

Шакирбекова Н.Б., Мусабекова З.Р., Сарымзакова Р.К.

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК:681.142.33

Биологическая активность химических соединений определяется его структурой, физическими, химическими свойствами, особенностями механизма действия препаратов, путей поступления в организм и превращения в нем, а также дозой (концентрацией) и длительностью влияния на организм.

Направленный синтез биологически активных соединений (БАС) невозможен без изучения связей между их химическим строением и биологическим действием. К выбору нужного класса соединений можно подходить на основании аналогий в строении с уже известными БАС. Сохраняет свое значение и первичный отбор, связанный с необходимостью изучения большого числа впервые синтезированных веществ.

Химия была экспериментальной наукой: чтобы исследовать молекулу, необходимо было ее синтезировать или обнаружить в природе, тогда как в компьютерной химии не используются ни синтез, ни выделение, ни физико-химические измерения, ей не нужна даже химическая лаборатория как таковая. Бурный прогресс в области вычислительной техники и развитие программного обеспечения привели к научной революции в этой области, и теперь можно изучать неизвестные молекулы, интермедиаты и переходные состояния в химических реакциях и даже несуществующие химические объекты. Опыт показывает, что результатам, полученным с помощью адекватных расчетов, вполне можно доверять, и что их экспериментальная проверка не всегда обязательна.

Химиотерапия сегодняшнего дня, используя достижения квантовой химии, изучает взаимосвязи между электронной структурой химических соединений и их биологической активностью. При этом она не ограничивается только определением функциональных групп и пространственной структуры биологически активных молекул. Оказалось, что соединения с различной пространственной структурой и различными функциональными группами могут иметь одинаковые показатели электронной структуры (например, электронную плотность, индексы свободной валентности) и, как следствие этого, проявлять одинаковую биологическую активность. Вопрос о выявлении корреляций между физиологическим действием и электронной структурой молекул является центральным вопросом современной фармакологии. В настоящее время в ряде лабораторий мира проводятся расчеты, которые, возможно, позволят выяснить с определенной долей вероятности, какие именно химические соединения будут обладать максимальным терапевтическим эффектом.

Сведения о биологической активности индольных производных имеются в монографиях и ряде обзоров. О значимости и весомости индоль-

ных производных среди БАС можно судить хотя бы, по тому, что в справочнике «Синтетические и природные лекарственные средства» на долю применяемых в наше время индолсодержащих лекарственных средств приходится свыше 20 наименований. Возрастает и число фосфорорганических медикаментозных средств, используемых в невропатологии, офтальмологии, хирургии. В литературе имеется небольшое число публикаций о биологической активности фосфорсодержащих производных индола.

С целью получения биологически активных фосфорсодержащих индолов экспериментально был получен индолилди-хлорфосфит.

**Индолилди-хлорфосфит.**

В колбу, снабженную термометром, мешалкой, капельной воронкой, подводом инертного газа, загружали 83г (0.7 моль) индола, 72.3г (0.7 моль) триэтиламина и 500 мл сухого петролейного эфира. Поддерживая температуру  $-5; -7^{\circ}\text{C}$  при интенсивном перемешивании, в атмосфере сухого аргона добавляли по каплям 96г (0.7 моль) треххлористого фосфора. Затем перемешивали 5ч при комнатной температуре. Осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, целевой продукт выделяли и очищали двухкратной перегонкой при пониженном давлении. В ИК – спектре индолилди-хлорфосфита отсутствует полоса поглощения в области  $3200-3400\text{ см}^{-1}$ , характерная для валентных колебаний N–H связи. Резонансный сигнал в спектре ЯМР 31–Р имеет химический сдвиг  $\delta$  145 м.д., соответствующий амидодихлорфосфитам. Выход 35.12%. Т.кип.  $93^{\circ}\text{C}$ . (0.08 мм.рт.ст.),  $d_4^{20}$  1.1396,  $n_d^{20}$  1.6396;  $\text{C}_8\text{H}_6\text{NPCl}_2$ . М.м. 218.

Найдено %: С - 44.00; Н - 2.58; N - 7.23; Р - 14.46.

Вычислено %: С-44.07; Н -2.75; N-6.42; Р - 14.20.

На сегодняшний день методы квантовой химии и молекулярной динамики получили широкое распространение в численном моделировании электронной и атомной структур сложных систем молекулярных, кристаллических и переходных (нано) размеров. Это связано с технологическим развитием соответствующего математического обеспечения. Сейчас в мире функционирует достаточно много современных вычислительных комплексов, реализующих методы квантовой химии и молекулярной динамики, однако, для широкого круга пользователей наиболее доступно использование этих методов обеспечивается известной квантово химической и молекулярно-динамической программой Hyper Chem (версия 2007 г).

Визуализация пространственной структуры средствами графической оболочки представлена на рис 1-3.

Визуализация пространственной структуры средствами графической оболочки Hyper Chem

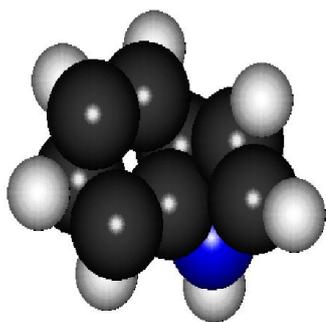
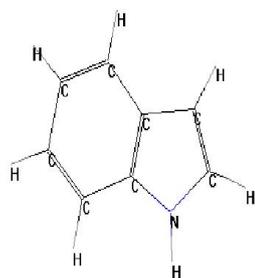


Рис.1

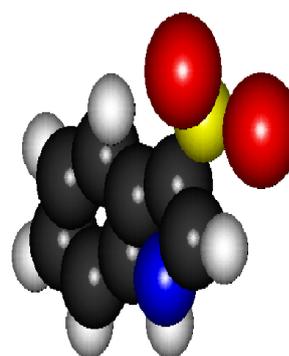
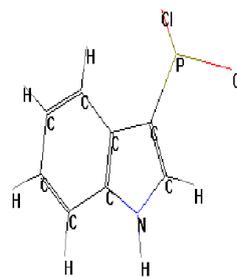


Рис.3

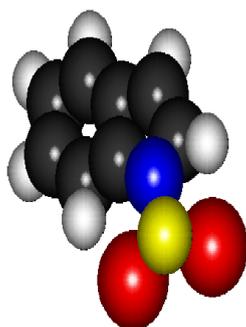
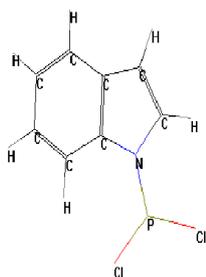
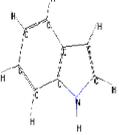
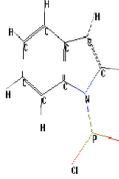


Рис.2

Для сравнения реакционной способности в рядах родственных соединений часто применяют методы, основанные на сравнении квантово-химических индексов реакционной способности (ИРС) молекул – величин, получаемых при помощи квантово-химических расчетов. В результате оптимизации геометрических параметров исходного вещества (индола) и его производных (индолилдихлорфосфита), были получены следующие ИРС: теплота образования ( $\Delta H$ ), общая энергия, энергия связи, электронная энергия, ядерная энергия, дипольный момент ( $\mu$ ), которые представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Компьютерное моделирование органических соединений. Свойства фосфорилированных индолов рассчитанные методом INDO

№ соед	Структурная формула	[H] ккал/моль	M <sub>диполь</sub> [D]	Теплота образования	Энергия связи	Электронная энергия	Ядерная энергия
1		-30628,43	1,544	40,7151	-1804,119	-139296,7	108668,3
2		-48017,97	2,597	-31,19789	-1301,691	-198013,7	149995,7
3		-50325,15	4,729	-35,20212	-1961,484	-230040,3	179715,5

Таким образом в настоящей работе экспериментально был получен индолилдихлорфосфит который оказался удобным синтоном для получения разнообразных производных индола, как с трех, так и с четырехкоординированным атомом фосфора.

Анализ квантово-химической обработки показывает о возможности существования 3-индолилдихлорфосфита (соед. 3).

**Литература:**

1. Суворов Н.Н. Производные индола в нейрофизиологии и психофармакологии.// Журн. Всесоюзн. Хим. общества. 1976г. т. 21 №2 с 144 - 151
  2. Жунгиету Г.И., Дорофеев Г.Н. Гетероциклы содержащие индольный остаток.// Усп. Химии. 1972г. т.41. В 9., с 1627 – 1659
  3. Беликов В.Г. Синтетические лекарственные средства. М.: Высшая школа 1993г.
  4. Рузаль Г.И., Разумов А.И., Гуревич П.А., Муслимов С.А. Антимикробная активность индолиламинов кислот фосфора. – В сб. «Вопросы эпидемиологии и прикладной иммунологии» ч.III. – Л. 1977г. – с 24 – 26
  5. Бурштейн К.Я., Шорыгин П.П. Квантовохимические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии. – М: Наука, 1989-104с.
-