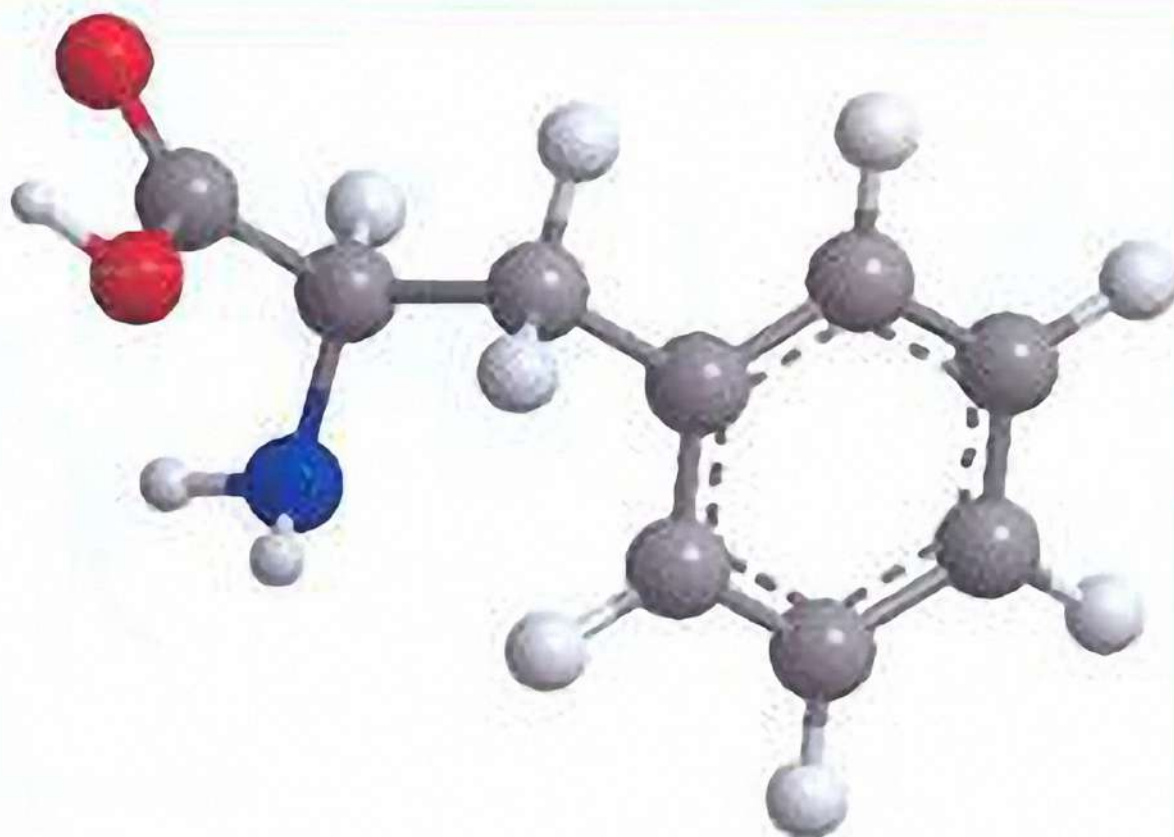


М.В. Зыкова, Г.А. Жолобова,
О.Ф. Прищепова

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ



Учебное пособие

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

М.В. Зыкова, Г.А. Жолобова, О.Ф. Прищепова

**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.
ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

учебное пособие

Томск
Сибирский государственный медицинский университет
2016

УДК 547(075.8) ББК Г2я73
3-96

3-96 **Зыкова М.В.** Органическая химия. Пространственное строение органических соединений: учебное пособие / М.В. Зыкова, Г.А. Жолобова, О.Ф. Прищепова. – Томск: Издательство СибГМУ, 2016. – 87 с.

В учебном пособии представлен раздел органической химии, изучающий пространственное строение органических молекул, описаны способы изображения структурных и пространственных изомеров (стереоизомеров), а также основные правила стереохимической номенклатуры, используемые для названия конфигурационных стереоизомеров, энантиомеров, σ -диастереомеров, π -диастереомеров, конформационных ациклических и алициклических стереоизомеров. В пособии также показана взаимосвязь пространственного строения и оптической активности с биологическим действием органических соединений.

Учебное пособие написано по дисциплине «Органическая химия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования и предназначено для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалиста по специальности «Фармация».

УДК 547(075.8)
ББК Г2я73

Рецензенты:

М.С. Юсубов – д-р хим. наук, профессор, зав.каф. химии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Л.А. Дрыгунова – канд. хим. наук, доцент кафедры химии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано к печати Центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 20.05.2015 г).

© Сибирский государственный медицинский университет, 2016
© Зыкова М.В., Жолобова Г.А., Прищепова О.Ф., 2016

ПРЕДИСЛОВИЕ

Наше представление о химических явлениях сильно облегчают стереохимические теории, созданные выдающимися учеными прошлых столетий (Ж. Био, Л. Пастер, Я Вант-Гофф, Ж. Ле Бель, А. Вернер, П. Вальден, Э.Хьюд, К. Ингольд, Э Коттон, В. Прелог, Р. Кан, О. Хассель, Д. Бартон, Дж. Корнфорт, Э. Рух, К. Мислоу и др.). Чтобы понимать поведение молекулы нужно знать и понимать её стереохимию.

Химия, изучающая пространственное строение молекул и его влияние на свойства веществ, называется **стереохимией** (от греч. *stereos* – пространственный).

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.

АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СТЕРЕОХИМИИ

История возникновения и развития стереохимии началась с исследований взаимодействия света с веществом. Еще в XVII веке, во времена И. Ньютона и Х. Гюйгенса, было известно, что при прохождении света через кристалл исландского шпата или кварца возникают два луча – «обыкновенный» и «необыкновенный». В 1808 году Э. Малюс показал, что такие же свойства приобретает отраженный свет, и назвал его поляризованным. Так, на стыке двух наук – физики и химии, в 1815 году французским физиком Жаном Батистом Био было открыто, что ряд органических жидкостей (скипидар, лимонное масло), а также растворы некоторых кристаллических веществ, например, камфоры, обладают способностью вращать плоскость поляризованного света. После этого открытия химики стали больше уделять внимания оптической активности новых соединений. Оказывалось, что вещества, синтезированные в лабораторных условиях, оптически неактивны, в то время как природные соединения вращают плоскость поляризованного света.

В 1848 году химик Луи Пастер в Париже при проведении опытов по кристаллографии, сделал ряд наблюдений, которые позднее легли в основу стереохимии. Изучая соли винной и виноградной кислот, Л. Пастер объяснил явление оптической активности. Ему была известна эмпирическая формула этих кислот, и что винная кислота является оптически активной, а виноградная – нет, и к тому же менее растворима, чем винная. Л. Пастером были изучены 19 солей винной кислоты и отмечено, что все они не имеют плоскости симметрии, т.е. они были гемиздрическими (присутствие на кристалле половины числа плоскостей, требуемого симметрией кристаллографической системы (рис. 1).

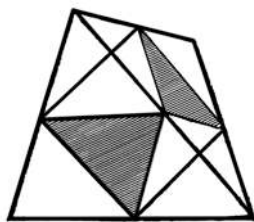


Рис. 1. Чертеж гемиздрического кристалла: тетраэдр, происшедший из октаэдра путём разрастания граней через одну

Разные гемиедрические кристаллы для несимметричных молекул являлись зеркальными изображениями друг друга, аналогично тому, как правая и левая руки человека (рис. 2).

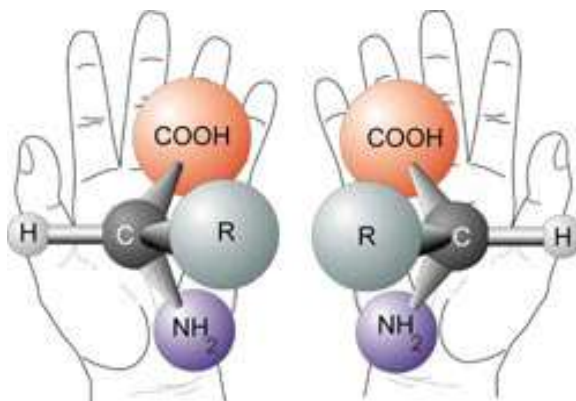


Рис. 2. Зеркальные изомеры α -аминокислоты подобны правой и левой рукам человека

Поскольку виноградная кислота оптической активностью не обладала, ученый предположил, что кристаллы соли виноградной кислоты, натрийаммонийрацемата, будут симметричны. Однако, проводя кристаллизацию при температуре не выше 27°C (позднее было показано другими учеными, что при более высокой температуре выпадает рацемат), Луи Пастер обнаружил два типа кристаллов. Некоторые из них были правогемиедрическими, некоторые – левогемиедрическими. С помощью увеличительного стекла и пинцета ученый разделил исходную неактивную смесь на две части. Водные растворы каждой группы кристаллов оказались оптически активны, причем один вращает плоскость вправо, как природная винная кислота, а другой – влево. Так, впервые было показано, что оптически неактивная виноградная кислота, является смесью двух оптически активных компонентов: право- и левовращающей винной кислоты. Этот опыт стал точкой отчета самостоятельной науки – стереохимии.

В 1854 году Л. Пастером была открыта стереоспецифичность действия ферментов на примере биологического расщепления стереоизомеров винной кислоты одним из плесневых грибов. В 1860 году им был уже разработан ряд экспериментальных методов расщепления рацематов на энантиомеры и высказана мысль, что оптическая активность веществ является следствием асимметрии молекулы.

В 1861 году А.М. Бутлеровым была создана теория строения, которая обосновала существование структурных изомеров

органических соединений, но не объясняла оптическую изомерию. Для объяснения оптической изомерии была создана первая стереохимическая теория, сформулированная Я. Вант-Гоффом и Ж. Лё Белем в 1874 году. Независимо друг от друга оба ученых создают теорию пространственного расположения атомов в молекуле, её основой явилась тетраэдрическая модель асимметрического атома углерода. В 1893 году А. Вернером была построена аналогичная теория для стереохимии комплексных соединений, основанная на октаэдрической модели атома металла.

Исследование стереохимии реакций началось с открытия в 1895 году П. Вальденом обращения конфигурации атома углерода при бимолекулярном нуклеофильном замещении.

В конце XIX века А. Байер ввел представление о напряжении циклических систем, которое вошло в основу гипотезы, предложенной Г. Заксе и Э. Мором о неплоском строении циклов. Развитие этих идей привело к возникновению в начале 1950-х годов XX века конформационного анализа. А рентгенографический метод определения абсолютной конфигурации оптически активных соединений позволил правильно определить пространственную структуру энантиомерных молекул.

В 50-х годах XX века вводится понятие хиральности и разработана универсальная стереохимическая номенклатура Роберта Кана, Кристофера Ингольда и Владимира Прелога. Именно с этого периода начинается современный этап стереохимии. Происходит формирование обобщающих представлений на основе усиленного развития теории.

Современная наука о пространственном строении органических соединения включает три основных раздела:

1. Статическая (конфигурационная) стереохимия изучает пространственное строение молекул и его влияние на физические свойства веществ.

2. Конформационный анализ изучает зависимость физических и химических свойств от конформаций молекул.

3. Динамическая стереохимия изучает стерический ход химических реакций.

В основе стереохимии лежат такие фундаментальные понятия как **хиральность, конформация и конфигурация.**

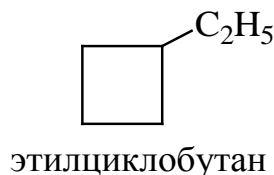
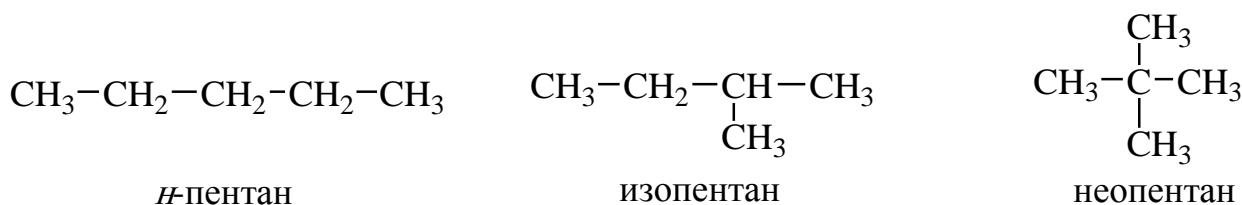
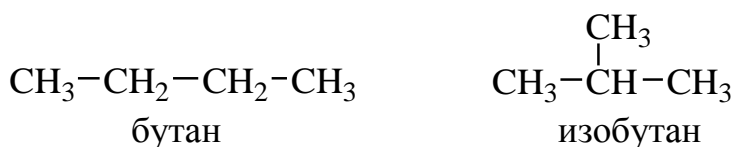
1. СТРУКТУРНАЯ ИЗОМЕРИЯ

Одним из аспектов стереохимии является изомерия. Соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но разное строение, а, следовательно, и разные свойства называются **изомерами**.

Все изомеры делят на **структурные** и **пространственные (стереоизомеры)**.

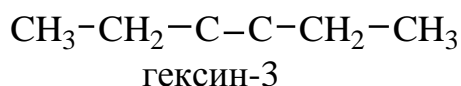
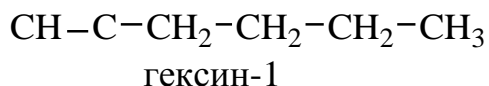
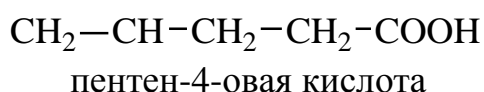
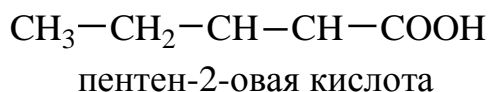
Структурные изомеры различаются последовательностью связей между атомами. Их классифицируют:

1. Изомеры углеродного скелета, например:

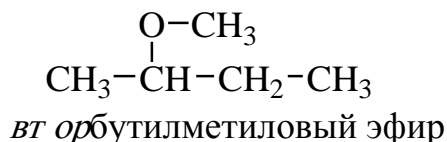
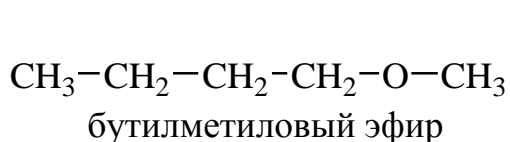
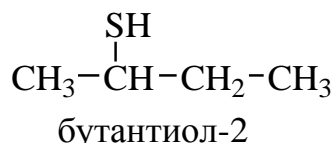
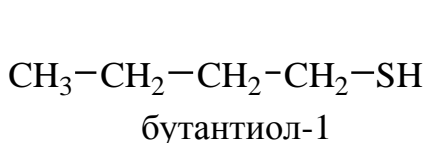


2. Изомеры положения:

- кратной связи, например:



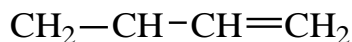
- функциональной группы, например:



3. Межклассовые изомеры (изомеры функциональных групп), например:



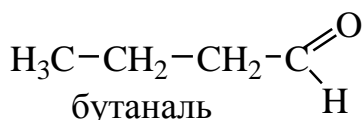
пентен-1



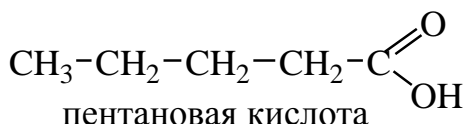
бутадиен-1,3



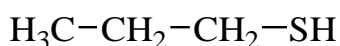
бутиловый спирт



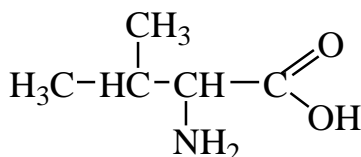
бутаналь



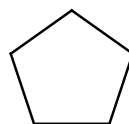
пентановая кислота



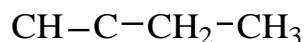
пропантиол-1



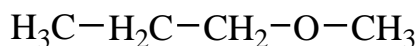
2-амино-3-метилбутановая кислота
(валин)



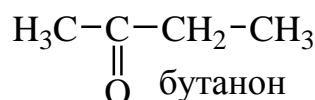
циклопентан



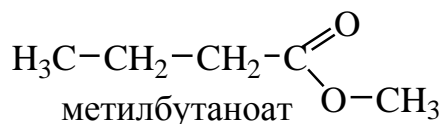
бутин-1



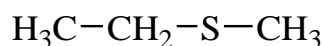
метилпропиловый эфир



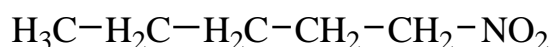
бутанон



метилбутаноат



метилэтилсульфид



1-нитропентан

Последняя пара межклассовых изомеров является ярким примером, в котором соединения с разной последовательностью атомов в молекуле имеют не только различные физические константы и химические свойства, но и возможность проявления биологической активности у аминокислоты. Валин – незаменимая аминокислота, не синтезируется в организме и поступает только извне (с пищей). Является основным материалом для построения мышц, принимает важное участие в процессах анаболизма и восстановления мышечной ткани, обладает антикатаболическим действием. Стимулирует выработку инсулина, сжигает жир за счет экспрессии лептина в адипоцитах. Используется в спортивном питании и диетическом питании. Валин является предшественником в синтезе других кислот, а также для синтеза пантотеновой кислоты (витамина B5)

2. ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ИЗОМЕРИЯ (СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ)

Стереοизомеры отличаются различным расположением атомов молекулы в пространстве. Их классифицируют по двум принципам:

1. С позиции относительной устойчивости структуры: пространственные изомеры делят на **конформационные** и **конфигурационные**.

2. С позиции симметрии молекулы (т.е. на основании того являются стереοизомеры зеркальным отражением друг друга или нет, рис. 2): пространственные изомеры делят на **энантиοмеры** и **диастереοмеры**.

Энантиοмеры – это стереοизомеры, которые являются зеркальными не совмещаемыми в пространстве изображениями друг друга.

Диастереοмеры – это стереοизомеры, которые *не* являются зеркальными изображениями друг друга.

Энантиοмеры и диастереοмеры – это взаимоисключающие понятия.

На основании того, каким путем можно превратить пространственные изомеры друг в друга говорят о конформационных, конфигурационных и геометрических изомерах.

Конформационные изомеры возникают в результате вращения атомов или групп атомов вокруг простых связей, обладающих цилиндрической симметрией, например, σ С-С-связи, изгиба связей без её разрыва. Конформеры существуют все вместе в виде множества геометрических форм, которые невозможно разделить. Чем длиннее молекула, тем больше различных конформаций.

Конфигурационные изомеры представляют собой устойчивые конфигурации, которые различаются пространственным расположением атомов в молекуле. Такие стереοизомеры превращаются друг в друга инверсией (обращением) при асимметрическом атоме. При одинаковой конфигурации молекула может иметь множество конформаций. Каждый конфигурационный изомер может быть выделен из смеси в виде самостоятельного соединения, т.к. обладает определенным набором физических и химических свойств.

Геометрические изомеры – это стереоизомеры, которые превращаются друг в друга путем вращения вокруг двойной связи. Такое взаимопревращение требует разрыва π -связи, которое затруднено. Эти изомеры обладают различными физическими константами, поэтому их легко можно отделить один от другого. В связи с этим геометрические изомеры ближе к конфигурационным изомерам.

Для геометрических и конформационных изомеров необходимо вращение для превращения изомеров, поэтому их часто называют **поворотными**.

Следует отметить, что деление стереоизомеров на конформационные и конфигурационные весьма условно, так как нет четких, однозначных критериев, позволяющих соотносить эти два фундаментальных понятия. Дело в том, что в одних условиях стереоизомер может считаться конфигурационно устойчивым, а например, при другом температурном режиме оно превращается в другой изомер, и эти соединения уже можно считать конформациями.

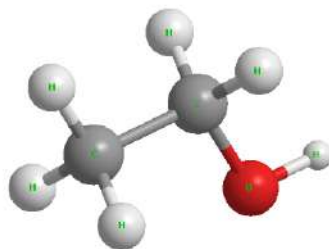
2.1. СПОСОБЫ ИЗОБРАЖЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛ

Для более ясного представления о расположении в пространстве атомов в молекуле часто используют различные молекулярные модели, например, шаростержневая модель, полусферическая модель Стюарта-Бриггса, модели Дрейдинга и другие. Каждая модель имеет свои преимущества и недостатки.

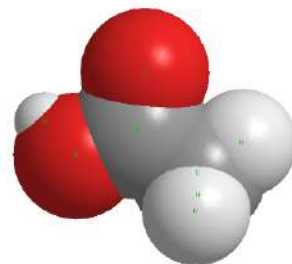
В настоящее время разработаны компьютерные программы HyperChem, ChemWin, ISIS Draw и др., позволяющие строить стереохимические формулы, изображения молекулярных моделей и рассматривать их в разных проекциях.



этиламин,
модель Дрейдинга



этанол,
шаростержневая модель

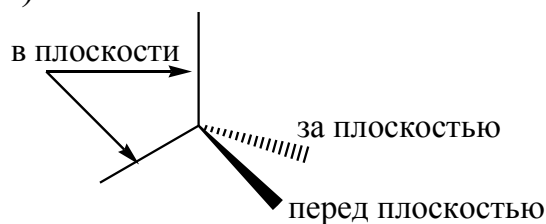


уксусная кислота,
полусферическая
модель

Для изображения на плоскости применяют различные стереохимические формулы и проекции.

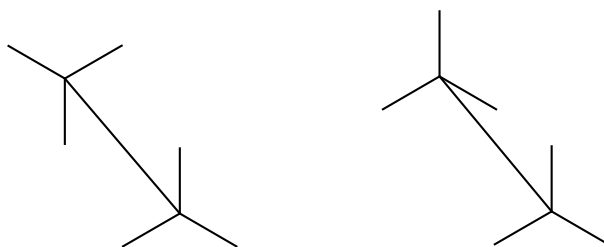
1. Стереохимические формулы

Используют для изображения молекул, содержащих атомы углерода в sp^2 - и sp^3 -гибридизациях. Связи атомов, выходящих из плоскости бумаги, и направленные к наблюдателю, условно обозначают сплошным клином (жирной чертой), если они направлены от наблюдателя, то заштрихованным клином (прерывистой чертой).



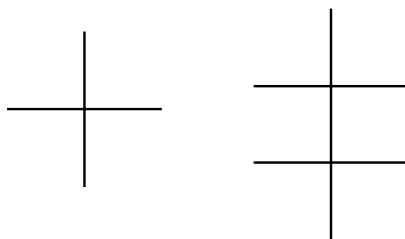
2. Перспективные проекции

Двухуглеродные фрагменты изображают в виде «лесопильных козел».



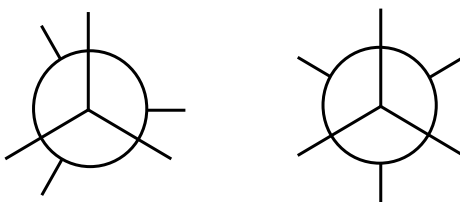
3. Проекционные формулы Фишера (проекция Фишера)

Применяют для изображения молекул с асимметрическим атомом углерода.



4. Проекционные формулы Ньюмена

Используют для изображения конформационных (поворотных) изомеров.



2.2. КОНФИГУРАЦИОННАЯ СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Все объекты с точки зрения элементов симметрии делят на **хиральные** и **ахиральные**. К элементам симметрии относят **плоскость симметрии (σ)**, **центр симметрии (i)** и **ось симметрии n -порядка (C_n)**.

Плоскость симметрии делит тело на две равные части, которые являются зеркальными изображениями друг друга.

Центр симметрии – это точка, на одинаковом расстоянии от которой на одной прямой находятся две равноценные точки тела.

Ось, проходящую через предмет, при повороте вокруг которой на угол $360^\circ/n$ возникает фигура, идентичная исходной называют осью симметрии n -порядка. Если объект совмещается через 360° только один раз, то он имеет ось симметрии первого порядка ($n=1$, C_1). Идеальным примером предмета, обладающего всеми элементами симметрии, является шар (рис. 3).

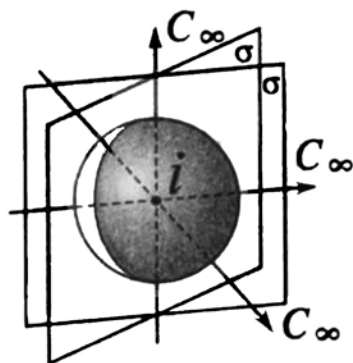
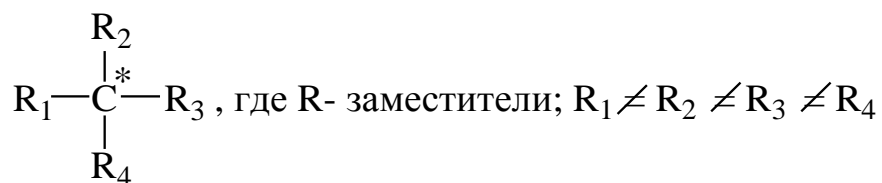


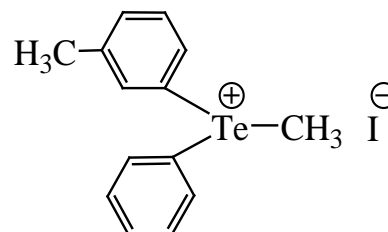
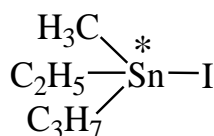
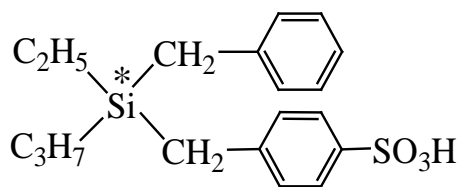
Рис. 3. Шар – пример предмета, обладающего всеми элементами симметрии

Чем сложнее объект, тем меньше число элементов симметрии. Существуют объекты, у которых нет плоскости симметрии и центра симметрии, например обувь, кисти рук и многое другое. Такие парные предметы являются хиральными объектами.

Хиральность (от греч. *cheir* – рука) – это свойство объекта быть несовместимым со своим зеркальным изображением. Хиральность органических молекул обусловлена присутствием в структуре асимметрического атома углерода (обозначается C^*). Атом углерода в sp^3 -гибридизации с четырьмя различными заместителями называется асимметрическим (хиральным) атомом углерода.



Известны соединения с асимметрическими атомами N, Si, S, Sn, Se, P, Te.



Вследствие хиральности молекулы возникает оптическая активность соединений и энантиомерия. Противоположное хиральности свойство – **ахиральность**, когда отображение в плоском зеркале совместимо с исходной фигурой.

2.3. ЭНАНТИОМЕРИЯ (ОПТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЯ)

Оптически активными являются молекулы, содержащие асимметрический атом углерода (хиральный центр) и вращающие плоскость поляризованного света. **Плоскополяризованный свет** – это свет, колебания которого совершаются только в одной из возможных плоскостей. Для обычного света колебания совершаются во всех плоскостях, которых бесчисленное множество (рис. 4).

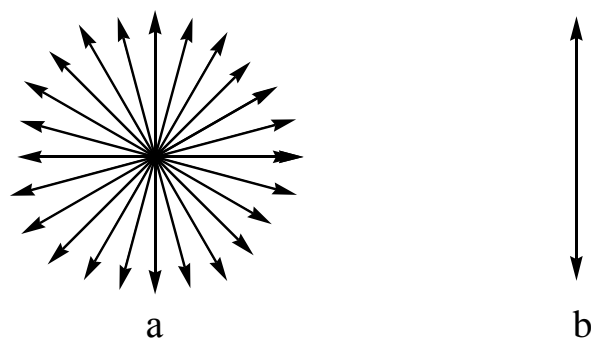


Рис. 4. Схематическое изображение электромагнитных колебаний луча обычного (a) и поляризованного (b) света

Соединения, обладающие оптической активностью, существуют в виде смеси **энантиомеров** (от греч. *enantio* – противоположный). Энантиомеры обладают одинаковыми физическими константами, за

исключением направления (знака) вращения плоскости поляризованного света и разной реакционной способностью по отношению к оптически активным реагентам.

Знаки: (+) – изомеры, вращающие плоскость поляризованного света вправо или (-) – левовращающие изомеры, определяются только экспериментально. Измерение оптической активности проводят с помощью прибора, называемого **поляриметром** (рис. 5).

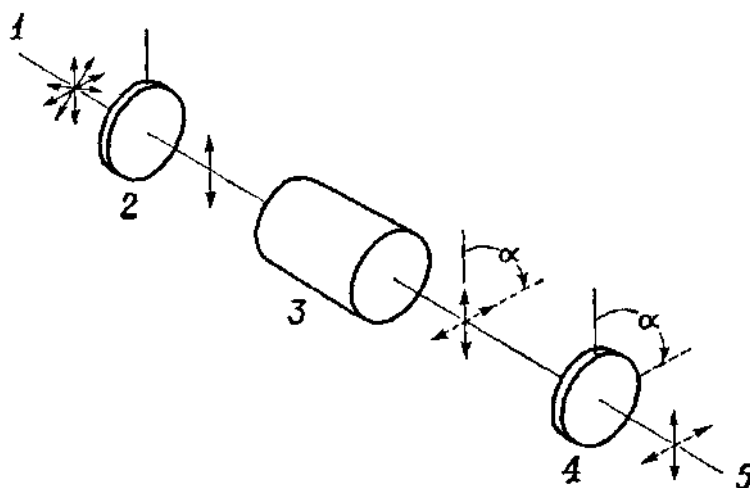


Рис. 5. Схема поляриметра: 1 – источник света; 2 – поляризатор; 3 – трубка с веществом; 4 – анализатор; 5 – глаз наблюдателя. Сплошными и пунктирными стрелками обозначено направление плоскости поляризации, соответственно до и после прохождения света через оптически активное вещество; α - угол вращения

Поляриметр состоит из источника света (1) и двух поляроидов или призм Николя (2 и 4); между ними помещается трубка с исследуемым веществом (3). Обычный свет, проходя через первую призму (поляризатор), становится плоскополяризованным. Затем плоскополяризованный свет проходит через трубку с исследуемым веществом, затем через вторую призму (анализатор) и, наконец, попадает в глаз наблюдателя. Интенсивность света, прошедшего через анализатор, будет зависеть от взаимной ориентации обеих призм. Призмы можно поставить таким образом, что их плоскости поляризации будут повернуты под углом 90° друг относительно друга («скрещенные николи»). В этом случае поляризованный свет через анализатор не пойдет. Если в поляриметр со скрещенными николями поместить кювету с оптически активным веществом, то гашение света анализатором станет не полным из-за поворота плоскости поляризации. Для того, чтобы добиться полного гашения, необходимо

повернуть призму анализатора на некоторый угол вправо (+) или влево (-). Этот угол (α) и будет углом, на который вещество, помещенное в поляриметр, вращает плоскость поляризации (рис. 6).

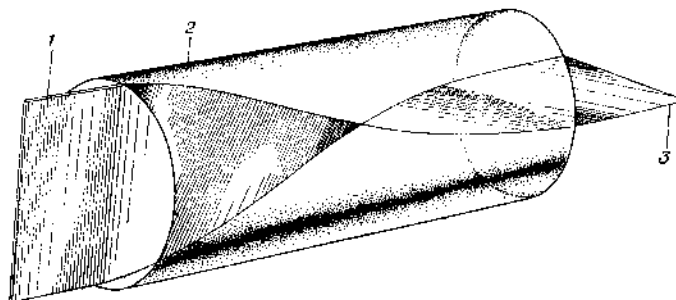


Рис. 6. Вращение поляризованного света оптически активным веществом:
1 — плоскость поляризации; 2 — оптически активный образец; 3 — плоскость поляризации теперь проходит в новом направлении

Современные поляриметры позволяют измерить угол вращения с точностью до $0,001^\circ$. Угол вращения зависит от толщины слоя оптически активного вещества и его концентрации в растворе, поэтому его пересчитывают на **удельное вращение $[\alpha]$** — величину вращения, наблюдаемую в трубке длиной 1 дм для раствора, содержащего 1 г вещества в 1 мл:

$$[\alpha] = \pm 100 \alpha / C l, \text{ где}$$

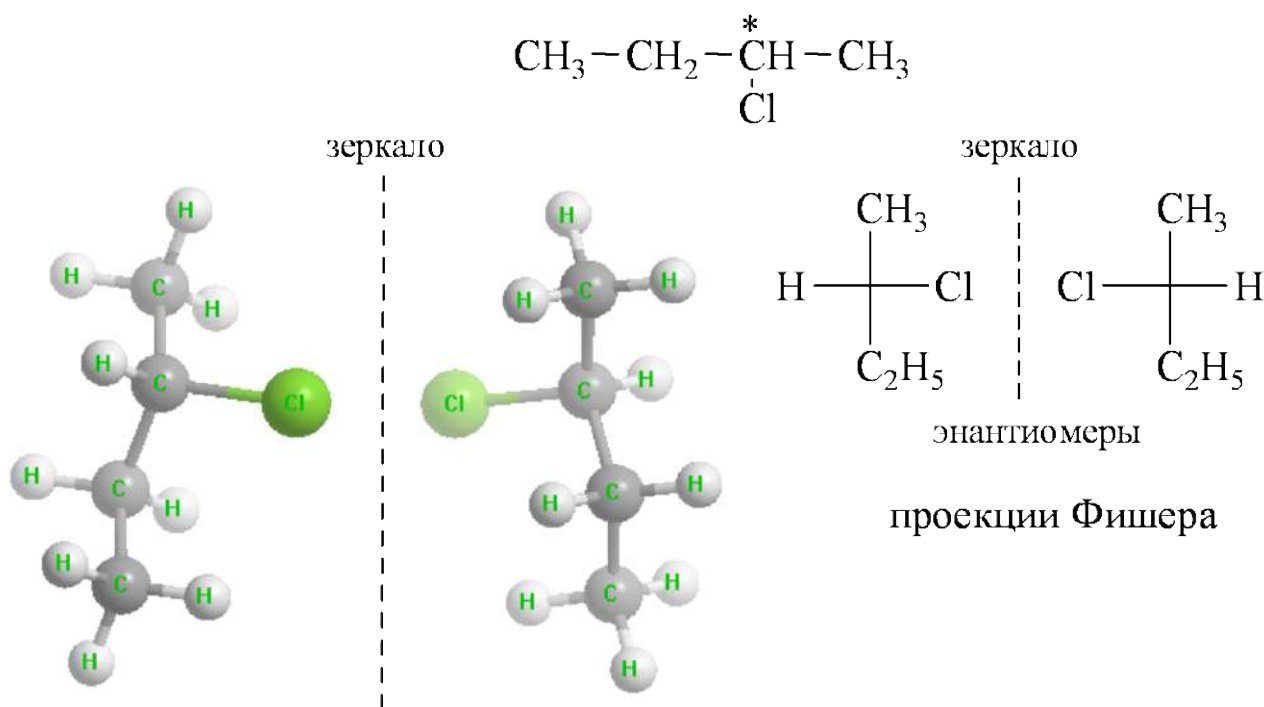
α — наблюдаемое вращение образца, град;

C — концентрация;

l — длина кюветы, дм при температуре $t^\circ\text{C}$ и $\lambda = 589,3 \text{ нм}$.

Величина и знаки оптической активности приводятся в справочной литературе.

Энантиомеры изображают в виде проекций Фишера. Например, галогеноуглеводород 2-хлорбутан. Для большей наглядности лучше использовать модель молекулы, применяя компьютерную программу Chem3D Ultra:



В зависимости от того, как повернута модель в пространстве, для одного и того же соединения может получиться несколько проекций. Чтобы избежать разногласий и искажения стереохимического смысла при построении проекционных формул Фишера придерживаются определенных правил.

2.4. ПРАВИЛА ПОСТРОЕНИЯ ПРОЕКЦИОННЫХ ФОРМУЛ ФИШЕРА

1. Применяют для соединений, имеющих один или несколько асимметрических атомов углерода.
2. Количество пересечений соответствует количеству асимметрических центров в молекуле. От количества хиральных атомов зависит общее количество (N) оптических изомеров, которое рассчитывается по формуле $N=2^n$, где n – это количество хиральных атомов углерода C^* .
3. Хиральный атом углерода на проекции не изображают.
4. При работе с моделями первый атом углерода располагают в вершине конструкции, при этом связи, направленные к наблюдателю, на проекции изображают горизонтальной линией (т.о. первый атом углерода (группу атомов) располагают вверху).
5. Две другие связи, удаленные от наблюдателя, на проекции изображают вертикально (т.е. последний атом углерода пишут внизу).

6. Атом водорода и функциональные группы с гетероатомом например, гидрокси-, amino-, меркапто- группы и галогены, изображают на горизонтальной линии.

7. Проекцию можно поворачивать в плоскости чертежа на 180° (поворот на 90° и 270° приведет к искажению чертежа).

8. При работе с проекционными формулами Фишера допускается **четное количество перестановок** при асимметрическом атоме углерода. В противном случае это приведет к изображению антипода.

9. Допускается производить круговую перестановку трех заместителей при атоме C^* , четвертый при этом остается на листе.

10. Нельзя менять местами два любые заместителя при асимметрическом атоме.

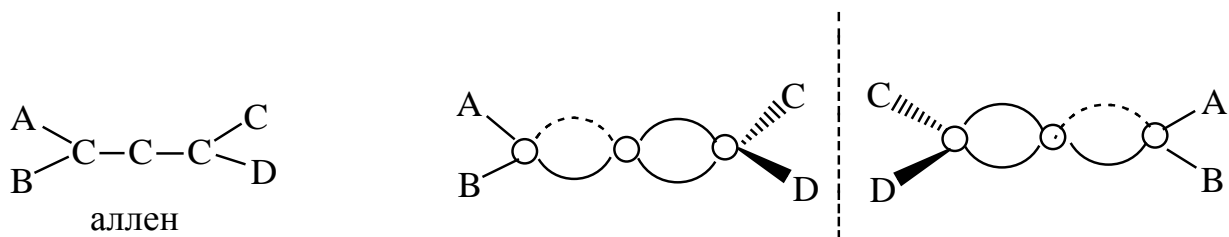
Таким образом, молекула 2-хлорбутана существует в виде двух ($N=2^n=2^1=2$) оптических изомеров (энантиомеров).

Если в растворе находится одинаковое количество энантиомеров, то соединение **не** будет обладать оптической активностью. Такие растворы называют **рацемическими**, а соединение **рацематами**. В такой смеси энантиомеров вращение, вызываемое молекулой одного изомера, компенсируется равным и противоположным по знаку вращением, вызываемым молекулой другого энантиомера. Для обозначения рацемата используют символ (\pm) .

2.5. ПРОЯВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ БЕЗ АСИММЕТРИЧЕСКОГО АТОМА УГЛЕРОДА

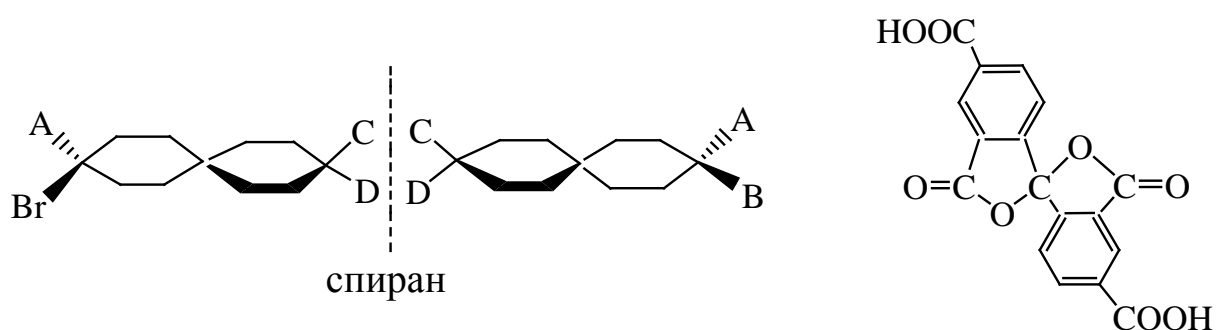
Оптическая активность может быть обусловлена не только наличием асимметрического атома углерода. Известны также оптически активные вещества, у которых энантиомеры возникают как результат **молекулярной асимметрии** (т.е. наличия элемента хиральности – **оси хиральности**). Некоторые структуры такого строения были открыты и объяснены еще во времена Вант-Гоффа (1877 г.), а некоторые – только предсказаны и изучены лишь в XX веке.

Например, Вант-Гофф предсказал возможность существования оптической изомерии алленов, синтезировать которые удалось только в 1910 году:

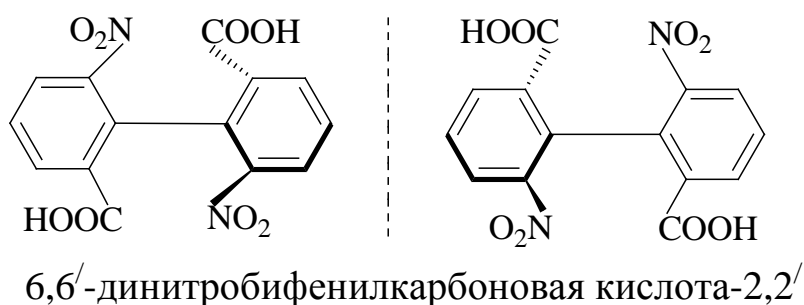


Четырехзамещенный аллен, имеющий у каждого из концевых углеродных атомов пару различных заместителей, может существовать в виде двух стереоизомеров.

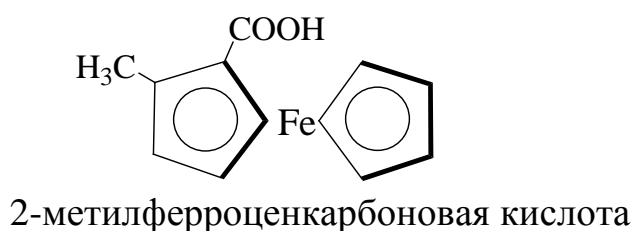
Так же как две двойные связи у аллена, жесткую систему содержат и два цикла спирана. Первый оптически активный спиран был описан Мильсом и Ноддером (1920 г.).



Ось хиральности существует и у производных бифенила. Это соединение является примером **атропиоизмерии**, когда в стереоизомерах отсутствует свободное вращение вокруг простой связи.



Если соединения имеют в своей структуре элемент хиральности – **плоскость хиральности**, то они также проявляют оптическую активность. Например, 2-метилферраценкарбоновая кислота:



Если соединение не может быть расположено в одной плоскости из-за особенностей строения, а образует правую или левую спирали, то оно проявляет **спиральную хиральность**, поскольку две спиральные структуры одинакового размера, но закрученные в противоположные стороны не совместимы со своими зеркальными отображениями. Абсолютная конфигурация спиральных систем определяется только тем, в какую сторону они закручены, и не зависит от их строения (рис. 7):

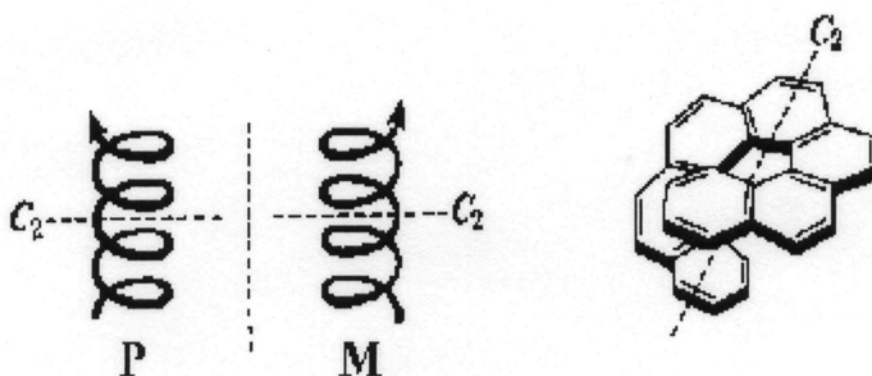


Рис. 7. Спиральная хиральность

Правозакрученные, или положительные, спирали (конфигурационный символ Р – plus, плюс) уходят от наблюдателя в направлении по часовой стрелки, в то время как левозакрученные спирали (конфигурационный символ М – minus, минус) удаляются в направлении против часовой стрелки. Так, в соответствии с этим правилом, молекула гелицена (рис. 7) имеет (Р) -конфигурацию. В случае гелиценов, где спиральный структурный элемент является единственным источником хиральности, он отвечает за наблюдающиеся чрезвычайно большие углы оптического вращения (например, для (Р)-гелицена величина $[\alpha]_D$ составляет $+6200^\circ$).

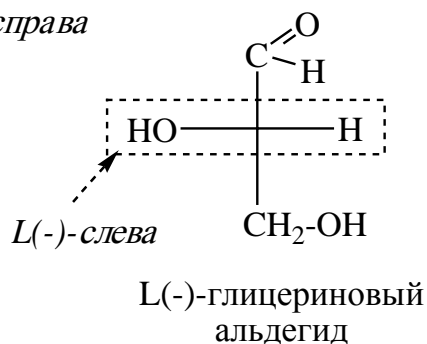
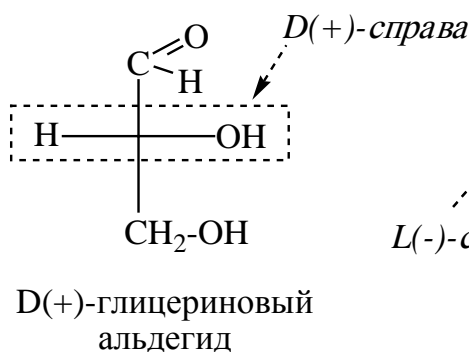
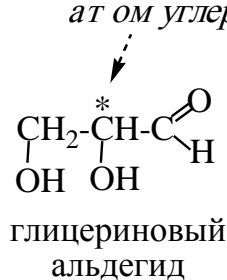
Следует отметить, что природные системы, например, молекулы нуклеиновых кислот или природные полипептиды также являются носителями спиральной хиральности.

2.6. НОМЕНКЛАТУРА ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ

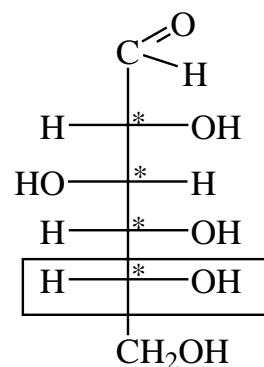
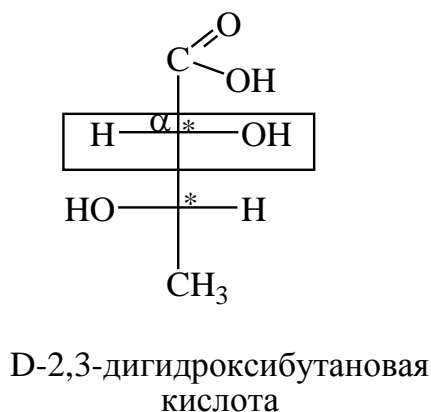
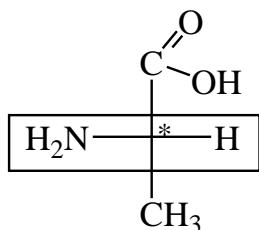
Для аминокислот, углеводов, гидроксикислот и родственных им соединений применяют **D,L-номенклатуру** (от лат. *laevi* – левый,

dexter – правый), предложенную М.А. Розановым. Эталонном для принадлежности к D,L-рядам служит **глицериновый альдегид**, который в результате химических корреляций переводили в исследуемое вещество, или наоборот, соединение в глицериновый альдегид.

асимметрический (хиральный)
атом углерода



Если в структуре соединений имеется несколько хиральных атомов, то условно за основу берется **α -атом углерода** (по систематической номенклатуре ИЮПАК атом углерода C-2). Такой подход к определению конфигурации соединения называют оксикислотный «ключ». В структуре углеводов за основу берут «ключ» по М. Розанову (глицериновый альдегид) и выделяют последний хиральный центр. Примеры применения D,L-номенклатуры:



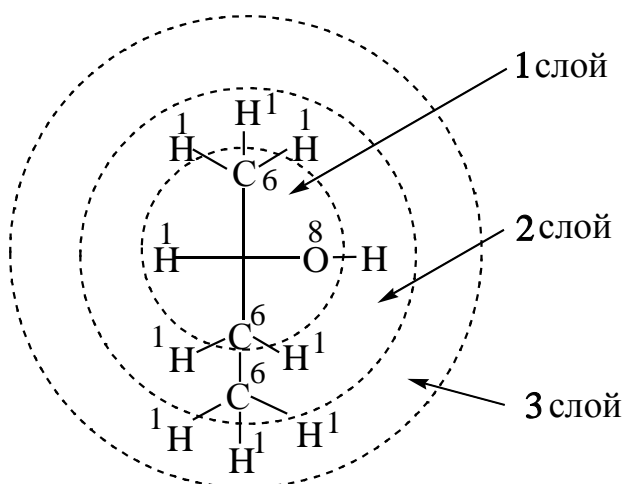
В общих случаях используют **R,S-номенклатуру** (от лат. *rectus* – правый, *sinister* – левый), предложенную Р. Канном, К. Ингольдом и В. Прелогом (**КИП-система**). В ее основе лежит **принцип старшинства заместителей** (правило последовательности), окружающих центр хиральности.

Для установления последовательности старшинства придерживаются **определенных правил**:

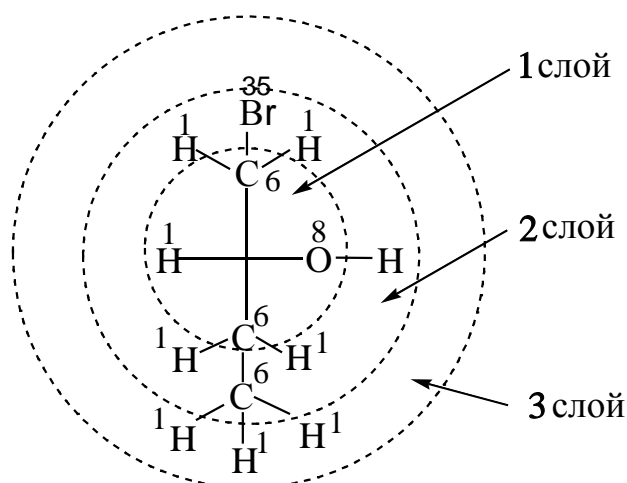
1. Порядок старшинства заместителей (лигандов) устанавливается по элементам, непосредственно связанным с центром хиральности. Чем больше номер элемента в периодической системе элементов, тем старше заместитель.

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР 35 17 16 8 7 6 1
Br > Cl > S > O > N > C > H

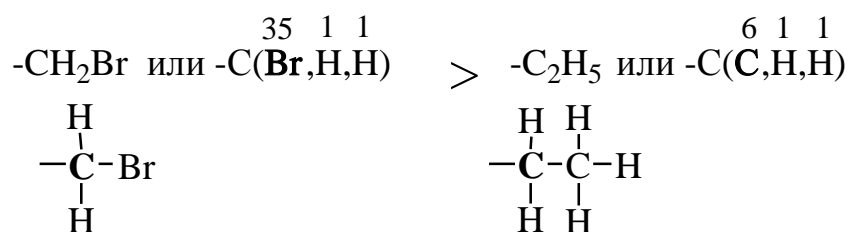
2. Если лиганд представлен более сложным заместителем, то старшинство определяется по слоям (сферам). Если в первом слое наблюдается равенство, то ориентируются на второй слой и более дальние слои. В качестве **примера** по слоям расписана молекула бутанола-2:



Например, заместителями в спирте являются группы бромметильная ($-\text{CH}_2\text{Br}$) и этильная ($-\text{C}_2\text{H}_5$). В бромметильной группе три валентности атома углерода затрачены на образование связей с галогеном и двумя атомами водорода. В этильном радикале атом углерода (первый слой) соединен с другим атомом углерода и двумя атомами водорода.



Это записывается следующим образом, причем атомы в скобках приводятся в порядке уменьшения их атомных номеров.



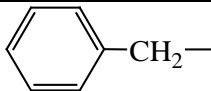
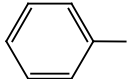
3. Когда атом углерода имеет кратные связи с атомами последующего слоя, записывают, что он связан с двумя или тремя такими же атомами. Например, группа $-\text{CH}=\text{O}$ записывается так: $-\text{C}(\text{O}, \text{O}, \text{H})$.

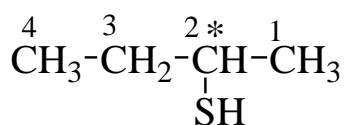
Для определения старшинства некоторых лигандов можно также пользоваться таблицей (табл. 1), в которой каждому заместителю присваивается номер, и чем он больше, тем заместитель старше.

После определения старшинства групп, молекулярную модель располагают таким образом, чтобы младший из четырех заместителей был удален от глаза наблюдателя. Если при этом старшинство заместителей снижается по часовой стрелке, то центру хиральности приписывают **R-конфигурацию**. Когда падение старшинства заместителей происходит против часовой стрелки, конфигурацию обозначают буквой **S**. Для лучшего запоминания обозначений применяют ассоциацию, что написание верхней части буквы R происходит по часовой стрелке, а верхней части буквы S – против часовой стрелки.

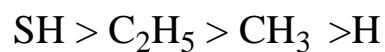
Таблица 1

Старшинство некоторых распространенных групп

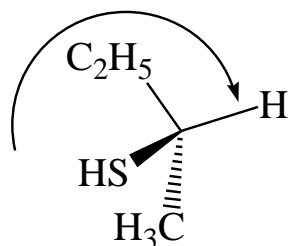
номер заместителя (старшинство)	заместитель	номер заместителя (старшинство)	заместитель
1	H	55	-N=O
2	CH ₃ -	56	-NO ₂
3	CH ₃ -CH ₂ -	57	-OH
4	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	58	-O-CH ₃
5	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	59	-O-CH ₂ -CH ₃
13		68	-F
14	CH ₃ -CH(CH ₃)-	69	-SH
22		70	-S-CH ₃
38	-COOH	73	-SO ₃ H
43	-NH ₂	75	-Br
45	CH ₃ -NH-	74	-Cl
46	CH ₃ -CH ₂ -NH-	76	-I

Пример: бутантиол-2 (вторбутилмеркаптан)

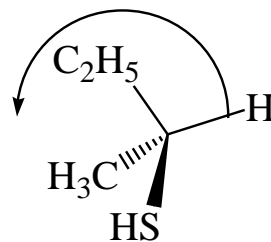
порядок уменьшения старшинства лигандов



наблюдение →

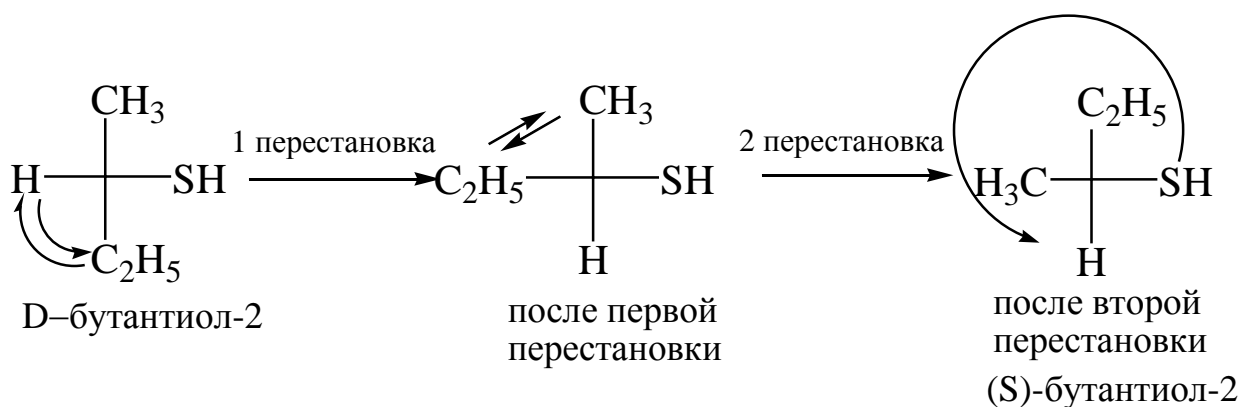
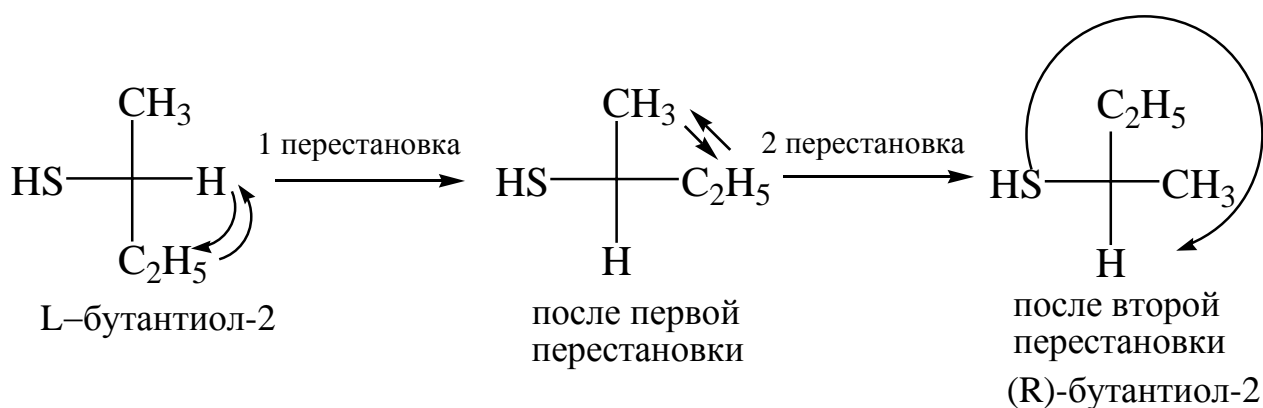
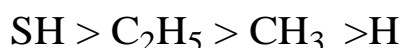


(R)-бутантиол-2

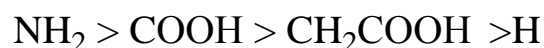
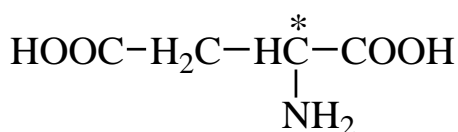


(S)-бутантиол-2

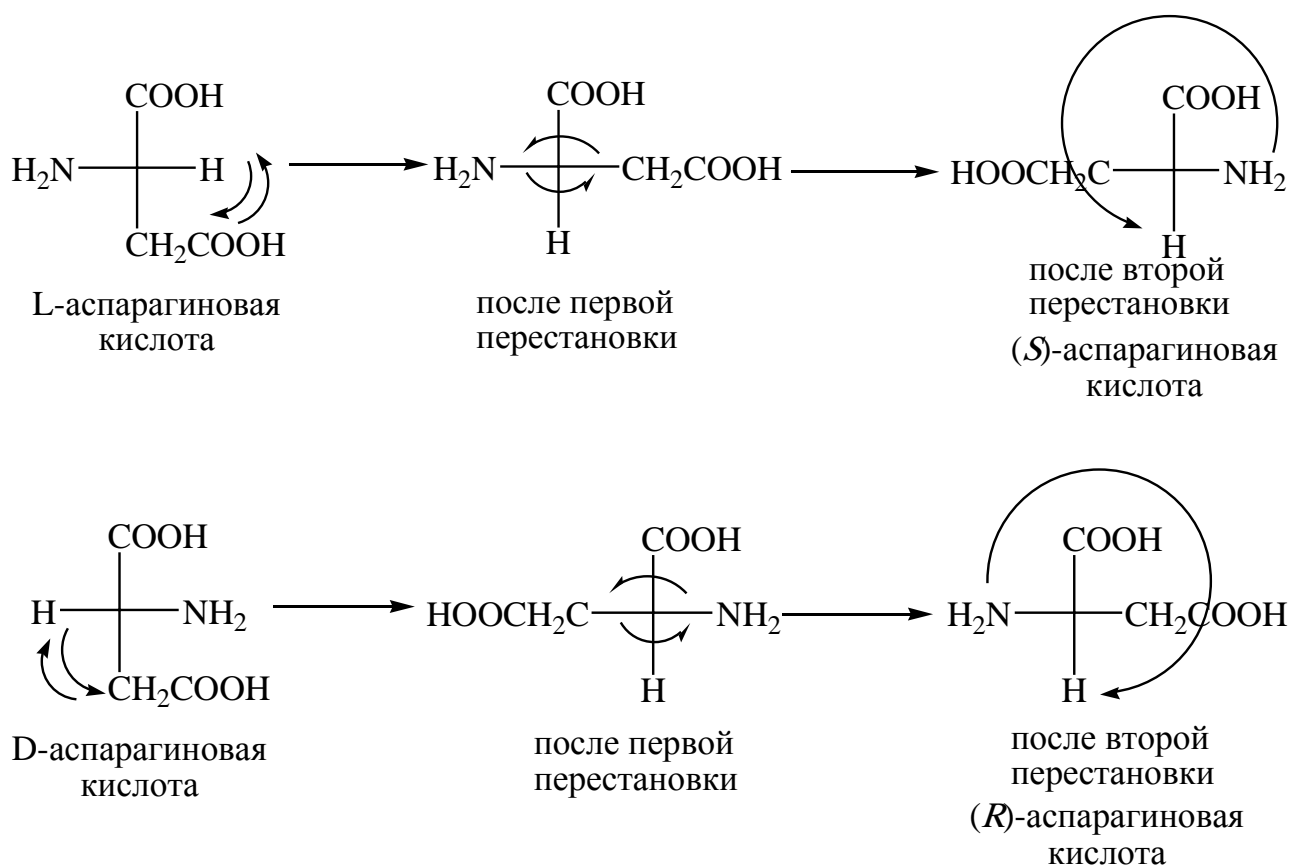
Для обозначения конфигурации хиральных центров можно использовать проекционные формулы Фишера. Для их написания придерживаются определенных правил (правила преобразования). Проекцию преобразуют так, чтобы младший заместитель располагался на одной из вертикальных связей, т. е. был удален от глаз наблюдателя. Производится четное количество перестановок (или поворот на 180° в плоскости бумаги), если после преобразования уменьшение старшинства заместителей происходит против часовой стрелки, то это **S-изомер**, в противном случае хиральному центру приписывают **R-конфигурацию**.



Пример: аспарагиновая (2-аминобутандиовая) кислота.



Для обозначения конфигурации хирального центра используют проекционные формулы Фишера:



2.7. ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ (ДИАСТЕРЕОИЗОМЕРИЯ)

Диастереомеры – это пространственные изомеры, отличающиеся конфигурацией части имеющих в них элементов хиральности и не являющиеся оптическими изомерами. Если в структуре соединения присутствуют несколько асимметрических атомов углерода (C^*), то значит для них характерна **диастереомерия**. В зависимости от того, относительно какой плоскости рассматриваются стереоизомеры, их делят на **σ –** и **π –диастереомеры**.

Диастереомеры имеют разные физические свойства (температуру кипения, растворимость, температуру плавления, хроматографическую подвижность, плотность, показатели преломления и др.), что позволяет разделять их физическими методами, например, кристаллизацией, перегонкой, хроматографически. Кроме того, диастереомеры проявляют различную биологическую активность. Скорости химических реакций диастереомеров с хиральными и ахиральными веществами также различны.

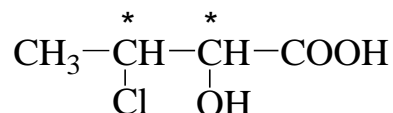
2.7.1. σ-ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ

σ-Диастереомеры – это диастереомеры образованные относительно плоскости σ-скелета. В соединениях с одним центром хиральности диастереомеры отсутствуют.

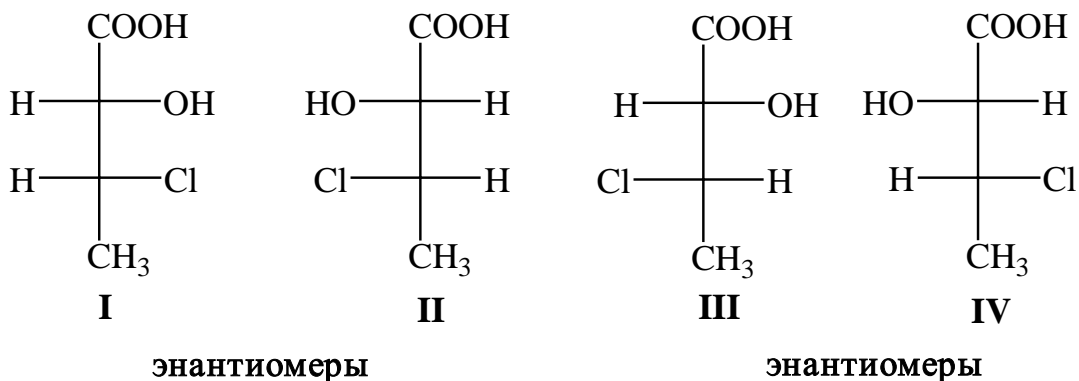
Количество стереоизомеров (**N**) определяют по формуле:

$N=2^n$, где n-число асимметрических атомов углерода.

Пример построения конфигурационных изомеров 2-гидрокси-3-хлорбутановой кислоты:



Молекула кислоты не имеет плоскости и центра симметрии, содержит два асимметрических атома углерода, следовательно, является хиральной. Для изображения на бумаге применяют проекции Фишера. Так как в структуре соединения два центра хиральности, то в проекциях Фишера делаем два пересечения. Рассчитываем количество стереоизомеров $N=2^n=2^2=4$. Это значит, 2-гидрокси-3-хлорбутановая кислота существует в виде четырех конфигурационных изомеров – энантиомеров, которые отличаются расположением атомов и групп атомов вокруг асимметрического атома углерода.



Пары соединений I и II, III и IV являются энантиомерами, т.е. зеркальными несовпадающими изображениями друг друга.

Пары соединений I и III, I и IV, II и III, II и IV – диастереомеры, т.е. изомеры, которые не являются зеркальными изображениями друг друга.

На этом же примере можно рассмотреть еще одну классификацию стереоизомеров по расположению лигандов в проекции Фишера. Если одинаковые лиганды (в нашем примере это атомы водорода)

находятся по одну сторону проекции, то изомеры называются **эритро-формами (алло-формами)**, если по разные – **трео-формами**.

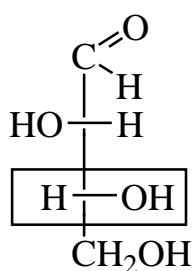
Названия стереоизомеров 2-гидрокси-3-хлорбутановой кислоты:

I – D – (алло) эритро – 2 – гидроксид – 3 – хлорбутановая кислота;

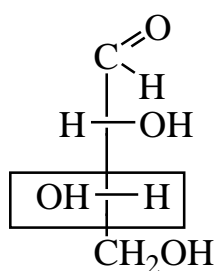
II – L – (алло) эритро – 2 – гидроксид – 3 – хлорбутановая кислота;

III – D – трео – 2 – гидроксид – 3 – хлорбутановая кислота;

IV – L – трео – 2 – гидроксид – 3 – хлорбутановая кислота.

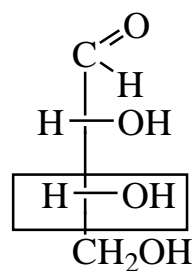


D-треоза

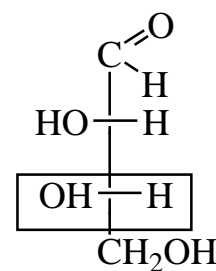


L-треоза

трео-формы



D-эритроза



L-эритроза

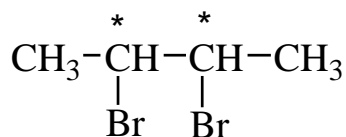
эритро-формы

Обозначения **трео-** и **эритро-** получили названия за сходство положений заместителей со структурами сахаров – трезой и эритрозой («ключ» по Розанову).

Для более простого запоминания обозначений используют следующее **мнемоническое правило**: **трео-** положение подобно написанию буквы **Т**, **эритро-** букве **Э**.

В случае, когда молекула имеет плоскость симметрии, т.е. когда одна половина молекулы является зеркальным изображением другой, то это **мезо-форма**. Такая форма соединения оптически неактивна по причине ахиральности молекулы. Мезо-форму можно определить по проекционной формуле.

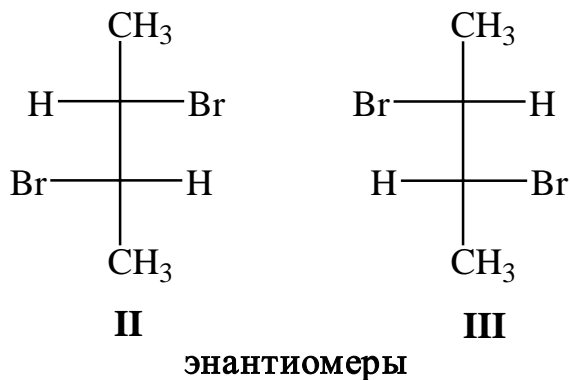
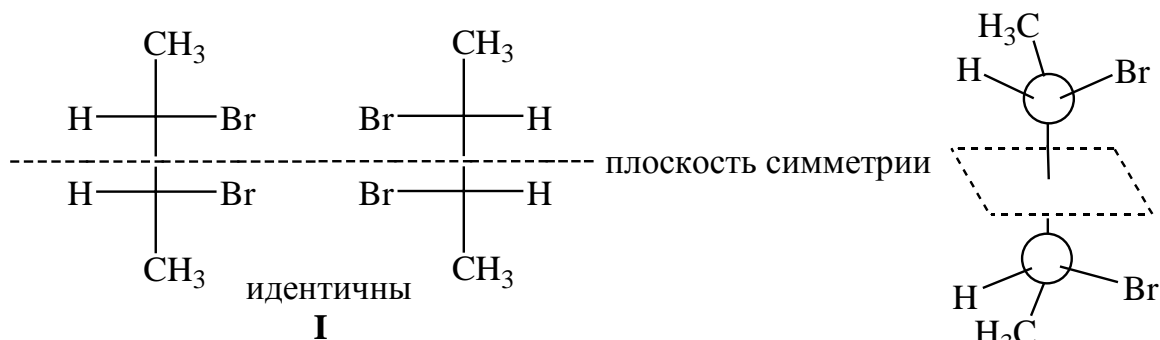
Пример: 2,3-дибромбутан



Молекула содержит два асимметрических атома углерода, поэтому должно быть 4 стереоизомера ($N = 2^n = 2^2 = 4$). Но, так как молекула имеет плоскость симметрии, проходящую через середину связи $\text{C}_2 - \text{C}_3$, то для 2,3-дибромбутана соответствует только три индивидуальных конфигурационных стереоизомера.

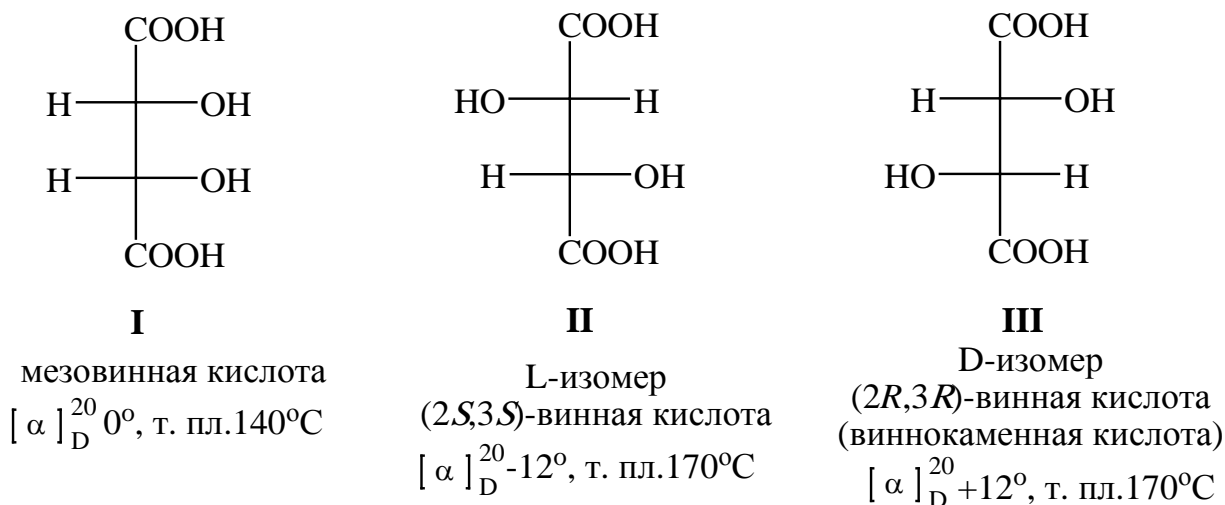
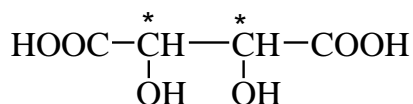
Пары соединений I и II, I и III – диастереомеры, II и III –

энантиомеры. Соединение I-мезо-форма:



I – мезо – 2,3 – дибромбутан;
II – трео – 2,3 – дибромбутан;
III – трео – 2,3 – дибромбутан.

По аналогичной причине 2,3-дигидрокибутандиовая (винная) кислота существует только в виде трех конфигурационных стереоизомеров:



Пары соединений I и II, I и III – диастереомеры, II и III –

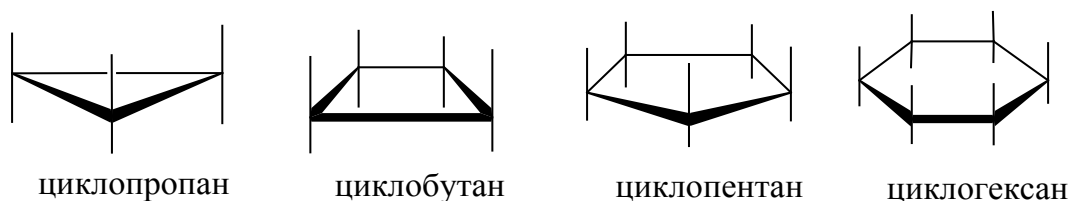
энантиомеры. Смесь равных количеств изомеров II и III – виноградная кислота (рацемат).

2.7.2. ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

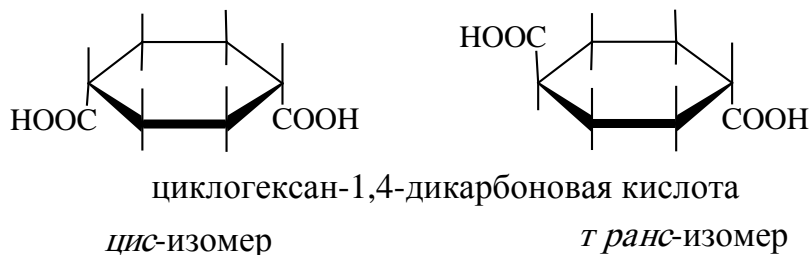
В циклах с небольшим числом звеньев (как правило, малых и обычных) положение атомов зафиксировано, как и в соединениях с двойной связью. Это создает условия для появления *цис-транс*-изомерии. По отношению друг к другу *цис*- (от лат. «на этой стороне») и *транс*-изомеры (от лат. «через») являются конфигурационными диастереомерами.

В циклических соединениях расположение заместителей может быть различным относительно условно плоских циклов. В циклоалканах два и более заместителя могут располагаться по одну сторону цикла (*цис*-расположение) или по разные стороны (*транс*-расположение). Молекулы замещенных циклических соединений также могут быть хиральными и ахиральными.

Для обозначения конфигураций циклоалканов применяют схематические изображения в виде многоугольника с заместителями ниже и выше плоского кольца.

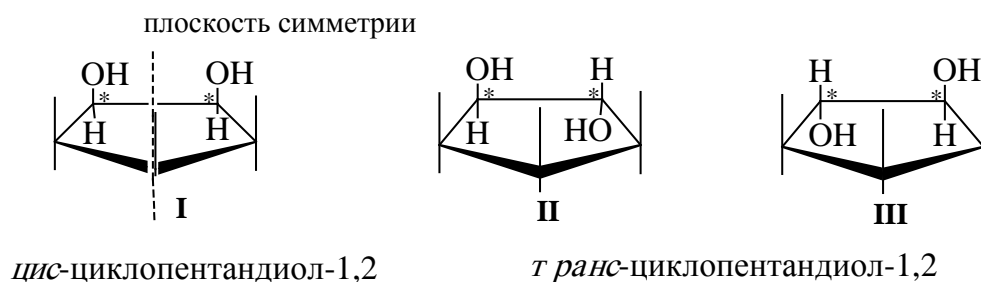


Одним из первых циклических соединений, для которого была установлена *цис-транс*-изомерия – циклогексан-1,4-дикарбоновая кислота.



В случае симметричного расположения заместителей (*цис*-изомер), пространственная изомерия исчерпывается. Соединение оптически неактивно, из-за наличия плоскости симметрии. При несимметричном расположении заместителей *транс*-изомер может существовать в виде двух зеркальных форм, т.е. представлять собою рацемат, который можно расщепить на оптические антиподы.

Пример образования энантиомеров (оптических изомеров) пентандиола-1,2.

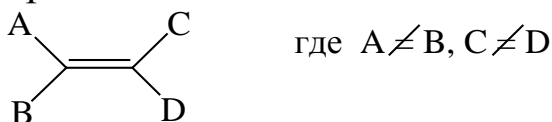


Молекула содержит два асимметрических атома углерода, поэтому должно быть 4 стереоизомера, рассчитанных по формуле ($N = 2^n = 2^2 = 4$). Но, так как *цис*-изомер имеет плоскость симметрии (молекула ахиральна), то для соединения соответствуют только три индивидуальных конфигурационных стереоизомера.

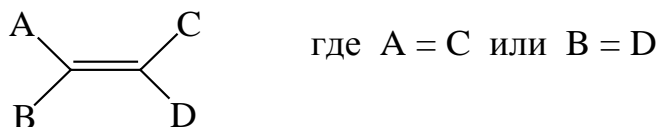
Пары соединений I и II, I и III – диастереомеры, II и III – энантиомеры. Соединение I представляет собой мезо-форму, не проявляющую оптическую активность.

2.7.3. π -ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ

π -Диастереомерия возникает при наличии разных заместителей (лигандов) у атома углерода двойной связи.



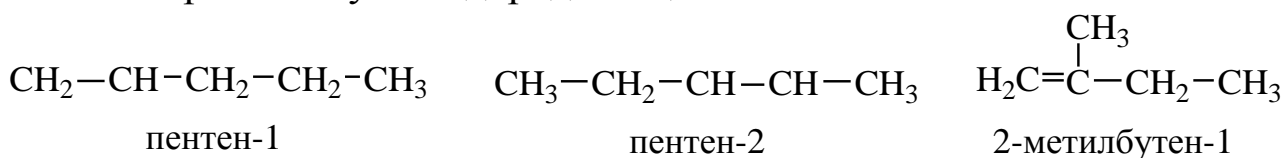
π -Диастереомеры принадлежат к типу геометрических изомеров, существование которых обусловлено затрудненным вращением вокруг двойной C=C связи. Расположение заместителей может быть различным относительно плоскости кратной связи. Если при двойной связи имеются одинаковые лиганды, то для обозначения изомеров используют ***цис-транс*-обозначения**.



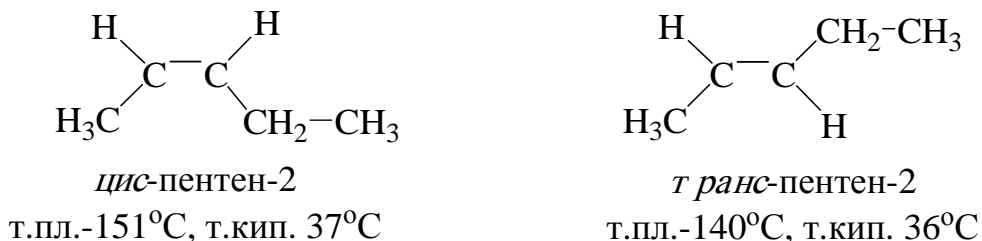
Когда два одинаковых заместителя располагаются по одну сторону плоскости двойной связи – это ***цис*-изомер**, если по разные стороны – ***транс*-изомер**.

Пример структуры пентенов состава C_5H_{10} , которые являются

структурными изомерами, различающимися положением кратной связи и строением углеводородной цепи.



Только для одного из структурных изомеров – **пентена-2** соблюдаются условия, когда $A \neq B$, а $C \neq D$. Следовательно, для него характерна пространственная изомерия - π -диастереомерия.

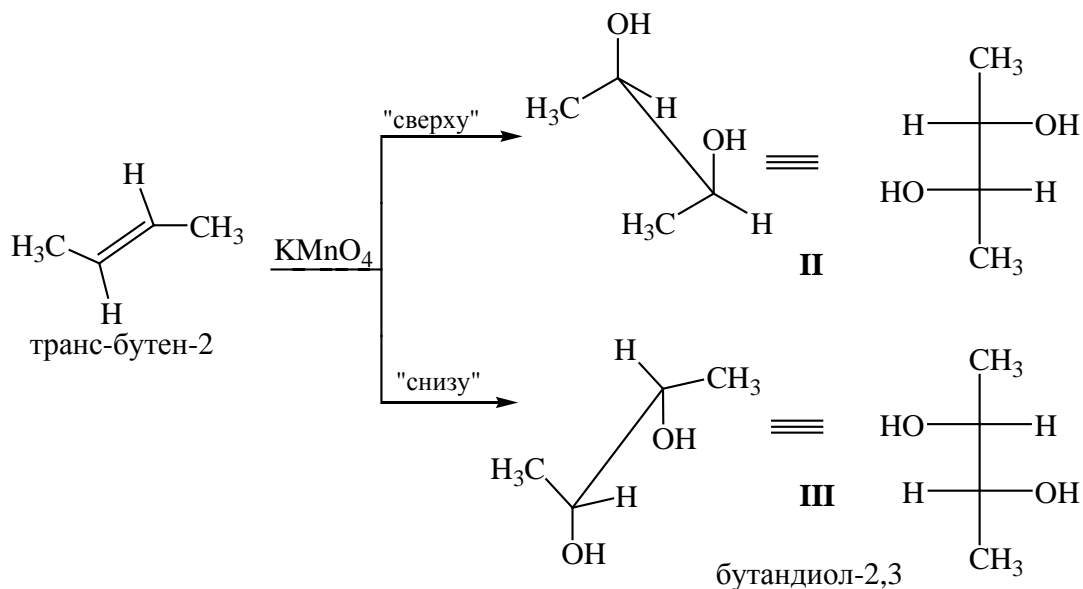
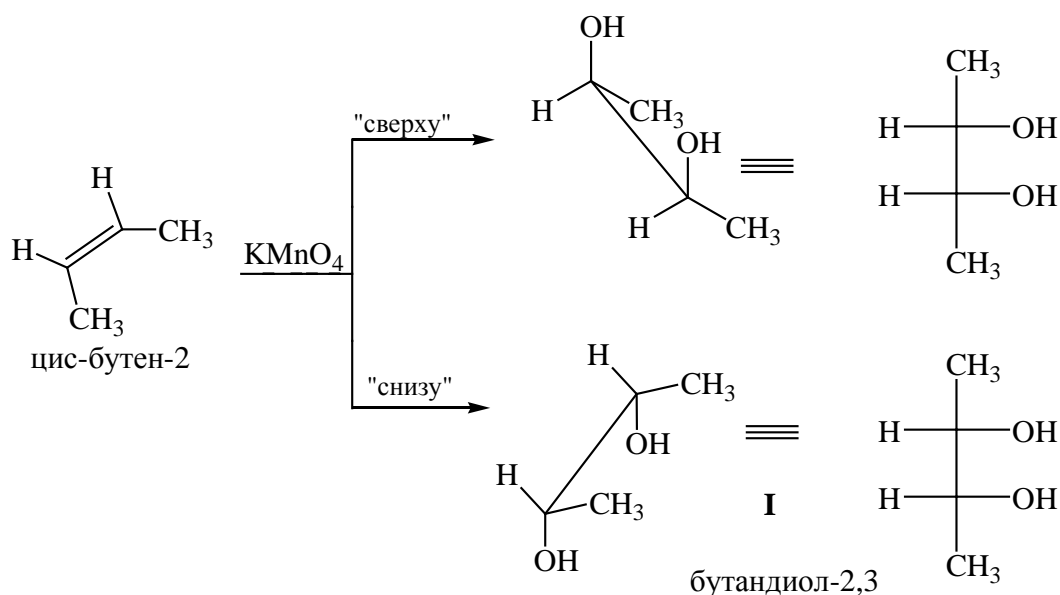


Сравнение теплот гидрирования и теплот сгорания *цис-транс*-стереоизомеров свидетельствует, что *транс*-изомер, как правило, более устойчив по сравнению со структурой в *цис*-конфигурации.

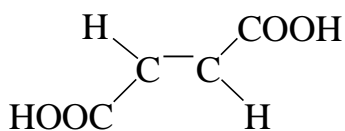
Так как π -диастереомеры обладают определенным набором физических свойств, то они могут быть выделены из смеси изомеров в виде самостоятельного соединения. От геометрии молекулы зависит и характер образующегося стереоизомера в результате химических превращений. Так, некоторые алкены могут проявлять **стереоспецифичность** направления реакций, т.е. когда под действием разных стереореагентов образуются различные стереохимические продукты.

Пример: реакция гидроксирования бутена-2 KMnO_4 .

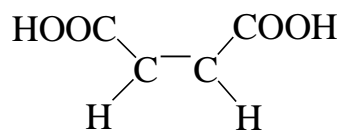
Цис-бутен-2 под действием этого окислителя превращается в мезо-бутандиол-2,3 (мезо-гликоль, структура **I**), а *транс*-бутен-2 в рацемический двухатомный спирт (структуры **II** и **III** – энантиомеры).



От пространственного расположения заместителей относительно плоскости кратной связи может зависеть и биологическая активность соединения. Например, в цикле Кребса (амфиболический цикл ди- и трикарбоновых кислот, *т.е. цикл, объединяющий пути распада и синтеза веществ*) в результате дегидрирования янтарной кислоты под действием сукцинатдегидрогеназы и кофермента ФАД (флавинадениндинуклеотид) образуется фумаровая кислота, которая в дальнейшем присоединяет по кратной связи молекулу воды в присутствии фермента фумаратгидратазы. Другой стереоизомер бутендиовой кислоты — малеиновая кислота, не проявляет биологической активности в этом процессе.

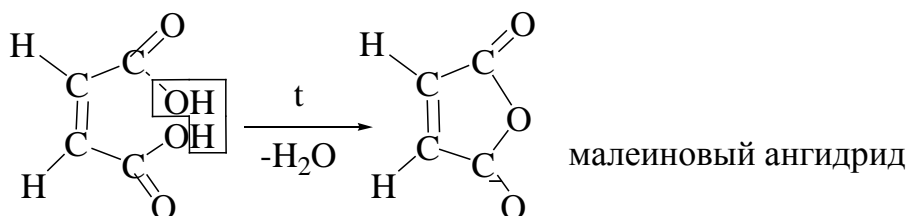


транс-бутендиовая
(фумаровая) кислота,
содержится во многих
растениях и грибах



цис-бутендиовая
(малеиновая) кислота,
не найдена в природном сырье

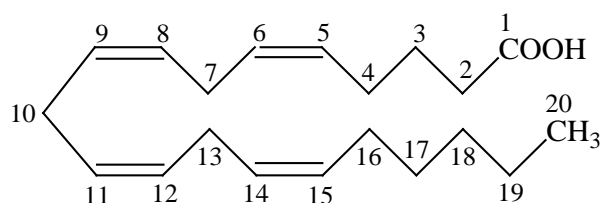
Стереохимия бутендиовой кислоты проявляется и в других химических свойствах. Так, кислотные свойства малеиновой кислоты выше ($\text{pK}_{\text{a}1}=1,92$) по сравнению с её *транс*-изомером ($\text{pK}_{\text{a}1}=3,02$). Кроме того, положение карбоксильных групп малеиновой кислоты в пространстве приводит к возможности протекания внутримолекулярной дегидратации с образованием устойчивого малеинового ангидрида.



Большое влияние на биологическую активность, а также физико-химические свойства оказывает π -диастереомерия высших жирных карбоновых кислот, например, *цис*-олеиновая кислота имеет жидкую консистенцию, а *транс*-олеиновая (элаидиновая) кислота — твёрдую:

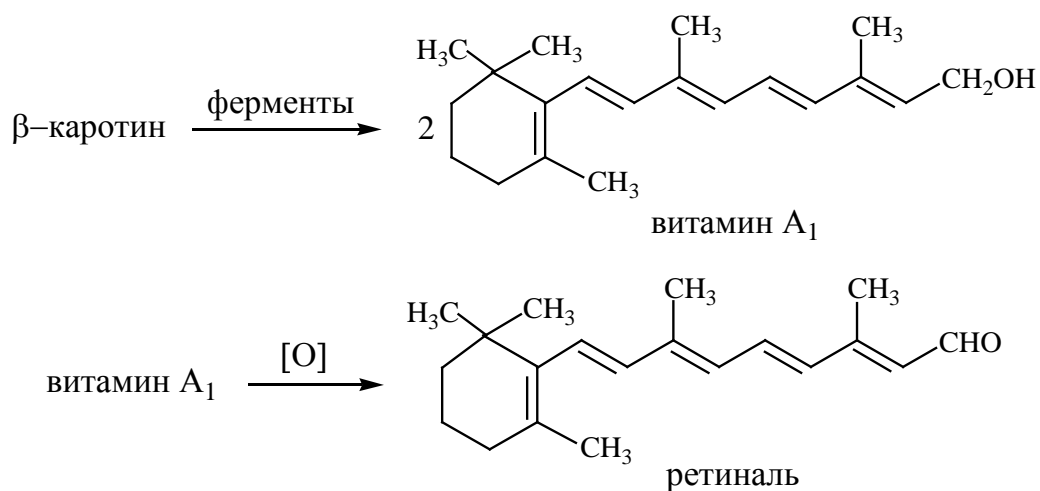


Известно также, что двойные связи ненасыщенных высших жирных карбоновых кислот природного происхождения имеют в основном *цис*-конфигурацию, не смотря на то, что *транс*-положение более выгодно. Это связано с возможностью *цис*-формы к формированию нужной вторичной структуры в липидной части клеточных мембран. Например, в таком виде арахидоновая кислота входит в состав простогландинов:



Большинство природных жиров содержат ненасыщенные жирные кислоты с двойными связями в *цис*-конфигурации. Если пища, богатая такими жирами, долгое время находится в контакте с воздухом, она горчит. Этот процесс связан с окислительным расщеплением двойных связей, в результате которого образуются альдегиды и карбоновые кислоты с меньшей молекулярной массой, часть из которых является летучими веществами. Чтобы увеличить срок хранения и устойчивость к высоким температурам триглицеридов с ненасыщенными жирными кислотами применяют процедуру частичной гидрогенизации. Следствием этого процесса является переход двойных связей из *цис*- в *транс*-конфигурации. Употребление так называемых «транс-жиров» влечет повышение содержания липопротеинов низкой плотности («плохой» холестерин) и снижение содержания липопротеинов высокой плотности («хороший» холестерин) в крови, что приводит к увеличению риска возникновения сердечнососудистых заболеваний, в частности коронарной недостаточности. Кроме того, «транс-жиры» способствуют воспалительным процессам.

Переход двойных связей из одной конфигурации в другую осуществляется и в молекуле ретиналя (рис. 8). За световое восприятие в сетчатке глаза отвечает 11-*цис*-ретиаль, который содержится в рецепторах сетчатки, состоящей из палочек и колбочек.



Чередование двойных и одинарных связей в ретинале обуславливает две особенности молекулы. Одна из них – это жесткость зигзагообразной углеводородной цепи, которая не может свернуться в клубок, типичный для молекул насыщенных углеводородов, и неподвижно закреплена в шестичленном кольце. Другая особенность ретиналя связана с подвижностью электронов, которые легко могут занимать измененные положения.

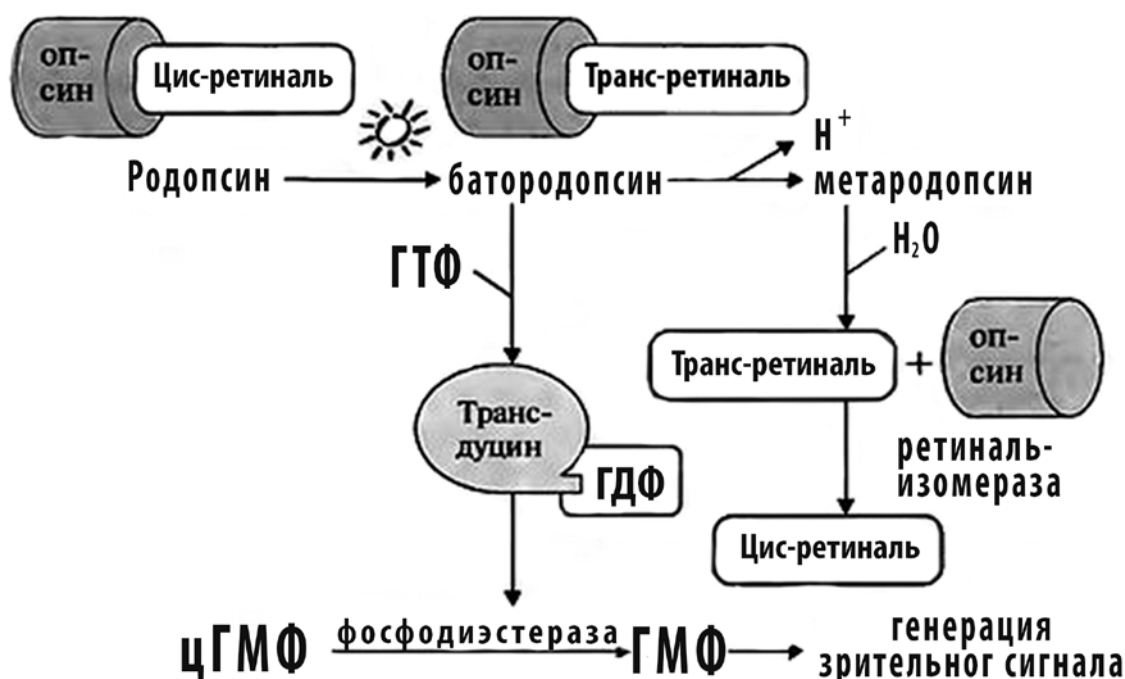


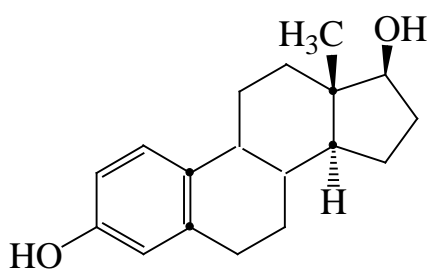
Рис. 8. Участие витамина А (ретиналя) в механизме образования зрительного сигнала

По этой причине молекула ретиналя может поглощать энергию падающего света и хранить её в виде специфического распределения электронов. В палочках молекула ретиналя связана с белком опсином в виде светочувствительного комплекса родопсина (опсин-11-цис-ретиналь, зрительный пурпур). В колбочках молекула ретиналя связана с тремя несколько иными опсинами. Связь между ними осуществляется через альдегидную группу витамина и свободную ε -NH₂-группу белка с образованием шиффова основания. Эти комплексы поглощают только определенной длины волны – красный, голубой и зеленый. На свету родопсин расщепляется на белок и цис-ретиналь. В молекуле *цис*-ретиналя происходит расщепление одной из двух электронных пар между двумя атомами углерода там, где молекула *цис*-изомера согнута под прямым углом, таким образом, двойная связь превращается в одинарную. Теперь одна половина

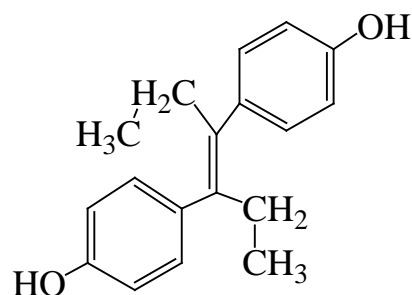
молекулы может вращаться относительно другой и *цис*-ретиаль, изменив форму, превращается в *транс*-изомер. При этом два электрона разделенной пары снова соединяются, образуя двойную связь. Боковая цепь молекулы полностью расправляется, принимает новую жесткую форму. Такое изменение молекулы влияет на форму опсина, входящего в родопсин. По зрительному нерву в головной мозг подается сигнал, после чего *транс*-ретиаль отщепляется от опсина, молекуле которого он уже не соответствует, и вновь превращается в *цис*-изомер, который затем соединяется с опсином. В свою очередь родопсин готов к приему уже следующей порции света.

Стереохимические особенности строения соединения могут также привести к возникновению биологической активности вещества. Например, молекула *транс*-диэтилстильбэстрола, не имеющая в своем составе полициклической структуры гонана, который является основой стероидных гормонов, проявляет эстрогенную активность.

Именно *транс*-конфигурация кратной связи молекулы обуславливает копланарное расположение ароматических колец диэтилстильбэстрола, что и привело к появлению гормональной активности. У *цис*-диэтилстильбэстрола ароматические кольца не располагаются в одной плоскости, и его эстрогенная активность составляет всего 7% от активности *транс*-изомера.



эстрадиол



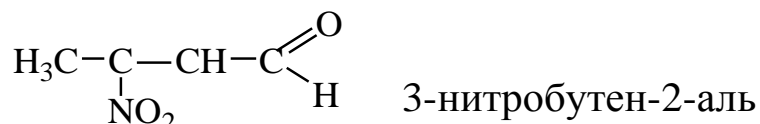
транс-диэтилстильбэстрол

Когда при кратной связи имеется более двух различных заместителей, для обозначения конфигурации соединения применяют **E,Z-номенклатуру**. В основе этой номенклатуры лежит принцип старшинства заместителей. Порядок старшинства заместителей (лигандов) устанавливается порядковым номером в периодической таблице. Чем больше номер элемента в периодической системе элементов, тем старше заместитель. Старшинство более сложных

группировок рассматривалось в R,S–номенклатуре (раздел 2.2).

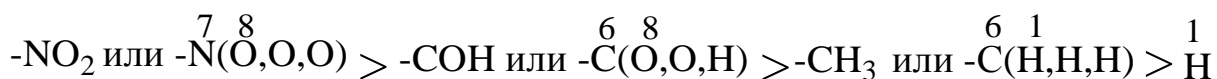
Если два старших заместителя располагаются по одну сторону плоскости кратной связи, то это **Z–изомер** (от нем. *zusammen* – вместе), в том случае, когда старшие лиганды находятся по разные стороны – **E–изомер** (от нем. *entgegen* –напротив).

Пример:

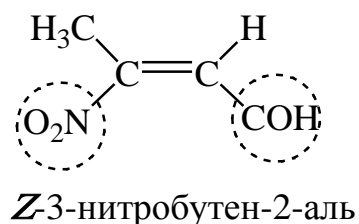
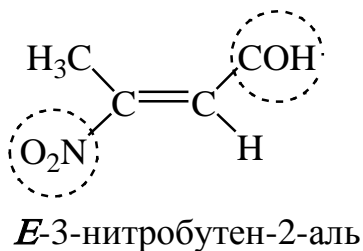


При кратной связи содержится четыре различных заместителя, поэтому используют номенклатуру с **E,Z**–обозначением.

Сначала определяют старшинство заместителей по номеру элемента в периодической таблице:

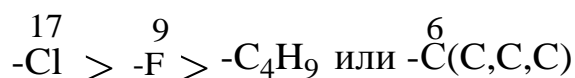


Группы –NO₂ и –COH являются старшими лигандами. Если эти заместители располагаются по одну сторону относительно плоскости кратной связи, то это **Z**-изомер, когда старшие лиганды находятся по разные стороны – **E**-изомер.

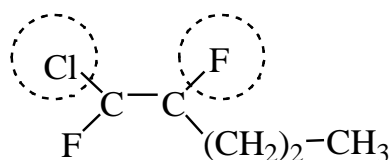


Пример: алкен 1,2-дифтор-1-хлоргексена-1, который существует в виде двух стереоизомеров:

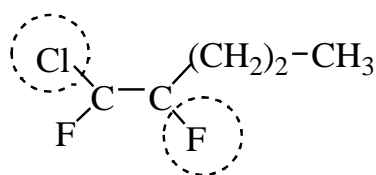
Определение старшинства заместителей по номеру элемента в периодической таблице:



Группы –Cl и –F являются старшими лигандами:



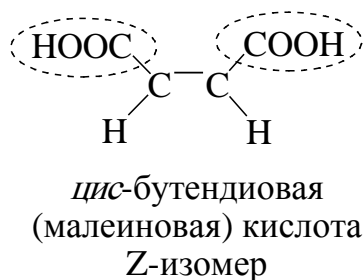
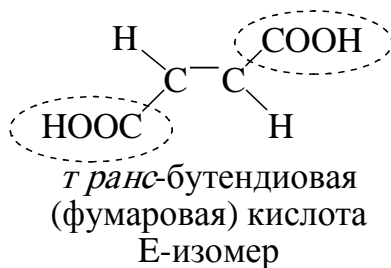
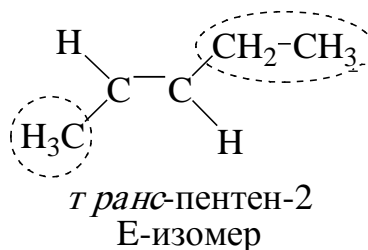
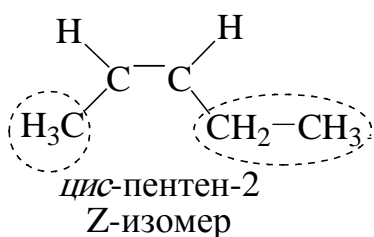
Z-1,2-дифтор-1-хлоргексен-1



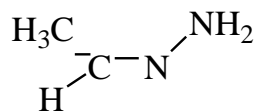
E-1,2-дифтор-1-хлоргексен-1

E, Z–номенклатура, как видно из примера, является более универсальной по сравнению с *цис-транс*-обозначениями.

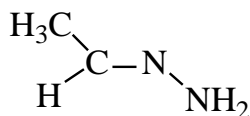
В связи с этим, все выше рассмотренные в данном разделе соединения по *E, Z*–номенклатуре называются:



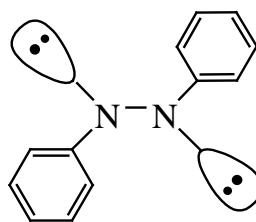
E, Z–номенклатура применяется и для соединений, содержащих связи, например $C=N$, $N=N$:



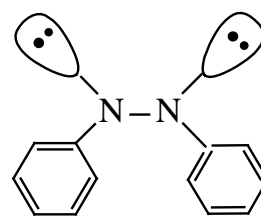
Z-гидразон
ацетальдегида



E-гидразон
ацетальдегида



E-азобензол



Z-азобензол

3. КОНФОРМАЦИОННАЯ СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ

Конформационные изомеры – это изомеры с различным пространственным расположением атомов в пространстве, возникающие при изменении относительной ориентации отдельных частей молекулы в результате внутреннего вращения атомов или групп вокруг простых связей, изгиба связей. Поскольку происходит переход молекулы из одного положения в другое говорят о свободном вращении вокруг простой σ -связи, в отличие от конфигурационных стереоизомеров, где вращение ограничено. Однако и при свободном вращении возникают некоторые типы напряжений, т.е. возникает так называемый энергетический барьер. В одной конформации потенциальная энергия минимальна, для других же конформаций энергия возрастает и достигает своего максимума.

Торсионное напряжение образуется в результате взаимодействия электронных облаков противоположных связей. Неустойчивость некоторых конформаций в сложных молекулах объясняется именно торсионным напряжением.

Ван-дер-ваальсово (стерическое) напряжение возникает в результате отталкивания заместителей при сближении на расстояние равное сумме вандерваальсовских радиусов.

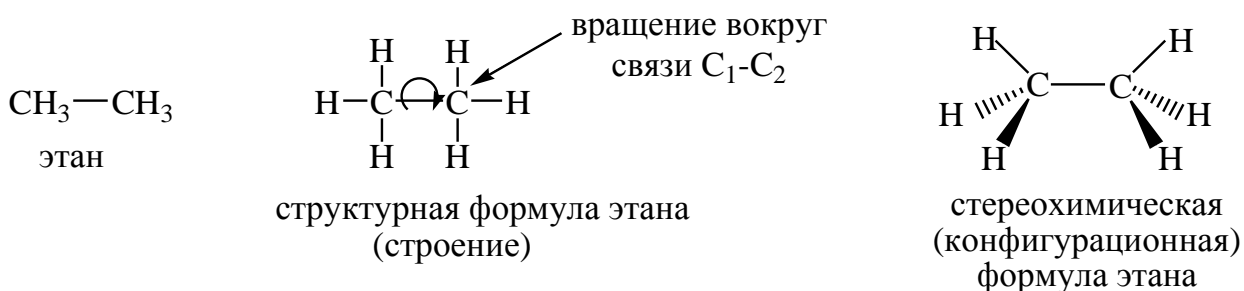
Угловое напряжение возникает при любом отклонении валентного угла от «нормального» (нормальный валентный угол атома С в sp^3 -гибридизации – $109^{\circ}28'$). Об этом будем подробно говорить в разделе о конформациях циклических соединений.

Вследствие вращения вокруг простых связей возникает множество различных конформаций (заслоненная, скошенная, заторможенная). Важной характеристикой любой конформации является величина ϕ (фи – *греч.*) – **торсионный угол** – это двугранный угол, образованный плоскостями, в которых лежат связи соседних атомов четырёхатомного фрагмента.

Для изображения конформационных изомеров используют проекции Ньюмена. Проекции названы в честь ученого М. С. Ньюмена (Университет Штата Огайо, США), который впервые предложил их применение.

3.1. КОНФОРМАЦИИ АЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Простейшим примером молекулы, в которой возможно вращение вокруг простой С-С-связи, а, следовательно, и образование конформаций, является этан. В результате полного оборота, совершаемого одной метильной группой относительно другой, образуется бесконечное множество конформаций. Чем длиннее молекула, тем больше различных конформаций.

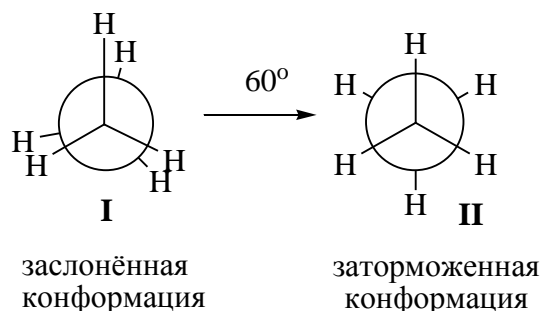


Конформации этана, изображенные в плоскости с помощью проекционных формул Ньюмена, возникают в результате вращения вокруг σ -связи C_1-C_2 . Фрагмент углерода с четырьмя заместителями, который виден наблюдателю изображают в виде точки, из которой исходят три связи ($\text{H}-\text{C}-\text{H}$), тот атом углерода, который не виден наблюдателю рисуют в виде окружности, затем также указывают заместители, связанные со вторым атомом углерода.

После чего производят поворот одной метильной группы (второго атома углерода) относительно другой (первого атома углерода). Энергия, необходимая для вращения вокруг углерод-углеродной связи в молекуле, называется торсионной энергией. При написании проекций возможно расположение типа **I**, когда атомы водорода находятся точно друг за другом (*заслоненная конформация*), и расположение типа **II**, когда атомы водорода, связанные с одним углеродным атомом, расположены между атомами водорода, связанными с другим атомом углерода, т.е. заторможены (*заторможенная конформация*).

Кроме того, существует неопределенное количество промежуточных расположений. И все они отвечают истинному строению молекулы этана. В результате вращения вокруг углерод-углеродной связи из всех возможных конформаций имеем шесть с торсионными углами, кратными 60° , – три заслоненных и три заторможенных. На рисунке показано только два типа изображения,

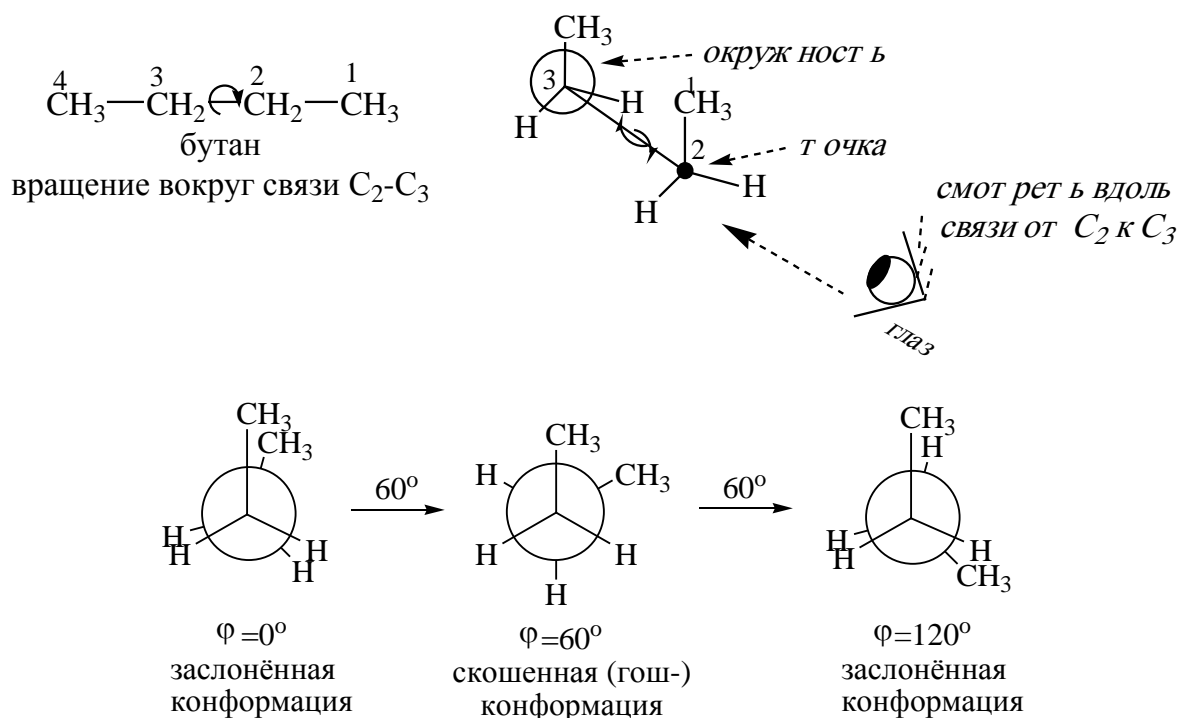
так как при дальнейшем их перемещении будут образовываться такие же конформации с одинаковыми энергиями.

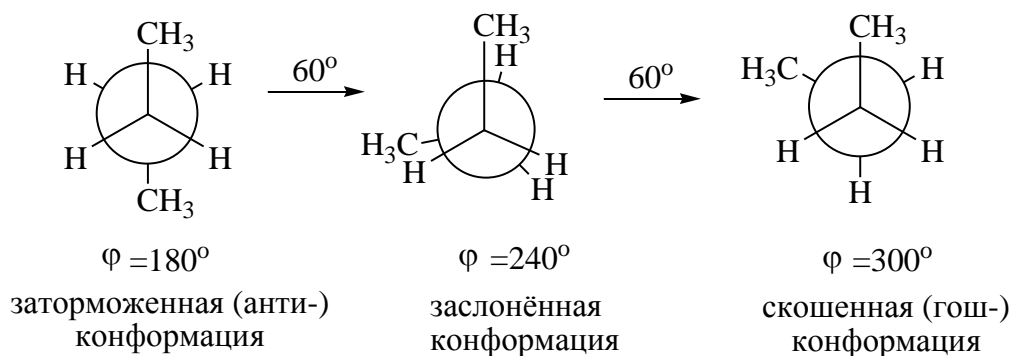


Конформации, имеющие одинаковый запас потенциальной энергии, называются **вырожденными**, и их можно не изображать на плоскости. При рассмотрении энергетической кривой молекулы этана, следует отметить, что для **заторможенных конформаций**, когда все заместители удалены друг от друга, соответствует **минимум потенциальной энергии**. В **заслоненных конформациях** из-за близкого расположения атомов водорода возникает торсионное и ван-дер-ваальсово напряжения, что приводит к **максимумам энергий**.

Конформации, которым соответствует энергетический минимум, т.е. относительно устойчивые, называют **конформерами**.

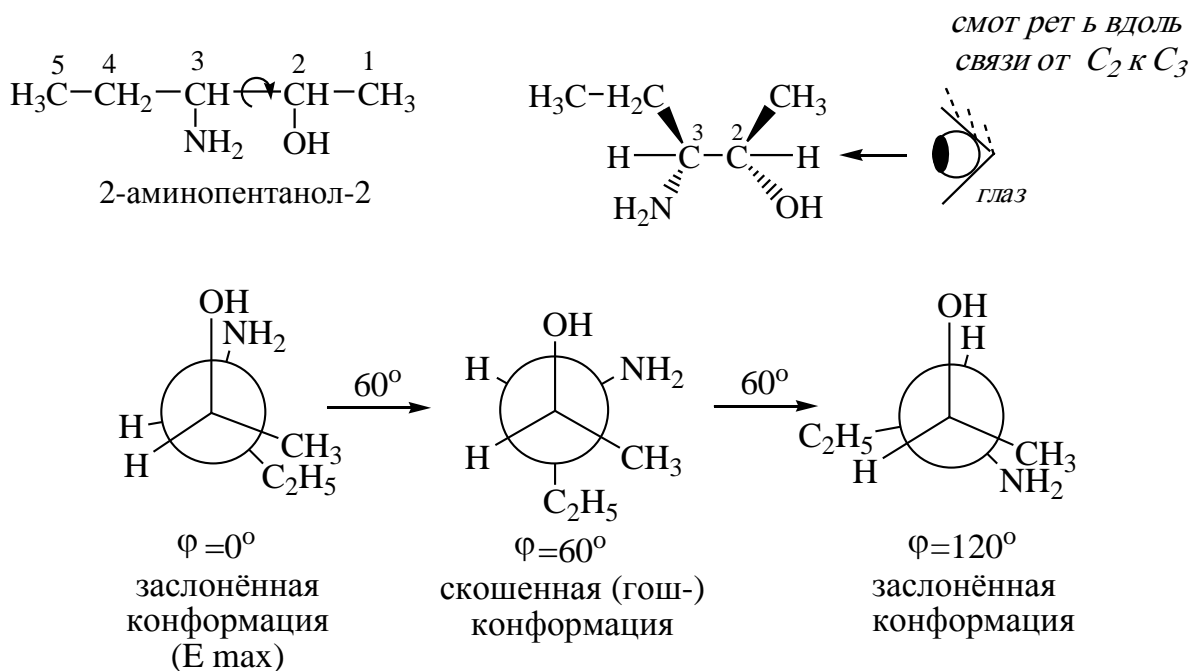
В случае бутана конформаций гораздо больше. Благодаря наличию метильных групп возникает несколько различных конформаций, различающихся по энергии.

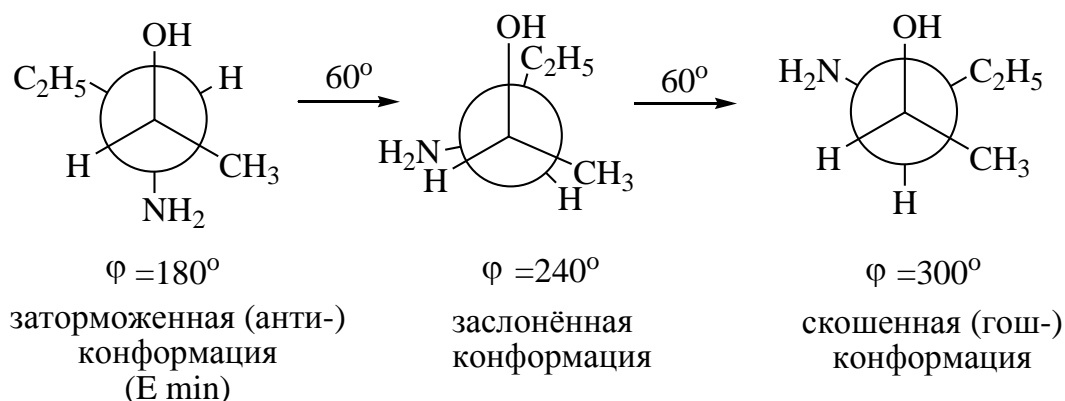




В анти-конформации (заторможенной, $\varphi=180^\circ$) метильные группы максимально удалены друг от друга, что делает эту конформацию наиболее энергетически выгодной. В гош-конформациях (скошенных) отсутствует торсионное напряжение, но сохраняется взаимное отталкивание сближенных в пространстве групп (ван-дер-ваальсово напряжение). Наименее устойчивыми являются заслоненные конформации ($\varphi=0^\circ$, $\varphi=120^\circ$, $\varphi=240^\circ$). Если в конформациях с торсионными углами $\varphi=120^\circ$ и $\varphi=240^\circ$ сохраняется только торсионное напряжение, но отсутствует ван-дер-ваальсово, то в заслоненной (синперипланарной, $\varphi=0^\circ$) конформации имеется и торсионное и ван-дер-ваальсово напряжение, вызванное взаимным отталкиванием сближенных объемных заместителей (метильных групп). В этих условиях энергия конформации повышается и приводит к ее неустойчивости.

Пример: конформационное строение молекулы 3-аминопентанола-2





3.2. КОНФОРМАЦИИ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В циклических соединениях полный поворот вокруг одной углерод-углеродной-связи невозможен, что приводит к ограниченному количеству возможных конформаций. В результате внутримолекулярного изменения положения С–С связи в циклах возникают определенные конформации.

В 1885 году профессор А. Байер для объяснения некоторых аспектов химии циклических соединений предложил теорию, в которой утверждалось, что любое отклонение валентного угла от «нормального» значения (тетраэдрического) сопровождается возникновением **углового напряжения** и делает молекулу «напряженной», следовательно, неустойчивой. С позиции современных представлений о ковалентной связи связь тем прочнее, чем больше перекрывание атомных орбиталей. Уменьшение устойчивости циклических соединений, обусловленное угловым напряжением, объясняется именно слабым перекрыванием атомных орбиталей, образующих связи С–С.

3.2.1. УСТОЙЧИВОСТЬ КОНФОРМЕРОВ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Выделяют четыре фактора устойчивости циклических соединений, не обладающих ароматическим характером:

1. Угловое напряжение (байеровское)

Это напряжение, обусловленное искажением валентных углов. Величина, возникающая при деформации валентных углов пропорциональна квадрату отклонения угла от стандартного значения. Например, при расположении всех атомов углерода циклобутана в одной плоскости, искажение валентного угла

составляет $(109^{\circ}28' - 90^{\circ}) : 2 = 9^{\circ}44'$. Но цикл неплоский, один из атомов углерода выходит из плоскости, молекула циклобутана находится в колебательном движении. В результате таких движений уменьшается «заслоненность» атомов водорода у соседних углеродных атомов, напряжение снижается.

Наиболее напряженной циклической системой является циклопропан.

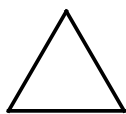
2. Торсионное напряжение

Напряжение, связанное с отклонением от наиболее выгодной «заторможенной» конформации. В плоских циклах атомы водорода или замещающих их групп должны находиться в менее выгодной «заслоненной» конформации.

3. Напряжение, связанное с отталкиванием и сближением атомов.

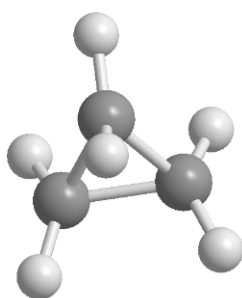
4. Напряжение, обусловленное изменением межатомных расстояний.

3.2.2. КОНФОРМАЦИИ ЦИКЛОВ

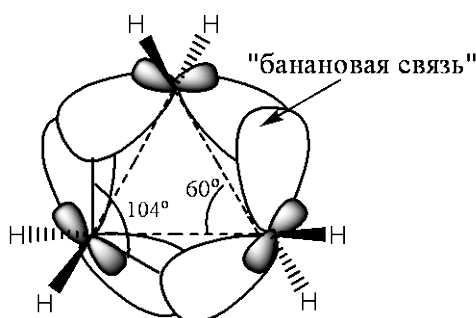


циклопропан

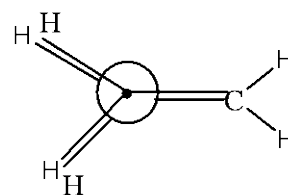
Циклопропан – плоский цикл, атомы водорода находятся в энергетически невыгодной заслоненной конформации. Согласно квантово-химическим представлениям, изменение угла является результатом изменения гибридизации атома углерода.



шаростержневая модель
циклопропана



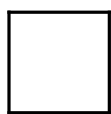
образование «банановых связей»



проекция Ньюмена
циклопропана

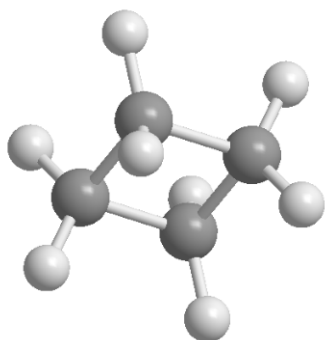
Если sp^3 -гибридные орбитали в обычных связях С-С перекрываются по прямой, соединяющих ядра атомов, то в циклопропане перекрывание происходит с некоторым отклонением от прямой связи углерод-углерод. Связи оказываются изогнутыми, их называют π -связями («банановые»). Гибридизация орбиталей в

молекуле циклопропана ближе к sp^2 -гибридизации алкенов. Цикл напряжен, неустойчив.

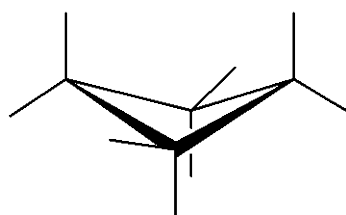


циклобутан

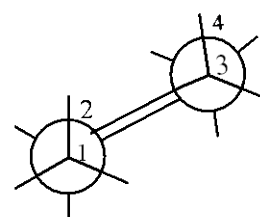
Молекула циклобутана представляет собой слегка «согнутый» по диагонали квадрат. Благодаря такому строению торсионное напряжение снижается, а угловое напряжение меньше чем в циклопропане.



шаростержневая модель
циклобутана

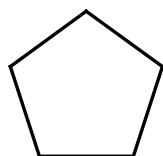


конформация
циклобутана



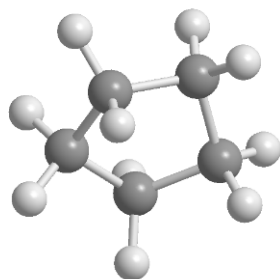
проекция Ньюмена

Искажение валентного угла от нормального тетраэдрического значительное, поэтому циклобутан также является напряженным циклом.

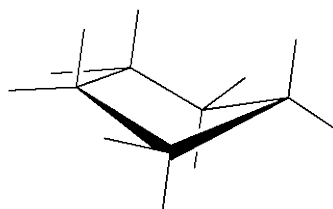


циклопентан

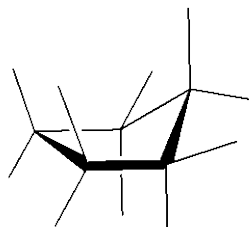
Циклопентан – устойчивый, неплоский цикл, один атом углерода выходит из плоскости. В результате неплоской конформации происходит снижение торсионного напряжения и незначительное увеличение углового напряжения.



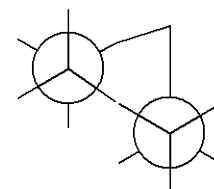
шаростержневая модель
циклопентана



твист-конформация



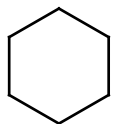
конформация
конверт



проекция
Ньюмена

Для циклопентана характерны: *конформация конверт*, когда четыре атома углерода лежат в плоскости, а пятый атом углерода находится над или под плоскостью и *твист-конформация*, в которой

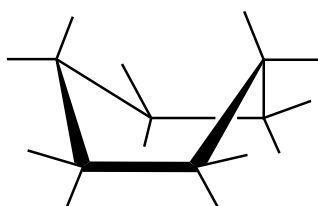
три атома углерода располагаются в плоскости, а два других – над и под плоскостью. Более устойчивой является *твист-конформации*. Поскольку молекула находится в непрерывном колебательном движении, то все атомы углерода поочередно выходят из плоскости. Энергетические различия между конформациями невелики.



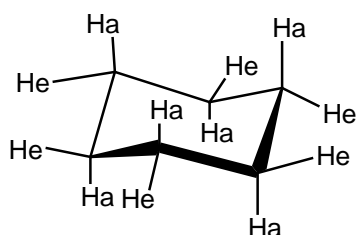
циклогексан

В молекуле циклогексана валентные углы не искажаются, если цикл существует в неплоских конформациях. Из разных конформаций, принимаемых молекулой, наиболее устойчивой является *конформация кресла* (т.к. энергия минимальна).

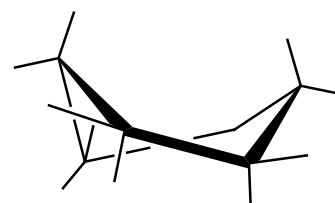
Атомы водорода занимают положения двух типов: аксиальное и экваториальное. Шесть атомов водорода, находящихся в плоскости атомов углерода, параллельно плоскости молекулы, называют **экваториальными** (обозначаются **He**). Другие шесть атомов водорода располагаемые над и под плоскостью цикла, перпендикулярно плоскости молекулы, называются **аксиальными** (**Ha**). В конформации кресла каждый из атомов углерода имеет одну экваториальную и одну аксиальную связи. Чуть менее устойчивой конформацией является *твист-конформация* циклогексана. Конформации *ванна* и *полукресло* на энергетической кривой отвечают максимумам и рассматриваются как переходные состояния между двумя устойчивыми конформерами.



конформация
ванна



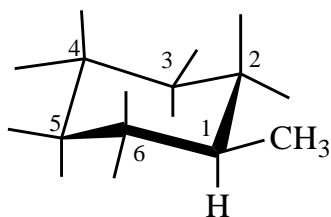
конформация
кресло



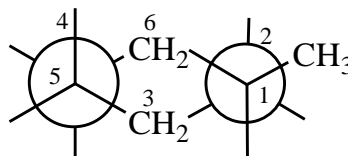
твист-конформация

Любой переход между двумя конформациями, осуществляемый без нарушения целостности молекулы, есть конформационный переход. В процессе конформационных превращений в циклогексане аксиальные заместители становятся экваториальными, а экваториальные заместители – аксиальными. Такие переходы называются **инверсией**. Молекула незамещенного циклогексана не имеет углового, торсионного и ван-дер-ваальсова напряжений. Если

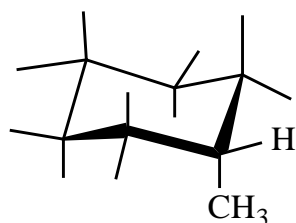
же один атом водорода заменить на атом или группу атомов большего объема, то уже наблюдается перекрывание атомов. Наиболее сильное перекрывание сказывается для атомов, связанных с кольцом тремя аксиальными связями и находящихся на одной стороне молекулы. Такое взаимодействие называют **1,3-диаксиальным**. Энергетически выгодную конформацию имеет монозамещенный циклогексан с заместителем в **экваториальном положении**.



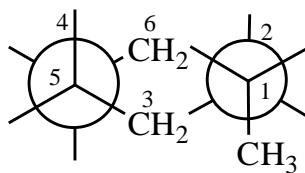
экваториальное положение
метильной группы



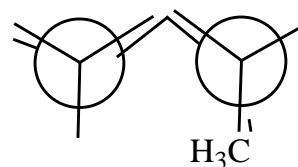
заторможенная конформация
метилциклогексана



аксиальное положение
метильной группы

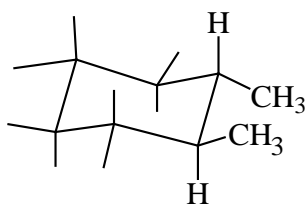


скошенная конформация
метилциклогексана

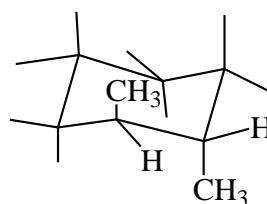


конформация ванны
метилциклогексана

При рассмотрении дизамещенных производных циклогексана на примере 1,2-диметилциклогексана доказано, что *транс*-изомер может существовать в двух конформациях кресла. В одной из них обе метильные группы находятся в экваториальном положении, в другой – в аксиальном. В этом случае говорят, что *транс*-1,2-диметилциклогексан существует в виде пары конфигурационных энантиомеров, каждый из которых в свою очередь существует как два конформационных диастереомера. При этом следует отметить, что положение двух CH_3 -групп относительно плоскости цикла не обязательно с противоположных сторон.



диэкваториальное положение
метильных групп

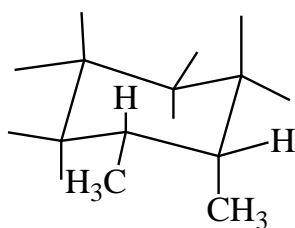


диаксиальное положение
метильных групп

транс-1,2-диметилциклогексан

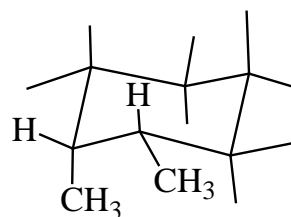
Из-за меньших стерических препятствий более устойчивой является диэкваториальная конформация.

Молекула *цис*-1,2-диметициклогексана также существует в двух конформациях. В этом случае конформеры являются зеркальными изомерами (конформационные энантиомеры) и обладают одинаковой устойчивостью. В любой из конформации *цис*-изомера только одна метильная группа находится в незатрудненном экваториальном положении. В связи с этим, *транс*-1,2-диметилциклогексан является более устойчивым по сравнению с *цис*-1,2-диметилциклогексаном.



цис-1,2-диметилциклогексан

экваториально-аксиальное положение
метильных групп



аксиально-экваториальное положение
метильных групп

Циклы, содержащие 7-12 атомов углерода, также как и малые циклы подвержены торсионному напряжению, и следовательно, менее устойчивы, чем циклогексан. Кроме того, внутри таких циклов атомы водорода сильно приближены друг к другу. Тогда предположительно, циклы с большим числом атомов углерода также устойчивы, как и циклогексан.

4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ И ОПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Взаимосвязь «строение-свойство» соединений издавна занимает исследователей и остается актуальной до настоящего времени. Некоторые сведения об истории возникновения оптической активности и науки, изучающей пространственное строение и его влияние на свойства веществ, изложены в начале пособия.

Реальная возможность для решения вопроса о связи оптической активности с химическим строением появилась с возникновением учения об асимметрическом атоме и асимметрии молекулы. Тема возникновения первичной асимметрии в природе не раз обсуждалась на многочисленных конференциях и симпозиумах. Среди большого количества гипотез распространенной является точка зрения, что сложные органические молекулы образовывались из простых углерод- и азотсодержащих соединений, растворенных в воде «первичного океана», при каталитическом участии неорганических веществ – кварца, глины (асимметрический катализ) или (и) под действием света Луны или света, отраженного от поверхности воды (циркулярно-поляризованный свет). Наряду с фотохимическим асимметрическим синтезом и асимметрическим катализом в процессах первичного зарождения асимметрии, не исключено, могли иметь значение и другие явления. Так или иначе, в природе заложена асимметрия.

Накоплен значительный экспериментальный материал, показывающий, как геометрия молекулы влияет на свойства веществ, в том числе и на биологическую активность соединений. Различные стереоизомеры могут обладать не только разным, но даже противоположным биологическим действием. Большинство метаболитов являются хиральными молекулами. При взаимодействии одних хиральных молекул с другими хиральными молекулами появляются и различия в химических свойствах. Такие молекулы обычно взаимодействуют одновременно несколькими реакционными центрами, и характер взаимодействия будет зависеть от их ориентации. В процессах обмена в клетке участвуют L-молочная кислота, L-яблочная кислота, L-аминокислоты, D-углеводы.

Хиральными молекулами являются белки, построенные из L-аминокислот, фосфолипиды, витамины, гормоны, нуклеиновые кислоты. Только (+)-глюкоза участвует в животном метаболизме, а также является продуктом ферментации дрожжей. Из работающей мышцы выделена исключительно (+)-молочная кислота. Во фруктовом соке образуется (–)-яблочная кислота, и только один из изомеров глутаминовой кислоты улучшает вкус пищи. Побочным продуктом брожения крахмала, выделенного из сивушного масла, является только левовращающий спирт 2-метилбутанол-1. Правовращающий никотин (алкалоид табака) в несколько раз более ядовит, чем левовращающий изомер. Правовращающий алкалоид эфедрин является лекарственным средством, его энантиомер неактивен.

Стереоизомерия также лежит в основе специфичности взаимодействия субстрат-фермент, гормон-рецептор, антиген-антитело и др. (рис. 9).

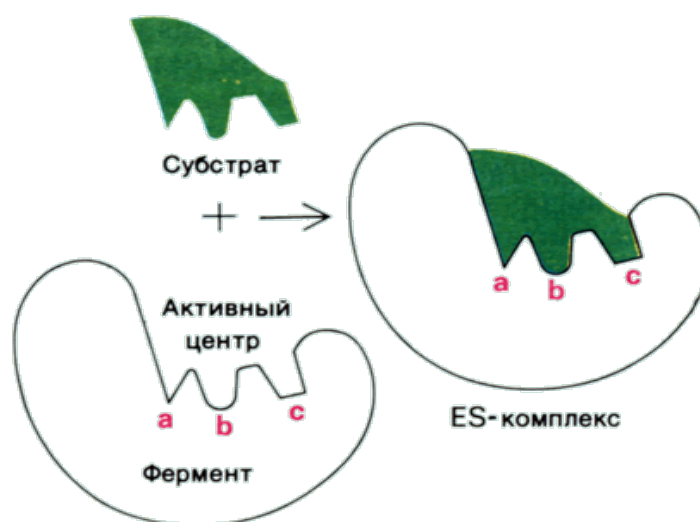


Рис. 9. Взаимодействие субстрата с ферментом согласно модели «вынужденного соответствия»

Система распознавания – «свой» изомер или «чужой» – очень тонкая и может осуществляться не только при соединении ферментов с рецепторами, но и при прохождении изомера через мембраны, при распределении вещества между тканями или во внутриклеточных процессах. Таким образом, если наш организм строится из белков только левой формы, рецепторы и вся система метаболизма тоже приспособились к приёму левозакручивающих молекул, то многие лекарственные препараты должны содержать молекулы активного

вещества только левой формы. Среди основных причин разной фармакологической активности хиральных изомеров ученые называют, прежде всего, «различия в их проникновении в организм», которые могут определяться особенностями строения мембран клеток, существованием в них особых систем для транспортировки веществ через мембраны. Известны, например, такие системы, при работе которых концентрация L-аминокислот внутри клеток повышается примерно в 500 раз по сравнению с окружающей средой. Хиральные «двойники» таких аминокислот этими системами не переносятся. Такая ситуация обстоит с веществом сарколизин: «левая» форма благодаря такой транспортировке активна и применяется при лечении некоторых видов опухолей, а «правая» игнорируется клеточными мембранами.

Различное фармакологическое воздействие форм изомеров, а также различная степень их действия и наличие побочных эффектов нужно учитывать при изучении метаболических процессов, проходящих в организме с участием лекарственного средства. Нужно точно знать, какая из форм быстрее метаболизируется, какая их концентрация наблюдается в плазме, чтобы (при невозможности создать препарат на основе одного изомера) подобрать точную лечебную дозировку препарата.

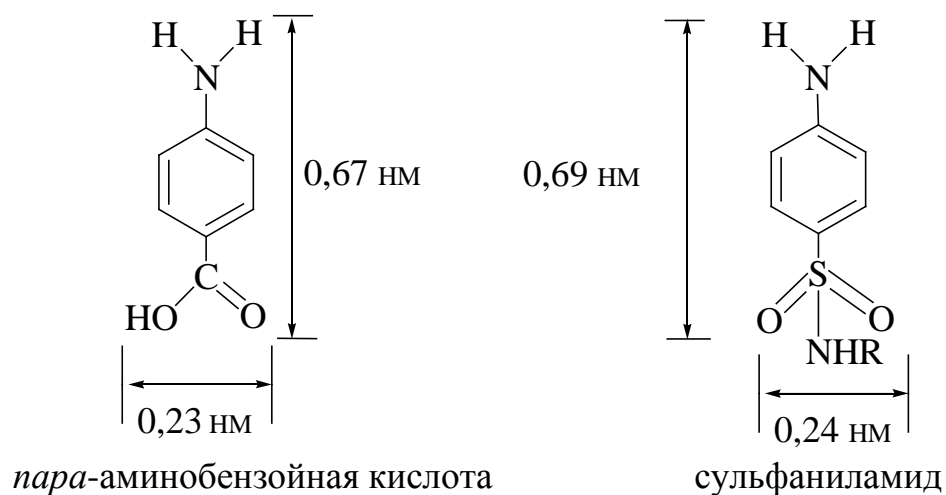
Существуют также лекарственные средства, которые могут выборочно замедлять процесс метаболизма у одного из изомеров. Это может также приводить к возникновению побочных эффектов и изменению мощности воздействия фармакологического препарата. Например, антикоагулянт варфарин: ряд противовоспалительных средств замедляет метаболические процессы только «левой» формы, поэтому в плазме повышается концентрация именно L-варфарина.

Правило «левой руки» оказалось верным и для вещества допамин, способного защитить человека от болезни Паркинсона. Допамин должен поступать в организм только с «левыми» молекулами (препарат L-Дора). Подобная картина наблюдалась и при производстве синтетических гормонов: производителям гормональных противозачаточных средств приходилось включать в свои препараты большие дозы гормонов. Причина та же – в них содержались обе формы хиральных изомеров, а функцию выполнял только один. Или, например, когда химики начинали налаживать выпуск инсулина, необходимого для больных диабетом, они столкнулись с тем, что созданный ими препарат был биологически

неактивен. Происходило это потому, что вещество содержало как правые, так и левые аминокислоты. А за период долгой эволюции рецепторы инсулина в мембранах клеток реагируют только на левую форму. То же самое можно сказать и о морфине. Это вещество, добытое из природного сырья, является «левым» изомером и оказывает, как известно, сильнейшее обезболивающее действие. Когда же был получен синтетический морфин, оказавшийся «правым», то учёные столкнулись с тем, что он вообще не имеет такого свойства.

Несмотря на то, что ученым известны структурные формулы большого количества лекарственных веществ, витаминов, гормонов и других соединений, вопрос об их взаимодействии с молекулами в организме в большинстве своем остается открытым. Именно понимание механизма действия лекарственного препарата, его относительная опасность применения и польза, являются ведущими вопросами в фармации. В качестве примера рассмотрим бактериостатическое действие сульфаниламидных лекарств.

Сульфаниламидный препарат в определенной концентрации и в обычных условиях предотвращающий рост определенных культур, теряет эту способность при добавлении некоторого количества *пара*-аминобензойной кислоты (ПАБК).

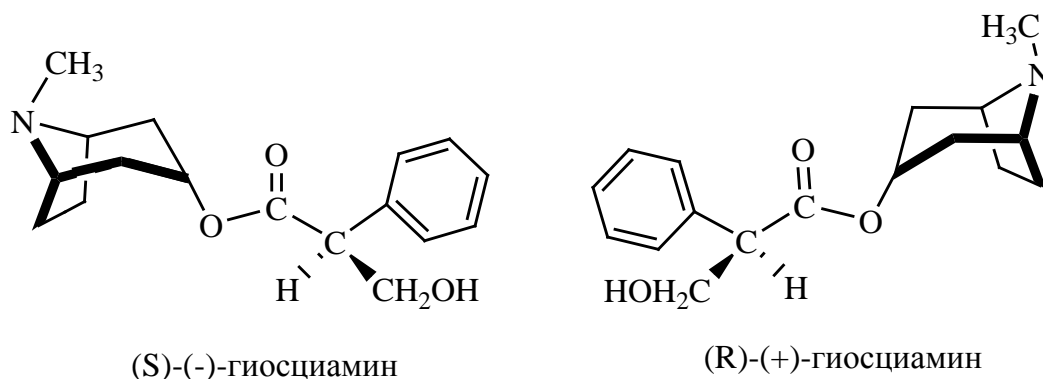


Учеными установлено, что *пара*-аминобензойная кислота является своего рода фактором роста для определенного рода бактерий (стрептококки, пневмококки и др.). Эта кислота участвует в биосинтезе фолиевой кислоты в микроорганизмах, при недостатке или отсутствии которой они погибают. Кислота, соединяясь с белком бактерии, образует характерный фермент, в котором является

простетической (небелковой) группой этого фермента. Бактерия синтезирует белок, в структуре которого в определенном месте локализована полость, точно соответствующая молекуле *пара*-аминобензойной кислоты. Так как молекулы сульфаниламида и *пара*-аминобензойной кислоты по строению похожи, в соответствующее углубление белка входит именно сульфамид, препятствуя попаданию на это место кислоты. Белок бактерии плотно облегает бензольное кольцо и аминогруппу сульфамида и не образует комплекс, обладающий свойствами фермента.

Изучая, химиотерапевтическое (фармакологическое) действие производных сульфаниламида, найдено, что введение различных групп в аминогруппу, входящую в состав сульфаниламидной, является более эффективным средством, предотвращающим размножение бактерий (этазол, сульфадиметоксин, норсульфазол, сульфапиридазин и др.).

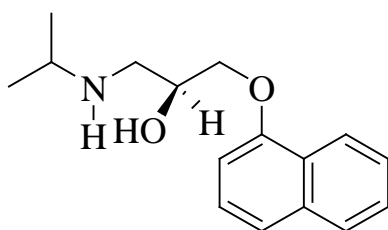
В плане фармакологической активности довольно хорошо изучены энантиомеры атропина – алкалоида из растений семейства пасленовых (красавки, белены, дурмана и др.). Непосредственно в самом растении алкалоид существует в виде левовращающего *S*-изомера, называемого (–)-гиосциамином. При химическом выделении алкалоида из растения происходит его рацемизация в оптически неактивную форму (смесь активного *S*-изомера и малоактивного *R*-энантиомера), известную в медицине под названием атропин.



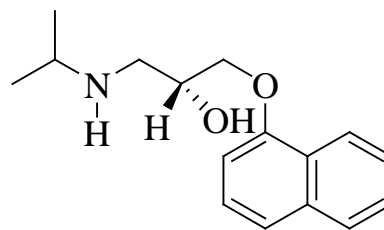
При различном соотношении активностей энантиомеров гиосциамин проявляет разное фармакологическое действие. Например, при соотношении фармакологической активности *S*- и *R*-форм 60 : 1, соответственно проявляется мидриатическое действие; 30 : 1 – снятие ацетилхолиновой контрактуры изолированной кишки; угнетение холинэстеразы сыворотки крови происходит при соотношении 3 : 1. Фармакологический тест показал, что

соотношение *S*- и *R*- форм 1 : 1, соответственно приводит к токсическому действию энантиомеров.

Разное взаимодействие ряда лекарственных веществ с рецепторами клетки обуславливает и различное их фармакологическое действие. Так, (*R*)-пропранолол применяется для лечения нарушений ритма сердечной мышцы, гипертонии и сердечной недостаточности и является эффективным блокатором β -адренергических рецепторов. Его оптический антипод, (*S*)-энантиомер, не проявляет свойства β -блокатора, а является одним из наиболее эффективных контрацептивов третьего поколения.

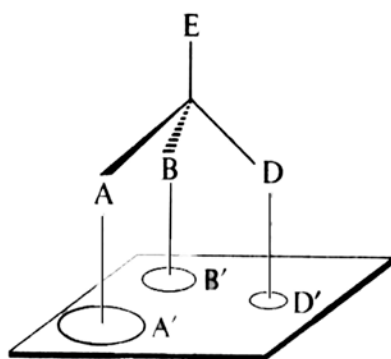


S-пропранолол - β -адреноблокатор

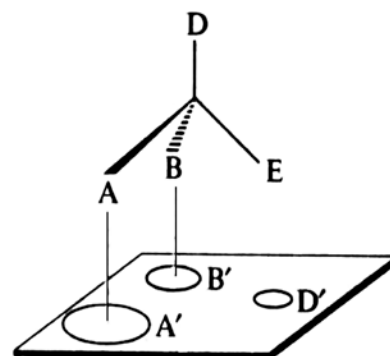


R-пропранолол - контрацептив

Так, например, правовращающий изопропилнорадреналин проявляет в 800 раз более сильное бронхорасширяющее действие, чем его антипод. А из двух энантиомеров адреналина наибольшую фармакологическую активность проявляет только *R*(-)-адреналин. У *S*(+)-адреналина ОН-группа у хирального центра ориентирована иначе и не взаимодействует с рецептором, т.е. *трёхточечный контакт* вещества и биорецептора нарушен (рис. 10).



фермент и субстрат скоординированы тремя точками

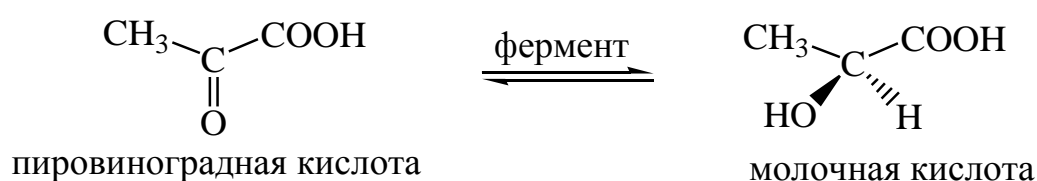


трёхточечное взаимодействие фермента и субстрата не осуществляется

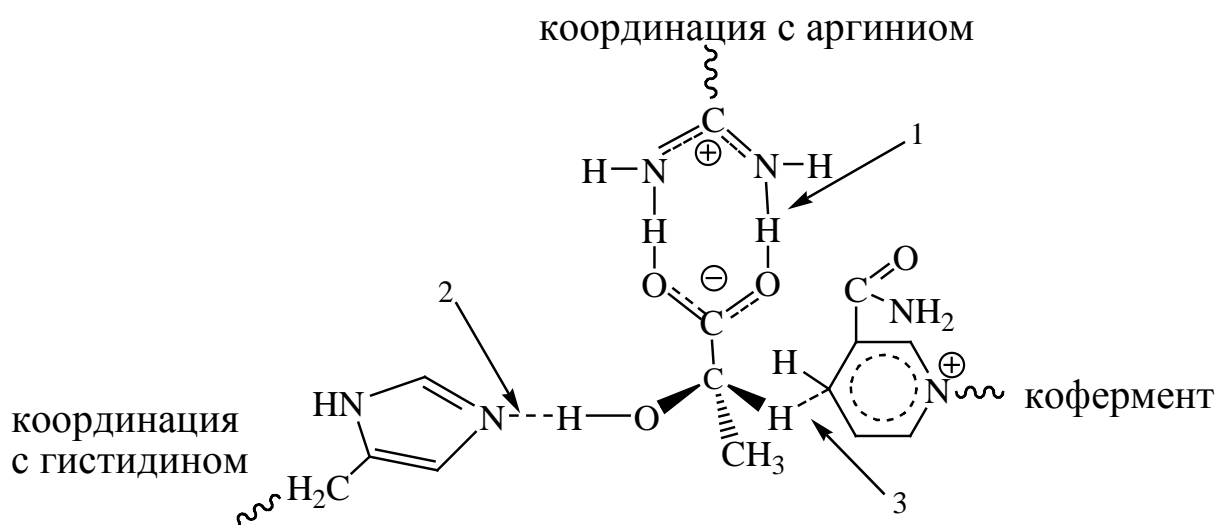
Рис. 10. Принцип трёхточечного взаимодействия ферментов по отношению к энантиомерам

Принцип трёхточечного взаимодействия субстрата (ABDE) и фермента предложил Огстон, тем самым, объяснив высокую стереоселективность ферментативных процессов. Если A' является каталитическим центром фермента, а B' и D' - центрами координации, то только группа А, а не Е может быть доступна для катализатора. В этом случае фермент и субстрат скоординированы тремя точками и становится возможным протекание реакции. В случае переориентации субстрата, с ферментом связываются только две группировки, и трёхточечное взаимодействие не осуществляется, поэтому превращение субстрата в другое соединение не происходит.

В соответствии с этой моделью можно, например, объяснить обратимые ферментативные процессы превращения пировиноградной кислоты в (*S*)-молочную кислоту, вызываемые алкогольдегидрогеназой (фермент печени), в присутствии никотинамидного кофермента (восстановленная форма НАДН, для превращения кетокислоты в гидроксикислоту и окисленная форма НАД^+ для превращения гидроксикислоты в кетокислоту).

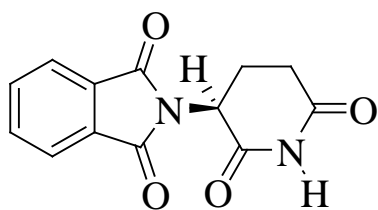


При стереоселективном восстановлении пировиноградной кислоты между субстратом и ферментом возникает трёхточечный контакт.

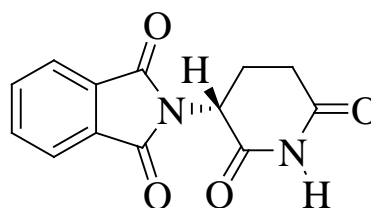


Первый контакт (1) образуется благодаря возникновению соли при взаимодействии карбоксильной группы кислоты и аргининового фрагмента фермента. Вторым контактом (2) является водородная связь, возникающая между карбонильной группой пировиноградной кислоты и N-H группой гистидина. Третье взаимодействие (3) реализуется вследствие переноса водорода от НАДН к оксо-группе пировиноградной кислоты. Результатом таких взаимодействий образуется только (*S*)-молочная кислота, которая под действием кофермента НАД⁺ окисляется до пировиноградной кислоты. При попадании (*R*)-молочной кислоты в реакционную «ёмкость», окисление не происходит, так как после образования двух координационных взаимодействий с поверхностью фермента, напротив активного окислительного центра НАД⁺ оказывается метильная группа молочной кислоты, и трёхточечный контакт не осуществляется.

Помимо малой эффективности или неэффективности, препараты могут оказывать серьёзные побочные действия на печень, вынужденную справляться с обеими формами изомера, а также на другие органы. Мало того, серьёзность проблемы заключается ещё и в том, что до определённого момента было неизвестно влияние «двойников» на гены человека. Существуют факты, когда применялись лекарства, в составе которых один из хиральных изомеров оказывал мощное токсическое действие на организм, например, трагически известный (*R*)-изомер талидомида обладает транквилизирующим действием и помогает беременным справиться с тошнотой, а его коварный двойник ((*S*)-изомер) обладает мутагенным действием, вызывает уродства младенцев.



S-талидомид - эмбриотоксичен
(тератоген)



R-талидомид - не токсичен
(транквилизатор)

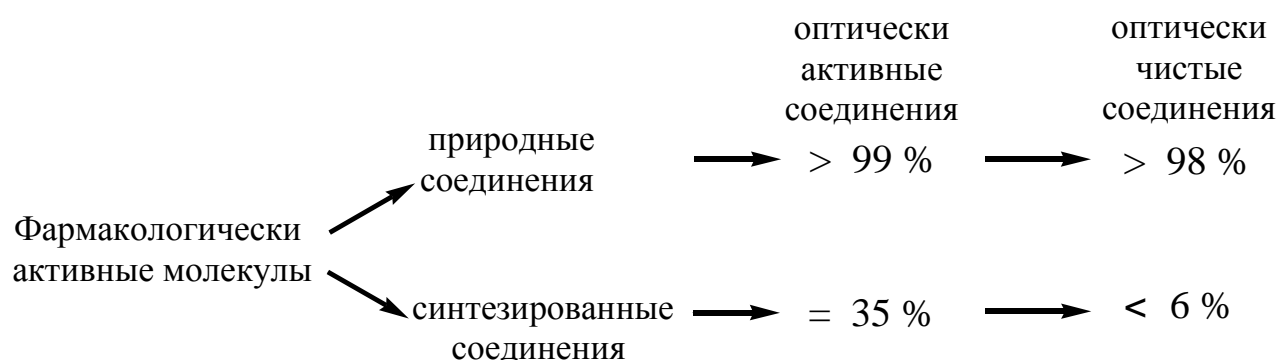
«Талидомидная катастрофа» произошла в США в конце 50-х годов и стала причиной рождения 7 тыс. детей с патологиями конечностей (ласты вместо конечностей). После данной

драматической ситуации, когда было доказано токсическое действие на гены ещё не рождённого ребёнка, ситуация с препаратами, содержащими обе формы хиральных изомеров, ещё более накалилась.

К сожалению, выше описанный трагический случай не был единственным, поэтому с 1988 г. Администрация Пищевых Продуктов и Лекарственных Препаратов (FDA) для каждого нового лекарственного препарата, способного существовать в нескольких энантиомерных или диастереомерных формах, перед промышленным внедрением молекулы, требует предоставления информации о биологической активности каждого из изомеров.

Важно отметить, что по статистике Всемирной Организации Здравоохранения от побочных эффектов синтетических препаратов ежегодно умирает 5 млн. человек. И это в большей степени обусловлено наличием балластных изомеров основного действующего вещества, оказывающих своё негативное воздействие на организм человека. К сожалению, современная промышленность ещё не в состоянии обеспечить синтез широкого спектра оптически чистых производных. В случае с биологически активными веществами природного происхождения подобные случаи можно исключить. Поскольку и клетки человека, и биологически активные вещества являются порождением природы, и поэтому способны вращаться в одном направлении, в одной плоскости, не изменяя конформационных форм атомов и молекул друг друга, а соответственно и свойств, и функций друг друга.

Оптическую чистоту фармакологически активных соединений можно отобразить следующим образом:



5. ПРИМЕРЫ ЗАДАНИЙ И ЭТАЛОНЫ ИХ ВЫПОЛНЕНИЯ

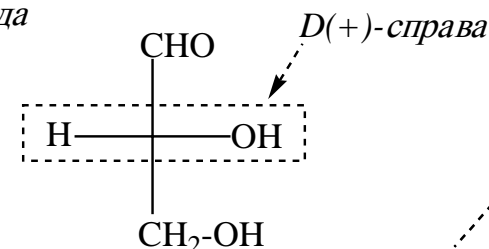
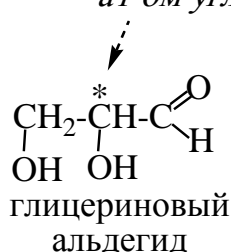
Задание 1. Написать структурные формулы соединений, и указать какие из них являются хиральными. Обозначить центр хиральности. Для хиральных соединений написать формулы энантиомеров и привести их названия по D,L— и R,S— системам обозначений:

- а) 3-метил-2-нитробутаналь;
- б) пентантиол-2;
- в) *трет*бутиловый спирт;
- г) *втор*бутиловый спирт.

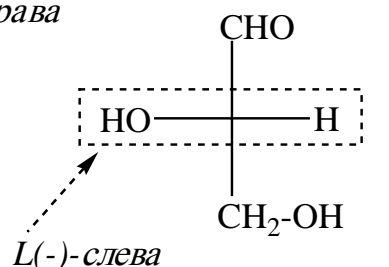
Решение. Обозначение конфигурации хиральных центров проводят с применением проекционных **формул Фишера**: хиральный атом углерода пишется в центре, вверху пишутся атомы углерода, находящиеся от начала до асимметрического атома, все остальные атомы углерода, стоящие после хирального пишутся внизу.

Для обозначения энантиомеров используется **относительная D, L – система обозначений**. При этом конфигурация соединения сравнивается (соотносится) с конфигурационным стандартом – **глицериновым альдегидом**. По предложению М.А. Розанова (1906 г) буквами D- и L- была обозначена конфигурация (+) и (-) – глицериновых альдегидов соответственно. Знак вращения плоскости поляризованного света определяется экспериментально с помощью приборов поляриметров, и приводится в справочной литературе.

*асимметрический (хиральный)
атом углерода*



D(+)-глицериновый альдегид



L(-)-глицериновый альдегид

формулы Фишера

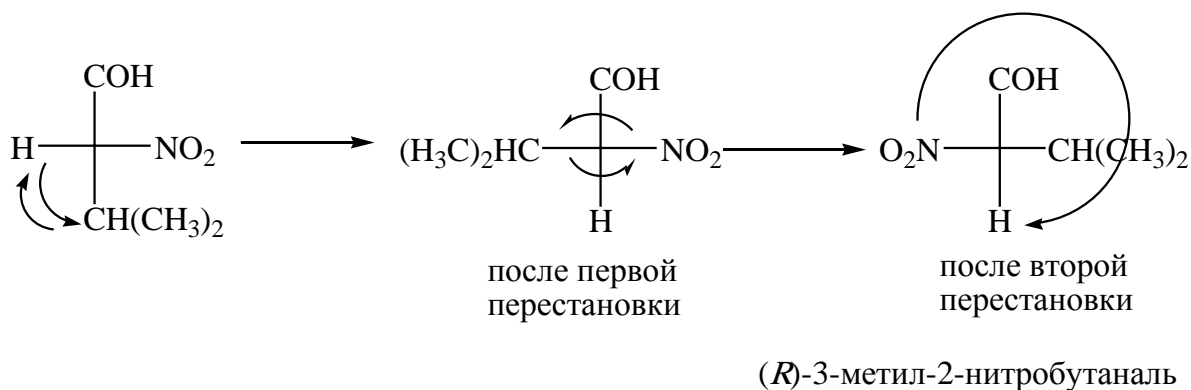
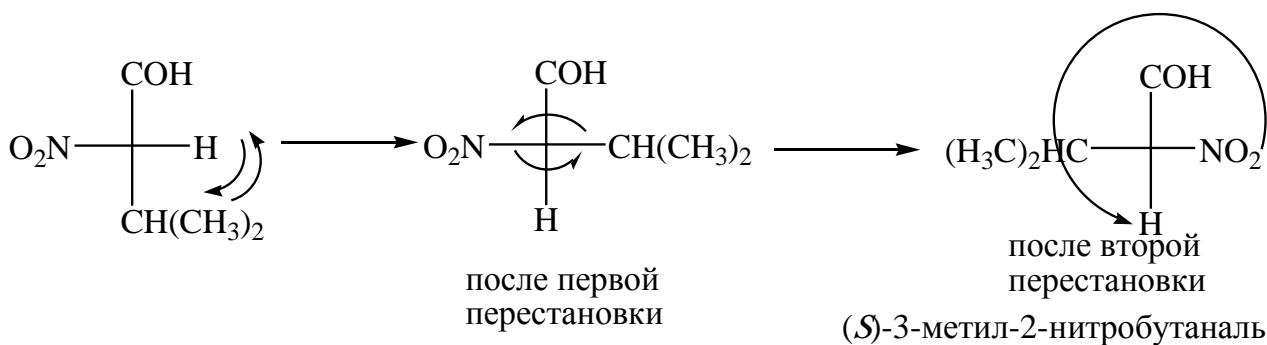
а) В молекуле **3-метил-2-нитробутанала** имеется один асимметрический атом углерода (C₂), т.к. он связан с четырьмя

разными заместителями: это альдегидная группа, нитро-группа, изопропил-радикал и атом водорода. Соединение является хиральным. Энантиомеры 3-метил-2-нитробутаналь:

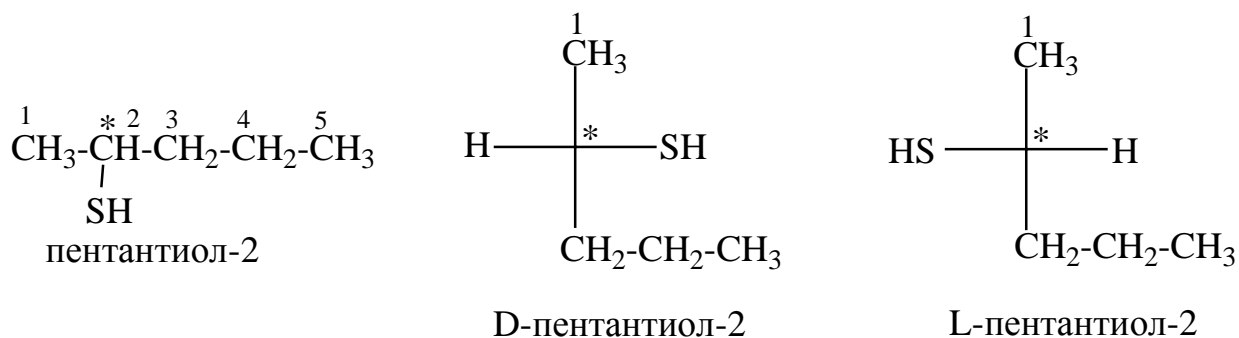


Для того чтобы назвать соединения по R,S-системе необходимо определить старшинство заместителей. Порядок старшинства заместителей (лигандов) устанавливается по элементам, непосредственно связанным с центром хиральности. Чем больше номер элемента в периодической системе элементов, тем старше заместитель. Можно также пользоваться таблицей 1, в которой каждому заместителю присваивается номер, и чем он больше, тем заместитель старше.

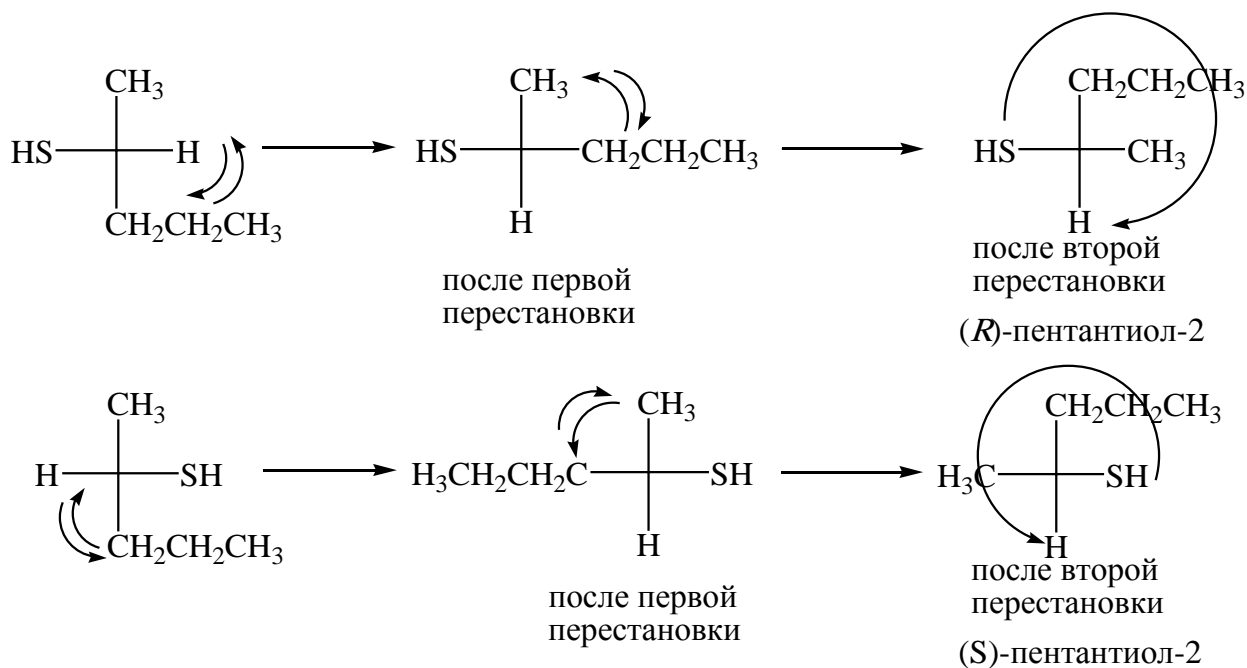
$\text{NO}_2 > \text{CHO} > \text{CH}(\text{CH}_3)_2 > \text{H}$ лиганды располагаются в порядке уменьшения старшинства



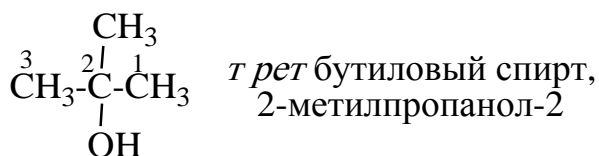
б) В молекуле **пентантиола-2** имеется один асимметрический атом углерода (C_2), т.к. он связан с четырьмя разными заместителями: это меркапто-группа, метил-радикал, пропил-радикал и атом водорода. Соединение является хиральным. Энантиомеры пентантиола-2:



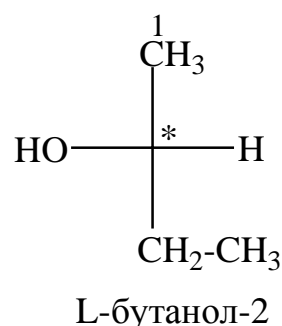
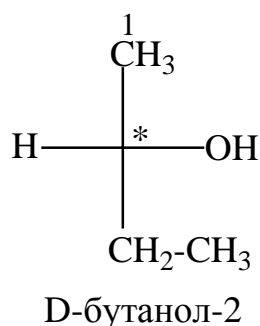
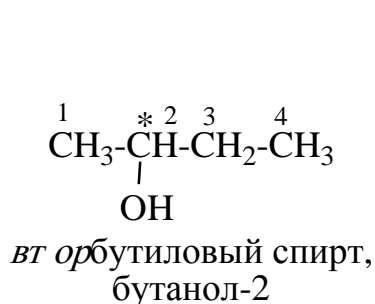
лиганды располагаются в порядке уменьшения старшинства



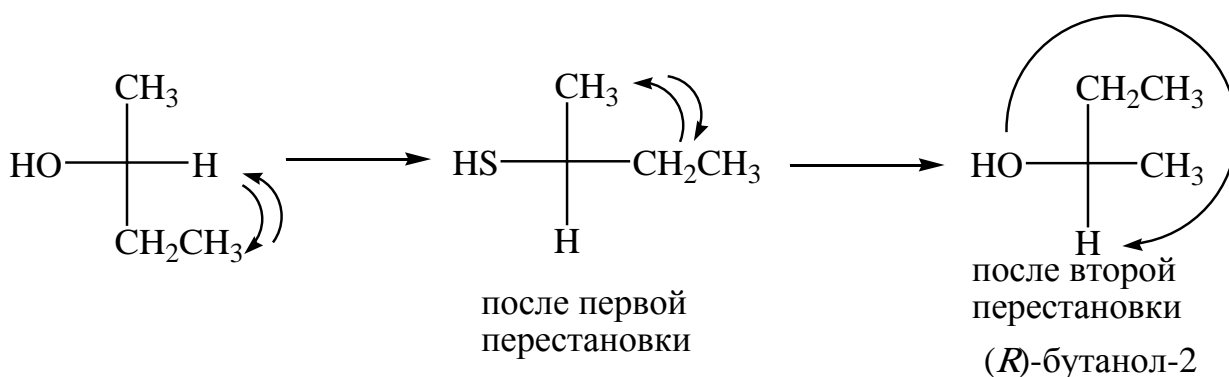
в) В молекуле **третбутилового спирта** (2-метилпропанола-2) нет асимметрических атомов углерода, т.к. у C_2 расположено кроме гидрокси-группы – еще три метил-радикала. Соединение **не** является хиральным. Энантиомеров нет.



г) В молекуле **вторбутилового спирта** (бутанола-2) имеется один асимметрический атом углерода (C₂), т.к. он связан с четырьмя разными заместителями: это гидроксигруппа, метил-радикал, этил-радикал и атом водорода. Соединение является хиральным. Энантиомеры вторбутилового спирта:

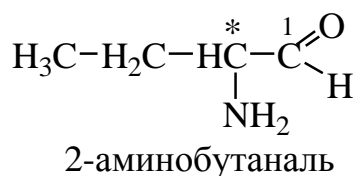


лиганды располагаются в порядке
уменьшения старшинства



Задание 2. Преобразовать проекционные формулы соединения 2-аминобутаналь в соответствии с правилами написания формул Фишера. Все соединения назвать по D,L— и R,S— системам обозначений:

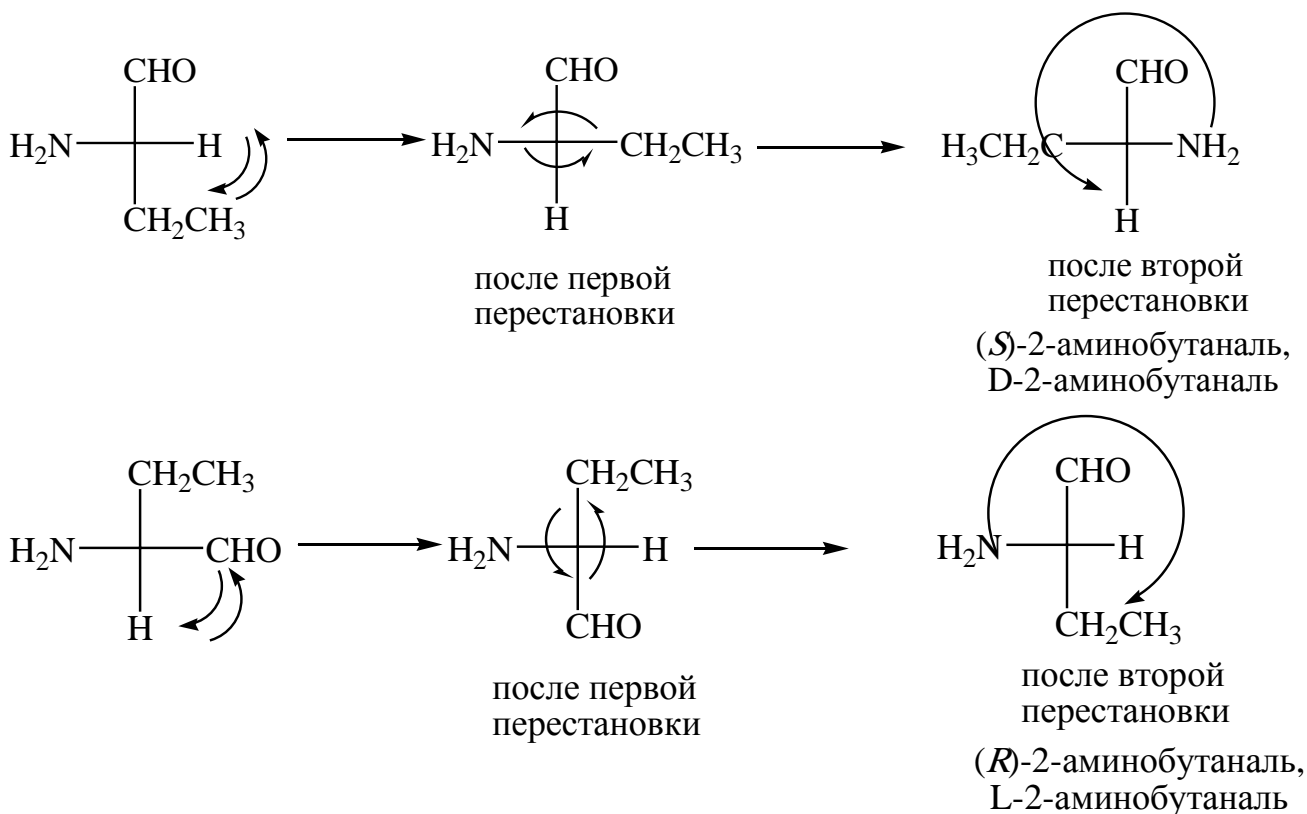
Решение.



Для преобразования проекционных формул соединений с учетом правил Фишера, необходимо сделать четное количество перестановок лигандов при асимметрическом атоме углерода и добиться того, чтобы атом водорода и функциональные группы с гетероатомом располагались по горизонтальной линии. Вертикально на вершине проекционной формулы размещают первый атом углерода (группу атомов), все остальные атомы углерода пишут внизу. По *R,S*-номенклатуре определяют старшинство заместителей (по атомному номеру элемента), связанных с центром хиральности.

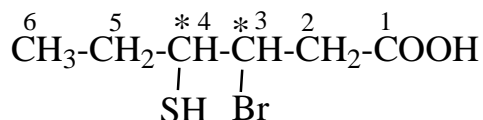


Четное число перестановок делают таким образом, чтобы младший лиганд (атом водорода) разместился внизу проекционной формулы вертикальной линии. Если падение старшинства лигандов при этом происходит против часовой стрелки, то конфигурацию обозначают буквой *S*. Если по часовой стрелки – буквой *R*.



Задание 3. Написать проекционные формулы Фишера для всех стереоизомеров 3-бром-4-меркаптогексановой кислоты. Привести для них названия. Определить среди них диастереомеры и энантиомеры. Будут ли они все оптически активными? Какие стереоизомеры будут обладать одинаковыми, а какие различными физическими, химическими и биологическими свойствами?

Решение.

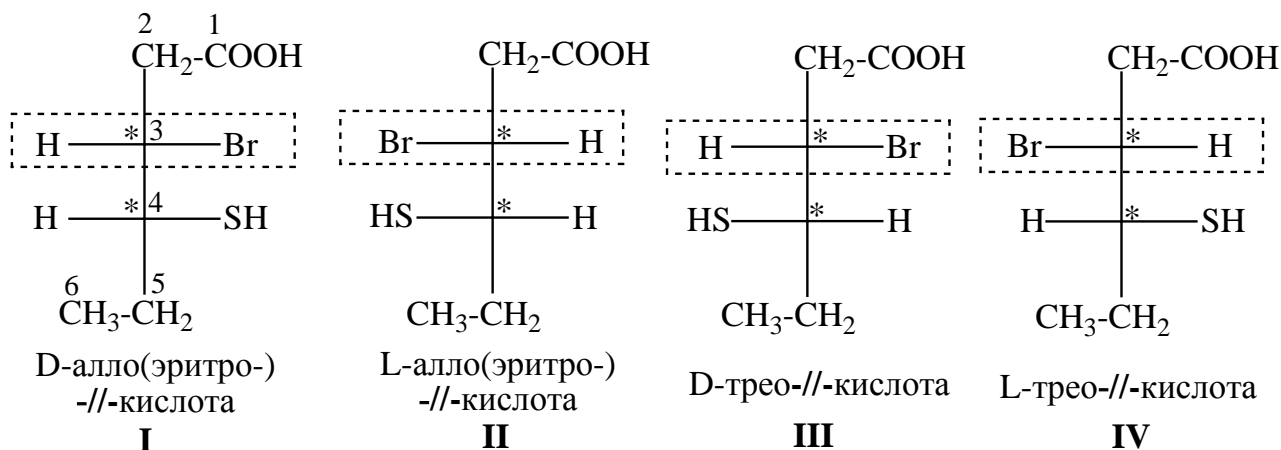


3-бром-4-меркаптогексановая кислота, β-бром-γ-меркаптокапроновая кислота

В молекуле **3-бром-4-меркаптогексановой кислоты** имеется два асимметрических атома углерода (C₃ и C₄). Исходя из формулы $N = 2^n$, где n – число асимметрических атомов углерода, у данного соединения **количество стереоизомеров равно 4** ($N = 2^2 = 4$).

С позиции симметрии все стереоизомеры разделяют на энантиомеры (см. выше) и диастереомеры. **Диастереомеры** – это стереоизомеры, молекулы которых не относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение. Энантиомеры обладают одинаковыми физическими и химическими свойствами, диастереомеры – разными.

Сtereoизомеры, в которых заместители (атомы или атомные группы, лиганды) находятся по одну сторону проекции, называются **алло- (эритро)-**формами; если эти же лиганды располагаются по разные стороны вертикальной линии проекции Фишера, то соответствующие им соединения называются **трео-**формами.



Пары соединений **I** и **II**, а также **III** и **IV** являются **энантиомерами**. Энантиомеры отличаются знаком угла вращения при одинаковой величине угла, и реакционной способностью по отношению к оптически активным соединениям. Другие физико-химические свойства одинаковые.

Пары соединений **I** и **III**, **I** и **IV**, **II** и **III**, **II** и **IV** являются **диастереомерами** и обладают разными физическими и химическими свойствами.

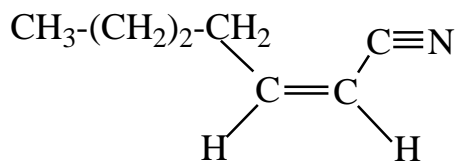
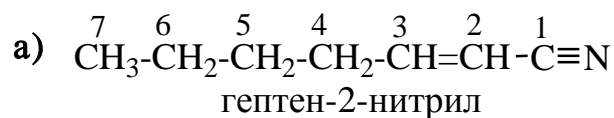
Задание 4. Написать структурные формулы π -диастереомеров, привести их названия по *цис*-, *транс*- и *E*-, *Z*- системам обозначений:

а) гептен-2-нитрил;

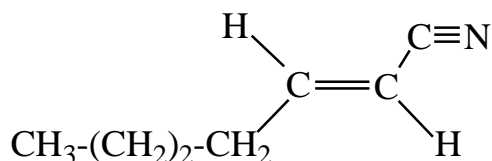
б) 2,2,5-триметилгексен-3.

Решение. Некоторые алкены и их производные, которые содержат неидентичные заместители (лиганды) у одного атома углерода двойной связи, могут существовать в виде π -диастереомеров. Отличаются π -диастереомеры друг от друга различным положением заместителей (лигандов) относительно плоскости симметрии двойной π -связи. Для обозначения изомеров этого типа используют приставки ***цис***- (одинаковые лиганды расположены по одну сторону двойной связи) и ***транс***- (одинаковые лиганды расположены по разные стороны двойной связи).

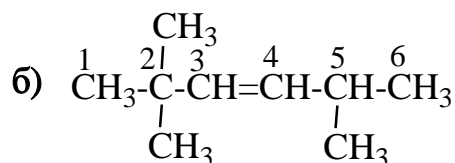
В случаях, когда у атомов углерода, связанных двойной связью, имеется разнообразный набор заместителей (лигандов), наиболее применимой в данном случае является ***E*-, *Z*-система** обозначений. В ее основе лежит принцип старшинства заместителей. Старшинство заместителей определяется исходя из величины атомного номера, чем больше атомный номер, тем старше заместитель. π -Диастереомер, у которого старшие заместители находятся по одну сторону плоскости π -связи, обозначаются как ***Z*-изомер** (от нем. *zusammen* - вместе); если старшие заместители расположены по разные стороны двойной связи – то называют как ***E*-изомер** (от нем. *entgegen* - напротив).



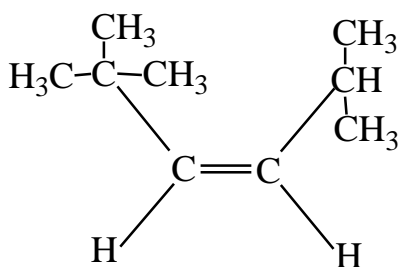
(*Z*)-гептен-2-нитрил,
цис-гептен-2-нитрил



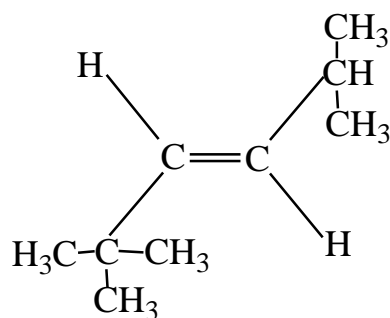
(*E*)-гептен-2-нитрил,
транс-гептен-2-нитрил



2,2,5-триметилгексен-3, симм. изопропил *т* рет бутилэтилен



(*Z*)-2,2,5-триметилгексен-3,
цис-2,2,5-триметилгексен-3

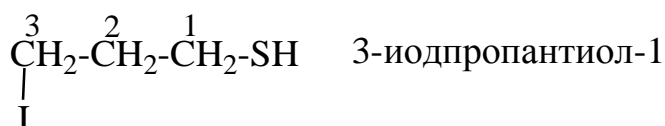


(*E*)-2,2,5-триметилгексен-3,
транс-2,2,5-триметилгексен-3

π -Диастереомеры отличаются друг от друга физическими и химическими свойствами.

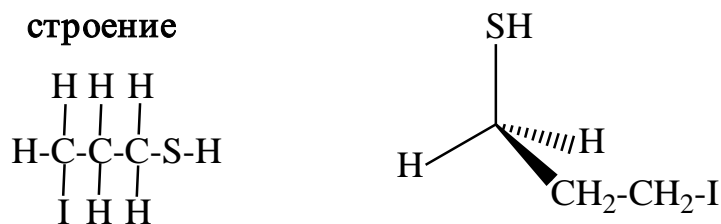
Задание 5. С помощью соответствующих формул изобразить строение, конфигурацию и конформации в проекциях Ньюмена для 3-иодпропантиола-1. Охарактеризовать наименее и наиболее энергетически выгодные конформации:

Решение.



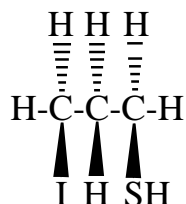
Все органические вещества характеризуются строением, конфигурацией и конформацией.

а) Структура – это последовательность химических связей атомов в молекуле.



Атом углерода, связанный с четырьмя другими атомами или атомными группами (лигандами) имеет в пространстве тетраэдрическую конфигурацию, т.е. атом углерода находится в центре воображаемого тетраэдра, а 4 лиганда находятся в вершинах этого тетраэдра.

б) Конфигурация – это пространственное расположение атомов или атомных группировок (лигандов).

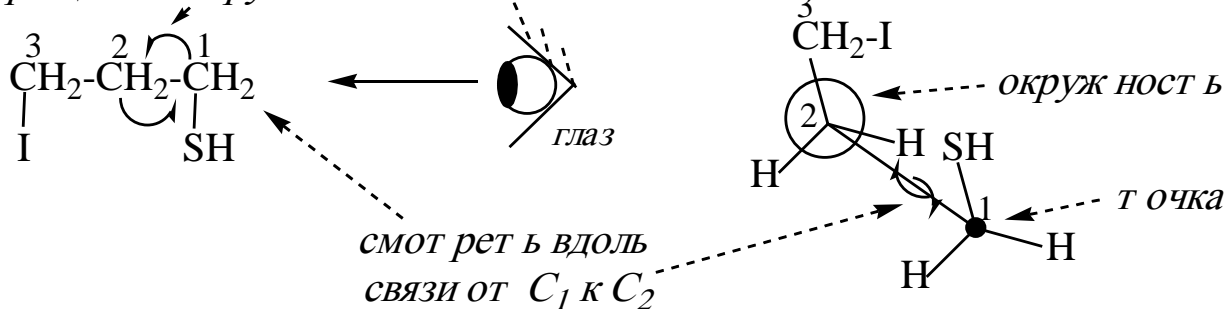


Изображается конфигурация молекул стереохимическими формулами. В этих формулах атом углерода и две его связи располагаются в плоскости бумаги. Две другие связи будут выходить из плоскости: та, которая направлена к наблюдателю – изображается жирным клином, другая – которая, уходит за плоскость, изображается заштрихованным клином.

в) Конформации – поворотные изомеры – различные геометрические формы молекулы, переходящие друг в друга путём вращения вокруг С-С – простых связей.

SP³-гибридизованные атомы углерода связаны σ-связью, которая обладает цилиндрической симметрией. Вокруг этой связи возможно вращение, и если нет препятствий, то оно совершается с большой скоростью. В результате чего заместители меняют своё положение относительно друг друга в пространстве, т.е. молекула находится в различных **конформационных состояниях**.

вращение вокруг связи



Конформацию принято изображать в виде проекционных формул **Ньюмена**, которые получаются в результате рассмотрения соединения вдоль связи $C_1 \rightarrow C_2$. Ближайший к наблюдателю атом углерода (C_1) обозначают **точкой**, а удаленный от наблюдателя атом углерода (C_2) обозначают **окружностью**. Взаимное положение заместителей характеризуется **углом поворота** (торсионным углом) φ относительно друг друга. В зависимости от этого угла возникают различные конформации:

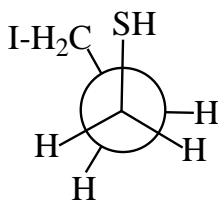
$$\begin{aligned}\varphi &= 0^\circ \\ \varphi &= 120^\circ \\ \varphi &= 240^\circ\end{aligned}$$

заслонённые

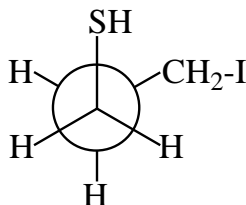
$$\begin{aligned}\varphi &= 60^\circ \\ \varphi &= 180^\circ \text{ (заторможенная)} \\ \varphi &= 300^\circ\end{aligned}$$

скошенные

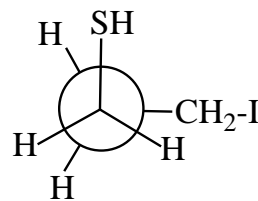
конформации Ньюмена



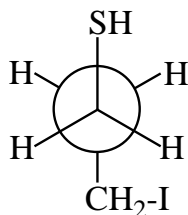
$\varphi = 0^\circ$,
заслонённая



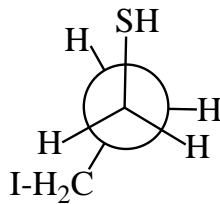
$\varphi = 60^\circ$,
скошенная



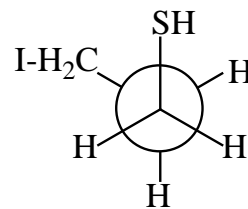
$\varphi = 120^\circ$,
заслонённая



$\varphi = 180^\circ$,
заторможенная



$\varphi = 240^\circ$,
заслонённая



$\varphi = 300^\circ$,
скошенная

Поворотные изомеры обладают определенной потенциальной энергией. Если расстояние между заместителями **малó**, то степень отталкивания между ними **велика**, а, следовательно, **велика** и энергия. Наименьшее расстояние между заместителями – в заслонённой конформации ($\varphi = 0^\circ$) – поэтому она энергетически **наименее выгодна**. В заторможенной (анти-) конформации заместители наиболее удалены друг от друга ($\varphi = 180^\circ$), поэтому энергия их взаимодействия мала, следовательно, это энергетически **самая выгодная** конформация.

6. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

I. Написать структурные формулы соединений и указать, какие из них являются хиральными. Обозначить центр хиральности. Для хиральных соединений написать формулы энантиомеров и привести их названия по D,L— и R,S— системам обозначений:

1. а) 3-аминобутановая кислота;
б) 2-аминобутановая кислота;
в) 2-амино-2-метилпропановая кислота;
г) 2-амино-3-гидроксипропановая кислота;
д) пропантиол-2;
е) пентанол-2.
2. а) 2-гидроксипропаналь;
б) 3-гидоксибутаналь;
в) 2-хлорпропан;
г) 3-гидроксипропаналь;
д) пропанол-2;
е) 2-метилпропаналь.
3. а) 2-меркаптопропановая кислота;
б) 3-меркаптопропановая кислота;
в) 2-метил-2-меркаптопропановая кислота;
г) бутантиол-2;
д) пропантиол-1;
е) 2,3-дигидроксипропаналь.
4. а) 2-бромбутаналь;
б) пропандиол-1,3;
в) 3-метилбутаналь;
г) 2-аминопропановая кислота;
д) 1-иодбутан;
е) бутанол-2.
5. а) пентанол-2;
б) 3-метилпентанол-1;
в) 4-метилпентанол-2;
г) 2-амино-2-метилпропандиовая кислота;
д) бутандиовая кислота;
е) 2-хлорбутаналь.

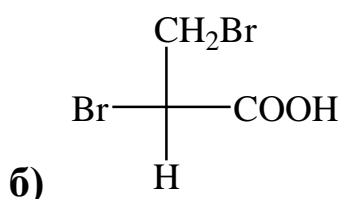
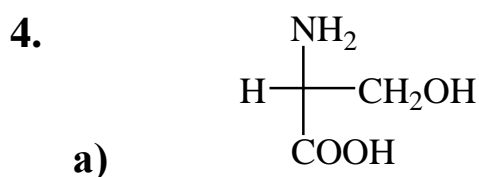
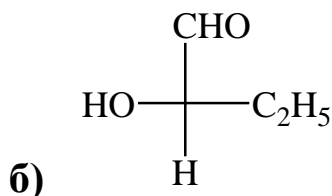
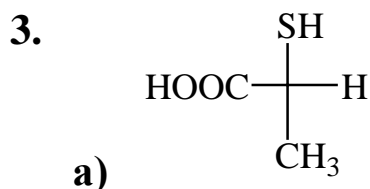
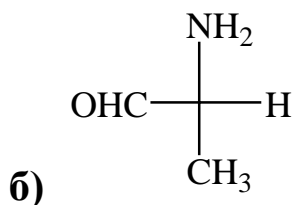
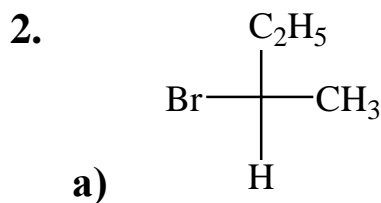
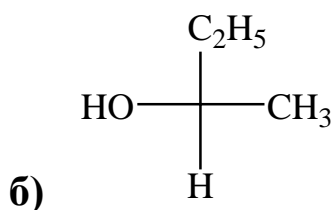
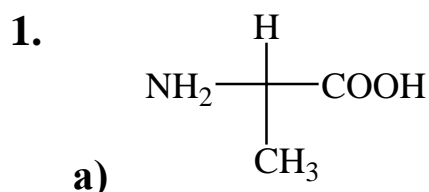
6. а) попантриол-1,2,3;
б) бутандиол-1,2;
в) 2-иодпентан;
г) 2-иод-2-метилпропан;
д) 2-гидрокси-3-метилбутановая кислота;
е) 3-бромпентан.
7. а) 2-аминобутандиовая кислота;
б) 3-амино3-метилбутановая кислота;
в) 2-хлорбутан;
г) 2-метилпропанол-2;
д) 1-метоксипропан;
е) пентанол-3.
8. а) 2-гидроксибутандиаль;
б) 2-метилпропаналь;
в) 2-аминопентановая кислота;
г) 3-метилбутановая кислота;
д) 2,2-диметилпентаналь;
е) 2-фторгексан.
9. а) 2-амино-3,3-диметилбутановая кислота;
б) 2-гидроксибутандиовая кислота;
в) 3-хлорпропановая кислота;
г) 3,3-диметилпентан;
д) 2,3-дигидроксипропановая кислота;
е) 2-этоксипентан.
10. а) пропандиовая кислота;
б) 2-аминопропандиовая кислота;
в) 2-гидроксипентандиовая кислота;
г) 2-аминобутаналь;
д) пентандиол-1,2;
е) 2-гидрокси-4-метилпентаналь.
11. а) 2,3-диаминопропановая кислота;
б) 2-амино-4-метилтиобутановая кислота;
в) бутантриол-1,2,4;
г) 4-гидроксибутановая кислота;
д) 2,2-диметилпропаналь;
е) 2-аминопропаналь.
12. а) 2,3-диметилбутандиол-2,4;

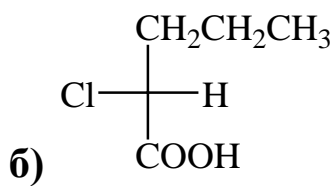
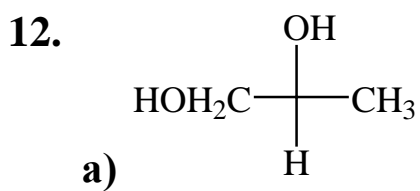
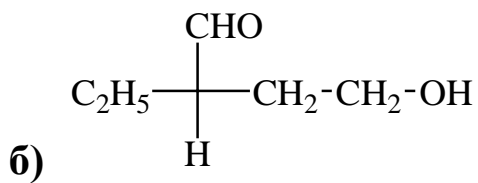
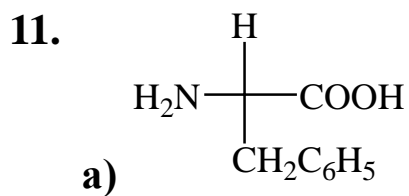
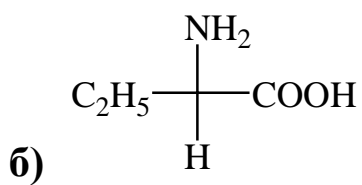
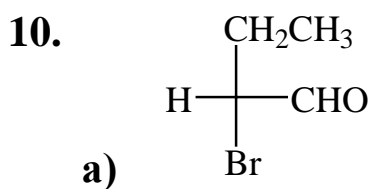
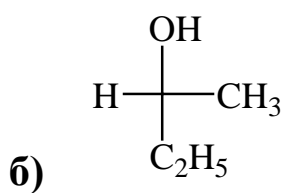
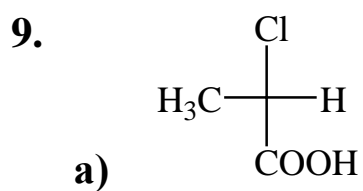
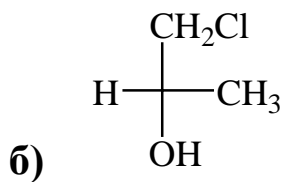
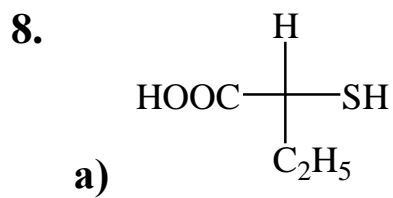
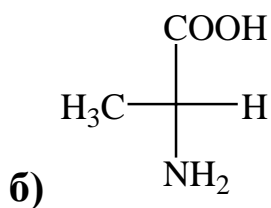
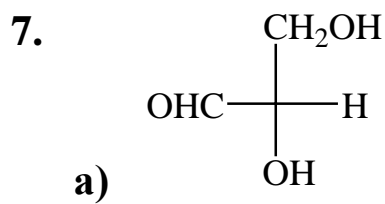
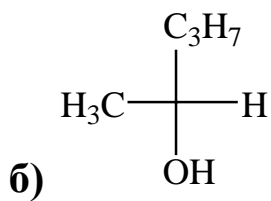
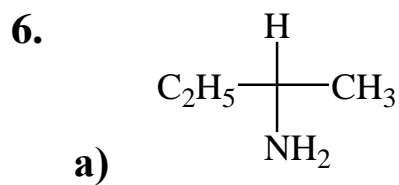
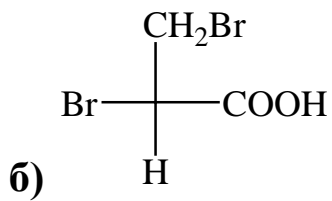
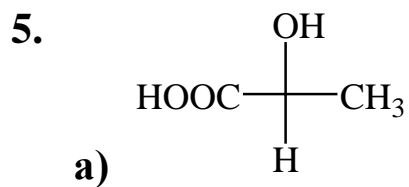
- б) 2-амино-4,4-диметилпентаналь;
 - в) бутанол-2;
 - г) пропандитиол-1,2;
 - д) 1,3-дибромбутан;
 - е) 2-метилпентан.
13. а) 2-гидроксипентановая кислота;
- б) 2-иодпропандиовая кислота;
 - в) 2-аминопентандиовая кислота;
 - г) 2,3-димеркаптопропанол-1;
 - д) бутандиол-1,4;
 - е) 3-бромгексан.
14. а) 2-иод-3-метилбутан;
- б) пентандиовая кислота;
 - в) 2,2-диметилбутан;
 - г) 2-амино-3-гидроксипропанонитрил;
 - д) 2,3-дигидроксипропан-1-сульфо кислота;
 - е) 2-иодпентан.
15. а) 3-меркаптопентановая кислота;
- б) бутандитиол-1,2;
 - в) пропандиовая кислота;
 - г) 2-аминопропанол-1;
 - д) 1-метилтиобутан;
 - е) 3-иодгексан.
16. а) 4-аминобутановая кислота;
- б) 2,3-дигидроксипропановая кислота;
 - в) 3-хлорпентандиаль;
 - г) бутантиол-2;
 - д) 2-этоксипентан;
 - е) пропанамин-2.
17. а) 2-хлорпентаналь;
- б) 3-бромпентандиовая кислота;
 - в) 2-метоксибутандинитрил;
 - г) 3-аминопропаналь;
 - д) 2,2-дихлорбутан;
 - е) 2-бромбутановая кислота.
18. а) 2-аминогександиовая кислота;
- б) 2-метилбутан;
 - в) пропантриол-1,2,3;

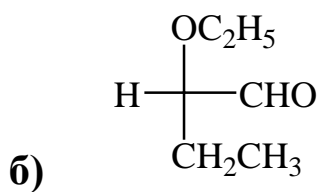
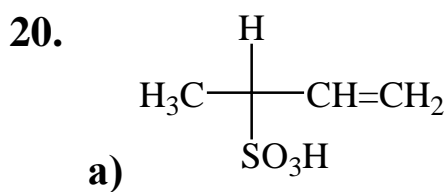
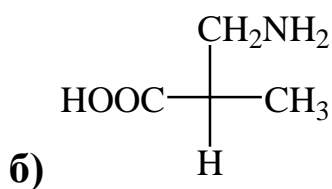
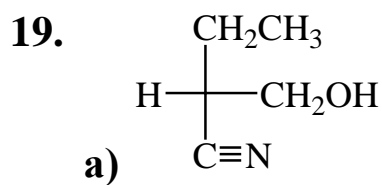
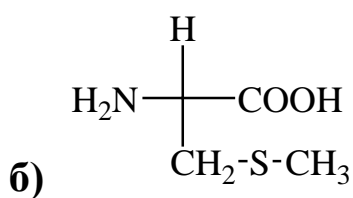
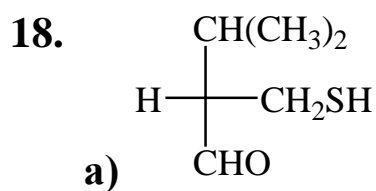
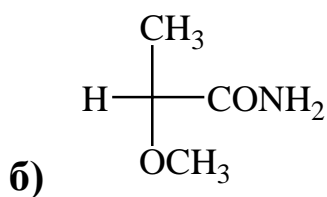
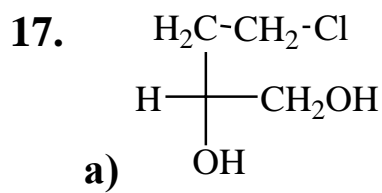
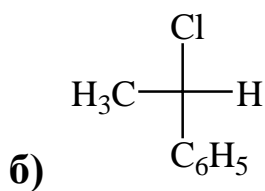
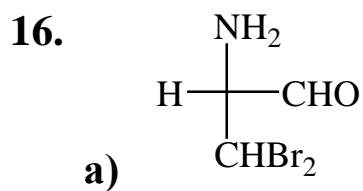
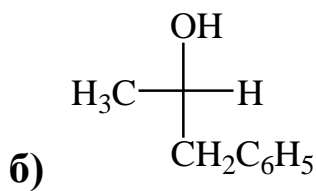
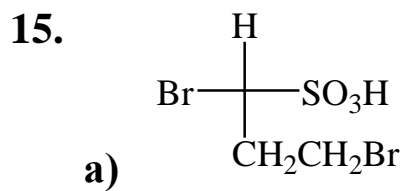
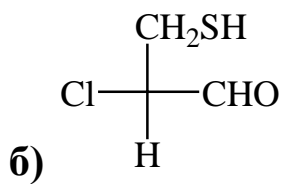
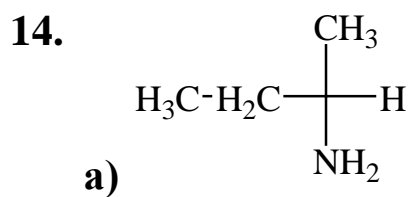
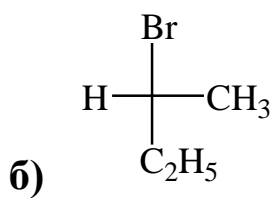
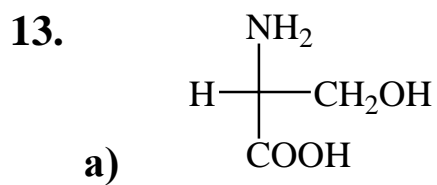
- г) 2-бром-3-метилбутановая кислота;
- д) бутандиол-1,2;
- е) 2,2-диметилпропансульфо кислота.

19. а) 1-иодпропан;
 б) 2-иодпропан;
 в) 3-иод-2-метилпентан;
 г) 2,5-диаминопентановая кислота;
 д) бутантиол-2;
 е) пропандиамин-1,3.
20. а) 2,6-диаминогексановая кислота;
 б) 2-амино-2-метилбутан;
 в) 2-амино-3-меркаптопропановая кислота;
 г) бутан-2-сульфо кислота;
 д) 2-метоксипропан;
 е) 4-нитропентанонитрил.

II. Преобразовать проекционные формулы соединений в соответствии с правилами написания формул Фишера. Все соединения назвать по D,L— и R,S— системам обозначений:







III. Написать проекционные формулы Фишера для всех стереоизомеров соединений. Привести для них названия. Определить среди них диастереомеры и энантиомеры. Будут ли они все оптически активными? Какие стереоизомеры будут обладать одинаковыми, а какие различными физическими, химическими и биологическими свойствами?

- 1) бутантетраол-1,2,3,4.
- 2) 2,3-дигидроксибутаналь.
- 3) 3-амино-2-меркаптопентановая кислота.
- 4) 2-гидрокси-3-хлорпентаналь.
- 5) пентандиол-2,3.
- 6) 2,3-дигидроксипентановая кислота.
- 7) 2,3-дибромбутандиовая кислота.
- 8) 2-бром-3-хлорбутан.
- 9) 2-гидрокси-3-хлорбутандиовая кислота.
- 10) 2-амино-3-гидроксипентановая кислота.
- 11) 3-амино-2-хлорбутаналь.
- 12) 3-бромпентанол-2.
- 13) 2-амино-3-меркаптопентановая кислота.
- 14) 2,3-дихлорбутандиовая кислота.
- 15) пентандитиол-2,3.
- 16) 3-гидрокси-2-метилбутановая кислота.
- 17) гександиол-2,3.
- 18) 3-амино-2-меркаптогексанол-1.
- 19) пентандиол-2,3.
- 20) 2-амино-3-бромпентаналь.

IV. Написать структурные формулы π -диастереомеров, привести их названия по *цис*-, *транс*- и *E*-, *Z*- системам обозначений:

1. а) 2-бромбутен-2;
б) 2-метил-1-хлорпентен-1.
2. а) 2-бром-3-хлорпентен-2;
б) гексен-2.
3. а) 2,3-дихлорбутен-2;
б) 1-бром-1-иод-2-хлорпропен-1.
4. а) пентен-2;
б) 1-бром-1,2-дихлорпентен-1.

5. а) 3-метилпентен-2;
б) 2-бром-1-иод-1-фтор-2-хлорэтен.
6. а) бутендиовая кислота;
б) 3-хлорпропеновая кислота.
7. а) 2-бром-1-хлорпропен-1;
б) гексен-3.
8. а) 3-метилгексен-3;
б) 1-бром-2-иодэтен.
9. а) 3-хлоргексен-3;
б) пентен-2-овая кислота.
10. а) 1-бромбутен-1;
б) бутен-2.
11. а) 3-бром-2-хлорпентен-2;
б) 2-метил-1-хлорбутен-1.
12. а) 2,3-дииодпентен-2;
б) бутен-2-овая кислота.
13. а) 1-бром-2-иод-1-хлор-3-метилбутен-1;
б) пентен-2-овая кислота.
14. а) 3-метилпентен-2-овая кислота;
б) 3,4-дихлоргексен-3-овая кислота.
15. а) 1,4-дихлорбутен-2;
б) 1,2-дибром-1-хлорэтен.
16. а) 2-бром-3-хлорбутен-2-овая кислота;
б) 3-метилгексен-3.
17. а) 1-бромбутен-1;
б) 2,3-дихлорпентен-2.
18. а) 1,2-дииод-3-хлорбутен-2;
б) 1-бром-2-иод-1-хлорпропен-1.
19. а) 2,3-дииодбутен-2;
б) пентен-2.
20. а) гексен-3;
б) 1-бром-2-хлорэтен.

V. С помощью соответствующих формул изобразить строение, конфигурацию и конформации в проекциях Ньюмена для следующих соединений. Охарактеризовать наименее и наиболее энергетически выгодные конформации:

- 1) 2-бромэтанол-1.**
- 2) 1-бромпропан.**
- 3) пентан (C_2-C_3).**
- 4) этандиол-1,2.**
- 5) пропанол-1.**
- 6) бутандиовая кислота.**
- 7) 2-бромпропанол-1.**
- 8) 2-бромэтанамина-1.**
- 9) 1,2-дихлорпропан.**
- 10) этантиол.**
- 11) 2-аминоэтанол-1.**
- 12) 1-бром-2-иодэтан.**
- 13) 2-хлорэтанантиол-1.**
- 14) гексан (C_2-C_3).**
- 15) 1-хлоргексан.**
- 16) этандиамина-1,2.**
- 17) пропантиол-1.**
- 18) 2-аминоэтанантиол-1.**
- 19) 1,2-дибромэтан.**
- 20) 2-бромэтанантиол-1.**

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ПО *ЦИС*-, *ТРАНС*- НОМЕНКЛАТУРЕ МОЖНО НАЗВАТЬ СОЕДИНЕНИЯ

- 1) 1-бром-1,2-дихлорэтен
- 2) 1-бром-1-фтор-2-хлорпропен-1
- 3) 2,3-дибромбутен-2
- 4) 2-иодпентен-2

2. ДЛЯ ЦИКЛОПЕНТАНА ХАРАКТЕРНЫ КОНФОРМАЦИИ

- 1) «ванна»
- 2) «кресло»
- 3) «конверт»
- 4) «твист»

3. НАПРЯЖЕНИЕ, ВОЗНИКАЮЩЕЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ОБЛАКОВ ПРОТИВОПОЛОЖНЫХ СВЯЗЕЙ, НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) угловое
- 2) Ван-дер-Ваальсово
- 3) стерическое
- 4) торсионное

4. ДЛЯ ИЗОБРАЖЕНИЯ КОНФИГУРАЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ ИСПОЛЬЗУЮТ ПРОЕКЦИИ

- 1) Ньюмена
- 2) Фишера
- 3) Бриглеба
- 4) Лоури

5. ДЛЯ ИЗОБРАЖЕНИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ ИЗОМЕРОВ ИСПОЛЬЗУЮТ ФОРМУЛЫ

- 1) Бутлерова
- 2) Коновалова
- 3) Фишера
- 4) Ньюмена

6. *МЕЗО*-ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ БУДЕТ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ

- 1) 2,3-дихлорпентан
- 2) *втор*бутилхлорид
- 3) тетраметилендихлорид

4) 2,3-дихлорбутан

7. ПО *E*-, *Z*-СИСТЕМЕ ОБОЗНАЧЕНИЙ МОЖНО НАЗВАТЬ СОЕДИНЕНИЯ

- 1) 1,2-дибром-1-иод-2-хлорэтен
- 2) 2,2-дихлорбутен-1
- 3) 2,3-дибромбутен-1
- 4) 2,3-дииодпентен-2

8. ПРИБОР ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) рефрактометр
- 2) поляриметр
- 3) спектрофотометр
- 4) хроматограф

9. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ АТОМ УГЛЕРОДА СОДЕРЖИТСЯ В СОЕДИНЕНИЯХ

- 1) диметилэтилметан
- 2) триметилэтилметан
- 3) метилпропилэтилметан
- 4) изопропилметилэтилметан

10. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВЕЩЕСТВ ИЗУЧАЕТ НАУКА

- 1) статическая (конфигурационная) стереохимия
- 2) динамическая стереохимия
- 3) конформационный анализ

11. СТРУКТУРНЫМИ ИЗОМЕРАМИ — ИЗОМЕРАМИ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) изобутан
- 2) изопентан
- 3) циклопентан
- 4) тетраметилметан

12. С ПОЗИЦИИ СИММЕТРИИ МОЛЕКУЛЫ, ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ИЗОМЕРЫ ДЕЛЯТ НА

- 1) конформеры
- 2) конфигурации
- 3) энантиомеры
- 4) диастереомеры

13. МЕЗО-ФОРМА БУДЕТ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ СОЕДИНЕНИЯ

- 1) молочная кислота
- 2) янтарная кислота
- 3) винная кислота
- 4) щавелевая кислота

14. π -ДИАСТЕРЕОМЕРИЯ БУДЕТ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ СОЕДИНЕНИЙ

- 1) бутен-2
- 2) бутен-1
- 3) 2-метилбутен-2
- 4) пентен-2

15. МЕЖКЛАССОВЫМИ ИЗОМЕРАМИ ЯВЛЯЮТСЯ СОЕДИНЕНИЯ

- 1) пропилметаноат
- 2) бутилметаноат
- 3) метилпропиловый эфир
- 4) *втор*бутиловый спирт

16. С ПОЗИЦИИ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ СТРУКТУРЫ ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ИЗОМЕРЫ ДЕЛЯТ НА

- 1) гидратационные
- 2) конформационные
- 3) информационные
- 4) конфигурационные

17. МОЛЕКУЛА ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА, ИМЕЮЩЕГО 4 ХИРАЛЬНЫХ АТОМА УГЛЕРОДА, ИМЕЕТ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ

- 1) четыре
- 2) восемь
- 3) шестнадцать
- 4) тридцать два

18. МЕЖКЛАССОВЫМИ ИЗОМЕРАМИ ЯВЛЯЮТСЯ СОЕДИНЕНИЯ

- 1) циклопентан
- 2) несимметричный метилэтилэтилен
- 3) симметричный диэтилэтилен
- 4) метилэтилацетилен

19. ОПТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЯ БУДЕТ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ СОЕДИНЕНИЙ

- 1) 2-аминопентановая кислота
- 2) аминоктановая кислота
- 3) 2-амино-2-метилпропановая кислота

4) 2-амино-3-метилбутановая кислота

20. БУДУТ ЛИ π -ДИАСТЕРЕОМЕРЫ ОТЛИЧАТЬСЯ ПО ФИЗИЧЕСКИМ, ХИМИЧЕСКИМ И БИОЛОГИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ

- 1) только по физико-химическим
- 2) только по биологическим
- 3) не будут отличаться
- 4) будут отличаться по физико-химическим и биологическим

21. ИЗОМЕРАМИ УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) бутан
- 2) 2-метилпропан
- 3) циклобутан
- 4) 1,2-диметилциклопропан

22. ФАМИЛИЯ УЧЕНОГО, КОТОРЫЙ ПЕРВЫМ ОБЪЯСНИЛ ЯВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

- 1) Э. Рух
- 2) К. Мислоу
- 3) Л. Пастер
- 4) В. Прелог

23. СВОЙСТВО ОБЪЕКТА БЫТЬ НЕСОВМЕСТИМЫМ СО СВОИМ ЗЕРКАЛЬНЫМ ОТРАЖЕНИЕМ, НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) региоселективность
- 2) цикло-цепная-таутомерия
- 3) обратимость
- 4) хиральность

24. В МОЛЕКУЛЕ ЦИКЛОПРОПАНА УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНЫЕ СВЯЗИ НАЗЫВАЮТСЯ

- 1) «грушевые»
- 2) «абрикосовые»
- 3) «кокосовые»
- 4) «банановые»

25. ДИАСТЕРЕОМЕРЫ ПОДРАЗДЕЛЯЮТ НА

- 1) σ -диастереомеры
- 2) π -диастереомеры
- 3) τ -диастереомеры
- 4) μ -диастереомеры

26. ДЛЯ ИЗОБРАЖЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИСПОЛЬЗУЮТ ФОРМУЛЫ

- 1) Зайцева
- 2) Фишера
- 3) Марковникова
- 4) Ньюмена

27. КОНФОРМАЦИИ, ИМЕЮЩИЕ ОДИНАКОВЫЙ ЗАПАС ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ, НАЗЫВАЮТСЯ

- 1) заслонёнными
- 2) заторможенными
- 3) скошенными
- 4) вырожденными

28. ДЛЯ ЦИКЛОГЕКСАНА ХАРАКТЕРНЫ КОНФОРМАЦИИ

- 1) «ванна»
- 2) «конверт»
- 3) «парашют»
- 4) «кресло»

29. ЦЕНТР ХИРАЛЬНОСТИ СОДЕРЖАТ СОЕДИНЕНИЯ

- 1) *трет*бутиловый спирт
- 2) *втор*бутиловый спирт
- 3) изобутиловый спирт
- 4) 2-метоксибутан

30. СОЕДИНЕНИЯМИ, СПОСОБНЫМИ СУЩЕСТВОВАТЬ В ФОРМЕ π -ДИАСТЕРЕОМЕРОВ, ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) пентен-1
- 2) 4-метилпентен-2
- 3) 2-метилпентен-2
- 4) гексен-2

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1, 3	16	2, 4
2	3, 4	17	3
3	4	18	1, 2
4	2	19	1, 4
5	4	20	4
6	4	21	1, 2
7	1, 4	22	3
8	2	23	4
9	3, 4	24	4
10	1	25	1, 2
11	2, 4	26	2
12	3, 4	27	4
13	3	28	1, 4
14	1, 4	29	2, 4
15	3, 4	30	2, 4

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Органическая химия: учебник для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности "Фармация" : в 2 книгах / В. Л. Белобородов [и др.] ; ред. Н. А. Тюкавкина. – 4-е изд., стереотип. – М. : Дрофа. Книга 1 : Основной курс. – 2008. – 638 с.
2. Органическая химия: учебник для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности "Фармация" : в 2 книгах / Н. А. Тюкавкина [и др.]; ред. Н. А. Тюкавкина. – 2-е изд., стереотип. – М.: Дрофа. Книга 2: Специальный курс. – 2009. – 592 с.

Дополнительная литература:

1. Федоров А.Ю., Гуленова М.В., Малышева Ю.Б., Нючев А.В. Основы стереоселективного синтеза: учебное пособие – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2014. – 82 с.
2. Э. Илиел. Основы стереохимии: пер. с англ. М.В. Демьянович–2-е изд., М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 119 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Аспекты развития стереохимии	4
1. Структурная изомерия	7
2. Пространственная изомерия (стереоизомерия)	9
2.1. Способы изображения пространственного строения молекул	10
2.2. Конфигурационная стереоизомерия	12
2.3. Энантиомерия (оптическая изомерия)	13
2.4. Правила построения проекционных формул Фишера.	16
2.5. Проявление оптической активности соединений без асимметрического атома углерода.	17
2.6. Номенклатура оптических изомеров	19
2.7. Диастереомерия (диастереоизомерия)	25
2.7.1. σ -Диастереомерия	26
2.7.2. Диастереомерия циклических соединений.	29
2.7.3. π -Диастереомерия	30
3. Конформационная стереоизомерия	39
3.1. Конформации ациклических соединений	40
3.2. Конформации алициклических соединений	43
3.2.1. Устойчивость конформеров алициклических соединений	43
3.2.2. Конформации циклов	44
4. Взаимосвязь пространственного строения и оптической активности с биологическим действием	49
5. Примеры заданий и эталоны их выполнения.	58
6. Задания для самоконтроля	69
Тестовые задания	78
Ответы на тестовые задания	83
Рекомендуемая литература	84
Об авторах	86

Об авторах



Зыкова Мария Владимировна

Заведующий кафедрой «Химия» СибГМУ
Доктор фармацевтических наук по специальности «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»
Доцент по специальности «Органическая химия»

Электронная почта: kaf.himii@ssmu.ru; gmv2@rambler.ru



Жолобова Галина Александровна

доцент кафедры «Химия» СибГМУ
Кандидат химических наук

Электронная почта: zholobovagalina@mail.ru



Прищева Ольга Фёдоровна

старший преподаватель кафедры «Химия» СибГМУ

Электронная почта: prishchepova52@mail.ru

Учебное издание

**Мария Владимировна Зыкова
Галина Александровна Жолобова
Ольга Федоровна Прищепова**

**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.
ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Учебное пособие

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист 5,3
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru