



<http://dx.doi.org/10.15407/dopovidi2016.09.094>

УДК 615.011:615.212:615.276

Г. О. Сирова¹, член-кореспондент НАН України І. С. Чекман²,
О. Л. Левашова¹, С. М. Козуб¹

¹Харківський національний медичний університет

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ

E-mail: medchem1@rambler.ru

Квантово-хімічні властивості диклофенаку

Диклофенак натрію – нестероїдний протизапальний засіб, який широко використовується в медичній практиці. Вивчено квантово-хімічні властивості молекули диклофенаку. Оптимізацію геометрії молекули проведено методом РМЗ із використанням алгоритму Полака–Райбера. Визначено заряди атомів, загальний дипольний момент молекули, характеристики молекулярних орбіталей. Негативний електростатичний потенціал диклофенаку міститься на атомах оксигену та нітрогену. За енергетичними характеристиками ВЗМО і НВМО диклофенак є м'яким реагентом. Встановлені квантово-хімічні властивості диклофенаку можуть бути основою молекулярних механізмів його фармакологічної дії.

Ключові слова: диклофенак натрію, просторова структура, квантово-хімічні властивості.

На основі аналізу квантово-хімічних властивостей молекул лікарських препаратів можна пояснити молекулярний механізм їх фармакологічної дії. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є препаратами, що найчастіше застосовуються у світовій медичній практиці для зняття болювого синдрому, лихоманки та лікування запалення [1, 2].

У попередніх дослідженнях було вивчено квантово-хімічні властивості молекул таких НПЗЗ: парацетамолу, ібупрофену, анальбену (2,4-дихлорбензойної кислоти) [3–5]. Диклофенак натрію посідає особливе місце серед НПЗЗ [6, 7]. Він належить до найбільш сильних препаратів даного типу, дія якого заснована на інгібуванні активності циклооксигенази 1 і 2 (ЦОГ1 і ЦОГ2) та зменшенні продукування простагландинів (P_gF₂alpha, P_gF₂) у тканинах.

© Г. О. Сирова, І. С. Чекман, О. Л. Левашова, С. М. Козуб, 2016

Диклофенак натрію та його метаболіти виводяться як із сечею, так і з жовчю [8, 9]. Однак, незважаючи на широке застосування, дані про квантово-хімічні властивості та просторову структуру диклофенаку в науковій літературі відсутні.

Тому ми ставили за мету проведення квантово-хімічних досліджень молекули диклофенаку.

Матеріали та методи. Квантово-хімічні властивості молекули диклофенаку досліджували методом молекулярної механіки ММ+ та напівемпіричним методом РМЗ [10–14]. Усі розрахунки проводили з використанням алгоритму Полака–Райбера (Polak–Ribiere conjugate gradient algorithm). У ході дослідження визначали такі параметри: відстані між атомами (E), значення кутів між зв'язками (град), заряди на атомах (ат. од./eV), розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів, загальну енергію напруги (ккал/моль), енергію зв'язування (ккал/моль), електронну енергію (ккал/моль), енергію між'ядерної взаємодії (ккал/моль), теплоту утворення (ккал/моль), локалізацію та енергію вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (eV), абсолютну жорсткість (η , eV) [15]. Абсолютну жорсткість молекули диклофенаку розраховували за формулою:

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}).$$

Результати та обговорення. За хімічною будовою диклофенак являє собою похідне фенілоцтової кислоти. Модель молекули диклофенаку, яка розрахована на підставі геометричної оптимізації, та нумерацію атомів у молекулі, прийняту в розрахунках квантово-хімічних параметрів, наведено на рис. 1 (див. вклейку).

Згідно з результатами розрахунку зарядів на атомах молекули диклофенаку (рис. 2, див. вклейку), найбільша електронна густина локалізована на атомах оксигену (–0,464; –0,363 ат. од.), нітрогену (–0,131 ат. од.) і карбону C₂, C₆, C₁₀ і C₁₄ (–0,215, –0,217, –0,386 і –0,792 ат. од. відповідно). Атоми карбону мають надлишок електронної густини в межах від –0,386 до 0,218 ат. од. Найбільший дефіцит електронної густини спостерігається на атомах карбону, безпосередньо зв'язаних з атомами хлору та нітрогену (0,126; 0,218 ат. од.). Позитивний заряд також мають атоми гідрогену (від 0,253 до 0,131 ат. од.).

Відомо, що загальний розподіл всіх зарядів у просторі становить диполь. Дипольний момент – це векторна величина, що характеризує несиметричність розподілу зарядів у електронейтральній системі. Оскільки дипольний момент молекули кількісно відображає статичну поляризацію частинки, його величина є мірою, яка визначає активність хімічної взаємодії. Дипольний момент молекули відповідає сумі дипольних моментів окремих хімічних зв'язків і спрямований від центру негативних зарядів до центру позитивних зарядів. Загальний дипольний момент молекули диклофенаку дорівнює 8,1578 Д. Відстані по осях становлять: $X = -1,989$ Д, $Y = -7,952$ Д, $Z = 2,832$ Д.

На рис. 3 (див. вклейку) показано розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів у молекулі диклофенаку. Найбільша електронна густина спостерігається біля

атомів кисню, нітрогену та на атомах карбону C₂, C₆, C₁₀, C₁₄. Найбільша електронна густина на електронегативному атомі нітрогену, а також на C₂, C₄, C₁₀, C₁₄. C₄ (+0,218) є потенційним електрофілом і може реагувати з нуклеофільними реагентами. Атоми гідрогену, які безпосередньо зв'язані з киснем та нітрогеном, здатні утворювати водневі зв'язки з електронейтральними атомами інших молекул (наприклад, з киснем або нітрогеном амінокислот у місці зв'язування з рецепторами).

Реакційна здатність молекули характеризується значеннями енергій і локалізацією ВЗМО і НВМО (теорія Н. Фукуї) [15]. Значення енергій граничних орбіталей диклофенаку наведено в табл. 1, а їх локалізацію – на рис. 4 (див. вклейку).

Енергія ВЗМО характеризує взаємодію молекули з електроноакцепторами, а енергія НВМО – з електронодонорами. Згідно з теоремою Купменса значення енергії граничних орбіталей відповідають значенням енергії іонізації молекули ІА (енергія ВЗМО) або її спорідненості до електрона АА (енергія НВМО). Половина різниці цих значень відповідає значенню абсолютної жорсткості молекули ($\eta = \frac{1}{2}(E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}})$).

Граничні орбіталі (ВЗМО, НВМО) в молекулі диклофенаку делокалізовані. Розрахунки рівня енергії електронних орбіталей дали можливість кількісно визначити значення енергій ВЗМО і НВМО: –7,591552 і –1,84243 еВ відповідно. На підставі цього встановлено абсолютну жорсткість молекули диклофенаку: 2,8746. Значення енергії ВЗМО вказує на те, що молекула диклофенаку є донором електронів.

Порівнюючи абсолютну жорсткість молекул інших речовин (η , еВ): жорсткі реагенти ВF₃ – 7,8 еВ, НСL – 8,0 еВ і м'які реагенти СН₃I – 4,7 еВ, С₆Н₆ – 5,2 еВ, доходимо висновку, що досліджувану молекулу можна віднести до м'яких реагентів. Отже, особливо активно диклофенак може реагувати з м'якими реагентами, які містять цистеїнові залишки в протеїнах, що підтверджується літературними даними (99,4 % зв'язується з альбуміном крові) [7].

Таким чином, згідно з одержаними результатами, негативний електростатичний потенціал диклофенаку знаходиться на атомах кисню та нітрогену. За енергетичними параметрами ВЗМО і НВМО диклофенак є м'яким реагентом. Встановлені квантово-хімічні властивості диклофенаку можуть бути основою молекулярних механізмів його фармакологічної дії.

Таблиця 1. Енергетичні властивості молекули диклофенаку

Загальна енергія, ккал/моль	–81497,91395
Енергія зв'язування, ккал/моль	–3187,739125
Електронна енергія, ккал/моль	–497318,9402
Енергія меж'ядерної взаємодії, ккал/моль	415821,0263
Енергія ВЗМО, еВ	–7,5915
Енергія НВМО, еВ	–1,8424
Абсолютна жорсткість (η), еВ	2,8746

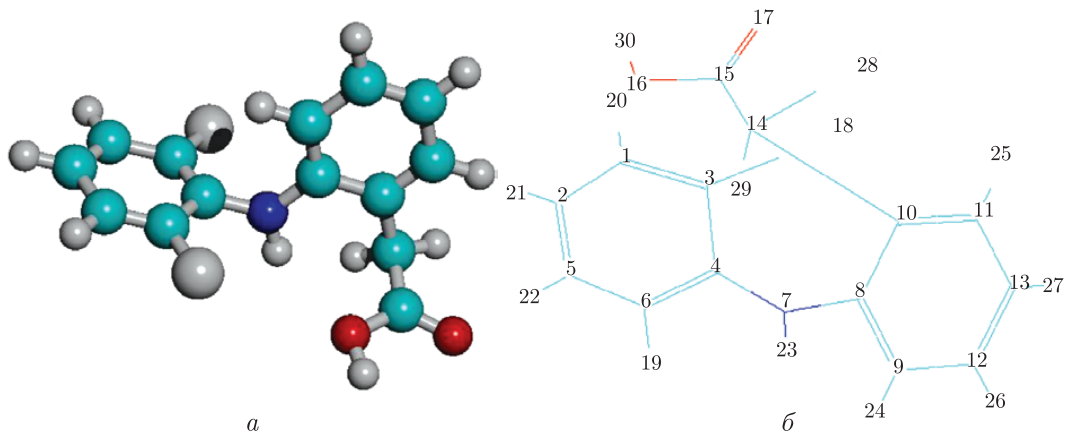


Рис. 1. Структура молекули диклофенаку (*a*: зеленим кольором позначені атоми карбону, червоним – атоми оксигену, сірим – атоми гідрогену, сірим (крупно) – атоми хлору, синім – атоми нітрогену) та нумерація атомів у молекулі, прийнята в розрахунках квантово-хімічних параметрів (*б*)

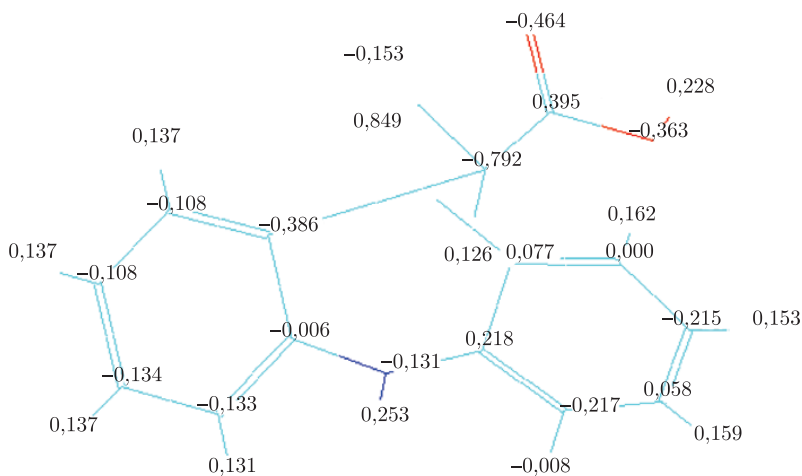


Рис. 2. Заряди на атомах (наведені числові значення) в молекулі диклофенаку

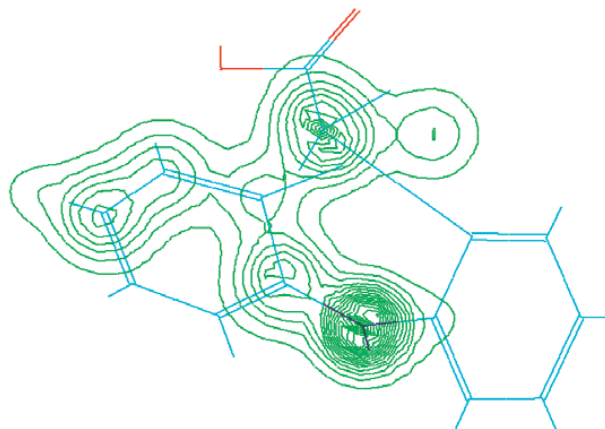


Рис. 3. Розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів у молекулі диклофенаку

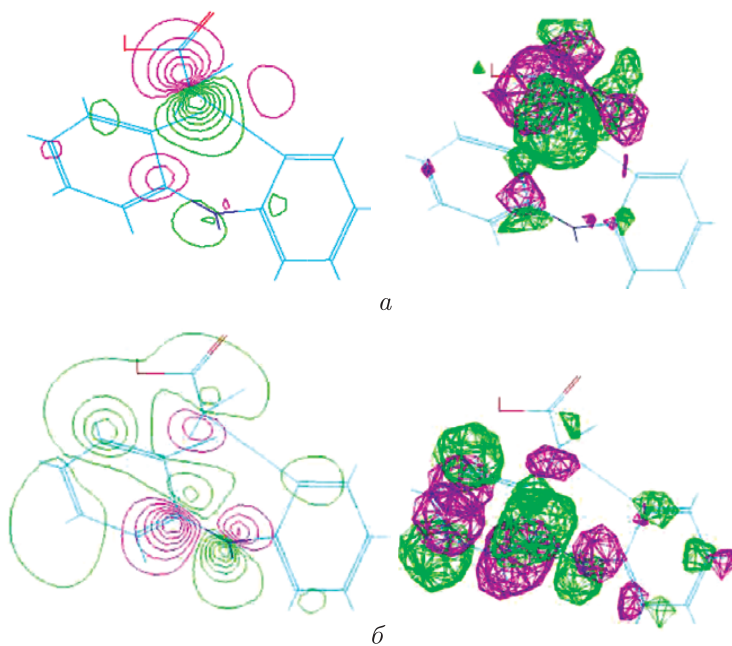


Рис. 4. Локалізація ВЗМО (а) та НВМО (б) у молекулі диклофенаку

Цитована література

1. *Машиковский М. Д.* Лекарственные средства. – Москва: Новая волна, 2012. – 1216 с.
2. *Чекман І. С., Горчакова Н. О., Туманов В. А. та ін.* Фармакологія: Підручник / За ред. І. С. Чекмана. – Київ: Вища шк., 2001. – 598 с.
3. *Syrovaia A. O., Levashova O. L., Andreeva S. V.* Investigation of quantum-chemical properties of paracetamol // *J. Chem. and Pharm. Res.*– 2015.– **7**, No 1.– P. 307–311.
4. *Tishakova T. S., Levashova O. L., Suchdeep S. et al.* Investigation of quantum-chemical properties of ibuprofen // *Eur. Appl. Sci.* – 2015.– No 5. – 82–85.
5. *Звягінцева Т. В., Чекман І. С., Сирова Г. О., Небесна Т. Ю.* Прогнозування фармакологічної активності калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти // *Фармацевт. журн.* – 2010. – № 1. – С. 75–79.
6. *Champion G. D., Feng P. H., Azuma T. et al.* NSAID-induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention, with an evaluation of the role of misoprostol. An Asia-Pacific perspective and consensus // *Drugs.*– 1997. – **53**.– P. 6–19.
7. *Викторов А. П.* Этот “новый-старый диклофенак” // *Современные проблемы токсикологии.* – 1998. – № 2. – С. 87–91.
8. *Компендиум 2013* – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – Киев: МОРИОН, 2013. – 2360 с.
9. *Козачок Н. Н., Селюк М. Н., Бычкова С. А., Бесага В. В.* Оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в современной клинической практике // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 8. – С. 3–4.
10. *Чекман І. С.* Квантова фармакологія. – Київ: Наук. думка, 2012. – 180 с.
11. *Чекман І. С., Казакова О. О., Небесна Т. Ю.* Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності “структура–активність”: (огляд літератури та власних досліджень) // *Журн. НАМН України.* – 2008. – **14**, № 4.– С. 636–650.
12. *Минкин В. И., Симкин Б. Я., Миняев Р. М.* Теория строения молекул. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 560 с.
13. *Соловьев М. Е., Соловьев М. М.* Компьютерная химия. – Москва: Солон-пресс, 2005. – 325 с.
14. *Molecular orbital studies in chemical pharmacology* / Ed. by L. B. Kier. – New York: Springer, 1970. – 290 p.
15. *Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г.* Квантово-химическое описание реакций. – Москва: Изд. Центр МОРФ, 1999. – 45 с.

References

1. *Mashkovskii M. D.* Drugs, Moscow: Novaia Volna, 2012 (in Russian).
2. *Chekman I. S., Horchakova N. O., Tumanov V. A. et al.* Pharmacology: The textbook, Kiev: Vyshcha Shkola, 2001 (in Ukrainian).
3. *Syrovaia A. O., Levashova O. L., Andreeva S. V.* *J. Chem. Pharm. Res.*, 2015, **7**, No 1: 307–311.
4. *Tishakova T. S., Levashova O. L., Suhdeep S. et al.* *Eur. Appl. Sci.*, 2015, No 5: 82–85.
5. *Zviahintseva T. V., Chekman I. S., Syrova H. O., Nebesna T. Yu.* *Farmatsevychnyi Zh.*, 2010, No 1: 75–79 (in Ukrainian).
6. *Champion G. D., Feng P. H., Azuma T. et al.* *Drugs*, 1997, **53**: 6–19.
7. *Viktorov A. P.* *Sovremennye Problemy Toksikologii*, 1998, No 2: 87–91 (in Russian).
8. *Kovalenko V. N., Ed.* *Compendium 2013 – drugs*, Kiev: MORION, 2013 (in Russian).
9. *Kozachok N. N., Seliuk M. N., Bychkova S. A., Besaga V. V.* *Novosti Meditsyny i Farmatsii*, 2007, No 8: 3–4 (in Russian).
10. *Chekman I. S.* *Quantum pharmacology*, Kiev: Naukova Dumka, 2012 (in Ukrainian).
11. *Chekman I. S., Kazakova O. O., Nebesna T. Yu.* *Zh. NAMN Ukrainy*, 2008, **14**, No 4: 636–650 (in Ukrainian).

12. *Minkin V.I., Simkin B. Ya., Miniaev R. M.* Theory of molecule structure, Rostov-on-Don: Feniks, 1997 (in Russian).
13. *Soloviov M.E., Soloviov M.M.* Computer-aided chemistry, Moscow: Solon-press, 2005 (in Russian).
14. *Kier L.B., Ed.* Molecular orbital studies in chemical pharmacology, New York: Springer, 1970.
15. *Apostolova E.S., Mikhailiuk A.I., Tsyrelson V.G.* Quantum-chemical description of reactions, Moscow: Izd. Tsentr MORF, 1999 (in Russian).

Надійшло до редакції 15.12.2015

А.О. Сирова¹, член-корреспондент НАН Украины **И.С. Чекман²**,
О.Л. Левашова¹, **С.М. Козуб¹**

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

E-mail: medchem1@rambler.ru

Квантово-химические свойства диклофенака

Диклофенак натрия – нестероидное противовоспалительное средство, которое широко применяется в медицинской практике. Изучены квантово-химические свойства молекулы диклофенака. Оптимизация геометрии молекулы проведена методом РМЗ с использованием алгоритма Полака – Райбера. Определены заряды атомов, общий дипольный момент молекулы, характеристики молекулярных орбиталей. Негативный электростатический потенциал диклофенака находится на атомах кислорода и азота. В соответствии с энергетическими характеристиками ВЗМО и НВМО диклофенак является мягким реагентом. Установленные квантово-химические свойства диклофенака могут быть основой молекулярных механизмов его фармакологической активности.

Ключевые слова: диклофенак натрия, пространственная структура, квантово-химические свойства.

А.О. Syrovaya¹, Corresponding Member of the NAS of Ukraine

I.S. Chekman², **O.L. Levashova¹**, **S.M. Kozub¹**

¹Kharkiv National Medical University

²Bogomolets National Medical University, Kiev

E-mail: medchem1@rambler.ru

Quantum-chemical properties of diclofenac

Diclofenac sodium is a nonsteroidal antiinflammatory drug, which is widely used in medical practice. The studies of quantum-chemical properties of diclofenac are carried out. An optimization of the molecular geometry is made by the means of the PM3 method and Polak – Ribiere algorithm. The atomic charges, total dipole moment of the molecule, and characteristics of molecular orbitals are determined. The negative electrostatic potential of diclofenac is on oxygen and nitrogen atoms. Diclofenac is a soft reagent according to the HOMO-LUMO gap. The established quantum-chemical properties of diclofenac may become a basis of its molecular mechanisms of pharmacological action.

Keywords: diclofenac sodium, spatial structure, quantum-chemical properties.