

УДК 615.015.11

**КВАНТОВО-ХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВИХ БІОЛОГІЧНО
АКТИВНИХ СПОЛУК РЯДУ 5-ЦИКЛОПРОПІЛ-1,3-ОКСАЗОЛУ**

Бондар Олена Сергіївна

к.т.н, доцент

Макей Олександр Павлович

викладач

Ясна Наталія Степанівна

к.фарм.н.

Національний університет «Чернігівський колегіум»
імені Т.Г. Шевченка
м.Чернігів, Україна

Анотація: Визначено квантово-хімічні дескриптори нових похідних 1,3-оксазолу з насиченим циклічним замісником у п'ятому положенні циклу, які з ймовірністю від 54 % до 91 % можуть проявляти активність *testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor*, *nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist*, *antiseborrheic*, *glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor*, *phobic disorders treatment*, *lysase inhibitor*, *cognition disorders treatment*. **Кореляційний аналіз показників фармакологічна властивість – енергія дозволив виявити середню кореляцію ($R^2 = 0,62$) ймовірності *Nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist* від електронної енергії хімічних частинок речовини. Визначено, що перспективними для досліджень *in vitro* в якості *testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor* є 5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-карбонова кислота та в якості *cognition disorders treatment* – 5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-метил.**

Ключові слова: похідні оксазолу, квантово-хімічні дескриптори, фармакологічна активність.

Похідні оксазолу є перспективним класом сполук для пошуку речовин з біологічною активністю, зокрема антибактеріальною, протигрибковою [1, с. 272-275]. Авторами [2, с. 30] було синтезовано нові похідні 1,3-оксазолу з насиченим циклічним замісником у п'ятому положенні циклу та здійснено прогнозування ймовірної біологічної активності й токсичності. З використанням програми PASS виявлено, що синтезовані речовини з ймовірністю від 54 % до 91 % можуть проявляти активність testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor, nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist, antiseborrheic, glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor, phobic disorders treatment, lysase inhibitor, cognition disorders treatment [2, с. 30]. Згідно сучасним підходам до обґрунтування біологічної активності, які розвиваються завдяки роботам [3 с. 267, 4 с. 4-6], важливим є проведення квантово-хімічних розрахунків для пояснення закономірностей будова – активність.

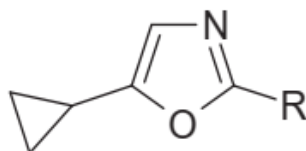
Мета роботи – розрахувати квантово-хімічні дескриптори електронної будови похідних 5-циклопропіл-1,3-оксазолу для обґрунтування потенційної фармакологічної активності.

Оптимізація геометрії молекул та обчислення дескрипторів електронної будови проводилась з використанням програми Hyperchem 8.0. (Hypercube, Inc.) за методом РМЗ. При розрахунку в якості алгоритму оптимізації молекулярної структури використовували метод сполучених градієнтів Fletcher-Reeves першого порядку, який відноситься до двох крокових градієнтних методів [7, с. 30].

Розраховувалися наступні характеристики молекул: повна енергія в наближенні Борна-Оппенгеймера ($E_{нов}$); сумарна енергія двохатомних взаємодій – енергія атомізації ($E_{ам}$); сума енергій ізольованих атомів (E_A); електронна енергія хімічних частинок речовини ($E_{ел}$); енергія електростатичної взаємодії атомних остовів хімічної частинки (E_{ZZ}); ентальпія утворення (ΔH_f); дипольний момент (D); енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі (E_{LUMO}); енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (E_{HOMO}).

З використанням програми OSIRIS Property Explorer [5, с. 222; 6] обчислювали Druglikeness та оцінювали ризики прояву побічних ефектів (мутагенність, канцерогенність).

Загальна формула проаналізованих похідних 1,3-оксазолу з замісником R у другому положенні гетероциклічної системи (табл. 1):



Таблиця 1

Умовне позначення похідних 1,3-оксазолу з відповідним замісником R

Умовне позначення	1	2	3	4	5	6	7	8
R	H	CH ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ NH ₂	CH ₂ OH	CHO	COOH	COOCH ₃

Основною характеристикою, що вказує на стабільність хімічної частинки, є повна енергія, яка складається з кінетичної енергії електронів, потенційної енергії взаємодії електронів та ядер, потенційної енергії взаємодії електронів та потенційної енергії взаємодії атомних ядер. Аналіз значень $E_{нов}$ (табл. 2) дозволяє зробити висновок, що всі досліджені похідні 1,3-оксазолу характеризуються достатньо високою загальною енергією, значення якої негативне, що вказує на стабільність цих молекул.

Ентальпія утворення досліджених молекул (ΔH_f) характеризує їх термодинамічну стабільність. Найбільш стабільними є сполуки з метильним (2) та хлорометильним (3) замісниками, на що вказує невелике та позитивне значення ентальпії утворення. Для цих сполук встановлена найбільша (84,6 % та 91,2 % відповідно [2, с. 30]) порівняно з іншими вірогідність до фармакологічної властивості cognition disorders treatment; також висока вірогідність testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor (82,3 % та 73,5 %) та nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist (79,0 % та 80,1 %).

Таблиця 2

Значення квантово-хімічних дескрипторів похідних 1,3-оксазолу

Дескриптор	1	2	3	4	5	6	7	8
$E_{нов}$, ккал/моль	-29352	-32804	-39749	-36898	-39572	-38852	-45637	-49072
$E_{ам}$, ккал/моль	-1544	-1828	-1806	-1985	-1924	-1806	-1919	-2186
$E_{л}$, ккал/моль	-27808	-30976	-37943	-34912	-37648	-37045	-43718	-46886
$E_{ел}$, ккал/моль	-128482	-156081	-186505	-185746	-189439	-178560	-214464	-246060
E_{zz} , ккал/моль	99130	123277	146756	148848	149866	139708	168827	196988
ΔH_f , ккал/моль	18,363	9,431	8,435	17,388	-26,610	-13,406	-66,030	-58,563
D	2,090	1,960	2,077	1,493	1,432	2,295	3,906	3,833
$E_{НОМО}$, eV	-9,578	-9,350	-9,572	-9,356	-9,419	-9,814	-9,919	-9,854
E_{LUMO} , eV	0,144	0,166	-0,222	0,134	0,146	-0,702	-0,751	-0,666

Кореляційний аналіз показників фармакологічна властивість – енергія дозволив виявити середню кореляцію ймовірності nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist від електронної енергії хімічних частинок речовини ($R^2 = 0,62$) та від енергії електростатичної взаємодії атомних остовів хімічної частинки ($R^2 = 0,48$).

Значення дипольних моментів *похідних* 1,3-оксазолу (табл. 2) вказують на асиметричність електронної будови і потенційну реакційну здатність молекул. Це зумовлено наявністю в циклі атомів Нітрогену та Оксигену з неподіленими парами електронів, які можуть бути донорами електронів і виконувати роль активного центра. Сполука з найбільшим дипольним моментом (7) має найбільшу вірогідність (89,5 %) до фармакологічної властивості *testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor*; у той же час потенційна активність до *cognition disorders treatment* та до *phobic disorders treatment*, яка притаманна іншим дослідженим сполукам, відсутня.

Для оцінки електрофільних/нуклеофільних властивостей молекул проведені розрахунки енергій електронних орбіталей. Встановлено, що

значення енергій вищої зайнятої молекулярної орбіталі (E_{HOMO}) знаходяться в межах $-9,350 \dots -9,919 \text{ eV}$, а енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі (E_{LUMO}) в межах $-0,751 \dots +0,166 \text{ eV}$ відповідно (табл. 2). За знаком E_{LUMO} сполуки 3, 6-8 можна віднести до електрофільних реагентів, а сполуки 1, 2, 4 та 5 до нуклеофільних. Значення різниці енергій E_{HOMO} та E_{LUMO} дозволяє віднести похідні 1,3-оксазолу до жорстких реагентів.

Основними адсорбційно-реакційними центрами в молекулах досліджених сполук є атоми Нітрогену та Оксигену оксазольного циклу. Розрахунок зарядів на зазначених атомах показав, що атом Нітрогену у всіх сполуках має позитивний заряд, найбільший – у сполуці **1** ($+0,124$). При введенні замісників в оксазольний цикл, відбувається перерозподіл електронної густини, що викликає зменшення заряду на цьому атомі до $+0,068$ при введенні карбоксильної (**7**) та до $+0,032$ – метилкарбоксильної групи (**8**). При цьому спостерігається зміна негативного заряду на атомі Оксигену з $-0,084$ (**1**) до $-0,038$ (**7**), та до $-0,046$ (**8**).

Подібність досліджених сполук до існуючих фармакологічних препаратів, навіть за позитивного значення Druglikeness для речовин **1, 2, 4 – 6** (табл. 3), достатньо низька; для сполук **3, 7, 8** – не притаманна. У той же час для сполуки **3** з хлорометильним радикалом встановлено вірогідність прояву мутагенної активності.

Таблиця 3

Прогнозна оцінка подібності похідних 1,3-оксазолу до існуючих фармакологічних препаратів

Показник	1	2	3	4	5	6	7	8
Druglikeness	0,47	0,33	-0,74	0,73	0,24	0,19	-1,55	-1,01

Таким чином, серед нових похідних 1,3-оксазолу з насиченим циклічним замісником у п'ятому положенні циклу перспективною для досліджень *in vitro* в якості *testosterone 17-beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor* є 5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-карбонова кислота та в якості *cognition disorders treatment* – 5-циклопропіл-1,3-оксазол-2-метил.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Swellmeen L. 1,3-Oxazole derivatives: A review of biological activities as antipathogenic // *Der Pharma Chemica*. – 2016. – Vol. 8(13). – P. 269-286.
2. Голуб І.В., Макей О.П., Ясна Н.С., Янченко В.О. Похідні 5-циклопропіл-1,3-оксазолу та їх ймовірна біологічна активність. // *Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації: матер. VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених. Ніжин – 2020 р.* – С. 29-32.
3. Омарова Р.А., Оспанова А.К., Искакова М.К., Савденбекова Б.Е. Квантово-химическое обоснование биологической активности имидазола и его производных // *Вестник КазНМУ*. – 2018. – №2. – С. 264-269.
4. Квантово-хімічні основи фармакокінетики (огляд літератури та власні дослідження) / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Небесна Т.Ю., [та ін.] // *Лікарська справа*. – 2012. – № 3/4. – С. 3–13.
5. Ajay Kumar T.V, Kabilan S., Parthasarathy V. Screening and Toxicity Risk Assessment of Selected Compounds to Target Cancer using QSAR and Pharmacophore Modelling // *International Journal of PharmTech*. – 2017. – Vol.10, No.4. – P. 219-224.
6. Organic Chemistry Portal. Available at <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
7. Туровська О.М., Туровський М.А. Практикум з квантової хімії: навчально-методичний посібник – Донецьк: ДонНУ, 2007. – 81 с.