

УДК 615.281: 544.18

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЁТ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА ДЕКСАМЕТАЗОН МЕТОДАМИ MNDO, AB INITIO И DFT

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 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: Впервые выполнен расчёт противовирусного препарата дексаметазон с использованием классических квантово-химических методов MNDO, DFT и AB INITIO,. Теоретически оценена его кислотная сила ($pK_a = 12-14$). Установлено, что препарат относится к классу слабых кислот ($9 < pK_a < 14$). Предположена гипотеза – эффективность дексаметазона определяется его кислотной силой.

Ключевые слова: дексаметазон, кислотная сила, квантово-химический расчёт, метод AB INITIO, метод DFT, pK_a – универсальный показатель кислотности.

Введение

Проведённое в Оксфорде исследование доказало, что дексаметазон (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-фторо-11,17-дигидрокси-17-(2-дигидроксиацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,11,12,14,15,16-октагидроциклопента[а]фенантрен-3-он, ($C_{22}H_{29}FO_5$) как противовоспалительный препарат снижает риск смерти больных COVID-19 на 35% у подключенных к аппаратам ИВЛ и на 20% – среди пациентов, получающих кислород [1]. В

связи с этим дексаметазон в настоящем времени активно изучается как потенциальное средство лечения коронавирусной инфекции COVID-19. Поэтому очевидно, что вопрос изучения и повышения эффективности данного препарата является весьма актуальным. Одним из направлений повышения его эффективности является вопрос регулирования кислотной силы и определения его максимальной эффективности и селективности действия в различных биохимических реакциях.

В связи с этим целью настоящей работы является теоретическая оценка кислотной силы дексаметазона. Для достижения цели был проведен квантово-химический расчёт его оптимального геометрического и электронного строения, pK_a , а также получение различных квантово-химических параметров, характеризующих этот препарат (E_0 – общая энергия молекулы $C_{22}H_{29}FO_5$, $E_{эл}$ – её общая электронная энергия, распределение электронной плотности на атомах – q_A , и в частности, $q_{max}^{H^+}$ – максимального заряда на атоме водорода). Полученные результаты могут быть использованы и в других исследованиях, например, при изучении механизмов различных реакций, в которых может участвовать дексаметазон.

Методическая часть

Для квантово-химического расчёта изучаемого препарата дексаметазона [3] были выбраны три метода: MNDO, AB INITIO/6-311G* и DFT-PBEO/6-311G**, достоинства и недостатки которых достаточно подробно описаны, например, в монографиях [4, 5]. Расчёты выполнялись в рамках молекулярной модели в газовой фазе по программе [6, 7, 8] аналогично [9-11]. Общий заряд молекулярной системы дексаметазона во всех моделях равняется нулю, так как расчет выполнялся в основном состоянии. Поэтому $M=1$ (M – мультиплетность), т.к. $M=2S+1$, в связи с тем суммарный тип равен нулю, так как в основном состоянии все электроны спарены.

Результаты расчетов.

Оптимизированное геометрическое и электронное строение молекулы дексаметазона показано на Рис.1 (метод AB INITIO), на Рис. 2 (метод DFT) и на Рис.3 (метод MNDO). Квантово-химические параметры (E_0 , $E_{эл}$, $q_{max}^{H^+}$) и pK_a исследуемого соединения представлено в Таблице 1. Для модели дексаметазона, полученной методом AB INITIO, оптимизированные длины связей между атомами углерода в кольце находится в диапазоне 1.32-1.59 Å, C-O-1.19-1.40 Å, C-H-1.07-1.09 Å, H-O-0.94 Å, F-C-1.39 Å.

Оптимизированные значения валентных углов (в градусах) получены соответственно следующие: C(5)-C(6)-C(1)- 122, C(1)-C(2)-C(3)-123, C(10)-C(4)-C(3)-108, C(2)-C(3)-C(4)-123, C(14)-C(10)-C(4)-116, C(7)-C(3)-C(4)-116, C(9)-C(10)-C(4)-112, C(3)-C(4)-

C(5)-111, C(10)-C(4)-C(5)-112, C(23)-C(4)-C(5)-105, C(4)-C(5)-C(6)-125, C(2)-C(1)-C(6)-115, C(2)-C(3)-C(7)-121, C(3)-C(7)-C(8)-109, C(10)-C(9)-C(8)-112, C(7)-C(8)-C(9)-111, C(14)-C(10)-C(9)-109, C(13)-C(14)-C(10)-113, O(22)-C(14)-C(10)-113, C(8)-C(9)-C(11)-111, C(10)-C(9)-C(11)-115, C(17)-C(12)-C(11)- 104, C(9)-C(11)-C(12)- 114, C(16)-C(17)-C(12)- 105, C(15)-C(11)-C(12)-104, C(18)-C(17)-C(12)- 111, O(26)-C(17)-C(12)- 111, C(11)-C(12)-C(13)- 108, C(17)-C(12)-C(13)- 109, C(37)-C(12)-C(13)- 109, C(12)-C(13)-C(14)- 115, C(9)-C(11)-C(15)-118, C(11)-C(15)-C(16)- 104, C(15)-C(16)-C(17)- 106, C(20)-C(16)-C(17)- 114, C(16)-C(17)-C(18)- 112, O(26)-C(17)-C(18)- 107, C(17)-C(18)-C(19)- 123, O(21)-C(18)-C(19)- 118, C(15)-C(16)-C(20)- 114, C(17)-C(18)-O(21)- 120, C(13)-C(14)-O(22)- 108, C(3)-C(4)-C(23)- 109, C(10)-C(4)-C(23)- 111, C(14)-C(10)-F(24)- 106, C(18)-C(19)-O(25)- 111, C(16)-C(17)-O(26)-111, C(2)-C(1)-O(27)- 122, C(1)-C(2)-H(28)- 115, C(4)-C(5)-H(29)- 116, C(5)-C(6)-H(30)-122, C(1)-C(6)-H(30)- 117, C(3)-C(7)-H(31)- 110, C(3)-C(7)-H(32)- 110, C(7)-C(8)-H(33)- 110, C(7)-C(8)-H(34)-109, C(8)-C(9)-H(35)- 107, C(10)-C(9)-H(35)- 105, C(9)-C(11)-H(36)- 105, C(11)-C(12)-C(37)-113, C(17)-C(12)-C(37)- 113, C(12)-C(13)-H(38)- 110, C(12)-C(13)-H(39)- 110, C(13)-C(14)-H(40)- 110, C(11)-C(15)-H(41)- 113, C(11)-C(15)-H(42)- 111, C(15)-C(16)-H(43)-106, C(18)-C(19)-H(44)-112, C(18)-C(19)-H(45)-106, C(16)-C(20)-H(46)-111, C(16)-C(20)-H(47)-112, C(16)-C(20)-H(48)-110, C(14)-O(22)-H(49)-109, C(4)-C(23)-H(50)-113, C(4)-C(23)-H(51)-111, C(4)-C(23)-H(52)-109, C(19)-O(25)-H(53)-108, C(17)-O(26)-H(54)-109, C(12)-C(37)-H(55)-111, C(12)-C(37)-H(56)-112, C(12)-C(37)-H(57)-113. Заряды на атомах: C(1)- (+0.387), C(2)- (-0.137), C(3)- (-0.034), C(4)- (-0.319), C(5)- (+0.018), C(6)- (-0.159), C(7)- (-0.092), C(8)- (-0.129), C(9)- (-0.188), C(10)- (+0.30), C(11)- (-0.12), C(12)- (-0.428), C(13)- (-0.044), C(14)- (+0.203), C(15)- (-0.086), C(16)- (-0.245), C(17)- (+0.248), C(18)- (+0.283), C(19)- (+0.14), C(20)- (-0.146), O(21)- (-0.471), O(22)- (-0.492), C(23)- (-0.179), F(24)- (-0.427), O(25)- (-0.466), O(26)- (-0.514), O(27)- (-0.447), H(28)- (+0.099), H(29)- (+0.151), H(30)- (+0.111), H(31)- (+0.114), H(32)- (+0.113), H(33)- (+0.103), H(34)- (+0.126), H(35)- (+0.12), H(36)- (+0.107), C(37)- (-0.164), H(38)- (+0.124), H(39)- (+0.12), H(40)- (+0.112), H(41)- (+0.108), H(42)- (+0.132), H(43)- (+0.103), H(44)- (+0.114), H(45)- (+0.11), H(46)- (+0.107), H(47)- (+0.087), H(48)- (+0.088), H(49)- (+0.258), H(50)- (+0.097), H(51)- (+0.116), H(52)- (+0.122), H(53)- (+0.268), **H(54) – (+0.276)**, H(55)- (+0.119), H(56)- (+0.093), H(57)- (+0.105), (Рис. 1).

Для модели дексаметазона, полученной методом DFT, оптимизированные длины связей между атомами углерода в кольце находится в диапазоне 1.33-1.59 Å, C-O-1.22-1.41 Å, C-H-1.08-1.10 Å, H-O-0.96-0.97 Å, F-C-1.41 Å.

Оптимизированные значения валентных углов (в градусах) получены соответственно следующие: C(5)-C(6)-C(1)- 122, C(1)-C(2)-C(3)-124, C(10)-C(4)-C(3)-107, C(2)-C(3)-C(4)-123, C(14)-C(10)-C(4)-116, C(7)-C(3)-C(4)-116, C(9)-C(10)-C(4)-112, C(3)-C(4)-C(5)-112, C(10)-

C(4)-C(5)-111, C(23)-C(4)-C(5)-106, C(4)-C(5)-C(6)-124, C(2)-C(1)-C(6)-115, C(2)-C(3)-C(7)-121, C(3)-C(7)-C(8)-109, C(10)-C(9)-C(8)-112, C(7)-C(8)-C(9)-111, C(14)-C(10)-C(9)-110, C(13)-C(14)-C(10)-112, O(22)-C(14)-C(10)-112, C(8)-C(9)-C(11)-111, C(10)-C(9)-C(11)-115, C(17)-C(12)-C(11)-104, C(9)-C(11)-C(12)-114, C(16)-C(17)-C(12)-105, C(15)-C(11)-C(12)-104, C(18)-C(17)-C(12)-110, O(26)-C(17)-C(12)-111, C(11)-C(12)-C(13)-108, C(17)-C(12)-C(13)-108, C(37)-C(12)-C(13)-110, C(12)-C(13)-C(14)-115, C(9)-C(11)-C(15)-117, C(11)-C(15)-C(16)-105, C(15)-C(16)-C(17)-106, C(20)-C(16)-C(17)-114, C(16)-C(17)-C(18)-112, O(26)-C(17)-C(18)-107, C(17)-C(18)-C(19)-123, O(21)-C(18)-C(19)-118, C(15)-C(16)-C(20)-114, C(17)-C(18)-O(21)-119, C(13)-C(14)-O(22)-108, C(3)-C(4)-C(23)-110, C(10)-C(4)-C(23)-111, C(14)-C(10)-F(24)-105, C(18)-C(19)-O(25)-111, C(16)-C(17)-O(26)-112, C(2)-C(1)-O(27)-122, C(1)-C(2)-H(28)-116, C(4)-C(5)-H(29)-115, C(5)-C(6)-H(30)-122, C(1)-C(6)-H(30)-116, C(3)-C(7)-H(31)-110, C(3)-C(7)-H(32)-110, C(7)-C(8)-H(33)-110, C(7)-C(8)-H(34)-109, C(8)-C(9)-H(35)-107, C(10)-C(9)-H(35)-105, C(9)-C(11)-H(36)-105, C(11)-C(12)-C(37)-114, C(17)-C(12)-C(37)-113, C(12)-C(13)-H(38)-110, C(12)-C(13)-H(39)-110, C(13)-C(14)-H(40)-110, C(11)-C(15)-H(41)-113, C(11)-C(15)-H(42)-111, C(15)-C(16)-H(43)-107, C(18)-C(19)-H(44)-112, C(18)-C(19)-H(45)-106, C(16)-C(20)-H(46)-111, C(16)-C(20)-H(47)-112, C(16)-C(20)-H(48)-110, C(14)-O(22)-H(49)-107, C(4)-C(23)-H(50)-113, C(4)-C(23)-H(51)-111, C(4)-C(23)-H(52)-109, C(19)-O(25)-H(53)-105, C(17)-O(26)-H(54)-106, C(12)-C(37)-H(55)-110, C(12)-C(37)-H(56)-112, C(12)-C(37)-H(57)-113. Заряды на атомах: C(1)- (+0.246), C(2)- (-0.102), C(3)- (+0.011), C(4)- (-0.36), C(5)- (+0.012), C(6)- (-0.133), C(7)- (-0.184), C(8)- (-0.186), C(9)- (-0.206), C(10)- (+0.20), C(11)- (-0.151), C(12)- (-0.423), C(13)- (-0.098), C(14)- (+0.079), C(15)- (-0.15), C(16)- (-0.264), C(17)- (+0.142), C(18)- (+0.195), C(19)- (+0.019), C(20)- (-0.255), O(21)- (-0.375), O(22)- (-0.393), C(23)- (-0.268), F(24)- (-0.322), O(25)- (-0.392), O(26)- (-0.40), O(27)- (-0.355), H(28)- (+0.101), H(29)- (+0.152), H(30)- (+0.114), H(31)- (+0.145), H(32)- (+0.139), H(33)- (+0.133), H(34)- (+0.156), H(35)- (+0.157), H(36)- (+0.138), C(37)- (-0.244), H(38)- (+0.156), H(39)- (+0.146), H(40)- (+0.142), H(41)- (+0.139), H(42)- (+0.154), H(43)- (+0.137), H(44)- (+0.149), H(45)- (+0.144), H(46)- (+0.135), H(47)- (+0.123), H(48)- (+0.122), H(49)- (+0.248), H(50)- (+0.127), H(51)- (+0.143), H(52)- (+0.153), H(53)- (+0.250), **H(54) – (+0.250)**, H(55)- (+0.145), H(56)- (+0.122), H(57)- (+0.132), (Рис. 2).

Для модели дексаметазона полученной методом MNDO оптимизированные длины связей между атомами углерода в кольце находится в диапазоне 1.35-1.61 Å, C-O-1.23-1.40 Å, C-H-1.09-1.12 Å, H-O-0.95 Å, F-C-1.36 Å.

Оптимизированные значения валентных углов (в градусах) получены соответственно следующие: C(5)-C(6)-C(1)- 122, C(1)-C(2)-C(3)-124, C(2)-C(3)-C(4)-123, C(7)-C(3)-C(4)-117, C(3)-C(4)-C(5)-110, C(23)-C(4)-C(5)-104, C(4)-C(5)-C(6)-126, C(2)-C(1)-C(6)-115, C(2)-C(3)-

C(7)-120, C(3)-C(7)-C(8)-112, C(7)-C(8)-C(9)-113, C(14)-C(10)-C(9)-107, C(8)-C(9)-C(10)-113, C(13)-C(14)-C(10)-114, C(11)-C(9)-C(10)-117, O(22)-C(14)-C(10)-113, C(8)-C(9)-C(11)-112, C(9)-C(11)-C(12)-116, C(15)-C(11)-C(12)-106, C(11)-C(12)-C(13)-109, C(37)-C(12)-C(13)-109, C(12)-C(13)-C(14)-117, C(9)-C(11)-C(15)-118, C(11)-C(15)-C(16)-108, C(15)-C(16)-C(17)-107, C(20)-C(16)-C(17)-118, C(16)-C(17)-C(18)-112, O(26)-C(17)-C(18)-107, C(17)-C(18)-C(19)-123, O(21)-C(18)-C(19)-119, C(15)-C(16)-C(20)-113, C(17)-C(18)-O(21)-118, C(13)-C(14)-O(22)-110, C(3)-C(4)-C(23)-109, C(9)-C(10)-F(24)-111, C(14)-C(10)-F(24)-108, C(18)-C(19)-O(25)-114, C(16)-C(17)-O(26)-107, C(2)-C(1)-O(27)-122, C(1)-C(2)-H(28)-115, C(4)-C(5)-H(29)-116, C(5)-C(6)-H(30)-121, C(1)-C(6)-H(30)-117, C(3)-C(7)-H(31)-110, C(3)-C(7)-H(32)-111, C(7)-C(8)-H(33)-108, C(7)-C(8)-H(34)-109, C(8)-C(9)-H(35)-105, C(9)-C(11)-H(36)-103, C(11)-C(12)-C(37)-112, C(12)-C(13)-H(38)-109, C(12)-C(13)-H(39)-110, C(13)-C(14)-H(40)-108, C(11)-C(15)-H(41)-110, C(11)-C(15)-H(42)-112, C(15)-C(16)-H(43)-107, C(18)-C(19)-H(44)-110, C(18)-C(19)-H(45)-108, C(16)-C(20)-H(46)-113, C(16)-C(20)-H(47)-111, C(16)-C(20)-H(48)-110, C(14)-O(22)-H(49)-114, C(4)-C(23)-H(50)-114, C(4)-C(23)-H(51)-112, C(4)-C(23)-H(52)-110, C(19)-O(25)-H(53)-113, C(17)-O(26)-H(54)-114, C(12)-C(37)-H(55)-112, C(12)-C(37)-H(56)-112, C(12)-C(37)-H(57)-113. Заряды на атомах: C(1)- (+0.286), C(2)- (-0.102), C(3)- (-0.077), C(4)- (-0.007), C(5)- (-0.033), C(6)- (-0.131), C(7)- (+0.027), C(8)- (-0.001), C(9)- (-0.039), C(10)- (+0.169), C(11)- (-0.018), C(12)- (-0.088), C(13)- (-0.015), C(14)- (+0.116), C(15)- (-0.001), C(16)- (-0.035), C(17)- (+0.115), C(18)- (+0.154), C(19)- (+0.146), C(20)- (+0.057), O(21)- (-0.275), O(22)- (-0.317), C(23)- (+0.047), F(24)- (-0.235), O(25)- (-0.304), O(26)- (-0.311), O(27)- (-0.286), H(28)- (+0.078), H(29)- (+0.076), H(30)- (+0.082), H(31)- (+0.015), H(32)- (+0.018), H(33)- (+0.011), H(34)- (+0.024), H(35)- (+0.016), H(36)- (+0.009), C(37)- (+0.039), H(38)- (+0.021), H(39)- (+0.028), H(40)- (+0.041), H(41)- (+0.012), H(42)- (+0.032), H(43)- (+0.01), H(44)- (-0.002), H(45)- (+0.051), H(46)- (+0.007), H(47)- (+0.008), H(48)- (-0.009), H(49)- (+0.195), H(50)- (-0.002), H(51)- (+0.007), H(52)- (+0.007), H(53)- (+0.187), **H(54) – (+0.199)**, H(55)- (+0.009), H(56)- (+0.001), H(57)- (-0.009), (Рис. 3).

По формуле $pK_a = 49.04 - 134.61q_{\max}^{H^+}$ [10] (для метода AB INITIO/6-311G**) ($q_{\max}^{H^+} = +0, 276$), (для метода DFT-PBE0/6-311G**) $pK_a = 51.048 - 150.078q_{\max}^{H^+}$ [11] ($q_{\max}^{H^+} = +0, 25$), (для метода MNDO) $pK_a = 42.11 - 147.18q_{\max}^{H^+}$ [12] ($q_{\max}^{H^+} = +0, 199$) найдены значения $pK_a = 12, 13, 14$ соответственно.

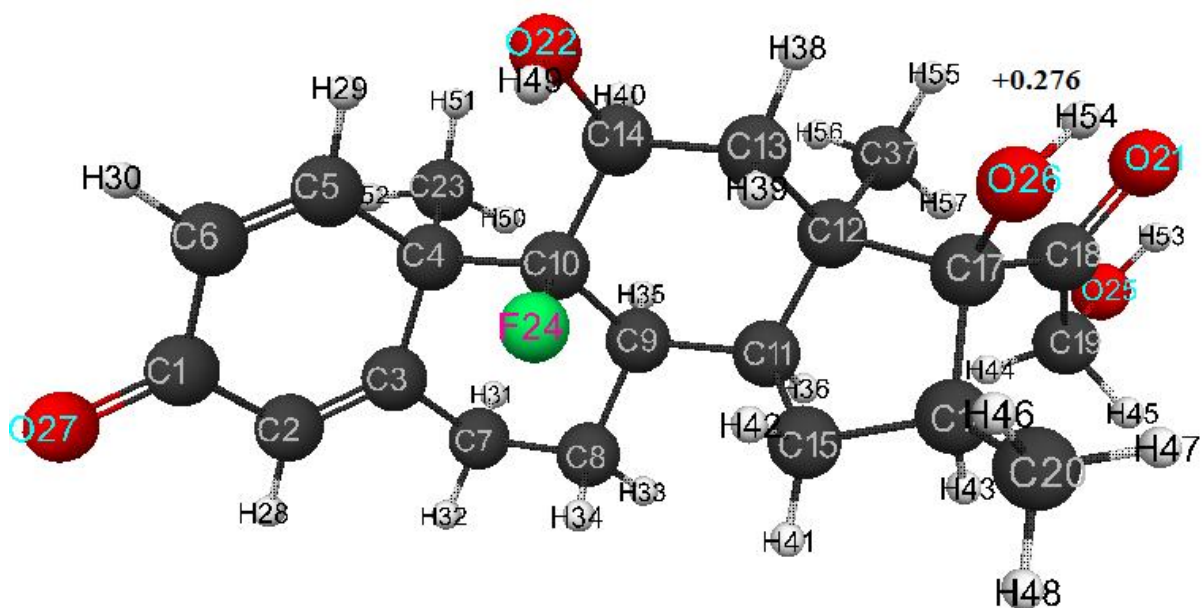


Рисунок 1. Геометрическое и электронное строение молекулы дексаметазона, полученное методом AB INITIO.

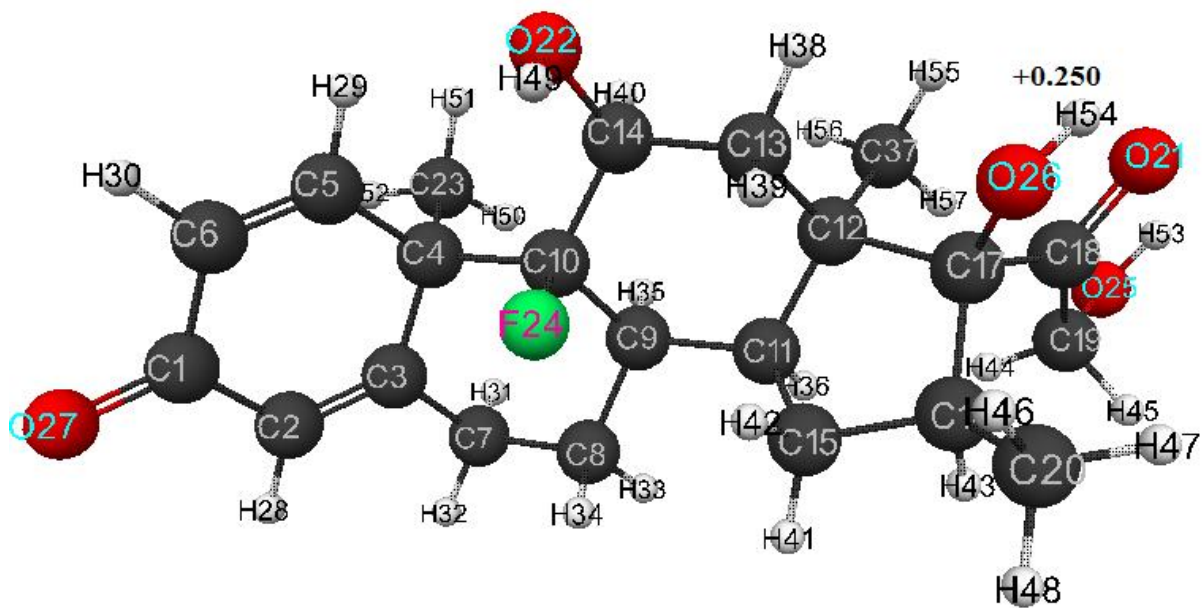


Рисунок 2. Геометрическое и электронное строение молекулы дексаметазона, полученное методом DFT.

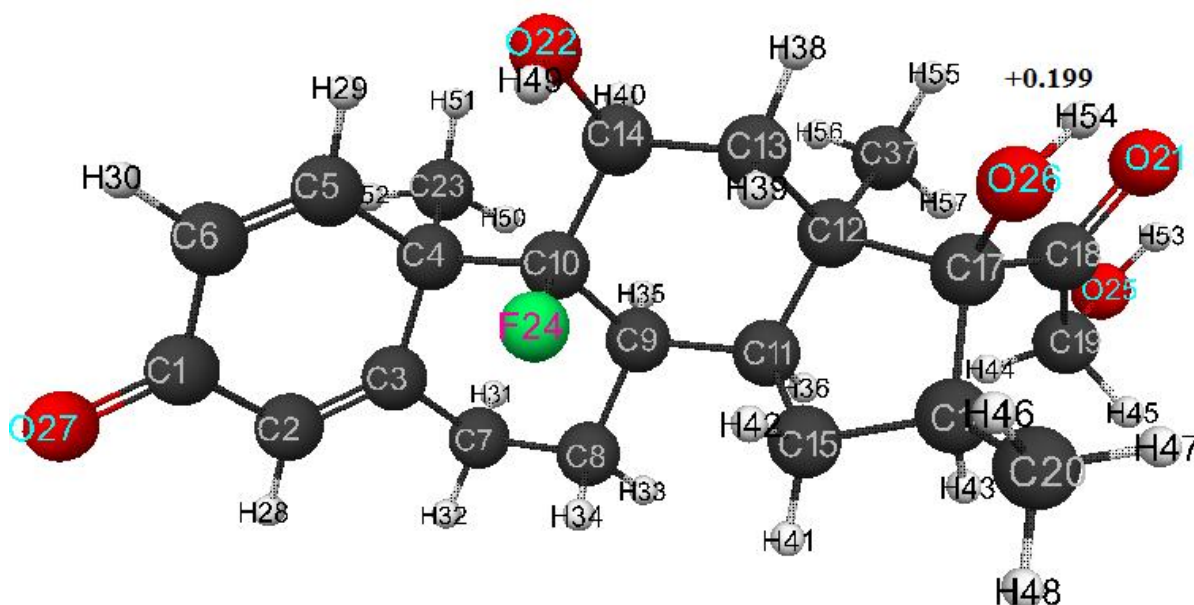


Рисунок 3. Геометрическое и электронное строение молекулы дексаметазона, полученное методом MNDO.

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

Препарат	Метод	E_0 кДж/моль	$E_{эл}$ кДж/моль	$q_{max}^{H^+}$	pK_a
Дексаметазон	AB INITIO	-3475589	-11311734	+0, 276	12
	DFT	-3492820	-11356356	+0, 25	14
	MNDO	-512487	-4309672	+0, 199	13

Таким образом, получены оптимизированные атомно-молекулярные структуры изучаемого препарата дексаметазон методами DFT, AB INITIO и MNDO. Рассчитаны, квантово-химические параметры (E_0 , $E_{эл}$, $q_{max}^{H^+}$), распределение электронной плотности на атомах, которая находится в полном соответствии с законом сохранения заряда и др. Доказано, что исследуемое соединение относится к классу слабых кислот ($9 < pK_a < 14$). Очевидно, что предложенная гипотеза- зависимость эффективности дексаметазона от его кислотной силы требует экспериментальной верификации.

Список литературы

1. Лекарство дексаметазон против коронавируса: комментарий эксперта. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.kp.ru/daily/27144/4237679/> (12.08.2020)
2. Квантовохимические аспекты катионной полимеризации олефинов, В.А. Бабкин [и др.], 1996, Издательство "Гилем" (Уфа), 188 с.

3. Дексаметазон - Википедия - [Электронный ресурс] - Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/ Дексаметазон](https://ru.wikipedia.org/Дексаметазон) (12.08.2020)
4. Ермаков А.Т. Квантовая механика и квантовая химия. – Изд-во Юрайт, **2016**, 555 с.
5. Цирельсон, В.Г., Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. – Изд-во Бином, **2010**, 422 с.
6. General Atomic and Molecular Electronic Structure System, M.W. Schmidt [and others], J.Comput.Chem. **1993**, 14, 1347-1363.
7. MacMolPlt: A Graphical User Interface for GAMESS., B.M. Bode, M.S. Gordon, Journal of Molecular Graphics, **1998**, 16, 133-138.
8. Granovsky, A. A., Firefly version 8, **2013**. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
9. 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.
10. Quantum-chemical calculation of some molecules of trifluoromethylstyroles by the DFT method. V. A. Babkin [and others], Fluorine notes, **2019**, 2(123), 5-6.
11. Theoretical estimation of acidic strength of fluorine hydrogen - boron fluoride complexes. V. A. Babkin [and others], Intern. J. Polymeric. Mater, **2000**, 47, 513-518.