

ВИВЧЕННЯ СУБМОЛЕКУЛЯРНИХ ТА КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ ПРИРОДНИХ І СИНТЕТИЧНИХ ФЕНОЛІВ.

II. СТАТИЧНА ПОЛЯРИЗАЦІЯ ТА РОЗПОДІЛ ЗАРЯДІВ

У статті проаналізовано залежність між антиоксидантними й антирадикальними властивостями природних і синтетичних фенолів та величинами статичної поляризації, значенням зарядів на атомах молекулярних і вільнорадикальних форм.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: феноли, статична поляризація, дипольний момент, заряди на атомах, антиоксидантні властивості.

ВСТУП. В останні роки усе більше уваги приділяють вивченню ролі вільнорадикального окиснення (ВРО) в біологічних системах. Сучасні умови життя, негативний вплив факторів зовнішнього середовища, психоемоціональне напруження тощо є передумовою для порушення окисно-відновної рівноваги в організмі. Порушення окисно-відновного балансу, в свою чергу, призводить до розвитку патологічних процесів, пов'язаних зі змінами функцій центральної нервової, ендокринної, серцево-судинної систем тощо.

Зрозуміло, що провідну роль у патогенезі різних захворювань відіграють вільні радикали, зокрема токсична дія активних форм кисню (АФК), які ініціюють згубні процеси окиснення та деструкції для біомолекул. Головним проявом негативної дії АФК є активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), кінцевий результат якого – руйнування ліпідного бішару біологічної мембрани з утворенням токсичних продуктів. Дані процеси ініціюють такі вільні радикали, як пероксильний радикал ($RO_2\cdot$), гідроперекисний радикал ($HO_2\cdot$), гідроксильний радикал ($HO\cdot$) та супероксид-аніон O_2^- [2, 3].

Для корекції цих патологічних процесів застосовують антиоксиданти (АО) – поліфункціональні сполуки різної природи, що перешкоджають або гальмують вільнорадикальне окиснення органічних сполук молекулярним киснем чи здатні інактивувати вільні радикали шляхом зв'язування та утворення неактивних форм.

© Ю. І. Губський, О. В. Афанасенко, 2013.

Добре відомо, що фенольні сполуки є найпотужнішими антиоксидантами. В останні роки вивченню антиоксидантної активності (АОА) сполук фенольної природи присвячено багато наукових робіт [1, 5, 6]. Проте мало уваги приділено дослідженню квантово-хімічних параметрів АО, які відіграють важливу роль для прогнозування заданої фармакологічної активності фенольних сполук та розробки нового лікарського препарату. На сьогодні існує багато комп'ютерних програм та алгоритмів, які мають істотні переваги порівняно з дорогими експериментальними методами дослідження на етапі розробки оригінального лікарського засобу.

Саме тому актуальними є пошук і створення високоефективних та безпечних сполук з АО-властивостями за допомогою сучасних методів комп'ютерного моделювання. Раніше автори вже досліджували кореляційні відношення між антиоксидантною активністю одно- і дво-ядерних фенолів природного та синтетичного походження з енергією граничних молекулярних орбіталей і потенціалом іонізації молекул [4]. Дослідження залежності між антиоксидантними й антирадикальними властивостями природних і синтетичних фенолів та величинами статичної поляризації, значенням зарядів на атомах молекулярних і вільнорадикальних форм і стало метою даної роботи.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У роботі як модельні сполуки, що стали об'єктами досліджен-

ня, було використано та досліджено 12 природних і синтетичних сполук, похідних фенолу:

1) одноядерні феноли – м-нітрофенол; фенол; 2,6-дитретбутил-фенол (2,6-ДиТБФ); 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол (іонол);

2) двоядерні феноли – гідроксинафталіни: α -нафтол, β -нафтол, 1,5-дигідроксинафталін (1,5-ДГН);

3) похідні о-поліфенолів – пірокатехін, пірогалол, протокатехову кислоту, галову кислоту, кофейну кислоту.

Антиоксидантну активність досліджуваних сполук визначали, користуючись кількісним визначенням одного з продуктів пероксидного окиснення поліненасичених жирних кислот мембранних фосфоліпідів – малонового діальдегіду, що може накопичуватися за умов ініціювання ВРО у значних концентраціях [4].

Значення квантово-механічних та інших фізичних і фізико-хімічних параметрів молекулярних та радикальних структур ФАС розраховували за допомогою комп'ютерних програм MOPAC 2000, Version 1.11., Hyperchem Release 8.0. із використанням гамільтоніанів PM3 і AM1 та, в деяких випадках, розширеного методу Хюккеля.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У таблиці 1 наведено АОА досліджуваних фенолів

Відомо, що визначальними факторами АОА є енергетичні та структурні властивості антиоксидантів. З цією метою було проведено детальніше дослідження взаємозв'язків між значеннями дипольних моментів і зарядами на окремих функціональних групах в одно- та двоядерних фенолах та їх властивостями як антиоксидантів.

Таблиця 1 – Величини АОА одно- та двоядерних заміщених фенолів

Сполука	м-Нітрофенол	Фенол	2,6-ДиТБФ	Іонол	β -Нафтол	α -Нафтол
АОА	$0,017 \cdot 10^4$	$0,30 \cdot 10^4$	$0,95 \cdot 10^4$	$2,5 \cdot 10^4$	$9,0 \cdot 10^4$	$4,4 \cdot 10^5$
K_1 , л/моль·с						
$Ig K_1$	2,230	3,478	3,978	4,398	4,954	5,643

Примітка. АОА фенолів оцінювали хемілюмінесцентним методом за ступенем гальмування швидкості окиснення етилбензолу.

Таблиця 2 – Статична поляризація молекул (дипольний момент молекул, дебай) в об'єднаній групі одно- та двоядерних заміщених фенолів (гамільтоніан PM3)

ФАС	Дипольний момент, D		
	мол. форма	ВР-форма	ΔD
м-Нітрофенол	4,189	4,101	-0,088
Фенол	1,142	3,460	+2,318
2,6-ДиТБФ	1,396	2,561	+1,165
Іонол	1,373	3,039	+1,666
β -Нафтол	1,369	4,310	+2,941
α -Нафтол	0,920	3,582	+2,662
1,5-ДГН	0,233	3,379	+3,146

Дипольний момент – векторна величина, що характеризує асиметрію розподілу позитивного і негативного зарядів в електрично-нейтральній системі. Оскільки дипольний момент молекули, іона або радикала кількісно відображає статичну поляризацію часточки, його величина визначає, суттєвою мірою, тип та активність її хімічної взаємодії. Тому дуже важливим було кількісне визначення дипольних моментів, розподілу зарядів та електронної щільності на функціональних групах, що відповідають за здатність досліджуваних фенольних сполук проявляти антирадикальні, та, відповідно, антиоксидантні властивості. Отримані результати наведено в таблиці 2.

Як свідчать дані таблиці, за мірою зростання АОА в ряду м-нітрофенол \rightarrow 1,5-ДГН спостерігали відповідне зменшення значень дипольного моменту, тобто величини статичної поляризації фенолів. Разом із тим, при утворенні вільнорадикальних форм фенолів, які досліджували, відзначали значне збільшення дипольних моментів відповідних часточок. При цьому найвищий ступінь зростання статичної поляризації (ΔD) мав 1,5-дигідроксинафталін.

Згідно із сучасними уявленнями, значення та величина електричного заряду і, відповідно, щільності розподілу електронів або, в квантово-механічних уявленнях, електронної хмари на окремих атомах функціональних груп є визначальними факторами, що впливають на можливість та напрямок передавання електронів між окремими молекулами, іонами або радикалами. У цій роботі було проведено розрахунки зарядів та атомної щільності для молекулярних і вільнорадикальних форм досліджуваних фенолів. Дані розрахунки вико-

нували за допомогою комп'ютерних програм HyperChem, в яких заряди окремих атомів виражають за Мелікеном (Mulliken atomic charges), тобто в одиницях, які використовуються в теорії молекулярних орбіталей і відображають електронегативність (ЕН) атомів. Отримані результати наведено в таблицях 3 і 4 та на рисунках 1 і 2.

Окрім зарядів на атомах вуглецю, було розраховано значення електричного заряду та електронної щільності на атомах кисню і водню гідроксильної групи одноядерних фенолів. Результати розрахунків наведено в таблицях 5 та 6 відповідно.

Наведені дані свідчать про те, що в класі одноядерних фенолів, які відрізнялися бічними замісниками, найбільшу (за модулем) величину електричного заряду спостерігали на атомі кисню гідроксильної групи фенолу, що відповідало найвищій електронегативності кисню в молекулі фенолу (за шкалою Mulliken: $E_{H_1}=7,17$; $E_{H_C}=5,61$; $E_{H_O}=9,99$) та негативному індуктивному ефекту (-I) цього атома без урахування спряження з π -електронною системою ароматичного кільця. Разом із тим, сама ОН-група як замісник I роду призводить до переважного збільшення електронної щільності в о- та р-положеннях ароматичного кільця, тобто

Таблиця 3 – Розподіл електричних зарядів (за Mulliken) на атомах вуглецю фенольного кільця одноядерних фенолів (розрахунок за гамільтоніаном РМ3)

Фенольна сполука	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
м-Нітрофенол	0,0841	-0,1124	-0,3640	-0,0483	-0,0863	-0,0833
Фенол	0,0987	-0,1965	-0,0585	-0,1445	-0,0634	-0,1438
4-Метилфенол	0,0923	-0,1401	-0,0640	-0,1159	-0,0618	-0,1903
2,6-ДитБФ	0,1276	-0,1617	-0,0788	-0,1420	-0,0848	-0,1032
Іонол	0,1220	-0,1580	-0,0791	-0,1140	-0,0873	-0,0978

Таблиця 4 – Розподіл електричних зарядів (за Mulliken) на атомах вуглецю фенольного кільця вільнорадикальних форм одноядерних фенолів (розрахунок за гамільтоніаном РМ3)

Фенольна сполука	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
4-Нітрофенол	0,2575	-0,0446	-0,3928	-0,0150	-0,1096	-0,1065
Фенол	0,2749	-0,1390	-0,1033	-0,0485	-0,1033	-0,1390
4-Метилфенол	0,2818	-0,1477	-0,0959	-0,0320	-0,0988	-0,1476
2,6-ДитБФ	0,3265	-0,1112	-0,1227	-0,0543	-0,1227	-0,1112
Іонол	0,3265	-0,1192	-0,1167	-0,0365	-0,1167	-0,1193

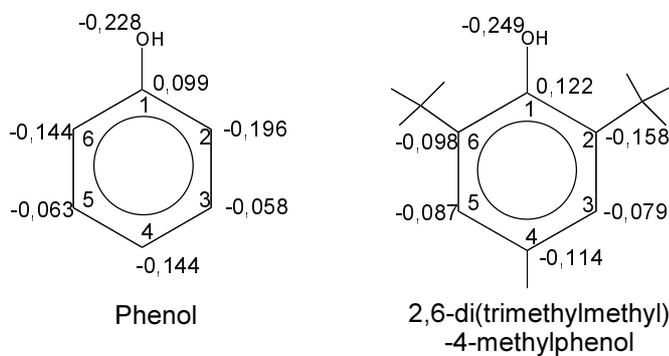


Рис. 1. Розподіл зарядів (за Mulliken) на атомах вуглецю фенольного кільця та гідроксильному кисню молекул фенолу й іонолу.

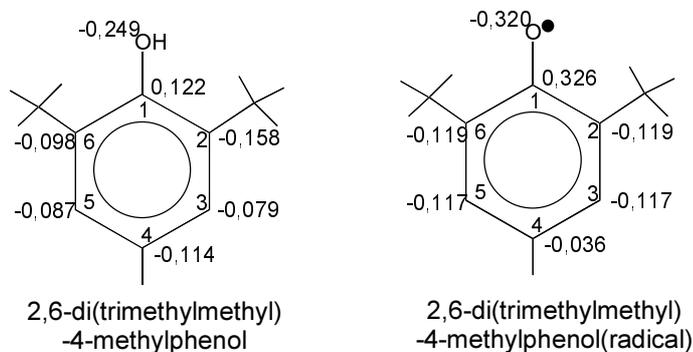


Рис. 2. Зміни розподілу електричних зарядів при утворенні вільнорадикальних форм фенольних АО.

Таблиця 5 – Значення електричного заряду на атомах кисню та водню гідроксильної групи одностадерних фенолів (гамільтоніан РМЗ)

Фенольна сполука	Електричний заряд (за Mulliken)			$\Delta e_{O(mol-rad)}$
	молекулярні форми		вільні радикали	
	O	H	O	
м-Нітрофенол (O_{10})	-0,2194	0,1496	-0,2759	-0,0565
Фенол (O_7)	-0,2276	0,1102	-0,3043	-0,0767
2,6-ДиТБФ (O_7)	-0,2488	0,2125	-0,3158	-0,0670
Іонол (O_7)	-0,2489	0,2121	-0,3201	-0,0712

Таблиця 6 – Значення електронної щільності на атомах кисню та водню гідроксильної групи одностадерних фенолів (гамільтоніан РМЗ)

Фенольна сполука	Електронна щільність			
	молекули		вільні радикали	$\Delta E.D_o$
	O	H		
м-Нітрофенол (O_{10})	6,2194	0,8594	6,2759	+0,0565
Фенол (O_7)	6,2276	0,8898	6,3043	+0,0767
2,6-ДиТБФ (O_7)	6,2488	0,7884	6,3158	+0,0670
Іонол (O_7)	6,2489	0,7879	6,3201	+0,0712

на 2-му, 6-му і 4-му атомах вуглецю. Серед досліджених похідних фенолу найменший негативний електричний заряд (в одиницях Mulliken) міститься на кисні ОН-групи м-нітрофенолу, що пояснюється відтягуванням електронів у бік електроноакцепторної нітрогрупи (-I-ефект). Перехід від молекули фенолу до 2,6-дитретбутилфенолу та 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу), тобто включення в ароматичний цикл розгалужених алкільних радикалів з електронодонорними властивостями (+I-ефект), призводить до зростання негативного заряду та електронної щільності на кисні гідроксильної групи. Відповідним чином на атомі гідроксильного кисню збільшується і загальна електронна щільність.

Утворення вільнорадикальних форм фенольних сполук призводить до суттєвих змін у статичній поляризації часточок та (здебільшого) зростання їх дипольного моменту. При цьому, як свідчать результати квантово-механічних розрахунків, наведені в таблиці 4 та на рисунку 2, відщеплення атома водню від фенольного гідроксилу викликає суттєві зсуви у розподілі електричних зарядів та атомної

щільності на окремих атомах вуглецю фенольного циклу. Наведені дані вказують на те, що утворення ВР збільшує електронну щільність переважно на атомах С-2–С-6, при цьому високий позитивний заряд накопичується на С-1 за рахунок зсуву електронів у бік атома кисню.

ВИСНОВКИ. 1. Невисокі значення дипольних моментів похідних одно- та двохадерних фенолів (від 0,692 до 1,142) вказують на те, що всі речовини цього класу мають сильно виражені гідрофобні властивості.

2. Антиоксидантна активність у ряду досліджуваних фенолів зростає при зменшенні величин від'ємних зарядів на атомах кисню як у молекулярній, так і у вільнорадикальній формі. Для найпотужнішого антиоксиданту іонолу вони складають -0,2489 та -0,3201, а для найменш слабкого антиоксиданту – м-нітрофенолу становлять -0,2194 та -0,2759 відповідно.

3. Пропорційно збільшенню антиоксидантної активності збільшується і позитивний заряд на атомі C_1 – 6,2489 для іонолу та 6,2194 для м-нітрофенолу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антиоксидантна активність, мембрано- та генотоксична дія похідного триметилфенолу – сполуки МВ-5 за умов отруєння тетрахлорметаном / Ю. І. Губський, Г. Г. Горюшко, Н. В. Літвінова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4. – С. 23.

2. Взаємодія фенольних антиоксидантів з активними формами кисню / Т. М. Івлева, А. М. Ніколаєвський, О. І. Хижан [та ін.] // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 89.

3. Денисов Е. Т. Реакционная способность природных фенолов / Е. Т. Денисов, Т. Г. Денисова // Усп. химии. – 2009. – 78, № 11. – С. 11–29.

4. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro*: метод рекомендації / Ю. І. Губський, В. В. Дунаєв, І. Ф. Беленічев [та ін.]. – К., 2002. – 26 с.

5. Синтез и изучение антиоксидантной активности 3,4-дигидроксибензилтиазолов / А. Н. Шендрик,

Н. И. Бураков, В. В. Одарюк [и др.] // Журн. органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – 9, № 4. – С. 61.

6. Хижан О. І. Антиоксидантна дія лікарських засобів у модельних системах різної складності / О. І. Хижан, О. П. Книга, Ю. С. Єфремова // Вісник Донецького університету, Серія А "Природничі науки". – 2010. – № 1. – С. 208.

Ю. І. Губський¹, О. В. Афанасенко²

ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ¹, КИЕВ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А. А. БОГОМОЛЬЦА², КИЕВ

ИЗУЧЕНИЕ СУБМОЛЕКУЛЯРНЫХ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ФЕНОЛОВ.

II. СТАТИЧЕСКАЯ ПОЛЯРИЗАЦИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАРЯДОВ

Резюме

В статье проанализирована зависимость между антиоксидантными и антирадикальными свойствами природных и синтетических фенолов и величинами статической поляризации, значением зарядов на атомах молекулярных и свободнорадикальных форм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фенолы, статическая поляризация, дипольный момент, заряды на атомах, антиоксидантные свойства.

Yu. I. Hubskiy¹, O. V. Afanasenko²

INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF NAMS OF UKRAINE¹, KYIV
O. O. BOHOMOLOTS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY², KYIV

STUDY OF SUBMOLECULAR AND QUANTUM-CHEMICAL MECHANISMS OF NATURAL AND SYNTHETIC PHENOLS ANTIOXIDANT ACTION.

II. STATIC POLARIZATION AND CHARGE DISTRIBUTION

Summary

The article contains analysis of relation between antioxidant and antiradical properties of natural and synthetic phenols and the values of static polarization and atom charges for molecular, as well as free radical forms.

KEY WORDS: phenols, static polarization, dipole moment, atom charges, antioxidant properties.

Отримано 03.10.13

Адреса для листування: О. В. Афанасенко, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, б-р Шевченка, 13, Київ, 01601.