

УДК 547.814.5:544.18



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ (НО·) АКТИВНОСТИ РОДСТВЕННЫХ СТРУКТУР, СОДЕРЖАЩИХ ЦИННАМОИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ. II. ПРОИЗВОДНЫЕ 2',4'-ДИГИДРОКСИХАЛКОНА, А ТАКЖЕ ФЛАВАНОНА И ФЛАВОНА, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКСИГРУППУ В ПОЛОЖЕНИИ 7

Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: edwardov@mail.ru

Получено 30.11.2019

Рецензия (1) 12.02.2020

Рецензия (2) 15.04.2020

Принята к печати 12.05.2020

Изучено 42 производных 2',4'-дигидроксихалкона, флаванона и флавонола, содержащих гидроксигруппу в положении 7 (кольцо «А»), а также заместители в кольце «В».

Цель работы: изучение квантово-химических параметров производных 2',4'-дигидроксихалкона, флаванона и флавонола, содержащих гидроксигруппу в положении 7, с целью выявления влияния заместителей в ароматическом ядре «А» на маликеновские заряды (a.e), связевые числа (N_ц), индекс ненасыщенности (IUA) и электронную плотность атомов углерода циннамоильного фрагмента.

Материалы и методы. Полуэмпирическим методом PM7 (программа WinMopac 2016) на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти рассчитаны перечисленные выше квантово-химические параметры анализируемых соединений.

Результаты и их обсуждение. Анализ величин квантово-химических параметров, а также их сравнение с соответствующими показателями, представленными в нашем сообщении I, позволил выявить ряд важных особенностей, связанных с влиянием гидроксигруппы в положении 7 (кольцо «А») на изучаемые параметры молекул. Установлено, что гидроксигруппа в кольце «А» не оказывает существенного влияния на маликеновский заряд и электронную плотность атомов углерода пропенонового звена C-7→C-8→C-9. На атоме C-9 (карбонильный углерод) маликеновский заряд всегда имеет положительное значение, а электронная плотность равна примерно 3,4670–3,4840 у всех трех групп соединений. Переход от 2',4'-дигидроксихалкона к флаванону и флавонолу путем формирования пиранового гетероцикла сопровождается повышением отрицательного заряда на C-8, что можно объяснить вовлечением гетероатома кислорода в процесс передачи электронных эффектов. Гидроксигруппа в кольце «А» практически не влияет на заряд и электронную плотность атомов. Анализ значений связевых чисел и индексов ненасыщенности свидетельствует о том, что наименьшим значением N_ц характеризуются атомы C-1 производных 2',4'-дигидроксихалкона и 7-гидрокси-флаванона; наименьшие связевые числа характерны для атома C-8 производных 7-гидрокси-флаванона. Из этого следует, что первичная атака электрофильного по характеру радикала НО· будет направлена на C-1 (у халконов и флаванонов) и C-8 у флавонолов.

Заключение. Проведенные расчеты позволяют проанализировать влияние гидроксигруппы в кольце «А» на важнейшие квантово-химические параметры молекул, что может быть полезно при прогнозировании биологической активности флавоноидных соединений за счет их антирадикального влияния на активные формы кислорода (АФК).

Ключевые слова: гидроксильный радикал, халконы, флаваноны, флавоны, маликеновские заряды, связевые числа, индекс ненасыщенности, электронная плотность

Для цитирования: Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (но·) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. II. Производные 2',4'-дигидроксихалкона, а также флаванона и флавонола, содержащие гидроксигруппу в положении 7. *Фармация и фармакология*. 2020;8(2): 112-123. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-112-123

© Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин, 2020

For citation: E.T. Oganessian, S.S. Shatokhin. Using quantum-chemical parameters for predicting anti-radical (no·) activity of related structures containing a cinnamoyl fragment. II. Derivatives of 2',4'-dihydroxychalcone, flavanone and flavone, containing a hydroxy group in position 7. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(2):112-123. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-112-123

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

II. DERIVATIVES OF 2',4'-DIHYDROXYCHALCONE, FLAVANONE AND FLAVONE, CONTAINING A HYDROXY GROUP IN POSITION 7

E.T. Oganesyan, S.S. Shatokhin

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

E-mail: edwardov@mail.ru

Received 30 November 2019

Review (1) 12 February 2020

Review (2) 15 April 2020

Accepted 12 May 2020

42 derivatives of 2',4'-dihydroxychalcone, flavanone and flavone, containing the hydroxy group in position 7 (ring "A"), as well as substituents in the ring "B", have been studied.

The aim is to study the quantum-chemical parameters of 2',4'-dihydroxychalcone, flavanone and flavone derivatives containing a hydroxy group in position 7, in order to identify the effect of substituents on Mulliken charges (a.e) in the aromatic core "A", bond numbers (N_{μ}), the unsaturation index (IUA) and the electron density of the carbon atoms of the cinnamoyl fragment.

Materials and methods. The listed above parameters have been calculated by the semi-empirical method PM7 (WinMopac 2016 program) on the workstation with an Intel Xeon E5-1620 3.5 GHz processor, 20 GB of RAM.

Results and discussion. The analysis of the values of quantum-chemical parameters, as well as their comparison with the corresponding indicators presented in Report I, revealed a number of important features associated with the influence of the hydroxy group in position 7 (ring "A") on the studied quantum-chemical parameters of molecules. It has been established that the hydroxy group in the ring "A" does not significantly affect the Mulliken charge and the electron density of the carbon atoms of the propenone unit C-7→C-8→C-9. On atom C-9 (carbonyl carbon), the Mulliken charge always has a positive value, and the electron density is about 3.4670-3.4840 for all three groups of compounds. The transition from 2',4'-dihydroxychalcone to flavanone and flavone by the formation of the pyrone heterocycle, is accompanied by an increase in the negative charge on C-8, which can be explained by the involvement of the oxygen heteroatom in the transmission of electronic effects. The hydroxy group in the ring "A", has practically no effect on the charge and electron density of atoms. An analysis of the values of bond numbers and unsaturation indices suggests that atoms C-1 of 2',4'-dihydroxychalcone and 7-hydroxyflavanone derivatives, are characterized by the lowest N_{μ} value; the lowest bond numbers are characteristic for atom C-8 derivatives of 7-hydroxyflavone. Consequently, the primary attack of the HO· radical will be directed at C-1 (in chalcones and flavanones) and at C-8 in flavones.

Conclusion. The performed quantum-chemical calculations make it possible to analyze the effect on the main quantum-chemical parameters of the molecule, which can be useful in predicting the biological activity of flavanoid compounds due to their antiradical effect on reactive oxygen intermediate species (ROIs).

Keywords: hydroxyl radical, chalcones, flavanones, flavones, Mulliken charges, bond numbers, unsaturation index, electron density

ВВЕДЕНИЕ

Известные факты о взаимосвязи процессов свободнорадикального окисления с формированием патохимических процессов и возникающими при этом заболеваниями актуализирует проблему дальнейшего поиска новых производных флавоноидных соединений, проявляющих антирадикальные свойства [1–3]. В этой связи значительный интерес представляют структуры, содержащие три заместителя в положениях 2,3,4 ароматического ядра главной цепи сопряжения [4] (циннамоильный фрагмент): 2,3,4-тригидрокси-, 2,4-диметокси-3-гидрокси- и 2,4-дитретбутил-3-гидроксипроизводные

[5]. При таком типе замещения фенольный гидроксил у C-3 находится в окружении двух орто-заместителей, благодаря экранирующему эффекту которых образующийся пространственно затрудненный феноксильный радикал характеризуется достаточной устойчивостью. Важно отметить, что свободная энергия Гиббса гомолитического разрыва связи Н-О достаточно низкая и составляет в среднем –163,61 кДж/моль. Моделирование молекулярной динамики изменения потенциальной энергии связи Н-О позволило определить энергию активации, равной 34.918 кДж/моль, а это говорит о легком протекании этой реакции при температурах ~36–37 °С (~310 К).

В продолжение наших исследований нами изучено 42 соединения – производных халкона, флаванона и флавола, содержащих заместители в кольце «В» и гидроксильную группу в положении 7 кольца «А».

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – изучение квантово-химических параметров производных 2',4'-дигидроксиалкона, флаванона и флавола, содержащих гидроксигруппу в положении 7, с целью выявления влияния заместителей в ароматическом ядре «А» на маллиkenовские заряды (а.е.), связевые числа (N_μ), индекс ненасыщенности (IUA) и электронную плотность атомов углерода циннамоильного фрагмента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Квантово-химические параметры анализируемых структур рассчитывались на рабочей станции с процессором Intel Xeon E5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами проанализированы

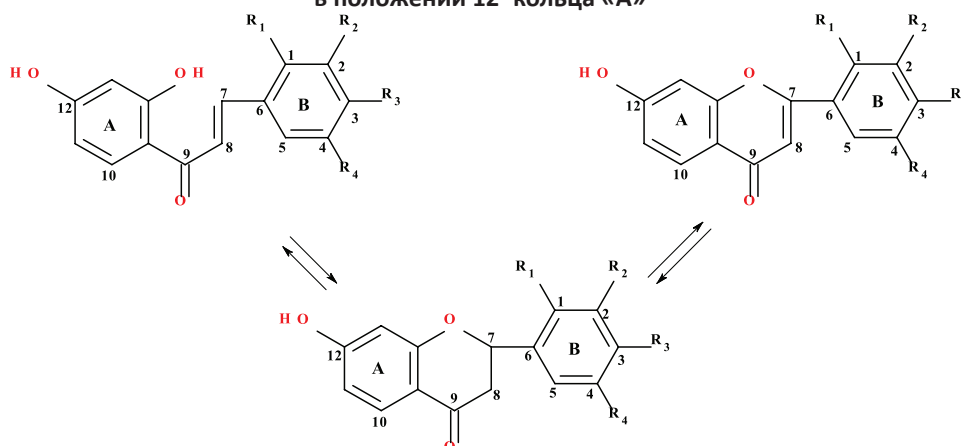
квантово-химические параметры соединений, структуры и условные обозначения которых представлены в таблице 1.

Маллиkenовские заряды (а.е.)

В нашем предыдущем сообщении [5] помимо коричной кислоты анализу были подвергнуты производные 2'-гидроксиалкона, не содержащие заместителей в кольце «А», и соответствующие им флаваноны.

У 2'-гидроксиалкона и соответствующего ему флаванона [4] на атоме С-9 положительный маллиkenовский заряд соответственно равен примерно +0,4657 и +0,5222, а на атоме С-8 у всех проанализированных соединений без исключения он имеет отрицательное значение, равное, примерно, -0,300. Это дало нам основание сделать вывод о том, что первичная атака радикала HO· происходит именно по положению С-8 как коричной кислоты, так и 2'-гидроксиалкона, а также соответствующего флаванона [5, 6].

Таблица 1 – Производные халкона, флаванона и флавола, содержащие гидроксигруппу в положении 12* кольца «А»**

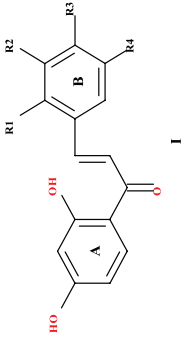
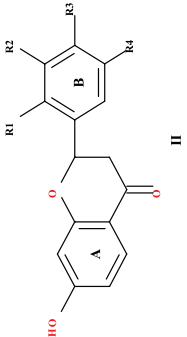


Соединения, № п/п			Положение заместителей в кольце «В»			
халкон	флаванон	флавола	1	2	3	4
1х	1анон	1он	H	H	H	H
2х	2анон	2он	ОН	H	H	H
3х	3анон	3он	CH ₃ O	H	H	H
4х	4анон	4он	H	ОН	H	H
5х	5анон	5он	H	CH ₃ O	H	H
6х	6анон	6он	H	H	ОН	H
7х	7анон	7он	H	H	CH ₃ O	H
8х	8анон	8он	H	ОН	ОН	НН
9х	9анон	9он	H	CH ₃ O	ОН	H
10х	10анон	10он	H	ОН	CH ₃ O	H
11х	11анон	11он	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H
12х	12анон	12он	H	ОН	ОН	ОН
13х	13анон	13он	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O
14х	14анон	14он	H	(CH ₃) ₃ C	ОН	(CH ₃) ₃ C

* Нумерация углеродных атомов приведена в соответствии с таковой, генерируемой расчетными программами

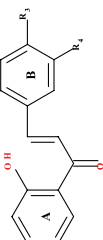
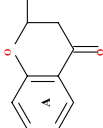
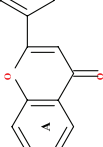
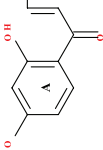
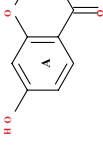
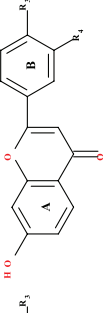
** Схема представлена в соответствии с [6]

Таблица 2 – Значения маллиеновских зарядов (а.е.) на атоме С-8 циннамоильного фрагмента производных 2',4'-дигидроксиалкона (I), 7-гидроксифлаванона (II), 7-гидроксифлаванона (III), содержащих одинаковые заместители в кольце «В»

Структуры анализируемых соединений			
№ п/п*	Положение заместителей в кольце «В»		
		I	II
		a.e.	a.e.
1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	-0,3194	-0,4406
2	R ₁ =OH, R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	-0,3647	-0,4486
3	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	-0,3680	-0,4415
4	R ₂ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	-0,2996	-0,4359
5	R ₂ =OCH ₃ , R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	-0,3037	-0,4355
6	R ₃ =OH, R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	-0,3373	-0,4424
7	R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	-0,3427	-0,4414
8	R ₂ =R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	-0,3243	-0,4396
9	R ₂ =OCH ₃ , R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	-0,3288	-0,4370
10	R ₂ =OH, R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	-0,3276	-0,4387
11	R ₂ =R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	-0,3329	-0,4380
12	R ₂ =R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	-0,3016	-0,4342
13	R ₂ =R ₃ =R ₄ =OCH ₃ , R ₁ =H	-0,3190	-0,4378
14	R ₂ =R ₄ =(CH ₃) ₂ , R ₃ =OH, R ₁ =H	-0,3467	-0,4379

* Нумерация соединений дается в соответствии с таблицей 1

Таблица 3 – Электронная плотность на атоме С-8 циннамоильного фрагмента производных 2'-гидроксихалкона (I), флаванона (II), флаванона (III), 2',4'-дигидроксифлаванона (IV), 7-гидроксифлаванона (V), 7-гидроксиодинаковых заместители в кольце «В»

Структуры анализируемых соединений												
№ п/п		I		II		III		IV		V		VI
1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	4,3195	4,4400	4,4320	4,3190	4,4406	4,4249					
2	R ₁ =OH, R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	4,3648	4,4468	4,4326	4,3640	4,4487	4,4266					
3	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	4,3681	4,4394	4,4412	4,3675	4,4416	4,4343					
4	R ₂ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	4,2997	4,4374	4,4186	4,2994	4,4359	4,4113					
5	R ₂ =OCH ₃ , R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	4,3037	4,4365	4,4214	4,3033	4,4355	4,4142					
6	R ₃ =OH, R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	4,3373	4,4413	4,4491	4,3370	4,4425	4,4423					
7	R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	4,3428	4,4406	4,4532	4,3425	4,4414	4,4466					
8	R ₂ =R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	4,3244	4,4373	4,4347	4,3239	4,4397	4,4282					
9	R ₂ =OCH ₃ , R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	4,3288	4,4357	4,4373	4,3284	4,4371	4,4304					
10	R ₂ =OH, R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	4,3277	4,4383	4,4386	4,3275	4,4387	4,4316					
11	R ₂ =R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	4,3329	4,4376	4,4412	4,3327	4,4382	4,4342					
12	R ₂ =R ₃ =R ₄ =OH, R ₁ =H	4,3017	4,4337	4,4233	4,3013	4,4343	4,4158					
13	R ₂ =R ₃ =R ₄ =OCH ₃ , R ₁ =H	4,3136	4,4370	4,4355	4,3130	4,4378	4,4495					
14	R ₁ =R ₂ =(CH ₃) ₂ C, R ₃ =OH, R ₄ =H	4,3468	4,4401	4,4558	4,3455	4,4380	4,4179					

В настоящем сообщении рассматриваются производные 2',4'-дигидроксиалкона, которые при гетероциклизации переходят соответственно в 7 (12)-гидроксифлаваноны.*

Переход 2',4'-дигидроксиалкона в соответствующий 7-гидроксифлаванон и далее в 7-гидроксифлаванон вызывает изменения в значениях маллиkenовских зарядов на атомах C-1 – C-8. В отсутствие заместителей в кольце «В» у всех трех типов структур на атомах C-1 – C-6 и C-8 маллиkenовский заряд имеет отрицательное значение. При наличии заместителя (ОН или ОСН₃) в положениях C-1 и/или C-3 кольца «В» (соединения 2х – 7х; 2анон – 7анон; 2он – 7он) на атоме C-8 отрицательный маллиkenовский заряд существенно возрастает, достигая максимума -0,4420 (в среднем) у флаванона (соединения 2анон, 3анон, 6анон, 7анон) и -0,4374 (в среднем) у флавола (соединения 2он, 3он, 6он, 7он). У соответствующих халконов маллиkenовский заряд на C-8 составляет в среднем -0,3527 (соединения 2х, 3х, 6х, 7х). На атомах C-1 (соединения 2х, 3х, 2анон, 3анон, 2он, 3он) заряд положительный и равен в среднем +0,3244 (соединения 2х и 3х), +0,2700 (соединения 2анон и 3анон) и +0,3191 (соединения 2он, 3он). Аналогичная картина наблюдается и для соединений 4х, 5х, 4анон, 5анон, 8анон – 13анон, 5он – 12он и 14он. На атомах C-3 (соединения 6х – 14х, 6анон – 13анон, 8он – 12он) и практически на всех атомах C-7 (за исключением соединений 4х, 8х – 10х, 12х, 13х) заряд также имеет положительное значение.

Изменения величин маллиkenовских зарядов на C-8 у производных халкона (соединения 1х – 14х), флаванона (соединения 1анон – 14анон) и флавола (соединения 1он – 14он) подчиняются одной и той же закономерности: у соединений, содержащих гидроксид- и метоксигруппы в положении C-1 кольца «В» (*орто*-положение к главной цепи сопряжения) величина заряда равна в среднем -0,3657 (соединения 2х, 3х), -0,4450 (соединения 2анон, 3анон) и -0,4304 (соединения 2он, 3он) (табл. 2).

На атомах углерода, с которыми связаны электронодонорные ОН и ОСН₃-группы, маллиkenовский заряд имеет положительное значение +0,3406 (соединения 2х), +0,2845 (соединения 6анон) и +0,3476 (соединения 2он).

Аналогичная картина наблюдается и в том случае, если ОН и ОСН₃-группы расположены в положении C-3 кольца «В» (*пара*-положение к главной цепи сопряжения): у халконов 6х и 7х маллиkenовский заряд на C-8 соответственно равен -0,3370 и -0,3425, у флаванонов 6анон и 7анон -0,4424 и -0,4414, у флавонов 6он и 7он -0,4423 и -0,4466 соответственно. Производные халкона 8х – 11х, флаванона 8анон – 11анон и флавола 8он

– 11он в положениях 2 и 3 кольца «В» одновременно содержат по два заместителя: 2,3-дигидроксид, 2-метокси-3-гидроксид, 2-гидроксид-3-метоксид и 2,3-диметоксид. У перечисленных соединений маллиkenовский заряд на C-8 изменяется незначительно: у халконов 8х – 11хон в среднем равен -0,3281, у флаванонов 8анон – 11анон он составляет в среднем -0,4385, у флавонов 8он – 11он а.е. -0,4310.

Маллиkenовский заряд на C-8 у соединений 6х, 7х (халконы), 6анон, 7анон (флаваноны), 6он, 7он (флавоны), содержащих один заместитель (ОН или ОСН₃) в положении 3 кольца «В», значительно выше, чем у соединений 8х – 11х (халконы), 8анон – 11анон (флаваноны) и 8он – 11он (флавоны), которые в положениях 2,3 содержат ОН и ОСН₃ группы. Понятно, что при наличии одного заместителя у C-3 полярное сопряжение с пропеноновым фрагментом гораздо выше, чем с двумя заместителями в положениях C-2 и C-3 одновременно. Данный факт объясняется конкурирующим вкладом заместителя у C-2 с таковым у C-3, что видно при сравнении вклада σ констант Тафта: ОН мета +0,127; ОН пара -0,370; ОСН₃ мета +0,115; ОСН₃ пара -0,268 [7, 8].

Соединения 13х, 14х, 13анон, 14анон, 13он, 14он содержат по три заместителя в положениях 2, 3, 4 и, несмотря на конкурентный вклад σ констант Тафта, характеризуются примерно одинаковыми величинами маллиkenовского заряда на C-8.

Следует отметить, что на карбонильном углероде C-9 маллиkenовский заряд характеризуется высоким положительным значением для всех анализируемых соединений и находится в пределах от 0,5200 до 0,5335. На основании данных таблицы 2 можно постулировать следующее:

1. значения маллиkenовских зарядов на C-8 циннамойльного фрагмента у халконов попарно (соединения I и IV) практически одинаковые (различия по четвертому знаку после запятой), из чего следует, что ОН-группа в положении 4' (соединения IV) практически не оказывает влияния на заряд атома C-8;
2. у производных 2',4'-дигидроксиалконов (соединения 1х, 4х, 5х, 10х, 12х, 13х) на атоме C-7 наблюдается очень незначительный отрицательный заряд (в среднем -0,0180); здесь электронодонорные заместители ОН и ОСН₃ находятся в положениях C-1 или C-3 кольца «В»;
3. гетероциклизация халконов до соответствующих флаванонов и флавонов способствует повышению отрицательного заряда на C-8, что связано с вовлечением гетероатома кислорода в процесс передачи электронных эффектов;
4. отрицательный заряд на C-8 у флаванонов (структуры II и IV) значительно выше, чем у соответствующих флавонов (структуры III и VI): у флаванонов отсутствует виниленовая группа C-7 – C-8;
5. если сравнить положительный заряд на атомах

* По общепринятой для флавоноидов номенклатуре рассматриваемые структуры должны обозначаться как 7-гидроксифлаваноны и 7-гидроксифлавоны. В скобках цифра 12 означает положение, которое генерирует расчетная программа.

С-7 анализируемых соединений, то легко заметить, что этот заряд у флаванонов практически в 2 раза ниже, чем у флавонов;

6. перечисленные особенности распределения малликеновских зарядов свидетельствуют о том, что электрофильный гидроксильный радикал в первую очередь присоединится по положению С-8.

Электронная плотность

Обсуждая химические свойства органических соединений, содержащих фрагменты с сопряженными связями, полезными оказываются не только зарядовое распределение на реакционных участках, но и электронная плотность на атомах углерода.

Анализируя полученные нами данные о величинах электронной плотности на атомах углерода циннамоильного фрагмента, можно понять, что, используя зависимость между малликеновским зарядом (q_μ) данного атома, его электронной плотностью (P_μ) и числом электронов, вносимых этим атомом в общую π -систему (n_μ), можно определить любой из этих параметров, используя выражение [9–11]:

$$q_\mu = n_\mu - P_\mu.$$

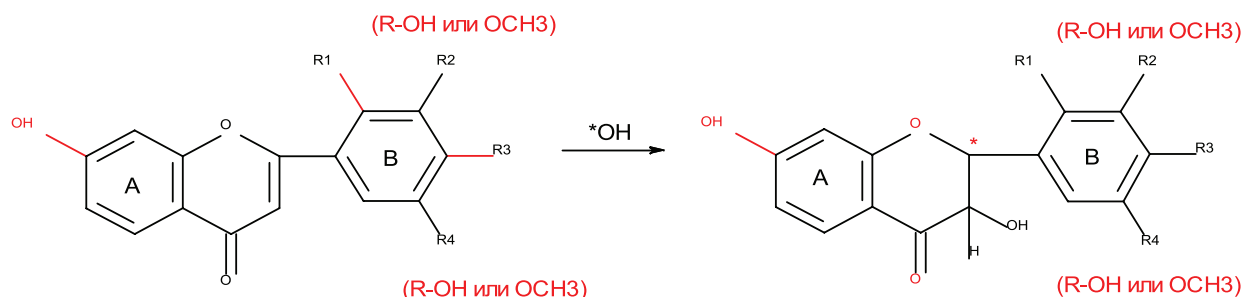
Сопоставляя данные таблиц 2, 3 и 4, а также таковые, приведенные в сообщении I, нами установлено, что все атомы пропенонового звена С-7–С-8–С-9 для формирования π -системы приносят 4 электрона. Отметим, что величина электронной плотности для всех соединений равна 4 – (а.е.), в чем легко убедиться из данных таблицы 3. Например, если а.е. = –0,26842, то эл. плотность = 4 – (–0,26842) = 4,2684; если же а.е. = +0,34766, то эл. плотность = 4 – 0,34766 = 3,6523. У всех анализируемых групп соединений (в том числе представленных в сообщении I) наиболь-

шая электронная плотность в системе связей кольцо «В»→С-7→С-8→С-9 сосредоточена на С-8.

Анализируя значения электронных плотностей на С-8 соединений, рассматриваемых в данной статье, и ранее приведенных в нашем сообщении I, можно заметить, что наличие гидроксигруппы в кольце «А» (положение 4' у халконов и 7 у флаванонов и флавонов) практически не влияет на величину данного параметра. Для сравнения в таблице 4 представлены значения электронных плотностей на С-8 соединений, содержащих электронодонорные заместители в положении 1-4 кольца «В».*

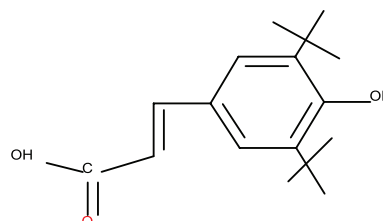
Из данных таблицы 3 следует, что значения электронных плотностей на С-8 у 2'-гидрокси- и 2',4'-дигидроксихалконов практически одинаковые, что наблюдалось и с малликеновскими зарядами (табл. 2). Такая же зависимость отмечается как для производных флаванона, не содержащих гидроксигруппу в кольце «А», так и 7-гидроксифлаванонов; у этих соединений отсутствует виниленовая группа С-7→С-8. Отсутствие последней формально исключает влияние +М-эффекта со стороны электронодонорных заместителей кольца «В» по цепи углеродных атомов С-6→С-7→С-8, однако, учитывая наличие гетероатома кислорода, можно предположить его участие в передаче электронных эффектов по цепи С-6→С-7→О→кольцо «А». Такое допущение справедливо, поскольку электронные плотности на С-8 у флаванонов и флавонов очень близки (табл. 3).

Таким образом, учитывая электрофильные свойства гидроксильного радикала, а также величины малликеновских зарядов и электронных плотностей, можно с высокой долей вероятности утверждать, что присоединение радикала ·ОН, возможно в первую очередь по положению С-8, что можно представить в виде схемы:



Данная схема согласуется с выводами в работе [13, 14], полученными на основе расчетов энтальпий образования радикальных аддуктов.

Ранее нами, в соответствии с прогнозом, было получено производное коричной кислоты, которое в арильном остатке главной цепи сопряжения (кольцо «В») содержало трет-бутильные радикалы в положениях С-2 и С-4 и гидроксигруппу у С-3 [12]. Оно проявило высокую церебропротекторную, антиоксидантную, эндотелиопротекторную и актопротекторную активности [15–18]:



4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил коричная кислота

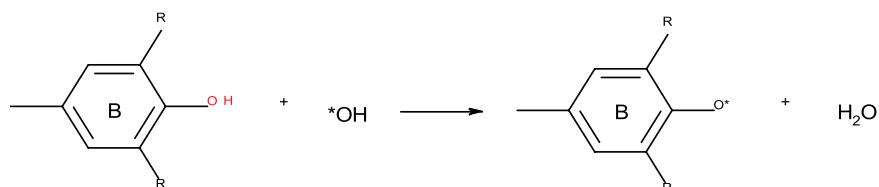
* С целью сравнения в таблицу 3 включены значения электронных плотностей для 2'-ОН-халкона и незамещенного по кольцу «А» флаванона.

Данное производное коричной кислоты по антиоксидантной активности достоверно превосходит аскорбиновую кислоту в 2,8 раза, рутин – в 5 раз, кверцетин – в 6 раз, дигидрокверцетин – в 4,6 раза [12].

Столь высокую активность можно объяснить как наличием стерически затрудненной гидроксигруппы у С-3, так и высокой электронной плотностью

(–4,3252) на С-8. Энергия Гиббса гомолитического расщепления связи О–Н по нашим уточненным данным составляет 181,29 кДж/моль.

Методом молекулярной динамики нами была смоделирована реакция, согласно которой реализуется процесс, приводящий к формированию высокоактивного и пространственно затрудненного фенок-сильного радикала:



Становится очевидным и неоспоримым тот факт, что циннамоильный фрагмент в качестве главной цепи сопряжения привносит наибольший вклад в реакционную способность по отношению к активным формам кислорода (АФК) и, следовательно, в фармакологическую активность. Данный вывод подтверждает ранее изложенные результаты [13, 14].

Перечисленные выше выводы явились обоснованием для прогнозирования производных халкона, флаванона и флавона, содержащих в арильном остатке «В» двух *трет*-бутильных радикалов в положениях 2,4 и гидроксигруппы при С-3 (табл. 1). Эти соединения являются пока виртуальными и со временем будут синтезированы, однако мы сочли необходимым

проанализировать их квантово-химические характеристики, которые приведены в таблицах 2–4.

В предыдущем сообщении мы указывали, что от величины индекса ненасыщенности (IUA) атома углерода, с которым связана гидроксигруппа зависит энергия Гиббса гомолитического разрыва связи Н–О: чем больше значение IUA, тем ниже энергия разрыва связи.

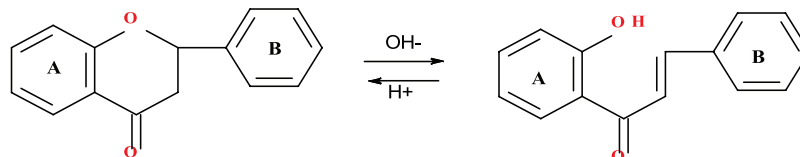
Учитывая близость квантово-химических характеристик прогнозируемых структур -14халкон, 14флаванон и 14флафон (табл. 1) с таковыми ранее полученного производного коричной кислоты, можно говорить об их высокой фармакологической активности, доказательством чему могут служить энергии Гиббса расщепления связи Н–О (табл. 4).

Таблица 4 – Свободная энергия Гиббса гомолитического разрыва связи О–Н

Структура	Индекс ненасыщенности IUA(C-3)	Энергия гомолитического разрыва связи О–Н
	0,167	–0181,29
	0,166	–178,31
	0,160	–163,08
	0,253	250

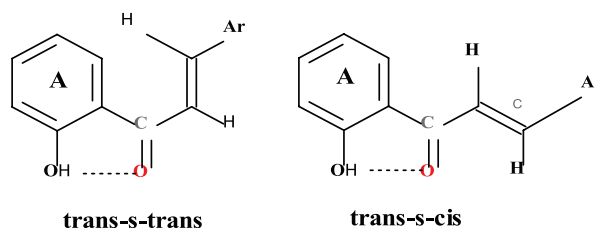
Следует отметить, что производные флавона относятся к системам с замкнутой цепью сопряжения. Хотя флаваноны тоже являются замкнутой системой, но в

них отсутствует сопряжение $\text{Ar}-\text{C}=\text{C}=\text{O}$ и по этой причине они способны при незначительном отклонении $\text{pH} > 7$ трансформироваться в соответствующие халконы:



Для халконов, как соединений с открытой цепью сопряжения, благодаря кросс-конъюгированной системе возможны различные геометрические изомеры,

из которых наиболее устойчивы производные с *trans*-конфигурацией виниленового фрагмента [19, 20]:



Такие структурные особенности халконов в отличие от флавонов свидетельствуют о дополнительных центрах комплементарности к биологическому субстрату, чем можно объяснить наличие более широкого спектра фармакологической активности, а также отсутствие проокислительных свойств [21].

Связевые числа (N_μ) и индексы ненасыщенности (IUA)

В методе молекулярных орбиталей Хюккеля (МОХ) для характеристики молекул используются значения порядков связи [9], которые характеризуют относительную прочность ковалентной связи, ее длину и реакционную способность. Сумма порядков всех связей, принадлежащих данному атому, определяет связевое число (N_μ), которое характеризует степень насыщенности конкретного атома. Чем больше значение N_μ , тем выше степень насыщенности, и, наоборот, чем меньше величина N_μ , тем больше способность данного атома к образованию новых связей. Данное свойство находится в тесной связи с индексом ненасыщенности (IUA) и теоретической валентностью (V_μ), между которыми существует зависимость:

$$\text{IUA} = V_\mu - N_\mu$$

Ниже в таблице 5 в качестве примера представлены матрицы квантово-химических параметров, полученных при анализе рассматриваемых в данном сообщении соединений.

Сопоставляя между собой значения N_μ на участке $\text{C}-1 \rightarrow \text{C}-6 \rightarrow \text{C}-7 \rightarrow \text{C}-8$ циннамоильного фрагмента анализируемых соединений (табл. 6), можно сделать ряд выводов:

1. у производных 2',4'-дигидрохалкона наблюдается увеличение значения N_μ от C-1 к C-7, которое затем несколько уменьшается у C-8;
2. аналогичная картина наблюдается у производных 7-гидроксифлаванонов;
3. у 7-гидроксифлавона значения N_μ у атомов C-1

и C-6 практически одинаковые и составляют в среднем 3,769, но у C-7 наблюдается увеличение данного параметра, который в среднем достигает значения 3,803;

4. на C-8 производных 7-гидроксифлавона очень резко уменьшается величина N_μ и составляет в среднем 3,696, что свидетельствует о повышении ненасыщенности данного атома;
5. на основании полученных данных можно сделать достоверный вывод о том, что активные формы кислорода (АФК) в первую очередь будут связываться флавоноидами по положению C-8 пропенонового фрагмента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем сообщении рассмотрены представители обширной группы природных соединений – флавоноидов: халконы, флаваноны и флавоны, содержащие электронодонорные заместители в кольце «В», т.е. в ароматическом ядре циннамоильного фрагмента. Все анализируемые структуры содержат гидроксигруппу в положении 4'-халконов и в положении 7-флаванонов и флавонов.*

Анализ и сопоставление таких параметров, как связевое число (N_μ), индекс ненасыщенности (IUA), электронная плотность свидетельствует об их незначительном различии между собой, однако общим для них является высокая электронная плотность на C-8. Характерно, что в циннамоильном фрагменте $\text{C}-1 \rightarrow \text{C}-6 \rightarrow \text{C}-7 \rightarrow \text{C}-8 \rightarrow \text{C}-9$ всех трех типов структур атомы C-7 характеризуются наибольшим значением N_μ и положительным малликовским зарядом, а C-8 – наименьшим связевым числом и наибольшей электронной плотностью. Это свидетельствует о том, что первичная атака электрофильного радикала $\text{HO}^\bullet$ наиболее вероятна по положению C-8.

* Соединения 14х, 14анон и 14он в природе не обнаружены и пока являются виртуальными. В одном из сообщений мы приведем методики их синтеза.

Таблица 5 – Квантово-химические параметры соединений 2-х, 2ф-анон и 2-он

Вещество 2х									
Атом (C _i)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Заряды, а.е.	0,34062	-0,26842	-0,04754	-0,23754	-0,04850	-0,23270	0,00332	-0,36401	0,54435
Связевые числа (N _μ)	3.747	3.787	3.831	3.841	3.808	3.768	3.841	3.764	3.737
Теорет. валентность (V _μ)	3.900	3.957	3.966	3.967	3.965	3.961	3.930	3.947	3.811
Индекс ненасыщенности (I _{UA})	0,153	0,170	0,135	0,126	0,157	0,193	0,089	0,183	0,074
Электронная плотность	36594	42684	40475	42375	40485	42327	39667	43640	34556
Вещество 2ф-анон									
Атом (C _i)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Заряды, а.е.	0,28456	-0,23074	-0,91736	0,19793	-0,08918	-0,18985	0,15385	-0,44670	0,52210
Связевые числа (N _μ)	3.777	3.803	3.842	3.844	3.823	3.788	3.829	3.811	3.761
Теорет. валентность (V _μ)	3.922	3.966	3.973	3.973	3.968	3.979	3.895	3.928	3.820
Индекс ненасыщенности (I _{UA})	0,145	0,163	0,131	0,129	0,145	0,191	0,066	0,117	0,059
Электронная плотность	3.7154	4.2307	4.0917	4.1979	4.0892	4.1899	3.8461	4.4487	3.4779
Вещество 2ф-он									
Атом (C _i)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Заряды, а.е.	0,34766	-0,26636	-0,04467	-0,23832	-0,03339	-0,25089	0,31826	-0,42655	0,51493
Связевые числа (N _μ)	3.759	3.784	3.833	3.838	3.808	3.727	3.792	3.709	3.792
Теорет. валентность (V _μ)	3.904	3.956	3.966	3.967	3.962	3.947	3.901	3.922	3.851
Индекс ненасыщенности (I _{UA})	0,145	0,172	0,133	0,129	0,154	0,220	0,109	0,213	0,059
Электронная плотность	3.6523	4.2664	4.0447	4.2383	4.0334	4.2509	3.6817	4.4266	3.4851

Таблица 6 – Значения связевых чисел на атомах углерода C-1→C-6→C-7→C-8*

Соединение, № п/п	2',4'-дигидроксиалкон I				7-ОН флаванон II				7-ОН флавон III			
	N _μ (C-1)	N _μ (C-6)	N _μ (C-7)	N _μ (C-8)	N _μ (C-1)	N _μ (C-6)	N _μ (C-7)	N _μ (C-8)	N _μ (C-1)	N _μ (C-6)	N _μ (C-7)	N _μ (C-8)
1	3,813	3,859	3,858	3,815	3,829	3,830	3,838	3,818	3,810	3,830	3,802	3,697
2	3,747	3,768	3,841	3,764	3,777	3,788	3,829	3,811	3,759	3,759	3,792	3,709
3	3,740	3,765	3,839	3,787	3,780	3,789	3,843	3,810	3,770	3,742	3,804	3,708
4	3,750	3,763	3,862	3,820	3,763	3,837	3,838	3,815	3,747	3,747	3,807	3,701
5	3,743	3,757	3,860	3,819	3,757	3,838	3,838	3,816	3,740	3,740	3,805	3,701
6	3,812	3,826	3,852	3,807	3,829	3,821	3,838	3,819	3,805	3,805	3,797	3,689
7	3,130	3,819	3,849	3,803	3,826	3,819	3,837	3,819	3,809	3,809	3,794	3,687
8	3,805	3,833	3,857	3,881	3,766	3,833	3,838	3,818	3,749	3,749	3,804	3,695
9	3,808	3,833	3,854	3,809	3,759	3,833	3,838	3,819	3,741	3,721	3,801	3,694
10	3,803	3,832	3,854	3,809	3,767	3,832	3,837	3,818	3,751	3,819	3,837	3,693
11	3,805	3,825	3,851	3,807	3,782	3,825	3,836	3,820	3,743	3,819	3,798	3,692
12	3,740	3,833	3,861	3,818	3,752	3,832	3,838	3,816	3,739	3,826	3,806	3,699
13	3,733	3,837	3,855	3,815	3,727	3,837	3,836	3,821	3,787	3,798	3,788	3,686
14	3,792	3,818	3,848	3,804	3,809	3,818	3,842	3,818	3,725	3,699	3,802	3,699

* Номера соединений соответствуют таблице 1

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не является спонсированным сторонними организациями.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Myhre O. Metal dyshomeostasis and inflammation in Alzheimer's and Parkinson's diseases: possible impact of environmental exposures / H. Utkilen, N. Duale, G. Brunborg, T. Hofer // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2013. – V. 2013. – P. 1–19. DOI: 10.1155/2013/726954.
2. Snodderly D. M. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins / D.M. Snodderly // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 1995. – V. 62, №6. – P. 1448–1461. DOI: 10.1093/ajcn/62.6.1448s.
3. Thome J. Evidence for increased oxidative stress in alcohol-dependent patients provided by quantification of in vivo salicylate hydroxylation products / J. Thome, J.J. Zhang, E. Davids, P. Foley, H.G. Weijers, G.A. Wiesbeck, J. Boning, P. Riederer, M. Gerlach // *Alcoholism, clinical and experimental research*. – 1997. – V. 21. – P. 82–85. DOI: 10.1111/J.1530-0277.1997.TB03732X.
4. Агаджанян В.С. Применение квантово-химических методов анализа для интерпретации антирадикальной активности в ряду гидроксипроизводных коричной кислоты / В.С. Агаджанян, Э.Т. Оганесян // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – Т. 42. – № 11. – С. 12–17. DOI: 10.30906/0023-1134-2008-42-11-12-17.
5. Оганесян Э.Т. 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 // *Фармация и фармакология*. – 2019 – Т. 7. – № 1. – С. 53–66. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66.
6. Литвиненко В.И. Природные флавоноиды. В книге «Технология и стандартизация лекарств». Ростов, ООО «Рирег». – 1996. – 784 с.
7. Справочник химика в 6 томах. М.: Химия. – 1964. – Т. 3. – 1005 с.
8. Neuvonen K. Taft equation in the light of NBO computations. Introduction of a novel polar computational substituent constant scale σ^*_q for alkyl groups / K. Neuvonen, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2012. – V. 981. – P. 52–58. DOI: 10.1016/j.comptc.2011.11.044.
9. Минкин В. И., Симкин Б. Я., Миняев Р. М. Теория строения молекул. Ростов-на-Дону. – 1997. – 560 с.
10. Краснов К.С. Молекулы и химическая связь. М. «Высшая школа». – 1977. – 280 с.
11. Жданов Ю.А. Теория строения органических соединений. М. «Высшая школа». – 1971. – 288 с.
12. Агаджанян В.С. Целенаправленный поиск соединения-лидера в ряду производных коричной кислоты, обладающих антирадикальной активностью / В.С. Агаджанян, Э.Т. Оганесян, В.Т. Абаев // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2010. – Т. 44. – № 7. – С. 21–26. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-7-21-26.
13. Оганесян Э.Т. Использование квантово-химических методов для обоснования антирадикального (ОН·) действия полигидроксиспиртов / Э.Т. Оганесян, Е.Г. Доркина, М.Р. Хочава, В.А. Тускаев, Ю.А. Мальцев // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2002. – Т. 36. – № 12. – С. 21–25.
14. Оганесян Э.Т. Исследование механизма реакции производных флавонола с гидроксильным радикалом полуэмпирическими методами / Э.Т. Оганесян, Ю.А. Мальцев, Д.Е. Творовский // *Журнал общей химии*. – 2001. – Т. 71. – № 6. – С. 999–1005.
15. Воронков А.В. Некоторые аспекты церебропротекторной активности 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил коричной кислоты при ишемическом повреждении головного мозга в эксперименте / А.В. Воронков, В.Т. Абаев, Э.Т. Оганесян, Д.И. Поздняков // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2018. – Т. 13. № 1.1. – С. 90–93. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13025.
16. Воронков А.В. Оценка антиоксидантной активности 4-гидрокси-3,5-дитретбутил коричной кислоты, мексидола и тиоктовой кислоты на модели фокальной ишемии головного мозга / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, Е.И. Хури, Ю.А. Кульбекова, А.А. Кобин // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 2017. – Т. 20. – № 2. – С. 48–52.
17. Воронков А.В. Изучение дозозависимого эндотелиотропного влияния соединения АТАСЛ в условиях ишемического повреждения головного мозга у крыс в эксперименте / А.В. Воронков, Э.Т. Оганесян, Д.И. Поздняков, В.Т. Абаев // *Вестник ВолгГМУ*. – 2017. – №1(61). – С. 54–58.
18. Воронков А.В. Аспекты актопротекторной активности некоторых природных соединений различной химической структуры / А.В. Воронков, Э.Т. Оганесян, А.Д. Геращенко // *Спортивная медицина: наука и практика*. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 92–96. DOI:10.17238/ISSN2223-2524.2017.1.92.
19. Иллиел Э. Основы стереохимии. – М: Бином; Лаборатория знаний. – 2014. – 120 с.
20. Цукерман С.В. Дипольные моменты с ИК-спектрами 4 и 4'-монозамещенных халконов / С.В. Цукерман, Ю.Н. Сузов, В.Г. Лаврушин // *ЖОХ*. – 1968. – Т. 38. – № 38. – С. 524–529.
21. Тараховский Ю.С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрашилов, Е.Н. Музафаров. Synchrobook, Пушино. – 2013. – 310 с.

АВТОРЫ

Оганесян Эдуард Тонинович – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru

Шатохин Станислав Сергеевич – аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-7891-8338. E-mail: Shatohin.stanislav95@yandex.ru