

В. А. Бабкин, Д. С. Андреев, А. В. Игнатов,  
В. С. Белоусова, О. В. Стоянов, Г. Е. Заиков

## ГЕКСОПРЕНАЛИН. ГЕОМЕТРИЧЕСКОЕ И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ. КИСЛОТНАЯ СИЛА

Ключевые слова: квантово-химический расчет, MNDO, AM1, гексопреналин, кислотная сила.

Впервые выполнен квантово-химический расчет молекулы гексопреналина методами MNDO и AM1 с оптимизацией геометрии по всем параметрам стандартным градиентным методом. Получено оптимизированное геометрическое и электронное строение этого соединения. Теоретически оценена его кислотная сила ( $pK_a=11$ ). Установлено, что молекула гексопреналина относится к классу слабых Н-кислот ( $9 < pK_a < 14$ ).

Keywords: quantum-chemical calculation, MNDO, AM1, hexoprenaline, acid strength.

First quantum-chemical calculation of the molecule of hexoprenaline by MNDO and AM1 methods with geometry optimization of all parameters by standard gradient method has been performed. The optimized geometric and electronic structure of this compound has been obtained. Its acid strength ( $pK_a=11$ ) has been theoretically evaluated. We have established that the molecule of hexoprenaline relates to a class of weak acids ( $9 < pK_a < 14$ ).

Гексопреналин – селективный бетта 2-адреностимулятор [1, 2]. Известный лекарственный препарат. Оказывает токолитическое, бронхорасширяющее действие [2]. Активирует аденилатциклазу и увеличивает уровень циклического аденазин-монофосфата. В средних терапевтических дозах не оказывает заметного влияния на частоту сердечных сокращений, стимулирует гликогенолиз. Несмотря на свою известность, до настоящего времени геометрическое и электронное строение этого препарата на электронном наноуровне не изучено.

В связи с этим, целью настоящей работы является квантово-химический расчет молекулы гексопреналина [2] методами MNDO и AM1 с оптимизацией геометрии по всем параметрам стандартным градиентным методом, встроенным в PCGAMESS [3], в приближении изолированной молекулы в газовой фазе, изучение его геометрического и электронного строения, и теоретическая оценка его кислотной силы. Для визуального представления модели молекулы использовалась известная программа MacMolPlt [4].

### Результаты расчетов

Оптимизированное геометрическое и электронное строение, общая энергия и электронная энергия молекулы гексопреналина получены методами MNDO и AM1 и показаны на рис.1 и в табл.1-3. Используя известные формулы (для MNDO -  $pK_a = 42.11 - 147.18 q_{\max}^{H^+}$  [5], ( $q_{\max}^{H^+} = +0.21$  - максимальный заряд на атоме водорода,  $pK_a$  - универсальный показатель кислотности см. табл. 1); для AM1 -  $pK_a = 47.74 - 154.949 q_{\max}^{H^+}$  [6] ( $q_{\max}^{H^+} = +0.24$ , см. табл. 2)), находим значение кислотной силы, равное  $pK_a=11$ .

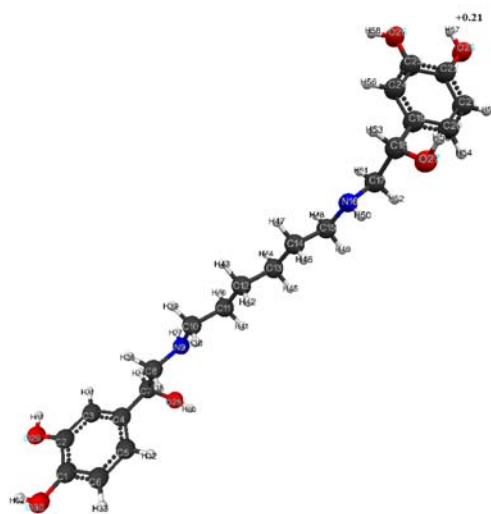


Рис. 1 - Геометрическое и электронное строение молекулы гексопреналина методом MNDO. ( $E_0 = -541577$  кДж/моль,  $E_{эл} = -3755821$  Дж/моль)

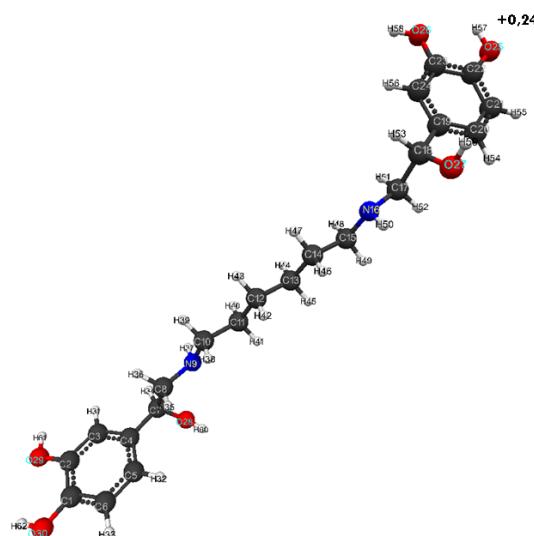


Рис. 2 - Геометрическое и электронное строение молекулы гексопреналина методом AM1. ( $E_0 = -539813$  кДж/моль,  $E_{эл} = -3830838$  Дж/моль)

**Таблица 1 - Оптимизированные длины связей, валентные углы и заряды на атомах молекулы гекоспреналина (метод MNDO)**

| Длины связей | R, Å | Валентные углы    | Град |
|--------------|------|-------------------|------|
| C(2)-C(1)    | 1.43 | C(5)-C(6)-C(1)    | 121  |
| C(3)-C(2)    | 1.42 | C(1)-C(2)-C(3)    | 120  |
| C(4)-C(3)    | 1.41 | O(29)-C(2)-C(3)   | 123  |
| C(5)-C(4)    | 1.41 | C(2)-C(3)-C(4)    | 121  |
| C(6)-C(5)    | 1.40 | C(3)-C(4)-C(5)    | 118  |
| C(6)-C(1)    | 1.42 | C(7)-C(4)-C(5)    | 123  |
| C(7)-C(4)    | 1.54 | C(4)-C(5)-C(6)    | 122  |
| C(8)-C(7)    | 1.57 | C(2)-C(1)-C(6)    | 118  |
| N(9)-C(8)    | 1.47 | C(3)-C(4)-C(7)    | 119  |
| C(10)-N(9)   | 1.47 | C(4)-C(7)-C(8)    | 111  |
| C(11)-C(10)  | 1.55 | O(28)-C(7)-C(8)   | 115  |
| C(12)-C(11)  | 1.54 | C(7)-C(8)-N(9)    | 112  |
| C(13)-C(12)  | 1.54 | C(8)-N(9)-C(10)   | 117  |
| C(14)-C(13)  | 1.54 | N(9)-C(10)-C(11)  | 111  |
| C(15)-C(14)  | 1.55 | C(10)-C(11)-C(12) | 113  |
| N(16)-C(15)  | 1.47 | C(11)-C(12)-C(13) | 114  |
| C(17)-N(16)  | 1.47 | C(12)-C(13)-C(14) | 114  |
| C(17)-C(18)  | 1.57 | C(13)-C(14)-C(15) | 113  |
| C(18)-C(19)  | 1.53 | C(14)-C(15)-N(16) | 111  |
| C(19)-C(24)  | 1.46 | C(18)-C(17)-N(16) | 111  |
| C(20)-C(19)  | 1.47 | C(15)-N(16)-C(17) | 116  |
| C(21)-C(20)  | 1.36 | C(19)-C(18)-C(17) | 111  |
| C(22)-C(21)  | 1.47 | O(27)-C(18)-C(17) | 109  |
| C(23)-C(22)  | 1.49 | C(24)-C(19)-C(18) | 120  |
| C(24)-C(23)  | 1.37 | C(20)-C(19)-C(18) | 123  |
| O(25)-C(22)  | 1.34 | C(23)-C(24)-C(19) | 121  |
| O(26)-C(23)  | 1.36 | C(24)-C(19)-C(20) | 118  |
| O(27)-C(18)  | 1.40 | C(19)-C(20)-C(21) | 122  |
| O(28)-C(7)   | 1.40 | C(20)-C(21)-C(22) | 121  |
| O(29)-C(2)   | 1.36 | C(21)-C(22)-C(23) | 118  |
| O(30)-C(1)   | 1.36 | O(25)-C(22)-C(23) | 125  |
| H(31)-C(3)   | 1.09 | C(22)-C(23)-C(24) | 120  |
| H(32)-C(5)   | 1.09 | O(26)-C(23)-C(24) | 124  |
| H(33)-C(6)   | 1.09 | C(21)-C(22)-O(25) | 117  |
| H(34)-C(7)   | 1.13 | C(22)-C(23)-O(26) | 115  |
| H(35)-C(8)   | 1.12 | C(19)-C(18)-O(27) | 112  |
| H(36)-C(8)   | 1.12 | C(4)-C(7)-O(28)   | 112  |
| H(37)-N(9)   | 1.01 | C(1)-C(2)-O(29)   | 117  |
| H(38)-C(10)  | 1.12 | C(2)-C(1)-O(30)   | 125  |
| H(39)-C(10)  | 1.12 | C(2)-C(3)-H(31)   | 119  |
| H(40)-C(11)  | 1.11 | C(4)-C(5)-H(32)   | 121  |
| H(41)-C(11)  | 1.11 | C(5)-C(6)-H(33)   | 119  |
| H(42)-C(12)  | 1.11 | C(1)-C(6)-H(33)   | 120  |
| H(43)-C(12)  | 1.11 | C(4)-C(7)-H(34)   | 108  |
| H(44)-C(13)  | 1.11 | C(7)-C(8)-H(35)   | 110  |
| H(45)-C(13)  | 1.11 | C(7)-C(8)-H(36)   | 107  |
| H(46)-C(14)  | 1.11 | C(8)-N(9)-H(37)   | 110  |
| H(47)-C(14)  | 1.11 | N(9)-C(10)-H(38)  | 109  |
| H(48)-C(15)  | 1.12 | N(9)-C(10)-H(39)  | 112  |
| H(49)-C(15)  | 1.12 | C(10)-C(11)-H(40) | 109  |
| H(50)-N(16)  | 1.01 | C(10)-C(11)-H(41) | 109  |
| H(51)-C(17)  | 1.12 | C(11)-C(12)-H(42) | 109  |
| H(52)-C(17)  | 1.12 | C(11)-C(12)-H(43) | 109  |
| H(53)-C(18)  | 1.13 | C(12)-C(13)-H(44) | 109  |
| H(54)-C(20)  | 1.09 | C(12)-C(13)-H(45) | 109  |
| H(55)-C(21)  | 1.09 | C(13)-C(14)-H(46) | 109  |
| H(56)-C(24)  | 1.09 | C(13)-C(14)-H(47) | 109  |
| H(57)-O(25)  | 0.95 | C(14)-C(15)-H(48) | 109  |
| H(58)-O(26)  | 0.95 | C(14)-C(15)-H(49) | 110  |
| H(59)-O(27)  | 0.95 | C(15)-N(16)-H(50) | 109  |
| H(60)-O(28)  | 0.95 | N(16)-C(17)-H(51) | 109  |
| H(61)-O(29)  | 0.95 | C(18)-C(17)-H(51) | 108  |
| H(62)-O(30)  | 0.95 | N(16)-C(17)-H(52) | 113  |
|              |      | C(18)-C(17)-H(52) | 110  |
|              |      | C(19)-C(18)-H(53) | 108  |
|              |      | C(19)-C(20)-H(54) | 118  |
|              |      | C(20)-C(21)-H(55) | 121  |
|              |      | C(23)-C(24)-H(56) | 121  |
|              |      | C(22)-O(25)-H(57) | 115  |
|              |      | C(23)-O(26)-H(58) | 113  |

|  |  |                   |     |
|--|--|-------------------|-----|
|  |  | C(18)-O(27)-H(59) | 111 |
|  |  | C(7)-O(28)-H(60)  | 113 |
|  |  | C(2)-O(29)-H(61)  | 113 |
|  |  | C(1)-O(30)-H(62)  | 114 |

**Таблица 2 - Оптимизированные длины связей, валентные углы и заряды на атомах молекулы гекоспреналина (метод AM1)**

| Длины связей | R, Å | Валентные углы    | Град |
|--------------|------|-------------------|------|
| 1            | 2    | 3                 | 4    |
| C(2)-C(1)    | 1.41 | C(5)-C(6)-C(1)    | 120  |
| C(3)-C(2)    | 1.40 | C(1)-C(2)-C(3)    | 120  |
| C(4)-C(3)    | 1.40 | O(29)-C(2)-C(3)   | 123  |
| C(5)-C(4)    | 1.40 | C(2)-C(3)-C(4)    | 120  |
| C(6)-C(5)    | 1.39 | C(3)-C(4)-C(5)    | 120  |
| C(6)-C(1)    | 1.40 | C(7)-C(4)-C(5)    | 121  |
| C(7)-C(4)    | 1.50 | C(4)-C(5)-C(6)    | 121  |
| C(8)-C(7)    | 1.55 | C(2)-C(1)-C(6)    | 119  |
| N(9)-C(8)    | 1.44 | C(3)-C(4)-C(7)    | 119  |
| C(10)-N(9)   | 1.45 | C(4)-C(7)-C(8)    | 110  |
| C(11)-C(10)  | 1.53 | O(28)-C(7)-C(8)   | 110  |
| C(12)-C(11)  | 1.51 | C(7)-C(8)-N(9)    | 116  |
| C(13)-C(12)  | 1.51 | C(8)-N(9)-C(10)   | 114  |
| C(14)-C(13)  | 1.51 | N(9)-C(10)-C(11)  | 113  |
| C(15)-C(14)  | 1.53 | C(10)-C(11)-C(12) | 110  |
| N(16)-C(15)  | 1.45 | C(11)-C(12)-C(13) | 111  |
| C(17)-N(16)  | 1.45 | C(12)-C(13)-C(14) | 111  |
| C(17)-C(18)  | 1.54 | C(13)-C(14)-C(15) | 110  |
| C(18)-C(19)  | 1.50 | C(14)-C(15)-N(16) | 113  |
| C(19)-C(24)  | 1.40 | C(18)-C(17)-N(16) | 112  |
| C(20)-C(19)  | 1.40 | C(15)-N(16)-C(17) | 113  |
| C(21)-C(20)  | 1.39 | C(19)-C(18)-C(17) | 110  |
| C(22)-C(21)  | 1.40 | O(27)-C(18)-C(17) | 106  |
| C(23)-C(22)  | 1.41 | C(24)-C(19)-C(18) | 119  |
| C(24)-C(23)  | 1.40 | C(20)-C(19)-C(18) | 121  |
| O(25)-C(22)  | 1.37 | C(23)-C(24)-C(19) | 120  |
| O(26)-C(23)  | 1.38 | C(24)-C(19)-C(20) | 120  |
| O(27)-C(18)  | 1.42 | C(19)-C(20)-C(21) | 121  |
| O(28)-C(7)   | 1.42 | C(20)-C(21)-C(22) | 120  |
| O(29)-C(2)   | 1.38 | C(21)-C(22)-C(23) | 120  |
| O(30)-C(1)   | 1.37 | O(25)-C(22)-C(23) | 123  |
| H(31)-C(3)   | 1.10 | C(22)-C(23)-C(24) | 120  |
| H(32)-C(5)   | 1.10 | O(26)-C(23)-C(24) | 123  |
| H(33)-C(6)   | 1.10 | C(21)-C(22)-O(25) | 118  |
| H(34)-C(7)   | 1.13 | C(22)-C(23)-O(26) | 116  |
| H(35)-C(8)   | 1.13 | C(19)-C(18)-O(27) | 112  |
| H(36)-C(8)   | 1.12 | C(4)-C(7)-O(28)   | 113  |
| H(37)-N(9)   | 1.01 | C(1)-C(2)-O(29)   | 116  |
| H(38)-C(10)  | 1.13 | C(2)-C(1)-O(30)   | 123  |
| H(39)-C(10)  | 1.13 | C(2)-C(3)-H(31)   | 120  |
| H(40)-C(11)  | 1.12 | C(4)-C(5)-H(32)   | 120  |
| H(41)-C(11)  | 1.12 | C(5)-C(6)-H(33)   | 121  |
| H(42)-C(12)  | 1.12 | C(1)-C(6)-H(33)   | 119  |
| H(43)-C(12)  | 1.12 | C(4)-C(7)-H(34)   | 110  |
| H(44)-C(13)  | 1.12 | C(7)-C(8)-H(35)   | 108  |
| H(45)-C(13)  | 1.12 | C(7)-C(8)-H(36)   | 108  |
| H(46)-C(14)  | 1.12 | C(8)-N(9)-H(37)   | 110  |
| H(47)-C(14)  | 1.12 | N(9)-C(10)-H(38)  | 107  |
| H(48)-C(15)  | 1.13 | N(9)-C(10)-H(39)  | 112  |
| H(49)-C(15)  | 1.13 | C(10)-C(11)-H(40) | 110  |
| H(50)-N(16)  | 1.00 | C(10)-C(11)-H(41) | 110  |
| H(51)-C(17)  | 1.13 | C(11)-C(12)-H(42) | 110  |
| H(52)-C(17)  | 1.13 | C(11)-C(12)-H(43) | 110  |
| H(53)-C(18)  | 1.13 | C(12)-C(13)-H(44) | 110  |
| H(54)-C(20)  | 1.10 | C(12)-C(13)-H(45) | 110  |
| H(55)-C(21)  | 1.10 | C(13)-C(14)-H(46) | 110  |
| H(56)-C(24)  | 1.10 | C(13)-C(14)-H(47) | 110  |
| H(57)-O(25)  | 0.97 | C(14)-C(15)-H(48) | 109  |
| H(58)-O(26)  | 0.97 | C(14)-C(15)-H(49) | 108  |
| H(59)-O(27)  | 0.96 | C(15)-N(16)-H(50) | 111  |
| H(60)-O(28)  | 0.96 | N(16)-C(17)-H(51) | 108  |
| H(61)-O(29)  | 0.97 | C(18)-C(17)-H(51) | 108  |
| H(62)-O(30)  | 0.97 | N(16)-C(17)-H(52) | 113  |

Окончание табл. 2

| 1 | 2 | 3                 | 4   |
|---|---|-------------------|-----|
|   |   | C(18)-C(17)-H(52) | 108 |
|   |   | C(19)-C(18)-H(53) | 109 |
|   |   | C(19)-C(20)-H(54) | 119 |
|   |   | C(20)-C(21)-H(55) | 121 |
|   |   | C(23)-C(24)-H(56) | 120 |
|   |   | C(22)-O(25)-H(57) | 108 |
|   |   | C(23)-O(26)-H(58) | 108 |
|   |   | C(18)-O(27)-H(59) | 107 |
|   |   | C(7)-O(28)-H(60)  | 108 |
|   |   | C(2)-O(29)-H(61)  | 108 |
|   |   | C(1)-O(30)-H(62)  | 108 |

**Таблица 3 - Общая энергия ( $E_0$ ), электронная энергия ( $E_{эл}$ ), максимальный заряд на атоме водорода ( $q_{\max}^{H^+}$ ) и универсальный показатель кислотности (pKa) молекулы гексопреналина**

| № | Метод | - $E_0$<br>(kDg/mol) | - $E_{эл}$<br>(kDg/mol) | $q_{\max}^{H^+}$ | pKa |
|---|-------|----------------------|-------------------------|------------------|-----|
| 1 | MNDO  | 541577               | 3755821                 | 0.21             | 11  |
| 2 | AM1   | 539813               | 3830838                 | 0.24             | 11  |

Таким образом, нами впервые выполнен квантово-химический расчет молекулы гексопреналина методами MNDO и AM1. Получено оптимизированное геометрическое и электронное строение этого соединения. Теоретически оценена его кислотная сила. Оба метода показали

одинаковый результат —  $pK_a=11$ . Установлено, что гексопреналин относится к классу слабых Н-кислот ( $9 < pK_a < 14$ ).

## Литература

1. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Hexoprenaline: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy with particular reference to asthma. *Drugs*. 1977 Jul;14(1):1-28. PMID 195789
2. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Гексопреналин>
3. M.W. Shmidt, K.K. Baldrosge, J.A. Elbert, M.S. Gordon, J.H. Enseh, S.Koseki, N.Matsvnaga., K.A. Nguyen, S. J. SU, and others. *J. Comput. Chem.* 14, 1347-1363, (1993).
4. Bode, B. M. and Gordon, M. S. *J. Mol. Graphics Mod.*, 16, 1998, 133-138.
5. Babkin V.A., Fedunov R.G., Minsker K.S. and others. *Oxidation communication*, 2002, №1, 25, 21-47.
6. Бабкин В. А., Андреев Д. С., Фомичев В. Т., Заиков Г. Е., Мухамедзянова Э. Р. / О корреляционной зависимости универсального показателя кислотности с максимальным зарядом на атоме водорода Н-кислот. Метод AM1. *Вестник Казанского технологического университета*. 2012., №10, С. 15-19

© **В. А. Бабкин** - д-р хим. наук, проф., нач. научн. отдела Себряковского филиала Волгоградского госуд. архитектурно-строительного ун-та, Babkin\_v.a@mail.ru; **Д. С. Андреев** - асп. Волгоградского госуд. архитектурно-строительного ун-та, power\_words@mail.ru; **А. В. Игнатов** – студ. Себряковского филиала Волгоградского госуд. архитектурно-строительного ун-та; **В. С. Белоусова** - канд. мед. наук, Первый Московский госуд. ун-тет имени И.М. Сеченова, desdemosha@mail.ru; **О. В. Стоянов** – д-р техн. наук, проф., зав. каф. технологии пластических масс КНИТУ, stoyanov@mail.ru; **Г. Е. Заиков** – д-р хим. наук, проф., Институт биохимической физики РАН, Москва, chembio@sky.chph.ras.ru.

© **V. A. Babkin** – Prof., Sebyakovskij branch of Volgograd state architectural and construction university, Babkin\_v.a@mail.ru; **D. S. Andreev** - Volgograd state architectural and construction university, power\_words@mail.ru; **A. V. Ignatov** - Sebyakovskij branch of Volgograd state architectural and construction university; **V. V. Belousova** - First Moscow state university name I.M. Sechenov, desdemosha@mail.ru; **O. V. Stouanov** – Prof., KNRTU, stoyanov@mail.ru; **G. E Zaikov** – Prof., Institute of biochemical physics RAS, Moskau, chembio@sky.chph.ras.ru.