

Белорусский государственный университет

**УТВЕРЖДАЮ**

Декан химического факультета

\_\_\_\_\_ Д.В. Свиридов

(подпись)

\_\_\_\_\_ (дата утверждения)

Регистрационный № УД-\_\_\_\_\_/баз.

## **СТЕРЕОХИМИЯ**

**Учебная программа для специальности**

**1-31 05 01 Химия (по направлениям)**

Направления специальности:

1-31 05 01-01 Химия (научно-производственная деятельность)

специализация 1-31 05 01-01 03 органическая химия

Минск 2011 г.

**СОСТАВИТЕЛЬ:**

Т.А. Шевчук, доцент кафедры органической химии Белорусского государственного университета, кандидат химических наук.

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

Кафедра химии учреждения образования «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка»;

В.Л. Сорокин, доцент кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий Белорусского государственного университета, кандидат химических наук, доцент

**РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:**

Кафедрой органической химии Белорусского государственного университета  
(протокол № 11 от 16.05. 2011);

Учебно-методической комиссией химического факультета Белорусского государственного университета

(протокол № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2011);

Ответственный за редакцию: Т.А. Шевчук

Ответственный за выпуск: Т.А. Шевчук

## ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Результаты многочисленных исследований в области химии, физики, биологии, медицины убедительно указывают на существование тесной связи между пространственной структурой и свойствами органических веществ. Так, стереоизомеры одного вещества могут обладать различными физическими свойствами, реакционной способностью, биологической и фармакологической активностью. В этой связи изучение стереохимии органических соединений в рамках отдельного курса является в современных условиях необходимой и неотъемлемой частью процесса подготовки специалиста высокой квалификации в высшей школе. Специальный курс «Сtereoхимия» освещает важный раздел органической химии, касающийся особенностей пространственного строения молекул органических соединений и его влияние на физические и химические свойства веществ, направление и скорость их реакций.

Целью специального курса «Сtereoхимия» является развитие навыков «стереохимического мышления» студентов в отношении изучаемых в других курсах вопросов, связанных со строением и реакционной способностью органических веществ. При прохождении курса у студентов формируются четкие представления о явлении стереоизомерии, методах установления пространственного строения стереоизомеров, способах получения стереоизомерных молекул, подходах к предсказанию и анализу стереохимического результата органических реакций. Для успешного освоения материала курса «Сtereoхимия» студенты должны владеть материалом общего курса органической химии, иметь представление о механизмах основных органических реакций и строении реакционных интермедиатов, а также основных положениях теории молекулярных орбиталей и теории переходного состояния.

Материал специального курса разделен на три части. Первая часть посвящена базовым понятиям статической (конфигурационной) стереохимии и конформационного анализа ациклических и циклических органических соединений. Во второй части основное внимание уделяется вопросам стереодифференциации атомов и атомных групп в молекулах и молекул в пространстве. Студенты знакомятся с современными методами исследования пространственного строения и установления относительных и абсолютных конфигураций стереоизомерных молекул. Третья часть курса посвящена проблемам динамической стереохимии и стереоселективного синтеза. Здесь обсуждаются современные пути достижения стереоселективности при проведении различных типов органических реакций. Особое внимание уделено

ферментативным превращениям как удобному способу получения хиральных органических соединений и селективной трансформации стереоизомеров.

Материал специального курса в целом рассчитан на 56 лекционных часов. Закрепление основных положений теоретической части курса осуществляется на семинарских занятиях посредством решения задач.

## ПРИМЕРНЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН

№ разделов и тем	Наименование разделов и тем	Аудиторные часы		
		Всего	Лекции	семинары
1	Введение. История развития стереохимических воззрений. Предмет и основные понятия стереохимии. Виды стереоизомерии. Хиральность.	2	2	
2	Статическая стереохимия. Изображение стереоизомерных молекул на плоскости. Молекулярная симметрия и хиральность. Номенклатура стереоизомеров. Рацемические смеси.	2	2	
3	Основы конформационного анализа ациклических и циклических органических соединений.	7	6	1
4	Стереодифференциация атомов и атомных групп в молекуле и молекул в пространстве. Концепция топных отношений.	1	1	
5	Определение пространственных конфигураций. Химические и физико-химические методы установления относительных конфигураций органических соединений.	4,5	4	0,5
6	Дифференциация энантиомеров. Методы разделения и идентификации энантиомеров. Методы определения количественного состава смесей стереоизомеров.	3	3	
7	Методы определения абсолютной конфигурации хиральных молекул.	5	4	1
8	Методы стереоселективного синтеза.	7	5	2
9	Каталитический асимметрический синтез.	8	8	
10	Ферменты в органическом синтезе. Кинетика ферментативных реакций. Регуляция активности ферментов. Использование ферментов в неводных средах. Основные направления использования ферментов в тонком органическом синтезе.	5	5	
11	Стереоселективные реакции карбонильных соединений.	7	6	1
12	Присоединение аллилметаллов к карбонильным субстратам.	3	2	1
13	Стереоселективные реакции енолов и енолятов.	5	4	1

<b>14</b>	Сtereoхимия перициклических реакций	<b>4,5</b>	<b>4</b>	<b>0,5</b>
-----------	-------------------------------------	------------	----------	------------

# СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

**1. Введение.** Предмет стереохимии, связь стереохимии с другими разделами химии, физикой, биологией, медициной.

Основные понятия стереохимии. Виды стереоизомерии. Топологические, геометрические и топографические свойства молекул. Энантиомерия и диастереомерия. Хиральность. Конфигурация и конформация. Конфигурационные (энантиомеры и диастереомеры) и конформационные (конформеры) изомеры. Абсолютная и относительная конфигурации.

## **2. Статическая стереохимия.**

Способы изображения молекул на плоскости. Стереопроекционные формулы Хичкока, Ньюмена, Фишера. Правила перехода между основными типами проекционных формул. Стереохимические формы изображения циклических структур.

Молекулярная симметрия и хиральность. Симметрия и оптическая активности химических частиц. Асимметричность и диссимметричность. Критерий оптической активности. Симметричное определение хиральности. Основные элементы и типы хиральности.

Номенклатура конформационных и конфигурационных стереоизомеров. Способы обозначения абсолютной конфигурации конфигурационных стереоизомеров. Правило старшинства (Кана-Ингольда-Прелога). Способы обозначения относительной конфигурации асимметрических или диссимметрических элементов в молекуле (*E*-, *Z*-, цис-, транс-, син-, анти-, эритро-, трео-изомеры, сравнительная номенклатура). Обозначение относительных конфигураций в циклических соединениях (аксиальные и экваториальные, экзо- и эндо-заместители). Особенности обозначения относительной конфигурации в углеводах, аминокислотах, оксикислотах, стероидных соединениях. Номенклатура соединений со спиральным типом хиральности. Циклостереоизомерия. Псевдохиральность.

Типы рацемических смесей. Истинные рацематы, конгломераты и рацемические твердые растворы. Квазирацематы.

## **3. Основы конформационного анализа.**

**3.1. Основные понятия конформационного анализа.** Вращение вокруг простых  $\sigma$ -связей и внутренняя энергия молекулы. Типы напряжения в молекуле, связанные с величиной длин связей, валентных и торсионных углов (Прелоговское, Байеровское, Питцеровское напряжение). Заслоненные и заторможенные конформации. Заселенность конформаций. Энергия конформационных переходов. Конформационная энергия молекулы и активационный барьер химических реакций. Конформационно жесткие и конформационно лабильные структуры.

**3.2. Конформации ациклических органических молекул.** Конформации алканов, галогеналканов, соединений с двумя функциональными группами. Конформации молекул, содержащих  $sp^2$ -гибридные атомы углерода. Стереoeлектронные причины предпочтительности конформационных состояний ненасыщенных молекул.

**3.3. Конформационный анализ циклических соединений.** Конформации малых и средних циклов. Конформации соединений с циклогексановыми структурными фрагментами. Типы взаимодействий атомов в замещенных циклогексанах. Инверсия цикла. Конформационная энергия заместителя. Конформации бициклических молекул. Конформационные аномалии, обусловленные ковалентными, нековалентными, стерическими взаимодействиями. Влияние внешних условий (полярности растворителя, pH среды) на стабильность конформаций.

Аномерный эффект. Стереoeлектронный подход в объяснении аномерного эффекта. Аномерный эффект в ациклических системах.

Влияние конформационного состояния органических молекул на их реакционную способность и стереохимию реакций с их участием.

#### **4. Стереодифференциация атомов и атомных групп в молекулах и молекул в пространстве.**

**4.1. Прохиральность. Концепция топных отношений.** Гомотопные, энантиотопные, диастереотопные группы атомов и стороны молекул. Топные отношения и свойства симметрии молекул. Способы обозначения гетеротопных элементов в молекуле. Псевдопрохиральность.

**4.2. Химические методы установления относительных конфигураций органических соединений.** Дифференциация гетеротопных группировок и стереоизомерных молекул. Методы определения относительной конфигурации. Изменение уровня симметрии исходных молекул с целью выявления их симметричных особенностей.

**4.3. Физико-химические методы установление относительных конфигураций.** Рентгеноструктурный анализ, ИК- и ЯМР-спектроскопия. Влияние пространственного строения органического соединения на величину частоты колебаний в ИК-спектрах. Влияние пространственного строения молекулы на величину химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР. Понятие о ядерном эффекте Оверхаузера.

**4.4. Методы разделения и идентификации энантиомеров.** Основные способы дифференциации энантиомеров. Метод дериватизации энантиомеров. Основные дериватизирующие реагенты. Получение диастереомерных производных из карбоновых кислот, аминов, спиртов, аминокислот, карбонильных соединений. Метод квазирацематов.

Методы расщепления рацематов. Спонтанная, зародышевая кристаллизация. Кристаллизация из оптически активных растворителей. Кинетическое расщепление. Хроматографические методы.

**4.5. Методы определения количественного состава смесей стереоизомеров.** Понятие молекулярного и удельного вращения, оптической чистоты. Энантиомерный и диастереомерный избыток. Определение энантиомерного избытка методами спектроскопии ЯМР. Дериватизация энантиомеров хиральными реагентами (эферы Мошера). Использование хиральных растворителей и сдвигающих реагентов.

Метод изотопного разбавления.

Хроматографические методы исследования состава смесей стереоизомеров. Виды хиральной хроматографии. Виды хиральных неподвижных фаз и основные типы связывания (образование координационных комплексов с переходными металлами, комплексов с переносом заряда, комплексов включения).

**4.6. Определение абсолютной конфигурации хиральных молекул.** Теоретический расчет оптического вращения и рентгеноструктурный анализ с дифракцией на ядрах тяжелых элементов.

Корреляционные методы установления абсолютной конфигурации. Явление дисперсии оптического вращения (ДОВ) и кругового дихроизма (КД). Количественные параметры кривых ДОВ и КД. Эффект Коттона как признак наличия в молекуле «хиральных хромофоров». Внутренне хиральные хромофоры, внутренне симметричные, но асимметрично возмущенные хромофоры. Практическое использование методов ДОВ и КД для идентификации оптически активных соединений. Правило октантов.

Основные подходы, используемые при определении абсолютной конфигурации методом ЯМР. Основные хиральные реагенты, используемые для двойной и однократной дериватизации исследуемых молекул.



Химические методы установления абсолютной конфигурации. Метод корреляционных рядов для установления конфигурации стереоизомеров. Химические корреляции (метод «ключевых» соединений, использование закономерностей асимметрического синтеза, стереохимии превращений функциональных групп). Метод оптического сравнения.

## **5. Методы стереоселективного синтеза.**

**5.1. Стереоселективность химических процессов.** Основные источники оптически активных соединений. Понятие асимметрического синтеза. Субстратная диастереоселективность и субстратная энантиоселективность. Продуктостереоселективность. Условия образования стереоизомеров в химических процессах. Условия, необходимые для достижения стереоселективности в органических реакциях. Диастереомерная природа взаимодействий, определяющих стереоселективность процесса. Практические способы достижения стереоселективности в органических реакциях. Использование хиральных субстратов, хиральных вспомогательных агентов. Понятие об асимметрической индукции. Простая и двойная асимметрическая индукция. Стереоселективные реакции, сопровождающиеся разложением индуцирующего стереогенного элемента. Перенос хиральности.

**5.2 Типы асимметрического синтеза. Стратегия стереоселективного синтеза.** Энантиоконвергентный синтез. Селективное получение обоих возможных энантиомеров из одного и того же субстрата. Стратегия «само-регенерирования стереогенных центров». Явление «запоминания хиральности» («memory of chirality» – МОС) и его использование в асимметрическом синтезе.

## **5.3 Каталитический асимметрический синтез.**

**5.3.1. Практически важные методы стереоселективного гомогенного гидрирования.** Использование в качестве катализаторов комплексов родия с хиральными фосфинами (Уилкинсон, Ноулс). Особенности строения комплексных катализаторов с дифосфиновыми лигандами. Механизм гомогенного каталитического гидрирования на родий-фосфиновых катализаторах. Влияние условий реакции на стереоселективность процесса гидрирования. Стереоселективное гомогенное гидрирование на рутениевых комплексных катализаторах (Нойори). Область практического применения рутений-фосфиновых катализаторов гидрирования. Гидрирование двойной углерод-углеродной связи ненасыщенных карбоновых кислот и их производных, ненасыщенных спиртов, карбонильных соединений. Асимметрическое гидрирование ненасыщенных кетонов по карбонильной группе.

**5.3.2. Другие примеры асимметрического катализа хиральными комплексами металлов.** Энантиоселективная изомеризация олефинов, аллиламинов под действием комплексов Rh(I). Асимметрическое гидрирование кетонов с переносом водорода. Каталитическое стереоселективное гидросилилирование. Особенности энантиоселективного гидроборирования. Энантиоселективное каталитическое эпоксилирование аллиловых спиртов по Шарплессу. Стереоселективное эпоксилирование неактивированных алкенов по Якобсену. Асимметрическое эпоксилирование производными хиральных кетонов (*Curci-Yang-Shi*). Стереоселективное дигидроксилирование с использованием оксида осмия(VIII). Сравнение различных методов диастереоселективного дигидроксилирования на примере 4,5-диметилциклогексена.

**5.3.3. Асимметрический аминокатализ.** Практические аспекты использования хиральных аминокислот в качестве катализаторов реакций альдольного типа (реакции Хайоса-Пэрриша-Эдера-Зауэра-Викерта), реакций Манниха, Михаэля. Природа асимметрической индукции в реакциях, катализируемых пролином.

**5.3.4. Нелинейные эффекты в асимметрическом катализе.** Зависимость энантиомерной чистоты продукта реакции от энантиомерной чистоты катализатора. Природа нелинейного эффекта. Асимметрическое усиление и асимметрическое

истощение. Метод увеличения энантиомерного избытка энантиомера без «хирального воздействия» (*принцип «удвоения» Oro*). Практическое значение нелинейных эффектов в асимметрическом катализе.

### **5.3.5. Ферменты в органическом синтезе.**

**5.3.5.1. Введение.** Понятие фермент. Общие сведения о строении ферментов. Сравнение ферментов с небиологическими низкомолекулярными катализаторами. Классификация и номенклатура ферментов. Каталитическая роль ферментов.

**5.3.5.2. Кинетические особенности ферментативных реакций.** Способы выражения скорости ферментативных реакций. Уравнение Михаэлиса-Ментен и Бриггса-Холдейна. Физический смысл основных констант кинетики ферментативных процессов. Определение кинетических констант (метод Лайнуивера-Берка).

**5.3.5.3. Специфичность и селективность ферментативных реакций.** Факторы, определяющие энантиоселективность ферментативной реакции. Отношение «каталитических эффективностей» или «констант специфичности». Кинетическое расщепление. Количественное предсказание энантиомерной чистоты продуктов ферментативной реакции. Методы изменения селективности фермента. Изменение химической структуры, рН, растворителя, температуры. Стабилизация ферментов.

**5.3.5.4. Регуляция активности ферментов.** Активация и ингибирование ферментов. Кинетическая классификация ингибиторов.

**5.3.5.5. Основные направления синтетического использования ферментов.** Кинетическое расщепление и динамическое кинетическое расщепление как метод получения энантиомерно обогащенных соединений. Методы рацемизации, используемые в динамическом кинетическом расщеплении. Дерацимизация и энантиоконвергентные процессы. Примеры потенциально безотходных синтетических схем получения энантиомерно чистых соединений из прохиральных и мезо-предшественников. Примеры регио- и стереоселективных превращений, катализируемых ферментами.

### **5.3.6. Стереоселективные реакции карбонильных соединений**

**5.3.6.1. Энантиоселективное стехиометрическое восстановление прохиральных карбонильных соединений и их аналогов.** Использование хирально модифицированных комплексных гидридов металлов. Комплексные гидриды алюминия со спиртами и аминспиртами. BINAL-H как эффективный реагент восстановления карбонильных соединений различной природы. Хирально модифицированные боргидриды. Каталитический процесс Corey-Bakshi-Shibata. Стереоселективное восстановление хиральными боранами – перенос гидрида от атома углерода.

**5.3.6.2. Асимметрическая индукция в диастереоселективных реакциях нуклеофильного присоединения к карбонильной группе.** Эмпирические правила Крама и Прелога для объяснения 1,2- и 1,4-индукции при восстановлении карбонильной группы кетонов и кетоэфиров. Ограниченность модели Крама. Эволюция теоретических моделей диастереоселективного нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. Учет стерических и стереоэлектронных факторов при построении моделей, объясняющих стереохимию восстановления карбонильной группы. Циклическая модель, биполярная модель (Корнфорт), модели Карабатсосу и Фелкина-Ана. Влияние хелатирования на стереохимию реакций нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. Стерический контроль при 1,3-асимметрической индукции (модель Эванса). Стереохимия нуклеофильного присоединения к карбонильной группе в ряду производных циклогексанона. Орбитальный контроль направления атаки нуклеофила (модель Цеплака). Практически важные реакции диастереоселективного нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. 1,2-, 1,3- и 1,4-асимметрическая индукция в реакциях хиральных альдегидов и кетонов с нуклеофильными реагентами.

**5.3.6.3. Стереоселективные реакции присоединения бораллильных соединений и аллилметаллов к карбонильным субстратам.** Причины стереоселективности некаталитических реакций и реакций, катализируемых кислотами Льюиса. Модель переходного состояния Циммермана-Трекслера. Практически важные бораллильные реагенты. Аллилбораны и аллилборонаты. Хиральные аллилдилалкилбораны – реагенты Брауна. Хиральные боронаты – реагенты Рауша (Roush). Катализ хиральными кислотами Льюиса как метод достижения стереоселективности в реакциях присоединения бораллильных соединений и аллилметаллов (аллилсиланов, аллилстаннанов, аллилтитанов) к прохиральным карбонильным субстратам.

**5.3.6.4. Стереоселективные реакции енолятов.** Стереохимический аспект альдольной реакции, протекающей под кинетическим контролем. Модель переходного состояния Циммермана-Трекслера. Стереохимия енолизации. Конформационное состояние карбонильного соединения, благоприятствующее отщеплению  $\alpha$ -протона. Влияние строения субстрата на стереохимию енолизации в условиях кинетического контроля. Модель Айэлленда (Ireland). Стереоселективное образование енолятов из амидов и сложных эфиров карбоновых кислот.

**5.3.6.5. Контролируемые субстратом или реагентом стереоселективные альдольные реакции.** Стереоселективное образование и практическое применение енолятов бора. Ацилосазазолидиноны Эванса как предшественники хиральных (*Z*(*O*))-енолятов. Реагенты Оппольцера, Кори. Примеры синтетического использования практически важных хиральных енолятов. Альдольные реакции в присутствии хирального промотора (Мукаяма).

**5.3.6.6. Асимметрическая индукция в реакциях алкилирования енолятов и азаенолятов.** Диастереоселективное алкилирование ациклических енолятов. Контроль аллильным напряжением, хелатированием. «Гидразонный метод»  $\alpha$ -алкилирования карбонильных соединений. Алкилирование хиральных азаенолятов. «Оксазолиновая» методология. Асимметрическое алкилирование *N*-ацилпсевдоэфедринов. Различные варианты стереоконтроля в реакциях экзо- и эндоциклических енолятов.

**5.3.7. Стереоселективное образование углерод-углеродной связи в перициклических реакциях.** Природа асимметрической индукции в реакциях Дильса-Альдера, [3+2]- и [2+2]-циклоприсоединения, 1,3-диполярного циклоприсоединения. Эндо-правило Альдера. Асимметрическая реакция Дильса-Альдера. Использование хиральных диенофилов, диенов; катализ хиральными кислотами Льюиса. Перенос хиральности в [3,3]- и [2,3]-сигматропных перегруппировках. Диастереоселективность перегруппировок Кляйзена и Коупа. Перегруппировка хиральных енолятов. Практическое применение перегруппировки Кляйзена в синтезе хиральных ненасыщенных соединений. Стереоселективные еновые реакции.

## ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### Рекомендуемая литература

#### Основная:

1. Илиел Э., Вайлен С., Дойл М. Основы органической стереохимии М.: Бином, 2007;
2. Ногради М. Стереохимия. Основные понятия и приложения М.: "МИР", 1984;
3. Потапов В.М. Стереохимия М.: "ХИМИЯ", 1988;
4. Моррисон Дж. Асимметрический синтез. Аналитические методы М. Мир 1987;
5. Ногради М. Стереоселективный синтез М.: "МИР", 1989;
6. Джилкрист Т., Сторр Р. Органические реакции и орбитальная симметрия М.: "МИР", 1976;
7. Guo-Qiang Lin, Yue-Ming Li, Albert S.C. Chan Principles and Applications of Asymmetric Synthesis Wiley-Interscience, 2001;
8. Noyori R., Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis Wiley-Interscience, 1994.
9. Г.Дюга, К.Пенни Биоорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов – М.: Мир, 1983

#### Дополнительная:

10. Мошер Г., Моррисон Дж. Асимметрические органические реакции М.: "МИР", 1973;
11. Краббе П. Применение хироптических методов в химии М.: "МИР", 1974;
12. Алленмарк С. Хроматографическое разделение энантиомеров М.: "МИР", 1993;
13. J.M. Seco, E. Quinoa, and R. Riguera The Assignment of Absolute Configuration by NMR. *Chemical Reviews* 2004, Vol.104, №1, P.17–117;
14. Идзуми И., Тау А. Стереодифференцирующие реакции. Природа асимметрических реакций М.: "МИР", 1979;
15. H. Zhao, D. Hsu, P. Carlier Memory of Chirality: An Emerging Strategy for Asymmetric Synthesis. *Synthesis* 2005, No. 1, P.1–16;
16. Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes. Ed. by V. Gotor, I. Alfonso, and E. García-Urdiales. Wiley, 2008.
17. C.H.Wong, G.M. Whitesides Enzymes In Synthetic Organic Chemistry. Pergamon, 1994

### Темы семинарских занятий и КСР:

1. Конформационный анализ органических соединений
2. Установление конфигураций органических соединений
3. Стратегия стереоселективного синтеза
4. Стереохимия нуклеофильного присоединения к карбонильной группе
5. Стереоселективные реакции енолов и енолятов
6. Стереохимия перициклических реакций