



Türk Doğa ve Fen Dergisi Turkish Journal of Nature and Science

<http://www.bingol.edu.tr/dergiler/turk-doga-ve-fen-dergisi.aspx>



Kuantum kimyasal metotlarla İbuprofenin NMR ve EPR parametrelerinin hesaplanması

Halil Uğur Taşdemir*¹, Osman Ufuk Taşdemir², Ercan Türkkan¹

Özet

İbuprofen molekülünün moleküler yapısını belirlemek için; moleküler mekanik metodu kullanılarak konformasyonel uzay taramıştır. Elde edilen konformerler DFT/PW1PW91/6-311++G(d,p) metodu ile optimize edilerek en kararlı yapı belirlenmiştir. Bu hesaplama prosedürü sonucunda elde edilen en kararlı yapının ¹H kimyasal kayma değerleri hesaplanmış ve deneysel değerler ile karşılaştırılmıştır. İbuprofen molekülünden farklı yöntemler ile oluşabilecek olası radikaller DFT/ B3LYP/6-31+G(d,p) metod baz seti kombinasyonu kullanılarak modellenmiştir. Bu olası model radikallerin Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) parametreleri DFT/ B3LYP/6-31+G(d,p) metod ve baz seti kullanılarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İbuprofen, nükleer manyetik rezonans, elektron paramanyetik rezonans, yoğunluk fonksiyonelleri

Calculation of NMR and EPR parameters of Ibuprofen using quantum chemical methods

Abstract

Conformational space was scanned with molecular mechanic methods to determine the molecular structure of ibuprofen molecule. The resulting conformer were optimized by DFT/PW1PW91/6-311++G(d,p) method and basis set so that the most stable structure was determined. The ¹H chemical shift values of the most stable structure were calculated and compared with the experimental values. Possible radicals, that can be formed by different methods, were modeled using the DFT / B3LYP / 6-31 + G (d, p) method basis set combination. Electron Paramagnetic Resonance (EPR) parameters of these possible model radicals were calculated with DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) method and basis set.

Keywords: Ibuprofen, nuclear magnetic resonance, electron paramagnetic resonance, density functional theory

1. Giriş

İbuprofen, anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik özelliklerinden dolayı akut ve kronik romatoid artrit hastalığının yanı sıra ağrı ve ateş tedavisinde kullanılan bir grup ilacın etken maddesidir [1-6]. İbuprofen molekülü önemli bir etken madde olduğu için klinik olarak çokça çalışılmıştır. Örneğin Cleuvers 2004 [7] yılında ibuprofenin de aralarında bulunduğu anti-inflamatuar ilaçların karışım toksitelerini araştırmıştır. Bir başka örnekte Gamulescu ve arkadaşları 2006 yılında [8] ibuprofen ile ilişkili olarak görme alanı kusuruna bağlı optik nevrit vakası bildirmişlerdir. İbuprofenin molekülü bazı ilaçların etken maddesi olmasından dolayı teorik hesaplama çalışmaları yapan araştırmacılarında dikkatini çekmiştir. Örneğin Fazıl ve arkadaşları [9] 2006 yılında İbuprofen molekülünü Spartan02 programını kullanarak moleküler modelleme analizi ile incelemiştir. Vueba ve ark. [10] ise 2008 yılında İbuprofen molekülünün biyolojik aktivitesi ile yapı aktivitesi

arasındaki ilişkiyi anlamak adına ibuprofen molekülünün konformasyonel kararlılığını araştırmıştır. Aynı şekilde ibuprofen molekülünün Raman ve infrared titreşim spektrumları ab-initio hesaplamaları ile analiz edilmiştir [11].

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi fen ve doğa bilimlerinde sıklıkla kullanılan bir spektroskopik yöntemdir. NMR spektroskopisi yöntemi, izole edilmiş ya da sentezlenmiş bir molekülün yapısının açıklanmasında sıkça kullanılan bir yöntemdir ve yapı ile ilgili önemli bilgiler verir [12-14]. Küçük ve orta büyüklükteki moleküller için NMR spektroskopisine ait perdeleme sabitlerinin değerleri, Ab-initio hesaplamaları kullanılarak doğru bir şekilde hesaplanabilmiştir [15-20]. Çeşitli halkalı yapıların kimyasal kayma değerlerini hesaplamak için GIAO/DFT teorik hesaplama yaklaşımı yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [21-26].

Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi çiftlenmemiş elektron içeren paramanyetik yapıları tanımlamak için kullanılan bir yöntemdir. EPR spektroskopisi ile paramanyetik yapıların aşırı ince yapı sabiti değerleri (A) ve g değeri ölçülebilir. A parametresi paramanyetik bir yapıdaki çekirdek spin açıl momentumu

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, A.K. Eğitim Fakültesi, Fizik Eğitimi Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

² Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız ve Çene Cerrahisi Anabilim dalı, Denizli, TÜRKİYE

*Sorumlu yazar E-posta: halilugurtasdemir@gmail.com

sıfırdan farklı çekirdekler ile eşlenmemiş elektronun etkileşimi hakkında bilgi verir. Diğer taraftan, g parametresinin büyüklüğü ise paramanyetik merkezin elektron spin dağılımı ile ilgili bilgiler verir [27]. Ancak, deneysel EPR spektrumunu çözmek, A ve g parametrelerini belirlemek çoğu zaman kolay değildir. EPR parametrelerini tespit edebilmek için bazen kuantum kimyasal hesaplamalardan yararlanır [28-29]. Kuantum kimyasal metotlarla teorik olarak hesaplanan A ve g değerleri, deneysel spektrumları analiz etmek için kullanılacak simülasyonların başlangıç değerleri olarak kullanılabilir. Paramanyetik merkezler ile ilgili teorik çalışmaların artmasının nedeni, A ve g parametre değerlerinin teorik hesaplamalar ile tahmin edilebilir olmasıdır [30]. Yapılan literatür araştırmasında ibuprofen bileşiminden elde edilebilecek olası radikaller ile ilgili bir EPR çalışmasına rastlanmamıştır.

Bu çalışmada kuantum kimyasal hesaplamalar yardımıyla ibuprofen molekülünün moleküler yapısı tayin edilmiştir. Bu teorik hesaplamalar yardımı ile bulunan en kararlı moleküler yapı kullanılarak bileşiğin ^1H kimyasal kayma değerleri hesaplanmış ve elde edilen değerler deneysel NMR spektrumundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. İncelenen moleküldeki OH hidrojeninin deneysel olarak ölçülemeyen kimyasal kayma değeri, teorik olarak yapılan hesaplamalar yardımı ile belirlenmiştir. Bunun yanında çeşitli yollarla ibuprofen molekülünden elde edilebilecek olası model radikaller, DFT metodu kullanılarak modellenmiş ve bu modellerin EPR parametreleri (g ve A değerleri) yine DFT metodu kullanılarak hesaplanmıştır.

2. Materyal ve Metot

İbuprofen molekülünün NMR ve EPR parametrelerinin teorik hesaplamalar ile doğru bir şekilde tespit edilebilmesi, ibuprofenin moleküler yapısının bilinmesine bağlıdır. İbuprofen maddesinin moleküler yapısını belirlemek için konformasyon analizi yapılmıştır. İbuprofen molekülü için konformasyon analizi, konformasyonel uzay taraması yapılarak gerçekleştirilmiştir. Konformasyonel uzay taraması moleküldeki tekli bağlara 10^0 lik dönmeler verilerek yapılmıştır. İncelenen moleküle ait konformasyonel uzay taraması Moleküler Mekanik Kuvvet Alanı (MMFF) yöntemi ile yapılmıştır. Konformasyon analizi sonucunda ibuprofen molekülüne ait 31 adet konformer bulunmuştur. Bu bölümde ki teorik hesaplamalar Spartan02 programı [31] kullanılarak yapılmıştır. İbuprofen benzeri bileşiklerin yapı analizinde DFT/PW1PW91/6-311++G(d,p) metot baz seti kombinasyonunun başarılı sonuçlar vermesinden dolayı [32] geometri optimizasyonu hesaplamamızda bu kombinasyonun kullanımına karar verilmiştir. Böylece, incelenen moleküle ait en kararlı yapıyı bulabilmek için elde edilen her bir konformerin geometrisi DFT/PW1PW91/6-311++G(d,p) metot ve baz seti kombinasyonunda optimize edilmiştir. Geometri optimizasyonu hesaplamaları analiz edildiğinde konformerlere ait harmonik frekansların imajiner değerlere sahip olmadığı görülmüştür. Bu analiz sonuçlarına göre her bir konformerin enerjisinin, konformasyonel uzayda lokal minimum konumlarına karşılık geldiği anlaşılmıştır. Böylece geometri optimizasyonunda ki harmonik frekans hesaplamaları sonucunda bulunan yapıların kararlı yapılar olduğu anlaşılmıştır. Belirlenen lokal minimum konumlarındaki konformerlerin en düşük enerjili olanı en kararlı yapıdır. Bu hesaplamalar ile belirlenen en kararlı yapı kullanılarak ibuprofen molekülünün ^1H NMR çiftlenme sabiti değerleri DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) metot ve baz seti kombinasyonu [33-35] ile teorik olarak hesaplanmıştır. Deneysel olarak yapılan NMR spektroskopisi analizlerinde,

^1H e ait kimyasal kayma değerleri (δ^H), Tetra metil silan (TMS) molekülünün ^1H çiftlenme sabiti değerlerine (σ_{TMS}^H) göre bağlı olarak belirlenir. Teorik hesaplamalarda da ^1H e ait kimyasal kayma değerleri (δ^H), Tetra metil silan (TMS) molekülünün ^1H çiftlenme sabiti değerlerine (σ_{TMS}^H) göre bağlı olarak hesaplanır;

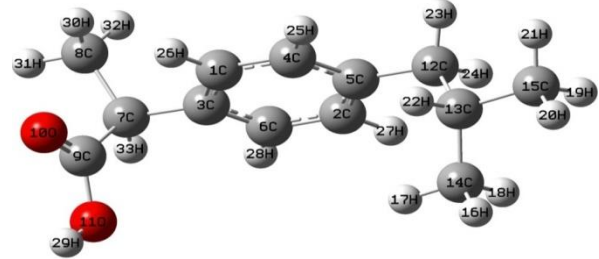
$$\delta^H = \sigma_{TMS}^H - \sigma_{numune}^H \quad (1)$$

Bu denklemde δ^H ; hidrojen atomunun kimyasal kayma değerini, σ_{TMS}^H ; TMS molekülündeki hidrojenlere ait çiftlenme sabitini ve σ_{numune}^H ise numunedeki hidrojenlere ait çiftlenme sabiti değerlerini göstermektedir. TMS maddesinin çiftlenme sabiti değerleri de B3LYP/6-311++G(d,p) metot ve baz seti kullanılarak teorik olarak hesaplanmıştır. İbuprofen ve TMS maddelerinin teorik olarak hesaplanan çiftlenme sabiti değerleri kullanılarak İbuprofen maddesinin ^1H kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır ve sonuçlar Tablo 2' de verilmiştir.

İbuprofen molekülünün konformasyon analizi ve geometri optimizasyonu hesaplamaları sonucunda elde edilen kararlı yapısı kullanılarak, bu yapıdan çeşitli yollarla oluşabilecek sekiz adet olası radikal DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) metot ve baz seti kombinasyonu ile teorik olarak modellenmiştir. Teorik olarak modellenen sekiz radikale ait g değerleri ve aşırı ince yapı sabiti (A) değerleri DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) metot ve baz seti kullanılarak hesaplanmıştır ve sonuçlar Tablo 3' te verilmiştir. Geometri optimizasyonu, harmonik frekans ve çiftlenme sabiti hesaplamaları Gaussian03 programı kullanılarak yapılmıştır [36].

3. Bulgular ve Tartışma

Herhangi bir spektroskopik yöntem ile incelenecek bir bileşiğin incelenen özelliği, moleküler yapısı ile yakından ilişkilidir. Bundan dolayı spektroskopik çalışmalarda genellikle bileşiklerin moleküler yapısının bilinmesine ihtiyaç vardır. Teorik hesaplama metotları kullanılarak spektroskopik çalışmalar yapılırken de öncelikle bileşiğin moleküler yapısının bilinmesi gereklidir. İbuprofen bileşiğinin teorik hesaplamalar sonucunda bulunan en kararlı yapısının şematik gösterimi Şekil 1' de verilmiştir.



Şekil 1. İbuprofen molekülünün hesaplama sonucunda bulunan en kararlı yapısının şematik gösterimi

İbuprofen molekülünün teorik hesaplamalar sonucunda bulunan en kararlı yapısına ve deneysel X-ray spektroskopik ölçümler sonucunda elde edilen yapısına [10] ait bazı bağ uzunlukları ve bağ açıları değerleri Tablo 1' de verilmiştir. Teorik hesaplamalar ile moleküler yapısı ortaya çıkarılan İbuprofen molekülünün bağ uzunlukları ve bağ açılarının değerlerinin deneysel X-ray spektroskopik çalışmalar sonucunda ölçülen bağ uzunlukları ve bağ açıları değerleri ile uyum içinde olduğu görülmektedir (Tablo1). Bu uyum teorik hesaplama ile bulunan moleküler yapının kararlı yapıya ait olduğunu gösterir.

Tablo 1. İbuprofen molekülünün deneysel X-ray spektroskopisi ile ölçülen ve teorik olarak PW1PW91/6-311++G(d,p) kombinasyonunda hesaplanan bağ uzunluğu ve bağ açıları değerleri (R: bağ uzunlukları, A: bağlar arasındaki açılar, D: bağlar arasındaki dihedral açılar)

Bağ Uzunlukları	Deneysel Değer (Å ⁰)	Hesaplanan Değer (Å ⁰)	Bağ Açıları	Deneysel Değer (derece)	Hesaplanan Değer (derece)
R(C9-O11)	1,306	1,345	A(O11-C9-C7)	115,4	111,933
R(C9-O10)	1,204	1,202	A(O10-C9-C7)	121,1	125,605
R(C9-C7)	1,503	1,514	A(C9-C7-C8)	111,7	110,780
R(C7-C8)	1,500	1,527	A(C9-C7-C3)	106,7	108,865
R(C3-C7)	1,525	1,519	A(C8-C7-C3)	114,4	112,452
R(C3-C6)	1,374	1,391	A(C7-C3-C6)	120,9	120,624
R(C6-C2)	1,376	1,390	A(C3-C6-C2)	121,6	120,825
R(C2-C5)	1,392	1,392	A(C6-C2-C5)	120,7	121,164
R(C5-C4)	1,380	1,396	A(C2-C5-C4)	118,0	117,721
R(C4-C1)	1,396	1,387	A(C5-C4-C1)	120,7	121,331
R(C1-C3)	1,380	1,395	A(C4-C1-C3)	120,7	120,620
R(C5-C12)	1,493	1,504	A(C1-C3-C6)	118,2	118,337
R(C12-C13)	1,529	1,538	A(C6-C3-C7)	120,9	120,624
R(C13-C15)	1,508	1,525	A(C4-C5-C12)	121,8	120,652
R(C13-C14)	1,519	1,525	A(C5-C12-C13)	113,9	114,414
R(O11-H29)	0,963	0,965	A(C12-C13-C15)	110,1	110,239
R(C7-H33)	1,091	1,092	A(C12-C13-C14)	111,5	111,868
R(C8-H32)	1,081	1,090	A(C15-C13-C14)	111,5	111,062
R(C8-H31)	1,053	1,092	A(O10-C9-O11)	123,4	122,45
R(C8-H30)	1,073	1,090	D(O11-C9-C7-C3)	88,7	86,403
R(C6-H28)	1,103	1,085	D(H29-O11-C9-O10)	-3,3	-2,086
R(C2-H27)	1,041	1,085	D(H29-O11-C9-C7)	-175,1	176,746
R(C4-H25)	1,065	1,085	D(O10-C9-C7-C8)	36,0	-31,763
R(C1-H26)	1,077	1,084	D(O10-C9-C7-C3)	-89,6	-92,384
R(C12-H124)	1,101	1,095	D(C8-C7-C3-C6)	140,5	-114,741
R(C12-H23)	1,102	1,095	D(C9-C7-C3-C6)	-95,5	122,107
R(C13-H22)	1,085	1,097	D(C7-C3-C6-C2)	-177,7	178,230
R(C15-H19)	1,061	1,094	D(C2-C5-C12-C13)	102,1	-105,757
R(C15-H21)	1,062	1,093	D(C5-C12-C13-C15)	168,5	-173,299
R(C15-H20)	1,097	1,093	D(C5-C12-C13-H22)	50,4	-55,744
R(C14-H18)	1,067	1,095	D(C5-C12-C13-C14)	-67,1	62,597
R(C14-H16)	1,099	1,093			
R(C14-H17)	1,044	1,091			

Di Cagno ve arkadaşları (2011) İbuprofen bileşiğine ait hidrojenlerin kimyasal kayma değerlerini NMR spektroskopisi tekniği ile ölçmüşler ve bu değerleri literatüre sunmuşlardır [37]. Bu çalışmada, İbuprofen bileşiğine ait

hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri yukarıda bahsedilen hesaplama prosedürü ile hesaplanmıştır. İbuprofen bileşiğine ait hidrojenlerin deneysel olarak ölçülen ve teorik olarak hesaplanan kimyasal kayma değerleri Tablo 2' de

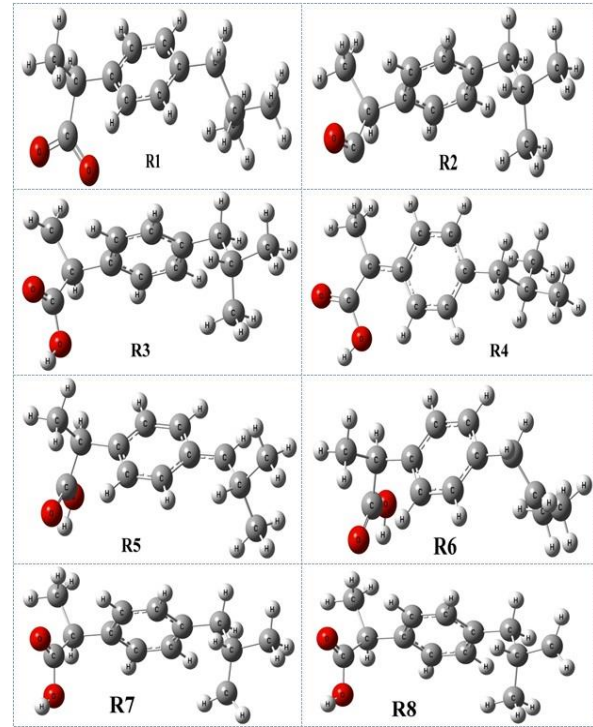
verilmiştir. Tablo 2 de verilen atomlara ait sayısal etiketler, Şekil 1. deki atom etiketlemelerine göre yapılmıştır. Tablo 2’ de verilen OH grubundaki hidrojene ait kimyasal kayma değeri deneysel olarak belirlenememesine rağmen, bu çalışmada teorik kuantum kimyasal hesaplamalar ile belirlenebilmiştir. Teorik hesaplama sonuçları bu anlamda deneysel olarak zor tespit edilebilecek durumlar için kullanılabilir. Tablo 2. de verilen teorik ve deneysel kimyasal kayma sonuçları birbirleri ile karşılaştırıldığında, teorik hesaplama sonuçlarının deneysel sonuçlar ile uyum içinde olduğu görülmektedir. İbuprofen bileşiği için teorik ve deneysel ¹H kimyasal kayma değerlerinin birbirleri ile uyumlu olması teorik olarak bulunan moleküler yapının doğruluğunu gösterir. Çünkü kimyasal kayma değerlerinin teorik olarak doğru hesaplanabilmesi, moleküler yapının doğru tespit edilmesine bağlıdır.

Tablo 2. İbuprofen molekülünün deneysel olarak NMR spektroskopisi ile ölçülen ve teorik olarak B3LYP/6-31+G(d,p) kombinasyonunda hesaplanan δ^H kimyasal kayma değerleri

	Deneysel δ^H değerleri (ppm)	Hesaplanan δ^H değerleri (ppm)
H16-H17-H18(CH ₃)	0,71	0,7
H19-H20-H21(CH ₃)	0,71	1,1
H22(CH)	1,66	1,90
H23-H24(CH ₂)	2,32	2,52
H25-H27(Fenil halkası)	7,06	7,55
H26-H28(Fenil halkası)	7,11	7,67
H33(CH)	3,35	3,99
H30-H31-H32(CH ₃)	1,23	1,40
H29(OH)	-	7,20

İbuprofen molekülünün kuantum kimyasal hesaplamalar yoluyla elde edilen kararlı yapısı kullanılarak, bu yapıdan çeşitli yollarla oluşabilecek sekiz adet olası radikal DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) metot ve baz seti kombinasyonu ile teorik olarak modellenmiştir. Modellenen radikaller sırasıyla R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 ve R8 şeklinde etiketlenmiştir. R1 model radikali için H29 atomu, R2 model radikali için O11 ve H29 atomları, R3 model radikali için

H30 atomu, R4 model radikali için H33 atomu, R5 model radikali için H23 atomu, R6 model radikali için H22 atomu, R7 model radikali için H16 atomu ve R8 model radikali içinde H19 atomu İbuprofen molekülünden koparılarak modellenmişlerdir. Bu sekiz olası radikalın şematik gösterimleri Şekil 2’ de verilmiştir. Oksijen merkezli oluşan radikallere alkoksi tipi radikal denirken, karbon merkezli oluşan radikallere de alkil tipi radikal denir. Buna göre modellenen radikallerden R1 olası model radikali alkoksi tipi radikal iken diğer olası model radikaller ise alkil tipi radikallerdir. Bu sekiz olası radikalın B3LYP/6-31+G(d,p) kombinasyonunda hesaplanan aşırı ince yapı sabiti (A) değerleri ve g-değerleri Tablo 3’ de verilmiştir.



Şekil 2. İbuprofen molekülünden oluşabilecek olası radikaller

Tablo 3. İbuprofen molekülünden oluşabilecek model radikallerin DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) kombinasyonunda hesaplanan aşırı ince yapı sabiti (A) ve g değerleri

Aşırı ince yapı sabiti değerleri A (Gauss)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8
H16	-	-	-	-	-	10,8		
H17	-	-	-	-	-	8,4	-22,5	
H18						43,1	-22,6	
H19						44,3		
H20					2,5	11,2		-22,9
H21						9,0		-22,6
H22					3,1			45,6
H23	1,1			4,9		5,9	44,9	
H24						39,3		
H25				1,7	-5,6			
H26				-4,5	2,4			
H27				1,8	-5,6			
H28				-4,3	2,4			
H29								
H30				18,9	1,1			
H31	1,1		-23,7					
H32	1,0	4,8	-22,7	22,9				
H33		-1,7	23,4					
g-değeri	2,0095	2,0009	2,0026	2,0033	2,0026	2,0026	2,0026	2,0026

Tablo 3' te verilen g değerlerinden R1 olası radikale ait g değeri diğer olası radikallerin g değerinden büyüktür. Bu beklenen bir durumdur çünkü R1 olası radikali alkoksi tipi bir radikaldır. Alkoksi tipi radikallerin literatürde verilen g değerleri [38] genelde büyüktür. Buna ilaveten, Tablo3' ten görüleceği üzere R3, R5, R6, R7 ve R8 model radikallerinin g değerleri birbiri ile aynı iken aşırı ince yapı sabiti değerleri birbirinden farklıdır.

Tablo 3. te verilen teorik hesaplama sonuçları ibuprofen molekülünün deneysel EPR çalışmasına ışık tutabilir. İbuprofen molekülünün deneysel olarak belirlenecek g ve aşırı ince yapı sabiti değerleri, teorik olarak modellenen radikallere ait g ve aşırı ince yapı sabiti değerleri ile karşılaştırılarak radikalın doğru tespit edilmesi sağlanabilir.

4. Sonuçlar

Bu çalışmada İbuprofen molekülü için, konformasyonel uzayın taranması, geometri optimizasyonu ve moleküldeki hidrojen atomlarına ait kimyasal kayma değerlerinin hesaplamaları kuantum kimyasal metotlarla gerçekleştirilmiştir. Kuantum kimyasal metotlarla hesaplanan moleküldeki hidrojen atomlarına ait kimyasal kayma değerleri ile NMR spektroskopisi tekniğiyle ölçülen hidrojen atomlarına ait kimyasal kayma değerleri karşılaştırılarak İbuprofen molekülünün kararlı yapısı belirlenmiştir. Deneysel NMR spektroskopisi tekniği ile belirlenemeyen İbuprofen molekülündeki OH hidrojenine ait kimyasal kayma değeri, bu çalışmada kuantum kimyasal hesaplama metodu olan DFT metoduyla belirlenmiştir. Ayrıca İbuprofen bileşiğinden elde edilebilecek olası radikaller teorik olarak modellenmiş ve bunların EPR parametreleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar, bu bileşikle ilgili deneysel EPR spektrumlarının analiz edilmesi için bir veri seti oluşturmaktadır.

Referanslar

- [1] Rorarius M.G., Suominen P., Baer G.A., Romoanen O., Tuinala R., Diclofenac and Ketoprofen for Pain Treatment After Elective Cesarean Section, *Br. J. Anaesth.*, 70, 293–297, 1993.
- [2] Hao H., Wang G., Sun J., Enantioselective pharmacokinetics of ibuprofen and involved mechanisms, *Drug Metabol. Rev.*, 1 215–234, 2005.
- [3] Hutt A.J., Caldwell J., The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids—a novel route with pharmacological consequences, *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 693–704, 1983.
- [4] Mohammad A., Shikha K., Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and lipid peroxidation properties of ibuprofen derivatives *Acta Pharm.*, 57, 31–45, 2007.
- [5] John D.B., Kenneth D.B., Barry P.K., Lorrie A.K., Sarah I.R., Comparison of an Antiinflammatory Dose of Ibuprofen, an Analgesic Dose of Ibuprofen, and Acetaminophen in the Treatment of Patients with Osteoarthritis of the Knee, *New Engl. J. Med.*, 325, 87–91, 1991.
- [6] Mirja L.H., Kalle H., Esko V., Pirkko S., Ibuprofen or Acetaminophen for the Acute Treatment of Migraine in Children: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Crossover Study, *Neurology* 48 ,103–107, 1997.
- [7] Cleavers M., Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid *Ecotox. Environ., Saf.* 59(3) ,309–315, 2004.

- [8] Gamulescu M.A., Schalke B., Schuierer G., Gabel V.P., Optic neuritis with visual field defect—possible Ibuprofen-related toxicity, *Ann. Pharmacother.*, 40(3), 571–573, 2006.
- [9] Fazlul H., Molecular Modelling Analysis of the Metabolism of Ibuprofen, *J. Pharmacol. Toxicol.*, 1 (5), 456–463, 2006.
- [10] Vueba M.L., Pina M.E, Batista De Carvalho L.A.E, Conformational stability of ibuprofen: Assessed by DFT calculations and optical vibrational spectroscopy *J. Pharmacol. Sci.*, 97(2), 845–859, 2008.
- [11] Alicia J., Maria L.L, Nestor E.M., Leonor L.T., Nora B.O., Vibrational and theoretical studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs Ibuprofen [2-(4-isobutylphenyl)propionic acid]; Naproxen [6-methoxy- α -methyl-2-naphthalene acetic acid] and Tolmetin acids [1-methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrole-2-acetic acid] *J. Mol. Struct.*, 783, 34–51, 2006.
- [12] Dodziuk H., Demchuk O.M., Schilf W., Dolgonos G., Synthesis and NMR study of a first generation dendrimer having four branches involving four glycine and one carbomoyl-(3,7-dimethoxy-2-naphthalene) groups and attempts to complex it with α -, β - or γ -cyclodextrins, *J. Mol. Struct.*, 693, 145–151, 2004.
- [13] Beraldo H., Nacif W.F., West D.X., Spectral studies of semicarbazones derived from 3- and 4-formylpyridine and 3- and 4-acetylpyridine: crystal and molecular structure of 3-formylpyridine semicarbazone *Spectrochim. Acta.*, A 57 (9) 1847–1854, 2001.
- [14] Abdel-Shafi A.A., Effect of β -cyclodextrin on the excited state proton transfer in 1-naphthol-2-sulfonate *Spectrochim. Acta A 57 (9)*, 1819–1828, 2001.
- [15] Ruud K., Helgaker T., Kobayashi R., Jorgensen P., Bak K.L., Jensen H.J.A J. Multiconfigurational self-consistent field calculations of nuclear shieldings using London atomic orbitals *Chem. Phys.*, 100: 8178–8185, 1994.
- [16] Chesnut D.B. Annual Reports on NMR Spectroscopy, 29,71–122, 1994.
- [17] de Dios A.C. Ab initio calculations of the NMR chemical shift *Progress in Magn. Reson. Spectrosc.*,29,229–278, 1996.
- [18] Barszczewicz A., Jaszunski M., Jackowski K., Ab initio calculations of the oxygen atom NMR shielding in the carbonyl group, *Chem. Phys. Lett.*, 203, 404–408,1993.
- [19] Cheeseman J.R., Trucks G.W., Keith T.A., Frisch M.J., A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors *J. Chem. Phys.*,104, 5497–5509, 1996
- [20] Kupka T., Koaski M., Pasterna G., Ruud K., Towards more reliable prediction of formaldehyde multinuclear NMR parameters and harmonic vibrations in the gas phase and solution *J. Mol. Struct. (THEO-CHEM)*,467(1), 63–78,1999.
- [21] Osmialowski B., Kolehmainen E., Gawinecki R., GIAO/DFT calculated chemical shifts of tautomeric species. 2-Phenacylpyridines and (Z)-2-(2-hydroxy-2-phenylvinyl)pyridines *Magn. Reson. Chem.*, 39(6), 334–340, 2001.
- [22] Marek R., Brus J., Tousek J., Kovacs L., Hockova D., N7- and N9-substituted purine derivatives: a 15N NMR study *Magn. Reson. Chem.* 40 (5) 353–360, 2002.
- [23] Meng Z., Carper W.R., GIAO NMR calculations for atrazine and atrazine dimers: comparison of theoretical and experimental 1H and 13C chemical

- shifts, *J. Mol. Struct. Theochem.*, 588, 45-53, 2002.
- [24] Laihia K., Kolehmainen E., Kauppinen R., Lorenc J., Puzsko A., Multinuclear ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR study of some substituted 2-amino-4-nitropyridines and their N-oxides *Spectrochim. Acta A*, 58(7), 1425-1435, 2002.
- [25] Depature L., Surpateanu G., Carbanion substituent effects on 1-disubstituted 4-(4'-pyridyl)pyridinium methylene structures using ¹³C NMR spectroscopy and DFT method *Spectrochim. Acta A* 59(13), 3029-3039, 2003.
- [26] Dega-Szafran Z., Katrusiak A., Szafran M., X-ray, NMR and DFT studies of the complex of 1,4-dimethylpiperazine mono-betaine with p-hydroxybenzoic acid, *J. Mol. Struct.* 785, 160-166, 2006.
- [27] Ciofini, I., Adamo, C., Barone, V., Complete structural and magnetic characterization of biological radicals in solution by an integrated quantum mechanical approach: glycy radical as a case study, *J. Chem. Phys.* 121, 6710-6718, 2004.
- [28] Harriman, J.E., *Theo. Found. of Electron Spin Resonance.* Academic Press, New York, 1978.
- [29] Turkkkan, E., Dereli, O., Tasdemir, H. U., Cavusoglu, H., Densityfunctional theory—electron paramagnetic resonance study of gamma-irradiated single crystal of amphichloroglyoxime. *Rad. Eff. Def.* 164(2), 73-82, 2009.
- [30] Ban, F., Gauld J.W., Wetmore S.D., Boyd R.J., In *EPR of Free Rad. in Sol. Trends in Methods and App.* Kluwer Academic Pub., Dordrecht, The Netherlands Chapter 6, 2003.
- [31] Spartan 08, 2008. Wavefunction Inc., Irvine, CA 92612, USA, 2008.
- [32] Liu L., Gao H., Molecular structure and vibrational spectra of ibuprofen using density function theory calculations, *Spectrochimica Acta Part A* 89, 201-209, 2012.
- [33] Becke A.D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *The Journal of chemical physics*, 98(7), 5648-5652 1993.
- [34] Becke A.D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Physical review A*, 38(6), 3098-3100, 1988.
- [35] Lee C., Yang W., Parr R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Physical review B*, 37(2), 785-789, 1988.
- [36] Gaussian 03, Revision E.01, Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Montgomery Jr., J.A., Vreven, T., Kudin, K.N., Burant, J.C., Millam, J.M., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J.E., Hratchian, H.P., Cross, J.B., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Ayala, P.Y., Morokuma, K., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Zakrzewski, V.G., Dapprich, S., Daniels, A.D., Strain, M.C., Farkas, O., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cui, Q., Baboul, A.G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Gonzalez, C., Pople, J.A., 2003. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA.
- [37] di Cagnoa M., Stein P.C., Skalko-Basnet N., Brandl M., Bauer-Brandl A., Solubilization of ibuprofen with β -cyclodextrin derivatives: Energetic and structural studies, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 55(3) 446-451, 2011.
- [38] Bernhard, W. A., Close, D. M., Hüttermann, J. ve Zehner, H., The alkoxy radical, RCH₂O, as a free radical product in x- irradiated single crystals of nucleosides and nucleotides, *The Journal of Chemical Physics*, 67 (3), 1211-1219, 1977.