

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
Katedra organické chemie



Kvantově chemické studie mechanismů organických reakcí

Bakalářská práce

Autor:	Romana Machníková
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Bioorganická chemie a chemická biologie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	doc. Mgr. Pavel Banáš, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného, nebo stejného akademického titulu.

Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci, 22. 5. 2017

.....

Romana Machníková

Poděkování

Tímto bych chtěla vyjádřit obrovský dík vedoucímu této bakalářské práce, doc. Mgr. Pavlu Banášovi, Ph.D., za všechno, co mě naučil v oblasti výpočetní chemie, za nesmírnou ochotu vše vysvětlit a objasnit, za cenné rady, připomínky, přátelskou atmosféru a pozitivní přístup.

Také děkuji Mgr. Ing. Václavu Bazgierovi za technickou podporu.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Romana Machníková
Název práce: Kvantově chemické studie mechanismů organických reakcí
Typ práce: bakalářská
Pracoviště: Katedra fyzikální chemie
Přírodovědecká fakulta UP v Olomouci
Školitel: doc. Mgr. Pavel Banáš, Ph.D.
Rok obhajoby práce: 2017
Abstrakt:

Tato bakalářská práce se z velké části zabývá studiem možných mechanismů syntézy perampanelu za využití metod počítačové chemie. Vedle toho studuje vliv záměny nitrilové skupiny za halogen v jedné z výchozích látek na průběh reakce. Výpočty byly provedeny v prostředí ethanolu popsáném pomocí modelu implicitního solventu za použití BLYP funkcionálu. Další studovanou problematikou, nezávislou na té předchozí, je schopnost nitrilů podléhat kysele katalyzované hydrolyze, přičemž záměrem bylo porovnat reaktivitu acetonitrilu s reaktivitou nitrilové skupiny navázané na grafen. Kromě výpočtů v prostředí vody popsáném pomocí modelu implicitního solventu s použitím BLYP funkcionálu byly také vyzkoušeny výpočty v explicitně zahrnuté vodě za použití QM/MM metody.

Klíčová slova: kvantová chemie, mechanismus, syntéza perampanelu, kysele katalyzovaná hydrolyza nitrilů
Počet stran: 57
Počet příloh: 0
Jazyk: čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Romana Machníková
Title: Quantum chemical studies of the mechanisms of organic reactions
Type of thesis: bachelor
Department: Department of Physical Chemistry
Faculty of Science at Palacky University,
Olomouc
Advisor: doc. Mgr. Pavel Banáš, Ph.D.
The year of presentation: 2017
Abstract:

This bachelor thesis deals mainly with the study of possible mechanisms of the synthesis of perampanel using methods of computer chemistry. In addition, it studies the effect of the substitution of the nitrile group for halogen in one of the reactants on the course of the reaction. The calculations were performed in the ethanol environment described by the implicit solvent model using the BLYP functional. Another studied topic, independent of the former, is the ability of nitriles to undergo acid catalyzed hydrolysis, in order to compare the reactivity of acetonitrile with the reactivity of the nitrile group attached to the graphene. In addition to the calculations performed in the water environment described by the implicit solvent model using the BLYP functional, calculations in explicitly included water using the QM/MM method were also tested.

Keywords: quantum chemistry, mechanism, synthesis of perampanel, acid catalyzed hydrolysis of nitriles
Number of pages: 57
Number of appendixes: 0
Language: Czech

Obsah

1	Úvod a cíle práce	8
2	Teoretická část.....	9
2.1	Struktura a popis atomů a molekul.....	9
2.1.1	Bornova-Oppenheimerova aproximace.....	9
2.1.2	Hyperplocha potenciální energie.....	10
2.1.3	Stacionární body na hyperploše potenciální energie.....	10
2.2	Metody prohledávání hyperplochy potenciální energie.....	11
2.2.1	Optimalizace geometrie molekul.....	11
2.2.2	IRC (intrinsic reaction coordinate).....	11
2.2.3	Výpočet Gibbsovy energie	12
2.3	Výpočetní metody	13
2.3.1	Empirické metody	13
2.3.2	Kvantově chemické metody	13
2.3.3	QM/MM metody	15
2.4	Modely rozpouštědla.....	17
2.5	Syntéza perampanelu	18
2.6	Kysele katalyzovaná hydrolýza nitrilů.....	19
3	Experimentální část	20
3.1	Syntéza perampanelu	20
3.1.1	Výchozí látky	20
3.1.2	Deprotonace Reaktantu 2	21
3.1.3	Asociace výchozích látek	22
3.1.4	Reakční cesta 1	23
3.1.5	Reakční cesta 2	36
3.1.6	Vliv modifikace Reaktantu 2 na reaktivitu.....	44

3.2	Kysele katalyzovaná hydrolýza acetonitrilu	47
3.2.1	Výpočty v implicit solventu	47
3.2.2	Výpočty v explicit solventu za použití QM/MM	48
4	Výsledky a diskuze.....	50
4.1	Syntéza perampanelu	50
4.2	Kysele katalyzovaná hydrolýza acetonitrilu	54
5	Závěr.....	55
6	Seznam literatury.....	56

1 Úvod a cíle práce

Počítačová chemie hraje v dnešní době důležitou roli, která nabývá na významnosti díky dokonalejším a výkonnějším počítačům. Umožňuje studovat a předpovídat strukturu, vlastnosti a reaktivitu molekul, navrhovat nová léčiva, či zkoumat reakční mechanismy.

Tato práce se zabývá dvěma na sobě nezávislými problémy, řešenými za využití nástrojů počítačové chemie.. Prvním z nich je mechanismus syntézy perampanelu. Perampanel je léčivo užívané při léčbě epilepsie, na jehož syntézu má TEVA patent. Úkolem bylo prostudovat mechanismus této syntézy perampanelu, a v rámci toho zjistit, proč tatáž reakce neběží v případě záměny jednoho substituentu v jednom z reaktantů.

Dalším úkolem bylo porovnat reaktivitu acetonitrilu s reaktivitou nitrilové skupiny navázané na grafen. Bylo totiž zjištěno, že nitrilová skupina navázaná na grafen podléhá kyselé katalyzované hydrolyze obtížněji než acetonitril. Hlavní příčinou je hydrofobní chování grafenu. Molekuly vody tak mají problém dostat se do reakčního centra. Cílem bylo zjistit, jestli se zde uplatňují i jiné vlivy.

2 Teoretická část

2.1 Struktura a popis atomů a molekul

Pro popis chemických vlastností atomů a molekul je nutné uvažovat pouze tři základní částice: protony a neutrony, které jsou obsaženy v atomových jádrech, a elektrony, které obklopují jádro.[1]

Při snaze charakterizovat chování částic, z nichž jsou vystavěny atomy a molekuly, bylo potřeba opustit klasickou Newtonovu mechaniku a zavést novou, mechaniku kvantovou.[2] Pro tyto účely byla navržena v roce 1926 rakouským fyzikem Erwinem Schrödingerem rovnice sloužící k nalezení vlnové funkce ψ libovolného systému.[3] Její obecný tvar lze zapsat:

$$\hat{H}\psi = E\psi,$$

kde \hat{H} je Hamiltonův operátor, kterým působíme na vlnovou funkci ψ . Výsledkem je též vlnová funkce ψ a příslušná energie E . [1]

Vlnová funkce plně popisuje stav systému a na jejím základě je možné pomocí metod kvantové mechaniky vypočítat všechny jeho vlastnosti.[4]

2.1.1 Bornova-Oppenheimerova aproximace

Schrödingerovu rovnici lze pro vodíkový atom řešit analyticky. Nicméně pro složitější systémy už takové řešení není možné. Proto je nutné zavést jedno z nejzákladnějších zjednodušení využívaných v kvantové chemii - Bornovu-Oppenheimerovu aproximaci.[3]

Bornova-Oppenheimerova aproximace vychází z předpokladu, že jádra, která jsou mnohonásobně těžší než elektrony, se pohybují vzhledem k elektronům pomalu. Celou Schrödingerovu rovnici tak lze rozdělit na dvě rovnice. První popisuje zvlášť elektrony, které se pohybují ve stacionárním poli jader, a vždy se jim dokážou přizpůsobit. Druhá rovnice popisuje dynamiku jader, které se pohybují v efektivním potenciálu daným elektronovými stavy. Díky relativně velké hmotnosti jader oproti elektronům lze však pro jejich popis použít i klasické mechaniky, a jádra považovat za klasické lokalizované částice.[5]

2.1.2 Hyperplocha potenciální energie

Bornova-Oppenheimerova aproximace umožňuje každé konfiguraci jader přiřadit určitou hodnotu potenciální energie. Grafickým vyjádřením závislosti potenciální energie na geometrii jader může být křivka potenciální energie pro biatomické molekuly nebo hyperplocha potenciální energie pro polyatomické molekuly, protože v takové molekule můžeme měnit více parametrů, jako jsou různé vazebné délky a úhly.[3]

Pro zobrazení hyperplochy potenciální energie molekuly sestávající z N atomů bychom potřebovali $3N - 5$ dimenzionální prostor, proto se často setkáváme pouze s řezy touto hyperplochou.[6]

Studium hyperploch potenciální energie nám může poskytnout informace o klidové geometrii molekul, silové konstanty, optimální hodnoty energie molekul, a kromě toho nám také napoví mnohé o mechanismech reakcí a chemické reaktivitě.[2]

2.1.3 Stacionární body na hyperploše potenciální energie

Nejdůležitějšími body na hyperploše potenciální energie jsou stacionární body, pro které platí, že derivace energie podle všech souřadnic v těchto bodech je nulová. Rozlišujeme minima, sedlové body a maxima.[6]

Minima reprezentují stabilní seskupení atomů. Sedlové body prvního řádu představují tranzitní stavy. Jde o nejvyšší body ležící na trajektorii mezi dvěma minimy představující energeticky nejvýhodnější cestu. Sedlové body vyššího řádu nemají chemický význam.

Známe-li hodnoty Gibbsových energií¹ minim a tranzitních stavů spojující tato minima, můžeme vypočítat aktivační energii (tj. výška bariéry). Jedná se o energii, která je nutná systému dodat ke spuštění reakce.[7] Popisuje kinetiku, tedy rychlost reakce.[6] Dále získáme hodnotu reakční energie, což je rozdíl energie výchozích a konečných látek.[7] Popisuje termodynamiku, tedy chemickou rovnováhu.[6]

¹ Pojem Gibbsova energie je vysvětlený v kapitole Výpočet Gibbsovy energie.

2.2 Metody prohledávání hyperplochy potenciální energie

Chemické přeměny jsou cestováním po hyperploše potenciální energie. Při chemických výpočtech tedy hledáme body na hyperploše potenciální energie, které nás zajímají nejvíce - rovnovážné struktury a tranzitní stavy. Tento proces se nazývá optimalizace geometrie do minima, nebo do tranzitního stavu.[7]

2.2.1 Optimalizace geometrie molekul

Optimalizace do minima se provádí postupnou změnou geometrie tak, abychom dospěli k minimální energii, tj. abychom minimalizovali všechna pnutí v molekule nebo molekulárním systému. Existuje řada způsobů, jak k tomuto cíli dojít. Vedle metod nevyužívající derivace se často používají metody založené na prvních nebo i druhých derivacích energie podle souřadnic.[8] Díky prvním (gradient, vektor derivací podle souřadnic) a druhým derivacím (Hessova matice, matice silových konstant) známe směr, kterým se musíme pohnout, aby došlo k poklesu energie, případně i odhad vzdálenosti, o jakou musíme molekulu na hyperploše potenciální energie posunout, abychom se dostali co nejbližší minimum.[7]

Při hledání tranzitního stavu se reakční koordinátě přiřadí jeden stupeň volnosti (normální mód), v němž se energie maximalizuje, zatímco pro všechny ostatní souřadnice se hledá minimum energie.[9]

V minimu i tranzitním stavu je hodnota gradientu energie nulová. Tyto stacionární body odlišujeme na základě Hessovy matice. Hessova matice je matice druhých derivací energie podle všech souřadnic. Hovoří o tvaru hyperplochy. V minimu roste energie ve všech směrech, přičemž v sedlových bodech prvního řádu roste ve všech směrech kromě právě jednoho. Převedením Hessovy matice na diagonální tvar získáme vlastní čísla této matice. Pokud jsou všechna tato čísla kladná, jedná se o minimum. Je-li právě jedno záporné, jde o sedlový bod prvního řádu.[6]

Analýzou Hessovy matice lze také získat informace o vibračních stavech molekuly a charakteru jednotlivých pohybů. Tento proces se nazývá frekvenční analýza.[7]

2.2.2 IRC (intrinsic reaction coordinate)

Při výpočtech IRC (intrinsic reaction coordinate, „vnitřní reakční koordináta“)[10] vycházíme z počáteční geometrie v tranzitním stavu. Z tohoto bodu se můžeme vydat

jedním, nebo dvěma směry do nejbližších minim cestou největšího energetického gradientu. Dostaneme tak výchozí látky a produkty reakce, pro kterou známe geometrii tranzitního stavu.

IRC výpočty požadují počáteční výpočet silových konstant. Tato data lze poskytnout z předešlého výpočtu frekvenční analýzy, která potvrzuje, že optimalizovaná geometrie je tranzitním stavem. Další možností je silové konstanty napočítat na začátku IRC výpočtu.[11]

2.2.3 Výpočet Gibbsovy energie

Gibbsova energie je stavová funkce definovaná vztahem

$$G = H - TS$$

a její změna při vratném izotermickém a izobarickém ději je rovna maximální neobjemové práci.[12]

Pro výpočet Gibbsovy energie a jiných termodynamických vlastností potřebujeme znát partiční funkci, kterou lze vyjádřit jako součin partiční funkce translační Q_{kin} , elektronové Q_{el} , vibrační Q_{vib} a rotační Q_{rot} . [13]

$$Q = Q_{kin} Q_{el} Q_{vib} Q_{rot}$$

Elektronový příspěvek se většinou pokládá rovno jedné ($Q_{el} = 1$), protože energie vzbuzených elektronových stavů leží obvykle příliš vysoko nad základním stavem a při běžných teplotách nejsou populovány.[3] Rotační příspěvek lze odvodit ze vztahu pro výpočet energie tuhého rotoru a vibrační příspěvek vychází z výpočtu energie harmonického oscilátoru, přičemž se zde uplatňuje Hessova matice (matice druhých derivací), jejíž vlastní hodnoty představují tuhosti jednotlivých módů harmonického oscilátoru, a z Hessovy matice vyplývající frekvenční analýza, přiřazující vibrační frekvence těmto módům.[14]

2.3 Výpočetní metody

2.3.1 Empirické metody

Empirické metody jsou založeny na představě molekulové mechaniky. Jedná se o zjednodušení výpočtů, při nichž je výsledná energie molekuly součtem dílčích komponent, např.:

$$E_{tot} = E_{stretch} + E_{bend} + E_{vdW} + E_{dih} + E_{elst} + E_{cros},$$

kde

E_{tot} je celková energie molekuly,

$E_{stretch}$ je příspěvek energetických změn způsobených změnami délek vazeb,

E_{bend} je podíl modifikace vazebných úhlů,

E_{vdW} je příspěvek van der Waalsovských interakcí,

E_{dih} je příspěvek energie plynoucí ze změn dihedrálních úhlů,

E_{elst} je součet příspěvků interakcí parciálních nábojů nebo např. interakcí dipólů vazeb,

E_{cros} zahrnuje společný příspěvek několika základních termů k celkové energii (např. změna energie v závislosti na současné modifikaci vazebného úhlu a změně délky vazby).

Metodami molekulové mechaniky lze počítat podstatně větší molekuly a pro některé, např. biopolymery jako celek, je tato metoda zatím jediná schůdná metoda.[8]

2.3.2 Kvantově chemické metody

Pomocí kvantově chemických metod můžeme elektronovou Schrödingerovu rovnici řešit na základě tří různých přístupů - metody ab initio, semiempirické metody a DFT.[15]

Metody ab initio (z lat. „od počátku“) vycházejí ze základních přírodních zákonů bez použití dalších nefyzikálních předpokladů a empirických aproximací.[16] K výpočtům je dopředu potřeba znát jen základní fyzikální konstanty, jako je hmotnost

a náboj elektronu nebo Planckova konstanta.[15] Pro tyto metody je typické, že v nich explicitně uvažujeme všechny elektrony a počítáme všechny molekulové integrály.[2]

Kvalita výsledků je dána velikostí báze (tj. přesností aproximativního vystižení vlnové funkce) a použitou úrovní teorie. Nejjednodušší z nich je model podle Hartreeho a Focka (HF), který nezahrnuje elektronovou korelaci. Zahrnutí elektronové korelace znamená, že při výpočtu celkové energie bereme v úvahu energetický přírůstek vzešlý ze vzájemných korelovaných interakcí mezi jednotlivými elektrony.[8] Výchozím bodem je model elektronů pohybujících se v efektivním zprůměrovaném poli všech ostatních elektronů. Za pomoci metody selfkonzistentního pole (SCF) získáme molekulové orbitály. Protože elektrony v atomech a molekulách nejsou nezávislé, snažíme se v dalším kroku lépe korelovat jejich vzájemný pohyb a jejich interakce.[16]

Na druhé straně existují modely elektronovou korelaci zahrnující (např. MP2).

Úroveň HF je nedostačující zejména pro modelování většiny tranzitních stavů, zániků a vzniků vazeb, supramolekulárních komplexů a obecně slabých interakcí.

Základní nevýhodou metod ab initio, zvláště při použití velké báze a vysoké úrovně přesnosti výpočtu, je značná časová náročnost a požadavky na paměť počítače.[8]

Semiempirické metody nalézají řešení problémů spojených s dlouhým výpočetním časem. Zavádějí se v nich aproximace,[2] a mnohé integrály se odhadnou na základě spektroskopických dat nebo fyzikálních vlastností (např. hodnot ionizačních energií) a využije se řada pravidel, díky nimž jsou některé integrály nulové.[3] Z celého elektronového systému molekuly se explicitně uvažuje pouze část elektronů (např. valenční elektrony, nebo jen elektrony π), která je zodpovědná za chemické a fyzikální vlastnosti molekuly.[2] Semiempirické metody jsou kompromisem mezi rychlostí a přesností výpočtu. Pokud jsou použity kvalifikovaným způsobem, mohou poskytnout velmi hodnotné výsledky srovnatelné s kvalitními experimentálními daty.[8]

Metody založené na teorii funkcionalu hustoty (density functional theory - DFT) se zaměřují spíše na elektronovou hustotu ρ než na vlnovou funkci ψ . Energie molekuly je funkcí elektronové hustoty $E[\rho]$ a ta je funkcí polohy $\rho(\mathbf{r})$. V matematické terminologii se funkce, jejíž proměnnou je další funkce ($E[\rho(\mathbf{r})]$) nazývá funkcional. Obsazené orbitály jsou použity k odvození elektronové hustoty a orbitály se počítají na

základě Kohnových-Shamových rovnic. Tyto rovnice se podobají Hartreeho-Fockovým rovnicím s rozdílem, že se zde vyskytuje člen výměnně korelačního potenciálu. Metody DFT se v poslední době staly nejvyužívanějšími pro výpočet molekulové struktury. Výhodami jsou kratší výpočetní čas a menší výpočetní náročnost.[3] Výpočty jsou navíc daleko přesnější než semiempirické metody a dokonce i některé ab initio metody (např. HF metoda), protože DFT metody zahrnují korelační energii.[15] Tyto metody jsou užitečné při aplikaci na větší molekulové systémy nebo pro studium chemických reakcí.[16]

2.3.3 QM/MM metody

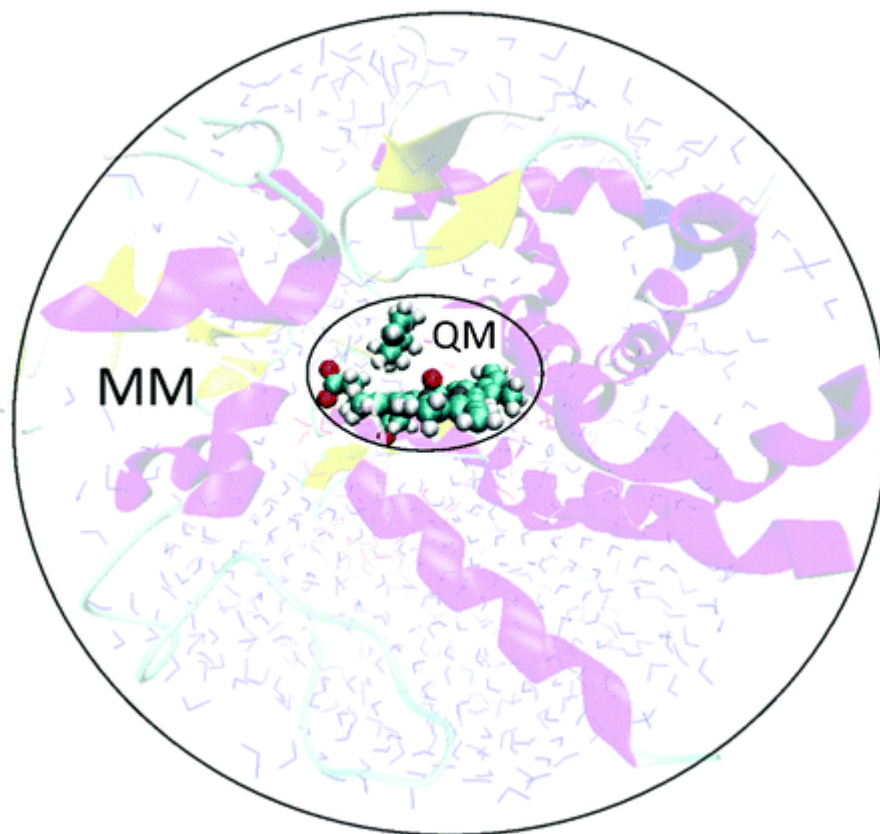
QM/MM (quantum mechanics/molecular mechanics) se aplikuje na velké systémy, protože zjednodušuje výpočet díky kombinaci přesnější kvantově-chemické metody (často DFT nebo MP2) s méně přesnou metodou za použití empirických potenciálů. QM/MM tudíž umožňuje počítat na kvantové úrovni pouze reakční centrum rozšířené o nejbližší okolí. Zbývající část, která je už méně podstatná pro reakci samotnou, je popsána pomocí empirických metod. QM/MM proto typicky nachází uplatnění v biochemii, při studiu katalytických procesů na površích pevných látek a při zahrnutí rozpouštědla ve formě mobilního souboru diskrétních molekul, který představuje realističtější model rozpouštědla než kontinuální médium (implicit solvent, viz následující kapitola). Při aplikaci tohoto realistického modelu rozpouštědla je vhodné současné použití molekulové dynamiky.[16]

V případě QM/MM metod má hamiltonián tvar:

$$\hat{H} = \hat{H}_{QM} + \hat{H}_{MM} + \hat{H}_{QM/MM},$$

kde \hat{H}_{QM} je hamiltonián pro část systému počítanou na kvantově-chemické úrovni, \hat{H}_{MM} reprezentuje empirický potenciál a $\hat{H}_{QM/MM}$ popisuje interakce mezi oběma částmi.

Empirické potenciály popisují molekuly pomocí různých empirických vazebných příspěvků. Interakce mezi molekulami je realizována elektrostatickými, repulzními a disperzními příspěvky.[15]



Obrázek I: Model QM/MM[17]

2.4 Modely rozpouštědla

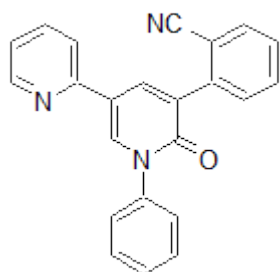
Rozpouštědlo hraje v mnoha reakcích zásadní roli, a proto se nelze v takových případech spokojit s výpočtem provedeným v plynné fázi. Je tedy nutné uvažovat vliv rozpouštědla buď jeho explicitním zahrnutím, nebo použitím modelu kontinua (implicit solvent).

Explicitní zahrnutí solventu představuje solvataci solutu pomocí jednotlivých molekul rozpouštědla. Výhodou těchto simulací je, že můžeme pozorovat reálné chování systému v daném prostředí. Na druhou stranu, pro větší molekuly, kde je třeba využít několik set či tisíc molekul solventu, se výpočet značně prodlužuje, nebo se dokonce stává neproveditelným. Navíc prosté minimalizace energie neposkytují reprezentativní geometrii systému kvůli obrovskému množství energetických minim odpovídajících různým konfiguracím solventu okolo solutu.[8] Z tohoto důvodu se spíše používají molekulové simulace (např. metoda molekulové dynamiky nebo metoda Monte Carlo), pomocí nichž lze simulovat statistické soubory molekul. Pro zjednodušení výpočtu je vhodné aplikovat QM/MM metodu.[15]

Implicit solvent nahrazuje jednotlivé molekuly rozpouštědla spojitým médiem v prostoru, které má určitou dielektrickou konstantu. Tento model reprezentuje průměr přes možné konfigurace a rozložení solventu kolem solvátované látky.[8] Vzniká tzv. reakční pole, v němž je umístěna solvátovaná látka. Ta ovlivňuje rozpouštědlo (ion jej polarizuje) a rozpouštědlo zpětně působí svým polem na solvátovanou látku. Z řešení Schrödingerovy rovnice získáme elektrické pole generované solvátovanou látkou (iontem) a v tomto poli řešíme elektrostatické rovnice pro rozpouštědlo. Získáme tak reakční pole a znovu dokola opakujeme celý výpočet, dokud se vlnová funkce a reakční pole nemění (SCRF, z angl. Self Consistent Reaction Field).[15]

2.5 Syntéza perampanelu

Perampanel je schválené léčivo pro podpůrnou léčbu epilepsie a je určený pacientům ve věku nad 12 let.[18]



Obrázek II: Perampanel

IVAX International GmbH, Teva Pharmaceuticals Usa, Inc. je přihlašovatelem patentu na syntézu perampanelu (Process for the preparation of perampanel, vynálezce Marian Buchlovič)[19], přičemž klíčový krok výroby popisuje Schéma I:

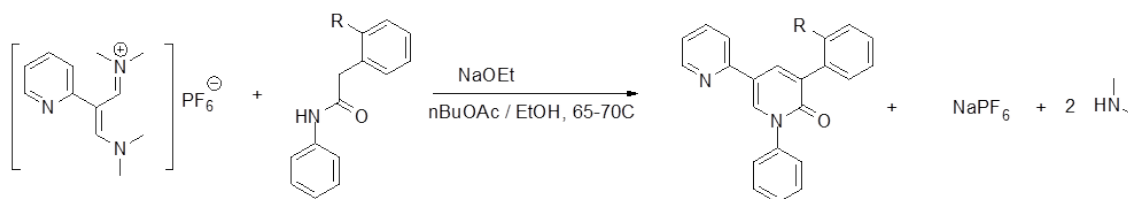


Schéma I: Klíčový krok výroby perampanelu

V případě, že R substituent je CN skupina, výsledný produkt je perampanel. Bylo zjištěno, že pokud se CN skupina zamění za Cl nebo Br, reakce neběží.

2.6 Kysel katalyzovaná hydrolyza nitrilů

Nitrily se mohou hydrolyzovat na karboxylové kyseliny zahříváním s vodnými roztoky silných kyselin, nebo zásad. Přitom vzniká nejprve amid, který následně poskytuje karboxylovou kyselinu a amoniak nebo amin.[20]

V první fázi kysel katalyzované hydrolyzy dochází k protonaci nitrilu, čímž se atom uhlíku stává ještě elektrofilnějším, a proto může být napaden i slabým nukleofilem, jako je voda. Následně se atom kyslíku deprotonuje. Nakonec v důsledku přenosu protonu z kyslíku na dusík vzniká amid.[21]

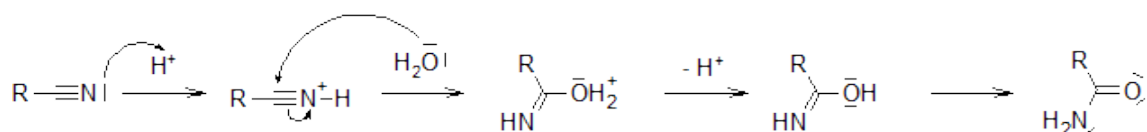


Schéma II: Kysel katalyzovaná hydrolyza nitrilu za vzniku amidu[22]

Druhá fáze reakce probíhá jako nukleofilní adice vody na protonovaný amid, následuje přenos protonu z kyslíku na dusík, který se tak snadněji eliminuje. Jednotlivé reakční kroky jsou vratné a rovnováha je posunuta na stranu produktů protonací NH_3 v posledním kroku za vzniku amoniakové soli.

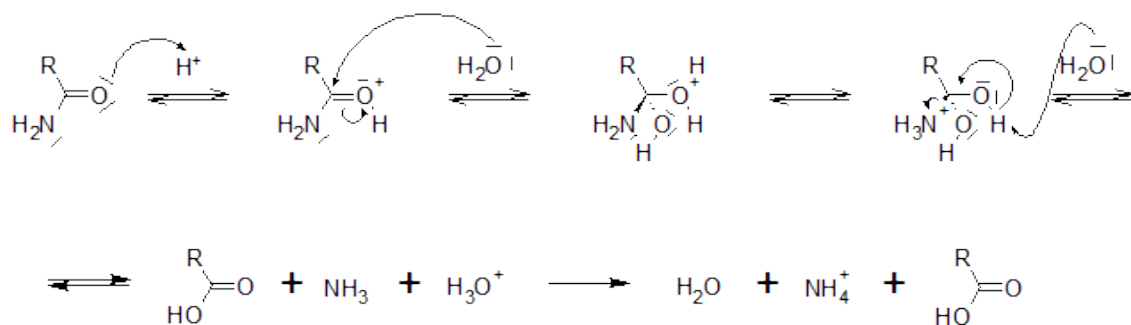


Schéma III: Kysel katalyzovaná hydrolyza amidu za vzniku karboxylové kyseliny[20]

3 Experimentální část

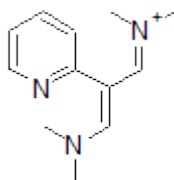
3.1 Syntéza perampanelu

Byl studován mechanismus syntézy perampanelu, popsané ve Schématu I.

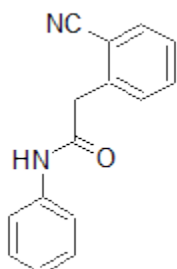
Pro tyto výpočty byla použita kvantově chemická metoda založená na teorii funkcionálu hustoty (DFT). Konkrétně byl použit funkcionál BLYP, který spadá do kategorie GGA funkcionálů. Jejich nevýhodou je, že podceňují energetické bariéry řádově o několik kcal/mol. Nicméně tato chyba je systematická, a přestože reakčních bariér odhadnutých pomocí BLYP výpočtů nelze použít pro kvantitativní predikci reakční kinetiky, lze je použít pro kvalitativní srovnání studovaných mechanismů. Zvolenou bází byla cc-pVDZ. Výpočty byly prováděny v prostředí ethanolu popsaném pomocí modelu implicitního solventu.

3.1.1 Výchozí látky

Jako výchozí látky byly uvažovány Reaktant 1 (Obrázek 1) a Reaktant 2 (Obrázek 2). Při výpočtech se s Reaktantem 1 pracovalo pouze jako s kationtem celé molekuly bez aniontové části PF_6^- , jelikož se dá předpokládat, že v polárním prostředí ethanolu bude molekula disociovaná, a nebyl důvod uvažovat, že se anion PF_6^- účastní reakce.



Obrázek 1: Reaktant 1



Obrázek 2: Reaktant 2

Nejprve se namodelovaly všechny možné konformační stavy pro oba reaktanty a zoptimalizovaly do minima. Struktury, jejichž hodnoty Gibbsovy energie byly po optimalizaci nejnižší, se použily při dalších výpočtech.

Součet Gibbsových energií Reaktantu 1, Reaktantu 2 a dvou ethanolátových aniontů, které se reakce také účastní (viz následující kapitoly), byl položen rovno 0 kcal/mol jako referenční hodnota.

3.1.2 Deprotonace Reaktantu 2

Vzhledem k tomu, že se v reakční směsi nachází silná báze - ethanolát sodný, dochází zřejmě k deprotonaci Reaktantu 2. Ten má celkem tři potenciálně kyselé vodíky. Bylo studováno, který proton se odštěpí nejnárodněji (Schéma 1).

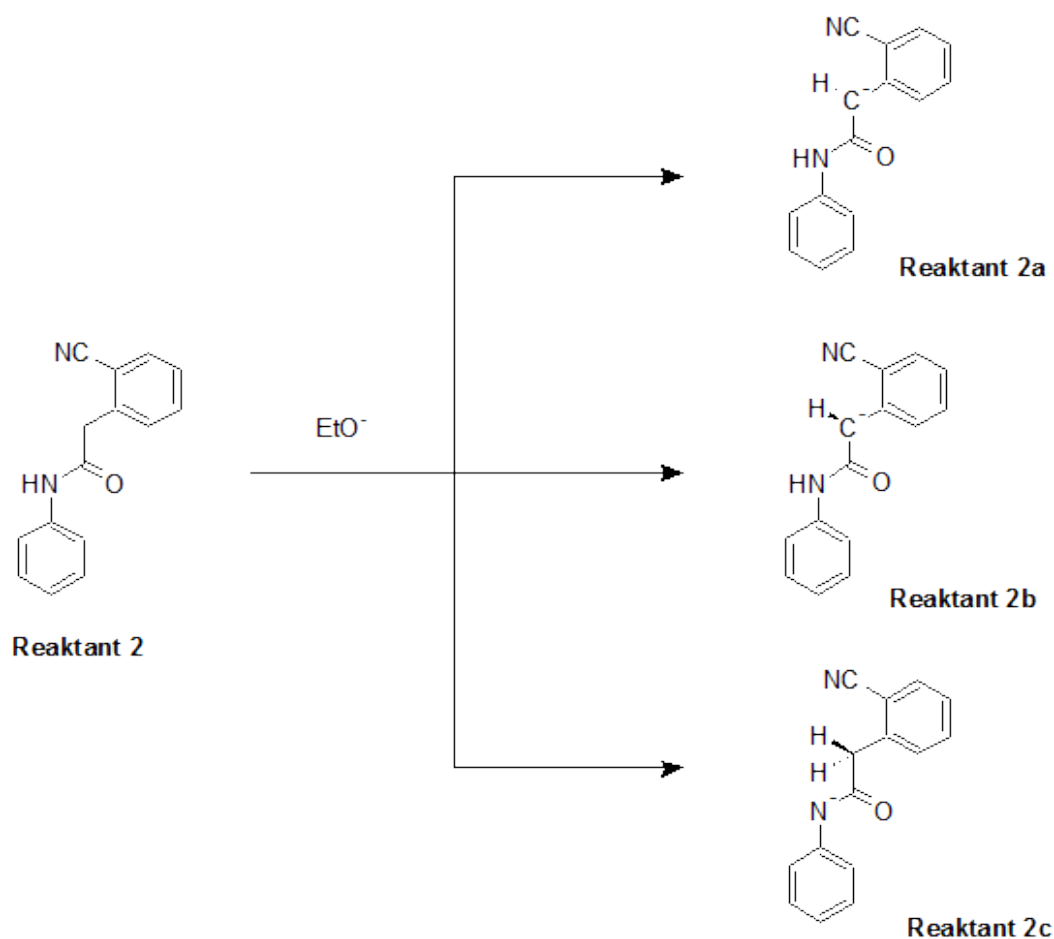


Schéma 1: Deprotonace Reaktantu 2 ve třech různých polohách

Tabulka 1 ukazuje Gibbsovy energie zoptimalizovaného deprotonovaného Reaktantu 2 ve třech různých polohách.

Struktura	Gibbsova energie (kcal/mol)	$\Delta\Delta G$ (kcal/mol)
Reaktant 2a	-25,4	0,0
Reaktant 2b	-20,2	5,1
Reaktant 2c	-22,3	3,1

Tabulka 1: Gibbsovy energie deprotonovaného Reaktantu 2 ve třech různých polohách, v prvním sloupci vztažené k referenčnímu stavu, ve druhém sloupci jejich rozdíly vztažené k nejstabilnějšímu z nich

Reaktant 2a má nejnižší Gibbsovu energii, a tudíž Reaktant 2 bude odštěpovat proton nejnáze z uhlíkového atomu. Z takto vzniklého aniontu může v prostředí ethanolátu sodného odstupovat další proton (Schéma 2).

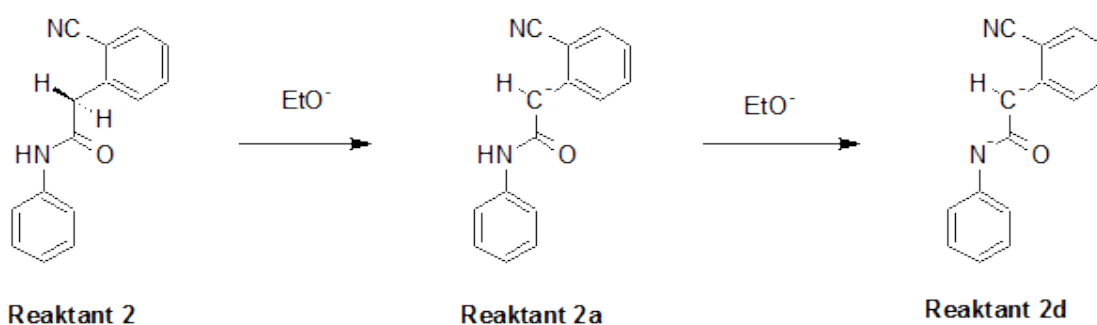


Schéma 2: Postupná deprotonace Reaktantu 2 na anion (Reaktant 2a) a dianion (Reaktant 2d)

Výsledné hodnoty Gibbsovy energie zoptimalizovaných deprotonovaných stavů vztažené k neutrální formě výchozí látky jsou zaznamenány v Tabulce 2.

Struktura	Gibbsova energie (kcal/mol)
Reaktant 2	0,0
Reaktant 2a	-25,4
Reaktant 2d	-29,5

Tabulka 2: Porovnání deprotonovaných stavů Reaktantu 2

Z těchto údajů je zřejmé, že Reaktant 2 bude mít tendenci se zbavovat at' už jednoho, nebo obou protonů.

3.1.3 Asociace výchozích látek

S Reaktantem 1 může reagovat jak Reaktant 2a, tak Reaktant 2d podle Schématu 3.

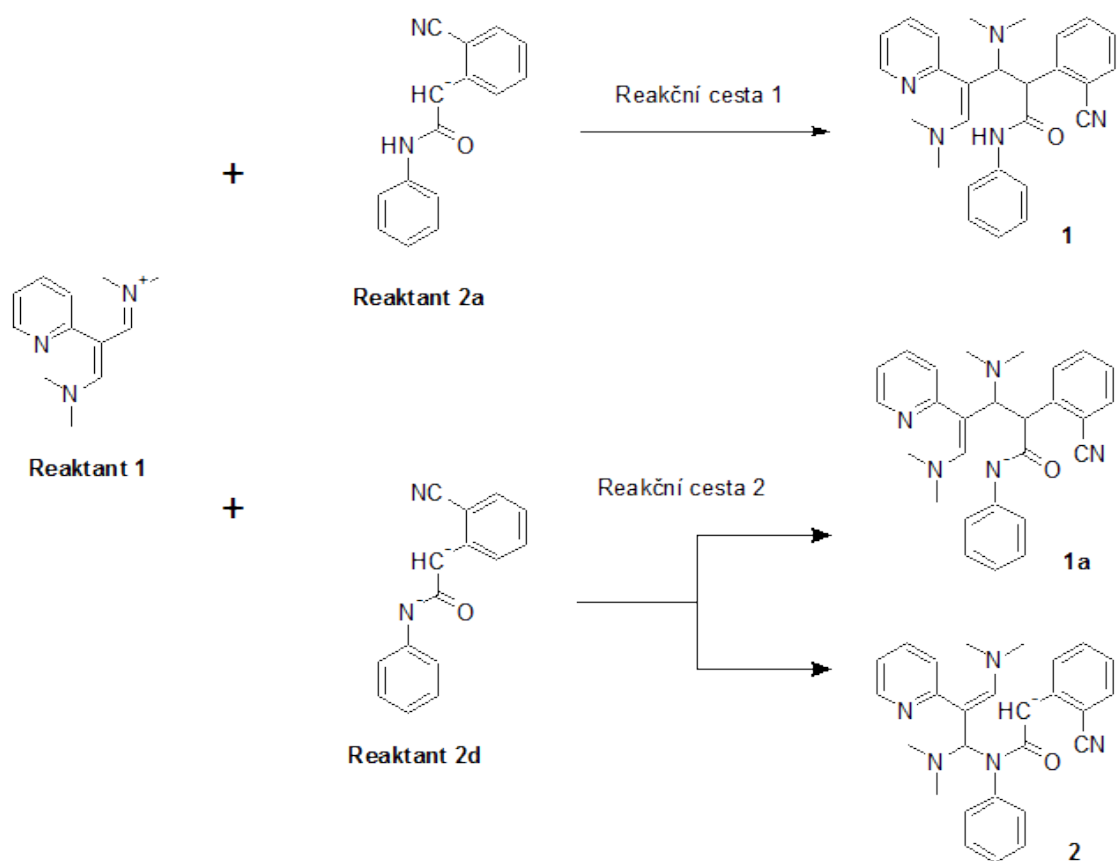


Schéma 3: Asociace Reaktantu 1 s Reaktantem 2a a s Reaktantem 2d

Reakce Reaktantu 1 s Reaktantem 2a vede k Reakční cestě 1. Napadení Reaktantu 1 Reaktantem 2d směřuje k Reakční cestě 2, přičemž se může tvořit vazba buď mezi uhlíky, a vzniká tak meziprodukt Reakční cesty 1 (struktura 1a), anebo mezi uhlíkem a dusíkem (struktura 2).

3.1.4 Reakční cesta 1

Reakční cesta 1 je započata vznikem vazby mezi uhlíkem Reaktantu 1 a deprotonovaným uhlíkem Reaktantu 2a. Tyto uhlíky se stávají chirální, a vytvořená struktura 1 tudíž tvoří čtyři stereoizomery. Provedly se proto čtyři optimalizace systémů obsahujících Reaktant 1 a Reaktant 2a, které se lišily vzájemnou orientací. Následně byly provedeny skeny² potenciální energetické hyperplochy postupným zmenšováním vzdálenosti uhlík-uhlík, mezi nimiž v tomto reakčním kroku vzniká vazba. Tím byly získány stereoizomery struktury 1 s konfiguracemi chirálních center RR, RS, SR, SS. Tyto struktury se zoptimalizovaly do minima a ze skenů se vypočítaly tranzitní stavy.

² Sken je proces, při kterém se mění zadaná geometrie (např. vzdálenost atomů, úhel, nebo dihedrál) v určitém počtu kroků, přičemž v každém kroku dochází k optimalizaci do minima.

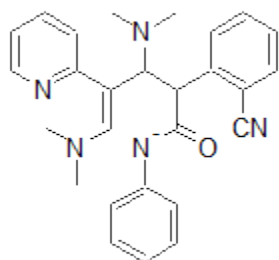
Pro každý stereoizomer se udělal sken dihedrálu N-C*-C*-C ve 36 krocích po 10° (protočení kolem nově vzniklé vazby celkem o 360°). Získané skeny vykazovaly lokální energetická minima, která byla následně lokalizována volnou optimalizací. Tímto způsobem byly obdrženy stabilní konformery všech čtyř stereoizomerů, s nimiž se následně pracovalo.

Při pokusech provést cyklizaci struktury 1 (pomocí skenu energetické hyperplochy přibližováním amidického dusíku k uhlíku, s nímž má vytvořit vazbu) za předpokladu, že proton z amidické skupiny přeskočí na dusík dimethylaminové skupiny a ta pak odstoupí, vzrostla energie o 50 - 60 kcal/mol a proton nepřeskočil. V některých případech poté došlo k poklesu energie v důsledku roztržení cyklu na opačné straně. Té samé cyklizaci byla podrobena i deprotonovaná struktura 1 na atomu dusíku (struktura 1a). Při tvorbě cyklu energie pouze rostla (cca o 30 kcal/mol) a dimethylamino skupina se v žádném kroku neodštěpila. Důvodem může být relativně vysoká hodnota pK_a dimethylaminu a nepřítomnost explicitního modelu rozpouštědla, který by mohl poskytnout proton odstupující dimethylamino skupině.

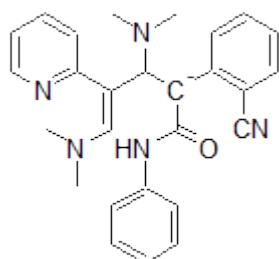
Proto bylo uvažováno, že se deprotonace amidického dusíku a protonace odstupující dimethylamino skupiny bude účastnit solvent. Dále navíc připadlo v úvahu, že by následujícím krokem po asociaci výchozích látek nemusela být cyklizace, ale eliminace dimethylaminu na opačné straně struktury. Z toho důvodu byla studována struktura 1 ve svých deprotonovaných (Obrázek 3 a 4) a protonovaných formách (Obrázek 5 a 6). Jejich Gibbsovy energie jsou uvedené v Tabulce 3.

Struktura	1	1a	1b ³	1c	1d
Konfigurace chirálních center					
RR	-13,8	-32,3	-23,5	32,6	50,6
	-9,6	-25,4	-26,9	40,1	61,8
	-8,4	-35,1	-20,7	39,3	52,0
	-17,9		-23,6	31,2	50,3
RS	-14,9	-34,3	-18,6	31,7	52,4
SR	-9,0	-32,8	-21,8	31,5	51,5
	-5,0	-25,2	-18,1	35,3	59,7
	-9,1	-26,7	-23,2	31,7	50,8
	-6,6	-34,3	-20,9	45,5	61,6
	-8,9	-31,6		35,9	55,4
SS	-5,1	-26,1	-22,9	32,8	56,0
	-11,7	-30,5	-27,7	44,6	55,1
	-10,6	-31,9	-11,8	39,6	51,3
	-11,4	-33,6	-16,6	44,4	57,1
	-6,3	-29,3	-22,7		

Tabulka 3: Porovnání Gibbsových energií (kcal/mol) izomerů a konformerů struktury 1 s jejími deprotonovanými (struktury 1a a 1b) a protonovanými stavy (1c a 1d), zeleně podbarvené hodnoty vykazují pokles Gibbsovy energie oproti struktuře 1, červeně podbarvené hodnoty značí nárůst Gibbsovy energie oproti struktuře 1

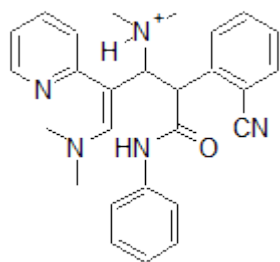


Obrázek 3: Struktura 1a

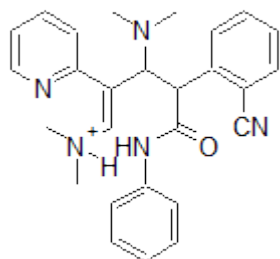


Obrázek 4: Struktura 1b

³ Struktura 1b ztrácí kvůli deprotonaci jedno chirální centrum. Konfigurace zbylého chirálního centra odpovídá konfiguraci uvedené v popisu na prvním místě.



Obrázek 5: Struktura 1c



Obrázek 6: Struktura 1d

Je evidentní, že struktura 1 bude v prostředí ethanolátu snadno podléhat deprotonaci (za vzniku struktury 1a a 1b), doprovázené poklesem Gibbsovy energie. Protonace struktury 1 je naopak energeticky nevýhodná.

Dalším krokem je odštěpení dimethylamino skupiny ze struktury 1a, nebo ze struktury 1b za vzniku neutrální struktury 3, nebo struktury 4 dle Schématu 4.

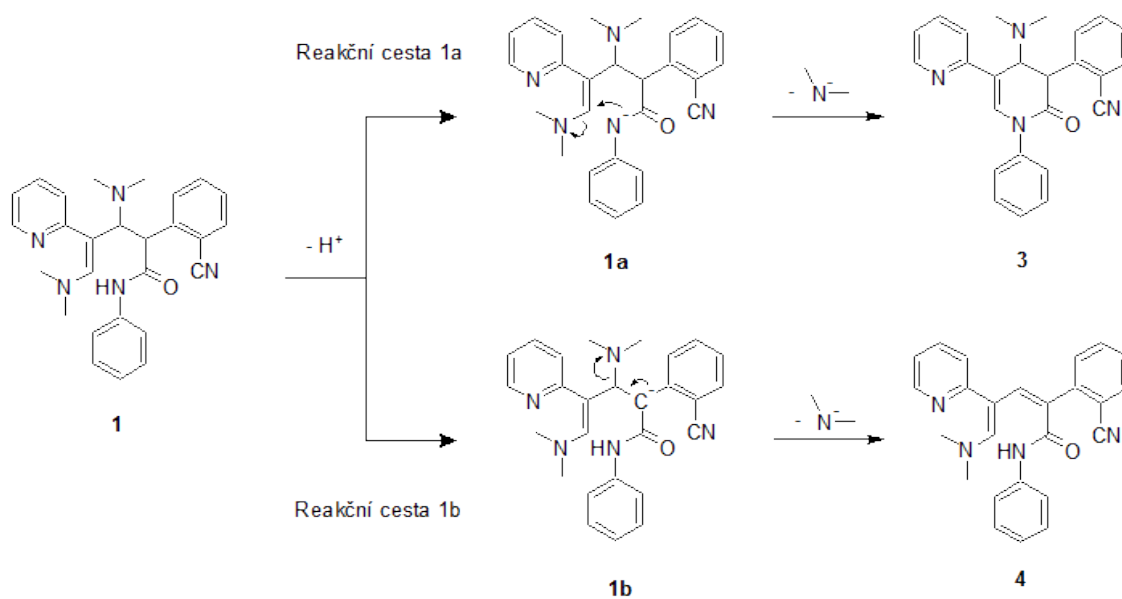


Schéma 4: Další krok v Reakční cestě 1

Reakční cesta 1 se tímto způsobem rozděluje na Reakční cestu 1a a Reakční cestu 1b podle toho, na kterém atomu struktury 1 dochází k deprotonaci, a v souvislosti s tím k odštěpení jedné ze dvou dimethylamino skupin.

3.1.4.1 Reakční cesta 1a

Pokud se struktura 1 deprotonuje na atomu dusíku, vzniká struktura 1a. Záporně nabitý dusík napadá elektronově deficitní atom uhlíku a uzavírá se cyklus. Nicméně, jak bylo zmíněno dříve, při této cyklizaci energie pouze roste o cca 30 kcal/mol a dimethylamino skupina se neodštěpí. Kvůli tomuto nárůstu energie bylo uvažováno, že současně při uzavírání cyklu dojde k odtržení dimethylamino skupiny. Ta vzhledem k vysoké hodnotě pK_a dimethylaminu bude mít tendenci si ihned utrhnout proton z ethanolu, a vznikne tak ethanolátový anion a neutrální dimethylamin (Schéma 5).

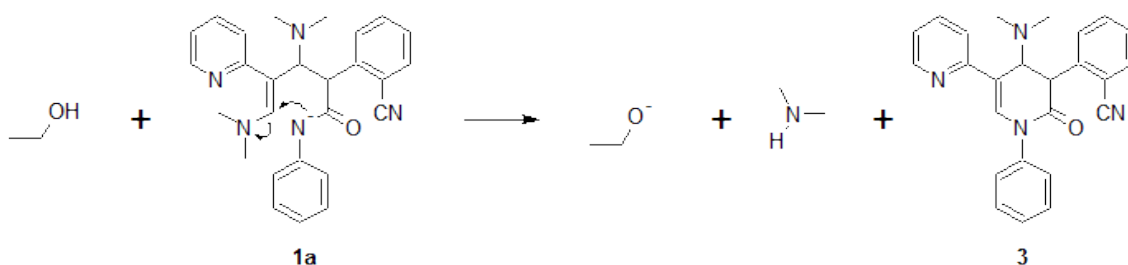


Schéma 5: Cyklizace struktury 1a a současný vznik dimethylaminu

Jelikož model implicitního solventu popisující prostředí ethanolu nedokáže explicitně popsat přenos protonu mezi solutem a solventem, byl pro reakci uvedenou na Schématu 5 nejprve zoptimalizován systém obsahující strukturu 1a a jednu explicitní molekulu ethanolu s vodíkovou vazbou na dusík odstupující skupiny (vše opět v prostředí implicitního solventu modelující prostředí ethanolu). Dále byl proveden sken vzdálenosti dusík-uhlík, který vedl ke vzniku cyklu. Současně se skenováním délky vznikající vazby byla skenována vzdálenost dusíku odstupující dimethylamino skupiny a uhlíku, na němž je ve struktuře 1a navázána. Energetická hyperplocha byla tedy skenována ve dvou rozměrech pomocí tzv. 2D skenu⁴. Odstupující dimethylamino skupina ihned odebrala proton molekule ethanolu za tvorby neutrálního dimethylaminu a ethanolátového aniontu. Ze získaného grafu tohoto 2D skenu byla vybrána struktura nejbližší tranzitnímu stavu této reakce, která byla následně zoptimalizována do tranzitního stavu, čímž byla získána její Gibbsova energie.

⁴ Výsledkem 2D skenu je závislost energie na dvou proměnných geometriích.

Z grafu 2D skenu vyplynulo, že reakce probíhá bez tvorby meziprojektu tak, že nejprve dochází k cyklizaci, a poté se odštěpí dimethylamino skupina.

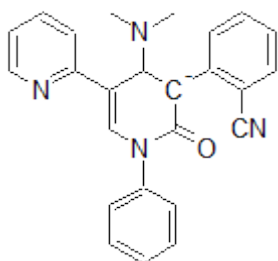
Následně byly všechny stereoizomery struktury 3 zoptimalizovány do minima. Jejich Gibbsovy energie vztažené k výchozím látkám jsou uvedeny v Tabulce 4.

Konfigurace chirálních center	Gibbsova energie (kcal/mol)
RR	-23,7
RS	-24,1
SR	-23,5
SS	-25,1

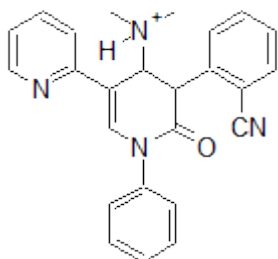
Tabulka 4: Gibbsovy energie stereoizomerů struktury 3

Výška aktivační bariéry reakce popsané Schématem 5 je 33,6 kcal/mol. Reakční Gibbsova energie je 11,4 kcal/mol.

Pro další postup byly studovány deprotonované (Obrázek 7) a protonované (Obrázek 8) formy struktury 3. Gibbsovy energie jejich stereoizomerů a konformerů vztažené ke Gibbově energii výchozích látek ukazuje Tabulka 5.



Obrázek 7: Struktura 3a



Obrázek 8: Struktura 3b

Struktura 3a		Struktura 3b	
Konfigurace chirálního centra	Gibbsova energie (kcal/mol)	Konfigurace chirálních center	Gibbsova energie (kcal/mol)
R	-46,5	RR	21,1
	-26,4		34,4
S	-47,3	SR	33,0
	-23,9		41,5
	10,6	SS	34,4
			83,5

Tabulka 5: Porovnání Gibbsových energií stereoizomerů a konformerů deprotonovaných (struktura 3a) a protonovaných stavů (struktura 3b) struktury 3, zeleně podbarvené hodnoty vykazují pokles Gibbsovy energie oproti struktuře 3, červeně podbarvené hodnoty značí nárůst Gibbsovy energie oproti struktuře 3

Z Gibbsových energií uvedených v Tabulce 5 je zřejmé, že protonované stavy (struktura 3b) jsou v prostředí ethanolátu energeticky nevýhodné, a pro další studium možného reakčního mechanismu je můžeme zanedbat. Na druhou stranu nejstabilnější konformery deprotonovaného stavu (struktura 3a) vykazují pokles Gibbsovy energie vzhledem k neutrální formě (struktura 3).

Posledním krokem ke vzniku výsledného produktu celé reakce je eliminace dimethylamino skupiny ze struktury 3a podle Schématu 6.

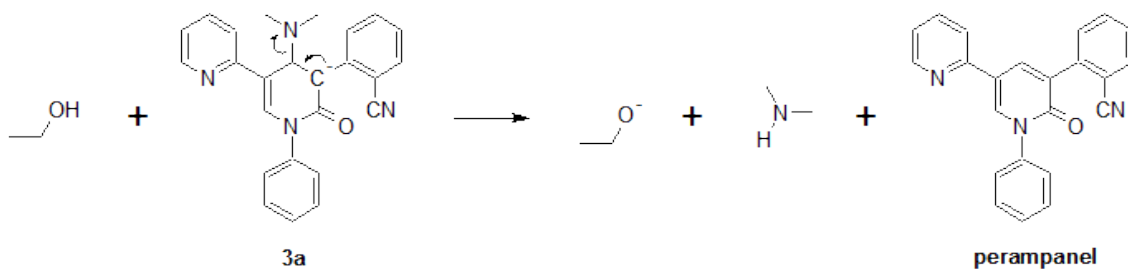


Schéma 6: Eliminace dimethylamino skupiny ze struktury 3a

Pro reakci popsanou Schématem 6 byl nejprve zoptimalizován systém obsahující strukturu 3a a explicitní molekulu ethanolu s vodíkovou vazbou na dusík odstupující dimethylamino skupiny (podobně jako tomu bylo při popisu cyklizace v předcházejícím kroku). Poté se provedl sken vzdálenosti uhlík-dusík, který vedl k odštěpení dimethylamino skupiny. Ta okamžitě odebrala proton molekule ethanolu za vzniku ethanolátového aniontu a neutrálního dimethylaminu. Produktem je perampanel. Ze skenů byly vypočítány tranzitní stavy pro stereoizomery a jejich různé konformery.

Perampanel zoptimalizovaný do minima má Gibbsovu energii -53,6 kcal/mol vzhledem k výchozím látkám.

Průběh celé Reakční cesty 1a shrnuje Schéma 7. Příslušné hodnoty Gibbsových a aktivačních Gibbsových energií jsou uvedené v Grafu 1.

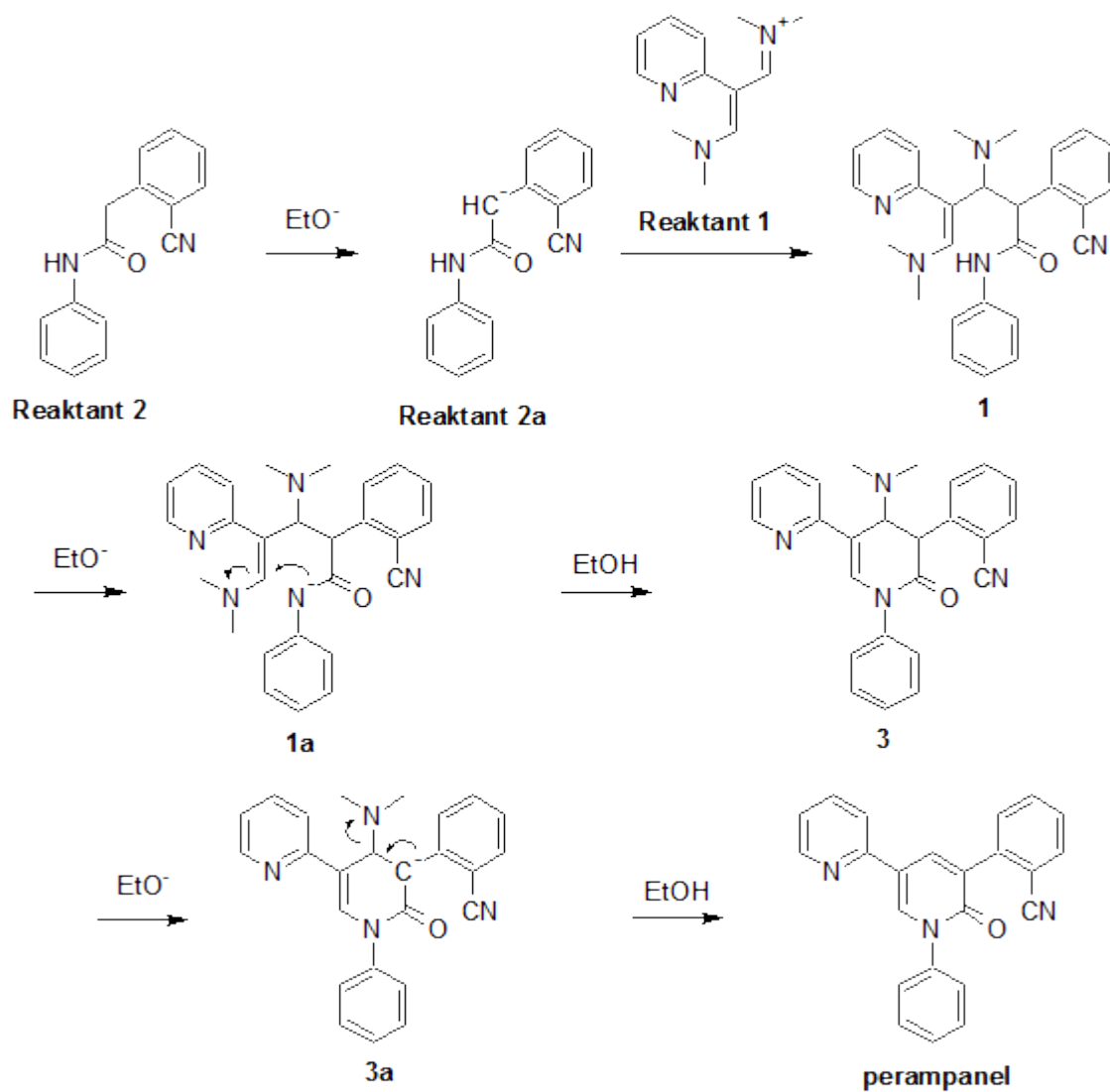
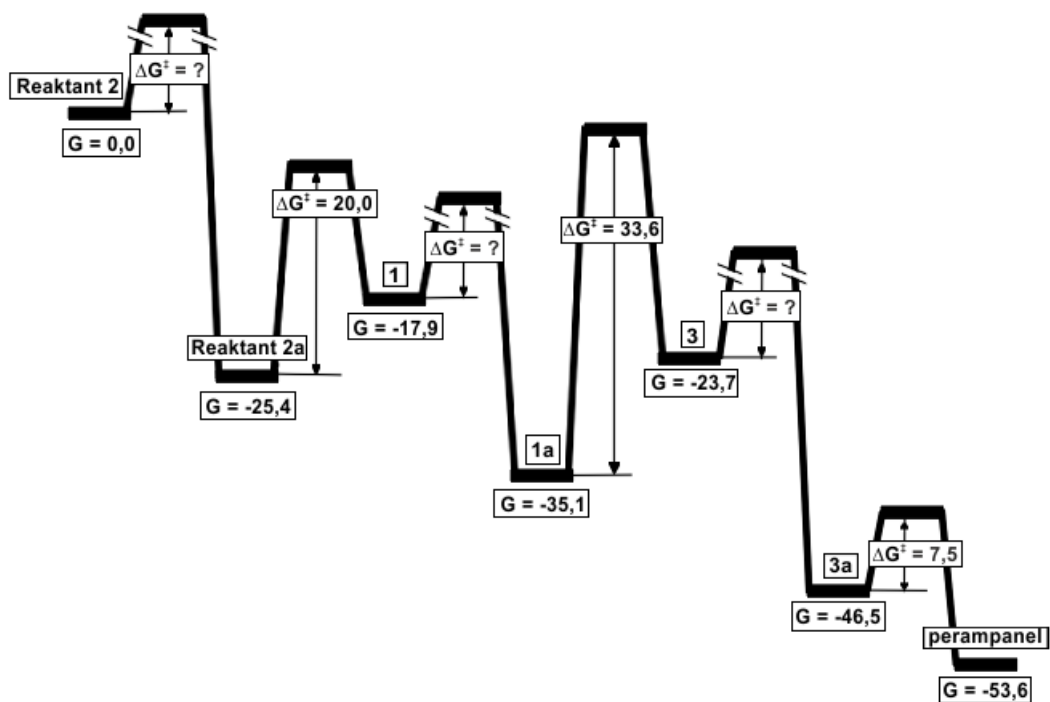


Schéma 7: Kompletní reakční schéma pro studovanou Reakční cestu 1a



Graf 1: Energetický průběh Reakční cesty 1a pro stereoizomer s konfigurací chirálních center RR

3.1.4.2 Reakční cesta 1b

V případě, že struktura 1 je deprotonována na atomu uhlíku (struktura 1b), reakce se ubírá Reakční cestou 1b.

Struktura 1 podléhá nejprve eliminaci - v první fázi se deprotonuje na atomu uhlíku, a vzniká tak struktura 1b. Ta se v druhé fázi zbavuje záporného náboje odštěpením dimethylamino skupiny a tvorbou neutrálního meziproductu 4. Dimethylamino skupina je však v daném prostředí nestabilní, a okamžitě napadá molekulu ethanolu za vzniku ethanolátového aniontu a dimethylaminu. Druhou fází této eliminace popisuje Schéma 8.

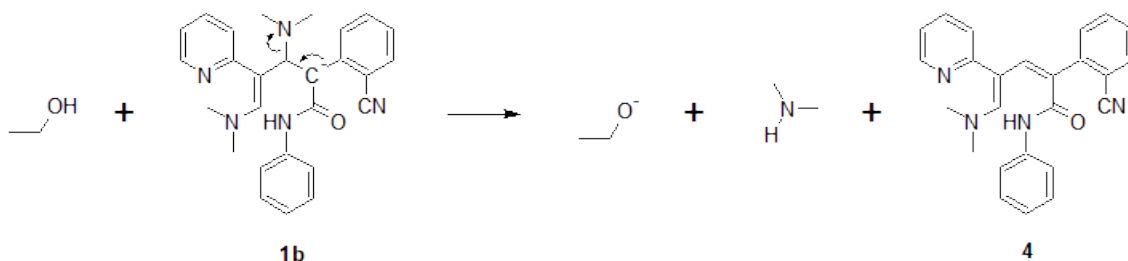


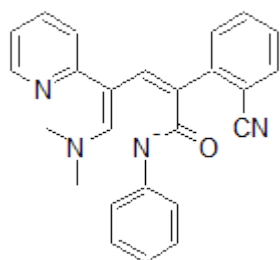
Schéma 8: Eliminace dimethylamino skupiny ze struktury 1b

Pro reakci popsanou Schématem 8 byl nejprve zoptimalizován systém obsahující strukturu 1b a jednu explicitní molekulu ethanolu s vodíkovou vazbou na dusík odstupující dimethylamino skupiny. Poté byl proveden sken vzdálenosti uhlík-dusík, který vedl k odštěpení dimethylamino skupiny. Ta okamžitě odtrhla proton molekule ethanolu za vzniku ethanolátového aniontu a neutrálního dimethylaminu. Produktem je struktura 4, která díky tvorbě dvojné vazby existuje ve dvou izomerech. Izomer Z vede ke vzniku perampanelu, zatímco izomer E je vedlejší produkt reakce.

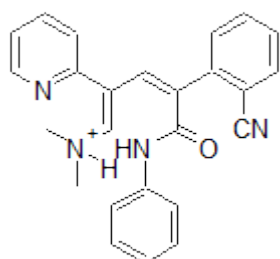
Ze skenů, ve kterých vznikal izomer Z, byly získány tranzitní stavy.

Izomer Z struktury 4 zoptimalizovaný do minima má vzhledem k výchozím látkám Gibbsovu energii -32,0 kcal/mol.

Pro následující krok byly studovány deprotonované (Obrázek 9) a protonované (Obrázek 10) formy struktury 4 a byly porovnány Gibbsovy energie jejich konformerů (Tabulka 6).



Obrázek 9: Struktura 4a



Obrázek 10: Struktura 4b

Struktura 4a	Struktura 4b
-51,0	39,6
-48,2	25,9
-43,7	42,0
-52,6	39,3
-49,9	38,3

Tabulka 6: Porovnání Gibbsových energií (kcal/mol) konformerů deprotonované (struktura 4a) a protonované (struktura 4b) formy struktury 4, zeleně podbarvené hodnoty vykazují pokles Gibbsovy energie oproti struktuře 4, červeně podbarvené hodnoty značí nárůst Gibbsovy energie oproti struktuře 4

Z Tabulky 6 plyne, že se struktura 4 bude ochotně deprotonovat, protože při této deprotonaci dochází k poklesu Gibbsovy energie. Naopak protonace struktury 4 je energeticky nevýhodná, a v daném prostředí nebude samovolně probíhat.

Struktura 4a byla podrobena cyklizaci (sken vzdálenosti dusík-uhlík) podle Schématu 9.

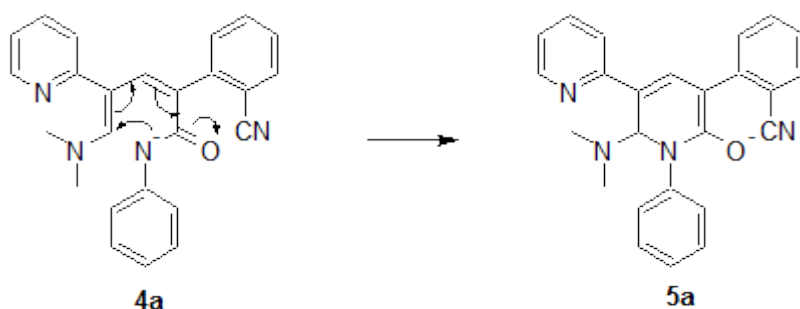
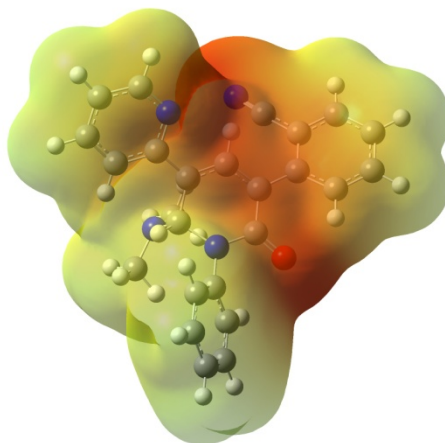


Schéma 9: Cyklizace struktury 4a

Byl proveden i 2D sken s explicitní molekulou ethanolu, přičemž se současně s cyklizací skenovala vzdálenost uhlík-dusík, což vedlo k odštěpení dimethylamino skupiny. Z grafu tohoto 2D skenu bylo patrné, že reakce probíhá sekvenčně - nejprve dojde k cyklizaci za vzniku stabilní struktury 5a, a poté odstoupí dimethylamino skupina.

Tranzitní stav cyklizační reakce a struktura 5a byly lokalizovány pomocí skenování energetické hyperplochy a následně zoptimalizovány do minima a tranzitního stavu. Struktura 5a má hodnotu Gibbsovy energie -59,1 kcal/mol, což je ještě méně než energie perampanelu (-53,6 kcal/mol). Stabilitu struktury 5a způsobuje delokalizace elektronů a možnost přesunu záporného náboje směrem k atomu kyslíku díky

přítomnosti konjugovaných násobných vazeb. Potvrzují to výpočty rozložení elektronové hustoty (Obrázek 11).



Obrázek 11: Rozložení elektronové hustoty ve struktuře 5a - záporný náboj (červené zbarvení) je delokalizován přes polovinu prostředního cyklu včetně kyslíku, a také přes nitrilovou skupinu

Elektrony se následně vracejí z kyslíku zpět a odcházejí s odstupující dimethylamino skupinou (Schéma 10).

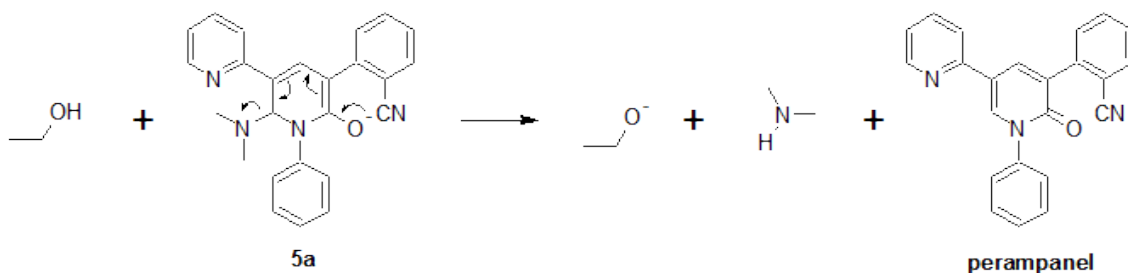


Schéma 10: Eliminace dimethylamino skupiny ze struktury 5a

Pro reakci popsanou Schématem 10 byl zoptimalizován systém obsahující strukturu 5a a explicitní molekulu ethanolu s vodíkovou vazbou na dusík odstupující dimethylamino skupiny. Poté byl proveden sken vzdálenosti uhlík-dusík, který vedl k odštěpení dimethylamino skupiny. Ta ihned odejmula proton molekule ethanolu, a vznikl tak neutrální dimethylamin, ethanolátový anion a perampanel. Ze skenu byl vypočítán tranzitní stav.

Celý průběh Reakční cesty 1b shrnuje Schéma 11. Příslušné hodnoty Gibbsových a aktivačních Gibbsových energií jsou uvedené v Grafu 2.

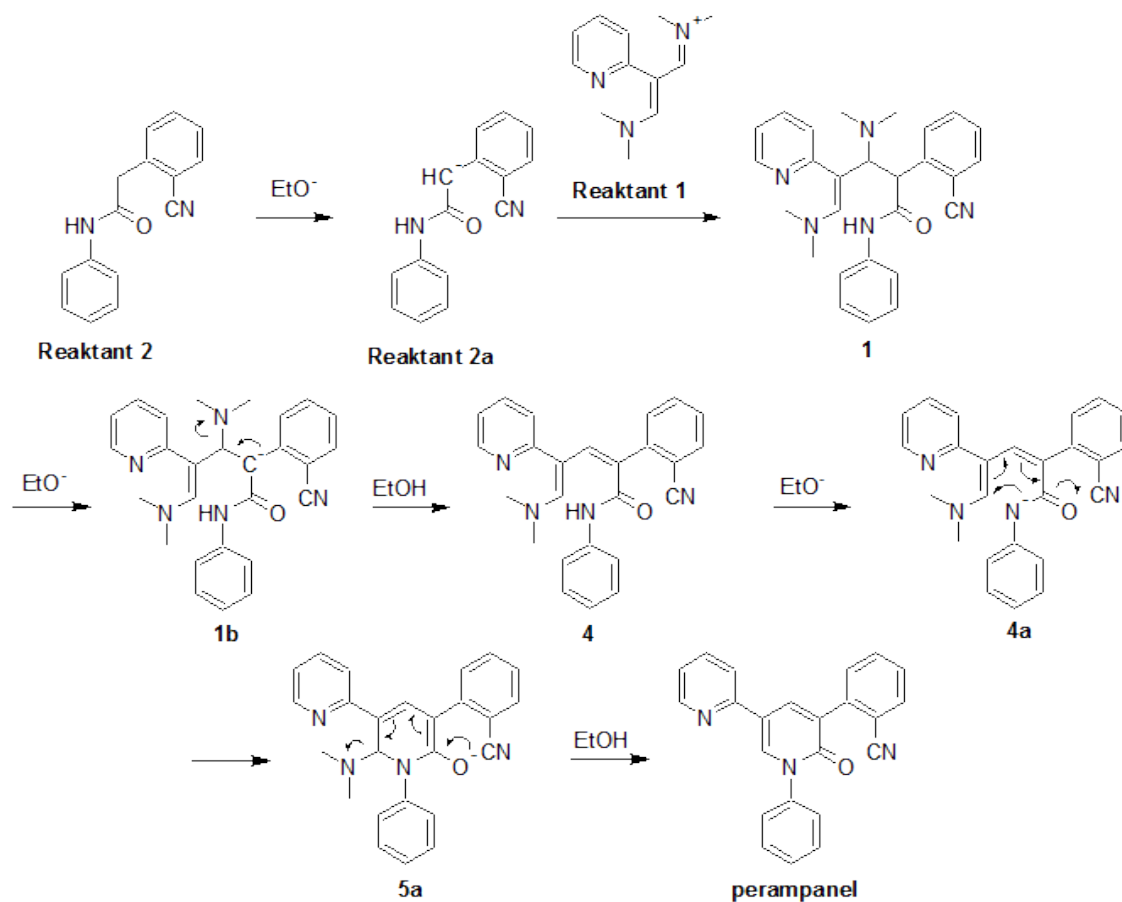
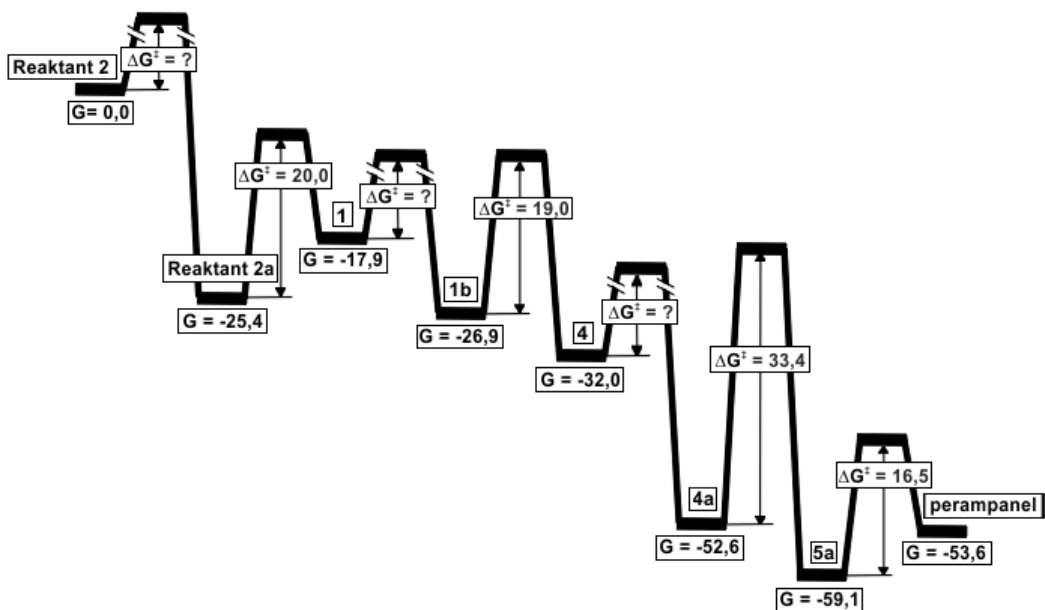


Schéma 11: Kompletní reakční schéma pro studovanou Reakční cestu 1b



Graf 2: Energetický průběh Reakční cesty 1b pro stereoizomer s konfigurací chirálních center RR

3.1.5 Reakční cesta 2

Jestliže Reaktant 1 reaguje s Reaktantem 2d (dianion Reaktantu 2), může se tvořit vazba mezi uhlíky a vzniká tak meziprodukt Reakční cesty 1a (struktura 1a), nebo mezi uhlíkem a dusíkem a vytváří se struktura 2.

3.1.5.1 Reakční cesta 2a

Pokud Reaktant 1 napadne dvakrát deprotonovaný Reaktant 2d na jeho deprotonovaném uhlíku, dojde ke vzniku jednoho ze čtyř stereoizomerů struktury 1a. Pro lokalizaci tranzitních stavů této reakce se postupovalo obdobně jako v prvním kroku Reakční cesty 1a s rozdílem, že se místo Reaktantu 2a použil Reaktant 2d.

Celá reakce pak pokračuje dál, jak bylo popsáno v Reakční cestě 1a.

Reakční cesty 1a a 2a se tak liší pouze opačným pořadím asociace obou reaktantů a deprotonace amidického dusíku.

Celý průběh Reakční cesty 2a shrnuje Schéma 12. Příslušné hodnoty Gibbsových a aktivačních Gibbsových energií jsou uvedené v Grafu 3.

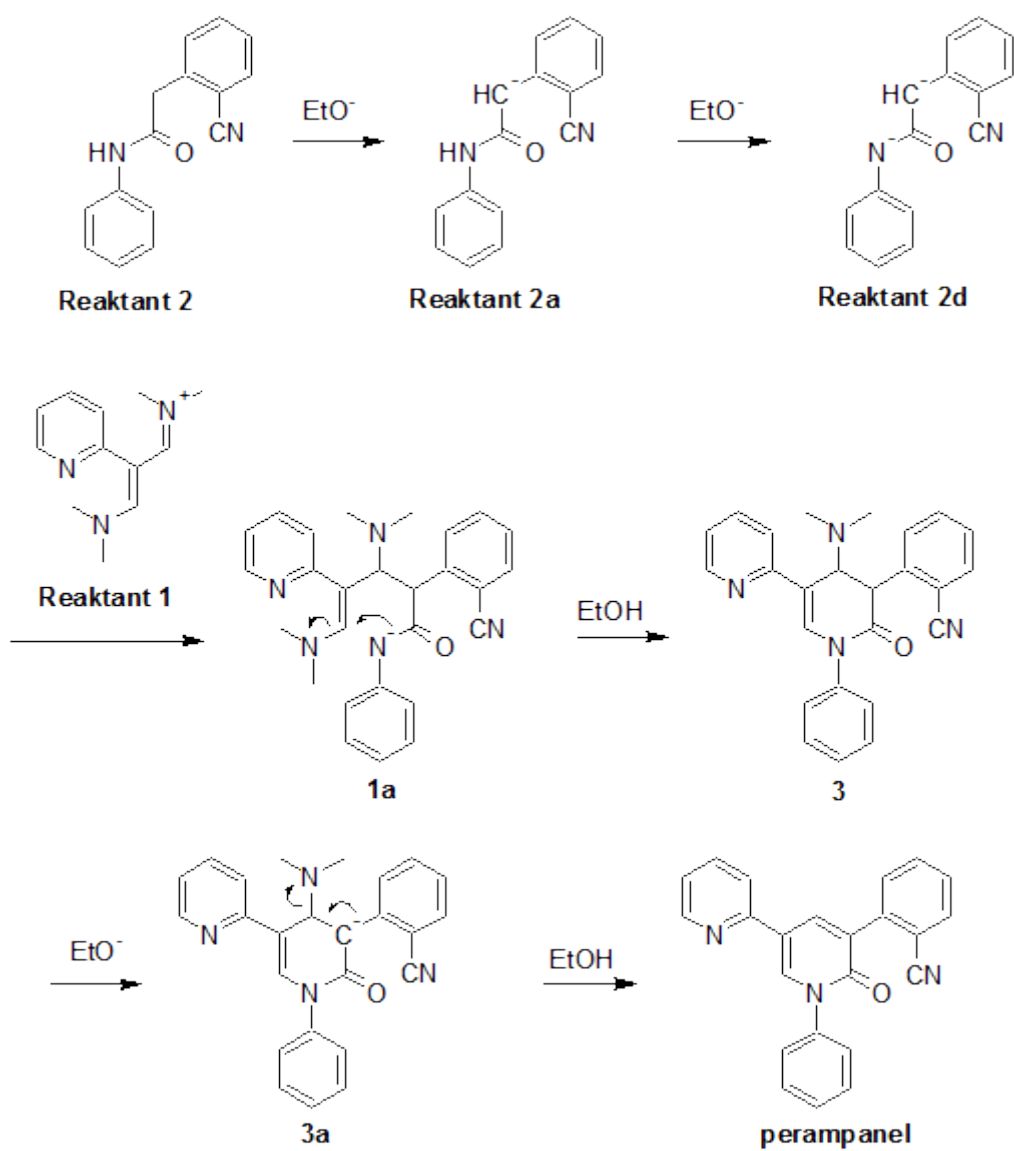
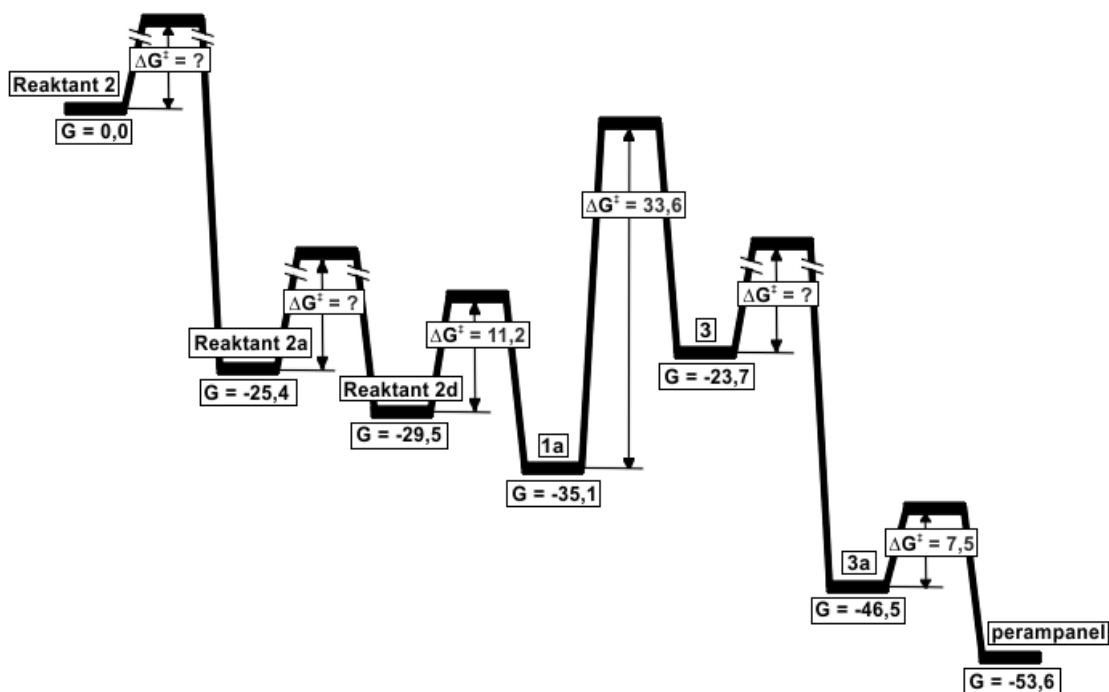


Schéma 12: Kompletní reakční schéma pro studovanou Reakční cestu 2a



Graf 3: Energetický průběh Reakční cesty 2a pro stereoizomer s konfigurací chirálních center RR

3.1.5.2 Reakční cesta 2b

Tvorbou vazby mezi uhlíkem Reaktantu 1 a deprotonovaným dusíkem Reaktantu 2d obdržíme strukturu 2 s jedním chirálním centrem. Byly proto optimalizovány do minima systémy obsahující Reaktant 1 a Reaktant 2d lišící se vzájemnou orientací. Z toho byly následně spuštěny skeny vzdálenosti uhlík-dusík, které vedly ke vzniku dvou enantiomerů. Ze skenů se provedly optimalizace do tranzitního stavu, a pro vytvořené enantiomery optimalizace do minima.

Struktura 2 nese záporný náboj. Toho se může zbavit zacyklením a odštěpením dimethylamino skupiny. To je možné realizovat dvěma způsoby. První z nich je uvedený ve Schématu 13, popisující mechanismus označovaný jako Reakční cesta 2b. Další možný mechanismus cyklizace za odštěpení druhé dimethylamino skupiny bude popsán v následující kapitole jako Reakční cesta 2c.

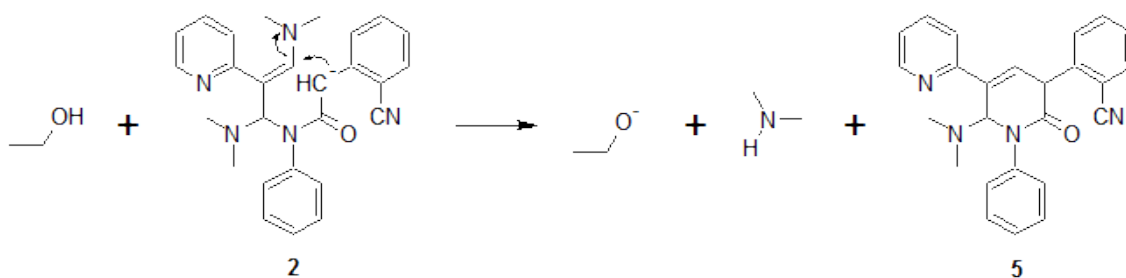


Schéma 13: Zacyklení struktury 2 a eliminace dimethylamino skupiny Reakční cestou 2b

Pro reakci popsanou Schématem 13 byl zoptimalizován do minima systém obsahující strukturu 2 a jednu explicitní molekulu ethanolu s vodíkovou vazbou na dusík odstupující dimethylamino skupiny. Poté byl proveden 2D sken vzdáleností uhlík-uhlík vedoucí k cyklizaci struktury 2, a uhlík-dusík popisující odtrhávání dimethylamino skupiny. Tímto způsobem se odštěpila dimethylamino skupina, a napadla molekulu ethanolu za vzniku ethanolátového aniontu a neutrálního dimethylaminu. Z 2D skenu nebylo možno získat tranzitní stav, jelikož energie v obou skenovaných souřadnicích pouze rostla.

Enantiomery struktury 5 byly zoptimalizovány do svých minim.

Deprotonací struktury 5 vzniká struktura 5a podle Schématu 14.

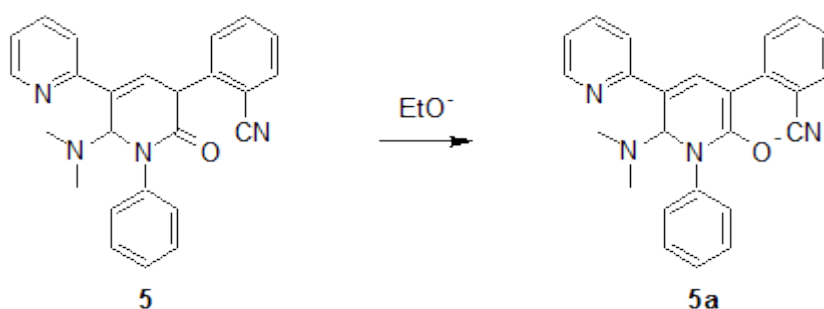


Schéma 14: Deprotonace struktury 5

Následující krok probíhá stejně jako poslední krok Reakční cesty 1b, popsaný Schématem 10.

Celý průběh Reakční cesty 2b shrnuje Schéma 15. Příslušné hodnoty Gibbsových a aktivačních Gibbsových energií jsou uvedené v Grafu 4.

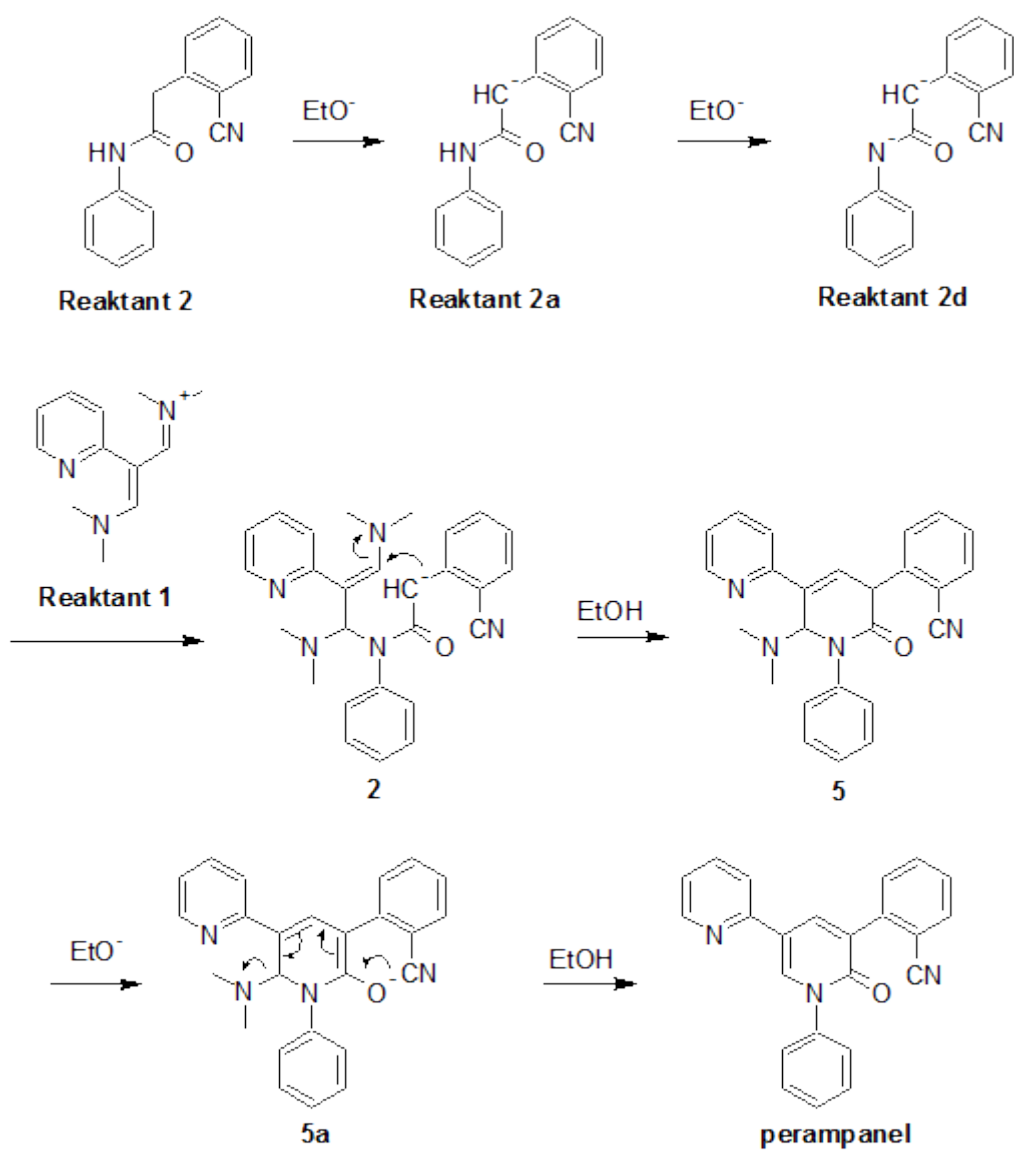
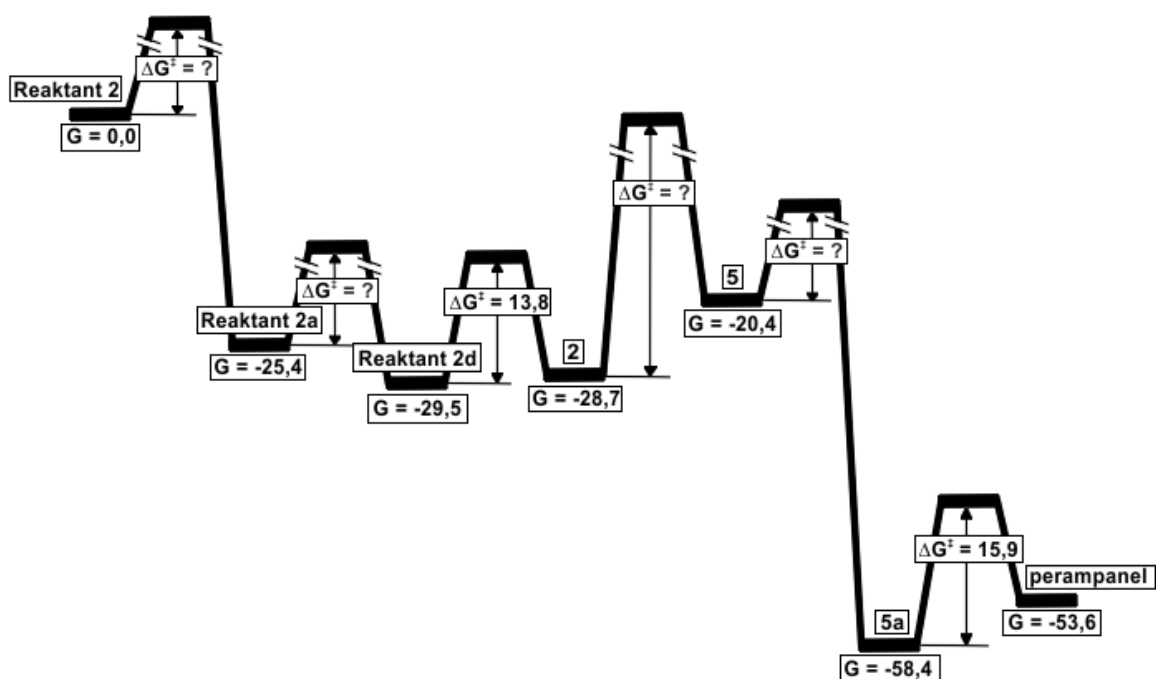


Schéma 15: Kompletní reakční schéma pro studovanou Reakční cestu 2b



Graf 4: Energetický průběh Reakční cesty 2b pro stereoizomer s konfigurací chirálního centra R

3.1.5.3 Reakční cesta 2c

Vznikem vazby mezi uhlíkem Reaktantu 1 a deprotonovaným dusíkem Reaktantu 2d získáme strukturu 2, jak je již uvedeno v Reakční cestě 2b. Pokud však struktura 2 ztrácí záporný náboj odštěpením dimethylamino skupiny navázané vedle amidického dusíku, pokračuje reakce podle mechanismu popsaného na Schématu 16.

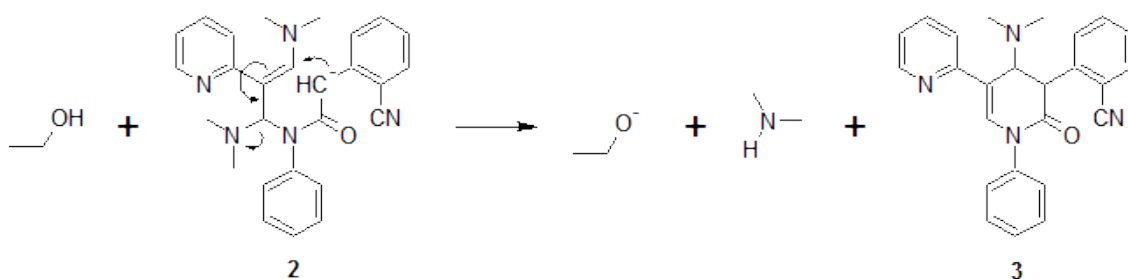


Schéma 16: Zacyklení struktury 2 a eliminace dimethylamino skupiny Reakční cestou 2c

Pro popis reakce popsané Schématem 16 byl nejprve zoptimalizován do minima systém obsahující strukturu 2 s jednou explicitní molekulou ethanolu s vodíkovou

vazbou na dusík odstupující dimethylamino skupiny. Poté byl spuštěn 2D sken vzdálenosti uhlík-uhlík, vedoucí k cyklizaci struktury 2, spolu se vzdáleností uhlík-dusík, popisující odštěpení odstupující dimethylamino skupiny. Takto se odštěpila dimethylamino skupina, a následně napadla molekulu ethanolu za vzniku ethanolátového aniontu a neutrálního dimethylaminu.

Získaný graf 2D skenu napověděl, že tato reakce bude probíhat ve dvou krocích - nejprve se odštěpí dimethylamino skupina, a pak dojde k cyklizaci (Schéma 17).

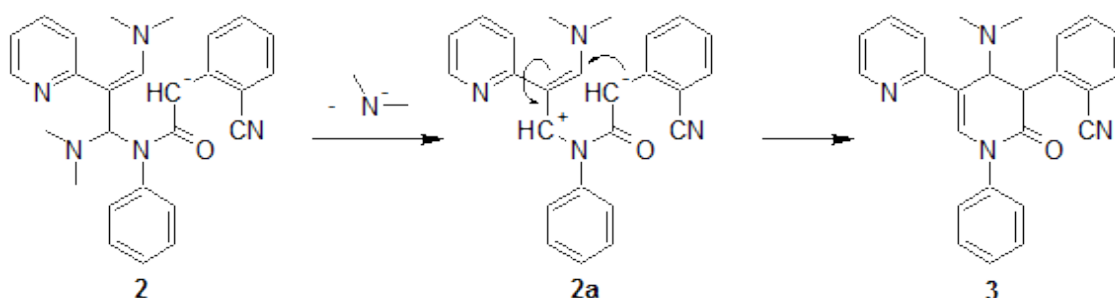


Schéma 17: Postupná eliminace dimethylamino skupiny a cyklizace přes strukturu 2a

Z 2D skenu byla vybrána uspořádání nejbližší tranzitním stavům mezi strukturou 2 a 2a a mezi strukturou 2a a 3. Tato uspořádání byla dooptimalizována do tranzitních stavů, a struktura 2a byla zoptimalizována do minima. Výsledná struktura 3 je známá již z Reakční cesty 1a, kde je popsána její cesta ke vzniku perampanelu.

Celý průběh Reakční cesty 2c shrnuje Schéma 18. Příslušné hodnoty Gibbsových a aktivačních Gibbsových energií jsou uvedené v Grafu 5.

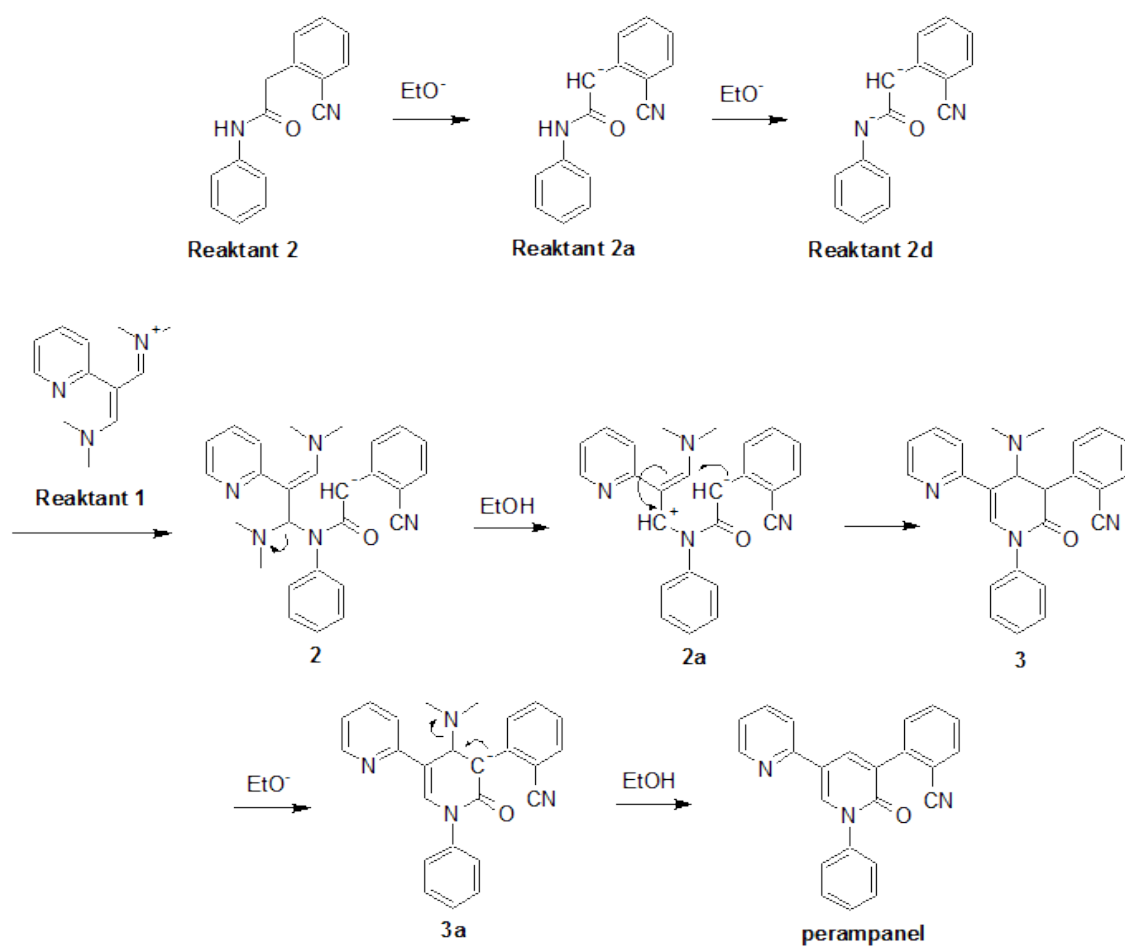
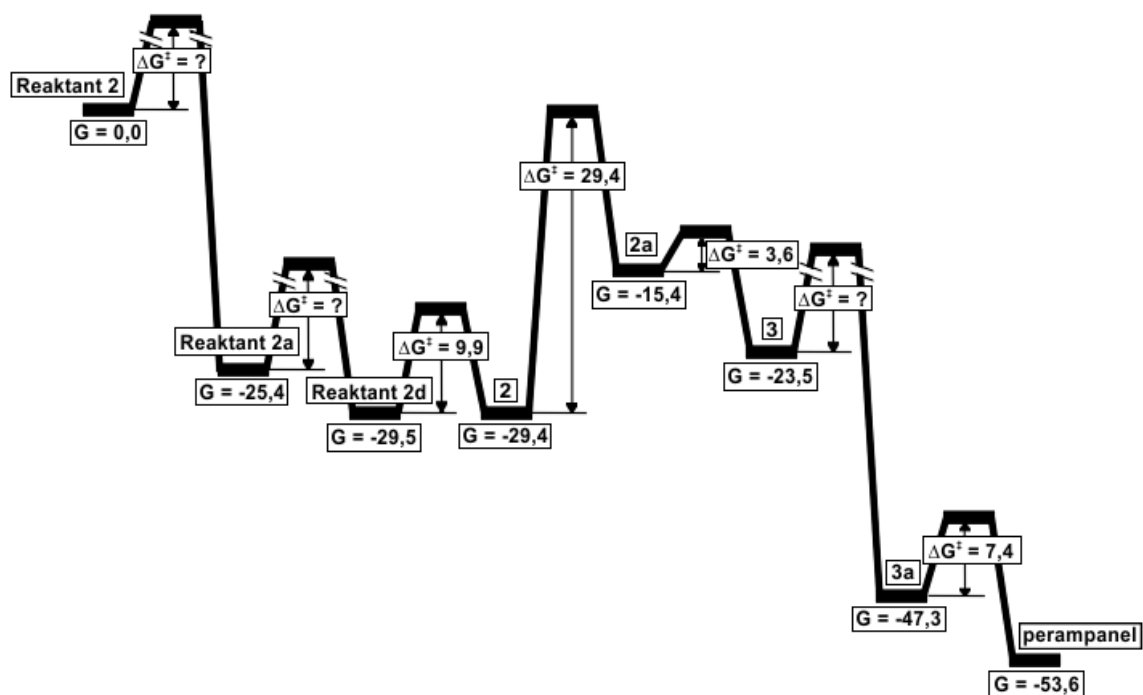


Schéma 18: Kompletní reakční schéma pro studovanou Reakční cestu 2c



Graf 5: Energetický průběh Reakční cesty 2c pro stereoizomer s konfigurací chirálního centra S

3.1.6 Vliv modifikace Reaktantu 2 na reaktivitu

Pokud v Reaktantu 2 zaměníme CN skupinu za Cl, nebo Br, reakce (Schéma I) neběží. Pokoušeli jsme se nalézt příčinu.

V prvním kroku reakce dochází k deprotonaci na atomu uhlíku díky hyperkonjugaci s π -vazbou C=O skupiny. Hyperkonjugovaný systém takto působením báze přechází na konjugovaný systém. Reaktant 2a se celý zplanarizuje. Poté se může odštěpit další proton (z dusíku), a obdržíme Reaktant 2d, který je rovněž planární. Tyto konjugované systémy vykazují pokles Gibbsovy energie oproti výchozí látce.

Cl a Br substituenty se liší od CN skupiny mezomerním efektem. CN skupina má záporný mezomerní efekt, a tím může usnadnit deprotonaci. Naproti tomu Cl a Br substituenty mají kladný mezomerní efekt. Byl proto studován vliv přítomnosti Cl a Br na deprotonaci (Schéma 19).

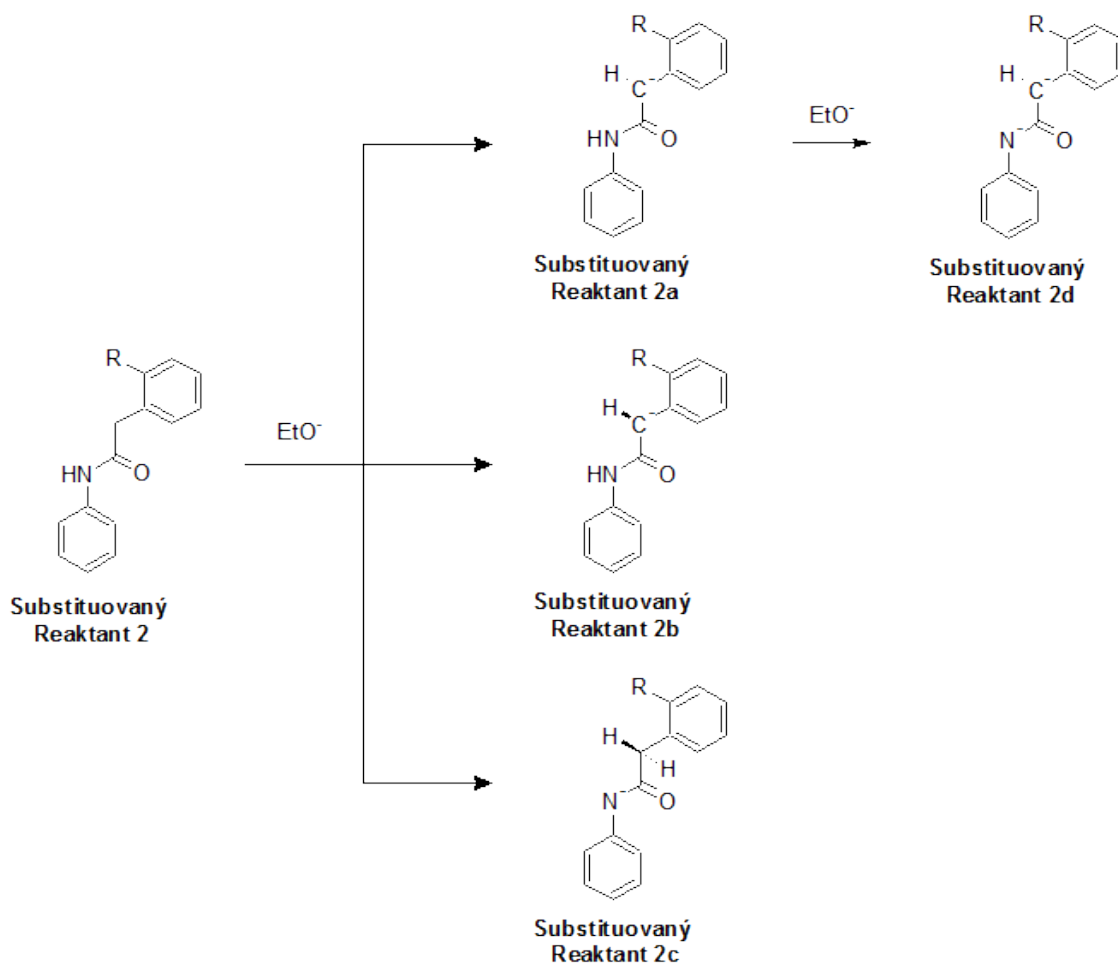


Schéma 19: Deprotonované stavy Substituovaného Reaktantu 2

Jednotlivé struktury uvedené na Schématu 19 byly pro každý substituent (CN, Br, Cl) zoptimalizovány do minima. Získané Gibbsovy energie jsou uvedené v Tabulce 7.

Substituent R	CN	Br	Cl
Substituovaný Reaktant 2	0,0	0,0	0,0
2a	-25,4	-21,8	-20,9
2b	-20,2	-15,8	-15,9
2c	-22,3	-20,8	-20,9
2d	-29,5	-23,4	-22,5

Tabulka 7: Gibbsovy energie (kcal/mol) jednotlivých struktur Substituovaného Reaktantu vztažené ke Gibbově energii Substituovaného Reaktantu 2 pro daný substituent R

Tabulka 7 ukazuje, že v přítomnosti CN skupiny dochází k deprotonaci snadněji. Pokud je substituentem Br, nebo Cl, probíhá deprotonace obtížněji (pravděpodobně

kvůli kladnému mezomernímu efektu). Nicméně, nelze tvrdit, že v přítomnosti Br, nebo Cl je deprotonace znemožněna, protože i zde dojde k poklesu Gibbsovy energie. Ačkoliv tedy nahrazení CN skupiny Br, nebo Cl bude mít vliv na míru deprotonace, pravděpodobně existuje i další důvod, proč reakce (Schéma I) s halogen substituovanými reaktanty neběží.

3.2 Kysele katalyzovaná hydrolýza acetonitrilu

Byla studována kysele katalyzovaná hydrolýza acetonitrilu v implicitním solventu a také v explicitním solventu za použití QM/MM podle Schématu 20.

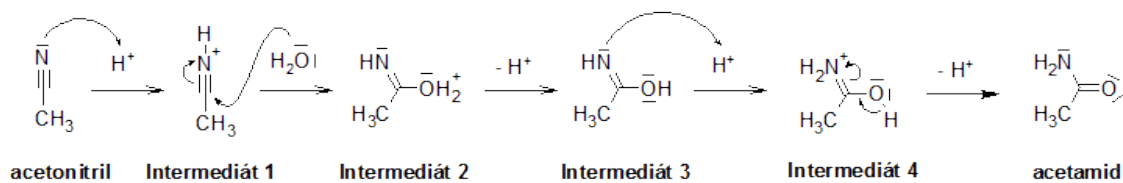


Schéma 20: Kysele katalyzovaná hydrolýza acetonitrilu na acetamid

3.2.1 Výpočty v implicitním solventu

Pro výpočty byl zvolen funkcionál BLYP. Použitou bází byla cc-pVDZ. Výpočty byly prováděny v prostředí vody popsané pomocí modelu implicitního solventu.

Do minima byl zoptimalizován acetonitril, Intermediát 1 a Intermediát 2. Intermediát 2 při optimalizaci odštěpil ze své struktury molekulu vody, takže se z něj stal Intermediát 1. Byl proto proveden sken vzdálenosti kyslík-uhlík Intermediátu 1, který vedl k tvorbě Intermediátu 2. Energie v tomto směru pouze rostla. Intermediát 2 tedy není stabilní meziprodukt.

Vzhledem k tomu, že rozpouštědlo zde bylo popsáno modelem implicitního solventu, nebylo možné jej využít jako médium pro přenos protonu z kyslíku Intermediátu 2 na dusík přes Intermediát 3. Spustil se proto sken vzdálenosti proton-dusík, při němž došlo k přímému přeskoku protonu z atomu kyslíku na dusík. Tímto způsobem vznikl rovnou Intermediát 4 z Intermediátu 2. Intermediát 4 má nižší energii než Intermediát 2.

Předchozí výpočty v implicitním solventu ukázaly, že přímému proton transferu mezi kyslíkem a dusíkem odpovídá velká reakční bariéra, a proto zřejmě nebude dominantním reakčním kanálem. Tento proton transfer tedy bude zřejmě do značné míry zprostředkován výměnou vodíkových iontů se solventem. Proto byly dále provedeny následné výpočty v explicitním solventu, kde může voda vystupovat jako akceptor protonu a oxoniový ion jako donor protonu.

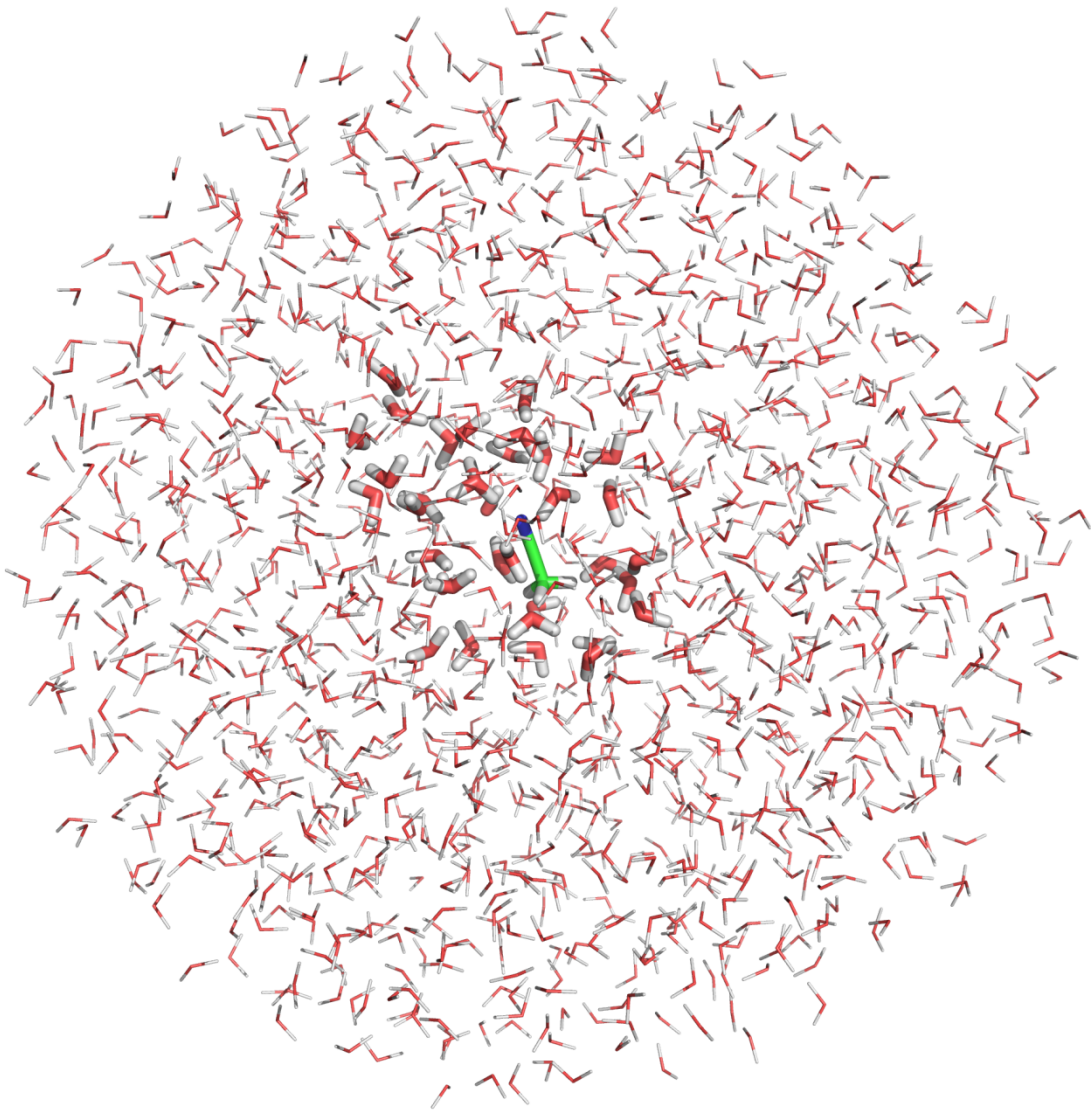
3.2.2 Výpočty v explicitním solventu za použití QM/MM

Pro výpočty v explicitním solventu byla molekula acetonitrilu umístěna do prostoru obsahujícího 1287 molekul vody a jeden oxoniový ion, nacházející se v blízkosti dusíkového atomu. Takto velký systém už nebylo možné řešit celý pomocí funkcionálu hustoty BLYP. Byla proto zvolena kombinace funkcionálu BLYP a méně přesné metody molekulové mechaniky, konkrétně založené na silovém poli AMBER.

Acetonitril, oxoniový ion a několik molekul vody okolo acetonitrilu bylo popsáno na kvantové úrovni (BLYP). Zbylá část rozpouštědla se řešila za použití molekulové mechaniky (AMBER).

Celý systém acetonitrilu v explicitním solventu byl zoptimalizován do minima. Poté byly provedeny čtyři skeny, v nichž byla snižována vzdálenost atakovaného uhlíku acetonitrilu a kyslíku čtyř různých molekul vody v blízkosti acetonitrilu. S tím, jak se přibližovala molekula vody k atomu uhlíku acetonitrilu, došlo v jednom kroku k přeuspořádání vazeb: z oxoniového iontu přeskočil proton na atom dusíku acetonitrilu, mezi kyslíkem skenované molekuly vody a uhlíkem acetonitrilu vznikla vazba a proton ze skenované molekuly vody přešel na jinou molekulu vody. Takto vzniklý oxoniový ion se přemístil pomocí „proton hopping“ mechanismu na okraj kvantového regionu. Tímto způsobem vznikl Intermediát 3 z acetonitrilu v jediném kroku.

Aby se mohl vytvořit Intermediát 4, je potřeba, aby se proton z takto vzniklého oxoniového iontu dostal zpátky do blízkosti dusíkového atomu. To ale v provedených výpočtech nebylo pozorováno. Oxoniový ion vykazoval tendence se zdržovat na rozhraní kvantového a mechanického regionu, což lze vysvětlit jako arteficiální efekt kombinace QM a MM popisu na rozhraní obou regionů. Navíc uspořádání vodíkových vazeb nebylo vhodné k transportu protonu zpět k dusíku. Pro další výpočty by tak bylo nutné signifikantně zvětšit oblast popsanou kvantovou mechanikou a popsat dynamické chování solventu, tj. vzít v potaz ensemble různých uspořádání molekul vody okolo acetonitrilu. Obojí by vedlo k rapidnímu nárůstu výpočetní náročnosti, proto byly veškeré výpočty s acetonitrem v tomto bodě ukončeny.



Obrázek 12: QM/MM systém acetonitrilu obklopeného explicitními molekulami vody a jedním oxoniovým iontem se zvýrazněnou QM oblastí

4 Výsledky a diskuze

4.1 Syntéza perampanelu

Hlavním cílem práce bylo prostudovat mechanismus syntézy perampanelu, uvedené ve Schématu I. Byla k tomu využita kvantově chemická metoda založená na teorii funkcionalu hustoty (DFT) - konkrétně byl použit funkcional BLYP, který sice umožní prostudovat více možných mechanismů, nicméně jeho nevýhodou je, že podceňuje energetické bariéry.

Výpočty byly provedeny v prostředí ethanolu popsaném pomocí modelu implicitního solventu. Velkým nedostatkem modelu implicitního solventu je fakt, že nedokáže popsat přímou participaci solventu na reakci (např. jako donoru, či akceptoru protonu). Proto bylo nutné v mnoha případech do systému dodat explicitní molekulu ethanolu, která sloužila jako donor protonu pro odstupující dimethylamino skupinu (z důvodu vysoké hodnoty jejího pK_a). V některých případech se systém choval nežádoucím způsobem, kdy molekula ethanolu tvořila vodíkové vazby s jinými elektronegativními částmi struktury. V reálném systému, který lze popsat lépe pomocí explicitních molekul solventu, by si tyto elektronegativní části našly jiné molekuly ethanolu k tvorbě vodíkových vazeb.

Pro syntézu perampanelu bylo prostudováno celkem pět možných mechanismů. Byly získány Gibbsovy energie všech meziproductů a téměř všechny energetické bariéry. Pouze energetické bariéry deprotonací nebyly zjišťovány, protože se předpokládá, že v prostředí ethanolátu nejsou vysoké.

Všechny mechanismy začínají stejným krokem - deprotonací Reaktantu 2 na atomu uhlíku, a vzniká tak Reaktant 2a. Reakční cesty 2a, 2b a 2c popisují další deprotonaci na atomu dusíku Reaktantu 2a, a vzniká tak Reaktant 2d, jehož Gibbsova energie klesne ještě o 4,1 kcal/mol.

Dalším krokem je asociace s Reaktantem 1. Zatímco v Reakční cestě 1a a 1b s Reaktantem 1 reaguje Reaktant 2a, přičemž energetická bariéra pro tuto reakci je 20 kcal/mol a reakční Gibbsova energie je kladná, v Reakční cestě 2a, 2b a 2c je energetická bariéra zhruba dvakrát nižší a reakční Gibbsova energie je v případě Reakční cesty 2a záporná (v případě Reakční cesty 2b je to 0,8 kcal/mol a Reakční

cesty 2c je tato hodnota 0,1 kcal/mol). Tento krok napovídá, že obecně Reakční cesty 2 budou v počáteční fázi energeticky výhodnější.

Hlavním problémem všech pěti mechanismů jsou cyklizační reakce. Byly pro ně provedeny skeny hyperplochy potenciální energie ve dvou dimenzích, z nichž byly vypočítány Gibbsovy energie tranzitních stavů (kromě Reakční cesty 2b, u které se nepodařilo získat reprezentativní 2D sken vhodný pro lokalizaci tranzitního stavu). Výsledky ukazovaly na vysoké energetické bariéry, které činí kolem 30 kcal/mol. Všechny cyklizace probíhají sekvenčním mechanismem. U Reakčních cest 1a, 1b, 2a a 2b dochází nejprve k cyklizaci, a poté k odštěpení dimethylamino skupiny. Cyklizace u Reakční cesty 2c jako u jediné je zahájena odtržením dimethylamino skupiny, a pak dojde k cyklizaci. U Reakčních cest 1b a 2c nalézáme dva tranzitní stavy, mezi nimiž se nachází stabilní struktura 5a v případě Reakční cesty 1b, a metastabilní struktura 2a v případě Reakční cesty 2c. Výška druhé bariéry je už v obou případech podstatně menší.

V rámci popsaných pěti mechanismů se zdají být preferovanější v počáteční fázi reakce obecně Reakční cesty 2. Vysoké reakční bariéry se však objevují u všech popsaných mechanismů (graf 2D skenu u Reakční cesty 2b také naznačuje vysoké bariéry). Protože použitý BLYP funkcionál má tendence podceňovat reakční bariéry, budou skutečné bariéry ještě o něco vyšší než 30 kcal/mol.

Schéma 21 ve zjednodušení ukazuje všech pět mechanismů, které se mezi sebou proplétají, protože některé meziprodukty jsou společné více Reakčním cestám.

V Grafu 6 je sjednoceno pět grafů pro všechny studované mechanismy.

Dalším námětem ke studiu byl vliv záměny nitrilové skupiny za brom, či chlor v Reaktantu 2 na reaktivitu. V případě této modifikace totiž reakce (Schéma I) neběží. Byly pouze porovnány Gibbsovy energie Substituovaných Reaktantů 2, Reaktantů 2a, Reaktantů 2b, Reaktantů 2c a Reaktantů 2d, protože se předpokládalo, že kladný mezomerní efekt bromu, či chloru bude mít vliv na deprotonaci. Ze získaných hodnot však bylo usouzeno, že ačkoliv přítomnost halogenu ovlivní tendence Substituovaného Reaktantu 2 k deprotonaci, nebude mít přesto problém se v daném prostředí deprotonovat, a dále tak reagovat. Důvod, proč reakce (Schéma I) neběží, může souviset

s kladným mezomerním efektem bromu, či chloru, a nejspíš se uplatňuje v některém z následujících kroků.

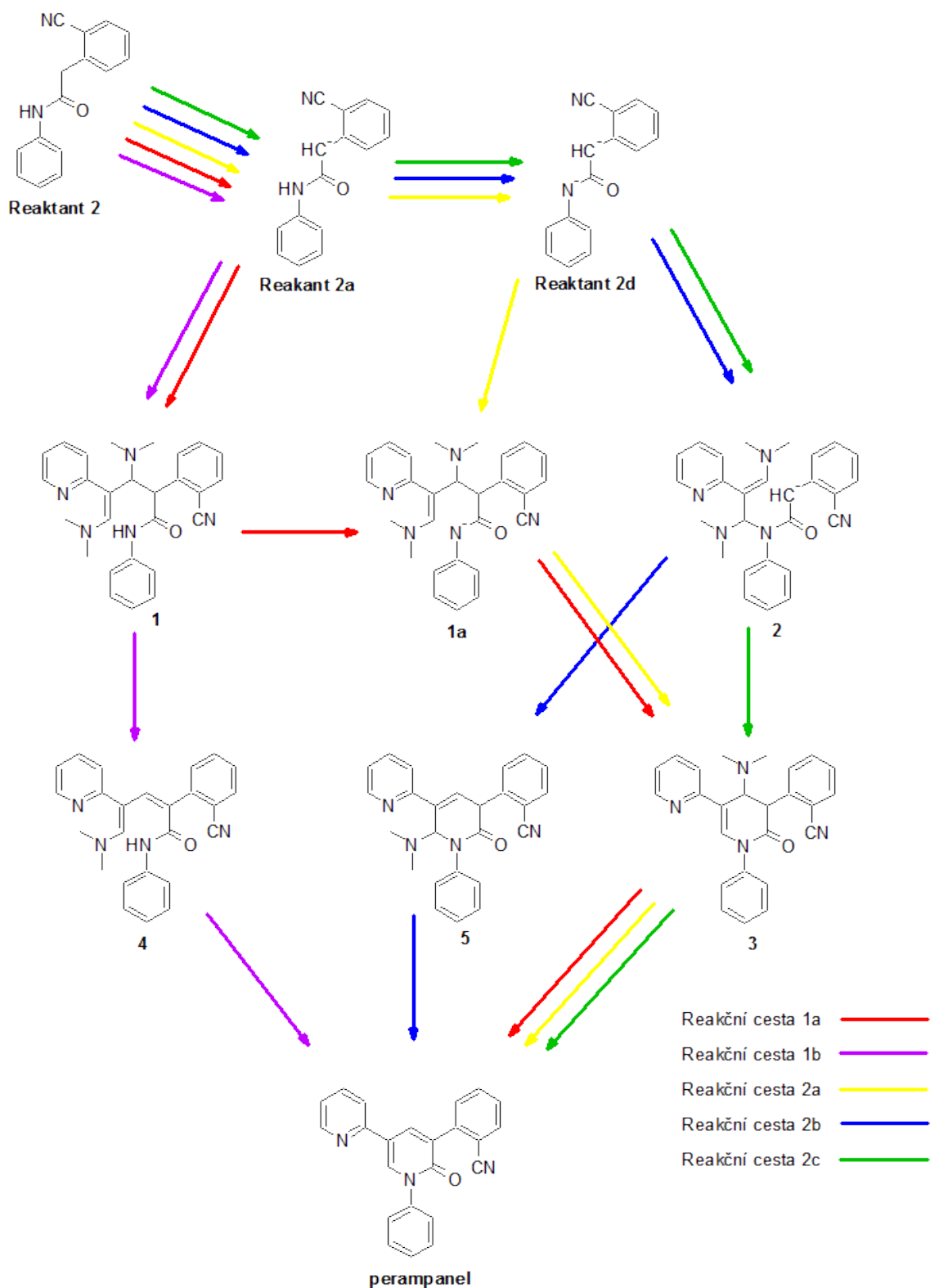
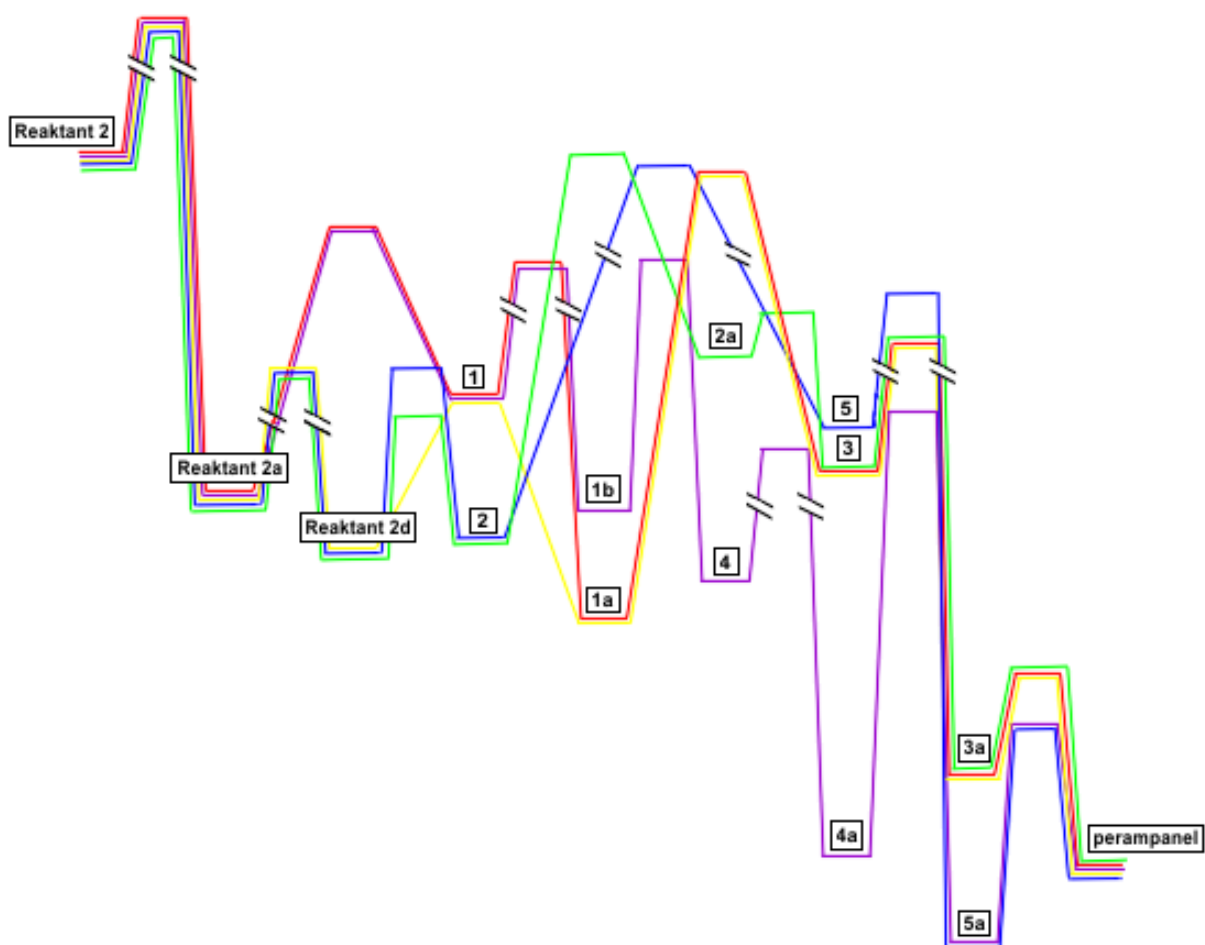


Schéma 21: Zjednodušené schéma všech pěti možných mechanismů syntézy perampanelu



Graf 6: Energetický průběh všech pěti mechanismů, Reakční cesta 1a červeně, Reakční cesta 1b fialově, Reakční cesta 2a žlutě, Reakční cesta 2b modře a Reakční cesta 2c zeleně

4.2 Kysele katalyzovaná hydrolýza acetonitrilu

Dalším úkolem bylo porovnat reaktivitu acetonitrilu a nitrilové skupiny navázané na grafen. Kysele katalyzovaná hydrolýza totiž probíhá snadněji na acetonitrilu (obecně u alifatických nitrilů) než na nitrilové skupině navázané na grafen. Záměrem bylo zjistit, jestli se jako příčina uplatňují i jiné vlivy než hydrofobní vlastnosti grafenu, které mohou ovlivnit přítomnost a flexibilitu vody v okolí nitrilového uhlíku.

V plánu bylo nejprve prostudovat kysele katalyzovanou hydrolýzu acetonitrilu, a pak teprve hydrolýzu grafenu s navázanou nitrilovou skupinou. Protože však studium hydrolýzy acetonitrilu nebylo dokončeno, nebyla hydrolýza grafenu s navázanou nitrilovou skupinou zkoumána.

Během této reakce se významným způsobem uplatňuje role rozpouštědla, kterým je voda. Kromě toho, že se váže svým kyslíkem na uhlík nitrilové skupiny, slouží také jako médium pro přenos protonů. Protony se tak mohou snadno přemísťovat pouhým přeuspořádáním kovalentních a vodíkových vazeb, tzv. proton hopping mechanismem.

Nejprve byly výpočty prováděny v prostředí vody popsáném pomocí modelu implicitního solventu. V takovém systému ale není možné realizovat proton transfery za pomoci rozpouštědla na větší vzdálenosti v jediném kroku. Navíc, jednotlivé kroky uvedené ve Schématu 20 neprobíhají ve skutečnosti jeden po druhém, ale některé z nich se uskutečňují současně. Proto byly výpočty v implicitním solventu opuštěny.

Dále byly prováděny výpočty i v explicitně zahrnuté vodě. Tento systém čítal 1287 molekul vody, jeden oxoniový ion a acetonitril. Pro tak velký soubor molekul bylo nutné využít metody QM/MM. V kvantovém regionu se nacházel acetonitril s oxoniovým iontem a několika molekulami vody. Reakce proběhla do vzniku Intermediátu 3 v jediném kroku. Při jeho tvorbě však proton odcestoval na okraj kvantového regionu, kde měl tendence se zdržovat. Návrat na atom dusíku mu byl znemožněn nevhodným uspořádáním vodíkových vazeb molekul vody. V tomto bodě byly výpočty ukončeny pro nevyhovující metodu, jelikož by bylo nutné použít mnohem časově i technicky náročnější molekulovou dynamiku spojenou s QM/MM popisem (nejspíš s mnohem větším kvantovým regionem) a některou z „enhanced sampling“ technik pro výpočet reakčního profilu Gibbsovy energie.

5 Závěr

Hlavním cílem práce bylo studium mechanismu syntézy perampanelu pomocí výpočetní chemie. Bylo prostudováno celkem pět hypotetických mechanismů, pro jejichž meziprodukty byly spočítány Gibbsovy energie. Také byly získány hodnoty Gibbsových energií většiny tranzitních stavů. Výsledky byly zaznamenány do pěti grafů a porovnány. Společným rysem všech pěti mechanismů je vysoká energetická bariéra cyklizační reakce, naznačující, že se pravděpodobně jedná o limitující krok reakce, který udává její rychlost.

Dalším úkolem v rámci studia mechanismu syntézy perampanelu bylo zjistit, proč tatáž reakce neběží v případě záměny nitrilové skupiny za halogen v jedné z výchozích látek. Bylo zjištěno, že u tohoto reaktantu bude první krok reakce (deprotonace), případně i druhý krok reakce (další deprotonace), probíhat obtížněji v porovnání s nitrilovým derivátem. Modifikace halogenem však deprotonaci neznemožní. Pravděpodobně existuje jiný důvod, proč reakce neprobíhá, který může souviset s kladným mezomerním efektem halogenů.

Dále bylo v plánu porovnat reaktivitu acetonitrilu s reaktivitou nitrilové skupiny navázané na grafen během kyselě katalyzované hydrolýzy. Ta totiž probíhá snadněji u alifatických nitrilů než u nitrilové skupiny navázané na grafen. Cílem bylo přijít na to, zda-li se jako příčina uplatňuje i jiný vliv než hydrofobicita grafenu.

Protože studium kyselě katalyzované hydrolýzy acetonitrilu nebylo dokončeno, nebyla tato reakce studována pro grafen s navázanou nitrilovou skupinou. Důvodem je nevhodně zvolená metoda. Nejprve byly výpočty prováděny v prostředí vody popsaném pomocí modelu implicitního solventu. Reakce však probíhá proton hopping mechanismem, jehož princip spočívá v reorganizaci kovalentních a vodíkových vazeb rozpouštědla. Model implicitního solventu je tedy nevyhovující. Poté byly výpočty provedeny v explicitně zahrnuté vodě za použití QM/MM metody. Zde se vyskytl problém s tendencí oxoniového iontu zdržovat se v oblasti rozhraní kvantového a mechanického regionu místo toho, aby se vrátil zpět k dusíku. Navíc uspořádání molekul vod nebylo ideální k tomuto návratu. Řešením by mohlo být použití molekulové dynamiky a nejspíš i zvětšení kvantového regionu, což by bylo časově i technicky mnohem náročnější.

6 Seznam literatury

1. Barrett, J., *Atomic structure and periodicity*. 2002, Cambridge: RSC.
2. Polák, R., and R. Zahradník, *Kvantová chemie: Základy teorie a aplikace*. 1985, Praha: SNTL - Nakladatelství technické literatury.
3. Atkins, P., and J. de Paula, *Fyzikální chemie*. 2013, Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze.
4. Włodzimierz, K., *Základy kvantové chemie vyložené bez použití matematiky*. 1987, Praha: Academia, nakladatelství Československé akademie věd.
5. Szabo, A., and N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. 1989: Dover Publications, Inc.
6. Otyepka, M., *Struktura atomů a molekul*. 2010, Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
7. Šišťík, L., M. Ončák, and P. Slavíček, *Stručný úvod do teoretické a počítačové chemie*.
8. Koča, J., *Kam se ubírá počítačová chemie - zaostřeno na modelování větších molekul*. Chemické listy, 1998.
9. Bouř, P., *Základy kvantových výpočtů vlastností molekul*, Praha: VŠCHT.
10. Fukui, K., *The Path of Chemical-Reactions - the Irc Approach*. Accounts of Chemical Research, 1981. **14**(12): p. 363-368.
11. 05 January 2017; Available from: <http://gaussian.com/irc/>.
12. Malijeviský, A., *Lekce ze statistické termodynamiky*. 2009, Praha: VŠCHT.
13. Dill, K.A., and S. Bromberg, *Molecular driving forces: statistical thermodynamics in chemistry and biology*. 2003, New York: Garland Science.
14. Graetzel, M., *The Bases of Chemical Thermodynamics: Volume 2*. 2000, Parkland: UNIVERSAL PUBLISHERS.
15. Hollas, D., V. Svoboda, O. Svoboda, and P. Slavíček, *Kvantová chemie: První čtení*. 2014, Praha.
16. Čársky, P., and M. Urban, *Ab initio výpočty v chemii po 28 letech*. Chemické listy, 2008.
17. Lonsdale, R., J.N. Harvey, and A.J. Mulholland, *A practical guide to modelling enzyme-catalysed reactions*. Chem Soc Rev, 2012. **41**(8): p. 3025-38.
18. Trinká, E., et al., *Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience*. Acta Neurol Scand, 2016. **133**(3): p. 160-72.
19. BUCHLOVIC, M., *Process for the preparation of perampanel*. 2015, Google Patents.

20. McMurry, J., *Organická chemie*. 2015, Brno: Vysoké učení technické v Brně, nakladatelství VUTIUM.
21. Hunt, I. *Hydrolysis of Nitriles*. Available from: <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey5th/Ch20/ch20-3-5-1.html>.
22. Clayden, J., N. Greeves, and S. G. Warren, *Organic chemistry*. 2012, New York: Oxford University Press.