

УДК 547.814.5:544.18



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ (НО•) АКТИВНОСТИ РОДСТВЕННЫХ СТРУКТУР, СОДЕРЖАЩИХ ЦИННАМОИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ. IV. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ МЕЖДУ ИНДЕКСАМИ НЕНАСЫЩЕННОСТИ И ПРОИЗВОДНЫМИ ФЛАВОНА С ФЛОРОГЛЮЦИНОВЫМ КОЛЬЦОМ «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, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: edwardov@mail.ru

Получено 20.07.2020

Принята к печати 15.01.2021

Изучены квантово-химические параметры 52 производных, относящихся к флаванонам, флаванололам, флаванонам и флаванололам с флороглюциновым типом кольца «А», и содержащими электронодонорные заместители в кольце «В». **Цель.** Анализ динамики изменения электронной плотности, связей чисел, индексов свободной валентности и ненасыщенности на атомах углерода С-7→С-8 винилового группы главной цепи сопряжения во взаимосвязи с положением и числом заместителей в кольце «В» и видом фармакологической активности.

Материалы и методы. Квантово-химические параметры анализируемых 4-х групп соединений рассчитаны полуэмпирическим методом PM7 (программа WinMopac 2016) на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти.

Результаты и обсуждение. При сопоставлении квантово-химических параметров анализируемых соединений установлено, что при формировании кратной связи С-7→С-8 индексы свободной валентности и ненасыщенности возрастают на обоих углеродных атомах винилового группы у флавонов и флаванолов по сравнению с соответствующими флаванонами и флаванололами. Это объясняется тем, что величина связей чисел N_{μ} на этих атомах, наоборот, уменьшается ($F_{\mu} = 4,732 - N_{\mu}$). Переход от флаванона к флаванону сопровождается формированием винилового группы С-7→С-8, в связи с чем оба атома из sp^3 -гибридизованного состояния переходят в sp^2 -состояние. Следствием такой трансформации является изменение значения электроотрицательности и увеличением индекса ненасыщенности атомов С-7 и С-8: $C\ sp^3=2,5$; $C\ sp^2=2,8$. Вместе с тем переход от флаванона к флаванону приводит к образованию сопряженной системы с участием π -электронов ароматического ядра «В», атомов С-7, С-8 и карбонила что принято называть «главной цепью сопряжения». Указанные структурные изменения, а именно, переход от менее окисленного флаванона к более окисленному флаванону способствует уменьшению электронной плотности на атомах С-7 и С-8, и увеличению суммарной ненасыщенности молекул в целом. Малликиеновские заряды на С-7 всех групп соединений характеризуются положительным значением. Что касается атомов углерода фрагмента «В», то здесь выявлены следующие особенности: при наличии одного заместителя –ОН или –ОН₂ на атоме углерода, с которым связан заместитель, Малликиеновский заряд – положительный; если в кольце «В» имеются два заместителя –ОН или –ОН₂, а также две –ОН₂ группы, то атомы углерода, связанные с указанными заместителями, тоже имеют положительный Малликиеновский заряд; в случае тригидроксизамещенных у С-2', С-3' и С-4' кольца «В» все три атома углерода характеризуются положительным Малликиеновским зарядом; если в положениях С-2', С-3' и С-4' находятся метоксигруппы, то положительный Малликиеновский заряд сосредоточен только на атомах С-2' и С-4', а на С-3' этот заряд имеет отрицательное значение.

Заключение. Перечисленные выше данные о квантово-химических параметрах главной цепи сопряжения свидетельствуют о том, что переход атомов С-7 и С-8 в sp^2 -гибридное состояние приводит к понижению электронной плотности и уменьшению величин связей чисел, при одновременном увеличении индексов ненасыщенности и свободной валентности на этих атомах. Таким образом, пусковой механизм антирадикальной активности, в первую очередь в отношении радикала НО•, определяется тем, что эта электрофильная по своим свойствам частица при первичной атаке присоединится по положению С-8.

Ключевые слова: флаваноны; флаванололы; флавоны; флаванололы; флороглюциновый тип кольца «А»

Список сокращений: F_{μ} – индексы свободной валентности; IUA – индекс ненасыщенности; ЭО – электроотрицательность; N_{μ} – суммарные значения связей чисел; V_{μ} – теоретическая валентность.

Для цитирования: Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. IV. Взаимосвязь структура-активность между индексами ненасыщенности и производными флавонов с флороглюциновым кольцом «А». *Фармация и фармакология*. 2021;9(2):161-169. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-161-169

© Э.Т. Оганесян, С.С. Шатохин, 2021

For citation: E.T. Oganesyanyan, S.S. Shatokhin. Using quantum-chemical parameters for predicting antiradical (HO•) activity of related structures containing a cinnamoyl fragment. IV. Structure-activity relationship between unsaturation indices and flavone derivatives with floglucinin ring "A". *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(2):161-169. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-161-169

USING QUANTUM-CHEMICAL PARAMETERS FOR PREDICTING ANTIRADICAL (HO•) ACTIVITY OF RELATED STRUCTURES CONTAINING A CINNAMOIL FRAGMENT.

IV. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP BETWEEN UNSATURATION INDICES AND FLAVONE DERIVATIVES WITH FLOROGLUCIN RING “A”

E.T. Oganesyanyan, 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 20 Jul 2020

Accepted 15 Jan 2021

The quantum-chemical parameters of 52 derivatives related to flavanones, flavanonols, flavones and flavonols with a phloroglucinic type of the A ring and containing electron-donating substituents in the B ring were studied.

The aim is the analysis of the dynamics of changes in the electron density, bond numbers, free valence indices and unsaturation indices on carbon atoms C-7→C-8 of the vinyl group of the main conjugation chain in relation to the position and number of substituents in the “B” ring and the type of the pharmacological activity.

Materials and methods. The quantum-chemical parameters of the 4 analyzed groups of the compounds, 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. When comparing the quantum chemical parameters of the analyzed compounds, it was established that when the C-7→C-8 multiple bond is formed, the free valency and unsaturation indices increase on both carbon atoms of the vinylene group in flavones and flavonols compared to the corresponding flavanones and flavanonols. This is explained by the fact that the value of the bond numbers N_{μ} on these atoms, on the contrary, decreases ($F_{\mu} = 4.732 - N_{\mu}$). The transition from flavanone to flavone is accompanied by the formation of a vinyl group C-7→C-8, and therefore both atoms from the sp^3 -hybridized state go into the sp^2 -state. The consequence of this transformation is a change in the electronegativity value and an increase in the unsaturation index of C-7 and C-8 atoms: $C\ sp^3 = 2.5$; $C\ sp^2 = 2.8$. At the same time, the transition from flavanone to flavone leads to the formation of a conjugated system with the participation of π -electrons of the aromatic system “B”, C-7, C-8 atoms and the carbonyl group, which is commonly called the “main conjugation chain”. These structural changes, namely, the transition from a less oxidized flavanone to a more oxidized flavone, contribute to a decrease in the electron density on C-7 and C-8 atoms, and an increase in the total unsaturation of the molecules in general. Mulliken charges on C-7 of all groups of compounds are characterized by a positive value. As for the carbon atoms of the B fragment, the following features are revealed here: in the presence of one substituent –OH or –OCH₃ on the carbon atom to which the substituent is bonded, the Mulliken charge is positive; if there are two substituents in the B ring –OH or –OCH₃, as well as two –OCH₃ groups, then the carbon atoms bonded to the indicated substituents also have a positive Mulliken charge; in the case of trihydroxy substituted in the C-2, C-3 and C-4 B ring, all three carbon atoms are characterized by a positive Mulliken charge; if there are methoxy groups in positions C-2, C-3 and C-4, then the positive Mulliken charge is concentrated only on C-2 and C-4 atoms, and on C-3 atom this charge has a negative value.

Conclusion. The above data on the quantum-chemical parameters of the main conjugation chain indicate that the transition of C-7 and C-8 atoms to the sp^2 -hybrid state, leads to a decrease in the electron density and a decrease in the bond numbers, with a simultaneous increase in the indices of unsaturation and free valence on these atoms. Thus, the trigger mechanism of the anti-radical activity, primarily with respect to the HO• radical, is determined by the fact that this particle, electrophilic in its properties, will attach in the C-8 atom during an initial attack.

Keywords: flavanones, flavanonols, flavones, flavonols, phloroglucinic type of the A ring

Abbreviations: F_{μ} – free valence indices; IUA – unsaturation index; EO – electronegativity; N_{μ} – the total values of the bond numbers; V_{μ} – theoretical valence.

ВВЕДЕНИЕ

В завершающем IV сообщении обобщены результаты исследования взаимосвязи между строением соединений, содержащих флороглюциновый тип кольца «А» и электронодонорные заместители в кольце «В» с суммарными величинами индексов ненасыщенности (IUA) и электронной плотности.

ЦЕЛЬ. Анализ динамики изменения электронной плотности, связевых чисел, индексов свободной валентности и ненасыщенности на атомах углерода C-7→C-8 виниленовой группы главной цепи сопряжения во взаимосвязи с положением и числом заместителей в кольце «В» и видом фармакологической активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Квантово-химические параметры анализируемых 4-х групп соединений рассчитаны полуэмпирическим методом PM7 (программа WinMopac 2016) на рабочей станции с процессором IntelXeonE5-1620 3,5 ГГц, 20 Гб оперативной памяти.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структуры анализируемых соединений и суммарные значения перечисленных параметров на участке С-1→С-9 циннамоильного фрагмента представлены в таблице 1.

Из данных таблицы следует, что при переходе от флаванонов к флаванонолам значения теоретической валентности (V_{μ}) и IUA изменяются очень незначительно (второй знак после запятой $\sim 0,04$), несмотря на то, что у флаванонола при С-8 появляется электронодонорная ОН-группа, что способствует повышению электронной плотности на С-7 и понижению на С-8. У пары флавонол-флаванол введение енольного гидроксила у С-8 способствует явному увеличению значения IUA, увеличению электронной плотности на С-7 и ее снижению на С-8.

Величина V_{μ} остается практически неизменной, в том числе и у пары флаванон-флаванол.

Такая особенность сохраняется у всех типов соединений, представленных в таблице 1 и по этой причине далее параметр V_{μ} нами рассматриваться не будет.

Весь последующий период, после опубликования пионерских исследований Сент-Джёрджи в 1936 г. о биологических свойствах некоторых флавоноидов, позволил накопить обширную информацию о представителях данного класса природных соединений.

В настоящее время описана структура примерно 8000 флавоноидов [1–6] и из этого многообразия агликонов и гликозидов лишь очень незначительное число индивидуальных веществ (примерно 2–3%) подробно изучены биохимически и фармакологически. Такой низкий процент изученности можно объяснить тем, что в подавляющем большинстве растений содержание индивидуальных веществ мизерный (0,1–2%) и их получение в достаточных количествах с целью последующего биохимического и фармакологического изучения связано с большими материальными затратами.

Как правило, подробные сведения о биологических свойствах индивидуальных соединений – производных 2-фенил-бенз-γ-пирона касаются тех веществ, которые из исходного сырья могут быть получены препаративно (кверцетин и рутин из софоры японской, травы гречихи; таксифолин, или дигидрокверцетин, из лиственницы сибирской; гесперитин и гесперидин – из пульпы – губчатой части корок цитрусовых; диосмин – окислением гесперитина и т.д.).

Все же самым характерным и, пожалуй, наиболее важным считается антиоксидантные свойства флавоноидов, опосредованное влияние которых проявляется, примерно, 50 видами фармакологической активности [7–10].

Следует отметить тот факт, что на протяжении всего своего эволюционного развития человек, употребляя растительную пищу, привносит в свой организм флавоноиды, которые предохраняют клетки от оксидантного стресса и тем самым нормализуют их метаболизм.

Таким образом, флавоноиды являются своеобразным защитным щитом естественной антиоксидантной системы организма, а это имеет важное значение для сохранения всей клеточной системы.

Применяемые в настоящее время лечебные и лечебно-профилактические средства на основе флавоноидов представляют собой либо их суммарные субстанции – легалон, карсил, силибор, флакумин и др. (чаще всего), либо индивидуальные соединения – рутин, кверцетин, флаворонин и др.¹ Эти средства не являются препаратами немедленного действия, поэтому их лечебный эффект проявляется, как правило, в процессе длительного применения (детралекс, троксевазин). Широко распространенные в природе производные 2-фенил-бенз-γ-пирона представлены в виде гликозидов и их агликонов, причем гликозиды численно преобладают.

Следует подчеркнуть, что фармакологически активным фрагментом в флавоноидных гликозидах является неуглеводный остаток, т.е. агликон, поэтому нет необходимости рассуждать о тех огромных экономических затратах, которые понадобились бы для подробного изучения биологических свойств хотя бы одной сотни агликонов, производных 2-фенил-бенз-γ-пирона. Подобное занятие непродуктивно, так как вряд ли следует ожидать выявления новых свойств этих соединений. Более того, если сопоставить известные данные о биологической активности изученных флавонов, флаванонов, флаванолах и флаванонолах с данными прогноза по PASS [11], то наиболее общими для всех типов структур являются такие виды активности, как противовоспалительная, антиоксидантная, гепатопротекторная, желчегонная, связывание свободных радикалов, агонист апоптоза, агонист целостности мембран, ингибиторы проницаемости мембраны, антимуагенная, капилляроукрепляющая.

Заменить индивидуальные соединения можно суммарными флавоноидными субстанциями, полученными из соответствующих производящих растений, поскольку, зачастую, эффект сохраняется, а иногда и превосходит ожидаемый результат.

Сведения об антирадикальной (НО•) активности флавоноидов разрознены и, как правило, немногочисленны. Более того, в работах, не взаимосвязанных между собой, авторы используют разные методы генерирования данного радикала, что не позволяет количественно оценить и сравнивать между собой полученные результаты.

¹ Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Таблица 1 – Суммарные значения N_{Σ} (связевые числа), V_{Σ} (теорет. валентность), IUA (индекс ненасыщенности) и электронной плотности на атомах углерода главной цепи сопряжения (C-1→C-9)*

№ п/п	Заместители	флаванон 1				флаванон 2				флаванон 3				флаванон 4							
		R_1	R_2	R_3	R_4	N_{Σ}	V_{Σ}	IUA	Эл.пл.	N_{Σ}	V_{Σ}	IUA	Эл.пл.	N_{Σ}	V_{Σ}	IUA	Эл.пл.				
1	H	H	H	H	H	34,48	35,53	1,05	36,502	34,24	35,5	1,27	36,287	34,41	35,51	1,09	36,208	34,18	35,56	1,38	36,059
2	OH	H	H	H	H	34,24	35,4	1,15	36,27	34,00	35,34	1,34	36,021	34,17	35,36	1,19	35,906	33,95	35,41	1,46	35,787
3	CH ₃ O	H	H	H	H	34,28	35,45	1,16	36,252	34,02	35,37	1,36	36,083	34,17	35,38	1,21	35,932	34,02	35,5	1,49	35,828
4	H	OH	H	H	H	34,24	35,4	1,16	36,297	34,06	35,44	1,38	36,049	34,2	35,5	1,3	35,965	33,99	35,45	1,49	35,821
5	H	CH ₃ O	H	H	H	34,23	35,42	1,19	36,337	34,05	35,45	1,41	36,091	34,19	35,42	1,23	36,001	33,68	35,5	1,82	35,861
6	H	H	OH	H	H	34,22	35,38	1,15	36,273	33,98	35,33	1,35	36,033	34,18	35,37	1,19	35,942	33,94	35,4	1,47	35,798
7	H	H	CH ₃ O	H	H	34,22	35,39	1,16	36,314	33,96	35,34	1,38	36,076	34,17	35,39	1,19	35,979	33,92	35,42	1,5	35,839
8	H	OH	OH	H	H	34,14	35,41	1,26	36,025	33,93	35,41	1,48	35,786	34,1	35,4	1,3	35,691	33,88	35,47	1,59	35,552
9	H	CH ₃ O	OH	H	H	34,13	35,42	1,29	36,057	33,91	35,42	1,51	35,823	34,09	35,42	1,33	35,728	33,86	35,48	1,62	35,588
10	H	OH	CH ₃ O	H	H	34,14	35,42	1,28	36,057	33,93	35,42	1,49	35,823	34,1	35,41	1,32	35,724	33,87	35,48	1,61	35,587
11	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	34,14	35,42	1,29	36,084	33,9	35,43	1,53	36,861	34,09	35,43	1,34	35,764	33,85	35,49	1,64	35,624
12	H	OH	OH	OH	H	33,98	35,318	1,33	35,786	33,81	35,37	1,56	35,547	33,95	35,32	1,37	35,45	33,75	35,42	1,67	35,312
13	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	33,93	35,32	1,39	35,898	33,75	35,37	1,62	35,661	33,9	35,33	1,43	35,562	33,7	35,42	1,73	35,425

Таблица 2 – Антирадикальная (HO•) активность некоторых производных флавонола и флавонола*

Соединения, для которых экспериментально выявлена антирадикальная (HO•) активность*	Антирадикальная (HO•) активность, установленная экспериментально* А, %		Суммарные значения связевых чисел (N_{Σ}), теоретической валентности (V_{Σ}), индексов ненасыщенности (IUA) и электронной плотности на атомах углерода главной цепи сопряжения	
	4	5	N_{Σ}	Эл.пл.
1 Флавонол (незамещенный)	34	39	34,27	1,26
2 апигенин (5,7,4'-тригидроксифлавонол)	34	39	35,53	1,35
3 диосметин (5,7,3'-тригидрокси-4'-метоксифлавонол)	28	50	33,93	1,49
4 5,7-дигидрокси-3',4',5'-триметоксифлавонол	48	46	33,75	1,62
5 миритетин (3,5,7,3',4',5'-гексагидроксифлавонол)	40	20	35,37	1,67
6 кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонол)	40	20	33,88	1,59
7 рамнетин (3,5,3',4'-тетрагидрокси-7-метоксифлавонол)	40	20	35,47	1,57
8 морин (3,5,7,2',4'-пентагидроксифлавонол)	40	20	33,88	1,589
9 кемпферол (3,5,7,4'-тетрагидроксифлавонол)	40	20	35,474	1,532
10 лютеолин** (5,7,3',4'-тетрагидроксифлавонол)	40	20	33,641	1,532
			33,93	1,48

Примечание: * – для соединений 1–9 представлены данные в соответствии с Husaine... [12]; ** – сведения об активности в отношении радикала (HO•) отсутствуют

Таблица 3 – Прогнозируемые виды активности по PASS

№ п/п	Соединения, для которых экспериментально выявлена антирадикальная (НО•) активность (А,%) согласно [11]	Соединения и вероятность проявления ими прогнозируемой активности								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Флаван* (незамещенный) 4	0,795	0,921	0,943	0,931	0,963	0,940	0,952	0,947	0,948
2	Апигенин 34	0,547	0,64	0,627	0,612	0,720	0,689	0,667	0,680	0,676
3	Диосметин 39	0,732	0,683	0,683	0,651	0,924	0,872	0,798	0,850	0,856
4	5,7-дигидрокси-3',4',5'-триметоксифлаван 28	0,719	0,808	0,808	0,784	0,832	0,811	0,839	0,759	0,771
	Антиinflammatory									
	Флавонолы	0,947	0,967	0,956	0,944	0,968	0,973	0,966	0,974	0,974
5	Мирицетин 50	0,914	0,946	0,952	0,959	0,959	0,938	0,954	0,956	0,957
6	Кверцетин 48	0,720	0,847	0,851	0,860	0,915	0,887	0,877	0,886	0,881
7	Рамнетин 46	0,539	0,539		0,569			0,529		0,530
8	Морин 40	0,650	0,692	0,692	0,607	0,705	0,737	0,726		0,705
9	Кемпферол 20	10	11	12	13	15	16	17	14	18
10	Флаванон (незамещенный)	0,537	0,857	0,883	0,881	0,917	0,920	0,916	0,910	0,895
11	Нарингенин (дигидроапигенин)	0,602	0,660	0,691	0,640	0,628	0,737	0,692	0,685	0,722
12	Эриодиктиол (дигидролютеолин)	0,550	0,794	0,817	0,746	0,938	0,961	0,919	0,832	0,946
13	Гесперитин (дигидродиосметин)	0,514	0,769	0,809	0,878	0,877	0,901	0,925	0,830	0,831
14	5,7,3',4',5'-пентагидроксифлаванон	0,935	0,964	0,962	0,952	0,973	0,969	0,966	0,956	0,975
15	Дигидрокверцетин (таксифолин)**	0,748	0,851	0,877	0,874	0,850	0,834	0,848	0,830	0,823
16	Дигидромирицетин (ампелопсин)	0,520	0,709	0,790	0,780	0,795	0,835	0,785	0,800	0,766
17	3,5,7,3'-тетрагидрокси-4'-метоксифлаванон	0,712	0,714	0,634	0,653	0,687	0,644	0,706	0,594	0,759
18	Дигидрокемпферол (аромадендрин)		0,510	0,577	0,566	0,714	0,668	0,707	0,690	0,668

Примечание: * – соединения 2→4 – производные флавоны; ** – соединения 16–18 – производные флаванолола

Таблица 4 – Прогнозируемые по PASS виды активности некоторых флаванонов

№ п/п	Соединения*	Противовирусная активность	Противоопухолевая активность	Суммарные значения связей чисел (N _ц), теоретической валентности (V _ц), индексов ненасыщенности (IUA) и электронной плотности на атомах углерода главной цепи сопряжения			
				N _ц	V _ц	IUA	Эл. пл.
1	Флаванон (незамещенный)	Influenza (0,555) Rhinovirus (0,578)	Antineoplastic (0,578)	34,48	35,53	1,05	36,602
2	Нарингенин (дигидроапигенин)	Influenza (0,691) Rhinovirus (0,611)	Antineoplastic (0,751) Anticarcinogenic (0,690)	34,22	35,38	1,15	36,273
3	Гесперитин (дигидродиосметин)	Influenza (0,673) Rhinovirus (0,564) Herpes (0,503)	Antineoplastic (0,772) Anticarcinogenic (0,783)	34,14	35,42	1,28	36,057
4	5,7-дигидрокси-3',4',5'-триметоксифлаванон	Вероятность прогноза ниже 0,500	Antineoplastic (0,628) Anticarcinogenic (0,514)	33,93	35,32	1,39	35,898
5	Дигидромирицетин (ампелопсин)	Influenza (0,659) Herpes (0,508)	Antineoplastic (0,781) Anticarcinogenic (0,837)	33,95	35,32	1,37	35,45
6	Дигидрохверцетин (таксифолин)	Rhinovirus (0,503) Influenza (0,620)	Antineoplastic (0,790) Anticarcinogenic (0,690)	34,1	35,4	1,3	35,691
7	дигидрорамнетин	Rhinovirus (0,510) Influenza (0,625)	Antineoplastic (0,800) Anticarcinogenic (0,695)	34,2	35,42	1,3	35,350
8	3,5,7,2',4'-пентагидроксифлаванон	Herpes (0,543) Hepatit B (0,505)	Antineoplastic (0,808) Anticarcinogenic (0,796)	34,35	35,42	1,33	35,921
9	Дигидрокемпферол (аромандрин)	Rhinovirus (0,528) Influenza (0,617)	Antineoplastic (0,715) Anticarcinogenic (0,792)	34,18	35,37	1,19	35,942
10	Эриодиктиол (дигидролютеолин)	Rhinovirus (0,590)	Antineoplastic (0,763) Anticarcinogenic (0,775)	34,14	35,41	1,26	36,025
11	3,5,7,3' - тетрагидрокси-4'-метоксифлаванон	Influenza (0,573)	Antineoplastic (0,747) Anticarcinogenic (0,835)	34,1	35,41	1,32	35,724

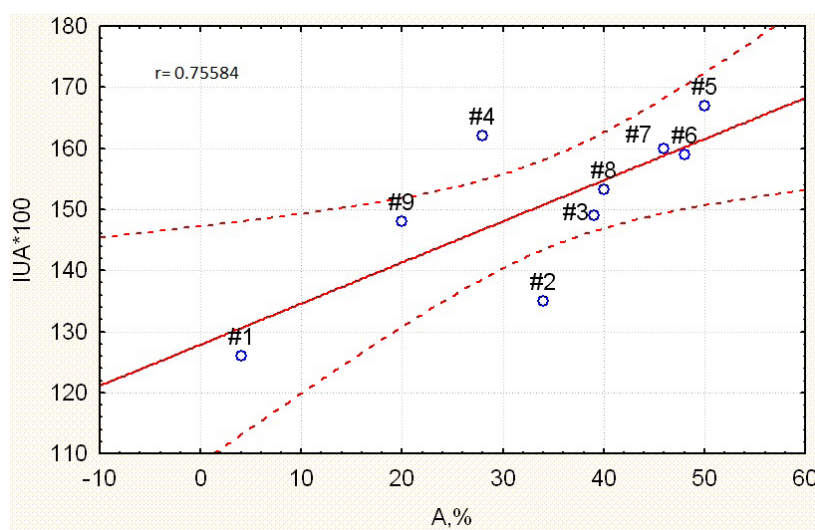


Рисунок 1 – Функциональная зависимость между \sum_{IUA} циннамоильного фрагмента соединений 1–9 (табл. 2) и уровнем их антирадикальной активности (НО•)

Наиболее информативными являются работы [12] и [13], где представлены сведения об активности репрезентативных групп соединений.

В работе Husaine и др. [12] на одной модели изучена антирадикальная активность девяти производных флавонола (таблица 2), представляющих собой агликоны. Как видно из данных таблицы наиболее активным является мирицетин, а далее с небольшим отставанием следуют кверцетин, рамнетин и морин. Все четыре агликона относятся к флавонолам, однако, если первые три вещества в кольце «В» содержат орто-дигидроксигруппировку в положении 3', 4' (активность соответственно 50, 48, 46), то у моринона гидроксигруппы в кольце «В» находятся у С-2' и С-4', что, по-видимому, сказывается на активности.

Кемпферол, также относящийся к флавонолам, содержит только одну ОН-группу в положении 4', а отсюда и низкая активность, которая в 2,5 раза меньше, чем у мирицетина.

Апигенин и диосметин не являются флавонолами: в положениях 5 и 7 они содержат гидроксигруппы, а в кольце «В» у апигенина одна ОН-группа у С-4', а у диосметина – 3'-ОН и 4'-ОСН₃. У незамещенного флавонона активность сведена к минимуму и равна 4. Хотя и информация, изложенная в работе [12] весьма ограниченная, однако при сопоставлении этих данных между собой можно утверждать, что антирадикальная активность флавонолов выше, чем у флавононов; орто-замещение в кольце «В» типа 3',4'-ди ОН или 3'-ОН, 4'-ОСН₃ способствует усилению антирадикальной активности.

С целью расширения информации о других видах биологической активности соединений, представленных в таблице 2 и соответствующих им производных флаванона была использована программа PASS [11], которая позволила выявить другие виды активности, представленные в таблицах 3 и 4. Здесь приведены только те виды, вероятность проявления которых не ниже 0,5.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для анализируемых производных флавонона и флаванона наиболее характерны такие виды активности, которые для них в разное время были выявлены экспериментально.

Для перечисленных в таблице 4 флавоноидов характерна также противораковая (Antineoplastic, Anticarcinogenic, Cytoprotectant) активность.

Имея столь обширную информацию о различных видах биологической активности следовало бы изучить функциональные зависимости между одним из квантово-химических параметров и уровнем активности. К сожалению, выявлять корреляционные взаимосвязи среди столь ограниченного числа соединений, различающихся между собой наличием енольного гидроксила у С-3, некорректно, потому что из 9 соединений только 4 представлены флавононами, а 5 – флавонолами.

Особо следует отметить прогноз противовирусной активности (табл. 4) анализируемых структур, у которых ядро «А» представлено флороглюциновым фрагментом: практически для всех соединений характерна активность против вируса гриппа и риновируса. У отдельных соединений отмечается активность в отношении вируса «Герпес» и «Гепатита В».

В настоящее время и ближайшей перспективе актуальной задачей будет являться поиск профилактических средств против различных коронавирусных инфекций. В этой связи особое значение приобретают исследования с применением компьютерных технологий, в частности молекулярного докинга.

Важным структурным признаком эриодиктиола является наличие ортодигидроксигруппы в положении 3', 4' кольца «В», которая и связывается с S-белком SARS-CoV-2 [6].

В работе Wu и др. [14] приведены результаты изучения некоторых природных соединений с антивирусным и противовоспалительным действием. Установлена высокая аффинность связывания с 3CLpro

таких флавоноидов, как 7-О-глюкуронид хризина, гесперидин и неогесперидин. Полученные данные свидетельствуют о том, что эти соединения могут быть потенциальными ингибиторами 3CL^{pro} и, вероятно, могут быть использованы для профилактики и лечения инфекции, вызванной SARS-CoV2. Аналогичную активность показали также ликофлавонол (из солодки уральской), космосин и мангостин (из *Gurcinia mangostana* L.). Более того, гесперидин может препятствовать взаимодействию ACE2 с RBD.

Авторами также выявлена высокая аффинность связывания вогонин-7-глюкуронида (вагонозида) и витексина (8-С-глюкопиранозидапигенина) с тремя белками Nsp1, Nsp3 и ORF7, которые являются факторами вирулентности коронавируса. Авторами также показано, что из проанализированных 3500 соединений наиболее высокую аффинность по отношению к различным целевым белкам проявляют антибактериальные, противовоспалительные и противовирусные вещества и в их числе силибин, гесперидин, неогесперидин, байкалин, кемпферол-3-рутинозид и рутин. Это свидетельствует о том, что указанные соединения могут оказаться полезными для лечения SARS-CoV-2 [15–17].

С нашей точки зрения, специалистам-вирусологам, располагающим соответствующими возможностями, стоит обратить внимание, на природные полифенольные соединения, которые содержат орто-дигидроксигруппы в ароматическом ядре «В». К числу таких веществ относятся кофейная кислота, таксифолин (дигидрохверцетин), амиелопсин (дигидромирицетин), рамнетин, морин, лютеолин, физетин, робинетин и др. Конечно, иметь на перспективу в достаточных количествах перечисленные индивидуальные соединения вряд ли будет возможно с экономической точки зрения.

Ранее нами были опубликованы работы, посвященные анализу квантово-химических характеристик производных коричной кислоты во взаимосвязи с их антирадикальной (ОН*) активностью [13] и возможными путями метаболизма. Полученные данные явились обоснованием для прогноза и последующего синтеза нового производного коричной кислоты, которое по способности ингибирования реакции генерации супероксидного анион-радикала оказалось активнее аскорбиновой кислоты (С1/2=27,5 мкМ), кофейной кислоты (С1/2=15,7 мкМ). Полученное новое соединение (С1/2=9,8 мкМ) пространственно затрудненную фенольную ОН-группу, расположенную между двумя трет-бутильными заместителями и представляет собой 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-коричную кислоту.[18] Здесь же показано, что между уровнем антиоксидантной активности и суммарной степенью ненасыщенности изученных производных коричной кислоты существует линейная зависимость с коэффициентом корреляции 0,911.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остаток коричной кислоты в структуре флавоноидов составляет главную цепь сопряжения и, как

показали наши исследования, у замещенной коричной кислоты квантово-химические характеристики практически совпадают с таковыми циннамоильного фрагмента флавонов, флавонолов и флаванонов с аналогичными заместителями и с таким же типом замещения в кольце «В». [19]

Несмотря на малое число родственных структур в таблице 2 (1-4-флавоны, 5-9 флавонолы) наблюдается линейная зависимость между суммарной величиной ненасыщенности и видом активности; соединения 2, 3, 5, 6, 7, 8 располагаются на прямой (рис. 1).

На графике указано, что коэффициент корреляции равен 0,75, что для биологических экспериментов вполне приемлемо [20].

На основании анализа и сравнения квантово-химических параметров, представленных в работах [13, 18–19], мы считаем, что индекс ненасыщенности (IUA) может быть наиболее надежным критерием для осуществления корреляционных анализов антирадикальной активности (ОН•) в рядах производных флавонола, флаванона, флавонола и флавонола. Это возможно, в первую очередь, потому гидроксильный радикал, характеризуясь высокой электрофильностью, присоединяется по положению С-8 циннамоильного фрагмента², где сосредоточена наибольшая электронная плотность.

Тем не менее, данный параметр удобен и для качественного анализа закономерностей структура-активность.

Следует также отметить, переход ядра флавонола в флаванон сопровождается восстановлением винилового фрагмента С-8→С-7 и, соответственно, атомы С-8 и С-7 переходят в sp³-гибризованное состояние. Квантово-химические параметры изменяются следующим образом: суммарные значения связей чисел (N_c) у флаванонов увеличивается, теоретической валентности остается неизменной, электронной плотности также увеличивается, а индекса ненасыщенности у флаванонов уменьшается по сравнению с соответствующими флавононами.

Заслуживают особого внимания новейшие исследования, посвященные поиску так называемых малых молекул, способных связываться с коронавирусом S-белком, что будет, по-видимому, полезно как для профилактики, так и, возможно, для облегчения инфекции, вызванной COVID-19.

К числу таких «малых молекул» авторы отнесли эриодиктиол, хризин, рутин, гесперидин, кверцетин, неогесперидин и другие, содержащие флороглюциновый тип кольца «А», а также орто-дигидрокси или орто-метокси-гидрокси заместители в кольце «В».

Наконец, зная структуру агликона, флавоноида, его биохимические и фармакологические свойства можно осуществлять химическую модификацию введением в молекулу конкретных функциональных групп в зависимости от конечной цели, стоящей перед химиком-синтетиком.

² Нами соблюдается нумерация атомов углерода циннамоильного фрагмента, генерируемая программами WinMoras 2016.

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.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ahmad A., Kaleem M., Ahmed Z., Shafiq H. Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections-A review // Food Research International. – 2015. – Vol. 77. – P. 221–235. DOI:10.1016/j.foodres.2015.06.021.
- de Araújo F. F., de Paulo Farias D., Neri-Numa I.A., Pastore G.M. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential // Food Chemistry. – 2021. – Vol. 338. – P. 127535. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127535.
- Lichota A., Gwozdziński L., Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 176. – P. 68–91. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.075
- Loh Y.C., Chan S.Y., Tew W.Y., Oo C.W., Yam M.F. New flavonoid-based compound synthesis strategy for antihypertensive drug development // Life Sciences. – 2020. – Vol. 249. – P. 117512. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117512.
- Perez-Vizcaino F., Fraga C.G. Research trends in flavonoids and health // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2018. – Vol. 646. P. 107–112. DOI: 10.1016/j.abb.2018.03.022.
- Raffa D., Maggio B., Raimondi M.V., Plescia F., Dainone G. Recent discoveries of anticancer flavonoids // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 142. – P. 213–228. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.07.034.
- Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2002. – Vol. 13, No. 10. – P. 572–584. DOI: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
- Mladěnka P., Zatloukalová L., Filipický T., Hrdina R. Cardiovascular effects of flavonoids are not caused only by direct antioxidant activity // Free Radical Biology & Medicine. – 2010. – Vol. 49, No. 6. – P. 963–975. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.010.
- Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids // Fitoterapia. – 2011. – Vol. 82. – P. 513–523. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.018.
- Agati G., Azzarello E., Pollastri S., Tattini M. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance // Plant Science. – 2012. – Vol. 196. – P. 67–76. DOI: 10.1016/j.plantsci.2012.07.014.
- Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Порошков В.В. Компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – Т. 1, №1. DOI: 10.18097/bmcr00004.
- Husaine S.R., Cillard J., Cillard P. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids // Phytochemistry. – 1987. – Vol. 26, No.9. – P. 2489–2491.
- Агаджанян В.С., Оганесян Э.Т. Применение квантово-химических методов анализа для интерпретации антирадикальной активности в ряду гидроксипроизводных коричной кислоты // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, №11. – С. 12–17. DOI: 10.30906/0023-1134-2008-42-11-12-17.
- Wu C., Liu Y., Yang Y., Zhang P., Zhong W., Wang Y., Wang Q., Xu Y., Li M., Li X., Zheng M., Chen L., Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods // Acta. Pharm. Sin. B. – 2020. – Vol. 10, No.5. – P. 766–788. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
- Antonio A.D.S., Wiedemann L.S.M., Veiga-Junior V.F. Natural products' role against COVID-19 // RSC Advances. – 2020. – Vol. 10, No.39. – P. 23379–23393. DOI: 10.1039/D0RA03774E.
- Russo M., Moccia S., Spagnuolo C., Tedesco I., Russo G.L. Roles of flavonoids against coronavirus infection // Chemico-Biological Interactions. – 2020. – Vol. 328. – P. 109211. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109211.
- Sestili P., Stocchi V. Repositioning Chromones for Early Anti-inflammatory Treatment of COVID-19 // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 11. – P. 854. DOI: 10.3389/fphar.2020.00854.
- Агаджанян В.С., Оганесян Э.Т., Абаев В.Т. Целенаправленный поиск соединения-лидера в ряду производных коричной кислоты, обладающих антирадикальной активностью // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44, №7. – С. 21–26. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-7-21-26.
- 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.
- Akoglu H. User's guide to correlation coefficients // Turkish Journal of Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 18, No.3. – P. 91–93. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001.

АВТОРЫ

Оганесян Эдуард Тонинович – 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