

THE CONFORMATION OF ORGANIC MOLECULES

V. L. FLORENTIEV

The basic principles of conformational analysis were formulated by D. Barton in 1950. Such an analysis is the obligatory part of the investigation in biochemistry and molecular biology. Biological functions of monomers as well as biopolymers are tightly connected with their detailed space structure. The basic regularities of space structure organization are considered with the usage of simple examples of conformation of cyclic and acyclic compounds.

Конформационный анализ, основные принципы которого сформулированы в 1950 году Д. Бартоном, является важной частью исследований в области биохимии и молекулярной биологии. Биологические функции малых молекул и биополимеров тесно связаны с их детальным пространственным строением. Рассмотрены основные закономерности организации пространственных структур на простом примере конформации ациклических и циклических соединений.

© Флорентьев В.Л., 1997

КОНФОРМАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

В. Л. ФЛОРЕНТЬЕВ

Московский физико-технический институт, Долгопрудный

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений, что не только основные химические и физические свойства органических соединений, но и биологические свойства малых молекул и особенно биополимеров в значительной степени определяются детальной пространственной организацией этих молекул. Впечатляющие открытия последних лет (многие из которых были отмечены нобелевскими премиями) в таких, казалось бы, отдаленных областях науки, как механизмы органических реакций, механизмы ферментативного катализа, проблемы регуляции в живой клетке, механизмы действия природных и синтетических лекарственных препаратов, объединены тем, что стали возможны лишь благодаря внедрению в органическую химию, биохимию и молекулярную биологию основополагающих концепций и методов стереохимии. Одним из стереохимических факторов, определяющих детальное пространственное строение органической молекулы, является конфигурация этой молекулы. Однако знания конфигурации недостаточно для понимания пространственного строения органической или биологической молекулы. Необходимо знать также ее конформацию.

ЧТО ТАКОЕ КОНФОРМАЦИЯ?

При рассмотрении конфигурационной изомерии мы представляем молекулу в виде жесткой, застывшей в пространстве структуры. Реальные молекулы находятся в непрерывном движении. Они движутся как единое целое (поступательное и вращательное движение), а отдельные части совершают вращательные и колебательные движения относительно друг друга (внутримолекулярные движения). Если движение молекулы как единого целого не изменяет форму молекулы, то внутримолекулярные движения непрерывно воспроизводят новые формы.

Различные пространственные структуры, возникающие за счет вращения вокруг простых связей без нарушения целостности молекулы (без разрыва химических связей), называют **конформациями**. Очевидно, что конформаций может быть бесконечное множество, но лишь некоторые из них соответствуют минимуму энергии (энергетической "яме"). Такие относительно стабильные конформации, разделенные энергетическими барьерами, мы будем называть **конформерами**. Конформеры легко превращаются друг в друга, и в противоположность

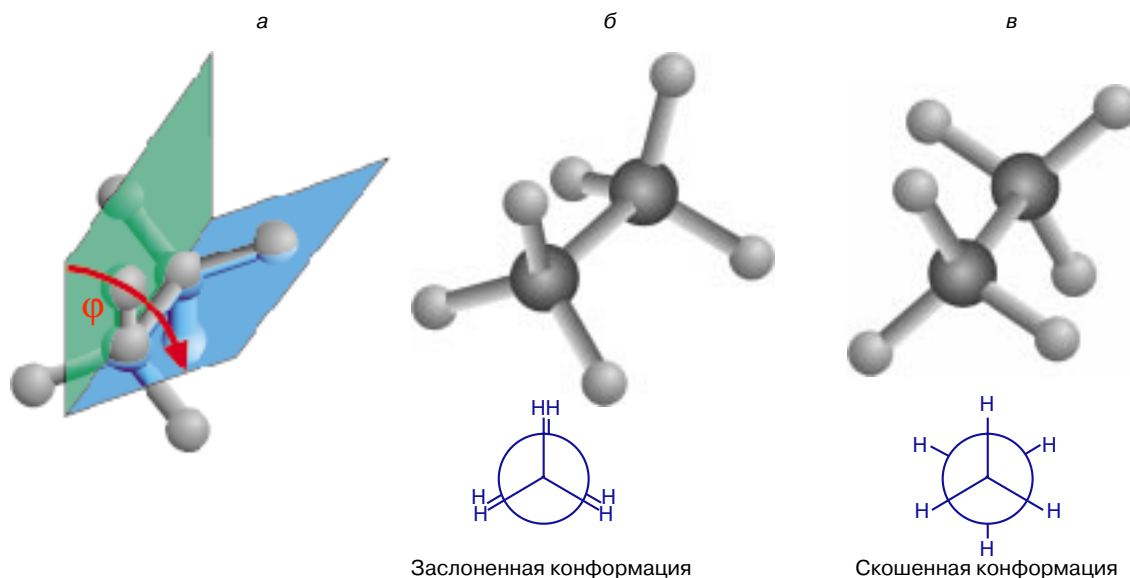


Рис. 1. *а* – определение торсионного угла. Торсионный угол φ для данной связи определяется как двугранный угол между плоскостями, проходящими через связь и один из заместителей у ближнего и дальнего атомов. Измеряется по часовой стрелке от плоскости, проходящей через ближний заместитель, к плоскости, проходящей через дальний заместитель;
б – проекции заслоненной конформации этана ($\varphi = 0^\circ$). Вверху – перспективная проекция “лесопильные козлы”, внизу – ньюменовская проекция. Ньюменовская проекция показывает молекулу вдоль связи; *в* – проекции скошенной ($\varphi = 60^\circ$) конформации этана

конфигурационным изомерам их нельзя выделить в индивидуальном состоянии существующими методами. Важно отметить, что при конформационных превращениях конфигурация молекулы не меняется.

Взаимоотношение конфигурации и конформации можно пояснить наглядным примером. Если отвлечься от деталей, правая рука является энантиомером левой, то есть две руки обладают противоположной (зеркальной) конфигурацией. Вы можете сложить пальцы вместе, растопырить их, сжать в кулак и т.д. При этом существенно меняется пространственная форма руки, но, что бы вы ни делали, правая рука так и останется правой – ее конфигурация не изменится. Теперь, когда мы ввели основополагающие определения, можно перейти к рассмотрению конкретных примеров.

КОНФОРМАЦИЯ АЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Вращение атомов (или линейных групп, например $-\text{C}\equiv\text{N}$) вокруг простых связей, связывающих их с остальной частью молекулы, не приводит к изменению геометрии молекулы, но вращение даже такой простой группы, как гидроксил (валентный угол $\text{X}-\text{O}-\text{H} \sim 109^\circ$), а тем более метильной группы меняет конформацию молекулы.

Рассмотрим конформационное поведение этана. При вращении вокруг углерод-углеродной связи возникает бесчисленное множество конформаций, каждая из которых характеризуется определенной

величиной торсионного угла φ (двугранный угол между плоскостями $\text{H}-\text{C}-\text{C}$ и $\text{C}-\text{C}-\text{H}$, измеряемый по часовой стрелке от ближней связи к дальней, рис. 1, *а*). При значениях $\varphi = 0^\circ$ (360°), 120° и 240° (-120°) атомы водорода находятся один над другим (максимально сближены в пространстве). Такую конформацию называют заслоненной (рис. 1, *б*). За счет ван-дер-ваальсова отталкивания атомов и отталкивания спаренных электронов химической связи эта конформация обладает максимальной конформационной энергией (наименее стабильна). При значении $\varphi = 60^\circ$, 180° и 300° (-60°) атомы водорода максимально удалены один от другого. Эта конформация, которую называют заторможенной, скошенной или *gouh*-конформацией (рис. 1, *в*), обладает минимальной конформационной энергией (наиболее стабильна). В случае этана три энергетические ямы и три энергетических барьера одинаковы (рис. 2, *а*). Величина барьера равна ~ 3 ккал/моль, что при температуре, близкой к комнатной, соответствует частоте перехода из одной *gouh*-конформации в другую, равной 10^{10} с^{-1} (каждую секунду происходит 10^{10} переходов). В то же время в каждый данный момент времени лишь 1 молекула из 100 оказывается на энергетическом барьере, остальные находятся вблизи энергетического минимума (в энергетической яме).

Зависимость конформационной энергии от торсионного угла 1,2-дизамещенных этанов в принципе схожа с энергетической кривой этана (рис. 2, *б*).

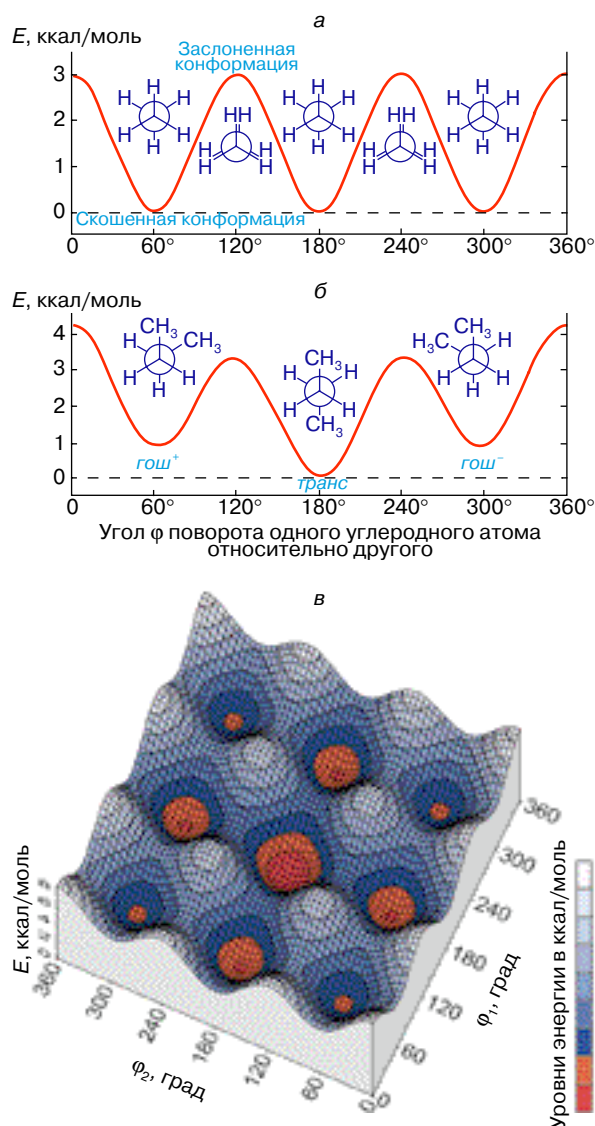


Рис. 2. а – зависимость торсионной энергии этана от торсионного угла ϕ . Минимуму энергии (энергетической яме) соответствуют скошенные конформации, максимуму (энергетическому барьеру) – заслоненные. Все минимумы и максимумы одинаковы; б – изменение торсионной энергии бутана при вращении вокруг центральной углерод-углеродной связи. Глобальному минимуму энергии ($\phi = 180^\circ$) отвечает конформер, в котором наибольшие по размеру заместители максимально удалены друг от друга (*транс*-конформер), локальным минимумам – два *гош*-конформера ($\phi = \pm 60^\circ$). Самый высокий барьер ($\phi = 0^\circ$) соответствует заслонению больших заместителей; в – поверхность торсионной энергии 1,2,3-тримещенных пропанов. Энергия зависит от двух торсионных углов (вращение вокруг двух углерод-углеродных связей). Глобальный минимум (расположен в центре поверхности) соответствует *транс-транс*-конформеру ($\phi_1 = \phi_2 = 180^\circ$), четыре локальных минимума – *транс-гош*- и *гош-транс*-конформерам и, наконец, самые высокие по энергии локальные минимумы – *гош-гош*-конформерам

Однако глубина энергетических ям и высота энергетических барьеров в этом случае различны. Самый глубокий минимум принято называть **глобальным**, остальные – **локальными**. Для полного описания конформационного поведения таких соединений необходимо рассматривать все три конформера: *гош*⁺, *транс* и *гош*⁻ (ньюменовские проекции этих конформеров, названные по имени ученого, описавшего их, приведены на рис. 2, б). Если высота энергетического барьера определяет скорость взаимного превращения конформеров, то разность энергий – константу конформационного равновесия. Так, например, в случае 1,2-дибромэтана доля *транс*-конформера составляет 89%, а доля двух *гош*-конформеров – 11%.

Выше мы использовали термин “вращение вокруг простых связей”. Эти слова не следует понимать так, что в реальной молекуле этана одна метильная группа вращается относительно другой. Молекулы этана постоянно движутся соударяясь друг с другом. В газовой фазе при нормальных условиях (температура 25°C, давление 1 атм) среднее число соударений равно 10^9 – 10^{10} раз в 1 с. При соударениях происходит обмен энергией, а молекулы принимают случайную конформацию. Однако если бы удалось сделать мгновенную фотографию достаточно большого (статистического) числа молекул и построить зависимость доли молекул с различными торсионными углами от ϕ , то полученная кривая оказалась бы зеркальным отражением энергетического профиля (рис. 2, а).

При удлинении молекулы (увеличении числа связей, вокруг которых возможно вращение) число конформеров растет в геометрической прогрессии. Уже для замещенных пропанов возможно существование девяти конформеров, а зависимость конформационной энергии молекулы от величины торсионных углов описывается поверхностью в трехмерном пространстве (рис. 2, в).

ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Замыкание цепи в цикл накладывает ограничения на вращение вокруг связей. Атомы уже не могут совершать полный оборот на 360°, что приводит к резкому уменьшению числа возможных конформеров. Так, если для замещенных гексанов максимальное число возможных конформеров равно 3⁵ (243), то конформационные возможности циклогексана ограничиваются тремя конформерами. Кроме этого, в циклах возникают принципиально новые пространственные взаимодействия. Прежде всего следует сказать, что все насыщенные циклы, за исключением трехчленных (три точки всегда лежат на одной плоскости), являются неплоскими, хотя причины “неплоскости” различны для циклов разного размера.

Принято делить циклы на малые (трех- и четырехчленные), нормальные (пяти- и шестичленные),

средние (с размером цикла от 7 до 12) и большие (больше 12 атомов в цикле). В основе такого деления лежат различия в их химических и физических свойствах. Поведение четырех- и отчасти пятичленного циклов определяется противоположным действием двух типов внутренних напряжений: угловых и торсионных. Торсионные напряжения, возникающие при заслонении атомов водорода (или других заместителей), максимальны в плоской конформации цикла. Для уменьшения их цикл стремится принять неплоскую геометрию. Однако при любых неплоских искажениях валентные углы, которые и в плоской структуре меньше тетраэдрических (90° для четырех- и 108° для пятичленного цикла), уменьшаются еще больше, что сопровождается увеличением углового напряжения. Компромисс между этими силами и определяет конформационное поведение четырех- и пятичленных циклов с той разницей, что в четырехчленных циклах решающее воздействие оказывают угловые, а в пятичленных, наоборот, — торсионные напряжения.

Принципиально иная ситуация складывается для циклов с шестью и большим числом атомов, поскольку валентные углы в плоской структуре больше тетраэдрических и угловые и торсионные напряжения действуют в одном направлении. Неплоские искажения позволяют сбросить напряжения, и уже наиболее стабильные конформеры циклогексана полностью не напряжены. В средних циклах возникают небольшие напряжения за счет отталкивания атомов, удаленных по циклу (трансанулярные взаимодействия). Большие циклы сходны с ациклическими углеводородами, и тем больше, чем больше размер цикла.

Конформационные превращения циклов могут происходить по двум принципиально разным механизмам. Один из них принято называть **инверсией** цикла, второй — **псевдобрращением**.

Инверсия цикла. Конформация циклогексана

Стабильной конформацией циклогексана является конформация кресла (рис. 3). Эта конформация (на рис. 3, *a* представлена наиболее широко используемая проекция) представляет собой высокосимметричную, жесткую структуру (симметрия конформации четко выявляется на проекции *b*). От плоской она отличается тем, что один из углов шестиугольника поднят вверх, а противоположный опущен вниз. Все валентные углы в точности равны тетраэдрическим, а все связи находятся в скошенной (*gosh*) конформации, что хорошо видно на проекции *b*.

Характерной особенностью конформации кресла является пространственная неэквивалентность атомов водорода. Шесть из них расположены перпендикулярно усредненной плоскости кольца (на рис. 3, *a*, *b* и *в* выделены сиреневым цветом), а шесть — приблизительно в этой плоскости (выделены зеленым

цветом). Первые называются **аксиальными**, а вторые — **экваториальными**. Следствием различного пространственного окружения должно быть различие в химических и физических свойствах аксиальных и экваториальных атомов водорода. Сверх того, монозамещенные циклогексаны должны существовать в виде двух изомеров: с аксиальным и экваториальным расположением заместителя. Однако долгое время ни различий в свойствах атомов водорода, ни аксиально-экваториальной изомерии экспериментально обнаружить не удавалось. Дело в том, что существуют два конформера кресла, различающиеся как предмет и его зеркальное отражение. Причем атомы (или группы атомов), занимающие аксиальное положение в одном конформере, становятся экваториальными в другом. Механизм конформационного превращения показан на рис. 3, *d*. При подъеме опущенного угла кресла сначала образуется полуплоское состояние (полукресло), которое соответствует максимуму на энергетической кривой. Дальнейшее движение этого угла в том же направлении сопровождается некоторым понижением энергии. Образующаяся при этом конформация ванны или лодки (рис. 3, *e*) менее стабильна, чем конформация кресла, как за счет заслонения четырех пар атомов водорода (выделены желтым цветом на рис. 3, *e*), так и за счет пространственного отталкивания “бушпритных” атомов водорода (выделены оранжевым цветом на рис. 3, *e*) (расстояние между центрами бушпритных атомов водорода $\sim 2 \text{ \AA}$ при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов $2,4 \text{ \AA}$). Разность энергий конформаций кресла и ванны такова, что в каждый данный момент времени лишь 1 молекула циклогексана из 1000 имеет форму ванны. Опускание правого угла конформации ванны через полукресло приводит ко второму конформеру кресла. Из рис. 3, *e* видно, почему и как атомы водорода, занимавшие аксиальное положение в одном конформере кресла, переходят в экваториальное положение в другом. Такой тип конформационных переходов, когда один конформер превращается в другой через высокоэнергетическое плоское состояние, называют инверсией цикла.

При высоте барьера 10–12 ккал/моль взаимопревращения конформеров (при комнатной температуре) происходят 10 тыс. раз в 1 с. Подавляющее большинство физических и химических методов недостаточно быстры, чтобы зафиксировать каждое из состояний, они видят лишь усредненную картину. Однако при понижении температуры, когда частота переходов существенно уменьшается, удается обнаружить аксиальные и экваториальные изомеры монозамещенных циклогексанов. При температуре -150°C удается раскристаллизовать изомеры хлорциклогексана и выделить их в индивидуальном состоянии. При повышении температуры каждый из конформеров вновь превращается в равновесную смесь. В случае самого циклогексана оба конформера присутствуют в смеси в одинаковых количествах. В заме-

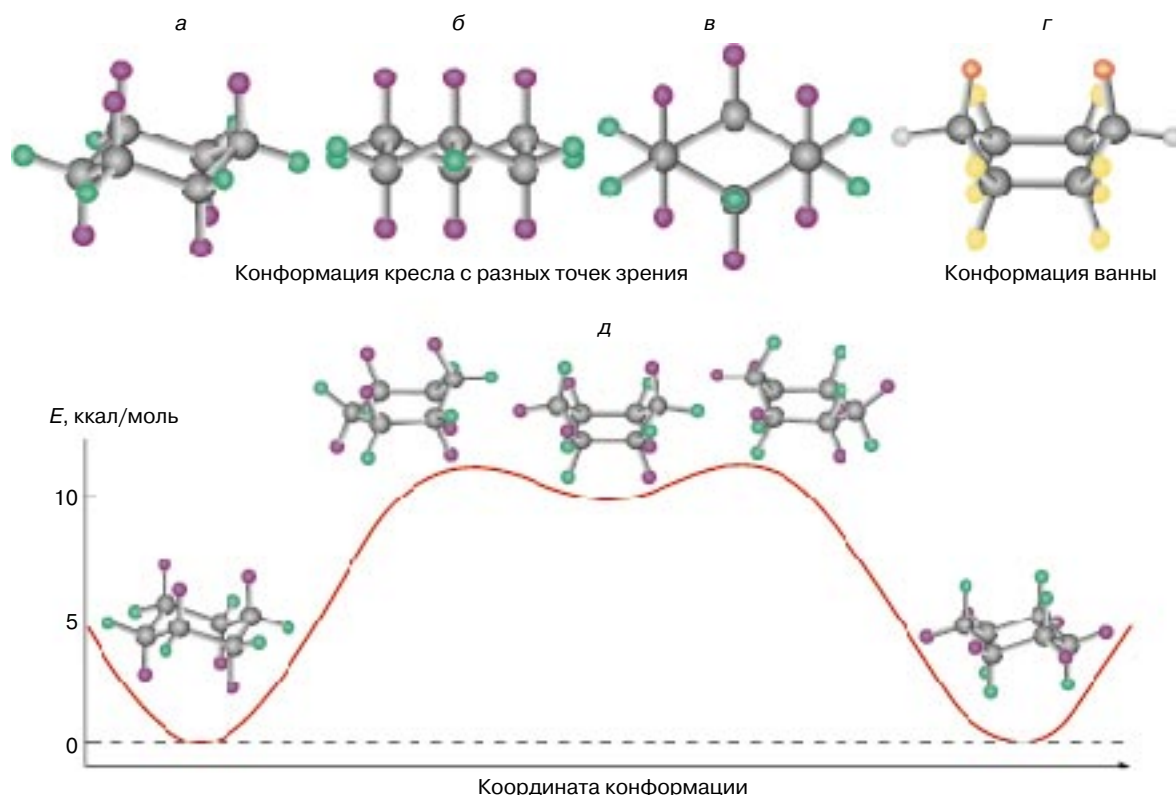


Рис. 3. Конформация циклогексана.

а, б и в – проекции конформации кресла с разных точек зрения. Аксиальные атомы водорода выделены сиреневым цветом, а экваториальные – зеленым. Слева приведена наиболее часто используемая проекция, благодаря внешнему сходству которой с креслом конформация и получила свое название. В центре – проекция вдоль усредненной плоскости цикла со стороны поднятого угла. На этой проекции хорошо видны высокая симметрия конформации и различие в пространственном расположении аксиальных и экваториальных атомов. Справа приведена проекция вдоль двух противоположащих связей кольца. Хорошо видно, что атомы водорода находятся в скошенной конформации;

г – конформация ванны (лодки). Желтым цветом выделены четыре пары атомов водорода, заслоняющие друг друга, коричневым – “бушпритные” атомы водорода;

д – изменение торсионной энергии вдоль координаты конформации. В исходной конформации кресла аксиальные водороды помечены сиреневым, а экваториальные – зеленым цветом. Подъем левого угла приводит к полуплоской структуре (полукресло), обладающей максимальной энергией за счет угловых напряжений в плоской части. Дальнейшее движение атома углерода сопровождается некоторым понижением энергии и приводит к конформации ванны (локальный минимум). Движение правого угла ванны вниз через низкий барьер (правое полукресло) вновь возвращает молекулу в глобальный минимум, однако у вновь образовавшегося кресла атомы, бывшие в исходной структуре аксиальными, становятся экваториальными. Цветная метка на атомах водорода позволяет легко проследить механизм этого обращения

шенных циклогексанах преобладает конформер, в котором заместитель расположен на экваториальной (пространственно более “свободной”) связи. В хлорциклогексанах соотношение изомеров равно 66 : 34, а в метилциклогексанах – 95 : 5.

Псевдобрращение. Конформация циклопентана

Механизм конформационных превращений в циклопентане принципиально отличается от инверсии шестичленного цикла. Как показали экспериментальные исследования, конформационное поведение циклопентана представляет собой процесс,

когда бесконечное число “мягких” структур быстро переходит друг в друга. Экспериментально определенный барьер конформационных переходов не превышает 1 ккал/моль. Рассчитанная разность энергий между плоским кольцом и неплоскими структурами циклопентана равна 4–5 ккал/моль. Таким образом, на пути конформационных переходов не встречается плоского пятиугольника.

Столь необычные конформационные свойства циклопентана требовали для своего описания принципиально новой модели. И такая модель была предложена. Суть ее заключается в следующем. В конформационном равновесии участвует бесконечное

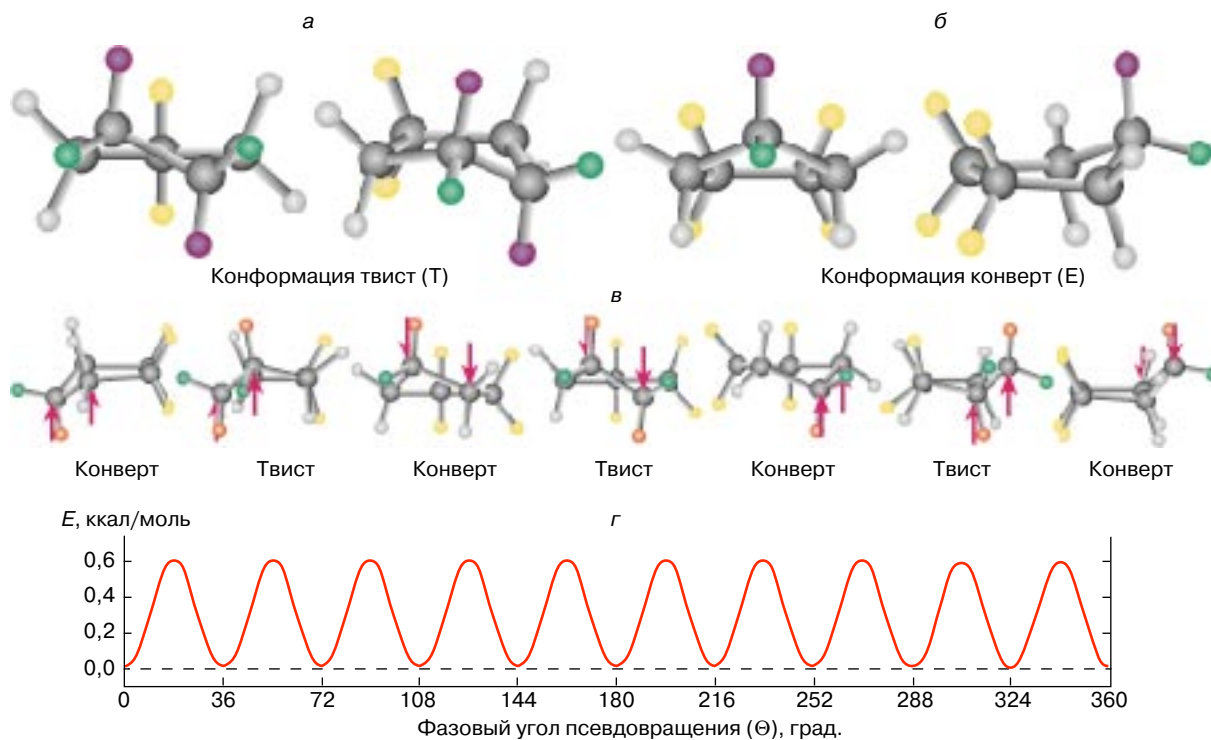


Рис. 4. Конформационные свойства циклопентана.

a – конформация твист с двух точек зрения. Два атома водорода занимают аксиальное (помечены сиреневым цветом), а два – экваториальное положение (помечены зеленым цветом). Два атома водорода (помечены желтым цветом) расположены симметрично относительно усредненной плоскости цикла. Их называют биссектральными. Наконец, две пары атомов водорода занимают среднее положение между биссектральными и аксиальными (экваториальными) атомами. Это псевдоэкваториальные (псевдоаксиальные) атомы водорода. Видно, что в твист-конформации отсутствуют полностью заслоненные атомы водорода;

б – конформация конверт с двух точек зрения. В этой конформации лишь один атом водорода занимает экваториальное и лишь один – аксиальное положение. Зато в ней две пары биссектральных атомов, которые заслоняют друг друга;

в – механизм конформационных превращений на пути псевдоповращения. Переходы осуществляются за счет синхронных колебаний двух соседних атомов цикла. Одновременное движение выведенного из плоскости атома цикла и соседнего с ним (левый по схеме конверт) вверх приводит через ряд искаженных твист-конформаций к идеализированной твист-конформации. Дальнейшее движение – к конформации конверт, в которой из плоскости выведен соседний по сравнению с исходным конвертом атом цикла. Движение этого атома и соседнего с ним вниз через твист-конформацию приводит к конверту по следующему атому цикла и т.д. Видно, что на пути псевдоповращения никогда не встречается плоской структуры. Со стороны такие колебательные движения будут выглядеть как волна, обегаящая пятичленный цикл. После полного оборота такой волны цикл принимает конформацию, зеркальную к исходной (для приведенной схемы это конформация конверта, в которой из плоскости выведен тот же атом цикла, но не вниз, а вверх). Таким образом, полный путь псевдоповращения включает два оборота вокруг цикла волны неплоских искажений. Именно поэтому фазовый угол псевдоповращения меняется от 0 до 720°;

г – изменение торсионной энергии циклопентана вдоль пути псевдоповращения. Цикл проходит через 10 твист-конформаций (минимумы энергии) и 10 конформаций конверт (максимумы энергии). Остальным точкам энергетической кривой соответствуют искаженные твист-конформации

множество неплоских структур, среди которых можно выделить двадцать симметричных. В десяти из них (по две для каждой связи цикла) соседние атомы выведены в разные стороны на одинаковое расстояние от плоскости, проходящей через три оставшихся атома (рис. 4, *a*). Такие структуры называют твист-конформацией и обозначают буквой Т. В твист-конформации отсутствуют полностью заслоненные атомы водорода. Она отвечает минимуму энергии на пути конформационных переходов.

В десяти других, называемых *конверт* (E), лишь один атом пятичленного цикла выведен из плоскости, образуемой четырьмя оставшимися атомами (рис. 4, *б*). В конформации конверт две пары атомов водорода заслоняют друг друга, что повышает энергию этой структуры по сравнению с энергией твист-конформации. Конформация конверт отвечает максимуму энергии на пути конформационных переходов. Остальные конформации относятся к типу искаженного твиста, когда соседние атомы

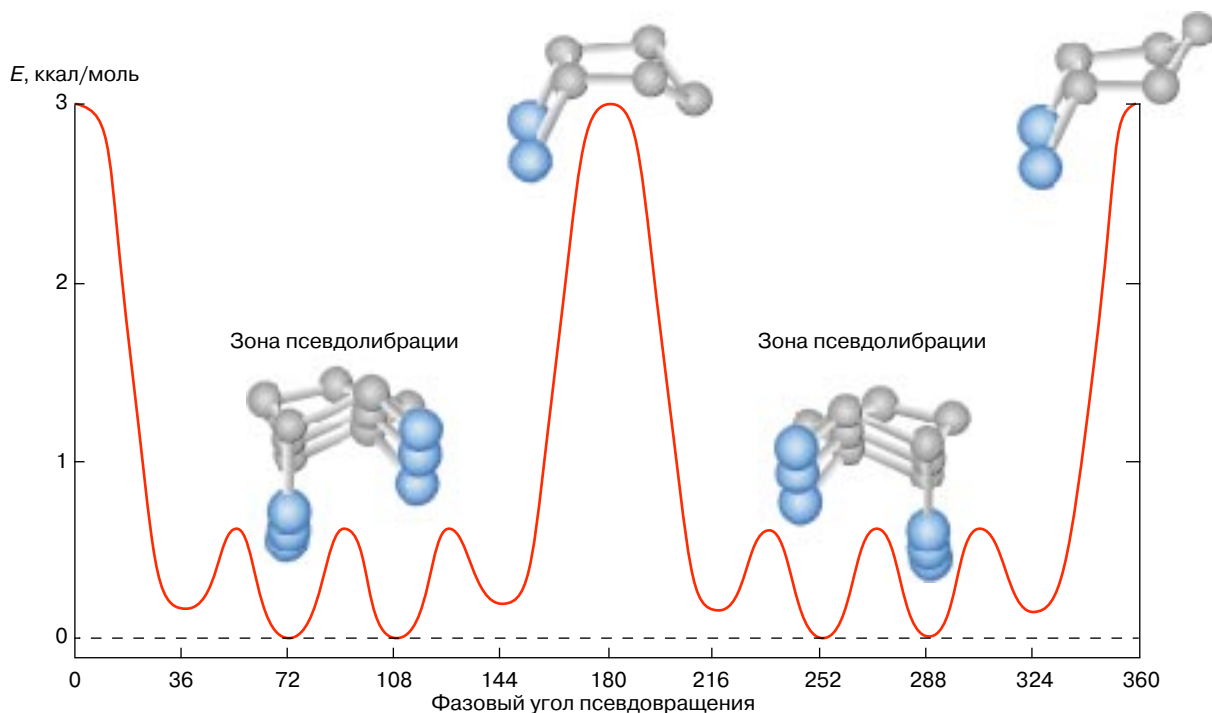


Рис. 5. Конформационное поведение замещенных циклопентанов (*цис*-1,2-диметилциклопентана). Для удобства на приведенных проекциях атомы водорода не показаны, а метильные группы представлены сферами большего диаметра. Путь “свободного” псевдовращения (см. рис. 4, г) разбивается на две зоны псевдолибрации, разделенные энергетическими барьерами. Барьеры возникают за счет отталкивания больших по объему метильных групп в конформациях конверта, в которых метильные группы заслоняют друг друга. Зоны псевдолибрации образуют конформации со скошенными метильными группами, быстро переходящие друг в друга (“пакет” конформаций). Вследствие симметрии молекулы и вершины барьеров и центры зон псевдолибрации разделены 360° фазового угла (один оборот волны неплоских искажений)

выведены в противоположные стороны от плоскости трех оставшихся на разные расстояния.

Конформационные переходы в циклопентане происходят за счет скоррелированных колебаний атомов цикла, как это показано на рис. 4, в. И хотя атомы колеблются перпендикулярно усредненной плоскости цикла, наблюдателю со стороны показалось бы, что цикл обегает волна неплоских искажений. Точно так же камень, брошенный в воду, вызывает вертикальные колебания молекул воды, тогда как с берега видны волны, разбегающиеся от места падения камня. Именно эта особенность конформационных превращений в циклопентане позволила назвать эту модель псевдовращением. Такие процессы естественно описываются уравнением волны. Как и всякая волна, волна псевдовращения имеет фазу (фазовый угол псевдовращения) и амплитуду (максимальное неплоское искажение цикла на пути псевдовращения). Зависимость энергии циклопентана от фазового угла псевдовращения приведена на рис. 4, г.

В замещенных циклопентанах путь “свободного” псевдовращения разбивается на зоны псевдолибрации, разделенные энергетическими барьерами (рис. 5). В отличие от инверсии цикла, когда энерги-

тической яме соответствует относительно “жесткий” конформер, имеющий вполне определенную геометрию, зоне псевдолибрации соответствует “пакет” близких конформаций, быстро превращающихся друг в друга.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Иллиел Э. Стереохимия соединений углерода. М.: Мир, 1965.
2. Иллиел Э., Аллинджер Н., Энжиал С., Моррисон Г. Конформационный анализ. М.: Мир, 1969.
3. Иллиел Э. Основы стереохимии. М.: Мир, 1971.
4. Ногради М. Стереохимия. М.: Мир, 1984.
5. Потанов В.М. Стереохимия. М.: Химия, 1988.

* * *

Владимир Леонидович Флорентьев, доктор химических наук, профессор Московского физико-технического института, зав. лабораторией химии белкового синтеза Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Автор более 200 научных публикаций.