

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

Кафедра общей и биоорганической химии

Авторы:

Е.Г. Тюлькова, зав. кафедрой, к.б.н, доцент кафедры;

Ж.Н. Громько, старший преподаватель кафедры;

М.В. Одинцова, старший преподаватель кафедры;

А.К. Довнар, старший преподаватель кафедры.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения лабораторного занятия со студентами
I курса лечебного факультета,
обучающихся по специальности 7-07-0911-01 «Лечебное дело»
по дисциплине «Биоорганическая химия»

Тема 2: Пространственное строение органических молекул и стереоизомерия

Время: 3 часа

Утверждено на заседании кафедры
общей и биоорганической химии
(протокол № 9 от 31.08.2023)

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Учебная цель:

- сформировать у студентов представления о единстве строения конфигурации и конформации органических молекул как основы для дальнейшего понимания связи пространственного строения с биологической активностью;
- ознакомить студентов со стереоизомерией органических молекул, взаимосвязью пространственного строения с их биологической активностью.

Воспитательная цель:

- создать условия для формирования следующих мировоззренческих идей: обусловленность развития химической науки потребностями производства, жизни, быта, уровнем здоровья населения; истинность научных знаний и законов природы.

Задачи:

В результате проведения занятия студент должен

знать:

- основные положения теории строения органических соединений А.М. Бутлерова;
- виды изомерии органических соединений;
- понятия «конфигурация» и «конформация» органических молекул;

уметь:

- составлять формулы структурных изомеров углеводородов и монофункциональных соединений;
- составлять стереохимические формулы органических соединений, описывающих их тетраэдрическую конфигурацию;
- составлять проекционные формулы Ньюмена, описывающие конформации органических молекул;
- изображать конформацию «кресла» для циклогексана, шестичленных гетероциклов и их производных;

владеть:

- навыками проведения конформационного анализа на примере ациклических и циклических органических соединений;
- навыками изображения энергетических диаграмм конформеров на примере отдельных органических соединений.

Мотивация для усвоения темы:

Основные положения теории строения органических соединений были сформулированы А.М. Бутлеровым. Бутлеров ввел понятие о химическом строении как последовательности межатомных связей в молекуле. Для полного описания расположения атомов в молекуле используют три основных понятия: химическое строение, конфигурация и конформация, характеризующие различные, постепенно усложняющиеся уровни организации ее структуры. Важно отметить, что пространственное строение взаимосвязано не только с физическими и химическими свойствами веществ, но и с проявляемой ими биологической активностью.

Гетерофункциональные соединения являются участниками процессов обмена в клетке – метаболитами. Знание стереоизомерии необходимо для понимания принципов структурной организации пептидов, белков, строения биологических мембран, молекулярных основ специфичности действия ферментов, механизмов действия лекарственных средств (антиметаболитов, антибиотиков, гормонов, алкалоидов, витаминов и др.). Полученные знания могут быть использованы при изучении курсов биохимии, медицинской биологии и физики.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

1. Методические рекомендации для студентов по теме «Пространственное строение органических соединений и стереоизомерия».
2. Учебные таблицы:
 - а) периодическая система химических элементов Д.И. Менделеева;
 - б) таблица старшинства функциональных групп по классификации ИЮПАК.
3. Шаро-стержневые модели молекул органических соединений.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Теория строения органических соединений А.М. Бутлерова.
2. Изомерия. Типы изомерии.
3. Конфигурация и конформации соединений с открытой цепью.
4. Конформации циклических соединений.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Теоретическая часть

1. ТЕОРИЯ СТРОЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ А.М. БУТЛЕРОВА

Первая научно-обоснованная теория строения органических соединений появилась в 60-ых годах 19 века. Основы этой теории были изложены в труде «Введение к полному изучению органической химии».

Сущность теории А.М. Бутлерова заключается в трех важнейших положениях:

1. Атомы в молекулах соединены друг с другом в определенной последовательности, в соответствии с их валентностью. Порядок связи атомов называется химическим строением.

2. Свойства веществ зависят не только от того, какие атомы и в каком количестве входят в состав его молекулы, но и от того, в каком порядке они соединены между собой, т.е. от химического строения молекулы.

3. Атомы или группы атомов, образовавшие молекулу, взаимно влияют друг на друга, от чего зависит реакционная способность молекулы. Химическое строение молекулы определяется природой и последовательностью связей между составляющими ее атомами [1].

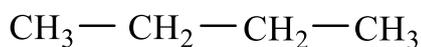
2. ИЗОМЕРИЯ. ТИПЫ ИЗОМЕРИИ

Под изомерией понимают существование молекул с одинаковыми суммарными формулами, но различным строением или расположением атомов в пространстве. Химические и физические свойства изомерных веществ различны.

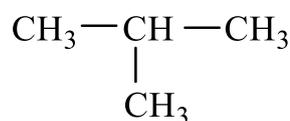
Различают **структурную и пространственную** изомерию (стереоизомерия).

Структурная изомерия обусловлена различным расположением атомов в молекуле. Возможны следующие виды структурной изомерии:

1) изомерия углеродного скелета или изомерия цепи

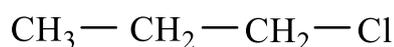


н-бутан

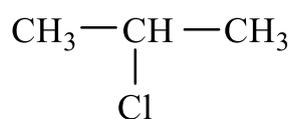


изобутан

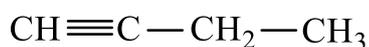
2) изомерия положения функциональных групп или кратных связей



1-хлорпропан



2-хлорпропан



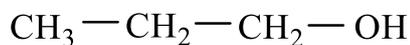
бутин-1



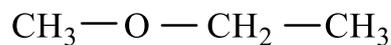
бутин-2

3) межклассовая изомерия

$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ – общая формула, которой соответствуют два соединения:

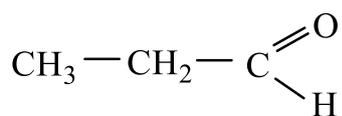


пропанол-1

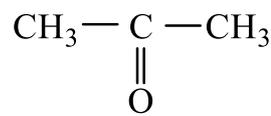


метилэтиловый эфир

$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ – общая формула, которой соответствуют два соединения:



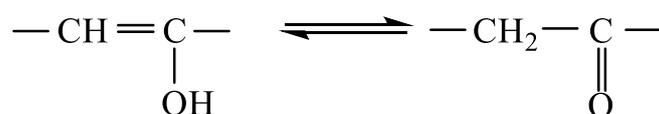
пропаналь



пропанон

4) таутомерия (изомеры отличаются функциональными группами, легко переходящими друг в друга):

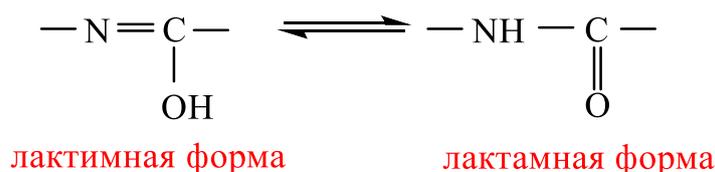
а) кето-енольная таутомерия



енольная форма

кето-форма

б) лактим-лактаминная таутомерия



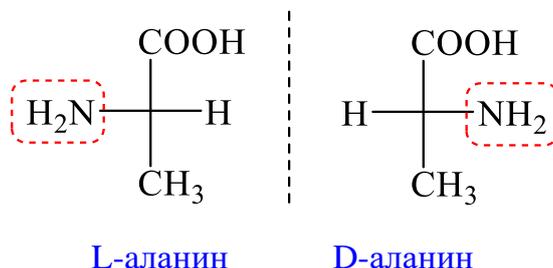
Пространственная изомерия обусловлена различным пространственным расположением атомов при одинаковом порядке их связывания. Различают:

1) *геометрическую (цис-, транс-) изомерию*



Наиболее устойчивы транс-изомеры, поэтому в природе они широко распространены.

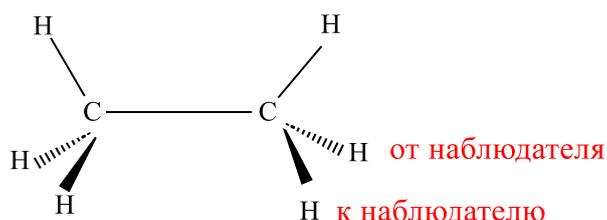
2) *оптическую изомерию*



3. КОНФИГУРАЦИЯ И КОНФОРМАЦИИ СОЕДИНЕНИЙ С ОТКРЫТОЙ ЦЕПЬЮ

Для описания пространственных различий используют два важнейших понятия: конфигурация и конформации молекулы.

Конфигурация – определенное пространственное расположение атомов в молекуле без учета различий, возникающих вследствие вращения вокруг одинарных связей. На плоскости тетраэдрическая конфигурация sp^3 – гибридного атома углерода изображается с помощью **стереохимических** формул:



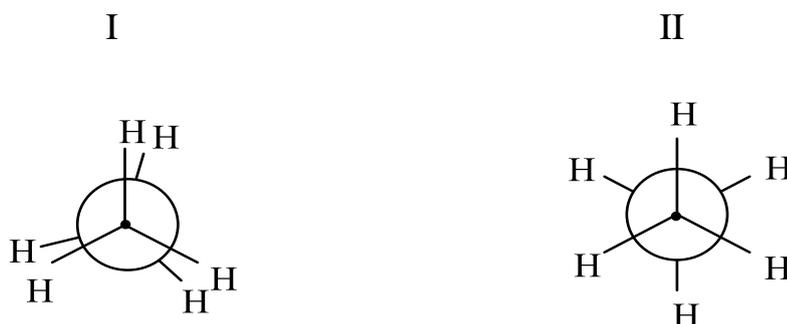
Термин «**конформация**» был предложен в 1929 году Хеуорсом; его используют в тех случаях, когда необходимо обозначить одно из бесчисленного множества моментальных расположений атомов в пространстве, которые возникают в результате вращения вокруг одинарных связей.

Конформации молекулы представляют собой ее различные геометрические формы, возникающие в результате вращения вокруг одинарных связей.

Угол поворота вокруг σ -связи называют **торсионным углом**. Минимальное значение при отсчете торсионного угла принимают равным 60° , следовательно, из множества конформаций, возникающих при полном обороте вокруг С–С-связи, во внимание принимается только шесть.

Для изображения конформаций используют **проекционные формулы Ньюмена**. Для их построения выбирается некоторая связь, вокруг которой производится вращение. Ближайший к наблюдателю атом углерода обозначают точкой, а удаленный – в виде круга; три связи для ближнего атома углерода изображают в виде линий, расходящихся из центра круга под углом 120° , для удаленного атома углерода три связи также изображают под углом 120° .

Этан – одна из простейших молекул, для которой возможно существование конформаций. В результате полного оборота, совершаемого одной метильной группой относительно другой ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$), с торсионными углами, кратными 60° , возникает три заслоненных и три заторможенных конформации:



I – конформации, в которой атомы (заместители) находятся в наиболее близком положении, так как связи заслоняют друг друга, обладают самой высокой энергией и называются **заслоненными**.

II – конформации, в которой атомы (заместители) максимально удалены друг от друга, обладают наименьшей энергией и называются **заторможенными**.

Заторможенная конформация этана наиболее устойчива и поэтому встречается чаще, тогда как заслоненная конформация – наименее устойчива. Для этана разница в энергиях конформаций невелика и равна ~ 12 кДж/моль, что сопоставимо с энергией теплового движения молекул этана. Такая небольшая разница в энергиях конформационных изомеров этана не позволяет их выделить и идентифицировать при обычной температуре.

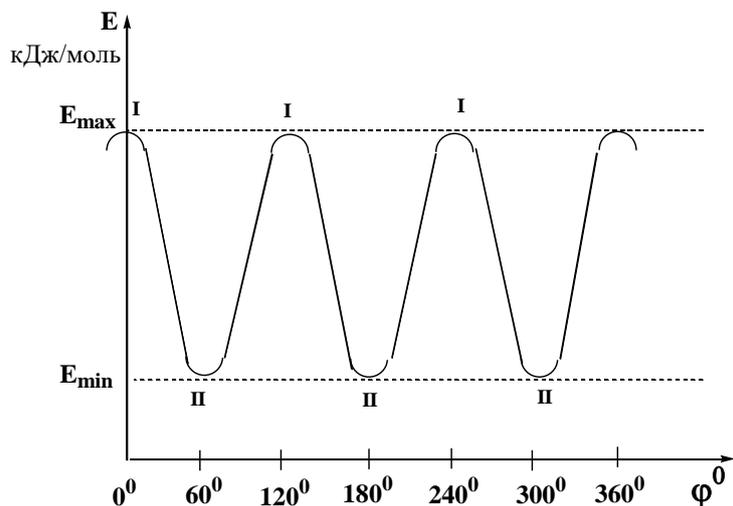
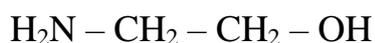


Рисунок 1 – Энергетическая диаграмма конформеров этана

Конформационный анализ молекулы коламина

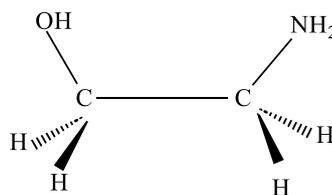
Рассмотрим строение, конфигурацию и различные конформации биогенного амина – коламина, который участвует в биосинтезе кефалинов – компонентов клеточных мембран.

Химическое строение:



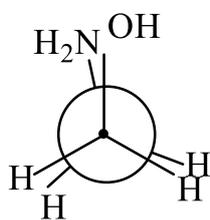
Структурная формула

Конфигурация:

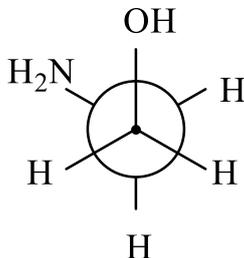


Сtereoхимическая формула

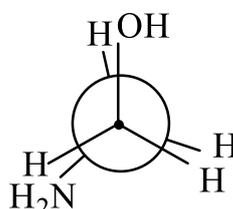
Для коламина возможно несколько **конформаций** – заслоненная-1, заслоненная-2, заторможенная и скошенная.



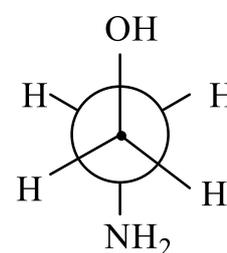
I - заслоненная-1



II - скошенная
(гош-форма)



III - заслоненная-2



IV - заторможенная
(анти-форма)

Проекционные формулы Ньюмена

Конформации I-IV характеризуются различной потенциальной энергией.

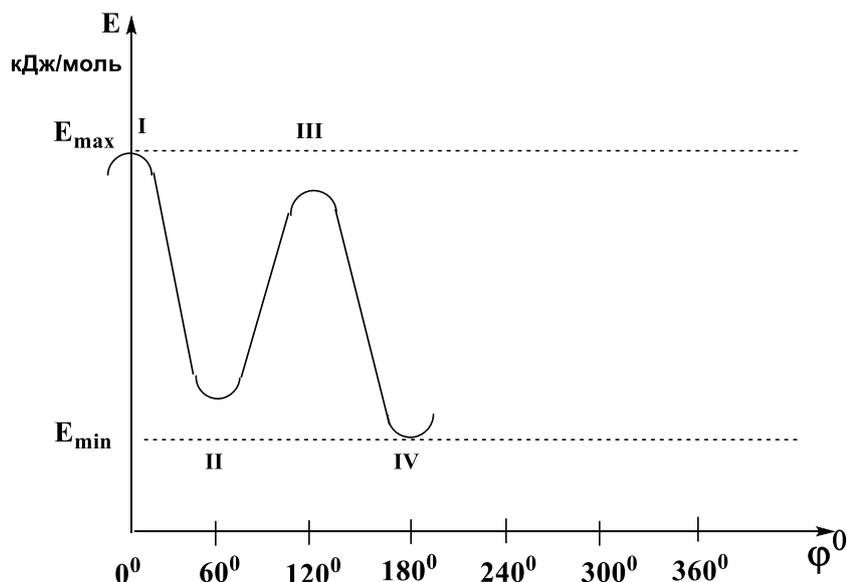
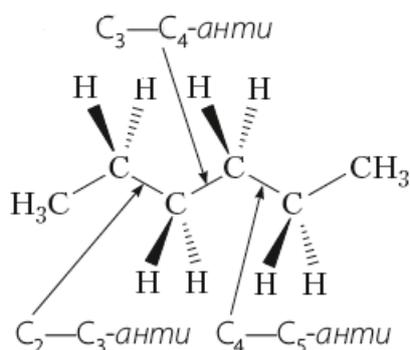


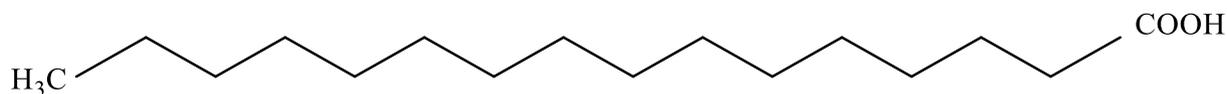
Рисунок 2 – Энергетическая диаграмма конформеров коламина

При конформационном анализе более длинных молекул наиболее выгодными будут *анти*-формы по всем связям C–C. Так, молекула гексана может быть представлена конформацией, где заместители у всех соседних атомов углерода C_1 – C_n (например, C_2 – C_3) будут находиться в *анти*-положении.



Такую конформацию называют **зигзагообразной**. Схематично ее можно представить в виде «змейки», в которой опускаются атомы водорода и символы атомов углерода (углы между связями близки к нормальному валентному) [2].

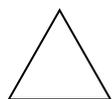
Наиболее предпочтительная конформация пальмитиновой кислоты:



4. КОНФОРМАЦИИ ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

По числу атомов углерода в цикле различают **малые** циклы (3-4), **обычные** циклы (5 - 7), **средние** (8 - 11) и **большие** циклы > 11 .

Согласно теории Байера, циклические системы имеют плоскую структуру. Напряженность зависит от углового напряжения, которое определяют как разницу между тетраэдрическим углом и углом правильного многоугольника, образующего ту или иную циклическую систему.



$$\Delta = 109 - 60 = 49^{\circ}$$



$$\Delta = 109 - 90 = 19^{\circ}$$



$$\Delta = 109 - 108 = 1^{\circ}$$



$$\Delta = 120 - 109 = 11^{\circ}$$

В соответствии с этой теорией, самой ненапряженной циклической системой является *пятичленная*. Однако, в природе наиболее распространены и, соответственно, наиболее устойчивы *шестичленные* циклы, т.е. теория Байера верна только для малых циклов и лишена основы для остальных циклических систем. В начале XX века Закс и Мор высказали предположение, что циклы с числом атомов больше 5 отклоняются от копланарности и сохраняют естественный угол валентности. В связи с этим оказалось возможным построить ненапряженные модели для циклогексана – конформации *кресла*, *ванны* и *твист* (искаженной *ванны*, от англ. twisted boat).



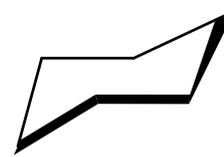
циклогексан



конформация *твист*
(искаженной ванны)



конформация *ванны*
(лодки)



конформация *кресла*

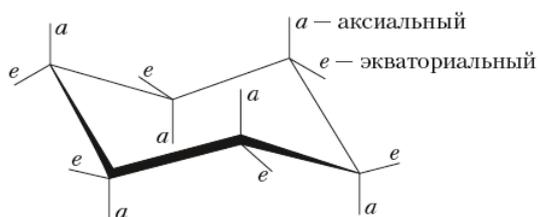
Конформация *ванны*, несмотря на отсутствие углового напряжения, является наименее выгодной. Это обусловлено наличием **торсионного** напряжения (все углерод-углеродные связи находятся в заслонении), а также отталкивания 1,4-расположенных атомов углерода. Данные взаимодействия уменьшаются при переходе к *твист*-конформации.

Конформация *кресла* является наиболее стабильной. Для незамещенного циклогексана в данной конформации отсутствуют угловое, торсионное и ван-дер-ваальсово напряжения.

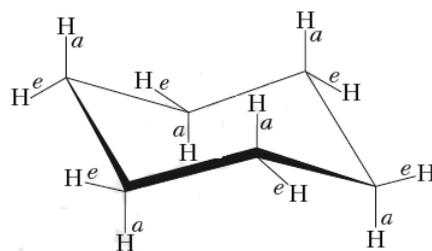
В конформации кресло для циклогексана возможны два типа СН-связей:

1) 6 связей направлены в стороны от кольца под углом $109,5^{\circ}$, лежат примерно в его плоскости и их называют **экваториальными (e)**;

2) 6 связей параллельны оси симметрии (axis) и направлены попеременно вверх – вниз, перпендикулярны плоскости кольца, получили название – **аксиальные (a)**.

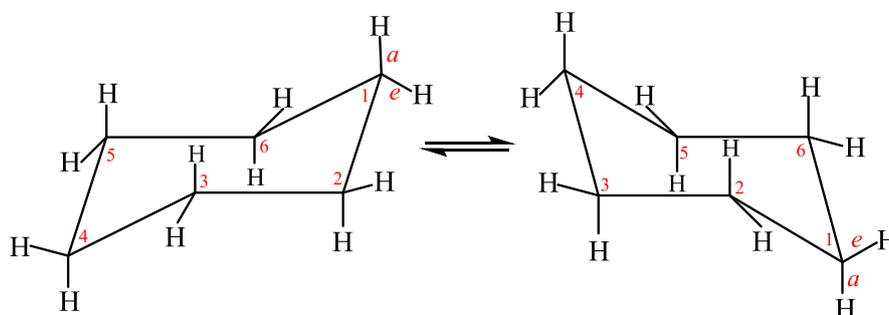


конформация кресла
(без изображения атомов водорода)



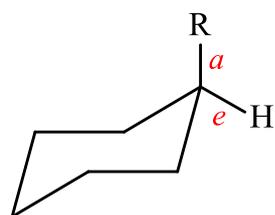
конформация кресла
(с атомами водорода)

Для циклогексана в форме *кресла* наблюдается конформационный переход, при котором все аксиальные заместители превращаются в экваториальные, а все экваториальные – в аксиальные. Такой процесс называют *инверсией* цикла [3, 4]:

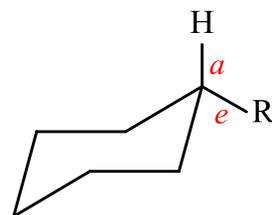


Инверсия проходит очень быстро, и в большинстве случаев при нормальных условиях нельзя зафиксировать наличие каждой из конформаций по отдельности. Незамещенный циклогексан при инверсии образует две энергетически эквивалентные конформации.

Если имеется монозамещенное производное циклогексана, то возможны две конформации с экваториальным и аксиальным расположением заместителя. Энергетически наиболее выгодна конформация с экваториальным расположением заместителя (R).



аксиальное положение



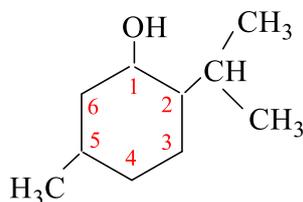
экваториальное положение

Типовые обучающие задачи и примеры их решения

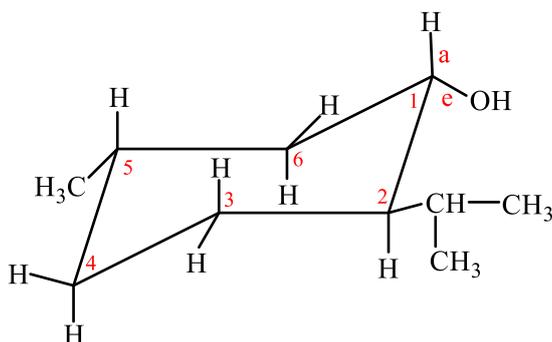
Обучающая задача 1. Ментол – вторичный метаболит растений (семейство яснотковые), выделяют из мятного эфирного масла или получают синтетически. Ментол стимулирует холодовые рецепторы кожи и слизистых, обладает слабым местноанестезирующим действием. Является основным компонентом сосудорасширяющего средства валидола.

Назовите ментол по международной номенклатуре, изобразите наиболее устойчивую конформацию молекулы ментола.

Название по международной номенклатуре: 2-изопропил-5-метил-циклогексанол-1.



Конформация кресла с экваториальным положением объёмных заместителей является наиболее стабильной для циклогексанового кольца:



Практическая часть

1. Законспектировать теоретический материал, рассматриваемый на занятии.
2. Освоить основные принципы составления стереохимических формул и проекционных формул Ньюмена, описывающих конфигурацию и конформации органических молекул.

Контроль усвоения темы

Проводится в форме устного опроса студентов.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к лабораторным занятиям;
- конспектирование учебной литературы;
- выполнение заданий для самоконтроля знаний;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций.

Основные методы организации самостоятельной работы:

- изучение тем и проблем, не освещаемых на учебных занятиях;
- написание реферата и оформление презентации;
- выполнение заданий для самоконтроля знаний.

Перечень заданий СРС:

1. Изобразите химическое строение, конфигурацию и возможные конформации хлорэтана. Какая из конформаций наиболее энергетически выгодна?
2. Изобразите химическое строение, конфигурацию и возможные конформации, возникающие при вращении вокруг σ -связи С-2–С-3 в молекуле бутановой кислоты. Какая из конформаций наиболее энергетически выгодна?
3. Изобразите химическое строение, конфигурацию замещенного атома углерода и предпочтительную конформацию изопропилциклогексана.

Контроль СРС осуществляется в виде:

- оценки устного ответа на вопрос, сообщения, доклада или презентации;
- индивидуальной беседы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемыми формами организации УСРС являются:

1. Написание сообщения, доклада или реферата по заданной теме.
2. Подготовка мультимедийной презентации по заданной теме.

Перечень заданий УСРС:

1. Темы сообщений, докладов или рефератов / мультимедийных презентаций:
 - 1.1 Конформации шестичленных гетероциклов, входящих в состав лекарственных препаратов.
2. Найдите, выпишите в химический словарь и выучите структурные формулы следующих органических веществ:

- | | |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| 1. Хлороформ | 9. Ментол |
| 2. Иодоформ | 10. Аланин |
| 3. Сорбит | 11. Валин |
| 4. Этандиол | 12. Изолейцин |
| 5. Коламин | 13. ЦУК |
| 6. Ацетон | 14. γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) |
| 7. Инозит | 15. α -Кетоглутаровая кислота (α -КТГ) |
| 8. Гексахлоран | 16. Ксилит |

Формы контроля выполнения УСРС:

1. Проверка и оценивание сообщения, доклада, реферата по заданной теме.
2. Проверка и оценивание мультимедийной презентации по заданной теме.
3. Индивидуальный письменный опрос студентов по структурным формулам органических веществ текущего занятия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Биоорганическая химия : учеб. пособие / О. Н. Ринейская [и др.]. – Минск : Новое знание, 2022. – 280 с.

2. Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия: учебник [Электронный ресурс] / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зурабян. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 297 с. Режим доступа: http://www.kingmed.info/knigi/Himiya/book_4529/Bioorganicheskaya_himiya-Tyukavkina_NA_Baukov_YuI_Zurabyan_SE-2020-pdf. — Дата доступа: 01.03.2023.

3. Биоорганическая химия. Руководство к практическим занятиям : учеб.-метод. пособие [Электронный ресурс] / Н. А. Тюкавкина [и др.] , под ред. Н. А. Тюкавкиной. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 238 с. Режим доступа: https://fileskachat.com/file/85834_ef1f41af72cd528b8250488ffcd67856.html. — Дата доступа: 03.03.2023.

4. Биоорганическая химия : практикум [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения РБ, БГМУ, Каф. биоорганической химии ; О. Н. Ринейская [и др.]. — 2-е изд. — Минск : БГМУ, 2021. — 140 с. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/33681>. — Дата доступа: 06.03.2023.