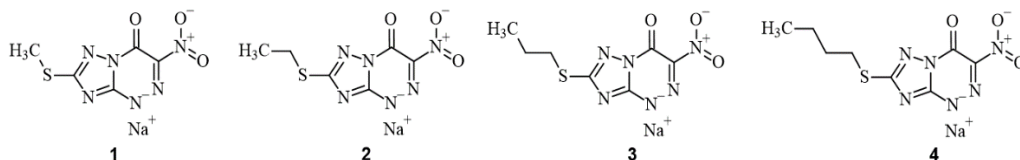


**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
pKa СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ТРИАЗАВИРИНА®
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ**

Балин И.А., Цмокалюк А.Н., Козицина А.Н., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Известно, что восстановление ароматических и гетероциклических нитросоединений в водных средах протекает по механизму PCET (proton-coupled electron transfer), при котором перенос электрона сопровождается протонированием интермедиатов процесса восстановления. В таких системах потенциал восстановления чувствителен к протонному состоянию молекулы, а значит – к значению pKa. В соответствии с уравнением Нернста наклон зависимости E–pH определяется числом вовлечённых протонов, а область смены протонированной формы (pH ≈ pKa) может сопровождаться изменением как термодинамики, так и пути последующих химических стадий. Для нитросодержащих лекарственных соединений это имеет прямое фармакологическое значение, поскольку их биологическая активность часто связана со способностью к внутриклеточному восстановлению и образованию реакционноспособных промежуточных форм. Следовательно, величина pKa опосредованно влияет на редокс-потенциал, доступность восстановленных метаболитов и, как следствие, на реализуемый механизм биологического действия. В настоящей работе предложен протокол квантово-химического расчёта pKa для соединений класса нитроазолотриазинов: препарата Триазавирин® (1) и его структурных аналогов (2–4), представляющих интерес в качестве потенциальных лекарственных средств противовирусной направленности. Структурные формулы соединений приведены на рисунке ниже. Расчёты выполнены методом DFT (wB97X-D4/ma-def2-TZVP) в пакете ORCA 6.0 с использованием приближения RIJCOSX, неявной сольватационной модели CPCM и включением одной явно учтённой молекулы воды для корректного описания локальных водородных взаимодействий. Такой комбинированный подход позволяет учесть как дальнедействующую диэлектрическую стабилизацию, так и специфические сольватационные эффекты, критичные для расчёта свободных энергий протонирования. Сопоставление с экспериментальными данными потенциометрического титрования продемонстрировало высокую воспроизводимость результатов (MAE = 0,09; RMSE = 0,11 pKa). Достигнутая точность позволяет использовать разработанный протокол для прогнозирования протонных состояний новых производных на этапе *in silico*-скрининга.



Структурные формулы исследуемых соединений