

# BADANIE RÓWNOWAG TAUTOMERYCZNYCH W UKŁADACH FLOROGLUCYNOLU I HYPERFORYNY METODAMI CHEMII KWANTOWEJ



Agata Karolina Malik

Promotor: dr hab. Wojciech Ozimiński  
Zakład Bioanalizy i Analizy Leków Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

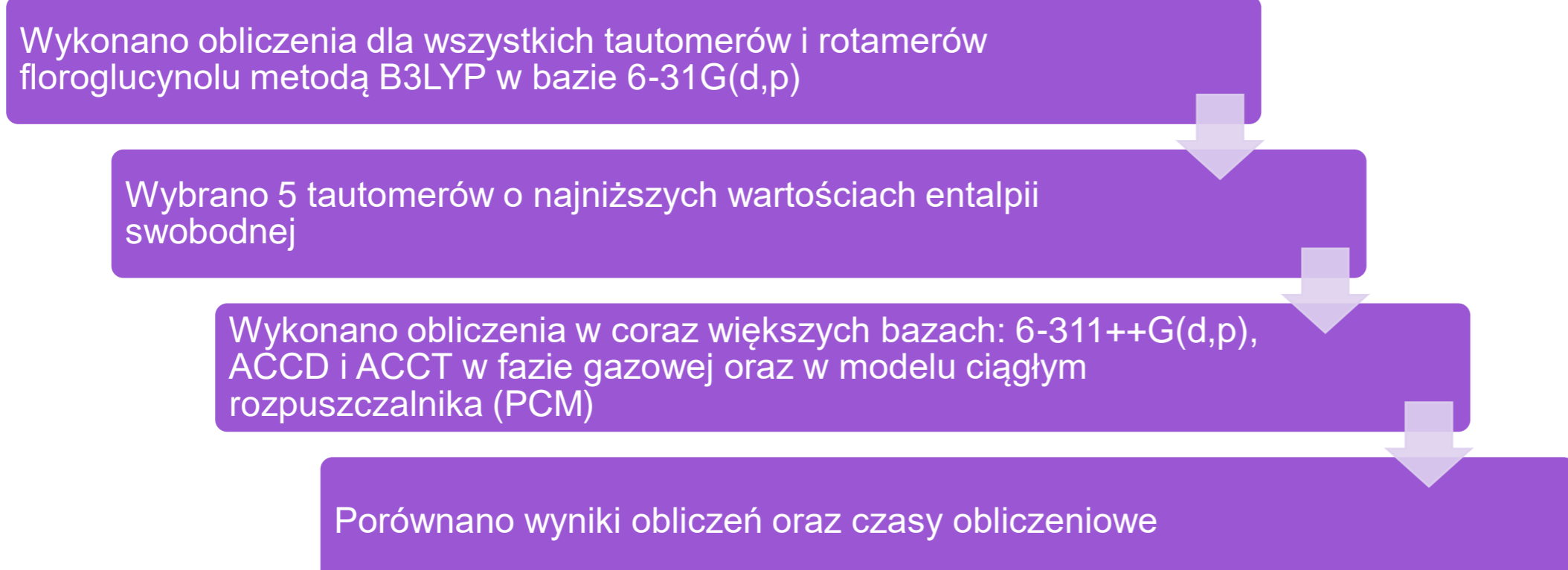


## Cel Pracy

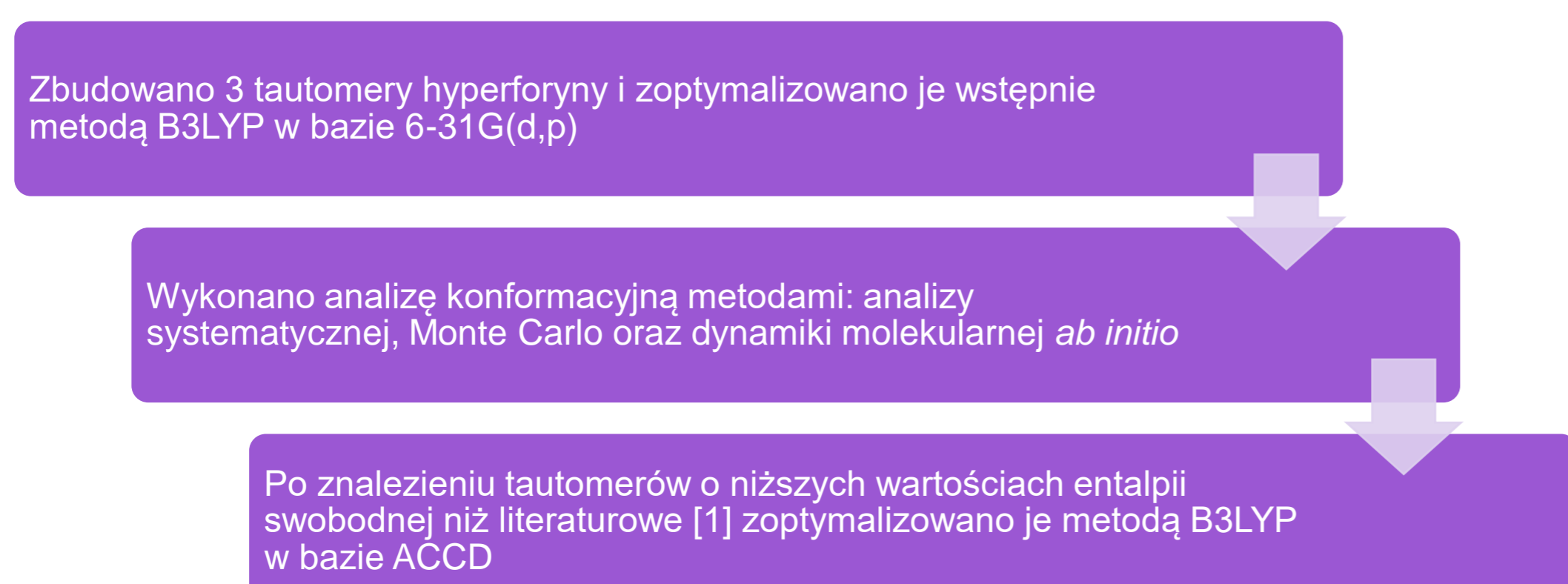
Celem pracy jest zbadanie i porównanie równowag tautomerycznych hyperforyny i florooglucynolu za pomocą metod obliczeniowych chemii kwantowej. W tym celu wykonano obliczenia dla wszystkich tautomerów i rotamerów florooglucynolu metodą B3LYP w bazach 6-31G(d,p), 6-311++G(d,p), ACCD i ACCT. Dla hyperforyny wykonano analizę konformacyjną metodami analizy systematycznej, Monte Carlo oraz dynamiki molekularnej *ab initio*, a następnie zoptymalizowano najlepsze konformery metodą B3LYP/ACCD. Przeanalizowano różnice równowag tautomerycznych florooglucynolu i hyperforyny. Lepsze poznanie tautomerii obiecującego, przeciwdepresyjnego fitoterapeutyka, jakim jest hyperforyna, może mieć znaczenie w przyszłych badaniach nad jego mechanizmem działania.

## Metodyka badań

W pierwszej części pracy eksperymentalnej skupiono się na florooglucynolu (1,3,5-beznenotriolu). Związek ten może przyjmować wiele form tautomerycznych, dlatego postanowiono zbadać stabilność każdej z nich, a także porównać wyniki obliczeń metodą B3LYP w coraz większych bazach (Rys.1). Hyperforyna zawiera w swojej strukturze pierścień florooglucynolu, dlatego rozważania na temat tautomerizacji florooglucynolu są wstępem do obliczeń hyperforyny. Wybór bazy na tym etapie badań był również bardzo istotny, ponieważ trzeba wziąć pod uwagę jakość uzyskiwanych wyników dla florooglucynolu, a także fakt, że hyperforyna jest związkiem dużo większym i trzeba mieć na uwadze koszt obliczeniowy danej bazy (Rys.2). Wszystkie obliczenia były przeprowadzone w programie Gaussian 16.



Rysunek 1: Schemat prowadzonych obliczeń dla florooglucynolu.



Rysunek 2: Schemat prowadzonych obliczeń dla hyperforyny.

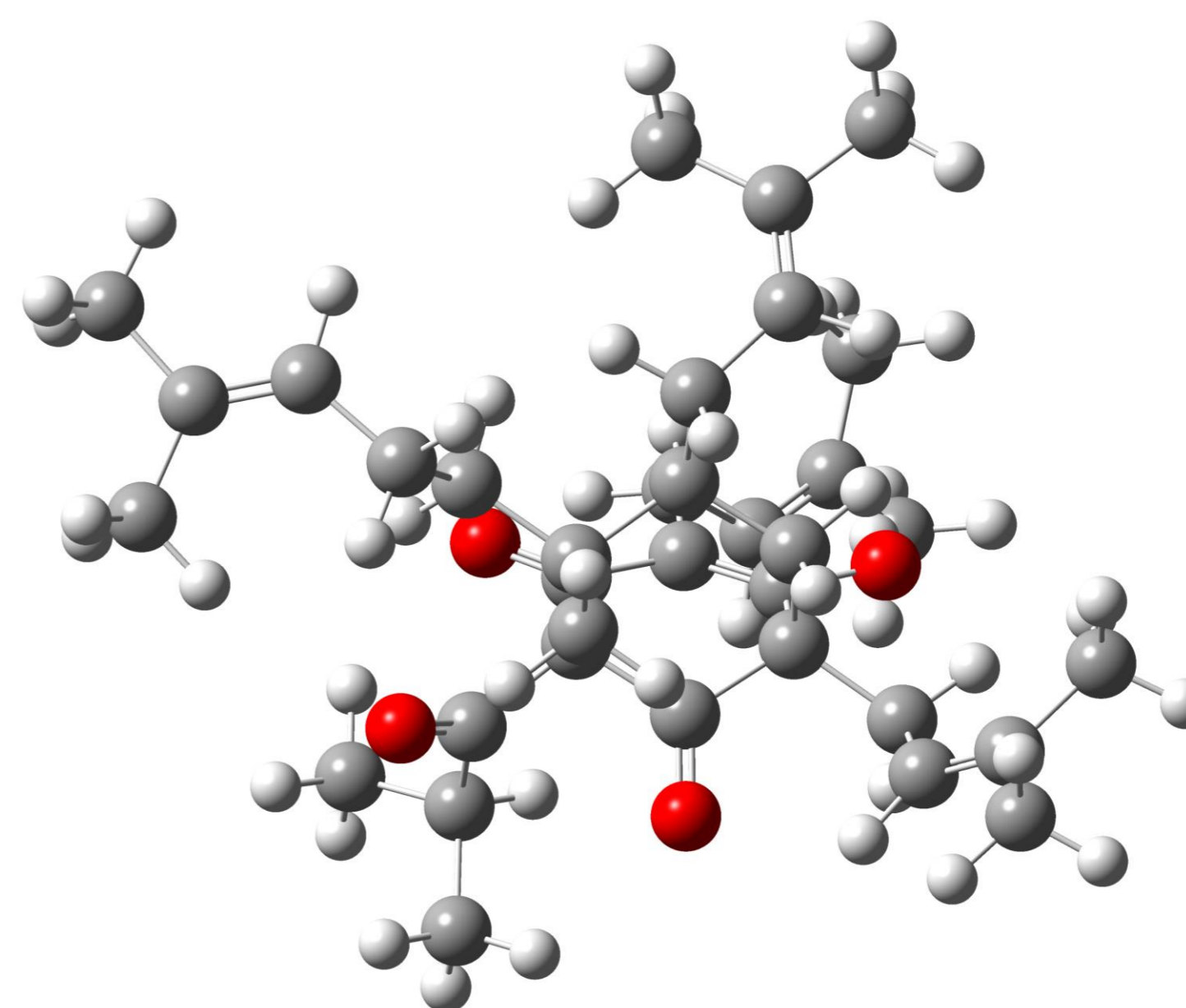
## Wyniki

	G-31G(d,p)	6-311++G(d,p)	ACCD	ACCT
$G_{\text{keto}} - G_{\text{enol}}$ [kcal/mol] Faza gazowa	1.79	3.84	5.65	6.93
$G_{\text{keto}} - G_{\text{enol}}$ [kcal/mol] Woda (PCM)	0.59	1.72	2.90	4.31

Tabela 1: Różnica w entalpiach swobodnych formy ketonowej i enolowej 3OH florooglucynolu w zależności od zastosowanej bazy obliczeniowej w programie Gaussian 16 [2].

Nazwa	Gaussian 16 ACCD		Gaussian 09 D95**		Gaussian 09 D95** Literaturowe [1]	
	G[hartree]	$\Delta G$ [kcal/mol]	G[hartree]	$\Delta G$ [kcal/mol]	G[hartree]	$\Delta G$ [kcal/mol]
1OH	-1665.354436	0.00	-1665.441740	0.00	-1665.438352	0.00
1OH_izo	-1665.353564	0.55	-1665.438187	2.23	-1665.436136	1.39
3keto	-1665.349921	2.83	-1665.437987	2.36	-1665.437974	0.24

Tabela 2: Porównanie uzyskanej relacji tautomerów hyperforyny z danymi literaturowymi [1].



Rysunek 3: Tautomer 1OH hyperforyny o najniższej entalpii swobodnej.

## Wnioski

- Obliczenia dla florooglucynolu wykazały, że najtrwalszym tautomerem był tautomer z 3 grupami hydroksylowymi, natomiast drugi był ten z 3 grupami ketonowymi, a trzeci w kolejności tautomer 1OH [2]
- W wyniku dokładnej analizy konformacyjnej znaleziono 3 nowe tautomery hyperforyny o niższych wartościach entalpii swobodnej od tautomerów literaturowych [1] [2]
- Obliczenia w bazie ACCD wykazały, że formy 1OH i 1OH\_izo dominują w mieszaninie tautomerycznej hyperforyny [2]
- Stwierdzono, iż dodanie mostka węglowego do szkieletu florooglucynolu powoduje zmianę kolejności energetycznej tautomerów na podobną do obserwowanej w hyperforynie [2]

## Piśmiennictwo

- [1] Abramova I., Rudsteyn B., Liebman J.F., Greer A., Computed Regioselectivity and Conjectured Biological Activity of Ene Reactions of Singlet Oxygen with the Natural Product Hyperforin, Photochemistry and Photobiology, 2017, 93: 626–631.  
[2] Ozimiński W.P., Wójtowicz A., New theoretical insights on tautomerism of hyperforin—a prenylated phloroglucinol derivative which may be responsible for St. John's wort (*Hypericum perforatum*) antidepressant activity, Structural Chemistry, 2020, 31: 657–666.