

УДК 547.458.88:541.49:541.572.54

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ЯБЛОЧНОГО ПЕКТИНА, МОДИФИЦИРОВАННОГО ФАРМАКОФОРАМИ, С КАТИОНАМИ МАРГАНЦА (II) В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© *Р.Х. Мударисова*^{1*}, *А.Ф. Сагитова*², *О.С. Куковинец*²

¹ Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, пр. Октября, 71, Уфа, 450054 (Россия), e-mail: mudarisova@anrb.ru

² Башкирский государственный университет, ул. Заки Валиди, 32, Уфа, 450076 (Россия)

Спектральными (УФ-, ИК-, ЯМР ¹³С-спектроскопия), потенциометрическим и вискозиметрическим методами изучены системы, содержащие соли марганца (II) и пектин, модифицированный органическими фармакофорами (никотиновая, салициловая, 5-аминосалициловая, анраниловая кислоты). Определены константы взаимодействия веществ. Установлен ряд устойчивости металлокомплексов: пектин + никотиновая кислота + Mn²⁺ > пектин + 5-аминосалициловая кислота + Mn²⁺ > пектин + анраниловая кислота + Mn²⁺ > пектин + салициловая кислота + Mn²⁺ > нативный пектин + Mn²⁺. Показано, что на константу устойчивости металлокомплексов существенное влияние оказывают температура проведения реакции и строение фармакофора. Анраниловая и 5-аминосалициловая кислоты в составе полимерного лиганда увеличивают устойчивость металлокомплексов в 4–12 раз, салициловая кислота – 3.5 раза, а никотиновая – в 50 раз по сравнению с металлокомплексом на основе немодифицированного пектина. Рассчитаны стандартные термодинамические характеристики (ΔH° ; ΔG° ; ΔS°) комплексообразования. Установлено, что процессы комплексообразования для исследуемых систем энтальпийно-энтропийно благоприятны ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ > 0$) и протекают самопроизвольно ($\Delta G^\circ < 0$). Выявлено влияние структуры лекарственного соединения в составе полимерного лиганда на вязкостные характеристики металлокомплексов. Данные ЯМР ¹³С- и ИК-спектров позволяют сделать вывод о том, что в координационном взаимодействии фармакофорсодержащих пектинов с катионами марганца (II) участвуют карбоксильные и гидроксильные группы полимерных матриц.

Ключевые слова: полисахариды, яблочный пектин, фармакофор, ионы марганца (II), комплексообразование, константа устойчивости.

Статья подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2013–2020 гг. Гос. задание № АААА-А17-117011910026-3.

Введение

В настоящее время не ослабевает интерес к координационным соединениям биогенных металлов (Cu, Co, Mn, Mo, Fe, Zn) с полисахаридами, проявляющими разные виды биологической активности [1–4]. Координационные соединения полисахаридов, в частности, пектинов с ионами металлов имеют специфические особенности: наличие у лигандов нескольких электронодонорных атомов кислорода, способных координироваться с ионами металлов; склонность шестичленных циклов лигандов к координации с ионами металлов, образующих тетраэдрические или октаэдрические комплексные соединения; отсутствие пространственных за-

Мударисова Роза Ханифовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник,
e-mail: mudarisova@anrb.ru

Сагитова Алина Фаилловна – ассистент кафедры технической химии и материаловедения,
e-mail: alinusic93@mail.ru

Куковинец Ольга Сергеевна – доктор химических наук, профессор кафедры технической химии и материаловедения, e-mail: Ku47os@yandex.ru

трудностей с точки зрения размеров и форм полисахаридов как лигандов к образованию координационных соединений [5]. Подобные металлокомплексы пектиновых полисахаридов используются для получения нового типа биологически активных веществ различного назначения [6, 7]. Наименее изученными среди d-металлов остаются комплексы на основе пектинов с катионами марганца (II) [7, 8].

* Автор, с которым следует вести переписку.

Известно, что биоконплексы марганца (II) выполняют важные биохимические функции, например, активизируют большое число ферментов, участвуют в процессе синтеза мукополисахаридов, РНК и белка, стабилизируют конформацию нуклеиновых кислот, однако они являются малоустойчивыми соединениями [9]. В последнее время появился ряд исследований, в которых проводилась предварительная модификация полисахаридов биологически активными низкомолекулярными соединениями, что позволило повысить устойчивость металлокомплексов на их основе [10–12].

Цель настоящей работы – определение спектральных и термодинамических характеристик комплексообразования яблочного пектина, модифицированного фармакофорами с катионами марганца (II). В качестве органической низкомолекулярной компоненты использованы никотиновая (НК), салициловая (СК), 5-аминосалициловая (5АСК) и антралиловая (АК) кислоты, обладающие фармакологической активностью [13].

Экспериментальная часть

В экспериментах использовали яблочный пектин (II) товарной марки UnipectineXPP 240 с молекулярной массой 21000 Da и степенью этерифицирования 66%, $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ марки «х.ч.», НК, СК, 5АСК, АК марки «ч.д.а.» использовали без дополнительной очистки. Раствор хлорида марганца (II) готовили из соответствующей соли с последующей стандартизацией раствора спектрофотометрическим методом [14]. Синтез и идентификация фармакофорсодержащих пектинов (ФП) описаны ранее [15]. Элементный состав ФП представлен в таблице 1.

Спектры ЯМР ^{13}C растворов образцов в D_2O зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz. ИК спектры образцов зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 (400–4000 cm^{-1} , вазелиновое масло). Электронные спектры поглощения водных растворов соединений зарегистрированы на спектрофотометре «SpecordM-40» в диапазоне 220–900 нм. Кислотность растворов контролировали на рН-метре «АНИОН 4100». Основная абсолютная погрешность рН составляла ± 0.01 . Необходимую кислотность систем создавали растворами хлороводородной кислоты и гидроксида натрия. Постоянство ионной силы поддерживали 0.10 М раствором NaCl. Характеристическую вязкость водных растворов образцов измеряли при 30 ± 1 °С в вискозиметре Уббелодде с висязчим уровнем [16].

Состав и константы устойчивости образующихся соединений при взаимодействии II и ФП с хлоридом марганца (II) определяли спектрофотометрическими методами изомолярных серий и мольных отношений (измерения проводили для трех параллельных серий, доверительная вероятность измерений составляла 96–98%) [17]. Суммарная концентрация компонентов в изомолярной серии составляла 1.00×10^{-3} моль/л. В сериях растворов с постоянной концентрацией хлорида марганца (II), равной 1.00×10^{-3} моль/л, концентрацию II и ФП изменяли от 0.25×10^{-4} до 1.00×10^{-2} моль/л.

Константы кислотной диссоциации II и ФП определяли методом потенциометрического титрования [18]. Для оценки констант устойчивости потенциометрическое титрование проводили при 25 °С раствором 0.50 моль/л NaOH. На титрование брали 2.50 мл 0.01 моль/л раствора ФП, добавляли 0.50 мл 1.00 моль/л HCl для уменьшения кислотности среды, ионную силу создавали с помощью 1–2 мл 2.00 моль/л раствора NaCl. Конечный объем титруемой смеси составлял 25.00 мл раствора. Концентрацию [ФП] находили из того, что на титрование брали 2.50 мл 0.01 моль/л ФП на $V=25.00$ мл. Первоначальная концентрация перед процессом титрования [ФП]=0.001 моль/л. В процессе титрования добавляли 0.05 мл NaOH с концентрацией 0.50 моль/л, в результате чего нейтрализовалась 0.1 часть исследуемого раствора.

Расчет значений констант кислотной диссоциации функциональных групп полимера проводили с использованием уравнения Гендерсона-Гассельбаха:

$$pK_a = pH + \lg \frac{[HA]}{[A^-]}, \quad (1)$$

где [HA] – концентрация ФП, оставшаяся после добавления каждой кратной порции раствора 0.5 моль/л NaOH; $[A^-]$ концентрация иона пектата после нейтрализации OH-группы в результате титрования добавлением 0.1 части раствора 0.5 моль/л NaOH. Значения константы устойчивости β рассчитывали по формуле:

$$\beta = pK_p / pK_a, \quad (2)$$

где pK_p – константа равновесия, выраженная в значениях рН из графика и данных титрования комплекса; pK_a – константа диссоциации, рассчитанная по уравнению (1).

Таблица 1. Элементный состав образцов

Соединение	Найдено/вычислено, масс. %			
	C	H	N	Mn ²⁺
П-АК	46.10/44.40	5.21/4.70	4.95/3.45	–
П-5-АСК	45.33/44.30	5.02/4.92	5.01/3.44	–
П-СК	47.22/46.15	4.97/4.61	–	–
П-НК	44.79/42.90	4.80/4.20	5.44/3.59	–
П-АК-Mn ²⁺	42.74/44.11	4.74/5.14	3.35/3.43	6.23/6.74
П-5АСК-Mn ²⁺	40.83/42.46	4.65/5.18	3.24/3.30	6.14/6.48
П-СК-Mn ²⁺	42.84/44.0	4.61/4.88	–	6.28/6.72
П-НК-Mn ²⁺	41.22/42.65	4.56/4.82	3.01/3.55	6.35/6.98
П-Mn ²⁺	34.49/35.43	4.66/5.16	–	9.47/10.15

Примечание. Анализы (измерения, расчеты) выполнены на оборудовании центра коллективного пользования «Химия» УФИХ РАН.

Общая методика получения марганецсодержащего комплекса: к раствору П либо ФП объемом 20 мл прибавляли при температуре 50 °С и при перемешивании в течение 1.0–1.5 ч раствор 0.10 моль/л NaOH в дистиллированной воде в количестве 0.1 г щелочи на 0.2 г П либо ФП, затем добавляли раствор соли двухвалентного металла (MnCl₂·4H₂O) с концентрацией 0.01 моль/л. Через 30 мин целевой продукт осаждали ацетоном, центрифугировали, промывали этиловым спиртом, затем диэтиловым эфиром и сушили при 40–50 °С под вакуумом [19]. Все синтезированные вещества анализировали на марганец [14], азот, углерод и водород на анализаторе марки ЕУКОЕА-3000. Результаты химических анализов представлены в таблице 1.

Обсуждение результатов

Взаимодействие П и ФП с катионами Mn²⁺ изучено методами УФ-, ИК-, ЯМР ¹³C-спектроскопии и потенциометрическим методом. При смешении раствора пектина с раствором соли марганца (II) появляется новая полоса поглощения (ПП) при 228 нм, наблюдается гиперхромный эффект и гипсохромный сдвиг ПП пектина до 267 нм (рис. 1, табл. 2). Такой сдвиг ПП пектина может быть также вызван изменением pH раствора самого биополимера. Однако регулирование pH среды раствора пектина от pH=2 до pH=6 приводит лишь к незначительному увеличению интенсивности ПП полисахарида, тогда как ее положение остается неизменным (рис. 1).

Обнаружено, что с увеличением времени взаимодействия и с уменьшением кислотности среды интенсивность ПП при 228 нм увеличивается и через две недели выходит на плато (рис. 1, 2), т.е. процесс комплексообразования протекает медленно.

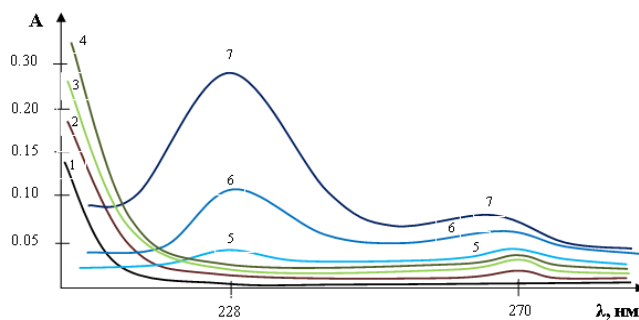


Рис. 1. Электронные спектры поглощения водных растворов хлорида марганца (II) (1); пектина при pH 2.5 (2); 4.0 (3), 6.0 (4); смеси пектин–хлорид марганца (II) по истечению 24 ч при pH 2.5 (5), 4.0 (6), 6.0 (7); $C_{\text{П}}=5.0 \times 10^{-3}$ моль/л, $C_{\text{Mn(II)}}=5.0 \times 10^{-3}$ моль/л, $l=1.0$ см, $T=25$ °С

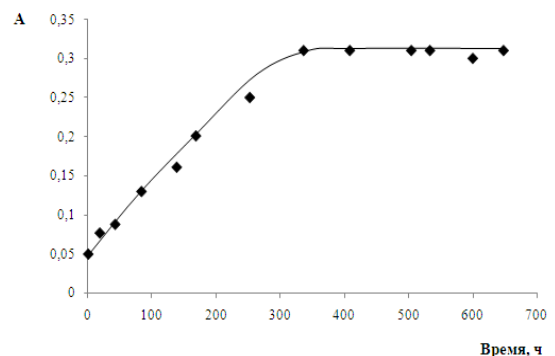


Рис. 2. Зависимость изменения оптической плотности от времени взаимодействия водных растворов яблочного пектина с хлоридом марганца (II): $C_{\text{П}}=5.0 \times 10^{-4}$ моль/л, $C_{\text{Mn(II)}}=5.0 \times 10^{-4}$ моль/л, $\lambda=228$ нм, pH=4.0, $l=1.0$ см, $T=25$ °С

УФ-спектр водного раствора смеси ФП (на примере системы П-НК) с катионами Mn^{2+} в кислой среде (рН 1.0–2.0) практически идентичен спектру ФП в этих же условиях лишь с небольшим увеличением интенсивности ПП ФП (рис. 3). Значительные изменения в спектрах растворов наблюдаются при $pH > 4.0$ и сопровождаются гиперхромным эффектом и батохромным сдвигом полосы поглощения ФП от 2 до 13 нм в зависимости от структуры модифицирующего пектин фармакофора (табл. 2, рис. 3). Данные изменения в спектрах, согласно [20], могут быть объяснены образованием комплекса ФП с катионами Mn^{2+} .

Для получения более полной информации о структуре полученных комплексов (на примере систем П- Mn^{2+} и П-НК- Mn^{2+}) были изучены спектры ЯМР ^{13}C . При взаимодействии П и катионов Mn^{2+} в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются химсдвиги всех ядер углерода ^{13}C пектина в сильное поле на 0.27–0.29 м.д. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C вместо сигнала свободного карбоксилат-аниона при 175.79 м.д. появляется сигнал при 159.71 м.д., соответствующий координированному с ионом металла карбоксилат-аниону. Это однозначно свидетельствует о том, что в связывании участвуют карбоксильные группы полисахарида. Для системы П-НК- Mn^{2+} наблюдается сигнал при 160.8 м.д., также принадлежащий карбоксилат-аниону модифицированного полимерного лиганда (сигнал свободного карбоксилат-аниона находится при 168.58 м.д.). При сопоставлении ИК-спектров (табл. 2) исходных веществ и полученных соединений выявлено исчезновение ПП карбоксильных групп в диапазоне 1740–1700 cm^{-1} и появление характерной ПП для карбоксаниона. Группа полос в области 1020–1210 cm^{-1} , характерная для колебаний пиранозных колец биополимера у металлокомплексов, смещается в низкочастотную область и имеет более сглаженный вид. Кроме того, следует отметить уширение ПП гидроксильных групп полимерного лиганда и ее смещение в сторону низких частот. Известно, что кислородные атомы гидроксильных групп углеводов в области нейтрального и щелочного рН способны связывать металлы с образованием прочных хелатных комплексов [21]. Таким образом, данные ЯМР ^{13}C - и ИК-спектров свидетельствуют о координационном взаимодействии П и ФП с катионами Mn^{2+} не только за счет $COOH$ -групп, но и посредством OH -групп полимерной матрицы.

Состав и константу устойчивости образующихся металлокомплексов определяли методами изомольных серий и мольных отношений [15] и методом потенциометрического титрования [18]. Согласно полученным обоими спектрофотометрическими методами результатам, ФП образует с катионами марганца (II) комплексы состава 2:1 (на одно элементарное звено ФП приходится один катион марганца (II) (рис. 4, 5).

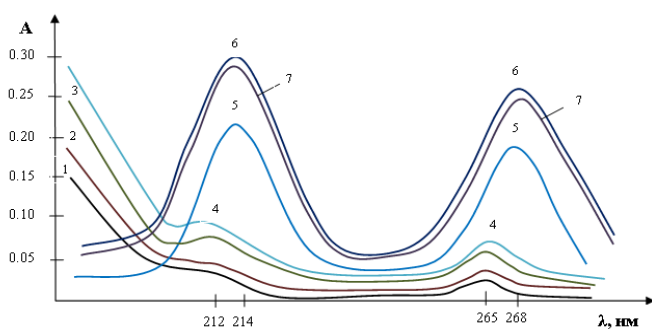


Рис. 3. Электронные спектры поглощения водных растворов П-НК при рН 2.0 (1); 4.0 (2), 6.0 (3); смеси П-НК – хлорид марганца (II) при рН 2.0 (4), 4.0 (5), 6.0 (6), 8.0 (7); $C_{П-НК}=5.0 \times 10^{-5}$ моль/л, $C_{Mn(II)}=5.0 \times 10^{-5}$ моль/л, $l=1.0$ см, $T=25$ °С

Таблица 2. Физико-химические характеристики образцов

Образец	λ_{max} , нм, H_2O	ν , cm^{-1}	Характеристическая вязкость*, дл/г	Константа ионизации, рКа
П	270	3314 (ОН), 1740 (C=O), 1149–1024 (C-C, C-O)	2.59	4.50±0.10
П- Mn^{2+}	228, 267	3312 (ОН), 1602 (COO ⁻), 1145–1019 (C-C, C-O)	1.81	–
П-5АСК	226, 307	3305 (ОН), 1740(C=O), 1140–1014 (C-C, C-O)	0.83	3.64±0.10
П-5АСК- Mn^{2+}	228, 309	3291(ОН),1602 (COO ⁻), 1145–1017 (C-C, C-O)	0.53	–
П-СК	234, 301	3287 (ОН), 1744 (C=O), 1139–1017 (C-C, C-O)	0.92	2.45±0.10
П-СК- Mn^{2+}	236, 303	3293 (ОН),1595 (COO ⁻), 1143–1018 (C-C, C-O)	0.82	–
П-АК	214, 317	3304 (ОН), 1750 (C=O), 1155-1015 (C-C, C-O)	1.15	3.90±0.10
П-АК- Mn^{2+}	216, 324	3290 (ОН),1590 (COO ⁻), 1153–1016 (C-C, C-O)	0.36	–
П-НК	212, 265	3351 (ОН), 1718 (C=O), 1140–1070 (C-C, C-O)	0.81	4.06±0.10
П-НК- Mn^{2+}	214, 268	3330 (ОН),1606 (COO ⁻), 1151–1018 (C-C, C-O)	0.69	–

Примечание. *Растворитель – водный раствор 0.3 моль/л NaCl. Погрешность определения составляет 5%.

По устойчивости металлокомплексы располагаются в ряд: П-НК- Mn^{2+} >П-5АСК- Mn^{2+} >П-АК- Mn^{2+} >П-СК- Mn^{2+} , который коррелирует с уменьшением основности ФП (табл. 2, 3). Введение органической компоненты в пектин значительно увеличивает устойчивость металлокомплексов в зависимости от структуры лекарственного соединения (табл. 3). Данный факт можно объяснить, во-первых, высокой комплексообразующей способностью низкомолекулярной органической компоненты, связанной с пектином и, во-вторых, ее влиянием на надмолекулярную структуру полимерной матрицы [17]. При этом азотсодержащая функция в 5АСК и АК обеспечивает в 12 и в 4 раза большую устойчивость металлокомплексов по сравнению с пектином и в 3.5 раза большую для СК, в которой в качестве комплексообразователя с полимерной матрицей выступает гидроксильная группа. Вероятно, образовавшаяся у ароматического кольца аммонийная функция в результате комплексообразования 5АСК и АК с пектином, вследствие ее высокой электроотрицательности, увеличивает кислотность содержащейся в кольце карбоксильной группы, что, в свою очередь, благоприятно сказывается на увеличении константы устойчивости комплекса ФП- Mn (II). Наиболее устойчивым является комплекс П-НК- Mn^{2+} , где модифицирующим пектин агентом выступает НК. Известно [17], что гетероатом, содержащий фармакофор, способствует структурированию полимерной матрицы П-НК, что, возможно, и способствует повышению устойчивости марганецсодержащего комплекса на его основе.

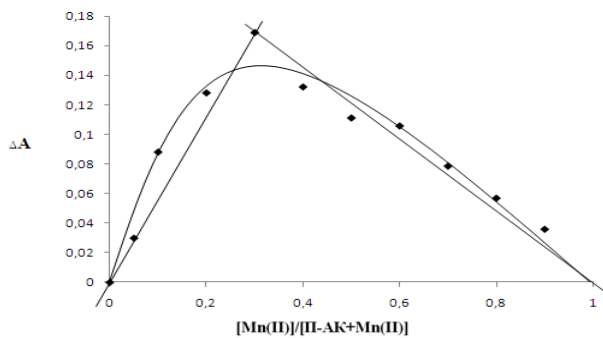


Рис. 4. Зависимость изменения оптической плотности (ΔA) от состава изомольного раствора для смеси П-АК+ Mn^{2+} , $\lambda=324$ нм, $l=1.0$ см, $T=25$ °С, растворитель – вода

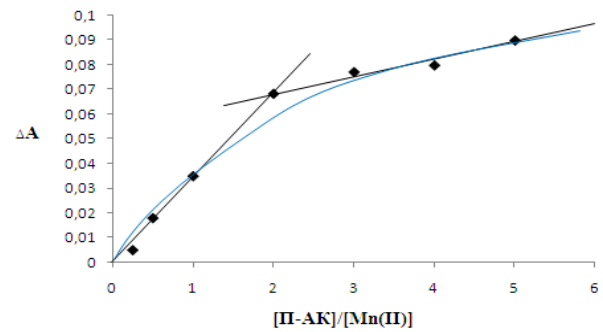


Рис. 5. Кривая насыщения для смеси П-АК+ Mn^{2+} , $\lambda=324$ нм, $l=1.0$ см, $T=25$ °С, растворитель – вода

Таблица 3. Константы устойчивости и термодинамические характеристики металлокомплексов

Комплекс	T, K	β_k , *л/моль	β , **л/моль	ΔH°_{298} , кДж/моль	ΔS°_{298} , Дж/моль·К	ΔG°_{298} , кДж/моль
П- Mn (II)	273	$(4.20 \pm 0.50) \times 10^2$	6.00×10^2	-7.6 ± 0.1	25.9 ± 0.2	-15.4 ± 0.1
	298					
	333					
П-5АСК- Mn (II)	273	$(1.00 \pm 0.02) \times 10^4$	0.46×10^4	-22.2 ± 0.2	7.2 ± 0.1	-24.4 ± 0.2
	298					
	333					
П-СК- Mn (II)	273	$(0.33 \pm 0.01) \times 10^4$	0.18×10^4	-13.8 ± 0.1	35.2 ± 0.2	-24.4 ± 0.2
	298					
	333					
П-АК- Mn (II)	273	$(0.25 \pm 0.01) \times 10^4$	0.21×10^4	-13.5 ± 0.1	16.9 ± 0.1	-18.6 ± 0.1
	298					
	333					
П-НК- Mn (II)	273	$(3.20 \pm 0.01) \times 10^4$	2.50×10^4	-8.2 ± 0.1	84.9 ± 0.2	-33.8 ± 0.2
	298					
	333					

Примечание. * Метод мольных отношений; ** метод потенциометрического титрования.

Значения термодинамических параметров процесса комплексообразования свидетельствуют в пользу того, что они во всех случаях энтальпийно-энтропийно благоприятны ($\Delta H^{\circ} < 0$, $\Delta S^{\circ} > 0$) (табл. 3). Положительные величины энтропии в процессах образования комплексов марганца (II) с ФП могут быть связаны с высвобождением большого количества молекул воды из гидратных оболочек исходных ионов, что суще-

ственно перекрывает эффект уменьшения числа частиц за счет комплексообразования. Величина ΔG° , рассчитанная по уравнению Вант-Гоффа для стандартного состояния реагентов, имеет отрицательное значение, что свидетельствует о самопроизвольном протекании процесса комплексообразования во всем изученном температурном интервале.

Синтезированные соединения выделены путем осаждения ацетоном из водного раствора, очищены и исследованы спектральными, вискозиметрическими методами и элементным анализом (табл. 1, 2). Все полученные металлокомплексы хорошо растворимы в воде при 50–60 °С и представляют собой порошки от золотистого до черного цвета в зависимости от содержащегося фармакофора. Обнаружено, что введение ионов марганца (II) в полимерную матрицу приводит к значительному снижению характеристической вязкости металлокомплексов (табл. 2). Вероятно, связывание ионов металла фармакофорсодержащими пектинами уменьшает электростатическое отталкивание заряженных карбоксильных групп полимерной матрицы и, следовательно, размеры макромолекулярного клубка. Такое сильное изменение вязкости металлокомплексов также может быть связано с изменением доступности функциональных групп в макромолекуле, что обусловлено структурными преобразованиями макроцепей ФП в процессе реакции комплексообразования.

Выводы

Получены металлокомплексы фармакофорсодержащих пектинов с катионами Mn^{2+} состава 2 : 1. Установлена корреляция устойчивости металлокомплексов, которые располагаются в ряд: П-НК- Mn^{2+} > П-5АСК- Mn^{2+} > П-АК- Mn^{2+} > П-СК- Mn^{2+} с основностью ФП: П-НК > П-5АСК > П-АК > П-СК. Модификация пектина фармакофорами значительно (в 3.5–50 раз) увеличивает устойчивость марганецсодержащих комплексов в зависимости от структуры органической компоненты. Установлено, что процессы комплексообразования для исследуемых систем энтальпийно-энтропийно благоприятны ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ > 0$) и протекают самопроизвольно ($\Delta G^\circ < 0$). На основании полученных результатов можно заключить, что фармакофорсодержащие пектины способны образовывать устойчивые водорастворимые металлокомплексы с катионами марганца (II), тем самым представляя большой интерес для решения проблемы получения лекарственных соединений пролонгированного действия.

Список литературы

1. Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Выштакалюк А.Б., Цепяева О.В., Миндубаев А.З., Миронова Л.Г., Зобов В.В., Ленина О.А., Ланцова А.В., Коновалов А.И. Научные основы и технологические аспекты получения полулактуроната с ионами Ca^{2+} и Fe^{2+} // ДАН. 2009. Т. 429. №2. С. 219–222. DOI: 10.1134/S0012500809110111.
2. Петров Ю.С., Неудачина Л.К. Комплексообразующие свойства N-2-сульфоэтилхитозанов // Журнал неорганической химии. 2014. Т. 59. №8. С. 1133–1137. DOI: 10.7868/S0044457X14080169.
3. Demetgul C. Synthesis of the ketimine of chitosan and 4, 6-diacetylresorcinol, and study of the catalase-like activity of its copper chelate // Carbohydrate Polymers. 2012. Vol. 89. Pp. 354–361. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.03.013.
4. Miyada T., Nakajima A., Ebihara K. Degradation of pectin in the caecum contributes to bioavailability of iron in rats // British Journal of Nutrition. 2012. Vol. 107. N10. Pp. 1452–1457. DOI: 10.1017/S0007114511004594.
5. Кайшева Н.Ш., Кайшев А.Ш. Состав и устойчивость альгинатов и пектинатов металлов (III) в водных растворах по данным потенциометрического титрования // Журнал физической химии. 2015. Т. 89. №7. С. 1122–1128. DOI: 10.7868/S0044453715070146.
6. Сибикина О.В., Иозеп А.А., Москвин А.В. Комплексы полисахаридов с катионами металлов: Применение и строение (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. №6. С. 35–39. DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-6-35-39.
7. Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepäeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A. Complexation of pectin with macro- and microelements. Antianemic activity of Na, Fe and Ca, Fe complexes // Carbohydrate Polymers. 2015. Vol. 134. Pp. 524–533. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.07.034.
8. Карасева А.Н., Миронов В.Ф., Цепяева О.В. Полиметаллокомплексы пектиновых полисахаридов и их биологическая активность // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2004. Т. 5. №1. С. 33–35.
9. Сычев А.Я., Исак В.Г. Каталазные, пероксидазные и оксидазные свойства координационных соединений марганца // Успехи химии. 1993. Т. 62. №3. С. 303–315. DOI: 10.1070/RC1993v062n03ABEN000018.
10. Куковинец О.С., Мударисова Р.Х., Сагитова А.Ф., Абдуллин М.И. Взаимодействие яблочного пектина, модифицированного фармакофорами, с катионами меди (II) // Журнал общей химии. 2017. Т. 87. №4. С. 645–649. DOI: 10.1134/S1070363217040181.
11. Сливкин Д.А., Лапенко В.Л., Сафонова О.А., Суслина С.Н., Беленова А.С. Хитозан для фармации и медицины // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. №2. С. 214–232.

12. Феофанова М.А., Францева Ю.В., Журавлев Е.В., Рясенский С.С., Баранова Н.В. Расчет химических равновесий в системе гепаринион Co^{2+} глицин // Журнал физической химии. 2013. Т. 87. №8. С. 1432–1434. DOI: 10.7868/S0044453713080128.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1984. Т. 2. 405 с.
14. Золотов Ю.А. Основы аналитической химии. Практическое руководство. М., 2001. 463 с.
15. Куковинец О.С., Мударисова Р.Х., Володина В.П., Тарасова А.В., Мокина А.З., Абдуллин М.И. Комплексообразование яблочного пектина с некоторыми азот- и кислородсодержащими органическими фармакофорами // Химия природных соединений. 2014. Т. 50. №1. С. 48–51. DOI: 10.1007/s10600-014-0864-5.
16. Рафиков С.Р., Будтов В.П., Монаков Ю.Б. Введение в физико-химию растворов полимеров. М., 1978. 328 с.
17. Булатов И.П., Калинин М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л., 1986. 432 с.
18. Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. Москва, Ленинград, 1964. 380 с.
19. Миронов В.Ф., Карасева А.Н., Цапаева О.В., Выштакалюк А.Б., Минзанова С.Т., Морозов В.И., Карлин В.В., Юнусов Э.Р., Миндубаев А.З. Некоторые новые аспекты комплексообразования пектиновых полисахаридов с катионами d-металлов // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2003. Т. 4. №3. С. 45–50.
20. Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии. М., 1967. 206 с.
21. Алексеев Ю.Е., Гарновский А.Д., Жданов Ю.А. Комплексы природных углеводов с катионами металлов // Успехи химии. 1988. Т. 67. №8. С. 723–744. DOI: 10.1070/RC1998v067n08ABEH000343.

Поступила в редакцию 12 февраля 2019 г.

После переработки 28 октября 2019 г.

Принята к публикации 30 октября 2019 г.

Для цитирования: Мударисова Р.Х., Сагитова А.Ф., Куковинец О.С. Комплексообразование яблочного пектина, модифицированного фармакофорами, с катионами марганца (II) в водных растворах // Химия растительного сырья. 2020. №1. С. 25–32. DOI: 10.14258/jcprn.2020015161.

Mudarisova R.Kh.^{1}, Sagitova A.F.², Kukovinets O.S.² COMPLEXATION OF APPLE PECTIN, MODIFIED TO PHARMACOPHORE, WITH THE CATIONS MANGANESE (II) IN AQUEOUS SOLUTIONS*

¹ Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, pr. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 (Russia), e-mail: mudarisova@anrb.ru

² Bashkir State University, ul. Zaki Validi, 32, Ufa, 450076 (Russia)

Complex formation in systems containing manganese (II), natural pectin and/or pectin modified by organic pharmacophores (nicotine, salicylic, 5-aminosalicylic, anthranilic acids) was studied by spectral (UV-, IR-, NMR ¹³C spectroscopy), potentiometric and viscometric methods. Method isomolar series and the molar relationship defined by the molar composition and the range of stability of metal complexes: pectin + nicotinic acid > pectin + acid 5-aminosalicylic > pectin + anthranilic acid > pectin + salicylic acid > native pectin. It is shown that the stability constant of metal complexes is significantly influenced by the reaction temperature and the structure of the pharmacophore. The presence of an amino group in the structure of an aromatic molecule increases the stability of metal complexes by 1.5–2 orders of magnitude. The standard thermodynamic characteristics (ΔH° ; ΔG° ; ΔS°) are calculated, which indicate that the processes of complexation in all cases are enthalpy-entropy favorable ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ > 0$) and proceed spontaneously ($\Delta G^\circ < 0$). The influence of the structure of the drug compound in the polymer ligand on a number of physical and chemical properties of metal complexes was revealed. The data of NMR ¹³C and IR-spectra allow us to conclude that not only carboxyl groups but also hydroxyl functions of polymer matrices participate in the coordination interaction of pectin and/or pharmacophore-containing pectin with manganese (II) cations.

Keywords: polysaccharides, apple pectin, pharmacophore, manganese (II) ions, complexation, stability constant.

* Corresponding author.

References

1. Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepayeva O.V., Mindubayev A.Z., Mironova L.G., Zobov V.V., Lenina O.A., Lantsova A.V., Kononov A.I. *DAN*, 2009, vol. 429, no. 2, pp. 219–222. DOI: 10.1134/S0012500809110111 (in Russ.).
2. Petrov Yu.S., Neudachina L.K. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*, 2014, vol. 59, no. 8, pp. 1133–1137. DOI: 10.7868/S0044457X14080169 (in Russ.).
3. Demetgul C. *Carbohydrate Polymers*, 2012, vol. 89, pp. 354–361, DOI: 10.1016/j.cabpol.2012.03.013.
4. Miyada T., Nakajima A., Ebihara K. *British Journal of Nutrition*, 2012, vol. 107, no. 10, pp. 1452–1457. DOI: 10.1017/S0007114511004594.
5. Kaysheva N.Sh., Kayshev A.Sh. *Zhurnal fizicheskoy khimii*, 2015, vol. 89, no. 7, pp. 1122–1128. DOI: 10.7868/S0044453715070146 (in Russ.).
6. Sibikina O.V., Iozep A.A., Moskvina A.V. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2009, vol. 43, no. 6, pp. 35–39. DOI: 10.30906/0023-1134-2009-43-6-35-39 (in Russ.).
7. Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepayeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A. *Carbohydrate Polymers*, 2015, vol. 134, pp. 524–533. DOI: 10.1016/j.cabpol.2015.07.034.
8. Karaseva A.N., Mironov V.F., Tsepayeva O.V. *Khimiya i komp'yuternoye modelirovaniye. Butlerovskiye soobshcheniya*, 2004, vol. 5, no. 1, pp. 33–35 (in Russ.).
9. Sychev A.Ya., Isak V.G. *Uspekhi khimii*, 1993, vol. 62, no. 3, pp. 303–315. DOI: 10.1070/RC1993v062n03ABEH000018 (in Russ.).
10. Kukovinets O.S., Mudarisova R.Kh., Sagitova A.F., Abdullin M.I. *Zhurnal obshchey khimii*, 2017, vol. 87, no. 4, pp. 645–649. DOI: 10.1134/S1070363217040181 (in Russ.).
11. Slivkin D.A., Lapenko V.L., Safonova O.A., Suslina S.N., Belenova A.S. *Vestnik VGU. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2011, no. 2, pp. 214–232 (in Russ.).
12. Feofanova M.A., Frantseva Yu.V., Zhuravlev Ye.V., Ryasenskiy S.S., Baranova N.V. *Zhurnal fizicheskoy khimii*. 2013, vol. 87, no. 8, pp. 1432–1434. DOI: 10.7868/S0044453713080128 (in Russ.).
13. Mashkovskiy M.D. *Lekarstvennyye sredstva*. [Medicines]. Moscow, 1984, vol. 2, 405 p. (in Russ.).
14. Zolotov Yu.A. *Osnovy analiticheskoy khimii. Prakticheskoye rukovodstvo*. [Fundamentals of analytical chemistry. A practical guide]. Moscow, 2001, 463 p. (in Russ.).
15. Kukovinets O.S., Mudarisova R.Kh., Volodina V.P., Tarasova A.V., Mokina A.Z., Abdullin M.I. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 2014, vol. 50, no. 1, pp. 48–51. DOI: 10.1007/s10600-014-0864-5 (in Russ.).
16. Rafikov S.R., Budtov V.P., Monakov Yu.B. *Vvedeniye v fiziko-khimiyyu rastvorov polimerov*. [Introduction to the physical chemistry of polymer solutions]. Moscow, 1978. 328 p. (in Russ.).
17. Bulatov I.P., Kalinkin M.I. *Prakticheskoye rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza*. [A practical guide to photometric analysis methods]. Leningrad, 1986, 432 p. (in Russ.).
18. Al'bert A., Serzhen't E. *Konstanty ionizatsii kislot i osnovaniy*. [Acid and base ionization constants]. Moscow, Leningrad, 1964, 380 p. (in Russ.).
19. Mironov V.F., Karaseva A.N., Tsepayeva O.V., Vyshtakalyuk A.B., Minzanova S.T., Morozov V.I., Karlin V.V., Yunusov E.R., Mindubayev A.Z. *Khimiya i komp'yuternoye modelirovaniye. Butlerovskiye soobshcheniya*, 2003, vol. 4, no. 3, pp. 45–50 (in Russ.).
20. Endryus L., Kifer R. *Molekulyarnyye kompleksy v organicheskoy khimii*. [Molecular complexes in organic chemistry]. Moscow, 1967, 206 p. (in Russ.).
21. Alekseyev Yu.Ye., Garnovskiy A.D., Zhdanov Yu.A. *Uspekhi khimii*, 1988, vol. 67, no. 8, pp. 723–744. DOI: 10.1070/RC1998v067n08ABEH000343 (in Russ.).

Received February 12, 2019

Revised October 28, 2019

Accepted October 30, 2019

For citing: Mudarisova R.Kh., Sagitova A.F., Kukovinets O.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2020, no. 1, pp.25–32. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2020015161.