



<http://dx.doi.org/10.15407/dopovidi2016.07.095>

УДК 615.015:615.22+616.12:544.022

О. О. Казакова¹, Р. С. Довгань², Г. О. Сирова³, М. І. Загородний²,
член-кореспондент НАН України І. С. Чекман²

¹Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, Київ

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

³Харківський національний медичний університет

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Індапамід: квантово-хімічні властивості

Методом DFT (B3LYP/6-31G(d, p)) з використанням сольватаційної моделі IEF PCM (GAMESS) досліджено електронну структуру та енергетичні характеристики індапаміду у водному розчині. Виявлені основні реакційні центри молекули, які можуть брати участь у комплексоутворенні. Найбільший надлишок електронної густини несе атом азоту сульфаніламідної групи, а найбільший позитивний заряд має атом вуглецю карбонільної групи.

Ключові слова: індапамід, електронна структура, енергетичні характеристики, комплексоутворення.

Наприкінці минулого десятиліття для лікування хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) використовували лише адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори ангіотензинових рецепторів та антагоністи кальцію [1–3]. У даний час показано, що ефективними препаратами також є тіазидоподібні діуретики останнього покоління, до яких належить індапамід — перший представник нового класу антигіпертензивних/діуретичних засобів (індолінів, похідних сульфонаміду) [4]. У попередніх дослідженнях встановлено, що індапамід виявляє регулювальну дію на мембрани еритроцитів у щурів з АГ, підвищує резистентність та нормалізує їх проникність [5, 6]. Проводяться дослідження щодо з'ясування квантово-хімічних властивостей антигіпертензивних препаратів [7] і, зокрема, визначення механізмів дії тіазидних діуретиків. Мета даного дослідження полягала у встановленні квантово-хімічних властивостей індапаміду.

© О. О. Казакова, Р. С. Довгань, Г. О. Сирова, М. І. Загородний, І. С. Чекман, 2016

Об'єкт і методи дослідження. Індапамід (3-(аміносульфоніл)-4-хлор-N-(2,3-дигідро-2-метил-1H-індол-1-іл)бензамід) — лікарський засіб, що має гіпотензивну (діуретик, вазодилататор) дію. За фармакологічними властивостями близький до тiazидних діуретиків (порушення реабсорбції Na^+ у кортикальному сегменті петлі Генле). Застосовується для лікування гіпертонії і набряків, викликаних серцевою недостатністю.

Електронна структура молекули індапаміду, його енергія сольватації, вільна енергія у водному розчині з урахуванням ефектів сольватації–десольватації, енергії молекулярних орбіталей та значення дипольного моменту були встановлені за допомогою теорії функціонала густини DFT [8] з використанням гібридного функціонала B3LYP [9] у неемпіричному базисі 6–31G(d, p) з поляризаційними функціями та сольватаційної моделі IEF PCM програмного пакета GAMESS [10, 11].

Оптимізацію просторової будови молекули, тобто розрахунки взаємного розташування всіх атомів у просторі, коли молекула має найменший рівень енергії, проводили напівемпіричним методом РМЗ.

Результати досліджень та їх обговорення. Структурна формула та нумерація атомів молекули індапаміду наведена на рис. 1, оптимізовані довжини всіх зв'язків — на рис. 2 (див. вклейку).

Молекула індапаміду є гетероциклічною сполукою — похідним хлорбензаміду, містить карбонільну і амідну групи, а також гетероцикл індолу з метильною групою і сульфаніламідну групу — SO_2NH_2 . Функціональні групи молекули різноманітні, тому вона може взаємодіяти як з полярними, так і з неполярними фрагментами біолігандів у організмі людини.

Важливими характеристиками молекули в розчині є заряди на атомах та електростатичний потенціал, оскільки міжмолекулярні взаємодії в цьому випадку мають переважно електростатичну природу [12].

Заряди на атомах кисню сульфаніламідної і карбонільної груп у молекулі індапаміду типові — великі від'ємні: $-0,539887$, $-0,547233$ та $-0,521794$ ат. од. відповідно (табл. 1).

Таблиця 1. Заряди на атомах у молекулі індапаміду

Атом	Заряд, ат. од.	Атом	Заряд, ат. од.
C1	-0,131245	H21	0,141117
C2	-0,120387	C22	0,562376
C3	-0,131669	H23	0,328816
C4	-0,162889	S24	1,217819
C5	0,271920	C25	-0,154838
C6	0,069468	C26	-0,116766
H7	0,108493	C27	-0,089517
H8	0,104288	C28	-0,085467
H9	0,111961	C29	0,065163
H10	0,130909	C30	-0,108624
N11	-0,460279	Cl31	0,048118
C12	0,076196	H32	0,173936
C13	-0,352829	H33	0,143566
H14	0,137932	N34	-0,760242
H15	0,132517	O35	-0,539887
H16	0,109428	H36	0,329047
C17	-0,265559	H37	0,169142
N18	-0,428461	O38	-0,521794
H19	0,138289	H39	0,275853
H20	0,131329	O40	-0,547233

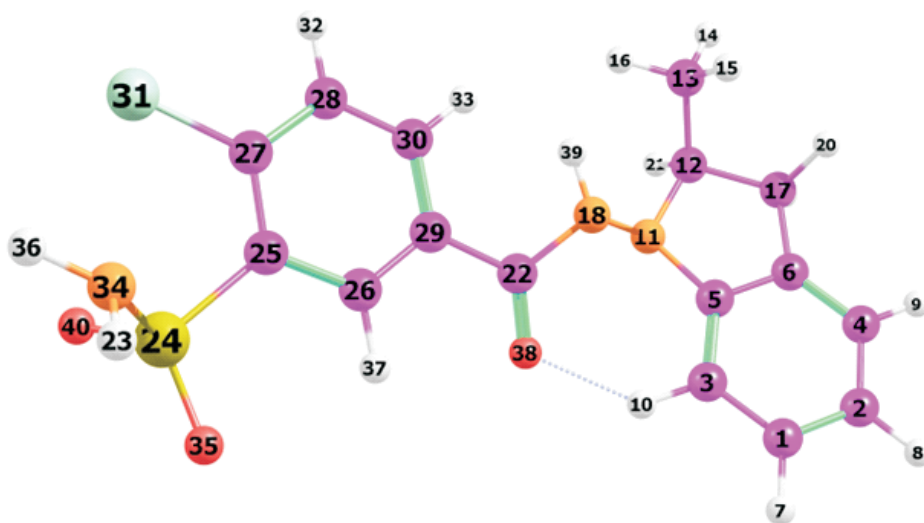


Рис. 1. Нумерація атомів молекули індапаміду

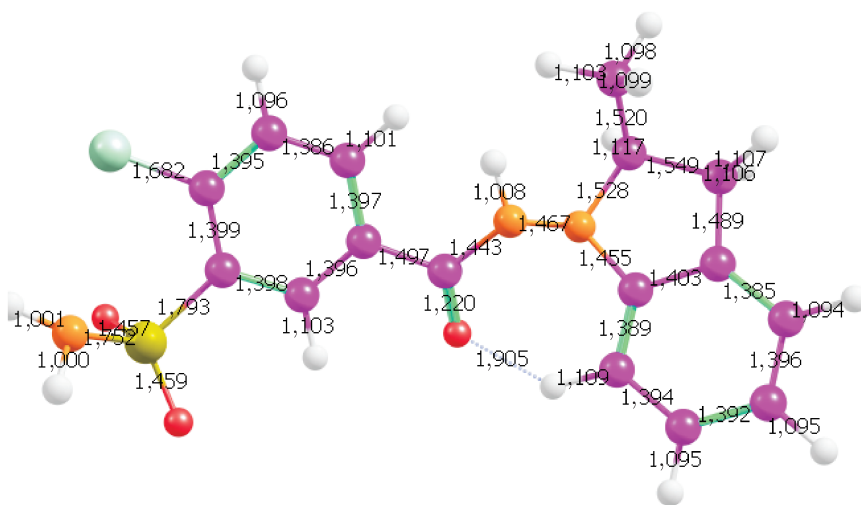


Рис. 2. Оптимізовані довжини зв'язків у молекулі індапаміду

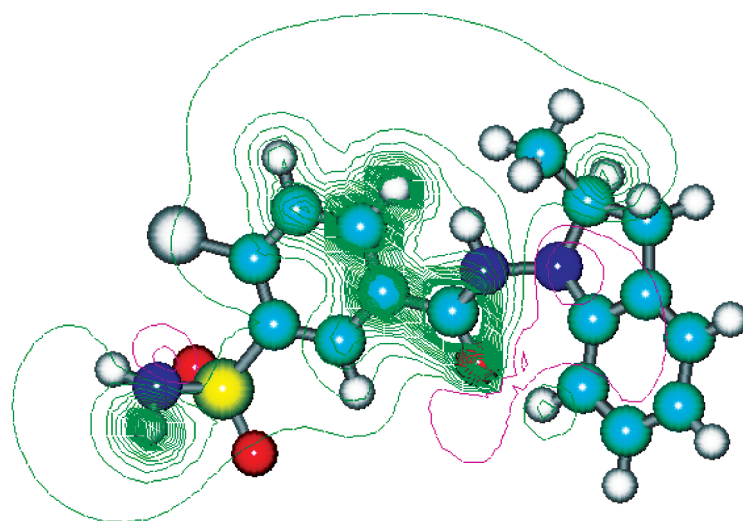


Рис. 3. Розподіл електростатичного потенціалу молекули індапаміду

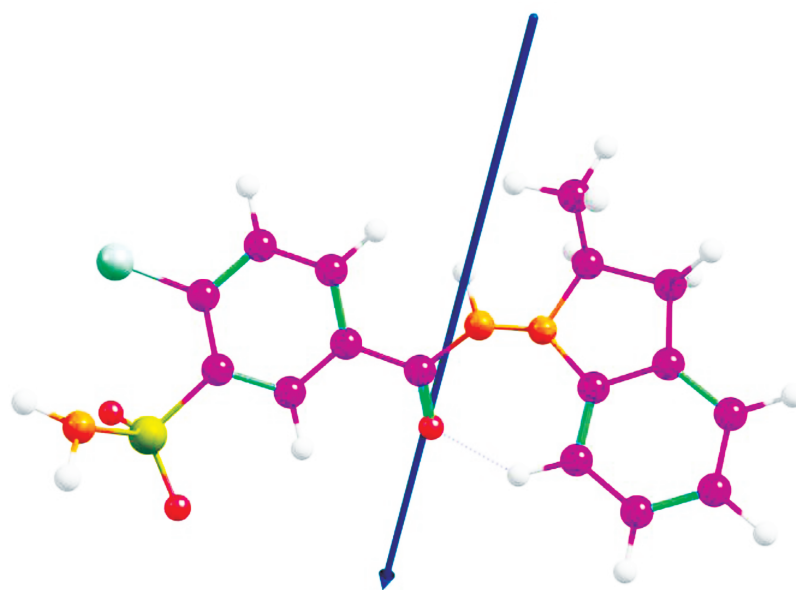


Рис. 4. Напрямок дипольного моменту молекули індапаміду

Найбільший надлишок електронної густини ($-0,760242$ ат. од.) несе атом азоту сульфамідаміної групи, атоми азоту амідної групи та гетероциклу індолу також несуть негативні заряди ($-0,428461$ та $-0,460279$ ат. од. відповідно). Заряди на атомах вуглецю залежать від електронегативності сусідніх атомів. Так, атом С карбонільної групи має найбільший позитивний заряд (до $0,562376$ ат. од.), а атом вуглецю метильної групи несе значний надлишок електронної густини ($-0,352829$ ат. од.).

Розподіл електростатичного потенціалу молекули індапаміду зображено на рис. 3 (див. вклейку). Біля атомів азоту сульфамідаміної групи та гетероциклу індолу локалізовані негативні значення електростатичного потенціалу.

Дипольний момент молекули індапаміду (рис. 4, див. вклейку) становить $10,2179$ Д, що свідчить про її високу полярність.

За результатами дослідження встановлено загальні енергетичні характеристики молекули індапаміду:

Вільна енергія у водному розчині, а. о. е.	$-1867,556718$
Енергія сольватації у водному розчині, ккал/моль	$-23,58$
$E_{ВЗМО}$, еВ	$-7,33$
$E_{НВМО}$, еВ	$-1,92$
Абсолютна жорсткість (η), еВ	$2,70$
Дипольний момент по осі X, Д	$8,89$
Дипольний момент по осі Y, Д	$13,91$
Дипольний момент по осі Z, Д	$-6,13$
Дипольний момент сумарний, Д	$17,61$

У молекулі індапаміду потенціал іонізації становить $7,33$, а спорідненість до електрона (енергія, яка виділяється при приєднанні до нейтральної молекули електрона) — $1,92$ еВ. За значеннями енергій ВЗМО та НВМО розрахована абсолютна жорсткість молекули індапаміду — $2,70$ еВ. Тобто індапамід можна віднести до м'яких реагентів. Найбільш імовірно, що в організмі молекула цього медикаменту буде реагувати з іншими м'якими реагентами — лужними амінокислотами та ароматичними сполуками. Негативне значення енергії НВМО зумовлює електрофільні властивості молекули.

Таким чином, у результаті квантово-хімічних розрахунків визначено основні реакційні центри молекули індапаміду, які можуть брати участь у комплексоутворенні. Встановлено, що найбільший надлишок електронної густини несе атом азоту сульфамідаміної групи, а найбільший позитивний заряд має атом вуглецю карбонільної групи. Значна величина дипольного моменту та різноманітність функціональних груп свідчать про можливість взаємодіяти з полярними та неполярними складовими біомембран за рахунок різних за своєю природою фрагментів.

Цитована література

1. Амосова Е. Н. Лечение артериальной гипертензии – 2010: комментарии к основным положениям последних (2009) рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии. Часть 1. Консерватизм цели лечения и клиническая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов // Серце і судини. – 2010. – № 3. – С. 5–16.
2. Коваленко В. М., Сіренко Ю. М., Дорогой А. П. Реалізація програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2010. – Дод. 1 – С. 6–12.

3. *Сіренко Ю. М.* Артеріальна гіпертензія та супутня патологія. – Донецьк: Видавець Заславський О. Ю., 2010. – 384 с.
4. *Метелица В. И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. – 2-е изд. – Москва: Бином, 2002. – 926 с.
5. *Довгань Р. С., Антоненко Л. І., Чежман І. С.* Вплив індапаміду на проникність мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією // *Фармакологія та лікар. токсикологія.* – 2011. – № 6. – С. 27–29.
6. *Загородній М. І., Довгань Р. С., Нагорна О. О., Кучеренко Л. І., Свінцицький І. А.* Експериментальна артеріальна гіпертензія: вплив лікарських засобів. – Київ: Задруга, 2014. – 280 с.
7. *Чежман І. С.* Квантова фармакологія. – Київ: Наук. думка, 2012. – 178 с.
8. *Kohn W., Sham L. J.* Self – Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // *Phys. Rev.* – 1965. – **140**, No 4. – P. 1133–1145.
9. *Becke A. D.* Density – functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *J. Chem. Phys.* – 1993. – **98**, No 18. – P. 5648–5661.
10. *Granovsky A. A.* Firefly version 8. – <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
11. *Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A.* General atomic and molecular electronic structure system // *J. Comput. Chem.* – 1993. – No 14. – P. 1347–1355.
12. *Казакова О. А.* Взаимодействие биологически активных молекул с поверхностью высокодисперсного кремнезема в водной среде: квантовохимическое исследование // *Поверхность.* – 2011. – Вып. 3. – С. 13–21.

References

1. *Amosova E. N.* Sertse i Sudyny, 2010, No 3: 5–16 (in Russian).
2. *Kovalenko V. M., Syrenko Iu. M., Dorohoi A. P.* Ukr. Kardiol. Zhurn., 2010, Suppl. 1: 6–12 (in Ukrainian).
3. *Syrenko Iu. M.* Arterial hypertension and comorbidity, Donetsk: Vydavets Zaslavski O. Yu, 2010 (in Ukrainian).
4. *Metelitsa V. I.* Handbook on clinical pharmacology of cardiovascular drugs, Moscow: Binom, 2002 (in Russian).
5. *Dovgan R. S., Antonenko L. I., Chekman I. S.* Farmakologia ta Likarska Toksikologia, 2011, No 6: 27–29 (in Ukrainian).
6. *Zahorodnyi M. I., Dovgan R. S., Nahorna O. O., Kucherenko L. I., Svintsitskii I. A.* The experimental arterial hypertension: An influence of medications, Kiev: Zadruha, 2014 (in Ukrainian).
7. *Chekman I. S.* Quantum pharmacology, Kiev: Naukova Dumka, 2012 (in Ukrainian).
8. *Kohn W., Sham L. J.* Phys. Rev., 1965, **140**, No 4: 1133–1145.
9. *Becke A. D.* J. Chem. Phys., 1993, **98**, No 18: 5648–5661.
10. *Granovsky A. A.* Firefly version 8, <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
11. *Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A.* J. Comput. Chem., 1993, No 14: 1347–1355.
12. *Kazakova O. A.* Poverhnost, 2011, Iss. 3: 13–21 (in Russian).

Надійшло до редакції 08.08.2015

О. А. Казакова¹, Р. С. Довгань², А. О. Сирова³, М. И. Загородный²,
член-корреспондент НАН Украины И. С. Чекман²

¹Институт химии поверхности им. А. А. Чуйко НАН Украины, Киев

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

³Харьковский национальный медицинский университет

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Индапамид: квантово-химические свойства

Методом DFT (B3LYP/6-31G(d, p)) с использованием сольватационной модели IEF PCM (GAMESS) исследована электронная структура и энергетические характеристики индапамида в водном растворе. Определены основные реакционные центры молекулы, которые могут принимать участие в комплексообразовании. Наибольший избыток электронной плотности несет атом азота сульфаниламидной группы, а наибольший положительный заряд имеет атом углерода карбонильной группы.

Ключевые слова: индапамид, электронная структура, энергетические характеристики, комплексообразование.

О. А. Kazakova¹, R. S. Dovgan², G. O. Syrova³, M. I. Zahorodnyi²,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine I. S. Chekman²

¹Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

²O. O. Bogomolets National Medical University, Kiev

³Kharkiv National Medical University

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Indapamide: quantum-chemical properties

By the method of DFT (B3LYP/6-31G (d, p)) with the use of the solvation model IEF PCM (GAMESS), the electronic structure and energy characteristics of the indapamide in an aqueous solution are studied. The basic reaction centers of the molecule that can participate in the complexation are revealed. A nitrogen atom of the sulfanilamide group has the largest excess of the electron density, and a carbon atom of the carbonyl group has the largest positive charge.

Keywords: indapamide, electronic structure, energy characteristics, complexation.