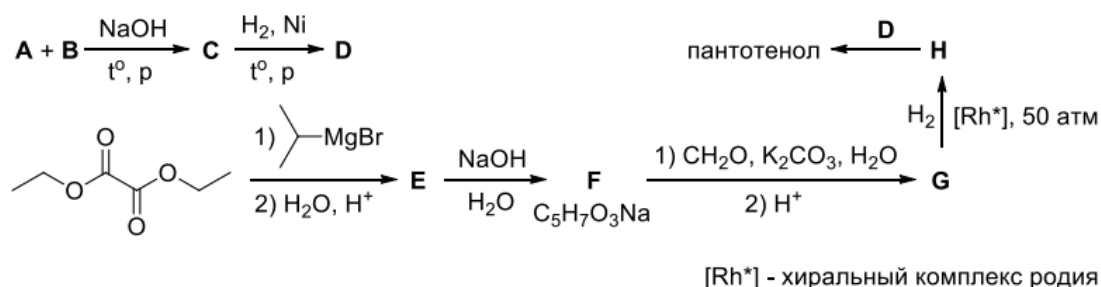


Задача 10-4

Для лечения повреждений кожи широко применяется препарат *Пантенол*, действующим веществом которого является декспантенол, или пантотенол – (*R*)-2,4-дигидрокси-*N*-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамид. Данное соединение является производным витамина В5 – пантотеновой кислоты. Препараты данной группы интенсивно исследуются с момента их открытия в 1934 году.

1. Приведите структурную формулу пантотенола.

В настоящее время существует несколько подходов к синтезу пантотенола. Один из них, основанный на доступных реагентах, приведён ниже.



Известно, что эквимольная газообразная смесь реагентов **A** и **B** имеет плотность по водороду 17.75, а соединения **G** и **H** – гетероциклические.

2. Приведите структурные формулы соединений **A** – **H**.

Приведённый на схеме способ асимметрического гидрирования **G** на хиральном комплексе родия был предложен японскими исследователями в 1985 году. Этот подход приводит к преимущественному получению **H** с *R*-конфигурацией асимметрического центра, хотя на стадии гидрирования неизбежно образуется небольшая примесь *S*-изомера **H**. На этапе очистки исследователи оценивали соотношение энантиомеров, измеряя угол вращения плоскости поляризации плоскополяризованного света α (при фиксированной концентрации 10 г/л) и вычисляя энантиомерный избыток *ee*.

Этап очистки	α	<i>ee</i>
I	-40.8°	80.5%
II	-47.7°	94.27%
III	-49.87°	?

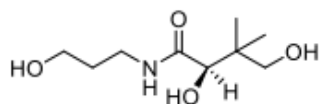
3. Рассчитайте энантиомерный избыток продукта после третьего этапа очистки.

4. Каков будет угол поворота плоскости поляризации α : а) у 100% *R*-энантиомера **H**; б) у 100% *S*-энантиомера **H**; в) у эквимольной смеси энантиомеров **H**; г) у смеси с *ee* = 20%?

Примечания: Энантиомерный избыток – характеристика смеси энантиомеров, рассчитываемая по формуле: $ee(\%) = 100 \cdot \frac{\chi_R - \chi_S}{\chi_R + \chi_S}$, где χ – мольная доля соответствующего энантиомера.

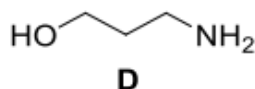
Решение задачи 10-4

1. По приведённому названию можно построить следующую структурную формулу.

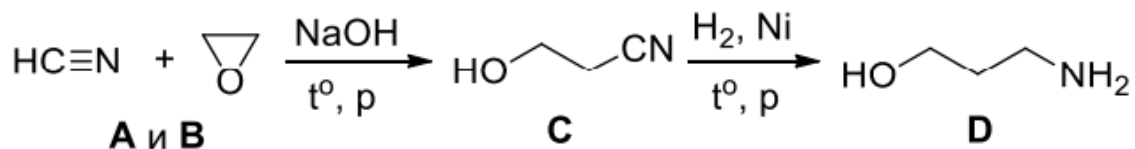


(*R*)-2,4-дигидрокси-*N*-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамид

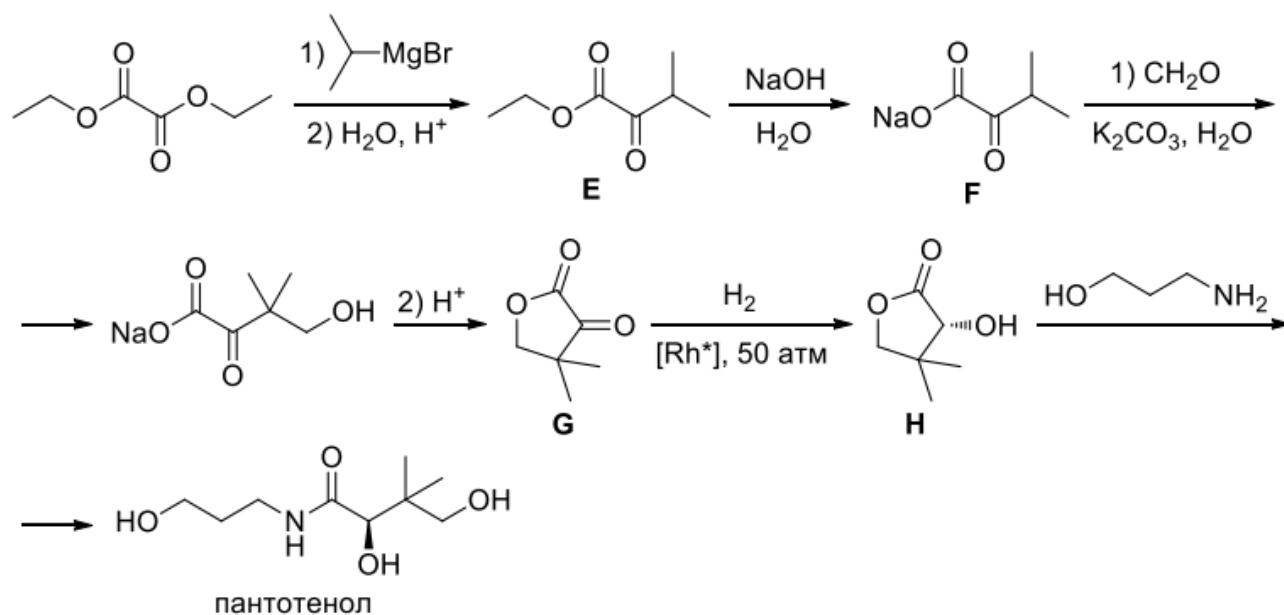
2. Обратим внимание, что в конечной структуре пантотенола имеется атом азота. Реагенты, используемые при получении веществ **E**, **F**, **G** и **H**, не содержат азота. Кроме того, анализ структуры исходного вещества и реагентов во второй цепочке превращений позволяет понять, что на этих этапах происходит формирование 3,3-диметилбутанамидной части молекулы пантотенола. Тогда можно предположить, что вещество **D** – 3-аминопропанол-1.



Второй этап синтеза этого соединения – гидрирование, а первый – взаимодействие двух веществ со средней молярной массой 35.5 г/моль, находящихся в эквимольном соотношении. Одно из этих соединений должно содержать азот. Газообразные реагенты, используемые для введения атома азота в органические соединения – NH_3 и HCN . Если одно из веществ – NH_3 , то второе имеет молярную массу $35.5 \cdot 2 - 17 = 54$ г/моль и должно содержать как минимум один атом кислорода. Перебор простейших вариантов не даёт стабильных органических соединений с такой молекулярной массой. С другой стороны, если одно из веществ – HCN , то второе имеет молярную массу $35.5 \cdot 2 - 27 = 44$ г/моль и может иметь формулу $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$. Этой формуле соответствуют ацетальдегид и окись этилена. Линейная структура **D** получится при нуклеофильном раскрытии эпоксидного цикла. Тогда в синтезе использовалась смесь циановодорода и окиси этилена. Точное соотнесение букв с веществами сделать нельзя, поэтому полным баллом оцениваются оба варианта. Вещество **C** является продуктом присоединения циановодорода к окиси этилена – 3-гидроксипропионитрилом.



На этапе присоединения реактива Гриньяра к диэтилоксалату можно рассмотреть присоединение разного числа изопропильных групп, однако анализ конечной структуры и брутто-формулы **F** показывает, что присоединяется только одна группа. На следующем этапе происходит щелочной гидролиз сложного эфира. Взаимодействие **F** с формальдегидом представляет собой реакцию альдольной конденсации. Дальнейшая обработка кислотой приводит к внутримолекулярной этерификации с образованием лактона **G**, на что указывает подсказка о наличии гетероцикла в его структуре. Вещество **H** является продуктом восстановления **G** и реагирует с 3-аминопропанолом-1 с образованием пантотенола. Тогда **H** представляет собой лактон с гидроксильной группой, при этом хиральный центр в нём имеет *R*-конфигурацию, как и в пантотеноле. Стоит отметить, что структуры **G** и **H** можно установить исходя из известной структуры пантотенола и не зная об альдольной конденсации.



3. Обратим внимание, что в формуле для расчёта энантиомерного избытка в знаменателе стоит сумма мольных долей, которая равна 1. Поэтому можно сказать, что энантиомерный избыток пропорционален разности содержания изомеров. С другой стороны, если *R*-энантиомер **H** вращает плоскость поляризации на угол α_H , то *S*-энантиомер (взятый в том же количестве) будет

вращать плоскость поляризации в противоположную сторону на ту же величину, то есть на угол $-\alpha_H$. В смеси угол вращения α будет определяться как взвешенная сумма, то есть

$$\alpha = \alpha_H \chi_R + (-\alpha_H) \chi_S = \alpha_H (\chi_R - \chi_S)$$

Таким образом, угол поворота плоскости поляризации также прямо пропорционален разности мольных долей, что видно из таблицы:

$$\frac{-40.8}{-47.7} = \frac{80.5}{94.27} = 0.85$$

Тогда энантиомерный избыток после третьего этапа очистки можно найти по аналогичной пропорции, например:

$$\frac{-49.87}{-47.7} = \frac{x}{94.27}$$

Откуда $x = 98.56\%$.

4. С учётом ранее упомянутых соображений угол поворота φ можно связать с энантиомерным избытком следующей формулой:

$$\alpha = \alpha_H (\chi_R - \chi_S) = \alpha_H \frac{ee}{100\%}$$

Отсюда $\alpha_H = -50.6^\circ$. 100% *R*-энантиомер будет поворачивать плоскость поляризации на -50.6° . 100% *S*-энантиомер – в противоположную сторону на такой же угол, то есть на $+50.6^\circ$. Эквимольная смесь энантиомеров – рацемат – не обладает оптической активностью. Это можно показать с учётом выведенной формулы для $ee = 0$. Наконец, смесь с $ee = 20\%$ будет поворачивать плоскость поляризации на $-50.6^\circ \cdot 0.2 = -10.1^\circ$.

Литература:

- 1) С. Fizet, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, 65, 2024–2028.
- 2) I. Ojima, T. Kogure, Y. Yoda, *Org. Synth.*, **1985**, 63, 18.

Система оценивания:

1.	Структурная формула пантотенола с указанием верной конфигурации хирального центра – 2 балла (с указанием неверной конфигурации или без указания конфигурации – 1 балл)	2 балла
2.	Структуры соединений А – Н – по 1.5 балла	12 баллов
3.	Энантиомерный избыток продукта – 2 балла	2 балла
4.	Углы поворота плоскости поляризации – по 1 баллу	4 балла
	ИТОГО:	20 баллов

