

В. А. Бабкин (д.х.н., проф.)¹, Д. С. Андреев (ст. преп.)¹, А. В. Игнатов (лаб.-иссл.)¹,
К. С. Мощенко (студ.)¹, Е. С. Титова (к.х.н., доц.)²,
Е. К. Захарова (к.х.н., доц.)², В. С. Белоусова (д.м.н., проф.)³

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ МОЛЕКУЛЫ МЕТФОРМИНА

¹ Себряковский филиал Волгоградского государственного технического университета,
кафедра «Математические и естественно-научные дисциплины»

403343, Волгоградская область, г. Михайловка, ул. Мичурина, 21; e-mail: babkin_v.a@mail.ru

² Волгоградский государственный технический университет, кафедра «Органическая химия»
400005, г. Волгоград, пр. Ленина, 28; e-mail: titova0512@rambler.ru

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская 2, стр.4; e-mail: belousova_v_s@staff.sechenov.ru

V. A. Babkin¹, D. S. Andreev¹, A. V. Ignatov¹, K. S. Moshchenko¹,
E. S. Titova², E. K. Zakharova, V. S. Belousova³

QUANTUM-CHEMICAL CALCULATION OF THE METFORMIN MOLECULE

¹ Sebyakovsky Branch of Volgograd State Technical University
21, Michurina Str., Mikhailovka, 403343, Volgograd, Russia; e-mail: babkin_v.a@mail.ru

² Volgograd State Technical University
28, Prospekt Lenina Str., 400005, Volgograd, Russia; e-mail: organic@vstu.ru

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, building 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., 119435, Moscow, Russia; e-mail: belousova_v_s@staff.sechenov.ru

Впервые выполнен квантово-химический расчет молекулы метформина методами MNDO, *ab initio* RHF 6-311G**, *ab initio* RHF 3-21G, DFT 6-311G**, DFT 3.21G с оптимизацией геометрии по всем параметрам стандартным градиентным методом. Получено оптимизированное геометрическое и электронное строение этого соединения, оптимизированные значения длин связей, валентных углов и зарядов. Теоретически оценена его кислотная сила ($pK_a = 13$). Установлено, что молекула метформина относится к классу слабых кислот ($9 < pK_a < 14$). Выполненные квантовохимические расчеты метформина могут способствовать разработке новых, более эффективных модифицированных метформинов с более высокой селективностью действия.

Ключевые слова: *ab initio* RHF 3-21G; DFT 6-311G**, DFT 3-21G; квантово-химический расчет; метформин; кислотная сила.

Метформин – базовый препарат в лечении сахарного диабета 2-го типа. Несмотря на то что метформин был синтезирован в 1922 году¹, его квантово-химический расчет не выполнялся.

For the first time, the quantum chemical calculation of the metformin molecule was performed using MNDO, *ab initio* RHF 6-311G**, *ab initio* RHF 3-21G, DFT 6-311G**, DFT 3.21G methods with geometry optimization in all parameters by the standard gradient method. The optimized geometric and electronic structure of this compound, optimized values of bond lengths, valence angles and charges are obtained. Its acidic strength has been theoretically estimated ($pK_a = 13$). It has been established that the metformin molecule belongs to the class of weak acids ($9 < pK_a < 14$). The performed quantum chemical calculations of metformin can contribute to the development of new, more effective modified metformins with higher selectivity of action.

Key words: *ab initio* RHF 3-21G; acid strength; DFT 3-21G; DFT 6-311G**; metformin; quantum-chemical calculation.

В связи с этим целью настоящей работы является квантово-химический расчет молекулы метформина², теоретическая оценка кислотной силы и выбор методов квантовой химии, наиболее подходящих для расчета изучаемого препарата. Квантово-химический расчет был произведен методами

Дата поступления 12.11.24

ab initio RHF 3-21G, DFT 6-311G**, DFT 3-21G, описанными в работе ³ и использовавшимися, например, в работе ⁴, с оптимизацией геометрии по всем параметрам стандартным градиентным методом с применением программ ⁵⁻⁷.

Результаты и их обсуждение

Оптимизированное геометрическое и электронное строение метморфина показано на рис. 1–3.

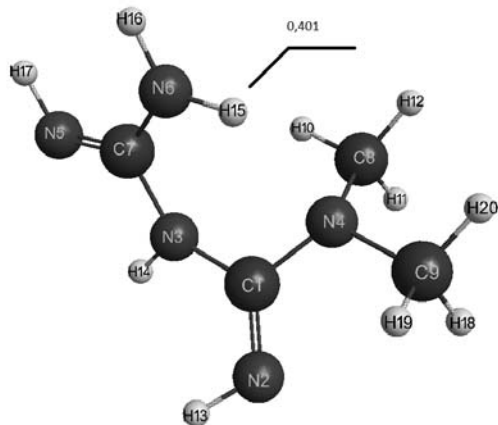


Рис. 1. Атомно-молекулярный дизайн метморфина по методу *ab initio* RHF 3-21G

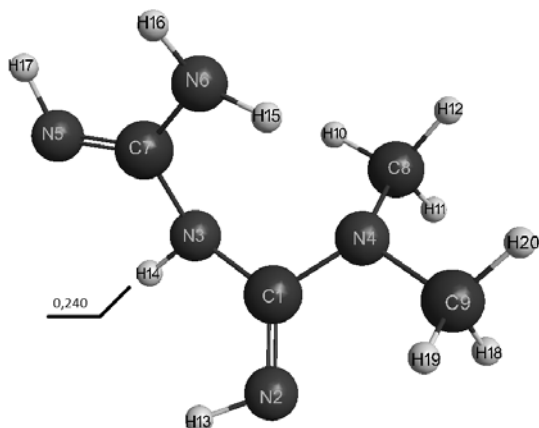


Рис. 2. Атомно-молекулярный дизайн метморфина по методу DFT 6-311G**

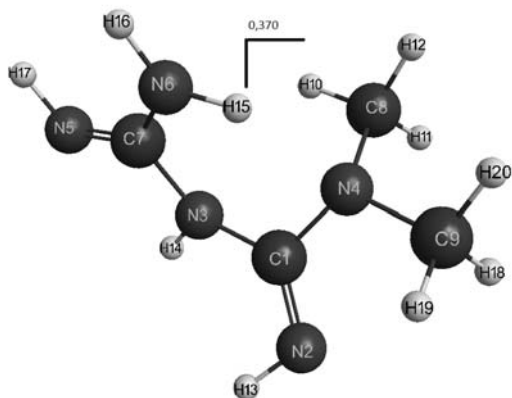


Рис. 3. Атомно-молекулярный дизайн метморфина по методу DFT 3.21G

По методу *ab initio* RHF 3-21G ⁸:

$$pK_a = 50.662 - 93.509 \cdot q_{max}^{H^+} \quad (q_{max}^{H^+} = +0.401);$$

по методу DFT 6-311G** ⁵:

$$pK_a = 51.048 - 150.078 \cdot q_{max}^{H^+} \quad (q_{max}^{H^+} = +0.240),$$

по методу DFT 3.21g ⁹:

$$pK_a = 51.52 - 103.867 \cdot q_{max}^{H^+} \quad (q_{max}^{H^+} = +0.370)$$

находим значения $pK_a = 13-16$.

Значения общей энергии (E_0), максимального заряда на атоме водорода ($q_{max}^{H^+}$) исследуемого метморфина и универсального показателя кислотности (pK_a), полученные различными методами, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Квантово-химические параметры метморфина, полученные различными методами теоретической квантовой химии

Метод	E_0 , кДж/моль	$q_{max}^{H^+}$	pK_a
<i>ab initio</i> RHF 3-21G	-1122717	+0.401	13
DFT 6-311G**	-1135096	+0.240	15
DFT 3-21G	-1128514	+0.370	13

Судя по значениям pK_a , молекула метморфина относится к классу слабых кислот ($9 < pK_a < 14$) (табл. 1), что согласуется с известными значениями pK_a (литературное значение составляет 12.4 ¹⁰).

Представленный квантовохимический расчет молекулы метморфина представляет прикладной интерес для химиков-синтетиков для дальнейших исследований механизмов реакции с участием метморфина как теоретическими, так и экспериментальными методами. Например, знание распределения зарядов на атомах позволит правильно выбрать стратегию изучения механизмов химических реакций с участием метморфина, например, электрофильных реакций, где сразу виден атом с максимальным отрицательным зарядом, который и должен атаковать протон.

Наряду с рассчитанными квантово-химическими параметрами метморфина была теоретически оценена его кислотная сила. Как известно, чем больше кислотная сила химических соединений (катализаторов, лекарственных препаратов и т.п.), тем больше активность, но меньше селективность процессов, в которых участвует это соединение. Поэтому, используя методику оценки кислотной силы, которая представлена в настоящей работе, можно оценить кислотную силу модифицированных метморфинов (заменяя одни атомы метморфина на другие, метильные группы на этильные и т.п.), из огромного количества вариантов подобрать ряд метморфинов с меньшей кислотной силой и рекомендовать их к синтезу.

Литература

1. Fisher J., Robin Ganellin C. *Analogue-based Drug Discovery II*. – John Wiley & Sons, 2010. – 523 p.
2. Чуев П. Н., Кресюн В. И., Каташинский О. Ю. Клиническая фармакология цефалоспоринов. – Одесса: Черноморье, 1997. – 136 с.
3. Цирельсон В.Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. – М.: Бином, 2010. – 496 с.
4. Титова А. Р., Бабкин В. А., Игнатов А. В., Щербак ова Е. С., Белоусова В. С., Титова Е. С., Рахимов А. И. Квантово-химический расчет молекулы дофамина // Известия Волгоградского государственного технического университета. Серия «Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов». – 2022. – №12 (271). – С.34-41.
5. Granovsky A.A. Firefly version 8, 2013, <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
6. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. General Atomic and Molecular Electronic Structure System // *Journal of Computational Chemistry*. – 1993. – V.14. – Pp.1347-1363.
7. Bode B.M., Gordon M.S. MacMolPlt: A Graphical User Interface for GAMESS // *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. – 1998. – V.16. – Pp.133-138.
8. Бабкин В.А., Андреев Д.С., Стоянов О.В., Заиков Г.Е. Квантово-химическое изучение механизма протонирования изоолефина 2-метилбутена-2 методом DFT // Вестник Казанского технологического университета. – 2014. – Т.17, №2. – С.12-17.
9. Jones O.A., Voulvoulis H. N., Lester J.N. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals // *Water Research*. – 2002. – V.36, №20. – Pp. 5013-5022.
10. Бабкин В.А., Заиков Г.Е., Минскер К.С. Квантово-химические аспекты катионной полимеризации олефинов. – Уфа: Гилем, 1996. – 188 с.

References

1. Fisher J., Robin Ganellin C. [Analogue-based Drug Discovery II]. John Wiley & Sons, 2010, 523 p.
2. Chuyev P. N., Kresyun V. I., Katashinskiy O. Yu. *Klinicheskaya farmakologiya tsefalosporinov* [Clinical pharmacology of cephalosporins]. Odessa, Chernomor'ye Publ., 1997, 136 p.
3. Tsirelson V.G. *Kvantovaya khimiya. Molekuly, molekulyarnyye sistemy i tverdyye tela* [Quantum chemistry. Molecules, molecular systems and solids]. Moscow, Binom Publ., 2010, 496 p.
4. Titova A. R., Babkin V. A., Ignatov A. V., Shcherbakova E. S., Belousova V. S., Titova E. S., Rakhimov A. I. *Kvantovo-khimicheskii raschet molekuly dofamina* [Quantum chemical calculation of the dopamine molecule]. *Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya «Khimiya i tekhnologiya elementoorganicheskikh monomerov i polimernykh materialov»* [News of the Volgograd State Technical University. Series «Chemistry and Technology of Organoelement Monomers and Polymer Materials», 2022, no.12 (271), pp.34-41.
5. Granovsky A.A. Firefly version 8, 2013, <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
6. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. [General Atomic and Molecular Electronic Structure System]. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol.14, pp.1347-1363.
7. Bode B.M., Gordon M.S. [MacMolPlt: A Graphical User Interface for GAMESS]. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 1998, vol.16, pp.133-138.
8. Babkin V.A., Andreyev D.S., Stoyanov O.V., Zaikov G.E. *Kvantovo-khimicheskoye izucheniye mekha-nizma protonirovaniya izoolefina 2-metilbutena-2 metodom DFT* [Quantum chemical study of the mechanism of protonation of isoolefin 2-methylbutene-2 by the DFT method]. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta* [Bulletin of Kazan Technological University], 2014, vol.17, no.2, pp.12-17.
9. Jones O.A., Voulvoulis H. N., Lester J.N. [Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals]. *Water Research*, 2002, vol.36, is.20, pp.5013-5022.
10. Babkin V.A., Zaikov G.E., Minsker K.S. *Kvantovo-khimicheskiye aspekty kationnoy polimerizatsii olefinov* [Quantum chemical aspects of cationic polymerization of olefins]. Ufa, Gilem Publ., 1996, 188 p.