

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ВАЛИЕВ А.Х. – 2017.

УДК: 581.557. 63 (575.)3

## ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ АЛКАЛОИДОВ ЛИСТЬЕВ *PEDICULARIS OLGAE REGEL*

Абдуджаббор Халкуллоевич Валиев

(Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан, ректор – д.м.н., проф. М.К. Гулзода, кафедра фармацевтической технологии, заведующий – к.фарм.н. А.Х. Валиев)

**Резюме.** Среди природных соединений алкалоиды приобрели особенное значение вследствие их огромного структурного многообразия и высокой физиологической активности. Им принадлежит важное место в развитии органической химии, особенно химии гетероциклических соединений. Целью исследований является изучение геометрической конфигурации и электронной структуры алкалоидов надземной части растения *Pedicularis Olgae Regel* (сем. *Scrophulariaceae Juss.*): педикулин ( $C_{10}H_{11}NO$ ), педикулидин ( $C_{10}H_9NO$ ), педикулинин ( $C_{10}H_{13}NO$ ), педикулярин ( $C_{10}H_{11}NO_2$ ), педикуляридин ( $C_{10}H_{11}NO$ ) и плантагонин ( $C_{10}N_1H_{11}O_2$ ), а также рассчитать и установить значение молекулярных дескрипторов, необходимых для прогнозирования фармакологической активности. Вместе с тем, изучены параметры количественного соотношения структуры-активности (QSAR) для каждого алкалоида. Молекулы этих алкалоидов изучены методом молекулярных орбиталей в полупирическом приближении с учетом 61, 57, 61, 63, 59 и 63 молекулярных орбиталей, соответственно. На основе показателей энергии молекулы при квантово-химическом расчете изучены конфигурационные особенности и электронные структуры молекул алкалоидов со стабильной минимальной энергетической конфигурацией. Метод РМЗ позволил определить показатель энергии молекулы каждого алкалоида в приемлемой конфигурации. Вместе с тем, установлены значения НОМО (самая высокая занятая молекулярная орбиталь) и ЛУМО (самая низкая незанятая молекулярная орбиталь), на основе разности которых определены значения ширины НОМО-ЛУМО. Энергетическая щель (ширины НОМО-ЛУМО) молекулы педикулина составляет -7,865 эВ, молекулы педикулидина -9,159 эВ, молекулы педикулинина -9,717 эВ, молекулы педикулярина -9,750 эВ, молекулы педикуляридина -9,768 эВ, а энергетические щели молекулы плантагонина составляет -9,318 эВ.

**Ключевые слова:** алкалоиды педикулин, педикулидин, педикулинин, педикулярин, педикуляридин, плантагонин, энергия молекулы, молекулярные дескрипторы, параметры QSAR.

## THE STUDY OF MOLECULAR DESCRIPTORS OF THE ALKALOIDS OF LEAVES OF *PEDICULARIS OLGAE REGEL*

Abdujabbor Khalkulloevich Valiev

(Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan)

**Summary.** Alkaloids have acquired a special value, among the natural compounds, due to their enormous structural diversity and high physiological activity. They have an important position for the development of organic chemistry, especially chemistry of heterocyclic compounds. The aim of the present study is to investigate the geometric configurations and electronic structures of the aerial part of *Pedicularis Olgae Regel* (*Scrophulariaceae Juss.*): pediculine ( $C_{10}H_{11}NO$ ), pediculidine ( $C_{10}H_9NO$ ), pediculinine ( $C_{10}H_{13}NO$ ), pedicularine ( $C_{10}H_{11}NO_2$ ), pedicularidine ( $C_{10}H_{11}NO$ ) and plantagonine ( $C_{10}N_1H_{11}O_2$ ) alkaloids as well as calculation and establishment of the data of molecular descriptors for prediction of pharmacological activity. In addition, the parameters of the quantitative structure-activity relationship (QSAR) for each alkaloid were investigated. The alkaloid molecules were studied by the molecular orbital method in semiempirical manner with account for 61, 57, 61, 63, 59 and 63 molecular orbitals, respectively. The stable minimum energy configuration of alkaloids were estimated on the base of indicators of energy molecules by quantum-chemical calculation of the electronic structure of the molecules and their configuration features. PM3 method allowed to determine the energy of each alkaloid molecule in an acceptable configuration. Moreover, based on the difference between the values of HOMO (the highest occupied molecular orbital) and LUMO (the lowest unoccupied molecular orbital) were determined the width value of the HOMO-LUMO gap. The HOMO-LUMO energy gap of molecules were -7,865 eV for pediculine, -9,159 eV for pediculidine, -9,717 eV for pediculinine, -9,75 eV for pedicularine, -9,769 eV for pedicularidine, and -9,318 eV for plantagonine, respectively.

**Key words:** alkaloids, pediculine, pediculidine, pediculinine, pedicularine, pedicularidine, plantagonine, the energy of molecules, molecular descriptors, QSAR parameters.

Познавая законы природы, мы постигаем закономерности существования растительных веществ, механизм их образования и роль в растительном организме, динамику накопления в разных органах растений по периодам вегетации из различных мест произрастания. Изучая химическое строение и физиологические свойства выделенных веществ, мы устанавливаем зависимость их физиологической активности от химического строения [7].

Изучение фармакологических свойств фитосубстанций является важнейшей стадией разработки лекарственных форм. С целью определения фармакологической активности проводят скрининг-исследования, которые охватывают многостадийные процедуры, трудоемкие операции и довольно большие экономические

затраты. Молекулярное моделирование лекарственной субстанции и компьютерное прогнозирование дают основание для того, чтобы сокращать многие ненужные стадии скрининга. Исходя из таких предпосылок, в современной фармации исследования в области молекулярного моделирования лекарств и компьютерного прогнозирования фармакологической активности субстанции являются весьма актуальными, как и другие области инновационных технологий.

Целью исследований является изучение геометрической конфигурации и электронной структуры алкалоидов надземной части растения *Pedicularis Olgae Regel* (сем. *Scrophulariaceae Juss.*): педикулин, педикулидин, педикулинин, педикулярин, педикуляридин и планта-

гонин, а также рассчитать и установить значения молекулярных дескрипторов, необходимых для прогнозирования фармакологической активности.

В растительном организме могут существовать разные алкалоиды, которые по химическим строениям относятся к одним и тем же классам химических соединений. Бывают редкие случаи, когда в одном растении присутствуют алкалоиды, относящиеся к разным классам соединений. Примером могут служить алкалоиды *Pedicularis Olgae Regel*. Все алкалоиды этого растения являются производными пиридина, структуры которых ранее изучены [1].

### Материалы и методы

Объектом нашего исследования являются молекулы шести алкалоидов, полученные из листьев *Pedicularis Olgae Regel*. Молекулы этих алкалоидов педикулин ( $C_{10}H_{11}NO$ ), педикулидин ( $C_{10}H_{11}NO$ ), педикулинин ( $C_{10}H_{11}NO$ ), педикулярин ( $C_{10}H_{11}NO_2$ ), педикуляридин ( $C_{10}H_{11}NO$ ) и плантагонин ( $C_{10}N_1H_{11}O_2$ ) были изучены методом молекулярных орбиталей в полупиририческом приближении с учетом 61, 57, 61, 63, 59 и 63 молекуляр-

Педикуляридин – оптически активное соединение  $[\alpha]_D +67,7^\circ$  (1,2% в метаноле). Температура плавления 211-212°C [7].

Плантагонин – оптически активное соединение  $[\alpha]_D +38,64^\circ$  (1,34% в метаноле). Температура плавления 218-220°C (с разложением) [7].

Все эти алкалоиды имеют максимум поглощения в УФ-области спектра при длине волны 262 и 269 нм, так как содержит пиридиновое кольцо [1].

Для изучения молекулярных дескрипторов алкалоидов использовался метод РМЗ в составе академической лицензии программы Hyperchem 8.0 [ID: 24369 от 10.05.2011].

### Результаты и обсуждение

На основе показателей энергии молекул при квантово-химическом расчете (табл. 1), нами были изучены конфигурационные особенности и электронные структуры молекул алкалоидов со стабильной минимальной энергетической конфигурацией.

Для определения энергетических щелей в молекулах этих алкалоидов достаточно учитывать разность между

Таблица 1

Показатели энергии молекул шести алкалоиды листьев *Pedicularis Olgae Regel*

Показатели энергии	Алкалоиды					
	Педикулин	Педикулидин	Педикулинин	Педикулярин	Педикуляридин	Плантагонин
Total energy	-42362.67 (kcal/mol)	-41016.62 (kcal/mol)	-42464.4 (kcal/mol)	-48534.18 (kcal/mol)	-41746.26 (kcal/mol)	-48536.77 (kcal/mol)
Total energy	-67.509 (a.u.)	-65.36 (a.u.)	-67.67 (a.u.)	-77.34 (a.u.)	-66.527 (a.u.)	-77.348 (a.u.)
Binding energy	-2485.46 (kcal/mol)	-2345.32 (kcal/mol)	-2587.21 (kcal/mol)	-2587.42 (kcal/mol)	-2472.02 (kcal/mol)	-2590.01 (kcal/mol)
Isolated atomic energy	-39877.19 (kcal/mol)	-38671.29 (kcal/mol)	-39877.19 (kcal/mol)	-45946.76 (kcal/mol)	-39274.24 (kcal/mol)	-45946.75 (kcal/mol)
Electronic energy	-253131.49 (kcal/mol)	-222684.45 (kcal/mol)	-247777.47 (kcal/mol)	-274802.47 (kcal/mol)	-233386.17 (kcal/mol)	-272379.3 (kcal/mol)
Core-core interaction	210768.83 (kcal/mol)	181667.84 (kcal/mol)	205313.06 (kcal/mol)	226268.29 (kcal/mol)	191639.91 (kcal/mol)	223842.53 (kcal/mol)
Heat of formation	73.3185 (kcal/mol)	5.0495 (kcal/mol)	-28.4258 (kcal/mol)	-73.2849 (kcal/mol)	-17.4399 (kcal/mol)	-75.8745 (kcal/mol)
Gradient	0.0483483 (kcal/mol/ Ang)	0.0453714 (kcal/mol/ Ang)	0.0453912 (kcal/mol/ Ang)	0.0236016 (kcal/mol/ Ang)	0.0401188 (kcal/mol/ Ang)	0.0419696 (kcal/mol/ Ang)
Дипольный момент, Debyes	3,091	1.572	1.354	2.224	2.191	1,669

ных орбиталей, соответственно. Как уже отмечали, эти алкалоиды являются производными пиридина, тем не менее, по некоторым физико-химическим свойствам имеют отличия, которые нужно учитывать при компьютерном прогнозировании фармакологической активности.

Педикулин – оптически активное соединение  $[\alpha]_D +61,5^\circ$  (0,95% в этаноле). Температура плавления 188-189°C [6].

Педикулидин – оптически неактивное соединение, температура плавления 74-75°C [2].

Педикулинин – оптически неактивное соединение, хорошо растворяется в хлороформе, метаноле и этаноле, умеренно – в ацетоне. Температура плавления 133-134°C [3,8].

Педикулярин – оптически активное соединение  $[\alpha]_D -15,3^\circ$  (0,78% в метаноле). Температура плавления 208-209°C (с разложением) [7].

значениями НОМО (самая высокая занятая молекулярная орбиталь) и LUMO (самая низкая незанятая молекулярная орбиталь) в их молекулы. В молекуле педикулина значение НОМО и LUMO составляет -8,719190 эВ и -0,854102 эВ соответственно. Молекулы педикулидина имеет другие значения -9,731227эВ и -0,572115 эВ соответственно. Значение НОМО и LUMO в молекуле педикулинина составляет -9,775895эВ и -0,058499эВ. Данное значение в молекуле педикулярина составляет -9,977120 эВ и -0,227048эВ, а в молекуле педикуляридина -9,985569 эВ и -0,216656эВ в приемлемой конфигурации. Значения НОМО и LUMO для молекул плантагонина составляют -10,0554 и -0,7374эВ соответственно.

С помощью метода РМЗ определены показатели энергии молекулы каждого алкалоида в приемлемой конфигурации. Вместе с тем, установлены значения ширины НОМО и LUMO, которые имели следующие значение:

Таблица 2

Дополнительные дескрипторы молекул алкалоидов для расчета QSAR

Дополнительные дескрипторы	Алкалоиды					
	Педикулин	Педикулидин	Педикулинин	Педикулярин	Педикуляридин	Плантагонин
Surface area (approx), A <sup>2</sup>	254,11	247,99	257,69	280,22	280,7	285,7A <sup>2</sup>
Surface area (grid), A <sup>2</sup>	338,6	330,53	342,85	353,75	342,13	348,36A <sup>2</sup>
V (объем), A <sup>3</sup>	531,5	507,4	535,85	553,87	532,46	552,55A <sup>3</sup>
Hydration energy, kcal/mol	-4,16	-3,26	-6,4	-7,82	-6,23	-6,38
Log P	-0,07	0,01	0,18	-0,02	-0,43	0,16
Refractivity, A <sup>3</sup>	51,05	49,71	49,69	49,54	48,61	49,37A <sup>3</sup>
Polarizability, A <sup>3</sup>	18,76	18,02	18,76	18,85	18,21	18,85A <sup>3</sup>
Молекулярная масса, a. m. u.	163,22	159,19	163,22	177,2	161,2	177,2

энергетические щели (ширины HOMO и LUMO) молекулы педикулина составляют -7,865088 эВ, молекулы педикулидина -9,159112 эВ, молекулы педикулярина -9,717396 эВ, молекулы педикуляриды -9,750072 эВ, молекулы педикуляриды -9,768913 эВ, а энергетические щели молекулы плантогонина [4] составляют -9,318 эВ.

Помимо вышеупомянутых дескрипторов, методом PM3 проведен расчет параметров QSAR для определения дополнительных молекулярных дескрипторов, значения которых приведены в таблице 2.

Исходя из значений энергетических щелей, можно судить о стабильности молекул алкалоидов, чем больше данное значение – тем более устойчивы молекулы [5]. По нашему убеждению, значение энергии орбиталей молекул алкалоидов, значение HOMO и LUMO, значения энергетических щелей, а также все параметры для

расчетов QSAR относятся к молекулярным дескрипторам, которые могут быть использованы для компьютерного прогнозирования дополнительных видов биологической активности молекул алкалоидов.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 23.03.2017 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдусаматов А., Убаев Х., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Pedicularis Olgae* // Химия природных соединений. – 1968. – №2. – С.136.
2. Абдусаматов А., Юнусов С.Ю. Строение педикулидина // Химия природных соединений. – 1971. – №3. – С.304-306.
3. Абдусаматов А., Юнусов С.Ю. Педикулинин – новый алкалоид из *Pedicularis Olgae* // Химия природных соединений. – 1971. – №3. – С.306-309.
4. Валиев А.Х., Погребняк А.В. Изучение геометрической и электронной структуры плантогонина // XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник ма-

териалов конгресса, г. Москва, 10-13 апреля 2017 г. – М., 2017. – С.92.

5. Кларк Т. Компьютерная химия. – М.: Мир, 1990.

6. Раевский А.О. Дескрипторы молекулярной структуры в компьютерном дизайне биологически активных веществ // Успехи химии. – 1999. – Т. 68. Вып. 6. – С.555-576.

7. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. – Ташкент, 1981. – С. 5, 340, 341.

8. Юнусов С.Ю., Ашуров А.А., Давлатов С.Х. Паразитные и полупаразитные цветковые растения Таджикистана // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2009. – №2. – С.7-11.

## REFERENCES

1. Abdusamatov A., Ubaev Kh., Yunusov S.Yu. Alkaloids *Pedicularis Olgae* // Khimiya prirodnykh soyedineniy. – 1968. – №2. – P.136. (in Russian)
2. Abdusamatov A., Yunusov S.Yu. The structure of pediculidine // Khimiya prirodnykh soyedineniy. – 1971. – №3. – P.304-306. (in Russian)
3. Abdusamatov A., Yunusov S.Yu. Pediculinin is a new alkaloid from *Pedicularis Olgae* // Khimiya prirodnykh soyedineniy. – 1971. – №3. – P.306-309. (in Russian)
4. Valiev A.Kh., Pogrebnyak A.V. Study of the geometric and electronic structure of the platogonin // XXIV Russian National Congress "Man and medicine": a collection of materials of the

Congress, Moscow, April 10-13, 2017. – Moscow, 2017. – P.92. (in Russian)

5. Clark T. Computer Chemistry. – Moscow: Mir, 1990. (in Russian)

6. Raevsky A.O. Descriptors of the molecular structure in the computer design of biologically active substances // Uspekhi khimii. – 1999. – Vol. 68. Is. 6. – P.555-576. (in Russian)

7. Yunusov S.Yu. Alkaloids. – Tashkent, 1981. – P. 5, 340, 341. (in Russian)

8. Yunusov S.Yu., Ashurov A.A., Davlatov S.Kh. Parasite and semi-parasite flowering plants of Tajikistan // Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadjhikistan. Otdeleniye biologicheskikh i meditsinskikh nauk. – 2009. – №2. – P.7-11. (in Russian)

### Информация об авторе:

Валиев Абдуджаббор Халкуллоевич – кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета, 734003, Таджикистан, Душанбе, проспект РудакИ 139, email: valizoda83@gmail.com

### Information About the Author:

Valiev Abdujabbor Kh. – PhD (Pharmacy), the head of department of Pharmaceutical Technology Avicenna Tajik State Medical University, 734003, Tajikistan, Dushanbe, avenue Rudaki 139, email: valizoda83@gmail.com.