



Organická chemie pro biochemiky I

část 12

I-12-1

Vztah mezi strukturou, vlastnostmi, reaktivitou a biologickou účinností (interakcemi),

vazebné faktory, sterické faktory,

vliv dihedrálního úhlu na vnitřní energii a fyzikální vlastnosti, rotační bariéra,

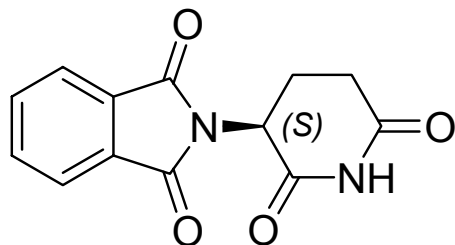
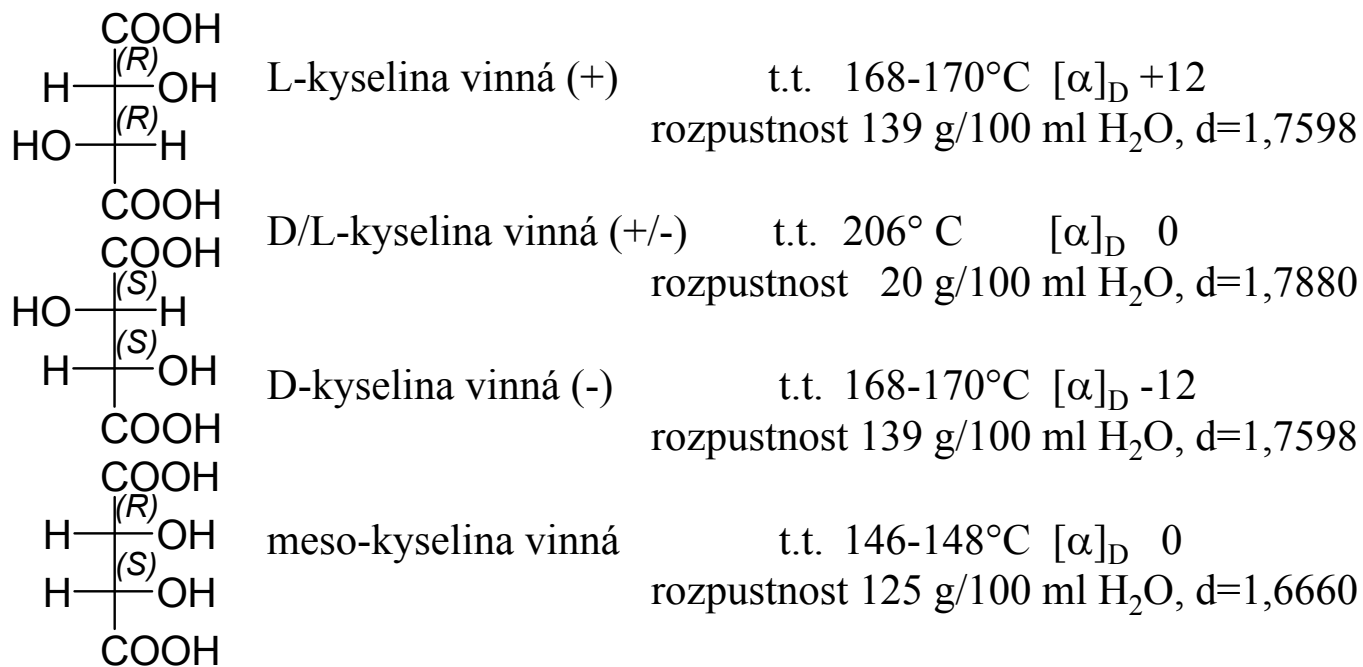
Karplusova rovnice,

možnosti předpovědi vlastností sloučenin z podrobné znalosti struktury,

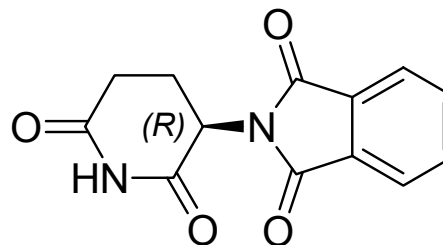
možnosti a účel výpočtu energie molekul,

možnosti studia vlastností molekul

Vztah mezi strukturou, vlastnostmi, reaktivitou a biologickou účinností (interakcemi),



thalidomid



I-12-3

vazebné faktory, sterické faktory,

popisují vlastně konstituci látek

vazebné faktory rozlišují řád vazby, vazbu σ a π , jejich reaktivitu a polaritu schopnost reagovat nukleofilním či elektrofilním atakem ale i uplatnění elektronových efektů (I-efekt a M-efekt)

sterické faktory popisují kromě konstituce i konfiguraci a konformaci umožňují úvahy o přístupnosti reakčního centra, o Waldenově zvratu při S_N2 substituci, o retenci konfigurace ale i o chirálním průběhu reakcí a indukci chiralit a chirální katalýze

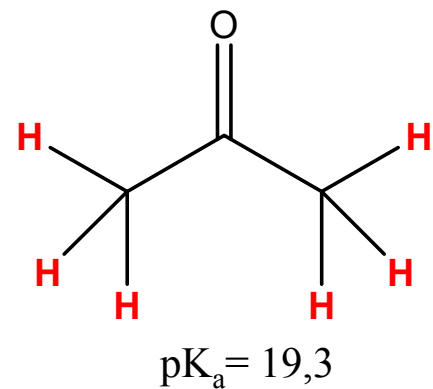
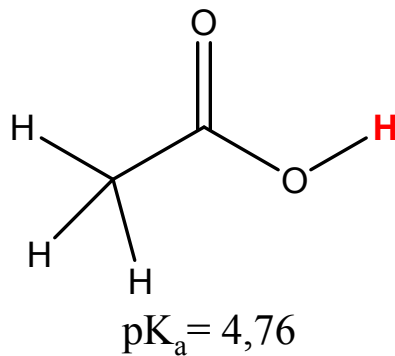
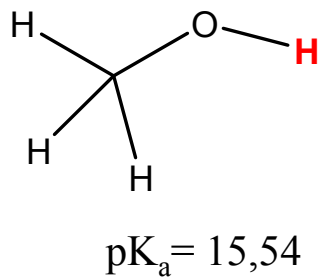
polární faktory

důsledek polarizace vazeb

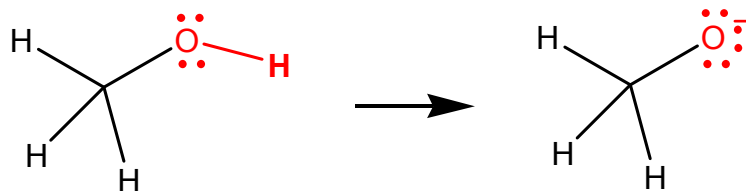
jsou sloučeniny, které mohou mít tendenci „půjčovat“ elektron a jiné jej „přijímat“ - dostanou se pak do stavu, který má výhodný poměr entropie/enthalpie; příbuzný pochod je vlastně stabilizace stavu molekuly přijetím vodíkového kationtu H^+ a jeho odevzdání

ty, které vodíkový kation H^+ přijímají nazývá teorie Brønsteda a Lowryho bázemi, ty, které jej přijímají, nazývá tato teorie kyselinami

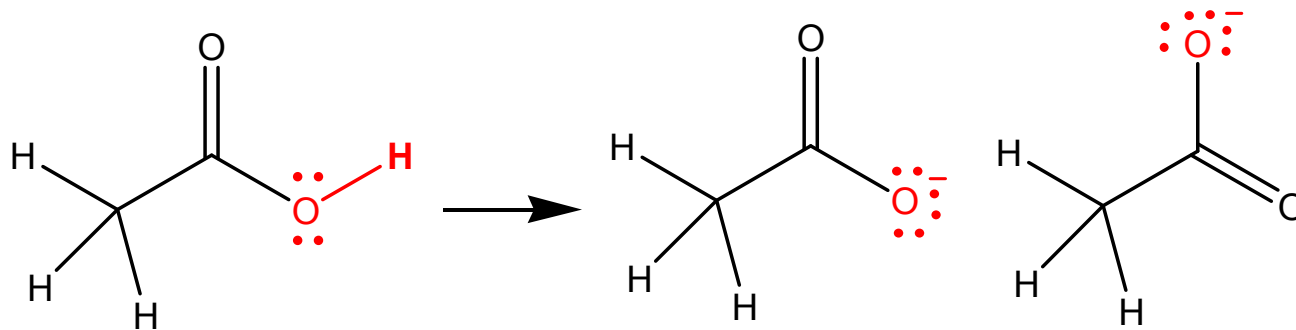
proces, který je obecnější nazývá Lewisovskou kyselinou látku, která může přijmout elektronový pár a Lewisovskou bází takovou látku, která jej poskytne



Důsledkem ochoty či neochoty organických látek poskytovat H^+ jsou vlastnosti organických kyselin



anion se stabilizuje po odevzdání H^+ negativním nábojem na již tak elektronegativním atomu, což není výhodné



anion se stabilizuje tím, že na kyslík přesune záporný náboj a dále rezonancí několika možných „mezních struktur“

Ionizované struktury se často stabilizují interakcí s molekulami rozpouštědla jímž nemusí být vždy jen voda



proton Brønstedovské kyseliny je buď přenesen na molekulu rozpouštědla nebo odtržen (a stabilizován jinak)



báze se v nevodném rozpouštědle projeví podobně



takové jevy se projevují v organické chemii a rozšiřují „klasické“ chápání „kyselého“ a „basického“ projevu na nevodná prostředí ale i na vzájemné ovlivnění organických látek

Zajímavý je např. vliv vlastností rozpouštědla na disociaci, např. kyseliny octové při 25 °C

voda		$1,75 \times 10^{-5}$
20 % dioxanu	80 % vody	$5,11 \times 10^{-6}$
45 % dioxanu	55 % vody	$4,93 \times 10^{-7}$
70 % dioxanu	30 % vody	$4,78 \times 10^{-9}$
82 % dioxanu	18 % vody	$7,24 \times 10^{-11}$
10 % methanolu	90 % vody	$1,25 \times 10^{-5}$
20 % methanolu	80 % vody	$8,34 \times 10^{-6}$
benzen		nezměřitelně malá

Rozpouštědla se podílejí na formování kyselosti látek

a/ protože se účastní výměny zásobárny (poolu) protonů (H^+); v souhlase s tím jsou konstanty kyselosti (ale i basicity) závislé na aciditě či basicitě rozpouštědla

b/ všechny ionty v roztoku silně polarizují molekuly ve svém okolí; velikost těchto interakcí v polárních protických rozpouštědlech (voda) je obrovská, naopak je velmi malá v nepolárních a obtížně polarizovatelných rozpouštědlech jako uhlovodíky

c/ elektrostatická energie nabitě částice klesá se stoupající dielektrickou konstantou prostředí (ϵ); dielektrická konstanta je vliv na sílu, kterou se v daném prostředí dvě opačně nabitě desky přitahují; dielektrická konstanta pro kapaliny a roztoky se dá určit ze změny kapacitance kondenzátoru prázdného a naplněného kapalinou

voda	$\epsilon = 80$
acetonitril	$\epsilon = 39$
aceton	$\epsilon = 21$
benzen	$\epsilon = 2,3$

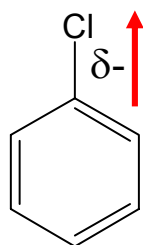
Zajímavý je i vliv změny struktury na kyselost (K_a) organických kyselin

octová	CH_3COOH	$1,75 \times 10^{-5}$
propionová	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	$1,40 \times 10^{-5}$
dekanová	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	$1,50 \times 10^{-5}$
chlorooctová	$\text{Cl-CH}_2\text{COOH}$	$1,55 \times 10^{-3}$
jodoctová	$\text{I-CH}_2\text{COOH}$	$7,50 \times 10^{-4}$
trichlorooctová	$\text{Cl}_3\text{C-COOH}$	$3,00 \times 10^{-1}$
methoxyoctová	$\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{COOH}$	$3,30 \times 10^{-4}$
malonová	$\text{HOOC-CH}_2\text{-COOH}$	$1,4 \times 10^{-2}$ a $2,2 \times 10^{-6}$
methylamin	CH_3NH_2	K_b $4,38 \times 10^{-6}$
p-nitroanilin	$\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$	K_b $1,00 \times 10^{-13}$

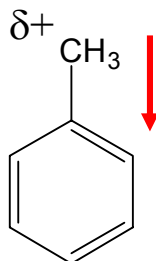
Struktura molekuly (přítomnost elektrony dodávajících či elektrony odebírajících skupin) silně ovlivní polarizovatelnost vazeb v okolí ale i stabilitu polarizovaných útvarů a tak i např. kyselost organických kyselin

induktivní (indukční)

hovoříme-li o schopnosti atomu polarizovat vazbu, hovoříme o induktivním efektu



odtahování elektronů ze struktury
negativní indukční efekt, -I efekt



poskytnutí elektronů struktuře
pozitivní indukční efekt, +I efekt

Elektrony odčerpávající vliv (-I efekt) mají

$-N^+R_3$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-CN$, $-COOH$, $-COOR$, $>C=O$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO$, $-ONO$

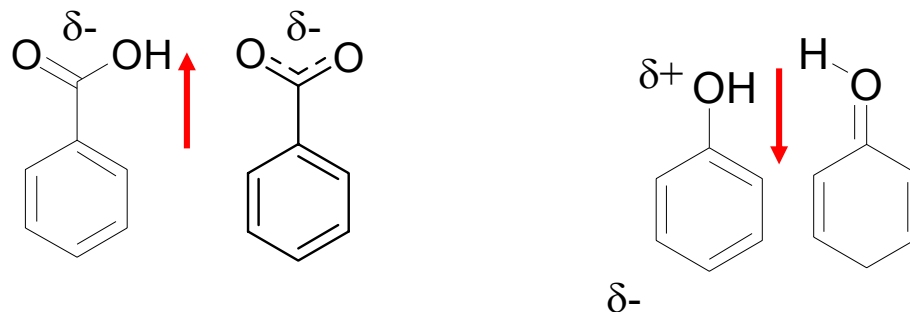
Elektrony poskytující vliv (+I efekt)

$-CH_3$, -alkyl, $-MgBr$, $-NH_2$, $-NR$, $-O^-$, $-S^-$,

efekt se samozřejmě snižuje se vzdáleností

mezomerní efekt

mesomerní (rezonanční) efekt podobně poskytuje prostřednictvím π elektronů struktury elektrony nebo je odebírá (+M efekt a -M efekt)



i zde dojde k ovlivnění síly kyselin (jde však pouze o praktický příklad, efekty jsou obecného charakteru) dodáním či odčerpáním elektronů, kromě stabilizace „rozložením náboje“ do mezomerních struktur

+M efekt mají („odpuzování elektronů spojené se zvýšením vaznosti“)

$-\text{O}^-$, $-\text{S}^-$, $-\text{OR}$, $-\text{O}^+\text{R}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{S}^+\text{R}_2$, $-\text{NR}_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$

-M efekt mají („odpuzování elektronů spojené se snížením vaznosti“)

$=\text{N}^+\text{R}_2$, $=\text{NR}$, $=\text{O}$, $=\text{CR}_2$, $=\text{S}$, $\equiv\text{N}$, $\equiv\text{CR}$

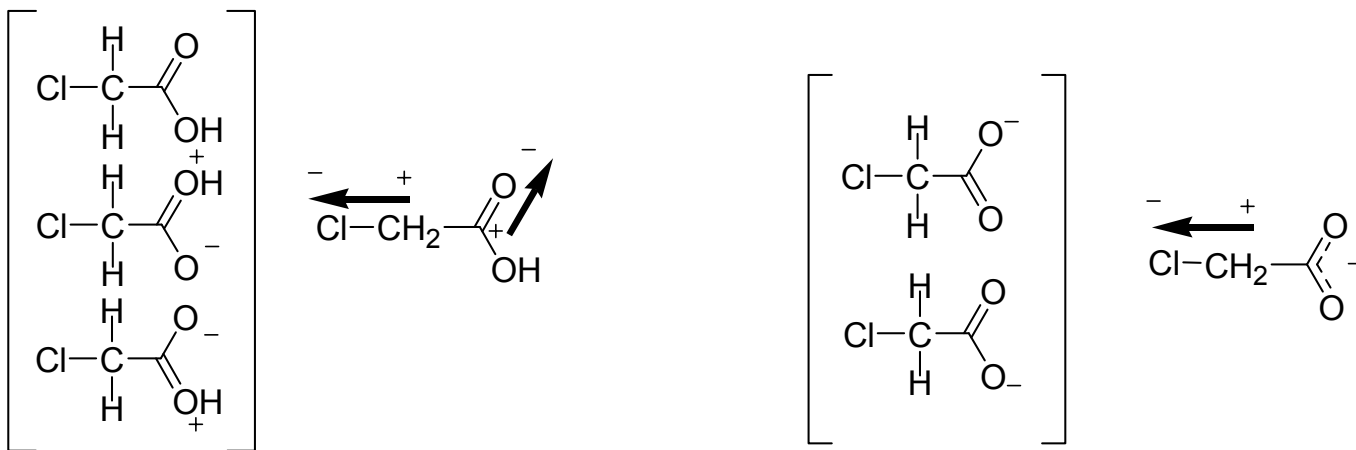
Při hodnocení vlivů na vazbu musíme vždy zvažovat

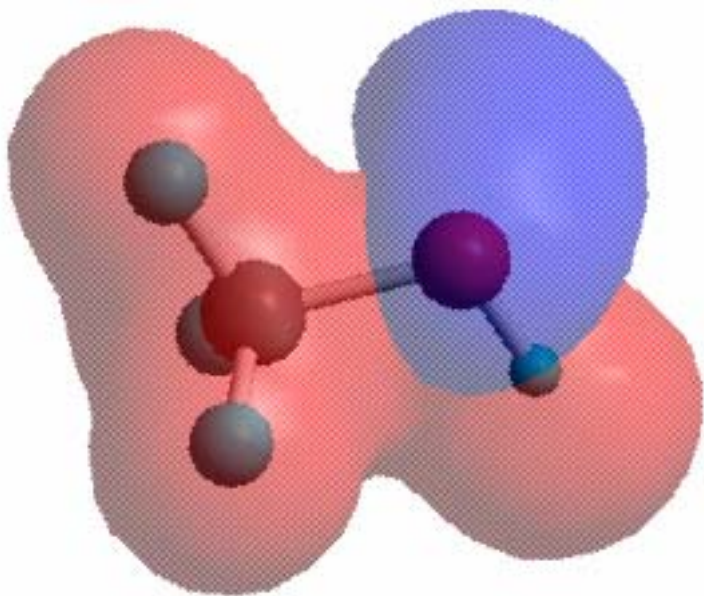
a/ tvorbu určitého útvaru a

b/ jeho stabilitu

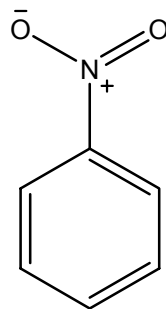
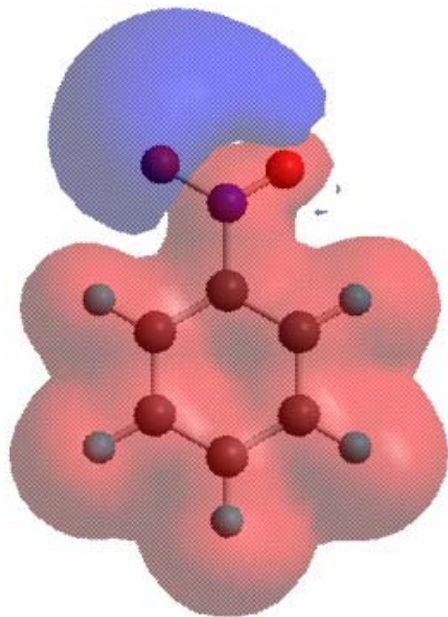
tak např. u chloroctové kyseliny chlor odčerpá elektrony ze sousedního uhlíku podobně jako karboxyl oba uhlíky mají kladný náboj a budou přispívat k větší nestabilitě kyseliny a tím k její větší kyselosti

aniont je charakterizován negativním nábojem karboxylátu a dipolem chlor-uhlík a je tudíž stabilní, přítomnost dvou kladných sousedních atomů je dokonce eliminována a stabilita zvýšena

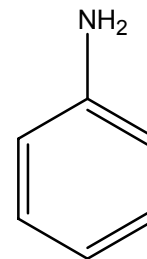
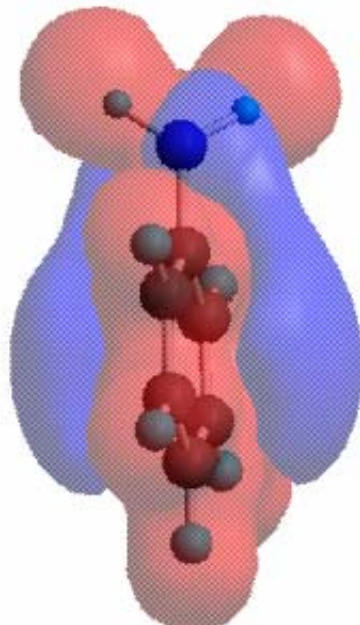
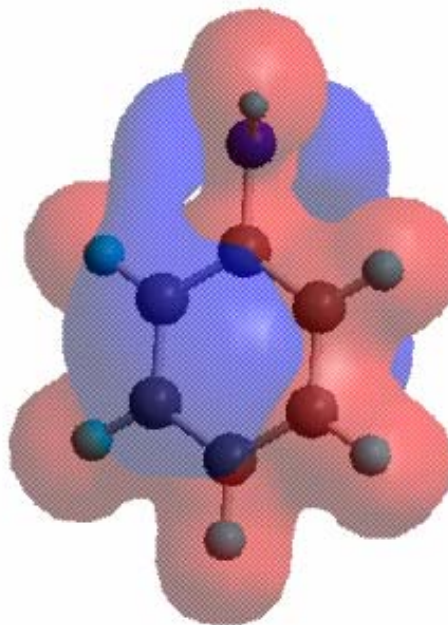




obrázek elektrostatických potenciálů vypočtený programem MOPAC
PM3 pro methanol
modrá znamená negativní náboj, červená pozitivní
polarizace je zřejmá



„nabitá“ rezonanční struktura
nitrobenzenu



elektrostatické potenciálové
plochy anilinu
modrá je zápornější než červená

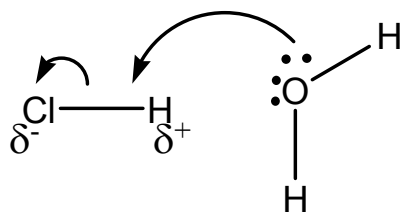
I-12-15

příklady Lewisových kyselin

H₂O, **HCl**, **HBr**, **HNO₃**, **R-COOH**, **R-OH**,
Li⁺, **Mg²⁺**, **Br⁺**, **AlCl₃**, **BF₃**, **TiCl₄**, **ZnCl₂**

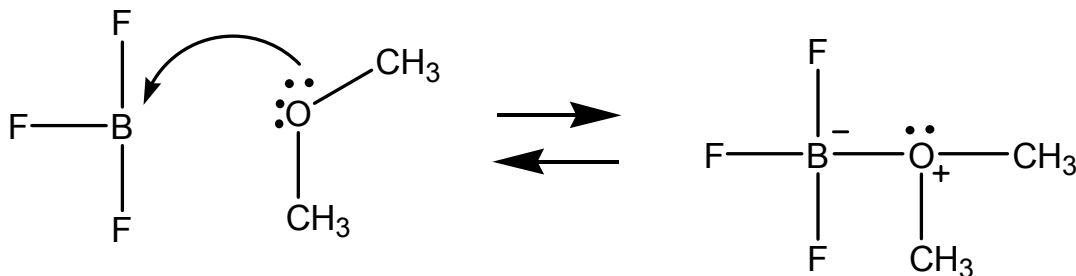
příklady Lewisových basí

R-CH₂-**ÖH**, CH₃-**Ö**-CH₃, ester, amid, sulfid



HCl
Lewisova
kyselina

voda
Lewisova
báze

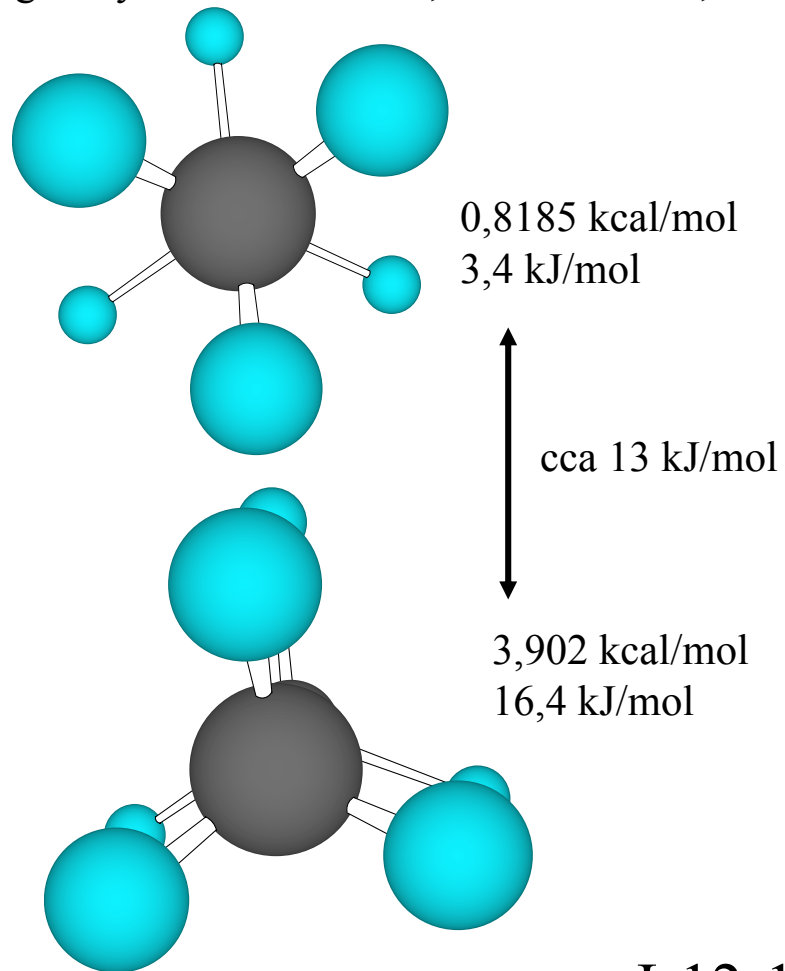
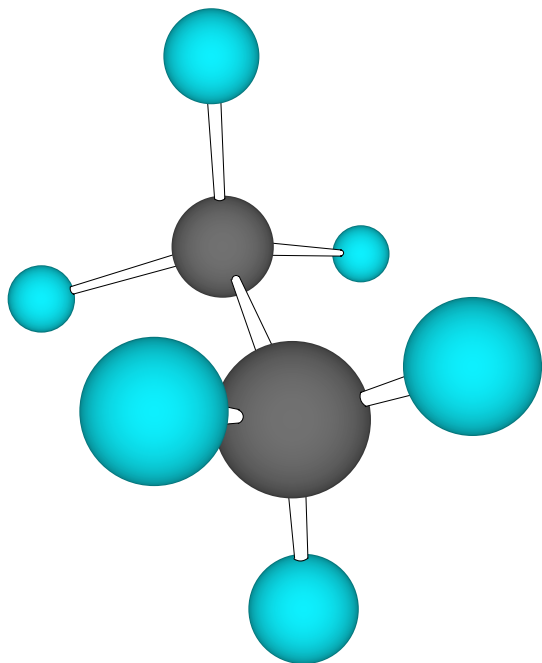


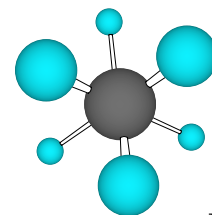
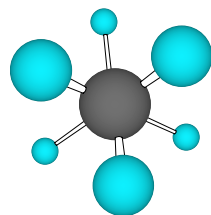
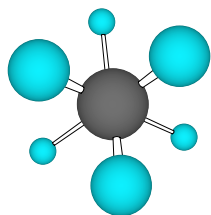
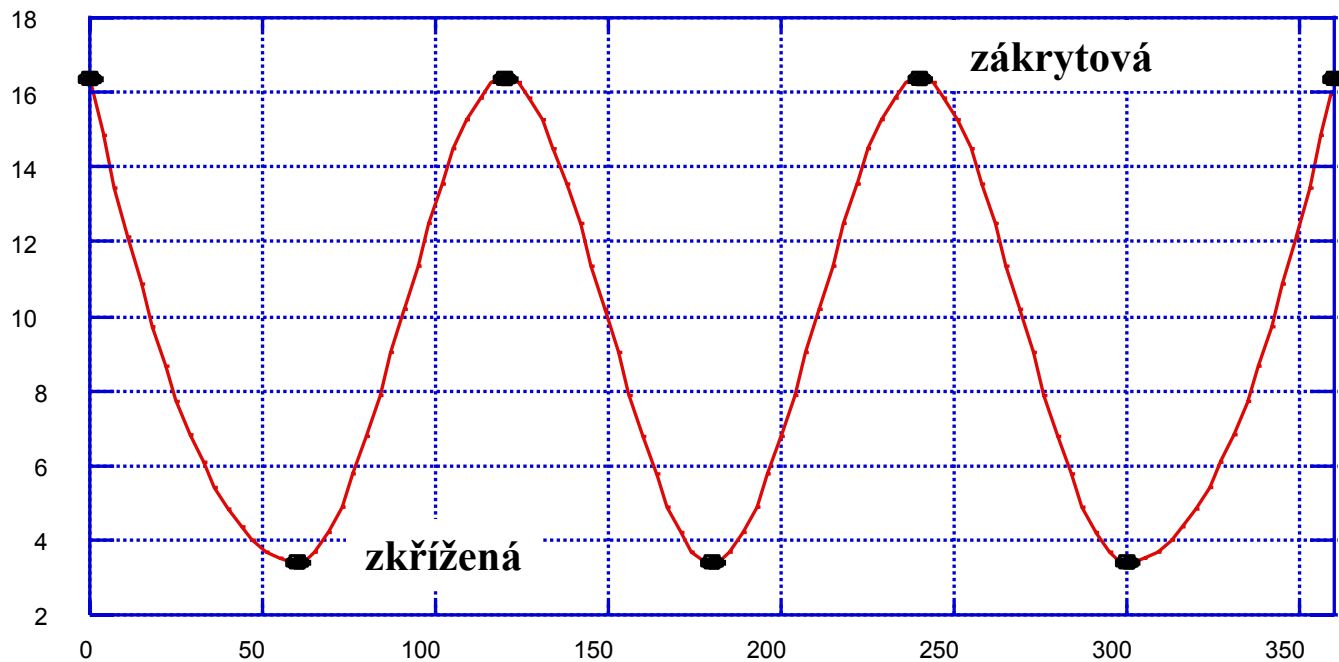
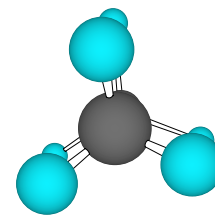
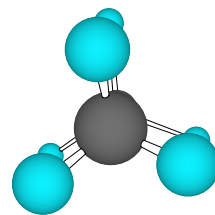
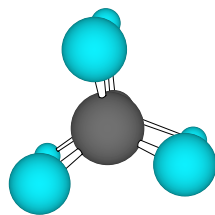
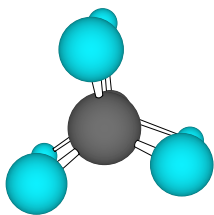
fluorid
boritý
Lewisova
kyselina

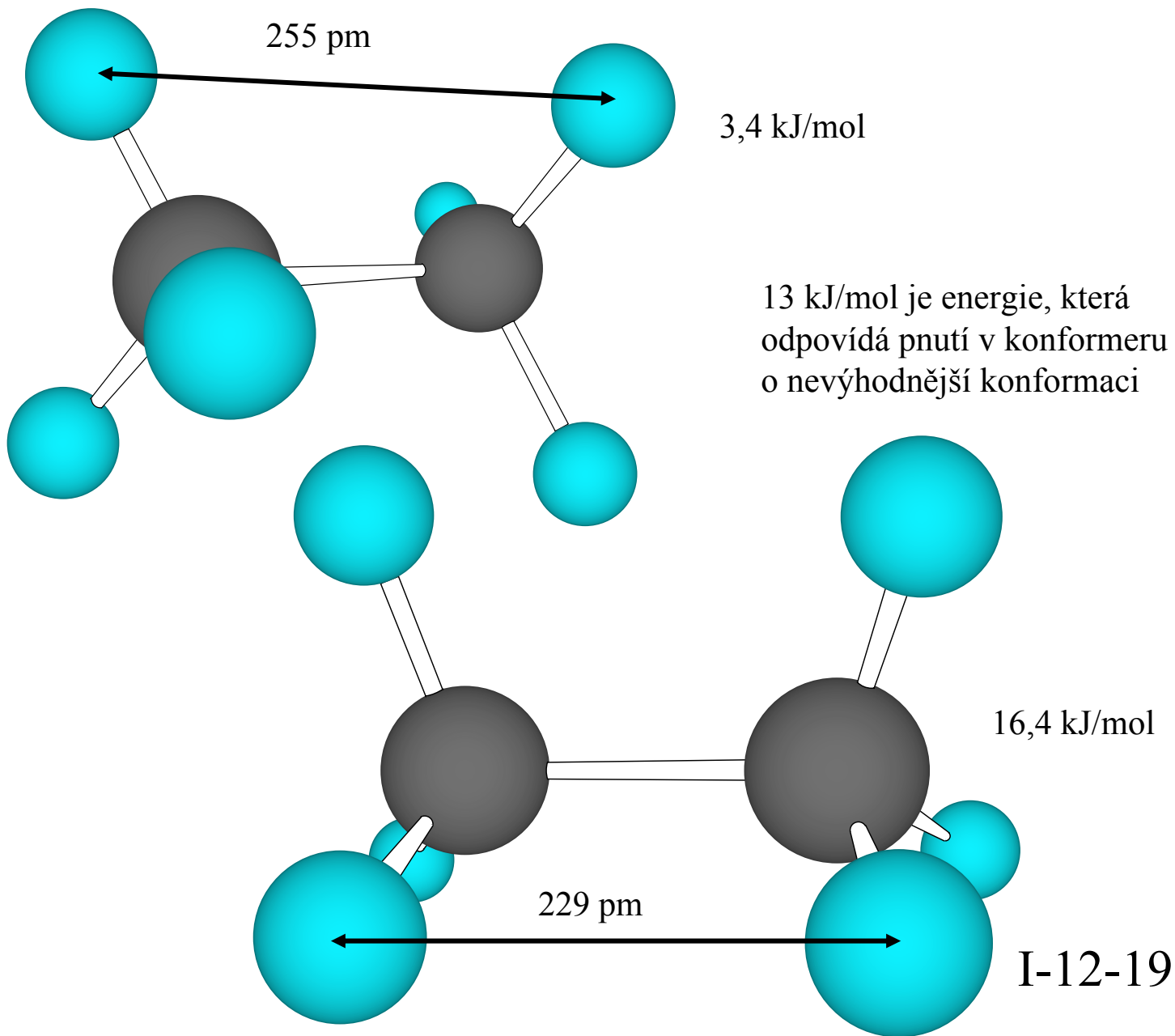
dimethyl
ether
Lewisova
báze

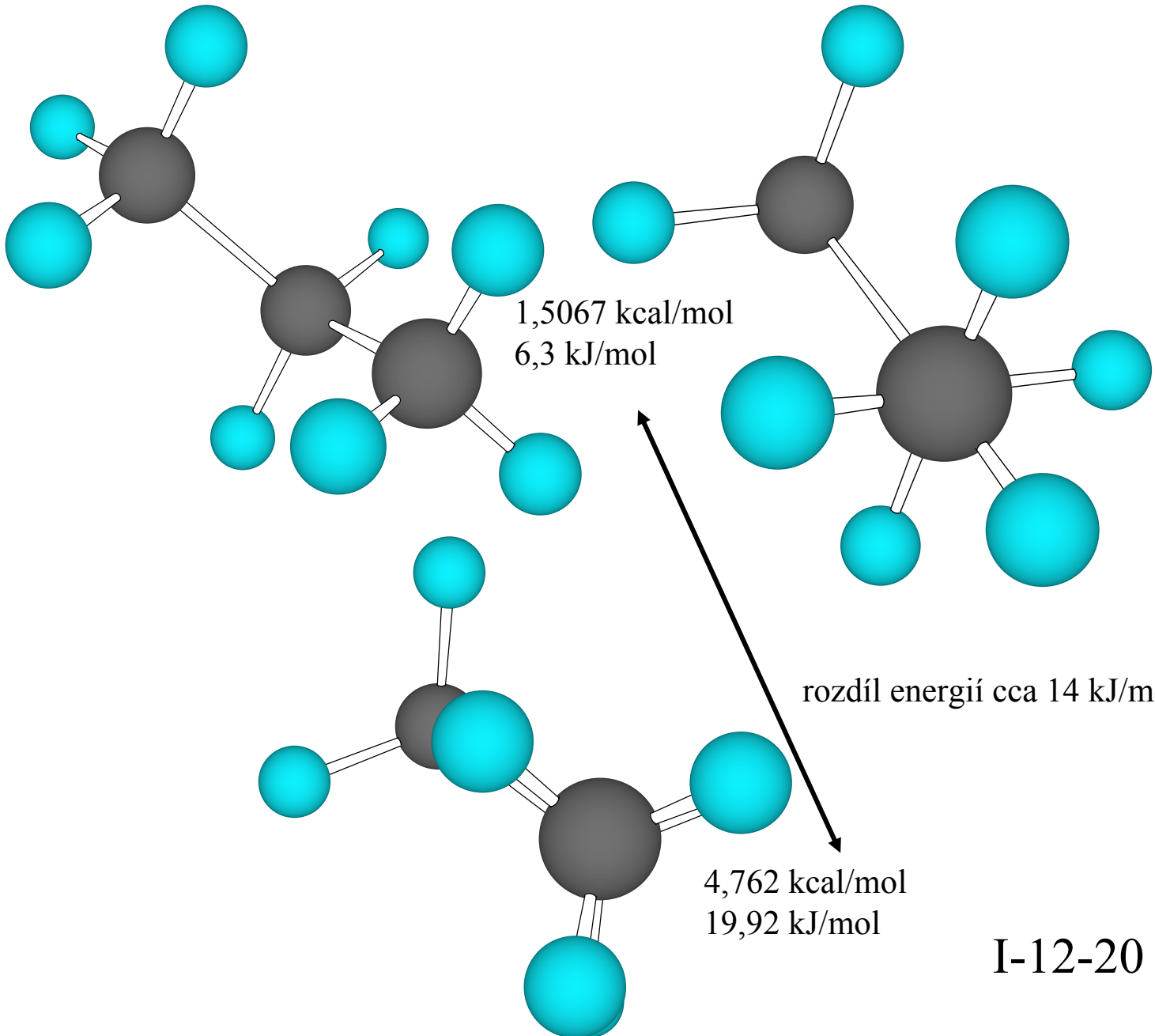
vliv dihedrálního úhlu na vnitřní energii a fyzikální vlastnosti, rotační bariéra,

konformační analýza
konformace ethanu

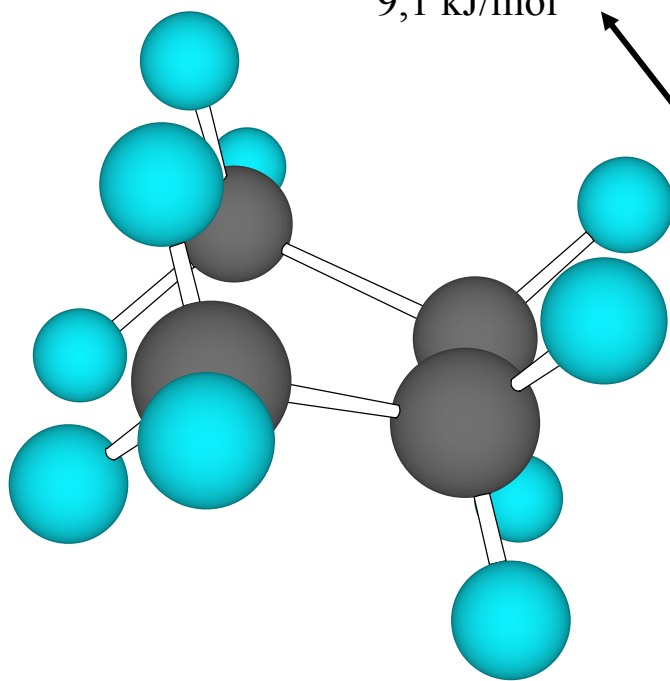
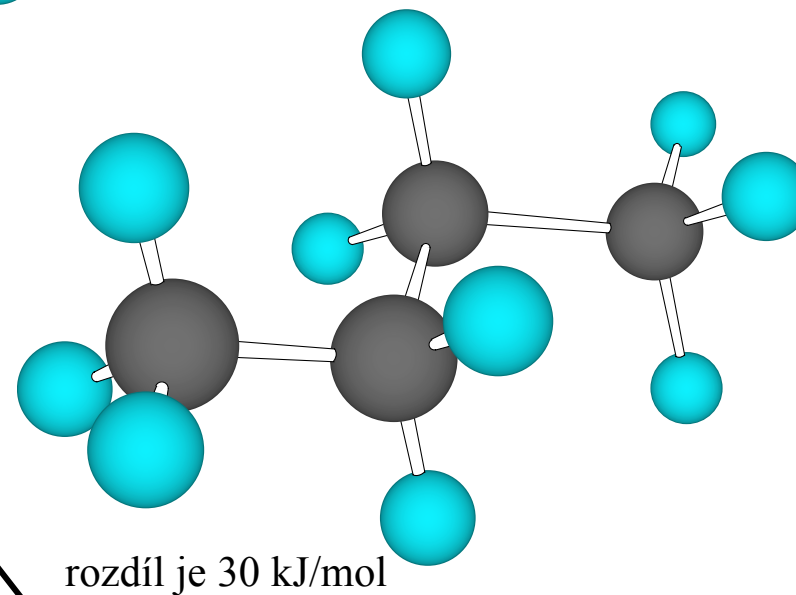
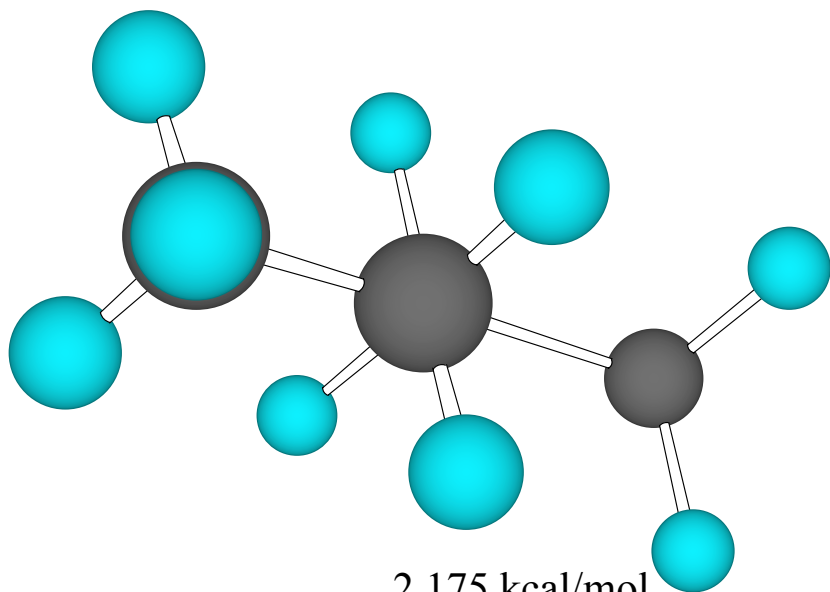






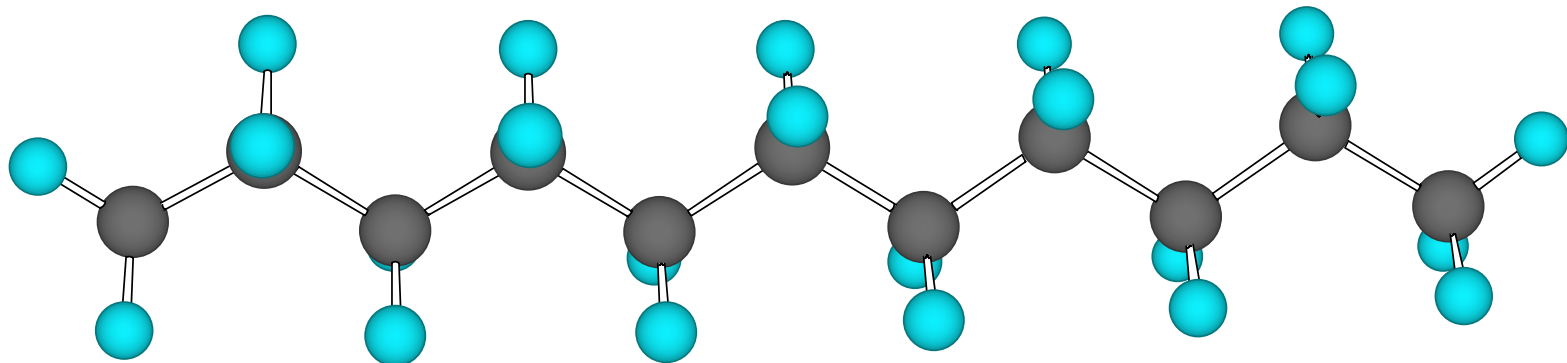


I-12-20



(výpočty provedeny MM2)

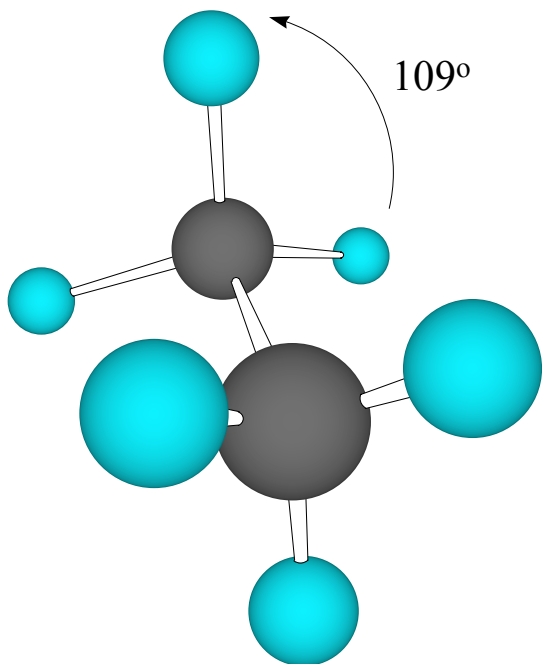
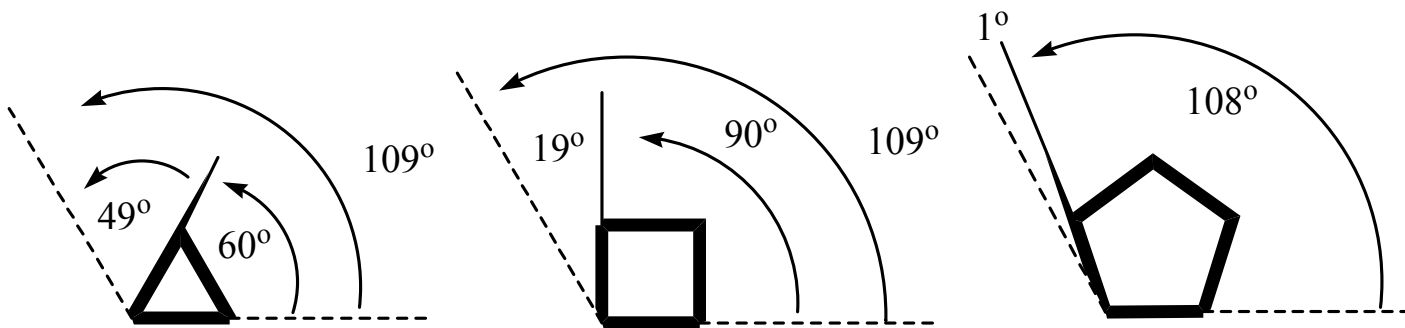
I-12-21



konformační energetické příspěvky konformerů alkanů

			kJ/mol	kcal/mol
H - H	zákryt	torzní pnutí	4,0	1,0
H - CH ₃	zákryt	torzní pnutí	6,0	1,4
CH ₃ - CH ₃	zákryt	sterické a torzní pnutí	11	2,6
CH ₃ - CH ₃	gauche (sc)	sterické pnutí	3,8	0,9

konformační analýza cykloalkanů - pnutí

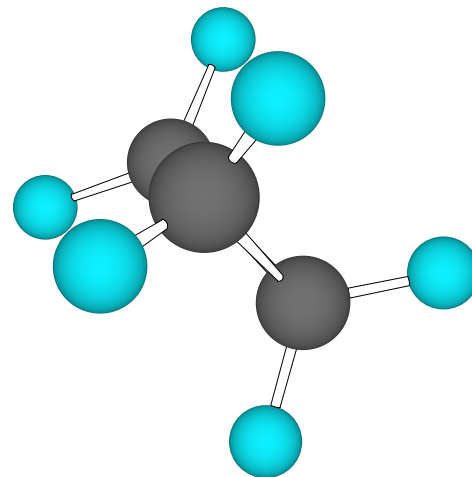
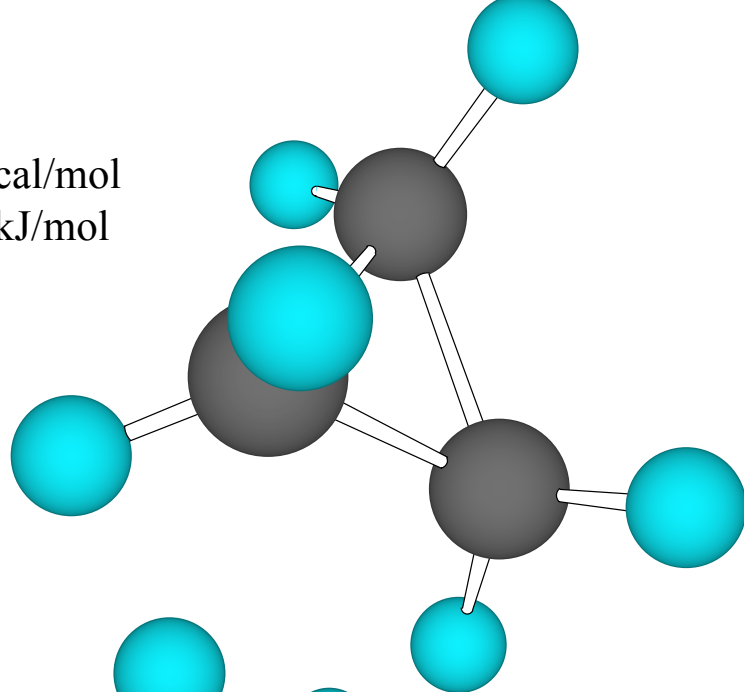


Adolf von Baeyer předpověděl v r. 1885, že vzhledem k úhlu mezi vazbami uhlíku 109° budou kruhy kromě 5ti a 6ti-členných tak „napnuté“, že nebudou syntetizovatelné

Baeyerovo pnutí

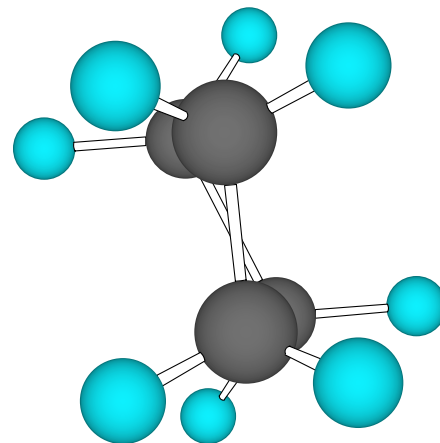
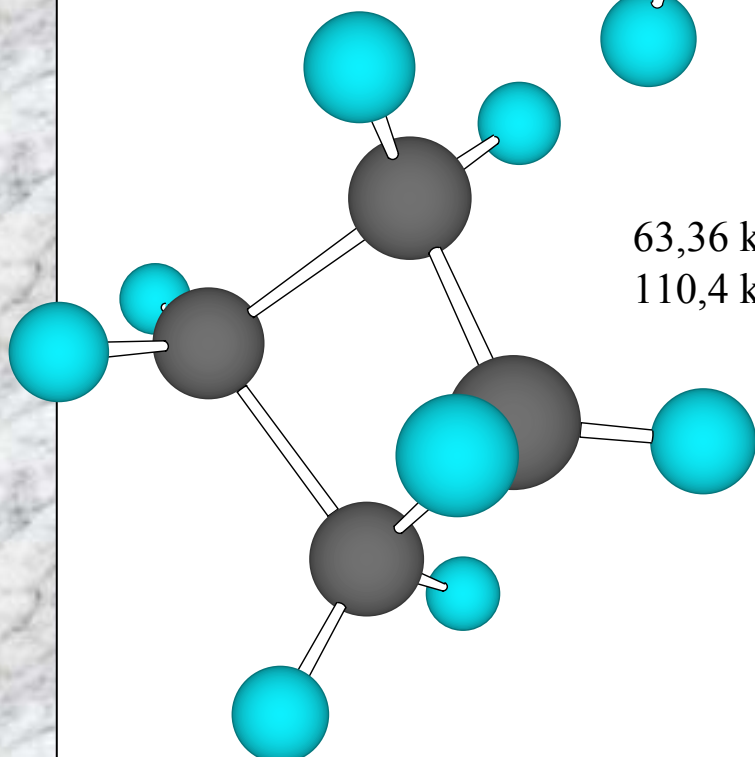
Ize připravit kruhy od 3 i přes 30 uhlíků velké

27 kcal/mol
115 kJ/mol



3x zákrytová konformace

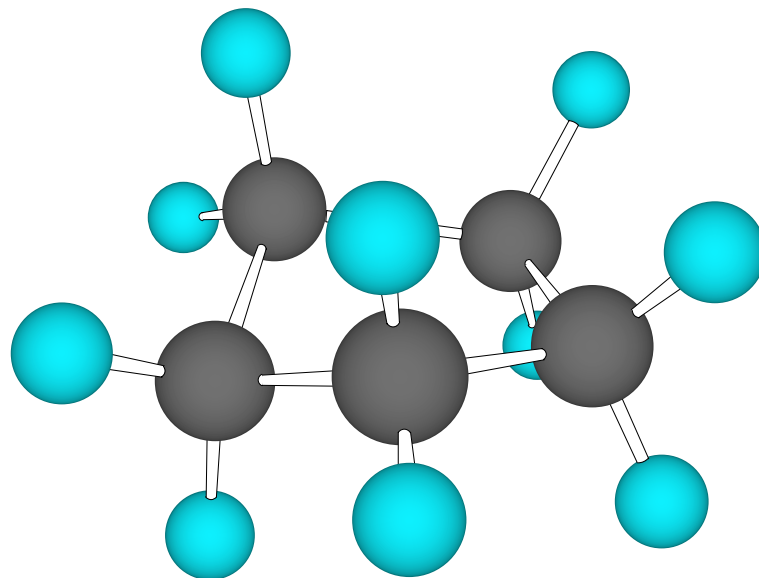
63,36 kcal/mol
110,4 kJ/mol



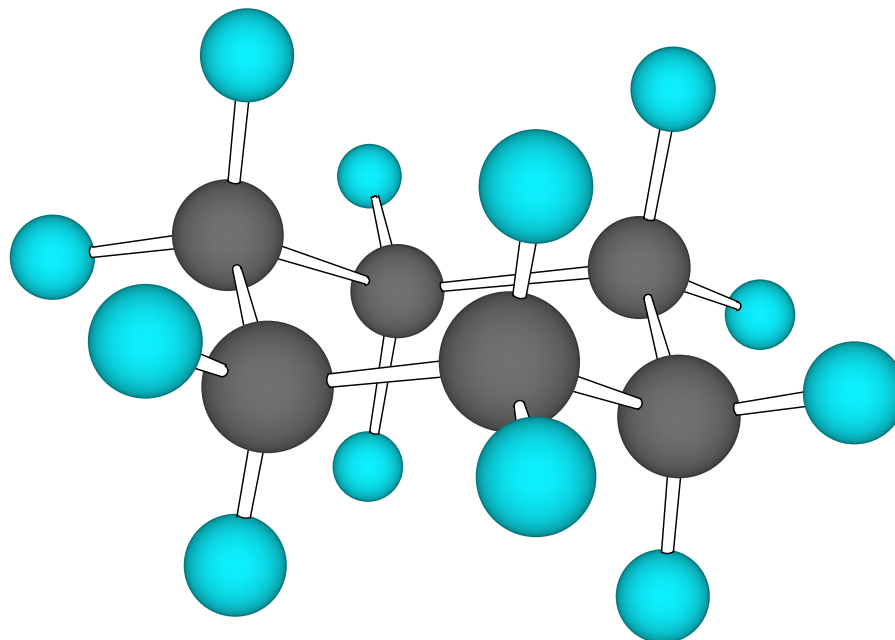
4x gauche

I-12-24

11,424 kcal/mol
47,830 kJ/mol

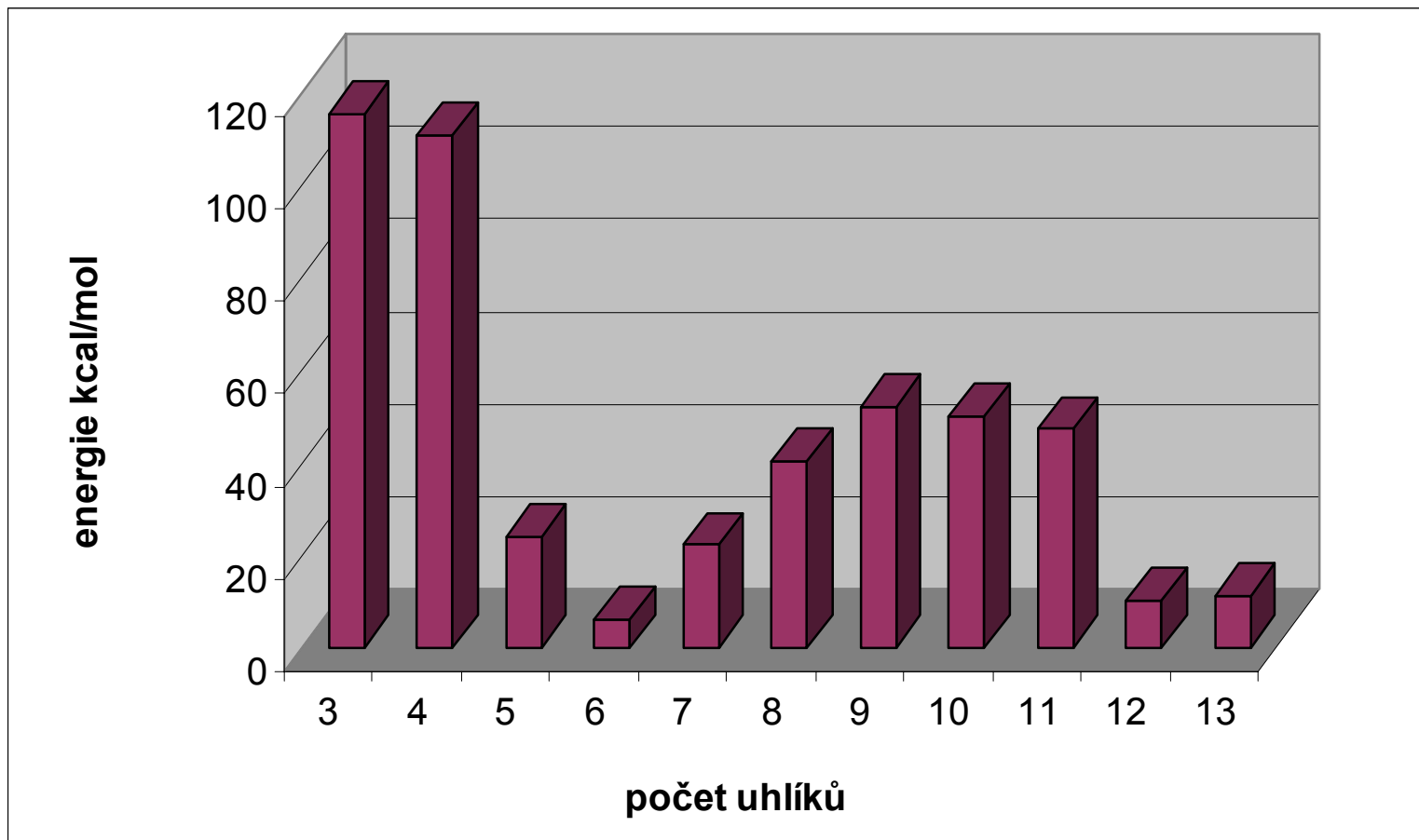


6,562 kcal/mol
27,473 kJ/mol



I-12-25

torzní energie sepnutého kruhu

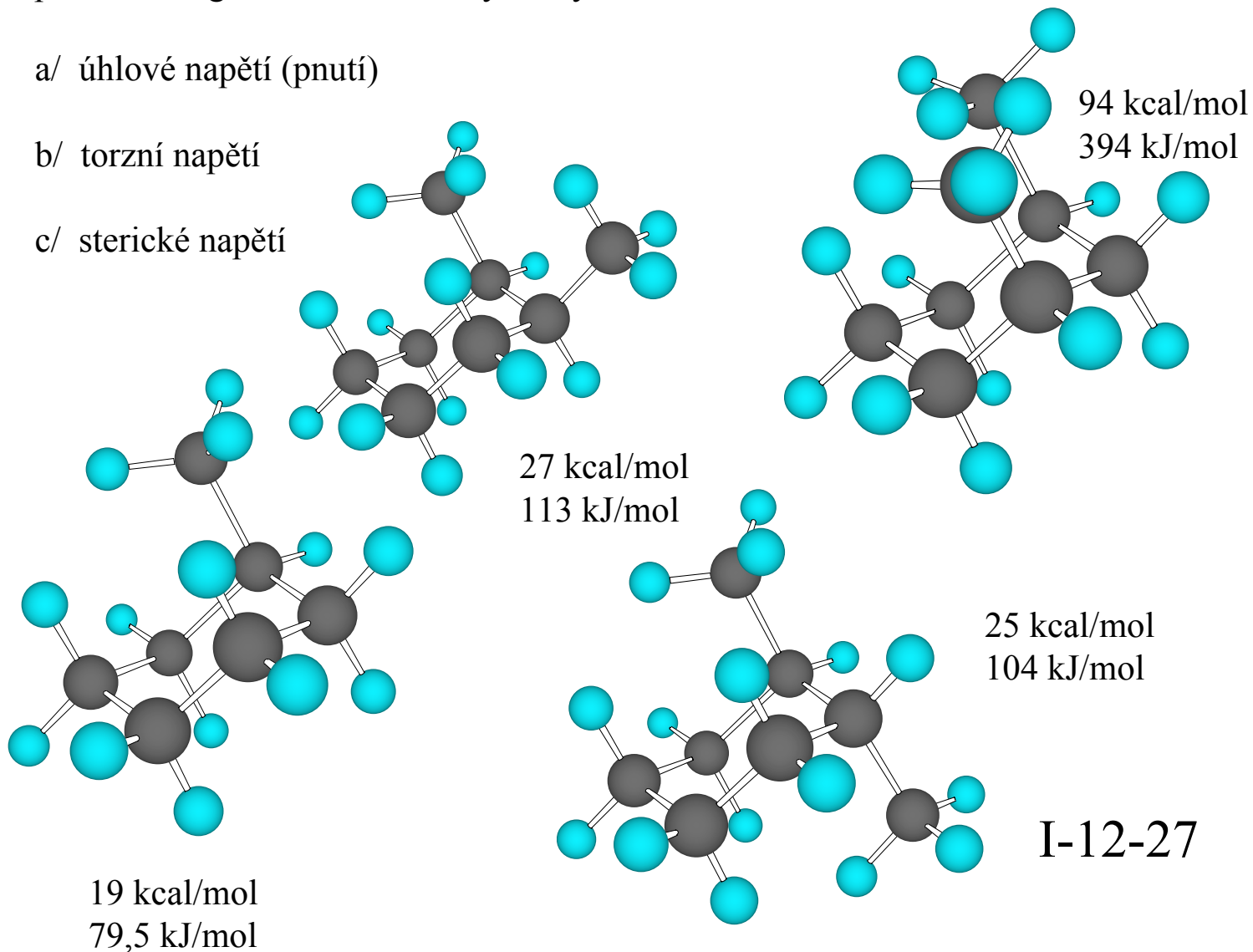


povaha energetického rozdílu cyklických uhlovodíků od lineárních

a/ úhlové napětí (pnutí)

b/ torzní napětí

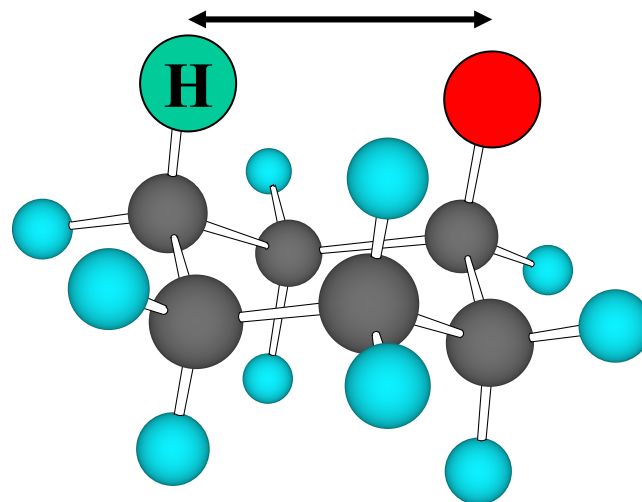
c/ sterické napětí

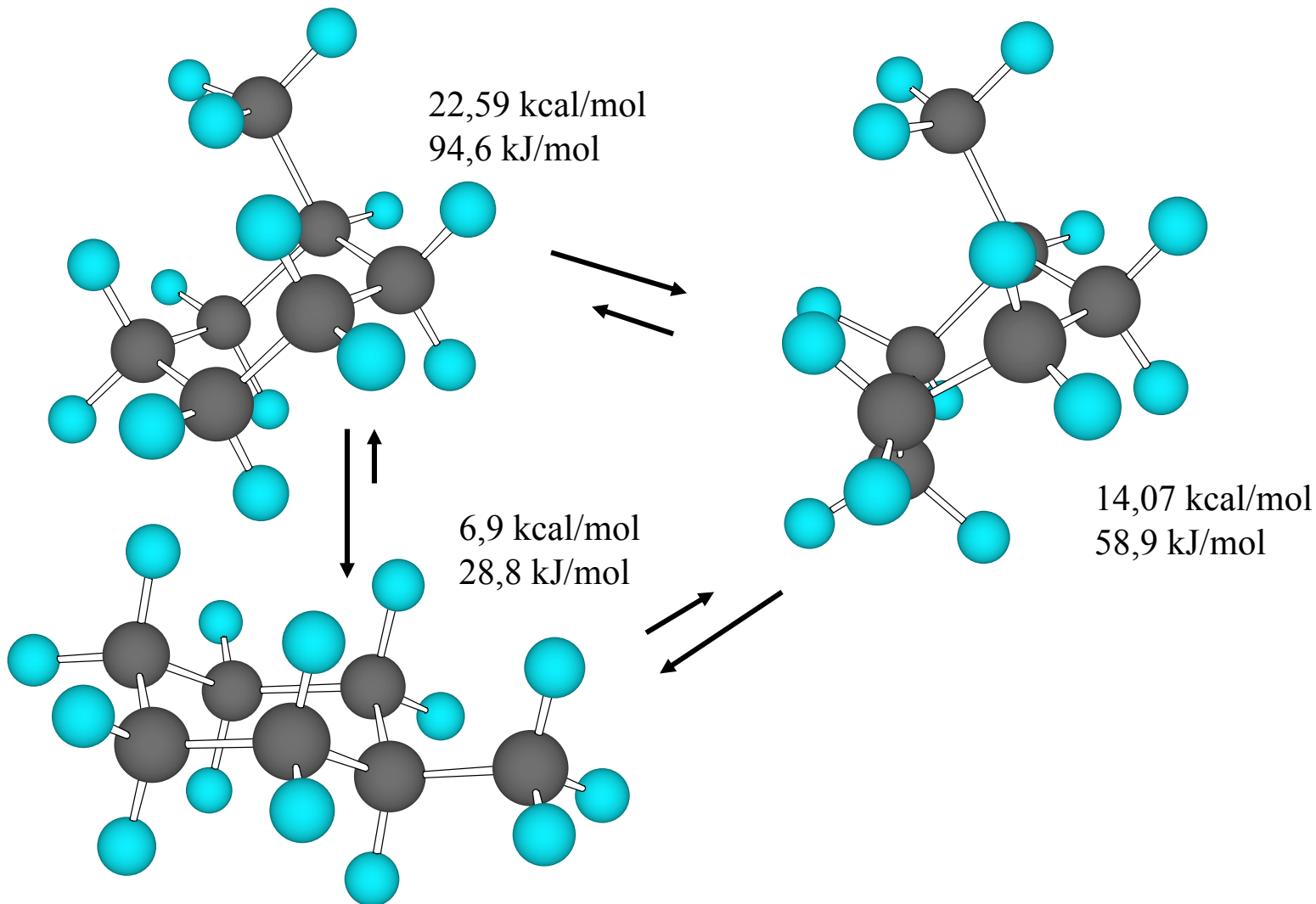


energetický příspěvek k 1,3-diaxiálnímu interakčnímu napětí cyklohexanu

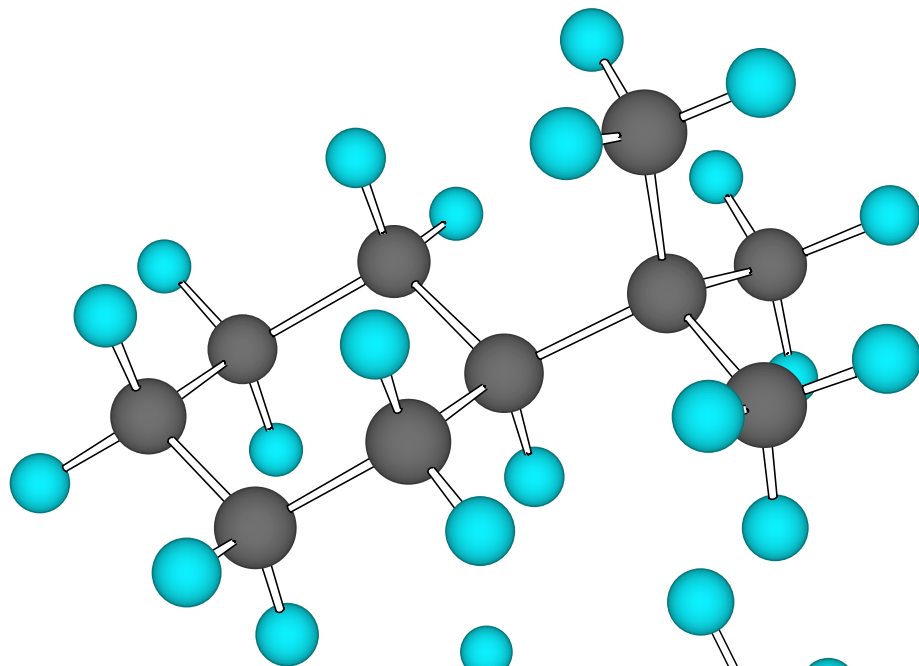
příspěvek vůči vodíku H-X

	kJ/mol	kcal/mol
-F	0,5	0,12
-Cl	1,0	0,25
-Br	1,0	0,25
-OH	2,1	0,5
-CH ₃	3,8	0,9
-CH ₂ CH ₃	4,0	0,95
-CH(CH ₃) ₂	4,6	1,1
-CH(CH ₃) ₃	11,4	2,7
-C ₆ H ₅	6,3	1,5
-COOH	2,9	0,7
-CN	0,4	0,1



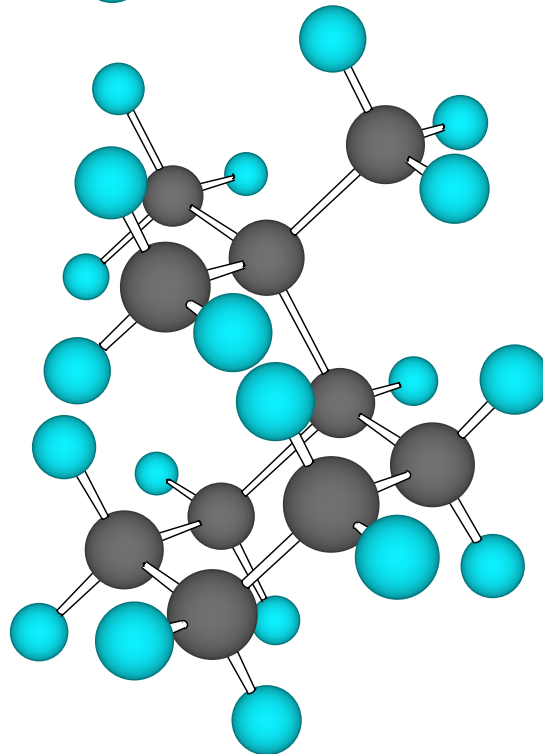


molekula zaujímá konformaci s minimem vnitřní energie



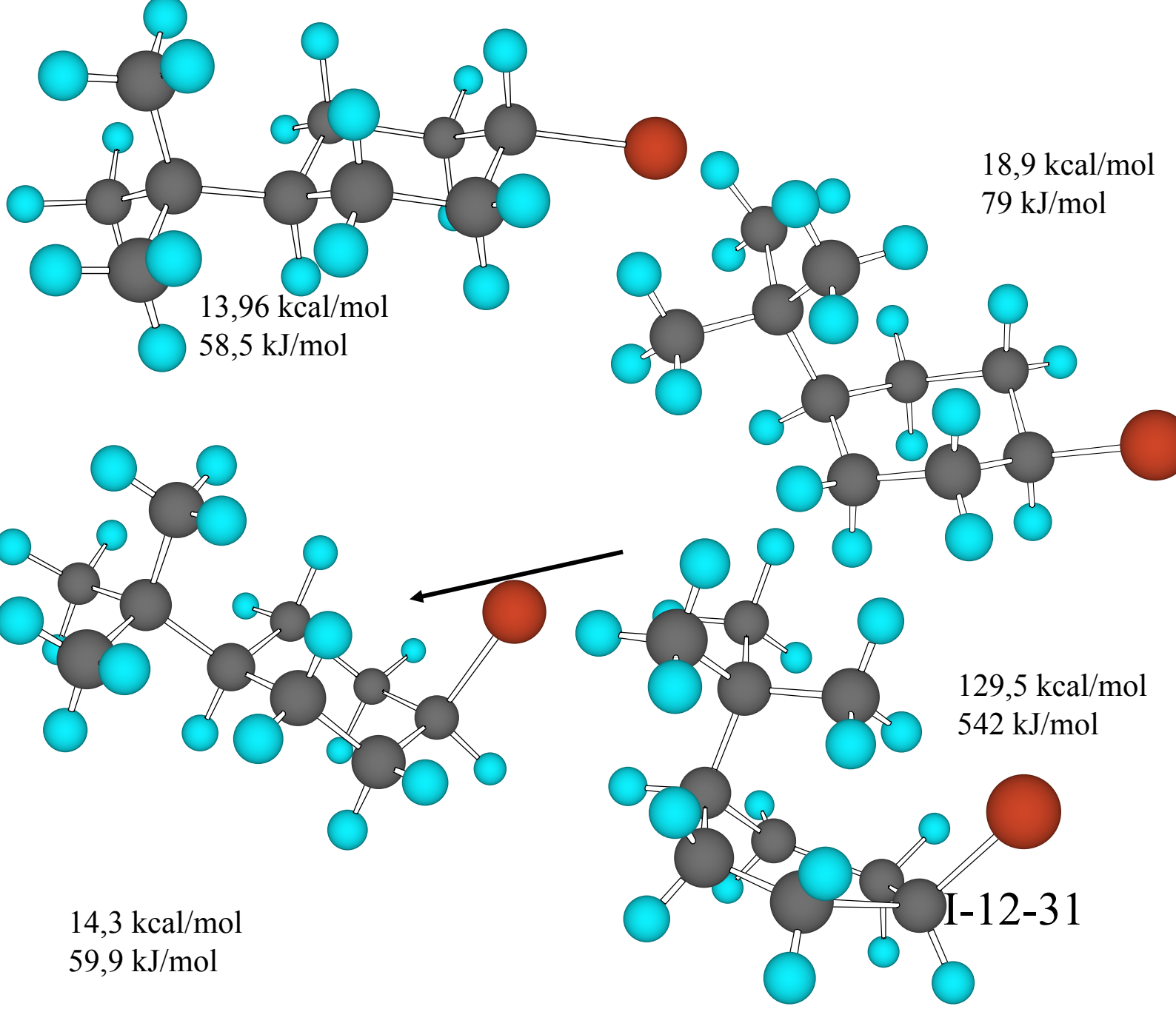
13,35 kcal/mol
55,9 kJ/mol
t-Bu ekvatoriální

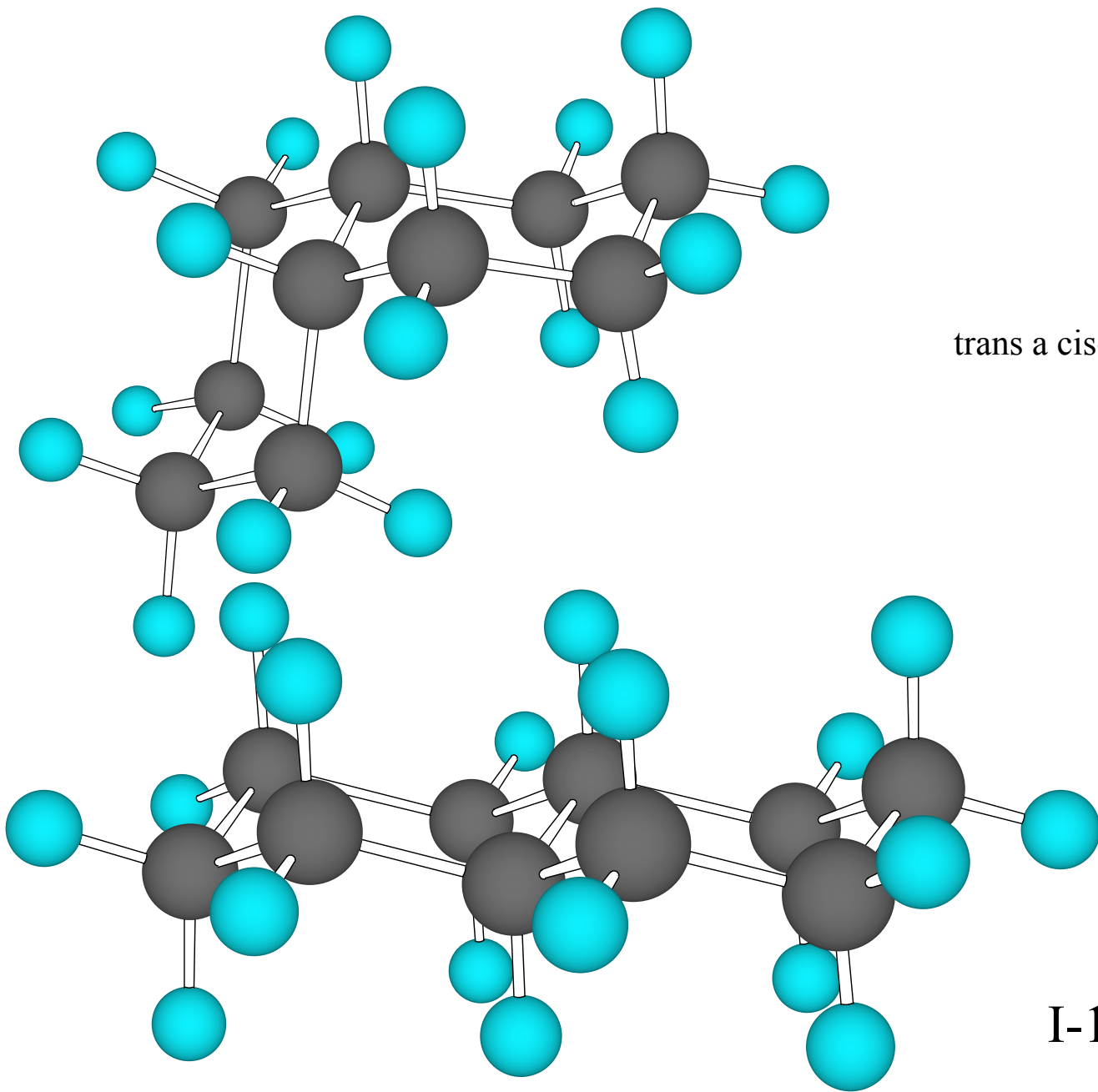
t-butyl je tak veliký,
že si vynutí
ekvatoriální plohu



405 kcal/mol
1695,6 kJ/mol
t-Bu axiální

I-12-30



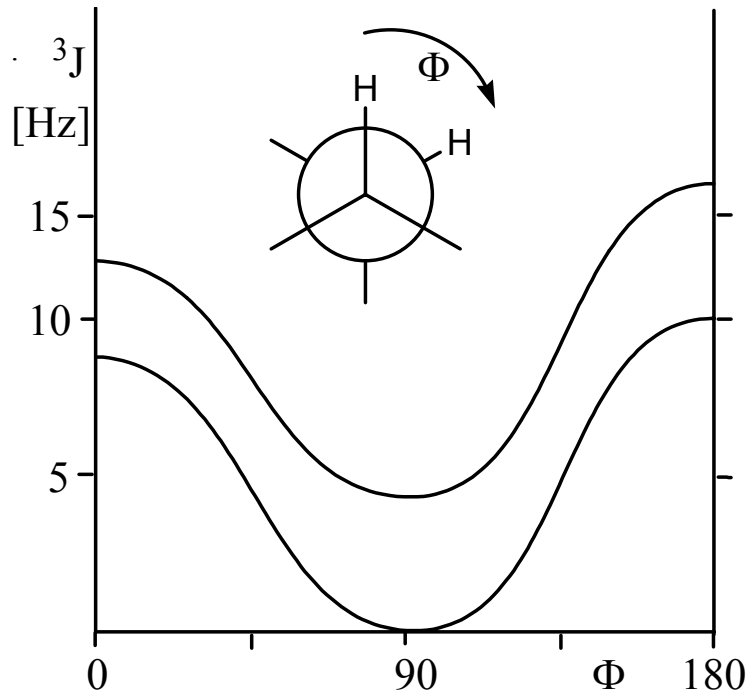


trans a cis-dekalin

I-12-32

Karplusova rovnice,

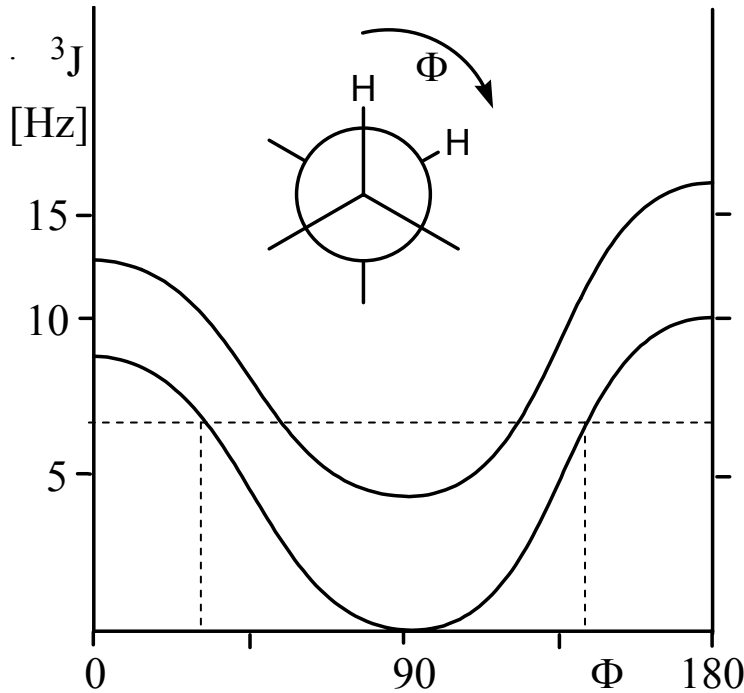
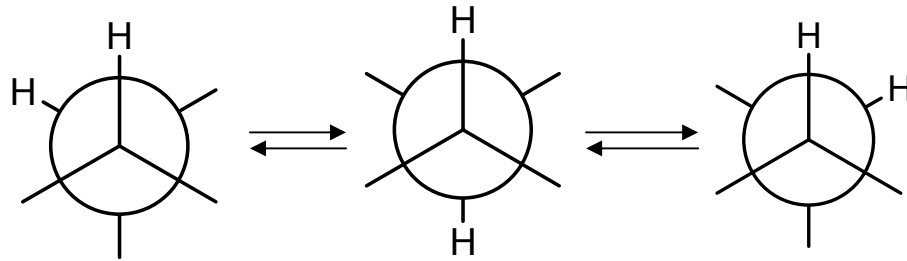
jde o zvláštní případ konformační analýzy, kdy je jako pozorovatelná veličina použit velikost interakční konstanty (vzájemného ovlivnění jader v magnetickém poli, studované v oblasti absorpcí AM radiofrekvenčního elektromagnetického záření); sledována je tzv vicinální interakční konstanta 3J



Hodnoty interakčních konstant jsou pro 0° a 180° největší, zatímco pro 90° nejmenší.

Pro zkřížené konformace jsou interakční konstanty u ethanu kolem 7 Hz.

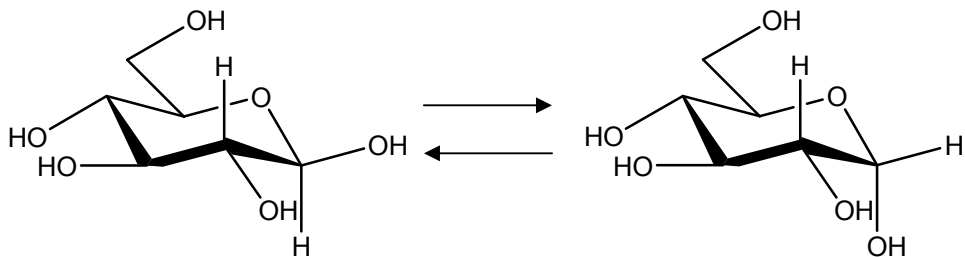
Pro zkřížené konformace jsou interakční konstanty u ethanu kolem 7 Hz, dihedrální úhel 30 °.



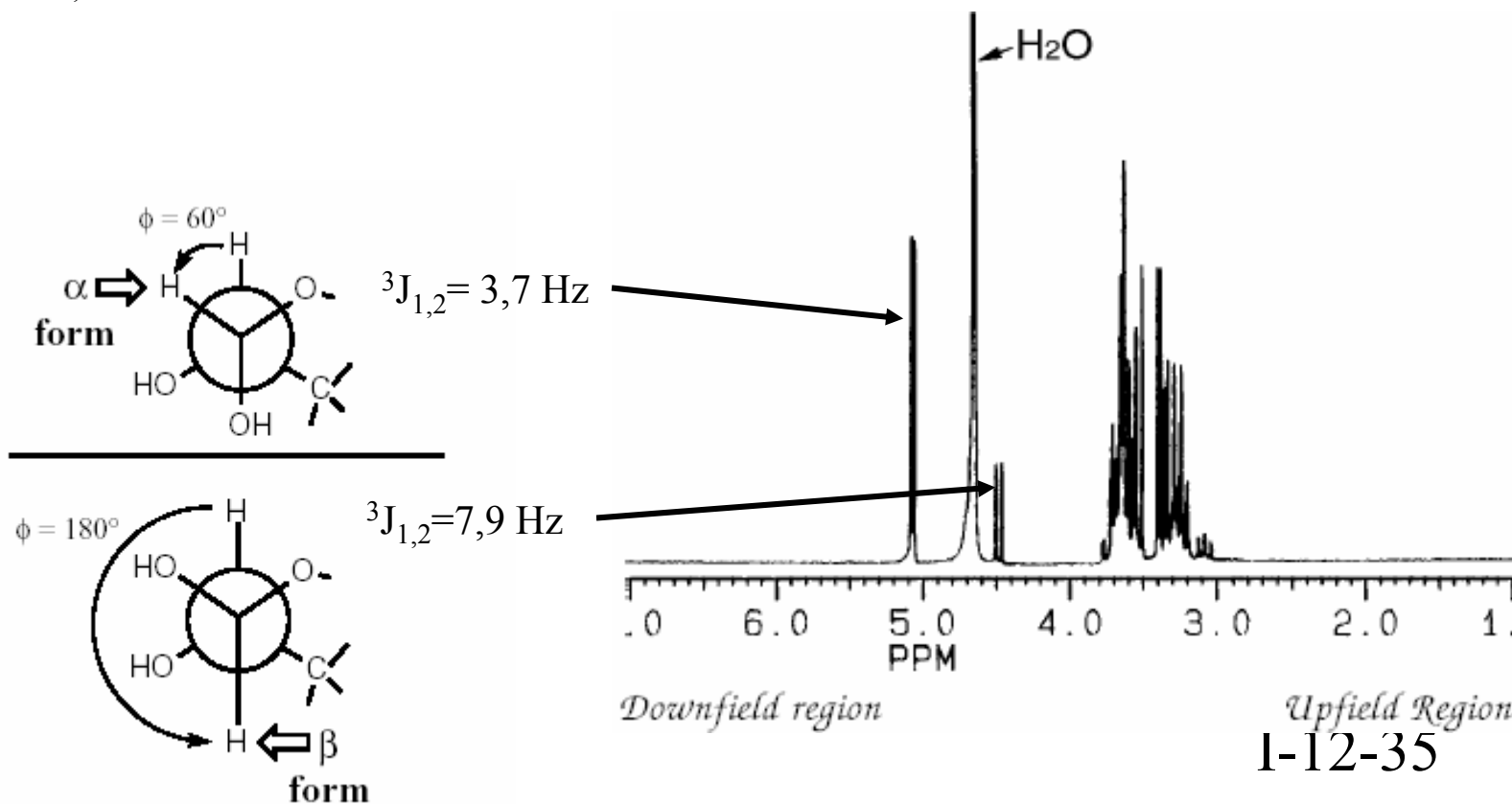
$J=7$ Hz je i průměrná hodnota všech tří zastoupených energeticky nejvýhodnějších zkřížených konformací

$${}^3J_{\text{gauche}}=3-5 \text{ Hz}; {}^3J_{\text{trans}}=10-16 \text{ Hz}$$

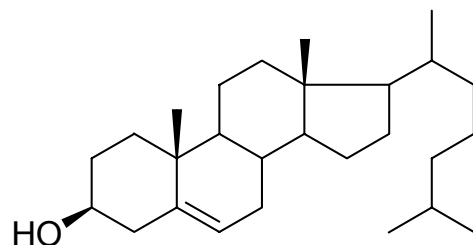
$${}^3J=1/3(2{}^3J_{\text{gauche}}+{}^3J_{\text{trans}})=\text{cca } 7 \text{ Hz}$$



NMR spektrum D-glukosy ve vodě (D₂O) ukazuje α-D-glukosu s dihedrálním úhlem 1-H a 2-H 180° s $^3J_{1,2}=7,9$ Hz a β-D-glukosu s dihedrálním úhlem 1-H a 2-H 60° a $^3J_{1,2}= 3,7$ Hz



Možnosti předpovědi vlastností sloučenin z podrobné znalosti struktury



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

*** 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

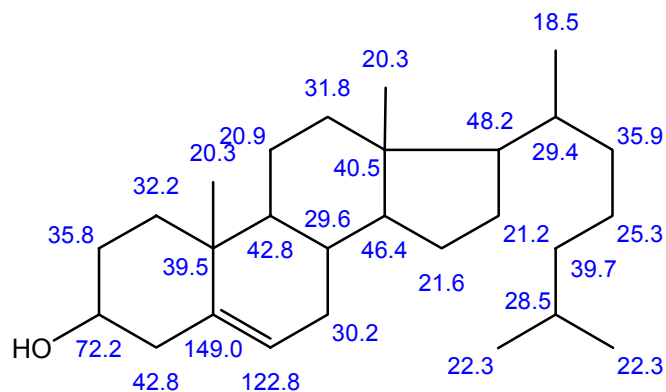
Log(p).....: 7.39
St..deviation.: 0.78
by Broto's method: Eur.J.Med.Chem.- Chim.Theor.,19,71(1984).

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).

ChemNMR C-13 Estimation

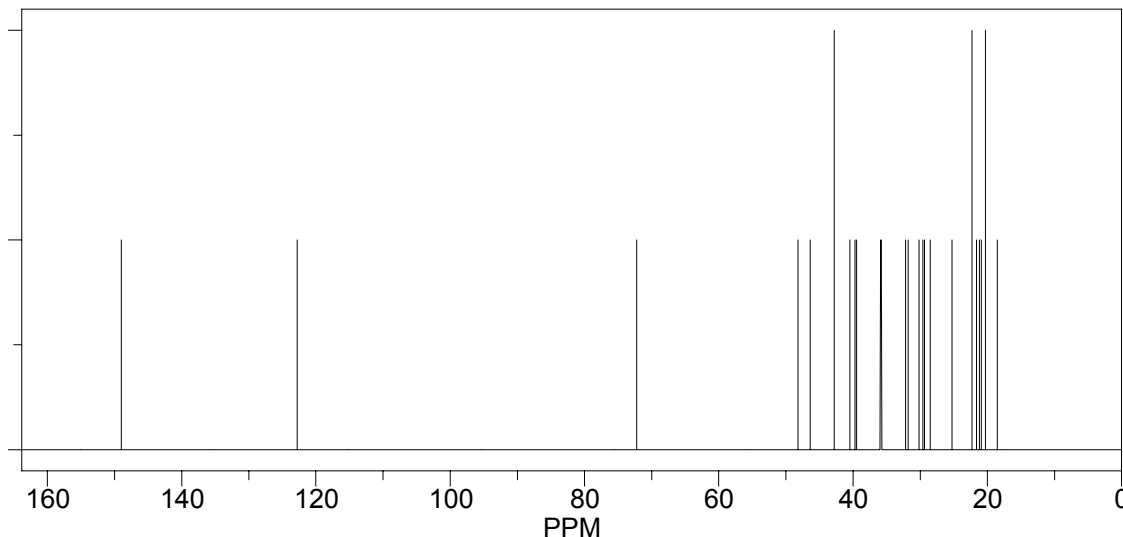


Estimation Quality: blue = good, magenta = medium, red = rough

Protocol of the C-13 NMR Prediction:

Node Shift Base + Inc. Comment (ppm rel. to TM)

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



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 transičním stavu modelu.
- Výpočet energie daného modelu molekuly v kterémkoliv jiném bodě na potenciálové energoploše poskytne informaci o dané geometrii, nestabilní konformaci nebo transičním 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.

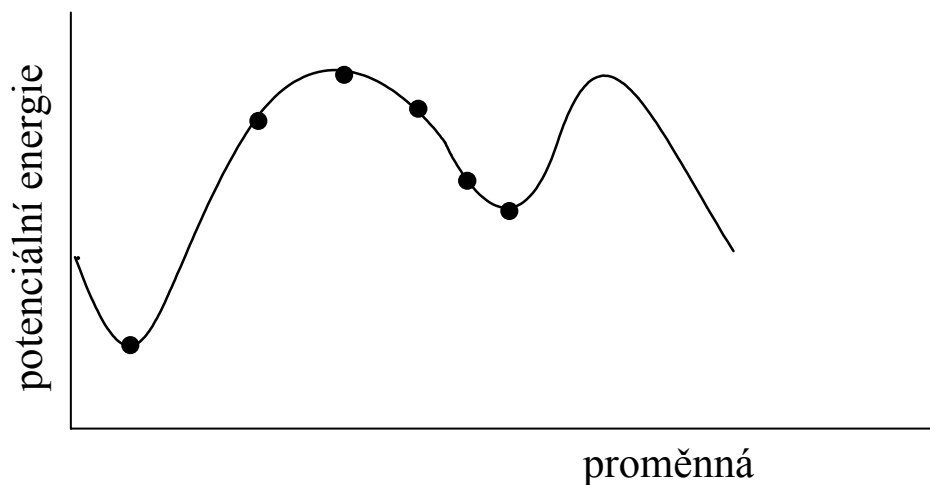
Nalezení globálních a lokálních energetických minim je velmi často provedeno prostřednictvím minimalizace (vnitřní) energie molekuly. Nalezení sedlového bodu vede k optimalizaci transitního stavu.

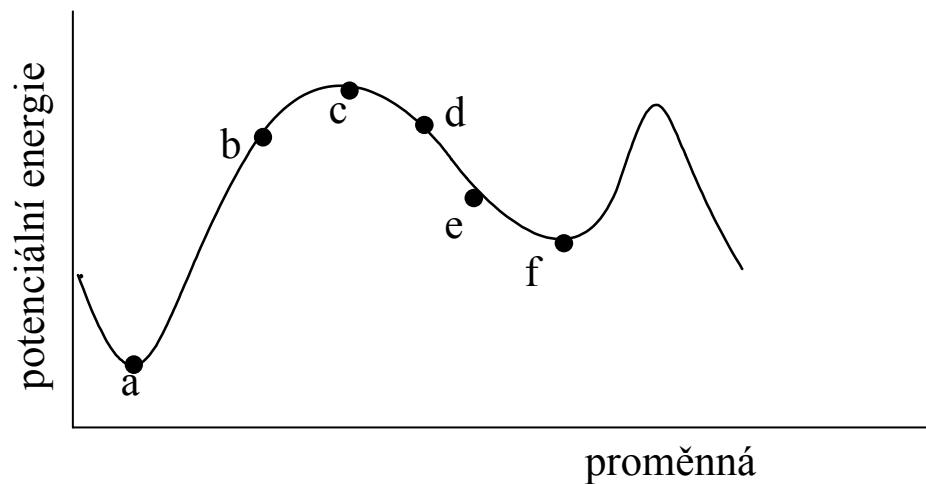
Možnost geometrické optimalizace a její konvergence k minimu závisí na výchozí geometrii, použitých potenciálových energetických funkcích a ustanovení minimálního přijatelného gradientu mezi optimalizačními kroky (kritéria konvergence).

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 změny 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.

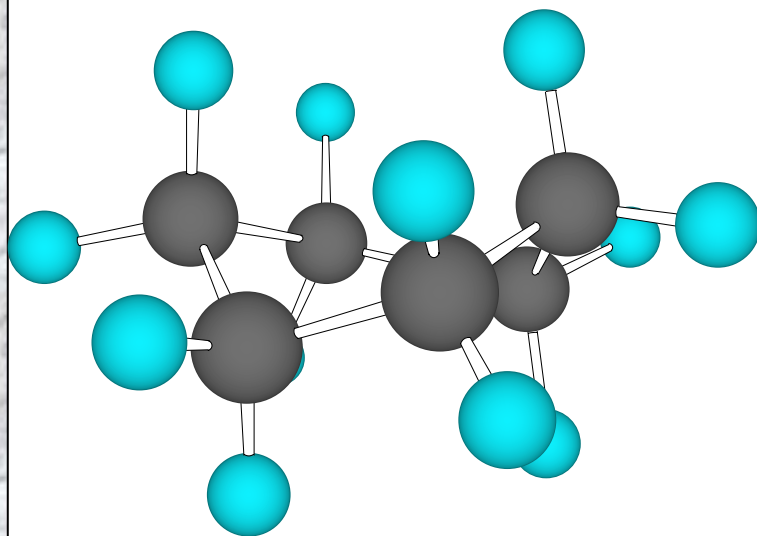




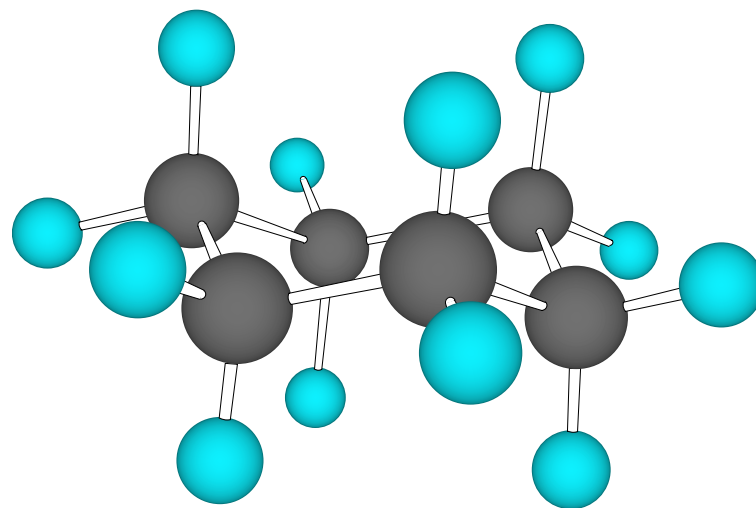
Výchozí geometrie molekuly určí, které minimum je výpočtem dosaženo. Pokud začneme v geometrii (b) je výsledek minimalizace geometrie (a), která je globálním minimem. Pokud začneme v bodě (d) získáme nejspíše geometrii (f), která je lokálním minimem. Přiblížení se minimu je určeno definováním minimem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

Abychom zajistili, že nebylo dosaženo sedlového bodu změněme 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

I-12-44

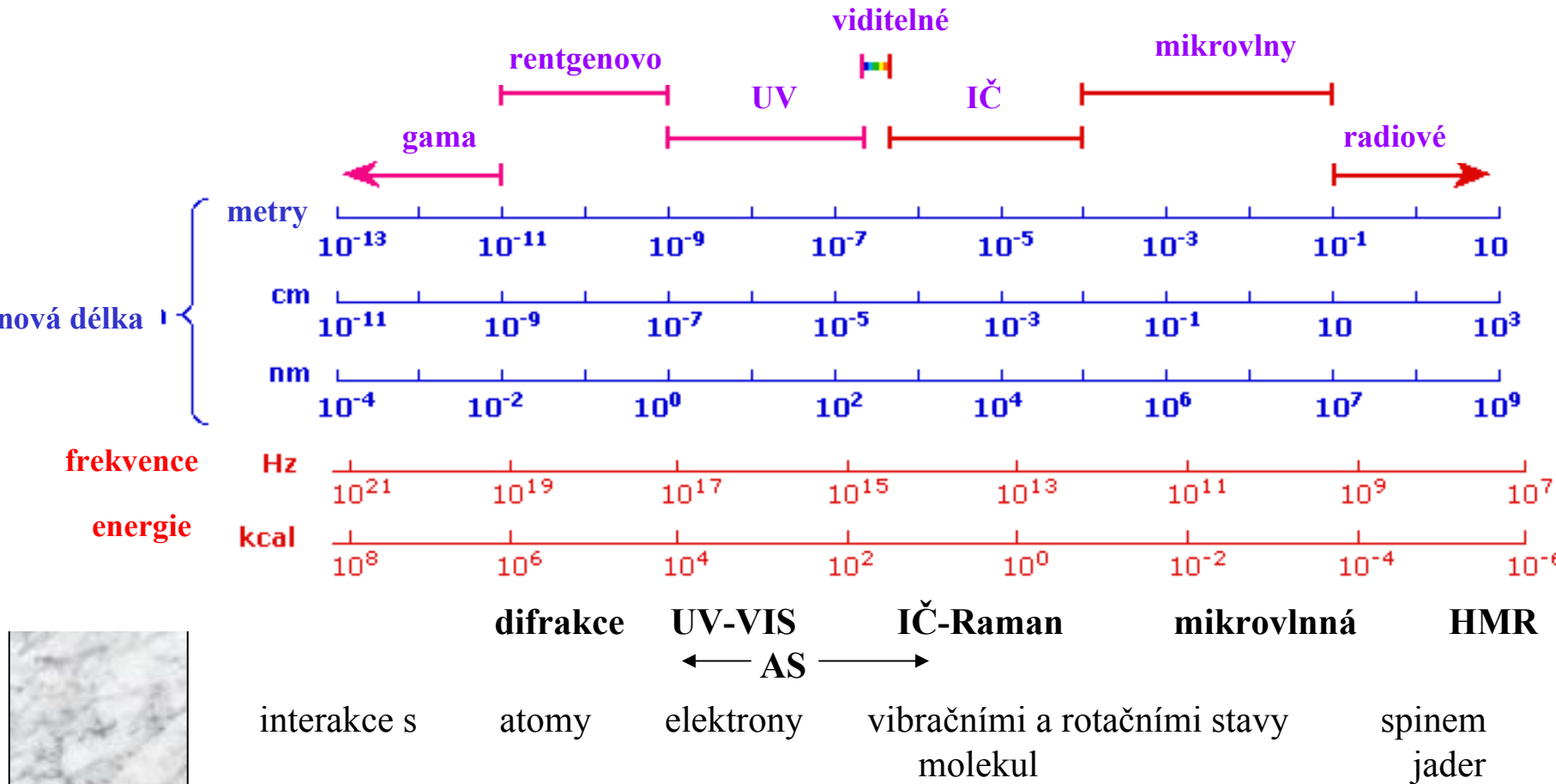
Pomocí relativně běžných metod, z nichž jsou některé k dispozici i zdarma můžeme počítat následující parametry:

- Sterická energie
- Slučovací teplo
- Dipolmoment
- Hustota nábojů
- Solvatace ve vodě
- Elektrostatický potenciál
- Elektronová spinová hustota
- Jemná struktura interakčních konstant v NMR
- Atomové náboje
- Polarizabilita molekuly či její části
- Vibrační frekvence (IČ spekter)

- a mnoho jiného

možnosti studia vlastností molekul

spektrum elektromagnetických vln



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 měřicí 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)]

dělicí 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

I-12-48