** **

**НАУКОВИЙ СЕМІНАР**

**«Квантово-хімічні властивості молекули карбамазепіну»**

**03 листопада 2014 р.**

**Доповідач:**

**д. фарм. н., проф. Сирова Г. О.**

***Харків-2014***

За хімічною будовою карбамазепін є похідним іміностильбену, містить у положенні 6 карбамоїльну групу, що визначає наявність у препарату протисудомної активності. Фармакологічні властивості карбамазепіну широко використовуються в медичній практиці, а квантово-фармакологічні його властивості не було вивчено. Модель молекули карбамазепіну, розраховану на основі геометричної оптимізації, наведено на рис. 1 у двох проекціях.

|  |  |
| --- | --- |
| 1 | 2 |

Рис. 1 Структура молекули карбамазепіну у двох проекціях

На рис. 2 вказано типи атомів та їх нумерацію, прийняту в розрахунку, а в табл. 1 – відстані між атомами та торсійні кути між зв’язками в молекулі карбамазепіну. Розміри молекули за осями складають: Х = 5,3 Å, Y = 3,4 Å, Z = 7,3 Å.

|  |  |
| --- | --- |
| 3 | 4 |

Рис. 2. Нумерація атомів, прийнята при розрахунку та типи атомів у молекулі карбамазепіну

Відстані між атомами та значення кутів між зв’язками у своїй сукупності можуть бути топологічними дескрипторами фармакологічної активності лікарської речовини.

*Таблиця 1*

**Відстані між атомами та значення кутів між зв’язками в молекулі карбамазепіну**

|  |  |
| --- | --- |
| Атоми | Відстань (Å) |
| С15С6 | 5,86 |
| N1C15 | 5,22 |
| N1C6 | 4,37 |
| N1N4 | 1,99 |
| N1C12 | 4,04 |
| С10С18 | 2,53 |
| Атоми | Величина торсійного кута (°) |
| C3N4C9C18 | 139,64 |
| O2C3N4C9 | 113,62 |

Молекула карбамазепіну є майже неполярною, субстанція цього лікарського засобу нерозчинна у воді, єдиним полярним фрагментом є карбамоїльна група. За рахунок як полярних (атоми кисню та азоту), так і неполярних фрагментів, карбамазепін може взаємодіяти з різноманітними біолігандами організму, наприклад з полярними білками і неполярними ліпідами. Для детального з’ясування реакційної активності карбамазепіну проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 3).



Рис.3. Величини зарядів на атомах та напрямок диполя молекули карбамазепіну

Встановлено, що найбільш негативно зарядженим є атом кисню (-0,429 ат.од.), атоми азоту мають позитивний заряд (0,167; 0,143 ат.од.). Атом вуглецю, зв’язаний з електронегативним атомом кисню, також несе позитивний заряд (0,266 ат.од.), інші атоми вуглецю мають надлишок електронної густини в межах від -0,010 до -0,209 ат.од. Атоми водню мають позитивний заряд.

Загальний розподіл усіх зарядів у просторі утворює диполь. Напрямок диполю в молекулах визначається від негативного полюсу до позитивного. Напрямок диполя в молекулі карбамазепіну вказано на рис. 3. За характером розподілу зарядів та напрямком диполя в молекулах можна визначити особливості взаємодії препарату з сироватковим альбуміном (САЛ). Нині є відомими два основних центри зв’язування лікарських засобів з САЛ. Центр І розташовується в субдомені ІІА і зв’язує бензилтіоурацил, карбеніцилін, кверцетин, спіронолактон, сульфадиметоксин, індометацин, дикарбонові кислоти та гетероциклічні негативно заряджені молекули з локалізацією заряду по центру молекули. Центр ІІ розташований в субдомені ІІІА, його лігандами є діазепам, ібупрофен, диклофенак, кетопрофен, клофібрат та ароматичні ліпофільні сполуки з локалізацією заряду на радикалах та гідрофобним центром. З рис. 3 видно, що негативний полюс диполя в молекулі карбамазепіну зміщено у бік карбамоїльної групи, а основна частина молекули є гідрофобною. Отже, найбільш імовірним є зв’язування карбамазепіну з ІІ центром САЛ. Ця інформація є важливою в тих випадках, коли карбамазепін призначається в комбінації з іншими лікарськими засобами. Зв’язуючись з однаковими центрами в молекулі САЛ, препарати можуть витісняти один одного, і їх активна концентрація в плазмі крові та тканинах буде змінюватися.

Позитивно заряджені ядра усіх атомів, що утворюють каркас молекули, у просторі оточені електронною хмарою. Ця негативно заряджена електронна хмара, залежно від її наближення до ядра, має різну густину. На рис. 4 показано розподілення електронної густини тільки зовнішніх валентних електронів у молекулі карбамазепіну. Саме валентні електрони беруть участь в утворенні комплексів або хімічних реакціях.

|  |
| --- |
| total-new |

Рис. 4. Розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів у молекулі карбамазепіну

Примітка: Стрілкою вказано атом азоту, на якому електронна густина є найбільшою.

З рис. 4 видно, що найбільша електронна густина є притаманною електронегативним атомам кисню та азоту, меншою мірою – атомам вуглецю, й відсутньою у атомів водню. Отже, вказані атомні угруповання будуть визначати реакційну активність молекули карбамазепіну при взаємодії з різноманітними лігандами.

Важливими параметрами, що характеризують реакційну здатність молекули, є значення і локалізація ВЗМО і НВМО молекулярних орбіталей. Згідно з підходом H.Fukui, граничні орбіталі молекули, головним чином, визначають характер її хімічних перетворень. Чисельні значення енергії граничних орбіталей карбамазепіну наведено в табл. 2, а їх локалізацію показано на рис. 4, 5.

*Таблиця 2*

**Енергетичні властивості молекули карбамазепіну**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Значення |
| Загальна енергія, ккал/моль | -57496,00 |
| Енергія зв’язування, ккал/моль | -1460,17 |
| Електронна енергія, ккал/моль | -468890,34 |
| Енергія між’ядерної взаємодії, ккал/моль | 411394,34 |
| Теплота утворення, ккал/моль | 2013,96 |
| ВЗМО, еВ | -9,108641 |
| НВМО, еВ | -0,230069 |
| Абсолютна жорсткість (ή), еВ | 4,439286 |

У молекулі карбамазепіну ВЗМО є розподіленою майже між всіма атомами, у той час як НВМО на карбамоїльній групі не спостерігається.



Рис. 5. Локалізація вищої занятої молекулярної орбіталі в молекулі карбамазепіну на атомах N4, N1, O2, C6, C8, C10, C13, C15, C17 –місця взаємодії з електрофілами

Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дозволили кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно – 9,108641 та -0,230069 еВ (див. табл. 3.7).



Рис. 6. Локалізація нижчої вільної молекулярної орбіталі в молекулі карбамазепіну на атомах C5, C7, C9, C11, C12, C14, C16, C18 –місця взаємодії з нуклеофілами

Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Карбамазепін має НВМО з негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахувати абсолютну жорсткість молекули карбамазепіну (див. табл. 2). Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що карбамазепін (ή = 4,554321 еВ) належить до м’яких реагентів.

Вельми інформативною характеристикою, при дослідженні квантово-фармакологічних властивостей лікарських засобів, є розподіл у молекулах електростатичного потенціалу. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі карбамазепіну наведено на рис. 7.



Рис. 7 Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі карбамазепіну

Примітка: У лівій верхній частині рисунку зображено атом кисню з негативним електростатичним потенціалом, решта – атоми з позитивним електростатичним потенціалом.

Атом кисню, зображений на рис. 7, має негативний електростатичний потенціал і здатний до протонування. Отже саме цей атом бере участь у формуванні водневих зв’язків при взаємодії карбамазепіну з активними центрами рецепторів.