

Министерство Образования и Науки РФ
Российский Фонд Фундаментальных Исследований
Казанский (Приволжский) федеральный университет
Международный томографический центр СО РАН

VI Всероссийская конференция
"НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЯМР
В СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ"

при участии зарубежных ученых
с элементами школы для молодых исследователей

Сборник тезисов

Казань

6 – 9 апреля 2015 г.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Гафуров И.Р. – председатель, ректор КФУ, профессор, чл. корр. АНТ (Казань, КФУ)

Аганов А.В. - сопредседатель, профессор, академик РАЕН (Казань, КФУ)

Сагдеев Р.З. – сопредседатель, профессор, академик РАН (Новосибирск, МТЦ СО РАН)

Клочков В.В. – зам председателя, профессор (Казань, КФУ)

Аминова Р.М. – профессор (Казань, КФУ)

Анаников В.П. – профессор, член-корреспондент РАН (Москва, МГУ)

Антипин И.С. – профессор, член-корреспондент РАН (Казань, КФУ)

Арсеньев А.С. – профессор (Москва, ИБОХ)

Борисенко Н.И. – д.х.н., ЮФУ

Воронов В.К. – профессор (Иркутск, ИрГТУ)

Ильясов А.В. – профессор (Казань, ИОФХ КазНЦ РАН)

Ильясов К.А. – профессор (Казань, КФУ)

Каратаева Ф.Х. – профессор (Казань, КФУ)

Кривдин Л.Б. – профессор (Иркутск, ИриОХ СО РАН)

Пирогов Ю.А. – профессор (Москва, МГУ)

Польшаков В.И. – профессор (Москва, МГУ)

Сергеев Н.М. – профессор (Москва, МГУ)

Скирда В.Д. – профессор (Казань, КФУ)

Тагиров М.С. – профессор (Казань, КФУ)

Толстой П.М. – профессор (Санкт-Петербург, СПбГУ)

Чижик В.И. – профессор (Санкт-Петербург, СПбГУ)

Галиуллина Л.Ф. – ученый секретарь, к.ф.-м.н. (Казань, КФУ)

ЛОКАЛЬНЫЙ ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Клочков В.В. – председатель (Казань, КФУ)

Аганова О.В. (Казань, КФУ)

Блохин Д.С. (Казань, КФУ)

Ефимов С.В. (Казань, КФУ)

Ильясов К.А. (Казань, КФУ)

Каратаева Ф.Х. (Казань, КФУ)

Малинина Ю.В. (Казань, КФУ)

Петухова Л.Е. (Казань, КФУ)

Поляков Н.В. (Казань, КФУ)

Рахматуллин И.З. (Казань, КФУ)

Усачев К.С. (Казань, КФУ)

Хайрутдинов Б.И. (Казань, КФУ)

Юльметов А.Р. (Казань, КФУ)

Галиуллина Л.Ф. – ученый секретарь (Казань, КФУ)

И.А. Ходов, С.В. Ефимов, В.В. Клочков

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

iakh@isc-ras.ru

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ МАЛЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОНФОРМАЦИОННО ПОДВИЖНЫХ
МОЛЕКУЛ В РАСТВОРАХ С УЧЕТОМ ЭФФЕКТОВ КОСВЕННОГО
ПЕРЕНОСА НАМАГНИЧЕННОСТИ**

Информация о пространственной структуре и конформационном состоянии имеет первостепенное значение для понимания конформационной активности молекул лекарственных соединений, лежащей в основе их биологической активности, а также механизмов их действия на организм, в том числе биодоступности. Более того, такого рода информация может применяться для описания нуклеации полиморфных модификаций кристаллов конформационно-подвижных соединений.

В настоящее время нет единой концепции влияния насыщения на геометрию и параметры конформационного равновесия малых нежестких молекул в растворе. Поэтому вопрос об изменении пространственной геометрии и определении конформационного состояния малых биологически активных молекул методом одно- и двумерной спектроскопии ЯМР в растворах при максимальном насыщении также весьма интересен. Это обусловлено тем, что именно из растворов в этих условиях получают кристаллы в той или иной полиморфной модификации, что зависит, среди прочего, и от начальной пространственной структуры растворенной молекулы.

В литературе представлено крайне мало работ на данную тему, и они включают не комбинацию, а лишь один из подходов спектроскопии ЯМР – метод одномерной селективной спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, который в сравнении с квантово-химическими расчетами позволяет получить информацию только об отдельных направлениях конформационного обмена, не раскрывая всю картину многокомпонентного равновесия в растворе. Для решения подобных задач недостаточно рутинных подходов к эксперименту ЯМР и интерпретации результатов. Необходима комбинация самых современных и точных методов одно- и двумерной

спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) с корреляционными и диффузионными методами ЯМР, которые взаимно дополняют и уточняют друг друга [1].

Как отмечалось в работе Джонса и соавторов [2], точное определение межъядерных расстояний малых биологически активных молекул в вязких растворителях на основе спектроскопии ЯЭО осложняется влиянием так называемой "спиновой диффузии". Данный эффект заключается в переносе намагниченности через "промежуточные" ядра, который становится существенным при длительных временах смешивания [3].

В настоящей работе мы исследовали вопрос влияния эффектов косвенного переноса намагниченности на пространственную структуру ряда малых биологически активных конформационно подвижных молекул ((*RS*)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота и (*RS*)-3-этил-5-метил-4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат) в растворах. Выбор объектов был обусловлен специфической внутри молекулярной лабильностью. Подходы в спектроскопии ЯЭО были существенно адаптированы к решению данного рода задач. Вместо стандартной импульсной последовательности NOESY использовалась специальная двумерная селективная спектроскопия QUIET-NOESY, а также были предложены модели для усреднения межъядерных расстояний.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект No 14-13-00232).

Список литературы

1. Breton R.C. Using NMR to identify and characterize natural product / Breton R.C., Reynolds W.F. // Natural product reports. - 2013. - Vol. 30. - P. 510–524.
2. Jones C.R. Accuracy in determining interproton distances using Nuclear Overhauser Effect data from a flexible molecule / Jones C.R., Butts C.P., Harvey J.N. // Beilstein Journal of Organic Chemistry. - 2011. - Vol. 7. - P. 145–150.
3. Williamson M.P. Solution conformation of proteinase inhibitor IIA from bull seminal plasma by ¹H nuclear magnetic resonance and distance geometry. / Williamson M.P., Havel T.F., Wuthrich K. // Journal of molecular biology. - 1985. - Vol. 182, № 2. - P. 295–315.