

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ И ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОФЕНОЛА С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

О. К. Базыль^{а*}, В. Я. Артюхов^а, Г. В. Майер^а, Г. Б. Толсторожев^б, М. В. Бельков^б,
И. В. Скорняков^б, О. И. Шадыро^в, В. Л. Сорокин^в, Г. А. Ксендзова^в

УДК 535.34;539.1.047;543.42

^а Томский государственный университет, Россия,
634050, Томск, пл. Новособорная, 1; e-mail: okbazyl@rambler.ru

^б Институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси, Минск

^в Белорусский государственный университет, Минск

(Поступила 17 февраля 2012)

Исследованы карбонил- и сульфонпроизводные аминифенолов, которые проявляют биологическую активность. Протоноакцепторные свойства молекул аминифенолов оценены по методу молекулярного электростатического потенциала. Измерены ИК-фурье-спектры аминифенолов с различными заместителями при аминогруппе в растворах и кристаллах. Выявлены функциональные фрагменты молекул, которые участвуют в образовании внутримолекулярных водородных связей типов $O-H\cdots O=C$, $N-H\cdots O=C$, $O-H\cdots O=S=O$ и $N-H\cdots O=S=O$. Противовирусная активность аминифенолов коррелирует с возможностью образования водородных связей. Установлена корреляция между протоноакцепторными свойствами гидроксильного кислорода в молекулах аминифенолов и наличием у них противовирусной активности.

Ключевые слова: аминифенол, молекулярный электростатический потенциал, протоноакцепторные свойства, инфракрасный спектр, водородная связь, противовирусная активность.

Bioactive carbonyl- and sulphone derivatives of aminophenols have been studied. Proton acceptor abilities of aminophenols have been estimated with a method of molecular electrostatic potential. IR Fourier spectra of aminophenols with different substituents on the amino group have been measured in solutions and crystals. Functional molecular fragments have been found, which participate in the formation of the following types of hydrogen bonds: $O-H\cdots O=C$, $N-H\cdots O=C$, $O-H\cdots O=S=O$, and $N-H\cdots O=S=O$. Aminophenol antiviral activity was found to correlate with a possibility to form the hydrogen bonds. A correspondence between the proton acceptor properties of hydroxyl oxygen in the aminophenol molecules and their antiviral activity is revealed.

Keywords: aminophenol, molecular electrostatic potential, proton acceptor ability, IR spectrum, hydrogen bond, antiviral activity.

Введение. Способность вирусов приобретать устойчивость к действию лекарственных препаратов определяет необходимость направленного поиска новых соединений, которые обладают высокой противовирусной активностью, не токсичны и, соответственно, перспективны для разработки новых фармакологических средств. Такими соединениями могут стать производные аминифенола (АФ). Установлено, что АФ проявляют антивирусные свойства в отношении вирусов герпеса и гриппа А [1—4], а также способны подавлять ВИЧ-инфекцию в культуре клеток [5]. Для выявления связи между химическим строением и фармакологическими свойствами производных АФ проведено системное и детальное исследование их электронной структуры квантово-химическими и оптическими методами.

В работах [6—8] изучены спектрально-люминесцентные свойства обладающих противовирусной активностью N-арильных производных АФ. Установлено, что в молекулах орто-АФ между группами NH и OH, каждая из которых может быть как донором, так и акцептором протона, возможно образование внутримолекулярной водородной связи (ВВС) типа $O-H\cdots N$ или $N-H\cdots O$. Структурные особенности этих ти-

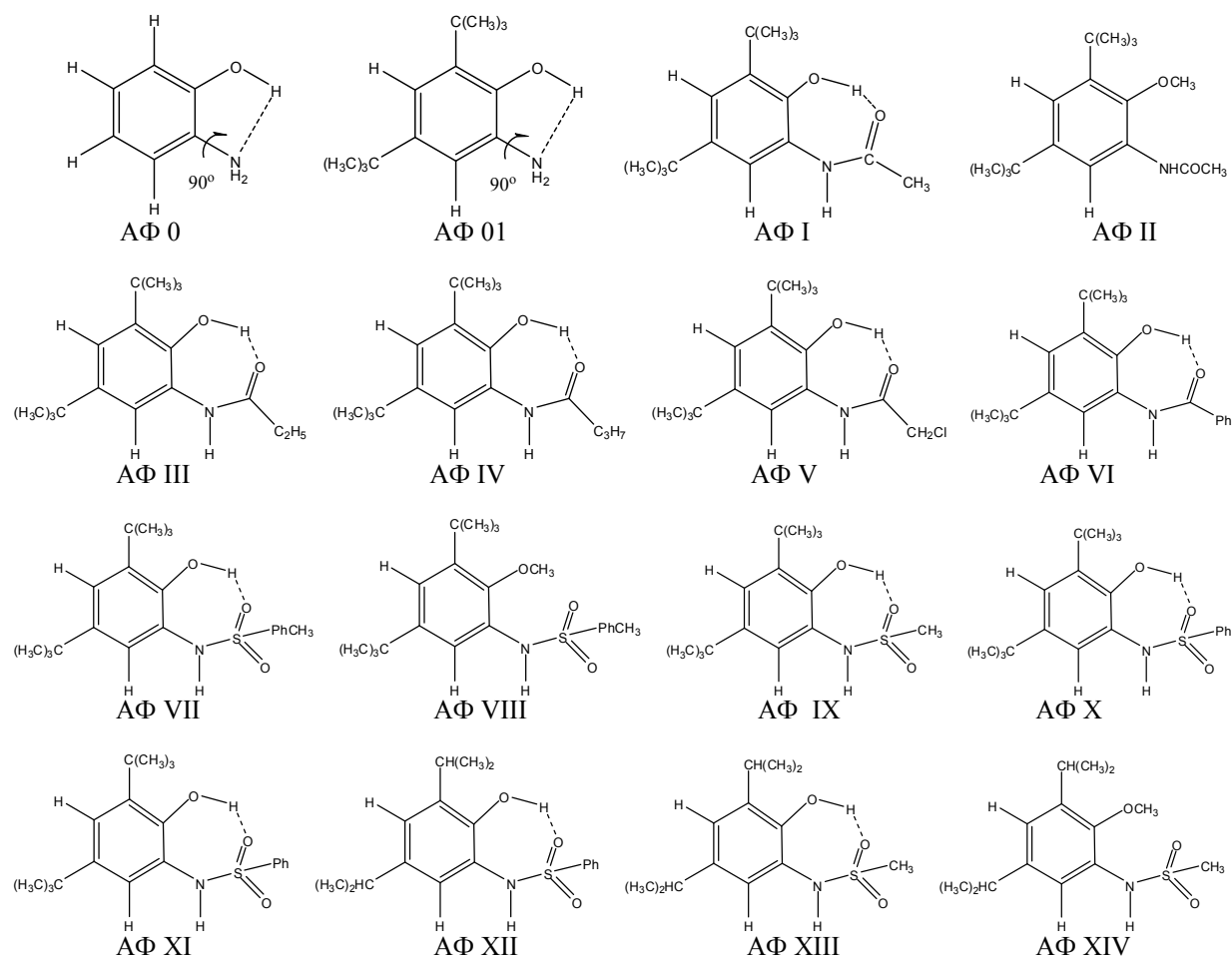
QUANTUM CHEMICAL AND IR SPECTROSCOPIC ANALYSIS OF ANTIVIRALLY ACTIVE AMINOPHENOL DERIVATIVES

O. K. Bazyl^{а*}, V. Ya. Artyukhov^а, G. V. Mayer^а, G. B. Tolstorozhev^б, M. V. Bel'kov^б, I. V. Skorniyakov^б,
O. I. Shadyro^в, V. L. Sorokin^в, and G. A. Ksendzova^в (^а Tomsk State University, 1 Novosobornaya Sq.,
Tomsk, 634050, Russia; e-mail: okbazyl@rambler.ru; ^б B. I. Stepanov Institute of Physics, National Academy of
Sciences of Belarus, Minsk; ^в Belarusian State University, Minsk)

пов водородной связи приводят к двум пространственно различным конформациям — с плоской и неплоской аминогруппами. Введение в фенольный цикл *tert*-бутильных групп способствует смещению конформационного равновесия в сторону неплоских конформаций, усиливает связь O—H...N, что ведет к росту противовирусной активности соединений.

В настоящей работе представлены результаты квантово-химического и ИК-спектроскопического исследования производных АФ с группами C=O и SO₂, которые проявляют активность в отношении вирусов герпеса, гриппа А и ВИЧ. Комплексное исследование соединений, обладающих активностью против различных видов вирусов, представляется необходимым для выявления взаимосвязей электронная структура—спектроскопические свойства—фармакологическая функция.

Теоретические расчеты и методы эксперимента. По методикам [3—5, 9, 10] синтезированы исследуемые производные АФ:



Достоверность химического строения подтверждена экспериментальными данными масс-спектропии, ЯМР и элементного анализа. Квантово-химические расчеты электронной структуры молекул АФ выполнены методом частичного пренебрежения дифференциальным перекрытием (ЧПДП) со спектроскопической параметризацией [11]. Оценка протонакцепторных свойств молекул и их изменений при замещении в аминогруппе атома водорода на другие функциональные группы осуществлялась по методу молекулярного электростатического потенциала (МЭСП) [12]. Метод МЭСП используется при изучении специфических взаимодействий и реакционной способности молекул. Отличительная особенность этих теоретических методов расчета физико-химических свойств молекул — возможность определять изменение этих свойств в зависимости от химического строения молекул. Поскольку фармакологический эффект сопряжен с характером молекулярных взаимодействий, использование результатов по определению величин МЭСП может дать важную информацию в плане установления связи структуры молекул с их биологической активностью.

Для выявления спектроскопических признаков антивирусных свойств молекул методами ИК спектроскопии исследованы 10⁻³ М растворы в CCl₄ и кристаллы АФ. ИК спектры растворов регистрировались на

ИК-фурье-спектрометре NEXUS с программным обеспечением OMNIC при спектральном разрешении 2 см^{-1} с усреднением 256 сканирований. ИК спектры кристаллов регистрировались с помощью ИК микроскопа. В микроскопе ИК излучение падает на поверхность кристалла площадью 5 мкм^2 под углом, близким к нормальному, проходит через него, отражается от металлизированной подложки и вторично проходит через закристаллизованный образец.

Результаты и их обсуждение. В молекулах исследуемых АФ группа ОН в бензольном кольце находится в *орто*-положении к аминогруппе (см. выше). Для рассматриваемых соединений характерно также наличие групп С=О или SO₂, которые присоединены к атому азота и способны к внутри- и межмолекулярным взаимодействиям (ВМВ и ММВ) в растворах и молекулярных кристаллах [13—19].

Как уже отмечено, биологическая активность предполагает участие молекул в ММВ. Важным аспектом проявления биологической активности считаются протоноакцепторные свойства молекул. Протоноакцепторная способность различных фрагментов молекулы в первую очередь определяется величиной отрицательного эффективного заряда. На величину минимума МЭСП, являющегося интегральной характеристикой и часто связанного с определенным фрагментом молекулы, могут влиять положительные эффективные заряды атомов, ближайших к этому фрагменту.

Т а б л и ц а 1. Молекулярный электростатический потенциал (U , кДж/моль) гидроксильного (или метокси-) кислорода в молекулах аминифенолов при разных заместителях в аминогруппе

Шифр образца	U	Шифр образца	U
АФ 0	-301	АФ VII	-296
АФ 01	-345	АФ VIII	-285
АФ I	-408	АФ IX	-285
АФ II	-334	АФ X	-293
АФ III	-417	АФ XI	-338
АФ IV	-445	АФ XII	-340
АФ V	-424	АФ XIII	-280
АФ VI	-433	АФ XIV	-297

Согласно квантово-химическим расчетам, молекула незамещенного АФ имеет два минимума МЭСП. Минимум $U = -301$ кДж/моль принадлежит кислороду гидроксильной группы (табл. 1, соединение АФ 0), $U = -193$ кДж/моль — азоту аминогруппы. Введение двух *трет*-бутильных заместителей увеличивает МЭСП группы ОН до $U = -345$ кДж/моль (АФ 01) и уменьшает МЭСП аминогруппы до $U = -145$ кДж/моль. Расчеты МЭСП показали, что при введении заместителей в аминогруппу ни в одном из рассмотренных АФ не найден минимум, связанный с отрицательным эффективным зарядом азота аминогруппы. Причина его отсутствия иллюстрируется рис. 1. Видно, что отрицательный эффективный заряд азота нейтрализован (экранирован) либо большим положительным эффективным зарядом углерода карбонильной группы (рис. 1, а), либо еще большим положительным эффективным зарядом атома серы (рис. 1, б). Наибольший МЭСП, связанный с гидроксильным кислородом, создают бутильная группа в АФ IV, фенильный и метилфенильный фрагменты в АФ VI, АФ XI и АФ XII, а наименьший — метильная группа в АФ II, АФ IX и АФ XIII (табл. 1). Следует также отметить, что протоноакцепторная способность кислорода гидроксильной группы производных АФ, проявляющих противовирусную активность, выше, чем неактивных соединений.

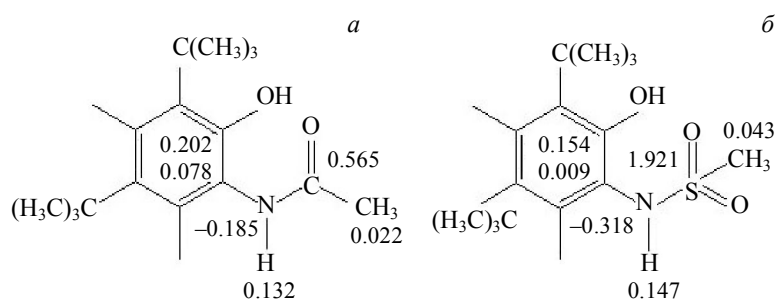


Рис. 1. Эффективные заряды атомов вблизи азота аминогруппы в молекулах АФ I (а) и АФ IX (б) в основном состоянии

Проанализируем распределение электронной плотности на фрагментах АФ и ее изменение под влиянием заместителей в аминогруппе, от которых в значительной степени зависит МЭСП, связанный с гидроксильным кислородом. Результаты расчета показывают, что в основном состоянии фенольный фрагмент (Ph_1) незамещенной молекулы АФ проявляет донорные свойства, гидроксильная и аминогруппа — акцепторные (табл. 2, соединение АФ 0). Введение в бензольное кольцо *трет*-бутильных групп повышает донорные свойства фенольного фрагмента и акцепторные свойства гидроксильного фрагмента. Электроакцепторные свойства аминогруппы практически не изменяются (АФ 01).

Т а б л и ц а 2. Распределение электронной плотности по фрагментам молекул аминифенолов с незамещенной и замещенной аминогруппой в основном состоянии

Шифр образца	Электронный заряд фрагмента, e			Противовирусная активность
	$Ph_1+2C(CH_3)_3$ (или Ph_1)	ОН (или OCH_3)	NH_2 (или $NHC=OR_1$)	
АФ 0	0.246	-0.128	-0.118	Неактивен
АФ 01	0.258	-0.138	-0.120	Неактивен
АФ I	0.225	-0.146	-0.079	Активен
АФ II	0.215	-0.138	-0.077	Неактивен
АФ III	0.217	-0.143	-0.074	Активен
АФ IV	0.221	-0.138	-0.083	Активен
АФ V	0.218	-0.137	-0.081	Малоактивен
АФ VI	0.244	-0.139	-0.105	Активен

Замена одного из водородов в аминогруппе на группу $C=OR_1$ (где $R_1 = CH_3, CH_2CH_3, (CH_2)_2CH_3, CH_2Cl, Ph$) снижает донорные свойства фенольного кольца Ph_1 , практически не изменяет эффективный заряд гидроксильной группы и снижает его на замещенной аминогруппе по сравнению с незамещенной. Согласно расчетам, при любом R_1 донорные свойства фенольного фрагмента и акцепторные свойства замещенной аминогруппы ниже, чем в незамещенной молекуле АФ (табл. 2). Следовательно, увеличение отрицательного заряда на гидроксильной группе в молекулах АФ с группой $C=OR_1$ возникает за счет переноса электронной плотности как с фенольного фрагмента, так и с замещенной аминогруппы.

Замена атома водорода в аминогруппе фрагментом SO_2R_2 (где $R_2 = CH_3, Ph, Ph-CH_3$) качественно не меняет донорно-акцепторных свойств отдельных фрагментов сульфозамещенных АФ. Однако в ее присутствии фенольный фрагмент Ph_1 с *трет*-бутильными (или изопропильными) заместителями, а также замещенная аминогруппа усиливают, соответственно, донорную и акцепторную способности при сравнении с незамещенным АФ или АФ с группой $C=OR_1$ (табл. 2 и 3). В количественном плане донорно-акцепторные свойства фрагментов сульфозамещенных соединений заметно связаны с наличием фенольного кольца в группе SO_2R_2 . В отсутствие фенила (группа SO_2-CH_3) электронная плотность на фрагментах молекул АФ IX, АФ XIII и АФ XIV близка к электронной плотности фрагментов производных АФ с группой $C=OR_1$.

Что касается эффективного заряда гидроксильной группы в АФ, то при $R_2 = Ph$ или $Ph-CH_3$ он выше, чем в АФ с группой $C=OR_1$, но МЭСП в этих сульфозамещенных АФ ниже по причине, указанной ранее. Следовательно, повышенная акцепторная способность группы ОН в сульфозамещенных АФ созда-

Т а б л и ц а 3. Распределение электронной плотности по фрагментам молекул аминифенолов с сульфозамещенной аминогруппой в основном состоянии

Шифр образца	Электронная плотность фрагмента, e			Анти-ВИЧ активность
	$Ph_1+2C(CH_3)_3$ (или $CH(CH_3)_2$)	$NHSO_2R_2$	ОН (или OCH_3)	
АФ VII	0.323	-0.130	-0.193	Активен
АФ VIII	0.284	-0.151	-0.133	Неактивен
АФ IX	0.194	-0.074	-0.120	Неактивен
АФ X	0.305	-0.161	-0.144	Неактивен
АФ XI	0.313	-0.155	-0.158	Активен
АФ XII	0.291	-0.140	-0.151	Активен
АФ XIII	0.203	-0.079	-0.124	Неактивен
АФ XIV	0.252	-0.072	-0.180	Неактивен

ется только благодаря переносу электронной плотности с фенольного фрагмента Ph₁. Фенильное кольцо в заместителе SO₂R₂ также проявляет донорные свойства, однако перенесенная с него электронная плотность остается на аминогруппе. В свою очередь наличие метильной группы во фрагменте SO₂-Ph-CH₃ еще больше усиливает этот процесс. Результаты проведенных квантово-химических расчетов позволяют предположить, что между протоноакцепторными свойствами кислорода гидроксильной группы АФ и наличием у них антивирусных свойств имеется корреляция.

Для экспериментального подтверждения роли ОН-групп в проявлении молекулами противовирусной активности исследованы ИК спектры кристаллов и растворов АФ в ССl₄ в диапазоне 3700—2500 см⁻¹, где расположены полосы поглощения (ПП) валентных колебаний свободных и ассоциированных ОН- и NH-групп [6—8, 13—19]. На рис. 2 приведены ИК спектры обладающего высокой активностью в отношении вирусов герпеса и гриппа А соединения АФ I, неактивного соединения АФ II и активного АФ VI. В ИК спектре раствора АФ I (кривая 1) присутствует широкая ПП связанных колебаний О-Н с максимумом $\nu_{\max} = 3068$ см⁻¹. На нее в интервале 3100—2800 см⁻¹ накладывается поглощение С-Н-связей ароматического кольца и СН₃-групп. Для колебаний N-H наблюдается ПП с $\nu_{\max} = 3430$ см⁻¹. Достоверность отнесения приведенных ПП к колебаниям О-Н и N-H подтверждается ИК спектром раствора АФ II (кривая 2), в структуре которого атом водорода в гидроксиде заменен метильной группой. Как следствие метилирования, ПП колебаний О-Н с $\nu_{\max} = 3068$ см⁻¹ в ИК спектре раствора АФ II отсутствует и наблюдаются только ПП колебаний свободных с $\nu_{\max} = 3432$ см⁻¹ и связанных NH-групп с $\nu_{\max} = 3391$ см⁻¹.

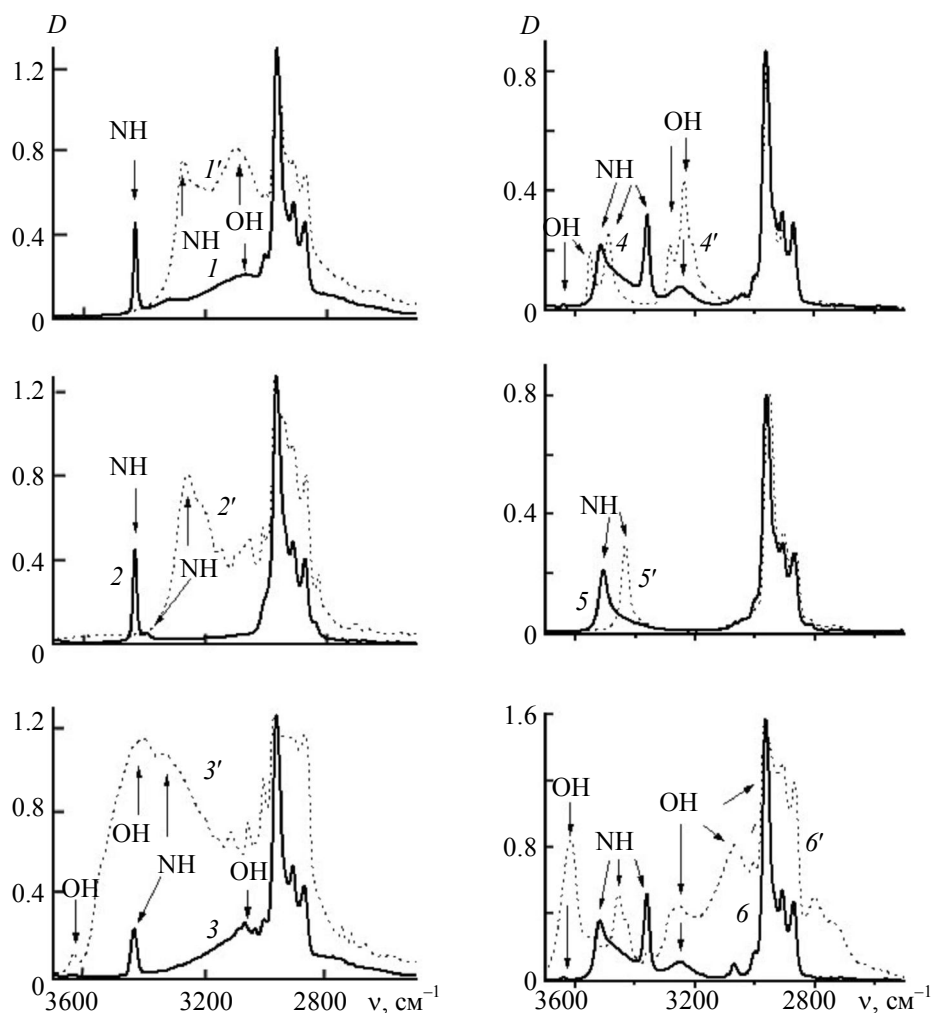


Рис. 2. ИК спектры АФ I (1, 1'), АФ II (2, 2'), АФ VI (3, 3'), АФ VII (4, 4'), АФ VIII (5, 5') и АФ X (6, 6') в 10⁻³ М растворах в ССl₄ (1—6) и в кристаллах (1'—6') в области валентных колебаний ОН- и NH-групп

Отсутствие в спектре АФ I полосы колебаний связанных NH-групп обусловлено тем, что в ВМВ активную роль играет атом водорода гидроксила. В результате образования ВВС с участием OH-группы ν_{\max} смещается в область спектра, где обычно расположены колебания C–H. Смещение полосы колебаний O–H в низкочастотную область взаимосвязано с образованием в молекуле АФ I ВВС типа O–H...O=C [13, 14].

В структуре соединения АФ II в бензольном кольце нет гидроксильных групп (см. структуры выше) и ВВС типа O–H...O=C в этой молекуле, естественно, образоваться не может. Однако в структуре АФ II рядом с группой C=O расположена группа NH, которая также может участвовать в ВМВ. Присутствие в ИК спектре раствора полосы колебаний связанных NH-групп с $\nu_{\max} = 3391 \text{ см}^{-1}$ (рис. 2, кривая 2) свидетельствует об образовании в молекулах АФ II ВВС типа N–H...O=C [13, 14]. В структуре АФ VI имеется второе бензольное кольцо, которое присоединено к группе C=O. В области колебаний O–H и N–H ИК спектр раствора АФ VI практически идентичен спектру АФ I. В спектре АФ VI (кривая 3) наблюдается широкая полоса связанных колебаний O–H с $\nu_{\max} = 3066 \text{ см}^{-1}$. В области колебаний N–H в спектре раствора АФ VI зарегистрирована полоса колебаний свободных аминогрупп с $\nu_{\max} = 3432 \text{ см}^{-1}$. Отсутствие в спектре АФ VI, проявляющего противовирусную активность, полосы связанных колебаний N–H, а также существенное смещение в низкочастотную область полосы связанных колебаний O–H до $\nu_{\max} = 3066 \text{ см}^{-1}$ свидетельствуют об участии OH-групп в образовании ВВС типа O–H...O=C [14].

В области проявления колебаний O–H и N–H в ИК спектре кристалла АФ I (рис. 2, кривая 1') наблюдаются ПП колебаний связанных OH-групп ($\nu_{\max} = 3102 \text{ см}^{-1}$) и NH-групп ($\nu_{\max} = 3274 \text{ см}^{-1}$). Следовательно, группы NH, которые в растворах были свободными (кривая 1), при кристаллизации активно участвуют в ММВ [16]. Достоверность отнесения приведенных ПП к колебаниям O–H и N–H подтверждается ИК спектром кристалла АФ II (кривая 2'). Как следствие метилирования образца, полоса колебаний O–H с $\nu_{\max} = 3102 \text{ см}^{-1}$ отсутствует в спектре АФ II. В ИК спектре кристалла наблюдается несимметричная, с выступами полоса связанных колебаний N–H с $\nu_{\max} = 3259 \text{ см}^{-1}$. Несимметричность контура ПП обусловлена тем, что группа NH может участвовать в образовании МВС различных типов.

В ИК спектре кристалла АФ VI (рис. 2, кривая 3') присутствуют малоинтенсивная полоса колебаний свободных OH-групп с $\nu_{\max} = 3633 \text{ см}^{-1}$ и интенсивная полоса колебаний связанных OH-групп с $\nu_{\max} = 3403 \text{ см}^{-1}$, на которую накладывается полоса связанных колебаний N–H с $\nu_{\max} = 3332 \text{ см}^{-1}$. Этот спектр существенно отличается от ИК спектра кристалла АФ I (кривая 1'), несмотря на то что ИК спектры растворов этих соединений практически идентичны (см. кривые 1 и 3). Различия в ИК спектрах обусловлены иными типами МВС, которые реализуются в кристаллах соединения АФ VI с участием OH- и NH-групп.

На рис. 2 приведены также ИК спектры растворов в CCl_4 и кристаллов производных АФ с группой SO_2 . Некоторые из них проявляют активность в отношении ВИЧ [5]. В спектре раствора АФ VII (кривая 4) присутствуют ПП с $\nu_{\max} = 3637, 3515, 3359$ и 3248 см^{-1} . По данным [15], полосы с $\nu_{\max} = 3637$ и 3515 см^{-1} отнесены к колебаниям свободных OH- и NH-групп, а полосы с $\nu_{\max} = 3370$ и 3248 см^{-1} — к колебаниям связанных NH- и OH-групп. Асимметричность контура ПП с $\nu_{\max} = 3515 \text{ см}^{-1}$ обусловлена наложением двух ПП колебаний N–H и O–H [15, 17]. Полоса связанных колебаний O–H, которая близка по частоте к свободным колебаниям N–H, обусловлена образованием в растворе ВВС типа O–H...N, ПП с $\nu_{\max} = 3248 \text{ см}^{-1}$ — ВВС O–H...O=S=O, а полоса колебаний N–H с $\nu_{\max} = 3359 \text{ см}^{-1}$ — ВВС типа N–H...O=S=O. В спектре раствора АФ VIII (кривая 5) из-за отсутствия в этом соединении гидроксильных групп присутствует одна ПП с $\nu_{\max} = 3509 \text{ см}^{-1}$, которая находится в области колебаний свободных NH-групп. В ИК спектре раствора АФ X (кривая 6) зарегистрированы малоинтенсивная полоса колебаний свободных OH-групп с $\nu_{\max} = 3638 \text{ см}^{-1}$, полоса ассоциированных OH-групп с $\nu_{\max} = 3249 \text{ см}^{-1}$, а также полосы колебаний N–H с $\nu_{\max} = 3517$ и 3360 см^{-1} . Следует отметить, что спектр раствора АФ X (кривая 6) по форме ПП и положению ν_{\max} близок к спектру раствора АФ VII (кривая 4).

Перейдем к анализу ИК спектров кристаллов АФ с группой SO_2 . В спектре кристалла АФ VII (рис. 2, кривая 4') в отличие от спектра раствора в CCl_4 (кривая 4) присутствуют только полосы колебаний ассоциированных OH- и NH-групп. По данным [17–19], ПП с $\nu_{\max} = 3552, 3285$ и 3236 см^{-1} в спектре кристалла АФ VII обусловлены колебаниями O–H, а с $\nu_{\max} = 3484 \text{ см}^{-1}$ — колебаниями NH-групп. В спектре кристалла АФ VII, проявляющего активность в отношении ВИЧ [5], полоса связанных колебаний N–H по отношению к спектру раствора смещена в область высоких частот на 125 см^{-1} до $\nu_{\max} = 3484 \text{ см}^{-1}$. Это означает, что в кристалле нет условий для сохранения ВВС типа N–H...O=S=O, а аминогруппы участвуют в образовании МВС типа N–H...O. В образовании МВС участвуют также группы OH, о чем свидетельствует наличие в спектре ПП связанных колебаний O–H с $\nu_{\max} = 3552 \text{ см}^{-1}$. Полосы колебаний O–H с $\nu_{\max} = 3285$ и 3236 см^{-1} в ИК спектре кристалла АФ VII обусловлены наличием ВВС типа O–H...O=S=O [17]. В спектре кристалла неактивного АФ VIII (кривая 5') из-за отсутствия в молекуле OH-групп наблюдается полоса

колебаний N–H с $\nu_{\max} = 3434 \text{ см}^{-1}$. Низкочастотное смещение ν_{\max} ПП колебаний N–H на 75 см^{-1} при сравнении с ИК спектром раствора (кривая 5) обусловлено образованием МВС с участием NH-групп. В спектре кристалла АФ X (кривая 6') зарегистрированы ПП колебаний свободных OH-групп с $\nu_{\max} = 3614 \text{ см}^{-1}$, а также широкая полоса колебаний связанных OH-групп с $\nu_{\max} = 3259, 3067$ и 2940 см^{-1} . Низкочастотная полоса колебаний O–H с $\nu_{\max} = 2940 \text{ см}^{-1}$ смещена в область проявления связей C–H. Эти ПП отсутствуют в спектре кристалла АФ VII, что обусловлено образованием в кристалле неактивного соединения АФ X других типов МВС с участием OH-групп, чем в кристаллах соединений, проявляющих активность в отношении ВИЧ.

Обобщая результаты исследований ИК спектров, отметим, что наличие у АФ противовирусной активности коррелирует с присутствием в его бензольном кольце незамещенной группы OH. Противовирусная активность АФ пропадает при замене гидроксила на ОСН₃-группу (см. АФ I и АФ II, АФ VII и АФ VIII или АФ XIV в табл. 2 и 3) и не восстанавливается заменой заместителей в аминогруппе. Замещение одного из атомов водорода в аминогруппе на карбонил- и серосодержащие группы приводит к образованию в молекулах АФ новых типов ВВС: O–H...O=C, N–H...O=C, O–H...O=S=O и N–H...O=S=O. Для соединений с высокой противовирусной активностью характерно обязательное участие гидроксильной группы в ВМВ. Направленность действия АФ против конкретных видов вирусов определяется выбором заместителей в аминогруппе и связана с типом ВВС, в образовании которой помимо гидроксильной группы могут участвовать группы NH, C=O, SO₂.

Из анализа ИК спектров растворов АФ с группой C=O следует, что из двух возможных ВВС (O–H...O=C и N–H...O=C) в соединениях с высокой противовирусной активностью преобладает ВВС типа O–H...O=C. В кристаллах АФ, проявляющих активность в отношении ВИЧ, сохраняется ВВС типа O–H...O=S=O [17]. По смещению в ИК спектрах ν_{\max} ПП связанных колебаний O–H N–H в область низких частот можно определить, что энергия образования такой водородной связи превышает энергию ВВС типов O–H...N и N–H...O=S=O. В кристаллах производных АФ, не проявляющих противовирусной активности, группа OH участвует только в ММВ (рис. 2, кривая 6').

Закключение. На основе квантово-химических расчетов и анализа ИК спектров теоретически и экспериментально исследованы электронные структуры молекул класса аминофенолов с разной направленностью противовирусной активности. Проведенные квантово-химические расчеты показывают, что между протоноакцепторными свойствами кислорода гидроксильной группы аминофенолов и наличием у них антивирусных свойств имеется корреляция.

Изменение протоноакцепторных свойств кислорода гидроксильной группы взаимосвязано с образованием в растворах молекул внутримолекулярных водородных связей разного типа. Как показал эксперимент, при наличии в молекулах аминофенолов группы C=O могут реализоваться внутримолекулярные водородные связи как O–H...O=C, так и N–H...O=C. Установлено, что для производных аминофенола, проявляющих высокую противовирусную активность, характерно преобладание в молекулах водородной связи типа O–H...O=C. Для сульфопроизводных аминофенола, проявляющих активность в отношении ВИЧ, характерно проявление в растворах трех типов внутримолекулярных водородных связей с участием OH-, NH- и SO₂-групп. При кристаллизации анти-ВИЧ активных соединений внутримолекулярные водородные связи O–H...N и N–H...O=S=O разрушаются и сохраняется только внутримолекулярная водородная связь типа O–H...O=S=O. Квантово-химические расчетные данные находятся в полном соответствии с результатами эксперимента.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 10-03-90008 Бел_а), гранта Президента РФ НШ (512.2012.2) и в рамках Белорусской государственной программы научных исследований (ГПНИ РБ Конвергенция 3.2.05).

[1] **О.Т.Андреева, Л.Н.Дунец, П.Т.Петров, О.И.Шадыро, В.М.Царенков.** Противовирусное средство для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, патент РБ № 6503 (2004)

[2] **О.Т.Андреева, Л.Н.Дунец, П.Т.Петров, О.И.Шадыро, В.М.Царенков.** Средство против герпеса, патент РБ № 6594 (2004)

[3] **O.I.Shadyro, G.A.Ksendzova, G.I.Polozov, V.L.Sorokin, E.I.Boreko, O.V.Savinova, B.V.Dubovik, N.A.Bizunok.** Bioorg. & Med. Chem. Lett., **18**, N 7 (2008) 2420–2423

[4] **О.И.Шадыро, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, В.Л.Сорокин.** Сб. ст. "Химические проблемы создания новых материалов и технологий", Минск, НИИ ФХП БГУ (2008) 246–257

[5] **Е.Л.Гасич, В.Ф.Еремин, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, В.Л.Сорокин, О.И.Шадыро.** Средство для подавления ВИЧ в культуре клеток, патент РБ № 11933 (2009)

- [6] Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, И.В.Скорняков, В.Л.Сорокин, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро, А.А.Якунин. Опт. и спектр., **102**, № 4 (2007) 602—607
- [7] М.В.Бельков, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, И.В.Скорняков, В.Л.Сорокин, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро. Журн. прикл. спектр., **74**, № 3 (2009) 434—439
- [8] О.К.Базыль, В.Я.Артюхов, Г.В.Майер, Т.Ф.Райченко, И.В.Скорняков, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро, В.Л.Сорокин, Г.А.Ксендзова. Опт. и спектр., **107**, № 4 (2009) 595—605
- [9] О.И.Шадыро, В.Л.Сорокин, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, С.Н.Николаева, Н.И.Павлова, О.В.Савинова, Е.Н.Бореко. Хим.-фарм. журн., **36**, № 8 (2002) 14—16
- [10] О.И.Шадыро, В.Л.Сорокин, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, С.Н.Николаева, Н.И.Павлова, О.В.Савичева, Е.Н.Бореко. Хим.-фарм. журн., **37**, № 8 (2003) 5—7
- [11] Г.В.Майер, В.Я.Артюхов, О.К.Базыль, Т.Н.Копылова, Р.Т.Кузнецова, Н.Р.Риб, И.В.Соколова. Электронно-возбужденные состояния и фотохимия органических соединений, Новосибирск, Наука (1997)
- [12] В.Я.Артюхов, А.И.Галеева. Изв. вузов. Физика, № 11 (1986) 96—101
- [13] М.В.Бельков, Г.А.Ксендзова, П.В.Кузовков, Г.И.Полозов, И.В.Скорняков, В.Л.Сорокин, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро. Журн. прикл. спектр., **74**, № 5 (2007) 577—582
- [14] М.В.Бельков, А.Н.Горбачева, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, И.В.Скорняков, В.Л.Сорокин, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро. Журн. прикл. спектр., **77**, № 1 (2010) 45—52
- [15] М.В.Бельков, А.Н.Горбачева, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, И.В.Скорняков, В.Л.Сорокин, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро. Журн. прикл. спектр., **77**, № 3 (2010) 340—346
- [16] М.В.Бельков, Г.А.Ксендзова, Г.И.Полозов, И.В.Скорняков, В.Л.Сорокин, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро. Журн. прикл. спектр., **77**, № 4 (2010) 535—541
- [17] М.В.Бельков, Г.А.Ксендзова, И.В.Скорняков, В.Л.Сорокин, Г.Б.Толсторожев, О.И.Шадыро. Журн. прикл. спектр., **78**, № 2 (2011) 215—221
- [18] О.К.Базыль, В.Я.Артюхов, Г.В.Майер. Изв. вузов. Физика, **54**, № 6 (2011) 3—10
- [19] О.К.Базыль, В.Я.Артюхов, Г.В.Майер, Г.Б.Толсторожев, Т.Ф.Райченко, И.В.Скорняков, О.И.Шадыро, В.Л.Сорокин, Г.А.Ксендзова. Опт. и спектр., **112**, № 1 (2012) 60—69