

УДК: 004:547

## ИЗУЧЕНИЕ ГЕТЕПОЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИИ В ПРОГРАММЕ CHEMOFFICE

М.М. Литвак

*Белгородский государственный университет, Белгород, Россия*

Изучены различные аспекты гетеролитических реакций в курсе биоорганической химии для студентов медиков с помощью программного пакета ChemOffice фирмы CambridgeSoft Corporation. Используемые инновационные технологии могут представлять интерес при организации самостоятельной работы студентов.

**Ключевые слова:** ChemOffice, инновационная программа, биоорганическая химия, гетеролитические реакции.

## STUDYING OF HETEROLYTIC REACTIONS IN PROGRAM CHEMOFFICE

M.M. Litvak

*Belgorod state university, Belgorod, Russia*

Various aspects of heterolytic reactions in a course of bioorganic chemistry for students of physicians by means of software package ChemOffice of firm CambridgeSoft Corporation are studied. Used innovative technologies can be of interest at the organisation of independent work of students.

**Keywords:** ChemOffice, the innovative program, the bioorganic chemistry, heterolytic reactions

Целью работы является изучение различных аспектов гетеролитических реакций в курсе биоорганической химии для медицинских специальностей [9] с помощью программного пакета ChemOffice, включающего приложения ChemDraw, Chem3D, ChemFinder [2]. Обоснование региоселективности реакций проведено на основе расчета частичных зарядов атомов по расширенному методу Хюккеля (PMX).

Несмотря на то, что PMX является простейшим полуэмпирическим квантово-химическим методом, используемым в основном при анализе структуры молекулярных орбиталей, его применение в методическом плане может быть также весьма полезным, например, при изучении основ механизмов реакций в курсе биоорганической химии для студентов медиков.

Основные приемы работы с ChemOffice описаны в книге «Компьютерная химия» [8]. Помощь в освоении «химических» компьютерных программ могут оказать также статьи в журналах [1,3,4,7].

В работе [5] нами предложена инновационная программа по биоорганической химии для студентов медицинских специальностей, реализация которой предусматривает широкое использование компьютерных технологий. В настоящей статье приведены конкретные примеры по реализации этой программы при изучении реакций электрофильного присоединения к алкенам ( $A_E$ ) и электрофильного замещения в ароматических системах ( $S_E$ ) с целью помочь студентам в организации самостоятельной работы. Также обобщены наиболее проблемные вопросы теории.

### 1. Реакции электрофильного присоединения

Реакции  $A_E$  характерны для алкенов, циклоалкенов, диенов, алкинов. Многие биохимические реакции связаны с двойной связью. Основные типы реакций  $A_E$ : галогенирование, гидрогалогенирование, гидратация, ионная полимеризация. Реакция  $A_E$  начинается с атаки л-связи электрофильным реагентом. Она протекает тем легче, чем большая электронная плотность π-связи; электронодонорные заместители (ЭД) у кратной связи увеличивают скорость, электроноакцепторные (ЭА) — уменьшают.

В зависимости от природы электрофильного реагента промежуточные стадии механизмами могут в некоторых деталях различаться.

**Галогенирование алкенов.** В обычных условиях скорость присоединения галогенов к алкенам убывает в ряду:  $F_2 \gg Cl_2 > Br_2 \gg I_2$ . Согласно общепринятому механизму галогенирования вначале с поляризованной молекулой галогена образуется неустойчивый л-комплекс, преобразующийся в с-комплекс -циклический галогенониевый ион. Затем нуклеофил - галогенид-ион - атакует циклический ион со стороны, противоположной к уже имеющемуся атому галогена. При этом образуются эквимолярные количества энантиомерных продуктов (горящее присоединение). Таким образом, галогенирование алкенов имеет стереохимические особенности.

Некоторые устойчивые галогенониевые соли выделены в индивидуальном виде и исследованы рентгеноструктурным методом. Моделирование пространственной структуры устойчивой соли диадамантилиденбромия, выполненное нами в CS Chem3D, как описано в статье [3], убедительно показывает, что пространственные препятствия исключают ее раскрытие под действием нуклеофилов.

Уменьшение реакционной способности галогенов в реакции  $A_E$  с увеличением размеров их молекул можно объяснить тем, что в такой же последовательности, на ста-

дии образования я-комплекса, уменьшает- ся плотность заряда на электрофильном атоме галогена. Для получения значений длин связей в молекулах галогенов в CS Chem3D активировали последовательно в меню Structure пункты: Measurement, Bond Lengths.

Стереоселективность обнаруживается не только для циклических алкенов, но и в том случае, когда в продукте реакции появляются два хиральных атома углерода. Например, малеиновая (г/мс-будендиовая) кислота присоединяет бром, через промежуточный циклический ион бромония, образуя рацемическую 2,3-дибромоянтарную кислоту. Фумаровая (*транс-бутендиовая*) кислота образует при бромировании л\*езо-2,3-дибромоянтарную кислоту. Такие стереохимические результаты реакций наглядно моделируются в CS Chem3D. Вычисленные по методу молекулярной механики (ММ2) энергетические барьеры внутреннего вращения составили: для *мезо-формы* 65, 69 кДж/моль, для энантиомеров 59,25 кДж/моль.

*Гидрогалогенирование алкенов.* Реакционная способность галогеноводородов в реакциях А<sub>Е</sub> увеличивается с повышением кислотности в ряду: HF < HCl < HBr < HI. Кинетические исследования присоединения HBr и HCl ко многим алкенам показали, что это реакция третьего порядка:

$$r = k[\text{алкен}][\text{HNaI}]^3.$$

Полагают, что реакция включает стадии: образование *ж*-комплекса (быстро), взаи-

модействие этого комплекса со второй молекулой галогеноводорода с возникновением переходного состояния, включающего три частицы (медленно) и быстрое синхронное анти-присоединение H<sup>+</sup> и NaГ. Дискретный карбокатион в реакции гидрогалогенирования, как правило, не образуется.

Присоединение галогеноводородов к несимметричным алкенам по механизму А<sub>Е</sub> протекает региоселективно: по правилу Марковникова в случае ЭД заместителей, против - в случае ЭА заместителей.

*Гидратация алкенов.* Без катализатора алкены не присоединяют воду. Гидратация двойной связи, однако, легко осуществима в присутствии каталитических количеств сильных кислот. В механизме можно выделить три обратимых стадии: генерация карбокатиона с участием H<sup>+</sup> (медленно), превращение карбокатиона с участием tLG в алкилоксониевый ион (быстро) и далее в конечный продукт реакции - спирт.

Гидратация алкенов является биологически важной реакцией. Примерами могут быть превращение фумаровой кислоты в Л-яблочную, г/моаконитовой кислоты в лимонную или изолимонную кислоту. В лаборатории гидратация фумаровой кислоты, для которой понижена электронная плотность л-связи, идет в жестких условиях (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 200°C) с образованием рацемата (рассчитанные по РМХ значения S = -0,011). В организме эта реакция катализируется ферментом фумаразой и протекает

стереоселективно (образуется L-яблочная кислота).

*Влияние статического и динамического факторов на региоселективность реакций*

*А<sub>E</sub>*- Направленность присоединения реагентов типа НХ к несимметричным алкенам определяется статическим фактором (характеризуется распределением электронной плотности в реагирующей молекуле

под действием эффектов заместителей) и динамическим фактором (характеризуется относительной устойчивостью промежуточных частиц карбокатионов). В полном согласии с теорией происходит гидратация α,β-ненасыщенных тио-эфиров кислот при биологическом (3-окислении жирных кислот):



*Обоснование региоселективности реакций А<sub>E</sub> расчетом частичных зарядов по PMX в CS ChemJD.* Для пропена, стирола реакции А<sub>E</sub> протекают по правилу Марковникова, а для пропеновой кислоты - против правила, что согласуется со значениями частичных зарядов [S: **-0.182 CH<sub>2</sub>**, 0.056 CH], [5: 0.009 CH, **-0.134 CH<sub>2</sub>**] и [5: -0.032 CH<sub>2</sub>, **-0.047 CH**], соответственно. Рассчитанные значения 5 также обосновывают большую реакционную способность пропена и стирола, по сравнению с пропеновой кислотой.

*Особенности электрофильного присоединения к 1,3-диенам.* Для сопряженных диенов реакции А<sub>E</sub> могут приводить к продуктам 1,2- и 1,4-присоединения. При низких температурах преобладает кинетически контролируемый продукт 1,2-присоединения, при более высоких - термодинамически устойчивее 1,4-изомер. Эти выводы согласуются со значениями энергии Гиббса полученными в CS ChemDraw по алгоритму: Show Chemical Properties

Window, Gibbs Energy. В случае гидробромирования AG<sub>f</sub> = 164,25 кДж/моль для 3-бромобутена-1 и AG<sub>f</sub> = 77,34 кДж/моль для 1-бромобутен-2. В случае бромирования AG<sub>f</sub> = 96,84 кДж/моль для 3,4-дибромобутена-1 и AG<sub>f</sub> = 91,66 кДж/моль для 1,4-дибромобутена-2.

*Алкилирование алкенов карбокатионами в биохимических реакциях по механизму А<sub>E</sub>.* Образующиеся в реакциях А<sub>E</sub> из алкенов и Н<sup>+</sup> карбокатионы сами по себе могут выступать как электрофилы по отношению ко второй молекуле алкена. Такие реакции играют важную роль в синтезе полимеров по катионному механизму, а также в биохимических превращениях, например в синтезе терпенов и стероидов (холестерина). В условиях организма из уксусной кислоты посредством ряда ферментативных реакций возможно образование 3-изопентенилдифосфата, который находится в равновесии с изомерным 2-изопентенилдифосфатом. Последний может легко генерировать относительно устой-

чивый карбокатион аллильного типа, играющий роль алкилирующего агента. Важную роль в осуществлении реакции должны играть стерические факторы. В CS Chem3D имеется несколько возможностей для визуализации механизма взаимодействия 3-изопентенилдифосфата и карбокатиона, возникающего из 2-изопентенилдифосфата, как это описано в [3].

## 2. Реакции электрофильного замещения в ароматических системах. Обоснование региоселективности реакций $A_E$ расчетом частичных зарядов по PMX в CSChem3D

Для бензоидных и гетероциклических ароматических соединений характерны реакции  $S_E$ . Они протекают с гетеролитическим разрывом связи C-H цикла и сохра-

нением ароматичности. Электрофильные реагенты генерируются в процессе реакции при помощи катализаторов. Механизм  $S_E$  включает образование интермедиатов:  $\pi$ -комплексов,  $\sigma$ -комплексов.

*Ориентирующее действие заместителей в бензольном ядре.* По влиянию статических и динамических факторов на реакционную способность и ориентацию в реакциях  $S_E$  заместители в бензольном ядре относят к I и II роду (правила ориентации). Заместители I-го рода (-NH<sub>2</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -Alk, -Hal, др.) преобладающе ориентируют в *орто*- и *пара*-положения, заместители II-го рода (-CHO, -COOH, -COOR, -CN, др.) - в *мета*-положение, что согласуется с рассчитанными значениями частичных зарядов атомов.

Для толуола:	[5: <b>-0,060</b> C(я), -0,025 C(м), <b>-0,049</b> C(о)];
для фенола:	[8: <b>-0,119</b> C(«), -0,023 C(м), <b>-0,091</b> C(о)];
для анилина:	[5: <b>-0,156</b> C(и), -0,022 C(м), <b>-0,163</b> C(о)];
для хлорбензола:	[5: <b>-0,102</b> C(н), -0,022 C(м), <b>-0,115</b> C(о)];
для бензальдегида:	[8: +0,002 C(о), <b>-0,027</b> C(м), +0,003 C(и)];
для бензойной кислоты:	[8: -0,008 C(о), <b>-0,027</b> C(м), -0,008 C(и)].

Правила ориентации почти никогда не выполняются абсолютно. В продуктах большинства реакций могут одновременно содержаться *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры.

*Электрофильное замещение в конденсированных аренах.* Реакции  $S_E$  в конденсированных аренах осуществляются в более мягких условиях, чем для бензола. Замещению подвергается преимуществен-

но H в  $\alpha$ -положении цикла, что согласуется с расчетом частичных зарядов атомов цикла. Для нафталина: **6 C<sub>a</sub> -0,038**, 8 C<sub>p</sub> -0,032. Для  $\alpha$ -монозамещенного нафталина ориентация вступления второго заместителя определяется правилами: если уже имеется ЭД группа, то электрофил вступает в то же кольцо, преимущественно в другое  $\alpha$ -положение; если же группа ЭА, то элек-

трофил атакует кольцо, не связанное с акцептором, преимущественно также в  $\alpha$ -положение.

*Электрофильное замещение в ароматических гетероциклических соединениях.*

Пиррол, фуран, тиофен являются тг-избыточными системами. Для них характерна большая легкость протекания реакций  $S_E$  по сравнению с бензолом. Более реакционноспособными являются  $\alpha$ -положения, хотя согласно расчету по PMX дефицит электронной плотности немого больше у Ср. Принято считать, что при  $\alpha$ -атаке  $\sigma$ -комплекс имеет три резонансные формы с делокализацией положительного заряда по четырем атомам; при ( $\beta$ -атаке  $\sigma$ -комплекс имеет только две резонансные формы [6].

Пиридин, пиримидин являются электронодефицитными системами. Они гораздо труднее, чем бензол, вступают в реакции  $S_E$ , при этом входящий электрофил занимает ( $\beta$ -положение по отношению к N. Это согласуется с предсказанием простой теории резонанса. Расчеты по PMX также показали, что на атом Ср приходится наибольшая электронная плотность. Для пиридина: 5 C<sub>a</sub> +0,123, 6 C<sub>p</sub> **-0,064**; для пиримидина: 5 C<sub>a</sub> (+0,162, +0,162 и +0,263), 6 C<sub>p</sub> **-0,101**.

Ориентация в конденсированных гетероциклах: в индоле замещение происходит в пятичленном кольце, но в отличие от пиррола, фурана и тиофена не в  $\alpha$ -, а пре-

имущественно в ( $\beta$ -положении [5 C<sub>a</sub> +0,002, 6 C<sub>p</sub> **-0,284**].

Расчеты частичных зарядов для хинолина, как и для хинолинииевого катиона, не позволяют заключить о предпочтительном направлении реакции  $S_E$ -Если промежуточное состояние для хинолина аналогично  $\alpha$ -комплексу, то положения C(5) и C(8) кинетически предпочтительны. В случае замещения по положениям 5 и 8 соответствующие интермедиаты могут быть представлены двумя каноническими структурами, которые еще сохраняют ароматический характер гетероциклического кольца, в то время как интермедиаты, образующиеся при электрофильной атаке по положениям 6 и 7, могут быть представлены только одной структурой [6].

Как видно из представленного материала посредством программного пакета ChemOffice можно успешно решать целый ряд проблемных вопросов из курса биорганической химии для медицинских специальностей. Однако при этом не следует слишком формально относиться к результатам расчетов полуэмпирическим квантово-механическим методом. Используемые инновационные технологии могут представлять интерес при организации самостоятельной работы студентов.

#### Список литературы

1. Ахметов М.А., Денисова О.Ф. Модели молекул органических веществ как средство развития пространственного

- мышления // Химия: методика преподавания. - 2004. - №1. - С. 35-45.
2. Компьютерный пакет программных средств ChemOffice (UltraVersion 9.0) (2005) фирмы CambridgeSoft Corporation.
3. Литвак М.М., Литвак Н.В. Компьютерное моделирование органических реакций // Химия: методика преподавания. - 2005. - №4. - С. 47-57.
4. Литвак М.М. Использование программного пакета ChemOffice в преподавании биоорганической химии // Фундаментальные исследования. - 2008. - № 4. - С. 34-38.
5. Литвак М.М. Разработка инновационной программы по биоорганической химии. Журнал «Фундаментальные исследования». - 2009. - №4. - С. 19-23. М.: Издательство Академия Естествознания.
6. Общая органическая химия. / Под ред. Д.Бартона и У.Д.Оллиса. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы. / Под ред. П.Г.Семмса - Пер. с англ. / Под ред. Н.К.Кочеткова. -М.: Химия, 1985. - 752 с, ил.
7. Рошупкин С.И. Пространственное моделирование молекулярных соединений // Химия: методика преподавания. - 2004. - №1. - С. 46-58.
8. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. М: СОЛЮН-Пресс, 2005. - 536 с.
9. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия: Учебник для вузов. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Дрофа, 2004, - 544 с.
-