

Низкомолекулярные соединения

УДК 543.631:546.47:547.575

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЦИНКА С ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНОМ

© *Е.В. Столповская**, *Н.Н. Трофимова*, *Ю.А. Малков*, *В.А. Бабкин*

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033 (Россия), e-mail: stel@irioch.irk.ru

Актуальность разработки технологии получения комплексного соединения (КС) цинка с дигидрокверцетином (ДКВ) обусловлена выявленной высокой антирадикальной, антиоксидантной, противовирусной активностью КС и ранозаживляющим действием разработанной на основе КС оригинальной фармацевтической композиции.

Цель исследования – оптимизация комплексообразования ДКВ с ионами Zn^{2+} в водной среде для создания технологической схемы получения КС. Ранее нами были определены параметры реакции для разработки лабораторного регламента получения КС. Увеличение объема реакционного раствора в 10 раз (от 50 до 500 мл) привело к снижению выхода продукта, и задача состояла в коррекции некоторых параметров реакции для повышения выхода КС.

Установлено, что увеличение продолжительности реакции от 15 до 240 мин и концентрации ДКВ в реакционном растворе от 0,05 до 0,1 моль/л с сохранением оптимизированных ранее параметров реакции – мольное соотношение исходных реагентов Zn^{2+} : ДКВ = 2 : 1, рН 5,6, приводит к повышению выхода КС от 12 до 84%. Соответствие структур КС и соединения, полученного нами ранее в небольших объемах, подтверждено данными спектроскопии ИК, ^{13}C и 1H ЯМР и элементного анализа.

Проведенное исследование будет способствовать более полному использованию экстрактивных веществ древесины лиственницы для создания новых лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, предназначенных для лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, флавоноиды, комплексное соединение цинка с дигидрокверцетином, оптимизация, выход продукта.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН № 30 «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий», проект № 30.01 «Разработка инновационных лекарственных препаратов антикоагулянтного, противовоспалительного, венопротекторного и ранозаживляющего действия». Основные результаты исследования получены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Введение

Важным направлением в области химии природных соединений является получение и исследование новых биологически активных веществ на основе продуктов, выделяемых из растительного сырья. Одной из наиболее широко распространенных групп полифенольных соединений растительного происхождения

являются флавоноиды – природные антиоксиданты. Постоянно растущий интерес исследователей к этой группе веществ обусловлен высоким биологическим потенциалом как свободных флавоноидов, так и их производных. Установлено, что введение в структуры полифенолов ионов биогенных металлов зачастую повышает их антиоксидантную активность [1, 2]. Направленный синтез комплексных соединений металлов, содержащих в качестве лигандов депротонированные флавоноиды, является перспективным способом создания веществ с уси-

Столповская Елена Владимировна – кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории химии древесины, e-mail: stel@irioch.irk.ru
Трофимова Наталья Николаевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии древесины, e-mail: natrof@irioch.irk.ru
Малков Юрий Алексеевич – кандидат технических наук, главный специалист лаборатории химии древесины, e-mail: malkov@irioch.irk.ru
Бабкин Василий Анатольевич – заведующий лабораторией химии древесины, доктор химических наук, профессор, e-mail: babkin@irioch.irk.ru

* Автор, с которым следует вести переписку.

ленными антиоксидантными свойствами. Использование лекарственных препаратов на основе продуктов растительного происхождения предпочтительнее по сравнению с их синтетическими аналогами благодаря более мягкому и выраженному лечебному эффекту. Получение новых металлосодержащих производных флавоноидов позволит расширить ассортимент лекарственных средств на основе природных соединений.

Среди полифенолов растительного происхождения особое внимание исследователей привлекает дигидрокверцетин, (2*R*,3*R*)-2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он, благодаря чрезвычайно высокой биологической активности и значительному содержанию в древесине лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) – основной лесообразующей породы Сибири, и лиственницы Гмелина (*L. gmelinii* (Rupr.) Rupr.).

Выбор металлов в качестве комплексообразователей в реакциях с флавоноидами преимущественно обусловлен их ролью в биологических процессах. Цинк является жизненно важным микроэлементом. Он входит в состав более чем 200 металлоферментов, участвующих в различных метаболических процессах. Существенную роль играют ионы цинка в синтезе белка и нуклеиновых кислот, они необходимы для стабилизации структур ДНК, РНК и рибосом, участвуют в процессах клеточного дыхания, заживления ран, воспроизведения потомства и иммунного ответа, влияют на обмен железа, меди, магния и кальция и на активность более чем 300 ферментов [3–5]. Несмотря на исключительно важную роль в организме человека ионов этого металла, исследования структур и свойств цинксодержащих комплексов флавоноидов незначительны. В литературе представлены соединения на основе кверцетина, галангина, рутина, примулетина и некоторых других [1, 6–13]. Показаны более выраженные антиокислительные свойства цинковых комплексов кверцетина, рутина, галангина и катехина по сравнению со свободными флавоноидами [1, 8].

Ранее нами было получено комплексное соединение цинка с дигидрокверцетином [14]. Строение полученного соединения $[Zn(C_{15}H_{11}O_7)_2(H_2O)_2]$ (рис. 1) установлено с помощью комплекса физико-химических методов исследования. В структуре КС сохранены фрагменты молекулы ДКВ, отвечающие за антиоксидантную активность, и *транс*-2*R*3*R*-конфигурация асимметрических центров молекулы флавоноида [15].

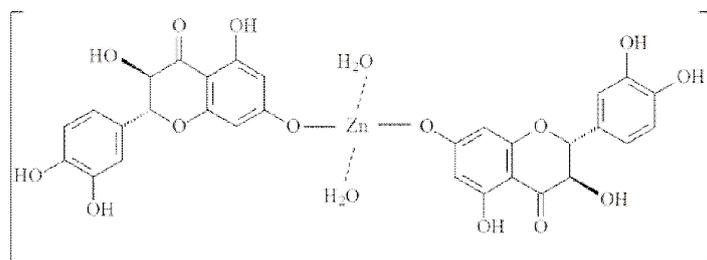


Рис. 1. Структурная формула комплексного соединения цинка с дигидрокверцетином

Выявлено, что полученное соединение проявляет высокую антирадикальную активность, превосходящую активность флавоноида, в реакции с триарилгидразильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом [16]. Показана усиленная антиоксидантная активность КС в экспериментах *in vitro* на сливковой плазме крови здоровых доноров. Снижение содержания малонового диальдегида в плазме крови по сравнению с контролем под влиянием КС превосходит в 2 раза этот показатель для ДКВ [17].

В ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием на модели термического ожога 2 и 3А степени в экспериментах *in vivo* была показана высокая ранозаживляющая активность и положительное влияние на микрофлору ожоговой раны оригинальной фармацевтической композиции, разработанной на основе КС цинка с ДКВ. Доказано, что по эффективности композиция не уступает препарату сравнения Куриозину® (гиалуронат цинка, пр-во Gedeon Richter (Венгрия): гель 0,103%). Полученные результаты позволяют рекомендовать ее для дальнейшего изучения и применения в комбустиологии [18].

В НИИ гриппа (Санкт-Петербург) было изучено защитное действие КС цинка с ДКВ на стандартной модели летальной гриппозной инфекции белых мышей. Установлено, что КС проявляет непосредственную активность в отношении вирусов гриппа А/Аичи/2/68 (H3N2), что позволяет рекомендовать использовать его для разработки оригинальных эффективных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ [19]. Все проведенные исследования предполагают актуальность разработки технологии получения КС цинка с ДКВ.

Ранее нами были определены параметры реакции для создания лабораторного регламента получения КС [20]. Изменение гидродинамического режима при масштабировании процесса привело к уменьшению выхода продукта. Цель данной работы – коррекция оптимальных условий комплексообразования ДКВ с ионами Zn^{2+} в водной среде в условиях десятикратного увеличения объема реакционного раствора.

Экспериментальная часть

Для синтеза образцов КС цинка с дигидрокверцетином в качестве исходных реагентов использовали ДКВ производства ИНПФ ООО «Химия древесины», выделенный из древесины лиственницы по технологии [21], и ацетат цинка двухводный $(CH_3COO)_2Zn \cdot 2H_2O$ классификации х.ч.

Условия синтеза комплексного соединения цинка с дигидрокверцетином. К водному раствору ДКВ, нагретому на водяной бане до 92 °С в круглодонной колбе с обратным холодильником, при постоянном перемешивании добавляли по каплям подогретый водный раствор ацетата цинка двухводного. Продолжительность нагрева реакционной смеси варьировали от 15 мин до 4 ч, концентрацию ДКВ в реакционном растворе – от 0,05 до 0,1 моль/л. Мольное соотношение ДКВ и Zn^{2+} составляло 1 : 2, рН 5,5-5,6. Объем реакционного раствора 500 мл. Образующийся в ходе реакции осадок по окончании синтеза отфильтровывали под вакуумом, промывая многократно сначала водой для удаления избытка соли, а затем этанолом для удаления следов исходного ДКВ. Осадок высушивали при температуре 50 °С до влажности не более 7%, а затем при температуре 105 °С до постоянной массы. Полученное соединение представляет собой зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок, не растворимый в воде, этаноле, мало растворимый в ДМСО ($C = 10^{-2}-10^{-3}$ г/мл) [22].

ИК-спектр записывали на приборе Varian 3100 FT-IR в таблетке с KBr (2,5 мг/300 мг KBr). Спектры ЯМР ^{13}C и 1H раствора КС в ДМСО- d_6 регистрировали на приборе Bruker DPX 400 при температуре 26 °С с рабочей частотой 100,6 и 400,1 МГц соответственно. рН-Метрию проводили на приборе Эксперт-рН.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3426, 3256 (О-Н), 1613, 1595 (Ar), 1557 (C=O), 1444, 1352, 1266 (-C-O-C-), 610 (Met-O). Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4,47 (1H, д, J 11 Гц, H-3); 4,95 (1H, д, J 11 Гц, H-2); 5,75 (1H, уш. с, 3-OH); 5,83 (1H, уш. с, H-8); 5,88 (1H, уш. с, H-6); 6,73 (2H, с, H-5', H-6'); 6,86 (1H, с, H-2'); 8,99 (2H, уш. с, 3'-OH и 4'-OH); 11,89 (1H, с, 5-OH). Суммарная интенсивность всех указанных сигналов соответствует 11 протонам. Спектр ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 71,4 (C-3); 82,9 (C-2); 95,1 (C-8); 96,1 (C-6); 100,2 (C-4a); 115,0 (C-5'); 115,2 (C-2'); 119,3 (C-6'); 128,0 (C-1'); 144,8 (C-3'); 145,7 (C-4'); 162,4 (C-8a); 163,2 (C-5); 167,3 (C-7); 197,4 (C-4).

Обсуждение результатов

Разработка лабораторного регламента, проведенная нами ранее, предполагала получение небольших количеств КС для наработки экспериментальных партий (образцов) продукта для исследовательских целей. Для этого были определены оптимальные значения концентраций реагентов, их исходного мольного соотношения, продолжительности реакции, рН среды, а также аниона цинковой соли, предполагающие наибольший выход (72%) образующегося продукта состава $[Zn(C_{15}H_{11}O_7)_2(H_2O)_2]$ в небольших объемах реакционной смеси (50 мл) [20].

Изменение гидродинамического режима в условиях десятикратного увеличения объема реакционного раствора (от 50 до 500 мл) привело к снижению выхода КС, и потребовалась дополнительная оптимизация реакции по выходу. Ранее [20] для изучения влияния рН на выход продукта реакцию проводили в буферных растворах с рН 3,56; 4,01; 7,50 и 9,18 и без использования буферных систем при рН 5,1. Было показано, что наибольший выход продукта наблюдался при значении рН 5,1. Из литературных источников известно, что для комплексообразования флавоноидов с металлами оптимальным является значение рН 6 [6, 23]. Попытка увеличить выход продукта доведением рН до 6,0-6,5 добавлением 5%-ного раствора NH_4OH не увенчалась успехом, поскольку привела к изменению состава соединения, а именно к увеличению содержания металла в его составе до 21% (табл. 1). Возможно, при подщелачивании реакционной системы раствором аммиака стехиометрия КС меняется от Met: L_2 до Met:L (где Met – ион металла, L – депротонированный ДКВ).

Таблица 1. Влияние pH раствора на содержание металла в составе комплексного соединения

Значение pH	Содержание Zn ²⁺ , %
5,6	10,5
6,0	20,0
6,3	21,0
6,5	21,0

Увеличение продолжительности реакции от 15 до 240 мин в диапазоне исследуемых концентраций ДКВ и Zn²⁺ повышает выход продукта в 3–4 раза. Повышение концентрации исходных реагентов в 2 раза (от 0,05 до 0,1 моль/л ДКВ и от 0,1 до 0,2 моль/л Zn²⁺) при использовании мольного соотношения реагентов ДКВ : Zn²⁺, равного 1 : 2, увеличивает выход продукта еще в 1,75 раза, до 84% (табл. 2).

Ограниченная растворимость ДКВ в воде (2,69% при 90 °С) [24] препятствует проведению реакции при еще более высоких концентрациях исходных веществ. Содержание металла в составе продукта не претерпевает значительных изменений и близко к значению 9,2%, вычисленному для полученного ранее комплексного соединения [Zn(C₁₅H₁₁O₇)₂(H₂O)₂]. Элементный состав соединения, полученного при оптимизированных параметрах реакции (продолжительность реакции и концентрации исходных веществ), также близок соответствующим значениям, вычисленным для КС, полученного ранее в небольших объемах (табл. 3).

Для подтверждения соответствия структуры полученного соединения структуре КС, синтезированного ранее в небольших объемах, был проведен сравнительный анализ ИК- и ЯМР-спектров.

Присутствие в ИК-спектре полосы поглощения при 610 см⁻¹, относящейся к валентному колебанию связи Met-O, указывает на формирование связи иона цинка с кислородным атомом гидроксильной группы флавоноидного лиганда, широкие полосы в области 3426–3256 см⁻¹ свидетельствуют о присутствии связанной воды в составе КС [8]. Введение в молекулу флавоноида электроноакцепторного заместителя приводит к ионизации карбонильной группы C=O и, соответственно, к сдвигу полосы поглощения валентных колебаний этой группы в молекуле ДКВ (1638 см⁻¹) в низкочастотную область до значения 1557 см⁻¹, близкого соответствующему значению в спектре КС, полученного в небольших объемах. Положения остальных полос поглощения в спектре соединения также практически не отличаются от положений соответствующих полос в спектре КС, полученного нами ранее [15], что может свидетельствовать о сходстве их структур.

В спектре ¹³C ЯМР КС значения химических сдвигов (ХС) сигналов атомов углерода в КС практически не отличаются от соответствующих значений ХС в спектрах ¹³C ДКВ и КС, полученного нами ранее [15]. В спектре ¹H отсутствие сигнала при δ 10,88 м.д., принадлежащего в спектре ДКВ протону 7-ОН группы, подтверждает участие атома кислорода при С-7 в координации флавоноидных лигандов ионом Zn²⁺. Положения сигналов остальных протонов, в том числе и входящих в состав гидроксильных групп, соответствуют таковым в протонном спектре полученного ранее комплекса [15]. Константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) протонов Н-2 и Н-3 (11 Гц) соответствует *транс*-положению этих протонов при асимметрических атомах С-2 и С-3 в плоскости гетерокольца флавоноидной части КС. Соответствие значений КССВ и ХС Н-2 и Н-3 в спектрах КС и ДКВ доказывает сохранение 2*R*,3*R* конфигурации асимметрических атомов С-2 и С-3 флавоноидной составляющей КС [25–27]. Анализ данных спектроскопии ¹³C и ¹H ЯМР подтверждает идентичность структур КС и соединения, полученного нами ранее.

Таблица 2. Зависимость выхода продукта от продолжительности реакции и концентрации ДКВ

Продолжительность реакции, мин	Концентрация ДКВ в растворе, моль/л	Выход продукта, %	Содержание Zn ²⁺ , %
15	0,05	12	10,9
	0,10	27	9,8
60	0,05	15	10,7
	0,10	69	9,4
240	0,05	48	10,6
	0,10	84	8,9

Таблица 3. Найденные и вычисленные значения содержания элементов в составе КС

Элемент	Найдено по элементному анализу, %	Вычислено для [Zn(C ₁₅ H ₁₁ O ₇) ₂ (H ₂ O) ₂], %
С	51,1	50,9
Н	3,7	3,7
О	–	36,2
Zn	8,9	9,2

Соответствие характеристик (содержание элементов, %, спектры ИК, ^{13}C и ^1H ЯМР) КС цинка с ДКВ, синтезированного в небольших объемах и в условиях десятикратного увеличения объема реакционного раствора, предполагает сохранение высокой биологической активности КС. В сочетании с высоким выходом продукта это позволяет предложить технологическую схему получения КС цинка с ДКВ (рис. 2) с учетом оптимизированных параметров реакции. В дальнейшем предполагается масштабирование реакции комплексообразования цинка с дигидрокверцетином до опытно-промышленного уровня.

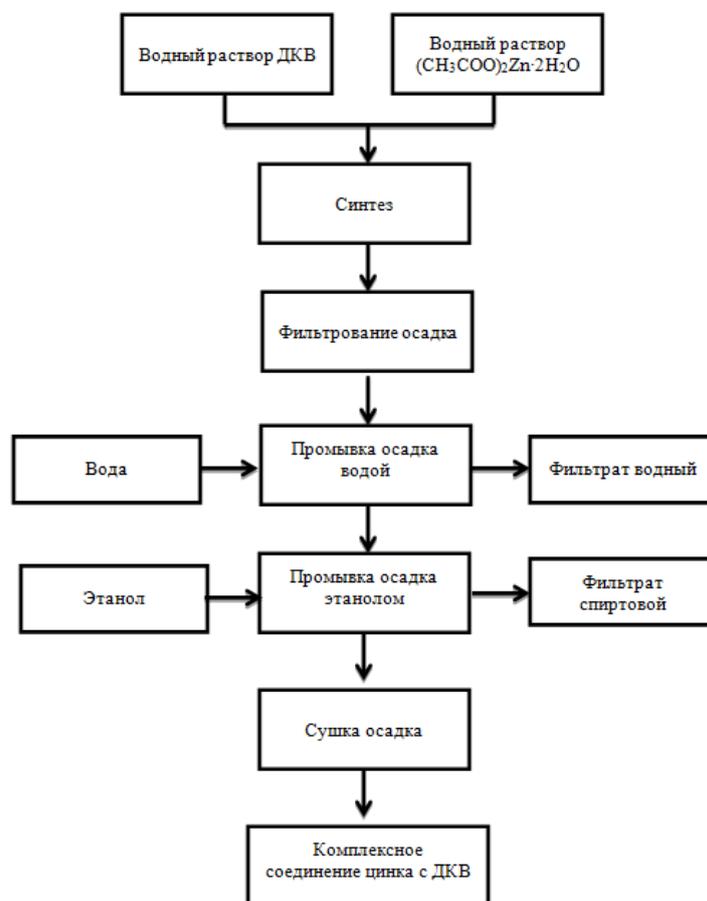


Рис. 2. Схема получения комплексного соединения цинка с дигидрокверцетином

Выводы

Предложены оптимизированные по выходу продукта условия реакции комплексообразования дигидрокверцетина с ионами цинка.

Установлено, что увеличение продолжительности реакции от 15 до 240 мин и концентрации ДКВ в реакционном растворе от 0,05 до 0,1 моль/л с сохранением оптимизированных ранее параметров реакции – мольное соотношение исходных реагентов $\text{Zn}^{2+} : \text{ДКВ} = 2 : 1$, pH 5,6, в условиях десятикратного увеличения объема реакционного раствора (от 50 до 500 мл) приводит к повышению выхода КС от 12 до 84%. Соответствие структур КС и соединения, полученного нами ранее в небольших объемах, подтверждено данными спектроскопии ИК, ^{13}C и ^1H ЯМР и элементного анализа.

Проведенное исследование является важным этапом в разработке технологии производства КС цинка с ДКВ в промышленном масштабе и позволит существенно расширить области применения энантиомерно чистого дигидрокверцетина в практической медицине.

Список литературы

1. De Souza R.F., De Giovanni W.F. Antioxidant properties of complexes of flavonoids with metal ions // Redox Report. 2004. Vol. 9. N2. Pp. 97–104.
2. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск, 2004. 174 с.

3. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. М., 2004. 368 с.
4. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека : в 2 томах. Т. 2. Пер. с англ. М., 1993. 415 с.
5. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М., 1991. 496 с.
6. Malesev D., Kuntic V. Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via flavonoid complexing reactions (review) // J. Serb. Chem. Soc. 2007. Vol. 72. N10. Pp. 921–939.
7. Roshal A.D., Sakhno T.V., Verezubova A.A., Ptiagina L.M., Musatov V.I., Wroblewska A., Blazejowski J. Structure, stability and spectral properties of complexes of flavones with metal ions of group II // Functional Materials. 2003. Vol. 10. N3. Pp. 419–426.
8. De Souza R.F.V., De Giovanni W.F. Synthesis, spectral and electrochemical properties of Al (III) and Zn (II) complexes with flavonoids // Spectrochimica Acta. Part A. 2005. Vol. 61. N9. Pp. 1985–1990.
9. Макашева И.Е., Мирзаева Л.К., Головкина М.Т. Спектрофотометрическое исследование взаимодействия кверцетина с цинком (II) // Журнал общей химии. 1974. Т. 44. №7. С. 1570–1575.
10. Satterfield M., Brodbelt J.S. Enhanced Detection of Flavonoids by Metal Complexation and Electrospray Ionization Mass Spectrometry // Anal. Chem. 2000. Vol. 72. N24. Pp. 5898–5906.
11. Le Nest G., Caille O., Woudstra M., Roche S., Guerlesquin F., Lexa D. Zn – polyphenol chelation: complexes with quercetin, (+)-catechin, and derivatives: I optical and NMR studies // Inorganica Chimica Acta. 2004. Vol. 357. Pp. 775–784.
12. Le Nest G., Caille O., Woudstra M., Roche S., Burlat B., Belle V., Guigliarelli B., Lexa D. Zn–polyphenol chelation: complexes with quercetin, (+)-catechin, and derivatives: II Electrochemical and EPR studies // Inorganica Chimica Acta. 2004. Vol. 357. Pp. 2027–2037.
13. Uivarosi V., Badea M., Olar R., Draghici C., Barbuceanu S.F. Synthesis and Characterization of Some New Complexes of Magnesium (II) and Zinc (II) with the Natural Flavonoid Primuletin // Molecules. 2013. Vol. 18. Pp. 7631–7645.
14. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов. Новосибирск, 2011. 236 с.
15. Trofimova N.N., Stolpovskaya E.V., Babkin V.A., Fedorov S.V., Kalabin G.A., Goryainov S.V., Zolotarev E.E., Safronov A.Yu., Kashevskii A.V., Zhitov R.G. The Structure and Electrochemical Properties of Metal Complexes with Dihydroquercetin // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2015. Vol. 41. N7. Pp. 745–752.
16. Столповская Е.В., Трофимова Н.Н., Бабкин В.А. Оценка антирадикальной активности комплексов дигидрокверцетина с использованием ДФПГ // Химия и технология растительных веществ : тезисы докладов X Всероссийской научной конференции и школы молодых ученых. Казань, 2017. С. 278–279.
17. Столповская Е.В., Трофимова Н.Н., Бабкин В.А. Оценка антиоксидантной активности комплексных соединений дигидрокверцетина с ионами биогенных металлов // Химия растительного сырья. 2016. №4. С. 65–70.
18. Гоголь Е.С., Даваа В.В., Костыро Я.А., Лепехова С.А., Коваль Е.В., Трофимова Н.Н., Иванова Н.В., Столповская Е.В., Бабкин В.А. Новые средства для лечения ожогов // Экологическая безопасность и перспективы развития аграрного производства Евразии. Ч. 1. Иркутск, 2013. С. 161–166.
19. Трофимова Н.Н., Бабкин В.А., Киселев О.И. Комплексные соединения ионов цинка и меди (II) с дигидрокверцетином и их противовирусная активность // Известия Академии наук. Серия химическая. 2015. №6. С. 1430–1436.
20. Трофимова Н.Н., Столповская Е.В., Бабкин В.А. Исследование методов синтеза, строения и свойств комплексов флавоноидов с ионами металлов. Сообщение 2. Оптимизация реакции комплексообразования цинка с дигидрокверцетином в водной среде // Химия растительного сырья. 2013. №3. С. 91–97.
21. Патент № 2158598 (РФ). Способ получения дигидрокверцетина / В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, Д.В. Бабкин, Ю.А. Малков / 2000.
22. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. 11-е изд., доп. М., 1989. 400 с.
23. De Souza Rubens F.V., De Giovanni Wagner F. Synthesis, electrochemical, spectral, and antioxidant properties of complexes of flavonoids with metal ions // Synth. and React. Inorg. and Metal-Org. Chem. 2003. Vol. 33. N7. Pp. 1125–1144.
24. Малков Ю.А., Остроухова Л.А., Онучина Н.А., Еськова Л.А., Бабкин В.А. Физико-химические свойства древесины лиственницы и растворов основных экстрактивных веществ // Химия растительного сырья. 2006. №4. С. 21–27.
25. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Левчук А.А., Онучина Н.А. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97% (+)-2R3R- транс изомера // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51. №1. С. 39–41.
26. Тюкавкина Н.А., Чертков В.А., Баженов Б.Н., Белобородов В.Л., Селиванова И.А., Савватеев А.М. Физико-химическая характеристика дигидрокверцетина как стандартного образца // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : X Международный съезд «Фитофарм 2006». СПб., 2006. С. 338–342.
27. Harborne J.B., Mabry T.J., Mabry H. The Flavonoids. London, 1975. 1204 p.

Поступило в редакцию 6 июля 2017 г.

После переработки 29 сентября 2017 г.

*Stolpovskaya E.V.**, *Trofimova N.N.*, *Malkov Yu.A.*, *Babkin V.A.* DEVELOPMENT OF A TECHNOLOGICAL SCHEME FOR THE PREPARATION COMPLEX OF ZINC WITH DIHYDROQUERCETIN

Irkutsk Institute of Chemistry. A.E. Favorsky, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 (Russia), e-mail: stel@irioch.irk.ru

The urgency of developing the technology for obtaining a complex of zinc with Dihydroquercetin is due to the revealed high antiradical, antioxidant, antiviral activity of the complex compound and wound healing effect of the original pharmaceutical composition developed on its basis.

The aim of the study is to optimize the complexation of Dihydroquercetin with Zn^{2+} ions in aqueous solution to develop a technological scheme for producing the complex. Previously the reaction parameters for the development of a laboratory scheme for obtaining a complex were determined. An tenfold increase of the volume of the reaction solution (from 50 to 500 ml) led to a decrease in the yield of the product, and the task was to correct some reaction parameters to increase the yield of the complex.

It was established that the increase of the reaction time from 15 to 240 min and the concentration of DHQ in the reaction solution from 0,05 to 0,1 M, while maintaining the previously optimized reaction parameters - the molar ratio of the initial reagents $Zn^{2+} : DKB = 2 : 1$, pH 5,6, are increasing the yield of the complex from 12 to 84%. The correspondence between the structures of the complex and of the compound obtained earlier in small volumes have been confirmed by the data IR, ^{13}C and 1H NMR spectroscopy and elemental analysis.

The conducted research will promote the fuller use of extractive substances of larch wood for the creation of new medicines with antioxidant properties for the treatment of various diseases.

Keywords: Dihydroquercetin, flavonoids, Zn complex with Dihydroquercetin, optimization, yield of the product.

References

1. De Souza R.F., De Giovanni W.F. *Redox Report.*, 2004, vol. 9, no. 2, pp. 97–104.
2. Kostiuk V.A., Potapovich A.I. *Bioradikaly i bioantioxidanty*. [Bioradicals and bioantioxidants]. Minsk, 2004, 174 p. (in Russ.).
3. Panchenko L.F., Maev I.V., Gurevich K.G. *Klinicheskaya biokhimiya mikroelementov*. [Clinical biochemistry of microelements]. Moscow, 2004, 368 p. (in Russ.).
4. Marri R., Grenner D., Meies P., Roduell V. *Biokhimiya cheloveka*. [Human Biochemistry]. Moscow, 1993, vol. 2, 415 p. (in Russ.).
5. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. *Mikroelementy cheloveka (etiologiya, klassifi-katsiya, organopatologiya)*. [Microelementoses of man (etiology, classification, organopathology)]. Moscow, 1991, 496 p. (in Russ.).
6. Malesev D., Kuntic V. *J. Serb. Chem. Soc.*, 2007, vol. 72, no. 10, pp. 921–939.
7. Roshal A.D., Sakhno T.V., Verezubova A.A., Ptiagina L.M., Musatov V.I., Wroblewska A., Blazejowski J. Structure, stability and spectral properties of complexes of flavones with metal ions of group II // *Functional Materials*. 2003. Vol. 10. N3. Pp. 419–426.
8. De Souza R.F.V., De Giovanni W.F. *Spectrochimica Acta. Part A*, 2005, vol. 61, no. 9, pp. 1985–1990.
9. Makasheva I.E., Mirzaeva L.K., Golovkina M.T. *Zhurnal obshchei khimii*, 1974, vol. 44, no. 7, pp. 1570–1575. (in Russ.).
10. Satterfield M., Brodbelt J.S. *Anal. Chem.*, 2000, vol. 72, no. 24, pp. 5898–5906.
11. Le Nest G., Caille O., Woudstra M., Roche S., Guerlesquin F., Lexa D. *Inorganica Chimica Acta*, 2004, vol. 357, pp. 775–784.
12. Le Nest G., Caille O., Woudstra M., Roche S., Burlat B., Belle V., Guigliarelli B., Lexa D. *Inorganica Chimica Acta*, 2004, vol. 357, pp. 2027–2037.
13. Uivarosi V., Badea M., Olar R., Draghici C., Barbuceanu S.F. *Molecules*, 2013, vol. 18, pp. 7631–7645.
14. Babkin V.A., Ostroukhova L.A., Trofimova N.N. *Biomassa listvenitsy: ot khimicheskogo sostava do innovatsi-onnykh produktov*. [Larch biomass: from chemical composition to innovative products]. Novosibirsk, 2011, 236 p. (in Russ.).
15. Trofimova N.N., Stolpovskaya E.V., Babkin V.A., Fedorov S.V., Kalabin G.A., Goryainov S.V., Zolotarev E.E., Safronov A.Yu., Kashevskii A.V., Zhitov R.G. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2015, vol. 41, no. 7, pp. 745–752.
16. Stolpovskaya E.V., Trofimova N.N., Babkin V.A. *Tezisy dokladov X Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii i shkoly molodykh uchenykh «Khimiya i tekhnologiya rastitel'nykh veshchestv»*. [Abstracts of the X All-Russian Scientific Conference and School of Young Scientists "Chemistry and Technology of Plant Substances"]. Kazan', 2017, pp. 278–279. (in Russ.).
17. Stolpovskaya E.V., Trofimova N.N., Babkin V.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ia*, 2016, no. 4, pp. 65–70. (in Russ.).
18. Gogol' E.S., Davaa V.V., Kostyro Ia.A., Lepekhova S.A., Koval' E.V., Trofimova N.N., Ivanova N.V., Stolpovskaya E.V., Babkin V.A. *Ekologicheskaya bezopasnost' i perspektivy razvitiia agrarnogo proizvodstva Evrazii*. [Ecological safety and prospects of development of agrarian production of Eurasia]. Irkutsk, 2013, vol. 1, pp. 161–166. (in Russ.).
19. Trofimova N.N., Babkin V.A., Kiselev O.I. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, 2015, no. 6, pp.1430–1436. (in Russ.).
20. Trofimova N.N., Stolpovskaya E.V., Babkin V.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ia*, 2013, no. 3, pp. 91–97. (in Russ.).
21. Patent 2158598 (RU). 2000. (in Russ.).

* Corresponding author.

22. *Gosudarstvennaia farmakopeia SSSR: Vyp. 2. Obshchie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e*. [State Pharmacopoeia of the USSR: Vol. 2. General methods of analysis. Medicinal plant raw materials]. Moscow, 1989, 400 p. (in Russ.).
23. De Souza Rubens F.V., De Giovanni Wagner F. *Synth. and React. Inorg. and Metal-Org. Chem.*, 2003, vol. 33, no. 7, pp. 1125–1144.
24. Malkov Iu.A., Ostroukhova L.A., Onuchina N.A., Es'kova L.A., Babkin V.A. *Khimiia rastitel'nogo syr'ia*, 2006, no. 4, pp. 21–27. (in Russ.).
25. Babkin V.A., Ostroukhova L.A., Levchuk A.A., Onuchina N.A. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2017, vol. 51, no. 1, pp. 39–41. (in Russ.).
26. Tiukavkina N.A., Chertkov V.A., Bazhenov B.N., Beloborodov V.L., Selivanova I.A., Savvateev A.M. *Aktual'nye problemy sozdaniia novykh lekarstvennykh preparatov prirodного proiskhozhdeniia: X Mezhdunarodnyi s"ezd "Fitofarm 2006"*. [Actual problems of creating new drugs of natural origin: X International Congress "Phytopharm 2006"]. St. Petersburg, 2006, pp. 338–342. (in Russ.).
27. Harborne J.B., Mabry T.J., Mabry H. *The Flavonoids*, London, 1975, 1204 p.

Received July 6, 2017

Revised September 29, 2017