

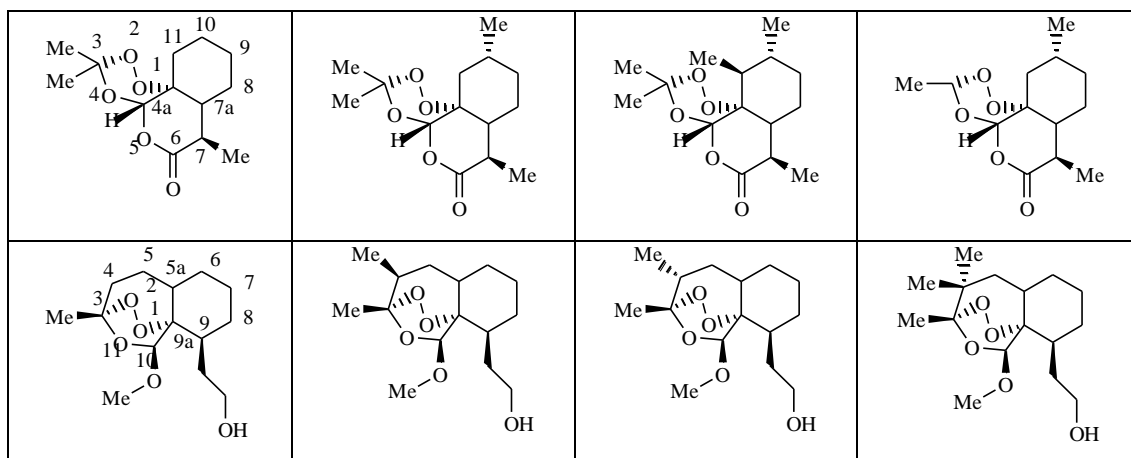
КИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ АРТЕМИЗИНИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Е.Т. Денисов, Т.Г. Денисова

Институт проблем химической физики Российской академии наук,
142432 Черноголовка Московской обл., просп. Акад.Семенова, 1.

E-mail: det@icp.ac.ru

Артемизинин – эффективное лекарство против малярии. В последние годы синтезируются его разнообразные аналоги. Важный фрагмент артемизинина пероксидная группа, которая под действием ионов железа генерирует свободные радикалы, что, однако, не объясняет сильное влияние на лечебную активность пероксидного препарата как заместителей, так и конформации молекулы. С целью выяснения механизма действия таких препаратов мы провели количественный кинетический анализ радикальных реакций, возникающих после образования свободных радикалов, и построили кинетическую схему радикальных превращений для каждого из 8 производных артемизинина.



Анализ схем показал, что после расщепления пероксидного мостика появляется свободный радикал, который вступает в каскад последовательных реакций внутримолекулярной изомеризации и окисления с образованием набора гидропероксидных групп. Эти группы, распадаясь, вызывают каскад окислительных реакций исчерпывая все CH- и CH_2 -группы, доступные для внутримолекулярной атаки радикалов RO^\bullet и RO_2^\bullet . Среди образующихся радикалов, решающее значение имеют HO^\bullet радикалы, чрезвычайно активные в реакциях с биологическими объектами. Идентифицированы реакции, по которым гидроксильные радикалы образуются из гидропероксидных групп. Важной биологической мишенью для HO^\bullet является ДНК малярийного паразита. Разработанный алгоритм кинетического построения схемы позволяет прогнозировать антималярийную активность препаратов, содержащих пероксидную группу. Работа поддержана грантом программы N 9 ОХНМ РАН.