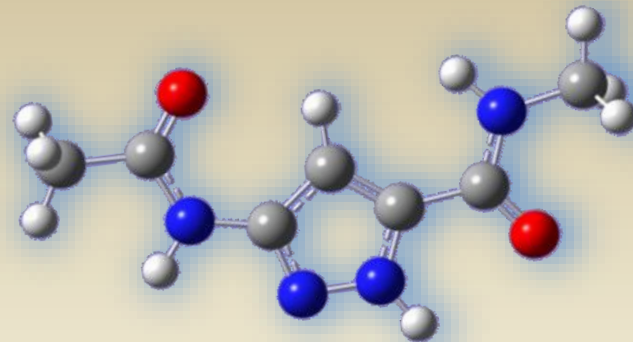
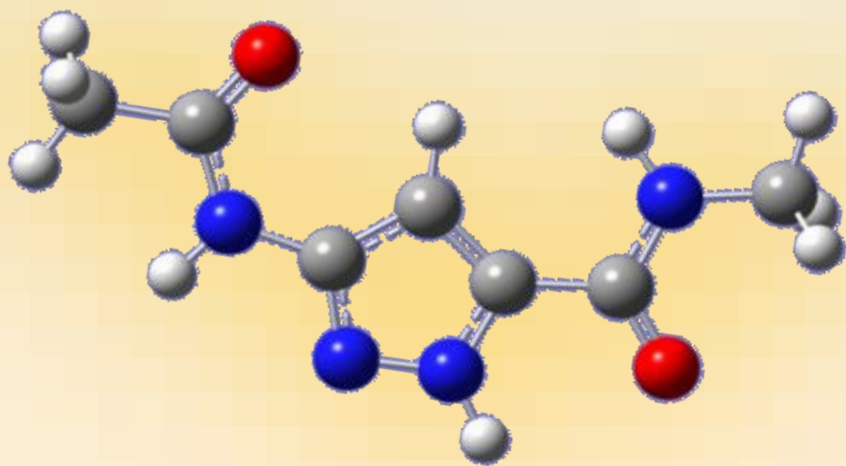




UNIWERSYTET
OPOLSKI



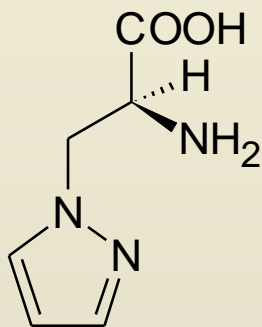
***Właściwości konformacyjne
N-metyloamidu kwasu
(3-acetamido-1H-pirazolo-5-karboksylowego)***



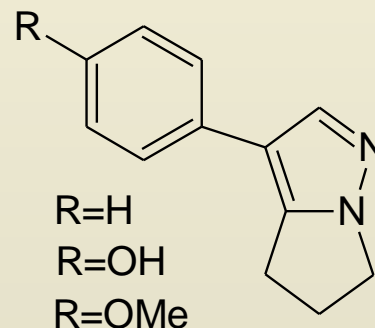
Monika Porada
Anna Kusakiewicz-Dawid
Dawid Siodłak

Zakopane, 2016

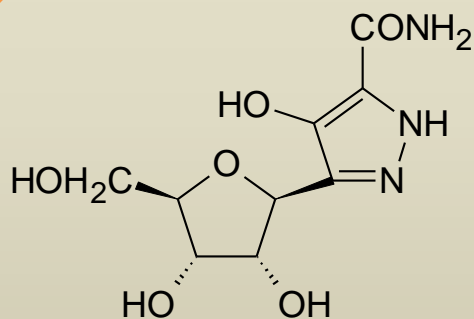
Związki zawierające pierścień pirazolowy występujące w przyrodzie



Kwas L- α -amino- β -(pirazolilo-N)-propanowy

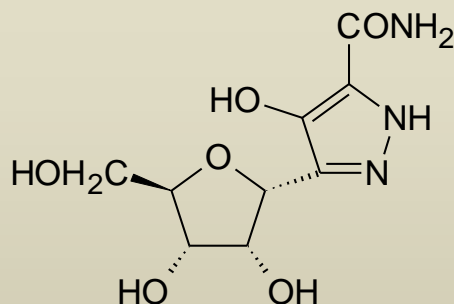


Witazomina/4'-hydroksowitazomina/4'-metoksywitazomina



A

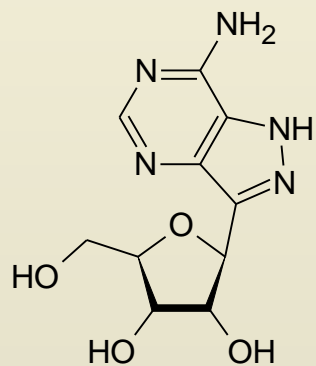
Pirazofuryna



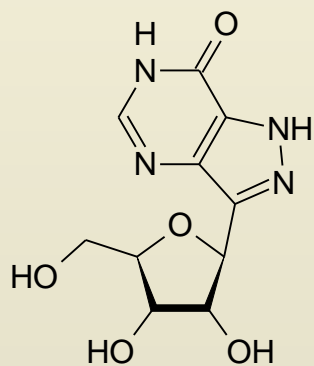
B



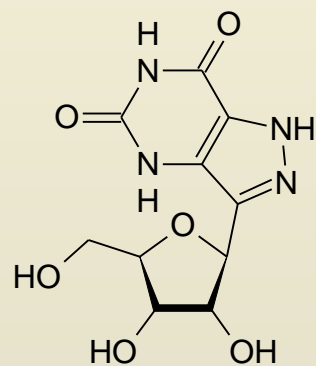
Nostocyna A



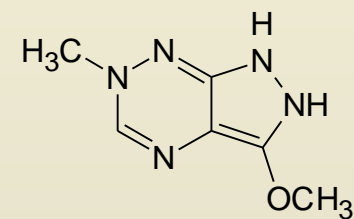
Formycyna



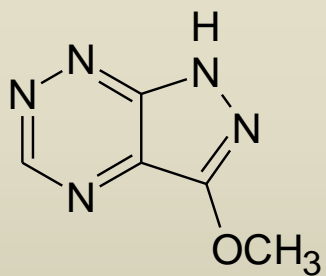
Formycyna B



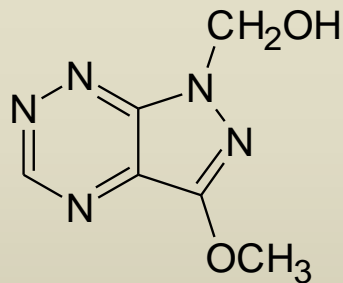
Oksoformycyna B



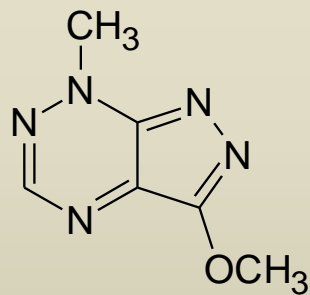
Fulviol E



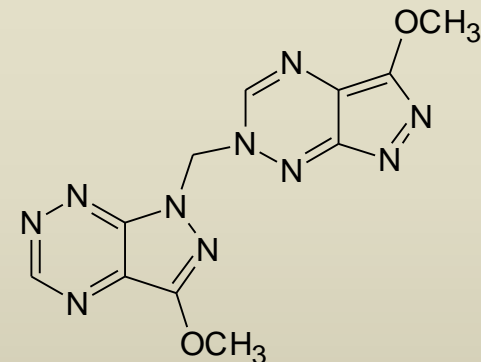
Fulviol A



Fulviol B



Fulviol C



Fulviol D

Zastosowanie pirazolu i jego pochodnych

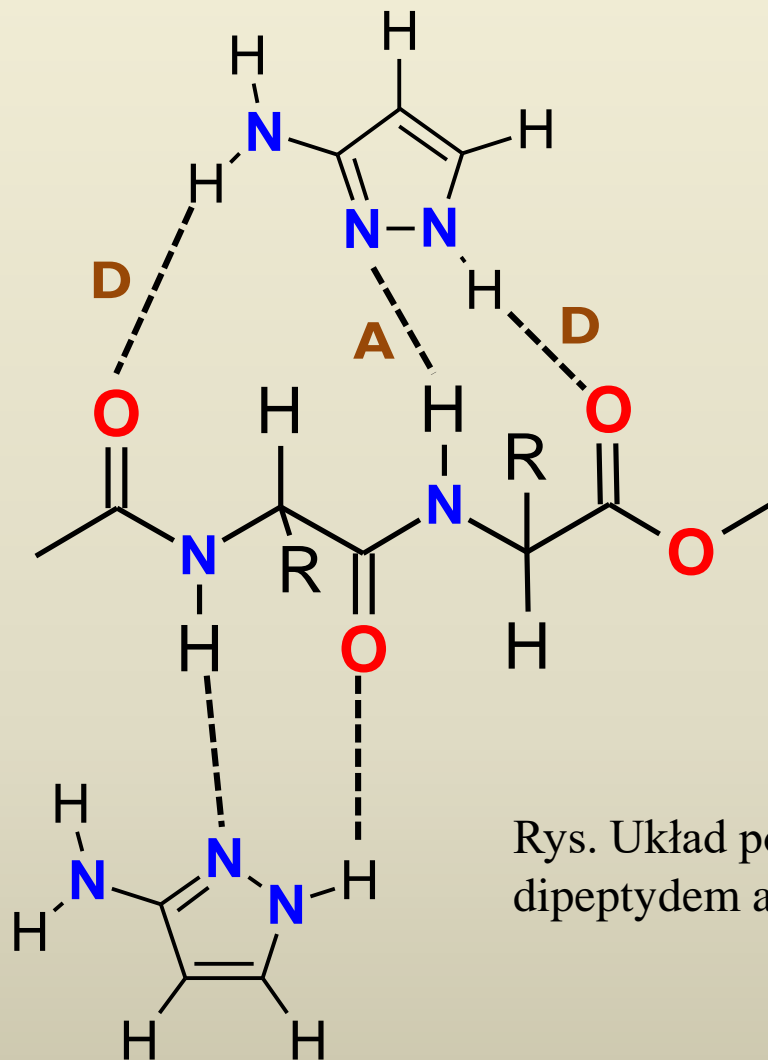
- 1883 rok – Ludwig Knorr – **antypiryna**;
- Leki przeciw wirusom z genomem RNA lub DNA;
- Leki przeciwbólowe i przeciwzapalne;
- Synteza tzw. leksytropsyn;
- Projektowanie leków przeciwko chorobom konformacyjnym;
- Potencjalne leki w leczeniu choroby Alzheimera;



Ludwig Knorr

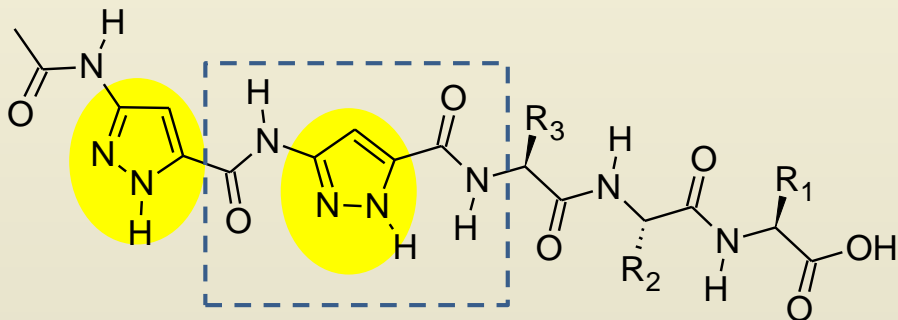
- W lekach występujących na rynku pod nazwą: Celebrex, Viagra, Rimonabant, Difenamizol



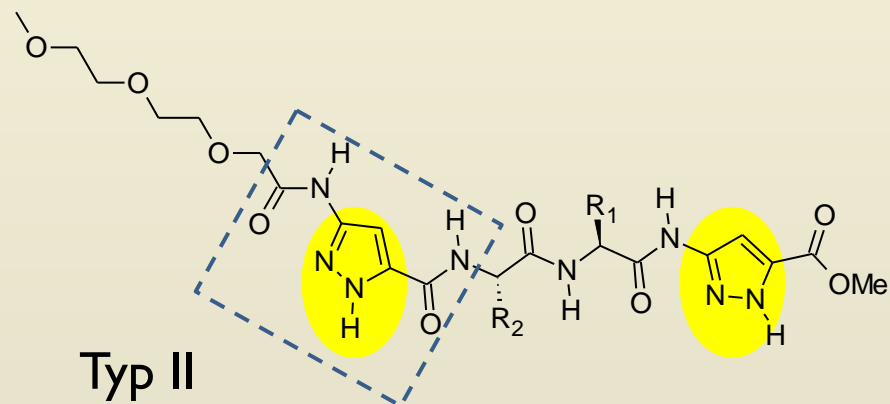


Rys. Układ pomiędzy N/C chronionym dipeptydem a ligandami aminopirazolowymi

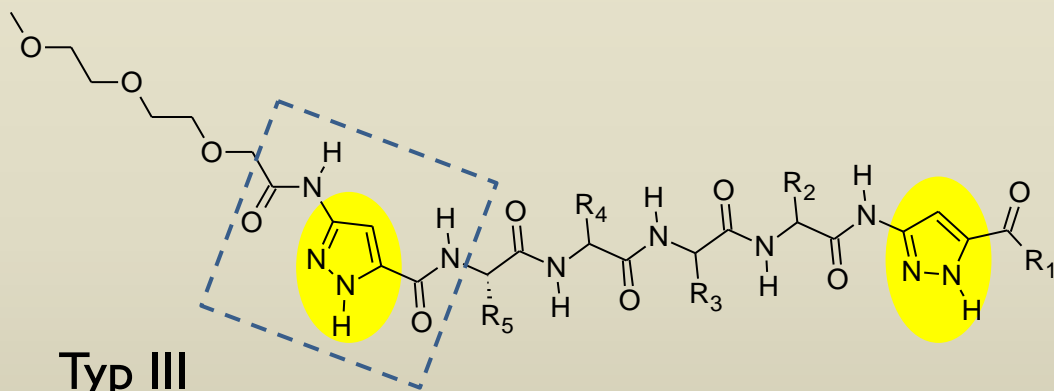
Hybrydy peptydowe



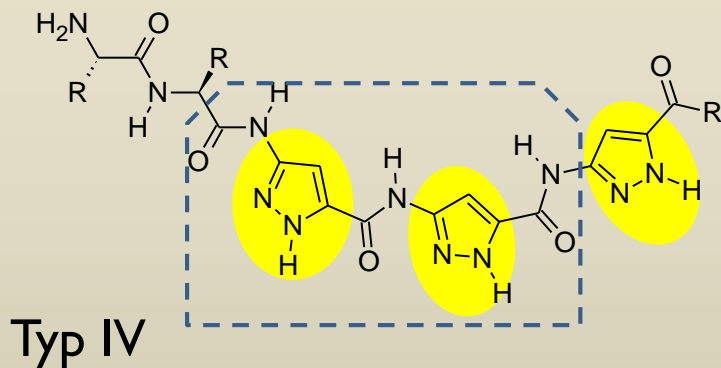
Typ I



Typ II

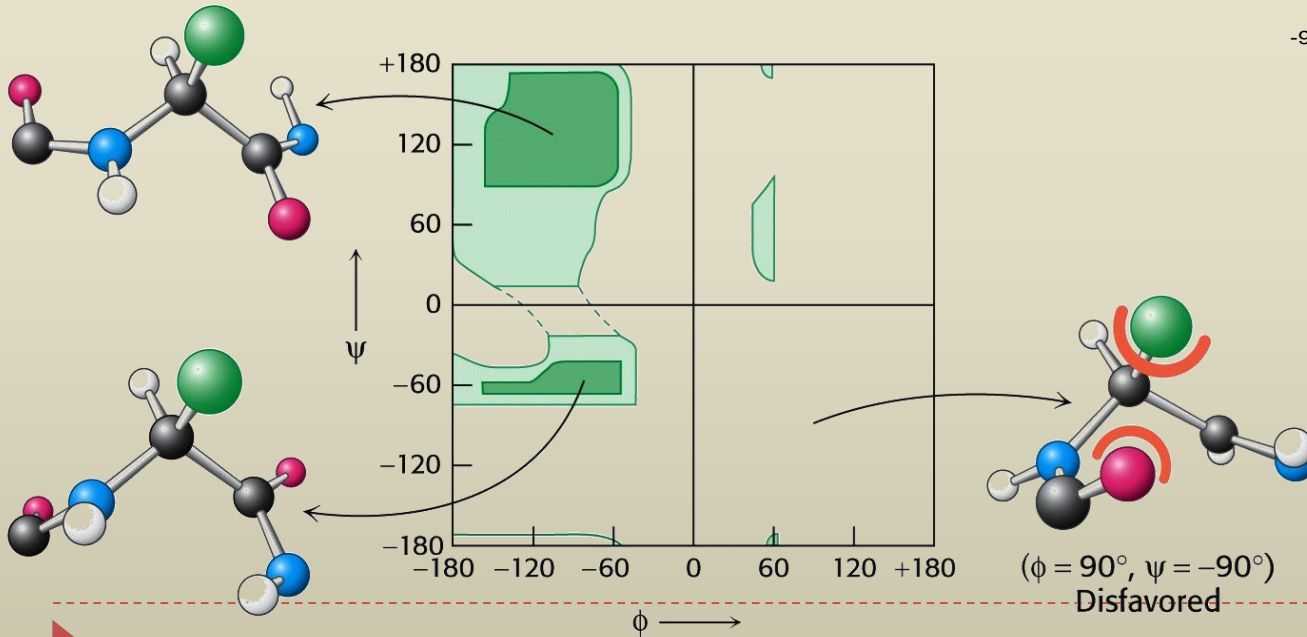
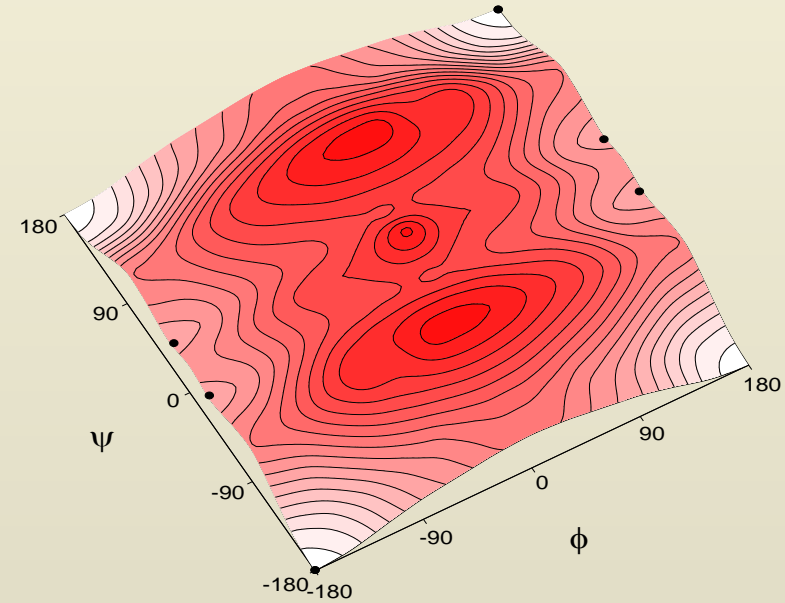
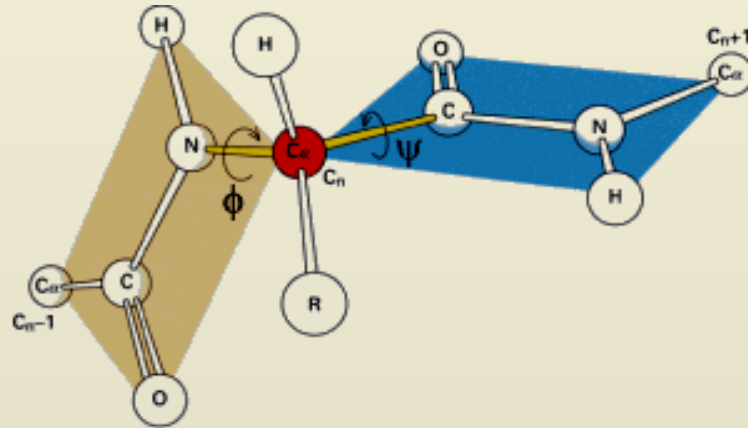


Typ III



Typ IV

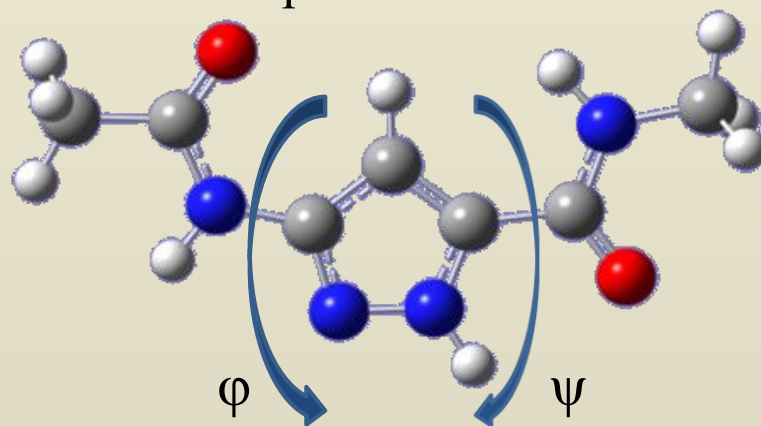
Konformacije i mapa Ramachandrana



Cel i metodyka badań

Cel pracy:

Badanie właściwości konformacyjnych *N*-metyloamidu kwasu (3-acetamido-1*H*-pirazolo-5-karboksyłowego) metodami teoretycznymi w próżni jak również w rozpuszczalnikach o różnej polarności.



Metoda: M06-2X

Baza dla map konformacyjnych

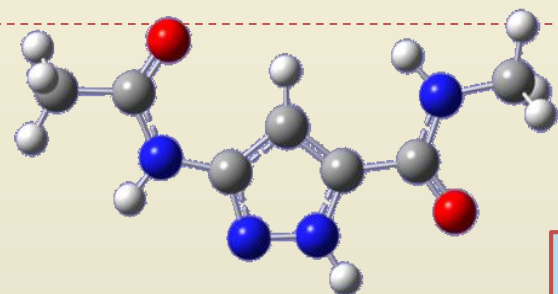
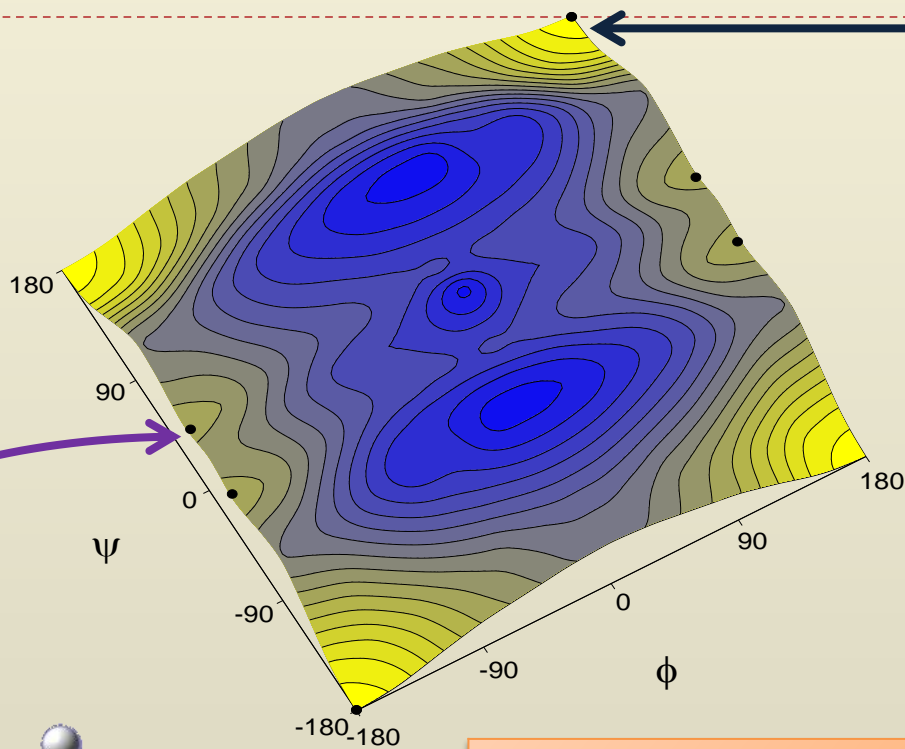
Baza dla minimów energetycznych



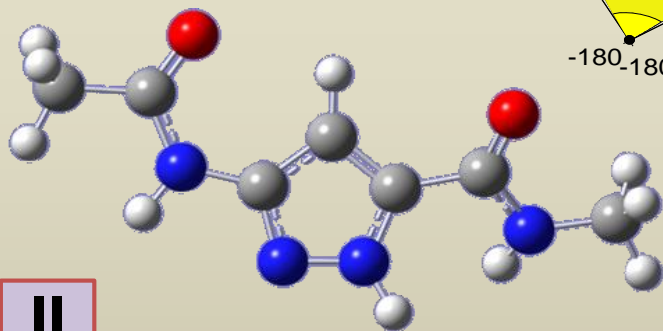
6-311++G(d,p)



Konformacje w próżni



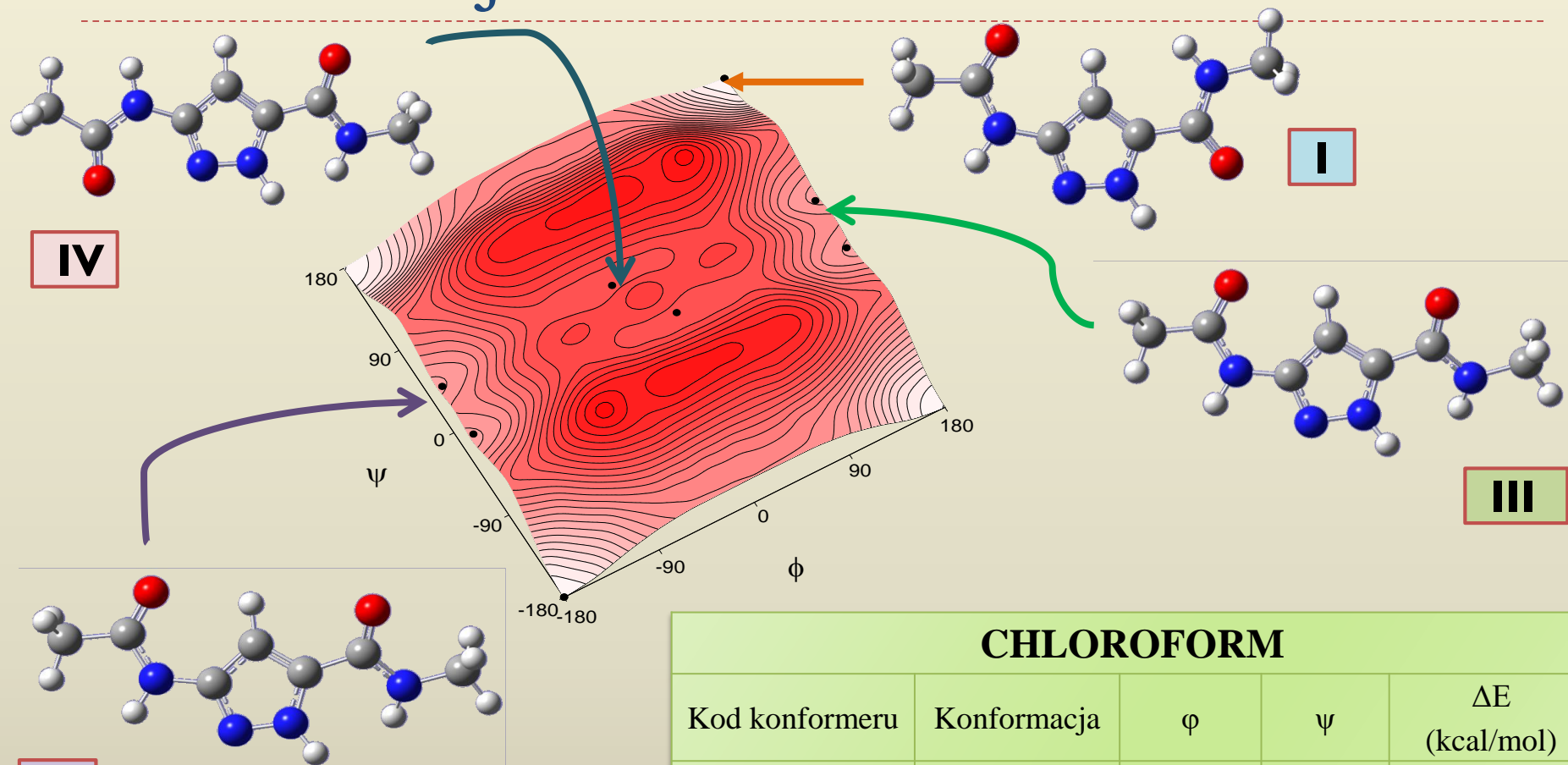
I



II

PRÓŻNIA				
Kod konformeru	Konformacja	ϕ	ψ	ΔE (kcal/mol)
I	$T_{C/N} T_{N/N}$	179.6	179.6	0.00
II	$T_{C/N} C_{N/N}$	178.9	26.2	5.74

Konformacje w chloroformie



IV

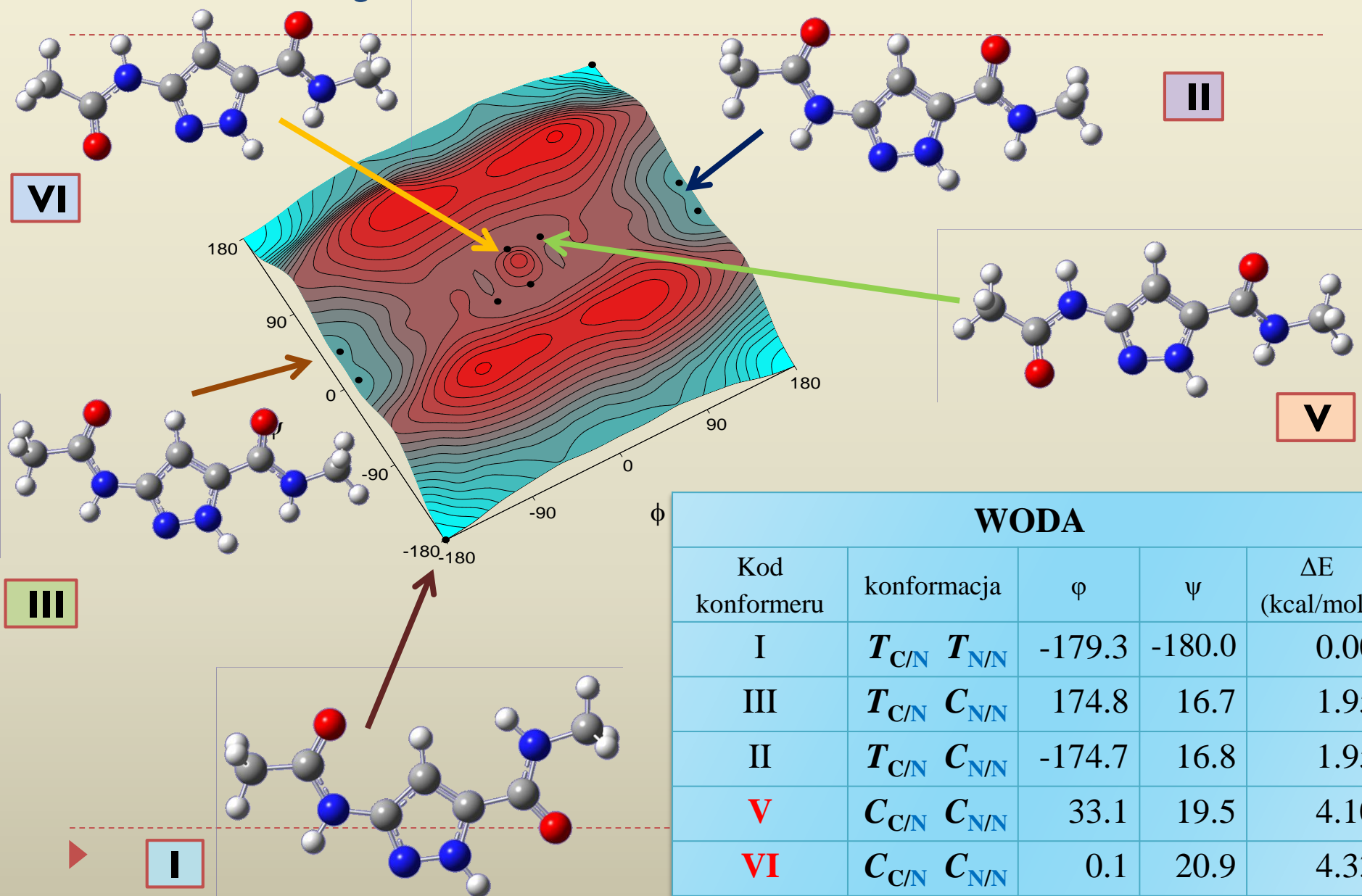
I

III

II

CHLOROFORM				
Kod konformeru	Konformacja	φ	ψ	ΔE (kcal/mol)
I	$T_{C/N} T_{N/N}$	179.6	179.9	0.00
III	$T_{C/N} C_{N/N}$	176.5	25.7	3.53
II	$T_{C/N} C_{N/N}$	-176.1	25.9	3.54
IV	$C_{C/N} C_{N/N}$	-16.5	24.4	7.43

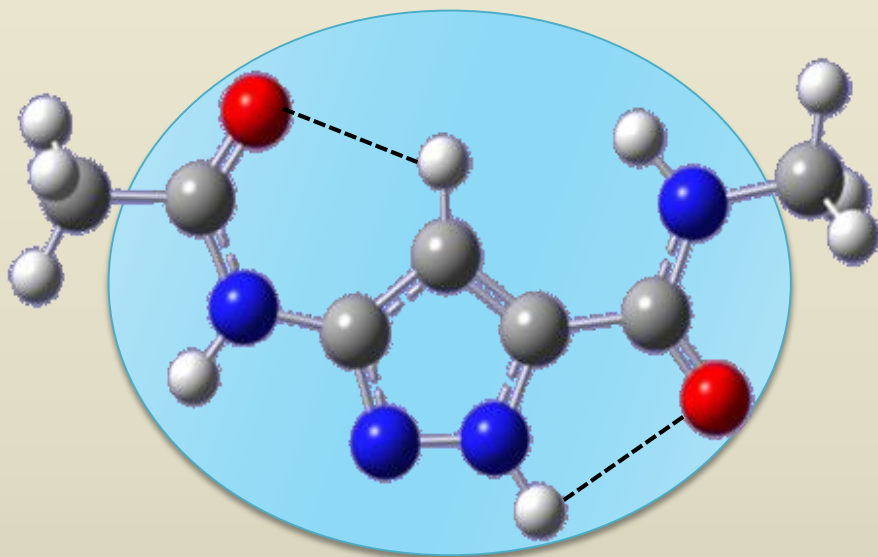
Konformacje w wodzie



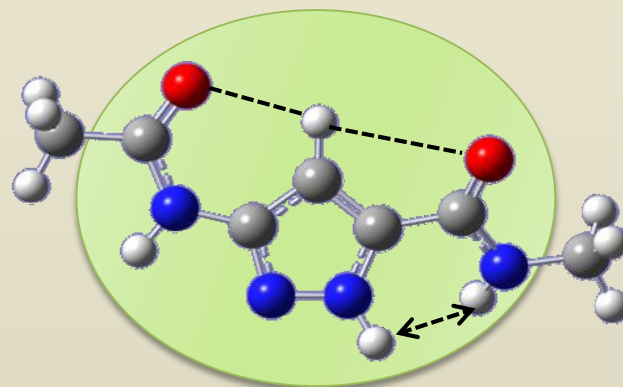
WODA				
Kod konformeru	konformacja	ϕ	ψ	ΔE (kcal/mol)
I	$T_{C/N} T_{N/N}$	-179.3	-180.0	0.00
III	$T_{C/N} C_{N/N}$	174.8	16.7	1.95
II	$T_{C/N} C_{N/N}$	-174.7	16.8	1.95
V	$C_{C/N} C_{N/N}$	33.1	19.5	4.10
VI	$C_{C/N} C_{N/N}$	0.1	20.9	4.33

trans-trans podstawową konformacją

- Atomy azotu w konfiguracji *trans*;
- Stabilność wynikająca z obecności wiązań wodorowych typu N-H \cdots O i C-H \cdots O i sprzężenia π -elektronowego;



Konformacja *trans-trans* (I)



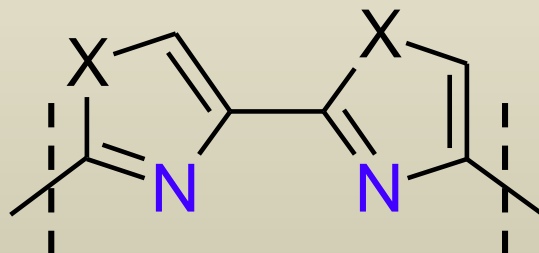
Konformacja *trans-cis* (II)

- Wzrost polarności symulowanego środowiska nie ma wpływu na preferowanie konformacji I



Planowane badania

- Porównanie wyników teoretycznych z eksperymentalnymi
- Badania w roztworze z wykorzystaniem metody NMR-NOE \Rightarrow widma związku
- Analiza konformacyjna układów o kilku pierścieniach heterocyklicznych



Dziękuję za uwagę

mporada@uni.opole.pl

