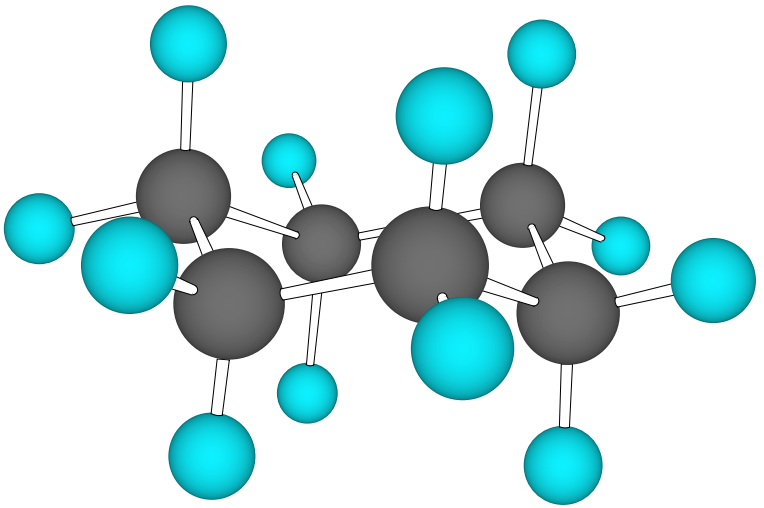
Organická chemie pro biochemiky II

část 22



Možnosti předpovědi vlastností sloučenin z podrobné znalosti struktury

se provádějí

- hledáním v tabelovaných hodnotách a databázích
- pomocí aditivně skládaného výpočtového algoritmu
- výpočtem pomocí
  - přesných metod – *ab initio*
  - semiempirických metod - kombinace *ab initio* a empirie
  - molekulové mechaniky
  - simulačních metod – molekulová dynamika, Monte Carlo

výběr a aplikace metody závisí na velikosti systému a zkoumaném jevu a prostředcích, které máme k dispozici.

- **Počítačová chemie** obecný nástroj, kterým se chemické problémy řeší za asistence počítače.

- **Výpočetní chemii** je problematické charakterizovat blíže, neboť se jedná o nesmírně rozsáhlou oblast, která zahrnuje metody schopné modelovat reálné chování chemických systémů na základě výpočtů. Výpočetní chemie je velmi svázána s
- **chemií teoretickou**, která se však spíše zabývá popisem jevů, tedy hledáním vhodných teorií, zatímco výpočetní chemie se zabývá spíše jejich aplikací.

- **Kvantová chemie** používá kvantovou mechaniku, kterou aplikuje na chemické systémy.

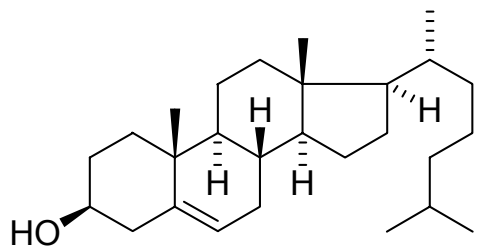
- **Molekulová mechanika** je postavena na aplikaci klasické Newtonovy mechaniky na chemicky zajímavé systémy. Vychází tedy z předpokladu, že některé vlastnosti molekul a jejich systémů lze vyjádřit i bez použití kvantové mechaniky.

- **Molekulová dynamika** se zabývá zejména dynamikou molekul a molekulových systémů a vedle jiného lze s její pomocí počítat pozorovatelné termodynamické veličiny. Používá buď aparátu kvantové mechaniky (dnes velmi se rozvíjející oblast) či molekulové mechaniky ve spojení s aparátem statistické fyziky.

- **Drug design** (navrhování biologicky účinných látek a léčiv) se snaží na základě poznání molekularity biologické podstaty a vztahů mezi strukturou a účinkem hledat nová léčiva či jinak účinné látky. Využívá řadu výše zmíněných oborů a jejich metod a navíc zde svou úlohu sehrává i nový obor, který hledá vztahy mezi strukturou a aktivitou (**QSAR**) vztahy mezi strukturou a vlastnostmi (**QSPR**) s využitím moderních statistických metod.

- **Molekulové modelování** bylo dříve chápáno jako pouhé tvoření modelů molekul, tj. spojení molekulové mechaniky a počítačové grafiky. Dnes se molekulové modelování chápe jako generování, manipulace a reprezentace realistických molekulárních struktur a jejich fyzikálně chemických vlastností. Odtud plyne, že molekulové modelování lze chápat i se zahrnutím kvantové mechaniky, molekulové mechaniky, molekulové dynamiky, a řady dalších oborů a metod. Molekulové modelování tedy lze chápat jako výpočetní chemii, rozšířenou o grafické zpracování a prezentaci vypočtených vlastností.

Možnosti předpovědi vlastností sloučenin z podrobné znalosti struktury hledáním v tabelovaných údajích a jednoduchými výpočty



ChemDraw
ze sady ChemOffice
fy CambridgeSoftware

$C_{27}H_{46}O$
Exact Mass: 386,35
Mol. Wt.: 386,65
m/e: 386.35 (100.0%), 387.36 (30.8%), 388.36 (4.8%)
C, 83,87; H, 11,99; O, 4,14

Boiling Point: 947,58 [K]
Melting Point: 526,89 [K]
Critical Temp: 870,50 [K]
Critical Pres: 10,79 [Bar]
Critical Vol: 1321,50 [cm3/mol]
Gibbs Energy: 203,48 [kJ/mol]
Log P: 7,39
MR: 120,83 [cm3/mol]
Henry's Law: 2,16
Heat of Form: -487,23 [kJ/mol]
CLogP: 9.52
CMR: 11.8691

CP2.tmp - Poznámkový blok

Soubor Úpravy Hledat Nápověda

```
*** Physical Property Report Generated By CS ChemProp ***

*****************************************************************************
 Estimation of logarithm of Partition Coefficient [n-Octanol/Water] Log(p)
*****************************************************************************

Log(p).........:     7.39
St..deviation.:     0.47
by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

Log(p).........:     7.17
St..deviation.:     0.49
by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).


Estimation using Broto's fragmentation method
Log(p).........:     7.39
St..deviation.:     0.78
by Broto's method: Eur.J.Med.Chem.- Chim.Theor.,19,71(1984).


*****************************************************************************
 Estimation of Molar Refractivity
*****************************************************************************

MR.............:   120.83 [cm.cm.cm/mol]
St..deviation.:     1.27
by Crippen's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,27,21(1987).

MR.............:   120.62 [cm.cm.cm/mol]
St..deviation.:     0.77
by Viswanadhan's fragmentation: J.Chem.Inf.Comput.Sci.,29,163(1989).
```

Aditivně skládaný výpočet

Jádrem aditivně skládaného výpočtového algoritmu pro výpočet fyzikálně chemických vlastností (např. v programu ChemSketch) je předpoklad, že tyto vlastnosti mohou být vypočteny s dostatečnou přesností za použití aditivních atomových a fragmentálních inkrementů. Pomíjeje molekulovou hmotu (MW), jejíž výpočet je triviální, algoritmy mohou být rozděleny do tří skupin:

- **základní makroskopické vlastnosti**: molární objem [Molar Volume (MV)], molární refraktivira [Molar Refractivity (MR)] a parachor (P*r*);

- **vlastnosti odvozené**: hustota [Density (*d*)], index lomu [Refractive Index (*n*)] a povrchové napětí [Surface Tension (*g*)]; a

- **další**: dielektrická konstanta (permitivita) [Dielectric Constant *e* (Permittivity)].

Základní vlastnosti, jako molární objem (MV), molární refraktivita (MR) a parachor (P*r*) jsou pro zadanou strukturu vypočteny nejprve.

Aditivní atomové inkrementy v tomto algoritmu závisejí na vazbách (jednoduché, dvojité, aromatické, *etc*.) samotného atomu a atomů sousedních. Editor struktur snadno rozezná a určí druh atomu a vazby, *i.e.,* zda je např. součástí cyklu, aromatické struktury, alifatické, *etc*.

Predikční algoritmus pro hustotu (*d*) , index lomu (*n*) a povrchové napětí (*g*) jsou založeny na dobře známých fyzikálně chemických poučkách, které lze nalézt v řadě učebnic. Tyto poučky vyjadřují *d, n* a *g* jako funkci molárního objemu (MV), molární refraktivity (MR) a parachoru (P*r*).

Tudíž, pokud máme vypočteny MV, MR a P*r*, pomocí aditivních funkcí je jednoduché dobrat se predikce *d*, *n* a *g* užívaje zmíněných pouček.

Hodnoty aditivně skladebných atomových inkrementů pro MV, MR a P*r* byly zjištěny z rozsáhlé experimentální databáze popisující vztah struktury k hustotě, indexu lomu a povrchovému napětí. Hodnoty MV, MR a P*r* byly rekalkulovány z *d*, *n* a *g*. Tyto parametry jsou vlastnictvím společnosti prodávající příslušný program.

Podle definice $$MV = \frac{MW}{d}$$

.

vypočte ChemSketch **molární objem** z aditivních příspěvků. Aditivní atomové inkrementy jsou získány za použití databáze hustot a spočtených molekulových hmot (MW).

Molární refraktivita, MR

Tak zvaná Lorentzova-Lorenzova rovnice dává do souvislosti index lomu, hustotu a molekulovou hmotu:

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{MW}{d}$$

ChemSketch počítá molární refraktivitu z aditivních inkremenů. Aditivní atomové inkrementy byly získány z databází hustot, indexů lomu a vypočtených molekulových hmot (MW).

Parachor, P_r
Podle definice, $$P_r = \left(\frac{MW}{d} \right) \gamma^{1/4}$$

vypočte ChemSketch parachor z aditivních inkrementů. Aditivní atomové inkrementy byly získány z databází hustot, povrchových napětí a molekulových hmot (MW).
(Veličina **parachor** se používá pro odhad povrchového napětí organických kapalin
Pro **parachor** byly již dříve vypracovány tabulky příspěvků, např. Vogel A.I.: J. Chem. Soc. 1833, 1948.)

Hustota, d
Podle definice $$d = \frac{MW}{MV}$$

vypočte ChemSketch hustotu z molekulové hmoty a vypočteného molárního objemu (viz výše).

Index lomu, *n*
Podle Lorentzovy-Lorenzovy rovnice $$n = \sqrt{\frac{2 \cdot MR + MV}{MV - MR}}$$

vypočte ChemSketch index lomu z molárního objemu a molární refraktivity, přičemž obě hodnoty jsou vypočteny jak uvedeno výše.

Povrchové napětí, γ
Podle definice, $$\gamma = \left(\frac{P_r}{MV} \right)^4$$

vypočte ChemSketch povrchové napětí ze spočteného molárního objemu (MV, viz výše) a spočteného parachoru P_r (viz výše).

Dielektrická konstanta, ε (permitivita)

ChemSketch vypočte dielektrickou konstantu ze spočtené molekulové hmoty MV a empirické aditivní funkce.

$$f(\varepsilon) = f(MV, aditivní_funkce)$$

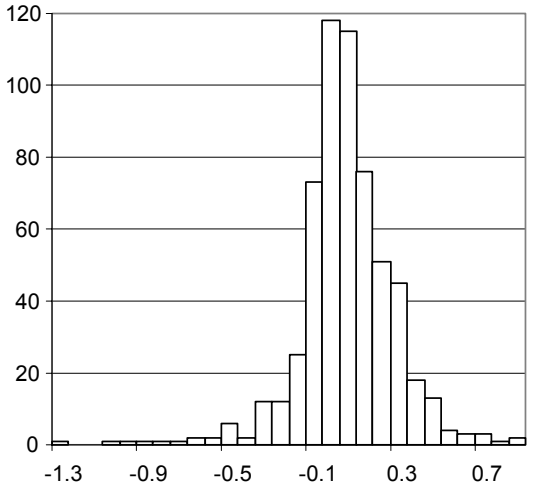
Predikce dielektrické konstanty *e* (permitivity) souvisí velmi úzce s predikcí teploty varu, kterážto předpověď sama je svébytným softwarovým produktem.

Polarizabilita

Tato vlastnost je vypočtena z hodnoty molární refraktivity (MR) takto:

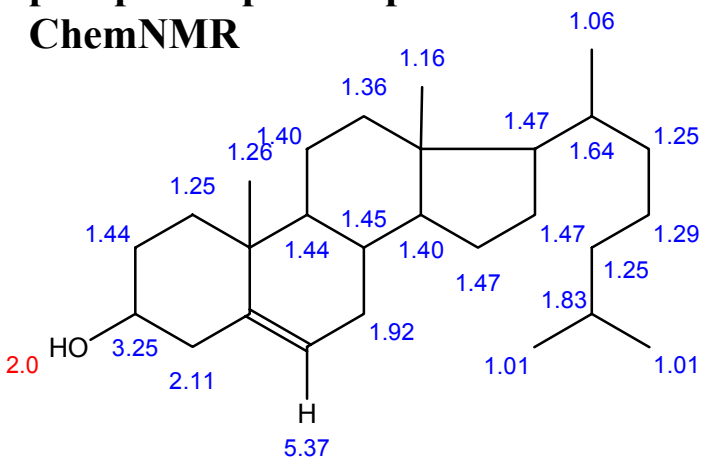
$$Polarizabilita = 0.3964308 \cdot MR$$

Kvalita předpovědi:
např. distribuce predikční chyby molární refraktivity:



Vertikání osa:počet sloučenin
Horizontální osa:chyba odhadu molární refraktivity metodou ACD
Počet testovaných struktur:592
$M_{Rexp} = 0.99901(\pm 0.00067)\ M_{Rcalc} + 0.026(\pm 0.025)$
R=0.999867, St_D=0.23

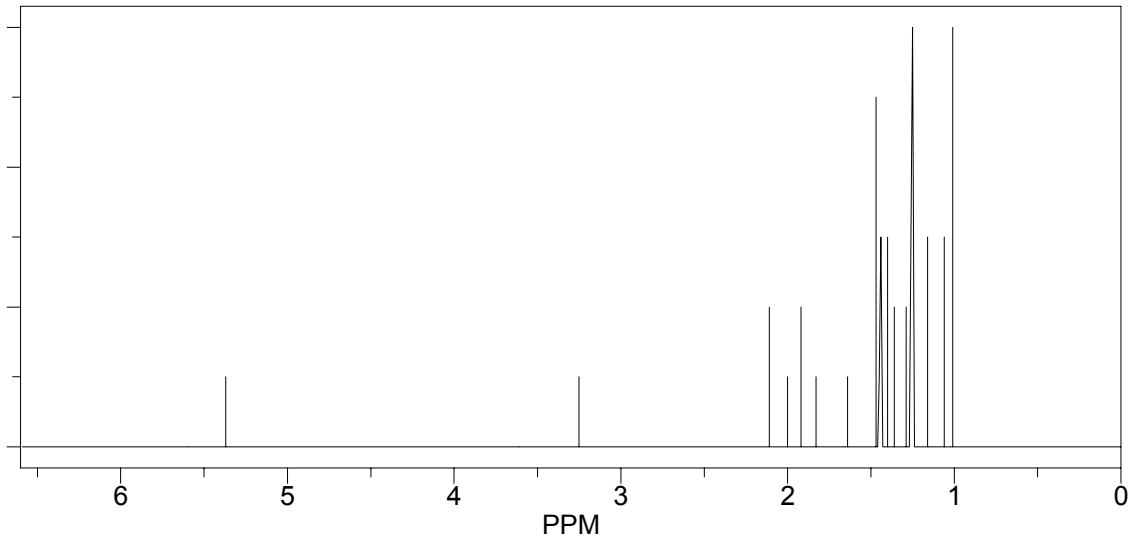
předpověď posunů protonů
ChemNMR



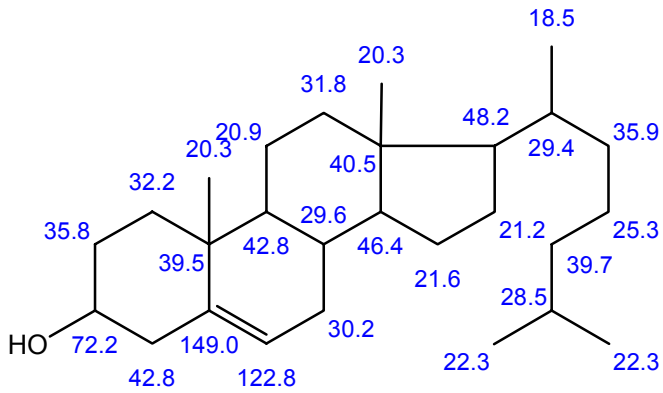
Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

Protocol of the H-1 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
CH2	1.44	1.37	methylene
		0.15	1 beta -O
		-0.04	1 beta -C
		-0.04	1 beta -C
CH	3.25	1.50	methine
		1.73	1 alpha -O
		-0.01	1 beta -C
		0.03	1 beta -C=C
CH2	2.11	1.37	methylene
		0.63	1 alpha -C=C
		0.15	1 beta -O



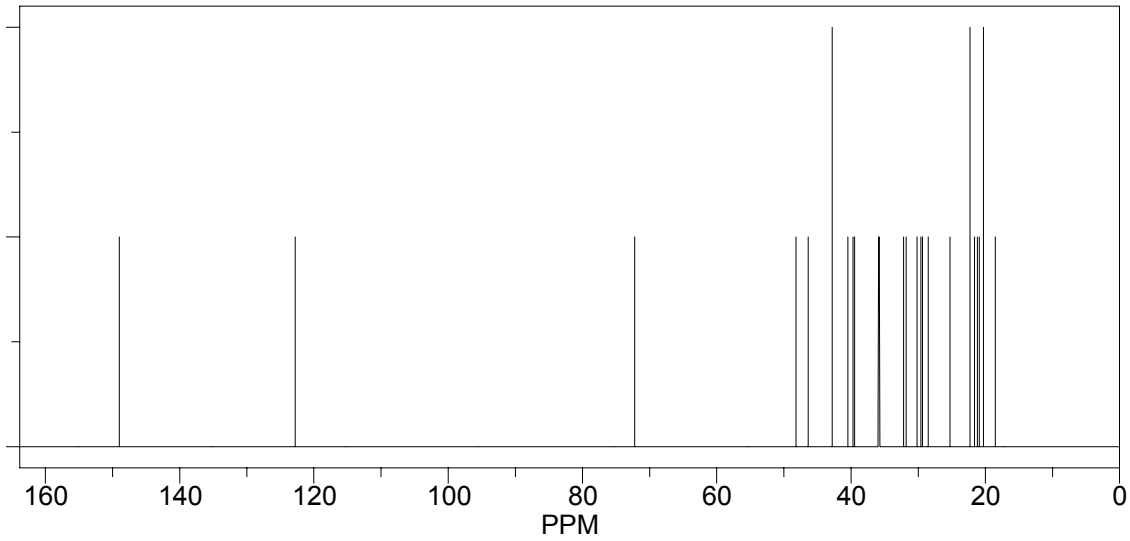
ChemNMR C-13 Estimation



Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

Protocol of the C-13 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TM
CH2	35.8	-2.3	cyclohexane like
		18.2	2 alpha -C from aliphatic
		18.8	2 beta -C from aliphatic
		10.1	1 beta -O from aliphatic
		-2.1	1 gamma -C=C from aliphatic
		-5.0	2 gamma -C from aliphatic
		0.6	2 delta -C from aliphatic
		-2.5	steric corrections from aliphatic
CH	72.2	-2.3	cyclohexane like
		18.2	2 alpha -C from aliphatic



Pomocí relativně běžných metod, z nichž jsou některé k dispozici i zdarma můžeme počítat následující parametry:

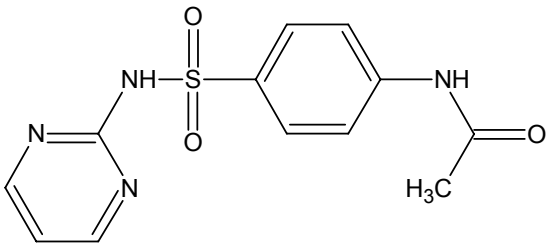
- Sterická energie,
- Slučovací teplo,
- Dipolmoment,
- Hustota nábojů,
- Solvatace ve vodě, rozdělovací koeficient KOW, logP, logD,
- Elektrostatický potenciál, reaktivita, atomové náboje,
- van der Waalsovy hyperplochy, sterická dostupnost,
- Elektronová spinová hustota,
- Chemické posuny a interakční konstanty v NMR pro H, C, P, F, N ...
- Fragmentace MS,
- Polarizabilita molekuly či její části,
- Vibrační frekvence (IČ spekter),
- Mobilita v experimentu LC, HPLC, GC ...

- a mnoho jiného

Použití ACD/PhysChem pro výběr syntetických analogů ve farmakologickém výzkumu
dle přednášky Roberta S. DeWitte

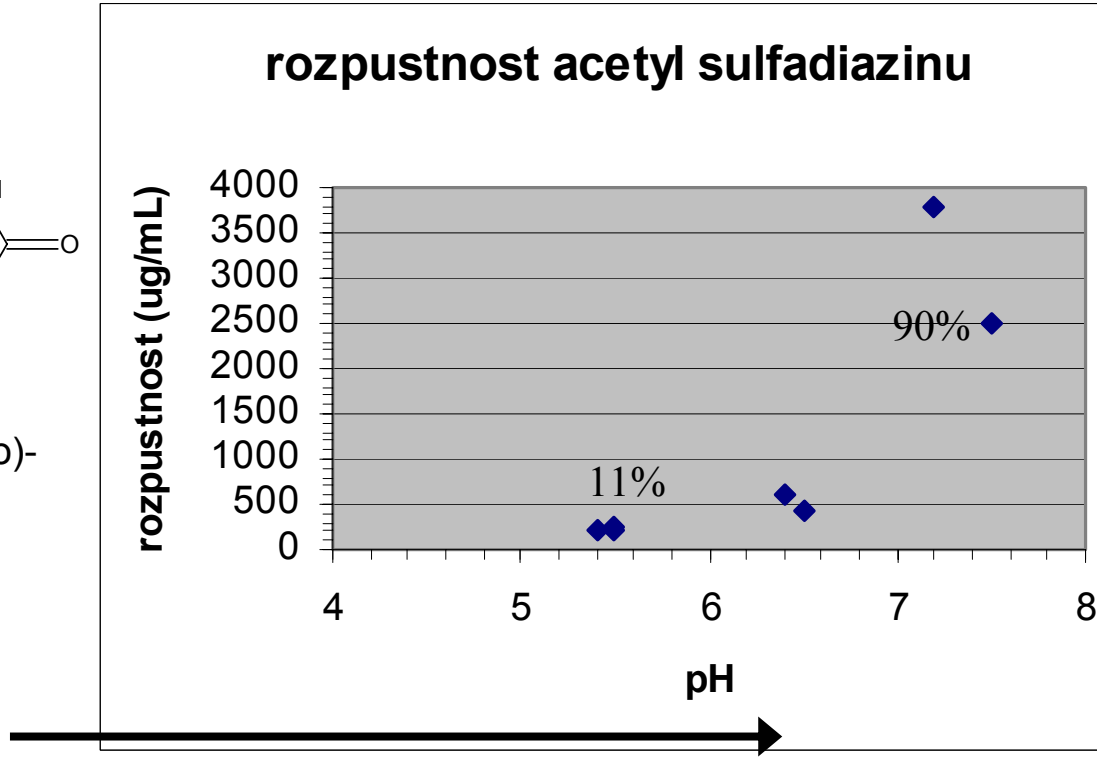
slabá kyselina

acetyl sulfadiazine

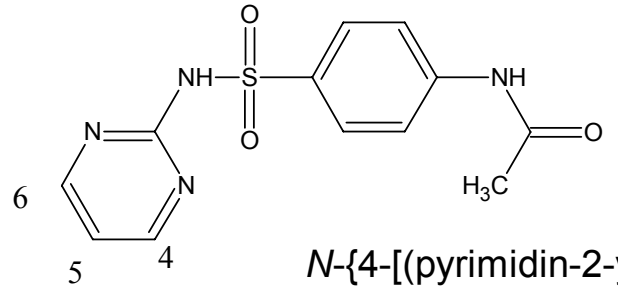


N-{4-[(pyrimidin-2-ylamino)-sulfonyl]fenyl}acetamid

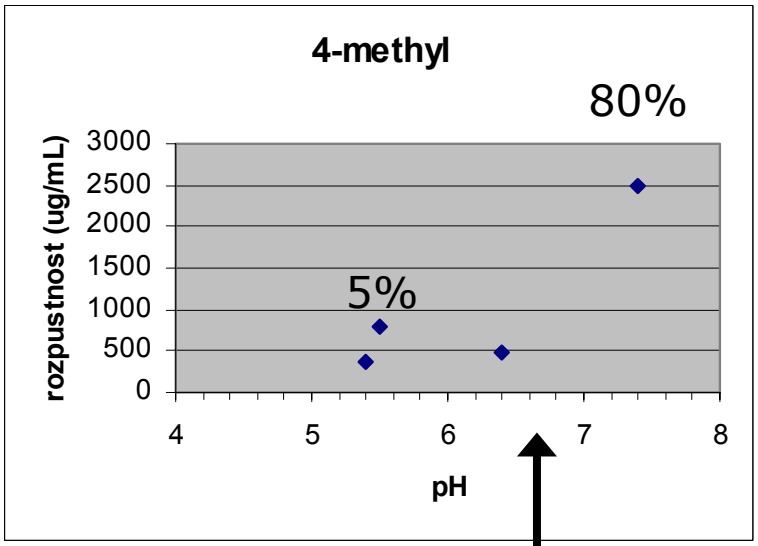
pKa=6.3



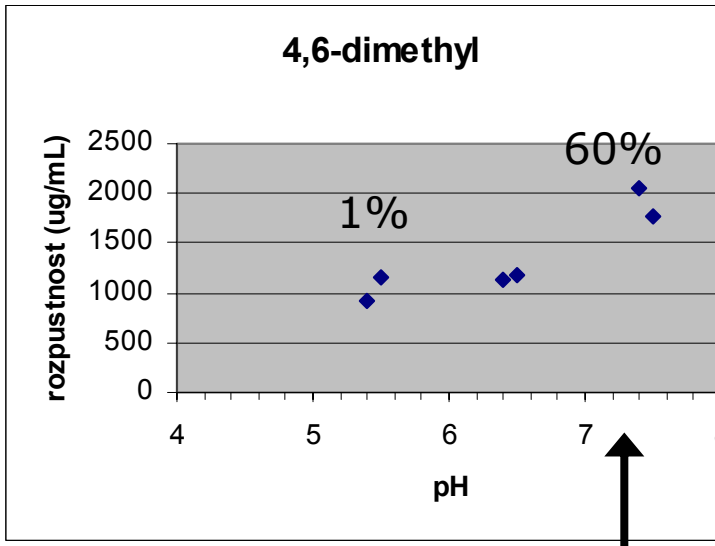
pH profily analogů



N-{4-[(pyrimidin-2-ylamino)-sulfonyl]fenyl}acetamid

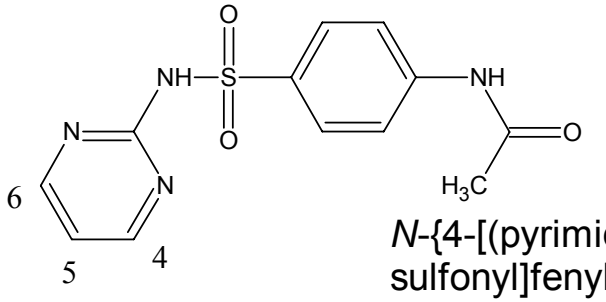


pKa=6.7



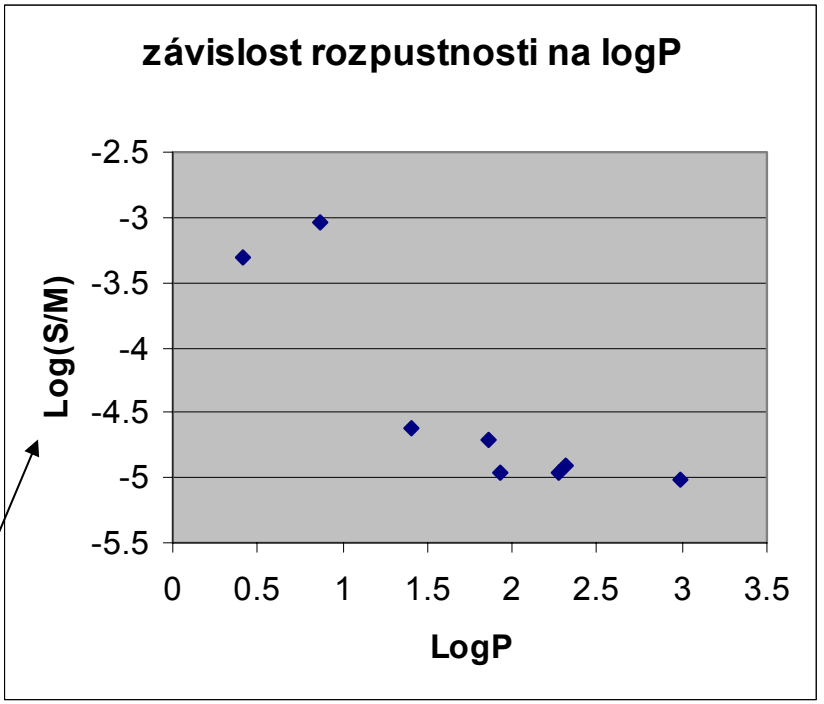
pKa=7.2

závislost praktické rozpustnosti na log**P**



N-{4-[(pyrimidin-2-ylamino)-sulfonyl]fenyl}acetamid

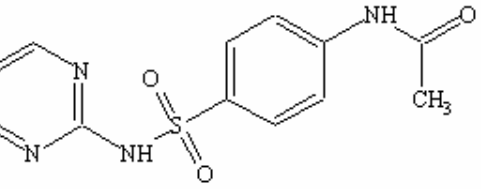
substituent	**logP**	**rozpustnost (S)**
H	0,4	146,2
4-Me	0,9	275,7
4-Et	1,4	7,8
4-propyl	1,9	6,4
4-Et, 5-Me	1,9	3,6
5-Me, 5-propyl	2,3	3,8
4-pentyl	3,0	4,4
4-fenyl	2,3	3,6



logaritmus rozpustnosti s korekcí na mol. hmotu

lts Options ACD/Labs Help

: Form: H2L



Approximated apparent pKa value(s):

1. pKa(HL/H+L)=14.51 ± 0.70
2. pKa(H2L/H+HL)=6.30 ± 0.30
3. pKa(H3L/H+H2L)=-0.03 ± 0.33

Statistical factor=-0.30

4. pKa(H4L/H+H3L)=-4.59 ± 0.50

vyšetření pK_a pro danou sloučeninu

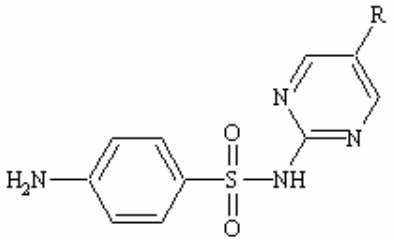
me: N4-ACETYLSULFADIAZIN

ferences:

a(H2L/H+HL; presented in BioByte Master File)=6.34

ference: *Rieder,J., Arzneim. Forsch., (1963) 13, 81*

Calculation of pKa_0:



The fragment has been found in the Internal Reaction Centers Database with estimated equation

$pKa = 6.5-4.5.\sigma^{Ind}-2.65.\sigma^{Res}$ StD=0.3000

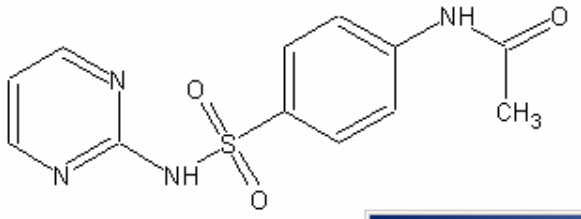
The final value of pKa_0:

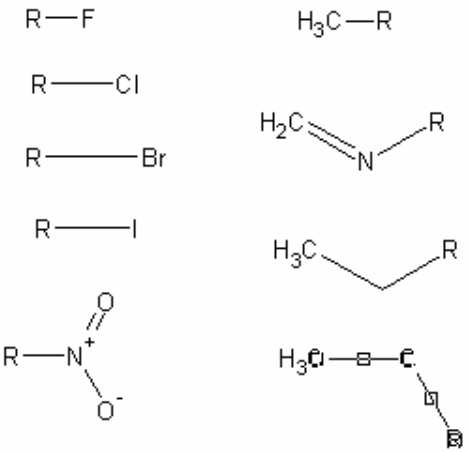
$pKa_0 = 6.500$

Calculation of Δ(pKa):

22-19

hemSk | Results | History | Database





Calculation Results

Electronic constants:
- Sigma(Ind) = 0.30
- Sigma(Res) = -0.58
- Sigma(meta) = 0.12
- Sigma(para) = -0.27
- Sigma(para+) = -0.78
- Sigma(meta+) = 0.05
- Sigma(para-) = -0.26
- Sigma(Res-) = -0.49
- Sigma(Res+) = -0.66
- Sigma(*) = 1.81
- Sigma(PHOSPH) = -0.12
- Sigma(ortho BA) = 0.11

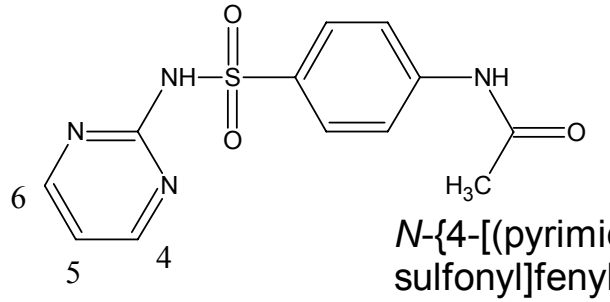
Copy To Editor | Cancel | Help

výpočet rozpustnosti derivátov

I-Lab Login | SUBSTITUENTS.SK2 | Page 1/1 | Sel. Fragments: 1 | CH_3O? | FW : 31.0339 | Formula Weig

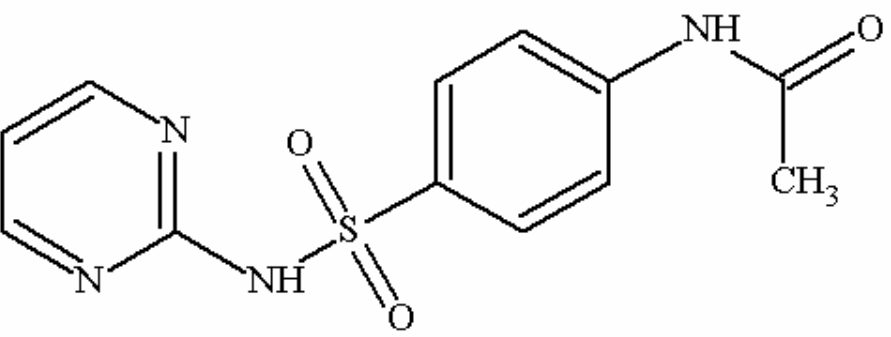
hemSk | Calc Solubility | Results | History | Database | SS Search

vlastnosti substituovaných derivátů

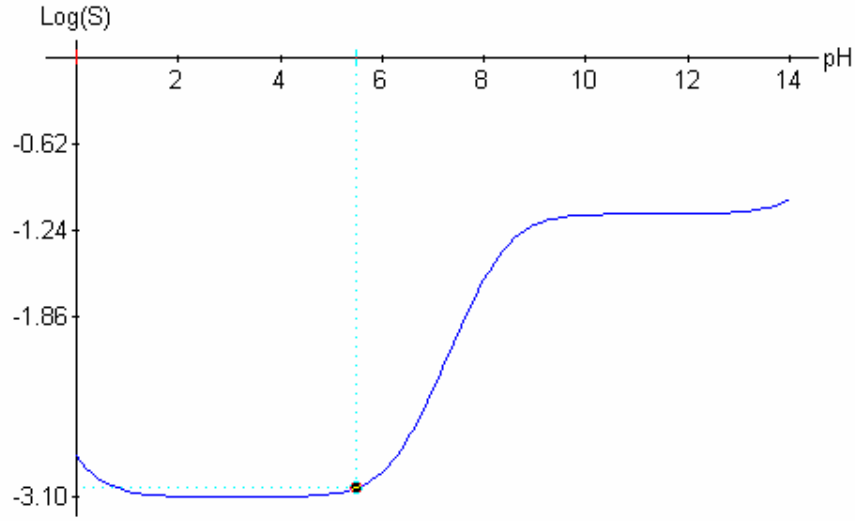


N-{4-[(pyrimidin-2-ylamino)-sulfonyl]fenyl}acetamid

R	σI	σR	π	LogP	pKa
CH2N	0.12	-0.7	0.48	1.29	7.6
dioxolo				1.18	6.69
CH3CH2	-0.01	-0.14	0.99	1.4	6.7
CH3	-0.01	-0.16	0.46	0.87	6.76
CH3O	0.3	-0.58	-0.09	0.95	6.47
H	**0**	**0**	**0**	**0.41**	**6.3**
CF3	0.4	0.11	0.57	1.38	4.19
Cl	0.47	-0.25	0.59	1.23	4.83
I	0.4	-0.16	1.03	1.67	4.91
NO2	0.67	0.1	-0.27	0.74	3.01
Br	0.47	-0.25	0.77	1.41	4.83
F	0.54	-0.48	0.05	0.69	5.13



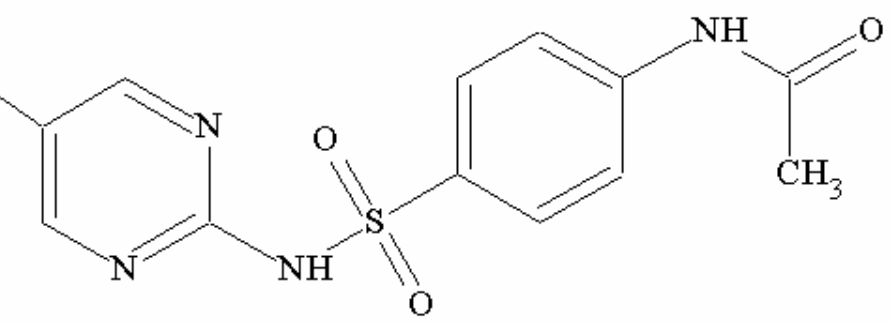
výpočet rozpustnosti v závislosti na pH



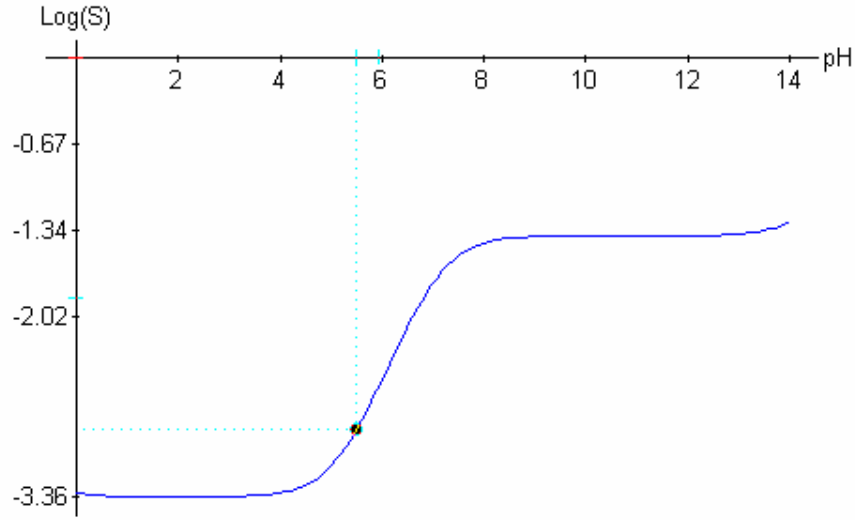

```
og(S) for neutral form:  -3.10

noanions:
 Log(S) (Charge on N):  -1.10 ± 1.0
nocations:
 Log(S) (Charge in aromatic):  -0.60 ± 1.0
 Log(S) (Charge near aromatic):  -0.60 ± 1.0
itterions:
 Log(S) for zwitterionic form(s):  -2.56 ± 1.0
her charged forms:
 Log(S) (summing charge: -1):  0.40 ± 1.5
 Log(S) (summing charge: -2):  -0.10 ± 1.5
 Log(S) (summing charge: +1):  0.40 ± 1.5
 Log(S) (summing charge: +2):  0.40 ± 1.5
 Log(S) (summing charge: +3):  1.40 ± 1.5

  Solubility, Mol/L: 0.0005  ( 37 °C )
```

pH	Solubility (g/L)	Solubility (mol/L)	Log(1/Solubility)	Log(Solubility)
5.1	0.25	8.4e-4	3.08	-3.08
5.2	0.25	8.5e-4	3.07	-3.07
5.3	0.25	8.7e-4	3.06	-3.06
5.4	0.26	8.9e-4	3.05	-3.05
5.5	0.27	9.2e-4	3.04	-3.04
5.6	0.28	9.5e-4	3.02	-3.02
5.7	0.29	9.9e-4	3.01	-3.01
5.8	0.3	1.0e-3	2.98	-2.98
5.9	0.32	1.1e-3	2.96	-2.96
6.0	0.35	1.2e-3	2.93	-2.93
6.1	0.37	1.3e-3	2.89	-2.89
6.2	0.41	1.4e-3	2.85	-2.85
6.3	0.46	1.6e-3	2.81	-2.81
6.4	0.52	1.8e-3	2.75	-2.75
6.5	0.59	2.0e-3	2.7	-2.7
6.6	0.68	2.3e-3	2.63	-2.63
6.7	0.79	2.7e-3	2.57	-2.57

Aggregative State: Solid, Melting point: Unknown



výpočet rozpustnosti v závislosti na pH



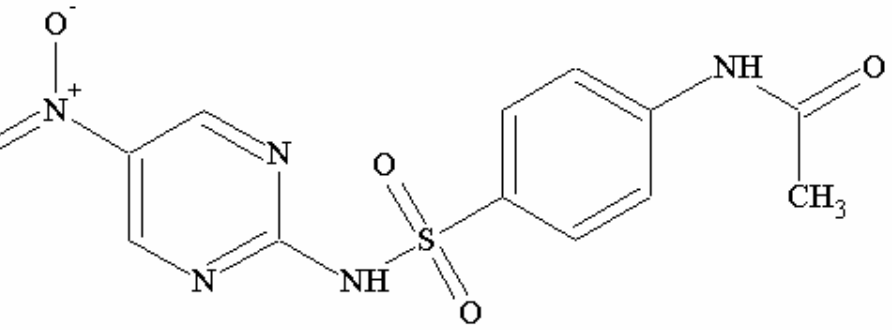
og(S) for neutral form: -3.36

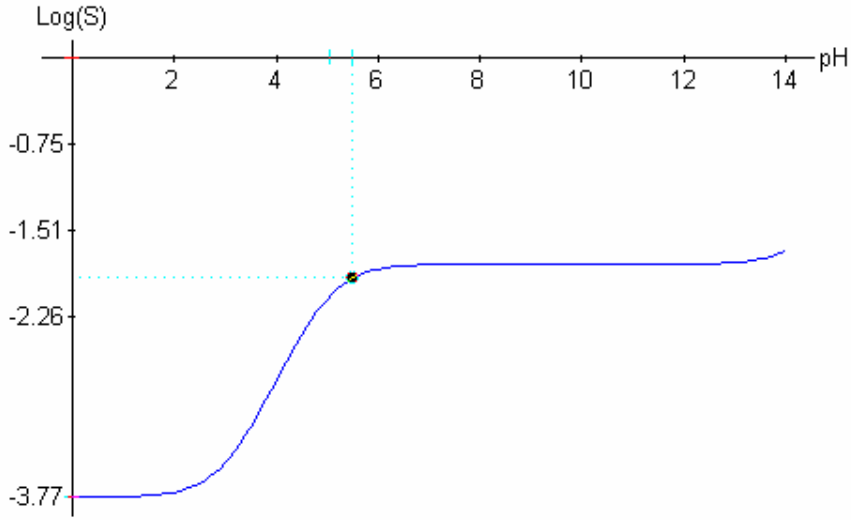
noanions:
Log(S) (Charge on N): -1.36 ± 1.0
nocations:
Log(S) (Charge in aromatic): -0.86 ± 1.0
Log(S) (Charge near aromatic): -0.86 ± 1.0
itterions:
Log(S) for zwitterionic form(s): -2.74 ± 1.0
her charged forms:
Log(S) (summing charge: -1): 0.14 ± 1.5
Log(S) (summing charge: -2): -0.36 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +1): 0.14 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +2): 0.14 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +3): 1.14 ± 1.5

pH	Solubility (g/L)	Solubility (mol/L)	Log(1/Solubility)	Log(Solubility)
5.1	0.26	8.3e-4	3.08	-3.08
5.2	0.29	9.4e-4	3.03	-3.03
5.3	0.33	1.1e-3	2.97	-2.97
5.4	0.38	1.2e-3	2.91	-2.91
5.5	0.44	1.4e-3	2.85	-2.85
5.6	0.52	1.7e-3	2.78	-2.78
5.7	0.61	2.0e-3	2.7	-2.7
5.8	0.73	2.4e-3	2.63	-2.63
5.9	0.88	2.8e-3	2.55	-2.55
6.0	1.06	3.4e-3	2.47	-2.47
6.1	1.28	4.1e-3	2.39	-2.39
6.2	1.54	5.0e-3	2.3	-2.3
6.3	1.86	6.0e-3	2.22	-2.22
6.4	2.23	7.2e-3	2.14	-2.14
6.5	2.67	8.6e-3	2.06	-2.06
6.6	3.18	0.01	1.99	-1.99
6.7	3.75	0.012	1.92	-1.92

Aggregative State: Solid, Melting point: Unknown

hemSk | Results | History | Database





výpočet rozpustnosti v závislosti na pH

og(S) for neutral form: -3.77

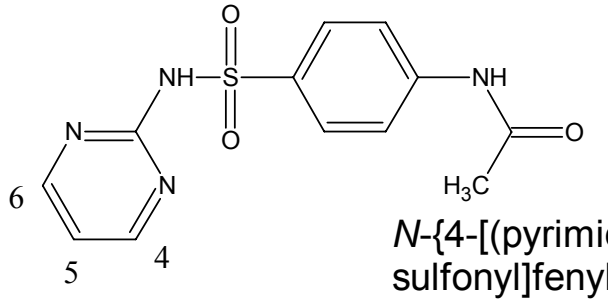
noanions:
Log(S) (Charge on N): -1.77 ± 1.0
nocations:
Log(S) (Charge in aromatic): -1.27 ± 1.0
Log(S) (Charge near aromatic): -1.27 ± 1.0
itterions:
Log(S) for zwitterionic form(s): -3.65 ± 1.0
her charged forms:
Log(S) (summing charge: -1): -0.27 ± 1.5
Log(S) (summing charge: -2): -0.77 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +1): -0.27 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +2): -0.27 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +3): 0.73 ± 1.5

pH	Solubility (g/L)	Solubility (mol/L)	Log(1/Solubility)	Log(Solubility)
5.1	3.18	9.4e-3	2.03	-2.03
5.2	3.5	0.01	1.98	-1.98
5.3	3.8	0.011	1.95	-1.95
5.4	4.08	0.012	1.92	-1.92
5.5	4.33	0.013	1.89	-1.89
5.6	4.55	0.013	1.87	-1.87
5.7	4.75	0.014	1.85	-1.85
5.8	4.92	0.015	1.84	-1.84
5.9	5.06	0.015	1.82	-1.82
6.0	5.18	0.015	1.81	-1.81
6.1	5.28	0.016	1.81	-1.81
6.2	5.36	0.016	1.8	-1.8
6.3	5.43	0.016	1.79	-1.79
6.4	5.48	0.016	1.79	-1.79
6.5	5.53	0.016	1.79	-1.79
6.6	5.56	0.016	1.78	-1.78
6.7	5.59	0.017	1.78	-1.78

Aggregative State: Solid, Melting point: Unknown

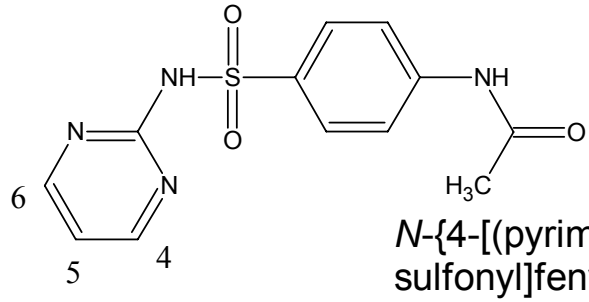
hemSk | Results | History | Database

souhrn výpočtu



N-{4-[(pyrimidin-2-ylamino)-sulfonyl]fenyl}acetamid

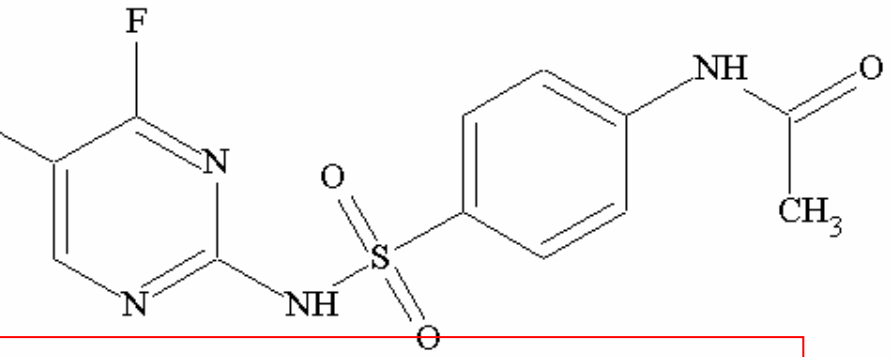
substituent			rozpustnost	ionizovaná frakce	rozpustnost	ionizovaná frakce
R	**LogP**	**pKa**	**Sol(7.4)**	**Fion(7.4)**	**Sol(5.5)**	**Fion(5.5)**
CH2N	1.29	7.6	95	39%	59	1%
dioxolo	1.18	6.69	380	84%	70	6%
CH3CH2	1.4	6.7	440	83%	81	6%
CH3	0.87	6.76	720	81%	150	5%
CH3O	0.95	6.47	1190	89%	150	10%
H	**0.41**	**6.3**	**2790**	**93%**	**270**	**14%**
CF3	1.38	4.19	3720	100%	700	95%
Cl	1.23	4.83	3870	100%	260	82%
I	1.67	4.91	5100	100%	320	80%
NO2	*0.74*	*3.01*	*5680*	*100%*	*4330*	*100%*
Br	1.41	4.83	6610	100%	450	82%
F	*0.69*	*5.13*	*8800*	*99%*	*440*	*70%*



N-{4-[(pyrimidin-2-ylamino)-sulfonyl]fenyl}acetamid

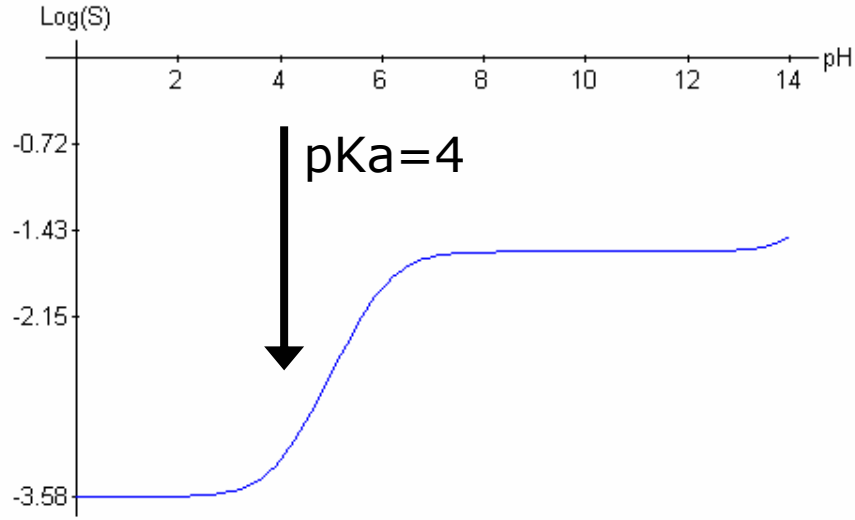
na tomto příkladu jsme zkoumali možnosti substituce v poloze 4
je zajímavé, že rozšíření této studie na disubstituované sloučeniny nalézá slibný derivát o sníženém pKa a pouze mírně zvýšené lipofilitě:

R	LogP	pKa	Sol(7.4)	Fion(7.4)	Sol(5.5)	Fion(5.5)
H	0.41	6.3	2790	93%	270	14%
F	0.69	5.13	8800	99%	440	70%
di-F	0.86	3.99	8300	100%	2160	97%
NO2	0.74	3.01	5680	100%	4330	100%



kontrolní výpočet rozpustnosti v závislosti na pH pro nejlepší navržený derivát

Ionic Form: H2L



og(S) for neutral form: -3.58

noanions:
Log(S) (Charge on N): -1.58 ± 1.0
nocations:
Log(S) (Charge in aromatic): -1.08 ± 1.0
Log(S) (Charge near aromatic): -1.08 ± 1.0
itterions:
Log(S) for zwitterionic form(s): -2.86 ± 1.0
her charged forms:
Log(S) (summing charge: -1): -0.08 ± 1.5
Log(S) (summing charge: -2): -0.58 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +1): -0.08 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +2): -0.08 ± 1.5
Log(S) (summing charge: +3): 0.92 ± 1.5

pH	Solubility (g/L)	Solubility (mol/L)	Log(1/Solubility)	Log(Solubility)
5.0	0.87	2.7e-3	2.58	-2.58
5.1	1.05	3.2e-3	2.49	-2.49
5.2	1.27	3.9e-3	2.41	-2.41
5.3	1.52	4.6e-3	2.33	-2.33
5.4	1.82	5.5e-3	2.26	-2.26
5.5	2.16	6.6e-3	2.18	-2.18
5.6	2.54	7.7e-3	2.11	-2.11
5.7	2.96	9.0e-3	2.04	-2.04
5.8	3.41	0.01	1.98	-1.98
5.9	3.89	0.012	1.93	-1.93
6.0	4.38	0.013	1.87	-1.87
6.1	4.87	0.015	1.83	-1.83
6.2	5.34	0.016	1.79	-1.79
6.3	5.8	0.018	1.75	-1.75
6.4	6.21	0.019	1.72	-1.72
6.5	6.59	0.02	1.7	-1.7
6.6	6.92	0.021	1.68	-1.68

Aggregative State: Solid, Melting point: Unknown

hemSk | Results | History | Database

Pro přesnější výpočty a předpovědi potřebujeme informace o geometrii molekuly,

ty získáme buď

- měřením (difrakční metody, NMR ...)
- z databází (Brookhaven ...)
- výpočtem spojeným s takovými změnami geometrie molekuly, které vedou ke snižování energie

možnosti a účel výpočtu vnitřní energie molekul

Výpočet energie daného modelu molekuly (Single Point Energy Calculations)

Výpočet energie daného modelu molekuly se používá pro výpočet vlastností molekuly jejíž geometrický model máme k dispozici. Hodnoty těchto vlastností závisí na tom, kde se model nachází na potenciálové hyperploše:

- Výpočet energie daného modelu molekuly v globálním minimu poskytne informaci o nejstabilnější konformaci molekuly.
- Výpočet energie daného modelu molekuly v lokálním minimu poskytuje informace o našem modelu v řadě stabilních konformacích.
- Výpočet energie daného modelu molekuly v sedlovém bodu poskytne informaci o transitním stavu modelu.
- Výpočet energie daného modelu molekuly v kterémkoliv jiném bodě na potenciálové energoploše poskytne informaci o dané geometrii, nestabilní konformaci nebo transitním stavu.

Výpočet okamžité energie daného modelu molekuly může být proveden před optimalizací anebo po ní..

Poznámka: Nelze srovnávat energie vypočtené různými metodami neboť každá zvažuje jiné předpoklady a výchozí podmínky. Do jisté míry lze srovnávat pouze změny a rozdíly těchto energií pro srovnatelné modely.

Optimalizace geometrie molekuly

Geometrické optimalizace se používají k nalezení stabilních (nejstabilnějších) konformací daného modelu molekuly. Taková optimalizace může být provedena před tím, než začneme s výpočty vlastností nebo analýzou naší molekuly.

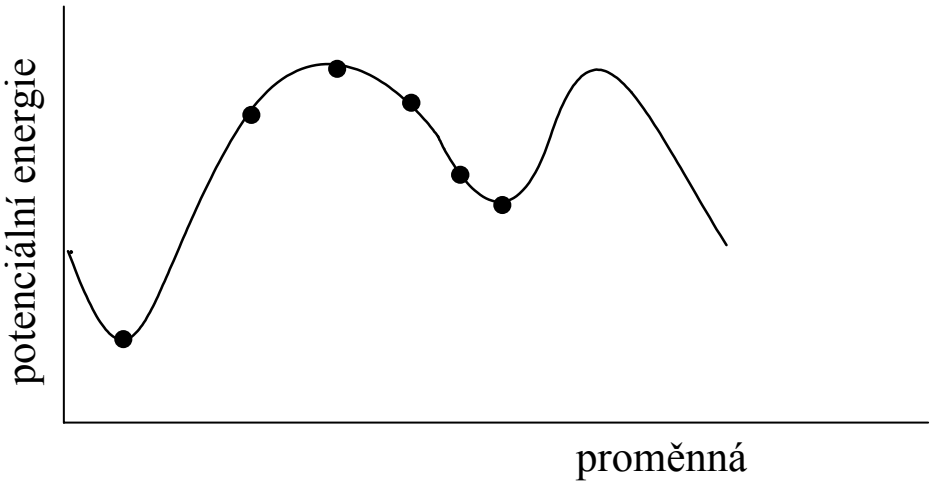
Nalezení globálních a lokálních energetických minim je velmi často provedeno prostřednictvím minimalizace (vnitřní) energie molekuly. Nalezení sedlového bodu vede k optimalizaci transitního stavu.

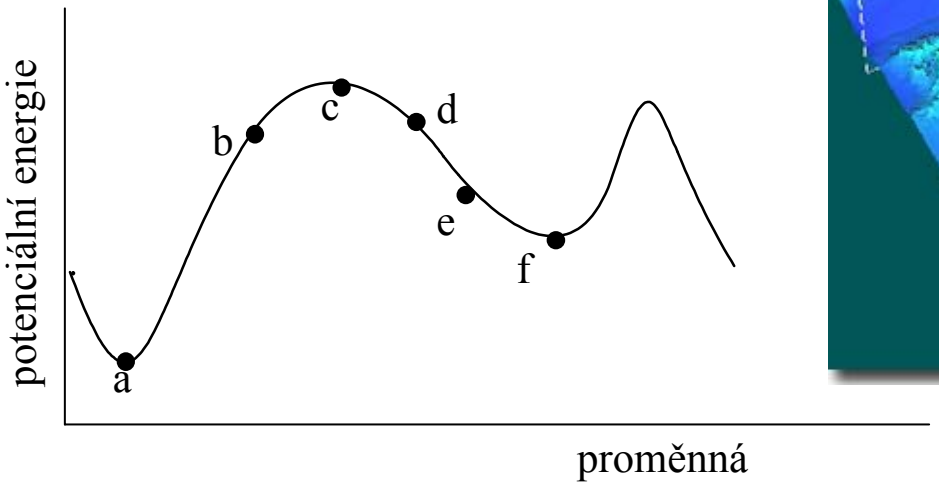
Možnost geometrické optimalizace a její konvergence k minimu závisí na výchozí geometrii, použitých potenciálových energetických funkcích a ustanovení minimálního přijatelného gradientu mezi optimalizačními kroky (kritéria konvergence).

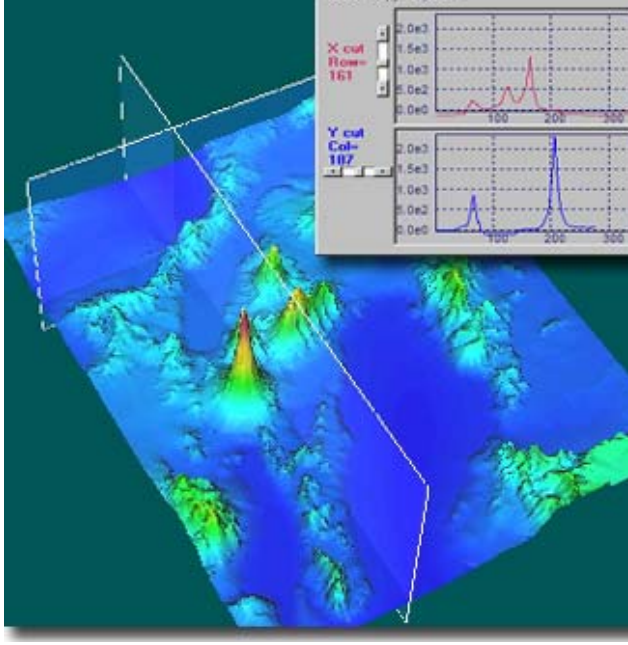
Optimalizace geometrie jsou v nejjednodušším případě iterativní a začínají tím, že v určité výchozí geometrii:

1. provedeme výpočet energie daného modelu molekuly pro tuto výchozí geometrii;
2. koordináty pro určitou podmnožinu atomů jsou změněny a je znovu vypočtena okamžitá energie daného modelu molekuly pro onu změněnou konformaci;
3. prvá či druhá derivace energie (podle metody) podle atomických koordinát určí další umělou změnu geometrie molekuly.
4. Pro provedené změně jsou energie a její derivace vypočteny znovu a cyklus se opakuje tak dlouho, pokud není dosaženo konvergence.
5. Proces je ukončen. Je znázorněna daná geometrie a je oznámena její energie.

Obrázek pro jednoduchost ukazuje nalezení
minima na dvourozměrném grafu. Dosažení optima si ukážeme.





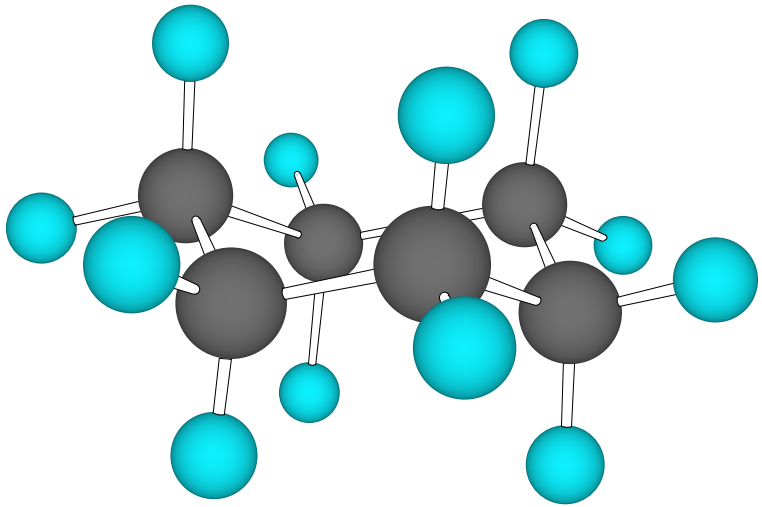


Výchozí geometrie molekuly určí, které minimum je výpočtem dosaženo. Pokud začneme v geometrii (b) je výsledek minimalizace geometrie (a), která je globálním minimem. Pokud začneme v bodě (d) získáme nejspíše geometrii (f), která je lokálním minimem. Přiblížení se minimu je určeno definováním minimem gradientu, který musí být dosažen. Geometrie (f), namísto (e), může být dosažena zmenšením požadovaného gradient.

Abychom zajistili, že nebylo dosaženo sedlového bodu změníme molekulu manuálně a znovu provedeme minimalizaci.

Můžeme vidět snadno důvod: cyklohexan velmi často při optimalizaci vklouzne do lokálního maxima zkřížené vaničky a nedoběhne až do židličky.

11,92 kcal/mol
50 kJ/mol

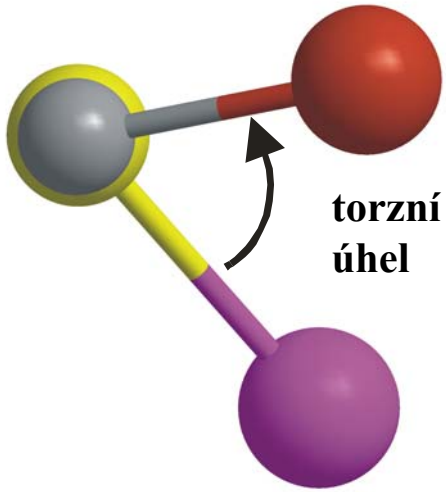


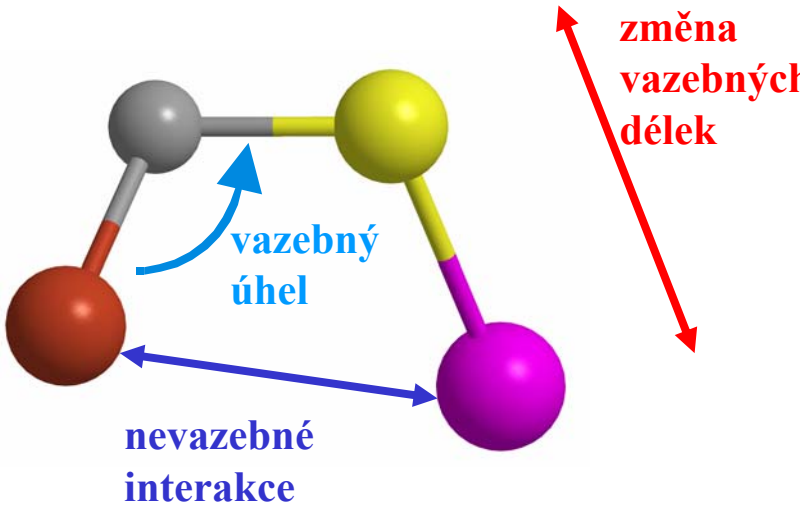
6,55 kcal/mol
27,42 kJ/mol

Molekulová mechanika, princip metody

Molekulární mechanika, MM, popisuje energii molekuly použitím sady klasicky odvozených potenciálových energetických funkcí. Energetické funkce a parametry pro jejich hodnocení jsou známy jako silové pole. MM používá:

· jádra a elektrony pojednané dohromady jako částice kulového tvaru
· vazby mezi nimi jsou nahrazeny harmonickými oscilátory
· nevazebné interakce mezi těmito částicemi jsou popsány energiemi za použití klasické mechaniky
· jsou použity individuální energetické funkce k popisu vazebného stretchingu, změny úhlů vazeb a úhlů torzních, ale i nevazebných interakcí, funkce jsou získány empirickými parametry
· souhrn interakcí dává prostorovou informaci o částicích, přičemž získané energie nemají absolutní význam (slouží ke srovnání)





základní změny, které používá molekulová mechanika

metodika vyšetřuje součet energií od
vazebných členů - energie vazeb, vazebných úhlů, torzních úhlů
nevazebných členů – energie elektrostatická a van der Waalsova interakční energie

Vnitřní pohyby v molekulách (Vondrášek)

lokální pohyby (0,1 pm – 0,5 nm, 10^{-16} – 10^{-1} s

- atomové fluktuace
  - malé posuny potřebné pro vazby substrátů
  - flexibilita vazebných a torzních úhlů pro pohyb vyšších struktur
  - energetický zdroj pro překonání bariér (vibrace, termální pohyby)
  - enropický zdroj vazby ligandů a strukturálních změn
- pohyby postranních řetězců
  - umožnění přístupu k ligandům
  - uzavření aktivního místa
- pohyby smyčky (např. proteinu)
  - uspořádání pův. neuspořádané struktury (aktivace enzymu, tvorba viru
  - přesuny částí uspořádaných struktur
- pohyby koncových ramen
  - vazebná specifika

pohyby tuhých těles (100 pm – 1 nm, 10^{-9} – 1 s)

- pohyby helikálních struktur
  - strukturální změny velkého rozsahu
  - přechody mezi substavy
- pohyby domén
  - otevírání a zavírání aktivního místa
  - zvětšování vazebných oblastí antigenů
- pohyby podjednotek
  - allosterické přechody řídící vaznost a aktivitu

pohyby velkého rozsahu (0,5 nm, 10^{-7} – 10^{4} s)

- změny sekundární struktury
  - aktivace hormonů
  - sbalování proteinů
- disociace a asociace

Kvantově chemické metody

metody *ab-initio*

- ⊕ přesné
- ⊕ postihující libovolné vazby
- ⊕ i slabé mezimolekulové interakce

- ⊖ náročné na čas a vybavení počítačů
- ⊖ omezené na menší systémy s počtem atomů
  několik málo desítek

semiempirické metody

- ⊕ středně přesné
- ⊕ postihující libovolné vazby u parametrizovaných atomů
- ⊕ aplikovatelné i na větší systémy o počtu atomů ve stovkách

- ⊖ dobré výsledky pouze u některých molekul (modelování)
- ⊖ nevhodné pro postižení slabých mezimiolekulových interakcí

kvantově chemické metody uplatňují kvantovou mechaniku na chemické problémy

za předpokladu, že nemůžeme přesně určit stav systému řešíme jeho popis jako vlnovou funkci

takovou vlnovou funkci Ψ řeší Schroedingerova rovnice

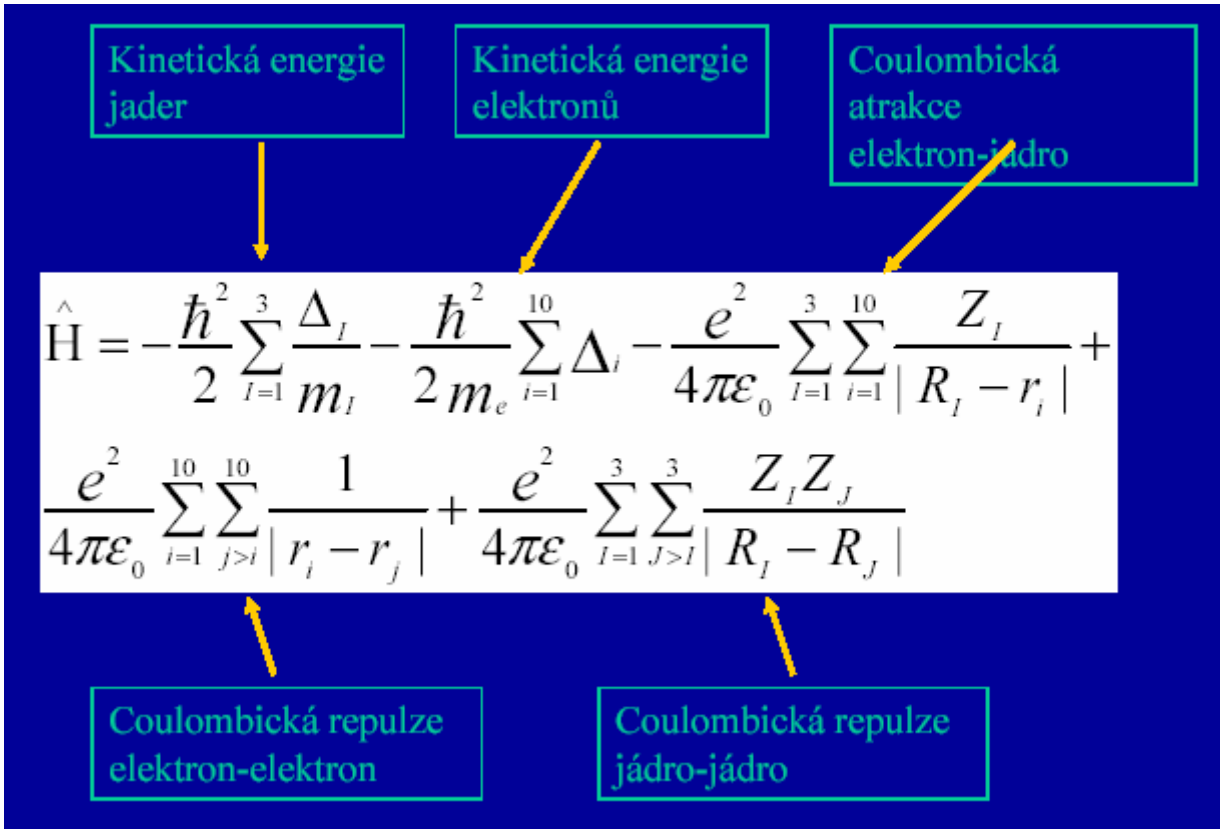
$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

kde $\hat{H}$ je operátor Hamiltonián
OPERÁTOR -předpis, kterým se jedné funkci f(x,y) přiřazuje funkce jiná, např. g(x,y)

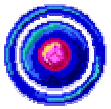
ve Scroedingerově rovnici je hamiltonián operátorem odvozeným z klasických funkcí pro kinetickou a potenciální energii

hamiltonián lze obvykle sestavit, jeho absolutní řešitelnost je se stoupající složitostí tak obtížná, že bez určitých zjednodušení to ani nemusí být možné

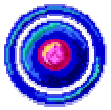
hamiltonián pro molekulu vody



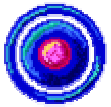
Semiempirické výpočty



Semiempirické výpočty řeší Hamiltonián některou z metod zjednodušujících toto řešení tak, aby bylo realisticky proveditelné.



Na nejnižší úrovni rozeznáváme jednoelektronové a vyšší metody.

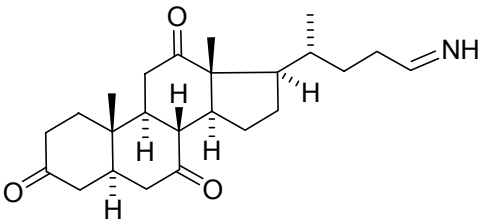


Z dvoueletronových metod se používají např. metody

- MINDO/3
- MNDO
- AM1
- PM3
- MNDO-d

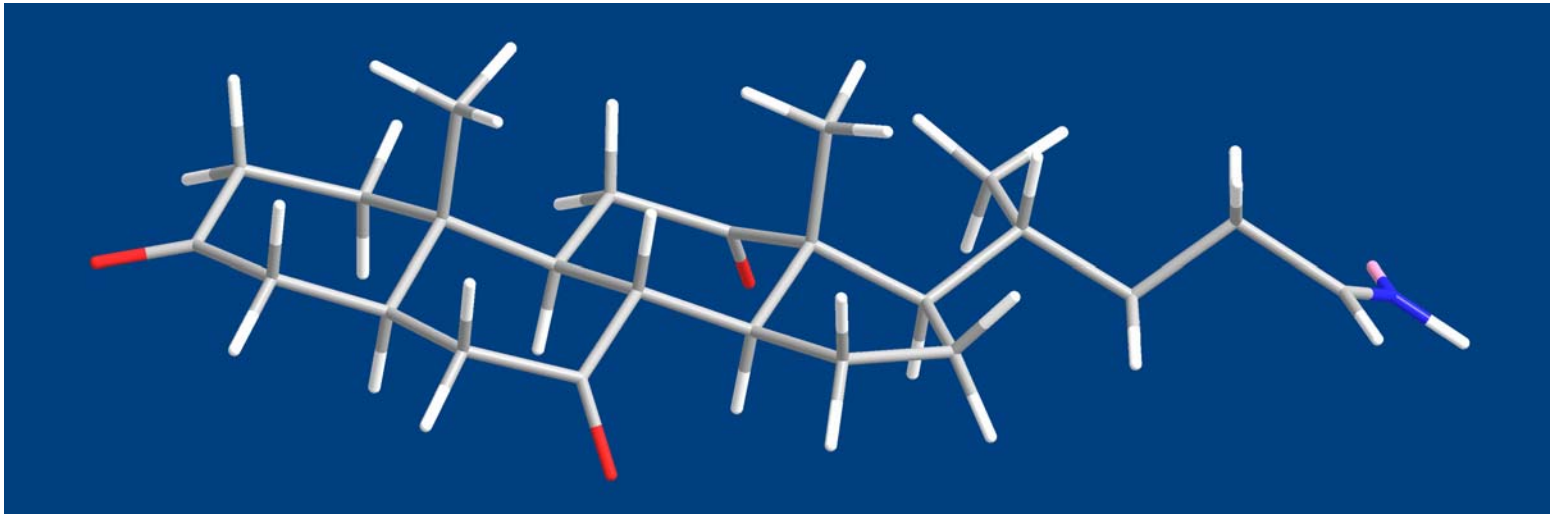
Praktické výpočty

Příklad výpočtu konformace molekuly s nejnižší energií

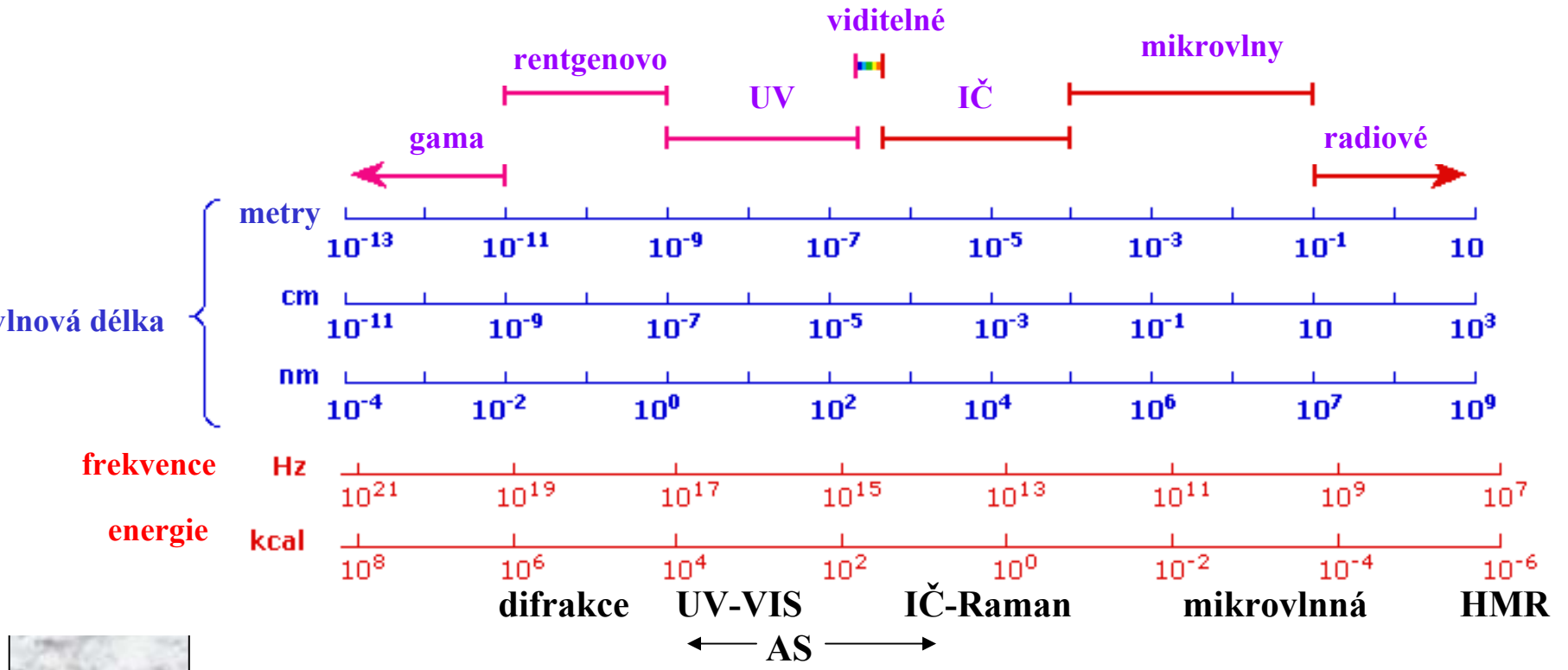


Praktické výpočty

Příklad výpočtu konformace molekuly s nejnižší energií



spektrum elektromagnetických vln



interakce s atomy elektrony vibračními a rotačními stavy molekul spinem jader

možnosti studia vlastností molekul

hmotová spektrometrie
měří hmotu iontů/částic vzniklých v energetickém poli ze vzorku jemuž je dodána energie a které jsou pak analyzovány podle poměru hmota/náboj

analýza

chiroptické metody
termín chiroptický označuje optické měřící techniky (používající refrakce, absorpce či emise anisotropního záření) pro výzkum chirálních látek
[tj. měření optické rotace při stálé vlnové délce, optická rotační disperse (ORD), cirkulární dichroismus (CD), a cirkulární polarizace luminescence (CPL)]

dělící metody, chromatografie a určování logP a logD
dělení látek a určování jejich lipofility a biodostupnosti

elektroanalytické metody, pH, redox

zkoumání biologické a farmakologické aktivity

Konec

nashledanou příště