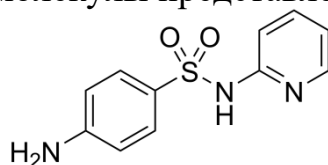


КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУЛЬФАПИРИДИНА

Стадник И.Л., Молдакулов Ж.С., Курманова А.Ф.
Карагандинский университет имени Е.А. Букетова

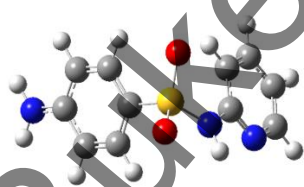
Сульфапиридин (4-амино-N-пиридин-2-ил-бензосульфонамид) представляет собой сульфаниламидный антибактериальный препарат. Структура молекулы представлена соединением (1):



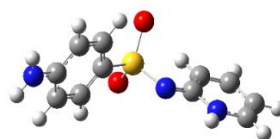
Уникальность молекулы сульфапиридина состоит в том, что наряду с сульфогруппой -SO₂ имеется три азотсодержащей группы, представленные первичным, вторичным и третичным атомами азота.

Близость вторичной аминогруппы к третичной аминогруппе пиридинового кольца дает возможность молекулы образовывать структурный изомер сульфатиазол.

Используя квантово-химический программный пакет «Gaussian» и методы квантовой химии нами были проанализированы данные структуры. Расчет проводился с помощью неэмпирического метода Хартри-Фока в базисе 6-31G. В результате расчетов было установлено, что сульфапиридин более устойчив, чем сульфатиазол, что и согласуется с экспериментальными данными [2]. Но при этом разница в энергиях не так высока, чтоб исключать возможность перехода сульфапиридина в его изомер при изменении нормальных условий (2).



$E = -1132.990155$ a.e.



$E = -1132.983910$ a.e.

(2)

Как известно, сульфапиридин участвует в протолитических реакциях, которые характерны для биосистем. Оценить протондонорную способность молекулы мы можем определив энергию отрыва протона от первичной и вторичной аминогруппы. Проведя ряд расчетов неэмпирическим методом Хартри-Фока, нами получены энергии молекулы и зарядовых характеристик на

реперных атомах в зависимости от межъядерного расстояния исследуемой связи.

Так на рисунке 1 представлены изменения энергии молекулы и зарядовых характеристик на атомах азота и водорода в зависимости от межъядерного расстояния связи N-H аминогруппы, связанной с бензольным кольцом.

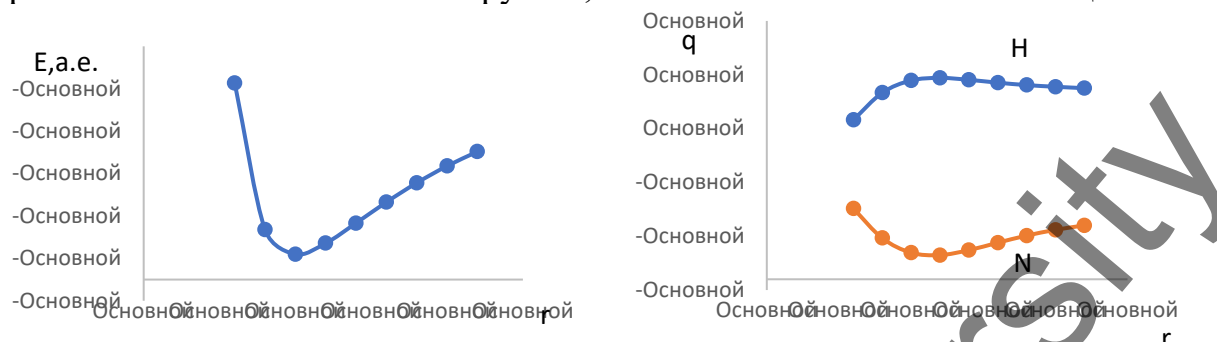


Рисунок 1. Полная энергия молекулы и зарядовая динамика на реперных атомах N1-H1 при отрыве протона

Было установлено, что энергия депротонирования в исследуемой аминогруппе равна $E = 0,241774$ а.е. Заряды на атомах азота и водорода претерпевают плавные изменения, характерные для реакции депротонирования.

На рисунке 2 представлены изменения энергии молекулы и зарядовых характеристик на атомах азота и водорода в зависимости от межъядерного расстояния связи N-H аминогруппы, относящейся к сульфамидной группе. Было установлено, что энергия депротонирования в исследуемой аминогруппе равна $E = 0,323774$ а.е.

Сопоставление с предыдущими расчетами дает возможность предположить, что депротонирование более легко пройдет от аминогруппы, связанной с бензольным кольцом.

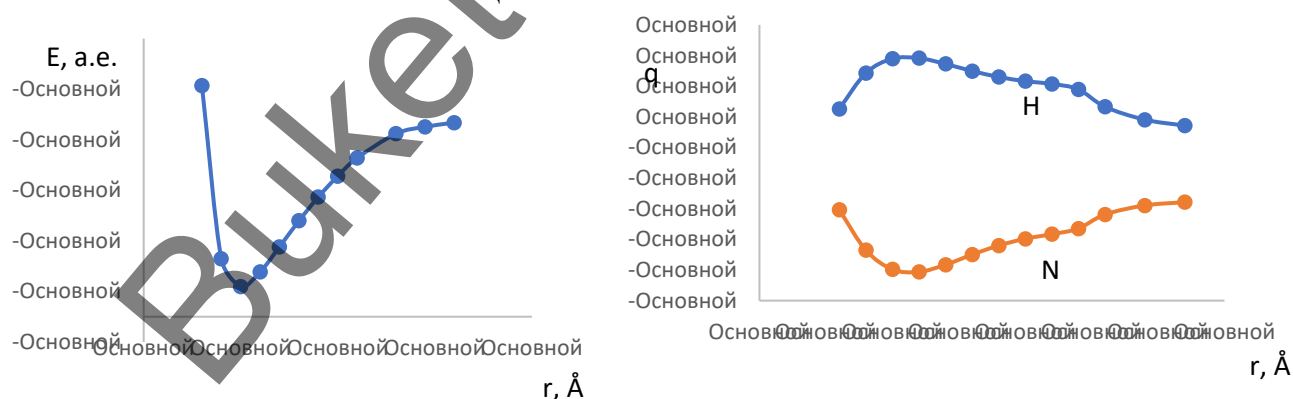
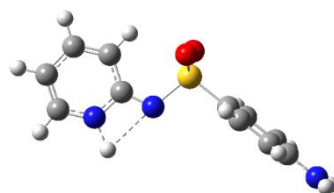


Рисунок 2. Полная энергия молекулы и зарядовая динамика на реперных атомах N2-H2 при отрыве протона

В данном случае следует обратить внимание на имеющиеся дополнительные максимум и минимум на зарядовой кривой, полученной при растяжении связи N-H. Обычно подобные экстремумы указывают на наличие достаточно

устойчивого промежуточного комплекса. Учитывая близость азота пиридинового кольца и способность молекулы переходить в свою изомерную форму, можно предположить образования комплекса следующего типа (3), который предшествует полному отрыву атома водорода от азота сульфамидной группы и его присоединению к атому азота пиридинового кольца.



(3)

Наибольший интерес в данной молекуле представляет собой связь S-N, так как именно по этой связи происходят метаболические реакции, проходящие в организме.

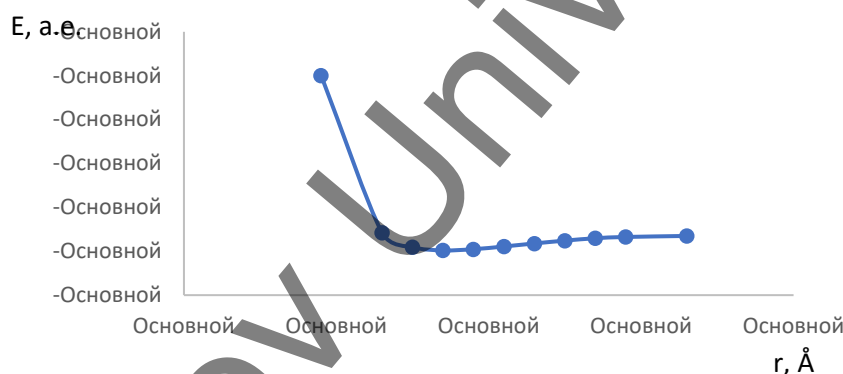


Рисунок 3. Полная энергия молекулы при растяжении связи S-N

Энергия разрыва связи S-N достаточно невысокая $E=0,16444$ а.е., значительно меньше энергии отрыва протона, что говорит легкости протекания реакции с разрывом этой связи и, следовательно, о хорошем фармакологическом действии имеющегося препарата.

Литература

1. Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Химия, 2001. – 192 с.
2. Анализ сульфаниламидных препаратов ПМР-спектроскопией / В.В. Трохимчук, Л.Д. Рябых, В.В. Алексеев // Фармация. – 1988. – Т. 37, № 2. – С. 36-39.