

Лекция
Поляриметрия
Изомерия

Поляриметрия – метод, основанный на способности вещества вращать плоскость поляризованного света.

Оптическое вращение – свойство вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света.

В зависимости от природы оптически активного вещества вращение плоскости поляризации может иметь различное направление и величину.

Если от наблюдателя, к которому направлен свет, проходящий через оптически активное вещество, плоскость поляризации вращается по часовой стрелке, то вещество называют правовращающим и перед его названием ставят знак (+);

если же плоскость поляризации вращается против часовой стрелки, то вещество называют левовращающим и перед его названием ставят знак (–).

Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой α .

Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, длины пути поляризованного света в оптически активной среде (чистом веществе или растворе) и длины волны света.

Для растворов величина угла вращения зависит от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества.

Величина угла вращения прямо пропорциональна длине пути света, т. е. толщине слоя оптически активного вещества или его раствора.

Влияние температуры в большинстве случаев незначительно.

Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращения $[\alpha]_D^{20}$

Удельное оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ представляет собой угол вращения α плоскости поляризации монохроматического света при длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм), выраженный в градусах, измеренный при температуре 20 °С, рассчитанный для толщины слоя испытуемого вещества 1 дм и приведенный к концентрации вещества, равной 1 г/мл.

Выражается в градус-миллилитрах на дециметр-грамм

$[(^\circ) \cdot \text{мл} \cdot \text{дм}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}]$.

Иногда для измерения используют зеленую линию спектра ртути с длиной волны 546,1 нм.

При определении $[\alpha]_D^{20}$ в растворах оптически активного вещества необходимо иметь в виду, что найденная величина может зависеть от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества.

Замена растворителя может привести к изменению $[\alpha]_D^{20}$ не только по величине, но и по знаку. Например: **Хлорамфеникол**

Удельное вращение. От +18 до +21° в пересчете на сухое в-во (5 % раствор субстанции в спирте 96 %). Раствор препарата в спирте 96% спирте вращает плоскость поляризации вправо, в этилацетате – влево.

Поэтому, приводя величину удельного вращения, необходимо указывать растворитель и выбранную для измерения концентрацию раствора.

Удельное вращение определяют в пересчете на сухое (или безводное) вещество или из высушенной навески, что должно быть указано в фармакопейной статье. Например: **Декстрозы моногидрат**

Удельное вращение. От +52,5 до +53,3 в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). 10,0 г субстанции растворяют в 80 мл воды, прибавляют 0,2 мл аммиака раствора 10 %, оставляют на 30 мин и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

Измерение угла вращения проводят на поляриметре, позволяющем определить величину угла вращения с точностью $\pm 0,02$ °С при температуре $(20 \pm 0,5)$ °С.

Измерения оптического вращения могут проводиться и при других значениях температуры, но в таких случаях в фармакопейной статье должен быть указан способ учета температуры.

Оптическое вращение растворов должно быть измерено **в течение 30 мин** с момента их приготовления; растворы или жидкие вещества должны быть прозрачными.

При измерении прежде всего следует установить нулевую точку прибора или определить величину поправки с трубкой, заполненной чистым растворителем (при работе с растворами), или с пустой трубкой (при работе с жидкими веществами).

После установки прибора на нулевую точку или определения величины поправки проводят основное измерение, которое повторяют не менее 3 раз.

Для получения величины угла вращения α показания прибора, полученные при измерениях, алгебраически суммируют с ранее найденной величиной поправки.

Величину удельного вращения $[\alpha]$ рассчитывают по одной из следующих формул.

Для веществ, находящихся в растворе:
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

где α – измеренный угол вращения, градусы;

l – толщина слоя, дм;

c – концентрация раствора, г вещества на 100 мл раствора.

Для жидких веществ:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}$$

где ρ – плотность жидкого вещества, г/мл.

Измерение величины угла вращения проводят также для оценки чистоты оптически активного вещества или для определения его концентрации в растворе.

Для оценки чистоты вещества по уравнениям (слайд 7) рассчитывают величину его удельного вращения $[\alpha]$.

Концентрацию оптически активного вещества в растворе находят по формуле:

$$c = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$$

Поскольку величина $[\alpha]$ постоянна только в определенном интервале концентраций, возможность этой формулы ограничивается этим интервалом.

При описании в фармакопейной статье **угла вращения** указывают измеренную величину в градусах, концентрацию раствора для которого проводились измерения, растворитель и длину кюветы. Например, **Амлодипина безилат**

Угол вращения. От $-0,10^\circ$ до $+0,10^\circ$ (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

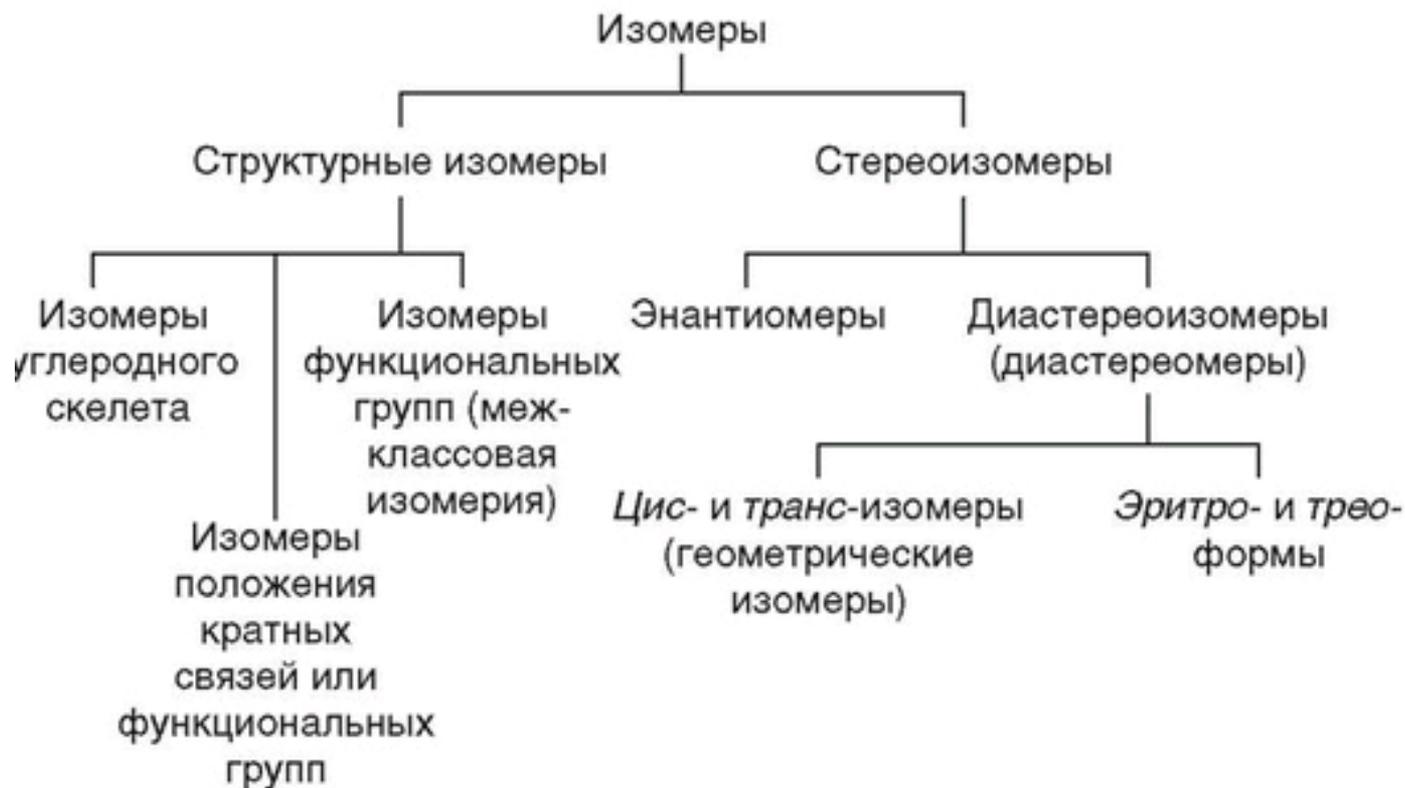
При описании в фармакопейной статье **удельного вращения** указывают рассчитанную величину без указания размерности, концентрацию раствора для которого проводились измерения и растворитель.

Например, **Декстроза моногидрат**

Удельное вращение. От $+52,5$ до $+53,3$ в пересчёте на безводное вещество (ОФС «Поляриметрия»). 10,0 г субстанции растворяют в 80 мл воды, прибавляют 0,2 мл аммиака раствора 10 %, оставляют на 30 мин и доводят объём раствора водой до 100,0 мл.

Изомерия

Изомерия (от др.-греч. ἴσος – равный + μέρος – доля, часть) – явление, заключающееся в существовании химических соединений – **изомеров**, – одинаковых по атомному составу и молекулярной массе, но различающихся по строению или расположению атомов в пространстве и, вследствие этого, по свойствам.

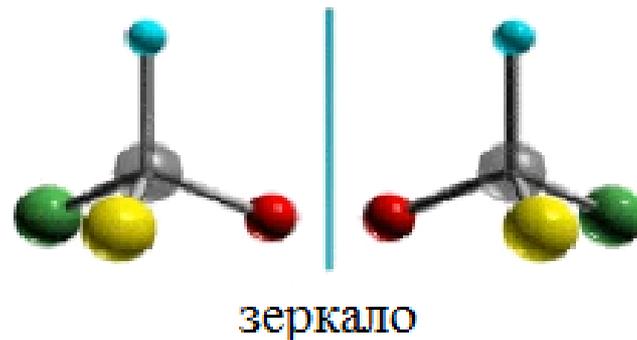


Структурные изомеры:

- Изомеры углеродного скелета (н-р, бутан и изобутан)
- Изомеры положения кратных связей или функциональных групп (2-хлорбутановая кислота и 4-хлорбутановая кислота)
- Изомеры функциональных групп (этанол ($\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$) и диметиловый эфир ($\text{CH}_3\text{—O—CH}_3$)).

Стереизомеры (пространственные изомеры)

- Энантиомеры (оптические изомеры, зеркальные антиподы)

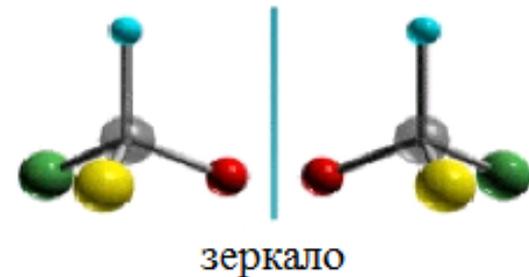


- Диастереомеры

Оптическая изомерия обусловлена наличием в структуре вещества хиральных центров – асимметрических атомов углерода (имеет 4 разных заместителя) и проявляется в способности вращать плоскость поляризованного света

Вещества, имеющие в структуре асимметр. атомы углерода называют оптически активными

Асимметрическими могут быть и другие атомы, например атомы кремния, азота, фосфора, серы



Диастереомерами считают любые комбинации пространственных изомеров, не составляющие пару оптических антиподов (энантиомеров)

Большинство физических свойств для энантиомеров одинаковы, например, температура плавления, температура плавления, энантиомеры могут иметь одинаковую растворимость, плотность, показатель преломления, УФ-, ИК-, ЯМР-спектры

Отличаются энантиомеры оптической активностью, т.е. способностью вращать плоскость поляризованного света

Для энантиомеров величина оптического вращения противоположна по направлению (поэтому их также называют оптическими антиподами)

Различить энантиомеры можно по их реакционной способности в присутствии хиральных реагентов или катализаторов, по спектрам ЯМР в хиральных растворителях, иногда – по форме кристаллов

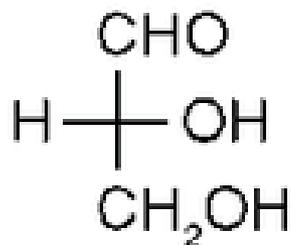
Название энантиомера зависит от направления, в котором он вращает плоскость поляризованного света. Если энантиомер вращает по часовой стрелке, то его называют **правовращающим** и обозначают «*d*» или «+», его оптический антипод называют **левовращающим** и обозначают «*l*» или «-»

Существует **D/L номенклатура**, введенная Э. Фишером для описания относительной конфигурации моносахаридов

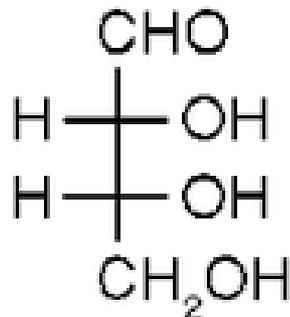
Обозначения D или L связаны с расположением гидроксильной группы (для сахаров) или аминогруппы (для аминокислот) нижнего стереоцентра (наиболее удаленного от альдегидной или карбоксильной группы) в проекции Фишера

Из энантиомеров глицеринового альдегида путём наращивания углеродной цепи получают моносахариды (тетрозы, пентозы, гексозы и т.д.), которые получают те же обозначения, что и исходный глицериновый альдегид

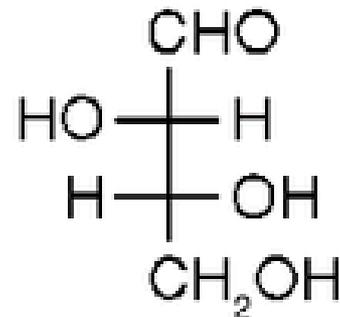
D и L-изомеры глицеринового альдегида и моносахарида (тетрозы)



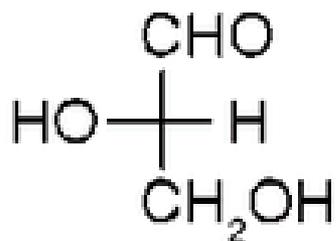
D-глицериновый альдегид



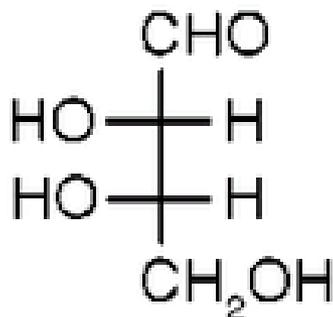
D-эритроза



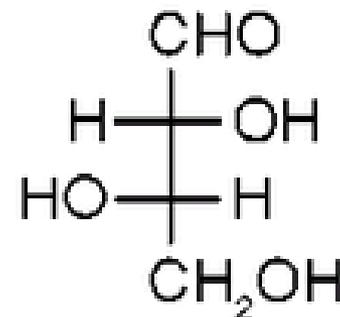
D-треоза



L-глицериновый альдегид



L-эритроза



L-треоза

Обозначения для энантиомеров были присвоены Фишером произвольно, поэтому D/L номенклатура может не соответствовать направлению поворота плоскости поляризованного света, т.е L-изомер может быть правовращающим ($d/+$), а D-изомер – левовращающим ($l/-$)

Современные методы установления структуры соединений позволяют характеризовать конфигурацию, не сравнивая их с глицериновым альдегидом

Применение D/L системы для крупных молекул ограничено

Смесь энантиомеров называют **рацематом** (или рацемической смесью); суммарное вращение рацемической смеси равно нулю

Рацематы обозначают (\pm)

В настоящее время используется **R/S-система**, детально описывающая конфигурацию всех асимметрических атомов в молекуле ЛВ

Это стало возможным благодаря рентгеноструктурному анализу, позволяющему установить точное пространственное расположение атомов в молекуле

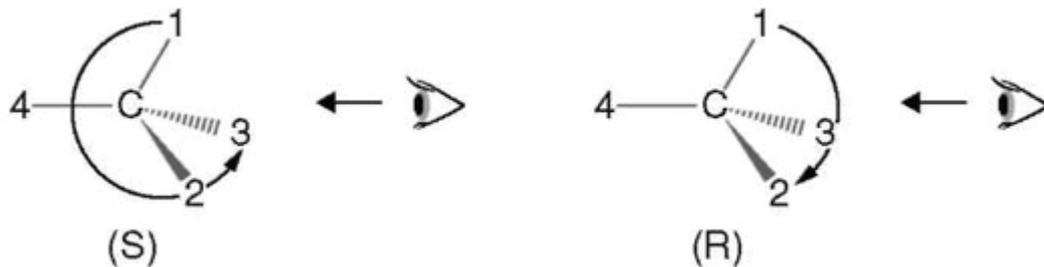
В основе R/S-системы лежит принцип старшинства лигандов, окружающих центр хиральности

Старшинство определяют по атомному номеру элемента, связанного с центром хиральности: $H < C < N < O < Cl$

Если атомные номера элементов одинаковые, то учитывают старшинство групп, окружающих центр хиральности и непосредственно не связанных с центром хиральности:
 $CH_3- < C_2H_5- < ClCH_2- < BrCH_2- < CH_3O-$

Учитывается также старшинство кратных связей, которое возрастает в ряду: $C_2H_5- < CH_2=CH- < HC\equiv C-$

Модель молекулы располагают так, чтобы младший заместитель (обычно атом водорода) был наиболее удален от наблюдателя



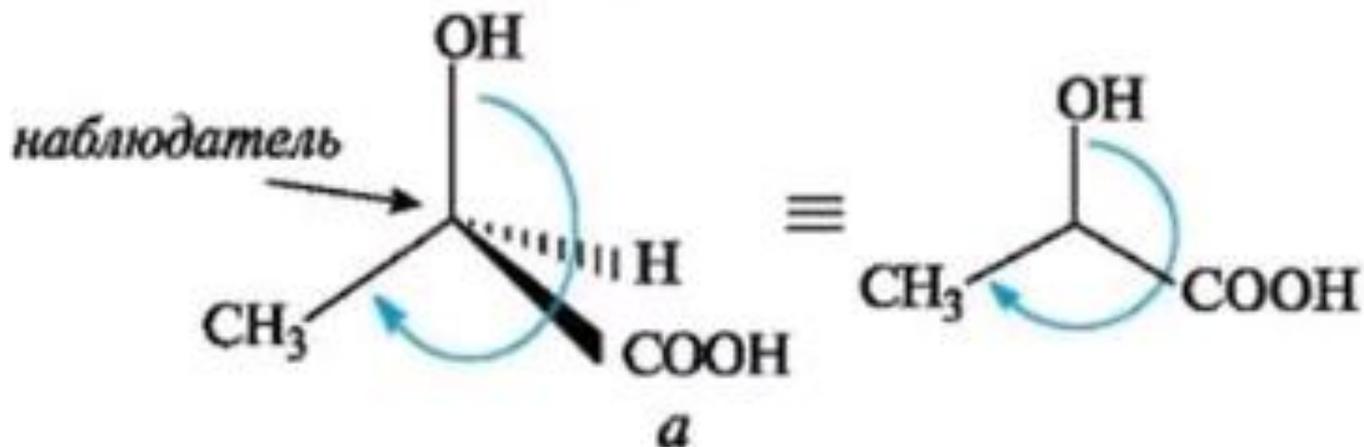
Если старшинство трёх других заместителей, лежащих в повернутом к наблюдателю основании тетраэдра, убывает по часовой стрелке, то это R конфигурация, против часовой стрелки – S

Необходимо указывать конфигурацию каждого центра хиральности; R/S-система не имеет непосредственной связи с (+/–) обозначениями

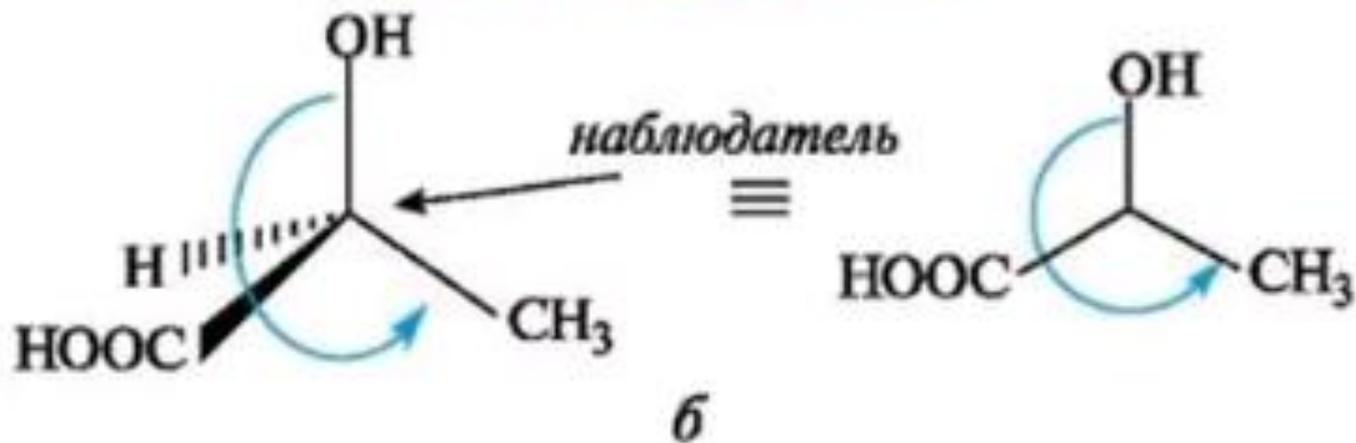
Например, R-изомер может быть как право-, так и левовращающим в зависимости от конкретных заместителей при хиральном атоме, рацематы обозначают RS или SR

р

*Падение старшинства по часовой стрелке
(R-конфигурация)*

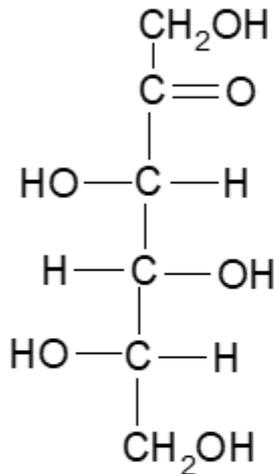


*Падение старшинства против часовой стрелки
(S-конфигурация)*

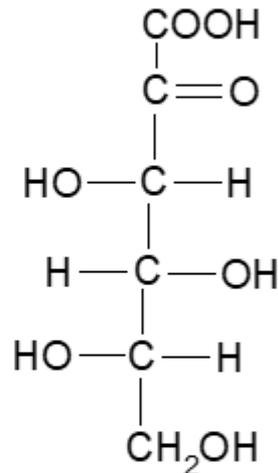


Аскорбиновая кислота

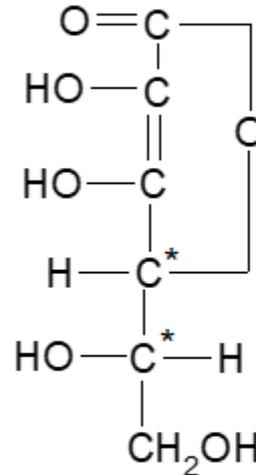
Из D-глюкозы → D-сорбит → L-сорбоза → получают 2-кето-L-гулоновую кислоту, затем дегидратацией аскорбиновую кислоту



L-сорбоза

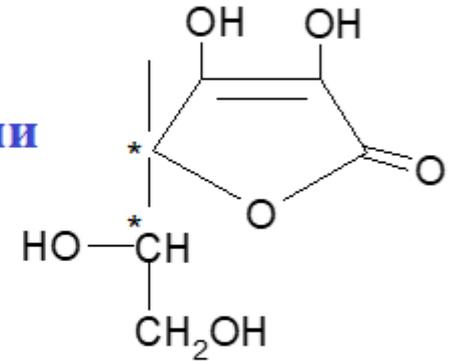


2-кето-L-гулоновая
кислота



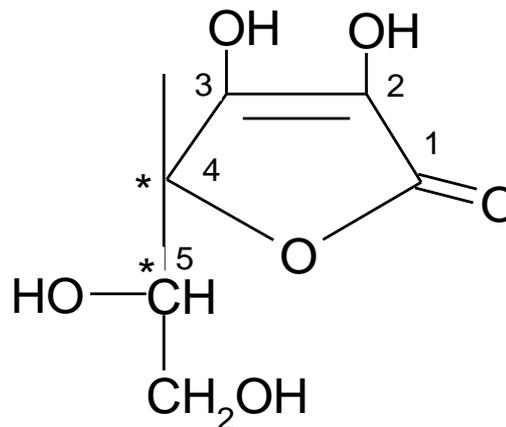
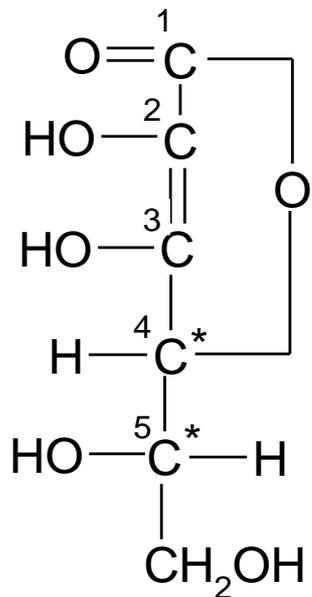
L-аскорбиновая
кислота
Витамин С

или



Фармакологически активен только изомер L-аскорбиновая кислота, который и называют витамином С

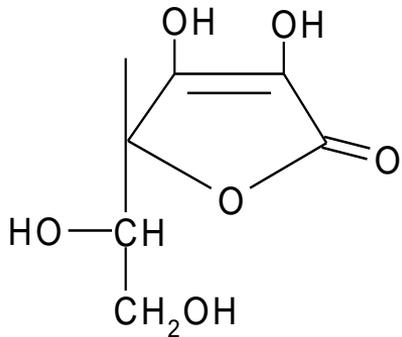
В структуре аскорбиновой кислоты имеется 2 асимметрических атома углерода ^4C и $^5\text{C} \Rightarrow 4$ диастереомера



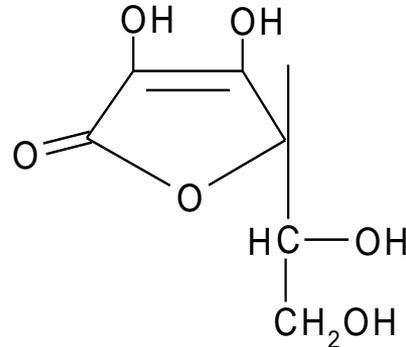
γ -лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты

Теоретически возможно существование цис- и транс-изомеров относительно двойной связи, однако известен только цис-изомер

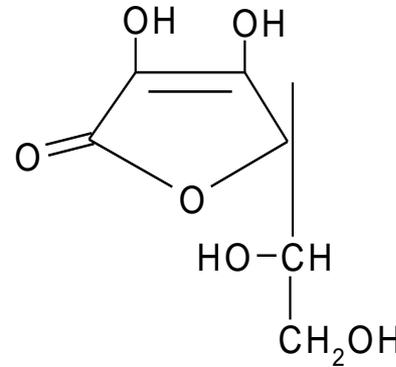
Изомеры аскорбиновой кислоты



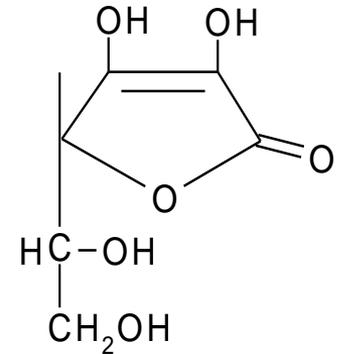
**L-аскорбиновая
кислота**



**D-аскорбиновая
кислота**



**L-изоаскорбиновая
кислота**

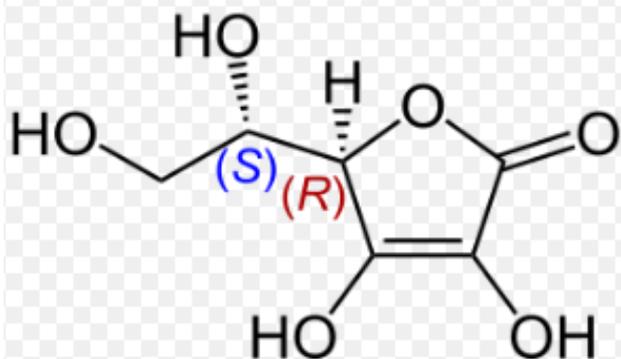


**D-изоаскорбиновая
кислота**

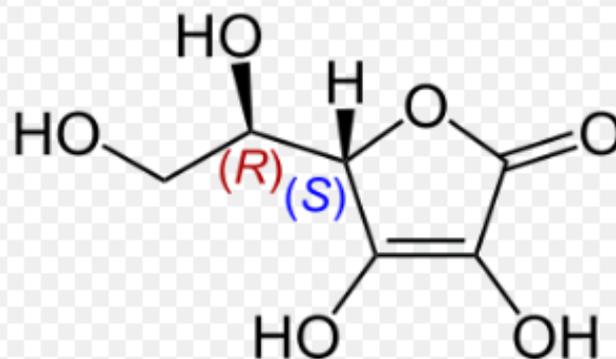
L-аскорбиновая кислота вращает плоскость поляризованного света **вправо** (уд.вращение 10% водн. р-ра от $+20,5^\circ$ до $+21,5^\circ$)

D-изоаскорбиновая, или эриторбовая кислота используется в качестве консерванта — пищевой добавки E315.

Изомеры аскорбиновой кислоты (R/S-система)



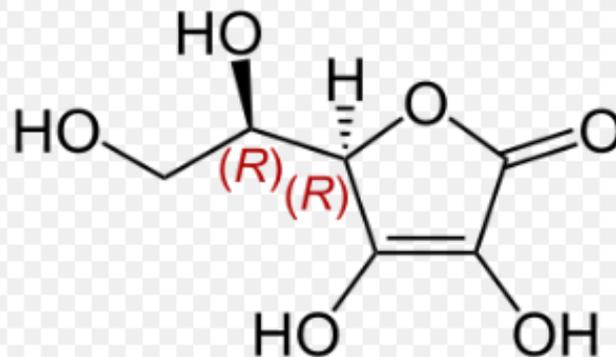
**L-аскорбиновая
кислота**



**D-изоаскорбиновая
кислота**

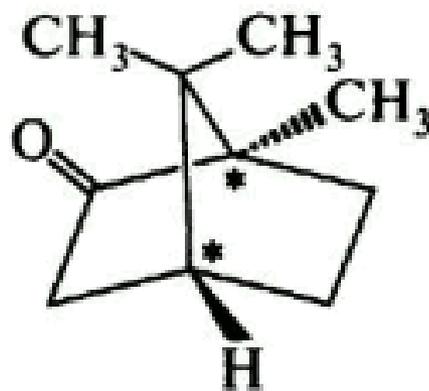
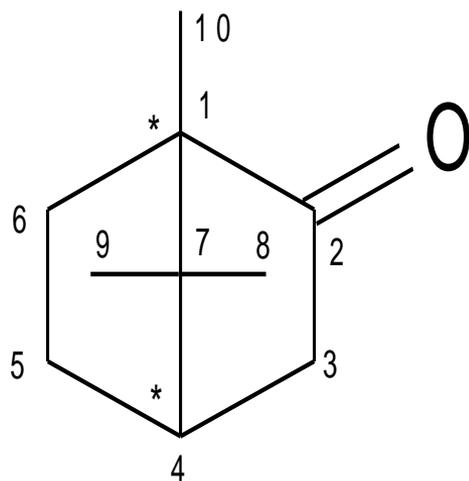


**L-изоаскорбиновая
кислота**



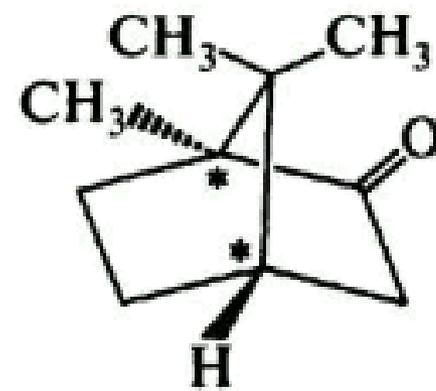
**D-аскорбиновая
кислота**

Камфора (в медицине применяется *d*-камфора, *l*-камфора и рацемическая смесь /для наруж применения/)



(+)-камфора

d-камфора

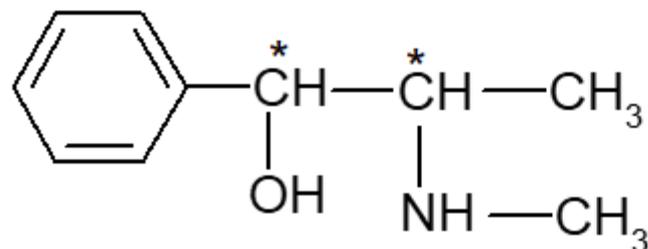


(-)-камфора

l-камфора

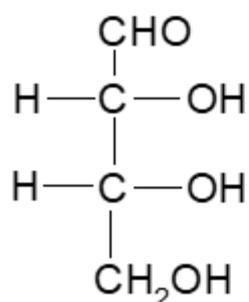
Асимметрические атомы ¹С и ⁴С - находятся в цикле, поэтому изомеров всего два

Эфедрина гидрохлорид

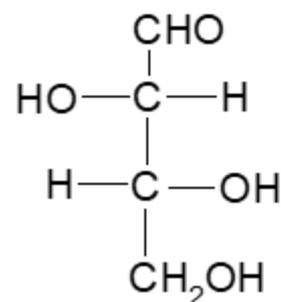
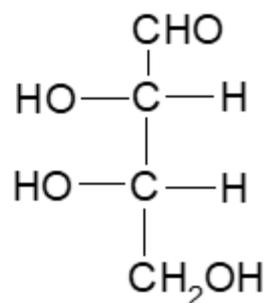


В структуре 2 смежных асимметрич.ат.С, п/э существует 4 диастереомера и 2 энантиомера

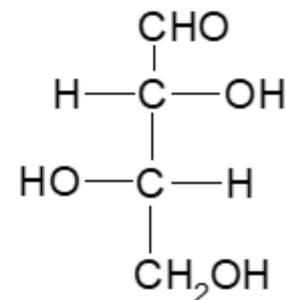
Изомеры с расположением заместителей, сходным с таковым у эритрозы, относят к эритро-форме, к трео-форме относят изомеры с расположением заместителей, аналогичным треозе



D эритрозы **L**

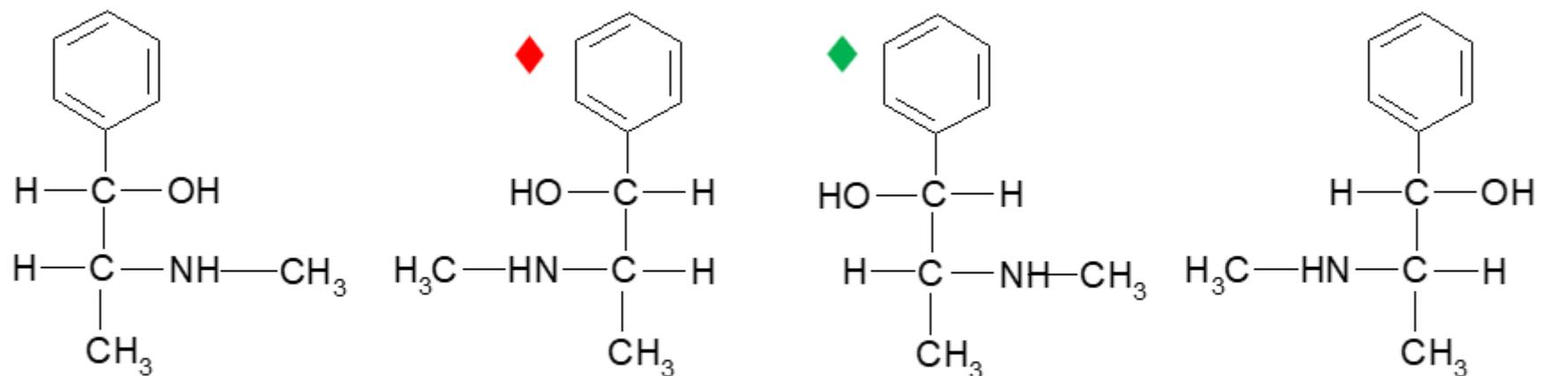
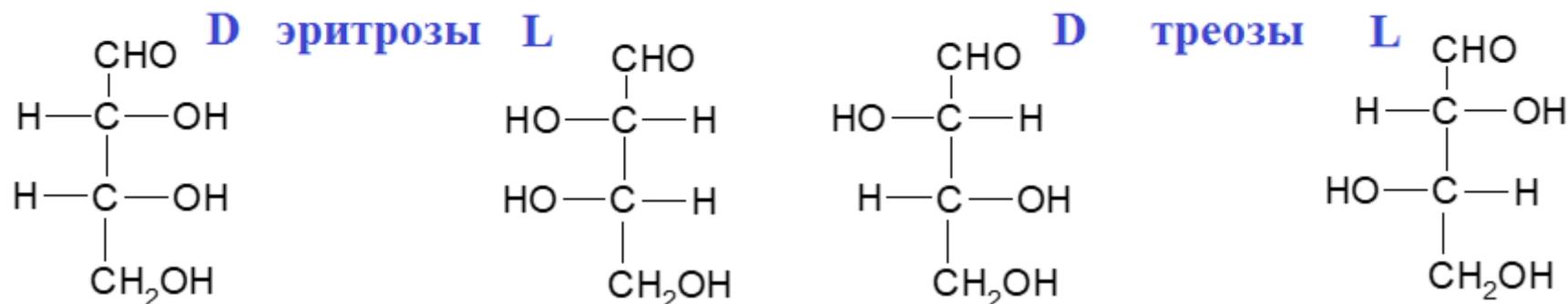


D треозы **L**



ЛВ: Эфедрин – L-эритро-изомер, содержится в эфедре забайкальской ♦

ЛВ: Дэфедрин – D-трео-псевдоэфедрин (содержится в эфедре хвощевой) ♦



D-эфедрин

L-эфедрин

D-псевдоэфедрин

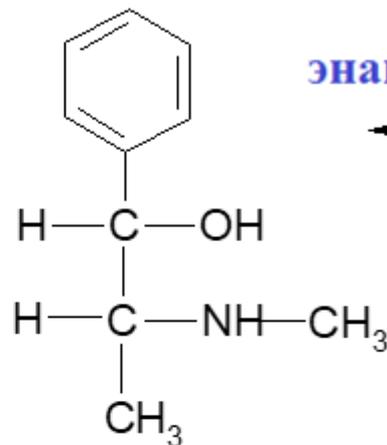
L-псевдоэфедрин

эритро-форма

трео-форма

Изомеры эфедрина

D-эфедрин



энантимеры



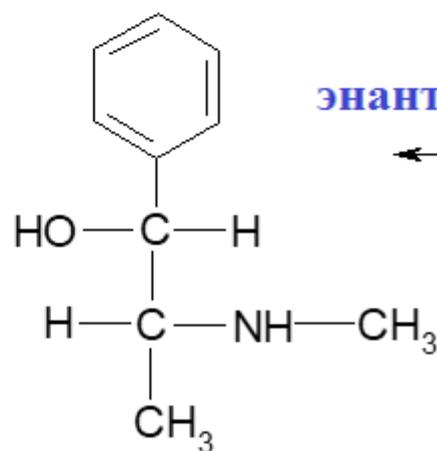
L-эфедрин



диастереомеры



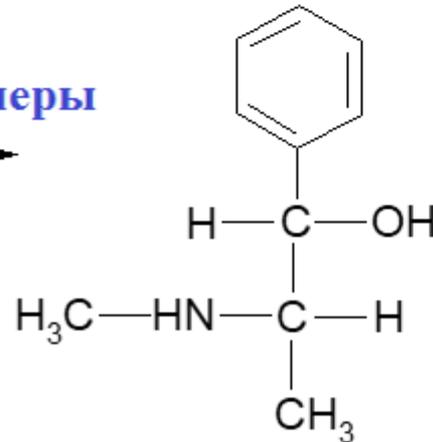
D-псевдоэфедрин



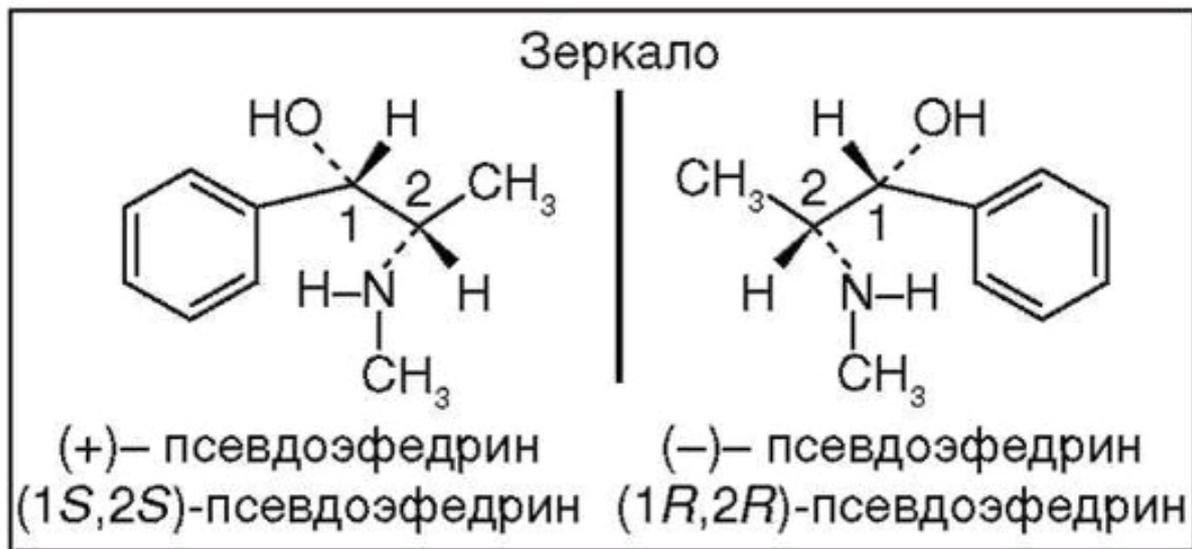
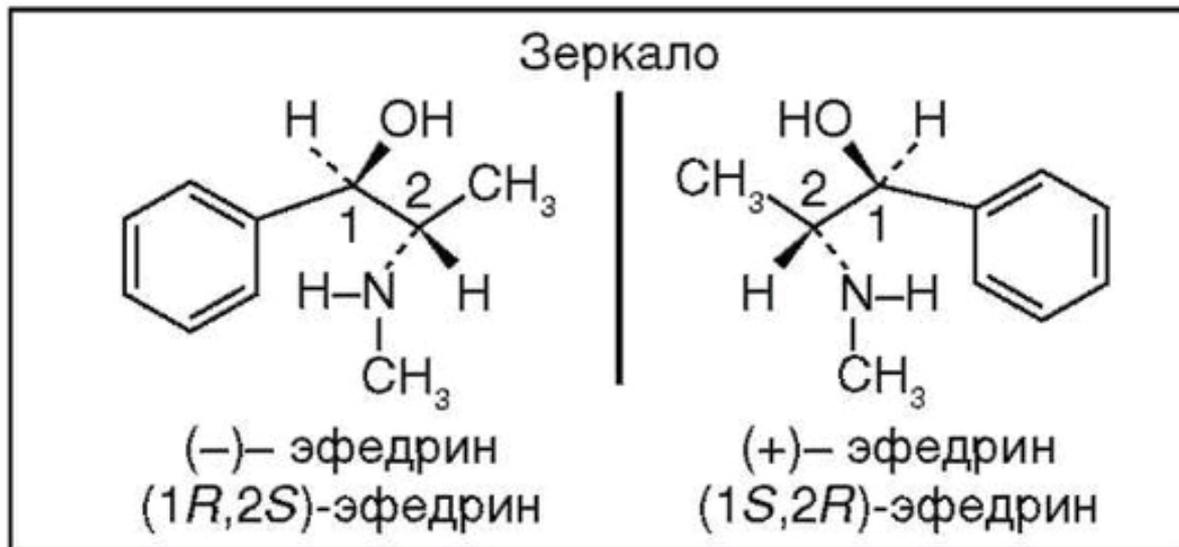
энантимеры



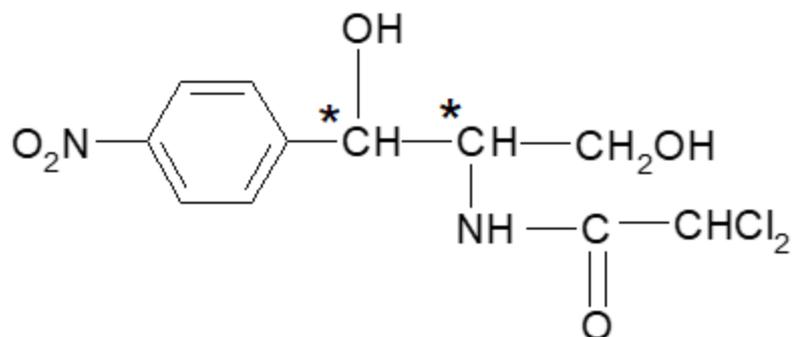
L-псевдоэфедрин



Изомеры эфедрина в R/S системе

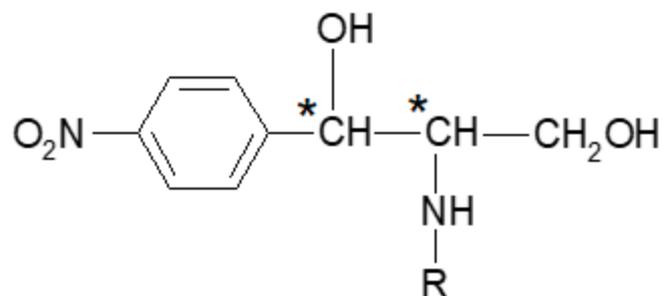


Хлорамфеникол (левомицетин)



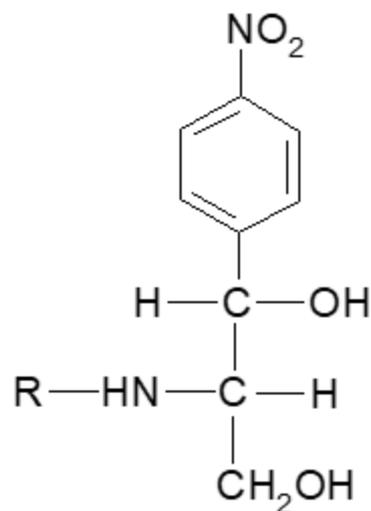
В структуре 2 смежных асимметрич.ат.С, п/э существует 4 диастереомера и 2 энантиомера

Изомеры с расположением заместителей, сходным с таковым у эритрозы, относят к эритро-форме, к трео-форме относят изомеры с расположением заместителей, аналогичным треозе



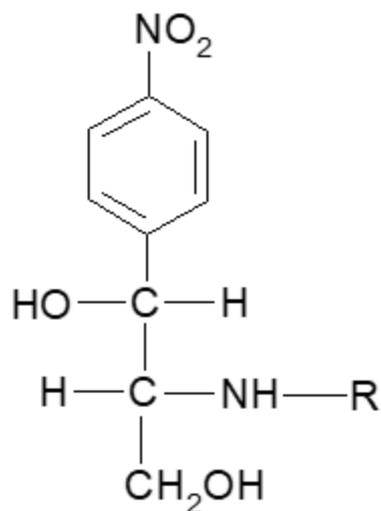
Обозначим сокращенно:

Изомеры хлорамфеникола

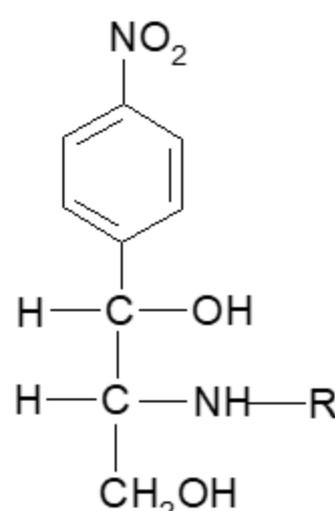


D(-)-

трео- изомеры

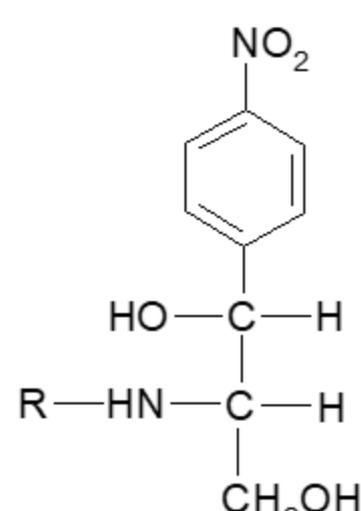


L(+)-



D(-)-

эритро- изомеры



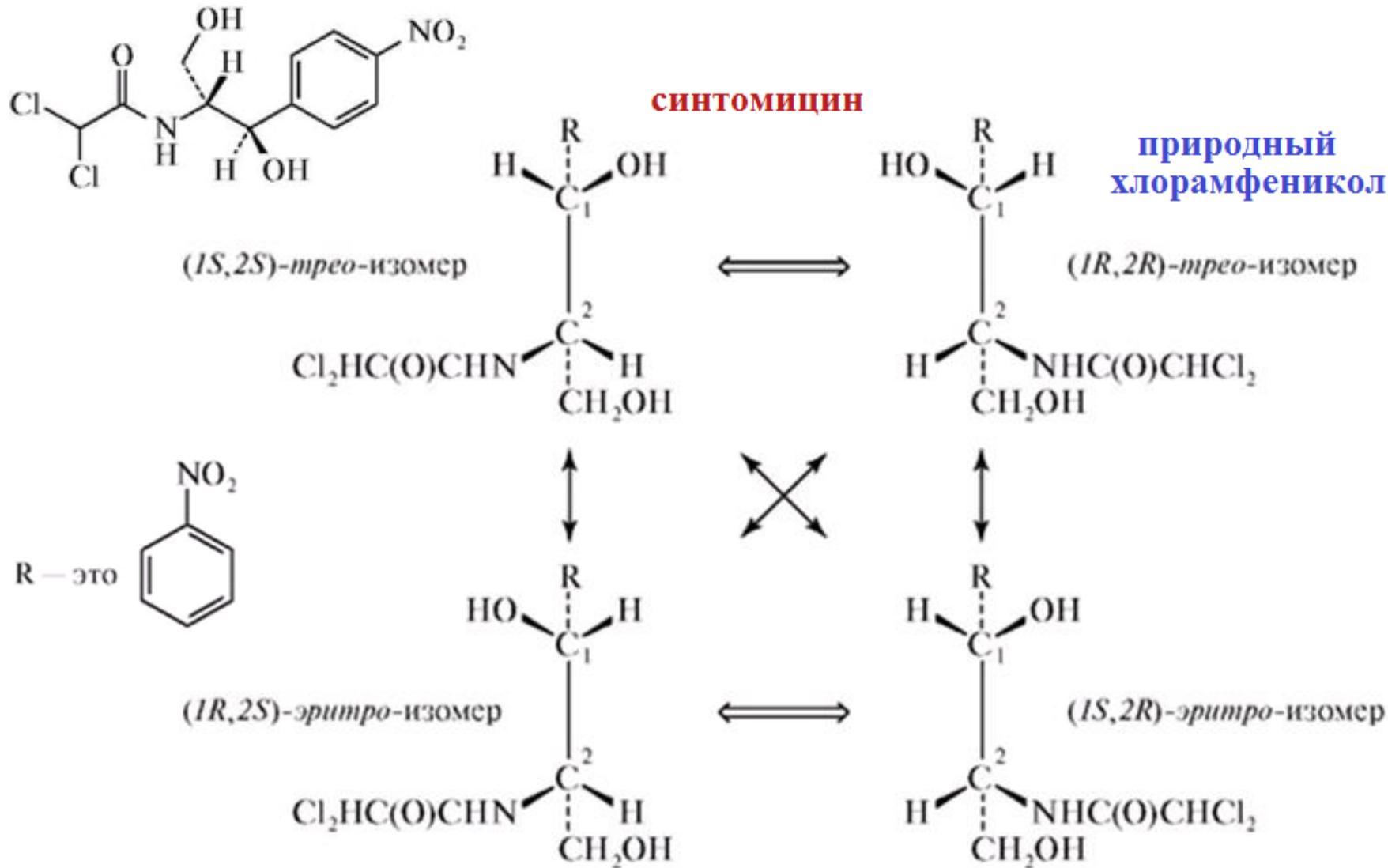
L(+)-

Природный хлорамфеникол **D(-)-трео-изомер** (а/бактер.ср-во)

Смесь D(-)-трео- и L(+)-трео- изомеров – **синтомицин** (для
наружного применения)

D(-)-эритро- и L(+)-эритро- изомеры – **токсичные вещества**

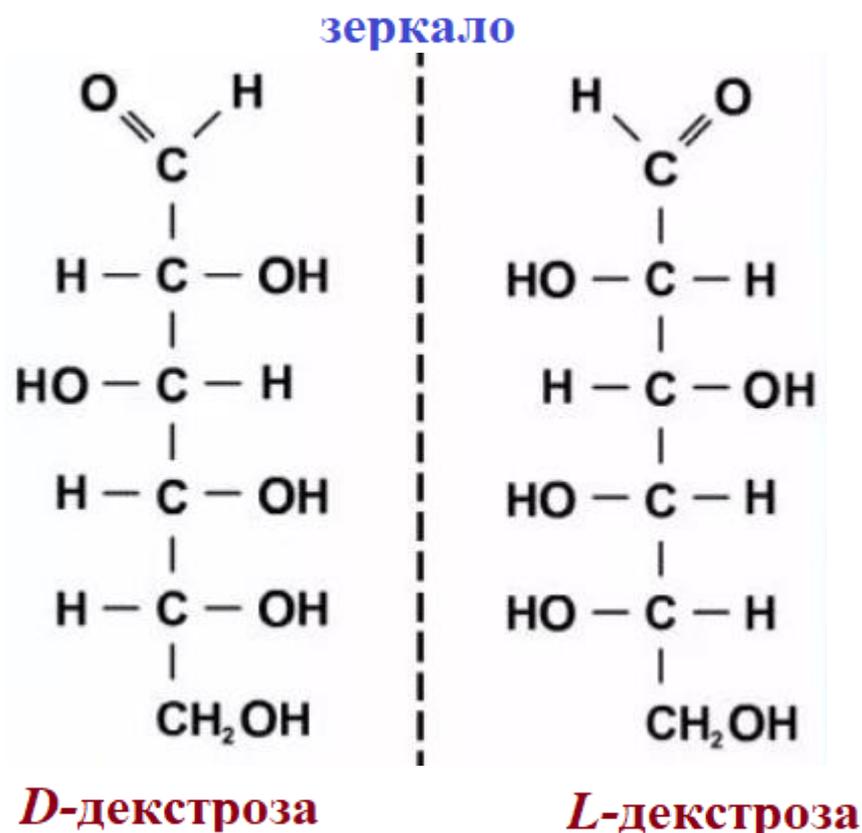
Изомеры хлорамфеникола в R/S системе



Декстроза (глюкоза) - (+)-D-Глюкопираноза (ГФ 14)

В медицине применяется правовращающий изомер

Изомеры декстрозы



При помощи проекций Фишера изображаются моносахариды, имеющие открытое, незамкнутое строение.

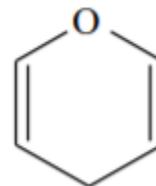
Однако моносахариды могут иметь и циклическое строение. Причиной образования циклических форм является возможность пространственного сближения двух функциональных групп молекулы моносахарида: карбонильной и гидроксильной.

Карбонильный атом углерода имеет частичный положительный заряд и является объектом нуклеофильной атаки.

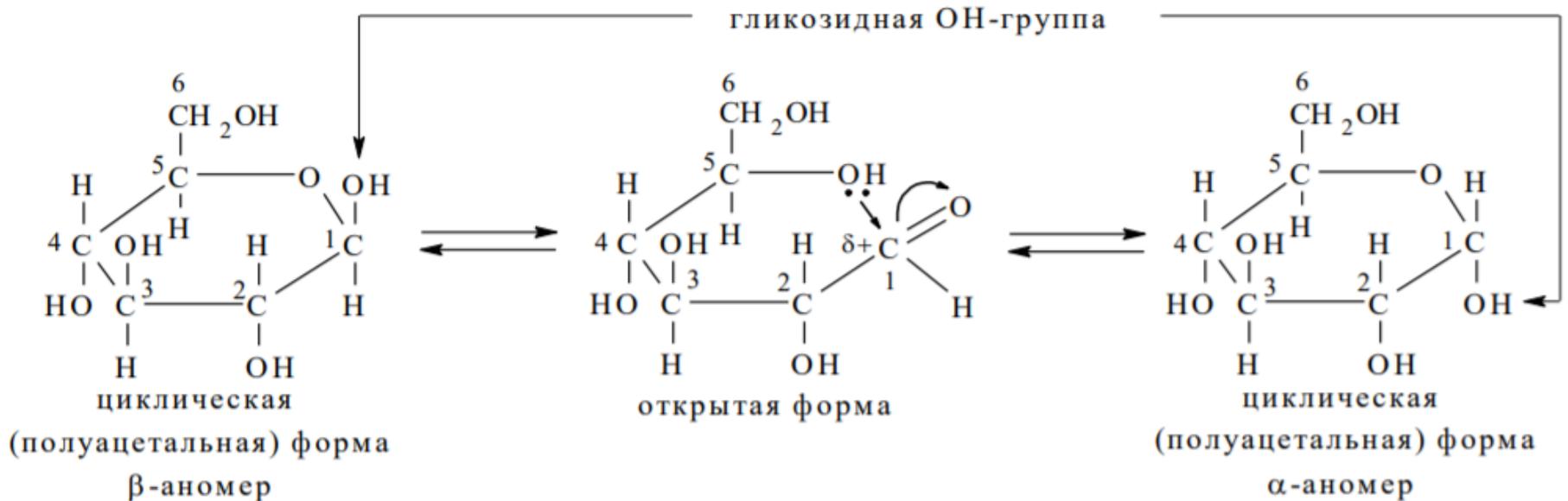
Атом кислорода гидроксильной группы имеет НЭП (неподелённую электронную пару) и проявляет свойства нуклеофила.

В результате этого взаимодействия в растворе моносахарида происходит разрыв связи $C = O$ и образуется циклический полуацеталь.

Шестичленные циклы называют пиранозами
(от гетероцикла пирана):



Аномеры декстрозы



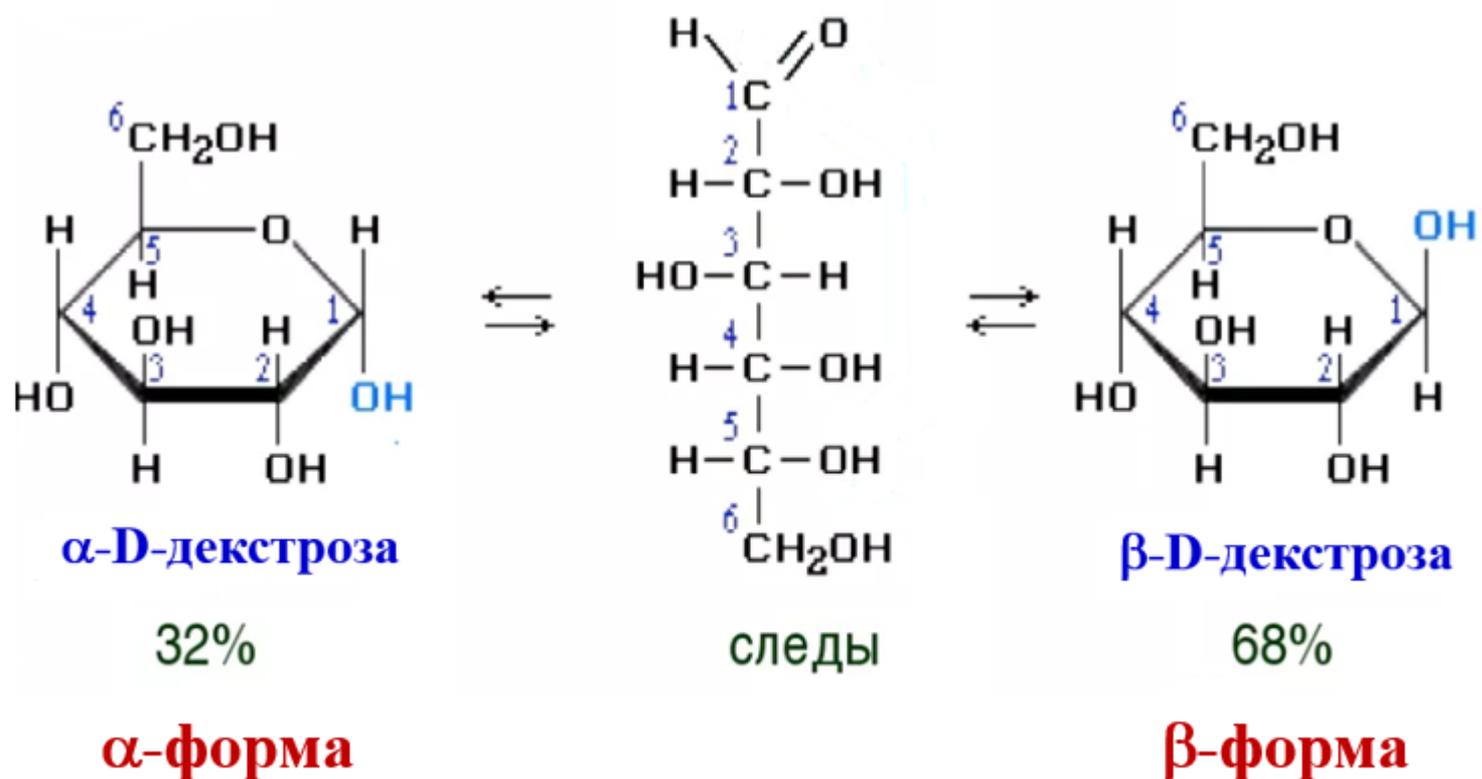
Циклические формы называют аномерами.

В состав субстанции декстрозы входят оба аномера:

α-D-декстроза (α-D-глюкопираноза) – OH-группа находится **под** плоскостью цикла

и **β-D-декстроза** (β-D-глюкопираноза) – OH-группа находится **над** плоскостью цикла

Установление таутомерного равновесия между открытой и циклической формами (α -форма и β -форма) декстрозы происходит во времени и сопровождается мутаротацией – изменением угла оптического вращения во времени. В связи с этим перед измерением угла вращения свежеприготовленные растворы декстрозы необходимо выдерживать **не менее 30 мин.**



Задача. Рассчитайте удельное вращение субстанции хлорамфеникола, если угол вращения 5% раствора в 96% спирте в кювете длиной 20 см равен $+1,92^\circ$. Рассчитайте удельное вращение хлорамфеникола с учетом потери в массе при высушивании, равной 0,3%.

Решение:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C_{\%}} \cdot \frac{100}{(100 - W)}$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+1,92 \cdot 100}{2 \cdot 5} \cdot \frac{100}{(100 - 0,3)} = 19,3^\circ$$

Ответ: $19,3^\circ$.

Спасибо за внимание!