

Белорусский государственный университет



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе

А.Л. Толстик

(подпись)

2015
(дата утверждения)

Регистрационный № УД- 20 /уч.

ИЗБРАННЫЕ ГЛАВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ СТЕРЕОХИМИИ

Учебная программа учреждения высшего образования
по учебной дисциплине для специальности:

1-31 05 01 химия (по направлениям)

Направления специальности:

1-31 05 01-03 – химия (фармацевтическая деятельность)

Минск
2015 г.

Учебная программа составлена на основе ОСВО 1-31 05 01-2013

(название образовательного стандарта,

учебного плана 931-153/уз.;
типовой учебной программы, дата утверждения, регистрационный номер)

СОСТАВИТЕЛИ:

Т.А. Шевчук, доцент кафедры органической химии Белгосуниверситета,
кандидат химических наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой органической химии Белорусского государственного университета
(протокол № 13 от 18.05.2015;

Учебно-методической комиссией химического факультета Белорусского
государственного университета

(протокол № 6 от 28.05.2015;

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

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

Целью настоящего курса является развитие у студентов навыков «стереохимического мышления» в том числе и в отношении изучаемых в других курсах вопросов, связанных со строением и реакционной способностью органических веществ. При прохождении курса у студентов формируются четкие представления о явлении стереоизомерии, методах установления пространственного строения стереоизомеров, способах получения стереоизомерных молекул, подходах к предсказанию и анализу стереохимического результата органических реакций. Данные знания и умения необходимы для успешного усвоения материала ряда учебных курсов, посвященных вопросам органического синтеза и анализа органических веществ, а также для выполнения на высоком уровне курсовых и дипломных работ.

Изучение дисциплины опирается на владение материалом общего курса «Органическая химия» и тесно переплетается с такими дисциплинами, как «Анализ органических соединений», «Методы органического синтеза».

В результате изучения дисциплины обучаемый должен знать:

- основные понятия стереохимии и характеристики, описывающие пространственное строение органических молекул;
- факторы, влияющие на пространственное строение органических молекул;
- основы конформационного анализа органических веществ;
- основные методы установления пространственных конфигураций органических веществ;
- основные направления влияния пространственного строения органических веществ на направление и скорость их реакций;
- основные источники хиральных органических соединений;
- принципиальные синтетические подходы к созданию в органических молекулах диссимметрично построенных фрагментов с целью получения хиральных веществ в стереоизомерно чистой или обогащенной форме;

уметь:

- устанавливать связь между классовой принадлежностью органических веществ и их пространственным строением;
- устанавливать пространственную конфигурацию органических веществ на

основании данных современных химических и физико-химических методов анализа;

- предсказывать стереохимический результат ряда органических реакций с участием органических соединений различных классов;
- осуществлять планирование синтеза с целью селективного получения диссимметрично построенных органических соединений желаемой конфигурации.

Преподавание курса предусматривает проведение лекций, семинарских и практических занятий, а также самостоятельную работу студентов, направленную на более глубокое изучение рекомендуемого материала. Формы текущей аттестации по учебной дисциплине включают устный опрос студентов во время семинарских занятий, а также выполнение тестовых работ и контрольных работ числом не менее трех.

Лекционный курс «Избранные главы органической стереохимии» преподается на 3-м курсе в течение одного, 6-го (весеннего) семестра. Общее количество часов, отводимое на изучение учебной дисциплины в соответствии с учебным планом учреждения высшего образования по специальности 1-31 05 02 – химия лекарственных соединений, составляет 110 часов. Из них аудиторных часов – 50 (36 лекционных часов, 10 часов семинарских занятий и 4 часа КСР).

Форма получения высшего образования – очная.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Раздел 1. Введение. Основные понятия стереохимии

Тема 1.1. Введение

Предмет стереохимии, связь стереохимии с другими разделами химии, физикой, биологией, медициной. Основные этапы развития стереохимических воззрений.

Тема 1.2. Основные понятия стереохимии

Виды стереоизомерии. Топологические, геометрические и топографические свойства молекул. Энантиомерия и диастереомерия. Хиральность. Конфигурация и конформация как основные стереохимические характеристики структуры молекулы. Конфигурационные (энантиомеры и диастереомеры) и конформационные (конформеры) изомеры. Абсолютная и относительная конфигурации.

Раздел 2. Статическая стереохимия

Тема 2.1. Способы изображения молекул на плоскости

Сtereохимическая информация о строении изображаемых молекул. Перспективные стереопроеctionные формулы, формулы Ньюмена, Фишера. Правила перехода между основными типами проекционных формул. Стереохимические формы изображения циклических структур.

Тема 2.2. Хиральность

Явление хиральности и ее связь с молекулярной симметрией химической частицы. Симметрия и оптическая активности химических частиц. Асимметричность и диссимметричность. Критерий оптической активности. Симметричное определение хиральности. Основные элементы и типы хиральности.

Тема 2.3. Основы стереохимической номенклатуры

Номенклатура конформационных и конфигурационных стереоизомеров. Способы обозначения абсолютной конфигурации конфигурационных стереоизомеров с центральным типом хиральности. Правило старшинства (Кан-Ингольд-Прелог). Способы обозначения относительной конфигурации асимметрических или диссимметрических элементов в молекуле (*E*, *Z*, *цис*-, *транс*-, *син*-, *анти*-, *эритро*-, *трео*-изомеры, сравнительная номенклатура). Обозначение относительных конфигураций в циклических соединениях (аксиальные и экваториальные, *экзо*- и *эндо*-заместители). Особенности обозначения относительной конфигурации в различных классах природных соединений. Номенклатура соединений с аксиальным, планарным и спиральным типом хиральности. Циклостереоизомерия. Псевдохиральность.

Тема 2.4. Рацематы

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

Раздел 3. Основы конформационного анализа

Тема 3.1. Основные понятия конформационного анализа

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

Тема 3.2. Конформации ациклических органических молекул

Конформации алканов, галогеналканов, соединений с двумя функциональными

группами. Конформации молекул, содержащих sp^2 -гибридные атомы углерода. Стереoeлектронные причины предпочтительности конформационных состояний ненасыщенных молекул.

Тема 3.3. Конформационный анализ циклических соединений

Конформации малых и средних циклов. Конформации соединений с циклогексановыми структурными фрагментами. Типы взаимодействий атомов в замещенных циклогексанах. Инверсия цикла. Конформационная энергия заместителя. Конформации бициклических молекул. Конформационные аномалии, обусловленные ковалентными, нековалентными, стерическими взаимодействиями. Влияние внешних условий (полярности растворителя, pH среды) на стабильность конформаций. Аномерный эффект. Стереoeлектронный подход в объяснении аномерного эффекта. Аномерный эффект в ациклических системах.

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

Раздел 4. Стереодифференциация атомов и атомных групп в молекулах и молекул в пространстве

Тема 4.1. Прохиральность. Концепция топных отношений

Топные отношения и свойства симметрии молекул. Гомотопные и гетеротопные (энантиотопные, диастереотопные) атомы, группы атомов и стороны молекул. Синтетическое значение существования гетеротопных структурных элементов. Способы обозначения гетеротопных элементов в молекуле. Псевдопрохиральность.

Тема 4.2. Химические методы установления относительных конфигураций органических соединений

Дифференциация гетеротопных группировок и стереоизомерных молекул. Основные подходы и методы превращения молекул с целью определения относительной конфигурации стереогенных элементов. Изменение уровня симметрии молекул с целью выявления их симметричных и конфигурационных характеристик.

Тема 4.3. Физико-химические методы установление относительных конфигураций

Рентгеноструктурный анализ, ИК- и ЯМР-спектроскопия. Влияние пространственного строения органического соединения на величину частоты колебаний в ИК-спектрах. Влияние пространственного строения молекулы на величину химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР. Понятие о ядерном эффекте Оверхаузера и его использование для установления относительной конфигурации.

Тема 4.4. Методы разделения и идентификации энантиомеров

Основные способы дифференциации энантиомеров. Метод дериватизации энантиомеров. Распространенные дериватирующие реагенты. Получение диастереомерных производных из карбоновых кислот, аминов, спиртов, аминокислот, карбонильных соединений. Метод квазирацематов.

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

Тема 4.5. Методы определения количественного состава смесей стереоизомеров

Понятие молекулярного и удельного вращения, оптической чистоты. Энантиомерный и диастереомерный избыток. Определение энантиомерного избытка методами спектроскопии ЯМР. Дериватизация энантиомеров хиральными реагентами

(эферы Мошера). Использование хиральных добавок, растворителей (анизотропных сред) и сдвигающих реагентов.

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

Метод изотопного разбавления.

Тема 4.6. Определение абсолютной конфигурации хиральных молекул

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

Теоретический расчет оптического вращения и рентгеноструктурный анализ с дифракцией на ядрах тяжелых элементов.

Корреляционные методы установления абсолютной конфигурации. Хироптические методы исследования. Явление дисперсии оптического вращения (ДОВ) и кругового дихроизма (КД). Количественные параметры кривых ДОВ и КД. Эффект Коттона как признак наличия в молекуле «хиральных хромофоров». Типы хиральных хромофоров и их применимость для целей определения стереохимических характеристик молекул. Практическое использование методов ДОВ и КД для исследования оптически активных соединений. Правило октантов.

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

Раздел 5. Стереомутации хиральных соединений

Тема 5.1. Рацемизация хиральных соединений

Классификация основных реакций стереоизомеризации органических соединений. Рацемизация, энантиомеризация, диастереомеризация. Эпимеризация и мутаротация.

Тема 5.2. Стереомутация хиральных соединений

Основные механизмы и энергетические барьеры процессов стереомутации некоторых классов органических соединений.

Раздел 6. Принципы асимметрического синтеза

Тема 6.1. Типы асимметрического синтеза

Понятие асимметрического синтеза. Классификация асимметрических реакций. Кинетический, термодинамический контроль реакции и стереоселективность. Асимметрическая индукция.

Тема 6.2. Стратегия стереоселективного синтеза

Энантиоконвергентный синтез. Селективное получение обоих возможных энантиомеров из одного и того же субстрата. Стратегия «само-регенерирования стереогенных центров». Явление «запоминания хиральности».

Раздел 7. Избранные стереоселективные превращения органических соединений

Тема 7.1. Каталитический асимметрический синтез

Практически важные методы стереоселективного гомогенного гидрирования кратных связей углерод-углерод. Использование в качестве катализаторов комплексов переходных металлов с хиральными фосфинами (Уилкинсон, Ноулс, Нойори). Область

практического применения родий- и рутений-фосфиновых катализаторов гидрирования. Асимметрическое гидрирование ненасыщенных кетонов по карбонильной группе.

Энантиселективное каталитическое эпоксидирование олефинов (Шарплесс, Якобсен, Curci-Yang-Shi).

Нелинейные эффекты в асимметрическом катализе. Асимметрическое усиление и асимметрическое истощение. Метод увеличения энантиомерного избытка энантиомера без «хирального воздействия» (*принцип «удвоения» Оро*).

Тема 7.2. Асимметрическая индукция в реакциях нуклеофильного присоединения к карбонильной группе

Способы осуществления стереоселективной нуклеофильной атаки прохиральной карбонильной группы. Асимметрическая индукция со стороны нуклеофильного реагента. Энантиселективное стехиометрическое восстановление прохиральных карбонильных соединений и их аналогов (комплексные гидриды металлов, боргидриды, бораны). Каталитический процесс Corey-Bakshi-Shibata.

Асимметрическая индукция со стороны карбонильного субстрата. Теоретические стереохимические модели нуклеофильного присоединения к карбонильной группе. Модель Фелкина-Ана.

Тема 7.3. Стереоселективное аллилирование карбонильных субстратов

Природа стереоселективности реакции присоединения бораллильных соединений и аллилметаллов к карбонильным субстратам. Стереоселективность некаталитических реакций и реакций, катализируемых кислотами Льюиса. Модель переходного состояния Циммермана-Трекслера в реакциях, протекающих под кинетическим контролем. Практически важные бораллильные реагенты. Катализ хиральными кислотами Льюиса как метод достижения стереоселективности в реакциях присоединения бораллильных соединений и аллилметаллов (аллилсиланов, аллилстаннанов, аллилтитанов) к прохиральным карбонильным субстратам.

Тема 7.4. Стереоселективные реакции енолятов

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

Примеры контролируемых субстратом или реагентом стереоселективных альдольных реакций. Асимметрическая индукция в реакциях алкилирования енолятов и азаенолятов.

Тема 7.5. Стереохимия реакций циклоприсоединения

Природа асимметрической индукции в реакциях Дильса-Альдера, [3+2]- и [2+2]-циклоприсоединения, 1,3-дипольного циклоприсоединения. Диастереоселективность реакции Дильса-Альдера. Эндо-правило Альдера. Асимметрическая реакция Дильса-Альдера. Использование хиральных диенофилов, диенов; катализ хиральными кислотами Льюиса.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					УСР Количество часов	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное (КСР)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Введение. Основные понятия стереохимии.	2					2	
2	Статическая стереохимия	2					2	Тест
3	Основы конформационного анализа	6		1			6	Устный опрос
4	Стереодифференциация атомов и атомных групп в молекуле и молекул в пространстве. Концепция топных отношений	1		0,5			2	Устный опрос
5	Определение пространственных конфигураций	4		1,5			4	Устный опрос
6	Дифференциация энантиомеров. Методы разделения и идентификации энантиомеров. Методы определения количественного состава смесей стереоизомеров	2					6	Устный опрос
7	Методы определения абсолютной конфигурации хиральных молекул	4		1		2	6	Контрольная работа
8	Стереомутации хиральных соединений	2					4	
9	Принципы	1					2	

	асимметрического синтеза							
10	Каталитический асимметрический синтез	2,5					4	
11	Асимметрическая индукция в реакциях нуклеофильного присоединения к карбонильной группе	2		2			8	Устный опрос
12	Стереоселективное аллилирование карбонильных субстратов	2,5		1			6	Устный опрос
13	Стереоселективные реакции енолов и енолятов	3		2		2	6	Контрольная работа
14	Стереохимия реакций циклоприсоединения	2		1			4	Устный опрос

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Рекомендуемая учебная литература

Основная:

1. Илиел Э. Основы стереохимии/ Э. Илиел. – М.: Бином, 2009.
2. Илиел Э., Вайлен С., Дойл М. Основы органической стереохимии/ Э. Илиел, С. Вайлен, М. Дойл – М.: Бином, 2007.
3. Моррисон Дж. Асимметрический синтез. Аналитические методы/ Дж. Моррисон – М. Мир 1987.
4. Ногради М. Стереоселективный синтез/ М. Ногради – М.: "МИР", 1989.
5. Ногради М. Стереохимия. Основные понятия и приложения/ М. Ногради – М.: "МИР", 1984.
6. Потапов В.М. Стереохимия/ В.М. Потапов – М.: "ХИМИЯ", 1988

Дополнительная

1. Алленмарк С. Хроматографическое разделение энантиомеров/ С. Алленмарк – М.: "МИР", 1993.
2. Джилкрист Т., Стопп Р. Органические реакции и орбитальная симметрия/ Т. Джилкрист, Р. Стопп – М.: "МИР", 1976
3. Идзуми И., Таи А. Стереодифференцирующие реакции. Природа асимметрических реакций/ И.Идзуми, А. Таи – М.: "МИР", 1979.
4. Краббе П. Применение хироптических методов в химии/ П. Краббе – М.: "МИР", 1974.
5. Мошер Г., Моррисон Дж. Асимметрические органические реакции/ Г. Мошер, Дж. Моррисон – М.: "МИР", 1973.
6. Wolf C. Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds. Principles and Applications RSC Publishing, 2008.
7. Guo-Qiang Lin, Yue-Ming Li, Albert S.C. Chan Principles and Applications of Asymmetric Synthesis Wiley-Interscience, 2001.
8. Koichi Mikami, Mark Lautens (Ed.) New Frontiers In Asymmetric Catalysis, Wiley, 2007.
9. Noyori R., Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis Wiley-Interscience, 1994.
10. J.M. Seco, E. Quinoa, and R. Riguera The Assignment of Absolute Configuration by NMR. Chemical Reviews 2004, Vol.104, №1, P.17–117.
11. List B. Asymmetric Organocatalysis in Topics in Current Chemistry Vol. 291 Springer, 2010

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы учреждения высшего образования по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
1.			

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО
на ____ / ____ учебный год

№ п/п	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
_____ (название кафедры) (протокол № ____ от _____ 201_ г.)

Заведующий кафедрой

_____ (ученая степень, ученое звание) _____ (подпись) _____ (И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ
Декан факультета

_____ (ученая степень, ученое звание) _____ (подпись) _____ (И.О.Фамилия)

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы учреждения высшего образования по учебной дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
1. Органическая химия	Органич. химии	замечаний нет	18.05.2015 № 13
2. Анализ органических соединений	— " —	— " —	— " —
3. Методы органич. синтеза.	— " —	— " —	— " —

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО
на 2016/2017 учебный год

№ п/п	Дополнения и изменения	Основание
	<i>изменения нет</i>	<i>решение кафедры</i>


Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры
органической химии (протокол № 11 от 3.06 2016г.)
(название кафедры)

Заведующий кафедрой

к.х.н. доц.  Д.А. Асташева
(ученая степень, ученое звание) (подпись) (И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета

д.х.н. проф.  Д.В. Свиридов
(ученая степень, ученое звание) (подпись) (И.О.Фамилия)