



УДК 378.02:372.854

## КОМПЬЮТЕР КАК ИНСТРУМЕНТ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ХИМИИ И СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

**М. М. Литвак***Белгородский  
государственный  
национальный  
исследовательский  
университет**e-mail:  
litvak@bsu.edu.ru*

В работе показано как с помощью современных компьютерных программ (ChemOffice, PASS) можно успешно решать многие образовательные задачи в области химии и смежных дисциплин.

Ключевые слова: ChemOffice, Chem3D, PASS, образовательный процесс, компьютерные технологии.

### Введение

В настоящее время компьютерные технологии, по праву, играют всё возрастающую роль в образовательном процессе. В них, в частности, заложены практически неисчерпаемые возможности для качественно нового уровня преподавания и изучения дисциплин химико-биологического цикла; компьютер становится таким же инструментом исследования, как привычный химический или физический эксперимент. Сформировался значительный контингент исследователей, преподавателей, инженеров, для которых применение компьютеров, например, в химии, стало основной областью приложения творческих сил. Появились новые журналы, например, «Компьютерная химия», целиком посвящённые компьютерному моделированию в химии [1].

Разумный компромисс между использованием традиционных форм обучения и масштабное внедрение новых, с использованием компьютерных программ, на наш взгляд, залог полноценного химического образования.

### Материал и методы

В рамках затронутых вопросов особого внимания для химиков, биохимиков, фармакологов заслуживают компьютерные программа ChemOffice [2] и система PASS [3]. В образовательном процессе они позволят, в частности, успешно реализовать один из методических приёмов – обучение через науку.

### Результаты исследований

В данной работе на ряде примеров показано как с помощью программного пакета ChemOffice, а также системы PASS для прогноза биологических свойств соединений, можно успешно решать многие проблемные задачи по формированию у студентов медицинских специальностей определённых знаний и умений при изучении химии, биохимии, фармакологии, а также проведении научных исследований.

Основные приёмы работы с ChemOffice в отечественной литературе впервые описаны в книге «Компьютерная химия», изданной в 2005 г. [1]. Помощь в освоении «химических» компьютерных программ могут оказать также статьи в журналах [4; 5; 6]. С основами теории и практическим приложением PASS можно ознакомиться в работе [3] и на веб-сайте [7].

**Формирование умений по составлению структурных формул и использованию номенклатуры ИЮПАК.** Пользовательский интерфейс ChemDraw – средство составления и редактирования структурных формул ChemOffice – представляет три основных приёма создания структурных формул соединений: а) непосредственное «рисование»; б) генерация по названию ИЮПАК; в) использование формул заготовок.

При активной кнопке «Check Structure» программа проверяет выделенную молекулярную структуру на наличие ошибок, а при активной кнопке «Clean Structure» – на соответствие молекулы обычным длинам связей и валентных углов с автоматическим их исправлением.

ChemOffice содержит обширную базу данных по номенклатуре органических соединений, что позволяет легко решать, как прямые задачи: «назвать соединение», так и обратные: – «написать структурную формулу по названию». Здесь важно найти разумный компромисс в использовании традиционных и новых форм обучения.

**Формирование представлений о пространственном строении молекул.**

Определенную трудность при изучении курсов химии, биохимии, фармакологии составляет формирование представлений о пространственном строении соединений. Стереохимические представления особенно важны для студентов медицинских специальностей, учитывая существование тесной взаимосвязи пространственного строения соединений с проявляемыми ими биологическими активностями. Эффективной формой изучения этих вопросов является использование в учебном процессе программы Chem3D – основного приложения пакета ChemOffice.

Существует несколько способов генерирования трёхмерной модели химического соединения: а) создание в ChemDraw структурной формулы соединения, а затем копирование её в окно Chem3D. При вставке автоматически генерируется трёхмерная модель, при этом разным длинам связей и валентным углам присваиваются соответствующие стандартные значения; б) трансформация молекулярной формулы соединения, записанной в поле ввода текста по определённому алгоритму (открывается кнопкой с буквой «А») окна Chem3D, в пространственную модель одного из изомеров. Возможно, что созданная модель потребует затем дальнейшего редактирования; в) непосредственное редактирование трёхмерной модели любой сложной конфигурации в окне Chem3D. Этот способ является основным. В процессе редактирования можно изменять расположение модели или отдельных её частей в пространстве для лучшей наглядности.

Программа Chem3D допускает различные способы визуализации трёхмерной модели молекулы, как показано на примере L-триптофана (рис. 1).

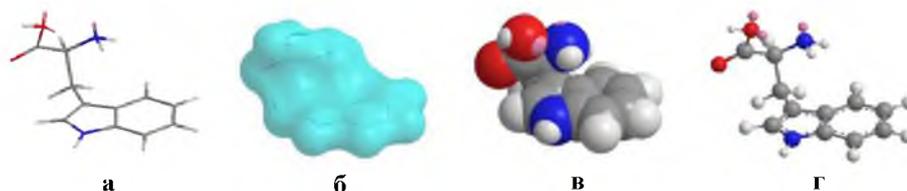


Рис. 1. Некоторые варианты представления трёхмерных моделей L-триптофана: а) стержневая модель; б) молекулярная поверхность Конолли (определяется контактными точками с молекулами растворителя воды); в) полусферическая модель Стюарта-Бриглеба; г) шаростержневая модель.

**Изучение геометрических параметров молекулы.** Для анализа геометрии молекулы выбирают вкладку меню «Structure/ Show Measurements», в которой активируют требуемые пункты: «Show Bond Lengths» (показать длины связей), «Show Bond Angles» (показать валентные углы), «Show Dihedral Angles» (показать двугранные углы), «Show Close Contacts» (показать ближайшие контакты).

В таблице, в качестве примера, приведены геометрические характеристики для пептидной группы карнозина (β-аланил-L-гистидина) (рис. 2), содержащегося в мышцах животных и человека.

Таблица

**Параметры пептидной группы, рассчитанные в Chem3D**

Длина связи, 10 <sup>-10</sup> м	Валентный угол, град.	Двугранный угол, град.
C(7)-C(9) 1.512 (1.509*)	O(8)-C(7)-C(9) 121.487 (122.500*)	O(8)-C(7)-N(6)-C(1) 177.614
C(7)-O(8) 1.246 (1.208*)	C(9)-C(7)-N(6) 121.502 (114.000*)	C(9)-C(7)-N(6)-C(1)
C(7)-N(6) 1.388 (1.369*)	O(8)-C(7)-N(6) 116.989 (122.600*)	-4.080
C(1)-N(6) 1.431 (1.460*)	C(7)-N(6)-H(21) 117.156 (117.400*)	O(8)-C(7)-N(6)-H(21) 6.342
	C(1)-N(6)-H(21) 116.401 (118.000*)	C(9)-C(7)-N(6)-H(21) -75.353
	C(7)-N(6)-C(1) 125.908	

Примечание: \* – значения параметра, устанавливаемого для данной группы атомов по умолчанию в базе данных Chem3D.

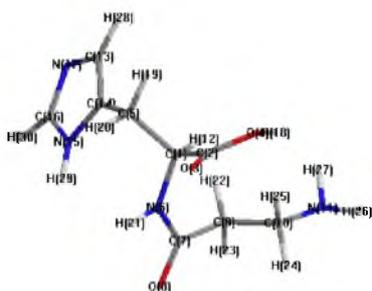


Рис. 2. Стержневая модель дипептида карнозина с отображением химических знаков и нумерации атомов

Как и следовало ожидать, в амидной группе в результате сопряжения происходит некоторое выравнивание длин связей. Двойная связь C(7) – O(8) удлиняется, а одинарная связь C(1)–N(6) становится короче. Электронное строение предопределяет плоскую структуру амидной группы, что подтверждается значениями двугранных углов; наблюдается незначительное отклонение от теоретических значений  $0^\circ$  или  $180^\circ$ . Программа позволяет уточнять какие-либо параметры модели по экспериментальным данным.

**Конформационный анализ.** В Chem3D заложены большие возможности для изучения конформаций молекул – различных геометрических форм, которые возникают в результате вращения (поворота) отдельных участков молекулы вокруг одинарных связей. Для изображения конформаций в плоскости часто используют проекции Ньюмена; за минимальный отсчет угла поворота (торсионный угол  $\varphi$ ) обычно принимают  $60^\circ$ .

Конформации различаются по устойчивости. Во многих случаях более устойчивыми являются *анти* (заторможенная)- и *гош* (скошенная)-конформации. В них минимальны ван-дер-ваальсово (отталкивание заместителей) и торсионное (отталкивание электронов  $\sigma$ -связей) напряжения. Ряд факторов (внутримолекулярные водородные связи, ионные взаимодействия) способны стабилизировать *гош*-конформацию и делать ее наиболее устойчивой. В длинных углеродных цепях возможно вращение вокруг нескольких C–C-связей; цепь может принимать разнообразные конформации: клешневидную, нерегулярную, зигзагообразную. Доказано, например, что насыщенные фрагменты высших жирных кислот в липидах клеточных мембран, принимают наиболее выгодную зигзагообразную (*анти*-бутановую) конформацию.

Перейдем к примерам. Изучим зависимость потенциальной энергии конформаций 3-аминопропановой кислоты (в виде диполярного иона), возникающих в результате вращения вокруг связи C-2 – C-3 от угла  $\varphi$ . Создадим, предположительно, наиболее устойчивую скошенную проекцию Ньюмена (рис. 3а), воспользовавшись контекстным меню заготовок в рабочем окне ChemDraw. Далее скопируем *гош*-конформацию и вставим в рабочее окно Chem3D. Генерируемую таким образом пространственную модель для большей наглядности представим в форме «Sticks» (стержни) (рис. 3б). Проведём оптимизацию геометрии с помощью метода молекулярной механики (пункт меню ММ 2). Для конформационного анализа выделим связь C-2 – C-3 и запустим программу расчёта зависимости энергии конформации от угла  $\varphi$  («Calculations / Dihedral Driver»). Для учета энергетических вкладов вращения концевых групп атомов относительно связей C-3 – N и C-1 – C-2 дополнительно активируем пункт: «Recompute with Minimization».

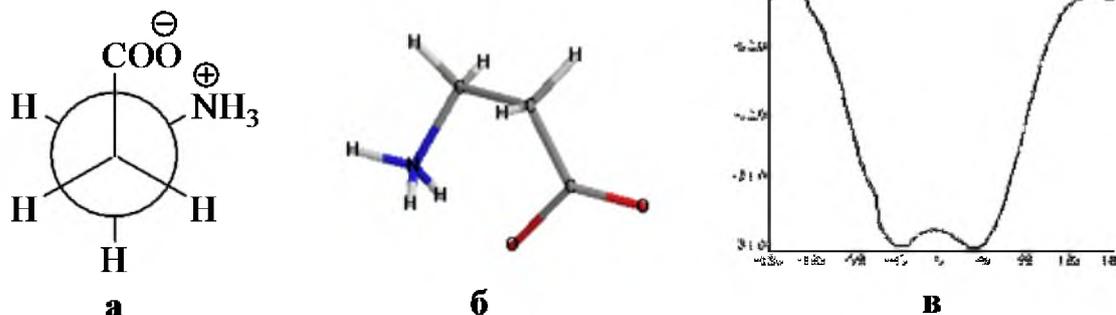


Рис. 3. Конформационный анализ для 3-аминопропановой кислоты: а) *гош*-конформация Ньюмена; б) стержневая модель для *гош*-конформации; в) изменение потенциальной энергии в процессе конформационных превращений 3-аминопропановой кислоты.

Как следует из графика существуют две *gosh*-конформации ( $\varphi = -38^\circ$  и  $\varphi = 38^\circ$ ) с одинаковым глобальным минимумом энергии  $-81$  ккал/моль (вырожденные конформации) (рис. 3в). В нашем примере, стабилизирующим *gosh*-конформацию фактором, является сильное электростатическое притяжение аммонийной и карбоксилатной групп ( $-107$  ккал/моль), преобладающее над дестабилизирующими ван-дер-ваальсовскими и торсионными напряжениями. Длина ионной связи приближается к одинарным ковалентным; создаются условия для формирования устойчивого пятичленного цикла.

К такому же конечному результату можно прийти и в случае конформационного анализа изначально заданной *анти*-конформации Ньюмена, хотя информация на промежуточных этапах изучения может и отличаться.

Циклические неароматические соединения принимают устойчивые конформации, в которых минимальны все виды напряжения обычные для открытых цепей и специфическое угловое или байеровское. Угловое напряжение вызвано отклонением валентных углов в цикле от нормального значения  $109.5^\circ$ . В природных соединениях часто встречаются пяти- и шестичленные циклы; их конформации – конверт и кресло, соответственно, характеризуются высокой термодинамической устойчивостью.

В качестве объектов для исследования конформаций циклов выберем глюкозу и модельные олигосахариды, построенные по типу природных биополимеров целлюлозы и амилозы. Создадим в рабочем окне ChemDraw стереохимические формулы  $\alpha$ - или  $\beta$ -D-глюкопираноз (рис. 4а), а затем трёхмерные модели их молекул минимизируем по энергии и подвергнем конформационному и структурному анализу.

Отметим наиболее существенные результаты. Из двух кресловидных конформаций пиранозного цикла ( ${}^4C_1$  и  ${}^1C_4$ ) (рис. 4б, в) в D-глюкопиранозе преимущественно осуществляется форма  ${}^4C_1$ , в которой у каждого C-2 – C-5 - атомов цикла большие по объёму заместители занимают экваториальные положения. При этом полуацетальная гидроксильная группа у  $\beta$ -аномера находится в экваториальном, а у  $\alpha$ -аномера – в аксиальном положении. По результатам вычислений инверсия  ${}^4C_1$  конформера в  ${}^1C_4$  сопряжена с затратой энергии  $5.949$  ккал/моль в случае  $\beta$ -аномера и  $0.721$  ккал/моль для  $\alpha$ -аномера. Конформация кресла практически не испытывает углового напряжения, так как валентные углы цикла близки к нормальному.

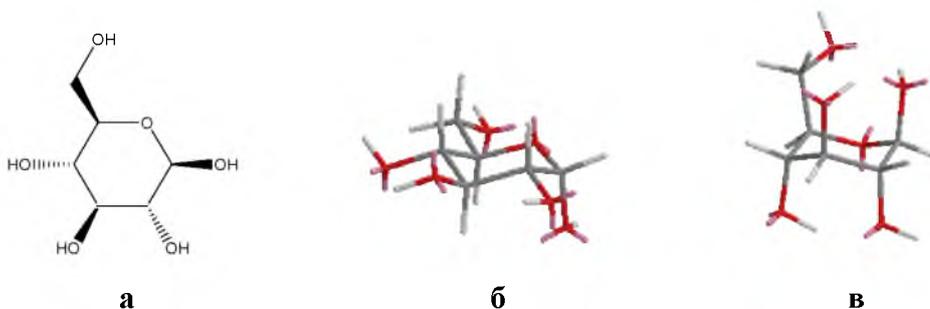


Рис. 4. Конформационный анализ глюкозы: а) стереохимическая формула; б) конформация  ${}^4C_1$ ; в) конформация  ${}^1C_4$ .

С энергетическим вкладом разных факторов в суммарную потенциальную энергию конформеров D-глюкопиранозы можно детально ознакомиться в открывающемся окне «Данные».

Среди моносахаридов D-глюкопираноза термодинамически наиболее устойчива. Примечательно, что среди углеводов, именно глюкоза, наиболее широко распространена в природе (в структуре целлюлозы, крахмала, др.).

В полисахаридной цепи целлюлозы повторяющиеся звенья связаны  $\beta(1,4)$ -гликозидными связями, которые расположены экваториально. В неразветвленной цепи крахмала амилозе D-глюкопиранозные остатки связаны  $\alpha(1,4)$ -гликозидными связями, которые расположены аксиально. Такое конфигурационное различие в строении полисахаридов служит первопричиной различий их конформаций. В то время как макромолекулы целлюлозы формируют линейные цепи, для амилозы характерно образование спирали, на каждый виток которой приходится шесть глюкозных звеньев.



Весьма поучительно выглядит моделирование этого процесса на примере додекасахаридов. Вначале в ChemDraw создают стереохимические формулы додекасахаридов с  $\alpha$ - или  $\beta$ -гликозидными связями, которые затем копируют в рабочее окно Chem 3D и генерируют трёхмерные модели олигосахаридов. После минимизирования по энергии конформации олигосахаридов представляют в наиболее наглядном виде («Space Filling» и «Sticks»). Рассчитанная стерическая энергия для фрагмента амилозы составила 196.3 ккал/моль, а для фрагмента целлюлозы 211.8 ккал/моль.

В работе [8] нами приведены компьютерные расчёты длин связей, валентных и торсионных углов, а также определена конформация молекулы в глобальном минимуме энергии для 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-[1-(эндоциано)этилиден]- $\alpha$ -D-глюкопиранозы - важного гликозилирующего агента в химии углеводов. Примечательно, что полуэмпирические расчёты, выполненные в специализированном приложении Chem3D программного комплекса ChemOffice с использованием расширенной и модифицированной версии силового поля ММ 2 методом молекулярной механики, привели к результатам хорошо согласующимся с экспериментальными данными, полученными на основе рентгенографических исследований.

**Конфигурация молекул. Выработка навыков применения стереохимической номенклатуры.** Конфигурация молекулы – это порядок расположения атомов в пространстве без учёта конформационных различий. В отличие от конформационных стереоизомеров, которые редко выделяются в индивидуальном виде и обнаруживаются только физико-химическими методами, конфигурационные стереоизомеры, как правило, стабильны. Конфигурационная изомерия возможна для хиральных молекул (несовместимых с их зеркальными изображениями). В частности, для соединений с асимметрическим атомом углерода ( $C^*$ )(энантиомеры,  $\sigma$ -диастереомеры), некоторых алкенов ( $\pi$ -диастереомеры).

Конфигурационные стереоизомеры в плоскости изображают проекциями Фишера или стереохимическими клиньевидными формулами. Для различия изомеров, содержащих один или несколько  $C^*$ , используют R, S- и D, L- системы стереохимической номенклатуры, для различия  $\pi$ -диастереомеров - E, Z-номенклатуру.

Для глубокого осмысления вопроса о взаимосвязи пространственного строения молекул не только с физическими и химическими свойствами веществ, но и с проявляемой ими биологической активностью, очень продуктивной формой в образовательном процессе является использование программ ChemDraw и Chem3D. Ограничимся демонстрацией лишь отдельных их возможностей - разных способов представления хиральных молекул и автоматической генерацией стереохимического названия.

При определённых навыках все действия выполняются легко; из-за высокой степени наглядности возрастает интерес к обучению. Сначала в ChemDraw рисуют проекционную формулу Фишера (можно использовать заготовки) и генерируют название (пункт «Convert Strukture to Name»). Если функция «Show Stereochemistry» (из пункта меню «Object») активна, то в названии отображается конфигурация хиральных центров. Затем активируют пункт «Convert Name to Strukture» и получают соответствующую названию стереохимическую клиньевидную формулу.

В рабочем окне Chem 3D можно выбрать несколько вариантов представления её трёхмерных моделей, которые ориентируют в пространстве так, чтобы было наглядно при определении конфигурации. Модель молекулы располагают так, чтобы самый младший заместитель у хирального центра (часто атом H) был наиболее удалён от наблюдателя. Если старшинство трёх других заместителей убывает по часовой стрелке, то конфигурация R, против часовой стрелки – S. В простых случаях старшинство заместителей определяется по атомному номеру элемента непосредственно связанному с  $C^*$ . В случае неопределённости привлекают атомные номера элементов «второго слоя».

Для сложных молекул, например, холестерина (холестен-5-ол-3 $\beta$ ), выяснение конфигурации хиральных центров обычным способом может оказаться сложным заданием. В ChemDraw задача решается мгновенно. В поле текстового редактора наберите слово «cholesterol», а затем приведите в действие функцию «Convert Name to Strukture». Если функция «Show Stereochemistry» (из пункта меню «Object») активна, то будет создана стереохимическая формула с указанием конфигурации всех  $C^*$ . Обратным действием можно получить стереохимическое название по правилам ИЮПАК.

**Ознакомление с физико-химическими методами установления строения органических соединений.** При изучении этих вопросов, на наш взгляд, не столько

важно освоить практическую сторону какого-то метода исследования, как важно сформировать у студентов глубокую убежденность в том, что современная наука располагает арсеналом мощнейших технических средств, позволяющих детально изучать строение молекул. Важно активизировать их учёбу, создать предпосылки для активного соучастия в познавательном процессе. И в решении этих вопросов на помощь могут прийти современные компьютерные программы. Например, при ознакомлении с методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР), играющего исключительно важную роль в установлении строения молекул, большой восторг обучающихся может вызвать сам факт возможности теоретического предсказания спектров ПМР,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР. Обычно спектры веществ, записанные на ЯМР-спектрометрах и рассчитанные компьютерной программой, исходя из известной структуры, хорошо согласуются. Теоретические спектры получают по следующему алгоритму. В ChemDraw создают структурную формулу, выделяют её и в пункте «Structure» функциями «Predict  $^1\text{H-NMR}$  Shifts» и «Predict  $^{13}\text{C-NMR}$  Shifts» активируют расчет спектров (рис. 5).

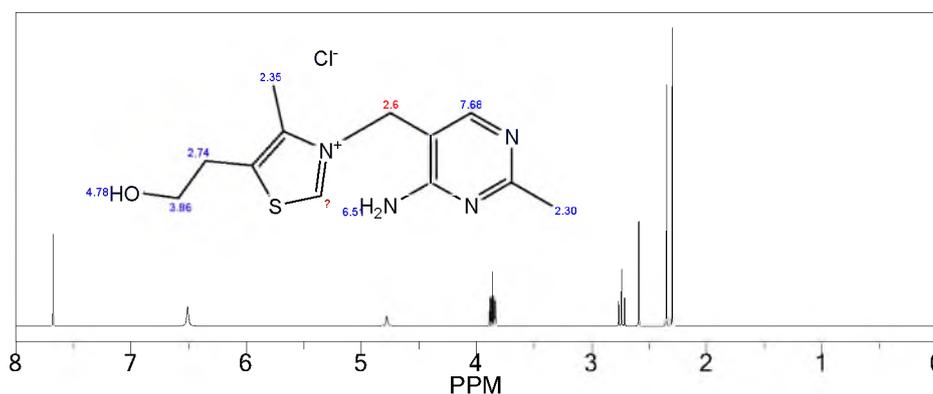


Рис. 5. Рассчитанный в ChemDraw спектр ПМР витамина  $\text{B}_1$

**Расчёт распределения частичных зарядов на атомах.** Изучение гетероли- тических реакций. Расчёт частичных зарядов атомов по расширенному методу Хюккеля (PMX) (главная панель Chem3D, клавиша «Calculation/Extended Huckel/Calculate Charges») является простейшим полуэмпирическим квантово-химическим методом, используемым в основном при анализе структуры молекулярных орбиталей. Тем не менее, его применение может быть также весьма полезным в методическом плане, например, при изучении основ механизмов реакций в курсе органической химии. Проиллюстрируем сказанное на приме- рах реакций электрофильного присоединения для алкенов ( $\text{A}_\text{E}$ ) и реакций электрофильно- го замещения для ароматических соединений ( $\text{S}_\text{E}$ ).

Реакция  $\text{A}_\text{E}$  начинается с атаки  $\pi$ -связи электрофильным реагентом. Она протекает тем легче, чем большая электронная плотность  $\pi$ -связи; электронодонорные заместители (ЭД) у кратной связи увеличивают скорость, электроноакцепторные (ЭА) – уменьшают. Направлен- ность присоединения реагентов типа  $\text{HX}$  к несимметричным алкенам определяется статиче- ским фактором (характеризуется распределением электроной плотности в нереагирующей молекуле под действием эффектов заместителей) и динамическим фактором (характеризует- ся относительной устойчивостью промежуточных частиц карбокатионов).

Для пропена, стирола реакции  $\text{A}_\text{E}$  протекают по правилу Марковникова, а для про- пеновой кислоты – против правила, что согласуется со значениями частичных зарядов [ $\delta$ : -0.182  $\text{CH}_2$ , 0.056  $\text{CH}$ ], [ $\delta$ : 0.009  $\text{CH}$ , -0.134  $\text{CH}_2$ ] и [ $\delta$ : -0.032  $\text{CH}_2$ , -0.047  $\text{CH}$ ], соответ- ственно. Рассчитанные значения  $\delta$  также обосновывают большую реакционную способ- ность пропена и стирола, по сравнению с пропеновой кислотой.

В лаборатории гидратация фумаровой кислоты, для которой понижена электрон- ная плотность  $\pi$ -связи, идет в жестких условиях ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 200 C) с образованием рацемата (рассчитанные по PMX значения  $\delta = -0.011$ ). В организме эта реакция катализируется ферментом фумаразой и протекает стереоселективно (образуется L-яблочная кислота).

Для бензoidных и гетероциклических ароматических соединений характерны ре- акции  $\text{S}_\text{E}$ . Они протекают с гетероли- тическим разрывом связи C-H цикла и сохранением ароматичности. Электрофильные реагенты генерируются в процессе реакции при помощи



катализаторов. Механизм  $S_E$  включает последовательное образование интермедиатов:  $\pi$ - и  $\sigma$ -комплексов.

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. Заместители I-го рода ( $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-Alk$ ,  $-Hal$ , 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:	$[\delta: -0.060 C(\pi), -0.025 C(m), -0.049 C(o)];$
для фенола:	$[\delta: -0.119 C(\pi), -0.023 C(m), -0.091 C(o)];$
для анилина:	$[\delta: -0.156 C(\pi), -0.022 C(m), -0.163 C(o)];$
для хлорбензола:	$[\delta: -0.102 C(\pi), -0.022 C(m), -0.115 C(o)];$
для бензальдегида:	$[\delta: +0.002 C(o), -0.027 C(m), +0.003 C(\pi)];$
для бензойной кислоты:	$[\delta: -0.008 C(o), -0.027 C(m), -0.008 C(\pi)].$

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

Реакции  $S_E$  в конденсированных аценах осуществляются в более мягких условиях, чем для бензола. Замещению подвергается преимущественно Н в  $\alpha$ -положении цикла, что согласуется с расчетом частичных зарядов атомов цикла. Для нафталина:  $\delta C_\alpha -0.038$ ,  $\delta C_\beta -0.032$ . 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 электрофил атакует кольцо, не связанное с акцептором, преимущественно также в  $\alpha$ -положение.

Пиррол, фуран, тиофен являются  $\pi$ -избыточными системами. Для них характерна большая лёгкость протекания реакций  $S_E$  по сравнению с бензолом. Более реакционноспособными являются  $\alpha$ -положения, хотя согласно расчету по РМХ дефицит электронной плотности немного больше у  $C_\beta$ . 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 РМХ также показали, что на атом  $C_\beta$  приходится наибольшая электронная плотность. Для пиридина:  $\delta C_\alpha +0.123$ ,  $\delta C_\beta -0.064$ ; для пиримидина:  $\delta C_\alpha (+0.162, +0.162 \text{ и } +0.263)$ ,  $\delta C_\beta -0.101$ .

Ориентация в конденсированных гетероциклах: в индоле замещение происходит в пятичленном кольце, но в отличие от пиррола, фурана и тиофена не в  $\alpha$ -, а преимущественно в  $\beta$ -положении [ $\delta C_\alpha +0.002$ ,  $\delta C_\beta -0.284$ ]. Расчёты частичных зарядов для хинолина, как и для хинолинииевого катиона, не позволяют заключить о предпочтительном направлении реакции  $S_E$ . Если промежуточное состояние для хинолина аналогично  $\sigma$ -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 ещё 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 [9].

Как видно из представленного материала посредством программного пакета ChemOffice можно успешно решать целый ряд проблемных вопросов из курса органической химии. 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.

**Расчёт термодинамических функций. Особенности электрофильного присоединения к 1,3-диенам.** Для сопряженных диенов реакции  $A_E$  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  $\Delta G_f^\ddagger = 164.25$  кДж/моль для 3-бромобутена-1и  $\Delta G_f^\ddagger = 77.34$  кДж/моль для 1-бромобутен-2. В случае бромирования  $\Delta G_f^\ddagger = 96.84$  кДж/моль для 3,4-дибромобутена-1 и  $\Delta G_f^\ddagger = 91.66$  кДж/моль для 1,4-дибромобутена-2.



**Прогноз спектров биологической активности органических соединений.** В настоящее время преобладает направленный подход к поиску и созданию новых лекарств: химические соединения тестируются лишь на небольшое число требуемых видов биологической активности, и свойства выявленных базовых структур оптимизируются путем синтеза и исследования их аналогов. Компьютерная система PASS (прогноз спектров биологической активности органических соединений) основана на анализе взаимосвязей «структура-активность» с использованием обучающей выборки, содержащей большое количество разнородных химических соединений с различными видами биологической активности.

Использование PASS позволяет уже на ранних стадиях исследований отобрать из возможных веществ-кандидатов те, которые могут обладать желательными видами биологической активности и с малой вероятностью способны вызывать нежелательные побочные эффекты.

Пакет ChemOffice располагает ещё множеством других возможностей для эффективного изучения дисциплин химического профиля и научных исследований. Так, может оказаться весьма полезной работа по компьютерному моделированию (сборке) химических установок (главная панель ChemDraw, клавиша «Templates/Clipware»). Проводя хроматографию в тонком слое (ТСХ), очень легко оформить результаты исследования (клавиша «TLC Plate»).

### Заключение

Таким образом, пакет программных средств ChemOffice и система PASS содержат в себе практически неисчерпаемые возможности не только для изучения самых различных вопросов дисциплин химико-биологического цикла (биоорганической химии, биохимии, фармакологии), но также и для проведения научных исследований; могут послужить теоретической основой и материальной базой для разработки инновационных технологий обучения и для творческого поиска.

Широкое использование компьютерных технологий в учебном процессе, на наш взгляд, должно стать приоритетным в организации самостоятельной работы студентов.

### Список литературы

1. Соловьёв М.Е., Соловьёв М.М. Компьютерная химия. - М: СОЛОН-Пресс, 2005. - 536 с.
2. Пакет программных средств «ChemOffice» фирмы CambridgeSoft Corporation, 2005.
3. Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос.хим.ж. (Ж. Рос. Хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). - 2006. - Т. L. - №2. - С. 66 - 72.
4. Литвак М. М., Литвак Н. В. Компьютерное моделирование органических реакций // Химия: методика преподавания. - 2005. - №4. - С. 47 - 57.
5. Литвак М. М. Использование программного пакета ChemOffice в преподавании биоорганической химии // Фундаментальные исследования. - 2008. - № 4. - С. 34 - 38.
6. Литвак М. М. Разработка инновационной программы по биоорганической химии. Журнал «Фундаментальные исследования». М.: Издательство Академия Естествознания. - 2009. - № 4. - С. 19 - 23.
7. Электронный ресурс: <http://www.ibmh.msk.su / PASS>. (дата обращения 04.06.2013).
8. Литвак М. М. Конформационный анализ 1,2-О-цианоэтилиденовых производных углеводов методом молекулярной механики // Научные Ведомости БелГУ. Серия «Естественные науки». - 2012. - № 21 (140). - Выпуск 21. - С. 130 - 132.
9. Общая органическая химия. / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы. / Под ред. П. Г. Сэммса - Пер. с англ. / Под ред. Н. К. Кочеткова. - М.: Химия. -1985. -752 с.

## THE COMPUTER AS A RESEARCH TOOL IN STUDYING CHEMISTRY AND RELATED DISCIPLINES

**M. M. Litvak**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail:  
litvak@bsu.edu.ru*

The article shows how modern computer programs can successfully help in decision of educational tasks in chemistry and related disciplines. The main idea of this article is education through science.

Keywords: Chem Office, Chem3D, PASS, education, computer technology.