

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ,
ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛПРАЗОЛАМА**
**QUANTUM CHEMICAL MODELING,
ELECTRONIC STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ALPRAZOLAM**

М. А. Горбатенко, С. Н. Шахаб
M. A. Gorbatenko, S. N. Shahab

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
maksim.gorbatenko.85@mail.ru*

*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus*

В настоящей работе проведено квантово-химическое моделирование 8-Хлор-1-метил-6-фенил-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4] бензодиазепина в газовой фазе и в состоянии сольватации водой с помощью неэмпирического метода RHF. Исследована электронная структура соединения. Рассчитаны электронные свойства, такие как E_{HOMO} и E_{LUMO} , а так же ширина запрещенной зоны как основной параметр биологической активности органических соединений.

In this paper, quantum chemical modeling of 8-Chloro-1-methyl-6-phenyl-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4] benzodiazepine in the gas phase and in the state of solvation with water was carried out using the non-empirical RHF method. The electronic structure of the compound is investigated. Electronic properties, such as E_{HOMO} and E_{LUMO} , as well as the band gap width as the main parameter of the biological activity of organic compounds are calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, электронная структура, биологическая активность, HOMO, LUMO.

Keywords: quantum chemical modeling, electronic structure, biological activity, HOMO, LUMO.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-303-306>

На сегодняшний день развитие любой научной дисциплины базируется на теоретической модели, позволяющей качественно и количественно описывать характеристики вещества. На данном уровне технологического развития эмпирический поиск новых соединений потерял свою актуальность. Одним из наиболее перспективных способов построения необходимых теоретических моделей являются квантово-химический расчет электронного строения и свойств соединений. Отдельно стоит отметить, что квантово-химическое моделирование имеет ряд экономических преимуществ по сравнению с экспериментальными методами исследований. Для проведения расчетов исследователю достаточно иметь электронно-вычислительную технику и соответствующие программы по квантово-химическому моделированию. Трудоемкость таких расчетов определяется лишь составом, размером и изучаемыми состояниями молекулярных систем.

Алпразолам является лекарственным средством, анксиолитиком (противотревожное средство), производное бензодиазепина средней продолжительности действия [1], которое используется для лечения панических расстройств, различных тревожных неврозов, таких как тревожное расстройство или социофобия и выявление его пространственного строения, физических и химических свойств может быть полезно для разработки новых лекарственных препаратов, при создании которых обязательным этапом является молекулярное моделирование.

Использовался персональный компьютер AMD Ryzen 5 3600 (процессор с частотой 3.59 GHz) с операционной системой Windows 10. Первоначальная оптимизация геометрии заданного соединения была выполнена с использованием Gaussian 09W. Для всех расчетов ab initio использовался метод Гаусса 16. Молекулярные свойства соединения были рассчитаны на теоретическом уровне HF/6-31+G**. Структуры с наименьшей энергией были вычислены с помощью конформационного анализа. Оптимизация геометрии была выполнена методом HF с тем же базовым набором. Оптимизация геометрии была выполнена в газовой фазе и в гидратированном состоянии. Оптимизированные молекулярные структуры, поверхности HOMO и LUMO были визуализированы с помощью программы GaussView 5.0.

Найдена равновесная геометрическая структура молекулы 8-Хлор-1-метил-6-фенил-4Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а][1,4]бензодиазепина и, таким образом, была оптимизирована геометрия молекулы.

Также in silico методом RHF с базисным набором 6-31+G** были рассчитаны спектральные характеристики (УФ-спектр) алпразолама.

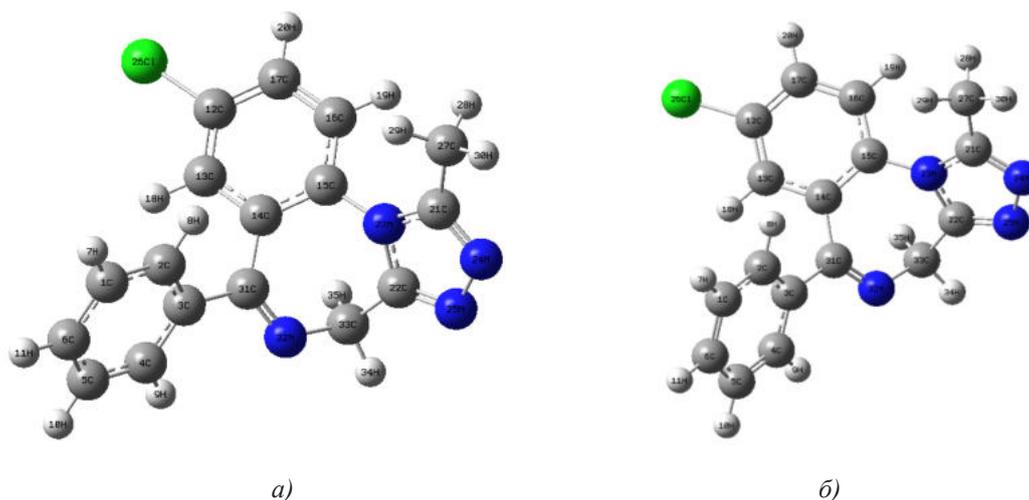


Рисунок 1 – Оптимизированные структуры алпразолама: а) в газовой фазе; б) сольватированный водой.

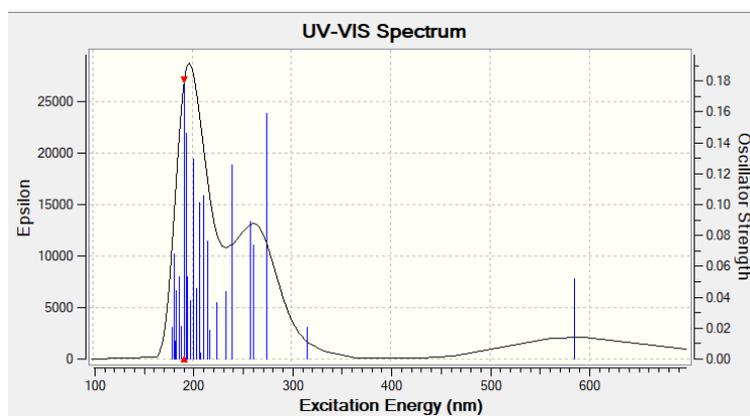


Рисунок 2 – Ультрафиолетовый спектр алпразолама, рассчитанный HF/6-31+G**

Таблица 1

Электронные переходы при UV-VIS для алпразолама в газовой фазе

λ , нм	E , eV	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	f
274.60	4.5151	$0.15740(74 \rightarrow 81) + 0.12029(75 \rightarrow 81) - 0.28088(79 \rightarrow 81) - 0.11089(80 \rightarrow 81) + 0.11921(80 \rightarrow 82) + 0.29956(80 \rightarrow 83) + 0.13816(80 \rightarrow 84) - 0.22907(80 \rightarrow 85) + 0.20400(80 \rightarrow 89)$	0.1591
240.26	5.1604	$0.13195(77 \rightarrow 81) + 0.33522(79 \rightarrow 81) + 0.15977(80 \rightarrow 82) - 0.11732(80 \rightarrow 84) - 0.10137(80 \rightarrow 86) + 0.34096(80 \rightarrow 89) - 0.10185(80 \rightarrow 90) + 0.13609(80 \rightarrow 93) - 0.15220(80 \rightarrow 94) - 0.10873(80 \rightarrow 95)$	0.1259
201.71	6.1466	$0.10907975 \rightarrow 81) + 0.17751(76 \rightarrow 81) - 0.11327(78 \rightarrow 95) + 0.10137(78 \rightarrow 96) + 0.15710(79 \rightarrow 81) - 0.18391(79 \rightarrow 84) + 0.10398(79 \rightarrow 85) - 0.11440(79 \rightarrow 86) - 0.19137(80 \rightarrow 86) - 0.13688(80 \rightarrow 88) + 0.10618(80 \rightarrow 90) + 0.12105(80 \rightarrow 92) - 0.16842(80 \rightarrow 102)$	0.1296
194.27	6.3820	$- 0.24338(77 \rightarrow 81) - 0.24950(78 \rightarrow 81) - 0.12711(78 \rightarrow 95) + 0.11643(78 \rightarrow 96) + 0.18597(79 \rightarrow 82) + 0.13535(79 \rightarrow 83) + 0.11507(79 \rightarrow 89) + 0.15509(80 \rightarrow 84) + 0.11186(80 \rightarrow 85)$	0.1461
192.29	6.4478	$-0.15184(77 \rightarrow 81) + 0.25317(78 \rightarrow 81) + 0.10099(79 \rightarrow 83) + 0.13201(80 \rightarrow 82) + 0.11734(80 \rightarrow 86) + 0.17647(80 \rightarrow 95) - 0.10908(80 \rightarrow 98) - 0.10871(80 \rightarrow 102) + 0.12591(80 \rightarrow 104)$	0.1806

Как видно из рис. 2 и таблицы 1, широкая и сильная полоса поглощения с максимумом при 192.29 нм относится к переходу в возбужденное синглетное состояние (S_2) [2]. Расчеты показали, что это возбужденное состояние описывается волновой функцией, соответствующей суперпозиции пяти конфигураций для одноэлектронных возбуждений ((77 → 81)(78 → 81)(79 → 83)(80 → 82)(80 → 86)(80 → 95)(80 → 98)(80 → 102)(80 → 104)).

Также в результате компьютерного моделирования были получены спектральные характеристики (УФ-спектр) алпрозолама, сольватированного водой.

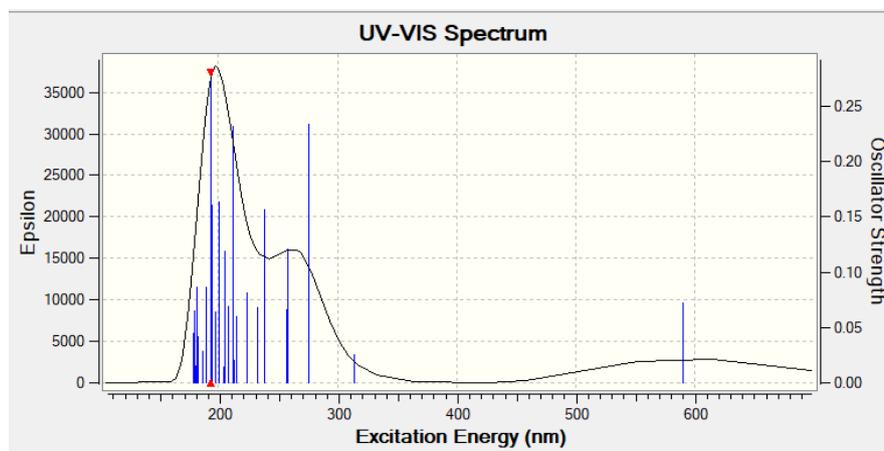


Рисунок 3 – Ультрафиолетовый спектр алпрозолама, рассчитанный HF/6-31+G**

Таблица 2

Электронные переходы при UV-VIS для алпрозолама, сольватированного водой

λ , нм	E , eV	Разложение волновых функций по однократно возбужденной конфигурации	f
275.50	4.5003	- 0.10039(73 → 81) - 0.17010(74 → 81) - 0.13451(75 → 81) - 0.13019(77 → 81) + 0.30677(79 → 81) + 0.20365(80 → 82) - 0.21886(80 → 83) + 0.19878(80 → 85) + 0.19479(80 → 86) - 0.16688(80 → 89) - 0.11873(80 → 91)	0.2337
212.38	5.8379	- 0.10180(72 → 81) - 0.10953(74 → 81) - 0.22015(76 → 81) + 0.31015(77 → 81) + 0.12190(78 → 81) - 0.13992(79 → 85) - 0.14691(80 → 92) + 0.11559(80 → 101) - 0.11550(80 → 106)	0.2318
201.00	6.1683	0.12975(79 → 81) + 0.10814(79 → 85) + 0.19312(80 → 86) - 0.15007(80 → 87) - 0.12785(80 → 89) + 0.11579(80 → 91) - 0.23621(80 → 99) + 0.12695(80 → 100) + 0.14123(80 → 101)	0.1634
194.36	6.3790	- 0.15749(76 → 81) + 0.34445(78 → 81) + 0.13717(78 → 85) + 0.10108(79 → 81) + 0.16106(80 → 82) + 0.14377(80 → 83) - 0.12344(80 → 90) - 0.12330(80 → 93) + 0.19134(80 → 94) - 0.17023(80 → 96)	0.1606
193.32	6.4133	0.12873(76 → 81) + 0.25781(78 → 81) + 0.10525(78 → 95) + 0.10677(79 → 82) - 0.12986(80 → 83) + 0.13360(80 → 87) - 0.10467(80 → 94) + 0.14088(80 → 95) + 0.13113(80 → 104) - 0.14293(80 → 107)	0.2805

Как видно из рисунка 3, а также таблицы 2, первая широкая и интенсивная полоса поглощения с максимумом при 193.32 нм относится к переходу в первое возбужденное синглетное состояние молекулы (S_2) [2]. Расчеты показывают, что данное возбужденное состояние описывается волновой функцией, соответствующей суперпозиции двенадцати конфигураций для одноэлектронных возбуждений ((76 → 81)(78 → 81)(78 → 95)(79 → 82)(80 → 83)(80 → 87)(80 → 94)(80 → 95) (80 → 104)(80 → 107)).

Подробная информация о квантово-молекулярных дескрипторах названных соединений, таких как потенциал ионизации (IP) и сродство к электрону (EA), твердость (η), мягкость (S), электроотрицательность (μ), электрофильный индекс (ω), способность отдавать электроны (ω^-), способность принимать электроны (ω^+) и энергетический разрыв (E_g) были рассчитаны. Были исследованы фармакокинетические свойства названных соединений и их биологическая активность [3]. Далее приведены результаты расчета электронных свойств:

Таблица 1

*Электронные свойства алпразолама в рассчитанные с помощью уровня теории HF/6-311+G** и выраженные в эВ*

Structures	IP	EA	η	S	μ	ω	ω^+	ω^-	E_g
APZ (in gas)	0,3338	-0,0501	0,1919	0,0960	0,1419	0,0524	0,0055	0,1474	0,3839
APZ (hydrated)	0,3380	-0,06108	0,19953	0,09976	0,13845	0,04803	0,00375	0,1422	0,39906

Энергия НОМО напрямую связана с потенциалом ионизации (IP), в то время как энергия LUMO связана со сродством к электрону (EA).

Как видно из таблицы 3, значение E_g для алпразолама является низким. Таким образом, эта структура может хорошо действовать как антиоксидант.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев, В.Г. Алпразолам как средство экстренной помощи при острых стрессовых расстройствах (практические наблюдения) / В.Г. Бондарев, Г.П. Ширяев, Е.Н. Павлова // Современная терапия психических расстройств. 2007. № 4. С. 32–33.

2. Shahab, S. Dft calculations and in silico study of chlorogenic, ellagic and quiscalic acids as potential inhibitors of sars-cov-2 main protease Mpro / Shahab Siyamak, Kaviani Sadegh, Sheikhi Masoome, Almodarresiyeh Hora Alhosseini, Saud Sultan Al // Biointerface Research in Applied Chemistry. 2022. – Vol. 12. – P. 61-73. DOI10.33263/BRIAC121.061073.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF INDOLE DERIVATIVES

З. В. Кононович, С. Парм, С. Н. Шахаб, Л. Ф. Подобед

Z. V. Kononovich, S. Parth, S. N. Shahab, L. F. Podobed

*Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
Zenderol@proton.me*

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Проведено квантово-химическое моделирование 1H-индол-3-илгидрогенсульфата неэмпирическим методом CAM-B3-LYP/MidiX. Рассчитаны электронный спектр молекулы и ширина запрещенной зоны в вакууме.

Quantum chemical modelling of 1H-indol-3-ylhydrogensulfate was carried out using the semi-empirical CAM-B3-LYP/MidiX method. The electronic spectrum of the molecule and the band gap in vacuum are calculated.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, спектр поглощения, фармакологическая активность, НОМО, LUMO, биологическая активность.

Keywords: quantum chemical modelling, absorption spectrum, pharmacological activity, НОМО, LUMO, biological activity

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-306-309>

Цель исследования: Изучение антиоксидантных свойств и ширины запрещенной зоны 1H-индол-3-илгидроген сульфата.

Материалы и методы исследования. Для расчетов использован персональный компьютер Ryzen 7 5800X (4,7 GHz CPU) с установленной операционной системой Windows 11. Для вычисления начальной геометрии соединения