

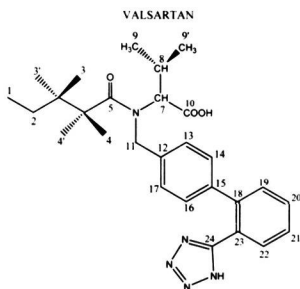
Διαμορφωτική ανάλυση του AT₁ ανταγωνιστή Valsartan με τη χρήση NMR δύο διαστάσεων και Υπολογιστικής Χημείας. Καθορισμός θερμοδυναμικών παραμέτρων μέσω δυναμικής φασματοσκοπίας NMR και ημιεμπειρικών υπολογισμών.

P29

Κ. Ποταμίτης¹, Η. Reis¹, Μ. Ζερβού¹, Μ. Παπαδόπουλος¹, Θ. Μαυρομούστακος¹

¹Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας,
Βασ. Κωνσταντίνου 48, 11635 Αθήνα

Το Valsartan είναι αντιυπερτασικό φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των AT₁ ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II. Η παρεμποδισμένη περιστροφή του αμιδικού του δεσμού προκαλεί την εμφάνιση δύο διακριτών διαστερεοϊσομερών στο φάσμα ¹H NMR. Η διαμορφωτική ανάλυση του μορίου έγινε με τη χρήση NMR δύο διαστάσεων και Υπολογιστικής Χημείας. Ειδικότερα χρησιμοποιήθηκαν πειράματα 2D ROESY, για τον υπολογισμό των ενδομοριακών αποστάσεων. Οι αποστάσεις αυτές τέθηκαν ως περιοριστικοί παράγοντες για την εύρεση των ενεργειακά ευνοϊκών διαμορφώσεων με τη χρήση Υπολογιστικής Χημείας. Για τον υπολογισμό της ελεύθερης ενέργειας ενεργοποίησης Gibbs (ΔG^\ddagger) της αλληλομετατροπής από τη μία διαμόρφωση στην άλλη απαιτείται η γνώση των σταθερών της ταχύτητας της διεργασίας αυτής. Οι σταθερές αυτές καθορίστηκαν με μελέτες δυναμικής φασματοσκοπίας NMR. Συγκεκριμένα διεξήχθησαν δυσδιάστατα πειράματα φασματοσκοπίας εναλλαγής (2D EXSY NMR) σε διαφορετικές θερμοκρασίες και διάφορους χρόνους μίξης. Εφαρμόστηκαν επίσης ημιεμπειρικοί υπολογισμοί για την εύρεση των ευνοϊκών ενεργειακά διαμορφώσεων και έγινε σύγκριση των πειραματικών και θεωρητικών διαμορφώσεων καθώς και των θερμοδυναμικών τους παραμέτρων.



Conformational Analysis of AT₁ antagonist Valsartan using 2D NMR spectroscopy and Computational Analysis. Determination of thermodynamic parameters through dynamic NMR spectroscopy and semi-empirical calculations.

C. Potamitis¹, H. Reis¹, M. Zervou¹, M. Papadopoulos¹, T. Mavromoustakos¹

¹National Hellenic Research Foundation, Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Vas. Constantinou 48, 11635 Athens

Valsartan is an antihypertensive drug acting as an angiotensin II type I receptor blocker. Two distinct conformational diastereoisomers were observed at the ¹H NMR spectrum caused by the hindered rotation of its amide bond. The conformational properties of Valsartan were studied using a combination of 2D NMR spectroscopy and Computational Analysis. More specifically, intramolecular distances from 2D ROESY experiments were set as constraints for the calculation of the low energy conformers with the application of Computational Analysis. In order to estimate the Gibbs free energy of activation (ΔG^\ddagger) for the interconversion between the two conformations, it is necessary to know the rate constants of the equilibrium. These constant rates can be determined by dynamic NMR spectroscopy using 2D EXSY NMR experiments at different temperatures and various mixing times. Comparative theoretical studies are under progress using semi-empirical calculations.