

Теоретическое исследование тиол-индуцируемого механизма донирования NO

Никита Федик Сергеевич

Студент (специалист)

Южный федеральный университет, Факультет химический, Кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений, Ростов-на-Дону, Россия

E-mail: fedik-nikita@yandex.ru

Главная угроза здоровью и жизни современного общества - это сердечнососудистые заболевания, на долю которых приходится до 30% летальных исходов среди всех возможных. Открытый еще в конце XIX в. и использовавшийся по настоящий момент тринитроглицерин был признан недостаточно эффективным в связи с быстро возникающим эффектом привыкания, поэтому моделирование и синтез новых перспективных препаратов для борьбы с сердечнососудистыми недугами - центральная задача на стыке химии, медицины и биологии. Как известно, принцип работы подобных средств основан на выделении частицы NO при распаде молекулы препарата, что приводит к расширению сосудов и нормализации давления. Принципиальный интерес представляет собой постадийный механизм деструкции NO-активного субстрата и информация о кинетических и термодинамических параметрах процесса. В качестве инструмента для решения этой задачи нами были выбраны методы квантовой химии.

Объектом изучения послужил фуруксан и его аннелированные аналоги, так как, по биохимическим данным, их производные обладают высокой NO-активностью, не приводящей к нитратной толерантности. Распад этих систем инициируется различными тиолами, которые, по ранним гипотезам, активны в виде анионов. Расчеты показали, что анионная атака термодинамически нереализуема, в то время как возможна атака радикалом SH[•], который является моделью главного клеточного антиоксиданта - глутатион-радикала. Механизмы тиол-индуцируемой деструкции фуруксанов были исследованы методом UB3LYP в базисе 6-311++G** с учетом температуры тела 37 °C и сольватации водой по континуальной модели (PCM).

Как атака по положению C3, так и атака по атому C4 термодинамически разрешены и протекают с выигрышем в 12.4 и 15.1 ккал/моль, соответственно. При этом лимитирующий барьер пути C4 составляет всего 11.2 ккал/моль, что на 4.9 ккал/моль меньше энергии активации атаки C3. Экстраполяция рассмотренных механизмов на бензофуруксан и 4,6-динитробензофуруксан показала, что аннелирование фуруксана, влечет за собой повышение активационных барьеров лимитирующих стадий примерно на 10 ккал/моль. Увеличение энергий активации сопряжено с вынужденной деароматизацией и нарушением Любопытно, что термодинамический выигрыш при образовании молекулы NO и конечного тиопроизводного возрастает за счет возврата к ароматичности. Нужно отметить, что атака по атому азота, несущему N-оксидную функцию, во всех случаях невозможна термодинамически, так как ведет к образованию крайне нестабильного нитрозофенильного радикала. При этом для всех систем наиболее кинетически выгодной оказывается атака по атому углерода, связанного с N-оксидным азотом.

Слова благодарности

Работа выполнена под руководством к.х.н., доцента кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ЮФУ О.Н. Бурова при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 14-13-00103.