

Vilniaus universitetas
Fizikos fakultetas
Cheminės fizikos institutas

Benjaminas Malmiga

**IBUPROFENO TIRPALAI HIDROTROPINIŲ MEDŽIAGŲ IR VANDENS MIŠINIUOSE:
HIDROTROPIJOS MOLEKULINIO MECHANIZMO TYRIMAS QM/MD METODAIS**

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Cheminės fizikos studijų programa

Studentas

Benjaminas Malmiga

Darbo vadovas

prof. Kęstutis Aidas

Instituto direktorius

prof. Darius Abramavičius

Vilnius 2026

Turinys

Įvadas	4
1 Literatūros apžvalga	6
1.1 Molekulinė dinamika	6
1.1.1 Jėgų laukų metodai	6
1.1.2 Judėjimo lygčių integravimo algoritmai	8
1.1.3 Verlet algoritmas	9
1.1.4 Šokliuojančios varlės algoritmas	9
1.1.5 Greičio Verlet algoritmas	10
1.2 Kvantinė chemija	11
1.2.1 Elektroninė Šriodingerio lygtis	11
1.2.2 Sleiterio determinantas	12
1.2.3 Hartrio-Foko artinys	12
1.2.4 Hohenbergo-Kono teoremos	13
1.2.5 Kono-Šamo lygtys	14
1.3 Branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija	16
1.3.1 Larmoro precesija	17
1.3.2 Cheminis poslinkis	17
1.4 Hidrotropija	18
1.4.1 Joniniai skysčiai	19
1.4.2 Cholino salicilatas	20
1.4.3 Natrio salicilatas	20
1.4.4 Ibuprofenas	20
2 Darbo metodika	22
2.1 MD simuliacijos	22
2.1.1 Pradinių sistemų sudarymas	22
2.1.2 Simuliacijų vykdymas	22
2.1.3 Trajektorijų analizė	23
2.2 BMR spektro modeliavimas	23
3 Rezultatai	24
3.1 RDF analizė	24
3.1.1 Ibuprofeno grupių sąveika su vandens molekulėmis	24
3.1.2 Ibuprofeno grupių sąveika su salicilato jonais	26
3.1.3 Ibuprofeno grupių sąveika su katijonais	29
3.2 BMR spektrai	30
Išvados	33

Literatūra	34
Santrauka	39

Įvadas

Viena iš opių farmacijos pramonėje sprendžiamų problemų yra vaistinių medžiagų tirpumas vandenyje: beveik 70% naujai atrandamų vaistinių junginių kandidatų pasižymi prastu tirpumu vandenyje [1]. Vaisto įsisavinamumą iš esmės lemia du pagrindiniai veiksniai – medžiagos tirpumas virškinamajame trakte ir absorbcija žarnyne. Taigi, viena pagrindinių strategijų pagerinti šias vaistų savybes yra tirpumo vandenyje gerinimas. Vienas iš būdų pagerinti tirpumą yra hidrotropijos pritaikymas.

Hidrotropijos sąvoka suformuluota 1916 m. biochemiko Carl A. Neuberg. Hidrotropai – amfifilinės struktūros molekulės, kurios sąveikaudamos su vandenyje prastai tirpiaisiais junginiais, geba pagerinti šių junginių tirpumą net keliomis eilėmis [2]. Tipiški hidrotropai yra organinės molekulės, turinčios jonines grupes, nors sutinkama ir neutralių hidrotropų. Hidrofobinę molekulės dalį gali sudaryti alifatinės grandinės ar aromatiniai žiedai, o hidrofilinę – krūvį turinti jonizuota grupė, pavyzdžiui, amonio ar karboksilato grupės. Hidrofobinė hidrotropinės molekulės dalis sąveikauja su prastai tirpia molekule van der Valso sąveikomis kaip Londono dispersinėmis jėgomis [3] ar esant aromatiniam žiedams gali sąveikauti π – π stekingu [4]. Nors hidrotropai jau pritaikomi pramonėje, tikslus tirpumo gerinimo mechanizmas nėra žinomas – yra keliamos trys skirtingos hipotezės: saviagregacija, vandens struktūros pokyčiai ir mažų stochiometrinių kompleksų susidarymas [5]. Kiekvienas iš šių paaiškinimų turi trūkumų ir privalumų, kurie bus aptarti vėliau.

Vienas iš hidrotropinių medžiagų pavyzdžių yra joniniai skysčiai – organinių druskų junginiai, kurių lydymosi temperatūra yra mažesnė už 100 °C 1 atm slėgyje [6]. Joniniai skysčiai yra gana plati cheminių medžiagų klasė, tačiau viena pagrindinių problemų, norint pritaikyti šiuos junginius vaistų tirpinimui, yra šių druskų toksiškumas. Todėl farmaciniams pritaikymams ieškomos joninės poros, kurios būtų tinkamos biologiniams pritaikymams. Gana patikimas būdas kurti vartojimui pritaikytus preparatus – naudoti jau organizmui būdingas chemines medžiagas, kaip aminorūgštis ar kitus metabolitus. Vienas iš tokių metabolitų – cholino katijonas, kuris sintetinamas kepenyse. Cholino katijoną suporavus su salicilato anijonu gaunamas biologiniam pritaikymui tinkamas joninis skystis, pasižymintis hidrotropinėmis savybėmis [7, 8]. Literatūroje parodyta, kad pavienių cholino katijono ar salicilato anijono įtraukimas į mažai vandenyje tirpų vaistą, pvz. ibuprofeno tirpalą, pagerina vaisto tirpumą vandenyje – iki 100 kartų pridėjant natrio salicilato, 2-3 kartus pridėjant cholino chlorido. Tačiau į sistemą įtraukus tiek cholino, tiek salicilato jonus, stebimas reikšmingas (iki 6000 kartų) tirpumo pagerėjimas – hidrotropinis efektas [8]. Šį efektą lemia pakitusi ibuprofeno molekulės cheminė aplinka, todėl norint paaiškinti hidrotropinio efekto mechanizmą, tenka tirti solvatuojamos molekulės pirmojo solvatacinio sluoksnio struktūros pokyčius.

Šio darbo tikslas – įvertinti joninio skysčio cholino salicilato bei natrio salicilato druskos hidrotropinio poveikio ibuprofeno vaistinei molekulei mechanizmą. Šiam tikslui įgyvendinti suformuluoti trys uždaviniai:

1. Atlikti ibuprofeno tirpalų vandenyje molekulinės dinamikos simuliacijas vandens ir natrio salicilato, vandens ir cholino salicilato mišiniuose, kuomet druskų molinė dalis mišinyje varijuoja nuo 3% iki 7%.

2. Ištirti ibuprofeno molekulės pirmojo solvacinio sluoksnio struktūrą vandeniniame tirpale ir vandens-druskų mišiniuose.
3. Taikant jungtinį kvantinės mechanikos/molekulinės dinamikos metodą apskaičiuoti ibuprofeno ^1H BMR spektrus vandeninėje ir druskų-vandens mišinių terpėse bei įvertinti juose atsispindinčius ibuprofeno pirmojo solvacinio sluoksnio struktūrinius pokyčius.

1 Literatūros apžvalga

1.1 Molekulinė dinamika

Molekulinės dinamikos (MD) simuliacijos yra metodas, kuriuo naudojantis skaitmeniškai modeliuojama molekulinės sistemos evoliucija laike. MD simuliacijos metu molekulės yra aprašomos klasikinės fizikos dėsniais – molekulių judėjimas aprašomas Niutono antruoju dėsniu, neatsižvelgiant į molekulės elektronų kvantines savybes. Taigi, molekulių sąveikos aprašomos molekulinės mechanikos jėgų lauku, kuris parametrizuojamas kvantinės mechanikos skaičiavimais ar eksperimentiniais duomenimis [9].

1.1.1 Jėgų laukų metodai

Norint modeliuoti cheminės sistemos evoliuciją, būtina turėti matematinę išraišką sistemos potencinei energijai kaip funkciją nuo visų sistemos branduolių pozicijų. Teoriškai potencinės energijos paviršių galima apskaičiuoti elektroninės struktūros metodais, tačiau tai įgyvendintina tik mažoms molekulėms. Dėl šios priežasties pasitelkiama jėgų laukų (JL) metodais – elektroninė energija aprašoma kaip parametrinė funkcija nuo branduolių koordinačių, o parametrai, kaip minėta, gaunami iš eksperimentinių duomenų ar kvantinės mechanikos skaičiavimų. Jėgų lauko energiją galima išskleisti į skirtingų energijos funkcijų sumą – E_{JL} išskiriame į 6 funkcijas:

$$E_{JL} = E_{ryšio} + E_{kampo} + E_{ds} + E_{el} + E_{vdw} + E_{jung} \quad (1)$$

Čia $E_{ryšio}$ – cheminio ryšio valentinių virpesių energija; E_{kampo} – deformacinių virpesių (kampo tarp dviejų gretimų cheminių ryšių kitimo) energija; E_{ds} – dvisienio kampo energija, aprašanti sukimasi apie cheminį ryšį; E_{el} – elektrostatinės sąveikos energija; E_{vdw} – van der Valso sąveikų energiją ir E_{jung} – sąveikos tarp valentinių ir deformacinių virpesių bei ryšių sukimosi energijos terminas.

Pirmosios trys energijos funkcijos aprašo vidujmolekulinės sąveikas, t.y. sąveikas susijusias su molekulės kovalentiniais ryšiais, o E_{el} ir E_{vdw} aprašo nekovalentines atomų-atomų sąveikas. Cheminio ryšio energijos funkcija $E_{ryšio}$ aprašo ryšio tarp atomų A ir B valentinius virpesius. Paprasčiausia šios funkcijos išraiška:

$$E_{ryšio}(R^{AB}) = k^{AB}(R^{AB} - R_0^{AB})^2 = k^{AB}(\Delta R^{AB})^2 \quad (2)$$

Čia k^{AB} – cheminio ryšio A-B jėgos konstanta, R – cheminio ryšio ilgis, R_0 – pusiausvirasis ryšio ilgis. Tokia ryšio energijos išraiška yra analogiška harmoniniui osciliatoriui, tačiau stipriai įtemptai ar tankiai išsidėsčiusiai sistemai tokios aproksimacijos rezultatai nesutinka su eksperimentiniais duomenimis. Tokiu atveju turimą išraišką galima praplėsti Teiloro eilute, tačiau harmoninio osciliatoriaus aproksimacija pakankamai tiksliai pritaikoma daugeliui pusiausvyrų sistemų.

Kampo lankstymąsi aprašanti funkcija E_{kampo} aprašo kampo kitimą tarp atomų A-B-C. Kaip ir

valentinių virpesių funkcija, E_{kampo} išreiškiama harmoninio osciliatoriaus pavidalu:

$$E_{kampo}(\Theta^{ABC}) = k^{ABC} (\Theta^{AB} - \Theta_0^{AB})^2 \quad (3)$$

Θ – kampas tarp atomų ABC, Θ_0 – pusiausvirasis kampas, k^{ABC} – jėgos konstanta.

Dvisienių kampų energijos funkcija E_{ds} aprašo energijos pokytį, kuomet vyksta rotacija apie ryšį B-C atomų eilutėje A-B-C-D. Dvisienio kampo energijos funkcija išreiškiama Furjė eilute:

$$E_{ds}(\omega) = \sum_{n=1} V_n \cos(n\omega) \quad (4)$$

Čia n aprašo periodiškumą – kiek kartų pilnai apsisukus apie ryšį 360° sistema grįžta į pradinį tašką. ω – dvisienis kampas tarp A ir D atomų, V_n – rotacijos barjero konstanta.

Elektrostatinės sąveikos funkcija E_{el} apibūdina sąveiką tarp dviejų taškinčių krūvių A ir B, aprašomą Kulono potencialo:

$$E_{el}(R^{AB}) = \frac{Q^A Q^B}{\varepsilon R^{AB}} \quad (5)$$

Čia Q_A ir Q_B yra taškiniai krūviai, R^{AB} – atstumas tarp jų, ε – dielektrinė skvarba.

Funkcija E_{vdw} – van der Valso sąveikos energija – aprašanti tarpmolekulinę traukos/stūmos sąveiką tarp atomų. Funkcijos vertės ypač didelės, kuomet atstumo R vertė artėja prie 0, atstumas atitinkantis potencialo minimumą vadinamas pusiausviruoju atstumu, o R artėjant link begalybės, potencialo vertės artėja prie nulio (atomai nebesąveikauja). Šią sąveiką aprašo Lenardo Džounso potencialas:

$$E_{LJ}(R) = \epsilon \left[\left(\frac{R_0}{R} \right)^{12} - 2 \left(\frac{R_0}{R} \right)^6 \right] \quad (6)$$

Čia R_0 – pusiausvirasis atstumas, atitinkantis potencialo energijos minimumą, ϵ – energijos minimumo (potencinės duobės) gylis. R^{-12} eilės narys apibūdina stūmą, o R^{-6} – trauką.

Kadangi nepatogu kiekvienai simuliacijai parametrizuoti naujus jėgų laukus (potencialus), yra sukurti bendriniai potencialai, kaip kad šiame darbe naudojamas AMBER potencialas [10]. Bendrai šie potencialai van der Valso potencialą aprašo tik sąveikoms tarp vienodų atomo tipų. Norint aprašyti heterogenišką sistemą pasitelkiamos Lorentz-Berthelot maišymosi taisyklės. Lorentz'o taisyklė apibrėžia R_0 kaip:

$$R_{0,AB} = \frac{R_{0,A} + R_{0,B}}{2} \quad (7)$$

Čia $R_{0,AB}$ – pusiausvirasis atstumas tarp A ir B atomų, $R_{0,A}$ – pusiausvirasis atstumas tarp A atomų, $R_{0,B}$ – pusiausvirasis atstumas tarp B atomų.

Berthelot taisyklė apibrėžia potencinės duobės gylį ϵ_{AB} sąveikai tarp A ir B atomų:

$$\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_A \epsilon_B} \quad (8)$$

Čia ϵ_A – duobės gylis sąveikaujant A tipo atomams, ϵ_B – duobės gylis sąveikaujant B tipo atomams.

Pirmosios 5 jėgų laukos išraiškos funkcijos yra būdingos visiems jėgų laukams, o E_{jung} funkcija yra jungiamasis narys, skirtas aprašyti kitų fundamentinių narių tarpusavio sąveiką. Jei, pavyzdžiui, pažvelgtume į vandens molekulę, žinome jos H-O-H pusiausvirąjį kampą bei O-H ryšio pusiausvirąjį ilgį, tačiau jei kampą tarp atomų sumažintume, tada pasikeistų ir optimalaus ryšio ilgio vertė. Norint modeliuoti šią dinamiką, reikia nario, kuris priklausytų tiek nuo kampo, tiek nuo ryšio ilgio. E_{jung} yra skirstomas į smulkesnius jungiamuosius narius, kurie užrašomi kaip pirmos eilės Teiloro plėtinio produktai. Tokių jungiamųjų narių yra daug, todėl paprastumo dėlei verta užrašyti tik svarbiausiąjį – kampo/ryšio ilgio sąveikos narį $E_{ryšio/kampo}$:

$$E_{ryšio/kampo} = k^{ABC} (\Theta^{ABC} - \Theta_0^{ABC}) [(R^{AB} - R_0^{AB}) - (R^{BC} - R_0^{BC})] \quad (9)$$

Išraiškoje naudojama jėgos konstanta dažniausiai neatsižvelgia į visų eilėje esančių atomų tipus, pavyzdžiui $E_{ryšio/kampo}$ naryje, pasirenkama konstanta paprastai priklauso tik nuo centrinio atomo, šiuo atveju $k^{ABC} = k^B$ arba pasirenkama universali konstanta, nepriklausanti nuo konkretaus atomo tipo. Verta paminėti, jungiamųjų narių įtraukimas gali būti brangus skaičiavimo išteklių atžvilgiu, ir nesuteikti pridėtinės vertės, todėl vykdant MD simuliacijas (ypač didelėms sistemoms) reikia nuspręsti ar verta įtraukti jungiamuosius narius, šio darbo atveju jie neįtraukiami [11].

1.1.2 Judėjimo lygčių integravimo algoritmai

Iš esmės MD simuliacijos vykdomos naudojant turimas molekulių pozicijas, greičius, pagreičius bei kitą judėjimo informaciją esamu laiku t tam, kad būtų galima apskaičiuoti šiuos parametrus vėlesniam laikui $t + \delta t$. Priklausomai nuo $t + \delta t$ intervalo dydžio galima parinkti skirtingus metodus. Klasikinė judėjimo trajektorija yra tolydi, norint ją aproksimuoti naudojant koordinates laiko taške $t + \delta t$ pasitelkiame Teiloro eilutę:

$$r(t + \delta t) = r(t) + \delta t v(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 a(t) + \frac{1}{6} \delta t^3 b(t) + \dots \quad (10)$$

Čia t – laikas, δt – laiko žingsnis, r – dalelės pozicija, v – greitis, a – pagreitis, b – trečios eilės pozicijos išvestinė pagal t . Žinoma, kuo daugiau įtraukiame narių, tuo tikslesnis artinys, tačiau išraiška darosi sudėtinga. Algoritmui, kuris parenkamas MD simuliacijų vykdymui, galima įvardinti kelias pageidautinas savybes:

1. Greitis, mažos atminties sąnaudos.
2. Pakankamai ilgas δt žingsnis.

3. Sutapimas su klasikine trajektorija.
4. Turi tenkinti energijos ir judesio kiekio tvermės dėsni bei pasižymėti grįžtamumu laike.
5. Išraiška turi būti paprasta.

Tikriausiai svarbiausia įvardinta savybė yra pakankamai geras δt intervalo dydis, o skaičiavimo kaštai ir sutapimas su klasikine trajektorija balansuojami tarpusavyje pagal poreikį – skaičiavimo greitis aukojamas norint pasiekti kuo ilgesnį greičio intervalą. Energijos tvermė taip pat prastėja didėjant laiko žingsniui, todėl visada tenka rinktis tarp skaičiavimų kainos ir tikslumo.

1.1.3 Verlet algoritmas

Vienas iš plačiausiai naudojamų algoritmų Niutono judėjimo lygčių integravimui yra Verlet integracija, dar vadinama Størmer metodu [12]. Verlet integracija pateikia sprendinius antros eilės diferencialinėms lygtims; metodas ypatingas tuo, kad būsimosios pozicijos išraiškoje panaikinamas greičio narys $v(t)$ ir naudojamas buvusiosios pozicijos narys $r(t - \delta t)$:

$$r(t + \delta t) = 2r(t) - r(t - \delta t) + \delta t^2 a(t) \quad (11)$$

Kaip jau minėta, šioje išraiškoje nėra $v(t)$ nario – jis panaikinamas atlikus būsimosios ir buvusiosios pozicijų plėtinių sudėtį:

$$\begin{aligned} r(t + \delta t) &= r(t) + \delta t v(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 a(t) + \dots \\ r(t - \delta t) &= r(t) - \delta t v(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 a(t) - \dots \end{aligned} \quad (12)$$

Greičio nario panaikinimas sumažina algoritme naudojamų kintamųjų skaičių, tačiau jei norime įvertinti kinetinę energiją, greitį galima apsiskaičiuoti šia išraiška:

$$v(t) = \frac{r(t + \delta t) - r(t - \delta t)}{2\delta t} \quad (13)$$

Išraiškai (11) būdingos δt^4 eilės paklaidos, o (13) būdingos δt^2 . Norint gauti tikslesnį $v(t)$ reikia įtraukti daugiau kintamųjų, kas jau nepageidautina, kadangi $v(t)$ galime apsiskaičiuoti tik jau žinodami $r(t + \delta t)$. Buvusios pozicijos nario įtraukimas į išraišką taip pat yra parankus tuo, kad $r(t - \delta t)$ ir $r(t + \delta t)$ yra simetriški laiko atžvilgiu – t.y. patenkinama laiko grįžtamumo sąlyga [12].

1.1.4 Šokliuojančios varlės algoritmas

Kaip matome, įprastu Verlet algoritmu norėdami gauti greičius susiduriame su nepatogumais ir netikslumais. Dėl šios priežasties įprastai Verlet išraiškai atliktos modifikacijos – viena iš jų – pusės žingsnio šokliuojančios varlės (angl. *leap-frog*) algoritmas:

$$\begin{aligned} r(t + \delta t) &= r(t) + \delta t v(t + \frac{1}{2}\delta t) \\ v(t + \frac{1}{2}\delta t) &= v(t - \frac{1}{2}\delta t) + \delta t a(t) \end{aligned} \quad (14)$$

Atmintyje yra laikomos esamos pozicijos $r(t)$, pagreičiai $a(t)$ ir pusžingsnio greičiai $v(t - \frac{1}{2}\delta t)$. Pirmiau apskaičiuojamas $v(t + \frac{1}{2}\delta t)$ – greičiai „peršoka“ koordinates ir gaunamos kitos pusžingsnio greičio vertės. Šio šuolio metu esamo laiko greitis $v(t)$ apskaičiuojamas taip:

$$v(t) = \frac{1}{2}(v(t + \frac{1}{2}\delta t) + v(t - \frac{1}{2}\delta t)) \quad (15)$$

Tokiu būdu pozicijos ir greičiai yra apskaičiuojami kartu – galima apsiskaičiuoti energiją bei kitus parametrus, kurie priklauso nuo pozicijos ir greičio. Gautos vertės vėl panaudojamos tęsti skaičiavimus kitam žingsniui [12].

1.1.5 Greičio Verlet algoritmas

Leapfrog algoritmas suteikia galimybę išrašyti greičius, tačiau ne tam pačiam laiko momentui – greičiai išrašyti laiko pusžingsniui, tačiau idealiai norėtusi išrašyti pozicijas, greičius ir pagreičius tam pačiam laiko taškui. Tokiu tikslu sukurta Verlet algoritmo modifikacija – greičio Verlet:

$$\begin{aligned} r(t + \delta t) &= r(t) + \delta t v(t) + \frac{1}{2}\delta t^2 a(t) \\ v(t + \delta t) &= v(t) + \frac{1}{2}\delta t [a(t) + a(t + \delta t)] \end{aligned} \quad (16)$$

Greičio Verlet algoritmas įvykdomas dvejais etapais: pradžioje apskaičiuojamos naujos pozicijos pagal (16) ir tada apskaičiuojami greičiai pusžingsniui:

$$v(t + \frac{1}{2}\delta t) = v(t) + \frac{1}{2}\delta t a(t) \quad (17)$$

Antruoju žingsniu apskaičiuojamos jėgos ir pagreičiai laiko taške $t + \delta t$:

$$v(t + \delta t) = v(t + \frac{1}{2}\delta t) + \frac{1}{2}\delta t a(t + \delta t) \quad (18)$$

Taigi, laiko taške $t + \delta t$ galima apskaičiuoti kinetinę energiją, o kintamųjų skaičius atitinka įprastąjį Verlet algoritmą. Greičio Verlet paprastumas ir patogumas padaro jį vienu patraukliausių algoritmų MD simuliacijų vykdymui, tačiau lyginant su kitais integravimo metodais, reikalauja daugiausiai resursų [12].

1.2 Kvantinė chemija

Klasikinio modelio neužtenka aprašyti sistemoms, kurios sudarytos iš labai mažų dalelių, kaip kad mūsų nagrinėjamos molekules, kadangi molekulės sudarantys elektronai ir atomų branduoliai pasižymi tiek bangos, tiek dalelės savybėmis. Kvantinė mechanika suteikia įrankius aprašyti dalelės-bangos energiją ir poziciją, kuomet žinoma jos masė ir krūvis. Tokiu tikslu yra postuluojuama Šriodingerio lygtis:

$$\hat{H}\Psi_i = E_i\Psi_i \quad (19)$$

Čia $\hat{H}$ - sistemos hamiltonianas, Ψ_i - banginė funkcija, E_i - sistemos energija, i - būsenų numeravimo indeksas.

Deja, tikslus Šriodingerio lygties sprendimas įmanomas tik paprastoms sistemoms, kurios sudarytos iš vienos ar dviejų dalelių. Didėjant sistemą sudarančių dalelių skaičiui, susiduriama su „daugelio kūnų“ problema – dalelių tarpusavio sąveikos komplikuoja banginės funkcijos išraišką ir ženkliai apsunkina jos sprendimą.

1.2.1 Elektroninė Šriodingerio lygtis

Šriodingerio lygtis (19) yra kartinė lygtis, aprašanti kvantinės sistemos būseną. Molekulinis hamiltonianas atomų sistemai, sudarytai iš M branduolių ir N elektronų, susideda iš 5 narių. Atominių vienetų sistemoje hamiltonianas išreiškiamas taip:

$$\hat{H} = \underbrace{-\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2}_{\hat{T}_e} - \underbrace{\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2}_{\hat{T}_b} - \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}}}_{V_{eb}} + \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}}}_{V_{ee}} + \underbrace{\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}}_{V_{bb}} \quad (20)$$

Čia M_A - santykis tarp A-tojo branduolio masės ir elektrono masės, Z_A - A-tojo branduolio atominis skaičius, $\nabla_{i/A}^2$ - diferencialiniai Laplasiano operatoriai i-tojo elektrono ir A-tojo branduolio atžvilgiu, $r_{i/A}$ - atstumas tarp i-tojo elektrono ir A-tojo branduolio. Išraišką (20) galima sutraukti į penkis narius:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_b + V_{eb} + V_{ee} + V_{bb} \quad (21)$$

Čia $\hat{T}_e$ - elektronų kinetinės energijos operatorius, $\hat{T}_b$ - branduolių kinetinės energijos operatorius, V_{eb} - traukos (Kulono) tarp elektronų ir branduolių potencinės energijos operatorius, V_{ee} - stūmos tarp elektronų potencinės energijos operatorius, V_{bb} - stūmos tarp branduolių potencinės energijos operatorius.

Kaip ir buvo minėta, sprendžiant Šriodingerio lygtį sistemai su daug dalelių, susiduriama su daugelio kūnų problema, todėl tenka taikyti artinius, supaprastinančius Šriodingerio lygties išraišką. Lyginant branduolių ir elektronų masės santykius galima pastebėti, kad mažiausiojo atomo - vandenilio - branduolys yra apie 1836 kartus sunkesnis už elektroną, kas suteikia motyvą traktuoti elektronų ir branduolių judėjimą atskirai. Tai vadinama Borno-Openheimerio artiniu - branduoliai,

palyginus su elektronais, juda lėtai, o elektronai akimirksniu spėja prisitaikyti prie šio judėjimo. Šiame artinyje branduolių kvantinės savybės nepaisomos - jie aprašomi kaip fiksuoti klasikiniai kūnai, o Šriodingerio lygtis sprendžiama tik elektronams, kurie sąveikauja su fiksuotų branduolių elektrostatiniu potencialu. Išraiška (21) supaprastėja, kadangi galima nepaisyti $\hat{T}_b$ ir V_{bb} , likusi išraiška atrodo taip:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + V_{eb} + V_{ee} \quad (22)$$

1.2.2 Sleiterio determinantas

Aprašėme hamiltonianą elektroninei Šriodingerio lygčiai, todėl sekantis žingsnis - pateikti banginės funkcijos išraišką, tinkamą apibūdinti daugiaelektronėms sistemoms. Orbitalę apibrėžiame kaip vienos dalelės, šiuo atveju elektrono, banginę funkciją. Erdvinė orbitalė $\Psi_i(\mathbf{r})$ yra funkcija priklausanti nuo padėties vektoriaus $\mathbf{r}$, apibūdinanti elektrono erdvinį išsidėstymą, taip kad $|\Psi_i(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$ yra tikimybė rasti elektroną mažame tūrio elemente $d\mathbf{r}$.

Tačiau norint tiksliai aprašyti elektrono būseną, reikia atsižvelgti į elektrono sukinį, todėl apibrėžiame sukininę orbitalę:

$$X(x) = \begin{cases} \Psi(\mathbf{r})\alpha(\omega) \\ \text{arba} \\ \Psi(\mathbf{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (23)$$

Čia X - sukininė orbitalė, x - ir erdvinių, ir sukininių koordinačių indikatorius, o α ir β funkcijos atitinka elektrono sukininę būseną aukštyn ir žemyn. Taigi iš vienos erdvinės orbitalės galima suformuoti dvi sukinines orbitales.

Elektroninis hamiltonianas priklauso tik nuo erdvinių koordinačių, tačiau banginės funkcijos išraiška, aprašanti daugiaelektroninę sistemą, turi atsižvelgti į Pauli draudimo principą, kuris teigia, kad du vienodo sukinio elektronai negali egzistuoti vienoje orbitalėje. Paprasčiausia Pauli draudimą tenkinanti banginės funkcijos išraiška N -elektronų sistemai yra Sleiterio determinantas:

$$\Psi_0(\vec{x}_1, \dots, \vec{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\vec{x}_1) & \chi_j(\vec{x}_1) & \cdots & \chi_k(\vec{x}_1) \\ \chi_i(\vec{x}_2) & \chi_j(\vec{x}_2) & \cdots & \chi_k(\vec{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\vec{x}_N) & \chi_j(\vec{x}_N) & \cdots & \chi_k(\vec{x}_N) \end{vmatrix} \quad (24)$$

Čia $\psi_0(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)$ – antisimetrinė banginė funkcija, $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ – normavimo daugiklis, eilutės numeruojamos elektronais: (x_1, x_2 ir t.t.), o stulpeliai sukininėmis orbitalėmis ($\chi_i, \chi_j, \dots, \chi_k$).

1.2.3 Hartrio-Foko artinys

Laikantis variacinio (Hamiltono) principo, galima teigti, kad sistemą geriausiai aprašo žemiausia energija pasižyminti banginės funkcijos forma. Elektroninio hamiltoniano energija varijuoja

keičiant sukinines orbitales. Minimizavus šią energiją išvedama Hartrio-Foko lygtis (25), kuri leidžia apskaičiuoti optimalias sukinines orbitales:

$$\hat{F}(i)\chi_j(\vec{x}_i) = \epsilon_j\chi_j(\vec{x}_j) \quad (25)$$

Čia $\hat{F}$ – Foko operatorius i-tajam elektronui $\vec{x}_i$, χ_j – j-toji sukininė orbitalė, ϵ_j – j-tosios orbitalės energija. Foko operatorius (26) apibrėžiamas taip:

$$\hat{f}(i) = \hat{h}(i) + \hat{v}^{HF}(i) \quad (26)$$

Čia $\hat{h}(i)$ – vienelektronis operatorius, kuris apibūdina elektrono i kinetinę ir sąveikos su visais sistemos branduoliais potencinę energiją:

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} \quad (27)$$

Čia ∇_i^2 – diferencialinis Laplasiano operatorius i-tojo elektrono atžvilgiu, Z_A – A branduolio atominis skaičius, r_{iA} – atstumas tarp i-tojo elektrono ir A branduolio.

Operatorius $\hat{v}^{HF}$ – Hartrio-Foko potencialas, aprašo sąveiką tarp i-tojo elektrono ir likusių sistemos elektronų krūvių kuriamo vidutinio potencialo.

$$\hat{v}^{HF}(i) = \sum_{j \neq i} [J_j(i) - K_j(i)] \quad (28)$$

$$\hat{J}_j(i)\chi_i(\vec{x}_i) = \left[\int d\vec{x}_j \chi_j^*(\vec{x}_j) \frac{1}{r_{ij}} \chi_j(\vec{x}_j) \right] \chi_i(\vec{x}_i) \quad (29)$$

$$\hat{K}_j(i)\chi_i(\vec{x}_i) = \left[\int d\vec{x}_j \chi_j^*(\vec{x}_j) \frac{1}{r_{ij}} \chi_i(\vec{x}_j) \right] \chi_j(\vec{x}_i) \quad (30)$$

Čia operatoriai $\hat{J}$ ir $\hat{K}$ yra Kulono bei Pamaininis operatoriai atitinkamai. Kulono operatorius $\hat{J}$ įvertina i-tojo elektrono sąveiką su j-tojo elektrono kuriu elektrostatiu potencialu, kuomet j-tasis elektronas yra viendalelėje būsenoje χ_j . Pamaininis operatorius $\hat{K}$ įvertina pamaininę sąveiką ir yra Paulio antisimetrijos principo pasekmė.

Toks artinys leidžia iteruojant minimizuoti sistemos energiją, gaunant optimalias sukinio orbitales. Nors HF potencialas pateikia sprendimą daugelio kūnų problemai, jis turi esminį trūkumą: potencialas traktuoja kitus elektronus kaip krūvio debesį ir nėra atsižvelgiama į skirtingų sukinų elektronų tarpusavio sąveikas. Kadangi šiame modelyje elektronų judėjimas nepriklauso nuo tikslų kitų elektronų koordinačių, metodas iš esmės negali pasiekti tikrojo energijos minimumo – šis skirtumas vadinamas koreliacijos energija. [11, 13].

1.2.4 Hohenbergo-Kono teoremos

1964 m. Hohenbergas ir Konas (HK) straipsnyje [14] pateikia teoremas, kurios parodo, kad elektronų tankis gali aprašyti sistemos hamiltonianą ir vadinasi – visas sistemos savybes. Pirmoji

teorema teigia, kad daugiaelektronėje sistemoje išorinis potencialas $V_{ext}(\vec{r})$ konstantos tikslumu yra unikalus elektronų tankio $\rho(\vec{r})$ funkcionalas. HK privedimo prie absurdo įrodymu parodo, kad du išoriniai potencialai $V_{ext}(\vec{r})$ ir $V'_{ext}(\vec{r})$, kurie skiriasi daugiau nei per konstantą negali kilti iš to paties elektronų tankio $\rho(\vec{r})$. Tai reiškia, kad žinant pagrindinės būsenos elektronų tankį galima apibrėžti sistemos hamiltonianą, taigi, sistemos energiją ir kitas savybes.

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(\vec{r}) V_{eb} d\vec{r} + T[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] \quad (31)$$

Čia E_0 – sistemos energija, ρ_0 – pagrindinės būsenos elektronų tankis, $\vec{r}$ – elektronų koordinatės, V_{eb} – elektronų-branduolio traukos operatorius, $T[\rho_0]$ – elektronų kinetinės energijos funkcionalas, E_{ee} – elektronų-elektronų stūmos funkcionalas.

Elektronų-branduolių traukos operatorius V_{eb} yra nuo sistemos priklausomas operatorius, kadangi branduoliai gali skirtis. Likę išraiškos nariai $T[\rho_0]$ ir E_{ee} , aprašantys elektronus yra universalūs, juos galima sutraukti į vieną narį:

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(\vec{r}) V_{eb} d\vec{r} + F_{HK}[\rho_0] \quad (32)$$

Vadinamas Hohenbergo-Kono funkcionalas $F_{HK}[\rho_0]$ yra tankio funkcionalo teorijos pamatas. $F_{HK}[\rho_0]$ yra sudarytas iš kinetinės energijos $T[\rho_0]$ ir elektronų-elektronų sąveikos E_{ee} funkcionalų, tačiau jie nėra tiksliai apibrėžti. Žinome, kad E_{ee} sudėtyje yra klasikinis Kulono potencialas, kuris yra apibrėžtas, tačiau kiti nariai – aprašantys savi-sąveikos korekciją, pamainines-koreliacijos sąveikas – nėra apibrėžti. Jei žinotume šių narių tikslias išraiškas, būtų įmanoma tiksliai išspręsti Šriodingerio lygtį.

Antroji Hohenbergo-Kono teorema teigia, kad $F_{HK}[\rho_0]$ – sistemos pagrindinės būsenos energiją pateikiantis funkcionalas – pateikia žemiausią sistemos energiją tik tada, kai nurodomas elektronų tankis atitinka tikrąjį pagrindinės būsenos elektronų tankį. Tai iš esmės yra variacinis principas – sistema, kurios apskaičiuota vidinė energija žemiausia – yra artimiausia realiai sistemai.

1.2.5 Kono-Šamo lygtys

Hartrio-Foko artinyje banginė funkcija yra apibrėžiama vienu Sleiterio determinantu, kuris sukonstruotas iš N sukininių orbitalių. Šiame apibrėžime sistema yra sudaryta iš nesąveikaujančių elektronų, kuriuos veikia vientisas Hartrio-Foko potencialas. Kono-Šamo (KS) schemeje taip pat pasitelkiama Sleiterio determinantu, tačiau vietoje to, kad determinantas aprašytų nesąveikaujančių elektronų sistemos banginę funkciją, Sleiterio determinantas apibrėžia virtualią, nesąveikaujančią atraminę sistemą. Į šios sistemos hamiltonianą įtraukiame vietinį potencialą $V_S(\vec{r})$:

$$\hat{H}_S = -\frac{1}{2} \sum_i^N \nabla_i^2 + \sum_i^N V_S(\vec{r}) \quad (33)$$

Kono-Šamo Sleiterio determinantas įgauna identišką formą Hartrio-Foko atvejui (24):

$$\Theta_S = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{x}_1) & \phi_2(\vec{x}_1) & \cdots & \phi_N(\vec{x}_1) \\ \phi_1(\vec{x}_2) & \phi_2(\vec{x}_2) & \cdots & \phi_N(\vec{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(\vec{x}_N) & \phi_2(\vec{x}_N) & \cdots & \phi_N(\vec{x}_N) \end{vmatrix} \quad (34)$$

Čia Θ_S – Kono-Šamo Sleiterio determinantas, ϕ_i – Kono-Šamo (KS) orbitalės. Vėlgi, analogiškai HF schemai, apibrėžiamas Kono-Šamo operatorius $\hat{f}^{KS}$:

$$\hat{f}^{KS} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (35)$$

$$\hat{f}^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_S(\vec{r}) \quad (36)$$

Vietinis potencialas $V_S(\vec{r})$ parenkamas taip, kad KS orbitalių modulių kvadratų suma būtų lygi tankiui, kuris atitinka sąveikaujančių elektronų sistemos pagrindinės būsenos tankį:

$$\rho_S(\vec{r}) = \sum_i^N \sum_s |\phi_i(\vec{r}, s)|^2 = \rho_0(\vec{r}) \quad (37)$$

Čia ρ_S – apskaičiuojamas elektronų tankis, ρ_0 – pagrindinės būsenos elektronų tankis, s – elektronų sukinys, N – sistemos elektronų skaičius.

Tokia sistemos išraiška aprašo nesąveikaujančią sistemą, iškilo daug sunkumų bandant išreikšti tikslų funkcionalą, galintį tiksliai apskaičiuoti kinetinę energiją. Kono-Šamo sprendimas buvo paprasčiausiai bandyti suskaičiuoti kinetinę energiją apytiksliai. Kadangi apibūdiname nesąveikaujančią sistemą, net jei turime pagrindinės būsenos tankį, kinetinė energija nebus lygi tikrajai kinetinei energijai. Dėl šios priežasties Hohenbergo-Kono funkcionalas $F[\rho]$ išskaidomas:

$$F_{HK}[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{PK}[\rho] \quad (38)$$

Čia ρ – elektronų tankis, T – kininės energijos funkcionalas, J – Kulono sąveikos funkcionalas, E_{PK} – pamaininis-koreliacijos funkcionalas.

Pamaininis-koreliacijos funkcionalas E_{PK} yra energijos funkcionalas, kurio viduje „sutalpintos“ visos tiksliai neaprašomos sąveikos, kaip savi-sąveikos korekcija, pamaininė-koreliacijos energija, bei dalis kininės energijos. Taigi, jei norima, kad apibrėžtas Sleiterio determinantas atitiktų realios sistemos elektronų tankį, reikia teisingai apibrėžti vietinį potencialą $V_S(\vec{r})$, kad jis atitiktų tikrąjį potencialą $V_i(\vec{r})$. Tam išrašome sistemos energijos funkcionalą $E[\rho(\vec{r})]$:

$$E[\rho(\vec{r})] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{PK}[\rho] + E_{be}[\rho] \quad (39)$$

arba

$$\begin{aligned}
E[\rho(\vec{r})] = & \underbrace{-\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \phi_i | \nabla_i^2 | \phi_i \rangle}_{T_S[\rho]} + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{i,j}^N \iint \frac{|\phi_i(\vec{r}_1)|^2 |\phi_j(\vec{r}_2)|^2}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2}_{J[\rho]} \\
& + E_{PK}[\rho(\vec{r})] - \underbrace{\sum_i^N \int \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} |\phi_i(\vec{r}_1)|^2 d\vec{r}_1}_{E_{be}[\rho]}
\end{aligned} \tag{40}$$

Čia $E_{be}[\rho]$ – branduolių-elektronų sąveikos funkcionalas, Z_A – A-tojo branduolio atominis skaičius.

Prisimenant Kono-Šamo operatoriaus išraišką (37,35) ir suvienijant ją su (40) gauname tikslesnę išraišką:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \left[\int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{PK}(\vec{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \right] \right) \phi_i = \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_t(\vec{r}_1) \right) \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \tag{41}$$

Taigi, siūlomą potencialą $V_s(\vec{r})$ išreiškiame taip:

$$V_s(\vec{r}) \equiv V_t(\vec{r}) = \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{PK}(\vec{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \tag{42}$$

Matome, kad vienintelis aiškiai neapibrėžtas potencialo narys yra pamaininis-koreliacijos potencinė energija V_{PK} , kylanti iš pamaininės-koreliacijos energijos E_{PK} . Kadangi tiksli išraiška nežinoma (dėl ko ir negalima tiksliai išspręsti Šriodingerio lygties), V_{PK} apibrėžiamas kaip E_{PK} variacija ρ atžvilgiu:

$$V_{PK} = \frac{\delta E_{PK}}{\delta \rho} \tag{43}$$

Hartrio-Foko modelyje yra daroma prielaida, kad banginė funkcija yra aprašoma vienu Sleiterio determinantu. Dėl šios priežasties HF negali duoti tikslaus sprendinio. Kono-Šamo metodas iš principo turėtų pateikti tikslų sprendinį, tačiau tai reikalauja tikslios E_{PK} išraiškos, kurios neturi. Tenka pasitelkti artiniu ieškant nežinomo funkcionalo pamaininei-koreliacijos energijai ir jai atitinkančiam potencialui. Tankio funkcionalo teorijos pagrindinis uždavinys ir yra ieškoti E_{PK} bei V_{PK} tiksliau aprašančių artinių.

1.3 Branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija

1945 m. Perselis ir kolegės panaudoję stiprų magnetą ir parafino vaško gabalą užfiksavo silpną vaško atomų branduolių skleidžiamą radijo signalą. Tuo pačiu metu, Blochas ir kolegės nepriklausomai atliko eksperimentą, kuriame stebėjo vandens atomų branduolių skleidžiamą radijo signalą – šie eksperimentai padėjo pagrindą branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektroskopijai.

Dalelės su sukiniu S turi $(2S + 1)$ energijos lygmenis, kurie yra tarpusavyje išsigimę. Dalelę

paveikus išoriniu magnetiniu lauku šie energijos lygiai išsiskiria ir nebėra išsigimę, tai yra vadinama Zėmano efektu. Kai dalelės magnetinis momentas pradeda precesuoti apie išorinio magnetinio lauko kryptį, energijos skirtumas tarp išsiskyrusių lygmenų yra susietas su precesijos – Larmoro dažniu.

1.3.1 Larmoro precesija

Nenulinį sukinį turinčios dalelės išoriniame magnetiniame lauke precesuoja apie išorinio magnetinio lauko kryptį, išlaikant pastovų kampą su rotacijos ašimi. Toks reiškiny vadinamas Larmoro precesija. Precesijos dažnis aprašomas formule:

$$\omega_0 = -\gamma B_0 \quad (44)$$

Čia ω_0 – Larmoro dažnis, γ – giromagnetinis santykis, B^0 – išorinio magnetinio lauko indukcija. Larmoro dažnis priklauso nuo išorinio magnetinio lauko bei giromagnetinio santykio, kuris priklauso nuo branduolio prigimties, todėl Larmoro dažnis yra unikalus kiekvienam branduolio tipui. Buvo minėta, kad norint detektuoti branduolį, jis turi pasižymėti nenuliniu sukiniu. Tai reiškia, kad tokie branduoliai, kaip ^{12}C , ^{16}O ir kt. yra „nematomi“, tačiau tam tikri tų pačių elementų izotopai (pavyzdžiui ^{13}C ir ^{15}N), yra detektuojami.

1.3.2 Cheminis poslinkis

Iš esmės, BMR signalas sukuriamas 3 žingsniais:

1. Branduolių sukiniai įmagnetinami stipriu išoriniu magnetiniu lauku B_0 .
2. Sukinių poliarizacija yra pasukama skersiniu radijo dažnio impulsu B_1 .
3. Vyksta laisvosios indukcijos gesimas – sukiniai relaksuoja ir stebimas signalo gesimas.

Pritaikius tokią veiksmų seką ir signalą apdorojus Furjė transformacija, tikimės kiekvienam branduolio izotopui matyti signalą, kuris būdingas jo Larmoro dažniui. Tačiau beveik visada stebimi maži nukrypimai – makroskopinėje skalėje pritaikomas magnetinis laukas yra homogeniškas, bet molekuliname lygyje magnetinis laukas yra iškraipytas. Tai lemia molekulę supantys bei ryšius sudarantys elektronai, kurie kuria silpnus vietinius magnetinius laukus ir ekranuoja branduolius. Taigi, branduolio „jaučiamas“ magnetinis laukas $B_{juntamas}$ skiriasi nuo pritaikomo išorinio magnetinio lauko B_0 , šis skirtumas yra apibrėžiamas ekranavimo konstanta σ :

$$B_{juntamas} = B_0(1 - \sigma) \quad (45)$$

Kadangi Larmoro dažnis priklauso nuo suminio magnetinio lauko, molekulės struktūra bei cheminė aplinka sukelia signalo pasislinkimą. Toks Larmoro dažnio pokytis vadinamas cheminiu poslinkiu.

Šis reiškiny yra labai parankus spektroskopijoje – vietinio magnetinio lauko pokyčiai yra tiesiogiai susiejami su molekulės geometrija, jos cheminėmis grupėmis, sąveikomis ir t.t. [15]. Šiame darbe BMR spektras modeliuojamas apskaičiuojant ekranavimo konstantas, pasitelkiant tankio funkcionalo metodu PBE0 [16].

1.4 Hidrotropija

Hidrotropijos sąvoka suformuluota 1916 m. biochemiko Carl. A. Neuberg, skirta apibūdinti anijoninių organinių druskų poveikį vandenyje prastai tirpių medžiagų tirpumui [2]. Hidrotropinės medžiagos apibrėžtos, kaip junginiai, kurie pagerina ar pablogina tirpinio tirpumą vadinamais druskų ar išsūdyto efektais. Tirpumą pagerinančios druskos pavadintos hidrotropinėmis druskomis, o pats efektas – hidrotropija. Tirpinio tirpumas pagerinamas hidrotropams sąveikaujant su tirpiniu silpnosiomis sąveikomis. Tipiškai, hidrotropai yra amfifilinės struktūros – molekulė sudaryta iš hidrofobinės – su tirpiniu sąveikaujančios dalies ir hidrofilinės – su poliniu tirpikliu (šiuo atveju vandens) sąveikaujančios dalies.

Nors hidrotropai yra gana plačiai pritaikomi, iki galo nėra išaiškintas konkretus tirpumo gerinimo mechanizmas. Yra atliekami tyrimai siekiant išaiškinti hidrotropijos reiškinį, tačiau tikslus mechanizmas vis dar diskutuojamas. Yra siūlomi trys paaiškinimai:

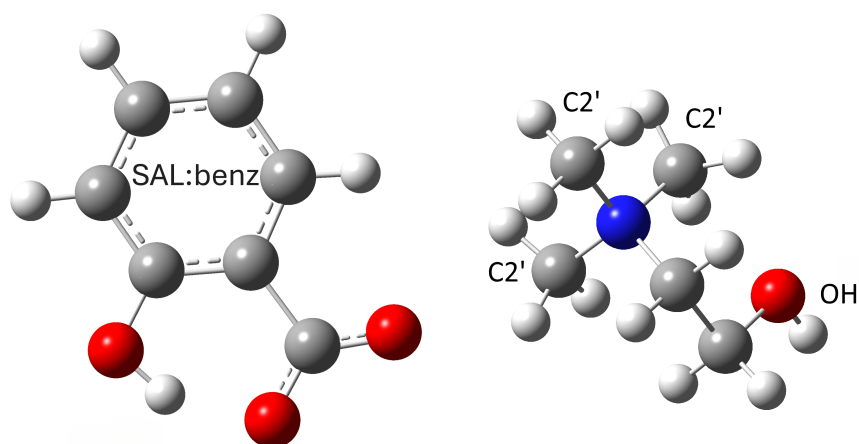
1. Mechanizmas susijęs su hidrotropų saviagregacija, analogiška micelių struktūroms, kuomet hidrotropai formuoja agregatus aplink netirpias molekules. Šis paaiškinimas gretinamas prie micelių veikimo, kadangi hidrotropams būdinga minimali hidrotropo koncentracija, ties kuria įvyksta reikšmingas tirpumo pokytis. Analogiškai, micelėms būdinga kritinė micelinė koncentracija.
2. Hidrotropų poveikis vandens struktūrai, sumažinantis hidrofobinį efektą. Siūloma, kad hidrotropai specifiškai nesąveikauja su tirpiniu, tačiau netiesioginiu būdu paveikia vandens struktūrą taip, kad sumažinama entropija.
3. Tirpumą lemia specifinė stochiometrinė sąveika tarp hidrotropo ir tirpinio molekulių, t.y. susidaro mažos stochiometrijos kompleksai, pavyzdžiui, 1:1 poros ar 1:2 kompleksai.

Saviagregacijos hipotezė gana patraukli, kadangi micelių veikimas jau tyrinėtas ir žinomas, tačiau daug hidrotropų, įtraukiant ir joninius skysčius, paprasčiausiai nepasižymi ilgomis grandinėmis (ar net neturi jokių alifatinių grandinių), todėl mažai tikėtina, kad saviagregacija yra universalus paaiškinimas hidrotropijai. Vandens struktūros pasikeitimo hipotezė gana neįprasta, tačiau remiama UV/RŠ spektro nepasikeitimu karbamido-nikotinamido sistemoje, kadangi agregatai ar kompleksai turėtų pakeisti molekulių elektroninę struktūrą. Vis dėlto, vandens struktūros pakeitimo hipotezė susilaukė daug kritikos, kadangi „vandens struktūros“ apibrėžimas nevienareikšmis bei suformuluotas gana paprastos gardelinės teorijos pagrindu. Hidrotropo-tirpinio porų hipotezė paremta teorinio modeliavimo tyrimais kofeino-riboflavino sistemai bei nikotinamido struktūriniais tyrimais, siūlant π -stekingą sąveiką. Ši hipotezė gana paprasta ir intuityvi, tačiau nepaaiškina UV/RŠ spektrų nepakitimo [1, 5].

1.4.1 Joniniai skysčiai

Joniniai skysčiai (JS) bendrai yra apibrėžti kaip druskos, kurių lydymosi temperatūra žemesnė nei 100 °C 1 atm slėgyje, tačiau šis apibrėžimas nėra galutinis, kadangi pritaikymai ir žinios apie šias medžiagas yra aktyviai plečiamos. JS įdomūs tiek dėl savo unikalių fizikinių savybių (žemas sočiųjų garų slėgis, joninis laidumas, skystoji agregatinė būsena ir kt.), tiek dėl gausaus kiekio potencialių pritaikymų. Pradinis susidomėjimas šiomis medžiagomis kilo žaliojoje chemijoje – norėta pasitelkti unikaliomis JS fizikinėmis savybėmis ir galimybe kurti daug skirtingų anijonų – katijonų sistemų, kurios būtų efektyvi ir ekologiška alternatyva turimiems organiniams tirpikliams. Kadangi JS apibrėžimas bendrai paremtas tik vienu kriterijumi – druskos lydymosi temperatūra – sistemos charakteristikos gali labai skirtis tarpusavyje – daug atrandamų joninių porų gali būti toksiškos, degios, lakios ir priešingai – netoksiškos ir tinkamos saugiams pritaikymams. Naujos alternatyvos esamiems tirpikliams yra vienas iš pirmųjų pritaikymų, tačiau atrandama JS pritaikymų ir kitose srityse: jutikliuose, saulės elementuose, baterijose, taip pat pritaikyti kaip šilumos perdavimo skysčiai, lubrikantai ir kt. [7, 17]

Iš teorinės pusės, gebėjimas modeliuoti JS sistemas ir nuspėti jų fizikines savybes yra labai naudingas – dėl JS kintamumo ir daugybės jonų porų kandidatų, paprasčiausiai nepraktiška eksperimentiškai tirti kiekvieną įmanomą kandidatą. Teoriniai modeliavimo metodai suteikia prieinamesnį būdą tyrinėti JS sistemas, bei yra ypač svarbūs molekulinės struktūros tyrimui.



1 pav. Cholino salicilato joninė pora. Vandenilio atomai balti, anglies pilki, azoto mėlyni, deguonies raudoni. trumpiniai naudojami radialinio pasiskirstymo funkcijų analizėje.

Šiame darbe teoriniais metodais modeliuojama joninė pora – cholino salicilatas ($[\text{Cho}^+][\text{Sal}^-]$). $[\text{Cho}^+][\text{Sal}^-]$ yra netoksiškas JS, tinkamas farmakologiniams pritaikymams, pagrindinė motyvacija – vaistinių medžiagų *in vitro* tirpumo gerinimas, siekiant optimizuoti vaistinės medžiagos, šiuo atveju ibuprofeno, prieinamumą [7].

1.4.2 Cholino salicilatas

[Cho⁺][Sal⁻] – joninė medžiaga, kur cholinas yra katijonas, o salicilatas – anijonas. Kaip ir buvo minėta, [Cho⁺][Sal⁻] yra netoksiškas ir dėl savo hidrotropinių savybių tinkamas vandenyje sunkiai tirpių vaistinių molekulių tirpinimui. [Cho⁺][Sal⁻] patrauklus JS, nes ši joninė pora jau yra pritaikoma farmakologiškai – salicilato jonas yra acetilsalicilo rūgšties, plačiau žinomos kaip aspirinas, analogas [18]. Pati medžiaga jau pasižymi priešūždegiminiu veikimu ir todėl gali būti naudojama kaip aktyvus farmacinis ingredientas.

Buvo parodyta, kad ibuprofeno tirpumas vandenyje pagerinamas iki 3 kartų į tirpalo sudėtį įtraukiant tik cholino katijonus, ~100 kartų įtraukus tik salicilato anijoną, o stipriausias poveikis stebimas įtraukiant tiek katijoną, tiek anijoną – net 6000 kartų padidėjęs tirpumas [8]. Žymus ir gana skirtingas tirpumo pokytis naudojant skirtingas šių molekulių kombinacijas indikuoja reikšmingus pokyčius tirpalo molekulinėje struktūroje.

1.4.3 Natrio salicilatas

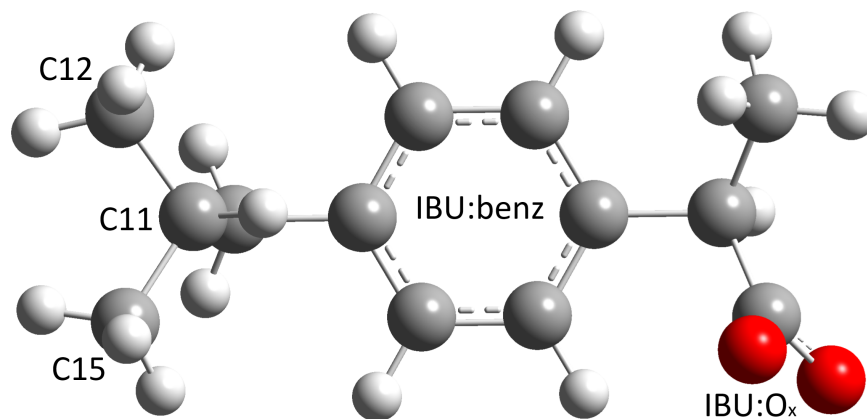
Natrio salicilatas nėra JS, kadangi yra kietas mažesnėje nei 100 °C temperatūroje, tačiau tirpsta vandenyje ir, kaip jau minėta, natrio salicilatas gali būti panaudojamas pagerinti ibuprofeno tirpumą vandenyje iki 100 kartų. Bendrai, hidrotropijos efektas asocijuojamas su anijonu – tirpumo gerinimo savybės pasireiškia ryškiau į sistemą įtraukiant JS anijonus [8]. Tokį poveikį matome ir cholino salicilato atveju – svarbu įvertinti salicilato poveikį neįtraukiant cholino molekulės. Atsižvelgiant į jonų cheminę struktūrą, galima tikėtis π - π stekingo sąveikų tarp salicilato ir ibuprofeno žiedų, hidrofilinių grupių sąveikos vandenilniais ryšiais ar elektrostatine sąveika [19].

1.4.4 Ibuprofenas

Ibuprofenas yra plačiai tirtas ir naudojamas nesteroidinis priešūždegiminis vaistas, kuris silpnai tirpsta vandenyje, pH 5–7,5 atitinkamai 140–2300 $\mu\text{g/ml}$. Dėl šios priežasties ibuprofenas naudojamas kaip modelinis vaistas tirpumo savybių gerinimo tyrimuose [20].

Ibuprofeno molekulės struktūrą (žr. 2 pav.) galima išskirstyti į tris dalis: hidrofilinė molekulės dalis sudaryta iš karboksilato grupės (deprotonuota fiziologiniame pH, $\text{pK}_A \approx 4,91$); benzeno žiedas; alifatinė izopropil-grupė. Benzeno žiedas ir izopropilo uodega sudaro molekulės hidrofobinę dalį.

Molekulei būdingas chiralinis centras, dažnai chiralishumas yra labai aktuali savybė vaistuose, lemianti vaisto veikimą, kartais net lemianti toksiškumą. Ibuprofeno atveju tik S-(+)-enantiomerai pasižymi farmakologiniu aktyvumu, tačiau į tai nereikia atsižvelgti, kadangi R-(-)-enantiomerai metaboliškai invertuojami į aktyviąją formą [21]. Dėl šios priežasties vaistas vartojamas kaip racematas (abiejų enantiomerų mišinys).



2 pav. Ibuprofeno struktūra, išskirtos 3 molekulės dalys: C11, C12 ir C15 – izopropilo grandinės atomai; benzeno žiedas; IBU:O_x – karboksilato grupės deguonys. Trumpiniai naudojami radialinio pasiskirstymo funkcijų analizėje.

2 Darbo metodika

2.1 MD simuliacijos

Molekulinės dinamikos simuliacijų paskirtis – stebėti cheminės sistemos evoliuciją laike. Ilgos MD simuliacijos leidžia išrašyti daug skirtingų konfigūracijų, tokiu būdu surenkama patikimo dydžio populiacija, leidžianti atlikti statistinę sistemos analizę. Tiriant hidrotropinio mišinio sistemą, pagrindinis objektas – sąveikos, lemiančios padidėjusį molekulės tirpumą vandenyje.

2.1.1 Pradinių sistemų sudarymas

Pradinės ibuprofeno, cholino katijono ir salicilato anijono molekulių geometrijos sukonstruotos naudojant Gaussview 6.0 [22]. Molekulių struktūros optimizavimas ir taškinių krūvių skaičiavimai atlikti Gaussian 16 [23]. Optimizacija atlikta pasitelkiant HF (Hartree Fock) skaičiavimo metodu ir 6-31G* bazinių funkcijų rinkiniu. Optimizavus salicilatą, pasiekta C_s simetrija. Cholino optimizacija parodo, kad cholino lenkta goš konformacija pasižymi žemesne elektronine energija nei anti konformacija – goš konformeris stabilesnis. Taškiniai krūviai paskaičiuoti RESP metodu (angl. *Restricted Electrostatic Potential*) [24].

2.1.2 Simuliacijų vykdymas

MD simuliacijos atliktos su AMBER molekulinės dinamikos paketu [25]. Sukurtos 7 tirpalo dėžės – 1 ibuprofeno (IBU) vandeninio tirpalo ir po tris sistemas skirtingomis hidrotropų molinėmis dalimis (3%, 5%, 7%):

1. Praskiestas ibuprofeno vandens tirpalas (3000 H_2O : 1 IBU);
2. ibuprofeno vandens tirpalas su natrio salicilatu (2910 H_2O : 90 $[Na^+][Sal^-]$: 1 IBU);
3. ibuprofeno vandens tirpalas su natrio salicilatu (2850 H_2O : 150 $[Na^+][Sal^-]$: 1 IBU);
4. ibuprofeno vandens tirpalas su natrio salicilatu (2790 H_2O : 210 $[Na^+][Sal^-]$: 1 IBU);
5. ibuprofeno vandens tirpalas su cholino salicilatu (2910 H_2O : 90 $[Cho^+][Sal^-]$: 1 IBU);
6. ibuprofeno vandens tirpalas su cholino salicilatu (2850 H_2O : 150 $[Cho^+][Sal^-]$: 1 IBU);
7. ibuprofeno vandens tirpalas su cholino salicilatu (2790 H_2O : 210 $[Cho^+][Sal^-]$: 1 IBU).

Vandens molekulėms aprašyti naudotas standus TIP4PEW vandens modelis [26] (vandens molekulių geometriniai parametrai nekinta). Ibuprofeną, choliną, salicilatą bei natrio jonus aprašo GAFF jėgų laukas – šių molekulių struktūros kinta dinamiškai. MD simuliacijos vykdytos dvejais etapais, pirmasis – vadinamas pusiausvyros nusistovėjimo žingsniu – skirtas atsitiktiniu algoritmu sudėliotoms sistemoms pasiekti termodinaminę pusiausvyrą. Antrasis simuliacijų etapas – ilga pagrindinė simuliacija, jos metu stebimai sistemos evoliucijai vykdoma trajektorijų analizė. Simuliacijos vykdytos kanoniniame NVT ir izoterminiame-izobariniame NPT ansamblyje, čia N – dalelių skaičius, V – sistemos tūris, T – temperatūra, P – slėgis. Nuoseklus simuliacijų planas atrodo taip:

1. Sistemos potencinės energijos minimizacija;
2. 1 ns NVT (ansamblyje – trumpa molekulių dinamika fiksuoto tūrio dėžėje;
3. >100 ns NPT ansamblyje – kinta sistemos tūris (vykdoma tol, kol pasiekiamas sistemos pusiausvyrisis tankis);
4. 50 ns NVT ansamblyje – paruošiamasis žingsnis, skirtas užtikrinti sklandų perėjimą tarp NPT ir NVT ansamblių;
5. 100 ns NVT ansamblyje – pagrindinė simuliacija, naudojama trajektorijų analizei.

2.1.3 Trajektorijų analizė

Analizė atliekama pasitelkiant AMBER pakete esančią CPPTRAJ programa. Norint statistiškai įvertinti ibuprofeno cheminę aplinką skaičiuojame radialines pasiskirstymo funkcijas tarp linkusių sąveikauti atomų ir/ar cheminių grupių, pavyzdžiui, sąveika tarp ibuprofeno karboksilato grupės deguonies atomų ir vandens molekulių protonų ($\text{IBU:O1/O2} \rightarrow \text{H}_\text{v}$). Radialinio pasiskirstymo funkcija skaičiuojama pagal išraišką:

$$g_{AB}(r) = \frac{dN}{4\pi\rho r^2 dr} \quad (46)$$

$$N_c = 4\pi\rho_B \int_0^R r^2 g_{AB}(r) dr \quad (47)$$

čia g_{AB} – radialinio pasiskirstymo funkcija (angl. *Radial Distribution Function* – RDF), dN – B atomų skaičius dr spindulio sferoje, ρ – idealus homogeninės sistemos tankis, r – atstumas tarp A ir B atomų, R – atstumas iki pirmojo minimumo, ρ_B – grupės B skaitinis tankis (dalelių skaičius tūryje) sistemoje.

Apskaičiavus radialinio pasiskirstymo funkcijas ir jas integravus pagal (47) gauname koordinacijos skaičių atitinkamu atstumu r . Apskaičiuoti koordinacijos skaičiai leidžia daryti įžvalgas į ibuprofeno molekulės artimą aplinką tirpale ir stebėti vykstančias sąveikas.

Ibuprofeno sąveikai su hidrotropais ir vandens molekulėmis įvertinti atlikta RDF analizė, 2-ame paveikslėlyje pateikti trumpiniai naudojami analizės metu, O_1 ir O_2 yra karboksilato deguonies atomai, benzeno žiedas (tiksliau benzeno žiedo masės centras) trumpinamas kaip „benz“. Alifatinės uodegos tretinis anglies atomas vadinamas C11, ekvivalentūs galiniai anglies atomai vadinami C12 ir C15.

2.2 BMR spektro modeliavimas

BMR spektre registruojami signalai priklauso nuo kiekvieno branduolio „juntamo“ magnetinio lauko (žr. formulę 45), kuris apibrėžiamas ekranavimo konstanta σ . Ši konstanta priklauso nuo molekulės elektroninės struktūros bei elektronų sąveikų. Norint įvertinti šias sąveikas pasitelkiami kvantinės mechanikos metodai. Techniškai įmanoma tankio funkcionalo teorijos metodais

skaičiuoti ekranavimo konstantas visai sistemai, kuri sudaryta iš >3000 molekulių, tačiau tam reikalingas nerealistiškas kiekis skaičiavimo išteklių. Norint taip modeliuoti sistemas, tenka sumažinti jų apimptį. Jungtinis kvantinės-mechanikos/molekulinės-dinamikos (QM/MD) metodas pateikia būdą išlaikyti gerą skaičiavimų kainos ir tikslumo santykį: tyrimui aktuali molekulė ir su ja tiesiogiai sąveikaujančios molekulės laikomos kvantinėmis savybėmis turinčiomis, o likusių molekulių atomams priskiriami taškiniai krūviai ir molekulės aprašomos klasikiniais metodais.

Šiame darbe modeliuojamas ibuprofeno ^1H BMR spektras ir jo pokyčiai skirtingose hidrotropų koncentracijose. Į kvantinę skaičiavimų dalį yra įtraukiamas deprotonuotas ibuprofeno anijonas bei jį $3,5 \text{ \AA}$ spinduliu supančios molekulės – laikantis šios sąlygos iš pagrindinės NVT simuliacijos išrašoma 100 tokių konfigūracijų. Ekranavimo konstantų skaičiavimui pasirinktas PBE0 tankio funkcionalas ir def2-TZVP bazių rinkinys – apskaičiuotų ^1H BMR cheminių poslinkių vertės yra gaunamos suvidurkinus visų 100 konfigūracijų ekranavimo konstantas. QM/MD skaičiavimai atlikti pasitelkiant programine įranga Dalton [27].

3 Rezultatai

Sukurtos 7 sistemos, kurios buvo simuliuojamos 100 ns NVT ansamblyje, kas 2 ps išrašytos tirpalo dėžių konfigūracijos – gautos 50000 konfigūracijų kurioms atlikta statistinė analizė.

3.1 RDF analizė

Ibuprofeno netirpumo vandenyje priežastis – energiška nepalanki sąveika tarp hidrofobinės molekulės dalies ir vandens molekulių, todėl galime tikėtis, kad hidrotropai sumažina nepalankią sąveiką su vandeniu. Ibuprofeno ir salicilato jono struktūroje randami aromatiniai benzeno žiedai trumpinami BenzCOM (angl. *Center Of Mass*), kadangi RDF skaičiuoti tarp žiedo centro ir atitinkamos cheminės grupės.

3.1.1 Ibuprofeno grupių sąveika su vandens molekulėmis

Analizę pradedame nuo stipriai atskiestos IBU sistemos, kurios sudėtyje nėra joninio skysčio. Ši sistema yra naudojama kaip atraminė – vandens molekulės laisvai priartėja prie visų IBU sričių, tiek hidrofilinės karboksi-grupės O1 ir O2, tiek hidrofobinio žiedo (BenzCOM), tiek alifatinės grandinės anglies atomų C11, C12, C15.

Žiūrint į ibuprofeno karboksilato grupės sąveiką su vandeniu 1-joje lentelėje, galima teigti, kad vanduo linkęs sudaryti vandenilinius ryšius su elektroneigiamais deguonies atomais. Gryname vandenyje karboksilato grupė $3,175 \text{ \AA}$ atstumu koordinuoja vidutiniškai 3 vandens molekules, cholino salicilato sistemoje ši vertė sumažėja iki $\sim 2,5$ molekulių ir praktiškai nekinta didėjant JS molinei daliai. Mažą koordinacijos skaičių sumažėjimą veikiausiai lemia JS molekulių apsuptis, tačiau nedidelis pokytis ir koordinacijos skaičių pastovumas kintant JS molinei daliai rodo, kad JS neturi įtakos vandenilinio ryšio susidarimui tarp karboksilato ir vandens molekulių. Tačiau, natrio salicilato 3% ir 5% sistemose ši vertė daug mažesnė – vidutiniškai koordinuojama vos ~ 1 vandens mo-

1 lentelė. Apskaičiuoti koordinacijos skaičiai sąveikai atstumu r tarp H_2O ir Ibu cheminių grupių.

Ibu grupė	$r, \text{\AA}$	0%	3%		5%		7%	
		H_2O	ChoSal	NaSal	ChoSal	NaSal	ChoSal	NaSal
IbuO1:O	3,175	3,04	2,49	1,27	2,30	1,01	2,36	2,46
IbuO2:O	3,175	3,06	2,51	1,65	2,35	1,76	2,38	2,44
BenzCOM:O	3,725	1,64	0,60	1,15	0,42	1,54	0,41	1,27
IbuC11:O	3,975	1,32	0,75	0,71	0,66	0,84	0,62	0,61
IbuC12:O	4,725	9,69	5,83	6,61	5,14	6,88	4,41	4,87
IbuC15:O	4,725	9,67	5,77	6,41	5,32	6,91	4,87	4,85

lekulė. Tam yra paprastas paaiškinimas – su karboksilato grupe stipriai sąveikauja natrio katijonas, tačiau 7% sistemoje ši vertė suvienodėja su cholino salicilato vertėmis – vidutiniškai koordinuojamos 2,46 molekulės – tai ženklus skirtumas. Aišku, kad minėta stipri sąveika tarp natrio katijono ir ibuprofeno hidrofilinės grupės nepasižymi 7% sistemoje. Vienas galimų paaiškinimų yra tai, kad aukštos JS koncentracijose sistema yra klampi ir nepasižymi greita dinamika, dėl šios priežasties natrio jonams palankiau likti kontaktinėse porose su salicilato anijonais ir ibuprofeno hidrofobinė sritis sudaro vandenilinius ryšius su vandens molekulėmis.

Išsamesnę informaciją apie hidrotropinį JS poveikį gauname nagrinėdami hidrofobinės srities sąveiką su vandeniu. Vandeninio tirpalo sistemoje BenzCOM 3,725 Å atstumu vidutiniškai koordinuoja ~1,64 vandens molekules, didėjant cholino salicilato molinei daliai 3% - 5% - 7% koordinaciniai atitinkamai kinta vidutinis koordinuojamų vandens molekulių skaičius: 0,60; 0,42; 0,41. Analogiškai natrio salicilato sistemoje didėjant JS molinei daliai vertės kinta: 1,15; 1,54; 1,27. Tiek natrio salicilatas, tiek cholino salicilatas sumažina benzeno žiedo vidutinį koordinuojamų vandens molekulių skaičių, tačiau cholino salicilatas tai daro efektyviau - vandens nuskurdinimo efektas 2-3 kartais didesnis. Neįprasta tai, kad natrio salicilato 5% sistemoje koordinacijos skaičiaus vertė pakyla ir vėl sumažėja 7% sistemoje, ši tendencija pasikartoja ir alifatinės grandinės atveju, todėl tai bus aptarta vėliau.

Alifatinės grandinės C12 ir C15 atomai priklauso ekvivalenčioms metilo-grupėms, o C11 – juos jungiantis tretinis anglies atomas, kartu jie sudaro nepolinę izopropil-grupę, kuri nepalankiai sąveikauja su vandeniu. Vandeninio tirpalo sistemoje 4,725 Å atstumu C12 ir C15 atomai vidutiniškai koordinuoja ~9,7 vandens molekules, 3% - 5% - 7% cholino salicilato sistemose šios vertės atitinkamai sumažėja iki ~5,8; ~5,2; ir ~4,6. Natrio salicilato sistemose taip pat stebimas ženklus pokytis: vidutiniškai koordinuojama ~6,5; ~6,9; ir ~4,9 atitinkamai. C11 atomui koordinacijos skaičiai beveik nesiskiria tarp natrio salicilato ir cholino salicilato sistemų – vandenyje 3,975 Å vidutiniškai koordinuojamos 1,32 vandens molekulės, didėjant molinei cholino salicilato daliai tai kinta į ~0,75; ~0,66; ir ~0,62 atitinkamai. Natrio salicilate vertės beveik identiškos, tačiau 5% sistemoje, kaip ir C12/C15 atveju koordinacijos skaičiaus vertė siekia 0,84.

Atrodo, kad didesni pokyčiai vyko ibuprofeno žiedo apsuptyje – vandens molekulių skaičius ženkliai sumažėjo ir efektas stiprėjo didinant JS koncentraciją – cholino salicilatas vandenį pašalino efektyviau. Alifatinės grandinės sąveika su vandeniu taip pat buvo ženkliai sumažinta įtraukiant

JS molekulės, tačiau nebuvo ženklaus skirtumo tarp JS sistemų bei efektas labai neženkliai kito didėjant JS molinei daliai. Atsižvelgiant į šiuos skirtumus, galima teigti, kad cholino salicilatas pasižymi stipresniu hidrotropiniu poveikiu. Natrio salicilato 5% sistema pasižymi skirtingu solvacinio sluoksnio išsidėstymu nei kitos sistemos, todėl kyla įtarimas, kad šios sistemos modelis klaidingas.

3.1.2 Ibuprofeno grupių sąveika su salicilato jonais

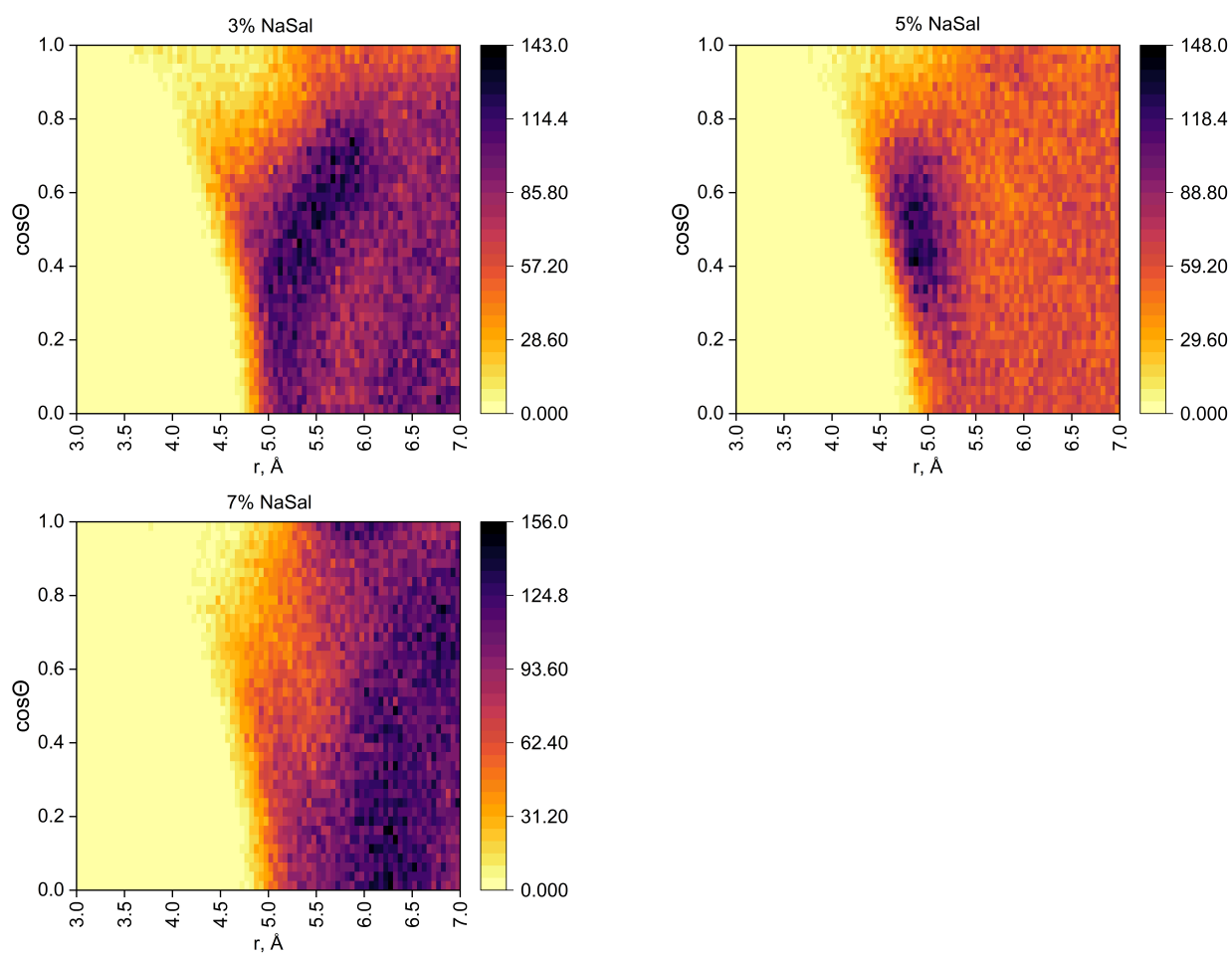
Visoms šiame darbe modeliuojamoms JS sistemoms yra būdingas salicilato anijonas, kurio pagrindinis struktūrinis motyvas yra benzeno žiedas – kaip ir centrinei ibuprofeno molekulei. Kadangi analizuojant vandens sąveiką su ibuprofenu buvo pastebėta, kad cholino salicilato sistemose hidrotropinis poveikis yra didesnis bei žinant, kad hidrotropijos efektą dažniausiai lemia anijonas, įdomu kaip linkę išsidėstyti salicilato jonai.

2 lentelė. Apskaičiuoti koordinacijos skaičiai sąveikai atstumu r tarp $[\text{Sal}^-]$ ir Ibu cheminių grupių.

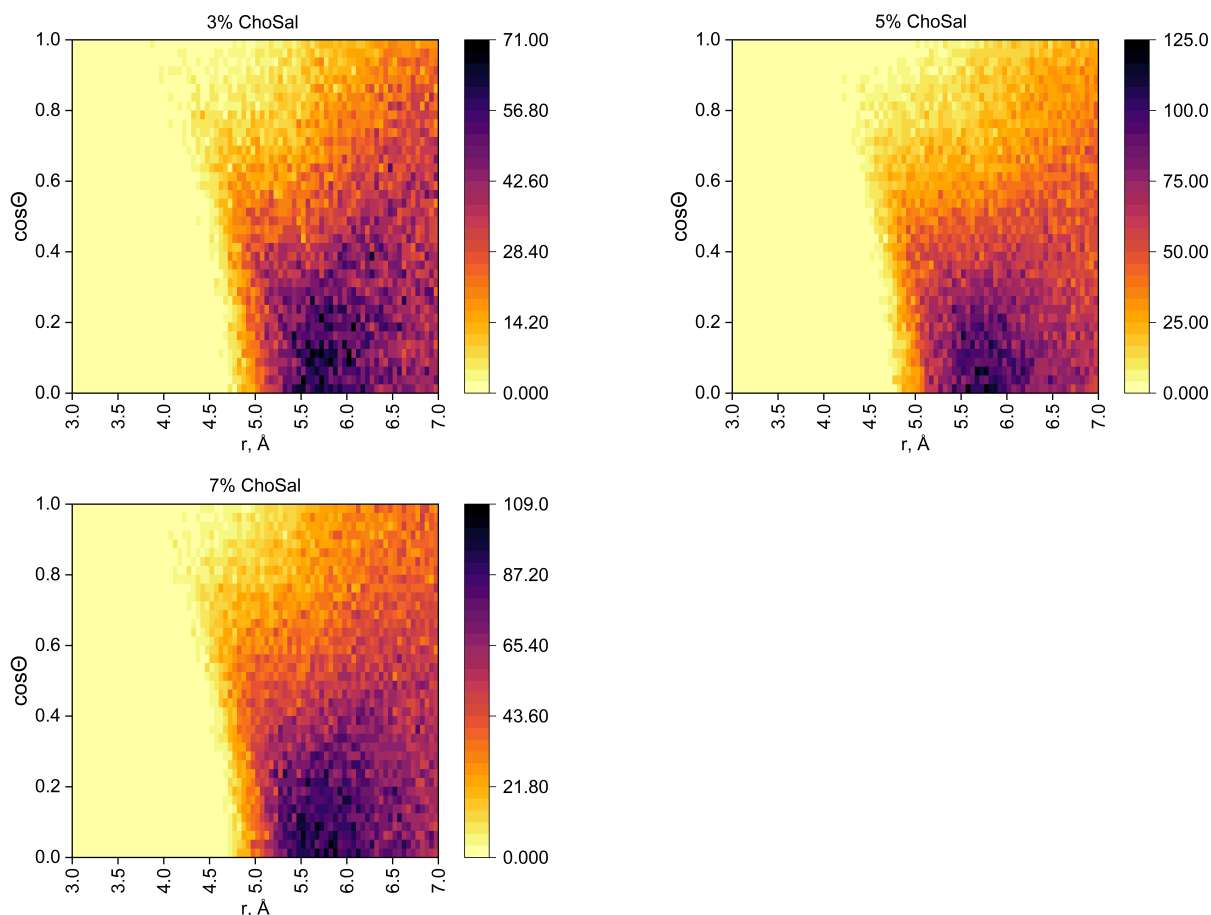
Ibu grupė	$r, \text{\AA}$	3%		5%		7%	
		ChoSal	NaSal	ChoSal	NaSal	ChoSal	NaSal
IbuO1:Sal	4,675	0,02	0,43	0,02	0,18	0,02	0,18
IbuO2:Sal	4,675	0,01	0,42	0,02	0,18	0,02	0,18
BenzCOM:Sal	7,325	1,74	3,60	2,07	2,73	2,23	3,90
IbuC11:Sal	4,225	0,06	0,03	0,07	0,06	0,06	0,04
IbuC12:Sal	4,475	0,17	0,13	0,19	0,22	0,21	0,51
IbuC15:Sal	4,475	0,17	0,29	0,19	0,20	0,20	0,23

Kaip ir ibuprofeno atveju, radialinės pasiskirstymo funkcijos skaičiuojamos nuo benzeno masės centro. Pažvelgus į 2-ją lentelę, galima pasakyti, kad ibuprofeno karboksilato grupė nesąveikauja su salicilato jonais cholino salicilato sistemose – koordinacijos skaičių vertės yra artimos 0. Natrio salicilato 3% sistemoje 4,675 Å atstumu karboksilato grupė vidutiniškai koordinuoja 0,4 salicilato jonus, 5% ir 7% sistemose vertės sumažėja iki 0,18.

Ibuprofeno benzeno žiedo sąveika su salicilato žiedu yra dominanti, kadangi yra žinoma, kad benzeno žiedai tarpusavyje geba sąveikauti vadinama π - π stekingo sąveika. Radialinės pasiskirstymo funkcijos integruotos iki 7,325 Å rėžio. Galima pastebėti, kad cholino salicilato sistemose vidutinis koordinuojamų salicilato jonų skaičius yra maždaug dukart mažesnis nei natrio salicilato sistemose, todėl galima tikėtis, kad ibuprofeno žiedą supa cholino jonai. Norint įvertinti salicilato π - π sąveikas bei pavaizduoti salicilato pasiskirstymą, sudaroma dvimatė diagrama (žr. pav. 3).



3 pav. Dvimatė diagrama vaizduojanti salicilato jonų išsidėstymą bei orientaciją apie ibuprofeno benzeno žiedą 3%, 5%, ir 7% natrio salicilato sistemose.



4 pav. Dvimatė diagrama vaizduojanti salicilato jonų išsidėstymą bei orientaciją apie ibuprofeno benzeno žiedą 3%, 5%, ir 7% cholino salicilato sistemose.

Žiūrint į salicilato jonų pasiskirstymą, galima pasakyti, kad π - π stekingo sąveika nevyksta: atkreipus dėmesį į abscises, matome, kad salicilatas beveik nepriartėja prie ibuprofeno žiedo arčiau nei per ~ 4 Å. Ordinātė rodo kampą tarp salicilato bei ibuprofeno benzeno žiedų plokštumų – π - π sąveikos vyksta žiedams persiklojant lygiagrečiai arba stačiu kampu. Pasirinkta kampą pristatyti kosinuso vertėmis, kad vertės būtų sutalpintos skalėje nuo 0 iki 1 – jei π - π sąveikos vyktų, dvimatėje diagramoje stebėtume intensyviausius ruožus ties 0 ir 1 vertėmis (90° ir 0°). Kadangi tokio išsidėstymo nestebime, reikia, kad sąveikos nevyksta. Analogiški rezultatai gauti ir cholino sistemai (žr. 4 pav.), todėl panašu, kad ši sąveika nebūdinga ibuprofeno – salicilato sistemoms. Galima atkreipti dėmesį, kad cholino salicilato sistemose salicilato jonai turi tendenciją išsidėstyti ties 0-0,4 $\cos \Theta$ vertėmis, tačiau atstumas per didelis sąveikai vykti.

Apskaičiavus koordinacijos skaičius C11 atomams visose sistemose vertės neviršija net 0,07 – tai rodo, kad alifatinės grandinės solvataciniame sluoksnyje salicilato koordinacija ties C11 atomu yra itin reta. C12 ir C15 atomų RDF pasirinktas 4,475 Å integravimo atstumas. Cholino salicilato sistemose didėjant JS molinei daliai N_c vertės atitinkamai lygios 0,17; 0,19; 0,2. Nors vertės mažos, reikia atkreipti dėmesį į mažą integravimo atstumą – salicilato jonai supa alifatinę grandinę, tačiau nėra reikšmingų skirtumų tarp sistemų. Natrio salicilato 3% ir 7% sistemose C12 ir C15 vertės

skiriasi dvigubai, tai rodo, kad šiose sistemose ibuprofeno izopropil-grandinei nebūdinga dinamika, veikiausiai grupės sukimasis apie C10-C11 ryšį yra ribojamas.

3.1.3 Ibuprofeno grupių sąveika su katijonais

Analizavus vandens bei salicilato sąveikas su ibuprofeno molekule galima pastebėti, kad kationas daro stiprią įtaką solvacinio sluoksnio struktūrai. Cholino molekulė turi 2 galus - teigiamą krūvį jonui suteikianti trimetil-amonio grupė bei polinė hidroksi-grupė. RDF skaičiuoti iki trimetil-amonio grupės metilų anglies atomų, kurie pažymėti C2'.

3 lentelė. Apskaičiuoti koordinacijos skaičiai sąveikai atstumu r tarp $[\text{Cho}^+]$ ir Ibu cheminių grupių, OH ir C2' galais.

Ibu grupė	$r, \text{\AA}$	3%	5%	7%	Ibu grupė	$r, \text{\AA}$	3%	5%	7%
IbuO1:OH	3,125	0,28	0,39	0,32	IbuO1:C2	4,075	0,16	0,22	0,22
IbuO2:OH	3,125	0,27	0,37	0,31	IbuO2:C2	4,075	0,16	0,20	0,22
BenzCOM:OH	6,175	1,30	1,52	1,61	BenzCOM:C2	4,825	0,61	0,76	0,73
IbuC11:OH	4,225	0,09	0,12	0,13	IbuC11:C2	4,225	0,07	0,09	0,10
IbuC12:OH	4,325	0,23	0,29	0,31	IbuC12:C2	4,675	0,28	0,35	0,39
IbuC15:OH	4,325	0,20	0,28	0,26	IbuC15:C2	4,675	0,28	0,30	0,35

Įvertinus koordinacijos skaičių vertes sąveikai tarp cholino ir ibuprofeno karboksilato grupės (žr. 3 lentelę), galima teigti, kad cholinas palankiau sąveikauja dipoline sąveika hidroksilo grupei sudarant vandenilinį ryšį su karboksilato grupe, nei elektrostatische sąveika tarp trimetil-amonio ir karboksilato grupių. Tokią išvadą galima kelti įvertinus RDF kreives (žr. Priedus, pav. 9), tačiau vertės koordinacijos vertės per mažos vandeniliui ryšiui – taip yra todėl, kad vandenilinio ryšio sąveiką dominuoja vandens molekulės, kaip ir parodyta ankstesniame skyrelyje. Galima pastebėti, kad 5% sistemoje karboksilatas choliną koordinuoja šiek tiek geriau (vidutiniškai $\sim 0,38$) per OH grupę, nei 3% ir 7% sistemose (0,27 ir 0,32 atitinkamai).

Analizuojant salicilato sąveikas su ibuprofeno žiedu padaryta įžvalga, kad salicilatas yra nutolęs nuo ibuprofeno aromatinio žiedo ir galima tikėtis, kad jų tarpe atsiranda cholino jonai – apskaičiavus koordinacinius skaičius tai pasitvirtina: mažesniais integravimo atstumais (6,175 $\text{\AA}$ cholino OH grupei ir 4,825 $\text{\AA}$ trimetil-amonio galui) gaunamos vertės, kurios parodo, kad cholino jonai supa ibuprofeno žiedą. 3%, 5%, ir 7% sistemose $N[\text{Cho}^+]\text{-OH}$ vertės lygios 1,30; 1,52; ir 1,61. Atitinkamai $N[\text{Cho}^+]\text{-C2}$ grupei šios vertės lygios 0,61; 0,76; ir 0,73. Tai reiškia, kad cholinas geba prisitarti prie ibuprofeno žiedo abiem galais.

Atsižvelgiant į alifatinės grandinės ir cholino jono sąveikos koordinacijos skaičių vertes, matome, kad cholinas taip pat sąveikauja su grandine abiem galais. Lyginant C12 ir C15 cholino koordinacijos skaičius su salicilatu, vertės labai panašios – todėl kyla išvada, kad tiek cholinas, tiek salicilatas supa alifatinę grandinę. C11 atomas labai silpnai koordinuoja cholino jonus, tačiau šios vertės šiek tiek didesnės nei salicilato atveju – tai tikriausiai lemia cholino struktūra – mažesnis molekulės profilis leidžia cholinui prisitarti arčiau.

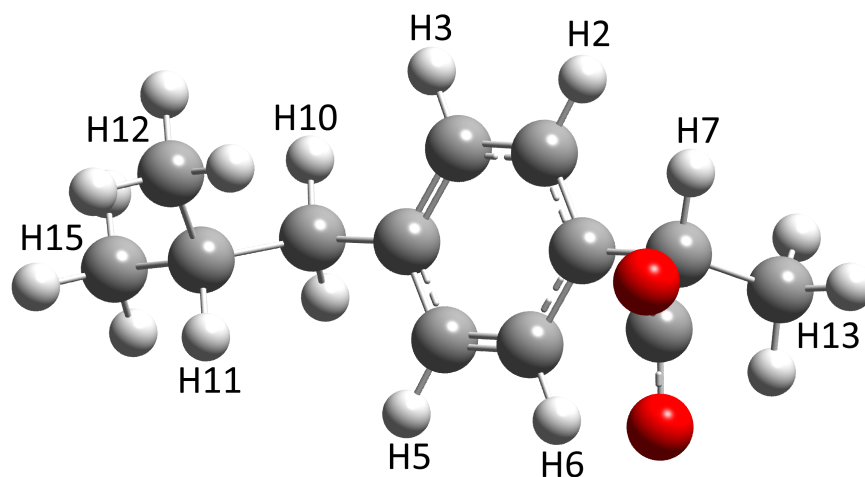
Natrio jonas yra daug mažesnis už cholino joną. Nors jie pasižymi tokiu pačiu krūviu, natriis yra daug mobilesnis, kadangi teigiamą krūvį turintį cholino azoto atomą dengia metilo grupės. Tai lemia skirtingas tarpmolekulinės sąveikas. Ankstesniuose skyriuose buvo parodyta, kad natrio salicilato ir cholino salicilato sistemose stebimi ryškūs skirtumai pirmajame solvataciniam sluoksnyje. 4-joje lentelėje įvertiname natrio jono sąveikas su ibuprofeno molekulės grupėmis. Priešingai nei cholinai, natrio jonai beveik visiškai nesąveikauja su ibuprofeno hidrofobinėmis struktūromis – koordinacijos skaičių vertės artimos 0. Kaip ir buvo minėta vandens sąveikos analizėje, natrio jonai konkuruoja su vandens molekulėmis sudarant vandenilinius ryšius su ibuprofenu: natrio salicilato sistemose sąveikos su karboksilatu koordinacijos skaičiai rodo, kad vidutiniškai koordinuojama nuo 1,5 iki 0,7 natrio jonų. Pažvelgus į sumažėjusias koordinacijos skaičių vertes karboksilato sąveikai 1-oje lentelėje, galime daryti išvadą, kad vyksta konkurencija tarp natrio jonų ir vandens molekulių.

4 lentelė. Apskaičiuoti koordinacijos skaičiai sąveikai atstumu r tarp Na^+ ir Ibu cheminių grupių, natrio salicilato sistemoje.

Ibu grupė	$r, \text{\AA}$	3%	5%	7%
IbuO1:Na	3,175	1,32	1,76	0,69
IbuO2:Na	3,175	1,35	1,70	0,69
BenzCOM:Na	3,725	0,00	0,02	0,00
IbuC11:Na	3,975	0,00	0,00	0,00
IbuC12:Na	4,725	0,03	0,04	0,04
IbuC15:Na	4,725	0,03	0,04	0,02

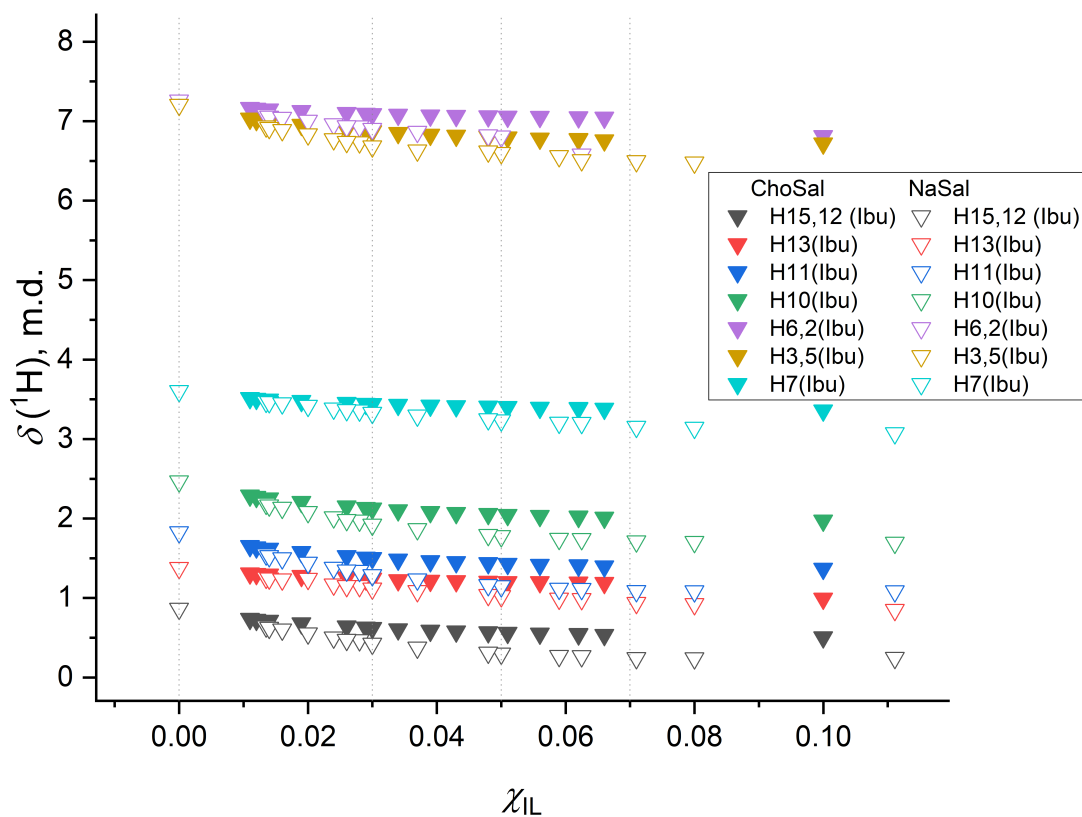
3.2 BMR spektrai

Kadangi dėl techninių kliučių teko kartoti MD simuliacijas ir QM/MD simuliacijos reikalauja gana daug laiko ir resursų, BMR spektro modeliavimas atliktas tik daliai sistemų: atraminei vandens, natrio salicilato 7%, ir cholino salicilato 5% sistemoms. BMR spektro analizė taip pat papildyta eksperimentiniais ibuprofeno ^1H BMR spektrais, kuriuos išmatavo kolega L. Mikalauskas, Branduolių magnetinio rezonanso laboratorijoje. ^1H BMR signalų legenda pateikta pav. 5:



5 pav. Ibuprofeno ^1H BMR signalų legenda.

Priskyrus BMR signalus ibuprofeno molekulės protonams, sudaryta poslinkių priklausomybės nuo druskos molinės dalies diagrama (žr. pav. 6). Galima pastebėti, kad cheminiai poslinkiai atvirkščiai proporcingi druskų molinei daliai. Didėjant druskų koncentracijoms stebimas didesnis ibuprofeno protonų ekranavimas – molinei daliai kintant nuo 0% iki 5% cheminis poslinkis sumažėja per $\sim 0,5$ m.d. (milijonines dalys).



6 pav. Išmatuoti ibuprofeno ^1H BMR spektrai skirtingų molinių dalių natrio salicilato bei cholino salicilato mišiniuose.

Kadangi trūksta kelių apskaičiuotų spektrų, negalime įvertinti modeliuojamo cheminio poslinkio priklausomybės nuo druskų molinės dalies kiekybiškai. Tačiau, modeliuotų natrio salicilato 7% bei cholino salicilato 5% sistemų spektrus galime sulyginti su teoriniu vandeninio tirpalo spektru. Cheminio poslinkio atskaitos tašku pasirinktas H12-H15 signalas, teorinės bei jas atitinkančios eksperimentinės vertės pateikiamos 5-oje lentelėje.

5 lentelė. Ibuprofeno ^1H BMR teoriniais metodais apskaičiuotos ekranavimo konstantos σ bei eksperimentiškai išmatuoti spektro sąlyginiai cheminiai poslinkiai δ ($\delta_{\text{H12,H15}}$ atžvilgiu).

Ibu ^1H BMR	H_2O			[Cho $^+$][Sal $^-$] 5%			[Na $^+$][Sal $^-$] 7%		
	σ , m.d.	sąl. δ , m.d.		σ , m.d.	sąl. δ , m.d.		σ , m.d.	sąl. δ , m.d.	
		teor.	eksp.		teor.	eksp.		teor.	eksp.
H12,H15	30,48	0,00	0,00	30,42	0,00	0,00	30,45	0,00	0,00
H13	30,00	0,48	0,51	29,96	0,46	0,64	29,95	0,50	0,69
H11	29,58	0,90	0,96	29,68	0,74	0,87	29,57	0,89	0,84
H10	28,96	1,52	1,60	28,97	1,45	1,48	28,99	1,47	1,47
H7	27,70	2,78	2,74	27,76	2,66	2,84	27,71	2,75	2,91
H3,H5	23,73	6,75	6,34	23,87	6,55	6,23	23,85	6,60	6,25
H2,H6	23,55	6,93	6,40	23,63	6,79	6,50	23,60	6,86	–

Vandeninio ibuprofeno tirpalo ^1H BMR spektras (H_2O sekcija 5 lentelėje) tiek kiekybiškai, tiek kokybiškai sutinka su išmatuotu spektru – cheminių poslinkių eiliškumas atitinka išmatuoto spektro signalus, o cheminių poslinkių vertės apskaičiuotos dešimtųjų tikslumu išmatuotų verčių atžvilgiu. Modeliuojant druskų sistemas, signalų eiliškumas taip pat sutinka su išmatuotų verčių eiliškumu, tačiau apskaičiuotų signalų pozicijos slenkasi skirtingai lyginant su išmatuotomis vertėmis: eksperimentinis H13 signalas pasislenka bent per 0,13 m.d. druskų sistemose, o teoriniame modelyje tik per 0,02 m.d.; apskaičiuotas H11 signalas cholino salicilato sistemoje slenkasi per 0,16 m.d., o išmatuotas H11 signalas per 0,09 m.d.; natrio salicilato sistemoje apskaičiuotas δ pakinta vos per 0,01 m.d., o eksperimentinis per 0,12 m.d.; H10 eksperimentinis signalas pasislenka per 0,12-0,13 m.d., o teorinis vos per 0,05-0,07 m.d.; H7 signalai cholino salicilato sistemoje slenkasi į priešingas puses (teorinio δ vertė mažėja, eksperimentinio didėja). Natrio salicilato sistemoje H7 teorinė vertė beveik nekinta, eksperimentinė slenkasi per 0,17 m.d. Matome, kad sąlyginių cheminių poslinkių kaita eksperimentiniuose spektruose nesutinka su apskaičiuotų spektrų pokyčiais. Galimas naudoto QM/MD modelio trūkumas – į kvantinę dalį įtrauktų sąveikaujančių molekulių skaičius, kurį lemia pasirinktas atrankos spindulys (kurio vertė lygi 3,5 Å). Trajektorių analizės metu pastebėta, kad salicilato jonai vidutiniškai išsidėsto >4 Å atstumais. Taigi vienas galimų trūkumų – per mažas įtraukiamų salicilato jonų skaičius. Žinoma, mažai tikėtina, kad dideliais atstumais išsidėstę jonai dalyvaus elektroninėse sąveikose su ibuprofeno molekule, ir parenkant didesnį atrankos spindulį pabrangtų QM/MD skaičiavimai, todėl sunku pasakyti ar modelis pagerėtų įtraukiant daugiau molekulių į kvantinę modelio dalį.

Išvados

Remiantis atliktų molekulinės dinamikos simuliacijų trajektorijų analize bei ^1H BMR spektrų analize galime daryti išvadas:

1. Didesnį hidrotropijos potencialą sąlygoja efektyvesnis H_2O molekulių nuskurdinimas ibuprofeno benzeno žiedo apsuptyje dėl artimesnės cholino jono koordinacijos.
2. Įvertinus salicilato jonų išsidėstymą bei orientaciją ibuprofeno žiedo pirmajame solvaciniam sluoksnyje, galima teigti, kad tarp salicilato bei ibuprofeno žiedų nevyksta aromatinės sistemoms būdinga π - π stekingo sąveika.
3. Sumodeliuotas atraminis ibuprofeno vandeninio tirpalo ^1H BMR spektras kokybiškai ir kiekybiškai sutinka su eksperimentiniu spektru, tačiau atraminės sistemos atžvilgiu, teoriniai ir eksperimentiniai spektrai kinta skirtingai.

Padėka

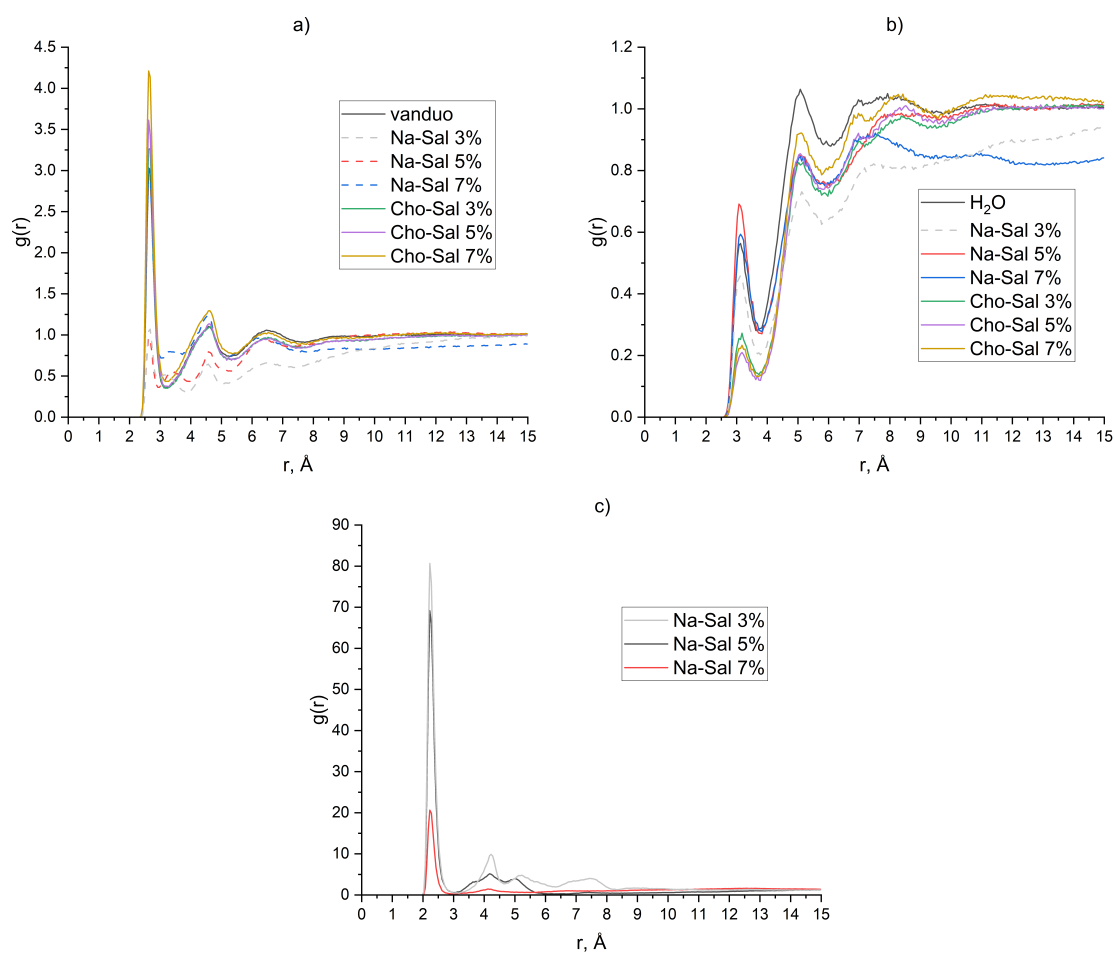
Skaičiavimai atlikti naudojant Vilniaus universiteto superkompiuterio „HPC Saulėtekis“ resursus. ^1H BMR eksperimentai atlikti V. Klimavičiaus Branduolių magnetinio rezonanso spektroskopijos laboratorijoje.

Literatūra

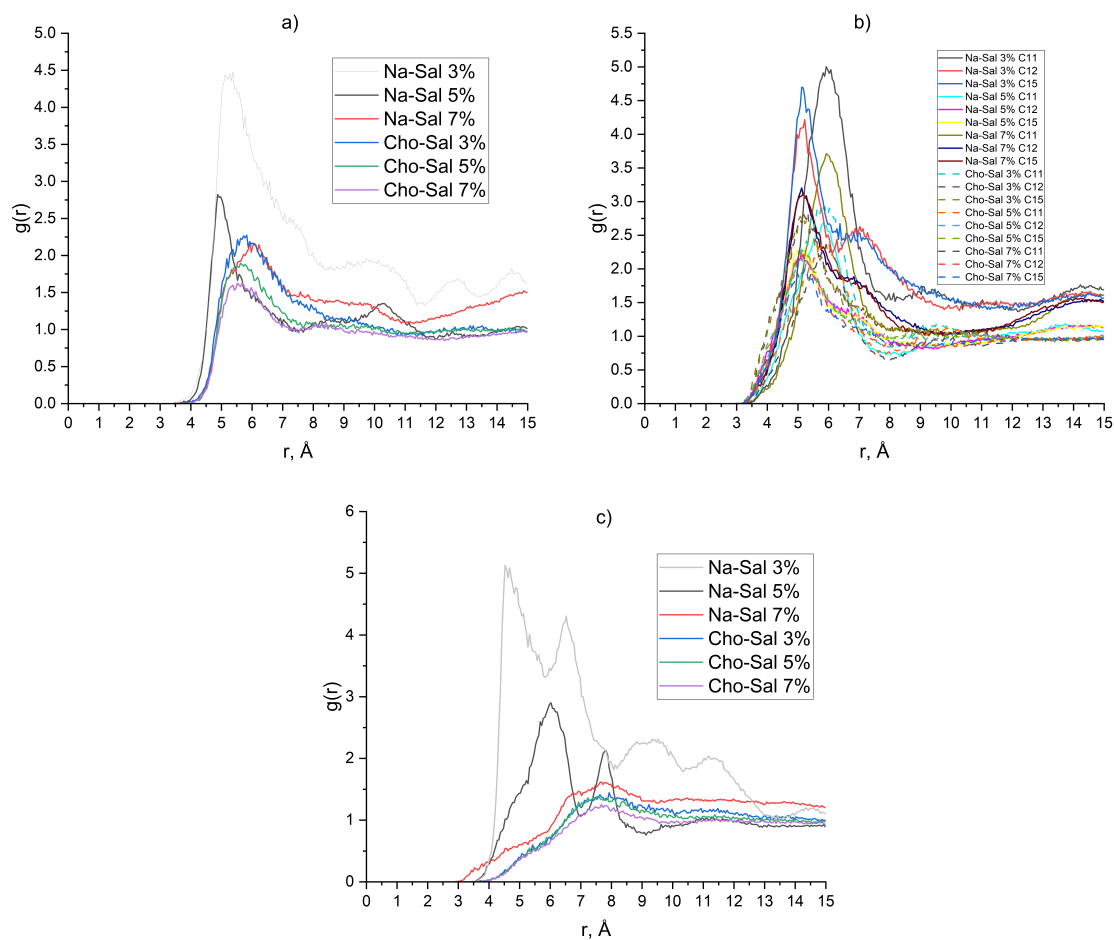
- [1] V. Dhapte and P. Mehta, Advances in hydrotropic solutions: An updated review, *St. Petersburg Polytechnical University Journal: Physics and Mathematics*, 2015, **1**, 424–435.
- [2] J. Mehringer and W. Kunz, Carl neuberg’s hydrotropic appearances (1916), *Advances in Colloid and Interface Science*, 2021, **294**, 102476.
- [3] L. Rummel and P. R. Schreiner, Advances and prospects in understanding london dispersion interactions in molecular chemistry, *Angewandte Chemie International Edition*, 2024, **63**, e202316364.
- [4] C. R. Martinez and B. L. Iverson, Rethinking the term “pi-stacking”, *Chemical Science*, 2012, **3**, 2191–2201.
- [5] J. J. Booth, S. Abbott, and S. Shimizu, Mechanism of hydrophobic drug solubilization by small molecule hydrotropes, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2012, **116**, 14915–14921.
- [6] Z. Lei, Introduction: Ionic liquids, *Chemical Reviews*, 2017, **117**, 6633–6635. PMID: 28535681.
- [7] L. Tanzi, M. Nardone, P. Benassi, F. Ramondo, R. Caminiti, and L. Gontrani, Choline salicylate ionic liquid by x-ray scattering, vibrational spectroscopy and molecular dynamics, *Journal of Molecular Liquids*, 2016, **218**, 39–49.
- [8] T. E. Sintra, D. O. Abranches, J. Benfica, B. P. Soares, S. P. Ventura, and J. A. Coutinho, Cholinium-based ionic liquids as bioinspired hydrotropes to tackle solubility challenges in drug formulation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2021, **164**, 86–92.
- [9] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation*. USA: Academic Press, Inc., 2nd ed., 2001.
- [10] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollman, and D. A. Case, Development and testing of a general amber force field, *Journal of Computational Chemistry*, 2004, **25**, 1157–1174.
- [11] F. Jensen, *An Introduction to Computational Chemistry*, vol. 2. 01 1989.
- [12] M. P. Allen and D. J. Tildesley, *Computer simulation of liquids*. Oxford university press, 2017.
- [13] A. Szabo and N. S. Ostlund, *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*. Courier Corporation, 2012.
- [14] P. Hohenberg and W. Kohn, Inhomogeneous electron gas, *Physical review*, 1964, **136**, B864.
- [15] M. H. Levitt, *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. John Wiley & Sons, 2008.

- [16] C. Adamo and V. Barone, Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The pbe0 model, *The Journal of Chemical Physics*, 04 1999, **110**, 6158–6170.
- [17] S. Aparicio and M. Atilhan, A computational study on choline benzoate and choline salicylate ionic liquids in the pure state and after co2 adsorption, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2012, **116**, 9171–9185. PMID: 22738425.
- [18] J. T. Wilson, R. D. Brown, J. A. Bocchini, and G. L. Kearns, Efficacy, disposition and pharmacodynamics of aspirin, acetaminophen and choline salicylate in young febrile children, *Therapeutic drug monitoring*, 1982, **4**, 147–180.
- [19] E. M. Cabaleiro-Lago and J. Rodriguez-Otero, On the nature of σ – σ , σ – π , and π – π stacking in extended systems, *ACS omega*, 2018, **3**, 9348–9359.
- [20] K. Stoyanova, Z. Vinarov, and S. Tcholakova, Improving ibuprofen solubility by surfactant-facilitated self-assembly into mixed micelles, *Journal of drug delivery science and technology*, 2016, **36**, 208–215.
- [21] A. M. Evans, R. L. Nation, L. N. Sansom, F. Bochner, and A. A. Somogyi, The relationship between the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers and the dose of racemic ibuprofen in humans, *Biopharmaceutics & drug disposition*, 1990, **11**, 507–518.
- [22] R. Dennington, T. A. Keith, and J. M. Millam, Gaussview Version 6, 2019. Semichem Inc. Shawnee Mission KS.
- [23] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, *et al.*, Gaussian~16 Revision C.01, 2016. Gaussian Inc. Wallingford CT.
- [24] M. Schauerl, P. S. Nerenberg, H. Jang, L.-P. Wang, C. I. Bayly, D. L. Mobley, and M. K. Gilson, Non-bonded force field model with advanced restrained electrostatic potential charges (resp2), *Communications chemistry*, 2020, **3**, 44.
- [25] D. A. Case, H. M. Aktulga, K. Belfon, *et al.*, Ambertools, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2023, **63**, 6183–6191. PMID: 37805934.
- [26] H. W. Horn, W. C. Swope, J. W. Pitera, J. D. Madura, T. J. Dick, G. L. Hura, and T. Head-Gordon, Development of an improved four-site water model for biomolecular simulations: Tip4p-ew, *The Journal of Chemical Physics*, 05 2004, **120**, 9665–9678.
- [27] K. Aidas, C. Angeli, K. L. Bak, *et al.*, The dalton quantum chemistry program system, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2014, **4**, 269–284.

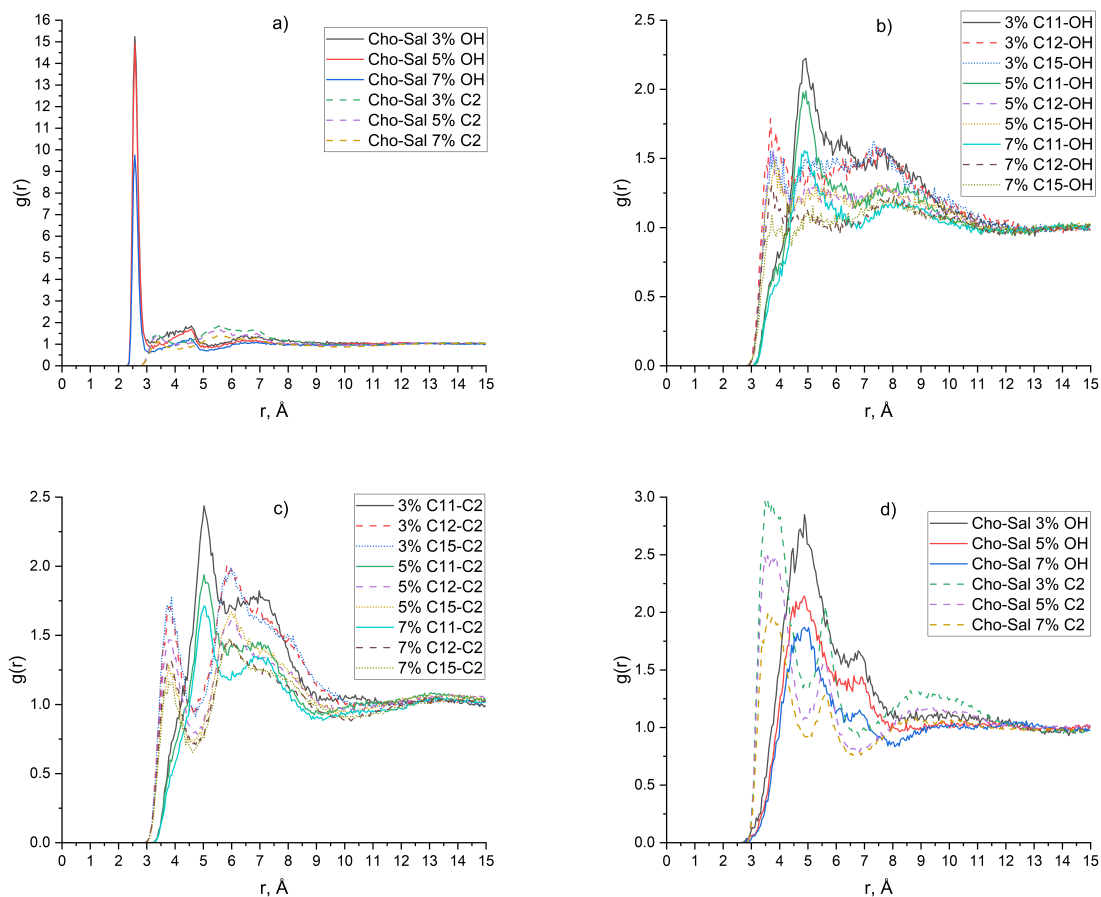
Priedai



7 pav. RDF kreivės – ibuprofeno sąveika su hidrofilinėmis dalelėmis: a) O1 sąveika su H₂O, b) Benzeno sąveika su H₂O, c) O1 sąveika su Na⁺



8 pav. RDF kreivės – ibuprofeno sąveika su salicilato jonais: a) Ibu žiedo sąveika su [Sal], b) Ibu uodegos sąveika su [Sal], c) Ibu O1 sąveika su [Sal]



9 pav. RDF kreivės – ibuprofeno sąveika su cholino jonais: a) Ibu O1 sąveika su [Cho], b) Ibu uodegos sąveika su [Cho]OH, c) Ibu uodegos sąveika su [Cho]C2, d) Ibu žiedo sąveika su [Cho]

SANTRAUKA

VILNIAUS UNIVERSITETAS

FIZIKOS FAKULTETAS

BENJAMINAS MALMIGA

Ibuprofeno tirpalai hidrotropinių medžiagų ir vandens mišiniuose: hidrotropijos molekulinio mechanizmo tyrimas QM/MD metodais

Hidrotropai – kitų medžiagų tirpumą vandenyje pagerinančios medžiagos. Dėl šios priežasties hidrotropai gali būti pritaikyti sunkiai tirpių vandenyje vaistinių medžiagų tirpumui gerinti – tai opi problema farmacijos pramonėje. Nors hidrotropijos sąvoka suformuluota daugiau nei prieš šimtmetį, tikslus efekto veikimo mechanizmas vis dar diskutuojamas. Literatūroje parodyta, kad cholino salicilato joninis skystis pasižymi hidrotropinėmis savybėmis ir geba pagerinti vaistinių molekulių tirpumą net 6000 kartų.

Šiame darbe teoriniais metodais – molekulinės dinamikos (MD) simuliacijomis modeliuojami vaistinės molekulės ibuprofeno pirmojo solvacinio sluoksnio pokyčiai hidrotropinių druskų ir vandens mišiniuose, siekiant paaiškinti hidrotropijos molekulinį mechanizmą. Jungtiniu kvantinės mechanikos/molekulinės dinamikos (QM/MD) metodu modeliuojamas ibuprofeno ^1H BMR spektras bei jame atsispindintys struktūriniai pokyčiai.

MD simuliacijų trajektorijų analizė parodo, kad didesnę hidrotropijos potencialą sąlygoja artima cholino katijono koordinacija benzeno žiedo apsuptyje – cholino katijono įtraukimas į ibuprofeno tirpalo sistemą nulemia efektyviausią vandens molekulių pašalinimą iš ibuprofeno hidrofobinių sričių apsupties. Nors abi molekulės pasižymi aromatinio benzeno žiedo struktūriniu motyvu, salicilato anijonas nesąveikauja su ibuprofeno žiedu π - π stekingo sąveikomis. Sumodeliuotas atraminis ibuprofeno vandeninio tirpalo ^1H BMR spektras kokybiškai ir kiekybiškai sutinka su eksperimentiniu spektru, tačiau atraminės sistemos atžvilgiu, teoriniai ir eksperimentiniai spektrai kinta skirtingai.

SUMMARY

VILNIUS UNIVERSITY

FACULTY OF PHYSICS

BENJAMINAS MALMIGA

Ibuprofen solutions in aqueous mixtures of hydrotropic agents: A QM/MD study of the molecular mechanism of hydrotropy

Hydrotropes are defined as compounds capable of increasing the aqueous solubility of poorly soluble organic compounds. Thus hydrotropes can be applied to increase the solubility of poorly soluble drugs – which is a common problem in the pharmaceutical industry. Although hydrotropy has been a known phenomenon for over a century the underlying mechanism is still being debated. Literature shows that the hydrotropic ionic liquid, choline salicylate, can increase the aqueous solubility of drug molecules up to 6,000-fold, which indicates a clear hydrotropic effect. The aim of this work is to elucidate the molecular mechanism behind hydrotropy, utilizing theoretical molecular dynamics (MD) and hybrid quantum mechanics/molecular dynamics (QM/MD) methods.

MD simulations are used to model the changes in the first solvation shell of the drug molecule ibuprofen within mixtures of hydrotropic salts and water. The hybrid QM/MD method is used to model the ^1H NMR spectra of ibuprofen in water-hydrotrope mixtures of varying hydrotrope concentrations and the resulting structural changes reflected within them.

Analysis of the trajectories obtained via MD simulations show notable changes within the first solvation layer of ibuprofen. The ^1H NMR spectrum of the dilute ibuprofen solution is in agreement with the experimental spectrum. However, the chemical shift changes in the theoretical spectrum related to the varying hydrotrope concentration are not consistent with the behavior of the experimental ^1H NMR spectra. The following conclusions are made:

1. The higher hydrotropic potential of the cholinium salicylate ionic liquid is determined by the displacement of H_2O molecules from the immediate surroundings of the ibuprofen aromatic ring, facilitated by the coordination of cholinium cations.
2. Evaluation of the distribution and orientation of salicylate anions within the first solvation shell of the aromatic ring of ibuprofen shows that the typical π - π stacking interaction characteristic of aromatic systems does not occur between the rings of the ibuprofen molecule and salicylate ions.
3. The modeled reference ^1H NMR spectrum of ibuprofen in aqueous solution shows qualitative and quantitative agreement with the experimental spectrum; however, relative to the reference system, the theoretical and experimental spectra shift differently.