

УДК 535.34; 539.1.047; 543.42

Г. Б. Толсторожев<sup>1</sup>, И. В. Скорняков<sup>1</sup>, М. В. Бельков<sup>1</sup>, О. И. Шадыро<sup>2</sup>

## ОПТИКО-ФИЗИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

<sup>1</sup> *Институт физики им. Б.И.Степанова НАН Беларуси, пр. Независимости, 68, 220072 Минск, Беларусь*

[gbt@imaph.bas-net.by](mailto:gbt@imaph.bas-net.by)

<sup>2</sup> *Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030 Минск, Беларусь*

[shadyro@open.by](mailto:shadyro@open.by)

Системный анализ физико-химических и биологических свойств, квантово-химический расчет и установление спектроскопических параметров высокой биологической активности молекул гидроксилсодержащих ароматических соединений является основой получения нетоксичных лекарств нового типа, которые способны регулировать свободнорадикальные процессы взаимодействия биомолекул и ингибировать (замедлять) размножение вирусов в организме человека.

Кислородсодержащие ароматические соединения (КАС), которые ранее успешно применялись в качестве консервантов пищевых продуктов, перспективны для лечения различных вирусных инфекций.

Применение таких соединений в качестве химико-фармацевтических средств определяет конкретные задачи междисциплинарных исследований: синтез и системный анализ физико-химических свойств; выявление спектроскопических признаков биологической активности молекул; установление взаимосвязи «электронная структура – оптические свойства – биомедицинская функция»; получение лекарств с широким набором фармакологических параметров.

Комплексное использование ИК спектроскопических и спектрально-люминесцентных экспериментальных методов, а также теоретических квантово-химических расчетов позволило расширить представления о тех физико-химических свойствах молекул, которые формируют устойчивый противовирусный эффект, выявить новые закономерности в проявлении молекулами КАС фармакологического действия.

Для возникновения фармакологической активности необходимо наличие в структуре КАС незамещенных гидроксильных групп, которые способны участвовать в образовании внутримолекулярных и межмолекулярных водородных связей. Высокая антиоксидантная и антирадикальная активность наблюдается в молекулах фенолов и близких по структуре соединений со свободными гидроксильными группами [1, 2].

Внутримолекулярные водородные связи (ВВС) образуются в молекулах КАС, когда фенольная группа ОН находится в *орто*-положении к другим электроотрицательным атомам. Наличие в молекулах КАС водородных связей проявляется в ИК спектрах в снижении интенсивности поглощения в области колебаний свободных ОН-групп и, соответственно, в увеличении поглощения в диапазоне связанных колебаний О–Н.

Для проявления молекулами КАС противовирусной активности необходимо наличие в *орто*-положении ароматического кольца не менее двух центров с протонодонорными и протоноакцепторными свойствами, которые связаны между собой ВВС конкретного типа и способны блокировать первичный этап связывания вируса с клеткой.

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

В карбонилсодержащих аминифенолах главным признаком высокой активности против вирусов гриппа А и герпеса является преобладание в молекулах  $N$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)ацетамидов сильной ВВС типа  $O-H \cdots O=C$ , что проявляется в ИК спектрах в смещении полосы поглощения колебаний  $O-H$  до  $\nu_{max} = 3060 \text{ см}^{-1}$  [1]. Образование водородной связи такого типа обусловлено ростом отрицательного заряда на атоме кислорода фенольной группы  $OH$ . То есть, в антивирусно активных соединениях электронная плотность ( $U_{OH}$ ) на атомах кислорода  $U_{OH} \geq -400 \text{ кДж/моль}$ , в неактивных -  $U_{OH} \leq -350 \text{ кДж/моль}$  [1]. Для  $SO_2$  производных аминифенола, проявляющих антивирусную активность в отношении вирусов герпеса, гриппа и ВИЧ-инфекции, характерно образование в молекулах трех типов ВВС с участием  $OH$ -,  $NH$ - и  $SO_2$ -групп. При этом протоноакцепторная способность  $U_{OH}$  кислорода гидроксильной группы противовирусно активных соединений 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  $O-H \cdots O=S=O$ , которая сохраняется даже при кристаллизации анти-ВИЧ активных соединений. Наличие этой связи в молекулах соответствует в ИК спектрах полоса связанных колебаний  $O-H$  с  $\nu_{max} = 3285 \text{ см}^{-1}$  [1].

Между процессами образования водородных связей в молекулах производных бензальдегида и наличием у них антивирусных свойств также найдена эмпирическая корреляция. Для проявления противовирусной активности необходимо наличие в бензольном кольце производных бензальдегида незамещенных гидроксильных групп, которые участвуют в образовании ВВС типов  $O-H \cdots O$  и  $O-H \cdots O=C$ . При замене в ароматическом кольце группы  $OH$  на метокси- группу водородные связи в молекулах не образуются, и антивирусная активность отсутствует [2].

Таким образом, системные исследования оптико-физических, радикалрегуляторных и антивирусных свойств природных и синтетических КАС позволяет выявлять малотоксичные противовирусные вещества, перспективные для биомедицинских применений.

- [1] 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.
- [2] Толсторожев Г. Б. Водородные связи и противовирусная активность производных бензальдегида / Г. Б. Толсторожев, И. В. Скорняков, М. В. Бельков, О. И. Шадыро, С. Д. Бринкевич, С. Н. Самович // Журн. прикл. спектр. – 2012. – Т. 79. – С. 658.