

4. Введение в стереохимию органических соединений

- Основные понятия
- Дифференциация соединений
- Очень краткий исторический экскурс
- Правило последовательности и его применение
- *E*- и *Z*-диастереомерия
- Соединения с несколькими хиральными центрами
- Специальные области

• Основные понятия

Сtereoхимия является разделом химии, посвященным изучению расположения в пространстве атомов, составляющих молекулу, а также их особенностей, ведущих к появлению стереоизомеров.

?

Сtereoхимия – отрасль химии, исследующая пространственное строение молекул и его влияние на их физические и химические свойства

?

Сtereoхимия:

- **Статистическая (конфигурационная)** – определение конфигураций
- **Конформационный анализ** – внутренняя жизнь молекул в отсутствие химических реакций
- **Динамическая** – влияние пространственного строения на направление и скорость реакций
- **Теоретическая** – математическое описание

• Очень краткий исторический экскурс

1810-е (?) – Берцелиус, понятие изомера

1840-е – Луи Пастер, расщепление тартратов

1874 – Я. Х. Вант-Гофф, Ж. А. Ле Бель, гипотеза о тетраэдре

1906 – М. А. Розанов, глицериновый альдегид

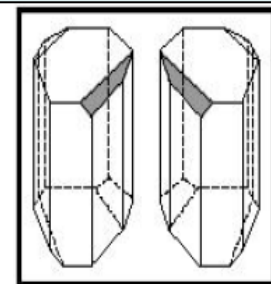
1951 – Vijnvoet (Бейфут/Бейво), первое установление абсолютной конфигурации

1950-е – Д. Бартон, зарождение конформационного анализа

1966 – Р. Кан, К. Ингольд, В. Прелог, правило последовательностей

1969 – Р. Вудворд, Р. Хоффман, стереохимия перициклических реакций

Что вам известно о развитии стереохимии в 70-е, 80-е и 90-е годы XX века??? А в XXI веке????!!!



Из отзыва Кольбе на статью Вант-Гоффа:

«Натурфилософия, побежденная 50 лет назад точным исследованием природы, в настоящее время снова выпущена псевдоестествоиспытателями из клетки, предназначенной для хранения отбросов человеческого ума»

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
INSTITUT LE BEL



09.12.2006 13:26

• Дифференциация химических соединений

1. Разный качественный состав



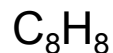
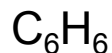
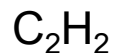
2. Качественный состав одинаков, но:

разный количественный состав



3. Качественный и количественный состав одинаков, но:

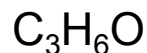
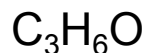
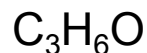
разный молекулярный вес



4. Качественный и количественный состав и молекулярный вес одинаковы, но:

разное строение

ИЗОМЕРЫ



(назвать соединения)

5. Качественный и количественный состав и молекулярный вес одинаковы, но:

разное строение

СТЕРЕОИЗОМЕРЫ

Диастереомеры

??? < > ???

Энантиомеры

6. Что здесь должно быть???

- Основные понятия

Изомерами называют соединения, имеющие одинаковый элементный состав, но различающиеся либо а) характером последовательности связывания атомов, либо б) их расположением в пространстве.

Если выполняется а) – **структурные изомеры**.

Если выполняется б) – **стереоизомеры**.

Сtereoизомеры, которые не могут быть превращены в свои зеркальные изображения только вращением вокруг связей или путем смещения, являются хиральными. Пары таких стереоизомеров называют **энантиомерами**.

?

Сtereoизомеры, не являющиеся энантиомерами, называют **диастереомерами**.

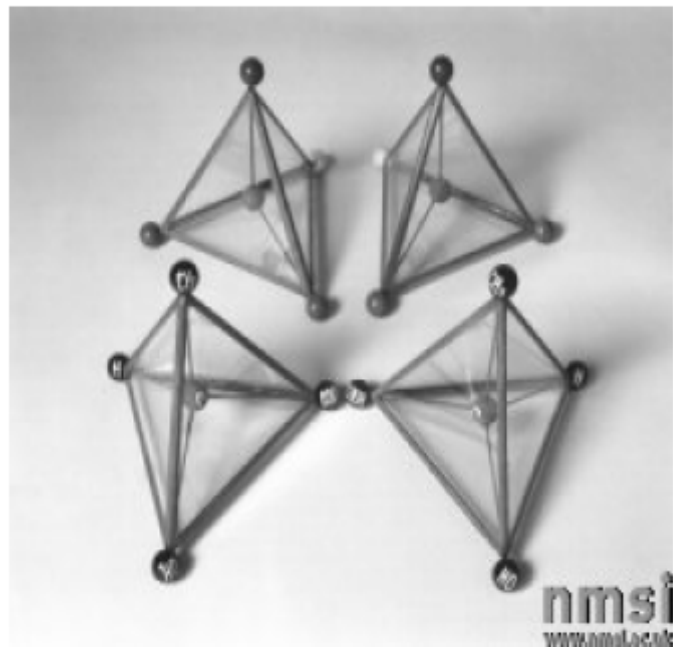
?

Диастереомеры – стереоизомеры, различающиеся по какому-то скалярному свойству (например, расстоянием между парой атомов или несколькими такими парами).

1Z1

1Z1

A



ZS

ZS

B

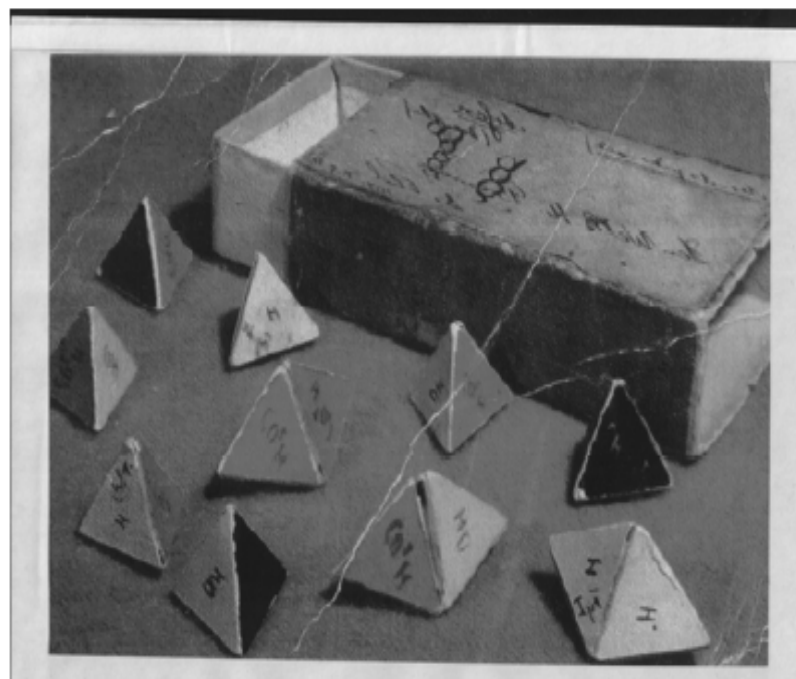


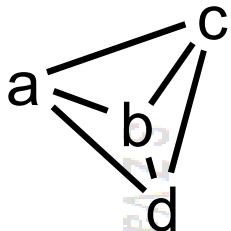
Рис 6. Асимметрический атом углерода, оптические антиподы и геометрические изомеры. Справа – тетраэдры из картона, склеенные Вант-Гоффом, первые модели тетраэдрического углерода, которые хранятся в его музее.

Правило последовательности и его применение

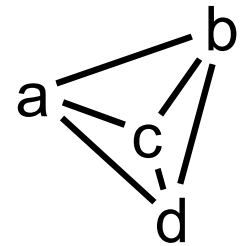
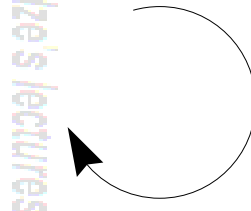
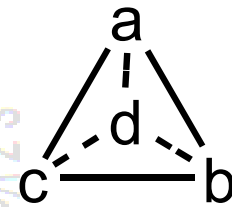
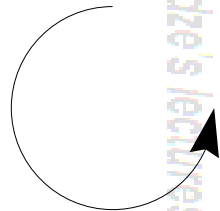
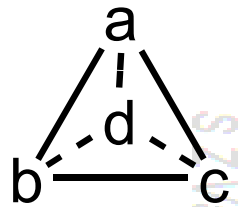
С помощью правила последовательности лиганды могут быть расположены в порядке старшинства вокруг центрального атома

Тетраэдр

Старшинство лигандов (центральный атом не имеет значения, более того, его вообще может не быть): $a > b > c > d$ (по падению старшинства)



S-форма

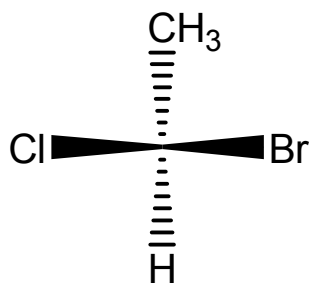


R-форма

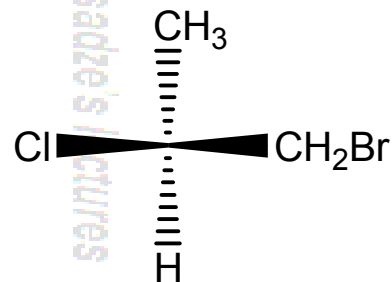
- Правило последовательности и его применение

Вспомогательные правила определения старшинства

1. **Большой атомный номер старше меньшего (неподеленная пара имеет «массу» 0)**
2. **Большее массовое число старше меньшего**
3. **$Z > E$**
4. **r старше, чем s (прохиральные группы)**
5. **R старше, чем S . M старше, чем P (хиральные группы)**



(*R*)-1-бromo-1-хлорэтан

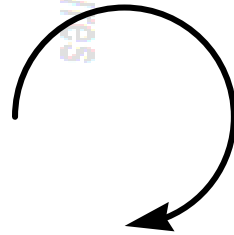
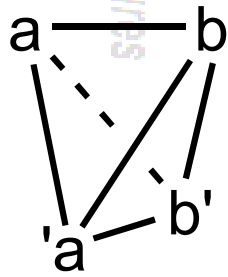


(*S*)-1-бromo-2-хлоропропан

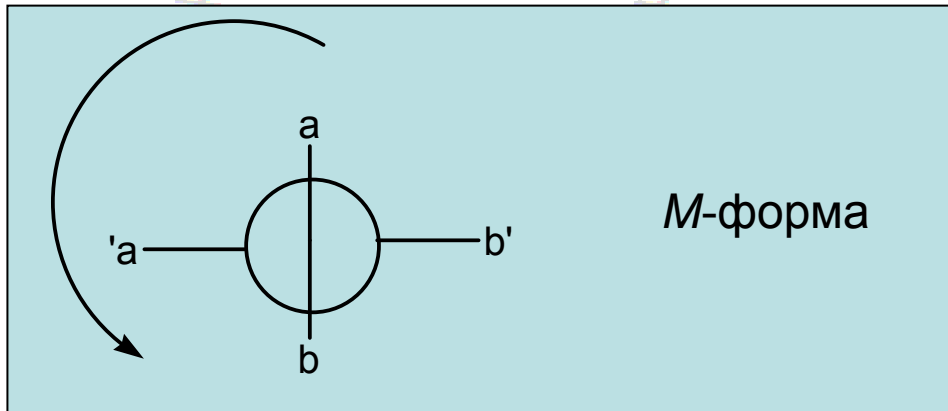
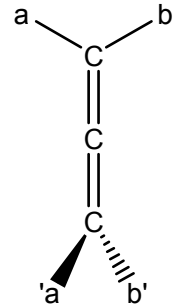
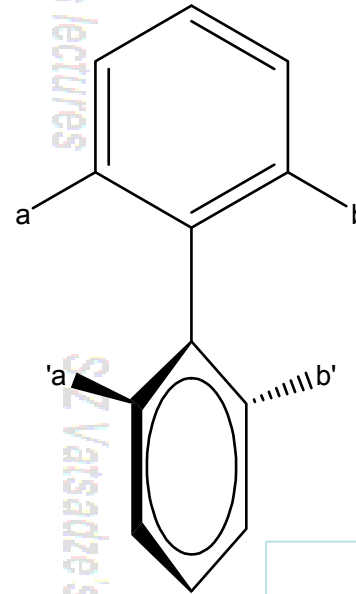
Правило последовательности и его применение

Тетраэдр, вытянутый в одном направлении

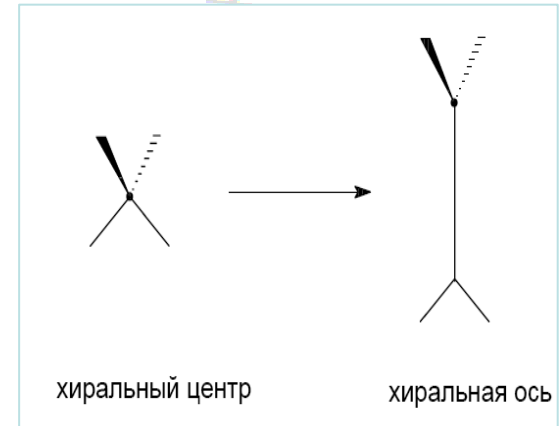
Старшинство лигандов (центральный атом не имеет значения, более того, его вообще может не быть): $a > b$ и $a' > b'$. Если считать заместители со стороны $a-b$ старшими, то:



R-форма



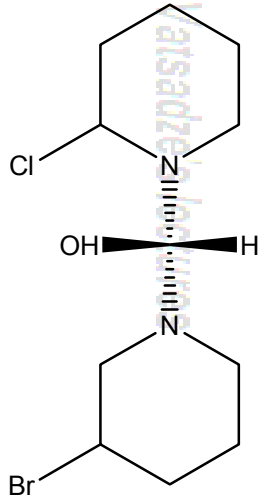
M-форма



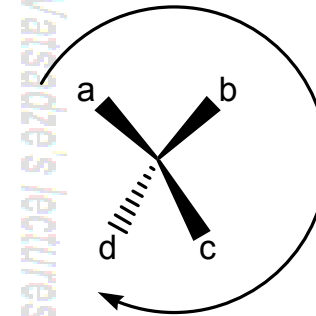
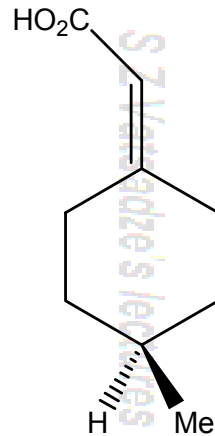
хиральный центр

хиральная ось

- Правило последовательности и его применение



(*R*)-3-бromo-1-[(2-хлорпиперидинил-1)гидроксиметил]-пиперидин (ВП-1 – вспомогательное правило 1)



Назовите

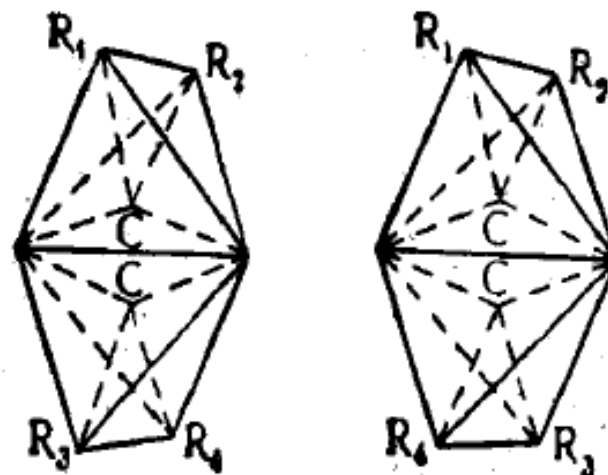
• E- и Z-диастереомерия

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

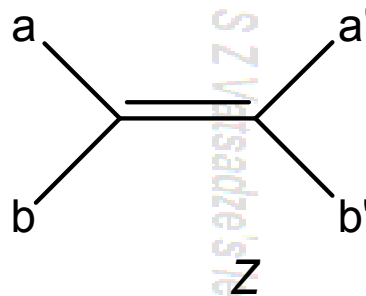
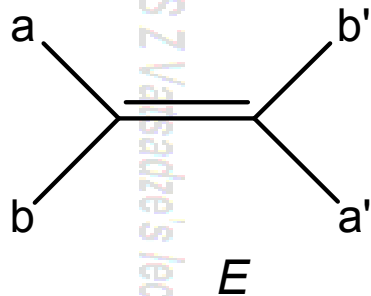
S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

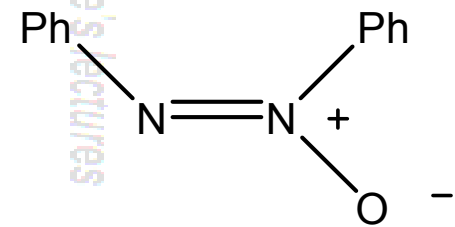
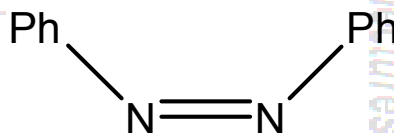
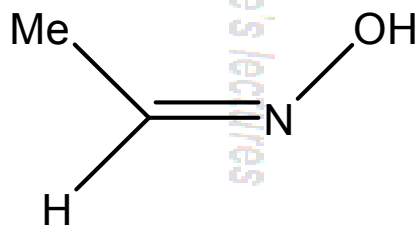
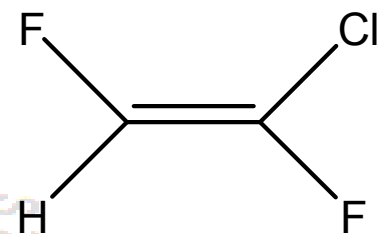
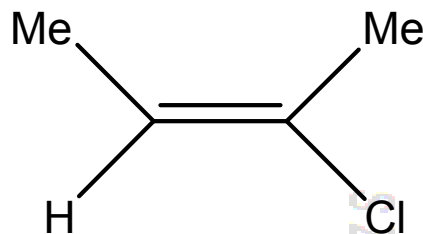
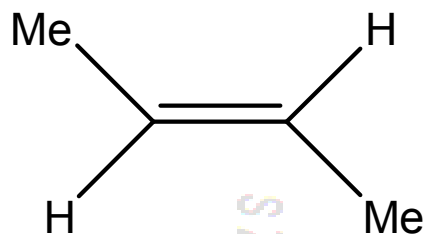


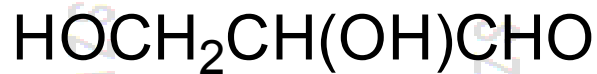
Изомерия, обусловленная двойной связью по Вант-Гоффу.

• E- и Z-диастереомерия

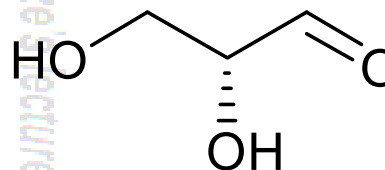
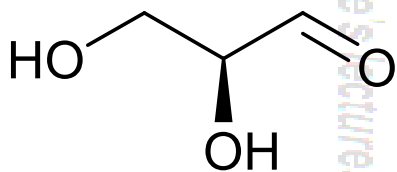


$a > b, a' > b'$

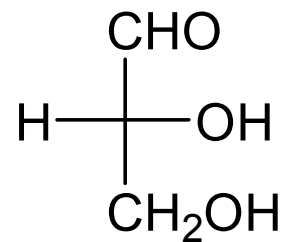
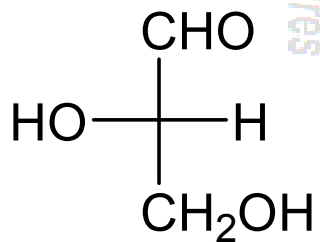
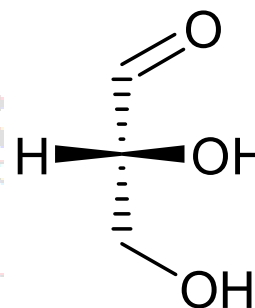
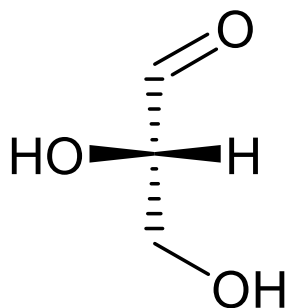




Глицериновый альдегид



R/S - ?



D

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

L

• Проекция Фишера (1891)

Emil Hermann Fischer

Fischer projection

Fischer, E., *Chem. Ber.* **1891**, 24, 1836

Fischer, E., *Chem. Ber.* **1891**, 24, 2683



9 October 1852 - 15 July 1919

German, b. Euskirchen, Rhenish Prussia, near Bonn, Germany

188
Nobel Prize Chemistry 1902

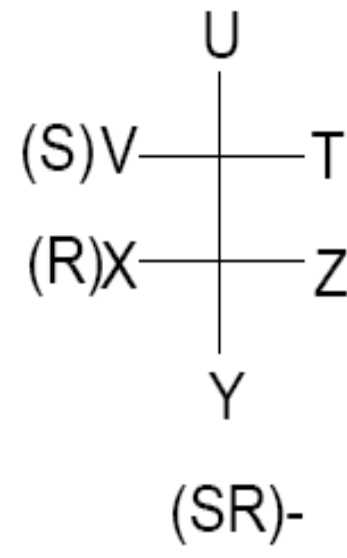
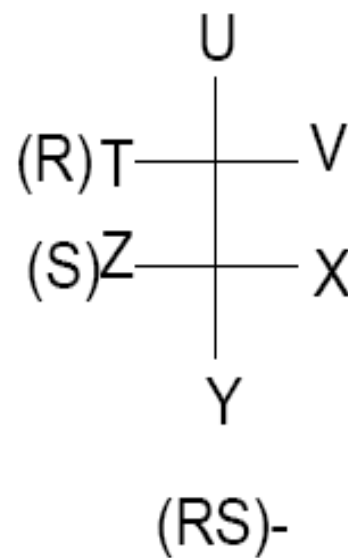
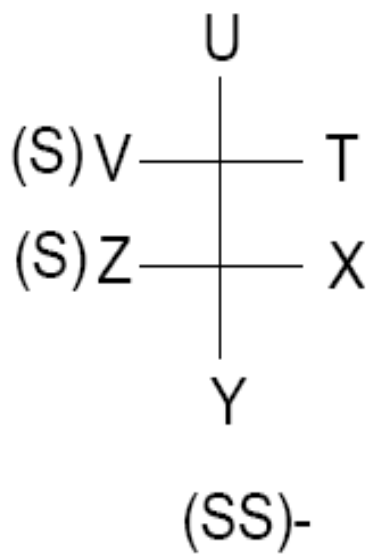
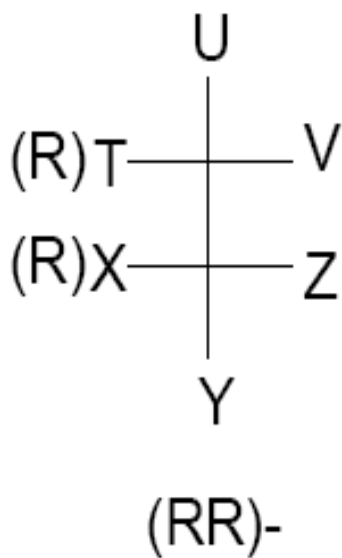


SZ Vatsadze's lectures

SZ Vatsadze's lectures

- Соединения с 2-мя хиральными центрами

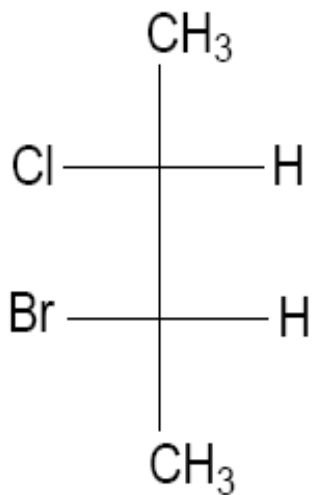
Все заместители разные – 4 изомера



• Соединения с 2-мя хиральными центрами

По два одинаковых – 4 изомера

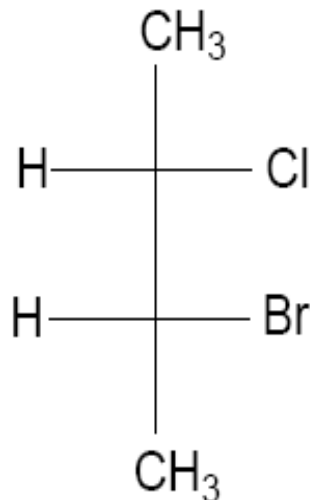
S Z Vaisadz



эритро-

es

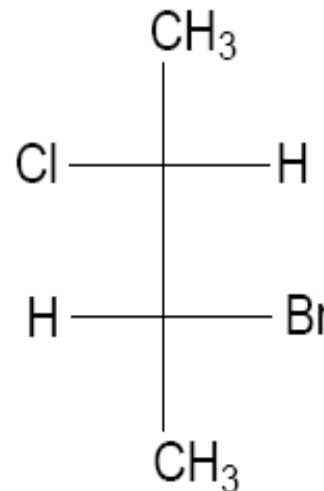
S Z Vaisadz



эритро-

es

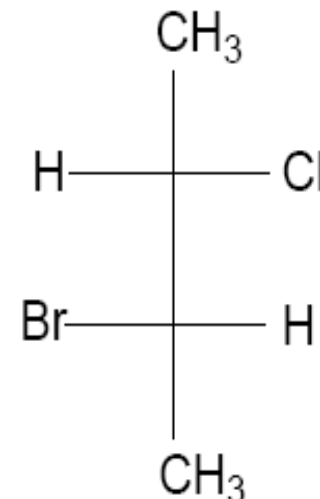
S Z Vaisadz



трео-

es

S Z Vaisadz

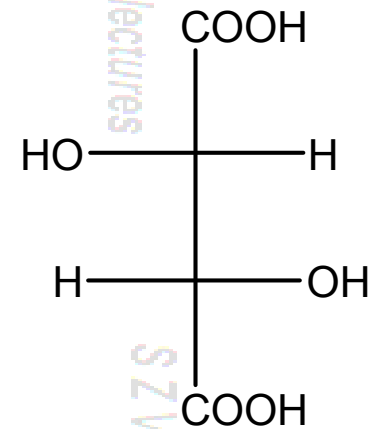
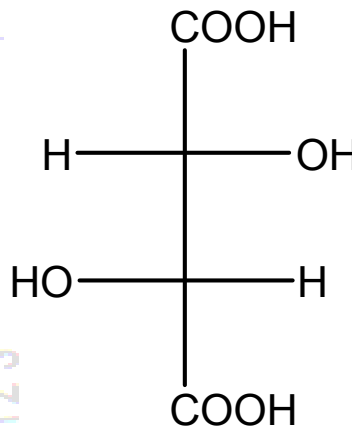
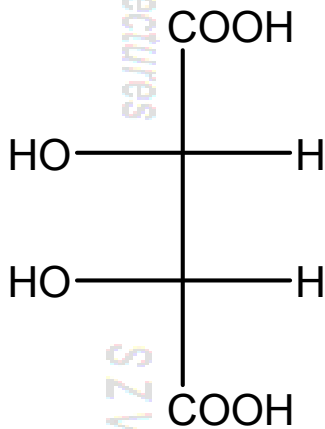


трео-

es

- Соединения с 2-мя хиральными центрами

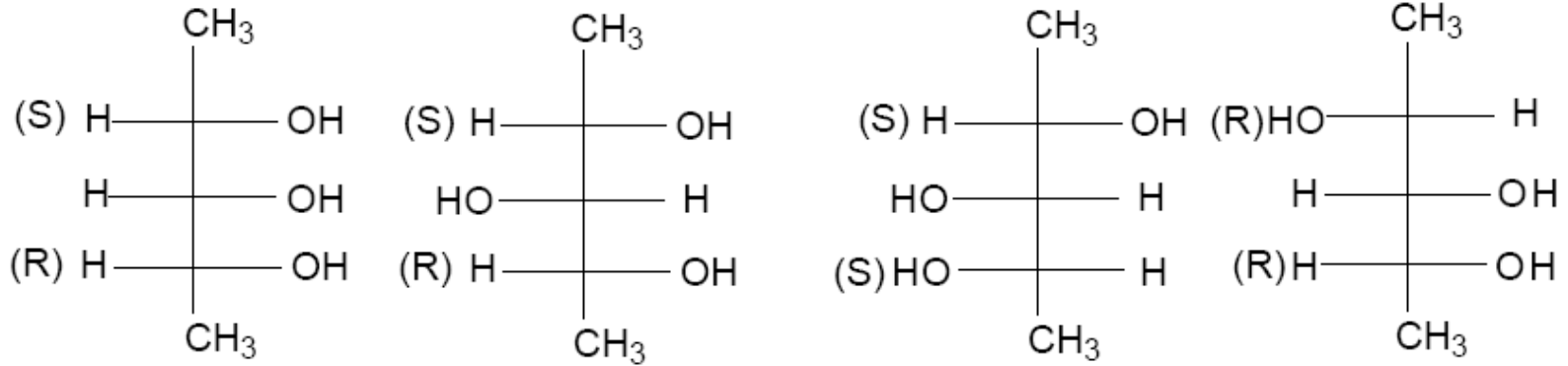
По три одинаковых – 3 изомера



Винная кислота – 3 стереоизомера

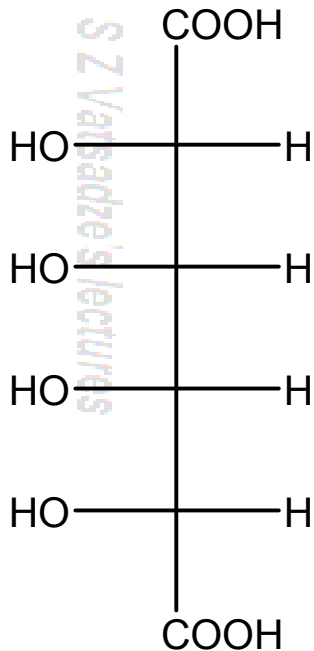
• Соединения с несколькими хиральными центрами

(ВП-5)



Две ахиральные диастереомерные (эпимерные) мезо-формы

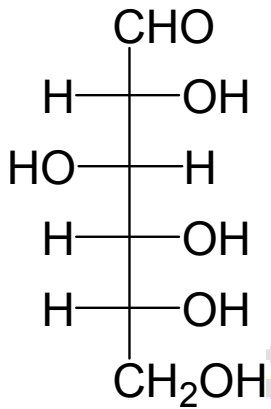
Пара энантиомеров



Алларовая кислота – сколько стереоизомеров?

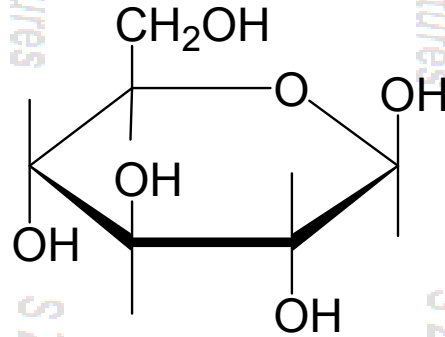
• Специальные области

Углеводы



D-глюкоза,
или.....

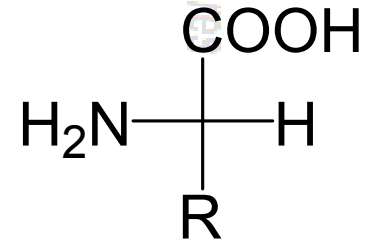
**Д3 Назвать по
номенклатуре**



β -*D*-
Глюкопираноза,
или.....

**Д3 Назвать по
номенклатуре**

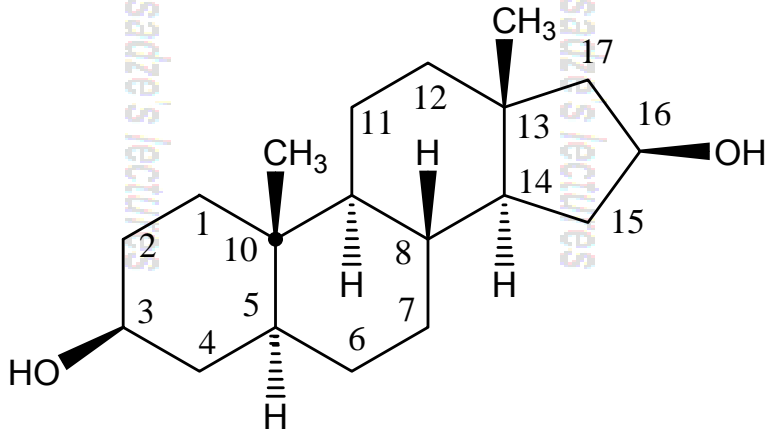
Аминокислоты



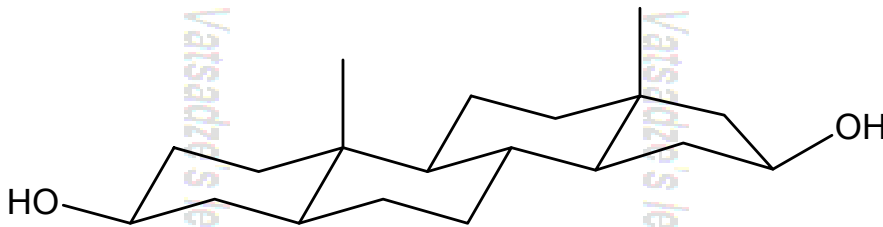
L- α -аминокислота

• Специальные области

Стероиды



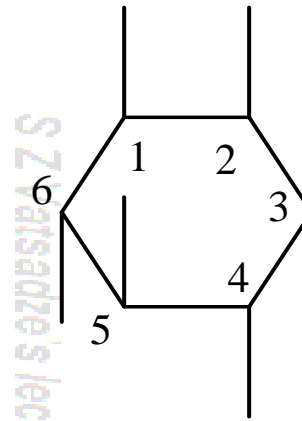
5 α -андростандиол-3 β ,16 β



Липиды, металлоорганика

Циклиты

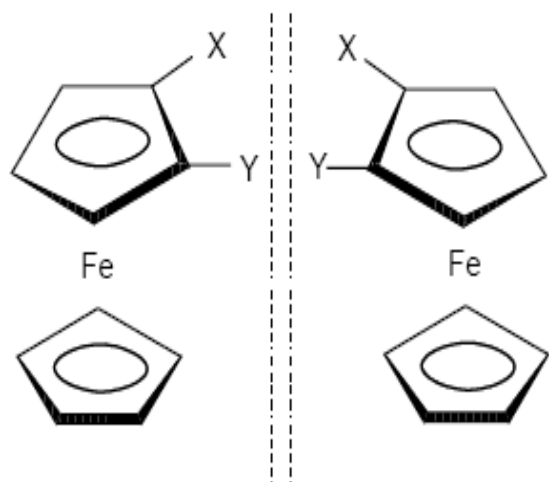
Циклоалканы, содержащие по одному гидроксильной группе при каждом из трех или более углеродных атомов в цикле. В случае 1,2,3,4,5,6-циклогексангексаола применяют название инозит



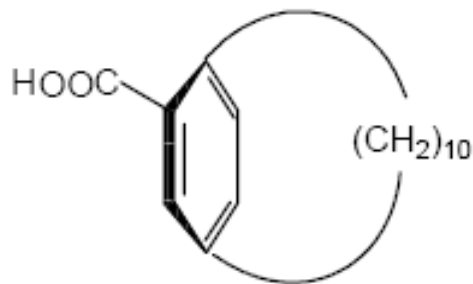
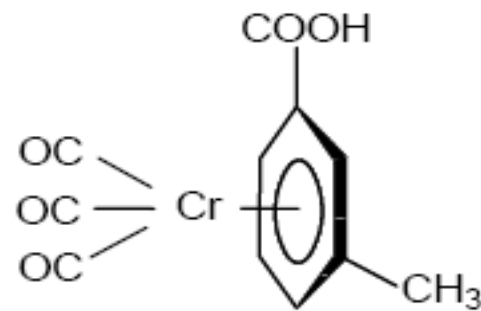
Мио-ИНОЗИТ

ДЗ. Нарисовать формулы всех инозитов, сколько и какие из них хиральны?

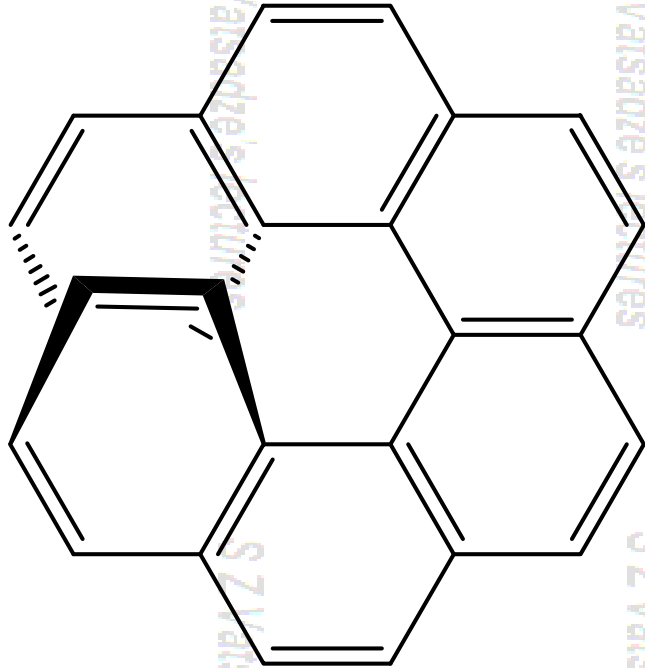
Планарная хиральность



Зеркало



- Специальные области



Гексагелицен

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

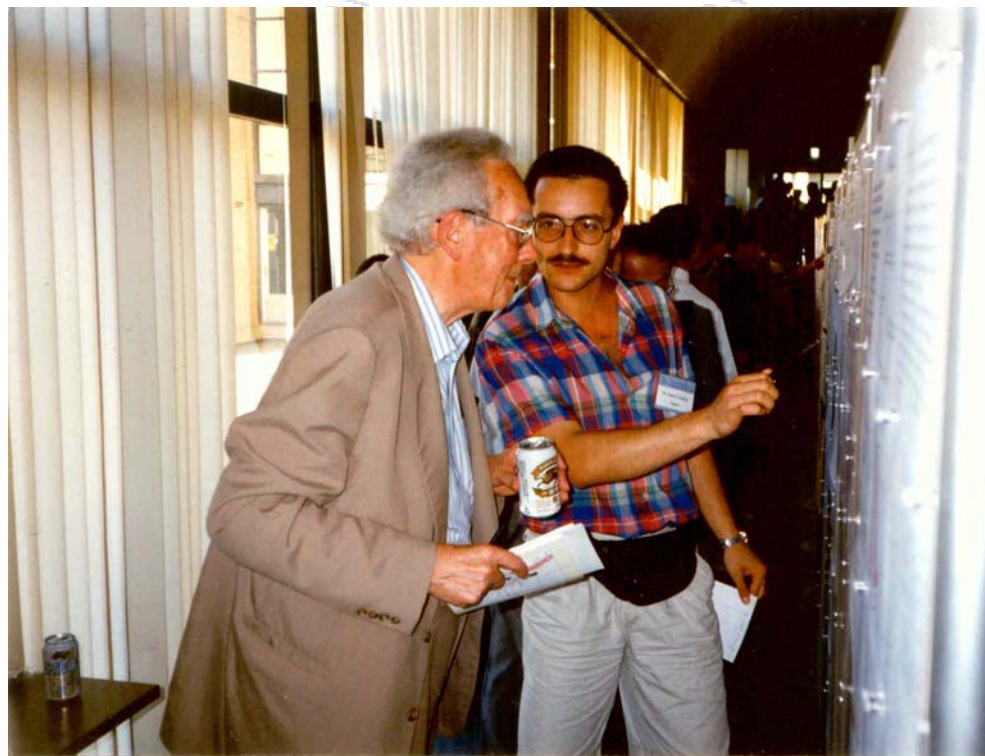
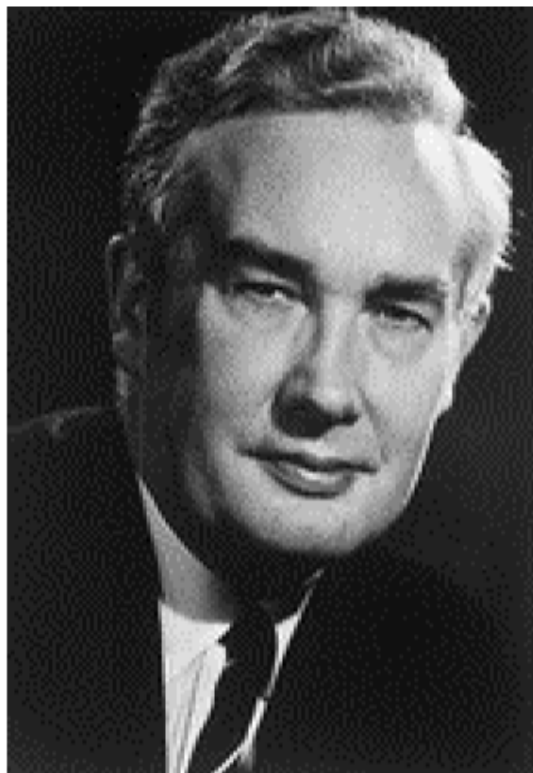
S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

Основы конформационного анализа

- Основные понятия
- Вращение вокруг связей, барьеры вращения
- Конформации этана, пропана и бутана
- Ациклы, энергии напряжения
- Циклогексан
- От одного до шести заместителей в циклогексане
- Декалины и стероиды
- Циклогексанон и циклогексен
- Два слова о пирамидальной инверсии

Sir Derek Harold Richard Barton



(Tsukuba, Japan, 1996)

8 September 1918 - 1998

British, b. Gravesend, Kent, England

Нобелевская премия по химии 1969



Конформационный анализ – раздел стереохимии, изучающий конформации молекул, из взаимопревращения и зависимость физических и химических свойств от конформационных характеристик

Конформация – разные геометрические (пространственные) формы, которые молекула может принимать в результате вращения вокруг простых связей и других внутримолекулярных движений, проходящих без нарушения целостности молекулы, т.е. без разрыва химических связей (по Н. С. Зефирову и В. И. Соколову).

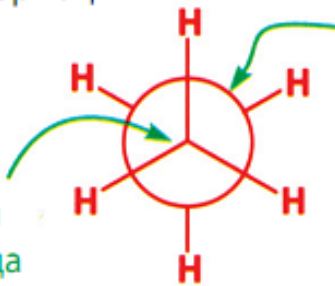
Обычно понятие **конформера** отождествляют с конформацией, имеющей минимальную энергию. Явления существования различных конформеров называют **конформационной изомерией**.

- Вращение вокруг связей, барьеры вращения, проекции Ньюмена

S Z Vaisadze's le

заторможенная
конформация

ближайший
атом углерода



$$H \dots H = 2.55$$

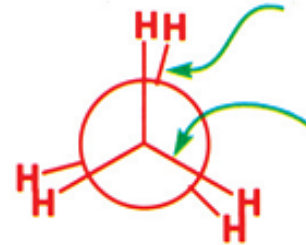
'atsadze's lectures

S Z Vaisadze's le

удаленный
атом углерода

'atsadze's lectures

заслоненная
конформация



$$H \dots H = 2.25$$

'atsadze's lectures

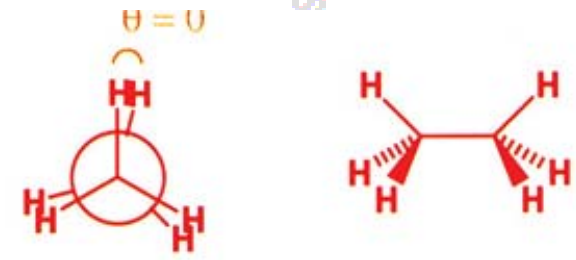
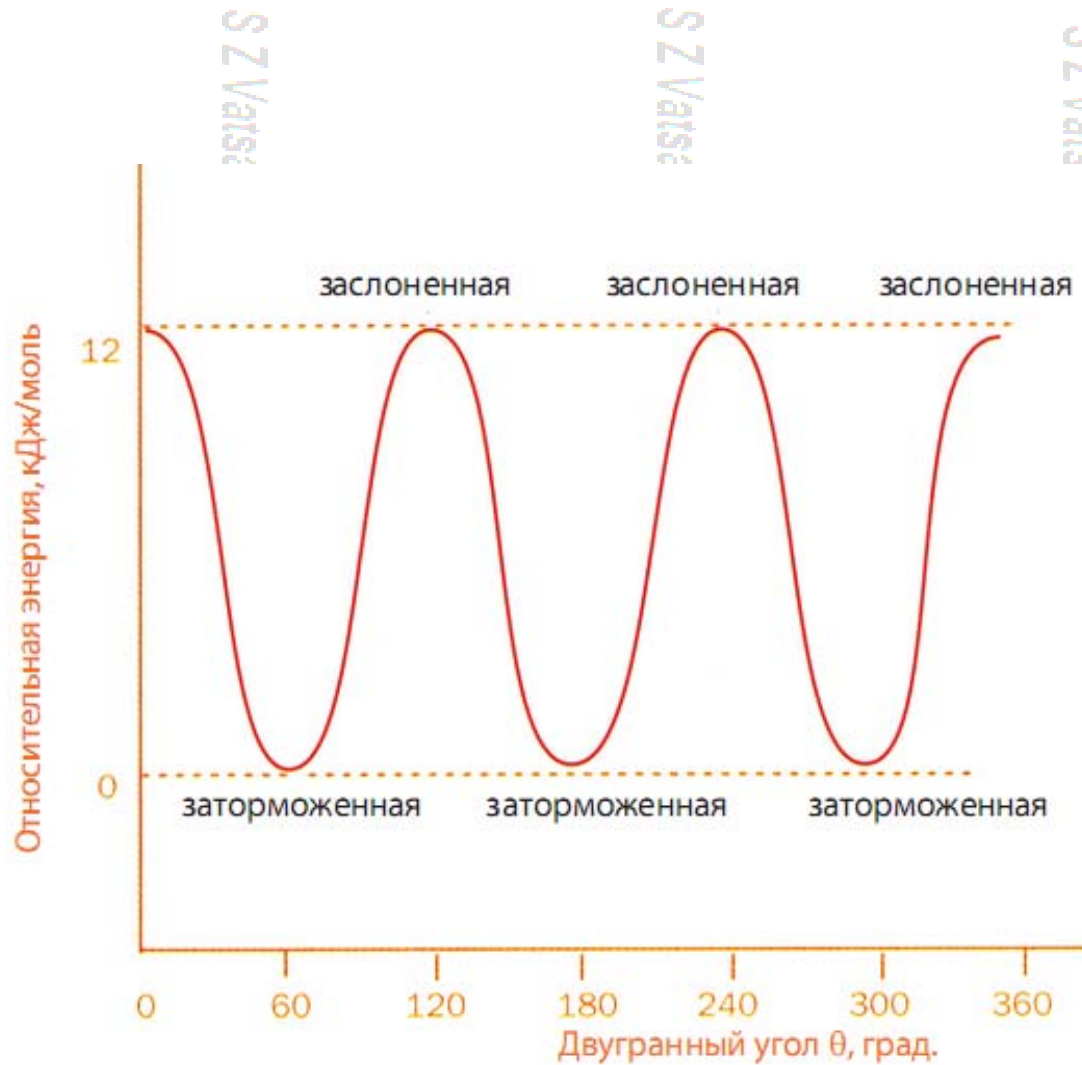
S Z Vaisadze's le

связи C-H удаленного атома
углерода заканчиваются на
окружности

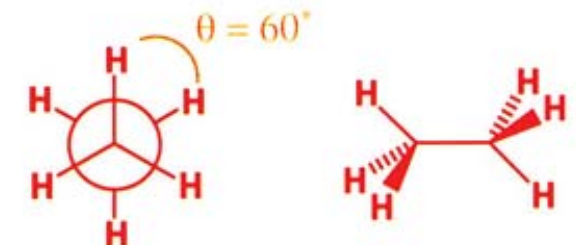
связи C-H ближайшего атома
углерода пересекаются
в центре круга

'atsadze's lectures

- Вращение вокруг связей, барьеры вращения



в заслоненной конформации
 $\theta = 0, 120$ или 240°



в заторможенной конформации
 $\theta = 60, 180$ или 300°

- Вращение вокруг связей, барьеры вращения

Барьеры и скорости вращения

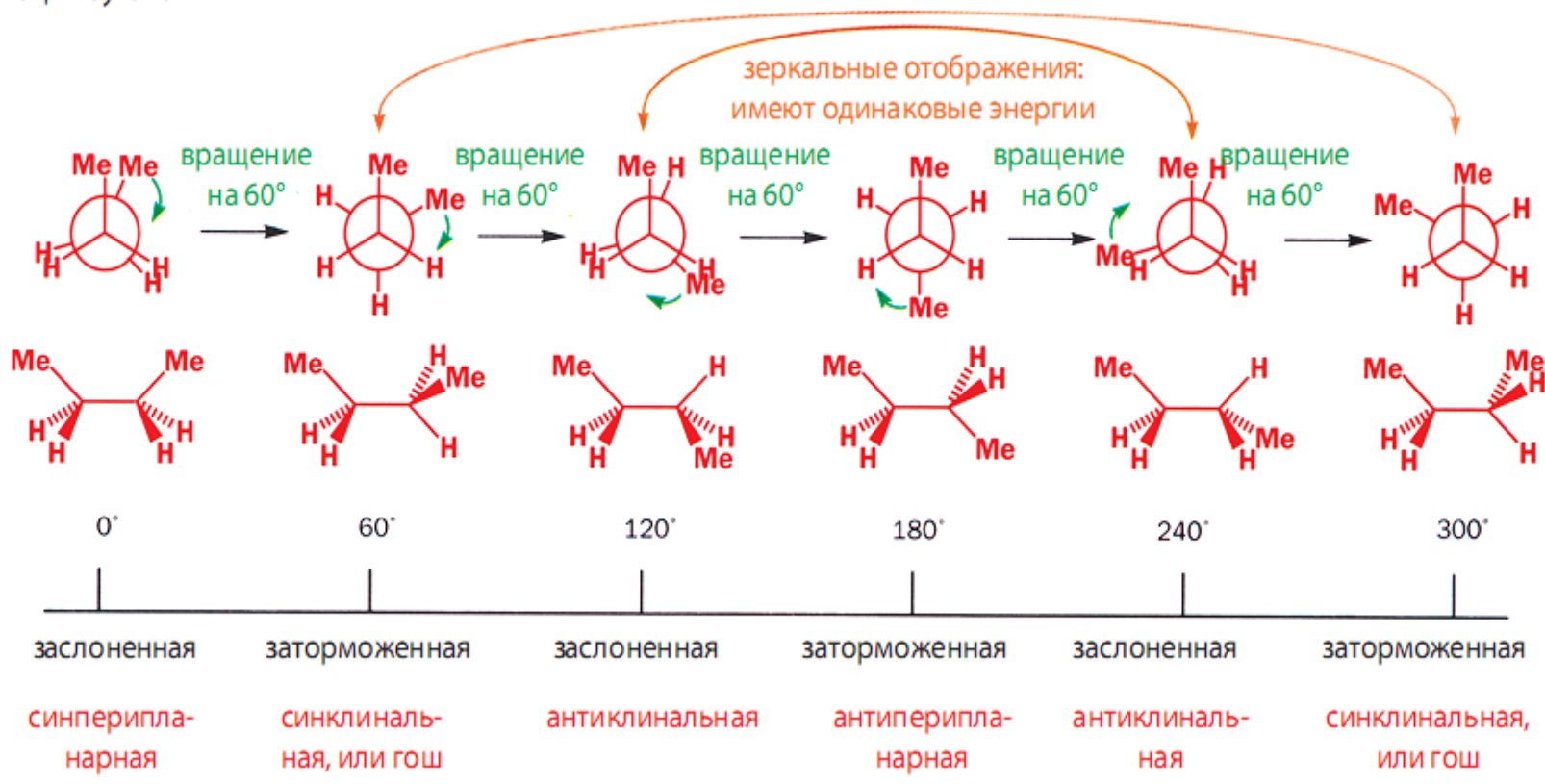
Полезно запомнить некоторые простые взаимосвязи между величиной энергетического барьера и скоростью вращения. Например:

- Барьер в 73 кДж/моль при 25 °С позволяет совершаться одному вращению в секунду (т. е. скорость вращения равна 1 с^{-1})
- Изменение высоты энергетического барьера на каждые 6 кДж/моль изменяет скорость вращения или реакции (при 25 °С) примерно в 10 раз.
- Для того чтобы в спектре ЯМР увидеть сигналы двух различных конформаций, скорость их взаимопревращений не должна превышать 1000 с^{-1} , т. е. при 25 °С высота энергетического барьера должна быть примерно 55 кДж/моль, но эта оценка очень приблизительна. Именно поэтому в спектре ЯМР мы видим два сигнала метильных групп в молекуле ДМФА, но только один набор сигналов для бутадиена. Более подробно об этом говорится на с. 24.
- Конформеры будут превращаться друг в друга настолько медленно, что можно рассматривать их как разные соединения, если активационный барьер превышает 100 кДж/моль. Барьер вращения вокруг двойной связи $\text{C}=\text{C}$ равен 260 кДж/моль, поэтому мы можем разделить *Z*- и *E*-изомеры.

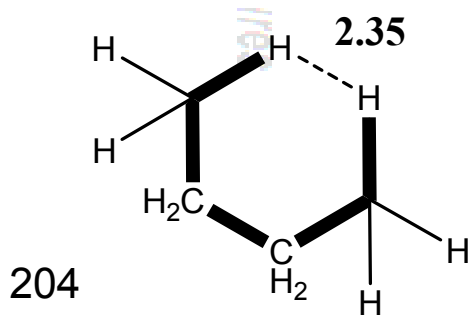
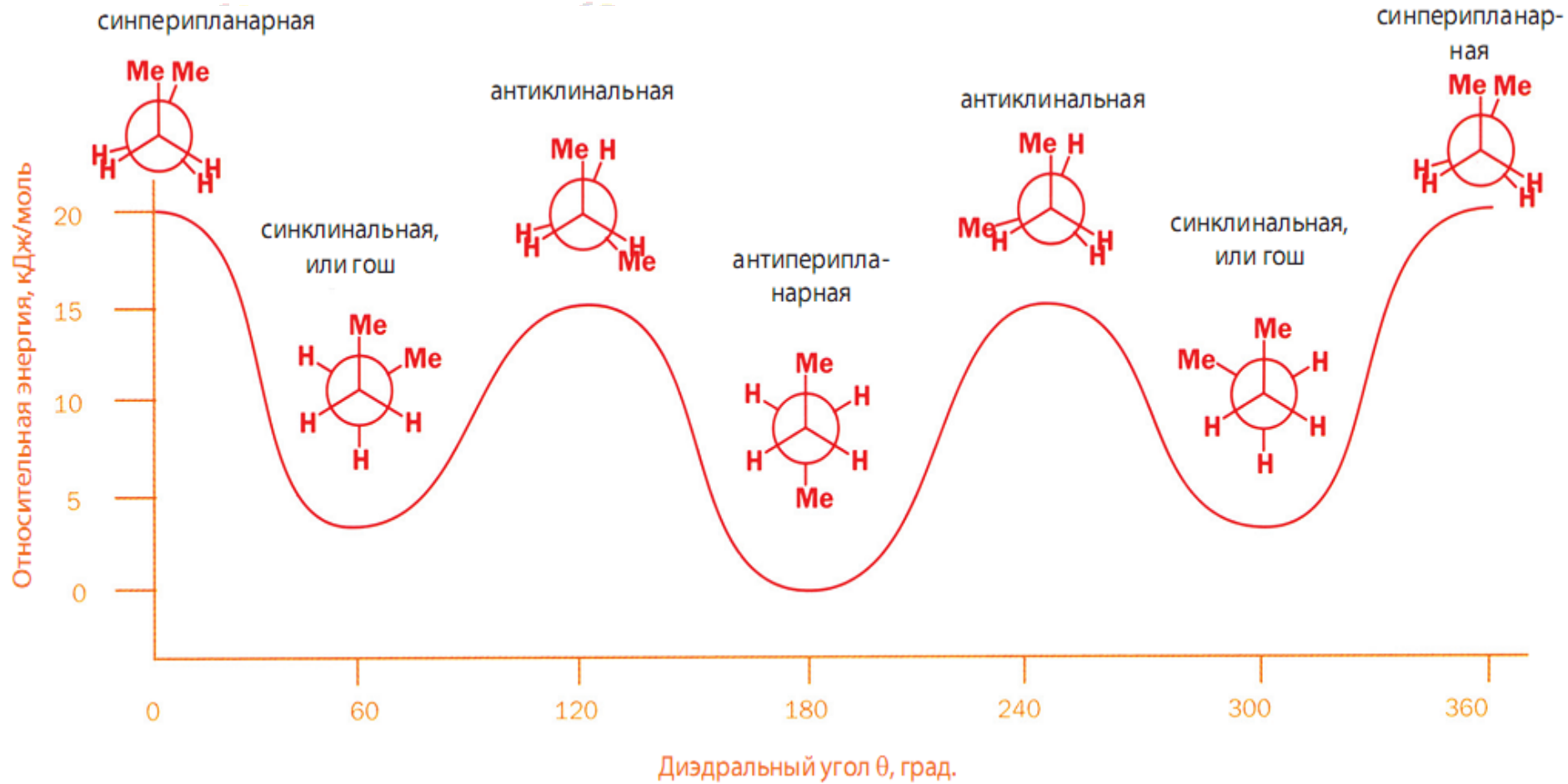
• Вращение вокруг связей, барьеры вращения

Конформации бутана

зеркальные отображения: имеют одинаковые энергии

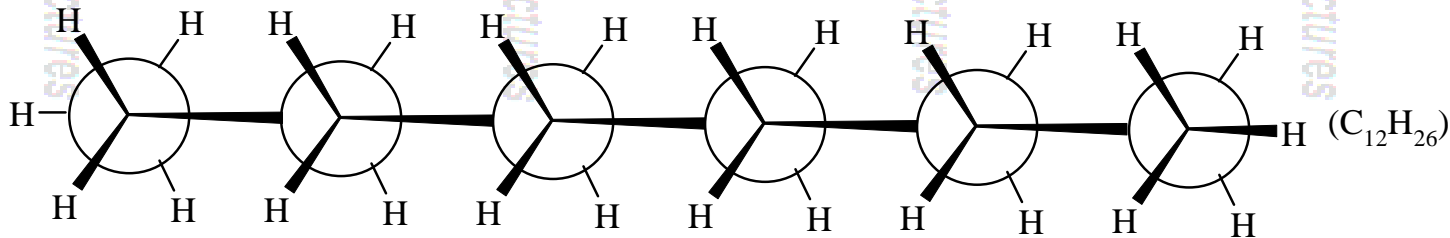


• Вращение вокруг связей, барьеры вращения



• Конформации

Взаимодействие	Конформация	Напряжение	Энергия, ккал/моль
H – H	заслоненная	торсионное	1,0
H – CH ₃	заслоненная	торсионное	1,4
CH ₃ – CH ₃	заслоненная	торсионное и стерическое	3,4
CH ₃ – CH ₃	гош	стерическое	0,9



- Вращение вокруг связей, барьеры вращения

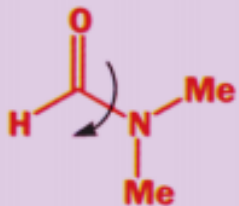
► Барьеры вращения вокруг связей разного типа



12 кДж/моль



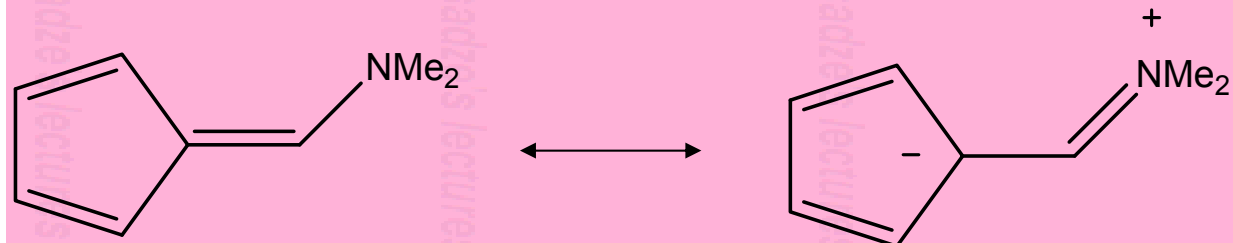
30 кДж/моль



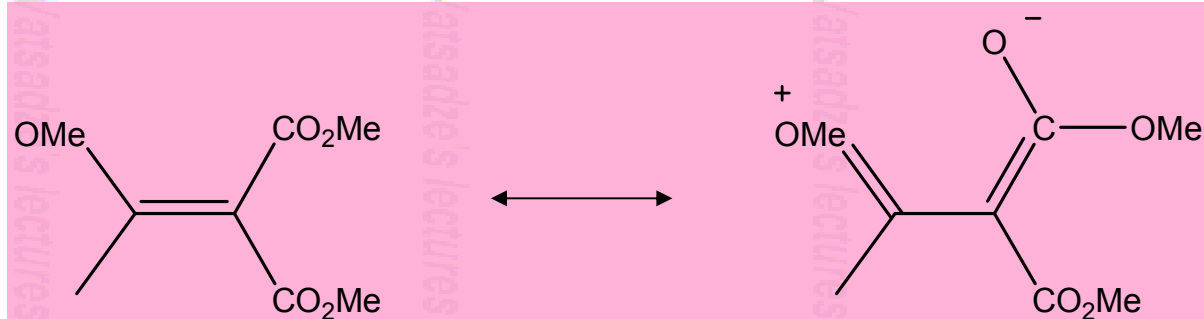
85 кДж/моль



260 кДж/моль

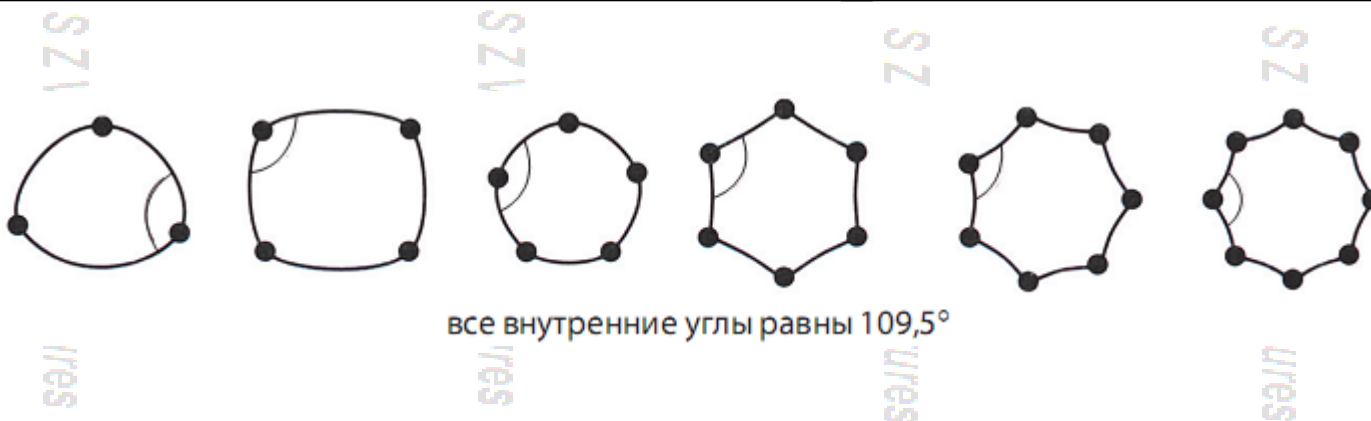


92 кДж/моль



116 кДж/моль

• Алициклы, энергии напряжения



Число атомов в цикле	Внутренний угол в плоском многоугольнике, град.	Отклонение величины угла от $109,5^\circ$, град.
3	60	49,5
4	90	19,5
5	108	1,5
6	120	-10,5
7	128,5	-19
8	135	-25,5

• Ациклы, энергии напряжения

S Z Vaisa

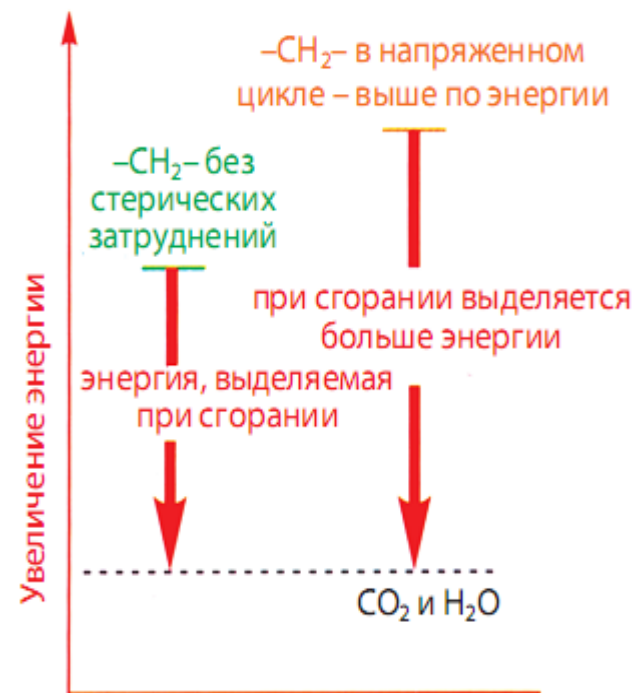
S Z Vaisa

S Z Vaisa

S Z Vaisa

Таблица 18.2. Теплоты сгорания некоторых линейных алканов

Линейный алкан	n в $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$	$-\Delta H_{\text{сгорания}}$, кДж/моль
Этан	0	1560
Пропан	1	2220
Бутан	2	2877
Пентан	3	3536
Гексан	4	4194
Гептан	5	4853
Октан	6	5511
Нонан	7	6171
Декан	8	6829
Ундекан	9	7487
Додекан	10	8148



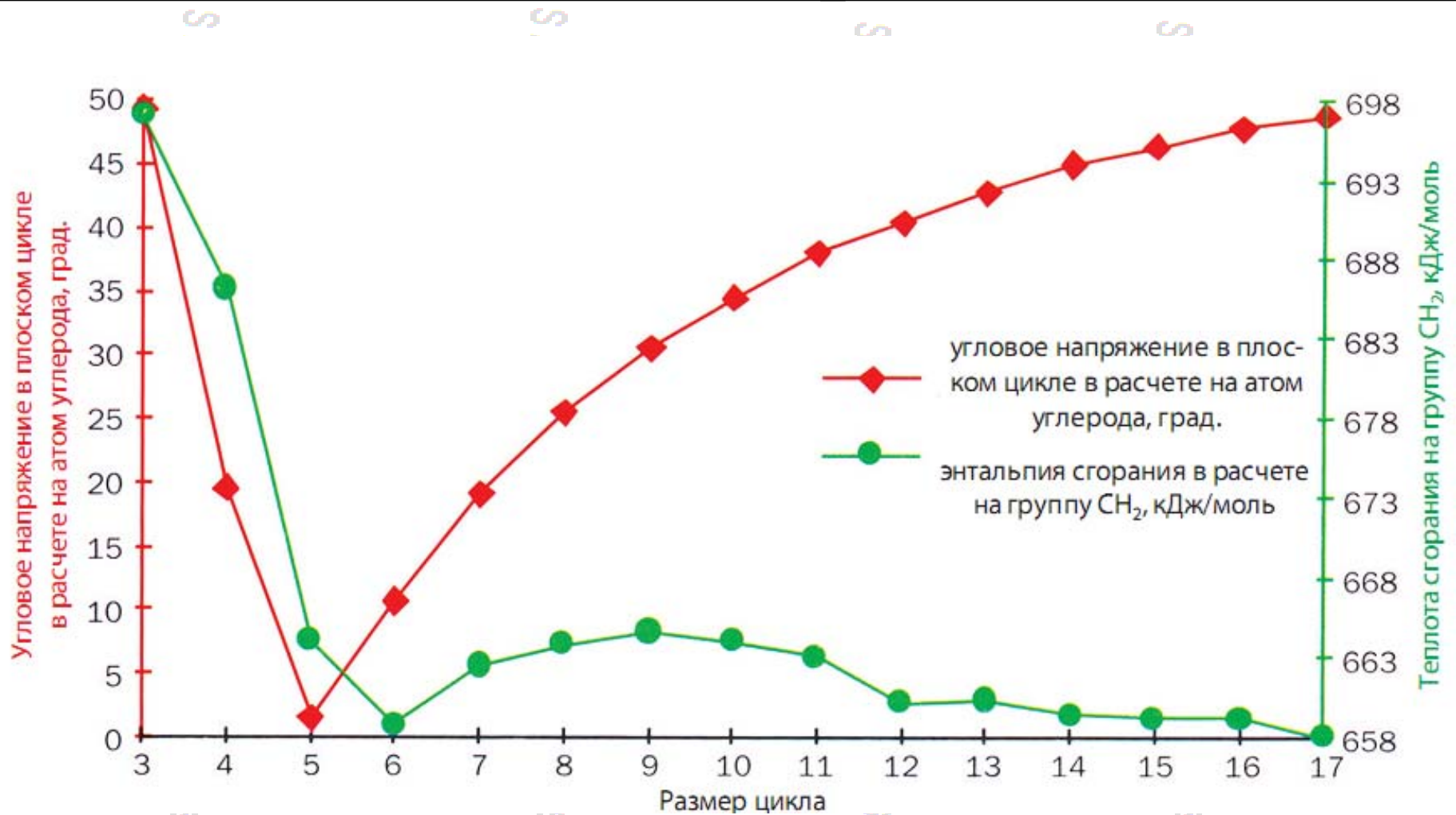
S

S

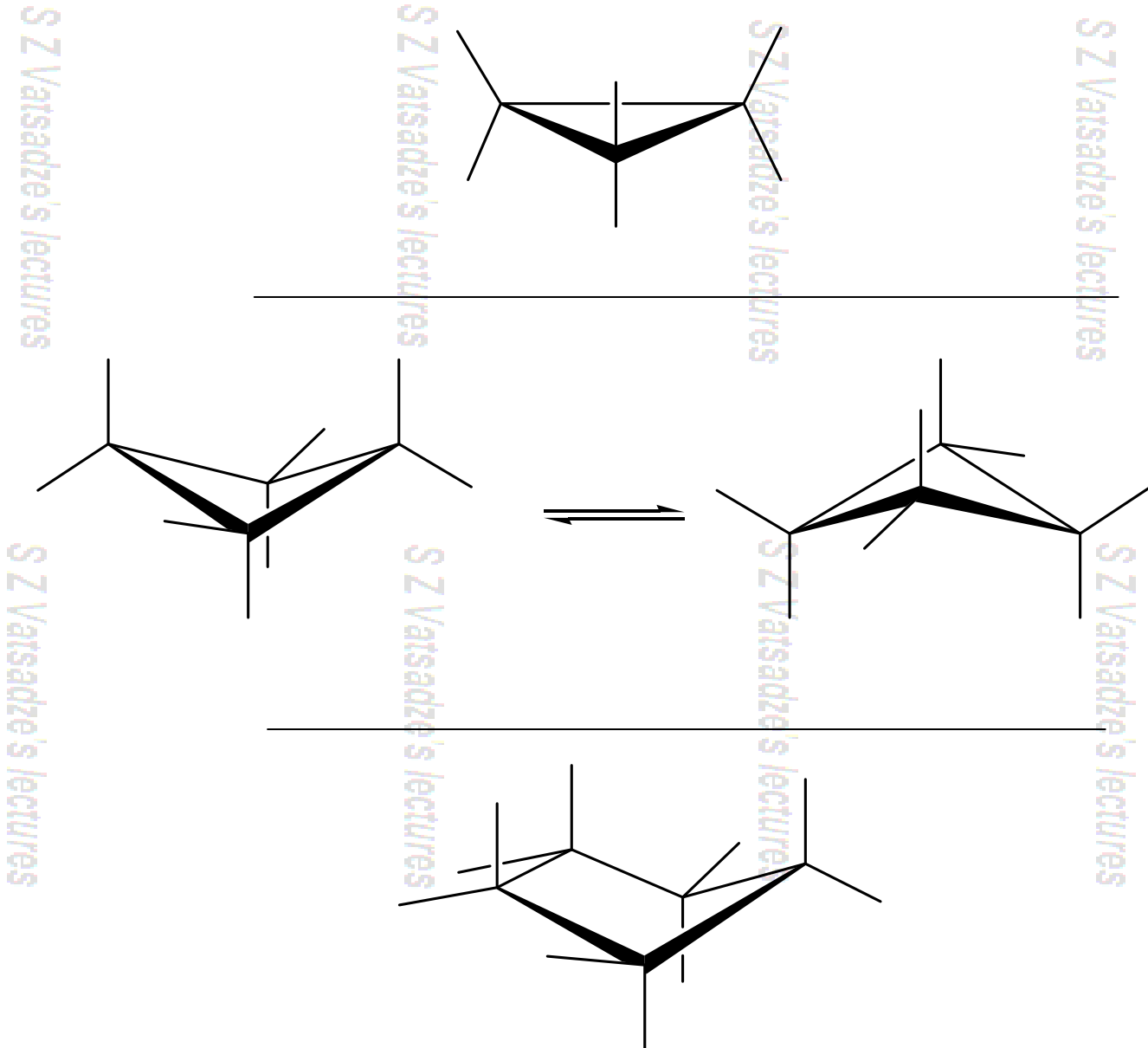
S

S

• Алициклы, энергии напряжения



• Конформации алициклов.

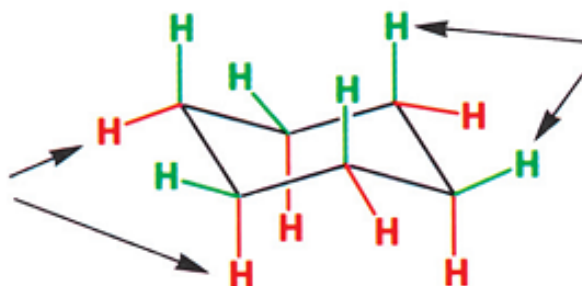


• Циклогексан.

SZVar

эти атомы водорода направлены «вниз» относительно своих соседей, связанных с тем же атомом углерода

SZVar

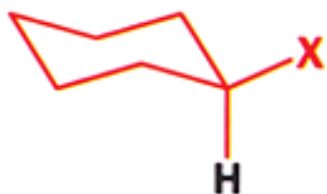


SZVa

эти атомы водорода направлены «вверх» относительно своих соседей, связанных с тем же атомом углерода

SZVa

SZ



SZ

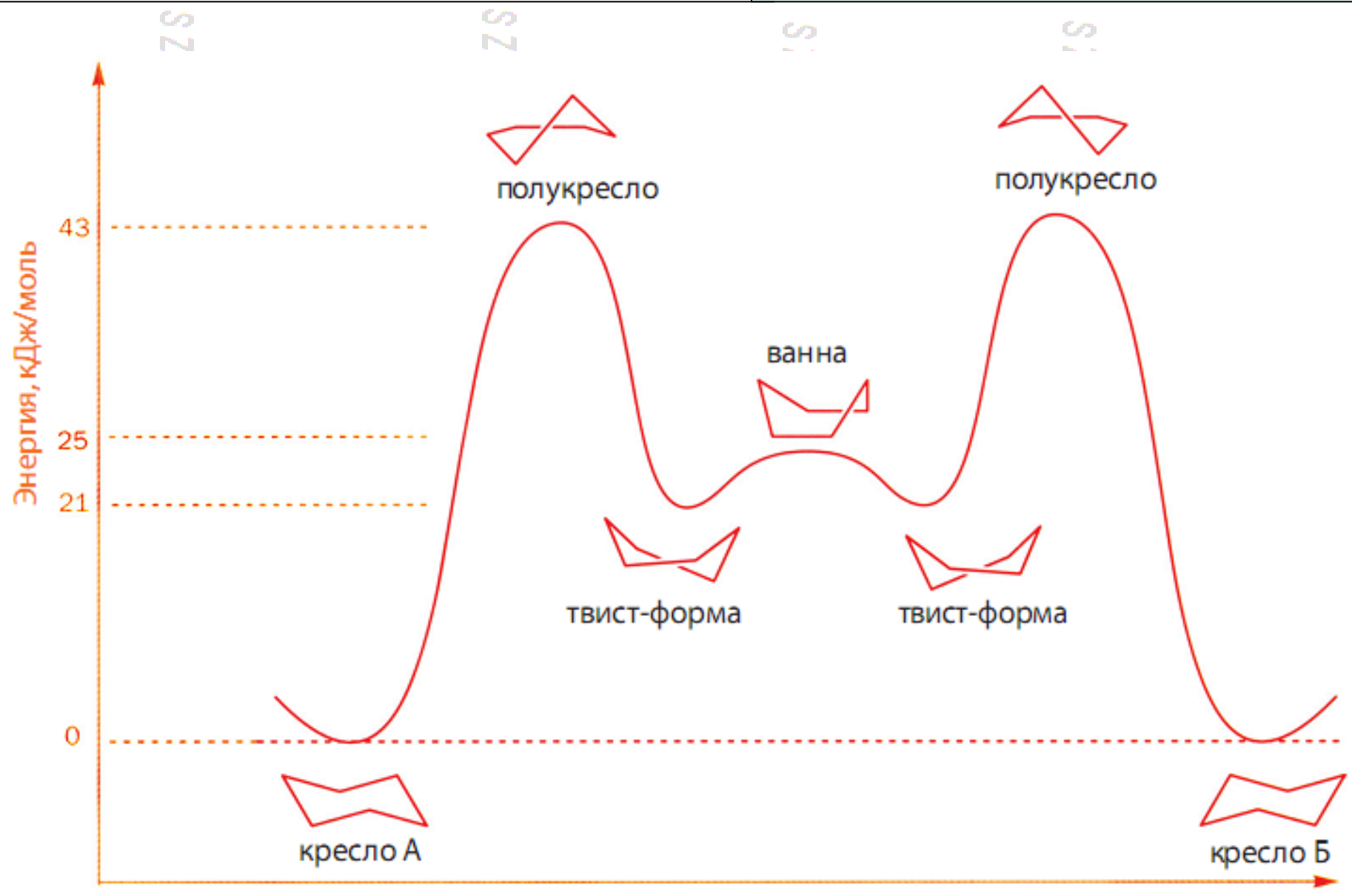


SZ

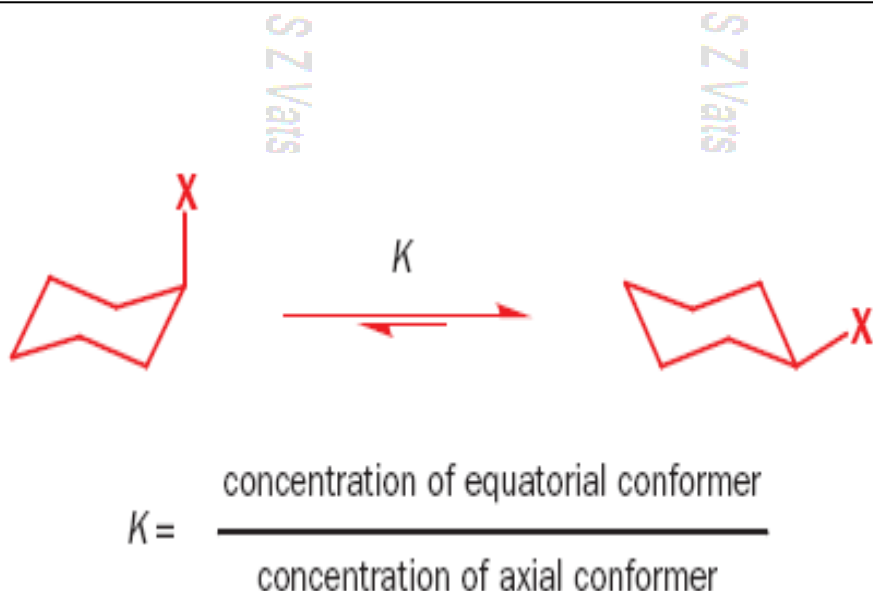


SZ

инверсия кольца для монозамещенного циклогексана; обратите внимание, что атом водорода, который первоначально был аксиальным, стал экваториальным



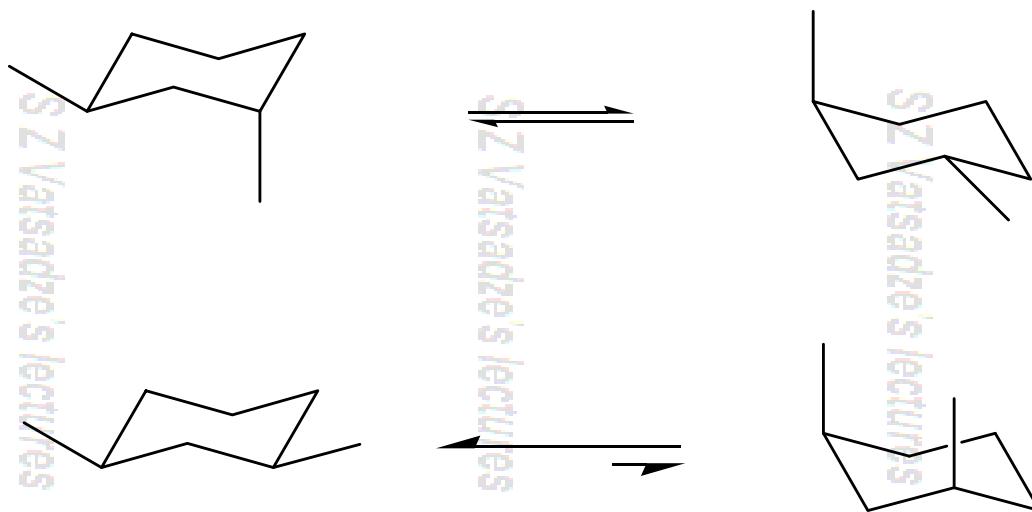
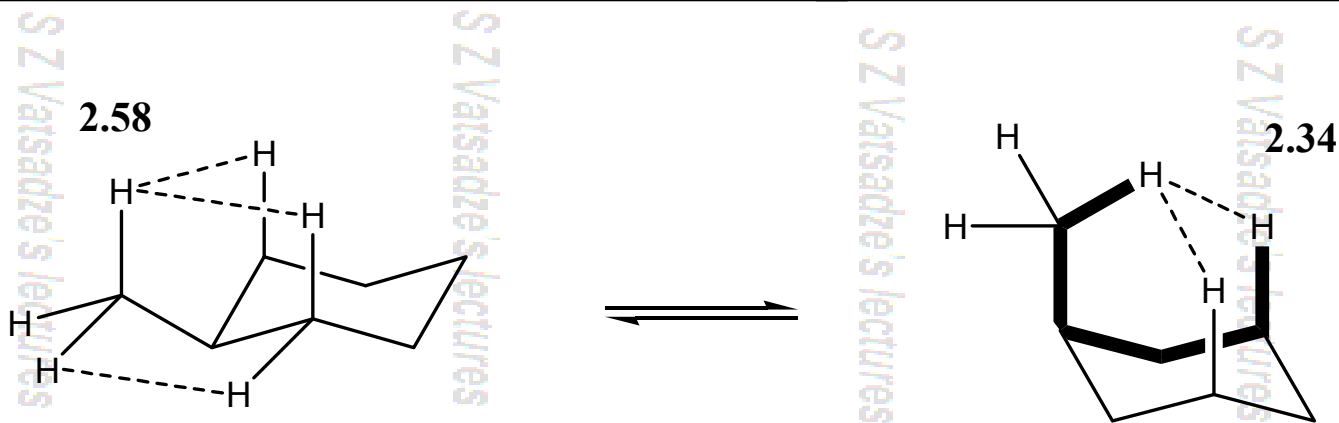
- От одного до шести заместителей в циклогексане.



X	Equilibrium constant, K	Energy difference between axial and equatorial conformers, kJ mol^{-1}	% with substituent equatorial
H	1	0	50
Me	19	7.3	95
Et	20	7.5	95
<i>i</i> -Pr	42	9.3	98
<i>t</i> -Bu	>3000	>20	>99.9
OMe	2.7	2.5	73
Ph	110	11.7	99

Note the following points.

- От одного до шести заместителей в циклогексане.

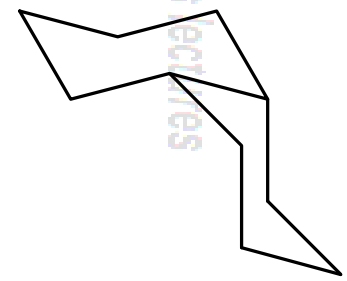
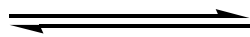
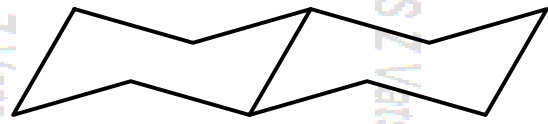
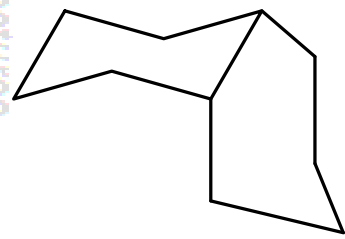


Вырожденный процесс

$K \sim 0.001$

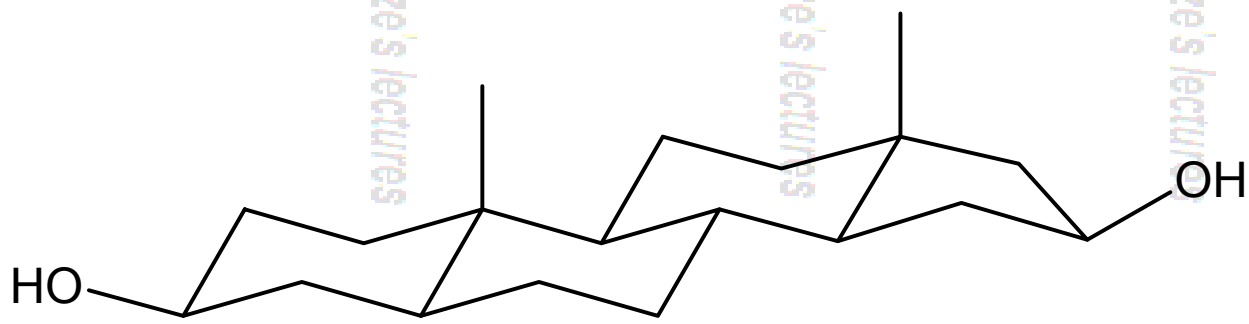
• Декалины и стероиды.

Транс-декалин

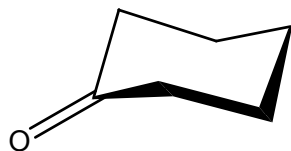


Цис-декалин

$\Delta G = 51$ кДж/моль



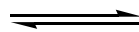
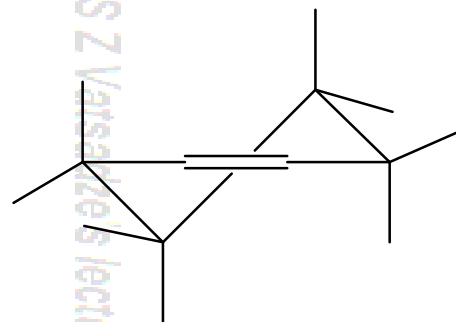
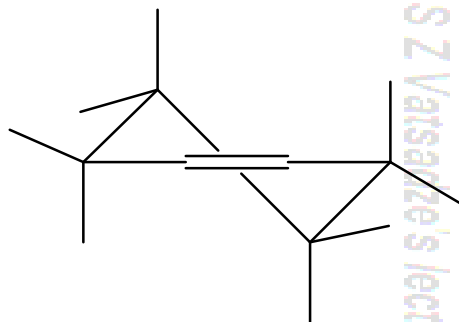
• Циклогексанон и циклогексен.



0



13 кДж/моль (ЦГ - 22)



$\Delta G = 22$ кДж/моль (ЦГ - 43)

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

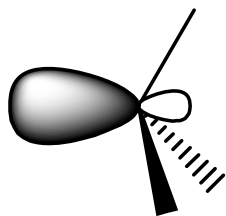
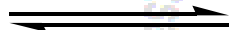
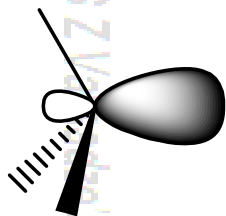
S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

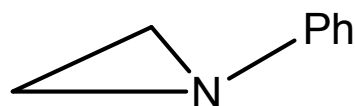
S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

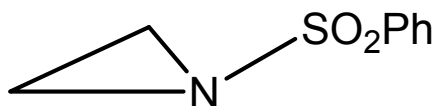
• Два слова о пирамидальной инверсии



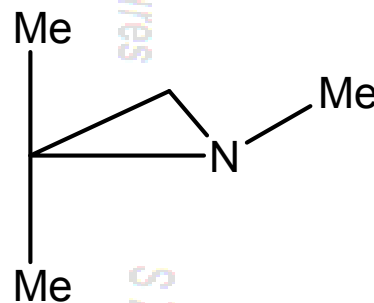
20 – 30 кДж/моль



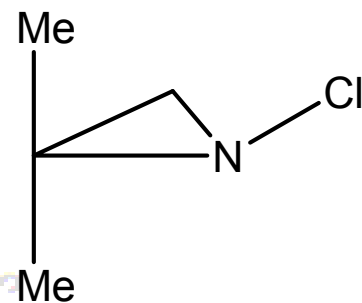
47



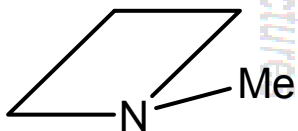
52



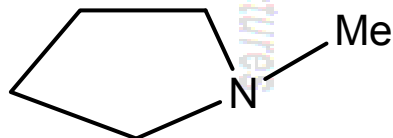
78



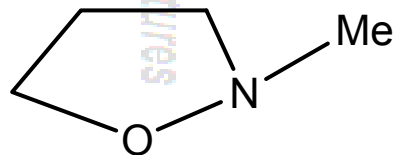
100



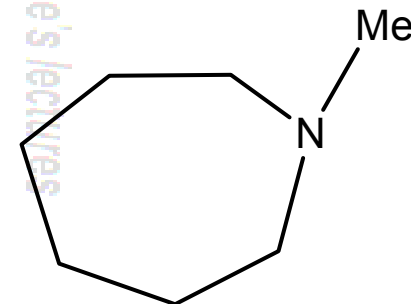
43



34



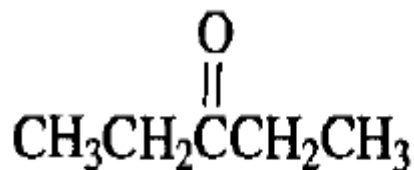
65



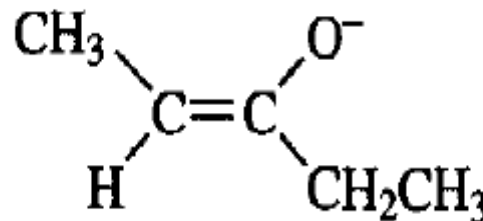
28

Устойчивость енолятов: стереохимия

SZ Vais:

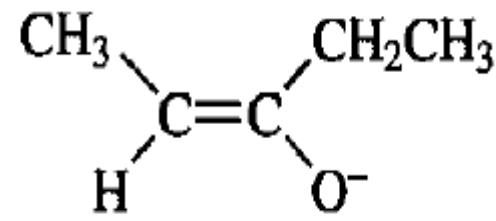


SZ Vais:



Z-enolate

SZ Vais



E-enolate

SZ Vais

Kinetic control (lithium
2,2,6,6-tetramethylpiperidide/
tetrahydrofuran)

13

87

Thermodynamic control
(equilibration in the presence
of excess ketone)

84

16

/res

/res

/res

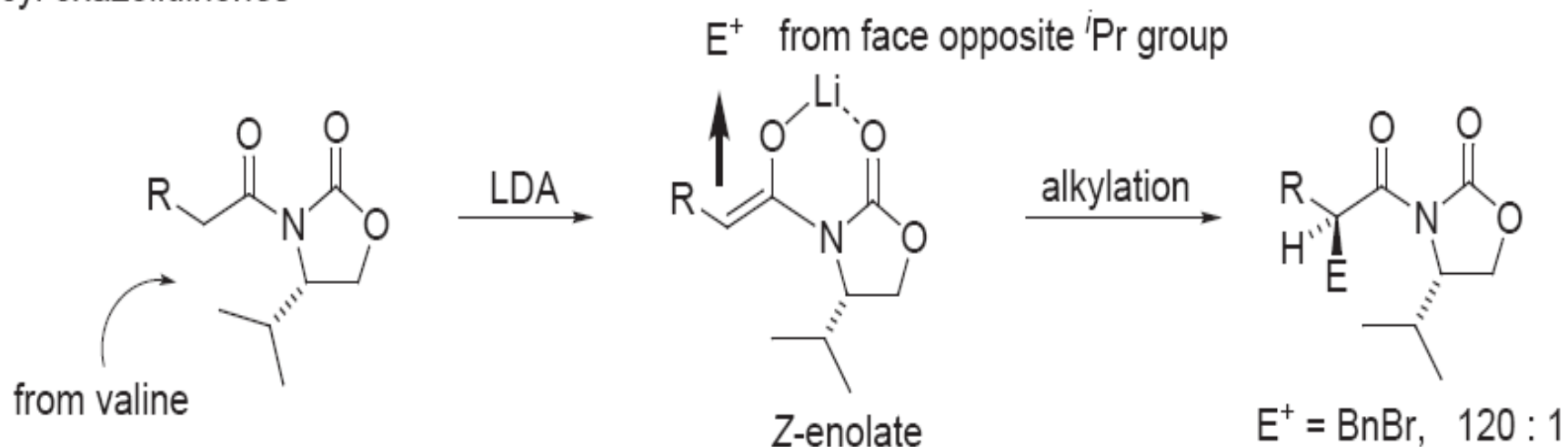
/res

- Асимметрическое алкилирование енолятов

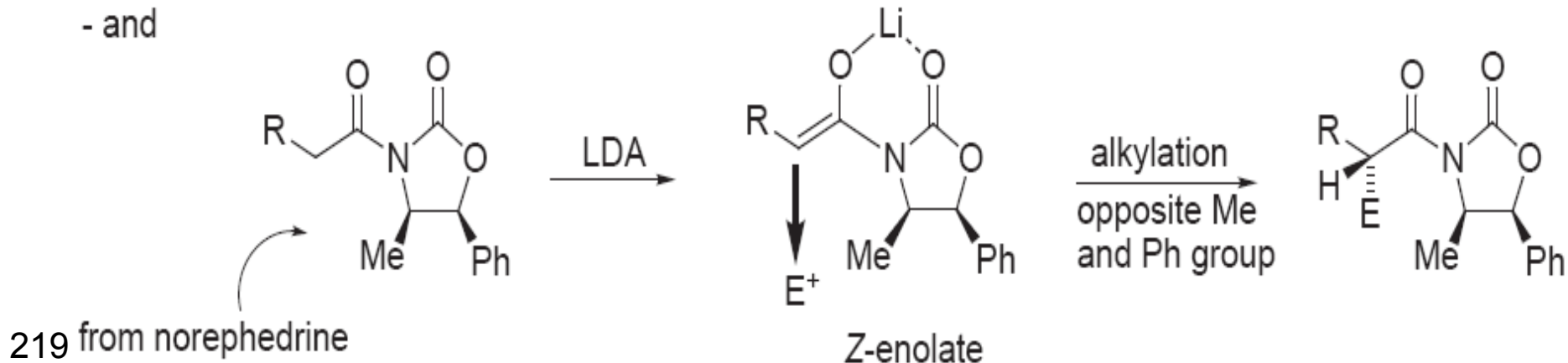
Перенос хиральности с помощью хелатирования

5. Evans' chiral imide auxiliaries: *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 1737.

N-acyl oxazolidinones

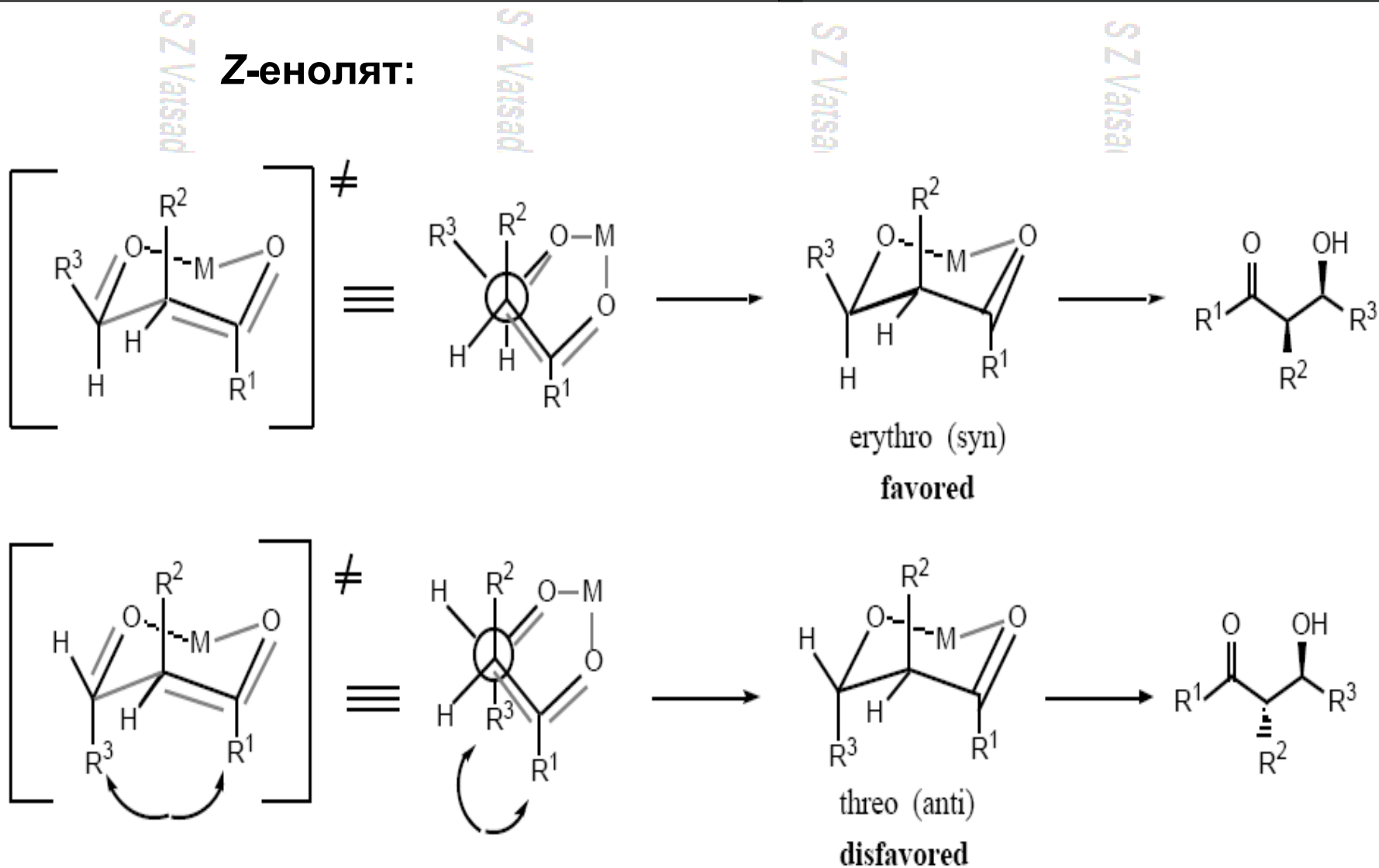


- and



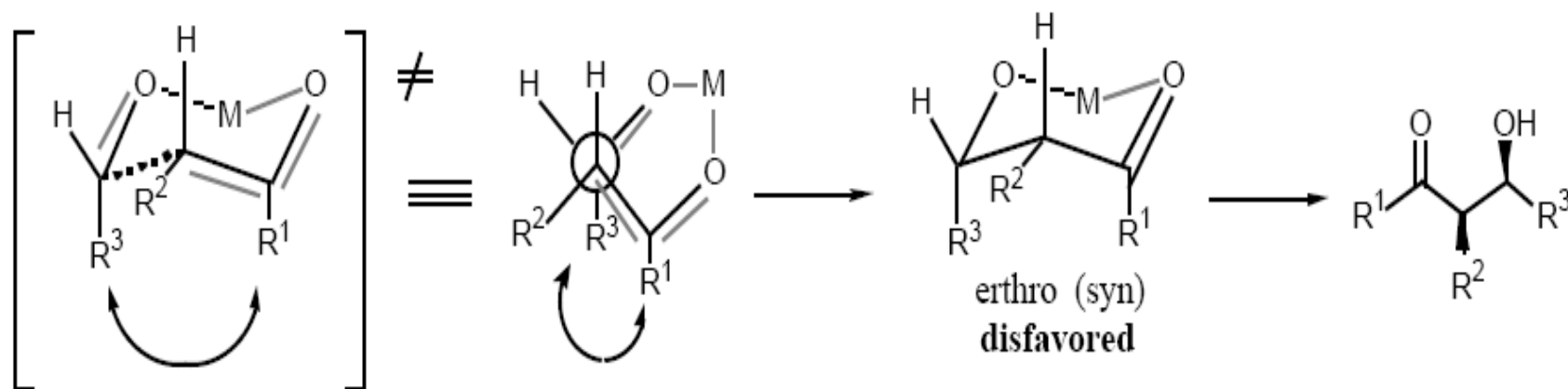
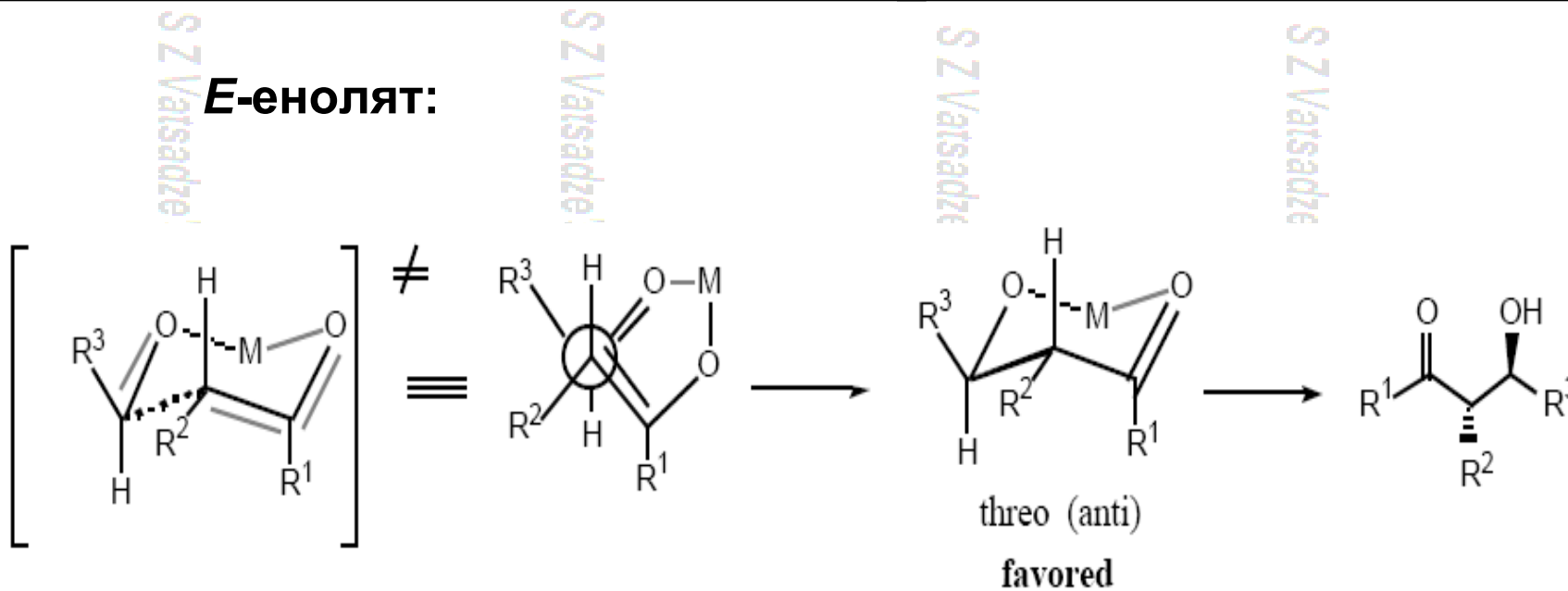
• Стереохимия альдольной реакции

Z-енолят:



• Стереохимия альдольной реакции

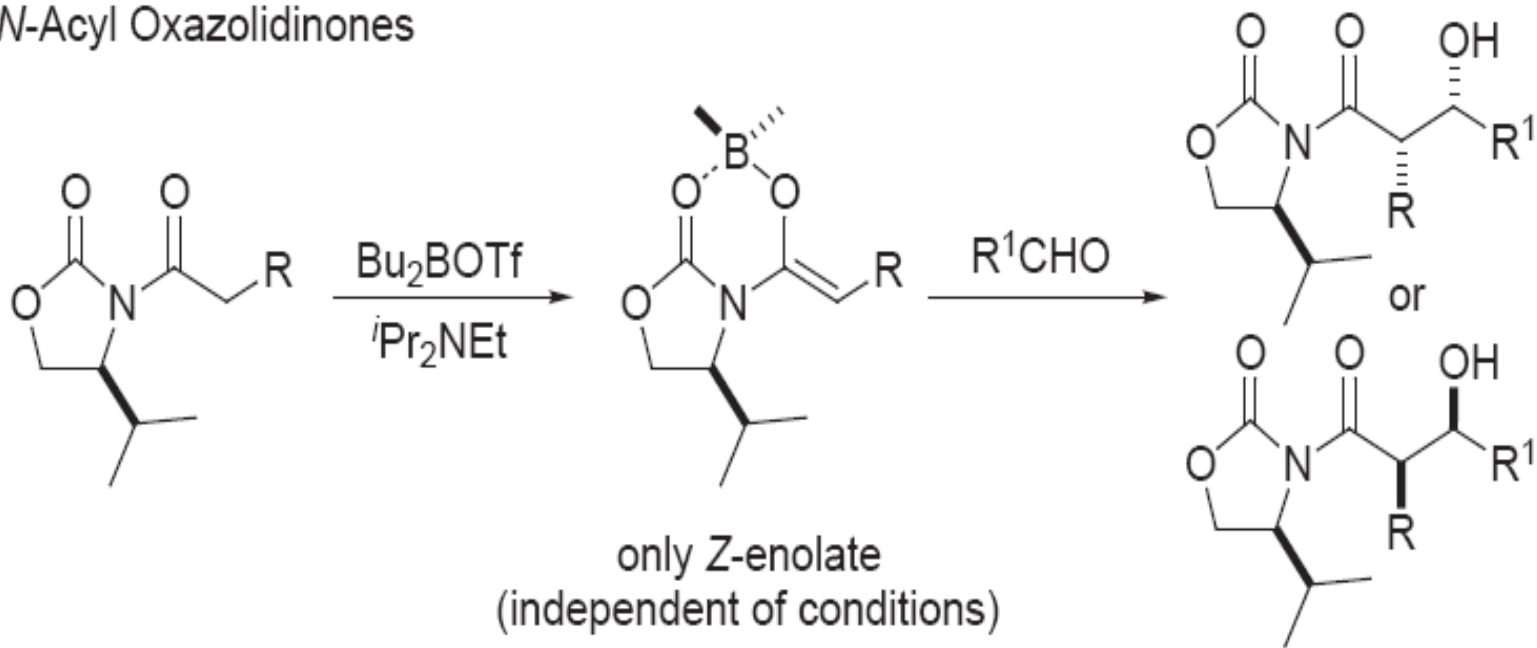
E-енолят:



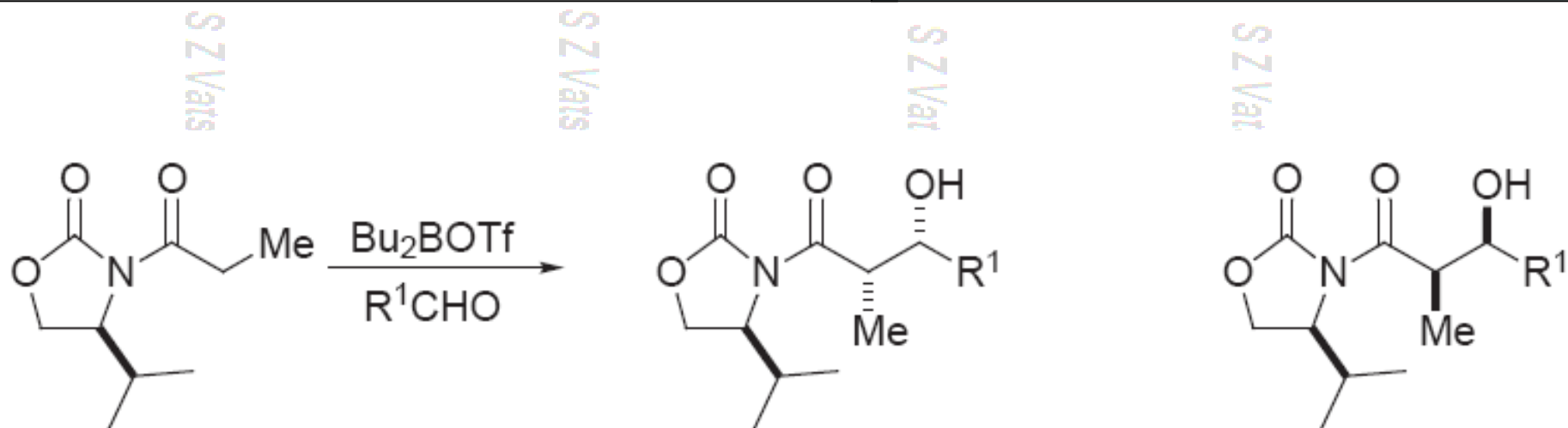
- Хиральные еноляты в альдольной реакции

Оксазолидиноны Эванса

Evans' Chiral *N*-Acyl Oxazolidinones



• Хиральные еноляты в альдольной реакции

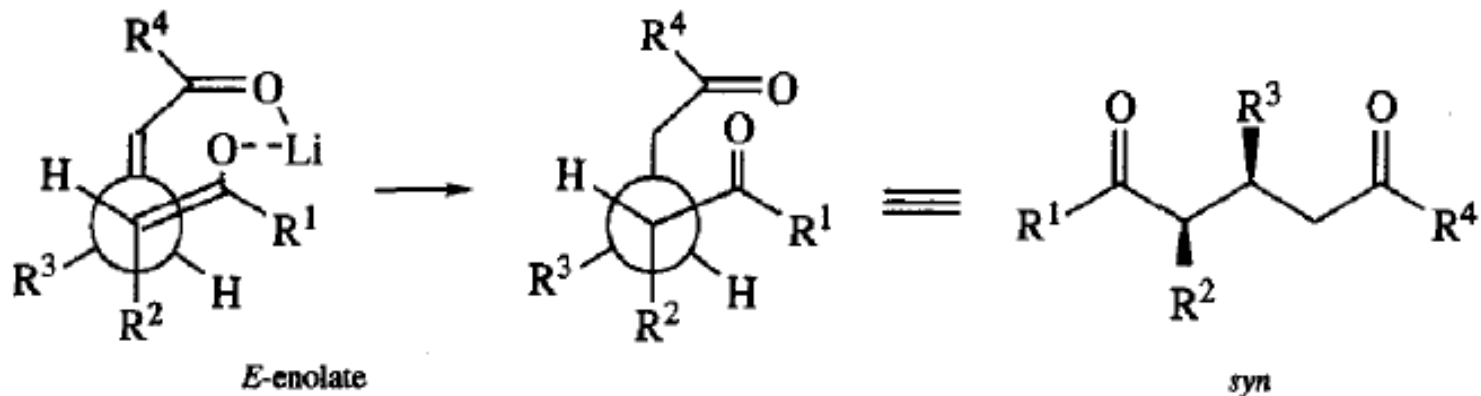
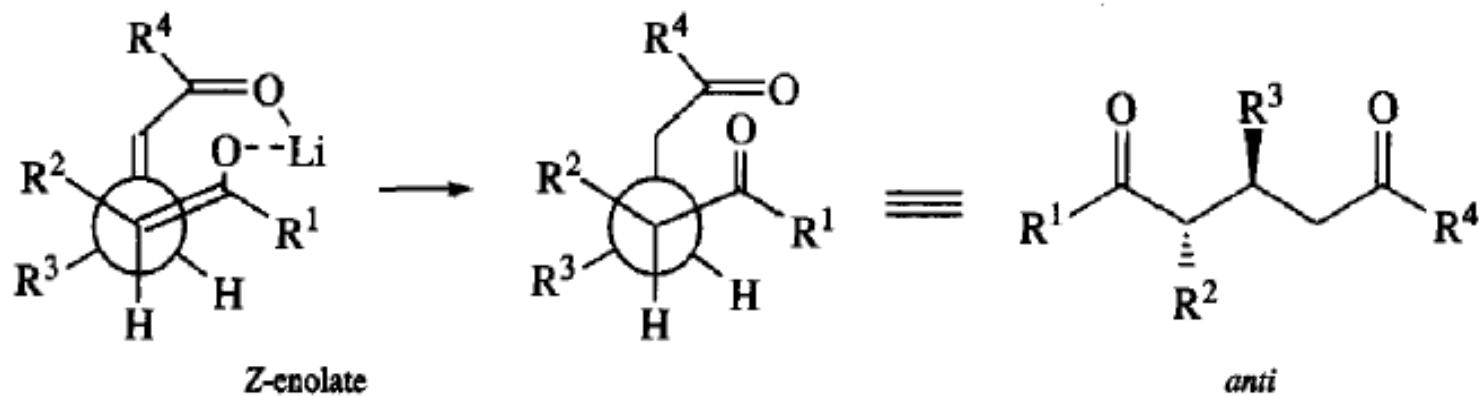
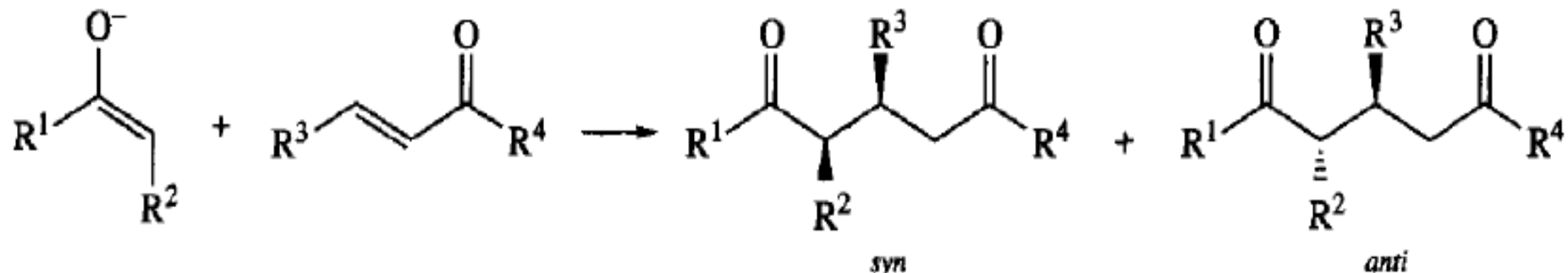


$R^1 = n\text{Bu}$	99.3	:	0.7
$R^1 = i\text{Pr}$	99.8	:	0.2
$R^1 = \text{Ph}$	>99.8	:	<0.2

* no *anti* adducts

Evans *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127, 2876, and 3099.

• Реакция Михаэля:
стереохимия



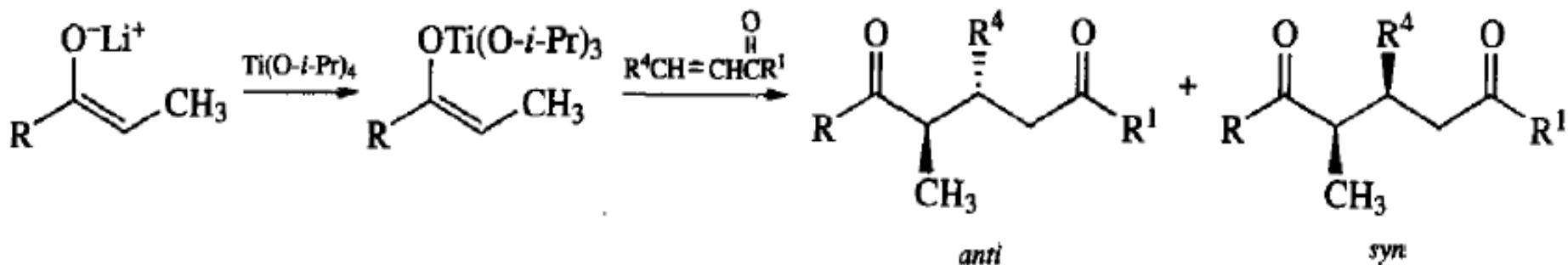
• Реакция Михаэля:
стереохимия

SZ Vaisa!

SZ Vaisa!

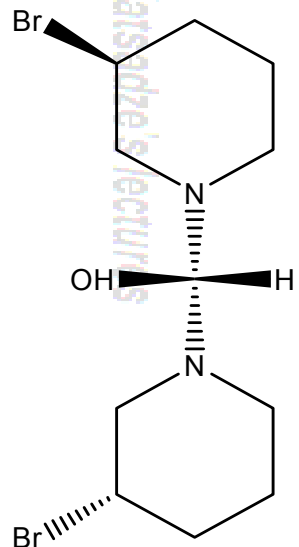
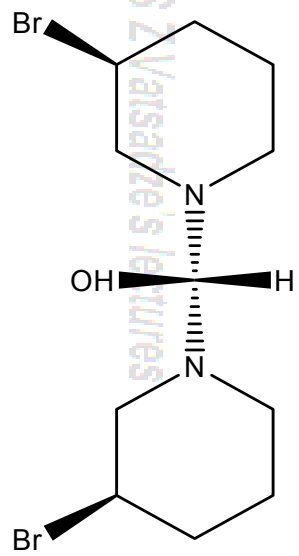
SZ Vaisa!

SZ Vaisa!



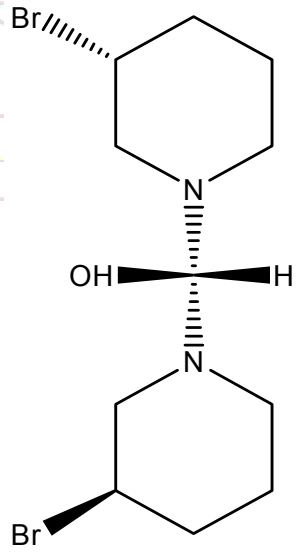
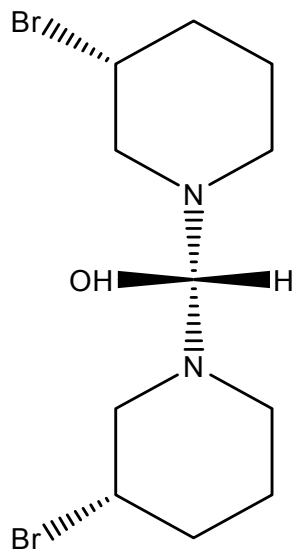
R	enolate	R ¹	R ⁴	<i>anti</i> : <i>syn</i>	yield (%)
Et	Z	t-Bu	Ph	95 : 5	69
Ph	Z	Me	Ph	> 97 : 3	70
Ph	Z	<i>t</i>-Bu	Ph	> 92 : 8	85
<i>i</i>-Pr	Z	t-Bu	Ph	> 97 : 3	65
<i>i</i> -Pr	E	t-Bu	Ph	17 : 83	91

Правило последовательности и его применение



S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures



S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

Д3. Назвать указанные соединения

SZV

SZV

SZV

SZV

1. Определите в какой конформации (кресла или ванны) будут находиться шестичленные циклы в приведенных ниже структурах. Объясните, почему они принимают именно такую конформацию.



кресло

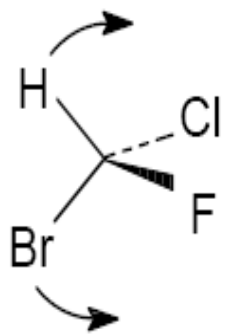
кресло

кресло

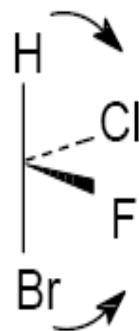
кресло

S

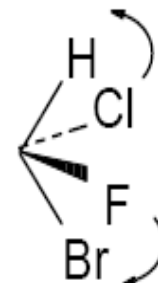
SZ



SZ

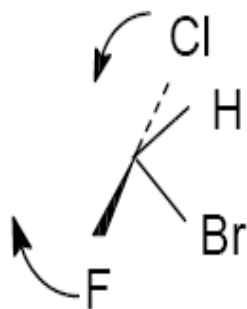
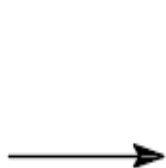


SZ

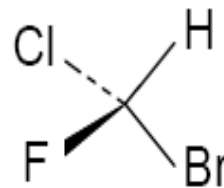


SZ

S7 Vatsiyadze Lectures



S



S

S7 Vatsiyadze Lectures

Попробуйте объяснить