

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.П. КОРОЛЕВА»
(САМАРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

А. А. ДАНИЛИН

СТЕРЕОХИМИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Рекомендовано редакционно-издательским советом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» в качестве учебного пособия для обучающихся по основным образовательным программам высшего образования по направлениям подготовки 04.03.01, 04.04.01 Химия и специальности 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия

САМАРА
Издательство Самарского университета
2025

УДК 547:544.12(075)

ББК Г211.1я7

Д 182

Рецензенты: д-р хим. наук, проф. Л. А. О н у ч а к;
канд. хим. наук, доц. С. Х. Ш а р и п о в а

Данилин, Андрей Александрович

Д182 **Стереохимия органических соединений:** учебное пособие /
А. А. Данилин. – Самара: Издательство Самарского университета, 2025. – 84 с.

ISBN 978-5-7883-2178-3

Рассматривается оптическая активность и хиральность органических молекул, правила построения проекций Фишера, относительная и абсолютная конфигурации и, как итог, связь механизмов реакций и стереохимии продуктов. Кроме того, в данном пособии освещаются вопросы топизма органических молекул, способы расщепления рацемической смеси и основы асимметрического синтеза. Все это может быть весьма полезным при изучении общего курса органической химии и спецкурсов, затрагивающих вопросы стереохимии.

Предназначено для обучающихся по специальности 04.05.01 Фундаментальная и прикладная химия и направлениям подготовки 04.03.01 и 04.04.01 Химия.

УДК 547:544.12(075)

ББК Г211.1я7

ISBN 978-5-7883-2178-3

© Самарский университет, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Оптическая активность и хиральность	5
2. Проекция Фишера	19
3. Энантиомеры и рацематы	21
4. Относительная и абсолютная конфигурация	24
5. Молекулы, содержащие более одного хирального центра	30
6. Диастереомерия циклических соединений	35
7. Топизм	41
8. Способы расщепления рацемической смеси	46
9. Асимметрический синтез	50
10. Связь механизма реакции и стереохимии продуктов ...	64
10.1. Присоединение по двойной связи	64
10.2. Альдольная конденсация	67
10.3. Реакция Виттига и родственные реакции	70
10.4. Строение алициклов и реакционная способность	74
Вопросы для самоконтроля	75
Список использованной литературы	83

ВВЕДЕНИЕ

Сtereoхимия – раздел химии, посвященный изучению пространственного строения молекул и влияния этого строения на физические и химические свойства веществ, на направление и скорость реакций с их участием.

Согласно представлениям Вант-Гоффа и Ле-Белю, можно сказать, что стереохимия – это химия в пространстве. Чтобы понимать поведение молекулы, нужно знать и понимать её стереохимию. Цель настоящего пособия – познакомить читателя с основными понятиями, которыми оперирует стереохимия, и дать им по возможности четкое определение. В стереохимии используются определенные способы изображения молекул, а также стереохимическая номенклатура, с чем также знакомит читателя данное пособие.

Изучение взаимосвязи пространственного строения и биологической активности соединений – одна из актуальных задач органической химии, биоорганической химии и биохимии. В наше время стереохимия является не только разделом теоретической органической химии, но и приобретает ключевую роль в решении важнейших биохимических проблем, в создании новых лекарственных препаратов, а также в ряде областей химических технологий, например, в химии полимеров.

Автор

1. ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ХИРАЛЬНОСТЬ

Поляриметрия – это оптический метод исследования, основанный на способности оптически активных соединений вращать плоскость колебания плоско поляризованного света. Для определения вращения плоскости поляризации применяют оптические приборы – *поляриметры*.

Атомы и молекулы светящихся тел излучают электромагнитные волны. При полной неупорядоченности в расположении этих частиц тела испускают так называемый естественный свет, в котором колебание векторов напряженности электрического (или магнитного) поля происходит во всех плоскостях, проходящих через направление распространения световой волны. Упорядоченность в направлении колебаний полей называется *поляризацией света*. Такой свет, в котором колебания напряженности электрических (магнитных) полей происходят в одной плоскости, называется *плоско поляризованным светом*, а плоскость, в которой колеблется напряженность магнитного поля световых лучей, – *плоскостью поляризации*. Поляризованный свет можно получить, пропуская естественный свет через поляризующие призмы, изготавливаемые из особых кристаллов. К таким кристаллам относятся кристаллы исландского шпата, из которых обычно и готовят поляризующие призмы (призмы Николя). При прохождении поляризованного света через раствор оптически активного вещества происходит вращение плоскости поляризации, но обнаружить его можно только при помощи второй такой же поляризующей призмы (анализатора). Исследование вращения плоскости поляризации используют

для изучения строения оптически активных соединений, а также для их количественного определения.

Оптическая активность характеризуется величиной *удельного вращения* $[\alpha]$, то есть углом поворота плоскости поляризации раствором, содержащим в 1 мл 1 г оптически активного соединения при толщине слоя жидкости в 1 дм. В случае растворов удельное вращение рассчитывают по формуле:

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

где α – экспериментально наблюдаемый угол вращения, град; C – концентрация раствора, г/100 мл; l – толщина слоя раствора, дм.

Для жидких веществ:

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

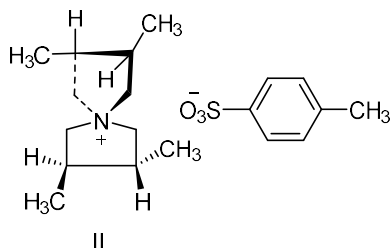
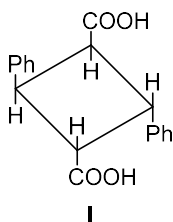
где α – экспериментально наблюдаемый угол вращения, град; l – толщина слоя раствора, дм; ρ – плотность жидкого вещества, г/мл.

Удельное вращение меняется с изменением температуры и длины волны света. Поэтому определение проводят в монохроматическом свете при определенной температуре. Длина волны и температура помечаются индексами при значениях $[\alpha]$. Стандартными условиями считаются 20 °С и D -линия натрия, то есть желтая линия спектра, соответствующая длине волны 589 нм.

Любое вещество, которое вращает плоскость поляризованного света, является *оптически активным*. Если чистое соединение оптически активно, его молекула не совмещается со своим зеркальным изображением. Если молекула совмещается со своим зеркальным изображением и соединение не вращает плоскость поляризованного света, оно *оптически неактивно*.

Свойство объекта не совпадать со своим зеркальным изображением называют *хиральностью* (от греческого слова $\chi\epsilon\iota\rho$, что значит рука). Если молекулу нельзя совместить с ее зеркальным изображением, она *хиральна*, а если можно – *ахиральна*. Соотношение между оптической активностью и хиральностью эмпирическое, но тем не менее оно носит абсолютный характер: неизвестно ни одного исключения и найдены многие тысячи примеров, подтверждающих правило. Хиральность является обязательным критерием наличия оптической активности; это необходимое, но, однако, недостаточное условие.

Обязательным критерием наличия оптической активности является, конечно, несовместимость молекулы с ее зеркальным изображением (хиральность); однако для удобства можно применить и другие тесты, более простые, хотя и не всегда точные. Одним из них служит наличие *плоскости симметрии*, называемой также *зеркальной плоскостью*. Это плоскость, которая проходит через объект и делит его таким образом, что одна его часть является точным отражением другой. *Соединения, имеющие плоскость симметрии, всегда оптически неактивны*, однако известны и оптически неактивные соединения, не имеющие плоскости симметрии. Такие соединения имеют *центр симметрии*, например, L-труксиловая кислота (I), или *зеркально-поворотные оси симметрии*, как соединение (II):



Центром симметрии называется точка внутри предмета, характеризующаяся тем, что проведенная через нее прямая от любого элемента при продолжении на равное расстояние от этой точки встречает идентичный элемент.

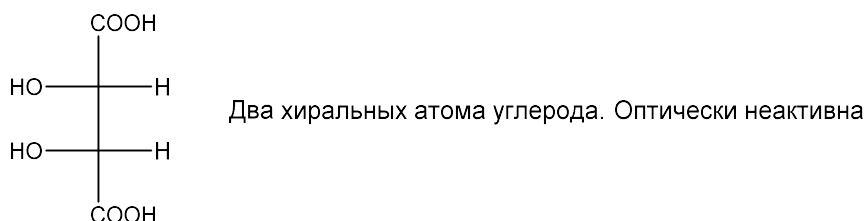
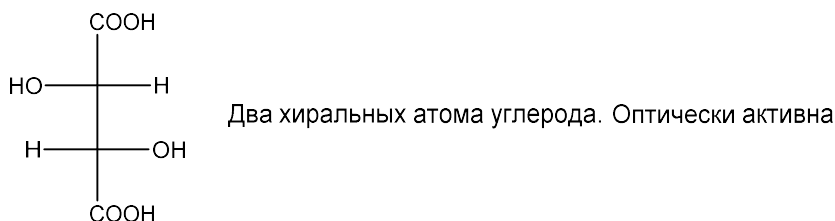
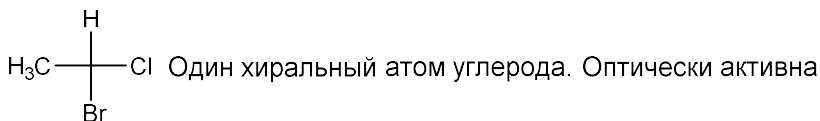
Зеркально-поворотной (альтернирующей) осью симметрии n -го порядка называют ось, при повороте объекта вокруг которой на угол $360^\circ/n$ и последующем зеркальном отражении в перпендикулярной этой оси плоскости получается новый объект, неотличимый от исходного.

Молекула, содержащая только один *хиральный атом* углерода, то есть атом, связанный с четырьмя различными группами (называемый также *асимметрическим*), всегда хиральна и оптически активна, например:

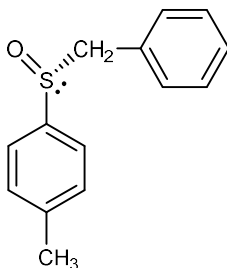


Такая молекула не может иметь плоскости симметрии, если группы A, B, C и D различны.

Однако наличие хирального атома углерода не является ни необходимым, ни достаточным условием оптической активности: молекула, не содержащая хирального атома, также может быть оптически активной, и, наоборот, молекулы, содержащие два или несколько хиральных центров, могут быть оптически неактивными, например:

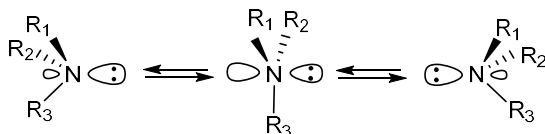


Необходимое условие для несовместимости объекта с его зеркальным изображением можно встретить в соединениях, в которых хиральным центром является не четырехкоординированный углерод, а какой-либо другой атом. Эти молекулы имеют неплоское строение со значительным барьером пирамидальной инверсии, например:

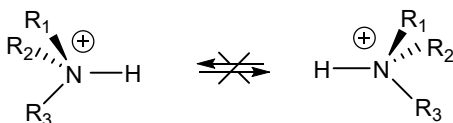


Амины с тремя различными заместителями хиральны, но энергия активации для инверсии пирамиды слишком мала, чтобы

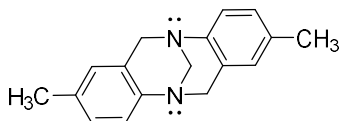
можно было выделить отдельные энантиомеры. Это объясняет самопроизвольную рацемизацию данных соединений:



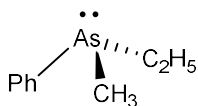
Однако если хиральный амин обработать кислотой, то полученную соль возможно разделить на устойчивые оптические изомеры:



В молекулах, содержащих атом азота в голове моста, пирамидальная инверсия стерически запрещена; если они хиральны, их можно разделить на оптические изомеры. Например, основание Трегера:

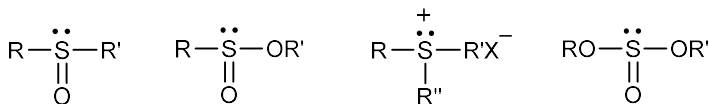


Энергии активации для инверсии пирамиды в случае фосфора, мышьяка и сурьмы значительно больше; получено много оптически активных соединений этих элементов, например:



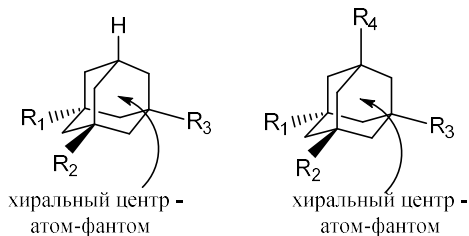
Удалось даже разделить фосфаты, хиральность которых обусловлена лишь тем, что три атома кислорода представляют собой различные изотопы.

Атом серы имеет пирамидальное строение в сульфоксидах, эфирах сульфоновых кислот, сульфониевых солях и сульфатах:



Известны примеры разделения соединений каждого из этих классов.

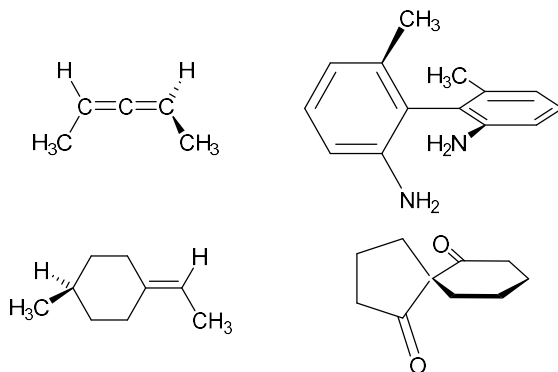
Хиральный центр вовсе не обязательно должен совпадать с атомом. Примером этому могут служить три- и тетразамещенные адамантаны, у которых хиральный центр расположен в центре молекулы.



Таким образом, *необходимыми и достаточными условиями оптической активности являются хиральность и конфигурационная устойчивость соединений.*

Рассмотренные выше соединения являются представителями *центральной хиральности*. Хиральность свойственна также некоторым молекулам, не имеющим хирального центра. Такие соединения могут иметь *хиральную ось (аксиальная хиральность)*, *хиральную плоскость (планарная хиральность)*, *хиральную спираль (спиральная хиральность)* и *топологическую хиральность*.

Оптически активные аллены, биарилы, алкилиденциклогексаны и спираны являются примерами соединений с аксиальной хиральностью, например:



Установление абсолютной конфигурации соединений с аксиальной хиральностью можно показать на примере хирального аллена (рис. 1). Его представляют как вытянутый тетраэдр с заместителями у вершин и смотрят вдоль хиральной оси (двойные связи опущены для ясности). При этом не имеет значения, с какого конца оси смотреть на молекулу. Верхняя пара атомов находится в плоскости страницы, а нижняя пара расположена в перпендикулярной плоскости, причём атом хлора находится сзади (за плоскостью страницы), а атом водорода – спереди. Сплошные линии от Н к Н и от Н к Cl обозначают передние рёбра тетраэдра, а пунктирная линия – ребро сзади. Далее определяют старшинство заместителей $a > b > c > d$. Большее старшинство (a и b) приписывают паре атомов, расположенных ближе к наблюдателю (направление взгляда 1), в соответствии с правилом последовательности КИП. Следовательно, нижний дальний атом Cl обозначается a , а нижний ближний атом Н – b . Оставшиеся два лиганда обозначают также в

соответствии с правилом последовательности, то есть верхний правый атом Cl – *c*, а верхний левый атом H – *d*. Чтобы применить правило последовательности и определить стереодескриптор, нужно смотреть на структуру со стороны, противоположной самому младшему заместителю (*d*) (направление взгляда 2). Тогда получается тригональное расположение остальных групп *a*, *b* и *c*. Для рассматриваемого аллена старшинство заместителей понижается по часовой стрелке, то есть структура обозначается как (*R_a*)-1,3-дихлораллен (подстрочный индекс *a* обозначает аксиальную хиральность).

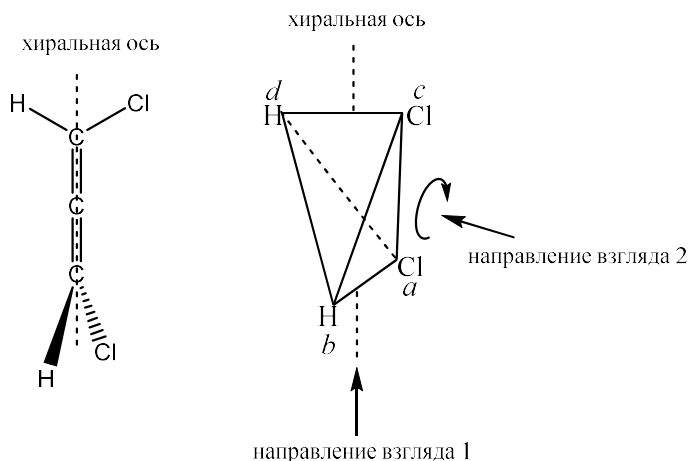


Рис. 1. Определение абсолютной конфигурации хиральных алленов

Обозначение конфигурации бифенилов и бинафтилов с помощью стереодескрипторов *R_a* и *S_a* проводится так же, как для хиральных алленов. Ниже представлена структура (*R_a*)-2,2'-бинафтола (рис. 2):

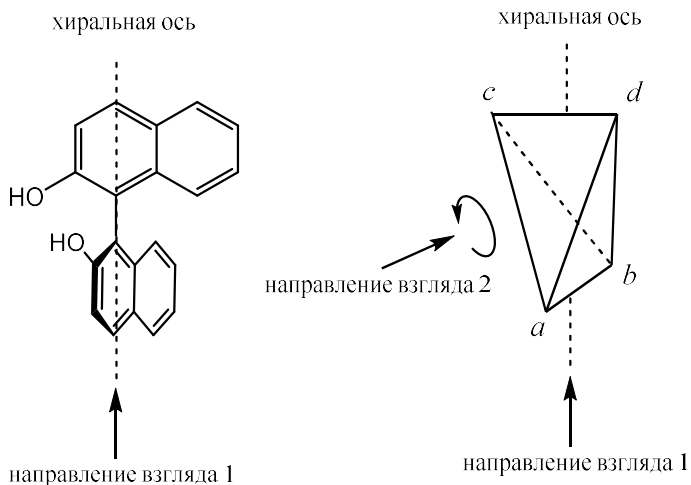
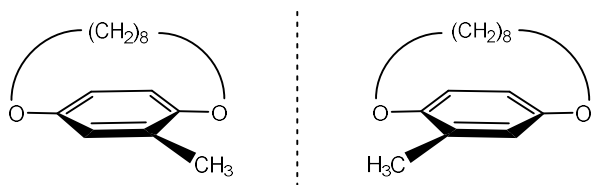
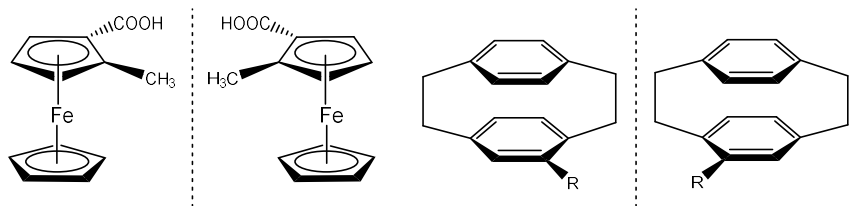


Рис. 2. Определение абсолютной конфигурации хиральных биариллов

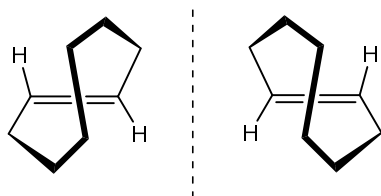
Макроциклические эфиры гидрохинона – *анса*-соединения – пример соединений с планарной хиральностью. Хиральность молекул *анса*-соединений обусловлена тем, что в них затруднен или вообще невозможен поворот бензольного кольца вокруг находящихся в *пара*-положении относительно друг друга σ -связей макроцикла:



Планарной хиральностью могут обладать также производные металлоценов (например, ферроценов) и циклофанов:



транс-Циклооктен также является соединением с планарной хиральностью:



Конфигурация соединений с планарной хиральностью определяется с помощью правил старшинства для центральной хиральности с использованием следующих дополнительных правил:

1. Следует определить хиральную плоскость, которая должна быть естественной плоскостью молекулы, например плоскость бензольного кольца в приведённом ниже соединении (рис. 3):

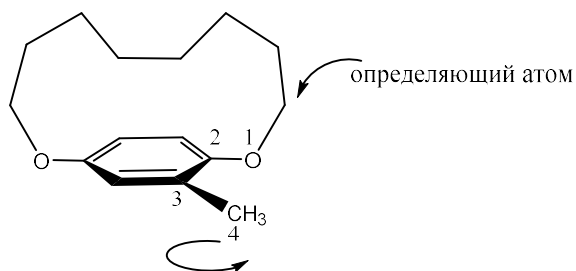


Рис. 3. Определение абсолютной конфигурации анса-соединений

2. В качестве определяющего атома следует выбрать ближайший атом с наибольшим старшинством вне плоскости, который непосредственно связан с атомом в хиральной плоскости.

3. Пронумеровать атомы в хиральной плоскости, начиная с атома, который связан с определяющим атомом и предшествует атому, обладающему следующим ближайшим старшинством в хиральной плоскости.

4. Если направление отсчёта при рассмотрении со стороны определяющего атома следует по часовой стрелке, то молекула имеет (R_p)-конфигурацию, а если против часовой стрелки, как в приведённом выше примере, то (S_p)-конфигурацию.

Спираль представляет собой хиральную структуру, широко распространённую в органической химии. Примерами соединений со спиральной хиральностью являются молекулы ДНК, некоторые белки, гелицены и, что менее очевидно, биарилы, аллены (и другие кумулены с нечётным числом атомов углерода), *транс*-циклооктен, изображённый выше, и ряд других соединений.



один из стереоизомеров гептагелицена

Хиральная ось в таких соединениях проходит через центр спирали, а направление спирали можно определить, если посмотреть вдоль оси. Спираль, закручивающаяся по часовой стрелке, называется правой спиралью её обозначают стереодескриптором P (*Plus* – плюс). Если спираль закручивается против часовой стрелки, то это левая спираль, для которой используют стереодескрип-

тор M (*Minus* – минус). Стоит отметить, что не имеет значения, с какой стороны смотреть вдоль оси – направление спирали будет одним и тем же.

Очень наглядным примером спиральной структуры является (P)-гептагелицен, изображенный выше. Семь ароматических колец не укладываются в плоскости, в результате одно концевое кольцо располагается над или под другим, так что вся структура принимает форму спирали.

Среди многих спиральных структур наиболее известным, вероятно, является полинуклеотид ДНК. Структура, установленная Уотсоном и Криком в 1953 году, представляет собой двойную спираль, состоящую из двух антипараллельных правоориентированных (P)-спиралей, удерживаемых вместе водородными связями.

Расположение заместителей в перпендикулярных плоскостях относительно оси хиральности в алленах и биарилах означает, что их можно рассматривать как очень короткие спиральные фрагменты, которые можно описывать, используя дескрипторы для спирали – M и P . Если взять в качестве примера (R_a)-1,3-диметилаллен (иначе (R_a)-пентадиен-2,3) и смотреть на структуру сверху вниз (или снизу вверх) вдоль оси, то спиральность определяется торсионным углом между старшими группами, находящимися спереди и сзади (в данном случае метильными группами) (рис. 4). Если торсионный угол при переходе от переднего (ближнего к наблюдателю) к дальнему заместителю имеет направление против часовой стрелки, то ставится обозначение M , если же угол имеет направление по часовой стрелке, то P . Существует четкая корреляция между двумя типами стереохимических дескрипторов: $R_a \Rightarrow M, S_a \Rightarrow P$.

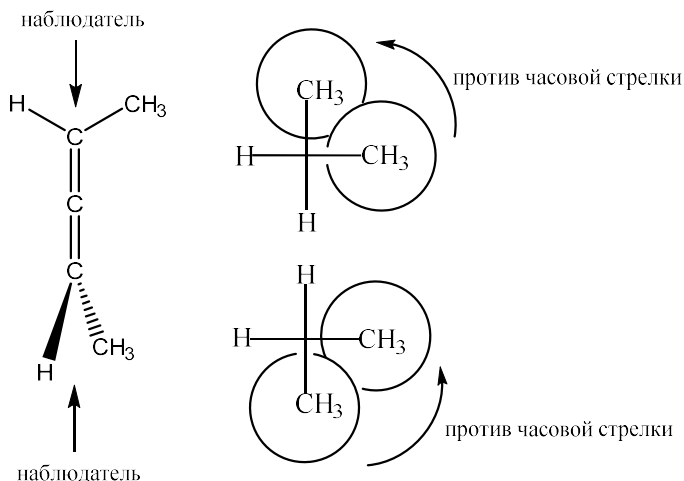
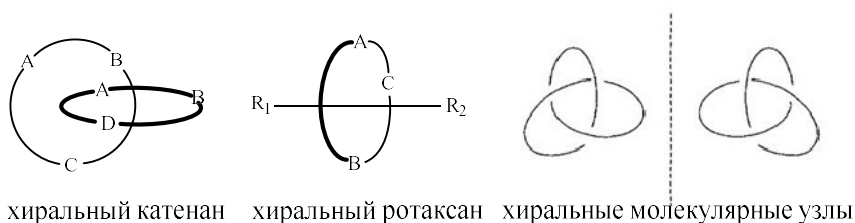


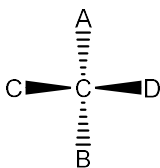
Рис. 4. Определение конфигурации 1,3-диметилаллена, обладающего спиральной хиральностью

Топологическая хиральность связана с наличием структурной несимметричности благодаря наличию соответствующего элемента хиральности – *топологической связи*. Она характерна для супрамолекул, например, катенанов, ротаксанов, молекулярных узлов:

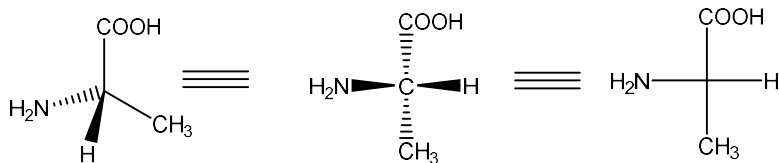


2. ПРОЕКЦИИ ФИШЕРА

Для изображения пространственного строения молекул органических соединений в плоскости на практике пользуются различными видами проекций. В качестве примера ниже приведена *клиновидная проекция* абстрактной молекулы с асимметрическим атомом углерода:

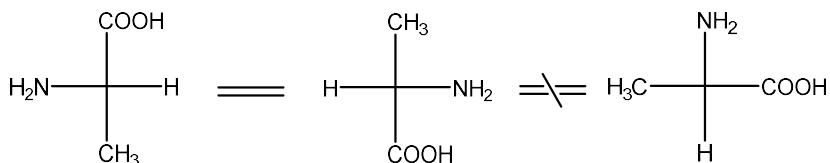


С целью упрощения представления таких моделей на бумаге Э. Г. Фишер в 1891 году предложил изображать тетраэдрические атомы углерода с помощью проекций, названных его именем. При этом условились те связи в модели, которые направлены от плоскости бумаги к наблюдателю, изображать горизонтальными линиями, а связи, направленные от наблюдателя – вертикальными линиями:

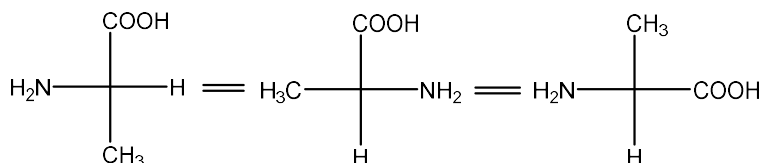


Чтобы с помощью этих формул получить правильные результаты следует помнить, что они являются проекциями и поэтому при проверке совместимости с зеркальным изображением их нужно рассматривать иначе, чем молекулярные модели. Поскольку

любая плоскость совместима со своим зеркальным изображением, для рассмотрения проекций Фишера необходимо ввести некоторые ограничения: формулу нельзя выводить из плоскости доски или бумаги, её нельзя поворачивать на 90° (это приведёт к обращению конфигурации), хотя допустим поворот на 180° :



Допустимо также зафиксировать какую-либо одну группу, а остальные три вращать по или против часовой стрелки:

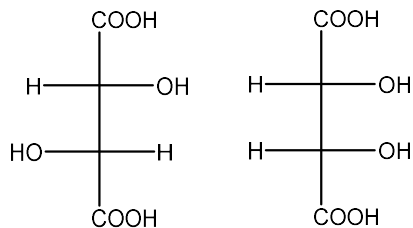
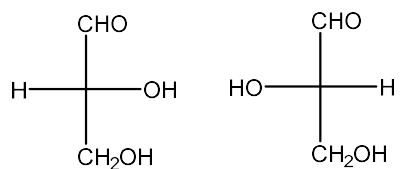


Однако, как в молекулах, так и в проекциях Фишера, взаимная перестановка любых двух групп приводит к превращению молекулы в её зеркальное изображение (происходит обращение конфигурации), в случае четного числа таких перестановок получаем исходный изомер (наблюдается сохранение конфигурации).

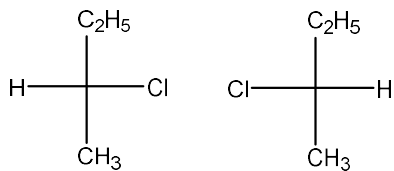
С учетом этих ограничений проекции Фишера можно использовать вместо моделей, для того чтобы проверить совместима ли молекула, содержащая асимметрический атом углерода, со своим зеркальным изображением. Однако эти проекции нельзя применить к молекулам, хиральность которых обусловлена не наличием асимметрического атома, а другими причинами.

3. ЭНАНТИОМЕРЫ И РАЦЕМАТЫ

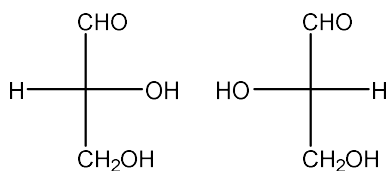
Соединения, имеющие одинаковое химическое строение, но различающиеся геометрией, т.е. расположением атомов в трехмерном пространстве, называются *стереоизомерами*. Например:



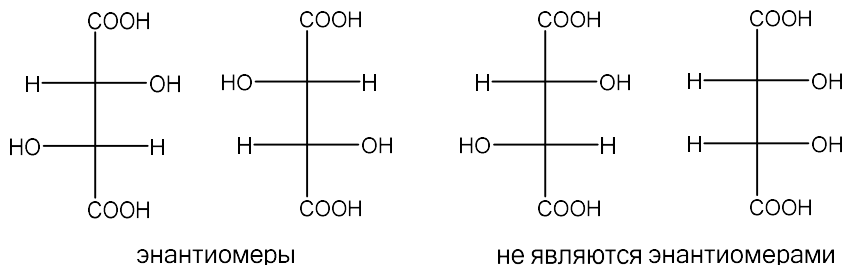
Два хиральных стереоизомера, являющихся зеркальным изображением друг друга, называются *энантиомерами*, или *оптическими изомерами*, например:



энантиомеры



энантиомеры



Если вещество состоит из равных количеств обоих энантиомеров, то такая смесь называется *рацемической формой*. Процесс превращения одного из двух энантиомеров в рацемическую форму называют *рацемизацией*. Он связан с увеличением энтропии S на величину $R \cdot \ln 2$ и является, таким образом, термодинамически выгодным. Под понятием *расщепление рацемической формы* понимают разделение её на чистые энантиомеры. Превращение одного из энантиомеров в другой называют *инверсией*.

Поскольку энантиомеры являются стереоизомерами, следовало бы ожидать, что они имеют различные свойства. Соответствующие различия заметны, однако, исключительно в хиральной среде. Так, оба энантиомера имеют одинаковую стандартную свободную энергию Гиббса образования ΔG° и совпадающие физические свойства, такие как температуры плавления и кипения, показатели преломления, плотность, ИК- и УФ-спектры и т.д., а также одинаковую реакционную способность по отношению к ахиральным реагентам. Однако энантиомеры различным образом ведут себя по отношению к хиральным реагентам и по отношению к хиральным физическим воздействиям, таким как поляризованный свет.

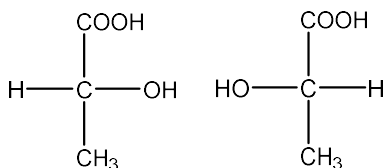
Энантиомеры вращают плоскость поляризованного света в равной степени, но в противоположных направлениях. Изомеры, вращающие плоскость поляризованного света влево (против часо-

вой стрелки), называют *левовращающими*, или *левыми*, и обозначают $(-)$, а изомеры, вращающие плоскость вправо (по часовой стрелке), называют *правовращающими*, или *правыми*, и обозначают $(+)$.

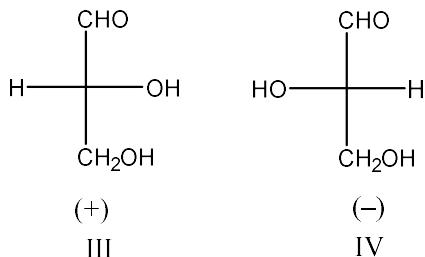
При взаимодействии с хиральными реагентами энантиомеры реагируют с различными скоростями. Иногда эти скорости могут быть очень близки, так что различие не имеет практического значения; в других случаях могут настолько отличаться, что один энантиомер может прореагировать, а другой за то же время совсем не вступает в реакцию. В этом, в частности, заключается причина того, что одни энантиомеры проявляют биологическую активность, а их оптические антиподы совершенно неактивны.

4. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ И АБСОЛЮТНАЯ КОНФИГУРАЦИЯ

Допустим, имеется две пробирки, одна из которых содержит (–)-молочную кислоту, а другая – ее (+)-энантиомер:

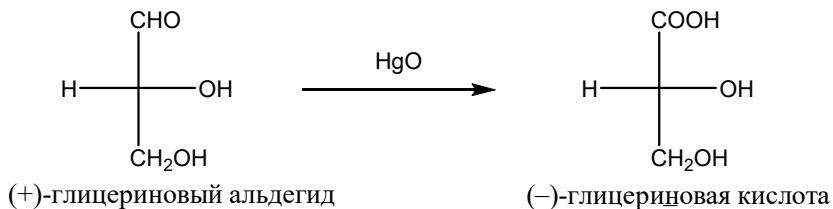


Как узнать, какой изомер находится в каждой из пробирок? Химики пытались решить эту проблему еще в начале XX века и пришли к выводу: как для молочной кислоты, так и для любого другого соединения ответить на поставленные вопросы невозможно. Выход, предложенный М.А. Розановым в 1906 г., состоял в том, чтобы выбрать в качестве стандарта какое-нибудь одно соединение и произвольно приписать ему одну из конфигураций. Выбор пал на глицериновый альдегид, который структурно связан с сахарами:



(+)-изомеру была приписана конфигурация, показанная формулой (III), и он был обозначен буквой D, а соответствующий

(–)-изомер (IV) буквой L. Как только был выбран стандарт, стало возможным соотносить с ним конфигурацию других соединений. Например, при окислении оксидом ртути (II) (+)-глицериновый альдегид дает (–)-глицериновую кислоту:

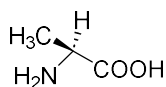


Поскольку изменение конфигурации у центрального атома углерода маловероятно, можно сделать вывод, что (–)-глицериновая кислота имеет такую же конфигурацию, что и (+)-глицериновый альдегид, поэтому (–)-глицериновая кислота была также отнесена к D-ряду. Этот пример подчеркивает, что *молекулы с одинаковой конфигурацией не обязательно вращают плоскость поляризованного света в одном и том же направлении.*

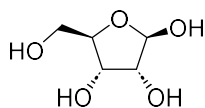
Поскольку была установлена конфигурация глицериновых кислот по отношению к глицериновым альдегидам, стало возможным отнесение других соединений к той или иной конфигурации. И каждый раз, когда устанавливалась конфигурация нового соединения, к нему можно было отнести другие соединения и т.д. Таким образом, конфигурация многих тысяч соединений была косвенно отнесена к D- или L-глицериновому альдегиду (*относительная конфигурация*).

В 1951 г. появилась возможность проверить правильность предложенного М.А. Розановым условного отнесения. С помощью рентгеноструктурного анализа удалось установить конфигурацию натрийрубидийтартрата и показать, что выбор, сделанный М.А. Розановым, был правильным.

Несмотря на широкое использование символов D и L для обозначения конфигурации, этот метод не лишен недостатков. Определение принадлежности того или иного энантиомера к D- или L-ряду может зависеть от того, к какому соединению его относят. Известны случаи, когда энантиомер можно путем пяти или шести стадий связать с известным соединением D-ряда, а другим путем, также из пяти или шести стадий, этот энантиомер можно связать с L-энантиомером того же соединения. В таких случаях приходится делать произвольное отнесение к D- или L-ряду. Из-за отмеченного недостатка и ряда других в настоящее время система D,L-обозначений используется редко; исключение составляют такие соединения, как углеводы и аминокислоты, например:



L-аланин



β -D-рибоза

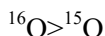
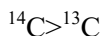
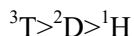
Систему D,L-обозначений, по существу, вытеснила система обозначения *абсолютной конфигурации* Кана–Ингольда–Прелога (КИП), согласно которой четыре группы при асимметрическом атоме углерода дифференцируют по старшинству в соответствии с определенным набором правил:

1. Старшинство заместителей убывает в порядке уменьшения порядкового номера элемента, непосредственно связанного с асимметрическим атомом углерода. Неподелённая пара электронов рассматривается как заместитель, имеющий атомный номер 0.

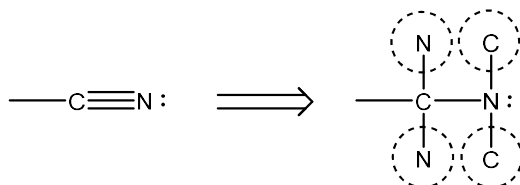
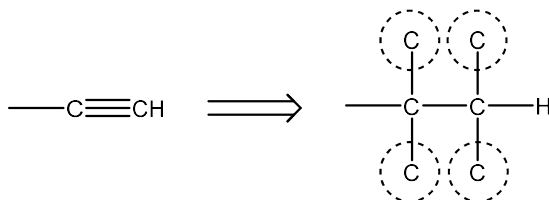
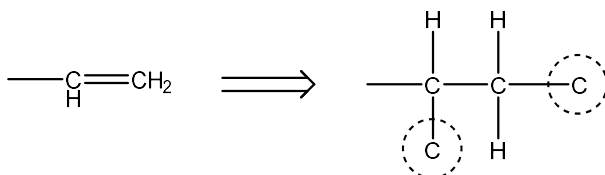
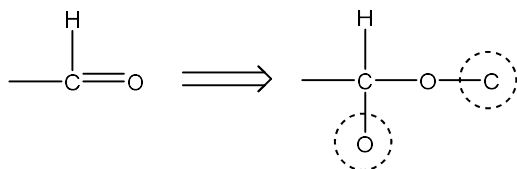
2. Если с атомом углерода связано два или несколько одинаковых атомов, старшинство устанавливается по второму слою атомов в группе. Например, в молекуле $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{OH}$ предпочтение отдается группе $-\text{CH}_2\text{OH}$, содержащей во втором слое два атома водорода и один атом кислорода (O, H, H), так как порядковый номер кислорода больше, чем углерода. Эту группу

считают первой, несмотря на то, что в ней с атомом углерода связан один атом кислорода, а в группе $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ – два атома углерода (C, C, H). Если и вторые атомы в группе одинаковы, порядок определяется по третьему слою атомов и т.д.

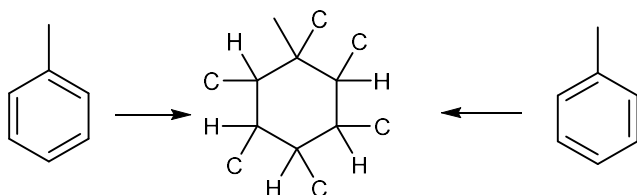
3. При размещении изотопно различных заместителей, изотоп с большим массовым числом упоминается первым.



4. Двойные и тройные связи рассматриваются так, как если бы они были расщеплены соответственно на две или три простые связи:

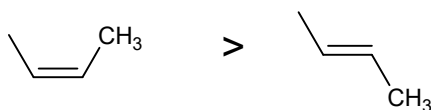


Ненасыщенные циклические системы трактуются аналогично. При этом обе структуры бензола по Кекуле образуют одну модель. Например:



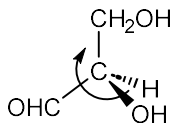
Согласно приведенным правилам, можно расположить заместители в порядке уменьшения старшинства следующим образом:
 $\text{COOH} > -\text{COPh} > -\text{COMe} > -\text{CHO} > -\text{CH}(\text{OH})_2 > \text{фенил} > -\text{C}\equiv\text{CH} > \textit{tert}\text{-бутил} > \text{циклогексил} > \text{винил} > \text{изопропил} > \text{бензил} > \text{неопентил} > \text{аллил} > \textit{n}\text{-пентил} > \text{этил} > \text{метил} > \text{дейтерий} > \text{водород}.$

Если два заместителя при асимметрическом атоме различаются только конфигурацией двойной связи, то считается, что $Z > E$:

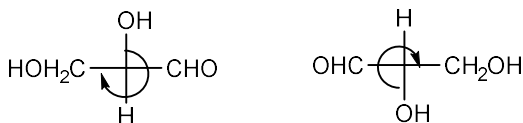


Таким образом, в глицериновом альдегиде четыре группы должны располагаться по убыванию старшинства в последовательности: $\text{OH}, \text{CHO}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{H}$.

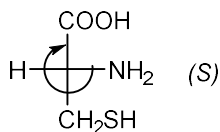
Когда определена последовательность заместителей, изображение молекулы располагают таким образом, чтобы самая младшая группа была самой удаленной от наблюдателя. Тогда, если остальные группы в установленном порядке ориентированы по часовой стрелке, молекулу относят к R -ряду, а если они ориентированы против часовой стрелки, молекулу относят к S -ряду. Так, (+)-энантиомер глицеринового альдегида имеет R -конфигурацию:



Следует отметить, что при изображении соединений с помощью фишеровских проекций можно легко определить их конфигурацию без построения моделей. Формулу записывают так, чтобы младший заместитель находился внизу (или вверху); если при этом остальные группы в порядке уменьшения старшинства располагаются по часовой стрелке, соединение относится к *R*-ряду:



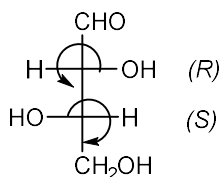
Если младший заместитель расположен в проекции Фишера справа или слева от асимметрического атома, то в этом случае, чтобы не переписывать формулы заново, пользуются *обращенным правилом* – если старшинство заместителей уменьшается по часовой стрелке, то конфигурация асимметрического атома углерода – *S*, если против часовой стрелки – *R*, например:



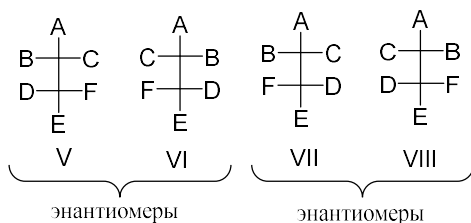
В большинстве случаев система Кана–Ингольда–Прелога не вызывает трудностей и дает однозначные результаты.

5. МОЛЕКУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ БОЛЕЕ ОДНОГО ХИРАЛЬНОГО ЦЕНТРА

Если в молекуле имеются два хиральных центра, то каждый из них имеет свою собственную конфигурацию, которую можно описать по методу Кана–Ингольда–Прелога, например:



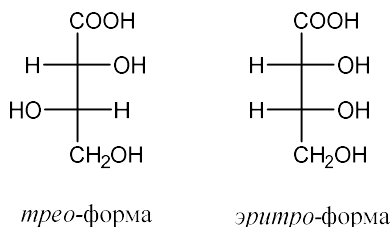
Так как каждый центр может иметь *R*- или *S*-конфигурацию, то это указывает на возможность существования четырех стереоизомеров. Поскольку молекула может иметь только одно зеркальное изображение, это означает наличие двух пар энантиомеров:



Отношение соединений (V) и (VI) к (VII) и (VIII) обозначается термином *диастереомеры*. *Диастереомеры можно определить как стереоизомеры, не являющиеся энантиомерами* (то есть не являющиеся зеркальным отражением друг друга). Будучи энантиомерами, соединения (VII) и (VIII) должны обладать идентичными свойствами, за исключением вращения плоскости поляризо-

ванного света; то же справедливо для энантиомеров (V) и (VI). Но свойства соединений (V) и (VI) не идентичны свойствам соединений (VII) и (VIII) – эти пары соединений имеют разные температуры кипения и плавления, растворимость, реакцию способность и т.д.

Стереизомеры с двумя рядом расположенными асимметрическими атомами углерода называют *эритро*-формой. Если при вращении в проекциях Ньюмена или Фишера можно одновременно попарно совместить заместители равного старшинства. Если же заместители попарно не совпадают, то говорят о *трео*-форме:



Существуют и другие подходы к определению принадлежности соединений к *эритро*- или *трео*-формам. Например, проекцию Фишера условно разделяют на две зоны – верхнюю и нижнюю и определяют старшинство трех заместителей в каждой зоне. Если убывание старшинства заместителей совпадает (в обеих зонах по или против часовой стрелке), то это указывает на *трео*-форму, а если нет – на *эритро*-форму (рис. 5):

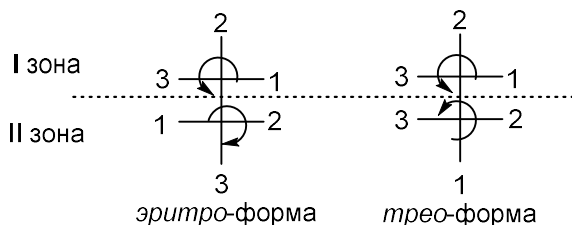


Рис. 5. Установление *эритро*- и *трео*-форм (метод 2)

Однако при установлении принадлежности к *эритро*- и *трео*-формам по проекциям Ньюмена или клиновидным проекциям (в том числе проекциям «лесопильные козлы») следует помнить, что ситуация становится противоположной – симбатное изменение старшинства означает *эритро*-форму, антибатное – *трео*-форму (рис. 6):

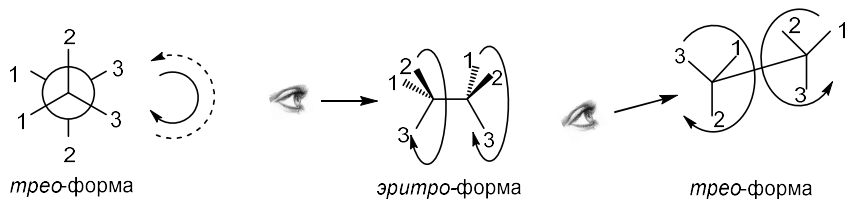
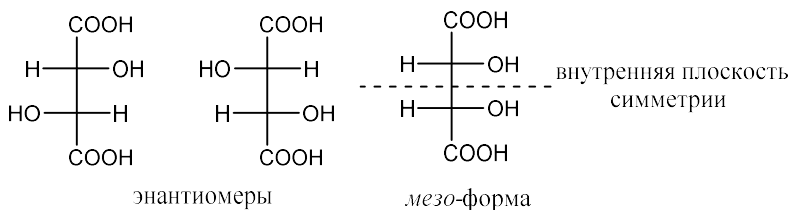


Рис. 6. Установление *эритро*- и *трео*-форм (метод 3)

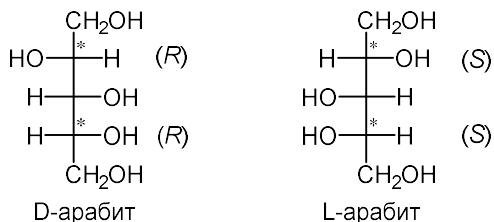
Максимальное число изомеров для соединений с двумя хиральными центрами может равняться четырем, но некоторые соединения имеют меньшее число изомеров. Если при одном хиральном атоме три разных заместителя, такие же, как при другом, то один из изомеров, называемый *мезо*-формой, имеет плоскость симметрии и потому оптически неактивен, несмотря на наличие двух хиральных центров.

Типичным примером служит винная кислота, имеющая только три изомера: пару энантиомеров и неактивную *мезо*-форму:

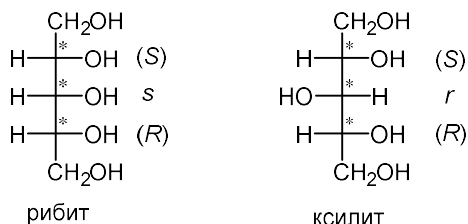


При наличии в молекуле более 2-х хиральных центров ситуация с установлением их конфигурации может быть несколько бо-

лее сложной. Это наглядно можно продемонстрировать на следующем примере. У оптически активных арабитов атом С-3 не является асимметрическим, поскольку соединен с двумя группами $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, имеющими одинаковое строение и одинаковую конфигурацию центра хиральности:



У *мезо*-форм – рибита и ксилита – периферические асимметрические атомы С-2 и С-4 имеют противоположные конфигурации, поэтому заместители $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ уже не будут полностью идентичными, из-за чего С-3 следует рассматривать как асимметрический атом. Такие атомы углерода называют *псевдоасимметрическими* и обозначают строчными буквами *r* и *s*. В молекуле рибита С-3 имеет *s*-конфигурацию, в молекуле ксилита – *r*-конфигурацию. Поскольку в системе Кана–Ингольда–Прелога заместитель с *R*-конфигурацией имеет преимущество перед заместителем с *S*-конфигурацией, то группа $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ с *R*-конфигурацией старше такой же группы с *S*-конфигурацией. Однако из-за того, что молекулы рибита и ксилита имеют плоскость симметрии, то в целом они ахиральны.

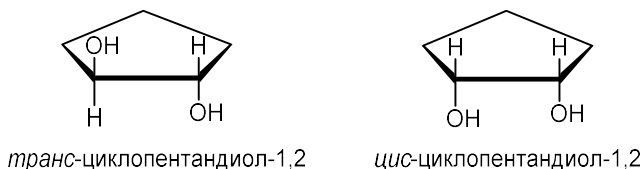


В большинстве случаев (но не для всех) для определения числа стереоизомеров (N) могут быть использованы следующие формулы:

- а) в случае отсутствия *мезо*-форм $N = 2^n$, где n – количество асимметрических атомов углерода;
- б) при наличии *мезо*-форм и нечётном числе n (с учетом псевдоасимметрических атомов углерода) $N = 2^{n-1}$;
- в) при наличии *мезо*-форм и чётном числе n $N = 2^{n-1} + 2^{(n-2)/2}$.

6. ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

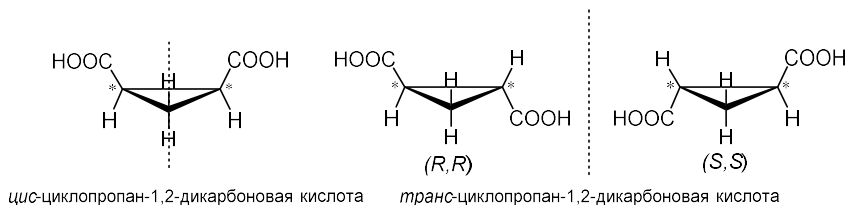
Стереοизомерия циклических соединений имеет ряд особенностей. Так, в циклоалканах с двумя и более заместителями пары заместителей могут располагаться как по одну, так и по разные стороны условно плоских циклов. В первом случае говорят о *цис*-расположении лигандов, в другом случае для обозначения конфигурации используют префикс *транс*-. По отношению друг к другу такие стереοизомеры являются диастереοмерами:



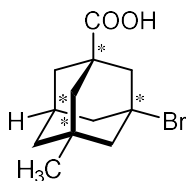
Молекулы замещенных циклоалканов могут быть ахиральными и хиральными. Например, молекула циклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты имеет два асимметрических атома углерода и, следовательно, должна бы существовать в виде четырех конфигурационных изомеров. Однако в молекуле *цис*-циклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты имеется плоскость симметрии. Вследствие этого молекула ахиральна и представляет собой *мезо*-форму. *Транс*-изомер существует в виде пары энантиοмеров; его молекулы хиральны и не имеют плоскостей симметрии.

Аналогичные подходы применимы и к другим алициклическим системам, а также к их гетероциклическим аналогам, имеющим в циклах разное число заместителей.

Для обозначения конфигурации асимметрических атомов углерода в замещенных циклоалканах можно применять *R,S*-систему:



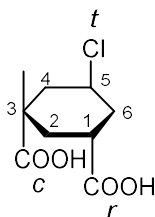
В полициклических насыщенных системах число асимметрических атомов обычно велико и общее число стереоизомеров часто не отвечает формуле $N = 2^n$. Это обусловлено тем, что существование некоторых стереоизомеров даже теоретически невозможно. Так, молекула 3-бromo-5-метиладамантан-1-карбоновой кислоты имеет в своем составе четыре асимметрических атома углерода, но несмотря на это, для данного соединения известна лишь одна пара энантиомеров. Ни у одного из четырех центров хиральности нельзя поменять конфигурацию, не нарушив жесткую каркасную структуру адамантана:



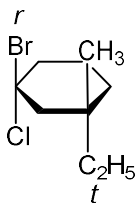
3-бром-5-метиладамантан-1-карбоновая кислота

Приставки *цис*- и *транс*- используют применительно не только к дизамещенным циклам. Для соединений с тремя и более заместителями, однако, требуется применение более сложной системы обозначения конфигурации. Так, например, для такого соединения, как 5-хлорциклогександикарбоновая-1,3 кислота, где

три заместителя находятся у трех разных углеродных атомов, один заместитель выбирается как *реперный* (обозначается буквой *r* (*reference*)). Это заместитель у атома углерода с самым низким номером (локантом), в данном случае атом углерода C₁-COOH; два других обозначают как *цис* (*c*, *cis*) или *транс* (*t*, *trans*) по отношению к реперному. Обозначения *c*, *t*, и *r* помещают перед соответствующим заместителем в названии структуры, как для изображенной ниже *t*-5-хлорциклогександикарбоновой-*r*-1, *c*-3 кислоты:

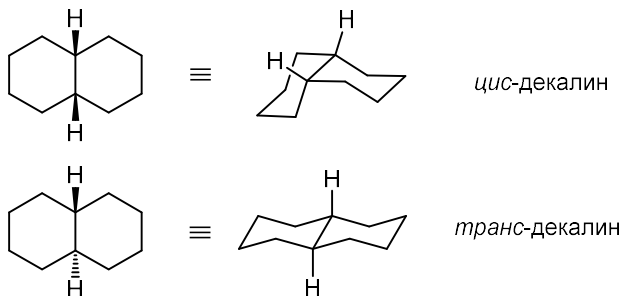


Если необходимо выбрать реперный заместитель в соединении, где заместители представляют собой геминальные пары (т.е. два заместителя у одного и того же атома углерода), то используют правило последовательности КИП (Br старше, чем Cl). Чтобы определить всю структуру, необходимо обозначить только один заместитель из другой пары, а именно старший заместитель. Таким образом, название нижеприведенного соединения будет – *r*-1-бром-3-метил-1-хлор-*t*-3-этилциклогексан:

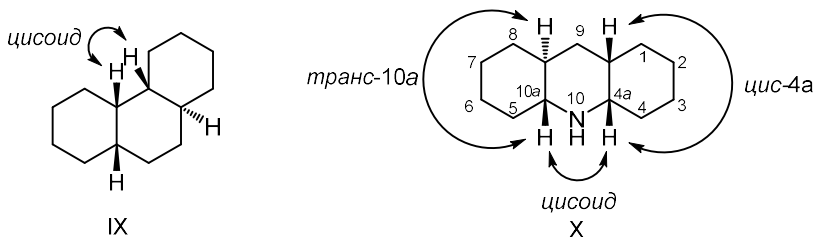


Термины *цис*- и *транс*- иногда используют для обозначения относительной стереохимии сочленения колец в конденсированных циклических системах. Хотя обычно для мостиковых углеродных

атомов можно использовать *R,S*-номенклатуру, она не всегда дает информацию о геометрической форме молекулы, в отличие от *цис*-, *транс*-обозначений, которые иногда более полезны. Ниже показаны *цис*- и *транс*-формы декалина:



Если в структуре имеется два сочленения колец, то их стереохимию можно обозначить, используя дескрипторы *цисоидный* и *трансоидный*. Они определяют расположение ближайших атомов у двух сочленений или, если оба конца сочленений находятся на одинаковых расстояниях, между концом сочленения с наименьшим локантом и его ближайшим соседом. Для примера далее показаны *цис-цисоид-транс*-пергидрофенантрен (IX) и *цис-4а-цисоид-4а,10а-транс-10а*-пергидроакридин (X):



Номенклатура экзо–эндо и син–анти

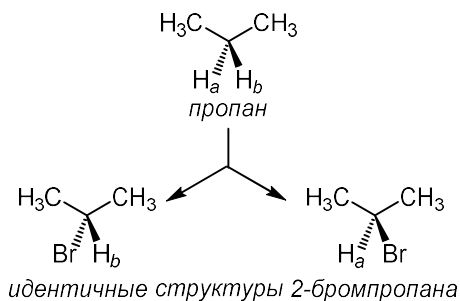
Эти стереодескрипторы часто используют неправильно, но они удобны для обозначения относительных положений заместителей у неузловых атомов в бициклических системах общей формулы бицикло[*x.y.z*]алкан, где $x \geq y \geq z \geq 0$:

- ▶ Если заместитель в *x*- или *y*-мостике направлен к *z*-мостику, то его обозначают как *экзо*. Если же он направлен от *z*-мостика, то его обозначают *эндо*.
- ▶ Если заместитель в *z*-мостике направлен к *x*-мостику (или мостику с самой низкой нумерацией), его обозначают как *син*, а если он направлен к *y*-мостику, то его обозначают *анти*.

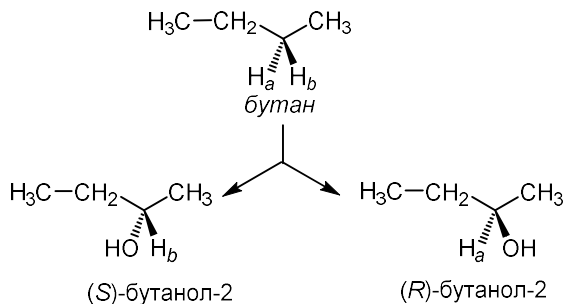
В соответствии с приведенными выше правилами, соединение (XI) называется 2-*экзо*-бром-7-*син*-фторбицикло[2.2.1]-гептан, а (XII) – 2-*эндо*-бром-7-*анти*-фторбицикло[2.2.1]гептан.

7. ТОПИЗМ

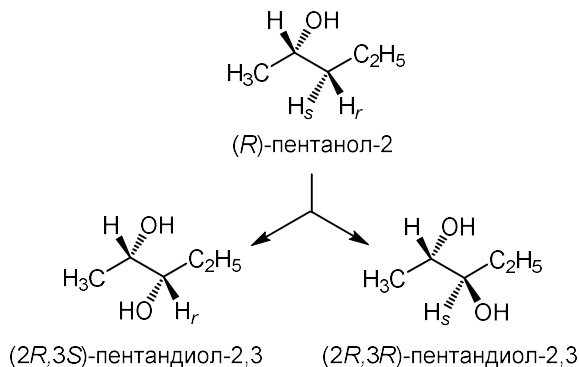
Топизм (от греч. *topos* – место) – раздел стереохимии, посвященный изучению и сравнению взаимного расположения одинаковых лигандов и их окружения. Два одинаковых лиганда, связанных с одним и тем же атомом в молекуле, могут быть *гомотопными*, *энантиотопными* или *диастереотопными*. Для установления характера топических отношений можно использовать критерий замещения: если замена поочередно каждого из двух одинаковых лигандов какой-либо группировкой приводит к образованию двух абсолютно идентичных молекул, то такие лиганды являются гомотопными. Например, если в молекуле пропана у С-2 поочередно замещать атомы водорода H_a и H_b бромом, то это приведет к образованию двух одинаковых молекул 2-бромпропана:



Если же такая процедура приводит к получению пары энантиомеров, то лиганды называют энантиотопными. В молекуле бутана энантиотопными являются атомы водорода у С-2 и С-3, поочередная замена их другими лигандами приводит к образованию энантиомеров:



При поочередной замене в молекуле (R)-пентанола-2 атомов водорода H_s и H_r гидроксильными группами образуются два диастереомерных пентандиола-2,3. Атомы H_s и H_r считаются диастереотопными:



В двух последних случаях замещение приводит к появлению нового центра хиральности; молекулы-предшественники при этом являются *прохиральными*, а атом, у которого проведено замещение, рассматривается как прохиральный центр. Соответственно и заменяемые лиганды называются прохиральными. Если замена одного из энантиотопных или диастереотопных лигандов на старшую (в *R,S*-системе) группу

атомов приводит к новому центру хиральности с *R*-конфигурацией, то исходный лиганд считают *про-R*-лигандом и обозначают его индексом *r*. В том же случае, когда аналогичная процедура приводит к центру с *S*-конфигурацией, то исходный *про-S*-лиганд обозначают индексом *s*. В молекуле упомянутого выше (*R*)-пентанола-2 атом H_s является *про-S*-лигандом, а атом H_r – *про-R*-лигандом.

Следует отметить, что диастереотопные протоны имеют разные сигналы в спектрах ПМР. Так, в спектре (*S*)-серина (2-амино-3-гидроксипропановой кислоты) протоны H_c и H_s дают разные сигналы (рис. 7):

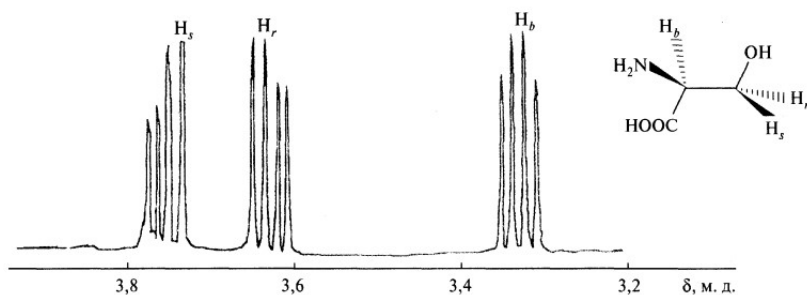


Рис. 7. ПМР спектр (*S*)-серина

Топные взаимоотношения существуют также между разными сторонами плоских молекул альдегидов, кетонов, алкенов и т.п. Стороны этих молекул также могут быть гомотопными, энантиотопными и диастереотопными.

В молекулах, имеющих гомотопные поверхности, заместители у атомов, образующих двойную связь, должны быть одинаковыми. Примерами молекул с гомотопными поверхностями служат этилен, формальдегид, ацетон. Присоединение к разным сторонам таких молекул сопровождается образованием идентичных

соединений. Так, в результате присоединения циановодородной кислоты к ацетону с разных сторон плоской молекулы образуются идентичные гидроксинитрилы (рис. 8):

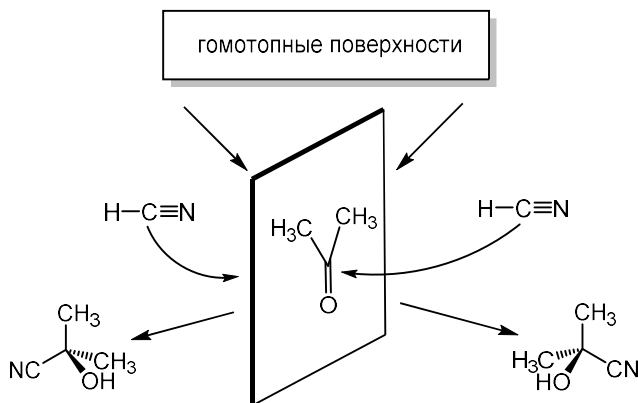


Рис. 8. Гомотопная поверхность ацетона

Поверхности энантиотопных и диастереотопных молекул обозначают префиксами *re*- и *si*-, используя правила старшинства по системе Кана–Ингольда–Прелога. Если старшинство трех групп, связанных с центральным sp^2 -гибридизованным атомом углерода, убывает по часовой стрелке, то поверхность обозначается префиксом *re*-, если против часовой стрелки – префиксом *si*-. Молекулы с энантиотопными и диастереотопными сторонами, присоединяя несимметричные реагенты, превращаются соответственно в пару энантиомеров и пару диастереомеров. Так, в результате присоединения двух атомов брома к пропену с разных сторон плоской молекулы образуются энантиомеры 1,2-дибромопропана (рис. 9):

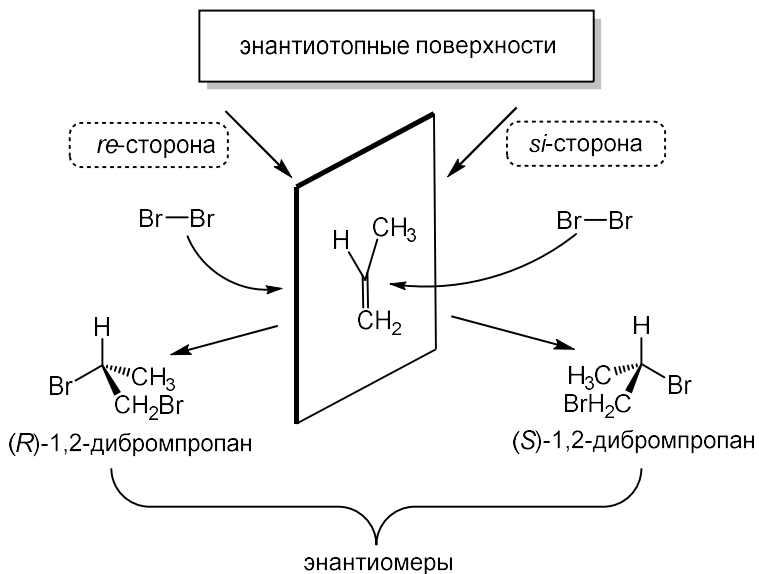


Рис. 9. Энантиотопная поверхность пропилена

Различия энантиотопных и диастереотопных групп и поверхностей проявляются во многих биохимических реакциях.

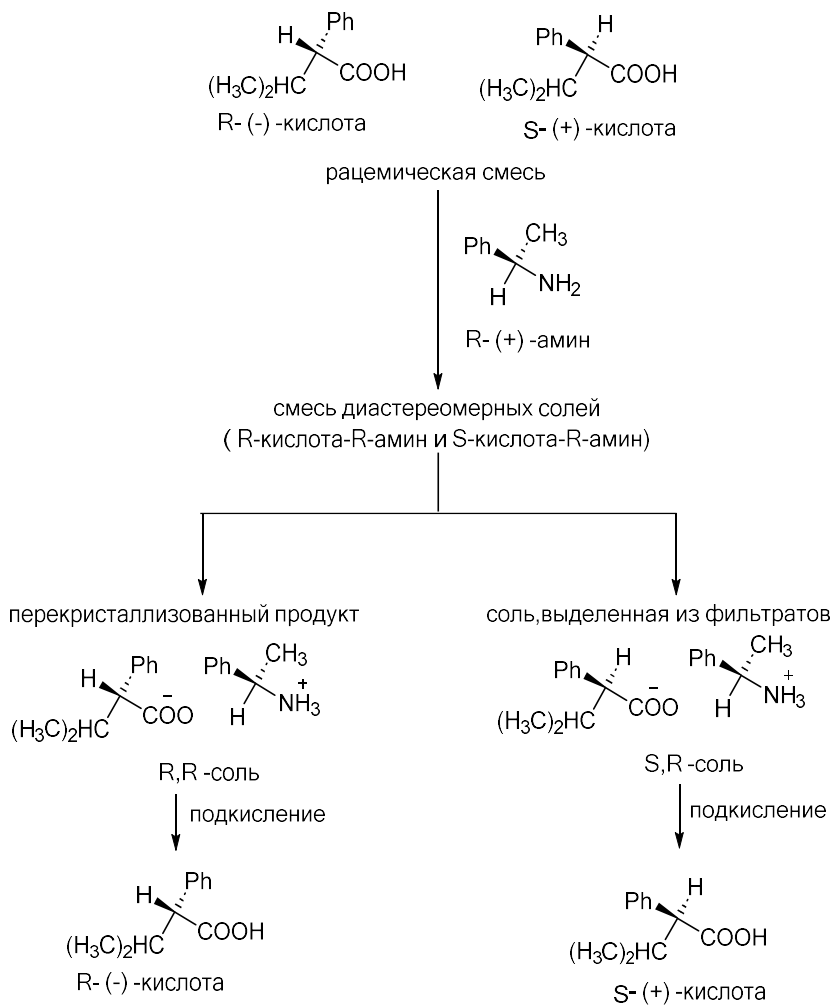
8. СПОСОБЫ РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЦЕМИЧЕСКОЙ СМЕСИ

Пару энантиомеров можно разделить несколькими способами; до настоящего времени чаще всего пользовались превращением рацемической смеси в пару диастереомеров с последующим разделением их дробной кристаллизацией. В этом методе, как и в некоторых других, оба изомера можно регенерировать, но в других методах один из изомеров приходится разрушать.

Превращение в диастереомеры

Если рацемическая смесь, подвергаемая разделению, содержит карбоксильную группу и не содержит сильноосновных групп, то можно получить соль с оптически активным основанием. Если используемое основание имеет, к примеру, *R*-конфигурацию, получится смесь двух солей с конфигурациями *SR* и *RR*. Хотя исходные кислоты были энантиомерами, образовавшиеся соли представляют собой диастереомеры и обладают разными свойствами (см. схему ниже).

Чаще всего для разделения используют различную растворимость диастереомеров. Смесь диастереомерных солей кристаллизуют из подходящего растворителя, при этом сначала образуются кристаллы, обогащенные одним из диастереомеров. При фильтровании первой порции уже достигается частичное разделение. К сожалению, различие в растворимости редко бывает достаточно велико для того, чтобы осуществить полное разделение в ходе одной операции.



Обычно приходится проводить дробную кристаллизацию, процесс этот длительный и трудоемкий, применим только к твердым веществам. Эти недостатки стимулировали поиски других методов. Была, в частности, использована фракционная перегонка,

но она давала неполное разделение. Более удобными оказались газовая хроматография и препаративная жидкостная хроматография; во многих случаях эти методы вытеснили дробную кристаллизацию, особенно при разделении малых количеств веществ.

Хроматографические методы

Если рацемическую смесь поместить в хроматографическую колонку, заполненную хиральными веществами, энантиомеры должны проходить через колонку с разными скоростями. Таким образом, возникает принципиальная возможность их разделения без превращения в диастереомеры. Подобное разделение было успешно осуществлено с помощью бумажной, колоночной, тонкослойной, газовой и жидкостной хроматографии.

Биохимические процессы

В живых организмах содержатся хиральные соединения, которые могут реагировать с каждым из энантиомеров с различной скоростью. Например, есть бактерии, усваивающие только один из двух энантиомеров. Применимость биохимического разделения ограничена необходимостью найти подходящий организм, а также тем, что один из энантиомеров разрушается в ходе процесса, но, благодаря исключительной стереоселективности, этот метод обеспечивает очень высокую степень разделения.

Механическое разделение

Именно этим методом Луи Пастер доказал, что рацемическая винная кислота в действительности представляет собой смесь (+)- и (–)-изомеров. В случае рацемической натрий-аммониевой соли винной кислоты энантиомеры кристаллизуются раздельно: в одном кристалле собираются (+)-изомеры, в другом (–)-изомеры.

Такие кристаллы отличаются по внешнему виду, так как каждый кристалл несовместим со своим зеркальным изображением;

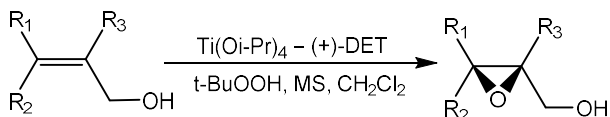
поэтому опытный кристаллограф может разделить их пинцетом. Но такого рода кристаллизация свойственна лишь некоторым соединениям, так что практически метод механического разделения используется редко. Более удобной разновидностью этого метода, хотя и не ставшей еще общепринятой, является внесение в рацемический раствор затравки, вызывающей кристаллизацию только одного энантиомера.

Кинетические методы

Поскольку скорость взаимодействия энантиомеров с хиральными реагентами различна, иногда удается осуществить частичное разделение, остановив реакцию до её завершения.

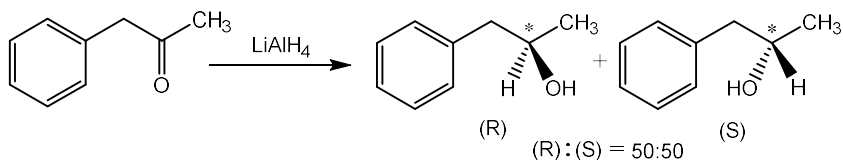
9. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Асимметрический синтез (стереоселективный синтез, энантиоселективный синтез, хиральный синтез) – это химическая реакция (или последовательность реакций), в ходе которой образуются стереоизомерные продукты (энантиомеры или диастереомеры) в неравных количествах, например:



Методология стереоселективного синтеза играет важную роль в фармацевтике, поскольку различные энантиомеры и диастереомеры одной молекулы часто имеют различную биологическую активность.

В общем случае химическая реакция между двумя ахиральными соединениями приводит к рацемическому продукту, то есть смеси стереоизомерных форм в одинаковом соотношении, например:



Для того чтобы преимущественно образовывалась только одна из стереоизомерных форм, необходимо наличие стереонаправляющего фактора. Таким фактором, как правило, является не-

кий хиральный элемент (например, хиральный атом), который непосредственно не участвует в реакции, но осуществляет *асимметрическую индукцию*, направляя формирование нового стереоцентра в сторону образования того или иного стереоизомера, причём такой элемент может находиться как в субстрате, так и в реагенте или катализаторе.

Селективная эффективность асимметрической реакции выражается величиной *энантиомерного избытка* – *ee* (от англ. *enantiomeric excess*), если получившиеся продукты являются энантиомерами, или *диастереомерного избытка* – *de* (от англ. *diastereomeric excess*), если они диастереомеры. Эти величины находятся путём вычисления разности между количествами стереоизомеров, деля при этом на их суммарное количество. В наилучшем случае *ee* и *de* равны 100% (при отсутствии одного из стереоизомеров). Для нестереоселективной реакции *ee* и *de* равны 0.

$$ee = \frac{R-S}{R+S} \cdot 100\% \qquad de = \frac{RS-SS}{RS+SS} \cdot 100\%,$$

где *R*, *S*, *RS*, *SS* – число молекул соответствующей конфигурации.

В стереоселективном синтезе используют три основных подхода:

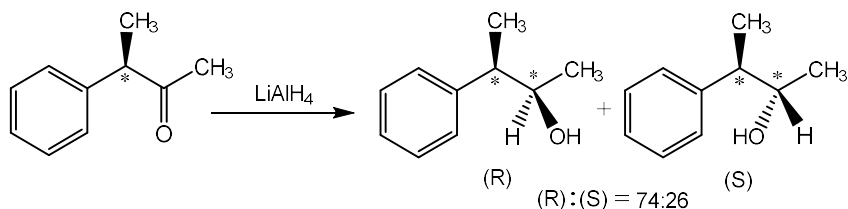
- использование хирального субстрата;
- использование хирального вспомогательного реагента;
- использование хирального катализатора.

Иногда целесообразно объединить несколько подходов для получения лучшего результата.

Использование хирального субстрата. В том случае, когда хиральный субстрат подвергают последовательным химическим превращениям под действием различных ахиральных реагентов, которые сохраняют хиральность исходного соединения на каждой стадии, в итоге приводит к хиральному продукту. В качестве хи-

рального субстрата удобно использовать соединения, которые в природе находятся в энантимерно чистом виде, например, аминокислоты или сахара. Недостатком данного подхода является ограниченность в выборе химических реакций, поскольку некоторые из них могут нарушать хиральность веществ, поэтому не могут быть использованы в стереоселективном синтезе. Поскольку стереоцентры вводятся в систему вместе с субстратом, а не возникают в ходе химических превращений, относить данный подход к стереоселективному синтезу не совсем правильно.

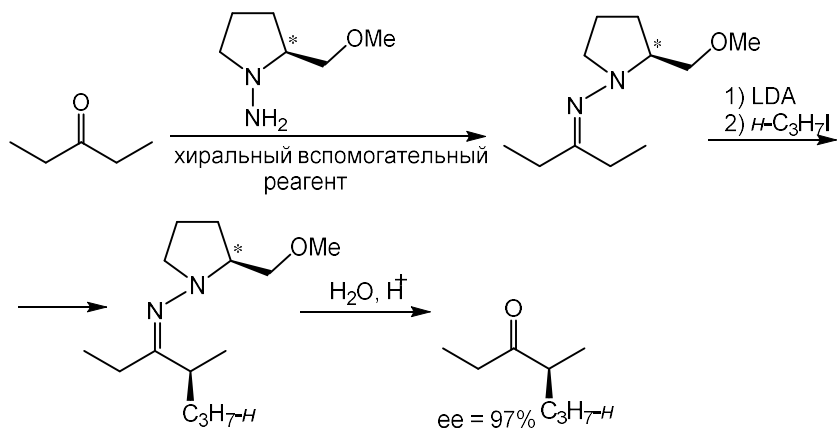
Тем не менее, присутствующий в исходной молекуле хиральный центр может осуществлять асимметрическую индукцию, способствуя тем самым формированию энантиомерного избытка, как например:



Использование хиральных вспомогательных реагентов.

Если в субстрате отсутствует стереонаправляющий хиральный атом, можно использовать хиральный вспомогательный реагент, который образует аддукт с субстратом. При этом сам субстрат становится хиральным, и дальнейшие процессы с его участием протекают энантиоселективно. По завершении синтеза вспомогательный реагент удаляется. Недостатком данного подхода является необходимость двух дополнительных стадий для введения и удаления хирального вспомогательного реагента. Кроме того, сам

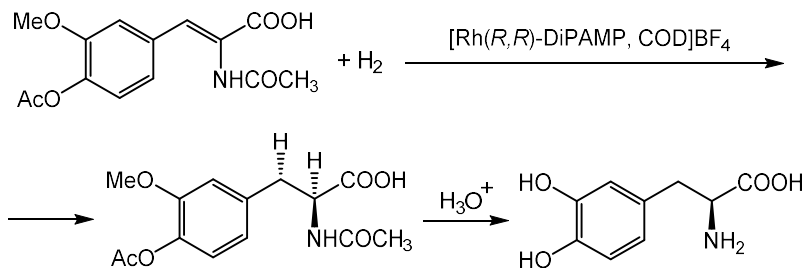
вспомогательный реагент используется в стехиометрическом количестве, что может значительно увеличить стоимость синтеза.



Использование хирального катализатора. В данном подходе стереонаправляющую роль играет катализатор, который используется в малых количествах и позволяет получить большое количество энантиомерно чистого (или энантиомерно обогащенного) продукта. Различают несколько типов хиральных катализаторов:

- комплексы металлов с хиральными лигандами;
- хиральные органокатализаторы;
- биокатализаторы;
- хиральные кислоты Льюиса.

Первые методы были разработаны У. Ноулзом и Р. Ноэри. В 1968 году Ноулз заменил ахиральные трифенилфосфиновые лиганды в катализаторе Уилкинсона на хиральный фосфиновый лиганд, получив первый хиральный катализатор. Данная методология была развита перебором различных фосфиновых лигандов для повышения энантиомерного избытка и применена в промышленном синтезе L-DOPA:



В том же году Р. Ноёри опубликовал результаты по энантио-селективному циклопропанированию стирола в присутствии хирального катализатора.

Органокатализ предусматривает использование небольших органических молекул (например, производных пролина, имидазолидинона) в качестве хиральных катализаторов.

Биокатализ использует природные ферменты для проведения стереоселективных превращений.

Хиральные кислоты Льюиса (CLA) представляют собой особый тип катализаторов, реагирующих с субстратом с образованием хиральных комплексов. Данные комплексы способствуют образованию определенного энантиомера или диастереомера. Ахиральные кислоты Льюиса использовались в течение многих десятилетий для ускорения различных реакций, приводящих к рацемическим смесям. С 1960-х годов химики использовали хиральные кислоты Льюиса для индукции энантиоселективных реакций. В качестве кислотных центров обычно выступают различные металлы – индий, цинк, литий, алюминий, титан, лантан, или неметаллы, например, бор и др. Хиральные лиганды, используемые для синтеза этих кислот, чаще всего имеют несколько основных льюисовских центров. Примерами могут служить различные соединения, способные образовывать циклические структуры с участием атома металла, например, диолы, бисфенолы, или молекулы, содержащие в своем составе два атома азота.

Энантиоселективность реакций с использованием хиральных кислот Льюиса основана на их способности снижать энергетический барьер реакции, ведущей к (*R*)- или (*S*)-энантиомеру. Энантиомеры в основном состоянии имеют одинаковую свободную энергию, поэтому при взаимодействии рацемической смеси с ахиральной кислотой Льюиса образующиеся энантиомерные переходные состояния и продукты также имеют одинаковую энергию. В результате это приводит к получению рацемических смесей продуктов. Однако, когда CLA используется в той же реакции, энергетический барьер образования одного диастереомера оказывается меньше, чем у другого – реакция подчиняется кинетическому контролю. Если разница в энергетических барьерах между диастереомерными переходными состояниями достаточно велика, то в этом случае наблюдается высокий энантиомерный избыток одного из изомеров (рис. 10, 11):

Хиральные кислоты Льюиса довольно часто применяются в реакциях Дильса-Альдера, еновой реакции, [2+2]-циклоприсоединения, гидроцианирования альдегидов, а также эпоксидирования олефиновых фрагментов по Шарплессу.

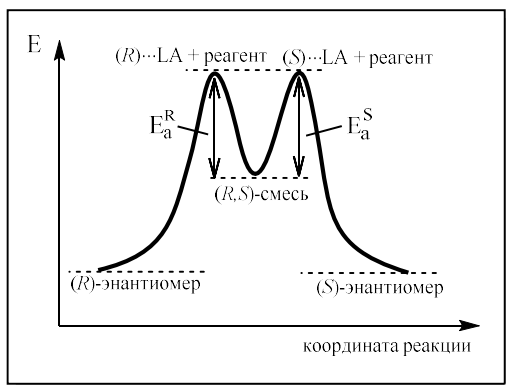


Рис. 10. Энергетический профиль реакции, катализируемой ахиральной кислотой Льюиса

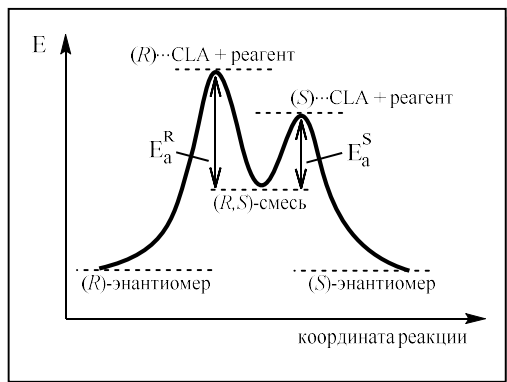
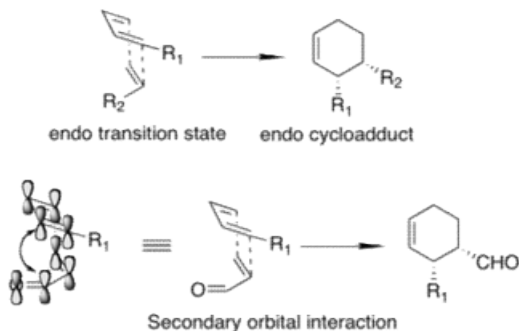


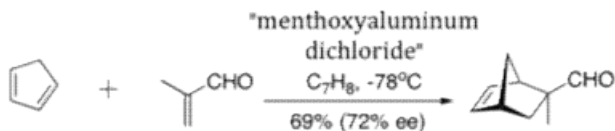
Рис. 11. Энергетический профиль реакции, катализируемой хиральной кислотой Льюиса

Реакции Дильса-Альдера происходят между сопряженным диеном и алкеном (широко известным как диенофил). Этот процесс циклоприсоединения делает возможным стереоселективное образование циклогексеновых колец, способных иметь до четырех смежных стереогенных центров. Реакции Дильса-Альдера могут приводить к образованию множества структурных изомеров и стереоизомеров. Согласно теории молекулярных орбиталей, *эндо*-переходное состояние является более предпочтительным, по сравнению с *экзо*-переходным состоянием (правило *эндо*-сложения). Кроме того, вторичные орбитальные взаимодействия могут дополнительно способствовать *эндо*-диастереоселективности:

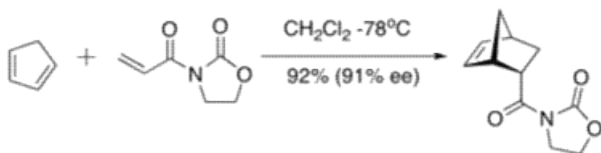


Добавление CLA селективно активирует один из компонентов реакции (диен или диенофил), обеспечивая при этом стереотипное окружение, которое обеспечивает уникальную энантиоселективность.

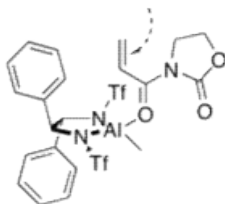
Первым практическим примером каталитической энантиоселективной реакции Дильса-Альдера является реакция, инициируемая CLA – дихлоридом ментоксиалюминия – производным ментола и этилалюминий дихлорида.



Э.Д. Кори представил эффективный хиральный катализатор реакции Дильса-Альдера на основе комплекса алюминия и диамина. Данный катализатор был получен обработкой соответствующего бис(сульфонамида) триметиалюминием с последующим восстановлением лиганда. Образующийся четырехкоординированный алюминий предотвращает действие имида в качестве хелатирующего основания Льюиса, в то же время увеличивает подвижность α-винильного протона диенофила и бензильного протона катализатора.



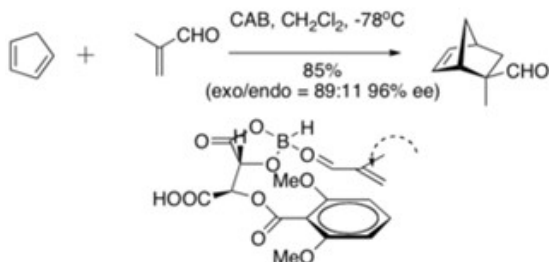
Структура комплекса катализатор-диенофил была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа:



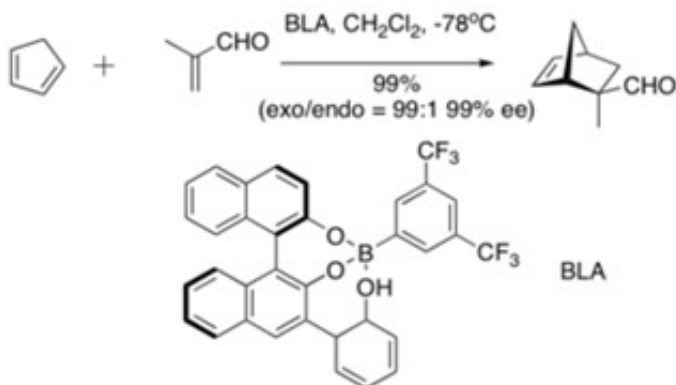
В 1993 году был синтезирован комплекс, исходя из хлорида диэтилалюминия и «сводчатого» биарила. Хиральный лиганд, изображенный ниже, катализирует энантиоселективную реакцию Дильса-Альдера между цикlopentadiеном и метакролеином. После синтеза его выделяют с помощью хроматографии на силикагеле.



Хиральный ацилоксиборановый комплекс (CAB) показал высокую эффективность в катализе реакций Дильса-Альдера с участием альдегиддиенофилов. Результаты ЯМР спектроскопии указывают на близость в пространственном расположении альдегида и арильного кольца. Принято считать, что именно это обстоятельство приводит к высокой энантиоселективности циклоприсоединения в подобных случаях.



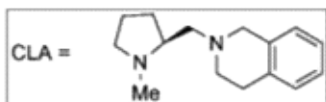
В настоящее время существует довольно интересная серия хиральных катализаторов, которые предусматривают наличие кислотного протона в своем составе. Подобное сочетание хиральной кислоты Льюиса с кислотой Бренстеда (BLA) было использовано для катализа ряда реакций диен-альдегидного циклоприсоединения:



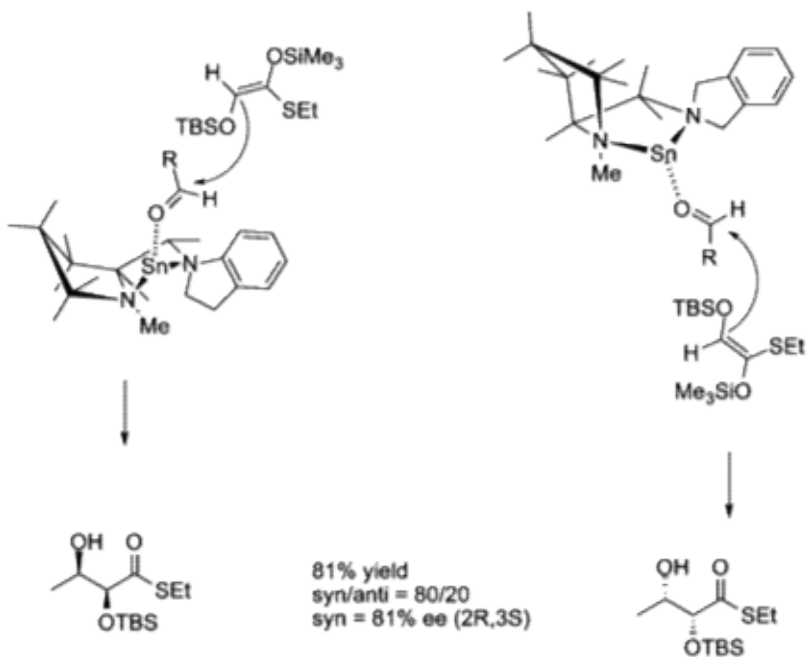
Альдольная конденсация. В данной реакции стереохимия продуктов, как правило, определяется геометрией енолятов в соответствии с моделью Циммермана – Тракслера (с нем. Zimmerman – Traxler).

Модель предсказывает, что (*Z*)-еноляты будут давать преимущественно продукты с *син*-конфигурацией (*syn*-), а (*E*)-еноляты будут давать преимущественно продукты с *анти*-конфигурацией (*anti*-).

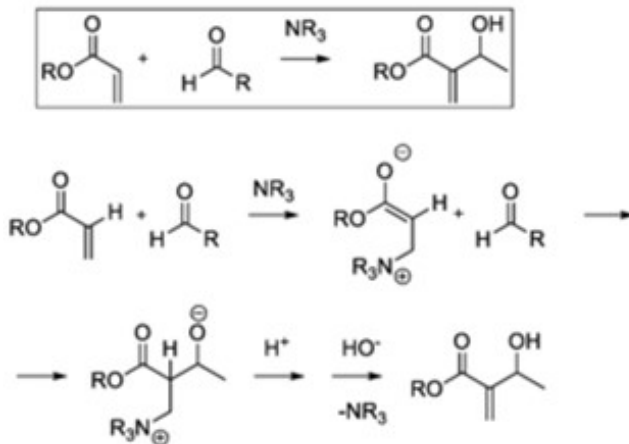
Хиральные кислоты Льюиса позволяют получать продукты, которые противоречат модели Циммермана-Тракслера, и позволяют таким образом контролировать их стереохимию. В частности, это было продемонстрировано при синтезе производных дигидрокситиоэфиров с использованием хиральной кислоты Льюиса на основе олова:



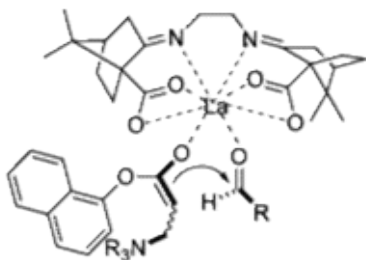
Переходные структуры для реакций с хиральными катализаторами в (*R*)- и (*S*)-энантиомерной форме показаны ниже:



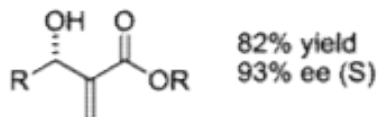
Реакция Бейлиса-Хиллмана представляет собой путь образования С–С-связи между α,β-ненасыщенным карбонильным соединением и альдегидом или кетоном в присутствии нуклеофильного катализатора, обычно третичного амина. Стереоселективность данных реакций обычно невысока. Механизм реакции представлен ниже:



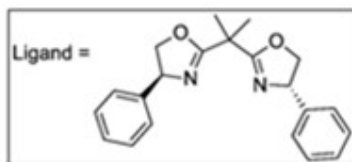
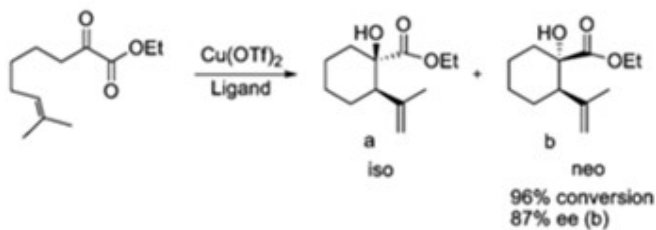
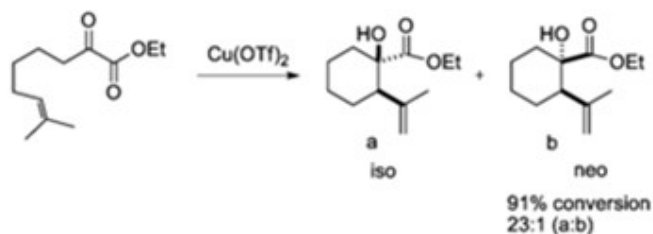
Использование в качестве катализаторов хиральных кислот Льюиса на основе производных лантана позволяет осуществлять данную реакцию с высокой энантиоселективностью. В качестве примера ниже представлен комплекс, образованный между субстратом, реагентом и хиральным катализатором. Также было установлено, что для достижения стереоселективности реакции можно использовать хиральный амин.



Продукт, синтезированный с применением хирального катализатора, был получен с хорошим выходом и превосходной энантиоселективностью, например:



Еновая реакция. Хиральные кислоты Льюиса оказались весьма полезными в еновой и карбонил-еновой реакциях. При катализе ахиральной кислотой Льюиса реакция обычно обеспечивает хорошую диастереоселективность:



При использовании катализатора на основе хиральной кислоты Льюиса наблюдается хорошая энантиоселективность. Считается, что она обусловлена стерическими взаимодействиями между метильной и фенильной группами, что значительно увеличивает энергию одного из переходных состояний.

Асимметрический синтез и получение энантиомерно чистых веществ с использованием CLA представляет особый интерес для химиков-органиков и фармацевтических корпораций. Поскольку многие фармацевтические препараты нацелены на ферменты, специфичные для конкретного энантиомера, соединения, предназначенные для лечения пациентов, должны иметь высокую оптическую чистоту. Кроме того, выделение конкретного энантиомера из рацемической смеси является как дорогостоящим, так и расточительным.

10. СВЯЗЬ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ И СТЕРЕОХИМИИ ПРОДУКТОВ

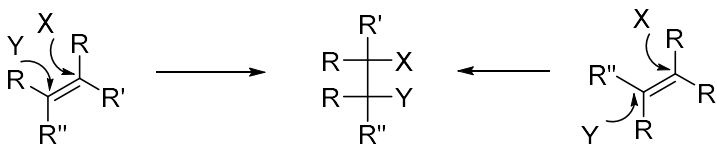
10.1. Присоединение по двойной связи

Рассматривая реакции присоединения по двойной связи, мы сталкиваемся с проблемой: подходят ли обе присоединяющиеся частицы к двойной связи с одной стороны (*цисоидное присоединение*) или с разных сторон (*трансоидное присоединение*). Установлено, что в зависимости от типа присоединяющихся реагентов и от строения алкенов можно наблюдать оба типа присоединения.

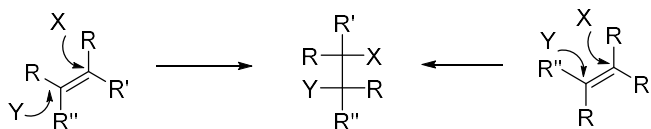
Установить стереический ход присоединения по двойной связи можно только в тех случаях, когда в получающемся в результате присоединения веществе имеются два асимметрических атома, т.е. появляется возможность образования *трео-эритро*-диастереомеров (или, в случае симметричных алкенов, рацемической и *мезо*-форм). Образование того или иного диастереомера зависит от конфигурации алкена и механизма реакции.

Возможны следующие варианты:

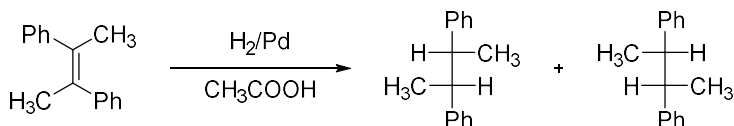
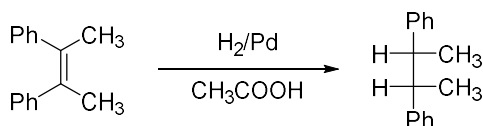
1) цисоидное присоединение к *цис*-алкену и трансоидное присоединение к *транс*-алкену дает *эритро*-изомер:



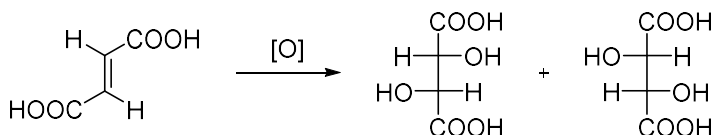
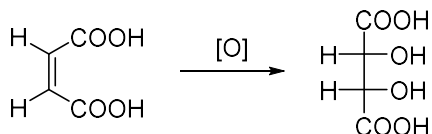
2) трансоидное присоединение к *цис*-алкену и цисоидное присоединение к *транс*-алкену ведет к образованию *трео*-изомера:



Цисоидное присоединение. Гидрирование над Ni, Pt или Pd-катализатором обычно идет как цисоидное присоединение. При этом из *цис*-алкена образуется *мезо*-форма или *эритро*-форма продукта реакции, а из *транс*-алкена – рацемат или *трео*-форма:

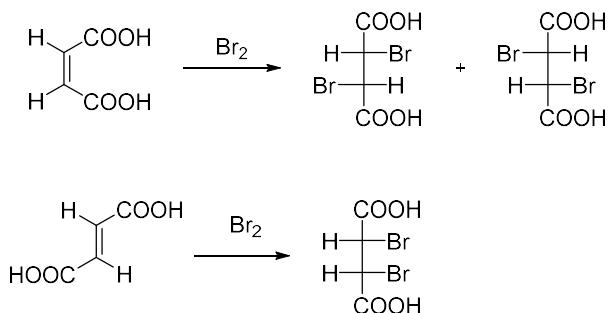


По схеме цисоидного присоединения идет также гидроксилирование алкенов под действием перманганата калия или тетраоксида осмия. Так, окисление малеиновой кислоты дает мезовинную кислоту, окисление фумаровой кислоты – рацемическую винную кислоту:

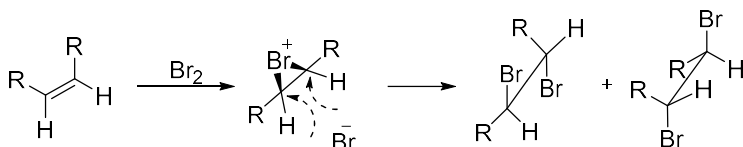


Правило относительно цисоидного присоединения действует в большинстве случаев, однако известны и исключения, особенно в ряду циклоалкенов.

Трансоидное присоединение. Присоединение разнообразных реагентов к алкенам гораздо чаще идет по трансоидной схеме, чем по цисоидной. Это относится, например, к реакциям электрофильного присоединения галогенов, воды, гипогалогенитов, фенилсульфонилхлорида и др. Простейшим примером может служить действие брома на малеиновую и фумаровую кислоты с образованием соответственно рацемического и *мезо*-продуктов:



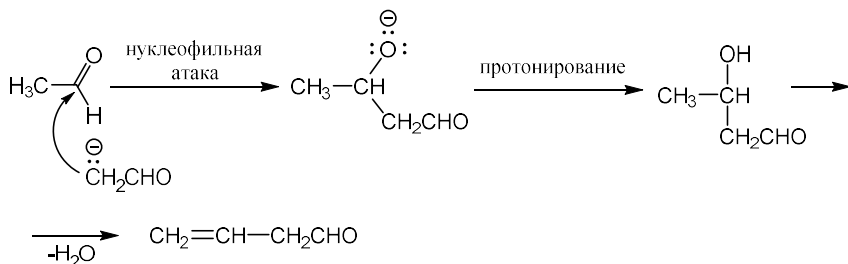
Сходным образом бром действует на *цис*- и *транс*-алкены. Считают, что присоединение идет через бромониевый катион, к которому анион брома в завершающей стадии реакции подходит с «тыльной» стороны:



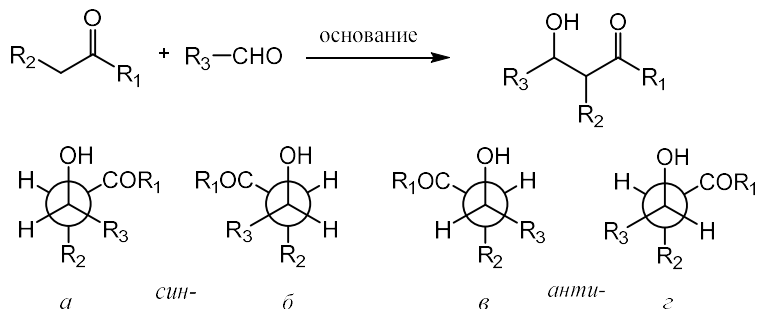
Электрофильное присоединение хлора, брома, хлорноватистой и бромноватистой кислот к циклоалкенам также идет по трансоидной схеме.

10.2. Альдольная конденсация

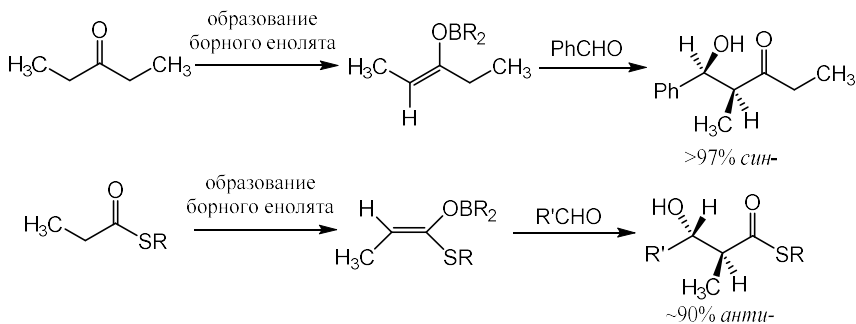
Реакция ацетальдегида с основанием известна как альдольная конденсация. Основание отнимает протон у молекулы ацетальдегида, и образовавшийся анион атакует другую молекулу ацетальдегида. Продуктом такой нуклеофильной атаки является вторичный спирт, который в более жестких условиях может отщепить молекулу воды с образованием ахирального ненасыщенного альдегида:



С точки зрения стереохимии классическая альдольная конденсация особого интереса не представляет. Однако реакции становятся интересны, если в аналогичных условиях использовать различные карбонильные соединения. Например, если нагревать смесь несимметричного кетона и альдегида (в соотношении 1:1) с основанием, то образуются четыре стереоизомерных продукта (если R_1 , R_2 и R_3 ахиральны), поскольку возникают два новых стереогенных центра. Четыре возможных соединения приведены на схеме ниже, из которой видно, что *a* и *b*, *v* и *z* представляют энантиомерные пары, а *a* и *v*, *b* и *z* являются диастереомерами. Из проекций Ньюмена также можно заметить, что одна энантиомерная пара показана в синклиальной конформации, а другая – в антиперипланарной:



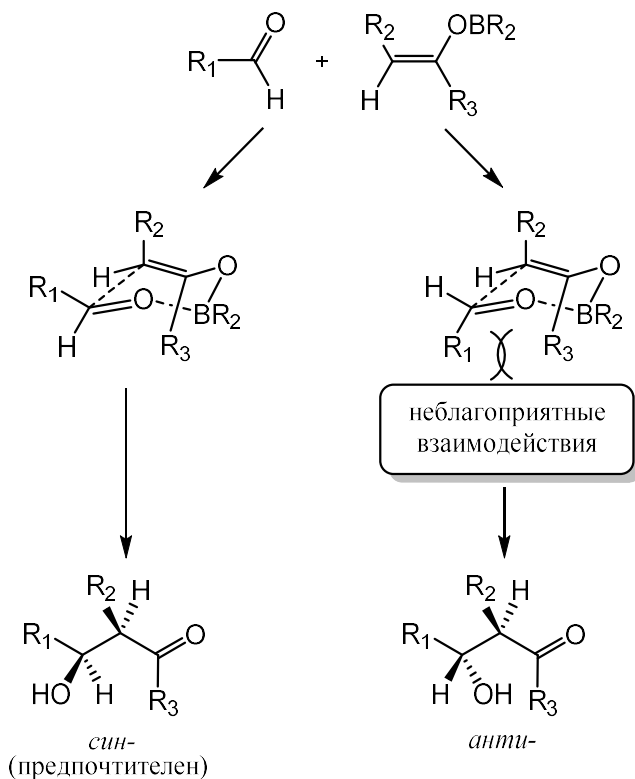
Для использования этой реакции в синтезе необходимо тщательно подбирать условия, чтобы получить приемлемую степень стереоселективности. Хорошая диастереоселективность достигается при использовании енолятов лития и бора. На самом деле конфигурация енолята часто определяет стереохимию продукта. Согласно модели Циммермана – Тракслера альдольная конденсация с енолятами, имеющими *цис*-конфигурацию, даёт *син*-продукты, в то время как еноляты, имеющие *транс*-конфигурацию, дают в основном *анти*-диастереомеры:

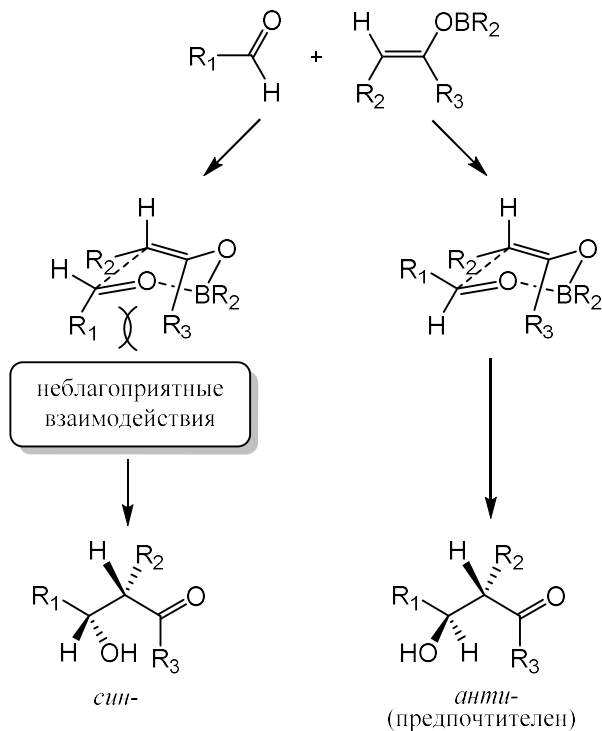


Причину этого можно объяснить с точки зрения различных взаимодействий в переходных состояниях, имеющих конформацию типа «кресло». Принято считать, что ориентация альдегида относительно енолята зависит от взаимодействия обладающего большим числом электронов атома кислорода альдегидной карбо-

нильной группы и электронодефицитного атома бора в еноляте. Двойная связь енола с повышенной электронной плотностью и электрофильный карбонильный атом углерода оказываются сближенными.

Тогда в одном из двух возможных случаев заместители R_1 и R_2 располагаются слишком близко в пространстве, что приводит к неблагоприятным стерическим взаимодействиям. Поэтому *цис*-енолят приводит к *син*-продуктам, а *транс*-енолят к *анти*-продуктам:

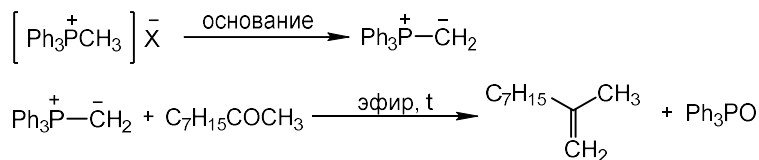




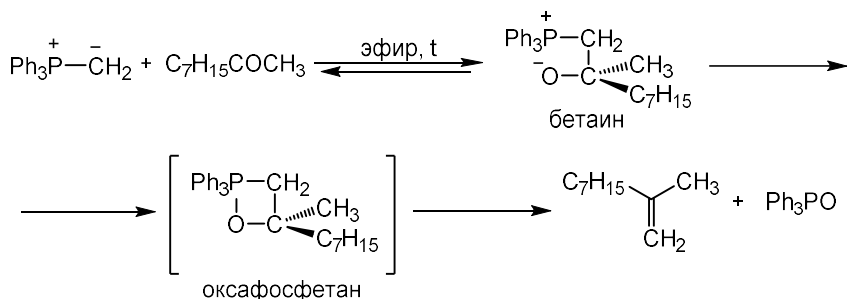
В данном случае детальное рассмотрение стереохимии возможных переходных состояний позволяет объяснить, почему преобладает один набор продуктов.

10.3. Реакция Виттига и родственные реакции

Реакция между фосфораном (или илидом фосфония) и альдегидом или кетоном, в результате которой образуется фосфиноксид и алкен, известна как реакция Виттига. Илидом называют соединение с различными зарядами на соседних ковалентно связанных атомах, каждый из которых имеет октет электронов. В отличие от большинства реакций элиминирования реакция Виттига приводит к алкенам с заведомо известным положением двойной связи:

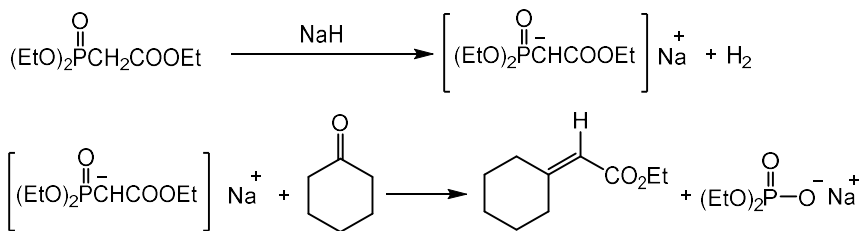


Реагент Виттига (илид) получают действием основания на соль фосфония. Затем карбанионоидный атом углерода атакует электрофильный карбонильный атом углерода и образуется бетайн, который превращается в продукт через переходный четырехчленный цикл. Движущей силой данной реакции является образование очень прочной связи фосфор–кислород:

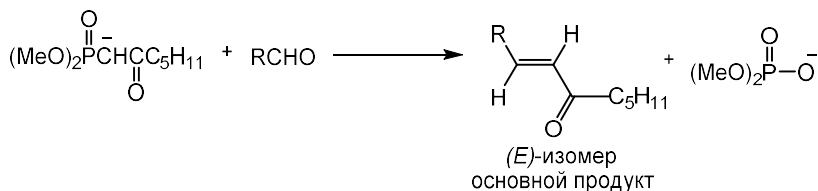
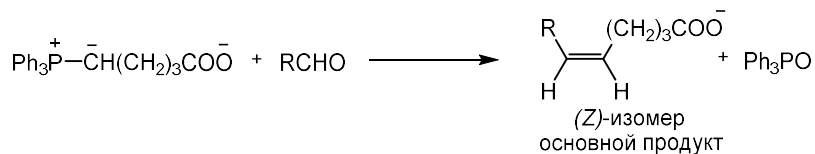


Илид $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2^-$ стабилизирован делокализацией отрицательного заряда на углеродном атоме с участием свободной *d*-орбитали атома фосфора, так что для описания реагента Виттига также можно использовать формулу $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$. Дальнейшая стабилизация отрицательного заряда на атоме углерода в илиде может быть обеспечена другими заместителями у углеродного атома, т.е. заместителями, которые способны делокализовать отрицательный заряд, например, карбонильной группой. Такие стабилизированные фосфораны типа $\text{Ph}_3\text{P}^+-\text{CH}^-\text{COOEt}$ реагируют с альдегидами и кетонами относительно медленно. Реакция протекает быстрее, если использовать фосфонаты. Они реагируют с подходящим основанием с образованием соответствующих карбанионов, кото-

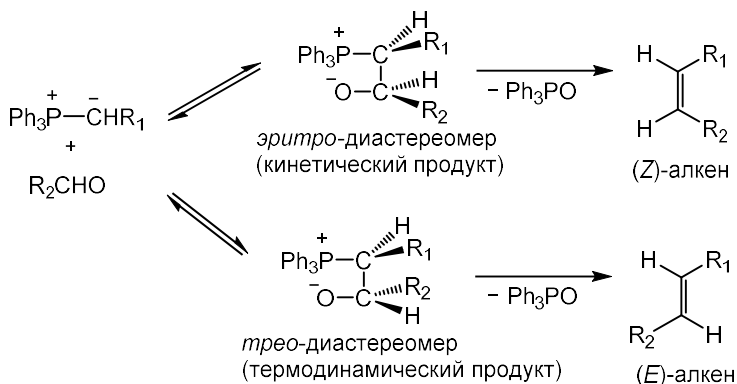
рые более нуклеофильны, чем родственные фосфораны, так как отрицательный заряд на углеродном атоме больше не делокализован на *d*-орбиталях соседнего атома фосфора. Это видоизменение реакции Виттига (реакция Хорнера – Уодсворта – Эммонса) широко используется для получения α,β -ненасыщенных сложных эфиров и кетонов:



Основной недостаток реакции Виттига состоит в том, что в случае синтеза нетерминальных дизамещенных алкенов, а также тризамещенных и тетразамещенных систем могут образовываться и (*Z*)- и (*E*)-алкены, которые трудно разделить. Однако тщательным подбором реагирующих структур можно в какой-то степени контролировать направление реакции. Так, в реакции фосфонат-анионов и резонансно-стабилизированных илидов с альдегидами обычно преобладает (*E*)-алкен. Нестабилизированные илиды, с другой стороны, обычно дают больше (*Z*)-алкена:

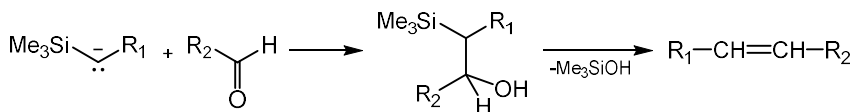


В случае стабилизированных илидов преобладание (*E*)-изомера является результатом обратимости образования промежуточных бетаинов. *эритро*-Бетаин, образующийся быстрее (кинетический продукт), менее устойчив, чем *трео*-изомер, который быстро становится преобладающим диастереомером. Этот бетаин превращается в (*E*)-алкен. В случае нестабилизированного илида образование бетаина по существу необратимо, и превращение в алкен происходит в основном из *эритро*-изомера:



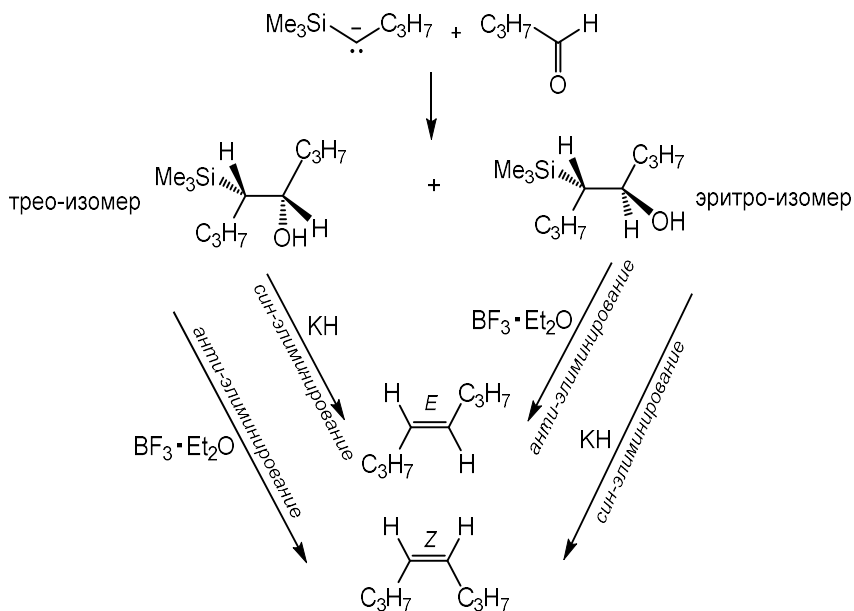
Селективно получить (*Z*)-алкены из нестабилизированных систем можно, используя неполярные растворители и «бессолевые» системы, что обеспечивает «быструю» реакцию через очень неустойчивый интермедиат.

Версия реакции Виттига с участием кремния, известная как *реакция Петерсона*, представляет элиминирование триметилсилола (Me_3SiOH) из β -гидроксиалкилтриметилсилана:



Интересно отметить, что стереохимию реакции можно контролировать таким образом, чтобы получать (*Z*)-алкен или

(*E*)-алкен из одного и того же спирта. Это полезно, так как реакция Петерсона почти всегда дает смесь *эритро*- и *трео*-форм β-гидроксиалкилсилана, которые часто можно разделить. В присутствии основания элиминирование триметилсиланола из *трео*-изомера приводит преимущественно (95%) к (*E*)-алкену (*син*-элиминирование). В присутствии кислот Льюиса происходит главным образом *анти*-элиминирование и образуется (*Z*)-алкен. Напротив, из *эритро*-гидроксиалкилсилана под действием основания образуется (*Z*)-алкен, а под действием кислоты – (*E*)-алкен:



10.4. Строение алициклов и реакционная способность

С материалом по данному вопросу можно ознакомиться в учебном пособии [Данилин 2014: 52].

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Дайте определения терминам «строение» и «конфигурация». Чем отличаются приводимые ниже соединения – химическим строением или конфигурацией:

- а) молочная кислота $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ и 3-гидроксипропановая кислота;
- б) (+)- и (–)-молочные кислоты;
- в) (–)-молочная кислота и 3-гидроксипропановая кислота;
- г) 3- и 4-метилциклогексанола;
- д) *цис*- и *транс*-3-метилциклогексанола;
- е) *цис*- и *транс*-4-метилциклогексанола;
- ж) (+)- и (–)-*цис*-3-метилциклогексанола;
- з) 1-хлоропропен, 2-хлоропропен и 3-хлоропропен (хлористый аллил);
- и) *цис*- и *транс*-1-хлоропропены.

2. Что такое стереоизомеры? Имеют ли они различное химическое строение или нет?

3. Дайте определения следующим понятиям: а) энантиомер, б) диастереомер, в) рацемическая модификация, г) *мезо*-форма.

4. Дайте определения следующим понятиям: а) хиральный центр, б) хиральная ось, в) хиральная плоскость. Приведите примеры.

5. Объясните различие между понятиями асимметрии и хиральности. Приведите примеры хирального, ахирального и асимметрического соединений. Приведите пример хирального соединения, которое не является асимметричным. Какие элементы симметрии запрещают, а какие допускают существование хиральности?

6. Укажите, являются ли приведенные ниже пары соединений энантиомерами или диастереомерами:

- а) (+) - и (–)-винные кислоты;
- б) (–)- и *мезо*-винная кислоты;
- в) *цис* - и *транс*-1,2-дихлорэтилены;
- г) (+) - и (–)-*цис*-3-метилциклогексанола;
- д) *цис*- и *транс*-3-метилциклогексанола;
- е) кристаллическая (–)-винная кислота и кристаллическая рацемическая винная кислота.

7. Возможна ли пространственная изомерия и какого именно типа для:

- а) продукта кротоновой конденсации 3-метилпентанала;
- б) продукта гидрирования 2-метилбутен-2-овой кислоты;
- в) продукта гидрирования 2,4-диметилгексена-3.

8. Возможна ли пространственная изомерия для следующих соединений:

- а) 1,2,3-триметилциклопентен-1;
- б) 1,2,4-трибромциклогексен-1.

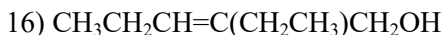
9. Сколько пространственных изомеров могут иметь:

- а) 2,3,5-трибромгексан;
- б) 5-метилгексен-4-ол-2;

- в) 2,4-диаминопентан;
- г) 4-метилгексен-2-овая кислота;
- д) 2,5-диметилгексен-3;
- е) 2,3-дибромобутан;
- ж) 2,3,4-трибромопентан;
- з) оксим кротонового альдегида;
- и) оксим 3-метилпентанона-2;
- к) тригидроксиглутаровая кислота;
- л) 2-метилдекалин;
- м) оксим пентанона-3;
- н) оксим бензальацетона.

10. Среди приведенных ниже соединений выберите те, которые могут иметь: а) геометрические изомеры; б) оптические изомеры; в) как геометрические, так и оптические изомеры:

- 1) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$
- 2) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$
- 3) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$
- 4) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}_2$
- 5) 2-хлоргексен-3
- 6) 2-метил-4-хлорпентен-1
- 7) 4-метил-3-хлорпентен-1
- 8) 3-метил-2-хлорпентен-2
- 9) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCOOH}$
- 10) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{COOCH}_3$
- 11) $\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOCH}_3$
- 12) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCOOH}$
- 13) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- 14) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$



11. По каким свойствам отличаются энантиомеры:

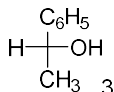
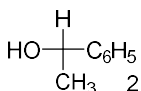
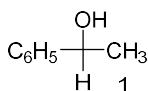
- а) температура кипения;
- б) температура плавления;
- в) ИК спектр;
- г) ЯМР спектр;
- д) УФ спектр;
- е) оптическое вращение;
- ж) дисперсия оптического вращения;
- з) круговой дихроизм;
- и) показатель преломления;
- к) дипольный момент;
- л) свободная энергия;
- м) реакционная способность по отношению к ахиральным химическим реагентам;
- н) реакционная способность по отношению к хиральным химическим реагентам.

12. По каким из указанных в задаче № 11 свойств отличаются диастереомеры?

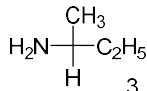
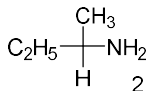
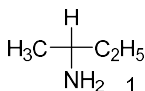
13. Укажите операции, которые можно и которые нельзя проводить с проекционными формулами Фишера.

14. Какие из приводимых ниже проекционных формул изображают одинаковые конфигурации:

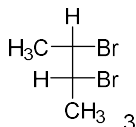
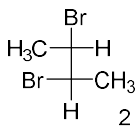
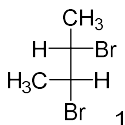
а)



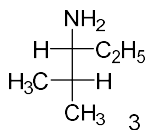
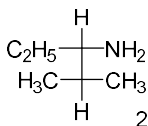
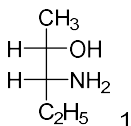
б)



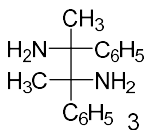
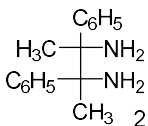
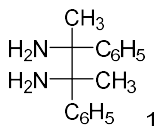
в)



г)



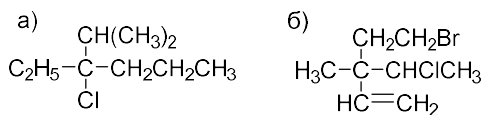
д)



15. Нарисуйте проекционные формулы Фишера для следующих соединений:

- хлоробромометансульфокислота (любой энантиомер);
- мезо*-2,3-дибромобутан;
- оптически активный 2,3-дибромобутан (любой энантиомер);
- эритро*-пентандиол-2,3 (любой энантиомер);
- трео*-пентандиол-2,3 (любой энантиомер);
- трео*-1,2-дифенил-1-бром-2-хлорэтан;
- эритро*-3-дейтеробутанол-2;
- мезо*-2,3-диметилянтарная кислота.

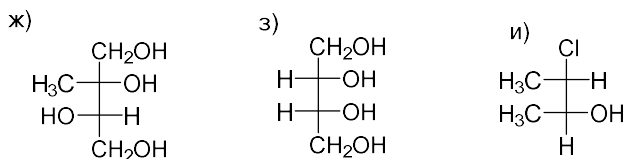
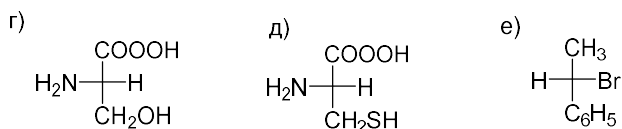
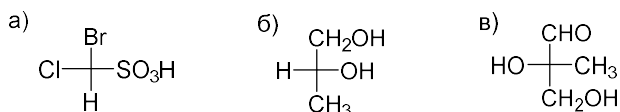
16. Укажите старшинство по правилу последовательности для заместителей у асимметрического атома углерода в следующих соединениях:



17. Расположите группы в порядке уменьшения старшинства по Кану – Ингольду – Прелогу:

$\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{NH}-$, $\text{Cl}_3\text{C}-$, $\text{NH}_2\text{CO}-$, HOCH_2- , CH_3OCH_2- , $\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{NO}_2$, $\text{HONH}-$, $\text{Br}-$, $\text{H}-$, HSO_3- , $\text{HOOC}-$, CH_3- , C_6H_5- .

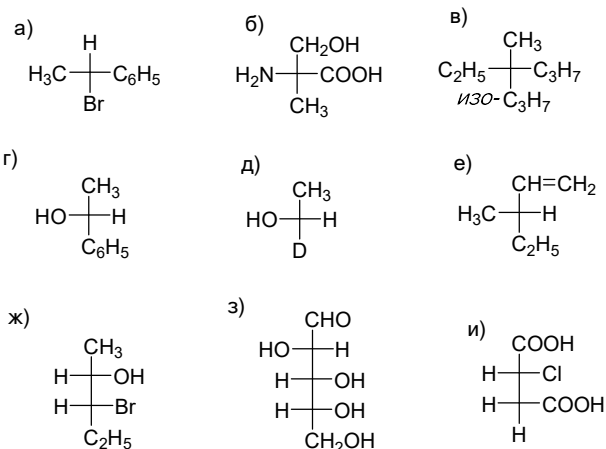
18. Укажите, какую конфигурацию (*R*- или *S*-) имеют следующие соединения:



19. Напишите проекционные формулы Фишера для следующих соединений:

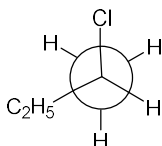
- а) (*R*)-молочная кислота;
- б) (*S*)-аланин;
- в) (*R*)-метилфенилкарбинол,
- г) (*S*)-этанол-1D;
- д) (*R,R*)-винная кислота;
- е) (*R*)-C₆H₅CH(OH)C₆H₄-Cl-*n*
- ж) (*S*)-3-метилпентен-1;
- з) (*R,R*)-циклогександиол-1,3.

20. Укажите абсолютную конфигурацию следующих соединений:



21. Изобразите в виде проекций Ньюмена (*R*)- и (*S*)- конфигурации метилэтилбутилкарбинола.

22. Какая конфигурация (*R*- или *S*-) изображена ниже:



23. Можно ли говорить о рацемической молекуле? Объясните, что такое рацемическая модификация?

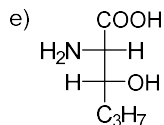
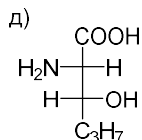
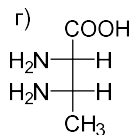
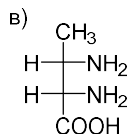
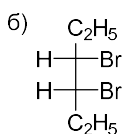
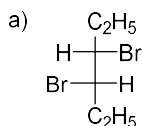
24. Нарисуйте изображения типа «лесопильные козлы» и проекционные формулы для приведенных ниже соединений и укажите, чем является каждый из энантиомеров: *эритро*-, *трео*-, *цис*- или *транс*- ?

а) (3*S*)-бромобутанол-(2*S*);

б) (3*R*)-аминобутанол-(2*S*);

в) циклогександиол-(1*S*,3*S*).

25. Какие из указанных ниже соединений идентичны, являются энантиомерами, диастереомерами, *мезо*-формами:



26. Сколько оптических изомеров имеет соединение: $\text{HOOC}-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{OH}$? Сколько стереоизомеров соответствует дикарбоновой кислоте, полученной при окислении этого соединения?

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакстон, Ш. Введение в стереохимию органических соединений / Ш. Бакстон, С. Робертс. – Москва: Мир, 2005. – 311 с.
2. Гауптман, З. Органическая химия / З. Гауптман, Ю. Гrefe, Х. Ремане. – Москва: Химия, 1979. – 832 с.
3. Основы стереохимии: учебное пособие / В.В. Вишняков, В.П. Зайцев, И.А. Потапова, П.П. Пурыгин. – Самара: Издательство «Самарский университет», 2005. – 36 с.
4. Данилин, А.А. Алициклические углеводороды: учебное пособие / А.А. Данилин, В.В. Вишняков, П.П. Пурыгин. – Самара: Изд-во «Самарский университет», 2014. – 64 с.
5. Канн, Р. Введение в химическую номенклатуру / Р. Кан, О. Дермер. – Москва: Химия, 1983. – 224 с.
6. Кери, Ф. Углубленный курс органической химии: В двух книгах. Книга первая. Структура и механизмы / Ф. Кери, Р. Сандберг. – Москва: Химия, 1981. – 520 с.
7. Смит, М. Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение: углубленный курс для университетов и химических вузов: в 4 т. Т. 1 / М. Смит. – Москва: Лаборатория знаний, 2020. – 458 с.
8. Потапов, В. М. Стереохимия: учеб. пособие для вузов / В.М. Потапов. – Москва: Химия, 1988. – 464 с.
9. Терней, А. Современная органическая химия. Т. 1 / А. Терней. – Москва: Мир, 1981. – 678 с.
10. Харгиттай, И. Симметрия глазами химика / И. Харгиттай, М. Харгиттай. – Москва: Мир, 1989. – 496 с.

Учебное издание

Данилин Андрей Александрович

СТЕРЕОХИМИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Редакционно-издательская обработка
издательства Самарского университета

Подписано в печать 02.06.2025. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Печ. л. 5,25.

Тираж 27 экз. Заказ . Арт. – 12(Р1УП)/2025.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.П. КОРОЛЕВА»
(САМАРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
443086, САМАРА, МОСКОВСКОЕ ШОССЕ, 34.

Издательство Самарского университета.
443086, Самара, Московское шоссе, 34.