

УДК 535.34; 539.1.047; 543.42

Г. Б. Толсторожев¹, М. В. Бельков¹, О. И. Шадыро²
Г.В. Майер³, В.Я. Артюхов³, О.К. Базыль³

**АНАЛИТИЧЕСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ И КВАНТОВАЯ ХИМИЯ:
АНТИВИРУСНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ В БИОМЕДИЦИНСКИХ
ПРИМЕНЕНИЯХ**

¹ *Институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси, пр. Независимости 68, 220072
Минск, Беларусь
gbt@imaph.bas-net.by*

² *Белорусский государственный университет, пр. Независимости 4, 220030
Минск, Беларусь
shadyro@open.by*

³ *Томский государственный университет, пр. Ленина 36, 634050
Томск, Россия
president@mail.tsu.ru*

Разработка оптико-физических методов анализа и квантово-химическое моделирование электронного строения фармакологически активных органических соединений для медицинских применений относятся к актуальным проблемам фотоники молекул.

Сравнительно недавно выполнен синтез новых типов молекул из класса фенолов и их аналогов, бензальдегидов и ароматических кислот, которые обладают антивирусными и противоопухолевыми свойствами и способны регулировать свободнорадикальные процессы взаимодействия биомолекул и ингибиовать размножение вирусов в организме человека [1].

Комплексное междисциплинарное использование спектрально-люминесцентных и ИК спектроскопических экспериментальных методов, а также теоретических квантово-химических расчетов позволяет расширить представления о тех физико-химических свойствах молекул, которые формируют устойчивый антивирусный эффект, выявить новые закономерности в проявлении кислородсодержащими ароматическими соединениями (КАС) конкретного фармакологического действия [2,3].

Экспериментально установлены эмпирические корреляции между электронной структурой, люминесцентными свойствами, ИК Фурье спектрами и фармакологическим действием рассматриваемых КАС, выявлены конкретные спектроскопические признаки биологической эффективности таких соединений. Образование внутримолекулярных водородных связей в изучаемых молекулах сопровождается проявлением их биологической активности.

Квантово-химические расчеты электронной структуры биомолекул показали, что имеет место прямая взаимосвязь между образованием внутримолекулярных водородных связей O–H…O=C, O–H…O–H и O–H…N–H с ростом электронной плотности на атомах кислорода гидроксильной группы OH и усилением антивирусной эффективности рассматриваемых молекул.

Внутримолекулярные водородные связи (ВВС) образуются в молекулах КАС, когда фенольная группа OH находится в *ортого*-положении к другим электроотрицательным атомам. Наличие в молекулах КАС водородных связей

проявляется в ИК спектрах в снижении интенсивности поглощения в области колебаний свободных OH-групп и, соответственно, в увеличении поглощения в диапазоне связанных колебаний O-H.

Для фенилзамещенных аминофенолов, которые проявляют активность против вируса герпеса, характерно образование в молекулах ВВС типа O-H...N. Антивирусная активность производных 4,6-ди-*трем*-бутил-2-аминофенола усиливается, когда частота связанных колебаний O-H в ИК спектрах близка к частоте свободных колебаний N-H ($\nu_{\max} = 3425 \text{ см}^{-1}$).

В карбонилсодержащих аминофенолах главным признаком высокой активности против вирусов гриппа и герпеса является преобладание в молекулах N-(3,5-ди-*трем*-бутил-2-гидроксифенил)-ацетамидов сильной ВВС типа O-H...O=C, что проявляется в ИК спектрах в смещении полосы поглощения колебаний O-H до $\nu_{\max} = 3060 \text{ см}^{-1}$. Образование водородной связи такого типа обусловлено ростом отрицательного заряда на атоме кислорода фенольной группы OH.

Квантово-химические расчеты показали, что для антивирусно активных карбонилсодержащих молекул энергия минимума межмолекулярного электростатического потенциала (МЭСП, U_{OH}) всегда выше ($U_{OH} \geq -400 \text{ кДж/моль}$), а для неактивных молекул – меньше ($U_{OH} \leq -350 \text{ кДж/моль}$).

Для сульфон-производных аминофенола, проявляющих антивирусную активность в отношении вирусов герпеса, гриппа и ВИЧ-инфекции, характерно образование в молекулах трех типов ВВС с участием OH-, NH- и SO₂-групп. Согласно теоретическим расчетам протоноакцепторная способность U_{OH} гидроксильной группы противовирусно активных соединений также всегда выше ($U_{OH} \geq -300 \text{ кДж/моль}$), чем для неактивных соединений ($U_{OH} \leq -290 \text{ кДж/моль}$). Для проявления анти-ВИЧ активности важна ВВС типа O-H...O=S=O.

В молекулах производных бензальдегида и ароматических кислот также найдены корреляции между процессами образования водородных связей и наличием у них антивирусных свойств.

Практическая значимость междисциплинарных исследований по установлению связей «Химическое строение \leftrightarrow Физика молекул \leftrightarrow Практическая биомедицина» обусловлена реальной перспективой внедрения предлагаемых лекарственных препаратов в фармацевтическую промышленность.

- [1] Shadyro O.I. Synthesis and study of anti-viral and anti-radical properties of aminophenol derivatives / O.I. Shadyro, G.A. Ksendsova, G.I. Polosov, L.V. Sorokin, E.I. Boreko, O.V. Savinova, B.V. Dubrovnik, N.A. Bosanko // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2008. V. 18. № 7. P. 2420
- [2] Толсторожев Г. Б. Спектроскопические свойства фармакологически активных фенолов / Г. Б. Толсторожев, И. В. Скорняков, М. В. Бельков, О. И. Шадыро, Г. И. Полозов, В. Л. Сорокин, Г. А. Ксендзова // Опт. и спектр. – 2012. – Т. 112. – С. 783.
- [3] Толсторожев Г. Б. Спектроскопические и протоноакцепторные свойства биологически активных молекул бензойной кислоты и ее производных / Г. Б. Толсторожев, М. В. Бельков, И. В. Скорняков, О. И. Шадыро, С. Д. Бринкевич, С. Н. Самович, О. К. Базыль, В. Я Артюхов, Г. В. Майер // Опт. и спектр. – 2013. Т. 115 - С. 807.