

Ambidentinių anijonų aktyvumo tyrimas kvantinės chemijos metodais 1,4- ir 1,5-benzodiazepinonuose

Quantum Chemical study on the Ambident Activity of Anions in 1,4- and 1,5-Benzodiazepinones

Aušra Vektarienė¹, Regina Jančienė², Mantas Jonušis², Dalia Vektarytė³, Simona Jonušienė²

¹Vilniaus universitetas, Teorinės fizikos ir astronomijos institutas, 3 Saulėtekio g., Vilnius LT-10257,

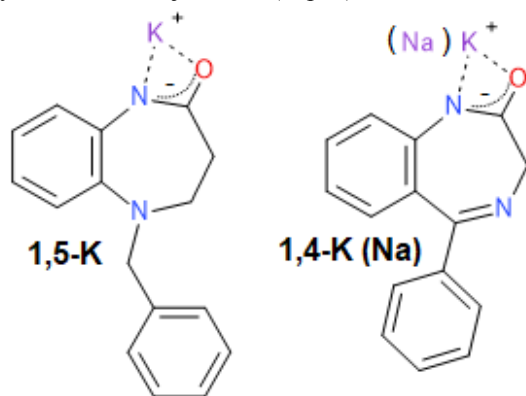
²Vilniaus universitetas, Gyvybės mokslų centras, Biochemijos institutas, 12A Mokslininkų g., Vilnius LT-08412,

³Vilniaus universitetas, Gyvybės mokslų centras, 7 Saulėtekio g., Vilnius LT-10257,

ausra.vektariene@tfai.vu.lt

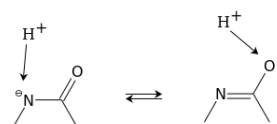
Benzodiazepinai (diazepamas, temazepamas, nitrazepamas) yra bene dažniausiai pasaulyje vartojami psichotropiniai vaistai nerimo slopinimui, panikos atakų ir kitų psichikos sutrikimų gydymui [1].

Šios medžiagos yra įdomios ne tik medicininiu, bet ir teoriniu požiūriu. Yra pastebėta, kad net nedideli benzodiazepinonų (BD) struktūriniai skirtumai lemia reikšmingus cheminio reaktingumo pokyčius [2], o naujai gautiems, modifikuotiems BD produktams būdingas skirtingas fiziologinis aktyvumas [3]. Pavyzdžiui, vykdant imidazo-BD sintezę vienodomis sąlygomis, reakcijos eiga ir galutinių produktų sandara 1,4- ir 1,5-BD labai skiriasi [4]. 1,4-BD atveju reakcijos produktas yra imidazo[1,5-a]-BD, tuo tarpu 1,5-BD reakcijos metu 1,5-N heterociklas skyla susidarant oksazolo dariniui. Viena iš priežasčių, lemiančių sunkiai nuspėjamus pokyčius BD molekulėse yra nukleofilinių ambidentinių amidų anijonų **1,4-K** ir **1,5-K(Na)** aktyvavimas reakcijos metu (1. pav).



1 pav. **1,5-K** ir **1,4-K(Na)** benzodiazepinonai su aktyvuotu ambidentiniu centru. K⁺, Na⁺ - kalio, natrio katijonai, N, O⁻, azoto ir deguonies atomai

Amidinis ambidentinis nukleofilinis centras molekulėje turi du alternatyvius elektrono donorinius centrus, kurie geba sudaryti atskirus ryšius su elektrofilais kaip pavaizduota 2 pav. Dėl netolygiai delokalizauto krūvio ant neekvivalentiškų azoto ir deguonies atomų gali vykti dvi skirtingos reakcijos su elektrofilais.



Pav 2 Amidinio -N-C(=O) ambidentinio centro rezonasinės struktūros, H⁺- protonas arba elektrofilas.

Pagrindinis darbo tikslas buvo paaiškinti ambidentinio anijoninio amido [-N-C(=O)]⁻ regioselektyvų veikimą **1,4-K** ir **1,5-K(Na)** BD.

Šiame darbe skaičiavimams pasirinkome 1 pav pavaizduotas molekules: ambidentinius anijoninius 1,4-BD kompleksus **1,4-K(Na)** koordinuotus su Na⁺ ir K⁺ katijonais, taip pat 1,5-BD, ir K⁺ kompleksą **1,5-K**. Molekulių pusiausvyros geometrijos buvo optimizuojamos B3LYP 311G+d,p metodu. Norint suprasti mūsų tikslinių kompleksų elektroninės struktūros pokyčius, molekulės buvo analizuojamos NBO (*angl. Natural bond orbital*) metodu. Apskaičiuoti Vibergo ryšio stipriai, daliniai krūviai ant atomų. Naudojant pusempirį PM3 metodą apskaičiuoti *p_z* AO elektronų populiacijos tankiai HOMO (aukščiausia užimta molekulinė orbitalė) orbitaleje.

Parodyta, kad aukštas N atomo nukleofiliškumo lygis 1,5-BD ambidentiniame centre lemia reakcijos eigą, kontroliuojamą padidinto *p_z* elektronų populiacijos tankio ant N atomo HOMO, o 1,4-benzodiazepino žiedo persitvarkymo vyksmą lemia didžiausia neigiamo krūvio lokalizacija ant deguonies atomo. Remiantis skaičiavimo rezultatais, buvo sumodeliuoti labiausiai tikėtini reakcijos mechanizmai.

Reikšminiai žodžiai: benzodiazepinonai, ambidentinis, elektroninė sandara

Literatūra

- [1] V. Adomaitienė, *Benzodiazepinai ir į juos panašūs preparatai psichikos sutrikimų gydymui* (Kaunas, 2021).
- [2] R. Janciene, A.Vektariene, Z. Stumbreviciute, L. Kosychova, K. Konstantinavicius, B. D. Puodziunaite, *Monatsh. Chem.* **134**, 1629 (2003).
- [3] T. D Revot, G. Li, J. M. Cook, E. Sibille, *ACS Chem.Neurosci.* **10**, 2088 (2019).
- [4] M. Jonušis, A. Vektarienė, G. Mikulskienė, S. Jonušienė, D. Vektarytė, R. Jančienė, *Chem. Heterocycl. Compd.* **59** 284 (2023).