

УДК 535.34; 539.1.047; 543.42

Г. Б. Толсторожев¹, И. В. Скорняков¹, М. В. Бельков¹, О. И. Шадыро²

ОПТИКО-ФИЗИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

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

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 ингибиовать (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 антивирусный 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 (BBC) 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 проявления молекулами КАС антивирусной активности необходимо наличие в *ортоположении* 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 аминофенолов, которые проявляют активность против вируса герпеса простого, характерно образование в молекулах ВВС типа O—H…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 аминофенолах 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…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 SO₂ 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. 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…O=S=O, которая сохраняется даже при кристаллизации анти-ВИЧ активных соединений. Наличию 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…O и O—H…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.