

مطالعه اثر اتر تاجی ۱۸-کرون-۶ به عنوان نانوحامل بر سرعت لاکتامیزاسیون درون مولکولی داروی گاباپنتین

احسان زاهدی^{*}، مجید مظفری و نرجس طالب

گروه شیمی، مرکز تحقیقات مواد اولیه داروهای گیاهی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

چکیده

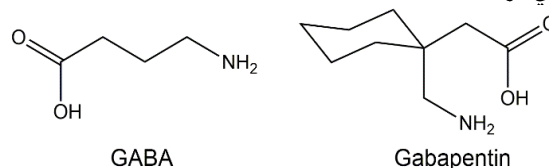
اترهای تاجی با ساختار منحصر به فرد خود می توانند از طریق غشاهای انتقال یافته و به عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار بگیرند. در این تحقیق قابلیت اتر تاجی ۱۸-کرون-۶ به عنوان یک نانوحامل در کاهش سرعت آمینولیز درون مولکولی گاباپنتین با استفاده از روش های مکانیک کوانتومی در سطح تئوری *MN15-L/6-31G، محیط الکتروستاتیکی حلال آب و در دمای زیستی بدن انسان مورد بررسی قرار گرفته است. دماهای متقاطع حساب شده با استفاده از فرکانس های موهومی حالات گذار نشان داد که مرحله حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل تحت اثرات شدید تونل زنی کوانتومی و مرحله آگیری تحت اثرات ضعیف تونل زنی کوانتومی رخ می دهد. مطابق مکانیسم های پیشنهادی تخریب گاباپنتین در غیاب و حضور اتر تاجی، واکنش تحت شرط تقریب حالت پایا بوده، مرحله حمله هسته دوستی گرماگیر و غیر خودبخودی است در حالیکه مرحله آگیری گرمازا و خودبخودی است. در غیاب اتر تاجی مرحله تعیین کننده سرعت وجود ندارد ولی مرحله آگیری در حضور اتر تاجی تعیین کننده سرعت است. کاهش ثابت تعادل مرحله حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل و افزایش انرژی فعالسازی مرحله آگیری به اندازه $12/38 \text{ kJ/mol}$ منجر به کاهش سرعت تخریب گاباپنتین در حضور کرون ۱۸-کرون-۶ قابلیت استفاده به عنوان نانوحامل داروی گاباپنتین را دارد.

واژه های کلیدی: گاباپنتین، اتر تاجی ۱۸-کرون-۶، نانوحامل، دمای متقاطع، سینتیک، ترمودینامیک

ایمیل نویسنده مسئول: e_zahedi@iau-shahrood.ac.ir

۱. مقدمه

گاباپنتین^۱ (۳-پنتامتیلن-گاما-آمینو بوتیریک اسید) که با نام نورونتین^۲ نیز شناخته می شود، یک داروی ضد تشنج برای درمان تشنج های جزئی، دردهای عصبی [۱]، اختلالات اضطرابی و اختلال دوقطبی [۲] است. گاباپنتین یکی از مشتقات ۳-و-دی استخلافی شده گاما-آمینو بوتیریک اسید (GABA) با یک گروه سیکلو هگزیل در موقعیت ۳ است (شکل ۱). گاباپنتین یک جامد غیر کریستالی با انحلال پذیری بالا در آب بوده که در شرایط فیزیولوژیکی بدن انسان گروه های آمینو و کربوکسیل یونیزه می شوند [۳].

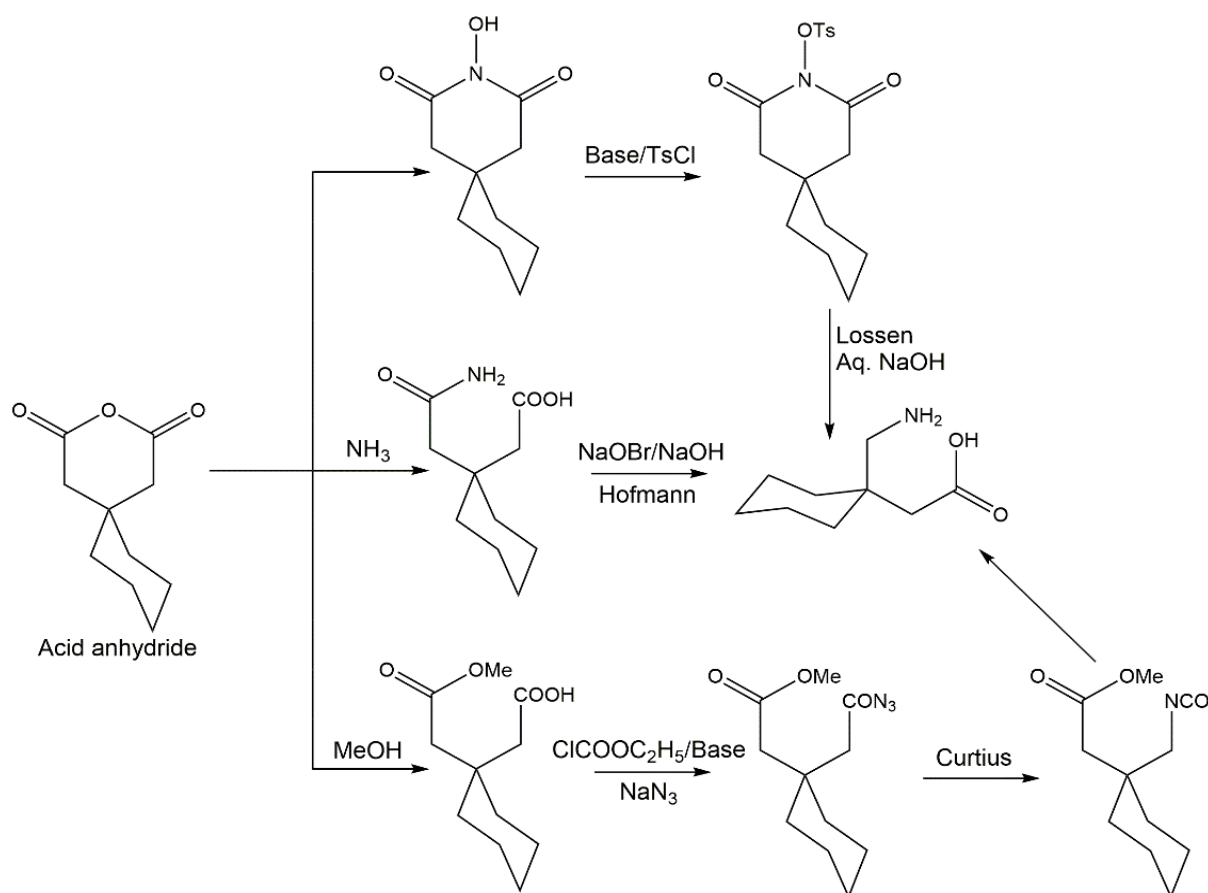


شکل ۱. ساختار شیمیایی گاباپنتین و گاما-آمینو بوتیریک اسید

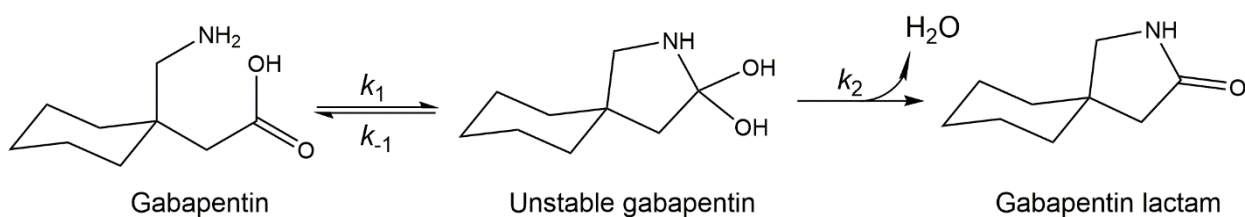
گاباپنتین در آزمایشگاه از طریق ۳ روش نوآرایی کورتیوس مونو استر دی استیک اسید سیکلو آلکان، نوآرایی هوفمن مونو آمید دی استیک اسید سیکلو آلکان، و یا نوآرایی لوسن قابل سنتز است (شکل ۲) [۴]. در فاز جامد و محلول های آبی، گاباپنتین از طریق آمینولیز درون مولکولی (لاکتامیزاسیون) تجزیه شده و ترکیب ۳-و-پنتامتیلن-گاما-بوتیرولاکتام (گاباپنتین لاکتام) تولید می شود (شکل ۳) [۵]. سو و همکارانش در سال ۲۰۰۹ [۶] سرعت آمینولیز درون مولکولی گاباپنتین در فاز جامد را با استفاده از کالریمتر روبشی تفاضلی و اسپکتروسکوپی مادون قرمز بررسی و نشان دادند که انرژی فعالسازی فرایند مذکور $114/3 \pm 23/3 \text{ kJ/mol}$ است. زونگ و همکارانش در سال ۲۰۱۲ [۵] مطالعه جامعی بر روی سرعت آمینولیز درون مولکولی گاباپنتین در فاز جامد با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا انجام دادند.

¹ Gabapentin

² Neurontin



شکل ۲. روش‌های شیمیایی سنتز گاباپنتین



شکل ۳. مکانیسم دو مرحله‌ای آمینولیز درون مولکولی (لاکتامیزاسیون) گاباپنتین

آنها نشان دادند که آنتالپی فعالسازی مسیر نخست و دوم به ترتیب ۸۹ kJ/mol و ۶۹ kJ/mol بوده و ثابت سرعت مراحل مذکور در بازه دمایی ۳۱۲-۳۳۳ K از روابط $k_1(h^{-1}) = 1.48 \times 10^{10} \exp(-10707/T)$ و $k_2(h^{-1}) = 2.40 \times 10^9 \exp(-8295/T)$ تبعیت می‌کنند (شکل ۳). زوور و همکارانش در سال ۱۹۹۲ [۷]، پایداری محلولهای آبی گاباپنتین را در محدوده pH=4.5-7.0 مورد مطالعه قرار دادند. آنها دریافتند که سرعت تخریب محلولهای آبی گاباپنتین تابع قدرت یونی محیط نیست ولی در

آنها نشان دادند که آنتالپی فعالسازی مسیر نخست و دوم به ترتیب ۸۹ kJ/mol و ۶۹ kJ/mol بوده و ثابت سرعت مراحل مذکور در بازه دمایی ۳۱۲-۳۳۳ K از روابط $k_1(h^{-1}) = 1.48 \times 10^{10} \exp(-10707/T)$ و $k_2(h^{-1}) = 2.40 \times 10^9 \exp(-8295/T)$ تبعیت می‌کنند (شکل ۳). زوور و همکارانش در سال ۱۹۹۲ [۷]، پایداری محلولهای آبی گاباپنتین را در محدوده pH=4.5-7.0 مورد مطالعه قرار دادند. آنها دریافتند که سرعت تخریب محلولهای آبی گاباپنتین تابع قدرت یونی محیط نیست ولی در

استفاده از بسته نرم‌افزاری Gaussian 16 [۱۵] انجام شده است. پارامترهای سینتیکی و ترمودینامیکی واکنشهای مورد مطالعه با استفاده از بسته نرم‌افزاری KiStHelP [۱۶]، در دمای ۳۷° استخراج شدند. اثر تونل زنی کوانتومی بر ثابت‌های سرعت استخراج شده و پارامترهای آرنیوسی با استفاده از مدل ویگنر^۵ [۱۷] اعمال شده است.

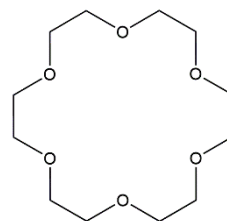
۳. تجزیه و تحلیل نتایج

۳-۱. آمینولیز درون مولکولی گابانتین در غیاب اثر تاجی ۱۸-کرون-۶

توابع ترمودینامیکی و سینتیکی آمینولیز درون مولکولی گابانتین در محیط آبی و در غیاب اثر تاجی (مطابق مکانیسم شکل ۳) مورد بررسی قرار گرفته است. ساختارهای بهینه شده گابانتین، حدواسط گابانتین ناپایدار، گابانتین لاکتام و حالات گذار مورد نظر در شکل ۵ نمایش داده شده‌اند. توابع ترمودینامیکی و ترمودینامیکی فعالسازی تخریب گابانتین در دمای ۳۷°C و محیط آب محاسبه شده و در جدول ۱ نمایش داده شده است. مرحله نخست مکانیسم دو مرحله‌ای آمینولیز درون مولکولی گابانتین شامل واکنش حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل همسایه است. این فرایند منجر به تولید یک پیوند کوالانسی جدید بین اتم نیتروژن گروه آمین و اتم کربن گروه کربونیل و به دنبال انتقال هیدروژن از گروه آمین به سمت اتم اکسیژن گروه کربونیل می‌شود. در این مرحله گابانتین با عبور از حالت گذار TS1 با عدد موجی موهومی ۱۹۳۵/۸ cm⁻¹ به حدواسط چهاروجهی-پنج عضوی گابانتین ناپایدار تبدیل می‌شود. مرحله نخست، آمینولیز گابانتین یک مرحله گرماگیر $\Delta H = 30.79$ kJ/mol و غیرخودبخودی $\Delta G = 38.80$ kJ/mol با ثابت تعادل $2/90 \times 10^{-7}$ است. در مرحله دوم مکانیسم، حدواسط گابانتین ناپایدار با عبور از حالت گذار TS2 با عدد موجی موهومی ۴۷۲/۲ cm⁻¹ و جدا شدن یک مولکول آب به محصول نهایی تخریب (گابانتین لاکتام) تبدیل می‌شود. مرحله آگیری از حدواسط گابانتین ناپایدار یک مرحله گرمازا $\Delta H = -49.06$ kJ/mol و خودبخودی $\Delta G = -10.30$ kJ/mol با ثابت تعادل $1/17 \times 10^{17}$ است. مقادیر آنتالپی فعالسازی و انرژی آزاد گیبس فعالسازی نشان می‌دهند که سرعت مرحله آگیری از سرعت مرحله واکنش حمله هسته دوستی بیشتر است. سدهای انرژی در مسیرهای یاد شده از نوع سهموی بوده و با استفاده از تابع دمای متقاطع^۶ می‌توان ماهیت تونل کوانتومی را در آن با استفاده از رابطه $T_c = \frac{hcv}{2\pi k_B}$ [۱۸] مشخص کرد. اگر $T < T_c$ ، واکنش تحت تونل زنی عمیق است، در حالی که در $T_c < T < 2T_c$ تونل

آبی مورد مطالعه قرار دادند. هدف آنها کاهش سرعت آمینولیز درون مولکولی گابانتین از طریق تشکیل کمپلکس با سیکلودکسترین‌های متفاوت بود. استدلال پژوهشگران این بود که یک سیکلودکسترین ممکن است سرعت واکنش را کاتالیز کند، در حالی که یک الیگومر سیکلودکسترین متفاوت ممکن است سرعت واکنش را به کاهش دهد. نتایج نشان داد که در محدوده pH=4.1-5.1 سیکلودکسترین‌های آلفا و گاما سرعت تخریب گابانتین را به مقدار ناچیز افزایش می‌دهند. در حالی که، سیکلودکسترین‌های بتا و هیدروکسی پروپیل بتا سرعت تخریب را به مقدار زیاد افزایش می‌دهند. در محدوده pH=5.9-7.1 همه سیکلودکسترین‌های مورد مطالعه تخریب گابانتین را تسریع کردند.

در این تحقیق نانو حامل اثر تاجی ۱۸-کرون-۶ (شکل ۴) با هدف کاهش سرعت آمینولیز درون مولکولی گابانتین مورد بررسی قرار گرفته است. اثرهای تاجی با ساختار منحصر به فرد خود می‌توانند به عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار بگیرند. آنها می‌توانند از طریق غشاهای انتقال یافته و با سیستم‌های زنده تداخل داشته باشند. استفاده از اثرهای تاجی در دارورسانی در نتیجه کاهش سمیت آنها با افزودن مولکول‌های دارویی توصیه شده است [۱۱].



شکل ۴. ساختار شیمیایی اثر تاجی ۱۸-کرون-۶

۲. جزئیات محاسباتی

ساختار هندسی مواد اولیه، محصولات، حالات گذار و حد واسط‌ها با استفاده از تابعی چگالی مینه‌سوتا MN15-L [۱۲] همراه با تابع پایه 6-31G* بهینه شدند. برای محاسبه توابع ترمودینامیکی گونه‌ها و اطمینان از صحت ساختارهای بهینه شده محاسبه فرکانس‌های ارتعاشی در سطح بهینه شده انجام پذیرفت. برای حالات گذار فقط یک فرکانس موهومی منتسب به حرکت اتم‌ها در مسیر واکنش و برای سایر گونه‌ها فقط فرکانس‌های حقیقی مشاهده شدند. اتصال حالات گذار به مواد اولیه و محصولات مرتبط با استفاده از الگوریتم مختصات ذاتی واکنش^۲ [۱۳] دوباره تأیید شد. اثر حلال آب ($E = 78.3553$) به طور ضمنی با استفاده از مدل حلالیت SMD IEFPCM^۴ [۱۴] مورد بررسی قرار گرفت. تمام مدل‌سازی‌های الکترونی با

³ Intrinsic Reaction Coordinate (IRC)

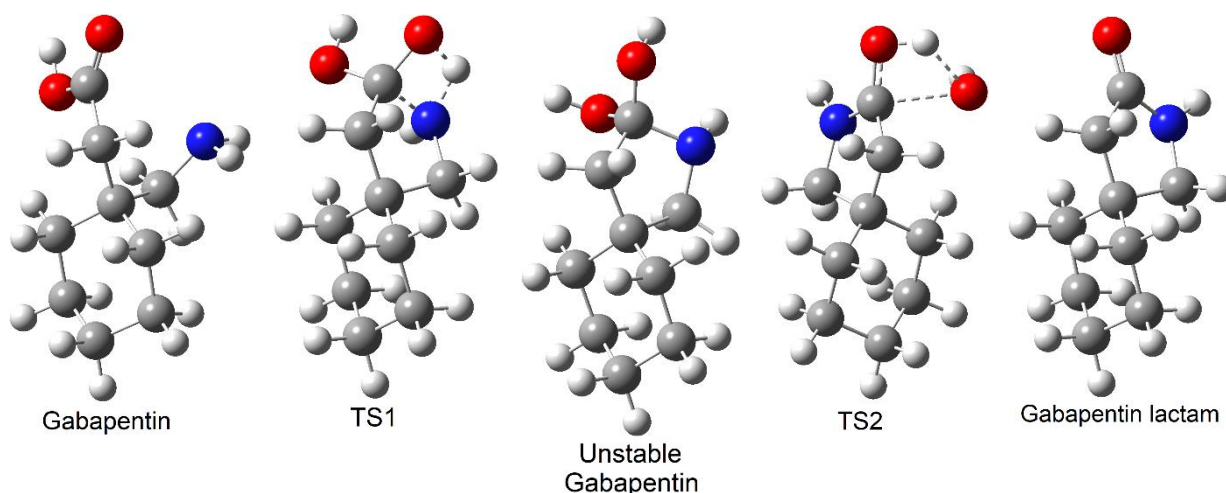
⁴ Integral-equation-formalism polarizable continuum model with the universal solvation model density

⁵ Wigner

⁶ Crossover Temperature

بدن انسان (۳۱۰K) مد نظر است می‌توان دریافت که تونل زنی برای مسیر اول شدید و برای مسیر دوم ناچیز است. ضرایب تونلی شدن، ثابت‌های سرعت و پارامترهای آرنیوسی برازش شده برای مسیرهای اول و دوم فرایند تخریب گاباپنتین در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

زنی متوسط بوده، و در $T > 2T_c$ تونل‌زنی ناچیز است به این معنی که سرعت واکنش را می‌توان با استفاده از تئوری سرعت کلاسیک محاسبه کرد. اعداد موجی موهومی $1935/8 \text{ cm}^{-1}$ و $472/2 \text{ cm}^{-1}$ به ترتیب معادل با دماهای متقاطع 443 K و 108 K هستند. با توجه به اینکه فرایند تخریب گاباپنتین در دمای



شکل ۵. ساختارهای بهینه شده گاباپنتین، حدواسط گاباپنتین ناپایدار، گاباپنتین لاکتام و حالات گذار (مطابق شکل ۳) در سطح محاسباتی MN15-L/6-31G⁺ و حلال آب

جدول ۱. توابع ترمودینامیکی و ترمودینامیکی فعالسازی تخریب گاباپنتین محاسبه شده در سطح محاسباتی MN15-L/6-31G⁺، دمای 37°C و حلال آب

واکنش	ΔH kJ/mol	ΔS J/mol.K	ΔG kJ/mol	K_{eq}	$\Delta H^\ddagger$ kJ/mol	$\Delta S^\ddagger$ J/mol.K	$\Delta G^\ddagger$ kJ/mol
گاباپنتین ناپایدار → گاباپنتین	۳۰/۷۹	-۲۵/۸۵	۳۸/۸۰	$2/90 \times 10^{-7}$	۱۵۰/۴۲	-۳۰/۰۳	۱۵۹/۷۳
گاباپنتین ناپایدار → گاباپنتین لاکتام	-۴۹/۰۶	۱۶/۵۱	-۱۰۱/۳۰	$1/17 \times 10^{-17}$	۱۲۳/۱۱	۸/۲۲	۱۲۰/۵۶

جدول ۲. ضریب تونلی شدن، ثابت سرعت و پارامترهای آرنیوسی برازش شده برای تخریب گاباپنتین در سطح محاسباتی MN15-L/6-31G⁺، دمای 37°C و حلال آب

واکنش	K	$k \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$k = A \exp[-E_a/RT]$		$k = AT^n \exp[-E_a/RT]$		
			$A \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$E_a \text{ (kJ/mol)}$	A	n	$E_a \text{ (kJ/mol)}$
گاباپنتین ناپایدار → گاباپنتین	-	$7/87 \times 10^{-10}$	$4/80 \times 10^{11}$	۱۵۲/۹۶	$1/46 \times 10^{13}$	-۰/۵۰۸	۱۵۴/۲۴
	۴/۳۶	$3/43 \times 10^{-14}$	$4/08 \times 10^{11}$	۱۴۹/۰۶	$4/53 \times 10^{10}$	-۱/۳۶۹	۱۵۲/۵۰
گاباپنتین ناپایدار → گاباپنتین لاکتام	-	$3/13 \times 10^{-8}$	$4/60 \times 10^{13}$	۱۲۵/۵۳	$3/89 \times 10^9$	۱/۳۹۶	۱۲۲/۰۲
	۱/۲۰	$3/76 \times 10^{-8}$	$3/94 \times 10^{13}$	۱۲۴/۶۶	$7/37 \times 10^8$	۱/۶۲۰	۱۲۰/۵۸

پارامترهای آرنیوسی از طریق برازش خطی Ln*k* برحسب معکوس دما در بازه دمایی ۳۱۰ ± ۲۰% محاسبه شده‌اند.

۳-۲. آمینولیز درون مولکولی گاباپنتین در حضور اتر تاجی ۱۸-کرون-۶

در ادامه سینتیک و ترمودینامیک تخریب گاباپنتین در حضور اتر تاجی ۱۸-کرون-۶ مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است. مکانیسم پیشنهادی چهار مرحله‌ای برای تخریب در حضور اتر تاجی در شکل ۶ ارائه شده است. ساختارهای بهینه شده اتر تاجی ۱۸-کرون-۶، کمپلکس‌های ۱-۳ و حالات گذار مربوطه در شکل ۷ نمایش داده شده‌اند. توابع ترمودینامیکی و ترمودینامیکی فعالسازی تخریب گاباپنتین در حضور اتر تاجی در جدول ۳ گزارش شده است. مرحله نخست شامل کمپلکس شدن بدون سد انرژی گاباپنتین با اتر تاجی ۱۸-کرون-۶ و تشکیل کمپلکس ۱ (گاباپنتین + اتر تاجی) است. فرایند کمپلکس شدن گاباپنتین با اتر تاجی گرمازا $\Delta H = -76.02 \text{ kJ/mol}$ ، خودبخودی $\Delta G = -1.82 \text{ kJ/mol}$ و تقریباً تعادلی با ثابت تعادل 2.02 است. مرحله دوم شامل واکنش درون مولکولی حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل همسایه در کمپلکس ۱ و تشکیل کمپلکس ۲ (گاباپنتین ناپایدار + اتر تاجی) با عبور از حالت گذار TS1 با عدد موجی موهومی cm^{-1} 1983.7 است. واکنش درون مولکولی حمله هسته دوستی یک مرحله گرماگیر $\Delta H = 13.09 \text{ kJ/mol}$ و غیرخودبخودی $\Delta G = 22.92 \text{ kJ/mol}$ با ثابت تعادل 1.38×10^{-14} است. در مرحله سوم مولکول آب جدا شده و کمپلکس ۳ (گاباپنتین لاکتام + اتر تاجی + آب) با عبور از حالت گذار TS2 با عدد موجی موهومی cm^{-1} 541.2 تولید می‌شود. فرایند آگیری یک مرحله گرمازا kJ/mol 541.2 ، خودبخودی $\Delta H = -67.87$ و $\Delta G = -81.41 \text{ kJ/mol}$ با ثابت تعادل 5.22×10^{13} است. در مرحله آخر، کمپلکس ۳ طی یک فرایند بدون سد انرژی بصورت گرماگیر $\Delta H = 112.54 \text{ kJ/mol}$ ، خودبخودی $\Delta G = 2.18 \text{ kJ/mol}$ و تقریباً تعادلی با ثابت تعادل 2.33 به اجزای سازنده شامل گاباپنتین لاکتام، اتر تاجی و آب تفکیک می‌شود. مقادیر انرژی آزاد گیبس فعالسازی نشان می‌دهند که همانند فرایند آمینولیز در غیاب اتر تاجی، سرعت مرحله آگیری از سرعت مرحله واکنش حمله هسته دوستی بیشتر است. اعداد موجی موهومی cm^{-1} 1983.7 و 541.2 به ترتیب معادل با دماهای متقاطع 454 K و 124 K بوده و تایید می‌کند که همانند فرایند آمینولیز در غیاب اتر تاجی، تونل زنی برای مسیر اول شدید و برای مسیر دوم ناچیز است. ضرایب تونلی شدن، ثابت‌های سرعت و پارامترهای آرنیوسی برازش شده برای مسیرهای دوم و سوم فرایند تخریب گاباپنتین در حضور اتر تاجی در جدول ۴ ارائه شده‌اند. مقادیر ضرایب تونلی شدن کوانتومی و یگنر برای مسیرهای دوم و سوم به ترتیب $4/54$ و $1/26$ محاسبه شده که با پیش‌بینی نتایج دماهای متقاطع سازگار است. ثابت‌های سرعت تصحیح شده برای مسیرهای دوم و سوم به ترتیب از مرتبه‌های 10^{-11} s^{-1} و 10^{-9} s^{-1} بوده و ثابت سرعت تصحیح شده مسیر برگشت در فرایند

همانطور که مشاهده می‌شود، مقادیر ضرایب تونلی شدن و یگنر برای مسیرهای اول و دوم به ترتیب $4/36$ و $1/20$ بدست آمده است که با پیش‌بینی نتایج دماهای متقاطع سازگار است. مقادیر ثابت‌های سرعت تصحیح شده برای مسیر اول و دوم به ترتیب از مرتبه‌های 10^{-14} s^{-1} و 10^{-8} s^{-1} هستند. مقدار ثابت سرعت تصحیح شده مسیر برگشت در فرایند حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل (k_1) $1.18 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ است. با توجه به اینکه ثابت سرعت مسیر رفت در فرایند حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل (k_1) بسیار کوچکتر از k_{-1} و k_2 است می‌توان معادله سرعت تخریب گاباپنتین را با استفاده از شکل ۳ و تقریب حالت پایا بصورت

$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} [\text{Gabapentin}]$$

نوشت. با توجه به

اینکه $k_{-1} \approx k_2$ است، ثابت سرعت تخریب گاباپنتین بصورت

$$k = \frac{k_1 k_2}{2k_2} = \frac{k_1}{2} \quad \text{یا} \quad k = \frac{k_1 k_2}{2k_{-1}} = \frac{K_{\text{eq}(1)} k_2}{2}$$

قابل

بازنویسی است. معادلات نهایی و هم سطح بودن سطوح انرژی حالات گذار مویید این مطلب است که هیچ‌کدام از مراحل را نمی‌توان به تنهایی به‌عنوان مرحله تعیین کننده سرعت^۷ گزارش

کرد [۱۹]. با کمک معادله ثابت سرعت کلی واکنش $k = \frac{k_1}{2}$

می‌توان ثابت سرعت وابسته به دمای تخریب گاباپنتین در محیط آبی را با استفاده از مقادیر ثابت سرعت اصلاح شده کوانتومی

$$k_{(310 \pm 20\%)} = 2.29 \times 10^{11} \exp\left(\frac{-17928.8}{T}\right) \\ = 2.27 \times 10^{15} n^{-1.369} \exp\left(\frac{-18342.5}{T}\right)$$

نوشت. با در نظر گرفتن معادله دو پارامتری، انرژی فعالسازی برای واکنش کلی تخریب گاباپنتین 149.06 kJ/mol است که در توافق خوبی با نتیجه تجربی گزارش شده توسط زوور و همکارانش [۷] است. در صورت استفاده از معادله ثابت سرعت

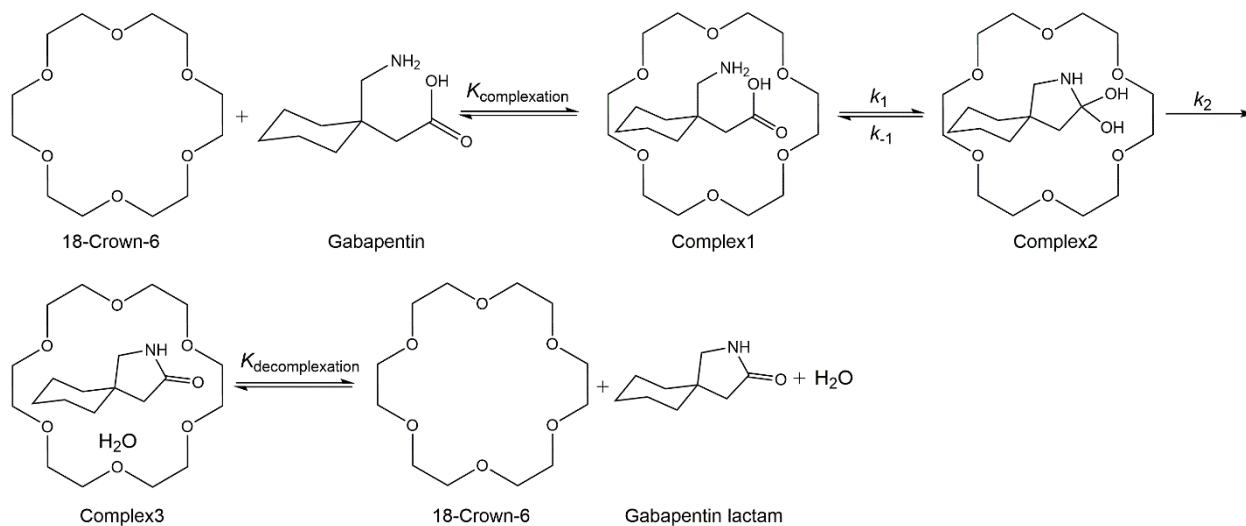
کلی واکنش $k = \frac{K_{\text{eq}(1)} k_2}{2}$ ، معادلات مذکور به شکل

$$k_{(310 \pm 20\%)} = 5.71 \times 10^6 \exp\left(\frac{-14994.0}{T}\right) \\ = 106.86 \times n^{1.620} \exp\left(\frac{-14503.2}{T}\right)$$

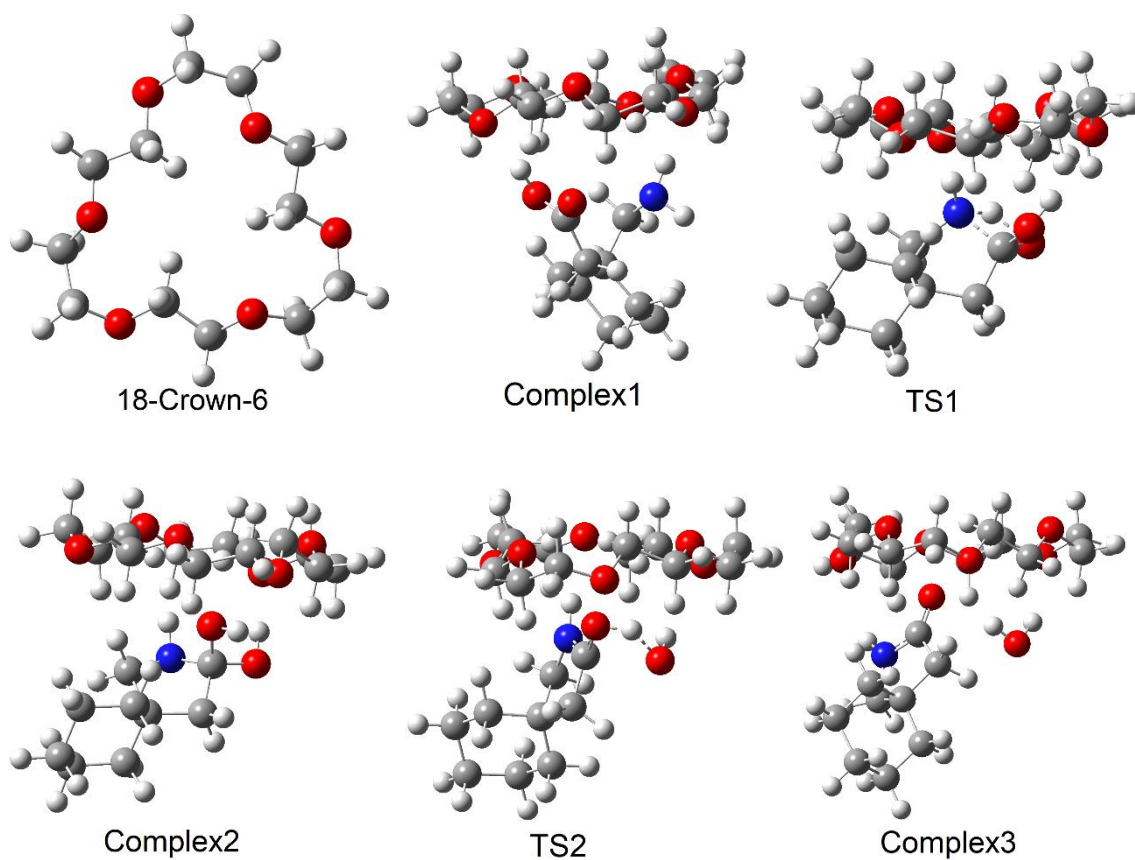
خواهد بود.

⁷ Rate-determining step (RDS)

حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل (k_{-1}) s^{-1} است. $10 \times 1/73$



شکل ۶. مکانیسم چهار مرحله‌ای پیشنهادی آمینولیز درون مولکولی (لاکتامیزاسیون) گاباپنتین در حضور اتر تاجی ۱۸-کرون-۶



شکل ۷. ساختارهای بهینه شده اتر تاجی ۱۸-کرون-۶، کمپلکس‌های ۱-۳ و حالات گذار مربوطه (مطابق شکل ۶) در سطح محاسباتی MN15-L/6-31G* و

حلال آب

جدول ۳. توابع ترمودینامیکی و ترمودینامیکی فعالسازی تخریب گابانتین محاسبه شده در حضور اتر تاجی در سطح محاسباتی MN15-L/6-31G^{*} دمای ۳۷° و حلال آب

واکنش	ΔH kJ/mol	ΔS J/mol.K	ΔG kJ/mol	K_{eq} -	$\Delta H^\ddagger$ kJ/mol	$\Delta S^\ddagger$ J/mol.K	$\Delta G^\ddagger$ kJ/mol
کمپلکس ۱ → گابانتین + اتر تاجی	-۷۶/۰۲	-۲۳۹/۳۷	-۱/۸۲	۲/۰۲	-	-	-
کمپلکس ۱ → کمپلکس ۲	۱۳/۰۹	-۳۱/۷۲	۲۲/۹۲	$1/38 \times 10^{-14}$	۱۳۵/۲۳	-۲۴/۹۵	۱۴۲/۹۶
کمپلکس ۲ → کمپلکس ۳	-۶۷/۸۷	۴۳/۶۸	-۸۱/۴۱	$5/22 \times 10^{-13}$	۱۳۶/۴۵	۲۶/۵۱	۱۲۸/۲۳
محصولات → کمپلکس ۳	۱۱۲/۵۴	۳۷۰/۰۷	-۲/۱۸	۲/۳۳	-	-	-

جدول ۴. ضریب تونلی شدن، ثابت سرعت و پارامترهای آرنیوسی برازش شده برای تخریب گابانتین در حضور اتر تاجی در سطح محاسباتی MN15-L/6-31G^{*} دمای ۳۷° و حلال آب

واکنش	K	k (s ⁻¹)	$k=A\exp[-E_a/RT]$		$k=AT^n\exp[-E_a/RT]$		
			A (s ⁻¹)	E_a (kJ/mol)	A	n	E_a (kJ/mol)
کمپلکس ۱ → کمپلکس ۲	-	$5/26 \times 10^{-12}$	$8/84 \times 10^{11}$	۱۳۷/۷۷	$2/52 \times 10^{13}$	-۰/۴۹۹	۱۳۹/۰۳
	۴/۵۴	$2/39 \times 10^{-11}$	$8/61 \times 10^{11}$	۱۳۳/۸۳	$1/01 \times 10^{16}$	-۱/۳۹۵	۱۳۷/۳۴
کمپلکس ۲ → کمپلکس ۳	-	$1/60 \times 10^{-9}$	$4/12 \times 10^{14}$	۱۳۸/۸۴	$5/76 \times 10^9$	۱/۶۶۴	۱۳۴/۶۶
	۱/۲۶	$2/02 \times 10^{-9}$	$3/42 \times 10^{14}$	۱۳۷/۷۵	$9/36 \times 10^8$	۱/۹۰۶	۱۳۲/۹۶

پارامترهای آرنیوسی از طریق برازش خطی $\ln k$ برحسب معکوس دما در بازه دمایی ۳۱۰ ± ۲۰ K محاسبه شده‌اند.

نسبت به TS1 نشان می‌دهند که مرحله آگیری از کمپلکس ۲ مرحله تعیین کننده سرعت خواهد بود [۱۹]. ثابت سرعت وابسته به دمای تخریب گابانتین کمپلکس شده با اتر تاجی در محیط آبی با استفاده از مقادیر ثابت سرعت اصلاح شده کوانتومی

$$k_{(310 \pm 20\%)} = 4.72 \exp\left(\frac{-16568.4}{T}\right)$$

$$= 12.92 \times 10^{-6} n^{1.906} \exp\left(\frac{-15992.3}{T}\right)$$

است. با مقایسه ثابت سرعت تخریب گابانتین در غیاب اتر تاجی ($3/93 \times 10^{-10} \text{ s}^{-1}$) و در حضور اتر تاجی ($2/79 \times 10^{-23} \text{ s}^{-1}$) در دمای ۳۷° می‌توان نتیجه‌گیری کرد که اتر تاجی ۱۸-کرون-۶ قادر به کاهش سرعت آمینولیز درون مولکولی گابانتین بوده و

با توجه به اینکه مرحله کمپلکس شدن گابانتین با اتر تاجی تعادلی (با تمایل به تولید کمپلکس ۱) و سریع (بدون سد انرژی) است می‌توان در نظر گرفت که کمپلکس ۱ پس از مصرف سریع تولید شده در نتیجه معادله سرعت تخریب کمپلکس ۱ در حضور اتر تاجی

$$\text{rate} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2} [\text{Complex1}]$$

بصورت خواهد بود. با

توجه به اینکه ثابت سرعت مسیر رفت در فرایند حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل (k_1) بسیار کوچکتر از k_{-1} و k_2 بوده و $k_1 \gg k_2$ ، ثابت سرعت تخریب کمپلکس ۱ بصورت

$$k = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} = K_{eq(1)} k_2$$

بالاتر بودن سطح انرژی آزاد گیبس TS2 به اندازه ۸/۱۹ kJ/mol

- [5] Z. Zong, J. Qiu, R. Tinmanee, L.E. Kirsch, J. Pharm. Sci., 101, 2123-2133, (2012).
- [6] C.H. Hsu, S.Y. Lin, Thermochim. Acta, 486, 5-10, (2009).
- [7] E. Zour, S.A. Lodhi, R.U. Nesbitt, S.B. Silbering, P.R. Chaturvedi, Pharm. Res., 9, 595-600, (1992).
- [8] H.N. Bockbrader, D. Wesche, R. Miller, S. Chapel, N. Janiczek, P. Burger, Clin. Pharmacokinet., 49, 661-669, (2010).
- [9] P. Agarwal, A. Griffith, H.R. Costantino, N. Vaish, Neuropsychiatr Dis. Treat., 6, 151-158, (2010).
- [10] A.S. Kearney, S.C. Mehta, G.W. Radebaugh, Int. J. Pharm., 78, 25-34, (1992).
- [11] G. Chehardoli, A. Bahmani, Supramol. Chem., 31, 221-238, (2019).
- [12] H.S. Yu, X. He, D.G. Truhlar, J. Chem. Theory Comput., 12, 1280-1293, (2016).
- [13] K. Fukui, Acc. Chem. Res., 14, 363-368, (1981).
- [14] A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, J. Phys. Chem. B, 113, 6378-6396, (2009).
- [15] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A.V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery-Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T.A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, Gaussian 16, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [16] S. Canneaux, F. Bohr, E. Henon, J. Comp. Chem., 35, 82-93, (2014).
- [17] E. Wigner, J. Chem. Phys., 5, 720-725, (1937).
- [18] J.O. Richardson, Faraday Discuss., 195, 49-67, (2016).
- [19] S. Kozuch, J.M.L. Martin, Chem. Phys. Chem., 12, 1413-1418, (2011).

به عنوان حامل داروی گاباپنتین می تواند مورد نظر باشد. این کاهش سرعت ناشی از کاهش ثابت تعادل مرحله حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل و افزایش انرژی فعالسازي مرحله آبیگری در حضور کرون اثر به اندازه $12/38 \text{ kJ/mol}$ است.

۴. نتیجه گیری

در گذشته با هدف کاهش سرعت آمینولیز درون مولکولی گاباپنتین و در نتیجه کاهش دز مصرف این دارو، قابلیت سیکلودکسترین های متفاوت ارزیابی و نتایج نشان داده بود که سرعت تخریب گاباپنتین در حضور سیکلودکسترین ها تسریع می شود. در این تحقیق توانمندی اثر تاجی ۱۸-کرون-۶ به عنوان یک نانوحامل در کاهش سرعت تخریب گاباپنتین با استفاده از روش های مکانیک کوانتومی مورد ارزیابی قرار گرفته است. کلیه محاسبات در سطح MN15-L/6-31G⁺ و محیط الکتروستاتیکی حلال آب انجام شده است. پارامترهای سینتیکی و ترمودینامیکی واکنش تخریب گاباپنتین در دمای زیستی بدن انسان تخمین زده شده اند. در غیاب و حضور اثر تاجی مرحله حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل گرماگیر، غیر خودبخودی و با اثرات تونل زنی کوانتومی قوی است در حالی که، مرحله آبیگری گرمازا، خودبخودی و با اثرات تونل زنی کوانتومی ضعیف است. مطابق مکانیسم های پیشنهادی و نتایج بدست آمده واکنش تحت شرط تقریب حالت پایا است به نحوی که در غیاب اثر تاجی مرحله تعیین کننده سرعت وجود ندارد ولی مرحله آبیگری در حضور اثر تاجی تعیین کننده سرعت است. نتایج سینتیکی نشان داده است که در حضور اثر تاجی سرعت تخریب گاباپنتین کاهش یافته و این ماده می تواند بعنوان حامل داروی گاباپنتین مورد توجه قرار بگیرد. کاهش سرعت در حضور اثر تاجی ناشی از کاهش ثابت تعادل مرحله حمله هسته دوستی گروه آمین به گروه کربونیل و افزایش انرژی فعالسازي مرحله آبیگری است.

۵. مراجع

- [1] Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, National Institute for Health and care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/chapter/Recommendations>, 2020.
- [2] S.V. Sobel, Successful Psychopharmacology: Evidence-Based Treatment Solutions for Achieving Remission, W. W. Norton, New York, United States, 2012.
- [3] E. Wyllie, Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer, Philadelphia, USA, 2020.
- [4] A. Kumar, S.R. Soudagar, A.M. Nijasure, N.B. Panda, P. Gautam, G.R. Thakur, Process For Synthesis of Gabapentin, IPCA Laboratories Ltd, Mumbai (IN), 2008.



The effect of 18-crown-6 ether as nano carrier on the rate of intramolecular lactamization of gabapentin drug

E.Zahedi*, M.Mozaffari, N.Taleb

Department of Chemistry, Herbal Medicines Raw Materials Research Center, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Abstract:

Crown ethers with unique structures can transported across membranes and used as drug carriers. In this research the effect of 18-crown-6 ether as nano carrier on the rate of intramolecular lactamization of gabapentin drug has been studied at the MN15-L/6-31G* level of theory. Crossover temperatures computed from the vibrational frequencies of saddle points indicate that the nucleophilic attack by the amine functionality at the neighboring carbonyl moiety step is dominated by deep quantum tunneling while the dehydration step is dominated by shallow tunneling. According to the suggested mechanisms, degradation of gabapentin in the absence and presence of crown ether is in the steady-state regime. The nucleophilic attack step is endothermic and non-spontaneous while the dehydration step is exothermic and spontaneous. Decreasing of the equilibrium constant of the nucleophilic attack step and an increase in the activation energy of the dehydration step by 12.38 kJ/mol in the presence of crown ether lead to a retarding of the reaction rate of gabapentin degradation. 18-Crown-6 crown ether can be considered as a nanocarrier of gabapentin

Keywords: gabapentin, 18-crown-6 ether , nanocarrier, crossover temperature, kinetics, thermodynamics