КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГИДРОКСИЛЬНОГО МЕХАНИЗМА АНТИМАЛЯРИЙНОГО ДЕЙСТВИЯ АРТЕМИЗИНИНА

Е.Т. Денисов, Т.Г. Денисова

ФГБУН Институт проблем химической физики РАН,
142432, Россия, Черноголовка, просп. акад. Семенова 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-494

E-mail: denisova@icp.ac.ru

Артемизинин (**A**) и его производные успешно применяются против малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum*, устойчивого по отношению к хинину и его аналогам [1]. Лечебное действие **A** связано с генерированием свободных радикалов [1]. Пероксидный мостик в структуре **A** и его производных по реакции с хелатами двухвалентного железа, входящими в состав ферментов, генерирует свободные радикалы, что приводит к гибели паразита. Испытание на антималярийную активность аналогов **A** различного строения показало, что важную роль играет вся структура молекулы **A**, а не только его пероксидный мостик [1, 2]. Ниже приведены структуры **A** и ряда производных 10-дигидроартемизинина, которые взяты в качестве объектов кинетического анализа [3].

Артемизинин (**A**)

Производные 10-дигидроартемизинина:

B – R = CH₂CH₂OCH₂C₆H₄F(CF₃), **C** – R =

CH₂CH₂OC(O)C₆H₄F(CF₃), **D** – R = OC₆H₄F(CF₃).

Для 13 производных 10-дигидроартемизинина, содержащих фторзаместители (F и CF₃), построены кинетические схемы внутримолекулярного окисления. Все стадии кинетической схемы охарактеризованы энтальпией, с использованием модели пересекающихся парабол (МПП), вычислены их энергии активации и константы скорости. Учтена конкуренция моно- и бимолекулярных радикальных реакций. По эмпирической зависимости антималярийной активности IC₅₀ от числа гидроксильных радикалов nOH, генерируемых соединением, вычислена антималярийная эффективность каждого препарата.

Работа выполнена по теме Государственного задания, № государственной регистрации ЦИТИС АААА-А19-119071190045-0.

Литература

- [1] E. Denisov, S. Solodova, and T. Denisova, Russ. Chem. Rev. 2010, V. 79, No. 11, P. 981.
- [2] E. Denisov, Org. Biomol. Chem. 2011, V. 9, No. 11, P. 4219.
- [3] E. Denisov, and T. Denisova, Kinet. Catal. 2015, V. 56, No. 3, P. 285.