

УДК 547.814.5:544.18



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ (НО·) АКТИВНОСТИ РОДСТВЕННЫХ СТРУКТУР, СОДЕРЖАЩИХ ЦИННАМОИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ. I. ПРОИЗВОДНЫЕ КОРИЧНОЙ КИСЛОТЫ, ХАЛКОНА И ФЛАВАНОНА

Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин, А.А. Глушко

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
357532, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: edwardov@mail.ru

Поступила в редакцию: 23.12.2018

Принята к печати: 20.02.2019

Изучено 45 соединений, объединяющих 3 группы производных коричной кислоты, халкона и флаванона, каждая из которых включает по 15 веществ. Анализируемые соединения содержат общий структурный фрагмент, представляющий собой остаток коричной кислоты (циннамоильный фрагмент). **Цель работы** – изучение квантово-химических параметров перечисленных групп соединений с целью прогнозирования возможных путей их взаимодействия с наиболее агрессивным и опасным из числа активных форм кислорода (АФК) гидроксильным радикалом. **Материалы и методы.** Для анализируемых структур определены Малликеновские заряды (а.е.), связевые числа (N_{μ}), индекс ненасыщенности (IUA) и величины электронной плотности на всех 9-атомах углерода циннамоильного фрагмента. Расчеты осуществлены на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти, при этом использован полумпирический метод PM7 (программа WinMoras 2016). Для расчетов энергий гомолитического расщепления связи O–H использована программа ORCA 4.1. **Результаты.** Анализ величин Малликеновских зарядов (а.е.), связевых чисел (N_{μ}), индексов ненасыщенности (IUA) и электронной плотности позволил выявить ряд закономерностей, на основании которых можно делать выводы о том, что с учетом природы заместителей наиболее вероятными для присоединения в арильном остатке являются положения C-1, C-2, C-3, C-4 и C-5. В пропеноновом фрагменте радикал HO^* в первую очередь атакует положение 8, затем 7. Для гидроксизамещенных определена энергия гомолитического разрыва связи H-O и установлено, что у пространственно затрудненных фенолов (соединения 13к, 13х, 13ф, 14к, 14х, 14ф) энергия разрыва связи H-O наименьшая и в среднем составляет – 160,63 кДж/моль. Установлено также, что, чем выше положительный Малликеновский заряд на атоме углерода, с которым связан фенольный гидроксил, тем ниже энергия гомолитического разрыва связи H-O и тем более устойчив образующийся феноксильный радикал. **Заключение.** Проведенные квантово-химические расчеты позволяют сделать вывод о том, что изучаемые классы соединений могут быть использованы для связывания образующегося в организме гидроксильного радикала, вызывающего различного рода мутации, приводящие, в том числе, к развитию онкологических заболеваний. **Ключевые слова:** гидроксильный радикал, производные коричной кислоты, халконы, флаваноны, Малликеновские заряды, связевые числа, индекс ненасыщенности, электронная плотность

Для цитирования: Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин, А.А. Глушко. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. I. Производные коричной кислоты, халкона и флаванона. *Фармация и фармакология*. 2019;7(1): 53-66. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66

© Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин, А.А. Глушко, 2019

For citation: E.T. Oganesyanyan, S.S. Shatokhin, A.A. Glushko. Using quantum-chemical parameters for predicting anti-radical (HO·) activity of related structures containing a cinnamic mold fragment. I. Derivatives of cinnamic acid, chalcon and flavanon. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(1):53-66. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66

USING QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS FOR PREDICTING ANTI-RADICAL (HO·) ACTIVITY OF RELATED STRUCTURES CONTAINING A CINNAMIC MOLD FRAGMENT.

I. DERIVATIVES OF CINNAMIC ACID, CHALCON AND FLAVANON

E.T. Oganessian, S.S. Shatokhin, A.A. Glushko

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: edwardov@mail.ru

Received: 23.12.2018

Accepted for publication: 20.02.2019

45 compounds uniting 3 groups of derivatives of cinnamic acid, chalcone and flavanone, have been studied. Each of them includes 15 substances. The analyzed compounds contain a common structural fragment, which is a cinnamic acid residue (cinnamoyl fragment). **The aim** is to study the quantum-chemical parameters of the listed groups of the compounds in order to predict possible ways of their interaction with the most aggressive and dangerous of the active oxygen species (ROS) – a hydroxyl radical. **Materials and methods.** For the analyzed structures, the Mulliken charges (a.u.), bond numbers ($N\mu$), unsaturation index (IUA), and electron density values on all 9-carbon atoms of the cinnamoyl fragment have been determined. The calculations have been carried out on a workstation with an Intel Xeon E5-1620 3.5 GHz processor, 20 GB of RAM. The semi-empirical method PM7 was used (WinMopac 2016 program). The ORCA 4.1 program was used to calculate the energies of homolytic cleavage of the O–H bond. **Results.** The analysis of Mulliken charges (a.u.), bonded numbers ($N\mu$), unsaturation indices (IUA), and electron density revealed a number of regularities on the basis of which it can be concluded, that taking into account the nature of the substituent, the most probable for addition in the aryl residue are positions C-1, C-2, C-3, C-4 and C-5. In the propenone fragment, the radical HO· first attacks position 8, then 7. For the hydroxy-substituted, the energy of the homolytic breaking of the H–O bond has been determined and it has been established that the spatial difficulty of phenols (compounds 13k, 13x, 13f, 14k, 14x, 14f) H-O bonds are the smallest and on average are -160.63 kJ/mol. It has also been established that the higher the positive Mulliken charge on the carbon atom with which the phenolic hydroxyl is bound, the lower the energy of the homolytic breaking of the H–O bond and the more stable the resulting phenoxy radical. **Conclusion.** The carried out quantum chemical calculations allow us to conclude that the studied classes of compounds can be used to bind the hydroxyl radical formed in the body, causing various kinds of mutations, leading, among other things, to the development of oncological diseases.

Keywords: hydroxyl radical, cinnamic acid derivatives, chalcones, flavanones, Mulliken charges, bond numbers, unsaturation index, electron density

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время экспериментальная биохимия и клиническая фармакология накопили обширный материал, свидетельствующий о взаимосвязи процессов свободнорадикального окисления с участием активных форм кислорода (АФК) и многих заболеваний. Известно, что при нарушении механизмов антиоксидантной защиты в организме происходит накопление АФК, из которых наиболее опасным является радикал HO·. Он способен взаимодействовать с азотистыми основаниями ДНК и РНК, что способствует формированию различных видов мутаций [1, 2], а также реагирует с фосфолипидами клеточных мембран, повышая уровень их перекисного окисления. Следствием этого являются реперфузионные повреждения тканей, канцерогенез и другие патологические процессы [2, 3].

При нарушениях равновесных процессов с участием АФК важное значение приобретают природные соединения – производные коричной кислоты, халконы и флаваноны, содержащие общий циннамольный фрагмент, который во флавоноидах является главной цепью сопряжения и по существу, представ-

ляет собой остаток коричной кислоты. Эти три группы соединений взаимосвязаны между собой биогенетическими превращениями [4–6].

Перечисленные представители полифенольных соединений характеризуются широким спектром фармакологической активности, что, вероятно, связано с их высокой антирадикальной активностью.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение квантово-химических характеристик производных коричной кислоты, а также халконов и флаванонов, содержащих заместители в арильном фрагменте главной цепи сопряжения для прогнозирования их возможного взаимодействия с гидроксильным радикалом HO·.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились гидроксильные и метоксизамещенные в арильном остатке циннамольного фрагмента производные коричной кислоты, халкона и флаванона, всего 45 соединений. Квантово-химические параметры анализируемых структур рассчитывались на рабочей станции с процессо-

ром IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из числа активных форм кислорода (АФК) наибольшую опасность представляет гидроксильный радикал $\text{HO}\cdot$, продолжительность жизни которого в биологической среде составляет около 10^{-9} сек.

Одним из путей образования гидроксильного радикала в организме может быть реакция Фентона или окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} гипохлорит-анионом, который, в свою очередь, образуется в фагоцитах.

Доказано, что выход гидроксильного радикала $\text{HO}\cdot$ во втором случае выше, чем в реакции Фентона [8].

Этот же радикал может образоваться по реакции Хабера-Вайса [8].

Последствия приведенных реакций с участием двухвалентного железа очевидны: происходит «извлечение» Fe^{2+} - катиона из содержащих его систем и последующее окисление до Fe^{3+} , что само по себе чрезвычайно опасно, ибо это способствует разрушению гема крови и железосодержащих эндогенных веществ.

С другой стороны, гидроксильный радикал, взаимодействуя с аминокислотными фрагментами белков, вызывает денатурацию последних и последующую инактивацию ферментов.

Существует мнение, что радикал $\text{HO}\cdot$ способен избирательно накапливаться вблизи ДНК [9].

Обладая достаточно высокими электрофильными свойствами, он способен не только гидроксильровать

азотистые основания нуклеиновых кислот, но и способствовать последующему разрыву как углеводных мостиков между нуклеотидами, так и водородных связей «переплетенных» полинуклеотидных цепей [2]. Понятно, что далее будут происходить процессы мутаций или повреждение генов.

В липидном слое клеточных мембран радикал $\text{HO}\cdot$ инициирует цепную реакцию окисления липидов по радикальному механизму, что приводит к повреждению и гибели клеток.

Биохимические процессы с участием АФК в физиологической норме контролируются как ферментными, так и неферментными компонентами клеток. При нарушениях равновесных процессов с участием АФК важное значение приобретают природные антиоксиданты, к которым относятся такие полифенольные соединения, как производные коричной кислоты, а также флавоноиды (халконы, флаваноны, флавоны и флавонолы).

Благодаря структурному многообразию, а также совокупности проявляемых фармакологических эффектов, они занимают особое место среди природных антиоксидантов.

Известно, что в биосинтезе флавоноидов коричная кислота принимает непосредственное участие [4]. Сопоставляя между собой структуры коричной кислоты и флавоноидов, легко убедиться, что общим структурным фрагментом для всех соединений является циннамоильный фрагмент, который, по существу, представляет собой остаток коричной кислоты (рис. 1).

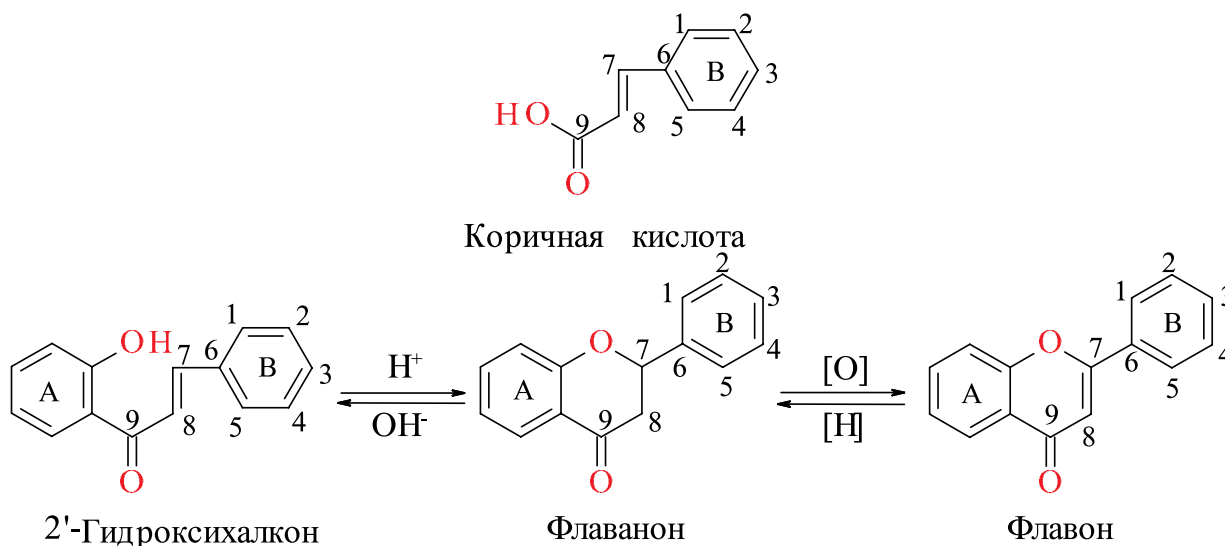


Рисунок 1. Структурные признаки халкона, флаванона и флавона

Необходимо отметить, что при незначительных изменениях pH-среды халконы переходят в флаваноны и наоборот: в кислой среде преобладает флаванон, а в щелочной – халкон. Данное обстоятельство имеет важное значение с точки зрения биологической активности халконов и флаванонов.

Из представленных структур явствует, что благодаря циннамоильному фрагменту формируется главная цепь сопряжения, через которую происходит передача электронных эффектов, оказываемых заместителями в кольце В.

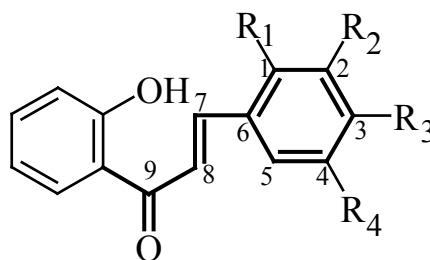
В продолжение более ранних исследований

[10–13], а также с учетом структурной близости коричной кислоты, халконов и флаванонов (наличие циннамоильного фрагмента). Мы сочли целесообразным априори исследовать активность халконов и флаванонов в отношении гидроксильного радикала $\text{HO}\cdot$ с использованием таких квантово-химических параметров, как Маллиkenовские заряды (а.е), свя-

зевые числа (N_{μ}), теоретическая валентность (V_{μ}), индекс ненасыщенности (IUA) и электронная плотность.

В таблице 1 представлены анализируемые соединения, которые обозначены соответственно 1к-15к (производные коричной кислоты), 1х-15х (производные халкона), 1ф-15ф (производные флаванона).

Таблица 1. Производные коричной кислоты (к), халкона (х)* и флаванона (ф) с заместителями в ароматическом ядре главной цепи сопряжения



к	№ п/п		положение заместителей			
	х*	ф	1	2	3	4
1к	1х	1ф	H	H	H	H
2к	2х	2ф	ОН	H	H	H
3к	3х	3ф	CH_3O	H	H	H
4к	4х	4ф	H	ОН	H	H
5к	5х	5ф	H	CH_3O	H	H
6к	6х	6ф	H	H	ОН	H
7к	7х	7ф	H	H	CH_3O	H
8к	8х	8ф	H	ОН	ОН	H
9к	9х	9ф	H	CH_3O	ОН	H
10к	10х	10ф	H	ОН	CH_3O	H
11к	11х	11ф	H	CH_3O	CH_3O	H
12к	12х	12ф	H	ОН	ОН	ОН
13к	13х	13ф	H	CH_3O	ОН	CH_3O
14к	14х	14ф	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	ОН	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
15к	15х	15ф	H	CH_3O	CH_3O	CH_3O

* Примечание: рассматриваются производные халкона, содержащие OH -группу в орто-положении к карбонилу, поскольку в его отсутствие невозможен переход халкон-флаванон

Ранее нами полуэмпирическими квантово-химическими методами были изучены индексы реакционной способности производных коричной кислоты в отношении гидроксильного радикала [10]. Это позволило выявить наиболее реакционноспособные центры в циннамоильном фрагменте: взаимодействие коричной кислоты с электрофильным по свойствам радикалом $\text{HO}\cdot$ происходит в первую очередь по положению С-8, т.к. этот атом характеризуется наименьшей степенью «насыщенности» (наименьшим связевым числом), наибольшей электронной плотностью и наибольшим отрицательным зарядом по сравнению с его двумя ближайшими атомами. Дальнейшее взаимодействие коричной кислоты с образованием соответствующих аддуктов возможно по положениям С-7, С-6, С-1 и С-5¹.

Учитывая выявленные для коричной кислоты закономерности, мы сочли целесообразным определить наиболее вероятные центры первичной атаки радикалом $\text{HO}\cdot$ халкона и флаванона.

Перечисленные выше квантово-химические характеристики были рассчитаны полуэмпирическим методом PM7 (программа WinMoras 2016) для халконов и флаванонов, содержащих гидрокси- и метоксигруппы в арильном фрагменте главной цепи сопряжения.

В таблицах 2, 3, 4 представлено распределение Маллиkenовских зарядов (а.е), связевых чисел (N_{μ}), индекса ненасыщенности (IUA) и электронной плотности на атомах углерода циннамоильного фрагмента двух производных коричной кислоты (6к и 7к), халкона (6х и 7х) и флаванона (6ф и 7ф).

¹ Здесь и далее по тексту статьи нумерация атомов в анализируемых структурах приводится не в соответствии с правилами ИУПАК, а согласно с расчетными программами. Для коричной кислоты показана нумерация атомов углерода, генерируемая программами. Чтобы легче и удобно было сравнивать полученные результаты, данная нумерация сохранена авторами для халконов и флаванонов.

Таблица 2. Значения Маллиkenовских зарядов (а.е.), связевых чисел (N_μ), индекса ненасыщенности (IUA) и электронной плотности на атомах углерода циннамольного фрагмента соединений 6к и 7к, 6х и 7х, 6ф и 7ф

	1		2		3		4		5		6		7		8	
	6к	7к	6к	7к	6к	7к	6к	7к	6к	7к	6к	7к	6к	7к	6к	7к
а.е.	-0.044	-0.043	-0.262	-0.269	0.317	0.217	-0.326	-0.317	-0.042	-0.046	-0.134	-0.138	0.002	0.008	-0.316	-0.321
N _μ	3.810	3.813	3.789	3.782	3.774	3.774	3.777	3.774	3.811	3.810	3.836	3.832	3.866	3.864	3.790	3.787
IUA	0.154	0.151	0.167	0.174	0.132	0.149	0.173	0.176	0.154	0.156	0.148	0.150	0.079	0.080	0.157	0.158
эл.пл	4.044	4.043	4.262	4.270	3.683	3.722	4.326	4.317	4.042	4.046	4.134	4.134	3.997	3.991	4.316	4.321
	6х	7х	6х	7х	6х	7х	6х	7х	6х	7х	6х	7х	6х	7х	6х	7х
а.е.	-0.047	-0.046	-0.265	-0.272	0.317	0.277	-0.322	-0.314	-0.044	-0.047	-0.134	-0.138	0.009	0.016	-0.337	-0.342
N _μ	3.810	3.814	3.788	3.783	3.773	3.775	3.777	3.774	3.809	3.810	3.836	3.835	3.851	3.849	3.805	3.803
IUA	0.156	0.152	0.169	0.173	0.133	0.148	0.173	0.177	0.156	0.156	0.147	0.148	0.091	0.091	0.147	0.147
эл.пл	4.047	4.046	4.265	4.272	3.683	3.722	4.322	4.314	4.044	4.047	4.134	3.983	3.990	3.983	4.337	4.342
	6ф	7ф	6ф	7ф	6ф	7ф	6ф	7ф	6ф	7ф	6ф	7ф	6ф	7ф	6ф	7ф
а.е.	-0.068	-0.069	-0.248	-0.253	0.306	0.265	-0.316	-0.305	-0.050	-0.057	-0.161	-0.162	0.138	0.141	-0.441	-0.440
N _μ	3.826	3.222	3.786	3.780	3.783	3.785	3.777	3.774	3.826	3.826	3.821	3.819	3.838	3.839	3.818	3.820
IUA	0.140	0.139	0.172	0.179	0.126	0.142	0.175	0.179	0.139	0.140	0.160	0.162	0.064	0.162	0.115	0.114
эл.пл	4.068	4.070	4.248	4.253	3.693	3.735	4.316	4.305	4.050	4.057	4.161	4.162	3.861	3.859	4.441	4.440

Таблица 3. Значения Малликовских зарядов (а.е.), связевых чисел (N_r), индекса ненасыщенности (IUA) и электронной плотности на атомах углерода циннамольного фрагмента соединений 8к и 9к, 8х и 9х, 8ф и 9ф

1	2		3		4		5		6		7		8			
	8к	9к	8к	9к	8к	9к	8к	9к	8к	9к	8к	9к	8к	9к		
а.е.	-0.105	0.105	-0.216	-0.217	0.229	0.225	0.126	0.094	-0.212	-0.206	-0.060	-0.066	-0.008	-0.004	-0.303	-0.306
N _μ	3.803	3.802	3.786	3.788	3.763	3.755	3.761	3.766	3.767	3.762	3.839	3.839	3.868	3.867	3.794	3.792
IUA	0.168	0.169	0.176	0.174	0.172	0.178	0.172	0.183	0.203	0.207	0.152	0.152	0.08	0.08	0.156	0.156
эл.пл	4.105	4.105	4.216	4.218	3.770	3.775	3.873	3.905	4.212	4.206	4.060	4.066	4.008	4.004	4.303	4.306
	8х	9х	8х	9х	8х	9х	8х	9х	8х	9х	8х	9х	8х	9х	8х	9х
а.е.	-0.110	-0.109	-0.218	-0.225	0.228	0.192	0.129	0.141	-0.213	-0.280	-0.059	0.061	-0.02	0.004	-0.324	-0.328
N _μ	3.804	3.806	3.788	3.780	3.763	3.760	3.761	3.760	3.766	3.763	3.841	3.838	3.854	3.853	3.809	3.807
IUA	0.169	0.166	0.175	0.183	0.172	0.189	0.172	0.175	0.203	0.206	0.151	0.153	0.090	0.090	0.147	0.147
эл.пл	4.110	4.109	4.218	4.225	3.771	3.807	3.870	3.858	4.214	4.220	4.059	4.061	4.022	3.996	4.324	4.328
	8ф	9ф	8ф	9ф	8ф	9ф	8ф	9ф	8ф	9ф	8ф	9ф	8ф	9ф	8ф	9ф
а.е.	-0.196	-0.198	0.206	0.165	0.147	0.163	-0.232	-0.242	-0.137	-0.134	-0.073	-0.080	0.130	0.133	-0.437	-0.435
N _μ	3.765	3.760	3.777	3.776	3.748	3.746	3.799	3.797	3.815	3.815	3.833	3.833	3.840	3.841	3.818	3.820
IUA	0.197	0.205	0.162	0.178	0.183	0.187	0.169	0.170	0.156	0.156	0.159	0.158	0.064	0.062	0.115	0.114
эл.пл	4.196	4.198	3.793	3.835	3.852	3.837	4.232	4.242	4.137	4.134	4.073	4.080	3.869	3.866	4.437	4.435

Таблица 4. Значения Малликовских зарядов (а.е.), связевых чисел (N_р), индекса ненасыщенности (IUA) и электронной плотности на атомах углерода циннамольного фрагмента соединений 10к и 13к, 10х и 13х, 10ф и 13ф

	1		2		3		4		5		6		7		8	
	10к	13к	10к	13к	10к	13к	10к	13к	10к	13к	10к	13к	10к	13к	10к	13к
а.е.	-0.105	-0.271	-0.223	0.183	0.193	0.102	0.138	0.146	-0.218	-0.268	-0.063	0.008	-0.002	-0.01	-0.308	-0.298
N _р	3.806	3.728	3.779	3.776	3.760	3.712	3.760	3.763	3.765	3.738	3.837	3.845	3.866	3.867	3.792	3.797
IUA	0.165	0.228	0.184	0.179	0.189	0.234	0.175	0.186	0.205	0.219	0.154	0.149	0.081	0.08	0.156	0.154
эл.пл	4.105	4.271	4.223	3.817	3.806	3.897	3.861	3.854	4.218	4.268	4.063	3.991	4.002	4.001	4.308	4.298
	10х	13х	10х	13х	10х	13х	10х	13х	10х	13х	10х	13х	10х	13х	10х	13х
а.е.	-0.109	-0.242	-0.220	0.203	0.224	0.057	0.097	0.171	-0.206	-0.290	-0.066	0.023	0.002	-0.025	-0.327	-0.303
N _р	3.802	3.733	3.788	3.774	3.755	3.699	3.766	3.770	3.761	3.734	3.840	3.852	3.853	3.852	3.807	3.811
IUA	0.170	0.224	0.174	0.176	0.179	0.235	0.183	0.176	0.208	0.217	0.152	0.142	0.09	0.142	0.147	0.150
эл.пл	4.109	4.242	4.220	3.796	3.776	3.943	3.902	3.830	4.206	4.290	4.066	3.976	3.998	3.976	4.327	4.303
	10ф	13ф	10ф	13ф	10ф	13ф	10ф	13ф	10ф	13ф	10ф	13ф	10ф	13ф	10ф	13ф
а.е.	-0.194	-0.265	0.200	0.220	0.114	0.05	-0.224	0.176	-0.140	-0.292	-0.076	-0.004	0.132	0.129	-0.438	-0.430
N _р	3.766	3.746	3.771	3.771	3.752	3.705	3.795	3.765	3.815	3.745	3.832	3.835	3.841	3.838	3.819	3.818
IUA	0.196	0.205	0.167	0.176	0.196	0.227	0.173	0.180	0.157	0.203	0.159	0.157	0.062	0.063	0.114	0.116
эл.пл	4.194	4.260	3.800	3.779	3.885	3.949	4.224	3.823	4.140	4.293	4.076	4.004	3.867	3.870	4.438	4.430

Характерно, что здесь для атомов С-7 и С-8 наблюдается такая же динамика изменения параметров, какая имела место в коричневой кислоте. В анализируемых структурах углеродный атом С-9 характеризуется значительно более низкой электронной плотностью и более высоким положительным Малликеновским зарядом, хотя связевое число незначительно (третий знак после запятой) выше по сравнению с таковыми для С-8 и С-7. На атоме С-8 всех трех типов рассматриваемых структур сосредоточены наибольшие отрицательный Малликеновский заряд и электронная плотность, а также наименьшие связевые числа по сравнению с двумя ближайшими атомами. Подобные электронные эффекты легко объяснить, если учесть, что по отношению к пропенонному фрагменту электронодонорные гидрокси- и метоксигруппы в положениях 1 и 3 (орто-

и пара- положения по отношению к пропенонному звену) способствуют усилению полярного сопряжения и, следовательно, увеличению Малликеновского заряда и электронной плотности на С-8 (соединения 2, 3, 6, 7) по сравнению с родоначальной структурой каждой группы анализируемых соединений.

Если гидрокси- и метоксигруппы находятся в положении 2 арильного фрагмента (соединения 4 и 5), то электронная плотность и Малликеновский заряд убывают, однако эти же параметры возрастают на атомах С-1, С-3 и С-5, то есть в двух орто- (С-1 и С-3) и пара-положениях (С-5) (таблица 5). Эта зависимость повторяется у всех трех типов рассматриваемых структур – 4к, 4х, 4ф и 5к, 5х и 5ф. Подобные электронные эффекты хорошо согласуются с вкладом констант Тафта [14].

Таблица 5. Значения Малликеновских зарядов (а.е.), электронной плотности и связевых чисел (N_μ), на атомах углерода в о- и п- положениях по отношению к заместителю у производных коричневой кислоты, халкона и флаванона под номерами 2, 3 и 4

незамещенная коричневая кислота				незамещенный халкон			незамещенный флаванон		
Cv	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ
1	-0.118	4.1180	3.812	-0.122	4.122	3.813	-0.141	4.141	3.827
2	-0.159	4.1590	3.852	-0.161	4.162	3.852	-0.145	4.145	3.849
3	-0.125	4.1249	3.836	-0.121	4.126	3.837	-0.135	4.135	3.845
4	-0.159	4.1595	3.854	-0.156	4.156	3.854	-0.151	4.151	3.852
5	-0.126	4.1260	3.816	-0.128	4.128	3.814	-0.132	4.133	3.829
6	-0.054	4.0540	3.858	-0.053	4.054	3.856	-0.081	4.081	3.840
7	-0.020	4.0200	3.869	-0.013	4.013	3.855	0.122	3.877	3.840
8	-0.298	4.9810	3.798	-0.319	4.319	3.814	-0.440	4.440	3.819

2к			2х			2ф			
Cv	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ
8	-0.288	4.288	3.798	-0.364	4.364	3.763	-0.446	4.442	3.812
2	-0.234	4.047	3.852	-0.268	4.268	3.787	-0.229	4.229	3.803
4	-0.149	4.062	3.854	-0.238	4.238	3.842	-0.197	4.197	3.844
1	-0.046	4.322	3.832	0.342	3.658	3.747	0.284	3.715	3.777

3к			3х			3ф			
Cv	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ
8	-0.301	4.301	3.781	-0.368	4.368	3.785	-0.439	4.439	3.819
2	-0.238	4.050	3.838	-0.270	4.270	3.780	-0.309	4.310	3.773
4	-0.161	4.060	3.783	-0.235	4.235	3.842	-0.227	4.228	3.834
1	-0.050	4.314	3.833	0.309	3.690	3.740	0.269	3.730	3.777

4к			4х			4ф			
Cv	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ
8	-0.283	4.283	3.804	-0.299	4.299	3.819	-0.437	4.437	3.818
1	-0.290	4.290	3.740	-0.230	4.230	3.750	-0.240	4.240	3.747
3	-0.228	4.228	3.779	-0.296	4.296	3.769	-0.303	4.303	3.774
5	-0.205	4.205	3.800	-0.210	4.210	3.803	-0.223	4.223	3.813

5к			5х			5ф			
Cv	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ	а.е.	эл.пл	N _μ
8	-0.290	4.290	3.802	-0.303	4.303	3.819	-0.436	4.436	3.818
1	-0.278	4.278	3.737	-0.234	4.234	3.743	-0.252	4.252	3.757
3	-0.233	4.233	3.773	-0.285	4.285	3.766	-0.293	4.293	3.770
5	-0.204	4.204	3.798	-0.210	4.210	3.803	-0.215	4.210	3.814

* Примечание. К – коричневая кислота, х – халкон, ф – флаванон

Таким образом, первичная атака электрофильным гидроксильным радикалом будет проходить в первую очередь по положению С-8, а затем по положению С-7.

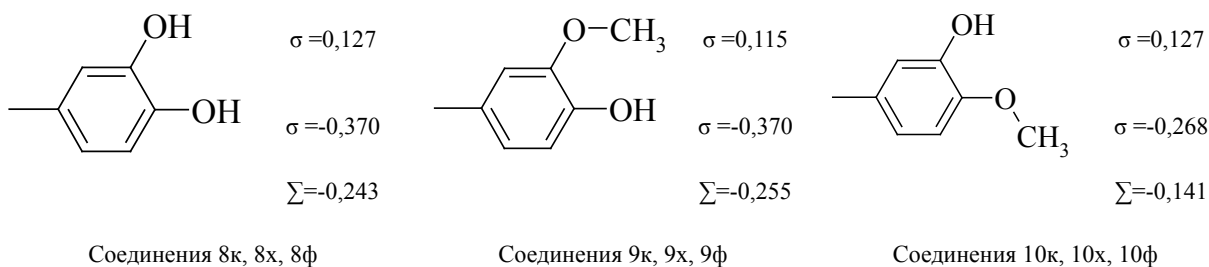
Подобный вывод справедлив и для рассматриваемых типов анализируемых соединений, что было показано нами ранее [11, 12].

Используя аналогичный подход для интерпретации возможных путей атаки НО-радикалом монозамещенных производных (соединения 2к, 2х, 2ф – 7к, 7х, 7ф) с учетом квантово-химических параметров можно предположить, что наиболее вероятными являются С-2 и С-4 положения для соединений 2 и 3, поскольку они характеризуются наибольшими значениями IUA. Если заместитель находится в положении 2, то атака, вероятно, произойдет по С-1, С-3 или С-5 фенильного фрагмента всех трех типов рассматриваемых структур в связи с высокими значениями IUA. Для соединений типов

6 и 7 атака гидроксильного радикала равновероятна по положениям С-2 и С-4 по тем же причинам, о чем говорилось выше (таблицы 2, 3, 4, 5).

В случае дизамещенных по арильному фрагменту динамика изменения Малликеновских зарядов, индекса ненасыщенности и электронной плотности в соединениях 8, 9 и 10 всех трех типов рассматриваемых структур практически совпадают между собой и фактически привносят одинаковый электронный вклад на С-8 пропенного звена.

Следует подчеркнуть, что две гидроксид- или гидроксид- и метоксигруппы в положениях 2 и 3 арильного фрагмента оказывают конкурирующее влияние на систему сопряжения: эффект пара-заместителя частично гасится несовпадающим влиянием такого же заместителя в положении 2. Данный вывод можно проиллюстрировать при помощи σ -констант Тафта для –ОН и –ОСН₃ групп [14]:



При интерпретации антирадикальной (НО-) активности полигидроксипроизводных коричной кислоты, халкона и флаванона следует учитывать их способность к связыванию активных форм кислорода не только при участии углеродных атомов арильного радикала, но и благодаря гомолитическому разрыву связи Н-О фенольной гидроксигруппы с образованием промежуточного аддукта – феноксильного радикала.

Ранее при анализе антирадикальной активности полигидроксиалконов нами были рассчитаны энергии гомолитического разрыва связей Н-О в моногидрокси соединениях, в которых гидроксигруппа расположена у С-3 или С-4, а также для дизамещенных, что показано ниже.

В продолжение этих исследований методом *ab initio* нами были рассчитаны энергии гомолитического разрыва связи Н-О с переходом атома водорода на гидроксильный радикал в дизамещенных по арильному остатку циннамоильного фрагмента. Выявлена взаимосвязь между энергией разрыва связи Н-О, индексом ненасыщенности (IUA) атома углерода, с которым связан заместитель. Для этого была исполь-

зована программа ORCA 4.1. Оптимизация геометрии молекул производилась методом теории функционала плотности (UB3LYP) с применением набора базисных функций 3-21G*. Колебательный анализ, а также расчет термодинамических функций (энтальпия, энтропия и энергия Гиббса) производились при помощи теории функционала плотности (UB3LYP) с использованием набора базисных функций 6-311G** [18]. Установлено, что энергия разрыва связи тем ниже, чем выше значение IUA (таблица 6).

Из представленных данных прослеживается четкая зависимость: чем больше величина индекса ненасыщенности (IUA) арильного углеродного атома, с которым связана гидроксигруппа, тем ниже энергия гомолитического разрыва связи Н-О. Аналогичная зависимость существует и для связевых чисел (таблица 3).

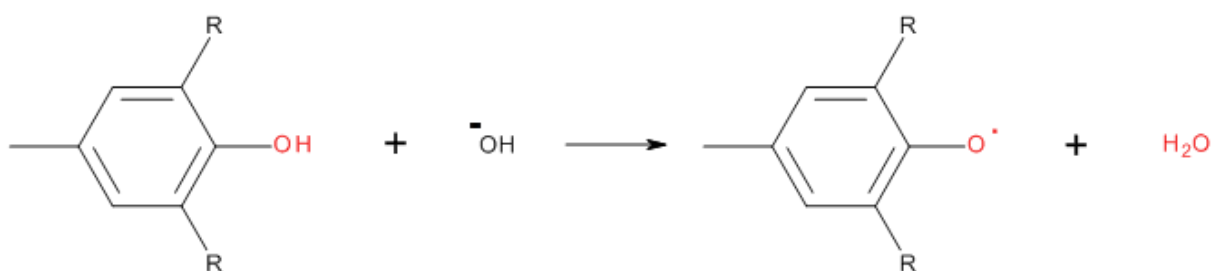
В перечне соединений, подвергнутых квантово-химическому изучению, нами рассмотрены три типа соединений, содержащих в положениях 2, 3, 4 арильного фрагмента три заместителя и обозначенных номерами 12, 13 и 14.

Таблица 6. Свободная энергия Гиббса гомолитического расщепления связи Н–О

Структурный фрагмент	Энергия разрыва связи О–Н	IUA (C-1)	IUA (C-2)	IUA (C-3)
	-150,30	0,135 (2к)	-	-
		0,152 (2х)	-	-
		0,145 (2ф)	-	-
	-137,70	-	-	0,132 (6к)
		-	-	0,133 (6х)
		-	-	0,126 (6ф)
	-173,89	-	0,175 (8к)	0,172 (8к)
		-	0,173 (8х)	0,172 (8х)
		-	0,162 (8ф)	0,183 (8ф)
	-130,01	-	0,184 (10к)	0,189 (10к)
		-	0,174 (10х)	0,179 (10х)
		-	0,167 (10ф)	0,196 (10ф)
	-174,26	-	0,174 (9к)	0,178 (9к)
		-	0,183 (9х)	0,189 (9х)
		-	0,178 (9ф)	0,187 (9ф)

Для этих соединений рассчитаны энергии гомолитического разрыва связи О–Н с образованием соответствующего феноксильного радикала в положении

С-3 и присоединением атома водорода к гидроксильному радикалу, что, по нашему мнению, можно представить схемой.



Данная реакция была смоделирована методом молекулярной динамики в силовом поле 3-21G* с применением метода теории функционала плотности (UB3LYP) в течение 50 пс. В процессе моделирования гидроксильный радикал атакует фенольную гидроксильную группу, связываясь атомом водорода с ее кислородом. Далее в процессе колебаний феноль-

ной гидроксильной группы происходит ковалентное связывание атома водорода фенольного гидроксила с атомом кислорода гидроксильного радикала. После этого образуется свободная молекула воды и фенольный радикал. На рисунке 2 приведен график зависимости потенциальной энергии моделируемой системы от времени.

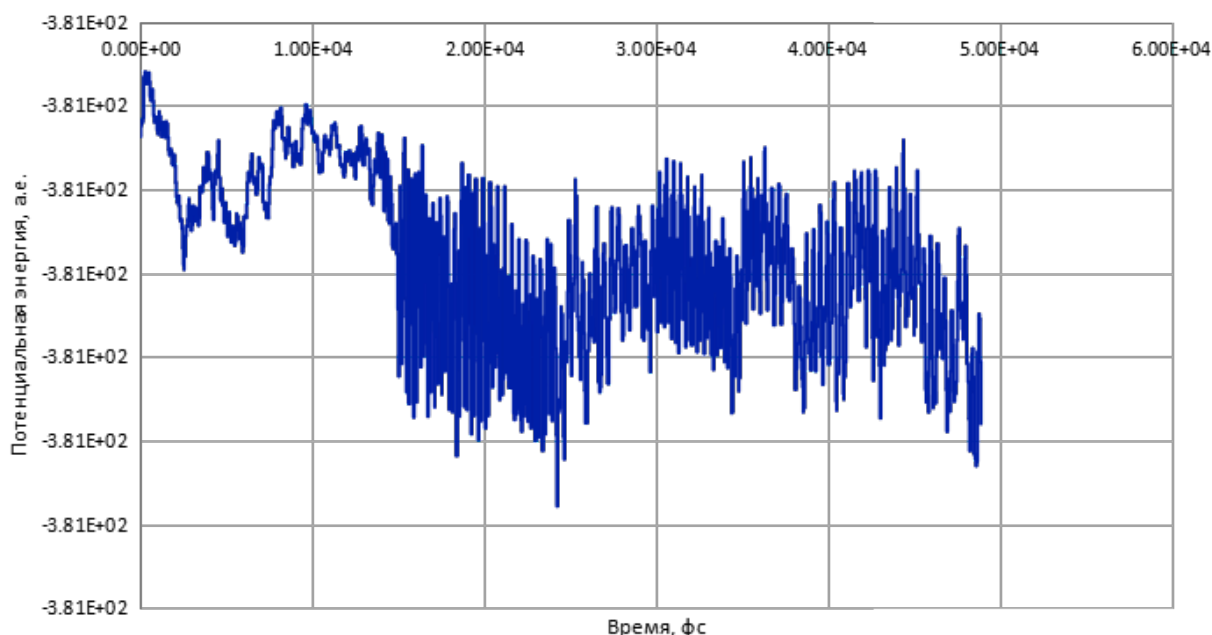
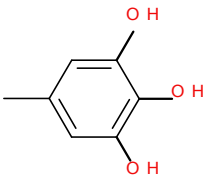
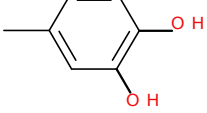
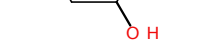
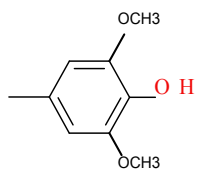
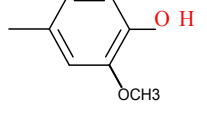
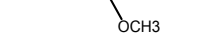
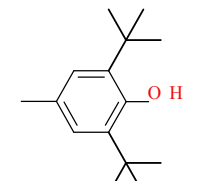
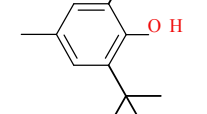



Рисунок 2. Динамика изменения потенциальной энергии в процессе моделирования гомолитического расщепления O-H связи фенольного гидроксила

По результатам моделирования молекулярной динамики была определена энергия активации моделируемой реакции гомолитического расщепления фенольного гидроксила с переходом атома водорода на гидроксильный радикал. Энергия активации составила 34,918 кДж/моль, что свидетельствует о достаточно быстром протекании данной реакции при температуре тела человека (310 К).

Следует отметить, что данный фенольный гидроксил находится в окружении двух орто-заместителей, которые оказывают экранирующий эффект. Образующийся за счет гидроксила C-3 феноксильный радикал в структурах 12, 13 и 14 относится к пространственно затрудненным типам радикалов и поэтому более устойчив.

Таблица 7. Свободная энергия Гиббса гомолитического расщепления связи H-O

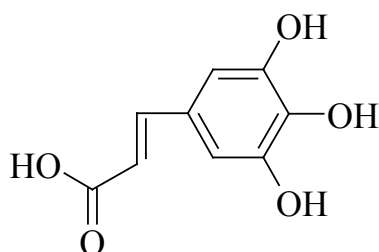
Вещество	Структурный фрагмент	Энергия разрыва связи O-H
12х		-171,21
12к		-170,72
12ф		-166,79
13х		-164,66
13к		-117,04
13ф		-159,40
14х		-178,31
14к		-181,29
14ф		-163,08

Здесь наблюдается такая же зависимость, что и в случае дизамещенных, а именно энергия гомолитического разрыва связи Н–О в стерически затрудненных фенолах тем ниже, чем выше величины IUA и положительного заряда атома углерода, с которым связан фенольный гидроксил (в данном случае С-3). Следует отметить, что соединение 14к (4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилкоричная кислота) ранее нами было синтезировано в соответствии с прогнозом [11], поскольку для этого вещества прогнозировалась высокая активность. Экспериментальное изучение фармакологических свойств подтвердило наш прогноз: вещество характеризуется церебропротекторной [17], антиоксидантной [18], эндотелиопротекторной [19] и актопротекторной [20] активностью.

Можно с высокой долей вероятности прогнозировать такой же уровень активностей для соединений

14х и 14ф, поскольку их квантово-химические характеристики практически идентичны с соединением 14к.

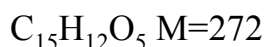
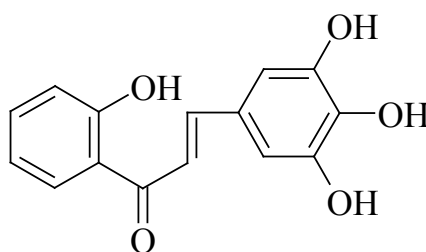
Применительно к анализу структур всех трех типов мы сочли целесообразным учитывать молярную массу при характеристике связевых чисел (N_μ), индекса ненасыщенности (IUA) и электронной плотности. С этой целью для каждого соединения была определена суммарная величина перечисленных характеристик, которая далее была отнесена к молярной массе. Частное от деления суммарных величин N_μ , IUA и электронной плотности на молярную массу, по нашему мнению, характеризует удельную величину перечисленных параметров в пересчете на единицу массы молекулы. На наш взгляд, подобный показатель в дальнейшем может оказаться полезным для интерпретации биологически активных родственных соединений. Полученные результаты представлены ниже:



$$\frac{\sum N_\mu}{M} = \frac{33.99}{196} = 0.1734$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.41}{196} = 0.0072$$

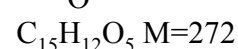
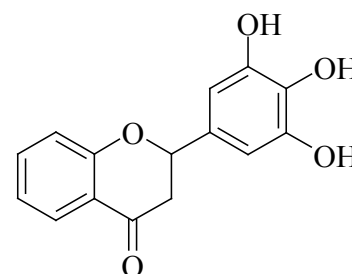
$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{35.685}{196} = 0.1820$$



$$\frac{\sum N_\mu}{M} = \frac{34.04}{272} = 0.1251$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.41}{272} = 0.0051$$

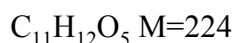
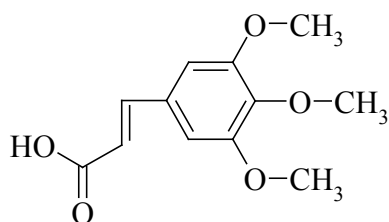
$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{35.874}{272} = 0.1319$$



$$\frac{\sum N_\mu}{M} = \frac{34}{272} = 0.1259$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.42}{272} = 0.0052$$

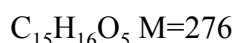
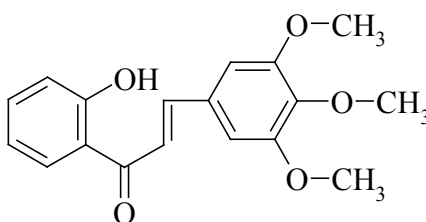
$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{35.205}{272} = 0.1294$$



$$\frac{\sum N_\mu}{M} = \frac{33.94}{224} = 0.1515$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.49}{224} = 0.0066$$

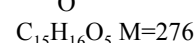
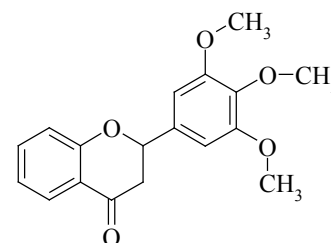
$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{35.798}{224} = 0.1598$$



$$\frac{\sum N_\mu}{M} = \frac{34}{276} = 0.1231$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.49}{276} = 0.0054$$

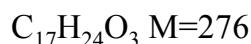
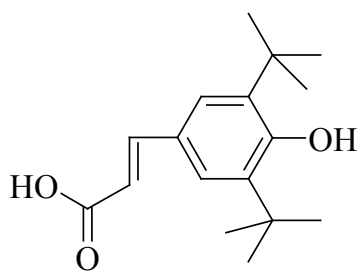
$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{35.974}{276} = 0.1303$$



$$\frac{\sum N_\mu}{M} = \frac{33.95}{276} = 0.1230$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.51}{276} = 0.0054$$

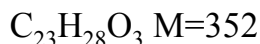
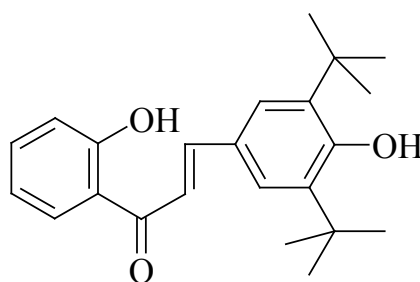
$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{35.906}{276} = 0.1301$$



$$\frac{\sum N_{\mu}}{M} = \frac{34.12}{276} = 0.1236$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.32}{276} = 0.0047$$

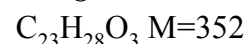
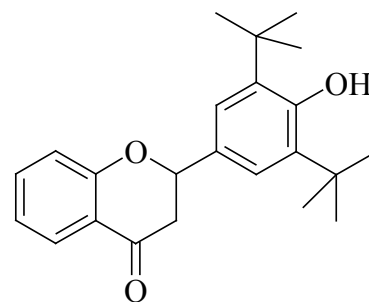
$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{35.974}{276} = 0.1303$$



$$\frac{\sum N_{\mu}}{M} = \frac{34.24}{352} = 0.0972$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.31}{352} = 0.0037$$

$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{36.204}{352} = 0.1028$$



$$\frac{\sum N_{\mu}}{M} = \frac{34.13}{352} = 0.0970$$

$$\frac{\sum IUA}{M} = \frac{1.36}{352} = 0.0386$$

$$\frac{\sum_{эл.пл}}{M} = \frac{36.116}{352} = 0.1026$$

Обращают на себя внимание очень близкие значения удельных показателей связевых чисел, индексов ненасыщенности и электронной плотности для халкона и флаванона, что еще раз подтверждает не только легкость их взаимопревращения, но и, по-видимому, одинаковый уровень фармакологических свойств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коричная кислота отличается от халкона и флаванона отсутствием в ее молекуле арильного остат-

ка, непосредственно связанного с карбоксильным углеродом, отсюда и некоторые различия в значениях квантово-химических характеристик. Но так или иначе, все три типа соединений могут с успехом использоваться для связывания гидроксильного радикала с целью предотвращения тех пагубных последствий, которые способен вызвать гидроксильный радикал, являющийся, по образному выражению Владимирова Ю.А., радикалом-разрушителем, радикалом-убийцей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Афанасьев И.Б. Кислородные радикалы в биологических процессах // Химико-фармацевтический журнал. – 1958. – Т. 19, №1. – С. 11–23.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, №12. – С. 13–19.
- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
- Минаева В.Т. Флавоноиды в онтогенезе растений и их практическое использование. – М.: Наука, 1978. – 256 с.
- Geissman T.A. The chemistry of flavonoid compounds. – New York: Pergamon Press, Oxford, 1962. – P. 666.
- Plant flavonoids in biology and medicine. Biochemical, pharmacological, and structure-activity relationships. Proceedings of a symposium. Buffalo, New York, July 22–26, 1985 // Prog Clin Biol Res. – 1986. – №213. – P. 1–592.
- Осипов А.Н., Якутова Э.Ш., Владимиров Ю.А. Образование гидроксильных радикалов при взаимодействии гипохлорита с ионами железа // Биофизика. – 1993. – Т. 38, №3. – С. 390–396.
- Koppenol W.H. The Haber-Weiss cycle – 70 years later // Redox Rep. – 2001. – Vol. 6, №4. – P. 229–234. DOI: 10.1179/135100001101536373.
- Pryor W.A. Why is the hydroxyl radical the only radical that commonly adds to DNA? Hypothesis: it has a rare combination of high electrophilicity, high thermochemical reactivity, and a mode of production that can occur near DNA // Free Radic Biol Med. – 1988. – Vol. 4, №4. – P. 219–223.
- Агаджанян В.С., Оганесян Э.Т. Применение квантово-химических методов анализа для интерпретации антирадикальной активности в ряду гидроксипроизводных коричной кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, №11. – С. 12–17. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2008-42-11-12-17>.
- Агаджанян В.С., Оганесян Э.Т., Абаев В.Т. Целенаправленный поиск соединения-лидера в ряду производных коричной кислоты, обладающих антирадикальной активностью // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, №7. – С. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2010-44-7-21-26>.
- Оганесян Э.Т., Мальцев Ю.А., Творовский Д.Е. Исследование механизма реакции произво-

- дных флавоноидов с гидроксильным радикалом полуэмпирическими методами // Журнал общей химии. – 2001. – Т. 71, №6. – С.999-1005. DOI: 10.1023/A:1012395821594.
13. Оганесян Э.Т., Доркина Е.Г., Хочава М.Р., Тускаев В.А., Мальцев Ю.А. Использование квантово-химических методов для обоснования антирадикального (НО·) действия полигидроксиспиртов // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, №12. – С. 21–25.
 14. Справочник химика. М.: Химия. – 1964. – Т. 3. – 1005 с.
 15. Vukob D., Petrenko T., Izsák R., Kossmann S., Becker U., Valeev E., Neese F. Efficient implementation of the analytic second derivatives of Hartree–Fock and hybrid DFT energies: a detailed analysis of different approximations // Molecular Physics. – 2015. – Vol. 113, №13–14. – P. 1961–77. DOI: 10.1080/00268976.2015.1025114.
 16. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. – Ростов-на-Дону, 1997. – 560 с.
 17. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И., Абаев В.Т. Некоторые аспекты церебропротекторной активности 4-гидрокси-3,5-дитретбутилкоричной кислоты при ишемическом повреждении головного мозга в эксперименте // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, №1.1. – С. 90–93. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13025>.
 18. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Хури Е.И., Кульбекова Ю.Е., Кобин А.А. Оценка антиоксидантной активности 4-гидрокси-3,5-дитретбутилкоричной кислоты, мексидола и тиоктовой кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т. 60, №2. – С. 48–52.
 19. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И., Абаев В.Т. Изучение дозозависимого эндотелиотропного влияния соединения АТАСЛ в условиях ишемического повреждения головного мозга у крыс в эксперименте // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – №1(61). – С. 54–58.
 20. Воронков А.В., Оганесян Э.Т., Герашенко А.Д. Аспекты актопротекторной активности некоторых природных соединений различной химической структуры // Спортивная медицина: наука и практика. – 2017. – Т. 7, №1. – С. 92–96. DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2017.1.92.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы

Оганесян Эдуард Тоникович – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: химия природных соединений и их синтетических аналогов; исследование промышленных отходов пищевого и фармацевтического производства как дополнительного источника получения лечебно-профилактических средств, медицинская химия. E-mail: edwardov@mail.ru

Шатохин Станислав Сергеевич – аспирант, кафедра органической химии, Пятигорский

медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Область научных интересов: синтез и изучение новых биологически активных производных хромона. E-mail: Shatohin.stanislav95@yandex.ru

Глушко Александр Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, преподаватель, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: компьютерная химия, разработка программного обеспечения для молекулярного моделирования, молекулярный докинг, молекулярная динамика, QSAR. E-mail: alexander.glushko@lcmmp.ru