

УДК 547.814.5:544.18



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ (НО·) АКТИВНОСТИ РОДСТВЕННЫХ СТРУКТУР, СОДЕРЖАЩИХ ЦИННАМОИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ. III. ХАЛКОНЫ, ФЛАВАНОНЫ И ФЛАВОНЫ С ФЛОРОГЛЮЦИНОВЫМ ТИПОМ КОЛЬЦА «А»

Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин

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

E-mail: edwardov@mail.ru

Получено 03.07.2020

Принята к печати 30.12.2020

Изучено 42 производных халкона, флаванона и флавоны, имеющих флороглюциновый тип кольца «А» и содержащих одинаковые электронодонорные заместители в кольце «В». Флаваноиды с флороглюциновым типом кольца «А» наиболее распространены в природе, что обусловлено особенностями биогенетического формирования при участии малонильных и ацетильных фрагментов.

Цель. Выявление влияния гидроксигруппы в положении б' у халконов и в положении 5 у флаванонов и флавонов на связевые числа (N_с); индексы свободной валентности (F_с); Малликеновские заряды (a.e); электронную плотность; индексы ненасыщенности (IUA) атомов углерода C-1→C-6→C-7→C-8.

Материалы и методы. Перечисленные выше квантово-химические параметры анализируемых соединений рассчитаны полуэмпирическим методом PM7 (программа WinMopac 2016) на рабочей станции с процессором Intel Xeon E5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти.

Результаты. Квантово-химические характеристики рассматриваемых производных, имеющих флороглюциновый тип кольца «А», свидетельствуют о том, что ОН-группа в положении б' у халконов, (у соответствующих флаванонов и флавонов в положении 5) влияет по-разному: у халконов имеет место незначительное повышение отрицательного заряда (a.e) и электронной плотности, связевые числа принимают разные значения, что зависит от положения и числа заместителей в кольце «В». У флаванонов N_с практически остается на одном уровне 3,822–3,829. У флавонов значения связевых чисел N_с у C-8 находятся в интервале 3,700–3,706, а Малликеновские заряды находятся в пределах от –0,4120 до –0,4356. У замещенных по положению C-3 (6-флаванон и 7-флаванон) заряд равен –0,4436 и –0,4479 соответственно. У халконов заряд на C-7 имеет отрицательное значение у соединений 4х, 5х, 10х и 13х от –0,0204 до –0,0470. Остальные производные халкона, а также соответствующие флаваноны и флавоны, характеризуются положительным значением a.e на C-7. Исходя из связевых чисел (N_с), найдены индексы свободной валентности (F_с) для атомов углерода циннамоильного фрагмента C-1→C-6→C-7→C-8. При сопоставлении полученных данных установлено, что у халконов на атомах C-1→C-8 значения индексов свободной валентности находятся в пределах 0,900–0,980 у соединений 12х, 13х, где F_с>1. У флаванонов на атомах C-1, C-3 и C-5 (соединения 12анон и 13анон) индексы свободной валентности находятся в интервале 0,984–1,024, а у остальных атомов величина F_с примерно такая же, как у халконов. На атомах C-8 всех производных, а также C-1, C-3 и C-5 (соединения 12он, 13он) F_с≥1,0. Можно предположить, что при значениях F_с=0,850–0,955 для всех анализируемых соединений возможны реакции присоединения по двойной связи, а если F_с≥1, то присоединение будет проходить по свободнорадикальному механизму. Полученные данные свидетельствуют о том, что ОН-группа в положении б' у халкона и 5 у флаванонов – не оказывает существенного влияния на Малликеновский заряд (a.e) и электронную плотность на атомах C-8.

Заключение. На основании полученных данных установлено, что ОН-группа в положении б' кольца «А» халконов (в положении 5 у флаванонов и флаванонов) разнонаправлено влияет на величину связевых чисел: при переходе от халкона к флаванону N_с возрастает, а затем у флавоны резко уменьшается. Для атомов C-8 всех производных флавоны F_с≥1. Это вновь доказывает высказанный ранее нами вывод, что на начальном этапе электрофильный гидроксильный радикал присоединяется по положению C-8 циннамоильного фрагмента.

Ключевые слова: 2,4',6'-тригидроксиалконы; 5,7-дигидроксифлаваноны; 5,7-дигидроксифлавоны; связевые числа; индексы свободной валентности

Для цитирования: Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО·) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. III. Халконы, флаваноны и флавоны с флороглюциновым типом кольца «А». *Фармация и фармакология*. 2020;8(6):446-455. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-446-455

© Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин, 2020

For citation: E.T. Oganesyana, S.S. Shatokhin. Use of quantum-chemical parameters for forecasting antiradical (HO·) activity of related structures containing a cinnamoyl fragment. III. Chalcones, flavanones and flavones with phloroglucinic type of ring "A". *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):446-455. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-446-455

USE OF QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS FOR FORECASTING ANTIRADICAL (HO·) ACTIVITY OF RELATED STRUCTURES CONTAINING A CINNAMIC MOLD FRAGMENT. III. CHALCONES, FLAVANONES AND FLAVONES WITH PHLOROGLUCINIC TYPE OF RING "A"

E.T. Oganesyan, S.S. Shatokhin

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

E-mail: edwardov@mail.ru

Received 3 July 2020

Accepted 30 Dec 2020

42 derivatives of chalcone, flavanone and flavone having a phloroglucinic type of ring "A" and containing the same electron-donating substituents on ring "B", have been studied. Flavonoids with the phloroglucinic type of ring "A" are the most common in nature, which is due to the peculiarities of biogenetic formation with the participation of malonyl and acetyl fragments.

The aim. To determine the effect of the hydroxy group in position 6' of chalcones and in position 5 of flavanones and flavones on bond numbers (N_{μ}), free valence indices (F_{μ}), Mulliken charges (a.e), electron density, unsaturation indices (IUA) of the carbon atoms C-1 → C-6 → C-7 → C-8.

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

Results. The quantum-chemical characteristics of the considered derivatives having a phloroglucinic type of the "A" ring, indicate that the OH group in position 6' of chalcones (in the corresponding flavanones and flavones in position 5) has different effects: a slight increase occurs in chalcones negative charge (a.e.) and electron density, the bond numbers take different values, which depends on the position and number of substituents on the ring "B". In flavanones, N_{μ} practically remains at the same level of 3.822–3.829. For flavones, the binding numbers N_{μ} for C-8 are in the range of 3.700–3.706, and the Mulliken charges are in the range from –0.4120 to –0.4356. For position-substituted C-3 (6anone and 7anone), the charges are –0.4436 and –0.4479, respectively. The charge on C-7 of chalcones is negative for compounds 4x, 5x, 10x and 13x from –0.0204 to –0.0470. The remaining derivatives of the chalcone, as well as the corresponding flavanones and flavones, are characterized by a positive value of a.e. on C-7. Based on the bond numbers (N_{μ}), free valency indices (F_{μ}) have been found for the carbon atoms of the cinnamoyl fragment C-1 → C-6 → C-7 → C-8. When comparing the obtained data, it was found out that for chalcones on C-1 → C-8 atoms, the values of the free valence indices are in the range of 0.900–0.980 for compounds 12x, 13x, where $F_{\mu} > 1$. For flavanones on C-1, C-3, and C-5 atoms (compounds 12anone and 13anone), the free valence indices are in the range of 0.984–1.024, and for the remaining atoms the value of F_{μ} is approximately the same as that of chalcones. On the C-8 atoms of all the derivatives, as well as on C-1, C-3 and C-5 (compounds 12one, 13one), $F_{\mu} \geq 1.0$. It can be assumed that at values of $F_{\mu} = 0.850–0.955$ for all the analyzed compounds, coupling reactions on the double bond are possible, and if $F_{\mu} \geq 1$, the coupling will take place according to the free radical mechanism. The data obtained indicate that the OH group in position 6' for the chalcone and 5 for the flavanones, does not significantly effect the Mulliken charge (a.e) and the electron density on C-8 atoms.

Conclusion. It has been established that the OH group in position 6' of the "A" ring of chalcones (in position 5 of the "A" ring in flavones and flavanones) has a conflicting effect on the bond numbers: when passing from chalcone to flavanone, N_{μ} increases, and then, in flavone, sharply decreases. For C-8 of all flavone derivatives, $F_{\mu} \geq 1$. The following conclusion has been confirmed: at the initial stage of the reaction the electrophilic hydroxyl radical is attached at the C-8 position of the cinnamoyl fragment

Keywords: 2',4',6'-trihydroxychalcones, 5,7-dihydroxyflavanones, 5,7-dihydroxyflavones, bond numbers, free valence indices

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в природе наиболее распространенными являются флавоноиды с флороглюциновым типом кольца «А» [1–4].

В продолжение наших предыдущих сообщений [5, 6] в настоящей работе представлена интерпретация квантово-химических характеристик произво-

дных халкона, флаванона и флавонона, характеризующихся флороглюциновым типом кольца (всего 42 соединения) и имеющих электронодонорные заместители в кольце «В».

ЦЕЛЬ. Выявление влияния на квантово-химические параметры гидроксигруппы в положении 6' у производных халкона, которые при гетероцикли-

зации переходят в соответствующие флаваноны и флавоны, а также вычисление индексов свободной валентности (F_{μ}) атомов углерода главной цепи сопряжения для объяснения реакционной способности изучаемых соединений по отношению к гидроксильному радикалу ОН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Расчет квантово-химических параметров соединений, представленных в работе, осуществлен на рабочей станции с процессором Intel Xeon E5-1620; 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем сообщении излагаются данные по анализу квантово-химических характеристик структур, представленных в таблице 1.

Связевые числа (N_{μ}), индексы свободной валентности (F_{μ})

Реакционную способность органических молекул удобно объяснять с учетом индексов свободной валентности соответствующих участков.

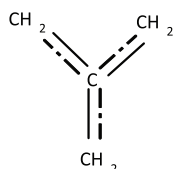
Между данным параметром и связевым числом существует взаимосвязь [7]:

$$F_{\mu} = N_{\mu} - N_{\mu}^{\max}$$

Здесь уместно более подробно изложить физический смысл связевого числа, ибо оно фактически является суммой порядков всех связей, примыкающих к данному атому [7].

Величина N_{μ} отражает степень насыщенности конкретного атома: чем больше N_{μ} , тем более насыщеннее конкретный атом и, наоборот, чем меньше значение N_{μ} , тем более выражена тенденция данного атома к формированию новых связей.

Теоретический максимум суммы порядков связей должен быть равен 4,732, что принято считать постоянной величиной. Она соответствует сумме порядков связей атома углерода, связанного тремя σ -связями и тремя π -связями с соседними атомами в бирадикале триметилметана [8, 9].



Следует отметить, что по величине F_{μ} можно судить о возможности протекания реакции присоединения с участием соединений, содержащих π -связи: чем выше F_{μ} , тем более выражена активность к присоединению нейтральных частиц. При значениях $F_{\mu} > 1$ в этих реакциях будет преобладать радикальный механизм.

В таблицах 2–4 приведены числовые значения индексов свободной валентности атомов углерода главной цепи сопряжения анализируемых групп соединений.

Производные 2,4,6'-тригидроксиалкона

В отсутствие заместителей в кольце «В» (соединение 1 хал) наименьшим связевым числом 3,779 ($F_{\mu}=0,953$) характеризуется атом С-8, следовательно, присоединение гидроксильного радикала максимально вероятно именно по этому положению.

Несколько больше связевые числа у С-1 и С-5 (3,813) со значением индекса свободной валентности 0,919 у обоих атомов. У остальных атомов С-2, С-4, С-6 и С-7 величины N_{μ} находятся в пределах 3,850, при значении F_{μ} от 0,881 до 0,884.

Введение гидроксигруппы в положение С-1 кольца «В» (соединение 2 хал) способствует снижению связевого числа этого атома до 3,745 ($F_{\mu}=0,987$ при $a.e.=+0,3426$) по сравнению с тем же положением у незамещенного кольца В, где $N_{\mu}=3,813$ ($F_{\mu}=0,919$ при $a.e.=-0,1183$). В этом же соединении наименьшее связевое число у С-8 ($N_{\mu}=3,732$, $F_{\mu}=1,000$, $a.e.=-0,3721$), а у атома С-6 $N_{\mu}=3,765$ ($F_{\mu}=0,967$, $a.e.=-0,2414$).

Относительно низкими значениями связевых чисел и индексов свободной валентности характеризуются положения С-2 и С-5, где N_{μ} соответственно равны 3,788 ($F_{\mu}=0,944$) и 3,806 ($F_{\mu}=0,926$). Замена ОН-группы при С-1 на OCH_3 сохраняет указанные закономерности на атомах С-1, С-2, С-5, С-6 и С-8 (табл. 2).

У соединения 4хал ОН-группы находится в положении С-2 и это способствует понижению значения связевого числа при атомах С-1 ($N_{\mu}=3752$, $F_{\mu}=0,980$, $a.e.=-0,2504$), С-3 ($N_{\mu}=3769$, $F_{\mu}=0,963$, $a.e.=-0,3068$). У С-8 значение N_{μ} значительно ниже ($N_{\mu}=3822$, $F_{\mu}=0,910$, $a.e.=-0,3225$), чем у С-1 и С-3.

Метоксигруппа в положении С-2 (соединение 5х) способствует понижению значения связевого числа на С-1 ($N_{\mu}=3,746$, $F_{\mu}=0,986$, $a.e.=-0,2567$) и С-3 ($N_{\mu}=3,767$, $F_{\mu}=0,965$, $a.e.=-0,2964$). Что касается атома С-8, то здесь $N_{\mu}=3,823$ ($F_{\mu}=0,909$, $a.e.=-0,3575$).

Гидроксигруппа в положении С-3 (соединение 6х) способствует существенному снижению величины связевого числа ($N_{\mu}=3,768$, $F_{\mu}=0,964$, $a.e.=-0,3475$) по сравнению с остальными атомами углерода в соединении 6х. Достаточно низкие значения связевых чисел наблюдаются у С-2 ($N_{\mu}=3,788$, $F_{\mu}=0,944$, $a.e.=-0,2618$) и С-4 ($N_{\mu}=3,778$, $F_{\mu}=0,954$, $a.e.=-0,3219$). В случае OCH_3 в положении С-3 (соединение 7х) сохраняются практически те же особенности, что и у 6х.

Две гидроксигруппы или две метоксигруппы (соединения 8х и 11х) в положениях С-2 и С-3 оказывают конкурентное влияние на пропеноновый фрагмент С-7→С-8→С-9. Согласно σ -константам Тафта заместителей для С-3-ОН-группы $\sigma = -0,370$, для OCH_3 $\sigma = -0,268$; для С-2-ОН группы $\sigma = +0,127$, для OCH_3 $\sigma = +0,115$ [10]. Подобный тип замещения способствует снижению величины N_{μ} до 3,763 и 3,765 (С-2 и С-3 ди-ОН), 3,765 и 3,757 (С-2 и С-3 ди- OCH_3) на атомах С-4 и С-5 соответственно кольцо «В»).

Таблица 1 – Производные халкона, флаванона и флавонона с флороглюциновым кольцом «А»*

Соединения, № п/п	Халконы														Флаваноны													
	Х														анон													
	Природа заместителей в кольце «В»																											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
2	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H
3	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H
4	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H
5	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H
6	H	H	OH	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H	H	OH	H	H
7	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H
8	H	OH	OH	H	H	OH	OH	H	H	OH	OH	H	H	OH	OH	H	H	OH	OH	H	H	OH	OH	H	H	OH	OH	H
9	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	OH	H
10	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H
11	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H
12	H	OH	OH	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	H
13	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
14	H	C(CH ₃) ₃	OH	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	OH	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	OH	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	OH	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	OH	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	OH	C(CH ₃) ₃	H	C(CH ₃) ₃	OH	C(CH ₃) ₃

Примечание: * – производные халкона, флаванона и флавонона под №14 являются виртуальными, которые в соответствии с прогнозом будут синтезированы позже; ** – нумерация углеродных атомов соответствует генерируемому расчетными программами цифрам

Таблица 2 – Значения связевых чисел (Nμ) и индексов свободной валентности (Fμ) на атомах C-1→C-6→C-7→C-8 главной цепи сопряжения* производных 2',4',6-тригидроксиалкона (условно x) Fμ=N_{max} –Nμ

№ п/п	Атомы углерода R	C-1		C-2		C-3		C-4		C-5		C-6		C-7		C-8	
		Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ
1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	3,813	0,919	3,851	0,881	3,835	0,897	3,853	0,879	3,813	0,919	3,858	0,874	3,848	0,884	3,779	0,953
2	R ₁ =OH, R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	3,745	0,987	3,788	0,944	3,829	0,903	3,842	0,89	3,806	0,926	3,765	0,967	3,829	0,903	3,732	1,000
3	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	3,766	0,966	3,78	0,952	3,838	0,894	3,837	0,895	3,82	0,912	3,790	0,942	3,861	0,871	3,828	0,904
4	R ₂ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	3,752	0,980	3,793	0,939	3,769	0,963	3,846	0,886	3,806	0,926	3,856	0,876	3,877	0,855	3,822	0,910
5	R ₂ =OCH ₃ , R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	3,746	0,986	3,796	0,936	3,767	0,965	3,847	0,885	3,804	0,928	3,857	0,875	3,875	0,857	3,823	0,909
6	R ₃ =OH, R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	3,813	0,919	3,788	0,944	3,771	0,961	3,778	0,954	3,809	0,923	3,853	0,879	3,842	0,890	3,768	0,964
7	R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	3,815	0,917	3,782	0,95	3,772	0,96	3,775	0,957	3,809	0,923	3,829	0,903	3,839	0,893	3,765	0,967
8	R ₂ =R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	3,805	0,927	3,786	0,946	3,762	0,97	3,763	0,963	3,765	0,967	3,837	0,895	3,845	0,887	3,773	0,953
9	R ₂ =OCH ₃ , R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	3,808	0,924	3,779	0,953	3,758	0,974	3,761	0,971	3,762	0,97	3,835	0,897	3,842	0,890	3,771	0,961
10	R ₂ =OH, R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	3,809	0,923	3,788	0,944	3,76	0,972	3,763	0,969	3,764	0,968	3,840	0,892	3,873	0,859	3,810	0,922
11	R ₂ =R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	3,805	0,927	3,779	0,953	3,75	0,982	3,765	0,967	3,757	0,975	3,835	0,897	3,840	0,892	3,768	0,964
12	R ₂ =R ₃ =R ₄ =OH, R ₁ =H	3,798	0,994	3,776	0,956	3,708	1,024	3,77	0,962	3,736	0,996	3,850	0,882	3,852	0,880	3,784	0,948
13	R ₂ =R ₃ =R ₄ =OCH ₃ , R ₁ =H	3,729	1,003	3,776	0,956	3,692	1,04	3,768	0,964	3,721	1,011	3,854	0,878	3,874	0,858	3,820	0,912
14	R ₂ =R ₄ =C(CH ₃) ₂ , R ₃ =OH, R ₁ =H	3,794	0,938	3,794	0,938	3,748	0,984	3,79	0,942	3,798	0,934	3,834	0,898	3,858	0,874	3,788	0,944

Примечание:* – нумерация атомов углерода главной цепи сопряжения приведена в соответствии с цифрами, генерируемыми расчетными программами

Таблица 3 – Значения связевых чисел (Nμ) и индексов свободной валентности (Fμ) на атомах C-1→C-6→C-7→C-8 главной цепи сопряжения* производных 5,7-дигидроксифлаванона (условно анон)

№ п/п	Атомы углерода R	C-1		C-2		C-3		C-4		C-5		C-6		C-7		C-8	
		Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ
1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	3,829	0,903	3,849	0,883	3,844	0,888	3,85	0,882	3,828	0,904	3,840	0,892	3,838	0,894	3,827	0,905
2	R ₁ =OH, R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	3,776	0,956	3,795	0,937	3,842	0,89	3,843	0,889	3,822	0,91	3,770	0,962	3,832	0,900	3,819	0,913
3	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =R ₃ =R ₄ =H	3,780	0,952	3,801	0,931	3,842	0,89	3,842	0,89	3,828	0,94	3,792	0,940	3,839	0,893	3,817	0,915
4	R ₂ =OH, R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	3,762	0,970	3,792	0,94	3,773	0,959	3,845	0,887	3,814	0,918	3,841	0,891	3,839	0,893	3,826	0,906
5	R ₂ =OCH ₃ , R ₁ =R ₃ =R ₄ =H	3,757	0,975	3,795	0,937	3,77	0,962	3,846	0,886	3,813	0,919	3,842	0,890	3,837	0,895	3,827	0,905
6	R ₃ =OH, R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	3,828	0,904	3,785	0,947	3,784	0,948	3,777	0,955	3,823	0,909	3,820	0,912	3,835	0,897	3,826	0,906
7	R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₂ =R ₄ =H	3,830	0,902	3,779	0,953	3,785	0,947	3,774	0,958	3,824	0,908	3,817	0,915	3,835	0,897	3,828	0,904
8	R ₂ =R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	3,764	0,968	3,778	0,954	3,749	0,983	3,798	0,934	3,832	0,919	3,832	0,900	3,837	0,895	3,827	0,905
9	R ₂ =OCH ₃ , R ₃ =OH, R ₁ =R ₄ =H	3,759	0,973	3,776	0,956	3,746	0,986	3,796	0,936	3,814	0,918	3,833	0,899	3,836	0,896	3,829	0,903
10	R ₂ =OH, R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	3,767	0,965	3,771	0,961	3,754	0,978	3,792	0,94	3,814	0,918	3,831	0,901	3,835	0,897	3,826	0,906
11	R ₂ =R ₃ =OCH ₃ , R ₁ =R ₄ =H	3,782	0,950	3,767	0,965	3,76	0,972	3,779	0,953	3,82	0,912	3,824	0,908	3,835	0,897	3,829	0,903
12	R ₂ =R ₃ =R ₄ =OH, R ₁ =H	3,748	0,984	3,772	0,96	3,712	1,02	3,776	0,966	3,748	0,984	3,833	0,899	3,838	0,894	3,822	0,910
13	R ₂ =R ₃ =R ₄ =OCH ₃ , R ₁ =H	3,739	0,993	3,767	0,965	3,69	1,042	3,769	0,963	3,722	1,01	3,841	0,891	3,837	0,895	3,831	0,901
14	R ₂ =R ₄ =C(CH ₃) ₃ , R ₃ =OH, R ₁ =H	3,804	0,928	3,793	0,939	3,755	0,977	3,785	0,947	3,811	0,921	3,818	0,914	3,838	0,894	3,829	0,903

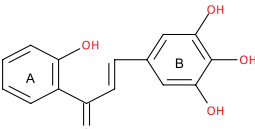
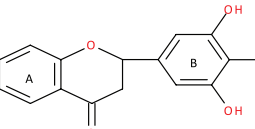
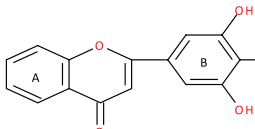
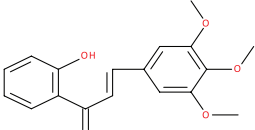
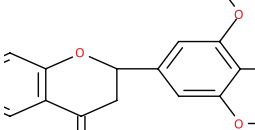
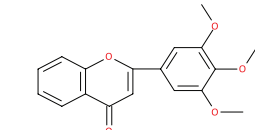
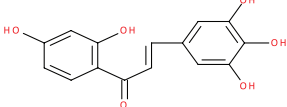
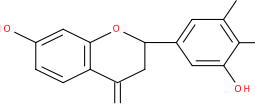
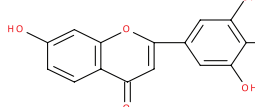
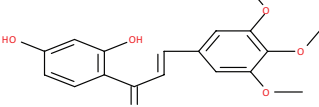
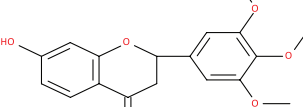
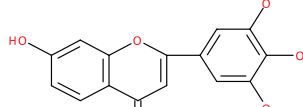
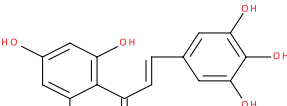
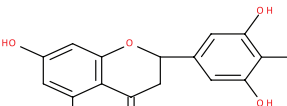
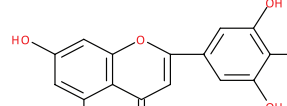
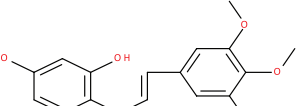
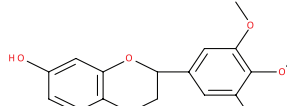
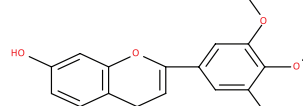
Примечание: * – нумерация атомов углерода главной цепи сопряжения приведена в соответствии с цифрами, генерируемыми расчетными программами

Таблица 4 – Значения связевых чисел (Nμ) и индексов свободной валентности (Fμ) на атомах C-1→C-6→C-7→C-8 главной цепи сопряжения* производных 5,7-дигидроксифлавона (условно он)

№ п/п	Атомы углерода R	C-1		C-2		C-3		C-4		C-5		C-6		C-7		C-8	
		Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ	Nμ	Fμ
1	$R_1=R_2=R_3=R_4=H$	3,808	0,924	3,851	0,881	3,835	0,897	3,852	0,88	3,809	0,923	3,829	0,903	3,793	0,939	3,701	1,031
2	$R_1=OH, R_2=R_3=R_4=H$	3,759	0,973	3,785	0,947	3,832	0,9	3,837	0,895	3,807	0,925	3,724	1,008	3,782	0,950	3,712	1,02
3	$R_1=OCH_3, R_2=R_3=R_4=H$	3,769	0,963	3,77	0,962	3,834	0,898	3,834	0,898	3,81	0,922	3,739	0,993	3,793	0,939	3,712	1,02
4	$R_2=OH, R_1=R_3=R_4=H$	3,745	0,987	3,798	0,934	3,771	0,961	3,848	0,884	3,797	0,935	3,837	0,895	3,798	0,934	3,707	1,25
5	$R_2=OCH_3, R_1=R_3=R_4=H$	3,738	0,994	3,8	0,932	3,767	0,965	3,848	0,884	3,795	0,937	3,838	0,894	3,796	0,936	3,705	1,027
6	$R_3=OH, R_1=R_2=R_4=H$	3,805	0,927	3,789	0,943	3,769	0,963	3,774	0,958	3,805	0,927	3,798	0,934	3,787	0,945	3,694	1,038
7	$R_3=OCH_3, R_1=R_2=R_4=H$	3,808	0,924	3,783	0,949	3,771	0,961	3,771	0,961	3,805	0,927	3,794	0,938	3,783	0,949	3,691	1,041
8	$R_2=R_3=OH, R_1=R_4=H$	3,746	0,986	3,784	0,948	3,742	0,99	3,794	0,938	3,796	0,936	3,820	0,912	3,793	0,939	3,700	1,032
9	$R_2=OCH_3, R_3=OH, R_1=R_4=H$	3,738	0,994	3,781	0,951	3,738	0,994	3,793	0,939	3,796	0,936	3,819	0,913	3,790	0,942	3,698	1,034
10	$R_2=OH, R_3=OCH_3, R_1=R_4=H$	3,749	0,983	3,788	0,944	3,746	0,986	3,79	0,942	3,796	0,936	3,816	0,916	3,789	0,943	3,697	1,035
11	$R_2=R_3=OCH_3, R_1=R_4=H$	3,741	0,991	3,775	0,957	3,743	0,989	3,788	0,944	3,796	0,936	3,816	0,916	3,787	0,945	3,697	1,035
12	$R_2=R_3=R_4=OH, R_1=H$	3,737	0,995	3,776	0,956	3,709	1,023	3,771	0,961	3,732	1,0	3,825	0,907	3,797	0,935	3,705	1,027
13	$R_2=R_3=R_4=OCH_3, R_1=H$	3,723	1,009	3,771	0,961	3,689	1,043	3,773	0,959	3,71	1,022	3,833	0,899	3,791	0,941	3,704	1,028
14	$R_2=R_4=C(CH_3)_3, R_3=OH, R_1=H$	3,785	0,947	3,794	0,938	3,742	0,99	3,787	0,945	3,79	0,942	3,795	0,937	3,777	0,955	3,689	1,043

Примечание: * – нумерация положений в соответствии с генерируемыми расчетными программами цифрами

Таблица 5 – Сравнительные квантово-химические характеристики атома С-8 производных 2'-гидрокси-, 2',4'-дигидрокси- и 2',4',6'-тригидроксиалконов, содержащих заместители в положениях 3, 4, 5 кольца «В»*

			
а.е.	-0,3016	-0,4337	-0,4337
Nμ	3,817	3,815	3,815
Fμ	0,915	0,917	0,917
эл.пл.	4,3195	4,3737	4,4337
			
а.е.	-0,3136	-0,4370	-0,4370
Nμ	3,813	3,821	3,821
Fμ	0,919	0,911	0,911
эл.пл.	4,3136	4,4370	4,437
			
а.е.	-0,3013	-0,4342	-0,4158
Nμ	3,818	3,816	3,699
Fμ	0,914	0,916	1,033
эл.пл.	4,3013	4,4343	4,4158
			
а.е.	0,3130	-0,4378	-0,4495
Nμ	3,815	3,821	3,686
Fμ	0,917	0,911	1,046
эл.пл.	4,3113	4,4378	4,4495
			
а.е.	-0,3115	-0,4252	-0,4170
Nμ	3,784	3,822	3,705
Fμ	0,948	0,91	1,027
эл.пл.	4,3115	4,4253	4,4170
			
а.е.	-0,3265	-0,4291	-0,4190
Nμ	3,820	3,831	3,704
Fμ	0,912	0,901	1,028
эл.пл.	4,3266	4,4292	4,4190

Примечание: * – в таблицах 8–10 нумерация положений углеродных атомов показана согласно общепринятой для халконов, флаванонов и флавонов

У соединений 9x и 10x, где 2-OH и 3-OCH₃ (2-OCH₃ и 3-OH) на всех атомах углерода пропенового фрагмента наблюдается практически одинаковые значения N_{μ} и F_{μ} .

Наиболее характерные особенности наблюдаются в соединениях 12x и 13x, где кольцо «В» представлено остатком пирогаллола или его сполна метилированного производного. Такое расположение гидроксигрупп характерно для природных флавоноидов – мирицетина, трицетина и трицина [1–3], которые являются наиболее активными антиоксидантами [10] в отношении радикала ОН. Атомы С-1, С-2, С-5, С-8 характеризуются примерно одинаковыми значениями N_{μ} и F_{μ} как у 12x, так и 13x (табл. 2).

Одна очень важная особенность: атомы углерода в кольце «В», с которыми связаны электронодонорные ОН и OCH₃ группы характеризуются положительным зарядом (С-1 у 2x и 3x; С-2 у 4x и 5x; С-3 у 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 11x, 12x и 14x; С-4 у 8x, 9x, 10x, 11x, 12x, 13x). Из таблицы 2 видно, что перечисленные атомы углерода характеризуются достаточно высокими значениями индексов свободной валентности, однако наличие на этих атомах положительного заряда исключает присоединение к ним на начальной стадии электрофильного гидроксильного радикала.

Производные 5,7-дигидроксифлаванона

В таблице 3 приведены значения N_{μ} и F_{μ} для анализируемых флаванонов. Сравнивая их с аналогичными характеристиками для халконов (табл. 2), можно заметить, что у флаванонов связевые числа и, соответственно, индексы свободной валентности принципиально не отличаются от таковых халконов.

У флаванонов 12анон и 13анон на атомах С-1, С-3, С-5 значения F_{μ} очень близки или равны 1,0, что свидетельствует о предрасположенности указанных положений кольца «В» к присоединению, возможно, по радикальному механизму.

Значения индексов свободной валентности атомов С-6, С-7 и С-8 также свидетельствуют о способности этих атомов к реакциям присоединения.

Производные 5,7-дигидроксифлаванона

Необходимо отметить, что в данной группе производных у всех соединений, без исключения, атом углерода С-7 характеризуется положительным Малликовским зарядом –а.е.

Аналогичная картина наблюдается у атомов С-2 (соединения 4, 5, 9, 10-13он), С-3 (соединения 6-12он и 14он) и С-4 (соединения 12он и 13он).

Наличие положительного заряда на атомах углерода в указанных положениях свидетельствует о том, что на начальном этапе исключается присоединение электрофильного гидроксильного радикала по перечисленным атомам углерода.

Вместе с тем положение С-8 характеризуется такими особенностями, как низкие по сравнению с

другими атомами углерода значения связевых чисел ($N_{\mu}=3,689-3,712$) в сочетании с достаточно высокими индексами свободной валентности ($F_{\mu}=1,02-1,25$) (табл. 4). На этом же атоме углерода отрицательный Малликовский заряд находится в пределах от $-0,4122$ до $-0,4508$.

Таким образом, положение С-8 является наиболее вероятным центром, куда на начальном этапе должен присоединиться радикал ОН.

Понятно, что взаимодействие атакующей частицы с данным углеродным атомом виниленовой группы повлечет за собой перераспределение электронной плоскости, связевых чисел, Малликовско-го заряда и индексов свободной валентности. Это в свою очередь приведет к формированию новых нуклеофильных центров, куда присоединится последующий ОН-радикал, и так далее до тех пор, пока в продуктах трансформации флавоноидов атомы углерода не станут предельно насыщенными, о чем можно будет судить каждый раз по изменяющимся значениям связевых чисел, индексов свободной валентности, а также зарядов атомов углерода и их электронной плотности.

Такой подход, на наш взгляд, создает предпосылки для количественной оценки соотношения числа молей радикала ОН к 1 моль исходного флавоноидов в процессе их взаимодействия.

В таблице 5 приведены сравнительные квантово-химические характеристики атомов С-8 в анализируемых группах халконов, флаванонов и флавоноидов, содержащих электронодонорные заместители в кольцах «А» и «В». Выбор соединений, содержащих три -ОН и -OCH₃-группы (пирогаллольный тип замещения) обусловлен, прежде всего, их наибольшей антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что было доказано экспериментально [10–12].

Из таблицы следует, что при переходе от халконов к флаванонам, связевые числа (N_{μ}) уменьшаются, что влечет за собой увеличение значения индексов свободной валентности (F_{μ}), а это свидетельствует об усилении реакционной способности атома С-8 в отношении электрофильного гидроксильного радикала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статья посвящена анализу квантово-химических параметров халконов, флаванонов и флавоноидов, у которых кольцо «А» представлено флороглюциновым типом, а в кольце «В» всех трех групп соединений в одинаковых положениях содержатся электронодонорные –ОН и –OCH₃ группы. У трех соединений –14x, 14анон и 14он в кольце «В» содержатся два трет-бутильных заместителя и фенольный гидроксил между ними (табл.1), т.е. кольцо «В» представляет собой пространственно затрудненный фенол, который за счет гомолитического разрыва связи О-Н способен образовать устойчивый феноксильный радикал, который активно взаимодействует с гидрок-

сильным радикалом, о чем было изложено в нашем сообщении I.

Для атомов углерода главной цепи сопряжения C-1→C-6→C-7→C-8 найдены индексы свободной валентности (F_{μ}).

Установлено, что ОН-группа в положении 6' кольца «А» халконов, а у флаванонов и флавонов – это положение 5 кольца «А» влияет разнонаправлено на величину связевых чисел: при переходе от халкона к флаванону N_{μ} возрастает, а затем у флавонов рез-

ко уменьшается. Используя зависимость $F_{\mu} = N_{\mu} - N_{\mu}^{\max}$ найдены соответственно индексы свободной валентности, которые для атомов C-8 всех производных флавонов соответствуют выражению $F_{\mu} \geq 1$. Это вновь доказывает высказанный ранее нами вывод, что на начальном этапе электрофильный гидроксильный радикал присоединяется по положению C-8 циннамоильного фрагмента. На это указывают также Малликеновский заряд ($a.e$) и электронная плотность на данном атоме.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Оганесян – поиск и анализ литературы, интерпретация полученных результатов, написание текста рукописи; С.С. Шатохин – поиск и анализ литературы, выполнение квантово-химических расчетов, интерпретация полученных результатов

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Karrer W. Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe. Birkhäuser, Basel. – 1958. – Vol. 12. – 1216 p. DOI: 10.1007/978-3-0348-6808-2.
- Литвиненко В.И. Природные флавоноиды. В книге «Технология и стандартизация лекарств». – Харьков: ООО «РИРЕГ». – 1996. – 784 с.
- Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений. – Алма-Ата: Наука. – 1978. – 218 с.
- Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Synchronobok. Пушино. – 2013. – 310 с.
- Оганесян Э.Т., Шатохин С.С., Глушко А.А. 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. – Т. 7. – №1. – С. 53–66. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66.
- Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО·) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. II. Производные 2',4'-дигидроксиалкона, а также флаванона и флавонов, содержащие гидроксигруппу в положении 7 // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – №2. – 112–123. DOI:10.19163/2307-9266-2020-8-2-112-123.
- Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. Ростов-на-Дону: Феникс. – 1997. – 560 с.
- Жданов Ю.А. Теория строения органических соединений. – М. «Высшая школа». – 1971. – 288 с.
- Краснов К.С. Молекулы и химическая связь. – М. «Высшая школа». – 1977. – 280 с.
- Справочник химика. Т. 3. Химическое равновесие и кинетика. Свойства растворов. Электродные процессы / гл. ред. Б. П. Никольский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Химия, Ленингр. отд-ние. – 1964. – 1005 с.
- Оганесян Э.Т., Мальцев Ю.А., Творовский Д.Е. Исследование механизма реакции производных флавонов с гидроксильным радикалом полуэмпирическими методами // Журнал общей химии. – 2001. – Т. 71. – №6. – С. 999–1005.
- Оганесян Э.Т., Доркина Е.Г., Хочаева М.Р., Тускаев В.А., Мальцев Ю.А. Использование квантово-химических методов для обоснования антирадикального (ОН·) действия полигидроксиалконов // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36. – №12. – С. 21–25.

АВТОРЫ

Оганесян Эдуард Тонилович – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail:edwardov@mail.ru

Шатохин Станислав Сергеевич – аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7891-8338. E-mail: Shatohin.stanislav95@yandex.ru