симметричные фигуры — «треугольники травления». Но при травлении раствором оптически-активной замещенной малоновой кислотой фигуры травления становятся диссимметричными и не имеют плоскости симметрии вопреки структуре кальцита. Спиральный вид фигур травления найден у большого числа веществ симметричного строения^{725—729}, таких, как кремний, германий, алюмокалиевые квасцы, различные органические соединения. Это явление может быть объяснено существованием диссимметрии формы у кристаллов, которые не обладают оптической активностью и энантиоморфизмом. Найдено, что так кристаллизуются закись меди, нитраты бария, стронция, свинца, бихромат калия и, возможно, сульфид цинка⁷³⁰.

Подробное исследование избирательной кристаллизации рацематов под воздействием кристаллов антиподов или изоморфных кристаллов предпринял в 1908 г. И. И. Остромысленский⁷³¹.

Было найдено, что из пересыщенного раствора винограднокислого натрий-аммония выкристаллизовывается один антипод не только под действием кристалла (+)- или (—)-tartрата, но и при внесении изоморфного и даже изодиморфного кристалла. Так, внесение кристалла *d*-аспарагина в раствор *dl*-tartрата вызывало кристаллизацию (+)-tartрата.

Даже такие соединения, как гликокол, не содержащие диссимметрических центров, но кристаллизующиеся в виде энантиоморфных кристаллов, способны вызвать кристаллизацию одного изомера из раствора рацемического аспарагина или из раствора tartрата натрий-аммония⁷⁰⁹.

Специфичность действия настолько велика, что один из энантиоморфов гликокола вызывает кристаллизацию *l*-аспарагина, тогда как другая форма гликокола ведет себя индифферентно. Это объясняется тем, что гликокол, так же как и аспарагин, кристаллизуется в призмах гемиедрического класса.

При этих операциях следует остерегаться употреблять двойники кристаллов гликокола, которые не способны вызывать асимметрический эффект. Предусмотреть, какой из антиподов аспарагина будет выделяться, оказалось невозможным ввиду того, что гемиедрия кристаллов гликокола проявляется только на довольно больших образцах, которые очень редко встречаются.

Также невозможно извлечь одну энантиоморфную форму из выпавших кристаллов аспарагина, хотя знак вращения их раствора и его вкус убеждали в действительности происходящего

разделения. Следовательно, как полагал И. И. Остромысленский, диссимметрические кристаллы в природе находятся уже в разделенном состоянии и количество энантиоморфных модификаций как по весу, так и по общей поверхности неодинаково. Этот вывод, однако, не подтвердился. Как показал Г. Г. Леммлейн⁷³², например для кварца, количества *d*- и *l*-кристаллов кварца одинаковы в любом месторождении. Возможны лишь местные отклонения, компенсирующиеся, как правило, в пределах этого месторождения⁷³².

Попытки воспроизвести результаты работы И. И. Остромысленского до сих пор оказывались безуспешными (Жерне⁷⁰⁹, Дармуа и Перен⁷³³), хотя известные факты избирательной кристаллизации, наблюдавшиеся на других примерах, не оставляют никаких сомнений в действительности такого стереоспецифического взаимодействия кристаллов.

Действительно, известно много примеров подобного разделения кристаллических энантиоморфов и среди неорганических соединений.

Икл⁷³⁴ в 1896 г. обнаружил, что водный раствор периодата натрия в присутствии кристаллов нитрата натрия выделял в большом количестве одну кристаллическую энантиоморфную форму. Подобный факт отмечен Вырубовым⁷³⁵ при кристаллизации натриевой соли комплексной кремневольфрамовой кислоты: в присутствии кристаллов NaNO_3 выделялась правая форма.

Вообще оказалось^{713, 736}, что некоторые вещества в обычных условиях выделяют при кристаллизации только одну кристаллическую модификацию. Так, из раствора углекислого гуанидина в осадок всегда выпадает левая энантиоморфная форма, а калиевая соль кремневольфрамовой кислоты выделяет всегда правую модификацию.

С аналогичным явлением столкнулся Н. Д. Зелинский⁷³⁷ при кристаллизации диметилдиоксиглutarовой кислоты.

Спонтанная кристаллизация

Пастер⁷⁰² в 1852 г. нашел, что из концентрированного раствора яблочнокислого аммония выделяются кристаллы, обладающие оптической активностью. Вант-Гофф и Даусон⁷³⁸ показали, что эти кристаллы состоят из 3 вес. ч. *l*- и 1 вес. ч. *d*-соли.

Чистая яблочная кислота в оптически-активной форме может быть получена путем спонтанной кристаллизации рацемической соли состава $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 2\text{NH}_3$ ⁷³³.

Работы Пастера послужили толчком к развитию широких исследований в области спонтанной кристаллизации. Особенно подробно изучена спонтанная кристаллизация виноградноокислого натрия и виноградноокислого натрий-аммония⁷³⁹⁻⁷⁴¹.

Пастер⁷⁴² указал также на способ выделения активного изоамилового спирта из изоамилового спирта брожения путем кристал-

лизации бариевой соли кислого сернокислого эфира этого спирта, причем в маточном растворе накапливался более растворимый активный амилсульфат. Это не является разделением рацемата, а лишь выделением одного антипода из смеси его с неактивными соединениями (3-метил-бутанол-1). Поэтому, как и следовало ожидать, применение метода для разделения рацемического изоамилового спирта не дало положительных результатов⁷⁴³.

При разделении *dl*-эритрита⁷⁴⁴ получены обнадеживающие результаты, однако антиподы образовывались в незначительных количествах. Более успешным оказалось расщепление на антиподы *цис*- β -декалола⁷⁴⁵.

Характерным примером спонтанного разделения энантиоморфных форм при кристаллизации явилось расщепление изогидробензоина $C_{14}H_{18}(OH)_2$. Используя⁷⁴⁶ гемиедричность кристаллов изогидробензоина, удалось разделить его на антиподы путем кристаллизации из эфира⁷⁴⁷. Левая модификация имела $\alpha_D = -7,3^\circ$.

Позднее для антиподов изогидробензоина были найдены величины $\alpha_D = +90,5^\circ$ и $-89,7^\circ$, вследствие чего поставлены под сомнение как прежние данные, так и весь метод спонтанного разделения путем кристаллизации⁷⁴⁸.

При проверке выяснилось⁷⁴⁹, что спонтанное разделение изогидробензоина путем кристаллизации действительно происходит. Кроме того, найдены и другие случаи разделения рацематов: метокси-4-метилдезоксibenзоина⁷⁵⁰, дибензальпентаэритрита⁷⁵¹, дилактиламида⁷⁵², лактона гулоновой кислоты, метилманнозида⁷⁵³, аспарагина⁷⁵⁴, камфорной⁷⁵⁵, глутаминовой^{665, 740}, хлорглутаминовой⁷⁴⁰ и гомоаспарагиновой⁷⁴⁰ кислот, камфороксиима⁷⁴⁰, комплексных солей кобальта и родия⁷⁵⁶.

Спонтанное частичное разделение наблюдалось^{153, 154} при подкислении щелочного раствора γ -фенил- γ -валеролактона, обладавшего вращением $[\alpha]_{5461} = -7,0^\circ$. Три последовательно выпавшие фракции кристаллов имели вращение в этиловом спирте: $+4,95^\circ$; $-2,54^\circ$ и $+0,03^\circ$. Подкисление раствора лактона с удельным вращением $[\alpha]_D = +26,2^\circ$ приводит к выделению первой порции кристаллов кислоты с $[\alpha]_{5461} = -4,65^\circ$.

При помощи спонтанной кристаллизации удавалось в ряде случаев получить труднодоступные оптические изомеры.

Нейберг⁷⁵⁷ после длительного хранения раствора калиевой соли β -метилвалериановой кислоты выделил кристаллы, содержащие (+)-кислоту высокой степени чистоты ($[\alpha]_D^{18} = +8,13^\circ$).

Хавинга⁷⁵⁸, сохраняя в течение нескольких месяцев в запаянной ампуле 17,5%-ный раствор иодистого метилэтилаллилфенил-аммония при 19° , обнаружил спонтанное разделение соли: выпавшие кристаллы (62 мг) в растворе хлороформа имели вращение $\alpha_D = +27^\circ$, а маточный раствор $-\alpha_D = -0,15^\circ$.

Кристаллизацией рацемического хлоргидрата гистидина в смеси с *l*-изомером Душинский⁷⁵⁹ выделил оба оптических антипода. Так, при обработке 1000 г смеси хлоргидратов из 660 г *dl*-гистидина и 350 г *l*-гистидина выделено 46 г *d*-гистидина с удельным вращением от +38 до +39,5°.

Аналогичным образом Фоглер и Кофлер⁷⁶⁰ впервые разделили на антиподы 2,4-диоксо-3,3-диэтил-5-метилпиперидин, соединение, известное как снотворное средство под названием «нолудар». Классическими методами расщепить на антиподы это соединение до сих пор не удавалось, так как антиподы в твердом состоянии образовали смешанные кристаллы. Спонтанное разделение этого рацемата наблюдается уже при обычной кристаллизации, причем из 20 кг соединения в результате четырехсот перекристаллизаций получают 3 г (+)-изомера с $[\alpha]_D^{20} = +124 \pm 0,5^\circ$ и 2 г (—)-изомера с $[\alpha]_D^{20} = -118 \pm 0,5^\circ$.

Недавно Дармуа⁷⁶¹ (1953) предложил общий метод разделения рацемических соединений, основанный на спонтанной кристаллизации, ускоряемой искусственным путем. Разработку метода разделения на антиподы проводили на примере синтетического адреналина. Для этого малорастворимое в воде основание превращали в хлоргидрат, который затем под действием пиридина выделял кристаллы, содержащие небольшой избыток одного антипода⁷⁶². Повторяя эту операцию с выпавшими кристаллами, можно увеличить содержание в них антипода, причем в каждой последующей операции разделение будет осуществляться уже не в результате спонтанной кристаллизации, а под действием первоначального небольшого избытка антипода, как в опытах Кальзавара⁷¹⁷. Удельные вращения пяти выделенных фракций были соответственно: +1,28°; +25,6°; +52,0°; +56,4°; +56,4°. Видно, что практически уже после четвертой кристаллизации адреналин получается оптически-чистым.

Однако этот метод не всегда приводит к оптически-чистым продуктам. Так, Феррейра⁷⁶³, разделяя алкалоиды наркотин и лауданозин, нашел, что степень расщепления рацематов не превышала 2,5%.

ЗНАЧЕНИЕ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ДЛЯ ПРЕПАРАТИВНЫХ ЦЕЛЕЙ

Рассмотрение экспериментального материала по частичному асимметрическому синтезу, абсолютному асимметрическому синтезу и асимметрическому разложению рацематов дает возможность оценить пригодность каждого из этих методов для препаративных целей.

Выбор того или иного метода определяется рядом обстоятельств. С одной стороны, возможностями, которыми располагает экспериментатор (аппаратура, наличие оптически-активных соединений, продолжительность опытов), и, с другой стороны,

химической природой оптически-активного продукта, его строением, желаемой степенью оптической чистоты.

Частичный асимметрический синтез может быть использован для получения оптически-активных спиртов, предельных кислот, оксикислот, оксикетонов. В этом методе обязательно наличие другого оптически-активного соединения, большей частью оптически-активного спирта, служащего для оптической активации исходного соединения.

Необходимость иметь продукт высокой степени оптической чистоты часто заставляет обращаться к ферментативному асимметрическому синтезу, несмотря на ряд неудобств, присущих методу. Таким образом синтезируются соединения тех же классов, что и при помощи частичного асимметрического синтеза, а кроме того, оксинитрилы и аминокислоты. В тех случаях, когда не нужна высокая оптическая чистота продукта, вместо ферментов могут быть использованы диссимметрические органические катализаторы—химические модели ферментов, обладающие, несмотря на меньшую асимметрическую эффективность, рядом преимуществ.

От свойств рацемата исходного соединения зависит выбор типа деструктивного асимметрического синтеза—асимметрическая адсорбция или спонтанная кристаллизация.

В частичном асимметрическом синтезе наибольшую практическую ценность представляют четыре направления: асимметрические конденсации, асимметрический синтез Марквальда, асимметрическое присоединение по кратным связям и синтез через магнийорганические соединения.

С помощью асимметрических конденсаций получают по реакциям Реформатского и Пассерини оптически-активные оксикислоты, а путем асимметрического диенового синтеза образуются циклогексенмоно-, ди- и трикарбоновые кислоты. Во всех случаях в качестве асимметризирующего агента используется ментол, который служит для образования исходного оптически-активного ментилбромацетата, ментоксиуксусной кислоты и ментилфумарата соответственно. Оптический выход по реакции Реформатского достигает 33%; эффективность асимметрического синтеза в двух других случаях несколько ниже.

Асимметрический синтез Марквальда путем частичного разложения соли в качестве промежуточного соединения может быть применен для получения дизамещенных уксусных кислот. Эффективность достигает 26%. Активирующим агентом служит бруцин, что несколько ограничивает возможность применения этого метода.

Для получения оптически-активных предельных кислот и оксикислот применяется асимметрический синтез, использующий присоединение по двойной связи соединений с асимметризирующей группой. Активирующим агентом обычно является ментол, борнеол, 2-метилбутанол. Оптический выход кислоты достигает 20%. Этим путем получают оптически-активные кетоны и бромке-

гоны, восстанавливая или бромируя оптически-активные непредельные спирты с последующим окислением спиртовой группы. Метод находит ограниченное применение, так как исходный спирт должен быть оптически-активным и иметь заданную структуру.

Асимметрический синтез с помощью магнийорганических соединений дает возможность получать с высокими оптическими выходами (до 90—100%) α -оксикислоты и гликоли. Обычно действуют реактивом Гриньяра на эфир кетокислоты и оптически-активного спирта (ментол, борнеол, октанол).

Применение изоборнилмагнийхлорида позволяет использовать аномальное течение реакции и получать оптически-активные вторичные спирты с оптическими выходами до 72%.

Метод получил в последнее время дальнейшее развитие в работах Прелога, показавшего новый перспективный подход к подбору активирующего спирта для получения максимального оптического выхода. Метод широко применен для асимметрического синтеза атролактиневой кислоты и гликоля с выходами до 92%.

К основным преимуществам, которыми обладает ферментативный асимметрический синтез по сравнению с частичным, относится в первую очередь высокая специфичность действия ферментов благодаря которой почти всегда образуется один из антиподов. Однако в отношении разнообразия реакций, которые можно осуществить при помощи ферментов, этот метод существенно не отличается от частичного асимметрического синтеза. В основном под действием ферментов получают спирты, оксикислоты, оксинитрилы.

Под действием оксинитрилазы с высокой степенью специфичности проходит асимметрический синтез ряда оксинитрилов из альдегидов и синильной кислоты. Менее эффективной оказывается карболигаза при синтезе кетоспиртов из соответствующих альдегидов. Различные гликолевые кислоты с оптическими выходами до 90—100% получают при действии кетоальдомутазы на замещенные глиоксали. Восстановление кетонов под действием редуктазы наименее эффективно: оптические выходы достигают 10—20%.

В ряде случаев представляется целесообразным заменять ферменты органическими катализаторами, воспроизводящими с большой степенью подобия асимметризирующее действие ферментов. Применение их оказывается вполне оправданным, так как, несмотря на меньшую специфичность действия по сравнению с ферментами, они обладают рядом ценных качеств. Обычно это весьма стабильные вещества установленного строения, допускающие проведение реакций и при повышенных температурах. Они могут быть легко регенерированы без потери активности и снова использованы в реакции. Органические катализаторы отличаются простотой приготовления и способностью проводить более разнообразные реакции, чем ферменты. Этим органические катализаторы выгодно отличаются от ферментов, работа с которыми обычно

сопряжена с рядом осложняющих обстоятельств—необходимостью работы с большими разбавлениями, длительностью опытов и т. д.

Широкий диапазон действия органических катализаторов позволяет использовать их в самых разнообразных реакциях и осуществлять, например, под действием алкалоидов хины, асимметрический синтез камфоры декарбоксилированием камфоркарбоновой кислоты, оксинитрилов циангидриновым синтезом, эфиров асимметрической этерификацией. Для каждой из этих реакций, проводимых под действием одного и того же алкалоида, требуется свой специфический фермент.

Особый интерес представляют гетерогенные катализаторы: диэтиламин, нанесенный на целлюлозу волокон хлопка, активный в циангидриновом синтезе нитрила миндальной кислоты (оптический выход до 22%), и палладий на шелке, эффективный в асимметрическом синтезе аминокислот гидрированием соответствующих иминов и оксимонов.

Гетерогенные катализаторы на основе оптически-активного кварца не представляют пока практического интереса, хотя при асимметрическом разложении рацемических спиртов специфичность их действия достигает 10%.

Дальнейшее развитие перспективной области гетерогенного асимметрического катализа может пойти, например, по линии применения в качестве носителей искусственных диссимметрических адсорбентов, получаемых обработкой оптически-активными веществами инертных адсорбентов: угля, силикагеля, ионообменных смол. Высокая избирательность последних в разделении рацематов показана в недавней работе Грубхофера⁵⁷¹.

Практическое применение нашли методы деструктивного абсолютного асимметрического синтеза по разделению рацематов путем асимметрической адсорбции и спонтанной кристаллизации.

Из адсорбционных методов чрезвычайно многообещающим является применение искусственных диссимметрических адсорбентов. Найдено, что такие адсорбенты позволяют нацело разделять окси- и аминокислоты.

Весьма многообещающим является также метод разделения рацематов путем образования соединений включения. Этим путем удалось разделить почти нацело 2-хлороктан, различные оксикислоты, эфиры дикарбоновых кислот.

Среди природных диссимметрических адсорбентов в разделении азотсодержащих соединений весьма эффективна лактоза.

Значительный интерес вызвал разработанный в последнее время метод частичного разделения аминокислот на целлюлозе бумаги. Несмотря на малую степень разделения, метод нашел широкое применение в анализе аминокислот.

Метод спонтанной избирательной кристаллизации одного из оптических антиподов, явившийся первым методом Пастера разделения рацематов, не получил распространения в лабораторной практике по понятным причинам: не каждое соединение спо-

собно выделять спонтанно один антипод. Однако в последнее время, особенно благодаря работам Дармуа по искусственно форсируемой спонтанной кристаллизации, метод Пастера начинает приобретать препаративный интерес. В целом метод спонтанной кристаллизации имеет ограниченное применение, так как не является активным методом разделения и целиком зависит от наличия у соединения способности к спонтанной кристаллизации. Вследствие этого он применим далеко не ко всем соединениям, причем применимость его к данному рацемическому соединению не может быть заранее предreshена.

Фотохимический асимметрический синтез и фотохимическое асимметрическое разложение рацематов не нашли практического применения ввиду малой степени оптической активации, однако они имели большое принципиальное значение, так как именно этим путем была впервые показана возможность осуществления абсолютного асимметрического синтеза в отсутствие других оптически-активных соединений.

Следовательно, значение асимметрического синтеза не исчерпывается только тем, что он дает возможность получения оптически-активных соединений из совершенно недеятельных веществ симметричного строения. Его гносеологическое значение станет ясным, если вспомнить, что взгляды виталистов, покоящиеся на понятии о «жизненной силе», должны были неминуемо потерпеть поражение, как только был осуществлен первый лабораторный синтез оптически-активного соединения без участия других оптически-активных веществ—продуктов жизнедеятельности организмов, а только под действием физических диссимметрических агентов. Таким образом, проблема асимметрического синтеза тесно связана с вопросом о происхождении первичной асимметрической органической материи, сохранении и воспроизведении асимметрии в органическом мире.

ЛИТЕРАТУРА

1. W. Marckwald, Ber., **37**, 1368 (1904).
2. C. Djerassi, J. Grossman, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2553 (1957).
3. R. Altschul, P. Bernstein, C. G. Cohen, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5091 (1956).
4. S. Veibel, H. Lillielund, Bull. Soc. chim. France, **5**, 494 (1938).
5. T. P. Hilditch, A Concise of History of Chemistry, London, 1911.
6. A. W. Stewart, Stereochemistry, London, 1919, p. 43.
7. P. D. Ritchie, Asymmetric synthesis and asymmetric induction, Oxford, 1934.
8. P. D. Ritchie, Adv. in Enzymol., **7**, 63 (1947).
9. J. Chem. Soc., **97**, 1732 (1910); Monatsh., **40**, 391 (1919); Ann. Repts. Chem. Soc., **12**, 103 (1915); **17**, 74 (1920).
10. H. Müller, Ann., **598**, 70 (1956); **599**, 61, 211 (1956); **600**, 239 (1956); **613**, 103 (1958).
11. V. Prelog, Bull. Soc. chim. France, **7**, 987 (1956); Helv. Chim. Acta, **42**, 2227 (1959).
12. Г. Ф. Гаузе, Асимметрия протоплазмы, АН СССР, Москва, 1940.
13. H. L. Cohen, Theoretical organic chemistry, London, 1943, p. 369; Chem. Ind., **44**, 833, 1225 (1925); G. W. Wheland, Adv. Org. Chem., N. Y., 1949, p. 240.
14. Е. И. Клабуновский, В. В. Патрикеев, Природа, № 7, 89 (1954).
15. Е. И. Клабуновский, В. В. Патрикеев, Вестник МГУ, **5**, 53 (1953).
16. См. J. Am. Chem. Soc., **73**, 41, 452, 1777, 2424 (1951); Helv. chim. acta, **34**, 2202 (1951).
17. K. Mislow, R. Bolstad, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6712 (1955).
18. M. Schoen, Problèmes d'asymétrie dans les proc. biochim., 1936.
19. J. P. Mathieu, Exposés de chim. Phys. II, La synthèse asymétrique, Paris, Hermann et Cie, 1934.
20. L. Mamlock, Stereochemie, (1907), S. 29.
21. A. Werner, Lehrbuch der Stereochemie, Jena, 1904, S. 75.
22. C. Oppenheimer-Pincussen, Methoden der Fermenten, 1929.
23. Ф. Рихтер, Успехи химии, **2**, 208 (1933).
24. П. И. Вальден, Прошлое и настоящее стереохимии, 1926; см. также Z. angew. Chem., **36**, 456 (1923); Naturwiss., **13**, 17 (1925).
25. W. Kuhn, Z. angew. Chem., **49**, 215 (1936).
26. A. Bravo Rey, C. A., **39**, 2522 (1945); Jon., **4**, 540 (1944).
27. W. Engelhardt, Chemie, **57**, 133 (1944).
28. Ж. Николь, Успехи химии, **15**, 377 (1946).
29. E. E. Turner, M. Harris, Quart. Revs., **1**, 299 (1948).
30. M. P. Balfe, Science Progr., **38**, 459 (1950).
31. A. McKenzie, Z. angew. Chem., **45**, 59 (1932).
32. M. Schoen, Ann. Bull. Soc. Roy. Sci. med. Bruxelles, (1932), p. 51.
33. А. Семенов, Успехи химии, **2**, 225 (1933).
34. A. McKenzie, Erg. Enzymforsch., **5**, 49 (1936); см.: Z. angew. Chem., **48**, 73 (1935).
35. F. M. Jaeger, Chem. Weekbl., **33**, 522 (1936); Chem. listy, **31**, 162 (1937).

36. P. Chanussot, *Chemia*, **15**, 17, 101 (1946).
37. A. McKenzie, N. Walker, *J. Chem. Soc.*, **121**, 349 (1922).
38. А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский, *Ученые записки МГУ*, **151**, кн. 8, 145 (1951).
39. W. R. Brode, *J. Opt. Soc. Am.*, **41**, 987 (1951).
40. H. G. Gilman, *Organic Chemistry*, v. I, Wiley a. Sons, N. Y., 1943, p. 214, 308.
41. D. F. Mowery, *J. Chem. Educ.*, **29**, 138 (1952).
42. D. H. Whiffen, *Chem. Ind.*, 964 (1956).
43. P. Mayer, *Biochem. Z.*, **174**, 420 (1926).
44. H. G. Poole, *Chem. Eng. Mining Rev.*, **19**, 114 (1926).
45. R. Bousset, *C. r.*, **188**, 1407 (1929).
46. E. Bamann, *Arch. Pharm.*, **269**, 356 (1931).
47. H. Erlenmeyer, *Helv. chim. acta*, **13**, 731 (1930).
48. W. H. Mills, *Trans. Faraday Soc.*, **26**, 431 (1930).
49. C. Martinez—Crespo, *Jon.*, **17**, № 190, 253 (1957); *РЖхим*, 1957, реф. 71450.
50. Е. И. Клабуновский, *Больш. Медич. Энцикл.*, 1959, т. 11, стр. 143.
51. А. В. Шубников, *Симметрия*, Изд. АН СССР, М. 1951; *Природа*, № 4, 9 (1956); *Труды Института кристаллов АН СССР*, № 10, 5 (1954).
52. H. R. Tschesche, *Pharm.*, **3**, 1 (1948).
53. R. Bousset, *Bull. Soc. chim. France*, **5**, 479 (1938).
54. K. D. Paranjape, N. Phalnikar, K. Nargund, *Nature*, **153**, 141, 1944; *Current Sci.*, **12**, 150 (1943); *C. A.*, **38**, 4267 (1944).
55. J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, M. Dewar, *Nature*, **153**, 317 (1944).
56. J. M. O'Gorman, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1041 (1944); A. Roe, R. L. McKee, *J. Elisha Mitchell Sci. Soc.*, **61** 12 (1945); *C. A.*, **47**, 3249a (1953).
57. T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *Repts. Scient. Res. Inst.*, **34**, № 2, 134 (1958); *РЖхим*, 1959, реф. 23281.
58. S. W. Fox, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 353 (1951).
59. E. Abderhalden, *Fermentforsch.*, **16**, 4451 (1942).
60. J. C. Fruton, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1280 (1948).
61. C. Neuberg, *Ber.*, **33**, 2243 (1900).
62. C. Neuberg, E. Simon, *Biochem. Z.*, **186**, 331 (1927); **179**, 443 (1926); *J. Chem. Soc.*, **127**, 208 (1925).
63. E. Fischer, *Ber.*, **27**, 3231 (1894).
64. E. Fischer, *Ber.*, **22**, 370 (1889); *Ann.*, **270**, 68 (1892).
65. E. Fischer, *Ber.*, **34**, 629 (1901).
66. E. Fischer, M. Slimmer, *Ber.*, **36**, 2575 (1903).
67. O. K. Behrens, D. G. Doherty, M. Bergmann, *J. Biol. Chem.*, **136**, 61 (1940); **124**, 7 (1938).
68. E. Fischer, *Ber.*, **37**, 2486 (1904).
69. M. Godchot, P. Vielles, *Bull. Soc. chim. France*, [5], **5**, 1535 (1938).
70. B. K. Menon, P. C. Guha, *Ber.*, **64**, 544 (1931).
71. M. Petzold, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 4707 (1932).
72. R. L. Shriner, E. A. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 766 (1933).
73. W. H. Horne, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4652 (1933).
74. J. T. Thurston, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2163 (1935).
75. W. Marckwald, A. McKenzie, *Ber.*, **32**, 2130 (1899); **38**, 810 (1905); **39**, 3654 (1906).
76. M. Dunkel, *Z. Phys. Chem.*, (B.), **10**, 434 (1930).
77. R. Weiss, *Monatsh.*, **40**, 391 (1919).
78. A. McKenzie, E. W. Christie, *J. Chem. Soc.*, 1070 (1934).
79. Г. Виттиг, *Сtereохимия*, Госхимиздат, 1934.
80. С. Гольдшмидт, *Сtereохимия*, Госхимиздат, 1940.

81. A. McKenzie, S. T. Widdows, J. Chem. Soc., **107**, 702 (1915).
82. E. B. Abbot, E. W. Christie, A. McKenzie, Ber., **71**, 9 (1938); Л. Б. Дашкевич, Сб. науч. тр., Ленинград. Хим. фарм. инст., **2**, 31 (1957); РЖхим, 1957, реф. 74293.
83. J. A. Reid, E. E. Turner, J. Chem. Soc., 3365 (1949); 3694 (1950).
84. D. C. Abbott, C. L. Arcus, J. Chem. Soc., 1515 (1952).
85. R. H. Baker, L. E. Linn, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3721 (1948).
86. А. Королев, В. Мур, ДАН СССР, **59**, 251 (1948); ЖОХ, **18**, 1977 (1948).
87. W. Marckwald, Ber., **37**, 349 (1904).
88. S. Tijmstra, Bz., Ber., **38**, 2165 (1905).
89. J. B. Cohen, T. S. Patterson, Ber., **37**, 1012 (1904).
90. E. Erlenmeyer, F. Landsberger, Biochem. Z., **64**, 366 (1914).
91. F. Eisenlohr, G. Meier, Ber., **71**, 997 (1938).
92. G. Kortüm, Samml. Chem. Vortr., **10**, 97 (1932); H. Euler, Allgem. Chem. Enzym., **6**, 243, 1071 (1907).
93. J. Kenyon, W. A. Ross, J. Chem. Soc., 3407 (1951).
94. J. Kenyon, W. A. Ross, J. Chem. Soc., 2307 (1952); 145 (1954).
95. E. R. Alexander, A. G. Pinkus, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1786 (1949).
96. W. Fickett, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4204 (1952).
97. H. C. Brown, C. Groot, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2563 (1942).
98. E. L. Eliel, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3970 (1949).
99. F. A. Loewus, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5018 (1953).
100. R. Riemschneider, Chem. Ber., **89**, 2713 (1956).
101. A. Streitwieser, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5014 (1953); **78**, 5597 (1956); **79**, 903 (1957); Tetrahedron, **6**, 338 (1959).
102. C. Martius, G. Schorre, Ann., **570**, 140 (1950).
103. D. Ives, M. Nettleton, J. Chem. Soc., 1085 (1948).
104. E. R. Alexander, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3796 (1950); J. B. Coppock, J. Kenyon, S. M. Partridge, J. Chem. Soc., 1069 (1938).
105. J. B. Cohen, C. E. Whiteley, J. Chem. Soc., **79**, 1305 (1901); C. C. Reid, J. M. Sturlevant, J. Am. Chem. Soc., **65**, 125 (1943).
106. F. S. Kipping, Proc. Chem. Soc., **16**, 226 (1900).
107. G. Hartwall, Diss., Helsingfors, 1904.
108. A. McKenzie, J. Chem. Soc., **85**, 1249 (1904); 1016 (1910).
109. K. Freudenberg, Stereochemie, Leipzig, 1933, B. 2, S. 580.
110. A. McKenzie, H. Humphries, J. Chem. Soc., **95**, 1105 (1909).
111. A. McKenzie, J. Chem. Soc., **87**, 1373 (1905).
112. A. McKenzie, H. Wren, J. Chem. Soc., **89**, 688 (1906).
113. H. Wren, J. Chem. Soc., 270 (1952).
114. A. McKenzie, H. A. Müller, J. Chem. Soc., **95**, 544 (1909).
115. K. Freudenberg, J. Todd, R. Seidler, Ann., **501**, 199 (1933).
116. G. Vavon, B. Jacobowitz, C. r., **196**, 1614 (1933).
117. A. Pedrazzoli, Chimia, **11**, 260 (1956); Helv. chim. acta, **40**, 80 (1957).
118. S. Berlingozzi, G. Adembri, G. Bucci, Speriment. Ser. chim. Biol., **6**, 1 (1955); C. A., **50**, 11947 (1956).
119. S. Akabori, Kagaku—Kenkyu, **25**, 54 (1955).
120. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, Proc. Japan Acad., **27**, 7 (1951).
121. S. Akabori, T. Ikenaka, K. Matsumoto, J. Chem. Soc. Japan, **73**, 112 (1952); C. A., **47**, 9938 (1953).
122. J. Maeda, J. Chem. Soc. Japan, **77**, 1011 (1956); РЖхим, 1958, реф. 8157.

123. M. Bergmann, J. E. Tietzmann, J. Biol. Chem., **155**, 335 (1944).
124. F. Кноор, C. Martius, Z. physiol. Chem., **258**, 238 (1939); S. Akabori, S. Sakurai, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **78**, 1629 (1957); РЖхим., 1958, реф. 57612.
125. A. McKenzie, H. Wren, J. Chem. Soc., **91**, 1215 (1907); J. Wasser, J. Chem. Phys., **17**, 498 (1949).
126. J. Kenyon, S. M. Partridge, J. Chem. Soc., 1313 (1936).
127. R. Roger, J. Chem. Soc., 108 (1939); 2229 (1931).
128. C. L. Arcus, D. G. Smyth, J. Chem. Soc., 34 (1955); 2669 (1952).
129. R. Airs, M. P. Balfe, J. Kenyon, J. Chem. Soc., 18 (1942).
130. H. W. Hills, J. Kenyon, H. Phillips, J. Chem. Soc., 576 (1936).
131. A. McKenzie, H. Wren, J. Chem. Soc., **87**, 475 (1910); см. также С. р., 196, 1407 (1933); Bull. Soc. chim. France, **41**, 1351 (1927); **45**, 414 (1929); Biochem. Z., **230**, 320 (1931); J. Chem. Soc., 2229 (1931).
132. M. P. Balfe, J. Kenyon, D. J. Waddan, J. Chem. Soc., 1366 (1954).
133. J. Kenyon, S. M. Partridge, H. Phillips, J. Chem. Soc., 207 (1937).
134. M. Tiffeneau, J. Levy, E. Ditz, Bull. Soc. chim. France, **5**, 1848, 1855 (1935); С. р., **192**, 955 (1931).
135. C. L. Arcus, D. G. Smyth, Chem. Ind., 404 (1954).
136. R. L. Burwell jr., Adv. in Catalysis, **9**, 13 (1958).
137. А. А. Баландин, Хим. наука и пром., **4**, 655 (1959); Adv. in Catalysis, **10**, 96 (1958); В. М. Трапнелл, Adv. in Catalysis, **3**, 1 (1951).
138. D. Lipkin, T. D. Stewart, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3295 (1939).
139. T. D. Stewart, D. Lipkin, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3297 (1939).
140. C. L. Arcus, H. E. Strauss, J. Chem. Soc., 2669 (1952).
141. Г. В. Пигулевский, Г. В. Маркина, ДАН СССР, **63**, 677 (1948).
142. D. J. Duveen, С. р., **206**, 1974 (1938); D. J. Duveen, J. Kenyon, Bull. Soc. chim. France, **7**, 165 (1940).
143. M. Proštenik, P. Alaupović, Croat. Chem. Acta, **29**, 393 (1957).
144. К. А. Печерская, К. А. Красник, Ученые записки БГУ, **20**, 173 (1954).
145. A. F. Holding, W. A. Ross, J. Chem. Soc., 145 (1954).
146. J. A. Berson, E. Brown, J. Am. Chem. Soc., **77**, 450 (1955).
147. M. S. Lesslie, E. E. Turner, J. Chem. Soc., 1758 (1930).
148. A. McKenzie, J. Chem. Soc., **89**, 365 (1906); A. McKenzie, P. D. Ritchie, Biochem. Z., **231**, 412 (1931); **237**, 1 (1931); **250**, 376 (1932); J. Chem. Soc., 518 (1925); A. McKenzie, E. W. Christie, Biochem. Z., **277**, 426 (1935).
149. P. D. Ritchie, Ph. D. Thesis, St. Andrew Univ., 1932) p. 82.
150. A. McKenzie, A. G. Mitchell, Biochem. Z., **208**, 456, 471 (1929).
151. E. W. Christie, A. McKenzie, P. D. Ritchie, J. Chem. Soc., 153 (1935).
152. G. Vavon, G. Quesnei, Y. Runavot, С. р., **237**, 617 (1953); R. Roger, Helv. chim. acta, **12**, 1060 (1929).
153. J. A. Reid, E. E. Turner, J. Chem. Soc., 3219 (1951).
154. D. M. Bavey, E. E. Turner, J. Chem. Soc., 3223, 3227 (1951).
155. R. Roger, P. D. Ritchie, Biochem. Z., **253**, 239 (1932).
156. G. Vavon, Ch. Riviere, B. Angelo, С. р., **222**, 959 (1946).
157. G. Vavon, B. Angelo, С. р., **224**, 1435 (1947).
158. R. H. Baker, A. H. Schlesinger, J. Am. Chem. Soc., **67**, 1499 (1945); С. р., **220**, 286 (1945).
159. Г. Вавон, М. Леви, Ш. Леви, Фармация (Болг.), **6**, 26 (1956).
160. R. Bousset, Bull. Soc. chim. France, 210 (1955).

161. M. F. Tatibouet, *Bull. Soc. chim. France*, 867 (1951).
162. M. F. Tatibouet, *Bull. Soc. chim. France*, 868 (1951).
163. M. F. Tatibouet, *Bull. Soc. chim. France*, 871 (1951).
164. G. Vavon, A. Antonini, *C. r.*, **232**, 1120 (1951).
165. G. Vavon, A. Antonini, *C. r.*, **230**, 1870 (1950).
166. H. S. Mosher, E. La Combe, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3994 (1950).
167. F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 3274 (1932).
168. F. C. Whitmore, *Rec. trav. chim.*, **57**, 562 (1938); E. Wiberg, *Z. Naturforsch.*, **7b**, 129 (1952).
169. H. S. Mosher, E. La Combe, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4991 (1950).
170. H. S. Mosher, P. Kaufmann-Loeffler, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4959 (1956); **81**, 2779 (1959).
171. W. E. Doering, R. W. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 631 (1950); **74**, 2997 (1952).
172. M. S. Kharash, O. Reinmuth, *Grignard Reaction of Nonmetallic Subst.*, Prentice Hall, Inc. N. Y., 1954, p. 154.
173. G. E. Dunn, J. Warkentin, *Can. J. Chem.*, **34**, 75 (1956).
174. E. T. McBee, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 83 (1955).
175. H. S. Mosher, J. E. Stevenot, D. O. Kimble, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4374 (1956).
176. W. M. Folly, Ph. D. Thesis, Stanford Univ., 1950.
177. P. McLeod, Ph. D. Thesis, Stanford Univ., 1953.
178. F. Welch, Ph. D. Thesis, Stanford Univ., 1954, *Diss. Abs.*, **15**, № 3, 338 (1955).
179. H. S. Mosher, E. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4081 (1956).
180. A. Streitwieser, W. D. Schaeffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5597 (1956).
181. L. M. Jackman, *J. Chem. Soc.*, 2643 (1949).
182. L. M. Jackman, J. Mills, J. Shannon, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4814 (1950).
183. G. J. Brokaw, W. R. Brode, *J. Org. Chem.*, **13**, 194 (1948).
184. P. Newman, P. Rutkin, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 465 (1958); K. Mislow, *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **19**, 298 (1957); *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1769, 2974 (1957); R. S. Cain, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 612 (1951); *Exper.*, **12**, 81 (1956).
185. V. Prelog, *Helv. chim. acta*, **36**, 308 (1953); V. Prelog, H. Meier, *Helv. chim. acta*, **36**, 320 (1953).
186. W. H. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger, V. Prelog, *Helv. chim. acta*, **36**, 325 (1953).
187. V. Prelog, G. Tsatsas, *Helv. chim. acta*, **36**, 1178 (1953).
188. V. Prelog, M. Wilhelm, D. B. Bright, *Helv. chim. acta*, **37**, 221, 1634 (1954).
189. V. Prelog, O. Ceder, M. Wilhelm, *Helv. chim. acta*, **38**, 303 (1955).
190. V. Prelog, E. Philbin, E. Watanabe, M. Wilhelm, *Helv. chim. acta*, **39**, 1086 (1956); **42**, 2227 (1959).
191. D. J. Cram, F. A. Abd-Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952).
192. D. J. Cram, 13th Mat. Org. Chem. Symposium of the Am. Chem. Soc. Ann., Arbor, 1953.
193. Сб. Стереохимия производных циклогексана, Издательский, 1958, стр. 210.
194. D. H. Barton, R. Cookson, *Quart. Rev.*, **10**, 44 (1956).
195. S. Bergström, *Helv. chim. acta*, **32**, 3, 1613, 1617, 2003 (1949).
196. W. Klyne, *Chem. Ind.*, 426 (1951).
197. L. F. Fieser, M. Fieser, *Exper.*, **4**, 285 (1948).
198. V. Prelog, E. Watanabe, *Ann.*, **603**, 1 (1957).
199. A. J. Birch, J. W. Clark-Lewis, A. V. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 3586 (1957).
200. J. A. Berson, M. A. Greenbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 450 (1955); **78**, 4170 (1956); **79**, 2340 (1957); **80**, 445, 653 (1958).

201. K. Mislow, V. Prelog, H. Scherrer, *Helv. chim. acta*, **41**, 1410 (1958).
202. W. R. Feldman, V. Prelog, *Helv. chim. acta*, **41**, 2396 (1958).
203. K. W. Bentley, H. M. Cardwell, *J. Chem. Soc.*, 3252 (1955).
204. K. Bláha, *Chemie (Prag.)*, **9**, 845 (1957); *Progr. in Stereochem.*, Ed. W. Klyne, London, 1954, p. 198; H. Braunschweiger, Konfigurationsbestimmung der organischen Naturstoffe durch erschöpfende Ozonisierung, Zürich, 1958.
205. H. Erlenmeyer, *Helv. chim. acta*, **13**, 739 (1930); L. Ebert, G. Kortüm, *Ber.*, **64**, 342 (1931); F. Eisenlohr, G. Meier, *Ber.*, **71**, 1004 (1938).
206. D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2748, (1959).
207. H. D. Gardner, W. H. Perkin, H. Watson, *J. Chem. Soc.*, 1763 (1910); W. H. Mills, *J. Chem. Soc.*, 194 (1943).
208. J. A. Smith, *Ber.*, **64**, 1115 (1931).
209. R. Kuhn, *Ber.*, **65**, 49 (1932).
210. M. Jamison, *Trans. Faraday Soc.*, **41**, 696 (1945).
211. R. Kuhn, O. Albrecht, *Ann.*, **455**, 272 (1927).
212. P. Pfeiffer, K. Quehl, *Ber.*, **64**, 2667 (1931); **65**, 560 (1932); **66**, 415 (1933).
213. M. S. Lesslie, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.*, 347 (1934).
214. J. G. Breckenridge, *Can. J. Res.*, **16**, 109 (1938).
215. M. S. Lesslie, E. R. Winton, *J. Chem. Soc.*, 257 (1941).
216. A. McKenzie, A. D. Wood, *J. Chem. Soc.*, 1536 (1939).
217. W. H. Mills, A. M. Bain, *J. Chem. Soc.*, **97**, 1866 (1910).
218. H. Leuchs, *Ber.*, **54**, 830 (1921); **55**, 2131 (1922).
219. H. Leuchs, J. Wutke, *Ber.*, **46**, 2425 (1913).
220. W. C. Ashley, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 4410 (1932).
221. W. H. Mills, K. A. Elliot, *J. Chem. Soc.*, 1291 (1928).
222. A. Corbellini, N. Angeletti, *Atti. accad. Lincei classe sci. fis. mat. nat.*, **15**, 968 (1932).
223. M. Jamison, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.*, 437 (1942); 1646 (1938); 264 (1940).
224. E. M. Davidson, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.*, 843 (1945).
225. J. Read, A. M. McMath, *J. Chem. Soc.*, **127**, 1572 (1925); 2183 (1926); 2305 (1929).
226. A. McKenzie, I. A. Smith, *J. Chem. Soc.*, **125**, 1582 (1924); **123**, 1962 (1923).
227. A. McKenzie, I. A. Smith, *Ber.*, **58**, 894 (1925).
228. E. Fischer, E. Bergmann, *Ber.*, **50**, 1047 (1917).
229. A. Смирнов, *Helv. chim. acta*, **3**, 177 (1920); *The chemistry of the Coordin. Compounds*, Ed. J. C. Bailar jr., Reinhold Publ. Corp., N. Y. Chapman Hall. Ltd. London, 1956, p. 313, 316, 350.
230. Л. Чугаев, В. Соколов, *Ber.*, **40**, 3461 (1907); **42**, 55 (1909).
231. F. M. Jaeger, *Z. anorg. Chem.*, **175**, 161 (1928); J. P. Mathieu, *Ann. Phys.*, **19**, 335 (1944).
232. I. Lifschitz, *Z. phys. Chem.*, **105**, 27 (1923).
233. I. Lifschitz, *Proc. Acad. Sci., Amsterdam*, **39**, 1192 (1936).
234. I. Lifschitz, *Rec. trav. chim.*, **58**, 785 (1939); *C. A.*, **33**, 8136 (1939).
235. I. Lifschitz, *Proc. Acad. Sci., Amsterdam*, **42**, 173 (1939); *C. A.*, **33**, 4153 (1939).
236. F. P. Dwyer, E. C. Dyafas, *Nature*, **168**, 29 (1951).
237. H. Jonassen, J. Bailar, E. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 756 (1948); **77**, 5480 (1955).
238. А. А. Баландин, *ЖФХ*, **31**, 745 (1957); Сб. «Вопросы химич. кинетики, катализа и реакционной способности», Изд. АН СССР, 1955, стр. 441, 461; *ЖРФХО*, **61**, 909 (1929); *Усп. хим.*, **4**, 1004 (1935).
239. А. А. Баландин, Е. И. Клабуновский, *ДАН СССР*, **110**, № 4, 571 (1956); **113**, № 3, 585 (1957); **129**, № 1, 102 (1959); *ЖФХ*, **33**, 2480 (1959).

240. А. А. Баландин, Е. И. Клабуновский, ЖФХ, **33**, 2492 (1959); L. Pauling, Chem. Eng. News, **24**, 1375 (1946); С. З. Ро-
гинский, Хим. наука и пром., **3**, № 4, 522 (1958).
241. Е. И. Клабуновский, Huaxue Tongbao, № 4, 5; № 11, 27 (1959)
(китайск.).
242. Е. И. Клабуновский, А. А. Баландин, VIII Менделеев-
ский съезд по общей и прикладной химии. Рефер. докл. и сообщ., Изд.
АН СССР, 1959, № 2, стр. 63.
243. Е. И. Клабуновский, ЖФХ, **31**, 1667 (1957).
244. P. D. Bartlett, M. J. Ryan, S. G. Cohen, J. Am. Chem. Soc.,
64, 2649 (1942); **72**, 1003 (1950); G. Wittig, Z. angew. Chem., **68**,
40 (1956).
245. А. А. Баландин, ДАН СССР, **114**, № 5, 1008 (1957).
246. Е. И. Клабуновский, Хим. наука и пром., **2**, № 2, 197 (1957).
247. H. J. Hadler, Exper., **11**, 175 (1955); H. Emmett, Catalysis, **3**,
54 (1955); G. W. Eigenmann, R. T. Arnold, J. Am. Chem.
Soc., **81**, 3440 (1959).
248. G. Natta, Z. angew. Chem., **68**, 393 (1956); Е. С. Кронгауз,
А. П. Супрун, Успехи химии, **27**, 1056 (1958).
249. R. Schütze, Ein Beitrag zum Problem der sterisch gerichteten Kata-
lyse. Diss., Berlin, 1953, Deutsch. Bibliogr., **11**, 810 (1955).
250. N. Beredjik, C. Schuerch, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2646 (1956).
251. M. Takebayashi, J. Ito, Bul. Chem. Soc. Japan, **29**, 287 (1956);
РЖхим, 1957, реф. 1144.
252. C. Marvel, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2106 (1946).
253. L. C. Palmer, C. A., **50**, 6296 (1956); Diss. Abs., **16**, 26 (1956).
254. H. L. Frisch, C. Schuerch, M. Swarzc, J. Polymer. Sci.,
11, 559 (1953).
255. C. Price, M. Osgan, R. Hughes, J. Am. Chem. Soc., **78**, 690
(1956).
256. A. Clark, J. P. Hogan, R. L. Banks, W. C. Lanning,
129-th Meeting Amer. Chem. Soc., N. Y., 1956, № 1, p. 212.
257. R. L. Burwell jr., Chem. Rev., **57**, 895 (1957); Adv. in Catalysis, **9**,
13 (1958); Erdöl u. Kohle, **10**, 91 (1957).
258. L. Pasteur, C. r., **32**, 110 (1851); **36**, 26 (1853); **46**, 615 (1858); **51**,
298 (1860).
259. E. Fischer, Ber., **32**, 3618 (1899).
260. E. Baman, Ber., **62**, 1543 (1929); Arch. Pharm., **269**, 356 (1931).
261. C. Neuberg, J. Wagner, K. P. Jacobson, Biochem. Z.,
188, 227 (1927).
262. R. Wilstätter, R. Kuhn, E. Baman, Ber., **61**, 886 (1928).
263. R. O. Herzog, A. Meier, Z. physiol. Chem., **59**, 57 (1909).
264. H. A. Krebs, Biochem. J., **29**, 1620 (1935); Ann. Rev. Biochem., **5**,
247 (1936).
265. B. Kirsch, Biochem. Z., **280**, 41 (1935).
266. E. Fischer, Ber., **32**, 3617 (1899).
267. W. Sizer, Science, **125**, 54 (1957).
268. O. Pfeiffer, Bot. Zentr., **65**, 202 (1896).
269. A. McKenzie, A. Harden, J. Chem. Soc., **83**, 424 (1903);
H. Albers, E. Albers, Z. Naturforsch., **9b**, 122, 133 (1954).
270. А. А. Баландин, Биохимия, **23**, № 3, 475 (1958); ДАН СССР,
114, № 5, 1008 (1957); Е. И. Клабуновский, Возникновение жиз-
ни на Земле. Сб. докладов на Международном совещании, Москва, 1957,
Изд. АН СССР, 1957, стр. 107.
271. L. Rosenthaler, Biochem. Z., **14**, 238, 246, 251 (1908); **17**, 257;
19, 186 (1909); **26**, 1—13 (1910); **128**, 606 (1922); **271**, 439 (1934); Arch.
Pharm., **249**, 510 (1911); J. Am. Chem. Soc., **35**, 1643 (1913); Fermentforsch.,
5, 334 (1922).
272. F. Rost, Z. angew. Chem., **48**, 73 (1935).

273. L. Rosenthaler, *Biochem. Z.*, **19**, 186 (1909); **28**, 408 (1910); **50**, 486 (1913); **128**, 606 (1922); **235**, 227 (1931); *Z., Untersuch. Nahr. u. Genussm.*, **20**, 448 (1910).
274. R. Weidenhagen, *Z. Ver. Deutsch. Zuckerind.*, **79**, 592 (1929).
275. E. Nordefeldt, *Biochem. Z.*, **118**, 15 (1921); **131**, 390 (1922); **137**, 489 (1923); **159**, 1 (1925).
276. H. Albers, K. Hamann, *Biochem. Z.*, **255**, 44 (1932); **269**, 14, 26, 43 (1934).
277. A. Lapworth, *J. Chem. Soc.*, **83**, 995 (1903); **85**, 1206 (1904).
278. K. Feist, *Arch. Pharm.*, **247**, 226 (1909); **248**, 101 (1910).
279. V. K. Kriebble, *J. Am. Chem. Soc.*, **35**, 1643 (1913); *Arch. Pharm.*, **251**, 56 (1913).
280. W. M. Bayliss, *J. Physiol.*, **46**, 260 (1913).
281. F. Rost, *Z. angew. Chem.*, **48**, 276 (1935).
282. L. Rosenthaler, *Z. angew. Chem.*, **48**, 276 (1935); *Biochem. Z.*, **271**, 429 (1934).
283. V. K. Kriebble, W. Wieland, *J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 164 (1921); *Biochem. Z.*, **255**, 44 (1932).
284. J. A. Smith, *Ber.*, **64**, 427 (1931).
285. L. Rosenthaler, *Pharm. Helv. acta*, **26**, 311 (1951); *Biochem. Z.*, **17**, 257 (1909).
286. C. Neuberg, J. Hirsch, *Biochem. Z.*, **115**, 282 (1921); **121**, 311 (1921); см. также *Biochem. Z.*, **127**, 327 (1922); **128**, 608, 610 (1922); **166**, 450 (1925); **225**, 238 (1930).
287. K. P. Jacobsohn, *Biochem. Z.*, **234**, 401 (1931).
288. А. Е. Фаворский, Т. И. Темникова, *Bull. Soc. chim. France* (V), **2**, 253 (1935); (V) **39**, 216 (1926); *C. r.*, **198**, 1998 (1934).
289. Е. М. Кочергина, *Bull. Soc. chim. France*, (IV) **43**, 573 (1928); см. также *J. Chem. Soc.*, **97**, 473 (1910); **125**, 2148 (1924); *Biochem. Z.*, **225**, 238 (1930); *Ann. chim. phys.* (VIII) **16**, 237 (1931).
290. R. Roger, *Biochem. Z.*, **230**, 320 (1931).
291. C. Neuberg, L. Liebermann, *Biochem. Z.*, **121**, 311 (1921).
292. M. Behrens, N. N. Iwanoff, *Biochem. Z.*, **169**, 478 (1926).
293. C. Neuberg, G. Gorr, *Biochem. Z.*, **166**, 444 (1925).
294. Y. Shimazu, *J. Chem. Soc. Japan*, **71**, 503 (1950).
295. J. Hirsch, *Biochem. Z.*, **131**, 178 (1922).
296. C. Neuberg, E. Reinfurth, *Biochem. Z.*, **143**, 553 (1923).
297. C. Neuberg, E. Simon, *Biochem. Z.*, **156**, 374 (1925).
298. C. Neuberg, M. Kobel, *Biochem. Z.*, **216**, 493 (1929); **173**, 358 (1926); **179**, 445 (1926); **162**, 490 (1925); **140**, 299 (1923).
299. C. Neuberg, H. Ohle, *Biochem. Z.*, **128**, 610 (1922).
300. А. Степанов, А. Кузин, *Ber.*, **64**, 1239 (1932); см. также *Biochem. Z.*, **243**, 429 (1931); **225**, 238 (1930); *Z. physiol. Chem.*, **201**, 47, 78 (1931); **219**, 177 (1933).
301. В. Танко, *Biochem. Z.*, **247**, 482 (1932); см. также *Biochem. Z.*, **195**, 118 (1928); *C. r.*, **191**, 80 (1930).
302. Y. Tomiyaschi, *Enzymologia*, **3**, 263 (1937).
303. В. Танко, L. Munk, J. Abonyi, *Z. physiol. Chem.*, **264**, 91 (1940).
304. В. Танко, *Z. physiol. Chem.*, **264**, 92 (1940).
305. S. Berl, E. Bueding, *J. Biol. Chem.*, **191**, 401 (1951).
306. T. P. Singer, *Biochim. et biophys. acta*, **8**, 108 (1952).
307. W. Dirscherl, *Z. physiol. Chem.*, **188**, 225 (1930); C. Oppenheimer, *Die Fermente und ihre Wirkungen*, 5 Auflage, Leipzig, 1925, S. 607.
308. C. Neuberg, G. Gorr, *Biochem. Z.*, **166**, 482 (1925); **89**, 365 (1918).
309. P. Santomauro, *Biochem. Z.*, **151**, 48 (1924).
310. H. K. Sen, *Biochem. Z.*, **151**, 51 (1924).
311. Л. Розенфельд, *Biochem. Z.*, **156**, 54 (1925).
312. C. Neuberg, A. Lewite, *Biochem. Z.*, **91**, 257 (1918).

313. C. Ne u e r b e r g, F. F. N o r d, Ber., **52**, 2237, 2248 (1919); J. Chem. Soc. **99**, 45 (1911).
314. G. N a g e l s c h m i d t, Biochem. Z., **186**, 317 (1927); Ber., **52**, 2248 (1919); Biochem. Z., **225**, 238 (1930).
315. C. Ne u b e r g, E. R e i n f u r t h, Biochem. Z., **89**, 365 (1918).
316. L. R o s e n t h a l e r, Z. Untersuchung Nahr. u. Genussmitt., **20**, 363 (1932).
317. C. Ne u b e r g, W. K o m a r e v s k i, Biochem. Z., **182**, 285 (1927).
318. E. F ä r b e r, F. F. N o r d, Biochem. Z., **112**, 313 (1920); J. Biol. Chem., **68**, 423 (1926).
319. C. Ne u b e r g, M. K o b e l, Biochem. Z., **160**, 250 (1925).
320. P. A. L e v e n e, H. L. H a l l e r, J. Biol. Chem., **76**, 415 (1928); **77**, 561 (1928); **79**, 475 (1928).
321. P. A. L e v e n e, A. W a l t i, J. Biol. Chem., **92**, 361 (1931).
322. C. Ne u b e r g, E. K e r b, Biochem. Z., **92**, 96 (1918).
323. C. Ne u b e r g, A. V e r c e l l o n e, Biochem. Z., **279**, 141 (1935).
324. L. R o s e n t h a l e r, Z. Untersuch. Nahrungs. u. Genussmitt., **20**, 448 (1910); Y. M a r i, T. K a n a i, Z. physiol. Chem., **122**, 176, 206 (1922).
325. S. G r z i c k i, Biochem. Z., **265**, 195 (1933).
326. V. P r e l o g, W. A c k l i n, Helv. chim. acta, **39**, 748 (1956); W. A c k l i n, V. P r e l o g, A. P. P r i e t o, Helv. chim. acta, **41**, 1416 (1958); W. A c k l i n, D. D ü t t i n g, V. P r e l o g, Helv. chim. acta, **41**, 1424 (1958); W. A c k l i n, V. P r e l o g, D. Z ä c h, Helv. chim. acta, **41**, 1428 (1958); P. B a u m a n n, V. P r e l o g, Helv. chim. acta, **41**, 2362, 2379 (1958).
327. F. A. L o e w u s, F. W e s t h e i m e r, B. V e n n e s l a n d, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5018 (1953).
328. H. R. L e v y, F. A. L o e w u s, B. V e n n e s l a n d, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2949 (1957).
329. I. K o t a k e, M. C h i k a n o, K. I s h i k a r a, Z. physiol. Chem., **143**, 218 (1925).
330. A. M e i s t e r, A. N. R a d h a k r i s h n a n, S. D. B u c k l e y, J. Biol. Chem., **229**, 789 (1957).
331. E. F r i e d m a n n, Biochem. Z., **243**, 125 (1931); **244**, 42, 69 (1932).
332. C. Ne u b e r g, Biochem. Z., **49**, 502 (1913); **51**, 484 (1913); J. Biol. Chem., **14**, 423 (1913).
333. C. Ne u b e r g, E. S i m o n, Biochem. Z., **186**, 331 (1927); **174**, 452 (1926).
334. G. B i n d e r - K o t r b a, Biochem. Z., **174**, 443 (1926); J. Biol. Chem., **14**, 156 (1909); **15**, 141 (1910); **18**, 47 (1913).
335. S. H a y a s h i, Biochem. Z., **206**, 223 (1929).
336. L. K l a r, Biochem. Z., **186**, 327 (1927).
337. C. Ne u b e r g, Cl. O s t e n d o r f, Biochem. Z., **279**, 459 (1935).
338. S. F u j i s e, Biochem. Z., **236**, 241 (1931).
339. C. Ne u b e r g, H. C o l l a t z, Biochem. Z., **225**, 242 (1930); **254**, 332 (1932).
340. S. F u j i s e, Biochem. Z., **236**, 237 (1931).
341. W. P o p e, Chem. Ztg., **59**, 185 (1935).
342. C. Ne u b e r g, M. K o b e l, Biochem. Z., **182**, 470 (1927).
343. E. W i d m a n n, Biochem. Z., **216**, 475 (1929).
344. C. Ne u b e r g, Biochem. Z., **51**, 484 (1913).
345. H. D a k i n, H. W. D u d l e y, J. Biol. Chem., **52**, 183 (1922).
346. F. B a t t e l l i, L. S t e r n, Biochem. Z., **30**, 172 (1911); **31**, 478 (1911); C. r., **69**, 301, 370, 552 (1910).
347. K. P. J a c o b s o h n, Biochem. Z., **234**, 401 (1931); **188**, 227 (1927); **261**, 267 (1933); **269**, 223 (1934).
348. H. D. D a k i n, J. Biol. Chem., **52**, 182 (1922); **61**, 139 (1924).
349. F. G. F i s c h e r, Ber., **60**, 2257 (1927).
350. P. W. C l u t t e r b u c k, Biochem. J., **21**, 512 (1927).

351. T. Takahashi, K. Sakagushi, Bull. Agr. Soc. Japan, **3**, № 4—6 (1927).
352. F. Challenger, L. Klein, J. Chem. Soc., 1644 (1929).
353. H. F. Fischer, C. Frieden, J. McKee, R. A. Alberty, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4436 (1955); **79**, 3973, 3978 (1957).
354. A. S. Dreiding, Chimia, **11**, 152 (1957).
355. H. D. Dakin, J. Biol. Chem., **6**, 203 (1909).
356. W. R. Siström, R. J. Stanier, Nature, **174**, 513 (1954).
357. G. Emden, E. Schmitz, Biochem. Z., **29**, 423 (1910); **38**, 393 (1912).
358. Y. Sumiki, Bull. Japan Soc. Ferment, **23**, 33 (1928); A. I. Krasna, J. Biol. Chem., **233**, 1010 (1958).
359. C. Neuberg, Ber., **44**, 2477 (1911); Naturwiss., **16**, 392 (1928); Biochem. Z., **67**, 32 (1914); **279**, 140 (1935).
360. W. Marckwald, A. McKenzie, Ber., **34**, 485 (1901).
361. S. Forssmann, Biochem. Z., **264**, 228 (1933).
362. M. Kuroya, Biochem. Z., **225**, 452 (1930).
363. A. Kling, C. r., **129**, 1252 (1899).
364. J. A. Le Bel, C. r., **92**, 532 (1881); Ber., **40**, 1027 (1907); Biochem. Z., **67**, 32 (1914).
365. W. Langenbeck, Adv. in Enzymol., **14** (1953); Lehrbuch der org. Chem., Dresden—Leipzig, Steinkopf, 1955.
366. В. В. Челинцев, Органические катализаторы, Изд. АН СССР, 1939.
367. W. Langenbeck, Z. anorg. Chem., **188**, 3 (1930).
368. R. O. Herzog, A. Meier, Z. physiol. Chem., **59**, 57 (1909).
369. И. Г. Вант-Гофф, Расположение атомов в пространстве, под ред. Н. Д. Зелинского, 1911 (Die Lagerung der Atome im Räume. L., 1898).
370. P. Walden, Ber., **32**, 1846 (1899).
371. E. Fischer, Z. physiol. Chem., **26**, 83 (1898).
372. R. Caldwell, Proc. Roy. Soc., **74**, 184 (1904).
373. K. Fayans, Z. phys. Chem., **73**, 25, 84, 760 (1910); **75**, 232 (1911).
374. G. Bredig, R. W. Balcom, Ber., **41**, 740, 747 (1908); R. W. Balcom, Dissertation, Heidelberg, 1905.
375. R. Wegler, Ann., **498**, 62 (1932).
376. H. L. Cohen, G. F. Wright, J. Org. Chem., **18**, 432 (1953).
377. D. Ivanof, A. Spassof, Bull. Soc. chim. France, **49**, 377 (1931).
378. E. Wedekind, O. Wedekind, Ber., **41**, 456 (1908).
379. M. Betti, E. Lucchi, Boll. Sci. facoltà Chim. ind. Bologna, **1—2**, 2 (1940); C. A., **34**, 2354 (1940).
380. D. S. Tarbell, M. C. Paulson, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2842 (1942).
381. Y. Nakamura, J. Chem. Soc. Japan, **61**, 1051 (1940); C. A., **37**, 378 (1943); Bull. Chem. Soc., Japan, **16**, 367 (1941).
382. S. Fujise, Repts Japan Ass. Adv. Sci., **17**, 44 (1942); C. A., **44**, 3927 (1950).
383. W. Langenbeck, Z. angew. Chem., **41**, 740 (1928); **45**, 97 (1932).
384. H. J. Creighton, Z. phys. Chem., **81**, 543 (1913).
385. W. Pastanogoff, Z. phys. Chem., **112**, 448 (1924).
386. P. Pratesi, A. La-Manna, L. Arpesella, Farmaco, Ed. Scient., **11**, № 1, 27 (1956); РЖхим, 1957, реф. 4219.
387. P. Pratesi, A. La-Manna, Farmaco, Ed., Scient., **11**, № 1, 33 (1956); РЖхим, 1957, реф. 4218.
388. P. Pratesi, L. Arpesella, A. La-Manna, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5476 (1953).
389. L. Arpesella, A. La-Manna, P. Pratesi, Gazz. chim. ital., **84**, 879 (1954); РЖхим, 1955, реф. 37152.
390. W. Dethloff, H. Mix, Chem. Ber., **82**, 534 (1949).
391. H. Pracejus, Ann., **601**, 61 (1956).
392. H. Mix, Ann., **592**, 146 (1955).

393. W. Langenbeck, Die organische Katal. u. ihre Beziehung zu den Fermenten, 2 Aufl., Spr. Verl., Berl., 1949.
394. Y. Shibata, Y. Tanaka, S. Gada, Bull. Chem. Soc. Japan, **6**, 710 (1931).
395. Y. Shibata, R. Tsuchida, Bull. Chem. Soc. Japan, **4**, 142 (1929).
396. G. Bredig, K. Fajans, Ber., **41**, 752 (1908).
397. W. Langenbeck, G. Triem, Ber., **69**, 248 (1936).
398. G. M. Schwab, F. Rost, Handb. d. Katalyse, Bd. III, S. 563.
399. H. D. Dakin, Z. physiol. Chem., **30**, 253 (1904); **32**, 199 (1905).
400. R. Willstätter, R. Kuhn, E. Bammann, Ber., **61**, 886 (1928).
401. W. A. Bonner, J. Am. Chem. Soc., **69**, 183 (1947).
402. R. Wegler, Ann., **506**, 77 (1933).
403. R. Wegler, Ann., **510**, 72 (1934).
404. R. Wegler, A. Rüber, Ber., **68**, 1055 (1935).
405. H. Wuyts, Bull. Soc. chim. Belg., **30**, 30 (1921).
406. R. Bousset, Bull. Soc. chim. France, **6**, 983 (1939).
407. D. J. Cram, M. J. Hatch, J. Am. Chem. Soc., **75**, 33 (1953).
408. G. Bredig, P. S. Fiske, Biochem. Z., **46**, 7 (1912).
409. G. Bredig, M. Minaeff, Biochem. Z., **249**, 241 (1932).
410. E. Bammann, Ber., **63**, 394 (1930).
411. M. Kuroya, Biochem. Z., **225**, 452 (1930).
412. M. Harris, J. Chem. Soc., 4152 (1955).
413. G. Bredig, Biochem. Z., **249**, 242, 455 (1932); **282**, 88 (1935).
414. P. Rabe, Z. Naturforsch., **9b**, 122, 133 (1954).
415. W. Kuhn, Erg. Enzymforsch., **5**, 26 (1936).
416. A. Lapworth, J. Chem. Soc., **83**, 925 (1903); **85**, 1206 (1904).
417. J. W. Baker, J. Chem. Soc., 191 (1942); 1089 (1949).
418. W. Yates, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4153 (1952).
419. W. J. Svirbely, J. F. Roth, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3106 (1953).
420. V. Prelog, M. Wilhelm, Helv. chim. acta, **37**, 1634 (1954);
M. Wilhelm, Diss. techn. Wiss. E. T. H. Zürich, 1954, Schweiz.
Buch., **B55**, № 2, 93 (1955); РЖхим, 1956, реф. 74816 Д.
421. A. Bothner-By, J. Am. Chem. Soc., **73**, 846 (1951).
422. H. Tatsuta, J. Chem. Soc. Japan, **61**, 1048 (1940); Bull. Chem. Soc. Japan, **16**, 327 (1941); C. A., **37**, 377 (1943).
423. S. Fujise, S. Sasaki, Ber., **71**, 341 (1938); J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **59**, 440 (1938); C. A., **32**, 9061 (1938).
424. S. Fujise, S. Sasaki, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **72**, 462 (1951).
425. S. Fujise, M. Suzuki, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **72**, 1073 (1951); C. A., **47**, 5937g (1953); J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **74**, 827, 899 (1953); C. A., **49**, 3952 (1955).
426. O. Dimroth, H. Feuchter, Ber., **36**, 2238 (1903).
427. C. D. Hurd, C. N. Webb, J. Am. Chem. Soc., **49**, 546 (1927).
428. A. Lapworth, E. Wechsler, J. Chem. Soc., **97**, 38 (1910).
429. F. Faltis, J. Pirsch, Ber., **60**, 1621 (1927).
430. F. Faltis, J. Pirsch, Ber., **63**, 691 (1930).
431. C. Ziegler, W. Sauermilch, Ber., **63**, 1851 (1930).
432. P. Maitland, W. H. Mills, J. Chem. Soc., 987 (1936); Nature, **135**, 994 (1935); Perspectives in Org. Chemistry, Ed. A. Todd. Int. Publ. Inc. N. Y., London, 1956, p. 68.
433. S. Ose, Y. Yoshimura, J. Pharm. Soc. Japan, **77**, 730, 734 (1957); C. A., **51**, 17856 (1957); РЖхим, 1958, реф. 39616; V. Franzen, Chem. Ber., **90**, 2036 (1957).
434. L. Ebert, G. Kortüm, Ber., **64**, 343 (1931).
435. G. Bredig, F. Gerstner, Biochem. Z., **250**, 414 (1932).
436. G. Bredig, F. Gerstner, H. Lang, Biochem. Z., **282**, 88 (1935).
437. S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sect., **72**, 1374 (1956); Nature, **178**, 323 (1956); Биохимия, **22**, 154 (1957); C. A., **52**, 11077, 1958

438. А. А. Баландин, Е. И. Клабуновский, Ю. И. Петров, Сообщение на VIII Менделеевском съезде, М., 1959; ДАН СССР, 127, № 3, 557 (1959).
439. H. Zocher, K. Corer, Z. phys. Chem., 132, 295, 303 (1928); Ber., Berl. Akad., 426 (1925).
440. F. Weigert, Naturwiss., 16, 163 (1928); Z. phys. Chem., (B), 3, 377, 389 (1928); 4, 83 (1929); Ann. Phys., 63, 186 (1920).
441. A. Cotton, C. r., 189, 599, 657 (1929).
442. J. C. Ghosh, T. Banerjee, Koll. Z., 86, 372 (1939).
443. J. C. Ghosh, J. Indian Chem. Soc., 16, 51 (1939).
444. Н. И. Шуйкин, Вестн. АН СССР, № 3, 95 (1957).
445. G. Natta, R. Rigamonti, Handb. d. Katalyse, Wien, Spr. Verl., 1957, Bd. V, S. 463, 650; Chim. e ind., 38, № 9, 751 (1956).
446. G. M. Schwab, L. Rudolph, Naturwiss., 20, 363 (1932).
447. G. M. Schwab, F. Rost, L. Rudolph, Koll. Z., 68, 157 (1934).
448. R. Tsuchida, M. Kobayashi, A. Nakamura, Bull. Chem. Soc. Japan, 11, 38 (1936).
449. A. Stankiewicz, Dissertation, Königsberg, 1938.
450. А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский, В. В. Патрикеев, ДАН СССР, 74, № 5, 947 (1950).
451. А. П. Терентьев, Проблема асимметрического синтеза. Вопросы стереохимии химических реакций, Совещание в Киеве, 1956, см. Л. Л. Потков, Вестник АН СССР, 2, 102, 1957.
452. А. Е. Чичибабин, Основные начала органической химии, Госхимиздат, 1953, т. I, стр. 511.
453. А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский, Возникновение жизни на Земле, Сборник докладов на Международном Совещании, Изд. АН СССР, 1957, стр. 67; The Origin of Life on the Earth. Repts of the Intern. Symposium. Moscow, 1957, Publ. Acad. Sci. USSR, 1957, p. 62; С. А., 52, 1331 (1958).
454. Е. И. Клабуновский, Возникновение жизни на Земле. Сборник докладов на Международном Совещании, 1957, Изд. АН СССР, 1957, стр. 107; The Origin of Life on the Earth. Repts of the Intern. Symposium, Moscow, 1957, Publ. Acad. Sci. USSR, 1957, p. 104.
455. Е. И. Клабуновский, Sovjetwissenschaft. Naturwissenschaftliche Beiträge, Berlin, Verl. Kultur u. Fortschr., 2, № 2, 156 (1958).
456. Е. И. Клабуновский, Возникновение жизни на Земле, Труды Международного симпозиума 1957 г., Москва, Изд. АН СССР, 1959, стр. 168.
457. Е. И. Клабуновский, Конф. по хим. кинетике и катализу, Вроцлав, 1958; Wiadom. Chem., № 10, 631 (1958); Chemik, 11, № 10, 362 (1958).
458. Е. И. Клабуновский, Канд. дисс., М., 1951.
459. А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский, Сб. статей по общей химии, 2, 1520, 1953.
460. А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский, Сб. статей по общей химии, 2, 1598 (1953).
461. А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский, Сб. статей по общей химии, 2, 1605 (1953).
462. А. П. Терентьев, Е. И. Клабуновский, Э. И. Будовский, Сб. статей по общей химии, 2, 1612 (1953).
463. А. А. Пономарев, В. В. Зеленкова, ЖОХ, 23, 1543 (1953); ДАН СССР, 87, № 3, 423 (1952).
464. P. Karrer, S. C. Kwoong, Helv. chim. acta, 11, 525 (1928).
465. А. В. Ингерсолл, Орг. реакции, т. 2, стр. 401, Издательство, 1950; Org. Reactions, 2, 389 (1944).
466. Е. И. Клабуновский, В. В. Патрикеев, ДАН СССР, 78, № 3, 485 (1951).

467. Е. И. К л а б у н о в с к и й, Гетерогенный катализ в химической промышленности, Материалы Всесоюзного совещания. 1953, Госхимиздат, 1953, стр. 343.
468. F. M. J a e g e r, Chem. Weekbl., **33**, 522 (1936); E. U. C o n d o n, W. A l t a r, H. E y r i n g, J. Chem. Phys., **5**, 753 (1937); М. В. В о л ь к е н ш т е й н, Успехи химии, **9**, 1089, 1252 (1940); W. K u h n, Z. Elektrochem., **56**, 506 (1952).
469. A. d e V r i e s, Nature, **181**, 1193 (1958); A. M c M a t h i e s o n, Acta cryst., **9**, 317 (1955); J. M. B i j v o e t, Nature, **168**, 271 (1951); Ned. Tidschr., Naturkunde, **24**, 140 (1953); C. A. **53**, 20 (1959); РЖхим, 1959, реф. 7294; J. W a s e r, J. Chem. Phys., **17**, 493 (1949); E. H y l l e g a a s, Z. Phys., **В 44**, 871 (1927).
470. Е. И. К л а б у н о в с к и й, Природа, № 4, 81 (1956); № 7, 89 (1954); Программа Конф. по орг. катализу 1959, Москва, Изд. АН СССР, 1959, стр. 5; Вестник АН СССР, № 2 (1960).
471. G. M. S c h w a b, F. R o s t, Handbuch d. Katalyse, **3**, 545 (1941).
472. F. G a r n e t, Bull. Soc. chim. France, **177**, 214 (1949); W. K u h n, Erz. Enzymforsch., **5**, 14 (1936); Z. Elektrochem., **68**, 28 (1958); Adv. in Enzymol., **20**, 1 (1958); G. T r i e m, Handb. d. Katalyse, Spr. Verlag, Wien, 1943, В. 7, S. 188.
473. К. Д. Т о д о р о в, Кристаллическая антисимметрия и животы на белтъците, г. Сталин, 1950, Изд. «Наука и Изкуство»; Хим. и инд. **9**, 411 (1937) (болг.); Е. И. К л а б у н о в с к и й, Биохимия, **19**, 638 (1954).
474. А. П. Т е р е н т ь е в, Е. И. К л а б у н о в с к и й, Возникновение жизни на Земле, Труды Международного симпозиума 1957 г., Изд. АН СССР, 1959, стр. 99.
475. Д. Б е р н а л, Успехи химии, № 4, 401 (1951).
476. Ж. В е р д ь е, В защиту мира, **3**, 61 (1954).
477. А. И. О п а р и н, Возникновение жизни на Земле, Изд. АН СССР, 1957, стр. 184; А. И. О п а р и н, Г. А. Д е б о р и н, Современная наука о возникновении жизни на Земле, Изд. «Знание», 1958, стр. 18; A. W a s k e r, Angew. Chem., **70**, 519 (1958).
478. L. P a s t e u r, Rev. Sci. (III), **7**, 3 (1883); Oeuvres de P a s t e u r, **1**, 375 (1922).
479. P. C u r i e, J. de Phys. (III), **3**, 403 (1894); Oeuvres de P. C u r i e, Paris, 1908; A. В. Ш у б н и к о в, Усп. физ. наук, **59**, № 4, 591 (1956).
480. D. R. B o y d, Inaug. Diss. Heidelberg (1896).
481. Ph. G u y e, G. D r o u g i n i n e, J. chim. phys., **7**, 97 (1909).
482. L. W. S t r o o k, Z. phys. Chem. (B), **23**, 236 (1923).
483. G. R o a s i o, Z. Kristallogr., **59**, 88 (1924).
484. И. И. О с т р о м ы с л е н с к и й, Ber., **41**, 3037 (1908).
485. J. R o s e n t h a l, Sitz. Preuss. Akad. Wiss. Berl., **1**, 20 (1908); J. M e y e r, Chem. Ztg., **1**, 41 (1904).
486. D. R a d u l e s c u, V. M o g a, Bull. Chim. Soc. Romania, [2], **1**, 7 (1939); C. A., **37**, 4070 (1943).
487. F. M. J a e g e r, Optical activity, N. Y., 1930, p. 76.
488. C. D o r n o, Physik der Sonnen- und Himmelstrahlung, 1919; Nature, **134**, 275 (1934).
489. Е. И. К л а б у н о в с к и й, В. В. П а т р и к е е в, Возникновение жизни на Земле, Труды Международного симпозиума, 1957 г., Изд. АН СССР, 1959, стр. 186; там же, стр. 114, 126, 183—186, 222, 276, 294; см. также: Мироведение, **15**, 30 (1926); Усп. физ. наук, **19**, 145 (1938).
490. A. B y k, Ber., **37**, 4696 (1904); Arch. Pharm., **269**, 356 (1931).
491. S u t h e r l a n d, Phil. Mag., **19**, 52 (1841).
492. D. I. M a c h t, W. T. A n d e r s o n, J. Am. Chem. Soc., **49**, 2017 (1927).
493. J. A. L e B e l, Ann. chim. phys. (7), **8**, 373 (1896).
494. A. C o t t o n, Ann. chim. phys. (7), **8**, 347 (1896); C. r., **189**, 599, 657, 1211 (1929).

495. T. D. Cheorghiu, C. r., **189**, 1260 (1929).
496. R. Magini, J. chim. phys., **2**, 403 (1904); Org. Chemistry. Ed., H. Gilman, J. Wiley & Sons, N. Y. 1944, v. I, p. 261.
497. A. Cotton, J. chim. phys., **7**, 81 (1909).
498. A. Byk, Z. phys. Chem., **49**, 641 (1904).
499. A. Cotton, C. r., **189**, 599, 657 (1929).
500. F. Henle, H. Haackh, Ber., **41**, 4261 (1908).
501. A. Byk, Ber., **42**, 141 (1909).
502. G. Bredig, Z. angew. Chem., **36**, 456 (1923).
503. P. Souty, C. r., **199**, 198 (1934).
504. R. Luther, A. Nikopolus, Z. phys. Chem., **82**, 361 (1913).
505. F. M. Jaeger, Akad. v. Wetenschapp., **29**, 18 (1920).
506. R. Tsuchida, A. Nakamura, M. Kobayashi, J. Chem. Soc. Japan, **56**, 1335 (1935).
507. A. Mazuchelli, C. I., 2086 (1914).
508. O. Neunhoffer, H. Ulrich, Z. Elektrochem., **59**, 122 (1955); Z. Phys., **101**, 20 (1936).
509. I. Natanson, J. Phys. rad. (4), **8**, 321 (1909).
510. W. Kuhn, E. Braun, Naturwiss., **17**, 227 (1929).
511. W. Kuhn, E. Knopf, Naturwiss., **18**, 183 (1930); Z. phys. Chem., (B), **7**, 292 (1930); W. Kuhn, K. Freudenberg, Drehung der Polarisationsebene des Lichtes, Leipzig, 1932.
512. St. Mitchell, J. Chem. Soc., 1829 (1930).
513. St. Mitchell, The Cotton effect and Related Phenomena, Bell. London, 1933.
514. E. Kremers, O. Schreiner, Pharm. Arch., **2**, 287 (1892).
515. G. R. Clemo, J. O. Harris, Chem. Ind., 50 (1951); J. Chem. Soc., 665 (1952); **22** (1951).
516. F. Sorm, Chem. Ind., 252 (1954).
517. R. W. Fawcett, J. O. Harris, Chem. Ind., 405 (1954).
518. J. Freundler, Bull. Soc. chim. France, **1**, 657 (1907).
519. M. Padoa, Atti R. Accad. Linc., **18**, 390 (1909).
520. J. Pirak, Biochem. Z., **130**, 76 (1922).
521. G. Karagounis, G. Drikos, Naturwiss., **21**, 607 (1933); Nature, **132**, 354 (1933); Z. phys. Chem., (B), **26**, 428 (1934); Praktika Akad. Athennon., **9**, 177 (1934).
522. T. L. Davis, R. Heggie, J. Am. Chem. Soc., **57**, 377 (1935); см. также J. Am. Chem. Soc., **59**, 543 (1937).
523. T. L. Davis, R. Heggie, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1622 (1935).
524. M. Betti, E. Lucchi, Atti X Congr. intern. Chim., **2**, 112, (1938); C. A., **33**, 7273 (1939).
525. T. L. Davis, J. Ackerman, J. Am. Chem. Soc., **67**, 486 (1945).
526. C. Толочко, Z. phys. Chem., **20**, 412 (1896).
527. S. Goldschmidt, H. C. Cooper, Z. phys. Chem., **26**, 714 (1898).
528. H. C. Cooper, J. Am. Chem. Soc., **23**, 255 (1900).
529. H. O. Jones, Proc. Cambr. Phil. Soc., **15**, 27 (1907).
530. F. P. Dwyer, E. C. Gyafas, M. F. O'Dwyer, J. Proc. Soc. N. S. Wales, **89**, 146 (1956).
531. J. Glazer, M. M. Harris, E. E. Turner, J. Chem. Soc., 1753 (1950).
532. A. N. Campbell, J. Chem. Soc., 1111 (1929).
533. T. S. Patterson, C. Buchanan, J. Chem. Soc., 290 (1940).
534. T. S. Patterson, A. H. Lamberton, J. Chem. Soc., 1453 (1937).
535. C. Buchanan, S. H. Graham, J. Chem. Soc., 500 (1950).
536. E. Schröer, Ber., **65**, 966 (1932).
537. G. Karagounis, P. Nikolaidis, Koll.-Z., **106**, 112 (1944).

538. E. Shapiro, R. F. Newton, J. Am. Chem. Soc., **65**, 777 (1943).
539. G. Kortüm, A. Bittel, Chem. Ind. Techn., **30**, 95 (1956);
F. Rost, Z. angew. Chem., **48**, 74 (1935).
540. Ph. Isom, H. Hunt, J. Phys. Chem., **50**, 28 (1946).
541. H. B. Hass, T. de Vries, H. H. Jaffe, J. Am. Chem. Soc.,
65, 1486 (1943).
542. M. Jamison, E. Turner, J. Chem. Soc., 611 (1942).
543. A. Stoll, A. Hoffmann, Z. physiol. Chem., **251**, 155 (1938).
544. V. Prelog, U. Geyer, Helv. chim. acta, **28**, 576 (1945).
545. L. Zechmeister, Ann. N. Y., Acad. Sci., **49**, 220 (1948); E. Lederer, M. Lederer, Chromatography, Elsevier Publ. Co., 1953, p. 270.
546. H. Krebs, R. Rasche, Naturwiss., **41**, 63 (1954); Z. anorg. allg. Chem., **276**, 236 (1954); Chem. Ber., **89**, 1875 (1956).
547. P. H. Hermans, J. Phys. Chem., **113**, 385 (1942); D. W. Adamson, J. Chem. Soc., 2315 (1957).
548. A. K. McBeth, J. A. Mills, R. Pettit, J. Chem. Soc., 3538 (1950).
549. M. C. Rebstock, L. L. Bambas, J. Am. Chem. Soc., **77**, 186 (1955).
550. M. E. Bailey, H. B. Hass, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1969 (1941);
пат. США 2388688, 13/XI 1945 г.; C. A., **40**, 1538 (1946).
551. J. Kučera, Coll. Czechosl. Chem. Comm., **20**, 968 (1955); C. A., **50**, 2470 (1956).
552. A. H. Cook, J. Chem. Soc., 876 (1938).
553. L. Zechmeister, Modern Chem. for the Eng. a. Scientist, N. Y., 1957, p. 124.
554. Е. И. Клубуновский, Успехи химии, **27**, 949 (1958).
555. З. З. Высоцкий, М. В. Поляков, ЖФХ, **30**, 1901 (1956);
ДАН СССР, **129**, № 4, 831 (1959).
556. М. В. Поляков, ЖФХ, **2**, 799 (1931); Получение, структура и свойства адсорбентов, Научно-техн. конф. 1957 г., Ленинград, Госхимиздат, 1959, стр. 14.
557. М. В. Поляков, П. М. Стадник, ЖФХ, **4**, 454 (1933).
558. М. В. Поляков, Л. П. Кулешина, И. Е. Неймарк, ЖФХ, **10**, 100 (1937).
559. F. H. Dickey, Proc. Natl. Acad. Sci. US, **35**, 227 (1949); C. A., **43**, 6489 (1949).
560. F. H. Dickey, J. Phys. Chem., **59**, 695 (1955).
561. L. Pauling, Chem. Eng. News, **27**, 913 (1949).
562. P. G. Holdeman, P. H. Emmett, J. Phys. Chem., **59**, 1039 (1955).
563. H. H. Strain, Anal. Chem., **23**, 25 (1951).
564. S. A. Bernhardt, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4946 (1952).
565. H. Fischgold, R. Ammon, Biochem. Z., **234**, 39 (1931).
566. G. Karagounis, Helv. chim. acta, **32**, 1840 (1949).
567. R. Curti, U. Colombo, F. Clerici, Gazz. chim. ital., **82**, 491 (1952).
568. R. Curti, U. Colombo, Chim. et ind., **33**, 103 (1951).
569. R. Curti, U. Colombo, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3961 (1952).
570. А. П. Терентьев, В. М. Потапов, Природа, № 5, 37 (1955).
571. N. Grubhofer, L. Schleith, Naturwiss., **40**, 508 (1953);
Z. Physiol. Chem., **296**, 262 (1954).
572. C. G. Baker, H. A. Sober, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4058 (1953).
573. A. H. Becket, P. Anderson, Nature, **179**, 1074 (1957).
574. V. O. G. Klingmüller, G. Gedenk, Nature, **179**, 367 (1957).
575. V. O. G. Klingmüller, Biochem. Z., **327**, 450 (1956); **328**, 352 (1956); 19-th Intern. Physiol. Congr. Monreal, 1953; C. Freudenberg, Stereochemie, 2 Buch, 1 Lief, 1932, S. 556.

576. E. Keeser, Arch. exp. path. pharm., **129**, 236 (1928); Z. Physiol., **101**, 484 (1943).
577. E. F. Fahy, M. A. McConnaillie, Nature, **178**, 1072 (1956).
578. V. Carassity, Ann. chim. (Rome), **46**, 1112 (1956); **47**, 1337 (1957); **48**, 167, 6898, 12519 (1958); C. A., **51**, 7109 (1957); J. Chim. phys., **55**, 120 (1958).
579. J. F. Bunnett, J. L. Marks, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5893 (1952); **70**, 1193 (1948); Ind. Eng. Chem., **12**, 743 (1920).
580. J. F. Bunnett, nat. CHIA 2750347, 12/VI 1956; C. A., **50**, 12552, 1956.
581. H. Krebs, Die Trennung der Racematen auf chromatographischen Wege, Cologne, 1956; Chem. Age, **77**, 647 (1957).
582. M. Johnson, The selective adsorption of the various types of aminoacids on several colloidal adsorbents. Diss. Washington, Catholic Univ. of Amer. Press, 1938.
583. R. Willstätter, Ber., **37**, 3758 (1904).
584. H. Euler, B. Bucht, Z. anorg. Chem., **126**, 267 (1922).
585. H. M. Evans, Science, **39**, 443 (1914).
586. C. W. Porter, C. T. Hirst, J. Am. Chem. Soc., **41**, 1264 (1919).
587. A. W. Ingersoll, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **44**, 2930 (1922).
588. C. W. Porter, H. Ihrig, J. Am. Chem. Soc., **45**, 1990 (1923).
589. C. T. Morgan, D. G. Skinner, J. Chem. Soc., **127**, 1731 (1925).
590. W. R. Brode, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **48**, 2202 (1926).
591. G. M. Henderson, H. G. Rule, J. Chem. Soc., 1568 (1939).
592. W. R. Brode, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **46**, 2032 (1924).
593. W. R. Brode, R. Adams, J. Am. Chem. Soc., **48**, 2193 (1926).
594. W. R. Brode, R. E. Brooks, J. Am. Chem. Soc., **63**, 923 (1941).
595. F. Karush, J. Phys. Chem., **56**, 70 (1952); R. H. McMenamy, J. L. Oncley, J. Biol. Chem., **233**, 1436 (1958).
596. K. Landsteiner, J. van der Scheer, J. Exp. Med., **48**, 315 (1928).
597. F. Kögl, J. G. Faber, Z. C. De Boer, Rec. trav. Chim., **69**, 482 (1950); Exposés ann. biol. med., **11**, 19 (1950); N. Beredjick, C. Schuerch, J. Org. Chem., **22**, 469 (1957).
598. D. Fitts, J. Kirkwood, Proc. Natl. Acad., Sci. US, **42**, № 1, 33 (1956); РЖХим, 1956, реф. 77331.
599. J. Tinoco, M. P. Freeman, J. Phys. Chem., **61**, 1196 (1957).
600. A. Elliot, W. E. Hanby, B. R. Malcolm, Nature, **178**, 1170 (1956).
601. Ф. Крик, Хим. наука и пром., **1**, № 4, 472 (1956).
602. D. M. Matthews, D. H. Smith, J. Physiol., **116**, 200 (1952).
603. H. Marthin, W. Kuhn, Z. Elektrochem., **47**, 216 (1941).
604. W. Bradley, G. C. Easty, J. Chem. Soc., 499 (1951).
605. W. Bradley, G. C. Easty, J. Chem. Soc., 1519 (1953).
606. W. Bradley, R. A. Brindley, G. C. Easty, Disc. Faraday Soc., № 16, 152 (1954); Chem. Ind., 579 (1954).
607. W. Bradley, R. A. Brindley, Nature, **173**, 312 (1954).
608. W. Brandley, R. A. Brindley, J. Chem. Soc., 1622 (1956).
609. G. M. Badger, Austral. J. Sci., **15**, 851 (1953).
610. W. Treibs, J. Franke, Ann., **570**, 76 (1950).
611. G. M. Badger, Austral. J. Sci., **17**, 117 (1953).
612. G. Di-Modica, E. Angeletti, Atti Accad. Sci. Torino, Cl. Sci. fis. mat. e nat., **87**, 164 (1952—1953); РЖХим, 1956, реф. 71826; Ricerca Sci., **22**, 715 (1952); **23**, 1018 (1953); C. A., **47**, 6918 (1953).
613. G. M. Henderson, H. G. Rule, Nature, **141**, 917 (1938).
614. М. С. Цвет, Труды Варшавск. Общ. естествоисп., отд. биол., **14**, 20 (1903).
615. F. B. Kipping, J. J. Wren, J. Chem. Soc., 3246 (1957); V. Prelog, P. Wieland, Helv. chim. acta, **27**, 1127 (1944).
616. H. Krebs, J. A. Wagner, J. Diewald, Ber., **89**, 1875 (1956).

617. H. Krebs, J. Diwald, J. A. Wagner, Z. angew. Chem., **67**, 705 (1955); H. Musso, Ber. **91**, 349 (1958).
618. A. G. Ogston, Nature, **162**, 963 (1948).
619. M. Bergman, L. Zervas, J. Biol. Chem., **109**, 325 (1935).
620. M. Bergman, J. S. Fruton, J. Biol. Chem., **117**, 189 (1937).
621. Ф. Крамер, Соединения включения, Издательство, 1958, стр. 103;
F. Cramer, Einschlussverbindungen, Spr.-Verl. Berl. 1954;
D. French, Adv. in Carbohydrate Chemistry, **12**, 247 (1957);
F. Cramer, A. Dietsche, Chem. Ind., № 28, 892 (1958).
622. R. Tschesche, Ber., **92**, 1739 (1959).
623. C. E. Dent, Biochem. J., **43**, 169 (1948); A. E. Flood, J. Chem. Soc., 1679 (1948).
624. A. Santoro, Baskerville Chem. J. City Coll. of N. Y., **4**, № 1, 8 (1953);
C. A., **48**, 4448i (1954).
625. G. B. Bonino, V. Carassiti, Nature, **167**, 569 (1951); Atti
Accad. naz. Lincei, **9**, 229 (1950).
626. S. Berlingozzi, G. Serchi, G. Adembri, Sperimentale,
Ser. Chim. biol., **2**, 89 (1951); C. A., **46**, 9070g (1952).
627. M. Kotake, T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, J. Am.
Chem. Soc., **73**, 2973 (1951).
628. T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, J. Inst. Polytech. Osaka
City Univ. ser. C. **2**, 33 (1951); C. A., **47**, 7075 (1953).
629. T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, J. Chem. Soc. Japan,
72, 795 (1951); S. K. Yatkari, J. Univ. Poona Sci. a. Technol., № 4,
69 (1953); РЖХим, 1957, реф. 29626; C. A., **48**, 1240i (1954).
630. N. Nakamura, J. Chem. Soc. Japan, **72**, 789 (1951); C. A., **47**, 5916
(1953); В. А. Баженов, Кристаллогр., **2**, 108 (1957).
631. Л. А. Яновская, Природа, № 10, 95 (1952); K. Closs,
C. M. Haugh, Chem. Ind., 103 (1953).
632. Fundamentals of Chromatography, Ed. A. Weissberger, N. Y.—London,
1957, p. 192; R. Munier, Bull. Soc. chim. France, 852 (1952);
Е. И. Клабуновский, Природа, № 2, 88 (1955); см. также:
Фармация (Болгария), № 2, 49 (1953).
633. D. P. Burma, B. Banerjee, Sci. a. Culture, **15**, 363 (1950); C. A.,
45, 3753 (1951); J. Indian Chem. Soc., **28**, 135 (1951); Anal. Chem., **25**,
549 (1953).
634. T. Miwa, A. Ohsuka, T. Sakan, J. Inst. Polytech. Osaka City
Univ. Ser. C., **3**, 47 (1952); J. Chem. Soc. Japan, **74**, 113 (1953); C. A.,
48, 3958c (1954).
635. C. E. Dalglish, J. Chem. Soc., 3940 (1952).
636. J. P. Lambooy, J. Am. Chem. Soc., **76**, 133 (1954).
637. Y. J. Fujisawa, Osaka City Med. Center, **1**, 7 (1951); C. A., **48**, 13550
(1954).
638. R. Weichert, Z. Naturforsch., **7b**, 677 (1952).
639. R. Weichert, Acta Chim. Scand., **9**, 547 (1955).
640. R. Weichert, Acta Chim. Scand., **8**, 1542 (1954).
641. P. Sensi, Acta vitaminologica, **5**, 105 (1951).
642. C. E. Dalglish, J. Chem. Soc., 137 (1952).
643. C. E. Dalglish, Biochem. J., **52**, 3 (1952).
644. M. Mason, C. P. Berg, J. Biol. Chem., **195**, 515 (1952).
645. R. Weichert, Ark. Kemi, **5**, 523 (1953).
646. R. Weichert, Ark. Kemi, **5**, 553 (1953).
647. A. Butenandt, W. Weidel, R. Weichert, Z. physiol.
Chem., **279**, 27 (1943).
648. A. Butenandt, R. Weichert, Z. physiol. Chem., **289**, 122
(1944).
649. M. Orchin, J. Org. Chem., **16**, 1165 (1957); C. A., **49**, 10204 (1955).
650. A. Windaus, F. Klänhardt, R. Weinhold, Z. physiol.
Chem., **126**, 299, 308 (1923); H. Lettré, H. Barnbeck, H. Stau-
nau, Ber., **69**, 1594 (1936).

651. H. Sobotka, A. Goldberg, *Biochem. J.*, **26**, 906 (1932); *Naturwiss.*, **19**, 595 (1931).
652. R. Weiss, A. Abeles, *Monatsh.*, **59**, 238 (1932); F. Eisenlohr, G. Meier, *Ber.*, **71**, 1005 (1938).
653. M. S. Newman, W. B. Lutz, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3420 (1955); **78**, 2469 (1956); M. Green, R. F. Hudson, *Proc. Chem. Soc.*, 323 (1957); G. M. Badger, *J. Chem. Soc.*, 1837 (1957).
654. M. S. Newman, *Steric Effects in Org. Chemistry*, N. Y., 1956.
655. R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Exper.*, **12**, 92 (1956).
656. F. Cramer, F. M. Henglein, *Ber.*, **90**, 2561 (1957); **83**, 296 (1950); **89**, 354 (1956); H. J. Backer, K. J. Keuning, *Rec. trav. chim.*, **53**, 798 (1934); F. P. Dwyer, E. C. Gyarfás, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3834 (1953); *J. Proc. Roy. Soc., N. S. Wales*, **85**, 135 (1952); *C. A.*, **47**, 5401 (1953).
657. H. M. Powell, *Endeavour*, **15**, 20 (1956).
658. F. Cramer, *Z. angew. Chem.*, **68**, 115 (1956); *Naturwiss.*, **38**, 188 (1951).
659. F. Cramer, *Z. angew. Chem.*, **64**, 437 (1952); *Chem. Ber.*, **84**, 851, 855 (1951); **86**, 1576, 1582 (1953); **87**, 806 (1954); **91**, 308 (1958); **92**, 378 (1959); *Ann.*, **613**, 185 (1958).
660. F. Cramer, *Z. angew. Chem.*, **64**, 136 (1952).
661. W. Baker, J. F. McOmie, *Chem. Ind.*, 256 (1955); D. Lawton, H. M. Powell, *J. Chem. Soc.*, 2339 (1958).
662. H. M. Powell, B. D. Netters, *Chem. Ind.*, 256 (1955).
663. H. M. Powell, *Nature*, **170**, 155 (1952); *Endeavour*, **15**, 20 (1956).
664. H. M. Powell, *J. Chem. Soc.*, 61 (1948); 3747 (1952); 2339 (1958).
665. А. П. Терентьев, В. М. Потанов, *Успехи химии*, **26**, 1152 (1957).
666. W. Baker, B. Gilbert, W. D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, 1443 (1952).
667. A. C. Newman, H. M. Powell, *J. Chem. Soc.*, 3747 (1952).
668. W. Schlenk, jr., *Exper.* **8**, 337 (1952); *Analyst*, **77**, 867 (1952).
669. W. Schlenk, jr., *Z. angew. Chem.*, **67**, 762 (1955).
670. R. Jaunin, *Helv. chim. acta*, **39**, 111 (1956).
671. W. Schlenk, jr., *Svensk Kem. Tidskr.*, **67**, 435 (1955); пат. США 2830040, 8/IV 1958; *C. A.*, **52**, 13780 (1958); англ. пат. 741248, 30/XI 1955; *C. A.*, **50**, 16823 (1956).
672. W. Schlenk, jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5001 (1950).
673. W. Schlenk, jr., *Ann.*, **565**, 204 (1949).
674. W. Schlenk, jr., *Ann.*, **573**, 142 (1951).
675. W. Schlenk, jr., *Organische Einschlussverbindungen*, *Fortschr. d. Chem. Forsch.*, **2**, 92 (1951).
676. W. Schlenk, *Referatenband des XIV Intern. Kongress f. reine u. angew. Chemie, Zürich, 1955*, S. 52.
677. W. Schlenk, jr., *Einschlussverbindungen*, *Ullmann's Enzyklopedie d. Techn. Chem.*, 3 Aufl.
678. W. Schlenk, jr., *Hauben—Weyl, Die Methoden der organischen Chemie*, 4 Aufl. Stuttgart, 1952.
679. F. Bengen, W. Schlenk, jr., *Exper.*, **5**, 200 (1949).
680. BASF, англ. пат. 786844, 27/XI 1957 г.; *C. A.*, **52**, 9199 (1958).
681. Е. И. Клабуновский, *Природа*, № 11, 86 (1955).
682. H. Seifert, *Naturwiss.*, **42**, 13 (1955); *Z. Elektrochem.*, **59**, 409 (1955).
683. W. Kleber, R. Meyer, *Naturwiss.*, **44**, 373 (1957).
684. В. В. Патрикеев, Н. И. Шуйкин, Е. И. Клабуновский, авт. свид. № 95526, 30/V 1953 г.
685. R. Tsuchida, M. Kobayashi, A. Nakamura, *J. Chem. Soc. Japan*, **56**, 1339 (1935) Y. Ykeda, *Bull. Liberal Arts Coll. Wakayama Univ. (Nat. Sci)*, **4**, 27 (1954); *C. A.*, **49**, 9583i (1955).
686. R. Tsuchida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **11**, 38 (1936).
687. J. R. Kuebler, J. C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3535 (1952).
688. D. H. Busch, J. C. Bailar, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4574 (1953).
689. G. Karagounis, G. Coumoulos, *Nature*, **142**, 162 (1938).

690. G. K. Schweitzer, C. K. Talbott, J. Tennes. Acad. Sci., **25**, 143 (1950); C. A., **46**, 11004e (1952).
691. L. Holzappel, Z. Elektrochem., **55**, 577 (1951); T. Inoue, Okayama Igakkai Zasshi, **70**, 311 (1958), C. A., **53**, 1440 (1959).
692. L. Holzappel, Z. anorg. Chem., **273**, 186 (1953).
693. L. Holzappel, E. Saiaik, Koll.Z., **144**, 149 (1955); **119**, 160 (1950).
694. L. Holzappel, W. Engel, Naturwiss., **36**, 252 (1949); Gummi u. Asbest, **4**, 200 (1951).
695. A. D. McLaren, J. Phys. Chem., **58**, 129 (1954).
696. G. M. Schwab, B. Wahl, Naturwiss., **43**, 513 (1956).
697. W. Theilacker, Houben-Weyl, Die Methoden der organischen Chemie, Bd. IV, Tl. 2, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1955, S. 509.
698. V. Grignard, Traité de chimie organique, **1**, 935 (1935).
699. F. S. Kipping, W. J. Pope, J. Chem. Soc., **71**, 989 (1897); **73**, 606 (1898); Z. Kristallogr., **30**, 472 (1899).
700. C. Hermann, Z. Phys., **16**, 103 (1923); E. Wedekind, O. Wedekind, Ber., **41**, 457 (1908).
701. L. Pasteur, Ann. chim. phys., **34**, 46 (1852); (3), **24**, 442 (1848); (3), **28**, 56 (1850); (3), **38**, 437 (1853).
702. L. Pasteur, Bull. Soc. chim. France, (2), **41**, 215 (1884); C. r., **26**, 535 (1848).
703. A. McKenzie, J. Chem. Soc., **107**, 440 (1915).
704. A. McKenzie, N. Walker, J. Chem. Soc., **121**, 350 (1922).
705. A. McKenzie, H. J. Plenderleith, N. Walker, J. Chem. Soc., **123**, 2875 (1923).
706. E. B. Abbot, E. A. Kidney, A. McKenzie, Ber., **71**, 1210 (1938).
707. A. McKenzie, E. W. Christie, Biochem. Z., **277**, 122 (1935).
708. A. Č. Arsenijević, C. r., **245**, 317 (1957); J. Tsujuki, M. Kinoshita, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect., **51**, 13 (1948); C. A., **45**, 560 (1951); A. Gero, nat. CHIA, 2650938, 1/IX 1953 r.; C. A., **49**, 1785 (1955).
709. D. Gernez, C. r., **63**, 833 (1866); Ann., **143**, 376 (1867); Jahresber., **400** (1866).
710. E. Jungfleisch, Bull. Soc. chim. France, [2], **41**, 222 (1884); W. Staedel, Ber., **11**, 1752 (1878).
711. F. S. Kipping, W. J. Pope, J. Chem. Soc., **95**, 103 (1909).
712. L. Anderson, D. W. Hill, J. Chem. Soc., 993 (1928); E. I. Rosenblum, W. S. Taylor, Pharmacy a. Pharmacol., **6**, 256 (1954); РЖХИМ, 1955, реф. 52058; C. A., **49**, 6282 (1955).
713. C. Soret, Z. Kristallogr., **34**, 630 (1901); C., **1901**, II, 905; Arch. Sci. Phys. nat. Genève, **4**, 80 (1901).
714. T. Purdie, J. Chem. Soc., **63**, 1143 (1893); T. Ogawa, J. Komori, япон. пат. 9022, 22/X 1956 r.; C. A., **52**, 11905 (1958).
715. O. Ruff, Ber., **34**, 1362 (1901); W. Meyerhoffer, Gleichgewichte der Stereoisomeren, Leipzig, 1903.
716. A. Werner, Ber., **47**, 1959; 2171 (1914).
717. E. Calzavara, C., **1934**, II, 2134; фз. пат. 763374, 23/I 1933 r.; S. Pickholz, J. Chem. Soc., 928 (1945).
718. L. Velluz, G. Amiard, R. Joly, Bull. Soc. chim. France, 342 (1953); C. A., **50**, 2470, 4216 (1956).
719. L. M. Long, пат. CHIA 2767213, 16/X 1956; C. A., **51**, 7414 (1957).
720. V. D. Amato, R. Pagoni, пат. CHIA 2766286, 9/X 1956; C. A., **51**, 2861 (1957).
721. Англ. пат. 740319, 9/XI 1955; Labor. français de chimiothérapie, C. A., **50**, 10 764 (1956); H. E. Zaugg, J. Am. Chem. Soc., **77**, 2910 (1955).
722. J. Read, Nature, **171**, 843 (1953); J. H. Northrop, Proc. Nat. Acad. Sci. US, **43**, 304 (1957).

723. J. Read, Textbook of Org. Chem., London, 1947, p. 354.
724. Б. Ф. Ормонт, Структура неорганических веществ, Гостехиздат, 1950, стр. 89.
725. Н. Г. Алексеева, Записки Всесоюзного Минералогического общества, **86**, 135 (1957).
726. M. Brandstätter, Naturwiss., **42**, 643 (1955).
727. S. Amelinkx, Naturwiss., **40**, 620 (1953).
728. T. L. Johnston, J. Appl. Phys., **28**, 746 (1957).
729. В. С. Подиско, А. В. Шубников, Труды Института кристаллографии АН СССР, № 11, 212 (1955).
730. R. Kera, J. Phys. et radium, **15**, 60 (1954).
731. И. И. Остромысленский, Бер., **41**, 3035 (1908).
732. Г. Г. Леммлейн, Труды Лаб. Геохимии АН СССР, **5**, 225 (1939); В. В. Алнатов, Folia biolog., **4**, 51, 91 (1958).
733. E. Darmon, J. Perin, C. r., **176**, 391 (1923); Bull. Soc. chim. France, (4), **35**, 353 (1924).
734. A. S. Easle, C., **1896**, I, 649; Z. Krist. Mineral., **26**, 562 (1896).
735. Г. Вырубов, C. r., **102**, 627 (1886). C. II, **90** (1898).
736. H. Scheibler, Houben-Weyl. Methoden d. org. Chemie, B. II, S. 1063.
737. Н. Д. Зелинский, Бер., **24**, 4006 (1891).
738. J. H. Van't Hoff, H. M. Dawson, Ber., **31**, 528 (1898).
739. Г. Вырубов, Bull. Soc. chim. France, (2), **41**, 212 (1884); (2), **45**, 52 (1886); Ann. chim. (6), **9**, 221 (1886); Z. phys. Chem., **5**, 118 (1890).
740. K. Freudenberg, Stereochemie, **1**, 565 (1933); A. Menozzi, G. Appiani, Atti Accad. Lincei, [5], **2**, 415 (1893); J. H. Adriani, Z. Phys. Chem., **33**, 453 (1900); W. Körner, A. Menozzi, Atti Accad. Lincei, [5], **2**, 368 (1893).
741. C. Winther, Ber., **28**, 3000 (1896).
742. L. Pasteur, C. r., **42**, 1259 (1856).
743. J. A. Le Bel, C. r., **87**, 215 (1878); Bull. Soc. Chim. France, [2], **31**, 104 (1879).
744. L. Maquenne, G. Bertrand, C. r., **132**, 1565 (1901).
745. W. Hüchel, C. Kuhn, Ber., **70**, 2479 (1937).
746. C. Forst, Th. Zinke, Ann., **182**, 279 (1876).
747. E. Erlenmeyer, Ber., **30**, 1531 (1897).
748. J. Read, C. Steele, J. Chem. Soc., 910 (1927); 2305 (1929).
749. E. Ott, Z. anorg. Chem., **188**, 47 (1930).
750. M. Bruzaud, C. r., **196**, 122 (1933).
751. J. Boeseken, B. Felix, Ber., **61**, 787 (1928).
752. M. Godchot, R. Vieles, Bull. Soc. chim. France, [4], **51**, 589 (1932); C. r., **198**, 2102 (1934).
753. E. Fischer, R. Curtiss, Ber., **25**, 1025 (1892); **29**, 2927 (1896).
754. A. Piutti, C. r., **103**, 134 (1886); Ber., **21**, 87 (1888).
755. E. Jungfleisch, C. r., **110**, 792 (1890); **108**, 982 (1889); Bull. Soc. chim. France, [2], **41**, 217, 222 (1884); C. Friedel, C. r., **108**, 982 (1889).
756. F. M. Jaeger, Rec. Trav. Chim., **38**, 250 (1919); Z. anorg. Chem., **175**, 211 (1928).
757. К. Нейберг, Биохимия, **2**, 383 (1937).
758. E. Havinga, Chem. Weekbl., **38**, 642 (1941); Biochim. et biophys. acta, **13**, 171 (1954).
759. R. Duschinsky, J. Soc. Chem. Ind., **53**, 10 (1934); Festschrift E. S. Barel (Basel), 1936, 375; C., **1937**, I, 350.
760. K. Vogler, M. Kofler, Helv. chim. acta, **39**, 1387 (1956).
761. E. Darmon, C. r., **237**, 124 (1953).
762. M. D. Armstrong, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4456 (1951).
763. R. C. Ferreira, Nature, **171**, 39 (1953).

Книга является полным обзором работ по асимметрическому синтезу и катализу, включая разделение рацематов, происходящее под действием физических агентов. Рассмотрение опубликованных в литературе данных доведено до конца 1958 г.

Обзор охватывает весь известный материал по асимметрическому синтезу и может быть использован в качестве справочника и методического пособия.

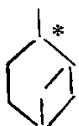
Книга предназначена для студентов старших курсов, аспирантов, научных работников, работающих в области органической химии, биохимии и биофизики.

К ЧИТАТЕЛЮ

Издательство просит присылать Ваши замечания и отзывы об этой книге по адресу: Москва, К-12, Новая площадь, 10, подъезд 11, Госхимиздат

Евгений Иванович Клабуновский:
АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Должно быть
34	11 снизу	а также	но не
142	7 снизу, формула справа		
161	6 снизу	Облучение светом	Облучение <i>d</i> -светом
168	5 сверху	его	их
194	9 сверху	(1011)	(10 $\bar{1}$ 1)

Е. И. Клабуновский. Асимметрический синтез. Зак. № 2182.

испр. внесены.