

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 PIA from bull seminal plasma by <sup>1</sup>H 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.