

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

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КИСЛОТНОЙ СИЛЫ ГЕКСОПРЕНАЛИНА

Ключевые слова: квантово-химический расчет, MNDO, DFT-PBE0/6-311G**, гексопреналин, кислотная сила.

Впервые выполнен квантово-химический расчет молекулы гексопреналина методами MNDO и DFT-PBE0/6-311G** 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, DFT-PBE0/6-311G**, hexoprenaline, acid strength.

First quantum-chemical calculation of the molecule of hexoprenaline by MNDO and DFT-PBE0/6-311G** 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 — известный лекарственный препарат [1, 2]. Оказывает токолитическое, бронхорасширяющее действие [2]. Несмотря на свою известность, до настоящего времени геометрическое и электронное строение этого препарата на электронном наноуровне не изучено методом DFT.

В связи с этим, целью настоящей работы является квантово-химический расчет молекулы гексопреналина [2] методом DFT-PBE0/6-311G** и, для сравнения, методом MNDO 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 DFT-PBE0/6-311G** и показаны на рис.1,2 и в табл.1-3. Используя 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) и формулу DFT-PBE0/6-311G** — $pK_a = 51.048 - 150.078 q_{\max}^{H^+}$ ($q_{\max}^{H^+} = +0.27$, табл. 2), полученную авторами по методике, предложенной в [5], но для метода DFT PBE0/6-311G**, находим значение кислотной силы, равное $pK_a=11$.

Таким образом, нами впервые выполнен квантово-химический расчет молекулы гексопреналина методами MNDO и DFT-PBE0/6-311G**. 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 ($9 < pK_a < 14$).

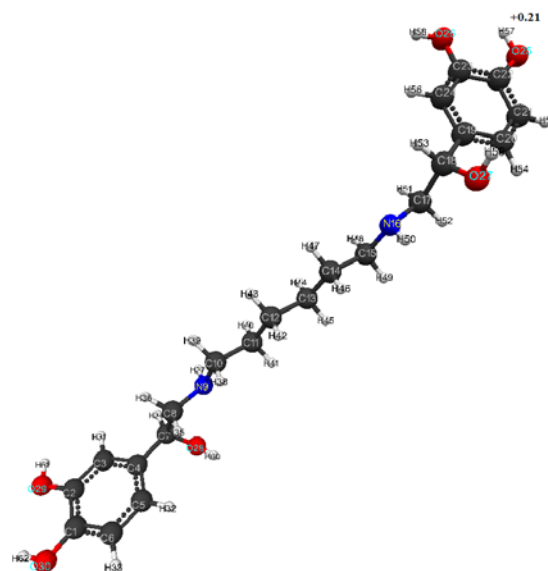


Рис. 1 - Геометрическое и электронное строение молекулы гексопреналина методом MNDO. ($E_0 = -541577$ кДж/моль, $E_{эл} = -3755821$ Дж/моль)

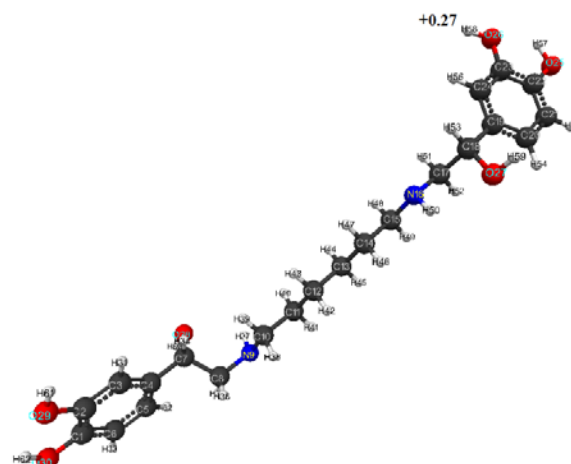


Рис. 2 - Геометрическое и электронное строение молекулы гексопреналина методом DFT-PBE0/6-311G**. ($E_0 = -3720150$ кДж/моль, $E_{эл} = -10331039$ Дж/моль)

Таблица 1 - Оптимизированные длины связей, валентные углы и заряды на атомах молекулы гексопреналина (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 гексопреналина (метод DFT-PBE0/6-311G)**

Длины связей	R, Å	Валентные углы	Град
1	2	3	4
C(2)-C(1)	1.40	C(4)-C(3)-C(2)	121
C(3)-C(2)	1.38	C(1)-C(2)-C(3)	121
C(3)-C(4)	1.40	C(5)-C(4)-C(3)	118
C(4)-C(5)	1.39	O(29)-C(2)-C(3)	125
C(5)-C(6)	1.39	C(7)-C(4)-C(3)	121
C(6)-C(1)	1.39	C(6)-C(5)-C(4)	121
C(7)-C(4)	1.51	C(1)-C(6)-C(5)	120
C(8)-C(7)	1.54	C(2)-C(1)-C(6)	119
N(9)-C(8)	1.45	C(5)-C(4)-C(7)	121
C(10)-N(9)	1.45	C(4)-C(7)-C(8)	113
C(11)-C(10)	1.52	O(28)-C(7)-C(8)	109
C(12)-C(11)	1.52	C(7)-C(8)-N(9)	114
C(13)-C(12)	1.52	C(8)-N(9)-C(10)	115
C(14)-C(13)	1.52	N(9)-C(10)-C(11)	110
C(15)-C(14)	1.52	C(10)-C(11)-C(12)	114
N(16)-C(15)	1.45	C(11)-C(12)-C(13)	113
C(17)-N(16)	1.45	C(12)-C(13)-C(14)	113
C(17)-C(18)	1.52	C(13)-C(14)-C(15)	113
C(18)-C(19)	1.51	C(14)-C(15)-N(16)	111
C(19)-C(24)	1.40	C(18)-C(17)-N(16)	110
C(20)-C(19)	1.39	C(15)-N(16)-C(17)	114
C(21)-C(20)	1.39	C(19)-C(18)-C(17)	112
C(22)-C(21)	1.39	O(27)-C(18)-C(17)	106
C(23)-C(22)	1.40	C(24)-C(19)-C(18)	120
C(24)-C(23)	1.38	C(20)-C(19)-C(18)	121
O(25)-C(22)	1.35	C(23)-C(24)-C(19)	120
O(26)-C(23)	1.37	C(24)-C(19)-C(20)	119
O(27)-C(18)	1.42	C(19)-C(20)-C(21)	121
O(28)-C(7)	1.43	C(20)-C(21)-C(22)	120
O(29)-C(2)	1.37	C(21)-C(22)-C(23)	119
O(30)-C(1)	1.35	O(25)-C(22)-C(23)	120
H(31)-C(3)	1.09	C(22)-C(23)-C(24)	121
H(32)-C(5)	1.09	O(26)-C(23)-C(24)	125
H(33)-C(6)	1.08	C(21)-C(22)-O(25)	121
H(34)-C(7)	1.09	C(22)-C(23)-O(26)	115
H(35)-C(8)	1.10	C(19)-C(18)-O(27)	112
H(36)-C(8)	1.10	C(4)-C(7)-O(28)	112
H(37)-N(9)	1.02	C(1)-C(2)-O(29)	115
H(38)-C(10)	1.10	C(2)-C(1)-O(30)	120
H(39)-C(10)	1.11	C(2)-C(3)-H(31)	119
H(40)-C(11)	1.10	C(4)-C(3)-H(31)	120
H(41)-C(11)	1.10	C(6)-C(5)-H(32)	119
H(42)-C(12)	1.10	C(1)-C(6)-H(33)	118
H(43)-C(12)	1.10	C(4)-C(7)-H(34)	109
H(44)-C(13)	1.10	C(7)-C(8)-H(35)	109
H(45)-C(13)	1.10	C(7)-C(8)-H(36)	110
H(46)-C(14)	1.10	C(8)-N(9)-H(37)	108
H(47)-C(14)	1.10	N(9)-C(10)-H(38)	108
H(48)-C(15)	1.10	N(9)-C(10)-H(39)	114
H(49)-C(15)	1.11	C(10)-C(11)-H(40)	109
H(50)-N(16)	1.02	C(10)-C(11)-H(41)	108
H(51)-C(17)	1.10	C(11)-C(12)-H(42)	109
H(52)-C(17)	1.11	C(11)-C(12)-H(43)	110
H(53)-C(18)	1.10	C(12)-C(13)-H(44)	109
H(54)-C(20)	1.08	C(12)-C(13)-H(45)	109
H(55)-C(21)	1.08	C(13)-C(14)-H(46)	109
H(56)-C(24)	1.09	C(13)-C(14)-H(47)	110
H(57)-O(25)	0.96	C(14)-C(15)-H(48)	109
H(58)-O(26)	0.96	C(14)-C(15)-H(49)	109
H(59)-O(27)	0.96	C(15)-N(16)-H(50)	110

Окончание табл. 2

1	2	3	4
H(60)-O(28)	0.96	N(16)-C(17)-H(51)	109
H(61)-O(29)	0.96	C(18)-C(17)-H(51)	109
H(62)-O(30)	0.96	N(16)-C(17)-H(52)	114
		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)	107
		C(23)-O(26)-H(58)	110
		C(18)-O(27)-H(59)	108
		C(7)-O(28)-H(60)	107
		C(2)-O(29)-H(61)	110
		C(1)-O(30)-H(62)	107

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

№	Метод	$-E_0$ (kDg/mol)	$-E_{эл}$ (kDg/mol)	$q_{\max}^{H^+}$	pKa
1	MNDO	541577	3755821	0.21	11
2	DFT- PBE0/6- 311G**	3720150	10331039	0.27	11

Кроме того, необходимо отметить, что эти расчёты точно совпадают с расчётом методом AM1, оценка кислотной силы которым также даёт pKa=11 [7].

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, andanothers. *J. Comput. Chem.* 14, 1347-1363, (1993).
4. Bode, B. M. andGordon, M. S. J. *Mol. GraphicsMod.*, 16, 1998, 133-138.
5. Babkin V.A., Fedunov R.G., Minsker K.S. and anothers. *Oxidation communication*, 2002, №1, 25, 21-47.
6. Бабкин В.А., Андреев Д.С., Игнатов А.В., Белоусова В.С., Стоянов О.В., Заиков Г.Е. Гексопреналин. Геометрическое и электронное строение. Кислотная сила // *Вестник Казан. технол. ун-та*. 2014, Т.17, №11, С.13-15.

© **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. того же вуза, power_words@mail.ru; **А. В. Игнатов** — студ. того же вуза, dmitriev1987@mail.ru; **В. С. Белоусова** — канд. мед. наук, Первый Московский государственный университет 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. той же кафедры, chembio@sky.chph.ras.ru.

© **V. A. Babkin** - doctor of chemical sciences, head of research department of Volgograd State University of Architecture and Civil Engineering, Sebyakovsky branch, Mikhailovka, Russian Federation, Babkin_v.a@mail.ru; **D. S. Andreev** — postgraduate student, Volgograd State University of Architecture and Civil Engineering, power_words@mail.ru; **A. V. Ignatov** — student, Volgograd State University of Architecture and Civil Engineering, Sebyakovsky branch, Mikhailovka, Russian Federation, dmitriev1987@mail.ru; **V. S. Belousova** — First Moscow State University of name I.M. Sechenov, desdemosha@mail.ru; **O. V. Stoyanov** — doctor of technical sciences, professor, Department of technology of plastic materials KNRTU; **G. E. Zaikov** - professor, Department of technology of plastic materials KNRTU, chembio@sky.chph.ras.ru.