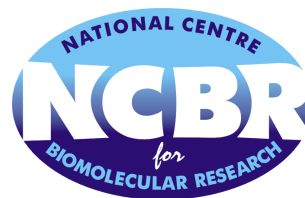




**Masarykova univerzita**  
Přírodovědecká fakulta  
Ústav chemie a NCBR



## Řešení úkolů 2. série

2. ročník (2011/2012)

## A2 Studium enzymatické reakce metodami výpočetní chemie

Autoři: Petr Kulháněk, Zora Střelcová (e-mail: kulhanek@chemi.muni.cz)

15 bodů

Přeměna chorismátu na prefenát ve vakuu. Charakterizace reaktantu, produktu a tranzitního stavu reakce pomocí semiempirické kvantově-chemické metody PM3.

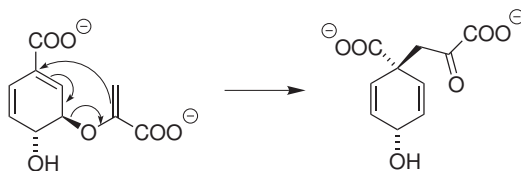


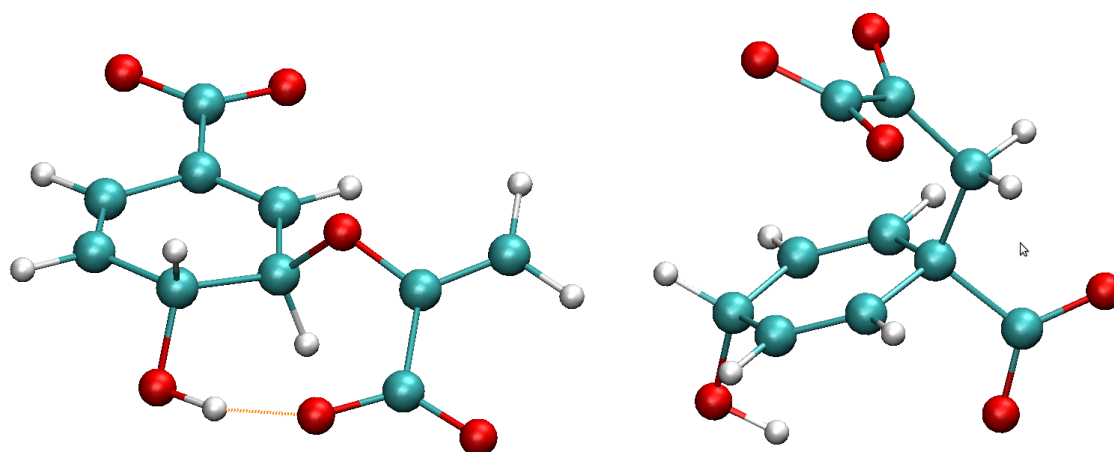
Schéma 1. Studovaná přeměna chorismátu na prefenát

1. Namodelujte strukturu reaktantu a produktu přeměny chorismátu na prefenát. Najděte jejich nejstabilnější konformery za použití silového pole MMFF94. Strukturu konformerů ve formátu XYZ přiložte k zaslanému řešení. Je možné z rozdílu energií poskytnutých silovým polem MMFF94 usoudit, která z obou struktur je nejstabilnější (v obou případech uveďte důvod)?

Nejstabilnější konformer:

Reaktant (chorismát):  $E(\text{MMFF94}) = 136,4 \text{ kcal mol}^{-1}$

Produkt (prefenát):  $E(\text{MMFF94}) = 190,5 \text{ kcal mol}^{-1}$



**Obrázek 1:** Struktura nejstabilnějšího konformeru chorismátu (vlevo) a prefenátu (vpravo) nalezená za použití silového pole MMFF94. (dvojně vazby nejsou znázorněny, vodíkové vazby jsou znázorněny oranžově)

Hodnota energie silového pole neurčuje, jaká energie se uvolní při vytvoření molekuly z jednotlivých atomů. Důvodem je empirický vztah, který je využíván pro výpočet energie jednotlivých vazeb:

$$E_{\text{bonds}} = \sum_{b=1}^{\text{bonds}} \frac{1}{2} K_b (d_b - d_{b0})^2$$

Pokud je aktuální délka vazby ( $d_b$ ) blízká rovnovážné délce vazby ( $d_{b0}$ ), tak energie vypočtená výše uvedeným vztahem bude nulová. Jako příklad si můžeme uvést dvě chemicky rozdílné molekuly, molekulární kyslík  $\text{O}_2$  a molekulární dusík  $\text{N}_2$ . V obou případech bude energie poskytnutá silovým polem nulová, což neodpovídá skutečnosti. Energie vazby v molekule  $\text{O}_2$  je  $119 \text{ kcal mol}^{-1}$  a energie vazby v molekule  $\text{N}_2$  je  $226 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Energie spočtené pomocí silových polí proto nelze použít pro srovnání stability molekul, které se liší počtem atomů a typem vazeb. Hlavní využití silových polí spočívá v určení energie konformerů stejné molekuly. Lze je tedy použít k hledání nejstabilnějších konformerů dané molekuly (**3 b.**).

2. Proved'te optimalizaci geometrie nejstabilnějšího konformeru reaktantu a produktu pomocí semiempirické kvantové metody PM3. Nalezené geometrie (formát XYZ) přiložte k zaslanému řešení. Určete reakční entalpii přeměny. Je reakce endotermická, nebo exotermická?

Optimalizované struktury (PM3):

Reaktant:  $\Delta H_f(\text{chorismát}) = -222,0 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $-0,353818105 \text{ a.u.}$ )

Produkt:  $\Delta H_f(\text{prefenát}) = -239,2 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $-0,381177937 \text{ a.u.}$ )

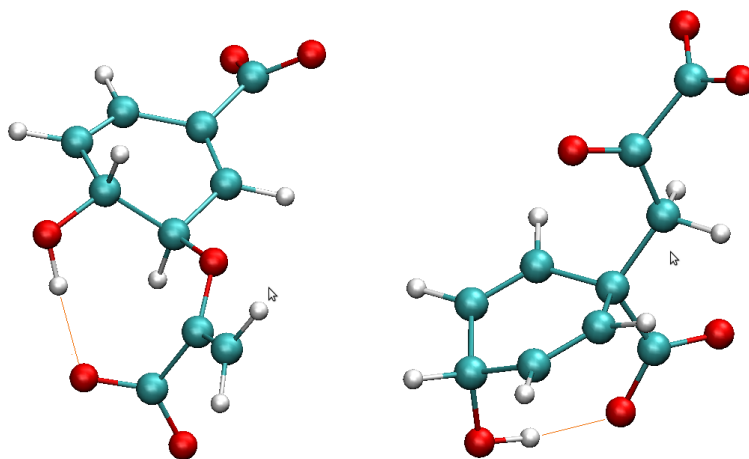
Program Gaussian při použití semiempirické kvantově-chemické metody PM3 poskytuje přímo slučovací entalpii v atomových jednotkách (a.u.). Převodní vztah je následující:

$$1 \text{ Hartree} = 627,51 \text{ kcal mol}^{-1}$$

Reakční entalpie přeměny je dána rozdílem slučovací entalpie produktu a reaktantu:

$$\Delta H_r = \Delta H_f(\text{prefenát}) - \Delta H_f(\text{chorismát})$$

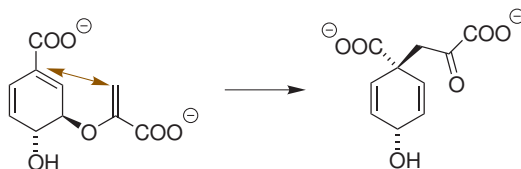
což je  $-17,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Záporné znaménko znamená, že se při reakci bude teplo uvolňovat. Reakce je tedy exotermní (**3 b.**).



**Obrázek 2:** Struktura optimalizované struktury chorismátu (vlevo) a prefenátu (vpravo) nalezené za použití semiempirické kvantové metody PM3. (dvojně vazby nejsou znázorněny, vodíkové vazby jsou znázorněny oranžově)

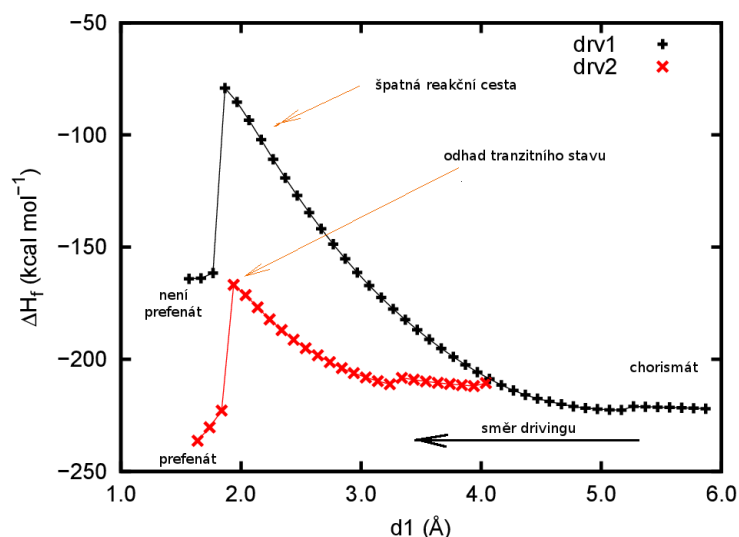
3. Zvolte vhodnou reakční koordinátu a pomocí metody *coordinate driving* se pokuste najít přibližný tvar tranzitního stavu reakce za použití semiempirické kvantové metody PM3. Výsledek znázorněte pomocí grafu, ve kterém vykreslíte funkční závislost energie na hodnotě reakční koordináty.

Pokud budeme při drivingu vycházet z reaktantu (chorismát), je vhodné jako reakční koordinátu zvolit vzdálenost mezi atomy uhlíku, mezi kterými během reakce vzniká vazba (Schéma 2).



**Schéma 2.** Použitá reakční koordináta (reprezentovaná hnědou šipkou)

V optimalizované struktuře reaktantu je tato vzdálenost  $5,9 \text{ \AA}$ . Aby během drivingu vznikla vazba, musíme délku zkrátit alespoň na vzdálenost  $1,6 \text{ \AA}$  (přibližná vazebná vzdálenost mezi dvěma atomy uhlíku). Driving tedy provedeme v 43 krocích s délkou kroku  $-0,1 \text{ \AA}$ . Při detailní analýze výsledku (struktur) však zjistíme, že se oba atomy k sobě přibližují ze špatné strany kruhu. Abychom tedy byli schopni driving provést správně, připravíme si v programu Avogadro strukturu chorismátu, ve které bude výchozí hodnota vzdálenosti okolo  $4 \text{ \AA}$ . Znovu provedený driving (24 kroků,  $-0,1 \text{ \AA}$ ) pak vede ke kýženému výsledku (Obrázek 3) (**4 b.**).



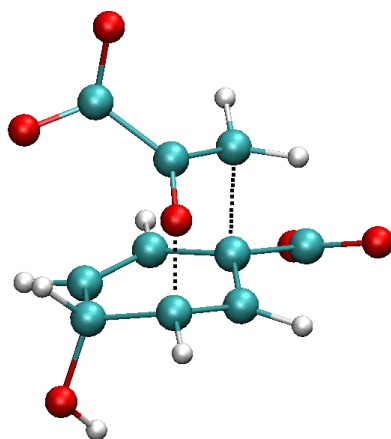
Obrázek 3: Průběh energie během obou drivingů.

4. Použijte strukturu z odhadu tranzitního stavu k nalezení skutečného tranzitního stavu reakce, opět za použití semiempirické kvantové metody PM3. Nalezenou geometrii tranzitního stavu (formát XYZ) přiložte k zaslanému řešení. Výpočtem molekulárních vibrací ověřte, zdali se skutečně jedná o tranzitní stav. Jaká je hodnota nalezené imaginární frekvence?

Optimalizovaná struktura tranzitního stavu (PM3):

$\Delta H_f(\text{TS}) = -167,1 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $-0,266217559 \text{ a.u.}$ )

Imaginární frekvence:  $\nu = 944,7i \text{ cm}^{-1}$  (4 b.)



Obrázek 4: Struktura optimalizované struktury tranzitního stavu přeměny chorismátu na preferát nalezené za použití semiempirické kvantové metody PM3. (dvojně vazby nejsou znázorněny, vznikající a zanikající vazba je znázorněna černou přerušovanou čarou)

5. Vypočítejte aktivační energie dopředné i zpětné reakce vzhledem k nejstabilnějšímu konformeru reaktantu a produktu.

Aktivační energie dopředné reakce (chorismát  $\rightarrow$  preferát) je dána vztahem:

$$E_{a1} = \Delta H_f(\text{TS}) - \Delta H_f(\text{chorismát})$$

a její hodnota je  $54,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Aktivační energie zpětné reakce (preferát  $\rightarrow$  chorismát) je dána vztahem:

$$E_{a2} = \Delta H_f(\text{TS}) - \Delta H_f(\text{preferát})$$

a její hodnota je  $72,1 \text{ kcal mol}^{-1}$  (2 b.).

**Poznámka:** V důsledku numerických chyb můžete získat odlišné výsledky, rozhodující při hodnocení tedy nebudou exaktní hodnoty energií, ale nalezené struktury a jejich energie.

## B2 Sol-gelové procesy

Autor: *Zeněk Moravec (e-mail: hugo@chemi.muni.cz)*

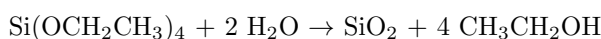
15 bodů

### 1. Řešení:

- (a) Kapilární jevy nastávají při styku kapaliny se stěnou úzké nádoby. V závislosti na smáčivosti povrchu dochází ke kapilární elevaci nebo depresi. Pokud kapalina smáčí povrch kapiláry, dochází ke vztláčení kapaliny kapilárou – elevace. V opačném případě dochází k poklesu hladiny kapaliny v kapiláře – deprese.
- (b) Kapilární síly slábnou se zvyšující se teplotou, kritické teplotě dosahují nuly.
- (c) Xero – suchý.
- (d) Např. metodou sušení do konstantní hmotnosti – po určité době sušení produkt zvážíme a hmotnost si poznamenejeme. Pokračujeme v sušení a po nějaké době produkt opět zvážíme. Pokud se hmotnost liší, tak pokračujeme se sušením tak dlouho, dokud nezískáme minimálně dvě stejné hmotnosti. Časové intervaly sušení je nutné volit dostatečně dlouhé.  
Lze využít i metody instrumentální analýzy schopné detekovat rozpouštědlo a vedlejší produkty, např. infračervenou nebo Ramanovu spektroskopii.
- (e) Snížení tlaku, využití rotační sušárny, pravidlené roztírání produktu, zvýšení teploty, ...

### 2. Řešení:

- (a) Rovnice reakce:



- (b) Řešení:

Látka	Kritická teplota / °C	Kritický tlak / MPa
CO <sub>2</sub>	31	7,39
H <sub>2</sub> O	374	22,14
Ethanol	241	6,3

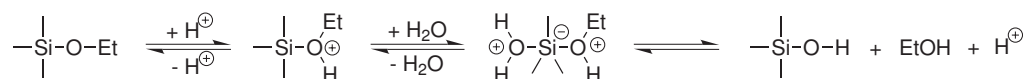
- (c) Oxid dusný je toxický, drahý a reaktivnější než oxid uhličitý.
- (d) Aero – vzduch.
- (e) Objem válce:

$$V = \pi r^2 v = \pi (0,25 \text{ m})^2 1 \text{ m} = 0,196250 \text{ m}^3 = 196250 \text{ cm}^3$$

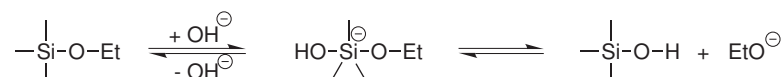
Hmotnost:

$$m = \rho V = 0,123 \text{ g cm}^{-3} 196250 \text{ cm}^3 = 24138 \text{ g}$$

- (f) V kyselém prostředí dochází v prvním kroku pro protonaci ethoxy skupiny a následnému odštěpení molekuly ethanolu a navázání OH skupiny na křemíkové centrum.



U bazicky katalyzované reakce dochází k dočasnému zvýšení koordinačního čísla křemíku navázáním OH skupiny. V druhém kroku dochází k odštěpení ethoxy skupiny.



### 3. Řešení:

- (a) Ostrý hrot umožňuje vytvoření intenzivního elektrického pole v okolí elektrody a tím usnadňuje nabíjení prekurzoru.

- (b) Intenzivní elektrické pole mezi elektrodami.
- (c) Výchozí roztok/suspenze by se nenabíjel a tím by ani nedocházelo ke ztenčování proudu. Získali bychom buď pouze produkt ve tvaru kuliček nebo vlákna o průměru blízkém průměru trysky.

4. Řešení:

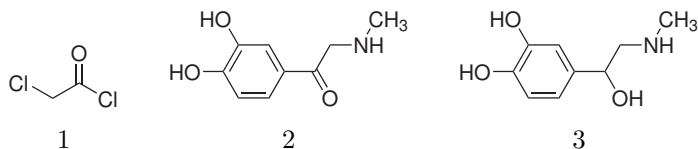
- (a) Se zvětšující se rychlostí rotace se zvyšuje i odstředivá síla působící na materiál na povrchu rotujícího substrátu, tím dochází ke ztenčování vrstvy.
- (b) I velmi malé nečistoty (řádově  $\mu\text{m}$ ) dokáží díky působení odstředivé síly vytvořit kapilární poruchy směřující od středu substrátu k okraji.
- (c) Rychlost vytahování substrátu z roztoku.
- (d) Spin-coating je typicky diskontinuální operace. Po vytvoření filmu je nutné kotouč vyměnit. Tato operace se dá automatizovat, např. využitím pohyblivé aparatury s více substráty, ale to je technologicky poměrně náročné. Naproti tomu metodu dip-coating lze snadno provádět v kontinuálním režimu, kdy substrát odvíjíme z válce, po průchodu roztokem se substrát vysuší nebo vypálí v peci. Výhodou je, že máme zaručenu konstantní rychlost průchodu substrátu roztokem.

## D1 – Organická syntéza – léčiva, biologicky aktivní látky

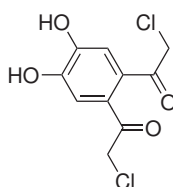
Autor: Kamil Paruch (e-mail: paruch@chemi.muni.cz)

14 bodů

1. Řešení (1 b.):

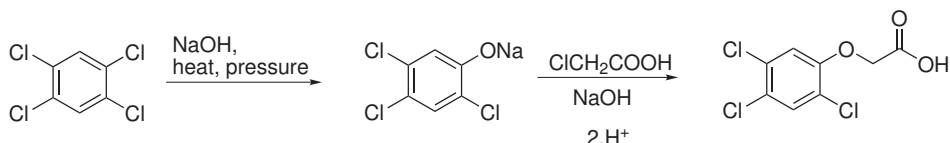


2. Řešení (1 b.):

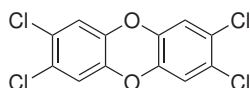


3. LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, chirální borany atd (1 b.).

4. Řešení (1 b.):



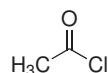
5. Dioxiny (1 b.).



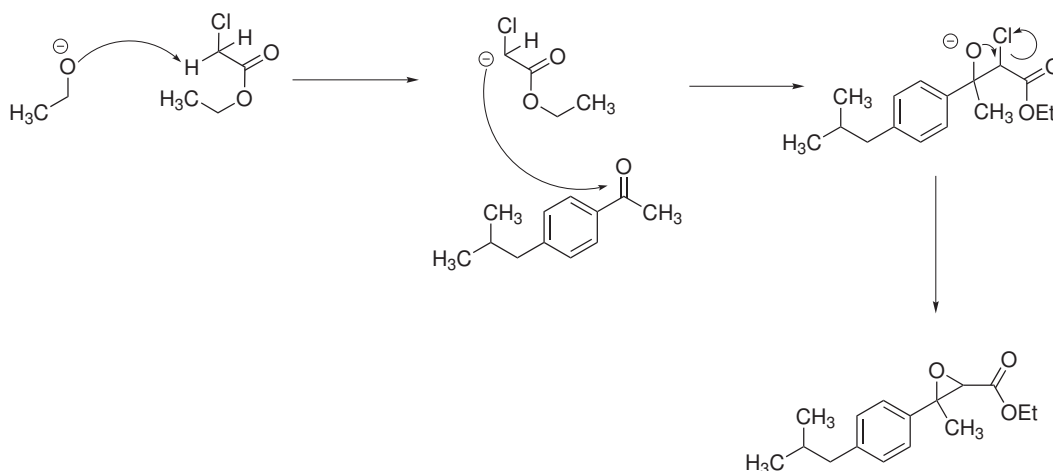
6. HRGC-MS, HRHPLC-MS, GC-MS-MS (1 b.).

7. HPLC s chirální stacionární fází (1 b.).

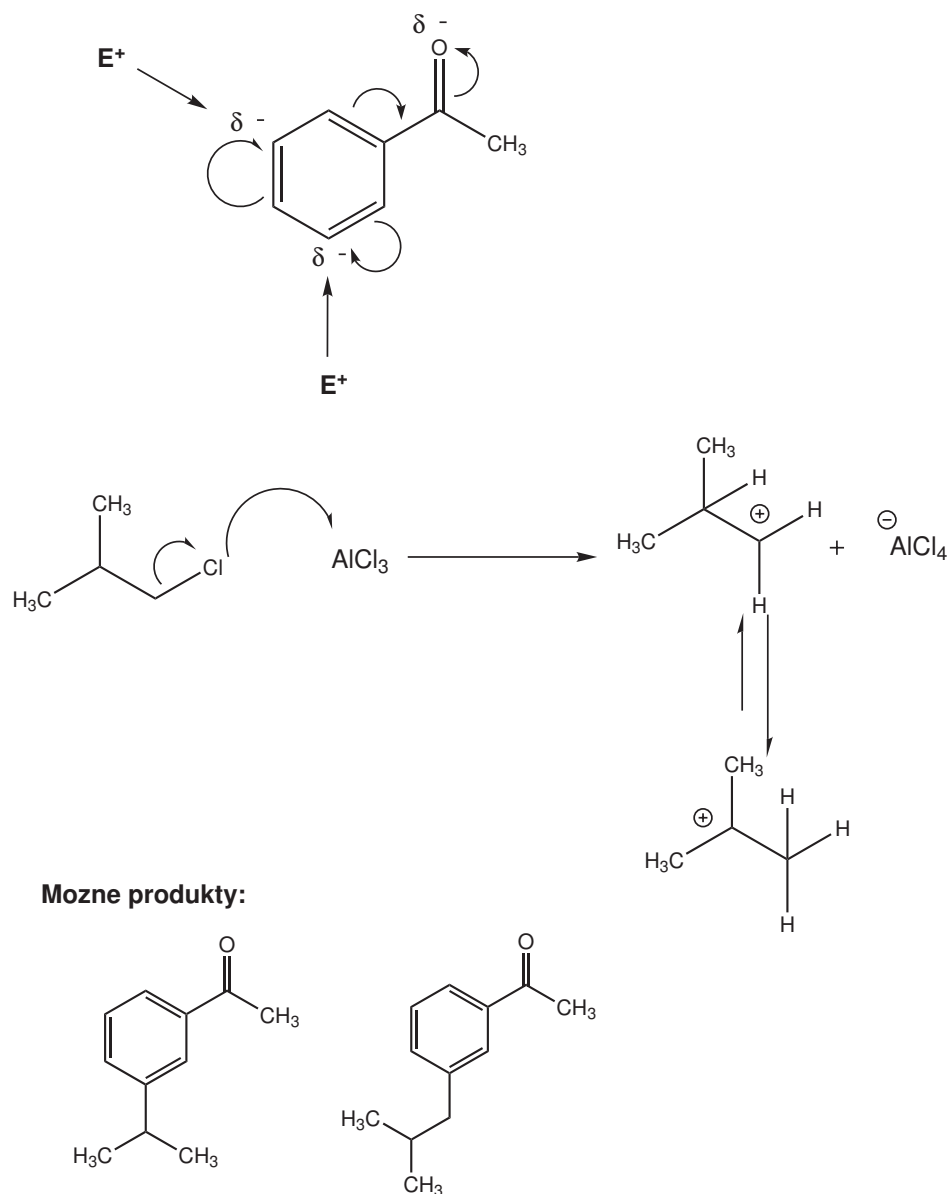
8. Isobutylová skupina se chová jako elektrondonorní skupina a orientuje substituenty při elektrofilní aromatické substituci do poloh *ortho* a *para*. Ze sterických důvodů bude výchozí látka přednostně acylována do polohy *para*. Alternativním reagentem by mohl být acetylchlorid (1 b.).



9. Ethoxid sodný je dostatečně silnou bazí na deprotonaci  $\alpha$ -pozice chloroesteru, vzniklý stabilizovaný anion pak nukleofilně atakuje karbonyl a vzniklý O-anion jako intermediát, podléhá intramolekulární nukleofilní substituci za vzniku epoxidu (1 b.).

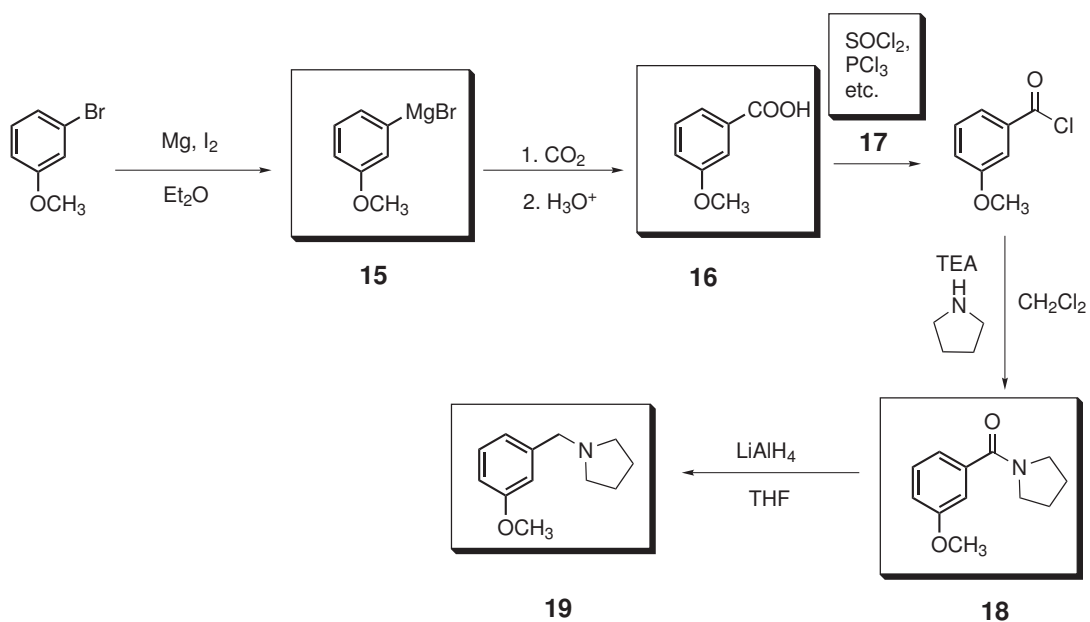


10. Acetylová funkční skupina se chová jako elektronakceptorní skupina a orientuje substituenty do polohy *meta*. Při koordinaci isobutylchloridu s Lewisovou kyselinou –  $\text{AlCl}_3$ , dojde k přesmyku primárního karbokationtu na terciární karbokationt a dojde tak k vytvoření dvou produktů, kde dominantní bude produkt s *tert*-butylovou skupinou (**1 b.**).

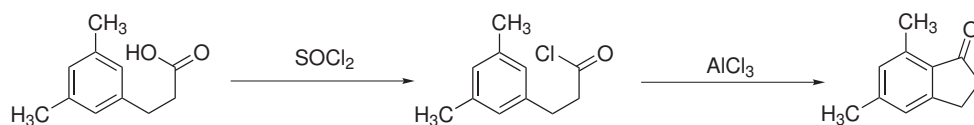




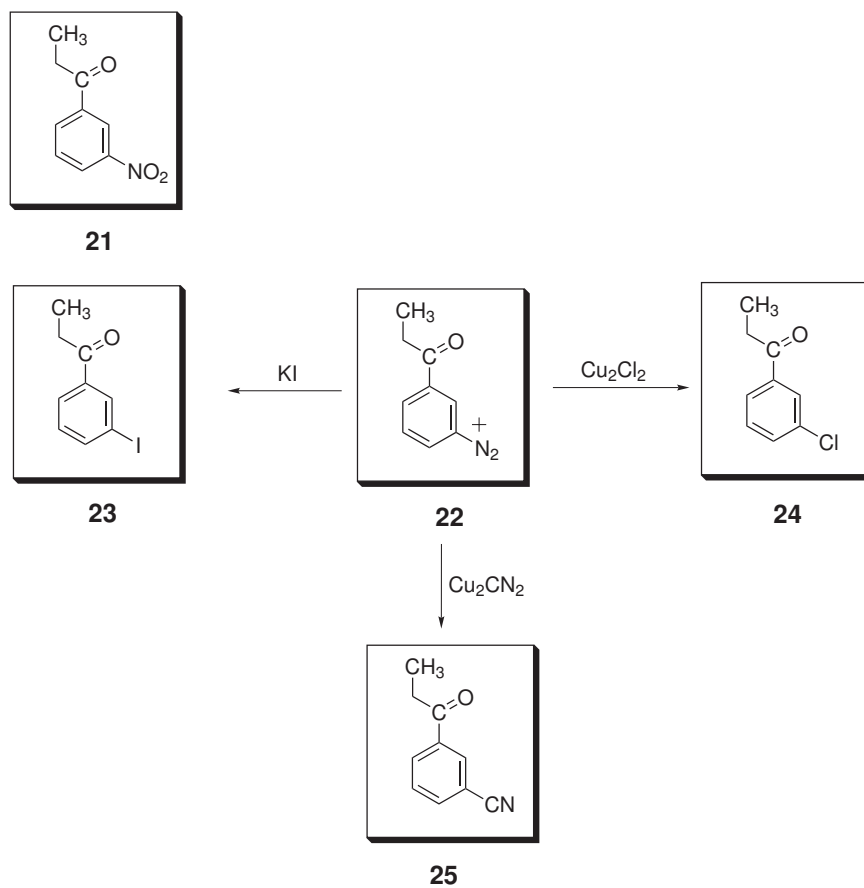
11. Řešení (1 b.):



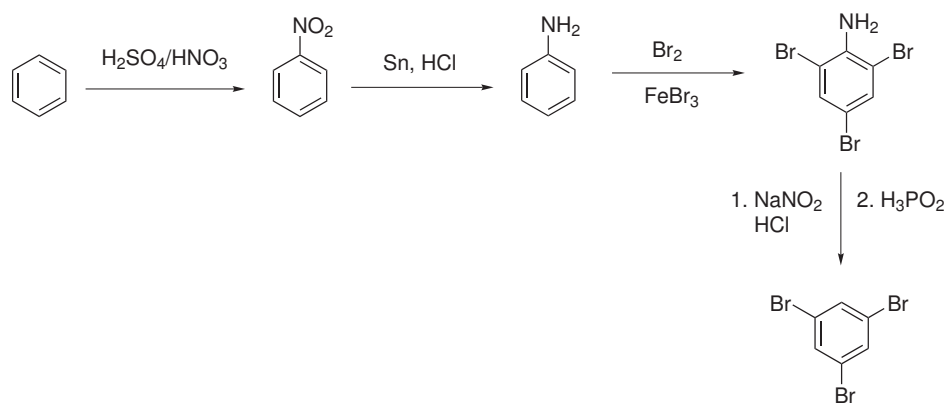
12. Řešení (1 b.):



13. Řešení (1 b.):



14. Řešení (1 b.):



**X – Doplnková úloha: Udržitelnost chemie**

Autor: Miroslav Brumovský (e-mail: mbrumovsky@chemi.muni.cz)

10 bodů

1. Dr. Albert Bartlett (\*1923) (**0,25 b.**).
2. Bartlett vidí jako zdroj neudržitelnosti současné civilizace exponenciální růst lidské populace vedoucí k přelidnění planety (**0,25 b.**).
3. Jako nejperspektivnější obnovitelný zdroj pro chemickou výrobu se hodí sacharidy, protože jich biomasa obsahuje vysoký podíl (kolem 75 %) (**0,5 b.**).

*Komentář:*

*Spousta z vás uváděla jako perspektivní obnovitelný zdroj pro chemický průmysl přírodní látky a biomasu. Tyto látky jsou ale jediným primárním obnovitelným zdrojem pro chemický průmysl, proto byla tato odpověď brána za nedostatečnou (mezi ekologičtější alternativy neobnovitelných zdrojů patří jistě také použití recyklovaných surovin, ale ty nepředstavují nezávislý obnovitelný zdroj).*

*A ještě pár slov k biomase, protože si pod ní každý představí něco jiného. Biomasa je obecně veškerá organická hmota rostlinného i živočišného původu. Do biomasy patří dřevo, škrob, cukry, peří a spousta dalších surovin, které jste uváděli v řešení tohoto úkolu. Neznalost tohoto termínu se už jednou ukázala jako velký problém. Podívejte se na následující (de)motivační video s jednou známou českou političkou (ze Strany Zelených!), která si takto udělala pěknou ostudu:*

*[www.youtube.com/watch?v=3ev30AdBT2M&feature=related](http://www.youtube.com/watch?v=3ev30AdBT2M&feature=related).*

*Takže teď už všichni víte, co je to biomasa!*

4. Nevýhodou obnovitelných zdrojů oproti konvenčním je jejich složitější struktura a fakt, že biomasa obsahuje široké spektrum látek různého charakteru. Z tohoto důvodu se zpracování biomasy jeví jako technologicky složitější. S tím souvisí nutnost vývoje nových postupů a reakcí, jak tyto zdroje využít v průmyslovém měřítku. Další nevýhodou představuje potřeba obrovské plochy úrodné půdy pro pěstování biomasy a s tím související environmentální, technologické a socio-ekonomické problémy (**0,5 b.**).
5. Přestože je výtěžnost reakce velmi důležitá v chemické praxi, není sama o sobě vhodná pro posuzování dopadu výroby na životní prostředí, protože nezohledňuje množství vzniklého odpadu při výrobě (**0,5 b.**).
6. Tato reakce je učebnicový příklad zelené chemie. Původní postup výroby ibuprofenu, jehož schéma je uvedeno v úloze z organické syntézy (v této sérii ViBuChu) má atomovou hospodárnost pouze 40 %, zatímco nový postup zavedený v roce 1990 (tento) má atomovou hospodárnost 77 %. To je v porovnání velmi dobrá hodnota. Jediným chemickým odpadem reakce je kyselina octová, která se dá hypoteticky recyklovat zpět na acethydrid, což zvýší atomovou hospodárnost téměř až na 100 %. Optimalizace výroby ibuprofenu byl velmi významný krok ke snížení jejího dopadu na životní prostředí, protože (jak jste se už dočetli dříve) jedná se v současnosti o jeden ze základních léků podle WHO (**1 b.**).
7. E-faktor má vyšší výpovědní hodnotu v praxi, ale zase jej není možné lehce spočítat teoreticky jako atomovou hospodárnost. E-faktor vyjadřuje efektivitu celého procesu (zohledňuje rozpouštědla, katalyzátory apod.), zatímco atomová hospodárnost počítá pouze s reaktanty a produkty reakcí. Výhodou atomové hospodárnosti je jasný způsob výpočtu, u E-faktoru může být složité stanovit hranice popisovaného procesu. Nevýhodou obou metrik je zanedbání různé nebezpečnosti odpadů (**0,5 b.**).
8. V chemickém průmyslu platí pravidlo, že čím čistější a specifitější látky jsou vyráběny, tím více je při jejich výrobě produkováno odpadu. Proto:

Odvětví chemického průmyslu	E-faktor
petrochemický průmysl	<0,1
výroba surových chemikálií (angl. bulk chemicals)	<1–5
výroba speciálních chemikálií (angl. fine chemicals)	5–25
farmaceutický průmysl	25–100

(**0,25 b.** za každé pole, celkem tedy **1 b.**)

## 9. Úlohy k tabulce:

- (a) Jsou to rozpouštědla (**0,5 b.**).
- (b) Purifikace látek (**0,5 b.**).
- (c) Řešením je primárně návrh reakce s vyšší atomovou hospodárností. Vznikne tak méně vedlejších produktů a purifikace nebude vyžadovat tolik kroků a takovou spotřebu rozpouštědel. Dalším optimalizačním krokem může být např. použití nových alternativ ke klasickým organickým rozpouštědlům (**1 b.**).

## 10. Diskuze a příklady

- (a) Výhody: netoxicity, nehořlavost, dostupnost, lepší vlastnosti. Nevýhody: nelze použít univerzálně, stlačení superkritických kapalin je energeticky náročné. Nejlepším příkladem je superkritický oxid uhličitý, který se dnes používá již v celé řadě aplikací (např. výroba kávy bez kofeinu). Iontové kapaliny jsou zajímavou alternativou klasických organických rozpouštědel, hlavně díky nehořlavosti, netěkavosti a možnosti designu specifických vlastností. Více informací o iontových kapalinách naleznete zde: [chemicke-listy.cz/Bulletin/bulletin362/bulletin362.pdf](http://chemicke-listy.cz/Bulletin/bulletin362/bulletin362.pdf) (**1 b.**).
- (b) Výhody: recyklovatelnost, neuvolňují se do životního prostředí, možnost designu katalyzátorů s vysokou selektivitou. Příklad: přírodní i syntetické zeolity, metalo-zeolity (**1 b.**).
- (c) Výhody: netoxicity, recyklovatelnost, možnost designu optimálních vlastností, vysoká selektivita, možnost fungování za mírných podmínek (teplota, tlak, pH). Nevýhoda: velká citlivost na změnu podmínek, krátká životnost. Příkladem může být využití enzymů (nebo rovnou celých mikroorganismů) při výrobě antibiotik. Biokatalýza však nalézá uplatnění v širokém spektru různých syntéz (**1 b.**).

11. Například příprava geneticky upravených bakterií schopných rozkládat DDT, jejich imobilizace na pevný nosič a následné ponoření pod hladinu jezera. Další způsob by mohl být ve vzorku vody z jezera zkoncentrovat DDT na hranici toxickou pro přítomné vodní mikroorganismy a ty následně nechat vyvinout do podoby schopné DDT metabolizovat (**0,75 b.**).

*Komentář:*

*V řešení tohoto úkolu jste byli velmi kreativní a přišli jste na celou řadu zajímavých způsobů, jak jezero zbavit DDT. Namátkou – odpaření vody a seškrábání DDT ze dna, zahřátí jezera na teplotu, při které DDT degraduje, extrakce DDT do vrstvy oleje, aplikace mořských řas, umístění co největšího počtu živočichů akumulujících DDT a jejich následný výlov nebo zasypání jezera aktivním uhlím. Opravovat tento úkol byla docela práce a díky za všechny nápady :-)*

*A teď už vážněji – postupy uvedené v tomto řešení nejsou jediné možné, ale zdají se být docela praktické, a o taková řešení v této úloze šlo.*

*Chemii zdar!*