

Квантово-химическое изучение ретроальдольного распада олигомицина

Евгений Е.Быков, Александр М.Королёв, Людмила Н.Лысенкова, Мария Н.Преображенская

ФГБУ НИИНА им. Г.Ф.Гаузе РАМН, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, дом 11
Тел./факс: +7(499)246-7318
E-mail: evgen-bykow@yandex.ru

Олигомицин А [1] - макролидный антибиотик, который ингибирует мембранно-связанную АТФ-азу и является индуктором апоптоза и предполагаемым противоопухолевым агентом. Его трансформация в условиях межфазного катализа (в присутствии K_2CO_3 и $n-Bu_4NHSO_4$ в хлороформе), показала, что он подвергается ретроальдольному распаду с расщеплением связи С8-С9 олигомицина с последующей циклизацией одного из предполагаемых интермедиатов **В** в продукт **В'** (Схема1) о чём свидетельствуют данные ЯМР- и масс-спектров.

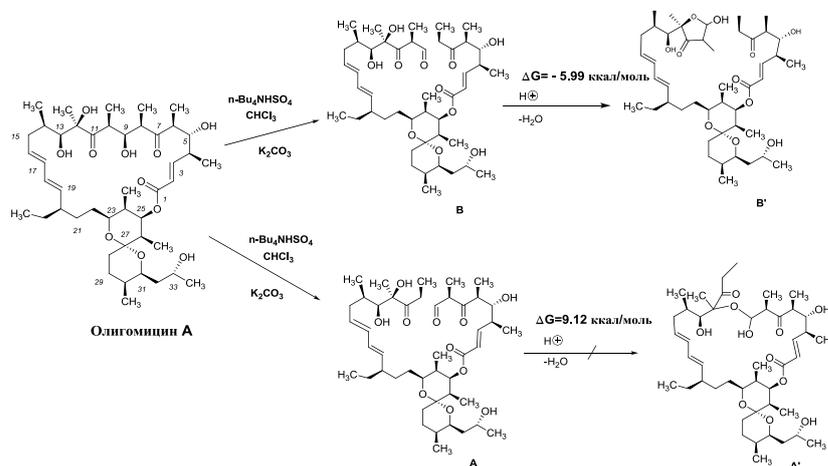


Схема1. Циклизация продуктов ретроальдольного распада олигомицина

Согласно результатам квантово-химических расчётов по методу AM1 ΔG_{298} реакции циклизации $B \rightarrow B'$ на 15 ккал/моль ниже, чем ΔG_{298} гипотетической реакции циклизации $A \rightarrow A'$, что подтверждает экспериментальные данные. Это, по-видимому, объясняется тем, что замыкание малого цикла по пути $B \rightarrow B'$ сопровождается ростом энтропийного вклада ΔS_{298} на 43 ккал/моль, в то время, как гипотетическое замыкание большого цикла по пути $A \rightarrow A'$ сопровождается понижением энтропийного вклада ΔS_{298} на 17 ккал/моль, т.е. целевая реакция подчиняется правилу термодинамического контроля.

Энергия	A	B	A'	B'
ΔH , (ккал/моль)	765.78	765/40	768.77	771.14
ΔS , (ккал/моль)	355.47	342.87	338.18	386.76
ΔG , (ккал/моль)	659.80	663.18	667.56	655.83

1. Hao, W., Chang, C. P., Tsao, C. C. & Xu, J. J. Biol. Chem. 285, 12647–12654 (2010).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 10-03-00210-а