

ИЗУЧЕНИЕ ТАУТОМЕРНОГО РАВНОВЕСИЯ МОЛЕКУЛЫ 6-ГИДРОКСИ-4,7-ДИОКСО-4,7-ДИГИДРО-1Н-АЗЕПИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ DFT

Баранов Д.В., Терёшкина А.А., Обыденнов Д.Л., Сосновских В.Я.

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

Приоритетным направлением медицинской химии является поиск и оптимизация новых гетероциклических каркасов, обладающих полифармакологической активностью в отношении вирусных, бактериальных и неопластических процессов. Эффективность ингибирования ферментативных систем коррелирует со способностью лиганда к образованию стабильных комплексов с активным центром, что нередко реализуется через координацию ионов металлов-кофакторов. Фундаментальное значение приобретает анализ внутримолекулярной динамики, в частности явления таутомерии, поскольку таутомерные переходы влияют на распределение электронной плотности и конформационную подвижность, изменяя реакционную способность и аффинность к рецепторам. В связи с этим исследование таутомерного равновесия выступает необходимым этапом валидации фармакофорных фрагментов.

В данной работе описан метод синтеза молекулы 6-гидрокси-4,7-диоксо-4,7-дигидро-1Н-азепин-3-карбоновой кислоты и произведён анализ, полученных нами квантово-химических вычислений таутомерного равновесия свободных молекул в программном обеспечении ORCA. Равновесие таутомерных форм представлено на рисунке.

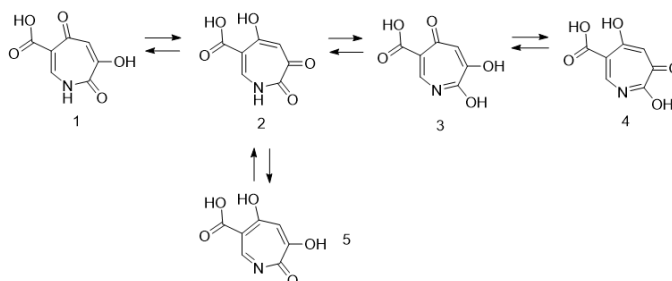


Схема таутомерии молекулы 6-гидрокси-4,7-диоксо-4,7-дигидро-1Н-азепин-3-карбоновой кислоты

По результатам расчёта наблюдается преимущественное содержание таутомера **1**. Его содержание в равновесной смеси составляет >99,98% в каждом из выбранных растворителей и газовой фазе. При этом, для декарбокилированной формы в воде, наблюдается соотношение форм **1** и **2**, как 1,35:1.