

Úvod do strukturní analýzy farmaceutických látek

Garant předmětu: doc. Ing. Bohumil Dolenský, Ph.D.

Vyučující: prof. RNDr. Pavel Matějka, Ph.D., A136, linka 3687, matejkap@vscht.cz

doc. Ing. Bohumil Dolenský, Ph.D., A28, linka 4110, dolenskb@vscht.cz

Úvod

*Příprava předmětu byla podpořena
projektem OPPA č. CZ.2.17/3.1.00/33253*



**Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti**

Přehled hlavních témat

1. Struktura a geometrické parametry molekul
2. Metody strukturní analýzy – RTG difrakce
3. Metody strukturní analýzy – vibrační
spektroskopie
4. Metody strukturní analýzy – hmotnostní
spektrometrie
5. Metody strukturní analýzy – NMR
spektroskopie

Struktura a geometrické parametry molekul

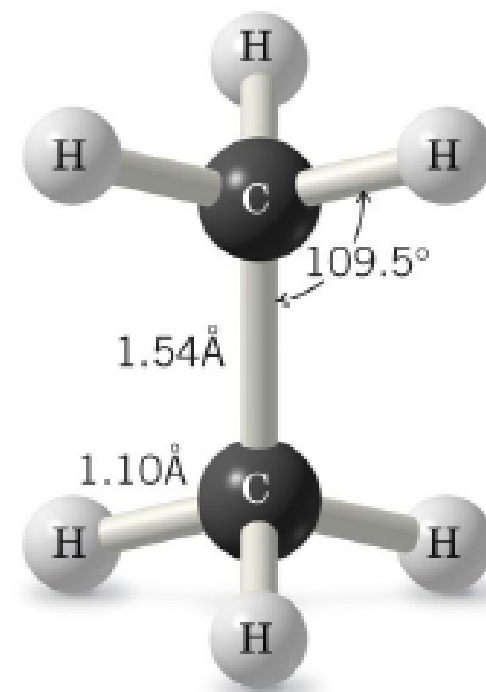
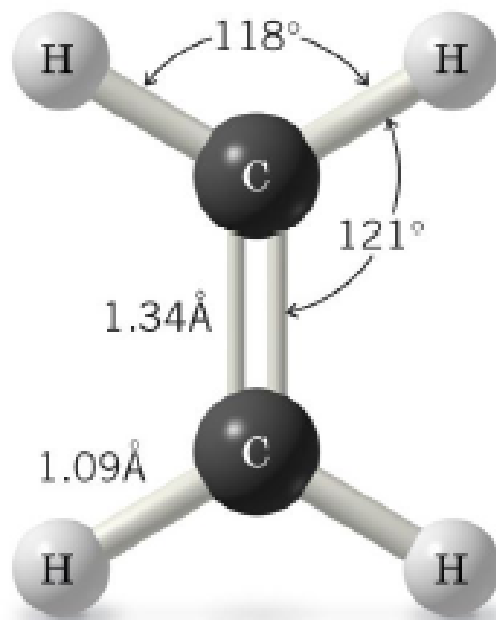
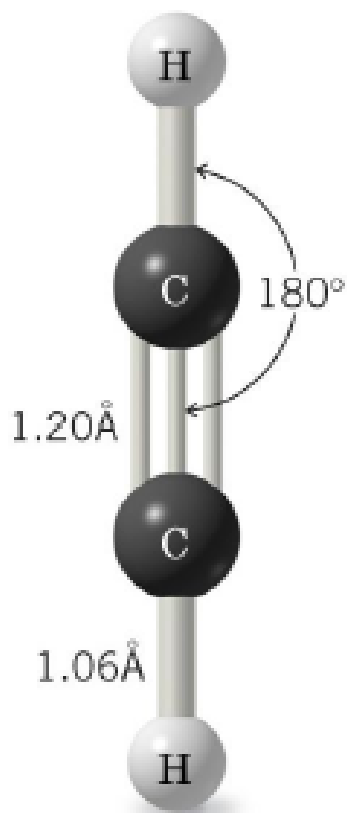
- * **Statický popis struktury** molekul – izolovaná molekula
 - * Rovnovážné polohy jader pro danou molekulu (konformer)
 - * Rovnovážné rozložení elektronové hustoty – obsazení MO
- * **Dynamický popis**
 - * Vliv molekulových vibrací a rotací
 - * Geometrie základního a elektronově excitovaných stavů
 - * Vliv teploty
 - * Vliv mezimolekulových interakcí – soubor molekul
 - * Vliv skupenského stavu, matrice, rozpouštědla ...

Statický popis struktury molekul

- * Popis rovnovážné polohy jader – izolovaná molekula
 - * **Kartézské souřadnice** pro polohy všech jader atomů molekuly
 - * **Vnitřní souřadnice**
 - * **Vazebné délky** (mezijaderné vzdálenosti)
 - optimální vzdálenost vzájemně vázaných atomů, při níž je minimální součet energie přitahování a odpuzování – minimum na křivce potenciální energie
 - * **Vazebné úhly** – trojice sousedních atomů
 - * **Torzní úhly** – alespoň čtveřice atomů – úhly mezi rovinami

Statický popis struktury molekul

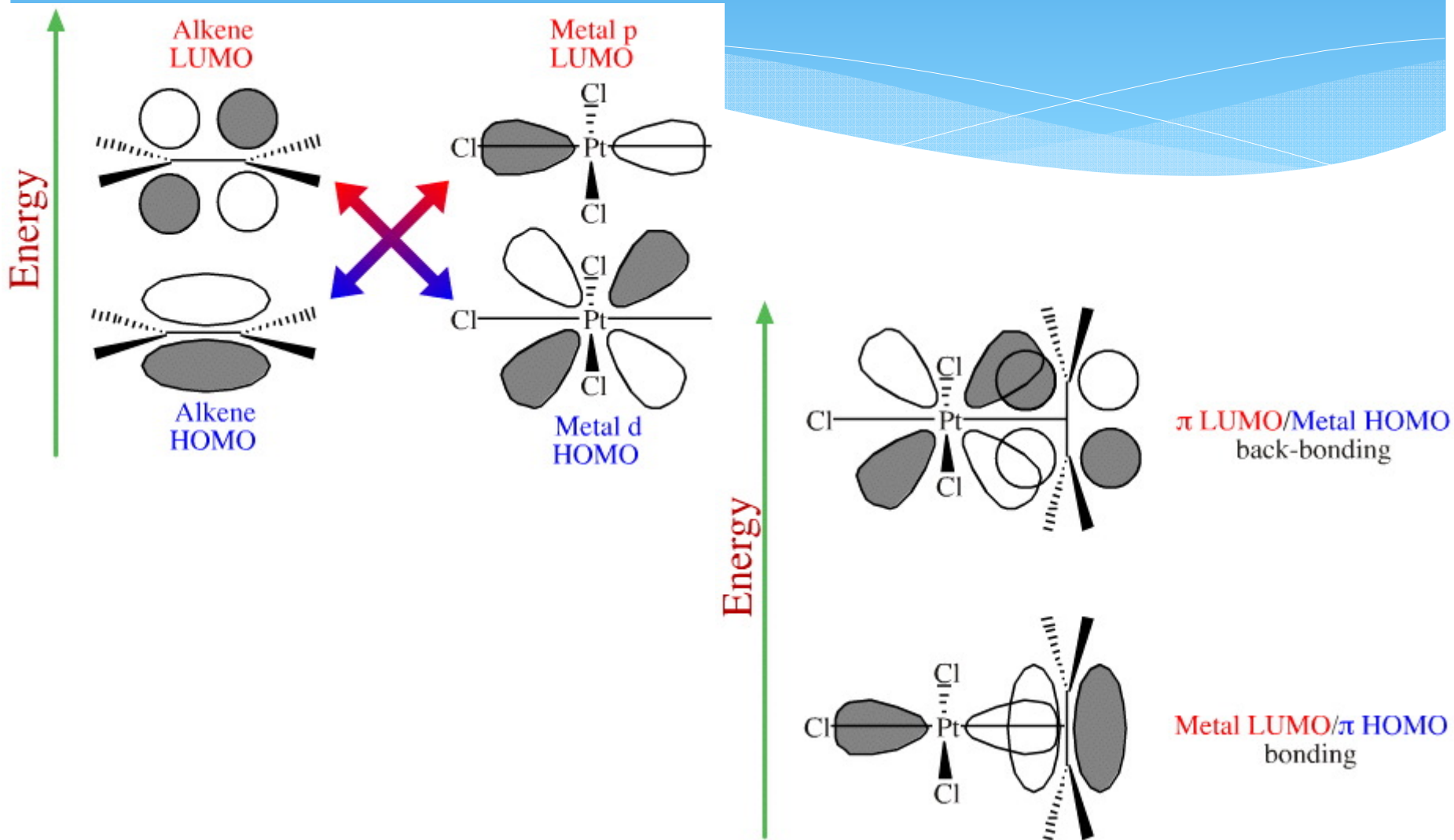
Vazebné délky a úhly C-C vazeb



Statický popis struktury molekul

- * Rovnovážné rozložení elektronové hustoty – izolovaná molekula
 - * Vnitřní elektrony – AO
 - * Valenční elektrony – MO (a AO)
 - * MO – vazebné, protivazebné a nevazebné
 - * Nejdůležitější FMO (Frontier Molecular Orbital) – HOMO, LUMO
 - * HOMO – nejvyšší obsazený MO
 - * LUMO – nejnižší neobsazený MO

Statický popis struktury molekul

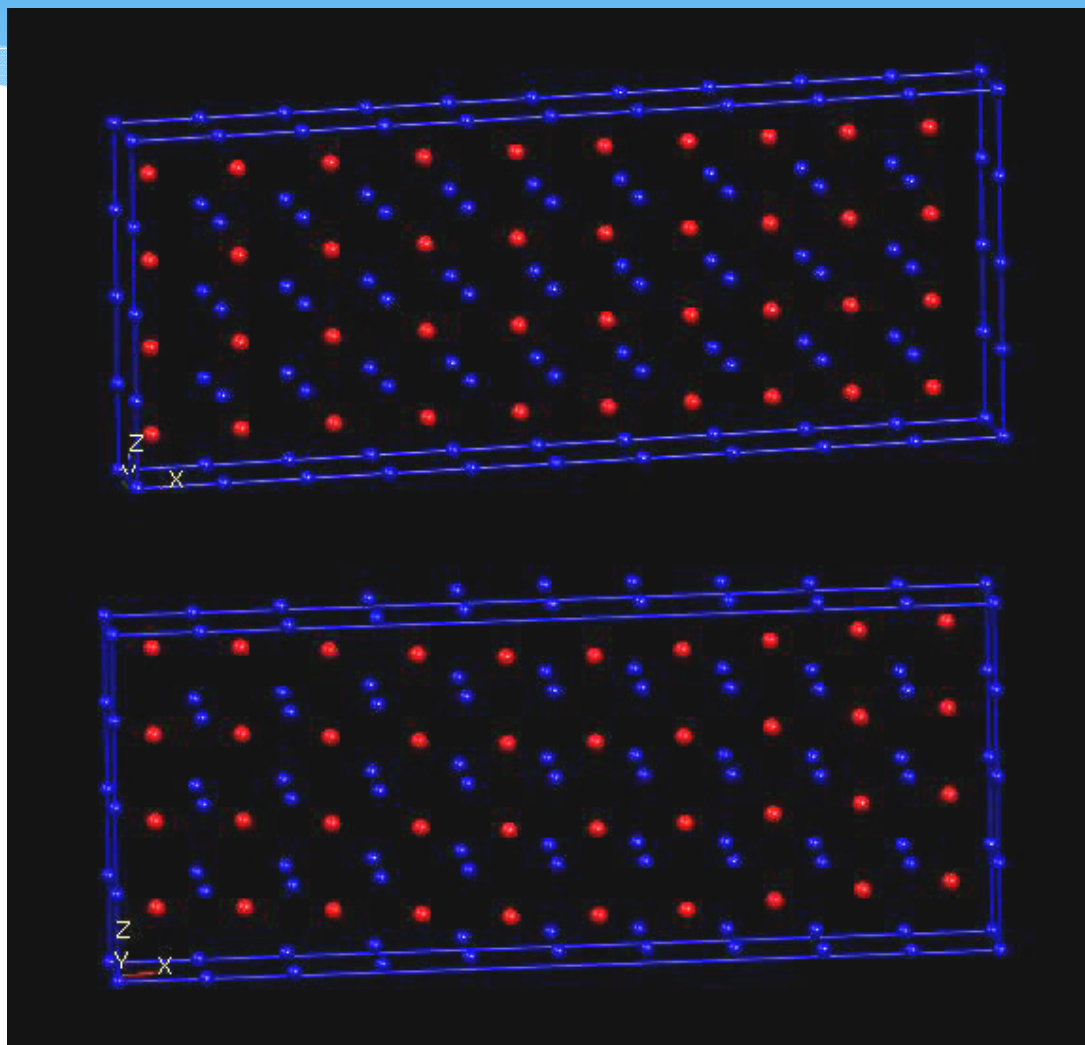
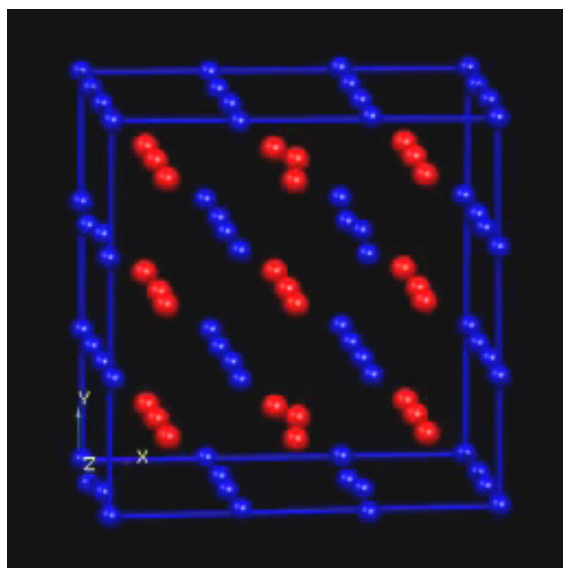


Dynamický popis struktury molekul

- * **Časově proměnná struktura molekul** v základním elektronovém stavu – vliv molekulových vibrací a rotací
 - * v pevné fázi – fixace molekul v krystalové struktuře, molekulové kmity a kmity mřížky
 - * v kapalně fázi – vliv mezimolekulových interakcí, omezená translace, omezené konformační změny, molekulové vibrace
 - * v plynné fázi – translace molekul, rotace molekul, vibrace molekul (v zředěném plynu – model izolovaných molekul)
- * Rotační energetické stavy
 - * Změny geometrie rotujícího setrvačníku
- * Vibrační energetické stavy
 - * Rozkmit atomů při jednotlivých modech

$$\frac{N_{\beta}}{N_{\alpha}} = \frac{g_{\beta}}{g_{\alpha}} \exp\left[-\frac{\Delta E}{kT}\right]$$

Dynamický popis struktury molekul



Popis struktury látky v pevné fázi

- * v pevné fázi – fixace molekul v krystalové struktuře, molekulové kmity a kmity mřížky
- * Vzájemné uspořádání molekul (iontů, atomů) v pevné fázi
 - * **Krystal**
 - * pravidelné rozmístění rovnovážných poloh atomů
 - * obvykle energeticky výhodnější než amorfní stav
 - * **Amorfní forma**
 - * nepravidelné, neperiodické rozložení rovnovážných poloh atomů
 - * struktura amorfních látek má **krátkodosahové uspořádání**

Popis struktury látky v pevné fázi



* **krystalický stav**

- * základní pojem - krystal
- * omezeny přirozenými rovinnými plochami - krystalovými plochami (historický vnější pohled)
- * **vnější tvar krystalu** - odrazem pravidelného uspořádání jeho základních stavebních částic (iontů, atomů, molekul)
- * **moderní koncepce** - charakteristiky vnitřní struktury

* **amorfní stav** – skelný stav (*teplota skelného přechodu*)

- * podchlazené kapaliny
- * polymery (za určitých podmínek)
- * amorfní minerály – opál
- * metamiktní minerály - amorfní pseudomorfóza krystalického minerálu - nárazy α -částic – rozbití struktury minerálu

Popis struktury látky v pevné fázi

* **krystal**

- * krystalografie - nauka o krystalech (strukturní, chemická, morfologická, fyzikální)
- * pravidelné uspořádání, periodicitu 3D struktury
→ anizotropie – závislost některých fyzikálních vlastností na směru – tvrdost, vodivost (tepelná i elektrická), ...
- * homogenní (stejnorodé) anizotropní diskontinuum se zákonitou a **periodicky?** se opakující vnitřní stavbou
- * **krystal je každá pevná látka, která vykazuje nespojitý difrakční obrazec** (*vyhovuje i pro kvazikrystaly*)

* **krystalická látka**

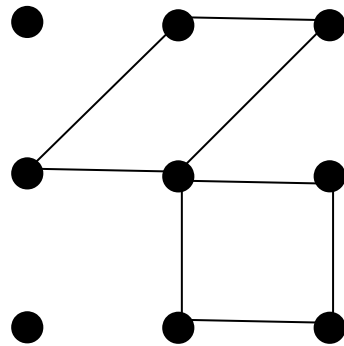
- * pevná látka s vnitřní stavbou charakteristickou pro krystal
 - * lhostejno, zda jednotlivá pevná tělesa (individua) tvořící tuto látku jsou nebo nejsou omezena krystalovými plochami, existence vnějších krystalových ploch není podstatná

Krystal

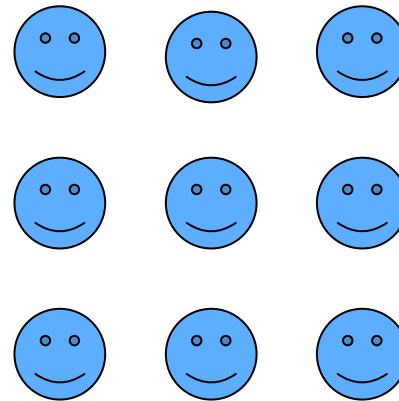
Makroskopická definice krystalu – pevná fáze s ostrým bodem tání a alespoň jednu fyzikální vlastnost anizotropní

Mikroskopická definice krystalu - je to nekonečné uspořádání identických elementárních buněk, každá obsahuje opakující se motiv, což může být malá molekula či větší částice virusu: elementární buňka je nejmenší jednotka v krystalu a její translací (podél **a**, **b** nebo **c** je krystal „generován“.

* Krystal může být chápán jako konvoluce 3-dimenzionální mříže a motivu:



Mříž



Krystal



Motiv

Pevné látky

* krystalické látky

- * trojrozměrně pravidelná atomová struktura
 - v celém krystalu nebo v části krystalu o rozměrech větších než $10\ \mu\text{m}$ → **dalekodosahové** uspořádání
- * **monokrystaly** - všechny částice - v jedné krystalické struktuře, která není přerušena, rozložení částic se „periodicky“ opakuje v celém krystalu (celém objemu pevné látky).
 - * Celý monokrystal má pravidelný geometrický tvar.
- * **polykrystaly** – složeny z velkého počtu drobných krystalků – zrn (rozměry **od $10\ \mu\text{m}$ po několik mm**). Částice uvnitř zrn - opakující se struktura. Ale zrna uspořádána nahodile, vzájemná poloha neuspořádaná, proto polykrystalické látky bývají **navenek izotropní**.

Pevné látky

- * látka v různých modifikacích (různé vnitřní struktury)
 - * různé krystalické modifikace jedné látky – **polymorfismus**
 - * ZrO_2 – tetragonální, monoklinický
 - * uhlík
 - * diamant – kubická plošně centrovaná mřížka
 - * grafit - hexagonální
 - * saze – amorfní materiál

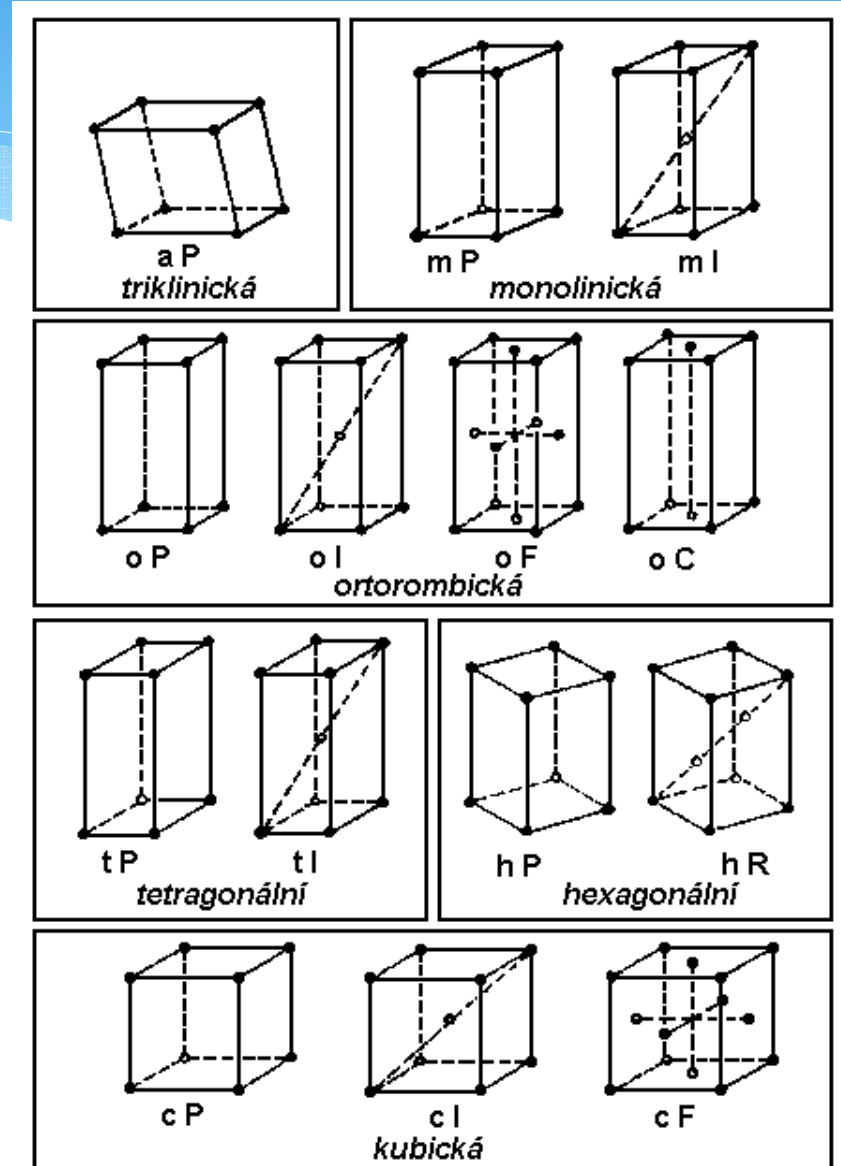
Pevné látky

- * látky v různých modifikacích (různé vnitřní struktury)
 - * 14 typů Bravaisových mřížek v 3-D prostoru
 - * lze uspořádat do sedmi soustav
 - * sedm krystalových soustav
 - * **triklinická** – 1 mřížka
 - * **monoklinická** – 2 mřížky
 - * **(orto)rhombická** – 4 mřížky
 - * **tetragonální** – 2 mřížky
 - * **kubická** – 3 mřížky
 - * **trigonální (romboedrická)** – 1 mřížka
 - * **hexagonální** – 1 mřížka

**jedna
rodina**

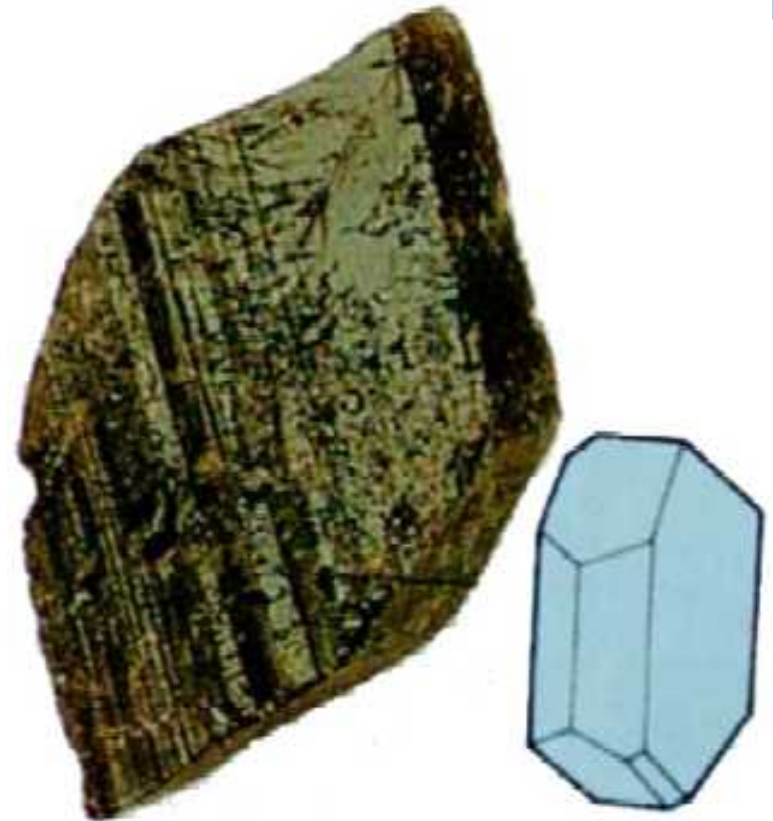
Pevné látky

- * sedm krystalových soustav
- * sedm krystalových soustav
 - * triklinická – 1 mřížka
 - * monoklinická – 2 mřížky
 - * (orto)rhombická – 4 mřížky
 - * tetragonální – 2 mřížky
 - * kubická – 3 mřížky
 - * trigonální (romboedrická) – 1 mřížka
 - * hexagonální – 1 mřížka



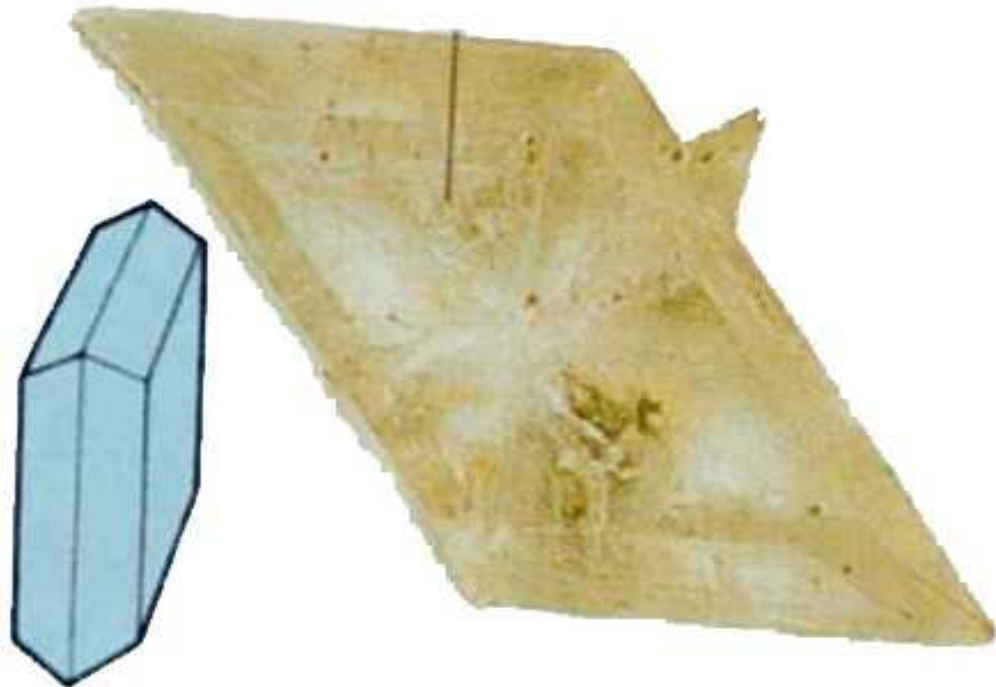
Pevné látky

- * sedm krystalových soustav
 - * triklinická (trojklonná)
 - * nejméně souměrná
 - * 3 různocenné osy
 - * kosé úhly



Pevné látky

- * sedm krystalových soustav
 - * monoklinická (jednoklonná)
 - * dvě ze tří různocenných os libovolný úhel, třetí k nim kolmá
 - * hojně zastoupená



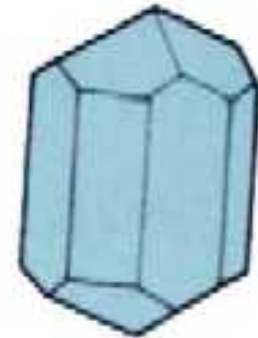
Pevné látky

- * sedm krystalových soustav
 - * rhombická (kosočtverečná)
 - * kolmo protážené různocenné osy
 - * tabulkovité tvary, prizmata



Pevné látky

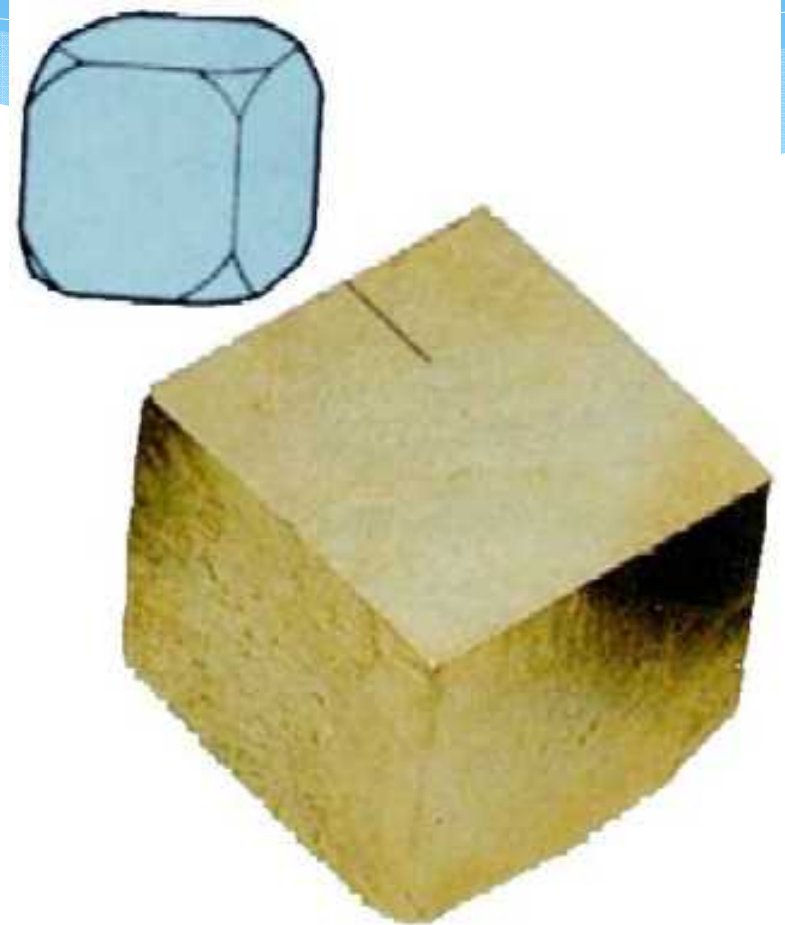
- * sedm krystalových soustav
 - * tetragonální (čtverečná)
 - * tvar protaženější než krychle
 - * dvě stejnocenné a jedna odlišná osa na sebe kolmé



Pevné látky

- * sedm krystalových soustav

- * kubická (krychlová)
- * krychlovité krystaly
- * zahrnuje i osmistěnné a dvanáctistěnné
- * 3 mřížky
 - * plošně centrovaná
 - * prostorově centrovaná



Pevné látky

- * sedm krystalových soustav
 - * hexagonální/trigonální
 - * tři stejnocenné osy v rovině a na ně kolmá odlišná osa
 - * šesterečná/trojčetná osa

