

ИССЛЕДОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАКЦИИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ИОНОВ КОБАЛЬТА С ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

© *Е.В. Столповская*^{1*}, *Н.Н. Трофимова*¹, *В.А. Бабкин*¹, *Р.Г. Житов*²

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

²*Иркутский государственный университет, ул. Карла Маркса, 1, Иркутск, 664003 (Россия)*

В продолжение исследований реакций комплексообразования ионов биогенных металлов с флавоноидом дигидрокверцетином (ДКВ) изучено взаимодействие ионов Co^{2+} с ДКВ в водных растворах.

Установлено, что при различных значениях pH раствора образуются комплексные соединения (КС) с разной стехиометрией: изменение pH раствора от 6.0 до 7.0 приводит к формированию соединений **1–3** с соотношением металл : флавоноидный лиганд (Met : L) от 1 : 2 при pH 6.0 (**1**) через 2 : 3 при pH 6.4–6.7 (**2**) до 1 : 1 при pH 6.8–7.0 (**3**).

С использованием метода термогравиметрии и данных элементного анализа предложен наиболее вероятный состав соединений с установлением количества связанной воды: $[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ для **1**, $[\text{Co}_2\text{L}_3(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]$ для **2** и $[\text{CoL}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$ для **3**.

Предложены оптимизированные по выходу продукта условия реакции комплексообразования ионов Co^{2+} с дигидрокверцетином в водной среде для соединения **2**: pH раствора 6.7, продолжительность реакции 15 мин, температура реакционного раствора 90 °С, молярное соотношение исходных реагентов ДКВ : Co^{2+} 1 : 1.5, исходные концентрации 0.020 моль/л ДКВ и 0.030 моль/л Co^{2+} , использование для реакции $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Выход продукта – 81.8%.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, флавоноиды, комплексные соединения, ионы кобальта, оптимизация, выход продукта.

Введение

В продолжение систематических исследований реакций комплексообразования ионов биогенных металлов с флавоноидом дигидрокверцетином [1–6] изучена реакция ДКВ с ионами Co^{2+} в водной среде. Выбор металла в качестве комплексообразователя обусловлен его ключевой ролью в нормальном функционировании организма.

Кобальт является одним из важнейших микроэлементов, участвует в процессах белкового, углеводного, минерального и жирового обмена, кроветворения, стимулирует образование гемоглобина и эритроцитов

Столповская Елена Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории химии древесины, кандидат химических наук, e-mail: stel@irioch.irk.ru

Трофимова Наталья Николаевна – начальник отдела аспирантуры, кандидат химических наук, e-mail: natrof@irioch.irk.ru

Бабкин Василий Анатольевич – заведующий лабораторией химии древесины, доктор химических наук, профессор, e-mail: babkin@irioch.irk.ru

Житов Роман Георгиевич – научный сотрудник лаборатории полимеризационных процессов и органического синтеза, кандидат химических наук, e-mail: zhitovroman@gmail.com

(эритропоэз), поддерживает тканевое дыхание, является составной частью молекулы витамина В₁₂ (кобаламина). Кобальт активирует и входит в состав ряда ферментов, обеспечивает метаболизм фолиевой кислоты, катехоламинов, активирует деятельность центральной нервной системы, регулирует функцию вегетативной нервной системы, щитовидной железы, способствует увеличению мышечной массы. Ионы кобальта, наряду с ионами магния, цинка и марганца, препятствуют образова-

* Автор, с которым следует вести переписку.

нию камней в мочевыводящей системе. Недостаток кобальта в организме отражается и на воспроизводительной способности, вызывая как акушерскую, так и гинекологическую патологию [7–13].

Число публикаций, посвященных изучению комплексообразования кобальта с флавоноидами и исследованию свойств этих комплексных соединений, довольно ограничено. Исследована биологическая активность комплексов кобальта с кверцетином [14]. Установлено, что антирадикальное действие КС, полученного в водно-этанольной среде, с соотношением Met : L 1 : 2, по отношению к 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильному радикалу более выражено по сравнению со стандартным антиоксидантом бутилгидроксианизолом. Кроме того, комплекс проявляет антибактериофаговую активность к эшерихиозному фагу и слабовыраженную антимикробную активность. Кобальтовый комплекс кверцетина со стехиометрическим соотношением Met : L 1 : 1, полученный в среде этанола, проявляет антибактериальную активность против бактериальных штаммов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella Pneumoniae*, сравнимую с активностью пенициллина [15].

Образование тройных комплексов кобальта с гликозидами, дигликозидами флавоноидов разных типов: флавонола рутина, флаванонов гесперидина, неогесперидина, нарингина, изофлавонола генистина, флавононов диосмина и неодиосмина с добавлением вспомогательного лиганда (2,2'-бипиридина или 4,7-дифенил-1,10-фенантролина) исследовано с использованием метода масс-спектрометрии [16–20]. Предложены возможные структуры билигандных кобальтовых комплексов с флавоноидными моногликозидами на основе флавонов, флавонолов, флаванона [21].

Цель настоящей работы – исследование и оптимизация реакции комплексообразования ионов кобальта с дигидрокверцетином в водной среде. Проведение реакции в водных растворах предполагает экологическую безопасность процесса, что немаловажно при разработке технологий получения соединений, перспективных для использования в медицине.

Экспериментальная часть

Для синтеза КС кобальта с дигидрокверцетином в качестве исходных реагентов использовали ДКВ производства ООО ИНПФ «Химия древесины» [22] и водорастворимые соли кобальта: $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (х.ч.).

Условия синтеза комплексных соединений кобальта с дигидрокверцетином. Водные растворы ДКВ и солей кобальта нагревали при постоянном перемешивании при контроле pH. Необходимое значение pH доводили добавлением водного раствора NH_3 . Диапазон pH реакционного раствора варьировали от 5.4 до 7.0, температуру раствора – от 60 до 95 °C, продолжительность реакции – от 5 до 60 мин. Мольное соотношение исходных компонентов ДКВ : Co^{2+} составляло от 1 : 1 до 1 : 3, концентрация ДКВ – от 0.01 до 0.03 моль/л. 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 °C до влажности не более 7%, а затем при температуре 105 °C до постоянной массы. Получены соединения 1–3, представляющие собой серо-коричневые порошки, нерастворимые в воде, этаноле, очень мало растворимые в ДМСО [23].

Соединение 1. Т. пл. 211 °C. ИК спектр (ν , см^{-1}): 3404, 3257 (O-H), 1604 (Ar), 1552 (C=O), 1449, 1373, 1260 (-C-O-C-), 614 (Met-O). Найдено, %: C 48.2; H 3.1; Co^{2+} 7.7. Вычислено, %: C 48.9; H 4.1; Co^{2+} 8.0; M 737. Брутто-формула $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_{18}\text{Co}$.

Соединение 2. Т. пл. 209 °C. ИК спектр (ν , см^{-1}): 3390, 3248 (O-H), 1603 (Ar), 1551 (C=O), 1448, 1373, 1260 (-C-O-C-), 612 (Met-O). Найдено, %: C 48.0; H 3.7; Co^{2+} 10.5. Вычислено, %: C 48.4; H 3.8; Co^{2+} 10.6; M 1116. Брутто-формула $\text{C}_{45}\text{H}_{42}\text{O}_{26}\text{Co}_2$.

Соединение 3. Т. пл. 205 °C. ИК спектр (ν , см^{-1}): 3428, 3244 (O-H), 1605 (Ar), 1553 (C=O), 1448, 1372, 1265 (-C-O-C-), 606 (Met-O). Найдено, %: C 43.4; H 3.8; Co^{2+} 14.1. Вычислено, %: C 43.4; H 3.9; Co^{2+} 14.2; M 415. Брутто-формула $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{Co}$.

pH-Метрию проводили на приборе Эксперт-pH. ИК спектры записывали на приборе Varian 3100 FT-IR в таблетке с KBr (2.5 мг/300 мг KBr). Термогравиметрический анализ осуществляли на приборе синхронного термического анализа STA 449 F3 Jupiter фирмы Netzsch в динамическом режиме (скорость нагрева образца 10 град/мин) в токе азота (скорость подачи газа – 30 мл/мин).

Обсуждение результатов

Изучение взаимодействия ионов кобальта с дигидрокверцетином проводили в водных растворах при варьировании pH. Для оценки влияния этого параметра на состав комплекса и выход продукта были проведены реакции в интервале значений pH от 5.4 до 7.0 (табл. 1). pH раствора является одним из наиболее важных

параметров реакции, влияющих как на выход, так и на состав и структуру продукта реакции. Анализ исследований, посвященных комплексообразованию различных флавоноидов с ионами металлов, показывает, что в щелочной среде образование комплексов протекает преимущественно с участием гидроксильных групп катехольного фрагмента кольца В молекулы флавоноида [24–28]. Поскольку предполагается, что именно эти гидроксильные группы участвуют в реакциях с супероксид анион-радикалами и, следовательно, наличие свободных *o*-гидроксогрупп в кольце В способствует проявлению высокой антиоксидантной активности флавоноида [29, 30], комплексообразование при значениях $\text{pH} > 7$ не проводили. Реакцию проводили при 70°C в течение 15 мин при небольшом избытке ионов кобальта (ДКВ : $\text{Co}^{2+} = 1 : 1,5$ моль).

Анализ элементного состава каждого из полученных продуктов реакции указывает на формирование соединений с разным соотношением металл : флавоноидный лиганд при различных значениях pH реакционного раствора. Продукт реакции – соединение **1** начинает образовываться при значении pH , близком к 6, характеризуется низким выходом (17.4%) и соотношением $\text{Met} : \text{L} 1 : 2$.

В интервале значений pH 6.4–6.7 формируется соединение **2** со стехиометрией $\text{Met} : \text{L} 2 : 3$, при этом в указанном диапазоне значений pH выход продукта повышается почти в 1.5 раза (от 50.2 до 71.5%). Наиболее типично образование КС металлов с флавоноидами со стехиометрическим соотношением 1 : 1 или 1 : 2. Однако встречаются примеры КС с соотношением металл : лиганд 3 : 2 на примере рутина с ионами Al^{3+} , Zn^{2+} [24], и Sn^{2+} [31] в метаноле и 2 : 3 на примере ДКВ и силибинина – продукта окислительной конденсации ДКВ с лигнаном, с ионами меди (II) в метаноле [32].

Проведение реакции при более высоких значениях pH (6.8–7.0) приводит к образованию соединения **3** с соотношением $\text{Met} : \text{L} 1 : 1$. Выход продукта стабильный (64.1–64.4%). На рисунке 1 представлены некоторые из возможных структур полученных соединений.

Отсутствие комплексообразования в кислых растворах, при $\text{pH} < 6$, можно объяснить тем, что ДКВ находится преимущественно в протонированной форме, не склонной к комплексообразованию. Увеличение pH раствора снижает степень протонирования флавоноида и переводит его в форму, проявляющую электронодонорные свойства и способную к взаимодействию с ионами металлов. Минимальное значение pK_a дигидрокверцетина составляет 7.3 ± 0.1 [33], и равновесие между диссоциированной и недиссоциированной формами флавоноида наступает при $\text{pH} \approx \text{pK}_a$. Этим можно объяснить повышение выхода соединения **2** при увеличении pH от 6.0 до 6.7. Изменение соотношения $\text{Met} : \text{L}$ в составе соединений **1–3** при изменении pH от 6.0 до 7.0, возможно, происходит вследствие частичного гидролиза КС.

Наличие в молекулах флавоноидов полярных функциональных групп (карбонильной и гидроксильных) обуславливает межмолекулярные взаимодействия с другими полярными молекулами. Флавоноиды склонны к образованию кристаллогидратов с образованием прочных гидратных форм. Присутствие в составе соединений связанной воды может искажать характеристики индивидуального вещества и влиять на биологическую активность. Для определения содержания связанной воды в различных объектах широко используется термогравиметрический метод, который позволяет изучить характер термического разложения индивидуальных веществ [34–36]. Определение количества связанной воды в составе КС и наиболее вероятного состава соединений **1–3** проводили с использованием метода термогравиметрии (табл. 2) с привлечением данных элементного анализа.

Таблица 1. Влияние pH на состав комплекса и выход продукта

Соединение	pH	Содержание в КС, %						Эмпирическая формула, М, г/моль	Соотношение $\text{Met} : \text{L}$ в составе КС	Выход продукта, %
		Найдено:			Вычислено:					
		С	Н	Co^{2+}	С	Н	Co^{2+}			
–	5.4	–	–	–	–	–	–	–	–	Следы
1	6.0	48.2	3.1	7.7	48.9	4.1	8.0	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_{18}\text{Co}$ 737	1 : 2	17.4
	6.4	47.6	3.7	10.9						50.2
2	6.6	47.2	3.4	10.6	48.4	3.8	10.6	$\text{C}_{45}\text{H}_{42}\text{O}_{26}\text{Co}_2$ 1116	2 : 3	55.1
	6.7	48.7	4.0	10.4						71.5
3	6.8	44.3	3.9	13.8						64.1
	6.9	41.2	3.8	14.6	43.4	3.9	14.2	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{Co}$ 415	1 : 1	64.4
	7.0	45.6	3.6	13.5						64.4

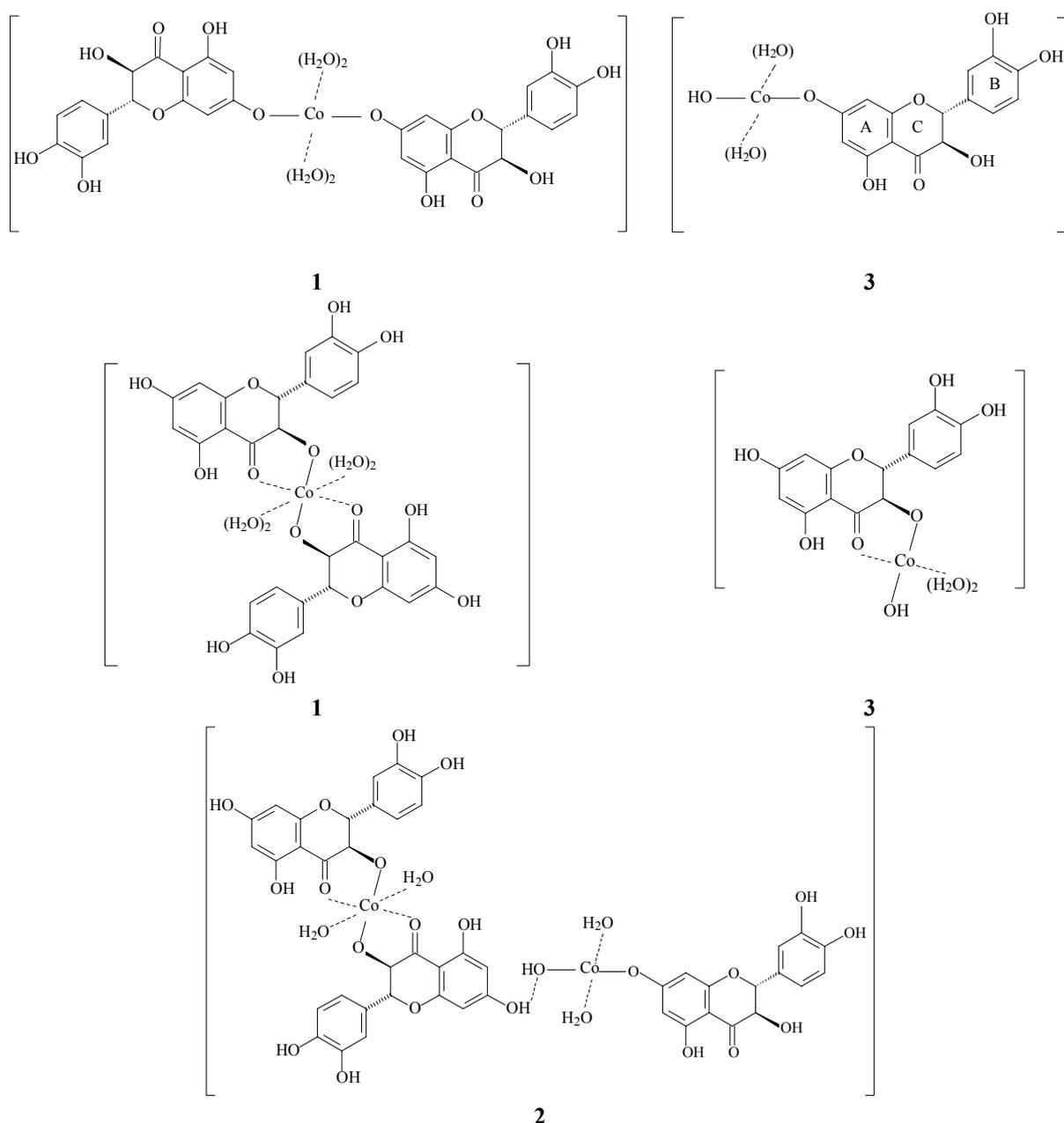
Рис. 1. Некоторые из возможных структур комплексных соединений Co^{2+} с дигидрокверцетином

Таблица 2. Температурные интервалы, характеризующие потерю массы при ТГ для соединений 1-3

Соединение	Т пл., °С	Пик потери массы	
		ΔT , °С	Δm , %
1	211	100–230	9.20
2	209	105–215	6.83
3	205	105–215	8.45

Из данных, представленных в таблице 2, следует, что оставшаяся после сушки образцов при 105 °С вода испаряется в температурных интервалах 100–230 и 105–215 °С, для которых характерно удаление прочносвязанной воды. Полученные данные позволяют сделать вывод, что соединения **1–3** являются кристаллогидратами. В результате расчетов установлено, что количество связанной воды, приходящееся на 1 моль продукта реакции комплексообразования ионов кобальта с ДКВ, составляет 4, 4 и 2 моль соответственно для соединений **1**, **2** и **3**. Наиболее вероятный состав комплексов: $[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ для **1**, $[\text{Co}_2\text{L}_3(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]$ для **2** и $[\text{CoL}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$ для **3**.

Анализ ИК-спектров образцов показал, что в высокочастотной области спектров присутствуют широкие полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями гидроксильных групп, связанных внутримолекулярной ($3390\text{--}3428\text{ см}^{-1}$) и межмолекулярной водородной связью ($3225\text{--}3257\text{ см}^{-1}$) и свидетельствующие о присутствии в составе соединения связанной воды [24]. Валентные колебания ароматического кольца проявляются в области $1600\text{--}1605\text{ см}^{-1}$. Присутствие полосы поглощения при 1260 см^{-1} свидетельствует о сохранении связи C-O-C в кольце С базового флавоноида [24, 37]. При сопоставлении ИК-спектров полученных образцов со спектром дигидрокверцетина выявлены некоторые различия. Появление новой полосы при $606\text{--}614\text{ см}^{-1}$, относящейся к валентному колебанию связи Met-O , указывает на формирование связи иона кобальта с кислородным атомом гидроксильной группы флавоноидного лиганда. Существенный сдвиг максимума полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы C=O в молекуле ДКВ (1640 см^{-1}) в низкочастотную область до значения 1551 см^{-1} обусловлен ионизацией этой группы вследствие введения в молекулу ДКВ электроноакцепторного заместителя.

Для оптимизации выхода соединения **2** исследовали влияние на выход продукта следующих параметров реакции: pH, температуры раствора, продолжительности реакции, мольного соотношения исходных компонентов и их начальных концентраций. Реакцию проводили при оптимальном значении pH реакционного раствора 6, 7 для продукта **2**.

Для обеспечения более полной конверсии ДКВ реакцию проводили в температурном интервале $60\text{--}95\text{ }^\circ\text{C}$ (табл. 3), продолжительность реакции варьировали от 5 до 60 мин (рис. 2). Повышение температуры реакционной смеси от 60 до $70\text{ }^\circ\text{C}$ увеличивает выход продукта почти на 30%, от 55 до 71,5%. При дальнейшем нагревании смеси до $95\text{ }^\circ\text{C}$ выход продукта повышается незначительно и составляет 72–75% с наибольшим значением при $90\text{ }^\circ\text{C}$.

Оценка влияния продолжительности реакции на выход соединения **2** ($\text{Met} : \text{L} 2 : 3$) позволяет сделать вывод, что основная масса продукта образуется за первые 5 мин реакции. Увеличение продолжительности реакции до 10–15 мин повышает выход продукта на 15–18% (от 63,7 до 75%). Прироста выхода продукта при дальнейшем выдерживании реакционной смеси до 60 мин не происходит.

Дальнейшую оптимизацию реакции для соединения **2** проводили при варьировании мольного соотношения исходных компонентов ДКВ : Co^{2+} от эквимольного до трехкратного избытка ионов кобальта (табл. 4). Реакцию проводили при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 мин, исходная концентрация ДКВ составляла 0.02 моль/л.

Таблица 3. Влияние температуры раствора на выход соединения **2**

Температура, $^\circ\text{C}$	Выход продукта, %
60	55,1
70	71,5
80	72,3
90	75,0
95	73,9

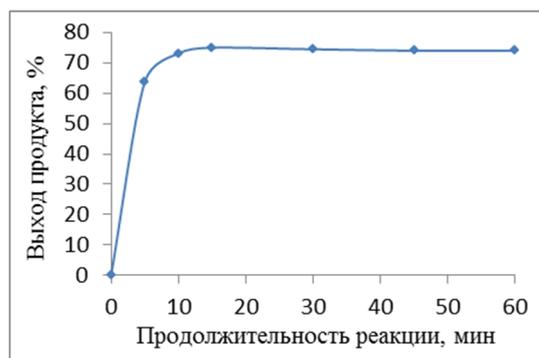


Рис. 2. Зависимость выхода соединения **2** от продолжительности реакции

Таблица 4. Влияние мольного соотношения исходных компонентов раствора на выход соединения **2**

Исходное соотношение ДКВ: Co^{2+} , моль	Используемая соль кобальта	Выход продукта, %	Содержание Co^{2+} в КС, %
1 : 1	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	63.2	9.6
	$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	75.7	10.8
1 : 1.5	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	75.4	11.2
	$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	81.8	10.2
1 : 2	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	58.6	10.9
	$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	61.0	10.3
1 : 3	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	50.3	10.3
	$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	50.9	12.7

Наибольший выход продукта реакции (81.8%) наблюдается при небольшом избытке ионов кобальта, при использовании исходного мольного соотношения ДКВ : Co^{2+} 1 : 1.5. Использование для реакции $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ повышает выход продукта во всем диапазоне мольных соотношений исходных реагентов. Это влияние усиливается с уменьшением доли металла в реакционном растворе (до 8.5–20% при соотношениях реагентов 1 : 1.5 и 1 : 1 моль). Содержание металла в составе продукта не претерпевает значительных изменений и также характеризует соединение со стехиометрическим соотношением $\text{Met} : \text{L} : 2 : 3$.

Влияние начальных концентраций реагентов на выход продукта оценивали в диапазоне от 0.01 до 0.03 моль/л флавоноида при мольном соотношении исходных реагентов 1 : 1.5 (табл. 5). Условия (температура, продолжительность реакции) использовали те же, что и в предыдущем опыте.

Приведенные в таблице данные демонстрируют, что увеличение концентраций исходных реагентов в интервале от 0.010 до 0.020 моль/л ДКВ и от 0.015 до 0.030 моль/л ионов Co^{2+} приводит к повышению выхода продукта в 1.7 раза в реакции ДКВ с хлоридом кобальта и примерно в 1.4 раза – с сульфатом кобальта. Дальнейшее увеличение концентраций реагирующих веществ снижает выход продукта.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что наибольший выход соединения **2** составляет 81.8% и наблюдается при проведении реакции в течение 15 мин при 90 °С, pH раствора 6.7, при мольном соотношении исходных реагентов ДКВ : Co^{2+} 1 : 1,5 и начальных концентрациях 0.020 и 0.030 моль/л ДКВ и Co^{2+} соответственно, с использованием в качестве источника ионов Co^{2+} сульфата кобальта.

Таблица 5. Влияние начальных концентраций реагирующих веществ на выход соединения **2**

Концентрация ДКВ, моль/л	Концентрация ионов Co^{2+} , моль/л	Используемая соль кобальта	Выход продукта, %
0.010	0.015	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	43.5
		$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	58.8
0.015	0.023	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	71.9
		$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	67.2
0.020	0.030	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	75.4
		$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	81.8
0.025	0.038	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	71.8
		$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	68.8
0.030	0.045	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	42.2
		$\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	50.0

Выводы

Исследовано комплексообразование ионов Co^{2+} с дигидрокверцетином в водных растворах.

Установлено, что при различных значениях pH раствора образуются КС с разной стехиометрией. Изменение pH раствора от 6.0 до 7.0 приводит к формированию соединений **1–3** с соотношением металл : флавоноидный лиганд от 1 : 2 при pH 6.0 (**1**) через 2 : 3 при pH 6.4–6.7 (**2**) до 1 : 1 при pH 6.8–7.0 (**3**).

Методом термогравиметрии с привлечением данных элементного анализа установлено количество связанной воды в составе КС и предложен наиболее вероятный состав соединений: $[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ для **1**, $[\text{Co}_2\text{L}_3(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]$ для **2** и $[\text{CoL}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2]$ для **3**.

Предложены оптимизированные по выходу продукта условия реакции комплексообразования ионов Co^{2+} с дигидрокверцетином в водной среде для соединения **2**: pH раствора 6,7, продолжительность реакции 15 мин, температура реакционного раствора 90 °С, мольное соотношение исходных реагентов ДКВ : Co^{2+} 1 : 1.5, исходные концентрации 0.020 моль/л ДКВ и 0.030 моль/л Co^{2+} , использование для реакции $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Выход продукта – 81.8%.

Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

1. Trofimova N.N., Stolpovskaya E.V., Babkin V.A., Fedorov S.V., Kalabin G.A., Goryainov S.V., Zolotarev E.E., Safonov 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, no. 7. Pp. 745–752. DOI: 10.1134/S1068162015070146.

2. Столповская Е.В., Трофимова Н.Н., Бабкин В.А. Оценка антирадикальной активности комплексов дигидрокверцетина с использованием ДФПГ // Химия и технология растительных веществ: материалы X Всеросс. науч. конф. и школы мол. уч. Казань, 2017. С. 278–279.
3. Stolpovskaya E.V., Trofimova N.N., Babkin V. A. Evaluation of Antioxidant Activity of Dihydroquercetin Complexes with Biogenic Metal Ions // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2017. Vol. 43, no. 7. Pp. 52–56. DOI: 10.1134/S1068162017070160.
4. 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.
5. Патент 2637440 (РФ). Средство для лечения ран и ожогов / Я.А. Костыро, Е.С. Гоголь, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг, Н.Н. Трофимова, Е.В. Столповская, В.А. Бабкин. 2017. №34.
6. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Трофимова Н.Н. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов. Новосибирск, 2011. 236 с.
7. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. М., 2004. 368 с.
8. Айзикович И.В., Айзикович Б.И., Антонов А.Р., Еловский А.А., Устинов Д.В. Роль биометаллов в патогенезе бесплодия // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Т. 8, вып. 4. С. 171–177.
9. Корочкина Е.А. Влияние микроэлементов цинка, кобальта, йода, селена, марганца, меди на здоровье и продуктивные качества животных // Генетика и разведение животных. 2016. №3. С. 69–73.
10. Филиппова В.А., Лысенкова А.В. Химия биогенных элементов (лекция) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. №4 (38). С. 72–78.
11. Рустембекова С.А., Аметов А.С., Глиашинова А.М. Элементный дисбаланс при патологии щитовидной железы // Русский медицинский журнал. Эндокринология. 2008. Т. 16, №16. С. 1078–1081.
12. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации // Экология человека. 2013. №11. С. 3–12.
13. Бахтина Г.Г., Ленько О.А., Суханова С.Е. Микроэлементозы человека и пути коррекции их дефицита // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007. №4. С. 82–89.
14. Лойко О.П., Маулетова Р.М., Машенцева А.А., Халитова А.И., Тулеуов Б.И. Синтез и изучение биологической активности комплексных соединений кверцетина с некоторыми d-металлами // I Международная Российско-Казахстанская конф. по химии и химической технологии. Томск, 2011. С. 313–316.
15. Bravo A., Anaconda J.R. Metal complexes of the flavonoid quercetin: antibacterial properties // Transition Metal Chemistry. 2001. Vol. 26. Pp. 20–23.
16. Satterfield M., Brodbelt J.S. Enhanced Detection of Flavonoids by Metal Complexation and Electrospray Ionization Mass Spectrometry // Analytical Chemistry. 2000. Vol. 72, no. 24. Pp. 5898–5906.
17. Satterfield M., Brodbelt J.S. Structural Characterization of Flavonoid Glycosides by Collisionally Activated Dissociation of Metal Complexes // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2001. Vol. 12. Pp. 537–549.
18. Pikulski M., Brodbelt J.S. Differentiation of Flavonoid Glycoside Isomers by Using Metal Complexation and Electrospray Ionization Mass Spectrometry // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2003. Vol. 14. Pp. 1437–1453. DOI: 10.1016/j.jasms.2003.07.002.
19. Pikulski M., Wilson J.J., Aguilar A., Brodbelt J.S. Amplification of Infrared Multiphoton Dissociation Efficiency in a Quadrupole Ion Trap Using IR-Active Ligands // Analytical Chemistry. 2006. Vol. 78, no. 24. Pp. 8512–8517. DOI: 10.1021/ac061472k.
20. Pikulski M., Aguilar A., Brodbelt J.S. Tunable Transition Metal–Ligand Complexation for Enhanced Elucidation of Flavonoid Diglycosides by Electrospray Ionization Mass Spectrometry // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2007. Vol. 18. Pp. 422–431. DOI: 10.1016/j.jasms.2006.10.011.
21. Davis D.D., Brodbelt J.S. Determination of the Glycosylation Site of Flavonoid Monoglucosides by Metal Complexation and Tandem Mass Spectrometry // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2004. Vol. 15. Pp. 1287–1299. DOI: 10.1016/j.jasms.2004.06.003.
22. Патент 2158598 (РФ). Способ получения дигидрокверцетина / В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, Д.В. Бабкин, Ю.А. Малков. 2000.
23. Государственная фармакопея XIII. ОФС.1.2.1.0005.15.
24. 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. Pp. 1985–1990. DOI: 10.1016/j.saa.2004.07.029.
25. Cornard J.P., Merlin J.C. Spectroscopic and structural study of complexes of quercetin with Al (III) // Journal of Inorganic Biochemistry. 2002. Vol. 92. Pp. 19–27.
26. Желтоухова Е.П., Ковальчукова О.В., Зайцев Б.Е., Страшнова С.Б. Комплексные соединения некоторых металлов с кверцетином // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы IV Всеросс. конф. Барнаул, 2009. Т. 2. С. 217–218.
27. Torreggiani A., Tamba M., Trincherо A., Bonora S. Copper(II)-Quercetin complexes in aqueous solutions: spectroscopic and kinetic properties // Journal of Molecular structure. 2005. Vol. 744–747. Pp. 759–766. DOI: 10.1016/j.mol-struct.2004.11.081.
28. Cornard J.P., Boudet A.C., Merlin J.C. Complexes of Al (III) with 3'4'-dihydroxyflavone: characterization, theoretical and spectroscopic study // Spectrochimica Acta Part A. 2001. Vol. 57, is. 3. Pp. 591–602.
29. Червяковский Е.М., Курченко В.П., Костюк В.А. Роль флавоноидов в биологических реакциях с переносом электронов // Труды БГУ. 2009. Т. 4, ч. 1. С. 9–26.

30. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships // *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2002. Vol. 13. Pp. 572–584.
31. Panhwar Q.K., Memon Sh. Synthesis, characterization and antioxidant study of Tin(II)-rutin complex: Exploration of tin packaging hazards // *Inorganica Chimica Acta*. 2013. Vol. 407. Pp. 252–260. DOI: 10.1016/j.ica.2013.08.001.
32. Щекатихина А.С., Курченко В.П. Спектрофотометрическая характеристика комплексов кверцетина, морина, таксифолина и силибинина с ионами меди (II) // *Труды БГУ*. 2011. Т. 6, ч. 1. С. 76–85.
33. Зенкевич И.Г., Ещенко Ю.А., Макаров В.Г., Колесник Ю.А., Шматков Д.А., Тихонов В.П., Ташлицкий В.М. Сравнительная характеристика свойств и стереоизомерия дигидрокверцетина. Состав флавоноидного комплекса лиственницы // *Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. Фитофарм-2006: материалы X междунар. съезда*. СПб., 2006. С. 93–109.
34. Вязникова М.Ю., Николаева С.С., Смирнова Л.П., Быков В.А. Исследование связанной воды в кверцетине // *Химико-фармацевтический журнал*. 1997. Т. 31, №2. С. 39–41.
35. Вязникова М.Ю., Николаева С.С., Быков В.А., Яковлева Л.В., Руленко И.А., Тюкавкина Н.А., Колесник Ю.А. Исследование состояния воды в стандартном образце дигидрокверцетина и в новом фитопрепарате диквертине // *Химико-фармацевтический журнал*. 1997. Т. 31, №2. С. 42–45.
36. Селифонова Е.И., Чернова Р.К., Коблова О.Е. Термогравиметрическое изучение L- α -аминокислот // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 2008. Т. 8, №2. С. 23–28.
37. Тарасевич Б.Н. ИК-спектры основных классов органических соединений: справочные материалы. М., 2012. 54 с.

Поступила в редакцию 5 июля 2018 г.

После переработки 22 октября 2018 г.

Принята к публикации 26 октября 2018 г.

Для цитирования: Столповская Е.В., Трофимова Н.Н., Бабкин В.А., Житов Р.Г. Исследование и оптимизация реакции комплексообразования ионов кобальта с дигидрокверцетином в водной среде // *Химия растительного сырья*. 2019. №1. С. 95–104. DOI: 10.14258/jcrpm.2019014257.

Stolpovskaya E.V.^{1*}, Trofimova N.N.¹, Babkin V.A.¹, Zhitov R.G.² INVESTIGATION AND OPTIMIZATION OF COMPLEXATION OF COBALT IONS WITH DIHYDROQUERCETIN IN AQUEOUS SOLUTIONS

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

²Irkutsk State University, ul.K. Marksa, 1, Irkutsk, 664033 (Russia)

We continue to study the reactions of complexation of biogenic metal ions with flavonoid dihydroquercetin (DHQ). The interaction of Co²⁺ ions with DHQ in aqueous solutions has been studied.

It is established that complexes with different stoichiometry are formed at different pH values of the solution. Changing the pH of the solution from 6.0 to 7.0 leads to the formation of compounds 1–3 with a metal: flavonoid ligand (Met: L) ratio from 1: 2 at pH 6.0 (1) via 2: 3 at pH 6.4–6.7 (2) to 1: 1 at pH 6.8–7.0 (3).

Using the method of thermogravimetry with elemental analysis data, the most probable composition of compounds was established with the determination of the amount of bound water: [CoL₂(H₂O)₄] for 1, [Co₂L₃(OH)(H₂O)₄] for 2 and [CoL(OH)(H₂O)₂] for 3.

The conditions for the complexation of Co²⁺ ions with dihydroquercetin in aqueous solutions to form compound 2, optimized for the yield of the product, are proposed. pH of the solution is 6.7, the reaction time is 15 minutes, the temperature of the reaction solution is 90 °C, molar ratio of the initial reagents DHQ:Co²⁺ is 1: 1.5, initial concentrations are 0,020 M DHQ and 0,030 M Co²⁺, the source of Co²⁺ is CoSO₄·7H₂O. The yield of the product is 81.8 %.

Keywords: dihydroquercetin, flavonoids, complex compounds, cobalt ions, optimization, yield of the product.

References

1. Trofimova N.N., Stolpovskaya E.V., Babkin V.A., Fedorov S.V., Kalabin G.A., Goryainov S.V., Zolotarev E.E., Safonov A.Yu., Kashevskii A.V., Zhitov R.G. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2015, vol. 41, no. 7, pp. 745–752. DOI: 10.1134/S1068162015070146.
2. Stolpovskaya Ye.V., Trofimova N.N., Babkin V.A. *Khimiya i tekhnologiya rastitel'nykh veshchestv: materialy KH Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii i shkoly molodykh uchenykh*. [Chemistry and technology of plant substances: materials of the X All-Russian Scientific Conference and School of Young Scientists]. Kazan, 2017, pp. 278–279. (in Russ.).
3. Stolpovskaya E.V., Trofimova N.N., Babkin V.A. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2017, vol. 43, no. 7, pp. 52–56. DOI: 10.1134/S1068162017070160.
4. Trofimova N.N., Babkin V.A., Kiselev O.I. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, 2015, no. 6, pp. 1430–1436. (in Russ.).
5. Patent 2637440 (RU). 2017. (in Russ.).
6. Babkin V.A., Ostroukhova L.A., Trofimova N.N. *Biomassa listvennitsy: ot khimicheskogo sostava do innovatsionnykh produktov*. [Larch biomass: from chemical composition to innovative products]. Novosibirsk, 2011, 236 p. (in Russ.).
7. Panchenko L.F., Mayev I.V., Gurevich K.G. *Klinicheskaya biokhimiya mikroelementov*. [Clinical biochemistry of microelements]. Moscow, 2004, 368 p. (in Russ.).
8. Ayzikov I.V., Ayzikov B.I., Antonov A.R., Yelovskiy A.A., Ustinov D.V. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2010, vol. 8, no. 4, pp. 171–177. (in Russ.).
9. Korochkina Ye.A. *Genetika i razvedeniye zivotnykh*, 2016, no. 3, pp. 69–73. (in Russ.).
10. Filippova V.A., Lysenkova A.V. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2013, no. 4(38), pp. 72–78. (in Russ.).
11. Rustembekova S.A., Ametov A.S., Tliashinova A.M. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Endokrinologiya*, 2008, vol. 16, no. 16, pp. 1078–1081. (in Russ.).
12. Agadzhanyan N.A., Skal'nyy A.V., Detkov V.YU. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 11, pp. 3–12. (in Russ.).
13. Bakhtina G.G., Len'ko O.A., Sukhanova S.Ye. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*, 2007, no. 4, pp. 82–89. (in Russ.).
14. Loyko O.P., Mauletova R.M., Mashentseva A.A., Khalitova A.I., Tuleuov B.I. *I Mezhdunarodnaya Rossiysko-Kazhstanskaya konferentsiya po khimii i khimicheskoy tekhnologii*. [International Russian-Kazakhstan Conference on Chemistry and Chemical Technology]. Tomsk, 2011. C. 313–316. (in Russ.).
15. Bravo A., Anaconda J.R. *Transition Metal Chemistry*, 2001, vol. 26, pp. 20–23.
16. Satterfield M., Brodbelt J.S. *Analytical Chemistry*, 2000, vol. 72, no. 24, pp. 5898–5906.
17. Satterfield M., Brodbelt J.S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2001, vol. 12, pp. 537–549.
18. Pikulski M., Brodbelt J.S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2003, vol. 14, pp. 1437–1453. DOI: 10.1016/j.jasms.2003.07.002.
19. Pikulski M., Wilson J.J., Aguilar A., Brodbelt J.S. *Analytical Chemistry*, 2006, vol. 78, no. 24, pp. 8512–8517. DOI: 10.1021 / ac061472k.
20. Pikulski M., Aguilar A., Brodbelt J.S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2007, vol. 18, pp. 422–431. DOI: 10.1016 / j.jasms.2006.10.011.
21. Davis D.D., Brodbelt J.S. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2004, vol. 15, pp. 1287–1299. DOI: 10.1016/j.jasms.2004.06.003.
22. Patent 2158598 (RU). 2000. (in Russ.).
23. *Gosudarstvennaya farmakopeya XIII izd. OFS 1.2.1.0005.15*. [State Pharmacopoeia. Ed. XIII. Official Pharmacopoeia Article 1.2.1.0005.15]. (in Russ.).
24. De Souza R.F.V., De Giovani W.F. *Spectrochimica Acta Part A*, 2005, vol. 61, pp. 1985–1990. DOI: 10.1016/j.saa.2004.07.029.

* Corresponding author.

25. Cornard J.P., Merlin J.C. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2002, vol. 92, pp. 19–27.
26. Zheltoukhova Ye.P., Koval'chukova O.V., Zaytsev B.Ye., Strashnova S.B. *Novyye dostizheniya v khimii i khimicheskoy tekhnologii rastitel'nogo syr'ya: materialy IV Vserossiyskoy konferentsii*. [New advances in chemistry and chemical technology of plant materials: materials of the IV All-Russian Conference]. Barnaul, 2009, vol. 2, pp. 217–218. (in Russ.).
27. Torreggiani A., Tamba M., Trincherio A., Bonora S. *Journal of Molecular structure*, 2005, vol. 744–747, pp. 759–766. DOI: 10.1016/j.molstruc.2004.11.081.
28. Cornard J.P., Boudet A.C., Merlin J.C. *Spectrochimica Acta Part A*, 2001, vol. 57, issue 3, pp. 591–602.
29. Chervyakovskiy Ye.M., Kurchenko V.P., Kostyuk V.A. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2009, vol. 4, part 1, pp. 9–26. (in Russ.).
30. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2002, vol. 13, pp. 572–584.
31. Panhwar Q.K., Memon Sh. *Inorganica Chimica Acta*, 2013, vol. 407, pp. 252–260. DOI: 10.1016/j.ica.2013.08.001.
32. Shchekatikhina A.S., Kurchenko V.P. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2011, vol. 6, part 1, pp. 76–85. (in Russ.).
33. Zenkevich I.G., Yeshchenko YU.A., Makarov V.G., Kolesnik YU.A., Shmatkov D.A., Tikhonov V.P., Tashlitskiy V.M. *Aktual'nyye problemy sozdaniya novykh lekarstvennykh preparatov prirodnogo proiskhozhdeniya. Fitofarm-2006: materialy KH mezhdunarodnogo s'yezda*. [Actual problems of creating new drugs of natural origin. Phytopharm 2006: materials of the 10th international congress]. St. Petersburg, 2006, pp. 93–109. (in Russ.).
34. Vyaznikova M.YU., Nikolayeva S.S., Smirnova L.P., Bykov V.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1997, vol. 31, no. 2, pp. 39–41. (in Russ.).
35. Vyaznikova M.YU., Nikolayeva S.S., Bykov V.A., Yakovleva L.V., Rulenko I.A., Tyukavkina N.A., Kolesnik YU.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1997, vol. 31, no. 2, pp. 42–45. (in Russ.).
36. Selifonova Ye.I., Chernova R.K., Koblova O.Ye. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Khimiya. Biologiya. Ekologiya*, 2008, vol. 8, no. 2, pp. 23–28. (in Russ.).
37. Tarasevich B.N. *IK spektry osnovnykh klassov organicheskikh soyedineniy. Spravochnyye materialy*. [IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference materials]. Moscow, 2012, 54 p. (in Russ.).

Received July 5, 2018

Revised October 22, 2018

Accepted October 26, 2018

For citing: Stolpovskaya E.V., Trofimova N.N., Babkin V.A., Zhitov R.G. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2019, no. 1, pp. 95–104. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2019014257.