

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
Katedra fyzikální chemie



Jiří Prokop

Bakalářská práce

Studijní obor: Aplikovaná chemie

Vedoucí práce: prof. RNDr. Michal Otyepka, Ph.D.

Olomouc 2013

Prohlašuji, že jsem předloženou bakalářskou práci vypracoval samostatně a čerpal jen z pramenů, které cituji a uvádím v seznamu použité literatury.

V Olomouci dne 6. 5. 2013

.....

Jiří Prokop

Poděkování patří všem pracovníkům Katedry fyzikální chemie PřF UP v Olomouci za rady, podněty a připomínky, které mi pomohly vypracovat tuto práci.

Poděkování patří především prof. RNDr. Michalu Otyepkovi, Ph.D. za odborné vedení, trpělivost a čas, který mi věnoval.

Dále bych rád poděkoval Ing. Matúši Dubeckému, Ph. D. za odborné vedení a Mgr. Vojtěchu Mlýnskému za pomoc při používání chemického softwaru.

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE:

Jméno a příjmení autora	Jiří Prokop
Název práce	Potenciál aktivních farmaceutických substancí pro tvorbu halogenové vazby
Typ práce	Bakalářská
Pracoviště	Katedra fyzikální chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého, Olomouc
Vedoucí práce	prof. RNDr. Michal Otyepka, Ph.D.
Rok obhajoby práce	2013

Abstrakt

V dnešní době se pozornost medicínálních chemiků obrací k využití nedávno objevené nevazebné interakce, která se nazývá halogenová vazba. Touto problematikou se zabývá i předložená bakalářská práce s názvem *Potenciál aktivních farmaceutických substancí pro tvorbu halogenové vazby*. Halogenová vazba může být uplatněna v návrhu nových léčiv, protože se podílí na jejich vazbě na různé receptory v organismu. Praktická část práce se zabývá posouzením, zda zkoumaná látka může tvořit halogenovou vazbu, tj. zda se na atomu halového prvku otevírá σ -díra. Dále se věnuje posouzení síly halogenové vazby mezi léčivou obsahujícím halogen (Cl, Br, I) a sondou, kterou je molekula vody. Různé molekuly alifatických a aromatických léčiv tvoří komplexy s molekulou vody s hodnotou interakčních energií v rozmezí od -0,29 kJ/mol (brombenzen) po -8,50 kJ/mol (jodovaným haloethanem). Výsledkem práce je obecné zjištění, že s rostoucím protonovým číslem halogenu roste síla halogenové vazby. Dosažené výsledky mohou být využity při návrhu nových aktivních farmaceutických substancí.

Klíčová slova	halogenová vazba, σ -díra, σ -vazba, mapa elektronové hustoty, halogenovaná léčiva
Počet stran	42
Počet příloh	0
Jazyk	Český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION:

Author's first name and surname	Jiří Prokop
Title	Potential of Active Pharmaceutical Substances to Make a Halogen Bond
Type of thesis	Bachelor
Department	Department of Physical Chemistry, Faculty of Science, Palacký university, Olomouc
Supervisor	prof. RNDr. Michal Otyepka, Ph.D.
The year of presentation	2013

Abstract

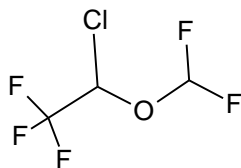
Nowadays, medicinal chemist's attention is turned to usage of recently discovered non-bonded interaction, which is called halogen bond. Halogen bond is the topic of the submitted bachelor work entitled *Potential of Active Pharmaceutical Substances to Make a Halogen Bond*. Halogen bond can be used in drug design, because many drugs make the halogen bond(s) to various receptors in organism. In a practical part of this work a potential of considered drug to make a hydrogen bond is considered in terms of σ -hole formation on surface of halogen atom. Another point of this work is to survey halogen bond force between halogen containing drugs (Cl, Br, I) and probe, which is water molecule. Various aliphatic and aromatic molecules formed complexes with water molecule with interaction energies ranging from -0,29 kJ/mol (brombenzene) to -8,50 kJ/mol (iodinated halothane). The result of this work is that the strength of halogen bond increases with increasing atomic number of halogen atom. Our findings can be utilized in design of new pharmaceutical substances.

Keywords	halogen bond, σ -hole, σ -bond, electron density map, halogenated drugs
Number of pages	42
Number of appendices	0
Language	Czech

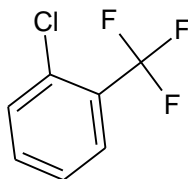
Obsah

Obsah.....	6
Strukturní vzorce studovaných molekul.....	7
Úvod	9
Teoretická část	13
Postup práce.....	20
Dosažené výsledky	23
Diskuze	35
Závěr.....	37
Summary	38
Seznam literatury	39

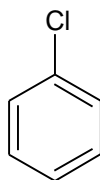
Strukturní vzorce studovaných molekul



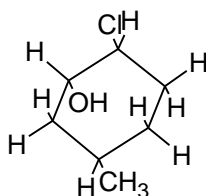
(1) 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluoroethan (isofluran)



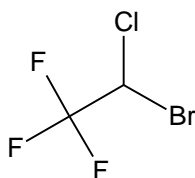
(2) 1-chloro-2-(trifluormethyl)benzen



(3) 1-chlorbenzen



(38) (1S, 2S, 5S)-2-chloro-methylcyclohexanol



(158) 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethan (halothan)

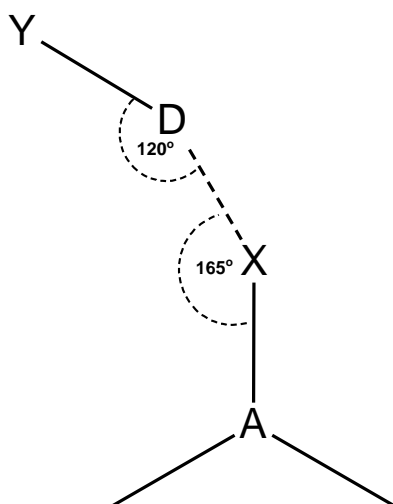
Halogenová vazba v léčivech a porovnání její síly s různými substituenty

Předmětem této práce s názvem *Potenciál aktivních farmaceutických substancí pro tvorbu halogenové vazby* je vyhledání halogenovaných léčiv a simulace jejich interakce s vhodně umístěnou molekulou vody (sondou) s cílem studovat možnosti vzniku a sílu halogenové vazby.¹ Ve sledovaných komplexech by mělo docházet k indukčním interakcím, halogenovým vazbám, halogen- π interakcím a vodíkovým vazbám. Prohledáváním databáze Drugbank.ca bylo nalezeno 329 schválených, halogenovaných léčiv. Z úvodních optimalizací struktur bylo zjištěno, že halogenová vazba je ovlivňována substituenty vzdálenými nejvýše čtyři vazby od atomu halogenu. Z tohoto důvodu byly do studie vybrány čtyři fragmenty z nalezených léčiv, které se ve strukturách léčiv vyskytovaly nejčastěji a dvě alifatické molekuly s vhodnými funkčními skupinami.

K dosažení cílů práce byl kromě výpočtů interakčních energií modelových látek se sondou použit i výpočet elektrostatického potenciálu u vybraných fragmentů a identifikace tzv. „ σ -hole“. Výsledky byly následně zpracovány a porovnány.

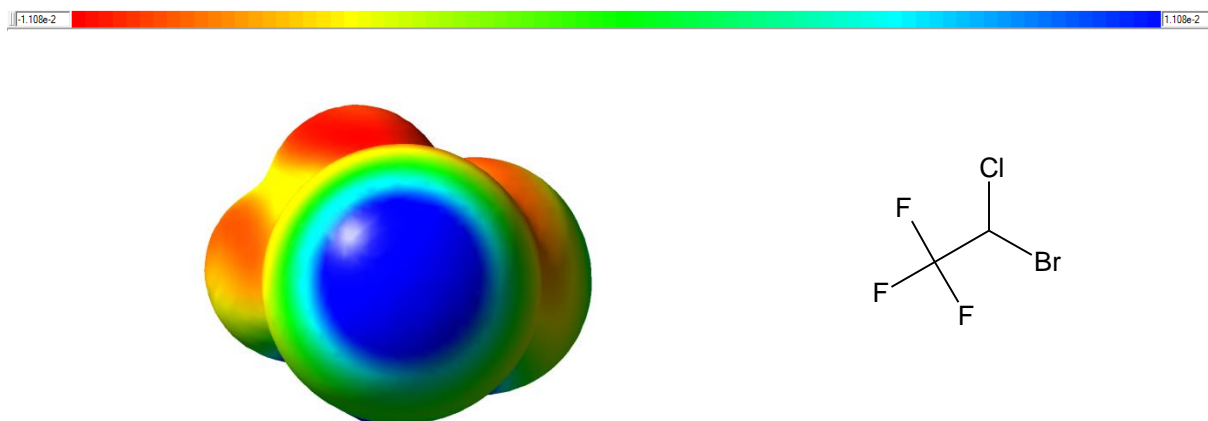
Úvod

Současný výzkum struktur proteinů a nukleových kyselin dokazuje možné využití halogenových vazeb jako stabilizujících inter- a intramolekulárních interakcí, které mohou ovlivnit vazbu ligandů a skladbu molekul. Halogenová vazba typu A-X...D je nekovalentní vazebná interakce, kde vzdálenost X...D je menší nebo stejná než je součet Van der Waalsových poloměrů atomů kyslíku a halogenu (chloru, bromu nebo jodu). Vzdálenost mezi X...D je pro chlor 3,27 Å, pro brom 3,37 Å a pro jod 3,50 Å. Vazebný úhel A-X...D odpovídá přibližně 165° (tvořený silnou směrovou polarizací halogenu) a úhel X...D-Y je okolo 120° (Obrázek 1).² První prokázaná zmínka o atomech halogenů, které tvoří dobře definované adukty s donory elektronů je z roku 1863, kdy Guthrie popsal tvorbu komplexu NH₃...I₂.³



Obrázek 1 Schéma vzniku halogenové vazby. Vyznačeny je vazebný úhel A-X...D s typickou velikostí 165° mezi molekulou látky A-X a látkou Y-D. Atom X je Cl, Br nebo I, atom A je nejčastěji C. Atom D může být O, N nebo S. Úhel X...D-Y velikosti 120° znázorňuje orientaci molekuly Y-D, kde atom D poskytuje volný elektronový pár atomu X. Atom Y je C, H, P nebo S, který dodává elektrony atomu D.

Fenomén halogenové vazby nám umožňuje vysvětlit povahu interakce dvou látek, kterou nebylo možné vysvětlit na základě stávajících představ. Na této interakci se podílí oblast kladného elektrostatického potenciálu na povrchu atomu halogenu známá jako σ -hole společně s elektronegativním atomem (nejčastěji kyslíkem nebo dusíkem). Oblast kladného potenciálu je v ose kovalentní vazby atomu halogenu a je způsobena sníženou obsazeností p_z orbitalu podílejícího se na σ -vazbě (Obr. 2, modrá oblast).¹



Obrázek 2 Mapa elektronové hustoty molekuly 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethanu (halothanu). Horní lišta ukazuje barevnou škálu odpovídající hodnotám $-1.108 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$ až po $1.108 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál. Tmavě modrá barva uprostřed ukazuje nejvýraznější σ -díru naší studie. Struktura vpravo znázorňuje strukturní vzorec 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethanu.

Krátké interakce halogen-kyslík nejsou samy o sobě nové: chemik Odd Hassel prokázal interakci mezi Br_2 a 1,4-dioxanem, kde vzdálenost mezi $\text{Br}\dots\text{O}$ byla 2.7 Å (zhruba o 20% menší než je součet Van der Waalsových poloměrů jejich atomů).⁴ Tyto interakce byly původně nazývány jako vazby přenosu náboje nesoucí znaky přenosu negativního náboje z kyslíku, dusíku nebo síry (Lewisovy báze) na polarizovatelný halogen.

Halogenová vazba může být využita v krystalovém inženýrství či při návrhu supramolekul. Je dobře známo, že molekuly halogenů nebo alkyl a aryl halogenidy tvoří komplexy s atomy obsahujícími volné elektronové páry. Některé vlastnosti těchto interagujících partnerů závisí například na specifických přitažlivých silách mezi atomy (elektrostatickém efektu, polarizaci, přenosu náboje a příspěvku disperze).⁵ Interakční energie halogenových vazeb jsou srovnatelné nebo menší než tomu bývá u vodíkových vazeb, které řídí samoskladbu organických krystalů. Ačkoliv byly halogenové vazby v biologii donedávna ignorovány,² našly své uplatnění jako běžné, efektivní a spolehlivé prvky pro řízení procesů rozpoznávání molekul.⁶ Příkladem využití halogenových vazeb je rozpoznání a transport proteinu transthyretinu v organismech.² V současnosti je známo více než 3500 metabolitů, které obsahují halogen. Dále je známá řada antibiotik obsahující halogen jako jsou chloramfenikol, 7-chlorotetracyklin a vankomycin.²

Ve strukturách protein kináz bylo identifikováno 39 halogenových vazeb, což je okolo 1/6 celkového počtu spojení mezi X...O ve 24 strukturách tvořících komplex s halogenovými ligandy. Široké spektrum využití spojené s protein kinázami učinilo z halogenových vazeb hlavní cíl vývoje léčiv dvacátého prvního století.⁶ Spolu s ostatními interakcemi mohou být halogenové vazby vneseny na specifická místa nukleových kyselin, aby umožnily ustavení konformační rovnováhy při navrhování nových materiálů pro nanotechnologii.⁷ Specifická geometrie a diverzita interagujících partnerů tvořících halogenové vazby nabízí nové a rozmanité nástroje pro návrhy ligandů pro léčiva a materiálů v nanotechnologii.²

Atomy kyslíku u molekul vody patří do kategorie atomů poskytujících elektron, které se mohou podílet na tvorbě halogenových vazeb. Současný výzkum odhaluje přítomnost nemalého počtu krátkých C-X ... O_w interakcí, kde O_w kyslík molekuly vody. Molekuly obsahující atomy chloru tvoří 26 interakcí, atomy bromu 86 interakcí a atomy jodu 32 interakcí s kyslíkem molekuly vody. Nicméně atomy rozpouštědla nejsou vždy přesně umístěné, a také vodíky u molekul vody nejsou krystalograficky prozkoumány, a proto je obtížné určit, jestli jsou krátké C-X ... O_w spojení halogenovými vazbami. Některé z těchto spojení vykazují několik podobných vlastností.²

Studium interakcí mezi halogenovaným léčivem a vodou jako rozpouštědlem lze využít pro posouzení potenciálu daného léčiva vytvářet halogenovou vazbu. Následující tabulka ukazuje počty halogenovaných léčiv nalezených v databázi Drugbank.ca, která poskytuje informace o vlastnostech a struktuře molekul s biologickou aktivitou.^{21,22} Poskytované informace jsou zdarma pro nekomerční užití. V těchto léčivech byly nalezeny často se opakující fragmenty molekul, které byly následně studovány.

Zastoupení jednotlivých halogenů v léčivech obsahující jeden nebo více atomů halogenu je uvedeno v Tab. 1 a znázorněno na Grafu 1:

Tabulka 1 Zastoupení jednotlivých halogenů v léčivech obsahujících jeden nebo více atomů halogenu.

halogen	počet léčiv	F, Cl	F, Br	Cl, I	F, Cl, Br
F	128	25	1		1
Cl	194			1	
Br	20		1		
I	16			1	

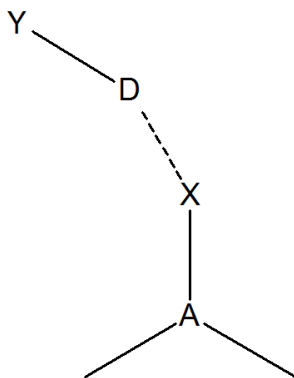
Graf 1 Procentuální zastoupení jednotlivých halogenů v halogenovaných léčivech.



Průzkum databáze (k 16.2.2013) ukazuje, že existuje 329 léčiv z 1592 schválených léčiv obsahujících jeden nebo více atomů halogenu.

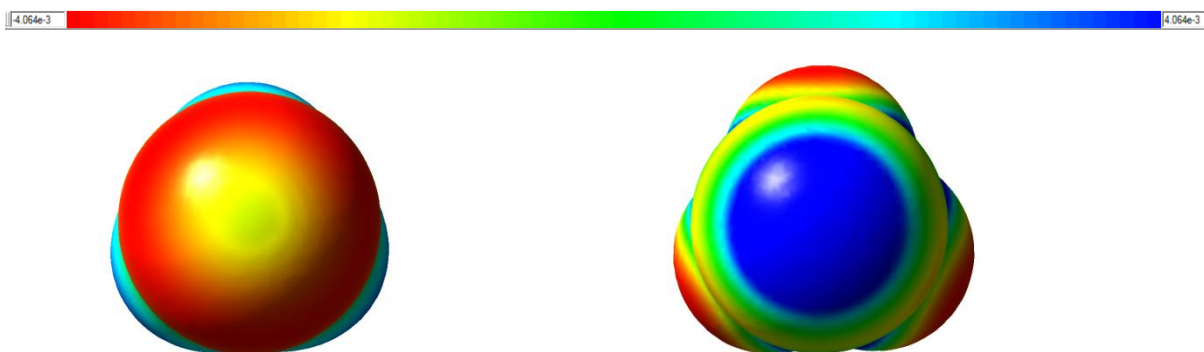
Teoretická část

Halogenová vazba vzniká u komplexů tvořených obvykle dvěma molekulami. Obecně můžeme tuto interakci mezi dvěma molekulami zapsat takto A-X...D-Y, podle obrázku č. 3.⁸ První molekula obsahuje Cl, Br nebo I a atom (A), na nějž se mohou vázat skupiny se záporným indukčním efektem (př. $-\text{CF}_3$). Tyto skupiny odebírající elektrony z halogenu (kromě F, který nelze polarizovat díky jeho vysoké elektronegativitě), a tím vytvářejí oblast pozitivního elektrostatického potenciálu (někdy označovaná jako elektropozitivní koruna či σ -díra z angl. σ -hole)⁸ na povrchu atomu X. Druhá molekula (např. NH_3 , H_2O , CH_2O , HF) obsahuje alespoň jeden elektronegativní atom D (nejčastěji O, N nebo S), jenž je donorem elektronového páru pro vzniklou vazbu. Atom Y může být C, H, P nebo S.^{2, 3, 9}



Obrázek 3 Vznik halogenové vazby mezi molekulami A-X...D-Y. Atom X je Cl, Br nebo I, atom A je nejčastěji C. Atom D je nejčastěji O, N nebo S, který poskytuje volný elektronový pár atomu X. Atom Y je C, H nebo P (popř. S).

Přítomnost skupiny se záporným indukčním efektem je důležitá především pro vznik halogenové vazby u chloru, který nejméně ochotně tvoří „ σ -díru, vzhledem ke své vysoké elektronegativitě“. Jako příklad je možné uvést chlormethan (CH_3Cl) netvořící σ -hole (Obrázek 4) a chlortrifluormethan (CF_3Cl), který díky CF_3 skupině σ -díru tvoří (Obrázek 5).



Obrázek 4 Mapa elektronové hustoty molekuly chlormethanu kde nedochází k tvorbě σ -díry.

Obrázek 5 Mapa elektronové hustoty molekuly (CH_3Cl) trifluormethanu (CF_3Cl), s výrazně odhalenou σ -dírou.

U atomů Br a I vznikající σ -díry jsou prokazatelně větší a pozitivnější, výsledek může být ještě umocněn přítomností CF_3 skupiny. Vysvětlení je jednoduché, protože s rostoucím atomovým poloměrem klesá jejich elektronegativita snadněji se u nich snižuje jejich elektronová hustota a odhaluje se σ -díra.⁸ Atomy Cl, Br a I ve výše zmíněných molekulách mají elektronovou konfiguraci $s^2p_x^2p_y^2p_z^1$. Osa z je rovnoběžná s vazbou A-X. Tři nesdílené elektronové páry tvoří prsteneček negativního elektrostatického potenciálu okolo vzniklé „ σ -hole“ halogenu.⁹ V případě, že je oblast pozitivního elektrostatického potenciálu malá, dochází k interakci atomu vodíku (u látek NH_3 , H_2O , CH_2O , HF) s negativním prstencem, což znemožňuje vznik halogenové vazby.¹⁰ U molekul CF_3X (Cl, Br, I) je každý atom X součástí A-X vazebného orbitalu σ_{AX} a má také tři elektronové páry. Dva páry jsou v p-orbitalech kolmých na osu A-X, třetí pár je v s orbitalu s určitým vlivem p-hybridizace v ose A-X vazby.⁹

S rostoucím poloměrem halogenu se zvětšuje plocha σ -hole, zvyšuje se hodnota elektropozitivity a souběžně s tím roste síla halogenové vazby. Vzhledem k velkému poloměru atomu jodu je možné předpokládat, že se relativistické efekty budou podílet na chování halogenové vazby.⁸ Kvantová chemie společně s relativistickou mechanikou umožňuje popsat vlastnosti a strukturu těžších prvků periodické soustavy. Běžně jsou jako „relativistické efekty“ označovány nesrovnalosti mezi hodnotami z výpočtů beroucími v úvahu relativitu a modely, které relativitu v úvahu neberou. Relativistické efekty v chemii lehkých prvku (organika) mohou být považovány za perturbace nebo malé korekce nerelativistické teorie, která byla vytvořena ze Schrödingerovy rovnice.²⁴

Halogenové vazby jsou unikátními interakcemi, které byly donedávna opomíjeny. Jejich vliv na vazby mezi jednotlivými molekulami je však nesporný. V této práci jsme se zaměřili se na studium léčiv (modelovaných fragmenty) obsahující různé kombinace halogenů (Cl, Br, I) a jako akceptor je použit kyslík molekuly vody která slouží jak sonda. Účinky různých substituentů na sílu halogenové vazby byly demonstrovány sériemi komplexů s kyslíkem jako akceptorem, kde substituce halogenu slouží jako dobrý přístup k návrhu léčiv.² Bylo prokázáno, že nejslabší interakce je u halomethanů, zatím co stejná halogenová vazba je u aromatických halogenů silnější.¹ Oproti tomu polyhaloalkany tvoří často halogenem vázané adukty v pořadí od nejsilnějšího $C-X(sp) > C(sp^2) > C-X(sp^3)$. Čím více elektronů odebírá atom (akceptor) podílející se na tvorbě halogenové vazby nebo čím je větší hustota elektronů na atomu donoru, tím silnější vazba vzniká.³ Bylo zjištěno, že se síla interakce snižuje v pořadí $H > I > Br > Cl$.⁶ Fluor se chová unikátně. Pokud je F_2 donorem tvoří silnou halogenovou vazbu, nicméně fluorované uhlovodíky jsou slabým donorem a jen zřídka se podílí na halogenové vazbě.³ Toto chování fluoru je způsobeno kombinací vysoké elektronegativity a významné sp -hybridizace způsobující přísun náboje neutralizujícího σ -díru.⁹ Síla halogenové vazby se pohybuje ve velkém rozpětí a to od 1,2 do 43,0 kcal/mol, z nichž nejslabší je mezi chlorovanými uhlovodíky a nejsilnější mezi $I \cdots I_2$ tvořící I_3^- .^{3, 8} Díky své síle může halogenová vazba převýšit vodíkovou vazbu a určit moduly podílející se na kompetitivních rozpoznávacích procesech. V mnoha případech adukty halogenových atomů tvoří pre reaktanty (nebo intermediáty) za účelem chemických reakcí. Když je adukt, u kterého vazba probíhá mezi atomem halogenu a kyslíkem nebo sírou, nahrazen dusíkem je vzniklá halogenová vazba silnější. Tato skutečnost byla potvrzena studií Valerio a kol. kde komplex $CF_3I \cdots NH_3$ měl hodnotu vazebné energie 5,8 kcal/mol.⁸ Vazebný úhel mezi kovalentními a nekovalentními vazbami okolo atomu halogenu $O \cdots X - C$ je zhruba 180° . Tato skutečnost je v souladu s teoretickými výpočty, ve kterých je elektronová hustota je anizotropně rozložena okolo jádra halogenu a účinný atomový poloměr podél prodloužené osy $C - X$ vazby je menší než směr kolmý k ose. Podrobná analýza interakcí odhaluje vazebné interakce

halogenů jako odpovědné za různé konformační změny v aktivním místě. Halogenová vazba se uplatňuje ve všech oblastech, kde kontrola mezimolekulového rozpoznání a samoskladebných procesů hrají hlavní roli. Toto zjištění slouží k efektivnějšímu vývoji léčiv.¹ Návrhem struktur s použitím polyhalogenuhlovodíků je možné efektivně sledovat zvolené strukturní a funkční cíle.³ Jedním příkladem využití halogenových vazeb pro návrh léčiv bylo vytvoření 4-(3,5-dimethylphenoxy)-5-(furan-2-ylmethylsulfanylmethyl)3-iodo-6-methylpyridin-2(1*H*)-jedna (R221239), který silně tlumí nejběžněji se vyskytující imunodeficientní lidský virus –1 (HIV-1^a). Tato sloučenina obsahuje atom jodu, který se podílí na halogenové vazbě s C=O u Tyr188. Vzniklá interakce je důležitou interakcí vedoucí k celkové vazebné přitažlivosti mezi proteinem a ligandem.¹¹

Polyhalogenované organické sloučeniny jsou známé jako hlavní anestetika (např. halothan).³ Bylo prokázáno, že vazebná afinita halothanu výrazně roste, když je residuum leucinu nahrazeno methioninem v oblasti určené vazebné kapsy anestetik. Existuje předpoklad, že polární vazby umocňují energii vazby.¹² Schopnost chloroformu tvořit vodíkovou vazbu je obecně známa, ale jeho schopnost podílet se na tvorbě halogenové vazby je málo známou skutečností a to i přes to, že entalpie halogenové vazby je polovinou entalpie vazby vodíkové.¹³ Důsledkem schopnosti halogenovaných uhlovodíků tvořit halogenovou vazbu je vlastnost účinně štěpit vodíkovou vazbu (př. O...H-O, N...H-N, C=O...N-H). Tato schopnost má dalekosáhlé následky pro biologickou aktivitu halogenovaných xenobiotik. Fluorované uhlovodíky s dalším halogenem ukazují pozoruhodnou souběžnost ve schopnosti štěpit vodíkové vazby zároveň s anestetickými účinky.¹⁴ Účinný návrh léčiv rozpoznávacích procesů mezi molekulami vyžaduje důkladné pochopení všech využitelných interakčních sil a mechanismů. Lepší porozumění mechanismům rozpoznávání založených na halogenové vazbě nám umožní její účinnější využití než doposud.³

Plné využití přístupu “potřebuji vytvořit produkt s určitými vlastnostmi a musím k tomu najít nové materiály“ pro tvorbu nových struktur s předem stanovenými vlastnostmi jako je nelineární optická aktivita a zvýšená vodivost, kde lze využít nové nekovalentní interakce.^{3,9} Halogenová vazba je novinkou v souboru nekovalentních interakcí, které máme k dispozici jako pojivo k návrhu molekul. Halogenové vazby hrají důležitou roli na poli návrhů a upravování struktur léčiv a materiálů používaných v průmyslu.³

Někteří vědci srovnávali vodíkovou vazbu s halogenovou vazbou ve skladbě molekul a supramolekulární strategii syntézy.¹⁵ Nedávno, Dutremez a kol. publikovali popis struktur skladeb molekul tvořených haloalkeny obsahující imidazolyl a haloalkyny. Prokázali, že N...I interakce halogenové vazby (mezi molekulami $C_6H_5IN_2$) se v určitých systémech nepodílí na uspořádání molekul, ale je řízeno dvěma protkanými sítěmi vodíkových vazeb.¹⁶ Ve všech případech atomy halogenů v ligandech tvoří halogenovou vazbu s páteřními C=O residui Ala, Val, Glu, Gln, Glu, Gly, Thr a Phe nebo s postranním řetězcem C=O residua Asp.⁶ Thyroidní hormony jsou esenciální složkou pro správný rozvoj a diferenciaci buněk lidského těla.¹⁷ Z tohoto důvodu léčiva ovlivňující thyroidní hormony patří dnes mezi nejčastěji předepisovaná léčiva v USA.⁶ V současnosti bylo identifikováno více než 50% I...O interakcí mezi hormony a k nim přidruženými proteiny. Roentgenové snímkování struktur krystalů komplexů mezi léčivy substituovanými halogenem a pro ně specifickými proteinogenními receptory jednoznačně prokázalo halogenové vazby, které optimalizují fitování na receptory.³

Nedávno Ho a Voth objevili 12 krystalových struktur komplexů protein kináz s halogeny a prokázali, že halogenové vazby hrají důležitou roli v rozpoznání inhibitorů a vazeb, které založili pouze na kvalitativní analýze¹⁸. Rozpoznání je možné na základě specifity povrchu a hydrofobního efektu. Nemalá velikost biologických systémů ve všeobecnosti neumožňuje použití teoretických metod na výpočet elektronové struktury za přiměřenou cenu výpočtu.⁶

V některých případech poskytuje elektrony na tvorbu halogenové interakce π vazba místo atomu kyslíku, který má dva volné elektronové páry. Tento případ odpovídá vazebnému úhlu 90° a vyskytuje se často v biomolekulách.²

K plnému využití přístupu „naruby“ pro návrh materiálů jsou používány nové nekovalentní interakce. S jejich pomocí jsou sestavovány architektury supramolekul, které nesou předem zvolené vlastnosti. Halogenové vazby jsou novinkou v souboru nekovalentních interakcí používaných jako pojivo pro návrh molekul.³ V roce 1995 představili Imakubo a Kato úspěšné využití halogenové vazby na kontrolu uspořádání pevného stavu solí kation-radikálů. Šlo o EDT-TTF-I (EDT=ethylenedithio, TTF=tetrathiofulvalen), s protioionty mající vlastnosti elektron donorů (Br^- , $\text{Ag}(\text{CN})^-$).¹⁹ Krátké interakce mezi $\text{O}\dots\text{Cl}$ a $\text{S}\dots\text{Cl}$ byly nalezeny v krystalové struktuře komplexu tvořeného faktorem Xa lidské krevní koagulační kaskády a trichloro substituovaným inhibitorem, který se využívá k léčbě thrombů.²⁰

V práci byly využity teoretické výpočty založené na kvantové mechanice. Vzhledem k tomu, že jednoelektronová aproximace Hartreeho a Focka (HF, někdy též SCF) nezahrnuje elektronovou korelaci, která tvoří významný příspěvek pro disperzní mezimolekulové interakce, byly v práci dále využívány post-HF metody a metody funkcionálu hustoty. Mezi běžně používané post-HF metody patří např. MP2 (Møller-Plesset)²⁹ a CCSD(T), které zahrnují velkou míru dynamické elektronové korelace. V téhle práci bylo využito metody MP2, která nabízí rozumný kompromis mezi cenou a přesností.

Vlnové funkce byly konstruovány v Dunningově korelačně konzistentní bázi double ζ (triple zeta) cc-pVDZ (cc-pVTZ). Navíc byly odstraněny redundantní funkce a báze byly zrotovány, aby se zvýšila výpočetní efektivita.³⁰ U těžkých prvků, bromu a jodu, byly atomy reprezentovány skalárně relativistickými efektivními pseudopotenciály příslušejícím k bazím cc-pVXZ-PP.⁸ Některé úvodní výpočty byly provedeny v TZVP je úplná optimalizace zkrácených Gaussian-setů bazí pro atomy Li až Kr.^{25,26}

Báze cc-pVTZ v kombinaci s metodou MP2 přináší pro nás vhodný popis mezimolekulárních elektrostatických a disperzních interakcí. Metoda MP2 v dané bázi přeceňuje disperzní interakce.⁸

Klasické funkcionály hustoty (DFT) nepopisují dobře nelokální elektronovou korelaci – tento chybějící příspěvek lze “opravit” např. přidáním empirických disperzních členů (B97D), které zahrnují elektronovou korelaci i pro velké systémy.²⁸

Postup práce

Prvním krokem bylo nalezení jednotlivých halogenovaných léčiv. Pro jejich hledání byla použita databáze Drugbank.ca, která k 16.2.2013 obsahovala 1592 záznamů schválených léčiv. Bylo nalezeno 329 léčiv, která byla rozdělena pro větší přehlednost na tři skupiny: chlorovaná, bromovaná a jodovaná. V případě, že se v molekule nacházelo více různých atomů halogenu, byla molekula zařazena do skupiny podle následujícího klíče I > Br > Cl.

Struktury takto rozřazených molekul byly překresleny v programu Discovery Studio Client.³⁶ Následně byly modelovány struktury léčiv pomocí metod funkcionálu hustoty (DFT) a poruchové teorie druhého řádu ve formulaci Møller-Plesset²⁹ v programu Gaussian 09²³. Jednotlivé struktury byly nejprve strukturálně optimalizovány využitím DFT s výměnně-korelačním funkcionálem B97D²⁴ a báze *tzvp*^{25,26}. K optimalizované struktuře byla přidána vhodně orientovaná molekula vody (vzdálenost X...O 3,27Å až 3,50Å, úhel C-X...O okolo 180°, úhly X...O-H vody pravý a levý 120°). Pokud byly úhly naměřené ve vzniklém komplexu blízké zadaným úhlům, potom byla hodnota SCF energie využita pro výpočet interakční energie podle vzorce

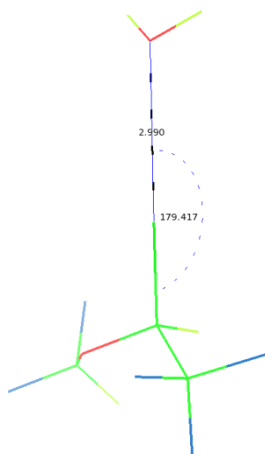
$$(1) \Delta E = E_{\text{komplexu}} - (E_{\text{substance}} + E_{\text{vody}}),$$

kde E_{komplexu} je celková energie komplexu dané substance s vodou, $E_{\text{substance}}$ je celková energie substance optimalizované samostatně a E_{vody} je celková energie vody optimalizované zvlášť.

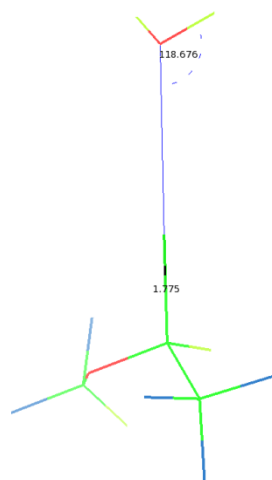
Vzniklé komplexy ne vždy splňovaly očekávané hodnoty úhlů pro halogenovou vazbu případ molekul 23, 31, 197, 201, 204 a 205 (vyjímku tvořila fixovaná molekula 1, 15, 150, 152cl, 158, 194). Další molekuly vytvářeli natolik silnou vodíkovou vazbu ať H...F nebo

H...O, že vznik halogenové vazby nebyl možný. U jodovaných látek nebylo v podstatě možné získat optimalizovaný substrát a nedalo se ani přemýšlet o tvorbě komplexu s vodou. U neúspěšných optimalizací se atom jodu choval jako „pětivazný“, a tím deformoval celou strukturu. Pro představu jsou v tabulkách č. 2 a č. 3 ukázány hodnoty interakčních energií u molekuly isofluoranu (molekula 1), kde se po využití fixace vazebného úhlu podařilo získat rozumnou hodnotu.

Tento problém byl z větší části vyřešen použitím metody MP2²⁹ korelačně konzistentních Dunningových bazí cc-pVDZ a cc-pVTZ³⁰. Už ovšem nešlo o optimalizace geometrií velkých struktur (až 176 atomů u molekuly Vancomycinu). Nyní šlo o malé molekuly nebo fragmenty větších molekul. Proto byly zvoleny molekuly isofluoranu, haloethanu a fragmenty větších molekul zajímavé pro tuto studii. Báze cc-pVDZ byla využita pro optimalizaci struktur, zatímco cc-pVTZ byla z důvodu úspor času CPU využita pro získání hodnoty SCF energií nad těmito strukturami. Pro bromované a jodované deriváty byly použity báze pro jednotlivé prvky nebo skupiny prvků.³¹⁻³⁵ Interakční energie byla vypočítána na základě vzorce (1). Z optimalizovaných struktur podle cc-pVDZ byly naměřeny vzdálenosti mezi atomem kyslíku molekuly vody a atomem halogenu dané molekuly, velikost úhlu C-X...O (obrázek č. 4) vzdálenost mezi halogenem a k němu nejbližším uhlíkem a velikosti pravého (obrázek č. 5) i levého úhlu X...O-H. Pro lepší znázornění „ σ -hole“ byly vytvořeny mapy elektronové hustoty pomocí programu GaussView a předvytvořených *file.fchk* a *file.cube*.



Obrázek 4 Struktura molekuly 1. Vyznačen je vazebný úhel C-X..O a vzdálenost X...O mezi molekulou 1 a vodou.



Obrázek 5 Struktura molekuly 1, vyznačen je úhel X..O-H a vzdálenost C-X mezi molekulou 1 a vodou.

Tabulka 2 Výsledky počáteční optimalizace komplexu č. 1, kde byla využita metoda MP2 a báze tzv. ΔE označuje celkovou interakční energii vzniklého komplexu (záporná hodnota).

	E [Ha]	ΔE [kcal/mol]
komplex	-1226,6335	-1,1
substance	-1150,1353	
voda	-76,4965	

Tabulka 3 Výsledky počáteční optimalizace komplexu č. 1, získané metodou B97D a bazí tzv. ΔE označuje celkovou interakční energii vzniklého komplexu (záporná hodnota).

	E [Ha]	ΔE [kcal/mol]
komplex	-1226,5191	-2,0
substance	-1150,0963	
voda	-76,4196	

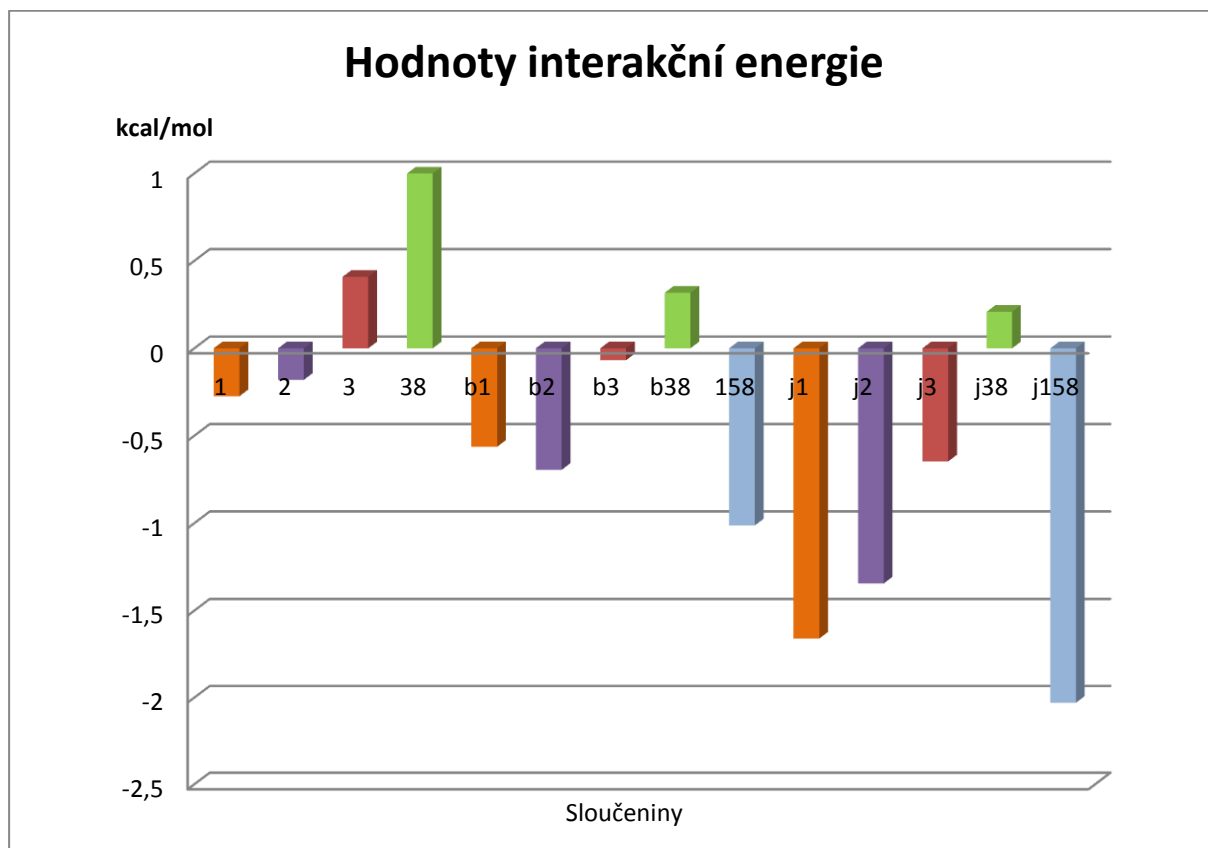
Dosažené výsledky

Z obr. 8 a 11 je zřejmé, že na atomech halogenů v ose C-X vznikla malá oblast pozitivního elektrostatického potenciálu, ke které je přitahován elektronegativní atom kyslíku. Byly vybrány čtyři chlorované a jeden bromovaný fragment. Ve zvolených fragmentech byly atomy chloru (resp. bromu), které se podílely na interakci s molekulou vody, substituovány za brom (resp. jód).

Tabulka 4 Hodnoty energií získaných metodou MP2/cc-pVTZ látek, vody a komplexů voda-látka. ΔE označuje celkovou interakční energii vzniklého komplexu (záporná hodnota). $E_{\text{voda}} = -76,0563$ Ha.

sloučenina	E_{komplex} [Ha]	$E_{\text{substance}}$ [Ha]	ΔE [kcal/mol]
1	-1222,6665	-1146,6098	-0,27
2	-1101,5063	-1025,4498	-0,18
3	-765,7664	-689,7108	0,41
38	-883,2063	-807,1517	1,00
b1	-1178,6533	-1102,5961	-0,56
b2	-1057,4929	-981,4355	-0,70
b3	-721,7539	-645,6976	-0,07
b38	-839,1947	-807,1517	0,32
158	-1325,8595	-1249,8016	-1,01
j1	-1057,8051	-981,7462	-1,66
j2	-936,6441	-860,5857	-1,34
j3	-600,9062	-524,8488	-0,65
j38	-718,3450	-642,2890	0,21
j158	-1205,0127	-1128,9532	-2,03

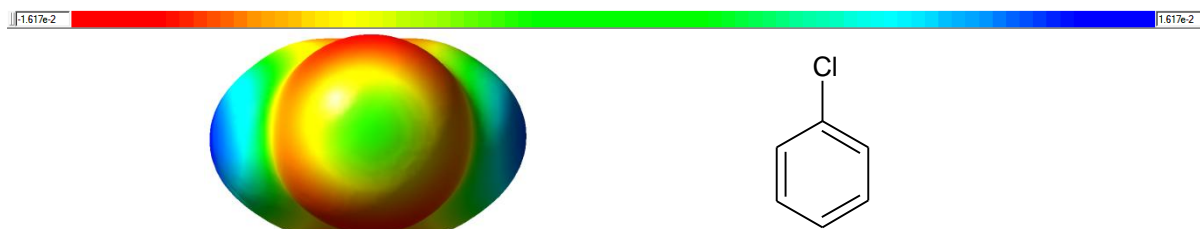
Graf 2 Srovnává hodnoty interakční energie vzniklých komplexů (látky 3, 38, b38 a j38 komplex s vodou netvoří). Oranžovou jsou značeny komplexy látky 1, fialově látky 2, červeně 3, zeleně 38 a modře 158. Barvy odlišují jednotlivé látky, kde byl atom chloru substituován atomem bromu (resp. jodu).



Podle naměřených výsledků je patrné, že naměřené hodnoty interakčních energií se pohybují v rozmezí od -2,03 kcal/mol až po 1 kcal/mol (tabulka 4).

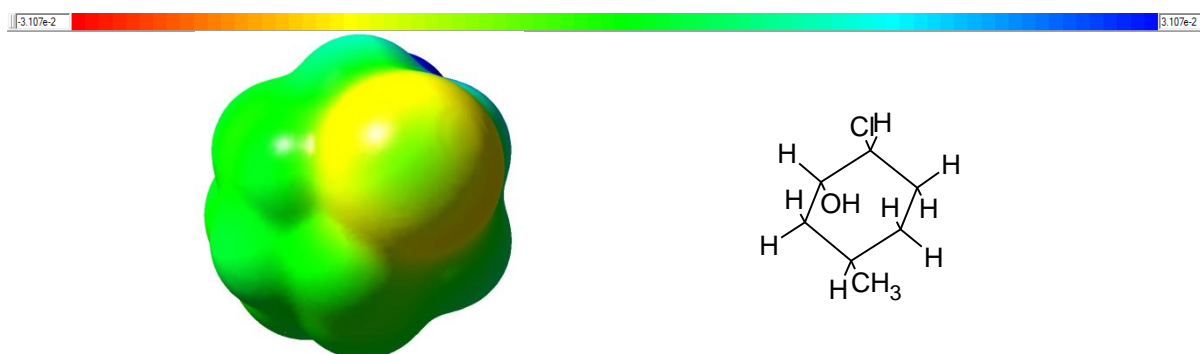
Pouze fragmenty 3, 38, b38 a j38 netvoří halogenovou vazbu.

Molekula 3 (obrázek 6) je 1-chlorbenzen, u něhož se hodnota elektrostatického potenciálu v oblasti možné „ σ -díry“ pohybuje okolo 0. Uvedená hodnota vychází z obrázku 6, kde zelená oblast odpovídá oblasti σ -hole.



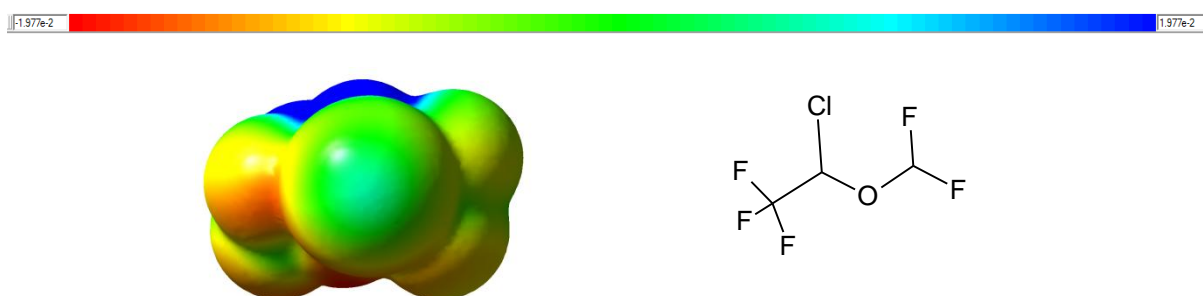
Obrázek 6 Mapa elektronové hustoty molekuly 1-chlorbenzenu. Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu odpovídající hodnotám $-1.617 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$ až po $1.617 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál. Struktura vpravo znázorňuje strukturní vzorec 1-chlorbenzenu.

U fragmentu 38 se jedná o molekulu (1S, 2S, 5S)-2-chloro-methylcyklohexanolu, kde dochází k podobné situaci jako u fragmentu 3. Obdobně se chovají fragmenty b38 a j38. Z dosažených výsledků vychází, že u alicyklických uhlovodíků, ať substituovaných chlorem (resp. bromem nebo jodem), nedochází k halogenové vazbě. Ke tvorbě oblasti kladného elektrostatického potenciálu nedochází i přes vliv záporného indukčního efektu $-\text{OH}$ skupiny. Negativní vliv může mít i skupina s kladným indukčním efektem $-\text{CH}_3$, i když je tato skupina dosti vzdálená, jak je patrné z obrázku 7.



Obrázek 7 Mapa elektronové hustoty molekuly (1S, 2S, 5S)-2-chloro-methylcyklohexanolu. Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu odpovídající hodnotám $-3.107 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$ až po $3.107 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál. Struktura vpravo znázorňuje strukturní vzorec (1S, 2S, 5S)-2-chloro-methylcyklohexanolu.

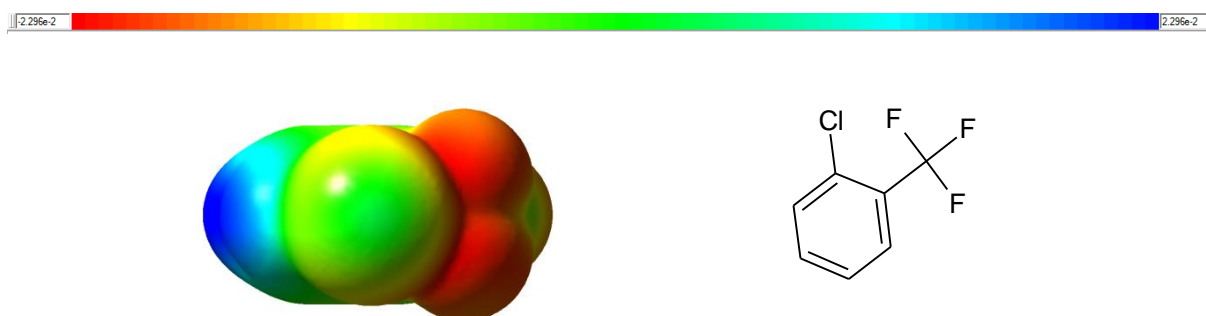
U dalších fragmentů vidíme různě silné interakční energie s molekulou vody. Na grafu 1 jsou dobře porovnatelné naměřené hodnoty, které se u fragmentů tvořících s vodou komplex pohybovaly od 0,07 kcal/mol po 2,03 kcal/mol. U molekuly 1 (Obr. 8), což je 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluorethan (isofluoran), vychází všechny hodnoty podle předpokladů. Dochází ke vzniku halogenové vazby. S rostoucím atomovým poloměrem roste hodnota interakční energie. Zásadní vliv na to má skupina se záporným indukčním efektem $-\text{CF}_3$, která přes jednu vazbu odebírá elektrony atomu chloru (resp. bromu nebo jodu) a tvoří na jeho povrchu „ σ -hole“. Je jisté, že se na snižování elektronové hustoty atomu chloru (resp. bromu nebo jodu) podílí i fragment $-\text{OCF}_2$.



Obrázek 8 Mapa elektronové hustoty molekuly 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluorethanu (isofluoranu). Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu odpovídající hodnotám $-1.977 \cdot 10^{-2}$ 1/a.u.³ až po $1.977 \cdot 10^{-2}$ 1/a.u.³, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál. Světle modrá barva uprostřed ukazuje slabou σ -díru. Struktura vpravo znázorňuje strukturní vzorec 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluorethanu.

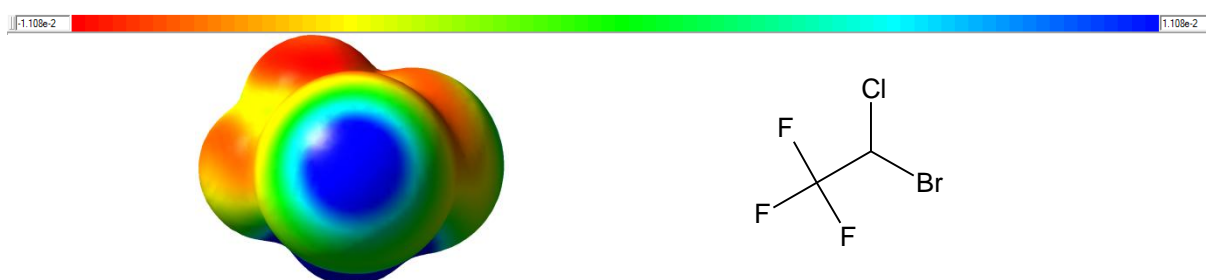
Fragment 2 je 1-chloro-2-(trifluormethyl)benzen (obrázek 9), u něhož je nejvhodnější srovnání s fragmentem 3. Jediným rozdílem mezi těmito dvěma fragmenty je to, že fragment 2 má $-\text{CF}_3$. Odebírání elektronů z halogenu a obrácení dipólmomentu skupinou $-\text{CF}_3$ zvýšilo sílu halogenové vazby. Její vliv je neoddiskutovatelný. Při porovnání interakčních energií mezi chlorovanými fragmenty vychází rozdíl 0,59 kcal/mol (ve prospěch fragmentu 2), u bromovaných derivátů 0,63 kcal/mol a u jodovaných derivátů 0,7 kcal/mol (v obou případech ve prospěch 2). Získané hodnoty jsou pozoruhodné, protože u rozdílu Cl fragmentů činí 326,54 %, u Br fragmentů 90,19 % a u jodovaných 51,91 %. V případě chlorované látky byla

právě důvodem vzniku halogenové vazby u fragmentu 2 přítomnost trifluormethylové skupiny.



Obrázek 9 Mapa elektronové hustoty molekuly 1-chloro-2-(trifluormethyl)benzenu. Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu odpovídající hodnotám $-2.296 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$ až po $2.296 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál. Světle modrá barva uprostřed ukazuje velmi slabou σ -díru. Červeně napravo σ -díry jsou atomy fluoru skupiny CF_3 . Struktura vpravo znázorňuje strukturní vzorec 1-chloro-2-(trifluormethyl)benzenu.

Molekula 158 (obrázek 10), jejíž název je 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethan, byla studována od bromu. Byla studována tvorba σ -díry u atomu bromu, protože na jejím vzniku se podílel i indukční efekt atomu chloru. Když byl atom bromu nahrazen jódem, tak byla nalezena vůbec nejvyšší hodnota interakční energie $-2,03 \text{ kcal/mol}$ z celé studované skupiny látek. Hodnota interakční energie halogenové vazby mezi kyslíkem molekuly vody a atomem bromu molekuly 158 je $-1,01 \text{ kcal/mol}$, což je poloviční hodnota oproti interakční energii výše zmíněné jodovaného derivátu.



Obrázek 10 Mapa elektronové hustoty molekuly 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethanu (halothanu). Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu odpovídající hodnotám $-1.108 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$ až po $1.108 \cdot 10^{-2} \text{ 1/a.u.}^3$, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál. Tmavě modrá barva uprostřed ukazuje nejvýraznější σ -díru naší studie. Struktura vpravo znázorňuje strukturní vzorec 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethanu.

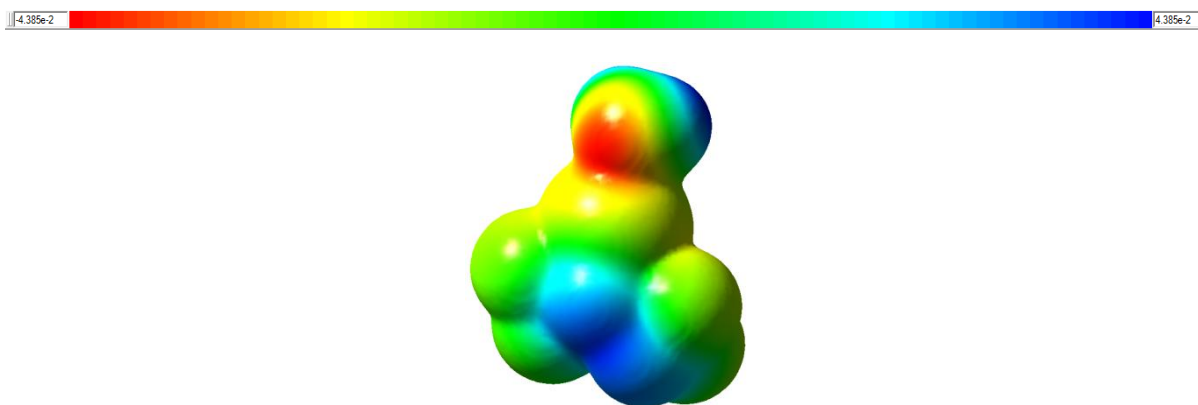
Pro porovnání výsledky halogenové vazby mezi molekulami CF_3Cl , CF_3Br , CF_3I , kde např. oblast σ -diry na povrchu atomu bromu interaguje s volným elektronovým párem fluoru druhé molekuly. Hodnota takto naměřené energie se pohybovala okolo -8 kcal/mol .⁹

Tabulka 5 Úhly komplexů látka-voda optimalizované metodou MP2 a bází cc-pVDZ. Úhel C-X...O je vazebný úhel mezi C-X látky a O molekuly vody. Úhly pravý X...O-H a levý X...O-H představují hodnoty úhlů měřenými mezi atomem X molekuly látky, O molekuly vody a pravým nebo levým atomem vodíku molekuly vody.

mp2/cc-pVDZ	C-X...O [°]	pravý X...O-H [°]	levý X...O-H [°]
1	178,8	114,6	118,2
2	176,7	110,7	128,4
3	179,8	124,9	124,3
38	180,0	113,7	124,0
b1	174,3	98,4	98,7
b2	171,3	88,3	88,3
b3	178,7	119,8	125,3
b38	178,3	112,8	120,4
158	176,0	100,9	101,4
j1	176,4	108,4	108,6
j2	176,9	102,4	102,4
j3	175,3	101,5	101,4
j38	172,2	93,2	92,7
j158	178,0	109,1	109,6

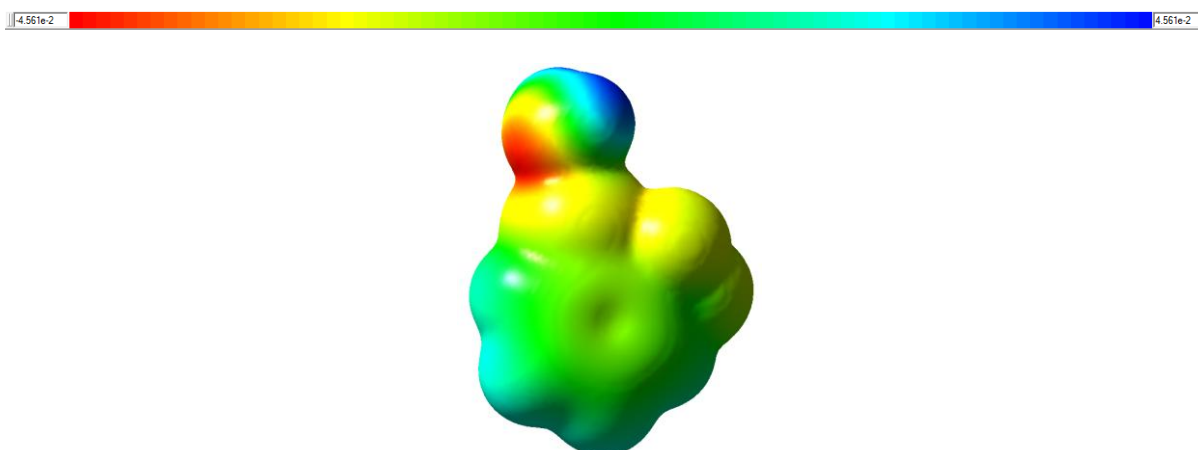
Vazebný úhel mezi C-X...O se pohyboval v rozmezí 171° až 180° . Podle těchto poznatků je zřejmé, že vazebný úhel C-X...O je dosti rovinný.

Komplex 1. Látka 1 vytvořila slabší interakci s molekulou vody i díky správné orientaci a fixaci úhlů molekuly vody. V průběhu optimalizace tohoto komplexu bylo také důležité brát zvláštní zřetel na možný vznik vodíkové vazby mezi atomem vodíku vody a atomem fluoru triflormethylové skupiny. I tomuto problému se předešlo fixací úhlů molekuly vody.



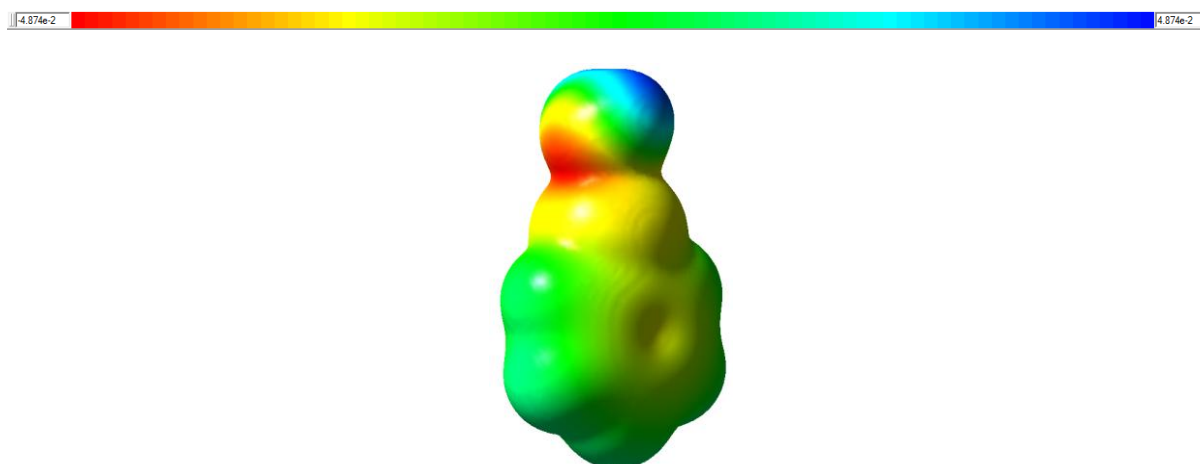
Obrázek 11 Mapa elektronové hustoty komplexu vody s 2-chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluorethanem (=isofluoranem) (komplex 1). Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál.

Komplex 2. Když je opět porovnán komplex 2 s komplexem 3, tak vychází úhly naměřené na komplexu 3 lépe odpovídající teoretickým hodnotám úhlů halogenové vazby. Tato skutečnost může být zapříčiněna optimalizací geometrie bazí cc-pVDZ a hodnot energie cc-pVTZ. Další možnost je, že pro halogenovou vazbu chlorovaných látek odpovídal X...O-C úhlem 91,3° (mezi H₃CCl a CH₂O)⁸, což potvrzuje správnost naměřeného úhlu Cl...O-H 110,7°.



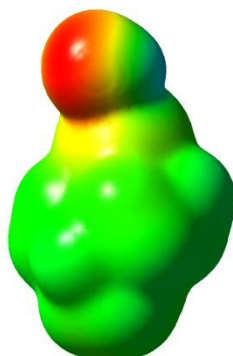
Obrázek 12 Mapa elektronové hustoty komplexu vody s 1-chloro-2-(trifluormethyl)benzenem (komplex 2). Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál.

Fragment 3 nevytvořil s molekulou vody komplex. Samotný záporný indukční efekt benzenového jádra odebírající elektrony z povrchu atomu chloru nebyl dostatečný pro vznik halogenové vazby. Ke vzniku komplexu nedošlo i přes vhodnou orientaci a fixaci atomu vody vzhledem k fragmentu 3. Protože halogenová vazba je závislá na tvorbě přímky mezi σ -hole a volným elektronovým párem donoru (kyslíku).



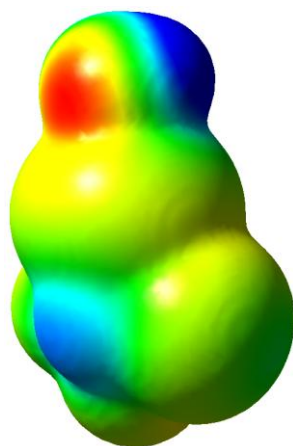
Obrázek 13 Mapa elektronové hustoty komplexu vody s 1-chlorbenzenem (komplex 3). Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál.

V případě molekuly 38 nedošlo k vzniku komplexu s vodou. Na obrázku níže můžeme vidět molekulu vody (kyslík červená polokoule a vodíky světle modré), Vznik halogenové vazby je také významně ovlivněn disperzí a elektrostatickými efekty, které možná v tomto případě i přes fixaci molekuly ve správné rovině převýšily vliv interakční energie.



Obrázek 14 Mapa elektronové hustoty molekuly vody a (1S, 2S, 5S)-2-chloro-methylcyklohexanolu (molekula 38). Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál.

Komplex j158. V tomto případě byl použit komplex vody s jodovaným halogenderivátem pro větší názornost tvorby komplexu a velikosti vazebného úhlu C-X...O. Díky nejsilnějšímu projevu halogenové vazby ze všech sledovaných struktur jsou naměřené úhly velmi blízké teoretickým hodnotám úhlů halogenové vazby. Na takto výrazné halogenové vazbě se podílí i $-\text{CF}_3$ skupina odběrem elektronů z povrchu atomu jodu a atom chloru (polokoule se zeleným středem v pravé dolní části obrázku). Naměřený úhel C-X...O měl hodnotu 178° , což odpovídá teoreticky udávané hodnotě 180° . I pravý a levý úhel X...O-H odpovídaly $109,1^\circ$ a $109,6^\circ$. Tyto hodnoty se blíží teoretické hodnotě úhlu 120° , která je způsobena interakcí oblastí kladného elektrostatického potenciálu s volným elektronovým párem atomu kyslíku.



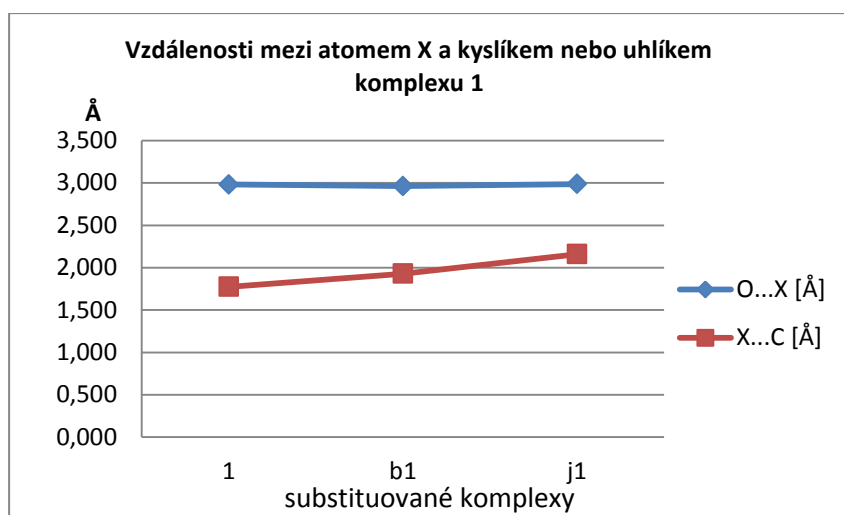
Obrázek 3 Mapa elektronové hustoty komplexu vody s 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethanem (=halothanem) (komplex 158). Horní „lišta“ ukazuje barevnou škálu, kde červená představuje negativní elektrostatický potenciál, zelená představuje „nulový“ elektrostatický potenciál a modrá představuje pozitivní elektrostatický potenciál.

Tabulka 6 Hodnoty vzdáleností mezi atomem X (viz Obr. 1) molekuly látky (1, 2, 3, 38 nebo 158) a kyslíkem (O) molekuly vody. Vzdálenost mezi atomem X a nejbližším uhlíkem (C) ve stejné molekule.

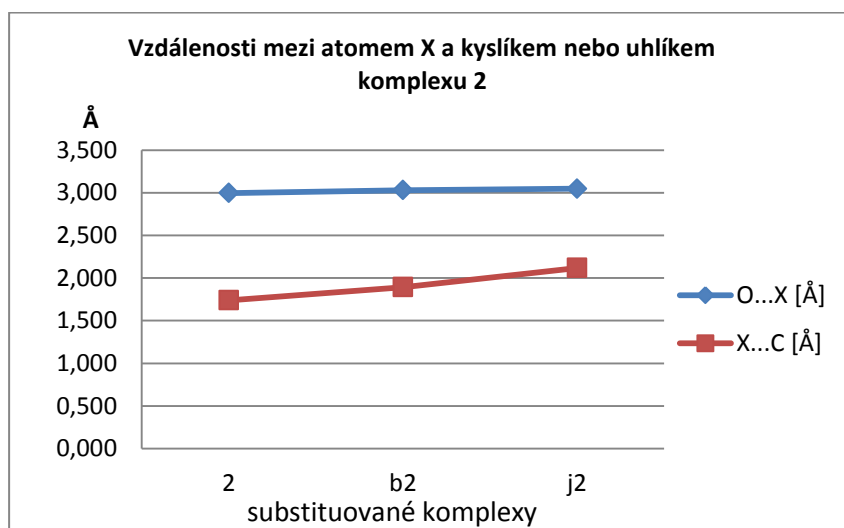
	O...X [Å]	X...C [Å]
1	2,990	1,775
2	2,997	1,740
3	3,067	1,744
38	3,142	1,806
b1	2,963	1,929
b2	3,031	1,894
b3	3,020	1,895
b38	3,082	1,959
158	2,934	1,931
j1	2,986	2,159
j2	3,046	2,119
j3	3,105	2,114
j38	3,190	2,184
j158	2,963	2,162

Teoreticky by měla s rostoucí silou halogenové vazby klesat její délka. Tato skutečnost převážně platí v jednotlivých skupinách látek (př. chlorované látky 1 až 38). Obecně platit nemůže, protože čím větší atomový poloměr halogenu, tím se více vzdalují jádra obou interagujících atomů. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je různě velký vliv disperzní síly u jednotlivých studovaných struktur.

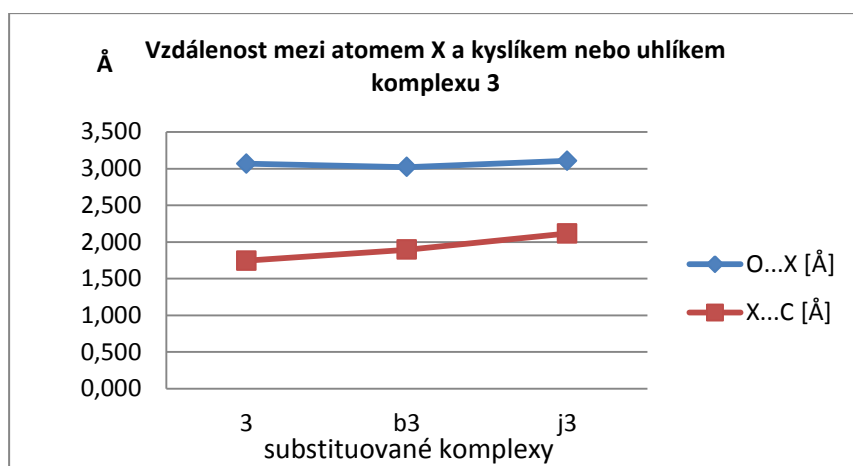
Graf 3 Vzdálenost mezi atomem X a O molekuly vody. Vzdálenost mezi atomem X a nejbližším C komplexu 1.



Graf 4 Vzdálenost mezi atomem X a O molekuly vody. Vzdálenost mezi atomem X a nejbližším C komplexu 2.



Graf 5 Vzdálenost mezi atomem X a O molekuly vody. Vzdálenost mezi atomem X a nejbližším C komplexu 3.



Diskuze

Na základě získaných výsledků, kde látky 1, 2, 3, 38 a 158 měly tvořit komplex s vhodně orientovanou molekulou vody. Látka 38 (ani bromovaný derivát nebo jodovaný derivát) neumožnila vznik halogenové vazby a látka 3 (1-chlorbenzen) netvořila komplex. Na povrchu atomu halogenu (Cl, Br nebo I) prokazatelně nevznikala oblast pozitivního elektrostatického potenciálu tzv. „ σ -díra“, která je podmínkou vzniku halogenové vazby. Ostatní látky komplex tvořily. Při porovnání ochoty tvorby komplexu mezi látkami alifatickými (1 a 158), látkami aromatickými (2 a 3) a látkami cyklickými (38), byly vyvozeny následující závěry. Látky alifatické vždy tvořily halogenovou vazbu s molekulou vody. Důvodem je vliv skupin s záporným indukčním efektem $-\text{CF}_3$ a $-\text{OCHF}_2$ u látky 1 a $-\text{CF}_3$ a $-\text{Cl}$ u látky 158. Hodnoty interakčních energií se pohybovaly od $-0,27$ kcal/mol u chlorované molekuly 1 až po $-2,03$ kcal/mol u jodované molekuly 158. U aromatických látek (2 a 3) nevznikla halogenová vazba vždy. Důvodem je nedostatečný záporný indukční efekt u molekuly 3, kde vzniku σ -díry nenapomáhaly žádné substituenty na benzenu. Samotný benzen negativním indukčním efektem na tom halogenu působil. U molekuly 2 vždy docházelo k vzniku halogenové vazby, protože skupina $-\text{CF}_3$ dostatečně odčerpávala elektrony z povrchu atomu halogenu. Hodnoty energií u aromatických látek se pohybovaly od $0,41$ kcal/mol (nedošlo k vzniku komplexu molekula 3 a voda) až po $-1,34$ kcal/mol u komplexu jodované molekuly 2 a vody. U cyklické molekuly nedocházelo k tvorbě halogenové vazby, protože cyklohexan nepůsobil na atom halogenu záporným indukčním efektem.

Při porovnávání hodnot úhlů optimalizovaných komplexů, které se pohybovaly u vazebných úhlů od 171° až 180° a u úhlů $\text{X}\dots\text{O}-\text{H}$ (atomu halogenu a OH skupiny molekuly vody) od $88,3^\circ$ po $128,4^\circ$ došlo k odchýlkám u $\text{X}\dots\text{O}-\text{H}$ úhlů díky optimalizaci struktury pomocí báze cc-pVDZ, ale hodnoty interakčních energií byly získány pomocí báze cc-pVTZ. Je potřeba brát v úvahu, že získané hodnoty nemusí vždy odpovídat optimální hodnotě úhlu

mezi halogenem a molekulou podílející se na halogenové vazbě, tak jako v případě X...O-C úhlu 91,3° (mezi H₃CCl a CH₂O)⁸.

Hodnoty vzdáleností mezi atomem halogenu a atomem kyslíku molekuly vody (O...X) se pohybovaly od 2,990 Å (komplexu vody a chlorované molekuly 1) do 3,105 Å (komplexu vody a jodované molekuly 3). Získané hodnoty se lišily v řádu setin Angströmů mezi jednotlivými molekulami nebo různými substituenty (bromovanými resp. jodovanými). U hodnot vzdáleností mezi atomem halogenu a nejbližším uhlíkem stejné molekuly (X-C) došlo k výraznějším rozdílům. Vzdálenost X-C se pohybovala od 1,740 Å (u chlorované molekuly 2) až po 2,162 Å (jodované molekuly 158). Z grafů 3, 4 a 5 je patrné, že u látek 1, 2 a 3 stoupala vzdálenost X-C s rostoucím poloměrem atomu halogenu.

Pro další studii by bylo vhodné zvolit více skupit se záporným indukčním efektem, popř. kladným indukčním efektem a prověřit jejich vliv na tvorbu σ -díry. Dalším krokem by bylo využít místo molekuly vody jako sondu i jiné malé molekuly jako je formaldehyd nebo aceton. Vhodné by bylo i porovnání se silou blízké vodíkové vazby a jak silně ji halogenová vazba může ovlivnit.

Závěr

Cílem práce bylo posoudit potenciál vybraných halogenovaných léčiv pro tvorbu halogenové vazby. Z celkem 1592 analyzovaných léčiv, bylo nalezeno 329 léčiv, která obsahují alespoň jeden atom halogenu. Z těchto léčiv bylo vybráno 5 látek a byl analyzován jejich elektrostatický potenciál s cílem odhalit vznik σ -díry. Dále jsme kvantifikovali potenciál léčiva tvořit halogenovou vazbu pomocí molekulové sondy, konkrétně molekuly vody. Dosaženými výsledky bylo prokázáno, že s rostoucím poloměrem atomu halogenu roste síla interakční energie vzniklého komplexu. Síla interakční energie taky roste s přítomností skupin se záporným indukčním efektem. U cyklických molekul komplex nevznikl, protože cyklohexan nesnižoval hustotu elektronů na povrchu atomu halogenu. Dalším důvodem, proč nevznikl komplex u cyklických uhlovodíků byl vliv skupiny $-\text{CH}_3$, která pomocí kladného indukčního efektu dodávala elektrony atomu halogenu. Teoretické úhly, které by halogenová vazba měla mít: A-X...D okolo 180° a Y-D...X okolo 120° odpovídaly hodnotám naměřeným u komplexů jodovaných derivátů 1 a 158 ovlivněným skupinami $-\text{CF}_3$ a $-\text{OCHF}_2$ (u molekuly 1). Lze shrnout, že 21% léčiv obsahuje halogenový atom. Zejména léčiva obsahují Br a I mohou vytvářet halogenové vazby, které jsou silou srovnatelné s vodíkovými můstky. Získané výsledky mohou být využity k návrhu nových léčiv.

Summary

The target of this work was to survey the potential of chosen halogenated drugs to form a halogen bond. In Drugbank.ca^{22,23} were found 1592 approved drugs and among them were 329 halogenated drugs. Five most promising molecules which were able to form halogen bond were chosen from halogenated drugs. In this five molecules were surveyed electrostatic potential. The next step was to quantify the potential of drug to form halogen bond with usage of molecule probe (water molecule). The result of this work was that the strength of halogen bond increases with increasing atomic number of halogen atom. The force of interaction energy also increases in presence of negative induction effect groups. Cyclic molecules did not form complex, because cyclohexane did not lower electron density on the surface of halogen atom. Another reason why cyclic molecules did not form complex was caused by $-CH_3$, which provided electrons to halogen atom. Theoretical angles, which should be present on halogen bond: A-X...D about 180° and Y-D...X about 120° corresponded to values measured on iodinated complexes 1 and 158. These complexes were influenced by negative induction groups $-CF_3$ and $-OCHF_2$ (molecule 1). Around 21% of approved drugs are halogenated drugs. Especially drugs containing Br and I can form halogen bonds, which are by their force equal to hydrogen bonds. Our findings can be utilized in design of new pharmaceutical substances.

Seznam literatury

- ¹J. Řezáč, K. E. Riley, P. Hobza, Benchmark Calculations of Noncovalent Interactions of Halogenated Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**.
- ²P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof, P. S. Ho, Halogen bonds in biological molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, (48), 16789–16794.
- ³P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, Halogen Bonding Based Recognition Processes: A World Parallel to Hydrogen Bonding. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 386-395.
- ⁴Hassel, O., *Nobel Lectures*. ed.; Elsevier: Amsterdam, 1972; 'Vol.' 1, p.
- ⁵P. Metrangolo, G. Resnati, Halogen Bonding: A Paradigm in Supramolecular Chemistry. *Chem. Eur.* **2001**, 7, (12), 2511–2519.
- ⁶Y. Lu, T. Shi, Y. Wang, H. Yang, X. Yan, X. Luo, H. Jiang, W. Zhu, Halogen Bondings-A Novel Interaction for Rational Drug Design? *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2854–2862.
- ⁷Seeman, N. C. Nanotechnology and the Double Helix. *Sci. Am.* **2004**, 290, (6), 64-75.
- ⁸K. E. Riley, P. Hobza, Investigations into the Nature of Halogen Bonding Including Symmetry Adapted Perturbation Theory Analyses. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, 4, 232-242.
- ⁹T. Clark, M. Hennemann, J. S., Murray, P., Politzer, Halogen bonding: the σ -hole. *J. Mol. Model* **2007**, 13, 291–296.
- ¹⁰Kozuch, S.; Martin, J. M. L., Halogen Bonds: Benchmarks and Theoretical Analysis. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**.
- ¹¹D. M. Himmel, K. Das, A. D. Clark, S. H. Hughes, A. Benjahad, S. Oumouch, J. G., S. Coupa, A. Poncelet, I. Csoka, C. Meyer, K. A., C. H. Nguyen, D. S. Grierson, E. Arnold, Crystal structures for HIV-1 reverse transcriptase in complexes with three pyridinone derivatives: a new class of non-nucleoside inhibitors effective against a broad range of drug-resistant strains. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7582–7591.

- ¹²Johansson, J. S., Using Small Synthetic Peptides to Define the Structural Features of Volatile General Anesthetic Binding Sites on protein Targets. *Prog. Anesth. Mech.* **2000**, 6, 165-171.
- ¹³D. E. Martire, J. P. Sheridan, J. W. King, S. E. O'Donnell, Thermodynamic of Molecular Association. 9. An NMR Study of Hydrogen Bonding of CHCl₃ and CHBr₃ to Di-n-octyl Ether, Di-n-octyl Thioether, and Di-n-octylmethylamine. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3101-3106.
- ¹⁴T. Di Paolo, C., Sandorfy, Fluorocarbon Anesthetics Break Hydrogen Bonds. *Nature* **1974**, 252, 471-472.
- ¹⁵C. B. Aakeröy, M. Fasulo, N. Schultheiss, J. Desper, C. Moore., Structural competition between hydrogen bonding and halogen bonding. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13772–13773.
- ¹⁶K. Bouchmella, B. Boury, S. G. Dutremez, A. van der Lee, Molecular assemblies from imidazolyl-containing haloalkenes and haloalkynes: competition between hydrogen and halogen bonding. *Chem.-Eur. J.* **2007**, 13, 6130.
- ¹⁷Refetoff, S., Resistance to thyroid hormone. *Clin. Lab. Med.* **1993**, 13, 563–581.
- ¹⁸A. R. Voth, P. S. Ho, The role of halogen bonding in inhibitor recognition and binding by protein kinases. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, 7, 1336–1348.
- ¹⁹T. Imakubo, H., Sawa, R. Kato, Novel Radical-Cation Salts of Organic π -Donors Containing Iodine Atom(s) - The First Application of Strong Intermolecular -I-X- (X)CN, Halogen Atom) Interaction to Molecular Conductors. *Synth. Met.* **1995**, 73, 117-122.
- ²⁰M. Adler, M. J. Kochanny, B. Ye, G. Rumennik, D. R. Light,; S. Biancalana, M. W., Crystal Structures of Two Potent Nonamidine Inhibitors Bound to Factor Xa. *Biochemistry* **2002**, 41, 15514-15523.
- ²¹DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, Gautam B, Hassanali M. *Nucleic Acids Res.* 2008 Jan;36(Database issue):D901-6.
PMID: [18048412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18048412/)

²² DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration.

Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shrivastava S, Hassanali M, Stothard P, Chang Z, Woolsey J.

Nucleic Acids Res. 2006 Jan 1;34(Database issue):D668-72.

PMID: [16381955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16381955/)

²³Gaussian 09, Revision **A.1**, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

²⁴S. Grimme, "Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction," *J. Comp. Chem.*, **27** (2006) 1787-99.

²⁵A. Schaefer, H. Horn, and R. Ahlrichs, "Fully optimized contracted Gaussian-basis sets for atoms Li to Kr," *J. Chem. Phys.*, **97** (1992) 2571-77.

²⁶A. Schaefer, C. Huber, and R. Ahlrichs, "Fully optimized contracted Gaussian-basis sets of triple zeta valence quality for atoms Li to Kr," *J. Chem. Phys.*, **100** (1994) 5829-35.

²⁷http://en.wikipedia.org/wiki/Relativistic_quantum_chemistry (22.4.2013)

- ²⁸S. Grimme, "Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-rangedispersion correction," *J. Comp. Chem.*, 27 (2006) 1787-99.
- ²⁹http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_mp.htm (4.3.2013)
- ³⁰http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/m_basis_sets.htm (5.3.2013)
- ³¹H, Li - Ne: T.H. Dunning, Jr. *J. Chem. Phys.* 90, 1007 (1989).
- ³²Al - Ar: D.E. Woon and T.H. Dunning, Jr. *J. Chem. Phys.* 98, 1358 (1993).
- ³³Se-Kr, Te-Xe, Po-Rn : K.A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll, and M. Dolg, *J. Chem. Phys.* 119, 11113 (2003).
- ³⁴Se-Kr, Te-Xe, Po-Rn: K.A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll, and M. Dolg, *J. Phys. Chem.* (2003).
- ³⁵I: K. A. Peterson, B. C. Shepler, D. Figgen, H. Stoll, On the spectroscopic and thermochemical properties of ClO, BrO, IO, and their anions, *J. Phys. Chem. A* 110, 13877 (2006).
- ³⁶ "[Structures of halogenated drugs were redrawn in Discovery Studio Visualizer] courtesy of Accelrys, www.accelrys.com."