

УДК 615.011.4

Г.О.СИРОВА, канд. фармацев. наук, доцент, Т.Ю.НЕБЕСНА, асистент кафедри,
Т.В.ЗВЯГІНЦЕВА, д-р мед. наук, професор, І.С.ЧЕКМАН, д-р мед. наук, професор

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ,
Харківський національний медичний університет, Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МОЛЕКУЛИ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: анальбен, квантова фармакологія, анальгетик, електронна структура

Оригінальний лікарський засіб калієву сіль 2,4-дихлорбензойної кислоти (анальбен) синтезували вчені Національного фармацевтичного університету [2]. Після проведення доклінічних і клінічних досліджень анальбену виявилось, що це препарат з протизапальними, анальгетичними, жарознижувальними, гепатопротекторними, антиоксидантними властивостями, який не має алергізуючої, ульцерогенної, гепатотоксичної дії [1, 7–9].

У плані продовження вивчення властивостей калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти в даній роботі досліджували електронну та просторову структури молекули даної сполуки.

Методи дослідження

Проведено оптимізацію геометрії молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти напівемпіричним методом РМЗ за алгоритмом Рібера–Полака [3–5]. Досліджені показники: відстані між атомами (Å); значення кутів між зв'язками (°); розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів; розподіл електростатичного потенціалу в молекулі; загальна енергія напруги молекули (ккал/моль); енергія зв'язування (ккал/моль); електронна енергія (ккал/моль); енергія між'ядерної взаємодії (ккал/моль); теплота утворення (ккал/моль); заряди на атомах (ат. од.); значення дипольного моменту молекули (Д); локалізація та енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ); значення абсолютної жорсткості (η) (еВ).

Абсолютна жорсткість (η) визначена за формулою:

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

Результати дослідження та їх обговорення

Модель молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти, отримана після оптимізації геометрії, наведена на рис. 1 у двох проекціях.

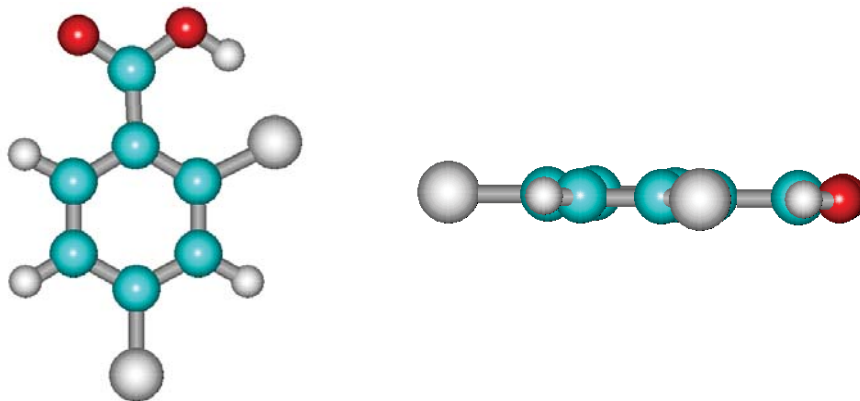


Рис. 1. Структура молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти у двох проекціях

На рис. 2 вказано типи атомів та їх нумерацію, прийняту в розрахунку, а в табл. 1 – відстані між атомами та торсійні кути між зв'язками в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти. Розміри молекули за осями становлять: $X=4,8 \text{ \AA}$, $Y=0,0 \text{ \AA}$, $Z=6,8 \text{ \AA}$.

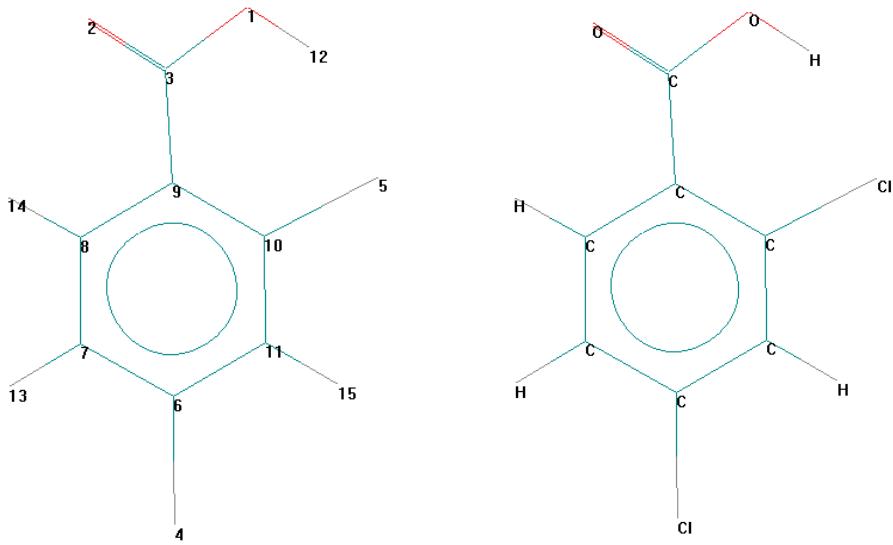


Рис. 2. Нумерація атомів, прийнята при розрахунку, та типи атомів в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

Т а б л и ц я 1

Відстані між атомами та значення кутів між зв'язками в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

Атоми		Відстань (Å)
O ₁ Cl ₄		6,84
O ₂ Cl ₄		6,72
C ₃ Cl ₄		5,97
C ₃ C ₉		1,49
C ₆ C ₉		2,79
C ₇ C ₈		1,38
Атоми		Величина торсійного кута (°)
O ₂ C ₃ C ₉ C ₁₀		180,0
O ₁ C ₃ C ₉ C ₁₀		0

Для детального з'ясування реакційної активності 2,4-дихлорбензойної кислоти проведено розрахунок зарядів на кожному з атомів молекули (рис. 3). Встановлено, що найбільш негативно зарядженим є атом кисню карбоксильної групи (-0,341 ат.од.; -0,292 ат.од.). Атом вуглецю, зв'язаний з електро-негативним атомом кисню, несе позитивний заряд (0,41 ат.од.), інші атоми вуглецю мають надлишок електронної густини в межах від -0,017 до -0,150 ат.од. Атоми водню заряджені позитивно.

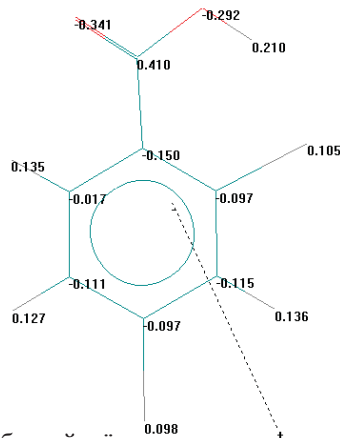


Рис. 3. 2,4-дихлорбензойна кислота – величини зарядів на атомах та напрямок диполу молекули

Напрямок диполу в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти наведено на рис. 3.

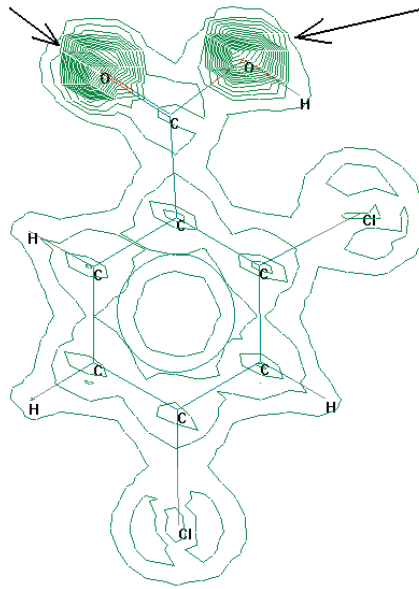


Рис. 4. Розподіл електронної густини зовнішніх валентних електронів у молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти (стрілками вказані атоми кисню, на яких електронна густина найбільша)

На рис. 4 наведено розподіл електронної густини тільки зовнішніх валентних електронів у молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти. Найбільша електронна густина оточує електрононегативні атоми кисню та хлору, в меншому ступені – атоми вуглецю, зовсім немає її навколо атомів водню. Отже, вказані атомні угруповання визначатимуть реакційну активність молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти при взаємодії з різноманітними лігандами.

Чисельні значення енергії граничних орбіталей 2,4-дихлорбензойної кислоти наведено в табл. 2, а локалізацію їх зображено на рис. 5. ВЗМО зумовлює взаємодію молекули з електроноакцепторами, а НВМО – з електронодонорами.

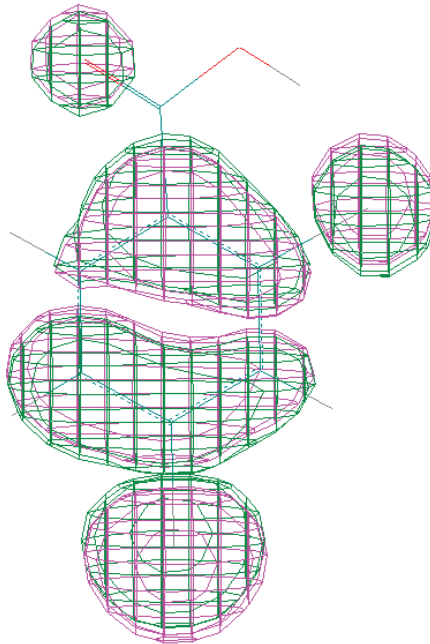


Рис. 5а. Локалізація вищої зайнятої молекулярної орбіталі в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

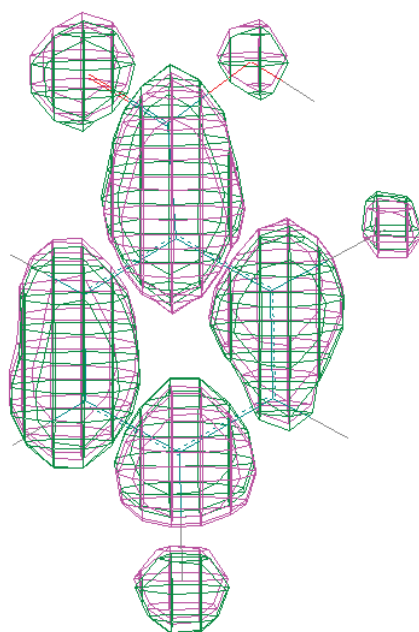


Рис. 5б. Локалізація нижчої вакантної молекулярної орбіталі в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти

Проведені розрахунки рівнів енергії електронних орбіталей дали змогу кількісно визначити енергію ВЗМО та НВМО, що становлять відповідно -10,00 та -1,12 еВ (табл. 2). Порівнюючи ці значення з відповідними для молекули-ліганду, можна оцінити міцність утвореного комплексу. Позитивна енергія НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні. 2,4-Дихлорбензойна кислота має НВМО з негативним значенням енергії, отже належить до електрофілів. На основі енергій ВЗМО і НВМО стає можливим розрахувати абсолютну жорсткість молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти (табл. 2). Порівнюючи абсолютну жорсткість різних молекул, можна також зробити висновок, що досліджувана сполука ($\eta = 4,4$ еВ) належить до м'яких реагентів.

Т а б л и ц я 2

Енергетичні властивості молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти

Показник	Значення
Загальна енергія, ккал/моль	-48700,14
Енергія зв'язування, ккал/моль	-1656,25
Електронна енергія, ккал/моль	-212271,34
Енергія між'ядерної взаємодії, ккал/моль	163571,20
Теплота утворення, ккал/моль	-74,51
ВЗМО, еВ	-10,00
НВМО, еВ	-1,12
Абсолютна жорсткість (η), еВ	4,44

Дуже інформативною характеристикою при дослідженні квантово-фармакологічних властивостей лікарських засобів є розподіл у молекулах електростатичного потенціалу [10, 11]. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти представлено на рис. 6.

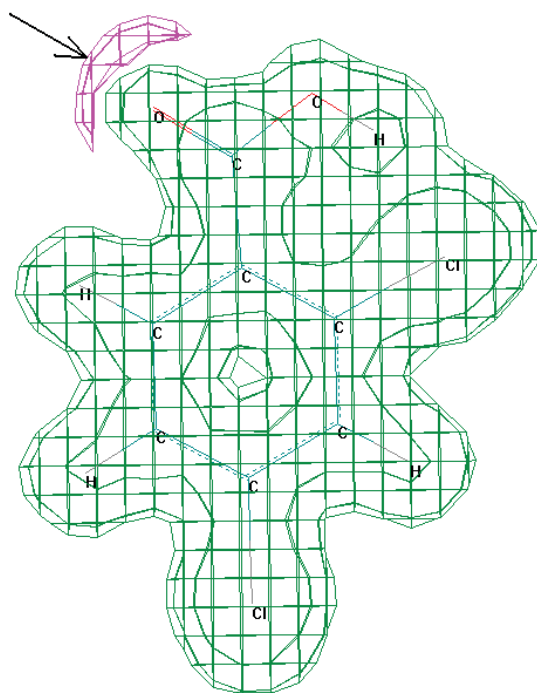


Рис. 6. Розподіл електростатичного потенціалу в молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти – стрілкою вказано атом кисню з негативним електростатичним потенціалом

Атом кисню, вказаний стрілкою, має негативний електростатичний потенціал і здатний до протонування. Отже, саме цей атом бере участь у формуванні водневих зв'язків при взаємодії 2,4-дихлорбензойної кислоти з активними центрами рецепторів.

Проведеними дослідженнями встановлено квантово-фармакологічні параметри 2,4-дихлорбензойної кислоти, що має значення для визначення параметрів фармакокінетики даної сполуки.

В и с н о в к и

1. Встановлено основні геометричні, енергетичні та електронні характеристики молекули 2,4-дихлорбензойної кислоти.

2. За хімічною структурою 2,4-дихлорбензойна кислота є м'яким реагентом, тому найбільш активно може виявлятися її взаємодія з речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими й ароматичними сполуками.

3. Центром протонування та утворення водневих зв'язків у молекулі 2,4-дихлорбензойної кислоти є атом кисню карбоксильної групи.

1. *Безугла Н.П.* Клініко-фармакологічне обґрунтування застосування нового ненаркотичного анальгетика анальбену для лікування ревматоїдного артриту та деформуючого остеоартрозу. Автореф. дис... к.м.н. – К., 2002. – 16 с.

2. Пат. №2101011 Российская Федерация, МКИ 6А61 К31/19, 9/20. Средство, обладающее анальгетическим действием / *Е.Я.Левитин, В.И.Кабачный, Л.В.Яковлева, В.П.Черных* (Украина) - №94004615/4; заявлено 11.02.94; опубл. 10.01.98. Бюл. №1.

3. *Сирова Г.О., Звягінцева Т.В., Чекман І.С., Небесна Т.Ю.* // Фармац. журнал. – 2008. – № 6. – С. 85–90.

4. *Сирова Г.О., Небесна Т.Ю., Звягінцева Т.В., Чекман І.С.* // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 5–6 (6–7). – С. 25–29.

5. *Соловьев М.Е., Соловьев М.М.* Компьютерная химия. – М.: Солон-пресс, 2005. – 535 с.

6. *Флениген М., Коморницки Э., Мак-Ивер Дж.* // Полуэмпирические методы расчета электронной структуры / Под ред. *Сигала Дж.* – М.: Мир, 1980. – Т. 2. – 328 с.

7. *Яковлева Л.В., Ель Ділаті Камаль Туфік.* // Вісник фармації. – 2004. – № 4(40). – С. 53–55.

8. *Яковлева Л.В., Неврозоз В.П., Карпенко О.Я., Шаповал О.М.* // Вісник фармації. – 1995. – № 3–4. – С. 81–85.

9. *Яковлева Л.В., Шаповал О.М.* // Клінічна фармація. – 2000. – Т. 4. – № 2. – С. 41–45.

10. *Firley D., Courcot B., Gillet J. et al.* // J. Phys. Chem. – 2006. – Vol. 110. – № 1. – P. 537–547.

11. *Kovacic P., Wakelin L.P.* // *Anticancer Drug Des.* – 2001. – Vol. 16. – № 4–5. – P.175–84.

Надійшла до редакції 05.01.2011.

А.О.Сыровая, Т.Ю.Небесная, Т.В.Звягинцева, И.С.Чекман

ИССЛЕДОВАНИЕ КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛЫ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: аналбен, квантовая фармакология, анальгетик, электронная структура

В работе проведено исследование электронной и пространственной структуры 2,4-дихлорбензойной кислоты – структурного компонента отечественного оригинального препарата с противовоспалительными, анальгетическими, жаропонижающими, гепатопротекторными, антиоксидантными свойствами. Установлены основные геометрические, энергетические и электронные характеристики молекулы 2,4-дихлорбензойной кислоты. По химической структуре 2,4-дихлорбензойная кислота является мягким реагентом, потому наиболее активно может проявляться ее взаимодействие с соединениями щелочного характера – основными аминокислотами, ненасыщенными и ароматическими веществами.

A.O.Sirova, T.Yu.Nebesna, T.V.Zyyagintseva, I.S.Chekman

INVESTIGATIONS OF QUANTUM-PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 2,4-DICHLORBENZOIC ACID MOLECULE

Key words: analben, quantum pharmacology, analgesic, electronic structure

S U M M A R Y

In the paper we studied the electronic and spatial structure of 2,4-dihlorbenzoic acid - the structural component of the Ukrainian original drug with anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, hepatoprotective, antioxidant properties. The basic geometrical, energetic and electronic characteristics of the molecule 2,4-dihlorbenzoic acid were calculated. According to the chemical structure, 2,4-dihlorbenzoic acid is a mild reagent, that is why the most active may be its interaction with substances of alkaline nature - the basic amino acids, unsaturated and aromatic compounds.