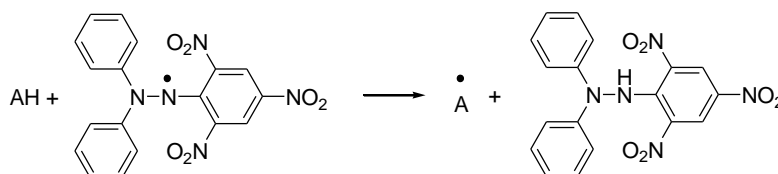


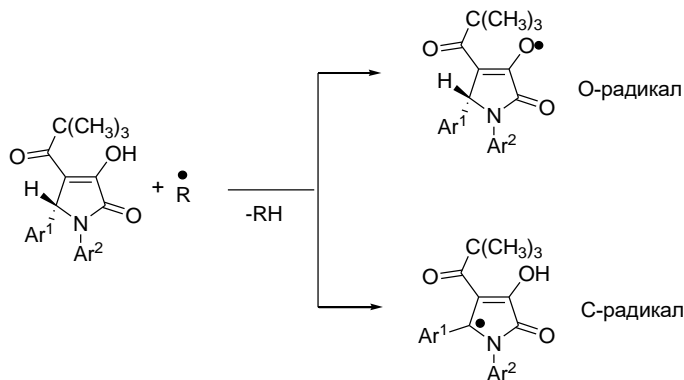
Квантово-химическое прогнозирование антирадикальной активности гетероциклов

С.С. Зыкова¹, С.Н. Шуров²¹ФКОУ ВО Пермский институт ФСИН России²ФГБОУ ВО Пермский государственный национальный исследовательский университет

Антирадикальный или радикалсвязывающий механизм является одним из ведущих в определении суммарной антиоксидантной активности гетероциклических соединений. Нами были изучены радикалсвязывающий механизм у моно- [1], би- [2,3] и трициклических гетероциклов [4]. Прямые методы оценки антиоксидантной активности основаны на изучении влияния антиоксидантов на кинетику модельных реакций окисления биологических материалов [5]. На практике часто используются непрямые методы, в которых изучаются параметры, коррелирующие с антиокислительной активностью антирадикальных антиоксидантов. К числу таких методов относится метод, основанный на взаимодействии потенциальных антиоксидантов (АН) со стабильным радикалом 1,1-дифенил-2-пикрилгидразилом (ДФПГ). Реакция ДФПГ с потенциальными радикальными антиоксидантами (АН) происходит по последовательно параллельному механизму [6]. На первой стадии, являющейся лимитирующей, молекула АН отдает ДФПГ наиболее «подвижный» атом водорода.



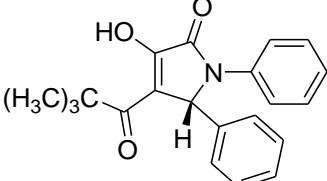
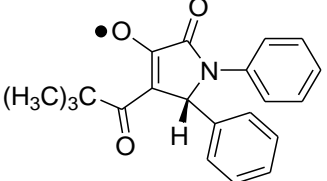
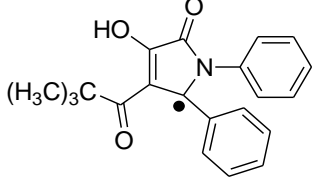
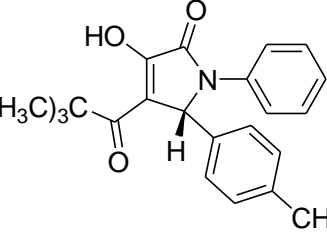
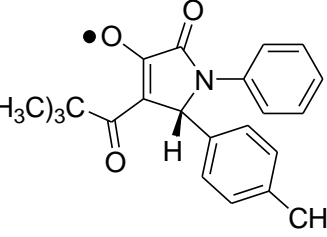
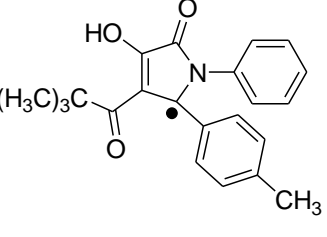
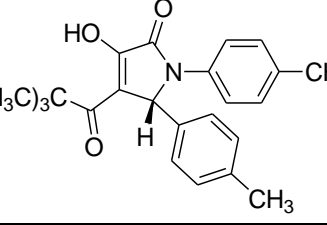
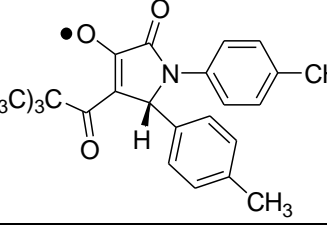
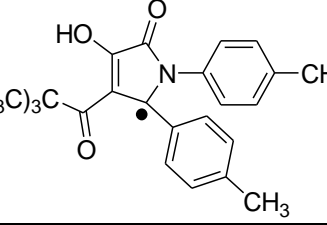
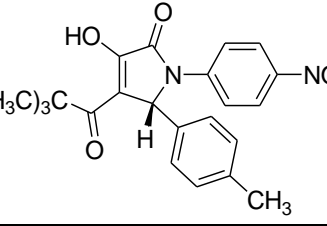
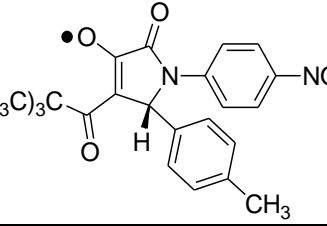
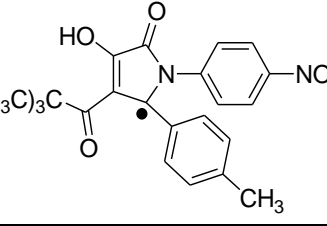
Поскольку ДФПГ участвуют во всех подобных реакциях, легкость их протекания и, следовательно, антирадикальная активность, могут зависеть от стабильности образовавшейся частицы А. Антирадикальная активность 1,5-диарил-3-гидрокси-4-пivalоил-2,5-дигидропиррол-2-онов может быть связана с их способностью взаимодействовать с радикальной частицей по схеме:



Радикал R• отрывает атом водорода от молекулы пиррол-2-она, превращая ее в другой радикал. В зависимости от положения отрываемого атома водорода в указанной реакции может образоваться О-радикал (при отрыве атома водорода гидроксильной группы) или С-радикал (в случае отрыва водорода от атома углерода C⁵).

С целью прогноза антирадикальной активности 1,5-диарил-3-гидрокси-4-пivalоил-2,5-дигидропиррол-2-онов нами проведен расчет полных энергий их молекул, а также соответствующих О- (1) и С-(2) радикалов методом B3LYP/6-31G (d) с использованием пакета программ Firefly [7]. Расчет полных энергий некоторых 1,5-диарил-3-гидрокси-4-пivalоил-2,5-дигидропиррол-2-онов I приведены в таблице 1. Под формулами частиц приведены их полные энергии (E_{tot}) в атомных единицах (а.е.) и разности их энергий и энергий молекул (Δ, а.е.). Как показывают расчеты С-радикалы более стабильны по сравнению с О-радикалами, что следует из сравнения величин их полных энергий.

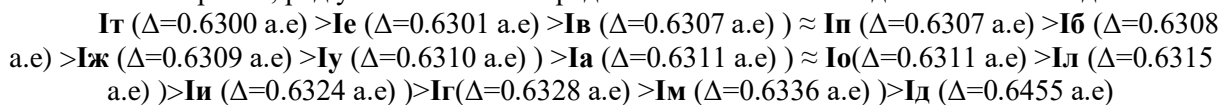
Таблица 1. Расчеты полных энергий некоторых 1,5-диарил-3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидропиррол-2-онов I

Соединения	Строение радикала 1	Строение радикала 2
		
Ia $E_{tot.} = -1093.3169$ a.e.	$E_{tot.} = -1092.6716$ a.e., $\Delta = 0.6453$ a.e.	$E_{tot.} = -1092.6858$ a.e., $\Delta = 0.6311$ a.e.
		
Ib $E_{tot.} = -1132.6352$ a.e.	$E_{tot.} = -1131.9901$ a.e., $\Delta = 0.6451$ a.e.	$E_{tot.} = -1132.0044$ a.e., $\Delta = 0.6308$ a.e.
		
Ic $E_{tot.} = -1171.9532$ a.e.	$E_{tot.} = -1171.3084$ a.e., $\Delta = 0.6448$ a.e.	$E_{tot.} = -1171.3225$ a.e., $\Delta = 0.6307$ a.e.
		
Id $E_{tot.} = -1337.1374$ a.e.	$E_{tot.} = -1336.4919$ a.e., $\Delta = 0.6455$ a.e.	$E_{tot.} = -1336.5046$ a.e., $\Delta = 0.6328$ a.e.

С нашей точки зрения, чем меньше разница в энергиях молекулы и образовавшегося из нее радикала, тем устойчивей радикал и тем большей антирадикальной активностью должна обладать исходная молекула.

Наименьшей разницей в энергиях характеризуются С-радикал и молекула **Iг** (0.6300 a.e.), поэтому, если наши предположения верны, 3-гидрокси-5-*n*-метоксифенил-4-пивалоил-1-*n*-толил-2,5-дигидро-пиррол-2-он должен обладать наибольшей, а **Iд** – наименьшей антирадикальной активностью в исследованном ряду. Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшей устойчивостью обладают радикалы, имеющие электронодонорный заместитель в фенильном кольце, связанным с атомом углерода C2: CH₃O, CH₃. Электроноакцепторы, напротив, дестабилизируют радикалы.

Таким образом, ряд уменьшения антирадикальной активности должен иметь вид:



Ряд, полученный на основании расчетов, за некоторым исключением (соединение **Iг**) удовлетворительно передает изменение антирадикальной активности среди исследованных пиррол-2-онов, а поход, основанный на квантово-химических расчетах, может быть использован для предварительного отбора соединений для фармакологического скрининга.

Сравнительный анализ антирадикальной активности 1,5-диарил-3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидропиррол-2-онов в квантово-химических расчетах и эксперименте приведен в таблице 2.

Таблица 2. Антирадикальная активность 1,5-диарил-3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидропиррол-2-онов (I а-у) в расчетах и эксперименте

Соединение	Убыль радикалов, Q, %.	Антирадикальная активность по расчетам	Антирадикальная активность в эксперименте
I а	20,11±1,07*	8	12
I б	35,65±0,93	5	8
I в	72,86±3,24*	3	1
I г	61,14±1,93*	12	4
I д	19,10±0,94	14	13
I е	68,49±3,78*	2	2
I ж	46,18±2,29	6	6
I и	23,90±2,71*	11	11
I л	7,28±0,62	10	14
I м	34,99±2,67*	13	9
I о	24,19±1,35	9	10
I п	36,53±1,93*	4	7
I т	65,94±2,31*	1	3
I у	52,80±1,15*	7	5

1-самая сильная радикалсвязывающая активность

14-самая слабая радикалсвязывающая активность

В значительной мере прогноз радикалсвязывающей способности в ряду 1,5-диарил-3-гидрокси-4-пивалоил-2,5-дигидропиррол-2-онов (I а-у) совпал с результатами, полученными экспериментальным путем. Наибольшая активность обнаружена у соединения I в, имеющего в составе два метильных заместителя.

Расчеты выполнены на суперкомпьютере ПГУ-Тесла центра параллельных и распределенных вычислений Пермского государственного национального исследовательского университета.

Список литературы

1. Зыкова С.С. Синтез и биологическая активность некоторых 3-гидрокси-1,5-диарил-4-пивалоил-2,5-дигидро-2-пирролонов / С.С. Зыкова, Т.Ф. Одегова, В.Н. Любосеев, А.Р. Галембикова // Бутлеровские сообщения. 2014. -Т.38. № 6. с.153-158.
2. Зыкова С.С. Синтез и биологическая активность некоторых продуктов реакций 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений с бинуклеофилами/ С.С. Зыкова, А.А. Даровских, О.Г. Карманова, Н.М. Игидов, Д.В. Загулова// Научное обозрение. 2015.-№ 14 (7). С.255-262.
3. Зыкова С.С. Синтез и биологическая активность 2,3-бис-(2-оксоэтилиден)-1,3,4,6-тетрагидрохиноксалинов/ С.С.Зыкова, Т.Ф. Одегова, О.Г. Карманова, Р.Р. Махмудов// Хим.-фарм.журн. Т.48. 2014.-№ 10. С.8-13.
4. Руденко Д.А. Синтез и антиоксидантная активность трициклических соединений, содержащих 5,6,7,8-тетрагидрохинолиновый фрагмент / Д.А. Руденко, Т.В. Шаврина, С.Н. Шуров, С.С. Зыкова// Хим.-фарм.-журн. – 2014. – Т. 48. – № 2. – С. 32–37.
5. Волков В.А. Кинетический метод анализа антирадикальной активности экстрактов растений / В.А.Волков, Н.А.Дорофеева, П.М.Пахомов // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т.43. №6. С.27-31.
6. Litwinienko G. Abnormal solvent effects on hydrogen atom abstraction. 2. Resolution of the curcumin antioxidant controversy. The role of sequential proton loss electron transfer / G. Litwinienko, K.U. Ingold // J.Org.Chem. -2004. – Vol. 69. – № 18.-P. 5888-5896.
7. Firefly version 8.1.1. [http:// classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html) (дата обращения 11.09.2016).