

УДК 615.281: 544.18

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КИСЛОТНОЙ СИЛЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ФАВИПИРАВИРА

¹ В.А. Бабкин, ¹ Д. С. Андреев, ¹Ю.А. Вашута, ¹А.В. Кожухова, ² В.С. Белоусова, ^{3,4} Е.С. Титова, ⁴А.Р. Титова, ³А.И. Рахимов, ¹ А.К. Брель⁴, Р.О. Болдырев, ⁵ М.И. Арцис, ⁵Г.Е. Заиков

¹Себряковский филиал Волгоградского государственного технического университета,
403343 Волгоградская область, Михайловка, ул. Мичурина, 2.
e-mail: babkin_v.a@mail.ru

²Первый Московский государственный медицинский университет, имени И.М. Сеченова,
119991, ул. Трубецкая, 8, корпус 2.
e-mail: desdemosha@mail.ru

³Волгоградский государственный технический университет,
400005, Волгоград, проспект Ленина, 28.
e-mail: organic@vstu.ru

⁴Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.
e-mail: titova051@rambler.ru

⁵Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4.
e-mail: chembio@sky.chph.ras.ru

Аннотация: Методами АВ INITIO и DFT выполнен квантово-химический расчёт противовирусного препарата фавипиравира. Теоретически оценена его кислотная сила ($pK_a = 13-14$, pK_a – универсальный показатель кислотности). Установлено, что препарат относится к классу слабых кислот ($9 < pK_a < 14$). Высказано предположение, что уменьшение кислотной силы фавипиравира может способствовать повышению его эффективности.

Ключевые слова: фавипиравир, кислотная сила, квантово-химический расчёт, метод АВ INITIO, метод DFT, pK_a .

Введение

Фавипиравир (6-фторо-3-гидроксипиразин-2-карбоксамид, $C_5H_4FN_3O_2$) – противовирусный препарат, разработанный в Японии для лечения вирусных заболеваний,

включая вирусы гриппа, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, а также другие опасные для жизни человека вирусы [1]. Принцип действия основан на ингибировании удлинения формирующейся цепи РНК [2]. В настоящее время фавипиравир изучается как потенциальное средство лечения и других вирусных инфекций, в том числе коронавирусной инфекции COVID-19 [3]. Поэтому вопрос повышения эффективности этого препарата в настоящее время остаётся открытым. Одним из направлений повышения эффективности, как нам представляется, фавипиравира (да и любого медицинского препарата) является возможность управления кислотной силой этого препарата в соответствии с общеизвестным правилом: при уменьшении кислотной силы химического соединения увеличивается его селективность действия до определённой границы, сохраняя его достаточно высокую активность [4].

В связи с этим, целью настоящей работы является теоретическая оценка кислотной силы изучаемого соединения 6-фторо-3-гидроксипиразин-2-карбоксамид путем квантово-химического расчёта его оптимального геометрического и электронного строения и получения различных квантово-химических параметров (общая энергия молекулярной системы $C_5H_4FN_3O_2$ (E_0), электронная энергия ($E_{эл}$), распределение электронной плотности на атомах – q_A , $q_{max}^{H^+}$ – максимальный заряд на атоме водорода и т.п.). Данные параметры могут быть использованы и в других исследованиях, например, при изучении механизмов химических и биохимических реакций, в которых может участвовать фавипиравир.

Методическая часть

Для квантово-химического расчёта изучаемого препарата фавипиравира были выбраны два метода АВ INITIO/6-311G* и DFT-РВЕО/6-311G**. Расчёт выполнялся по программам [5-7], аналогично [8]. Выбор методов обоснован тем, что они являются в настоящее время одними из лучших достаточно хорошо и с высокой точностью воспроизводящими как энергетические характеристики, так и распределение электронной плотности на атомах. Расчёты выполнялись в рамках молекулярной модели [9-10] в газовой фазе.

Результаты расчетов.

Оптимизированное геометрическое и электронное строение молекулы фавипиравира показано на рис.1, 2. Квантово-химические параметры (E_0 , $E_{эл}$, $q_{max}^{H^+}$) и рКа исследуемого фавипиравира представлены в Таблице 1. Для модели фавипиравира, полученной методом АВ INITIO, оптимизированные длины связей между атомами углерода в кольце находятся в диапазоне 1.38-1.51 Å, С-О-1.19-1.32 Å, С-Н-1.07 Å, С-Н-1.29-1.35 Å, F-С-1.32 Å, Н-Н-0.99 Å,

Н-О-0.94 Å. Оптимизированные значения валентных углов (в градусах) получены соответственно следующие: N(6)-C(2)-C(1)-119, C(5)-N(6)-C(2)-119, C(2)-C(1)-N(3)-121, C(1)-N(3)-C(4)-119, N(3)-C(4)-C(5)-120, C(4)-C(5)-N(6)-122, C(4)-C(5)-F(7)-120, C(2)-C(1)-O(8)-122, N(6)-C(2)-C(9)-117, C(1)-C(2)-C(9)-124, C(2)-C(9)-N(10)-114, O(11)-C(9)-N(10)-124, C(2)-C(9)-O(11)-122, N(3)-C(4)-H(12)-119, C(1)-O(8)-H(13)-108, C(9)-N(10)-H(14)-122, C(9)-N(10)-H(15)-118. Заряды на атомах: C(1)-(-0.511), C(2)-(-0.033), N(3)-(-0.394), C(4)-(0.03), C(5)-(0.418), N(6)-(-0.378), F(7)-(-0.283), O(8)-(-0.378), C(9)-(0.579), N(10)-(-0.527), O(11)-(-0.458), H(12)-(0.143), H(13)-(0.265), H(14)-(0.261), H(15)-(0.245), (Рис. 1).

Для модели фавипиравира, полученной методом DFT, оптимизированные длины связей между атомами углерода в кольце находится в диапазоне 1.39-1.51 Å, C-O-1.21-1.33 Å, C-H-1.09 Å, C-N-1.30-1.35 Å, F-C-1.33 Å, H-N-1.00-1.01 Å, H-O-0.97 Å. Оптимизированные значения валентных углов (в градусах) получены соответственно следующие: N(6)-C(2)-C(1)-119, C(5)-N(6)-C(2)-119, C(2)-C(1)-N(3)-121, C(1)-N(3)-C(4)-119, N(3)-C(4)-C(5)-120, C(4)-C(5)-N(6)-123, C(4)-C(5)-F(7)-120, C(2)-C(1)-O(8)-122, N(6)-C(2)-C(9)-117, C(1)-C(2)-C(9)-124, C(2)-C(9)-N(10)-113, O(11)-C(9)-N(10)-124, C(2)-C(9)-O(11)-123, N(3)-C(4)-H(12)-119, C(1)-O(8)-H(13)-106, C(9)-N(10)-H(14)-120, C(9)-N(10)-H(15)-118.

Заряды на атомах: C(1)-(0.416), C(2)-(-0.033), N(3)-(-0.347), C(4)-(-0.014), C(5)-(0.337), N(6)-(-0.357), F(7)-(-0.207), O(8)-(-0.294), C(9)-(0.439), N(10)-(-0.466), O(11)-(-0.361), H(12)-(0.148), H(13)-(0.249), H(14)-(0.25), H(15)-(0.24) (Рис. 2).

Используя формулу $pK_a = 49.04 - 134.61q_{\max}^{H^+}$ [11], полученную авторами для АВ INITIO/6-311G** ($q_{\max}^{H^+} = +0,265$), находим значение $pK_a = 13$.

Для метода DFT-PBE0/6-311G** показатель кислотности рассчитывается по формуле: $pK_a = 51.048 - 150.078q_{\max}^{H^+}$ [7] ($q_{\max}^{H^+} = +0,25$). Рассчитанное значение $pK_a = 14$.

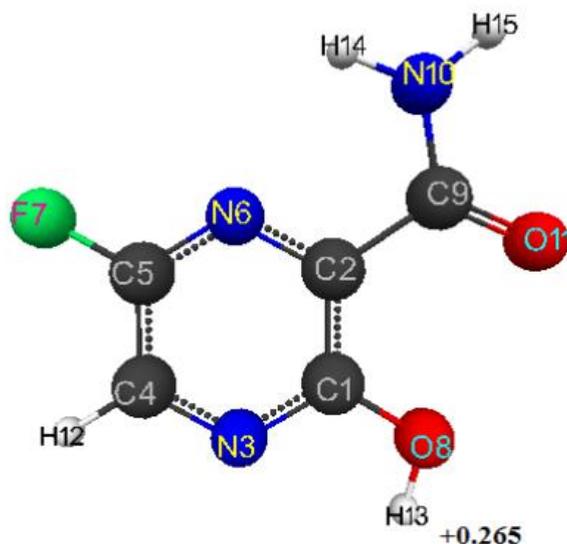


Рисунок 1. Геометрическое и электронное строение молекулы фавипиравира, полученное методом AB INITIO.

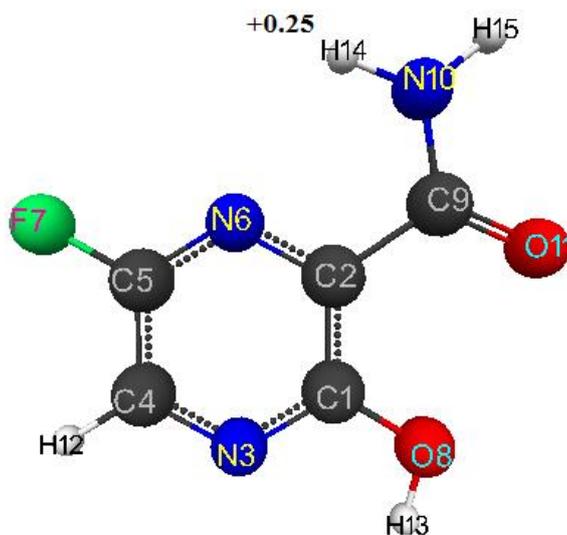


Рисунок 2. Геометрическое и электронное строение молекулы фавипиравира, полученное методом DFT.

Таблица 1. Квантово-химические параметры (E_0 , $E_{эл}$, $q_{max}^{H^+}$) и pKa исследуемого фавипиравира.

Препарат	Метод	E_0 , кДж/моль	$E_{эл}$, кДж/моль	$q_{max}^{H^+}$	pKa
Фавипиравир	AB INITIO	-1586398	-3182282	+0,265	13
	DFT	-1593396	-3178870	+0,25	14

Таким образом, получены оптимизированные атомно-молекулярные структуры изучаемого фавипиравира методами DFT и AB INITIO. Рассчитаны, квантово-химические параметры (E_0 , $E_{эл}$, $q_{max}^{H^+}$), дипольные моменты, распределение электронной плотности на атомах. Доказано, что исследуемый фавипиравир относится к классу слабых кислот ($9 < pK_a \leq 14$). Очевидно, что предложенная гипотеза зависимости эффективности фавипиравира от его кислотной силы требует экспериментальной верификации.

Список литературы

1. Fevipiravis. Dug Information Portal. U.S. National Library at Medicine.
2. Авифавир. Справочник лекарственных препаратов. Medum.ru. **2016**, 512 с.
3. ru.wikipedia.org. Фавипиравир [электронный ресурс].
4. Квантовохимические аспекты катионной полимеризации олефинов, В.А. Бабкин и др., , Издательство "Гилем" (Уфа), **1996**, 188 с.
5. Granovsky, A. A., Firefly version 8, **2013**. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
6. MacMolPlt: A Graphical User Interface for GAMESS., В.М. Bode, M.S. Gordon, Journal of Molecular Graphics, **1998**, 16, 133-138.
7. General Atomic and Molecular Electronic Structure System, M.W. Schmidt [and others], J.Comput.Chem. **1993**, 14, 1347-1363.
8. Quantum-Chemical Calculation of Some Molecules of Trifluoromethylstyroles by the DFT Method. V.A. Babkin and others, Fluorine Notes, **2019**, 123, 5-6
9. Ермаков А.Т. Квантовая механика и квантовая химия, Изд-во Юрайт, **2016**, 555 с.
10. Цирельсон, В.Г., Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. Изд-во Бином, **2010**, 422 с.
11. Connection of the universal acidity index of H-acid with the charge on Hydrogen atom (AB INITIO method). V. A. Babkin and others, Oxidation Communications, **2002**, 25(1), 21-47.