

КОЛЕБАТЕЛЬНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ИБУПРОФЕНА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И DFT-ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

П. А. Гергележиу^{1,2*}, Е. В. Ракша¹, А. В. Белушкин¹, Е. А. Горемычкин¹, А. Б. Ересько¹,
Д. М. Худоба¹

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

²Филиал МГУ имени М.В. Ломоносова в г. Дубне, Дубна, Россия

*E-mail: geregelezhui@jinr.ru

Ибупрофен ((RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота) – нестероидный противовоспалительный препарат из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарств. Наряду с широким использованием в медицине, это соединение очень часто используется в качестве модельного объекта для разработки и демонстрации возможностей новых методов и подходов исследования структуры и свойств биологически активных соединений, для разработки новых лекарственных форм и средств адресной доставки. Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров (R и S), неактивный R-энантиомер *in vivo* подвергается метаболической инверсии и превращается в активный S, в то время как обратная инверсия незначительна. В результате исследований рацемата ибупрофена методами ИК- и Раман спектроскопии в комбинации с молекулярным моделированием удалось успешно соотнести большинство параметров экспериментальных спектров с соответствующими фрагментами структуры ибупрофена [1, 2]. Однако информация о колебаниях карбоксильной группы ибупрофена противоречива, что связано с ограничениями используемой модели – в случае одиночной молекулы в расчетах не учитываются межмолекулярные взаимодействия. По данным рентгеноструктурного анализа [3] в кристаллической структуре ибупрофена можно выделить структурный фрагмент, представляющий собой циклический димер R и S энантиомеров (рис. 1). Водородные связи в таком димере будут определять характер колебательных спектров ибупрофена.

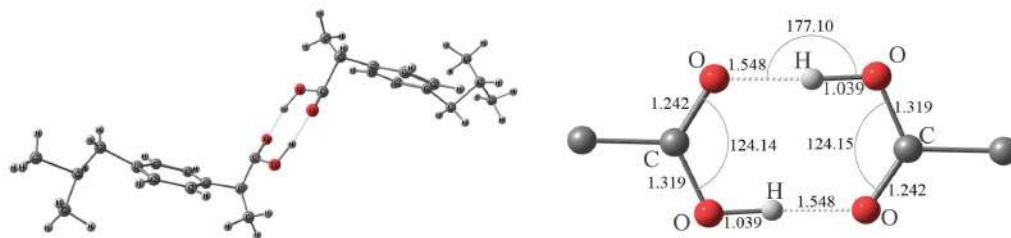


Рис. 1. Фрагмент S-R димерного кластера кристаллической решетки рацемического ибупрофена [1] (а); ключевые параметры молекулярной геометрии водородных связей в циклическом S-R димере ибупрофена, полученные на уровне теории BP86/def2-TZVP (б)

В работе представлены результаты комплексных исследований особенностей молекулярной динамики ибупрофена с использованием комбинации расчетных (DFT на уровне теории BP86/def2-TZVP) и экспериментальных методов: ИК- и Раман-спектроскопия, некогерентное неупругое рассеяние нейтронов (NPH). В качестве модели для

расчетов методом DFT использовали S-R димерный кластер ибупрофена, что позволяет учесть наличие двух водородных связей между карбоксильными группами (рис. 1,б). Экспериментальные исследования методом НРН (времяпролетный спектрометр с инвертированной геометрией НЕРА на высокопоточном импульсном реакторе ИБР-2, ОИЯИ, г. Дубна) позволяют в значительной мере дополнить информацию о колебаниях, характеризующих межмолекулярные взаимодействия в структуре ибупрофена, поскольку в случае НРН отсутствуют правила отбора и в спектре доминируют полосы, соответствующие колебаниям протонов.

Показано, что наличие межмолекулярных водородных связей в циклическом R-S димере ибупрофена существенно влияет на колебательные частоты групп атомов, принимающих участие в межмолекулярных взаимодействиях. Использование димерного кластера в качестве модели для DFT-расчетов позволяет получить более корректные результаты, сравнимые с экспериментом [1, 2]. Установлены корреляции между расчетными и экспериментальными наблюдаемыми колебательными частотами ибупрофена. Выявлены ключевые колебательные частоты карбоксильной группы, которые могут быть использованы в качестве маркеров межмолекулярных взаимодействий при исследовании молекулярной динамики и динамики водородных связей ибупрофена и других соединений из этой группы лекарственных препаратов.

Работа выполнена при поддержке гранта молодым ученым и специалистам ОИЯИ 24-402-01.

1. M. L. Vueba et al., J. Pharm. Sciences. **97**, 845 (2008).
2. K. Logacheva et al., PEPAN Letters. **21**, 839 (2024).
3. P. Derollez et al., Acta Crystallogr. B. **66**, 76 (2010).