

Низкомолекулярные соединения

УДК 543.641:546.712:547.575:543.427.4:543.573

ИССЛЕДОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАКЦИИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ИОНОВ МАРГАНЦА (II) С ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНОМ В ВОДНОЙ СРЕДЕ

© *Е.В. Столповская*^{1*}, *Н.Н. Трофимова*¹, *В.А. Бабкин*¹, *С.С. Хуцишвили*¹, *Р.Г. Житов*²,
*Е.В. Чупарина*³, *А.С. Мальцев*⁴

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)

³ Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН, ул. Фаворского, 1А,
Иркутск, 664033 (Россия)

⁴ Институт земной коры СО РАН, ул. Лермонтова, 128, Иркутск, 664033
(Россия)

Цель настоящей работы – исследование и оптимизация реакции комплексообразования ионов Mn^{2+} с флавоноидом дигидрокверцетином (ДКВ) в водной среде. Установлено, что взаимодействие ДКВ (0.015–0.030 моль/л) с солями марганца (II) в мольных соотношениях ДКВ : Mn^{2+} от 1 : 1 до 1 : 3 при pH 6.9–7.9 приводит к образованию комплексного соединения (КС) со стехиометрическим соотношением металл : флавоноидный лиганд (Met : L) 1 : 1.

Предложены оптимизированные по выходу продукта условия реакции комплексообразования ионов Mn^{2+} с ДКВ в лабораторных условиях. Максимальный выход КС 95% был достигнут при взаимодействии ДКВ с $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ при следующих условиях: pH 7.7, 70 °С, продолжительность реакции 15 мин, мольное соотношение исходных реагентов ДКВ : Mn^{2+} 1 : 1.5, исходные концентрации 0.020 моль/л ДКВ и 0.030 моль/л Mn^{2+} .

С использованием методов термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), данных элементного анализа и рентгенофлуоресцентного анализа (РФА), подтвержденного данными РФА с полным внешним отражением, спектроскопии ЭПР предложен наиболее вероятный состав КС с установлением количества связанной воды $[MnL(OH)(H_2O)_2]$ и структура КС.

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

Введение

Роль соединений биогенных металлов с компонентами растительного сырья в терапии различных заболеваний постоянно растет. Среди микроэлементов особый интерес представляет марганец – жизненно необходимый металл, обладающий широким спектром биологической активности.

Марганец представляет собой эссенциальный микроэлемент, входящий в активные центры ряда фер-

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

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

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

Хуцишвили Спартак Спиридонович – старший научный сотрудник, e-mail: khutsishvili_sp@yahoo.com

Окончание на С. 48.

ментов, участвует в важнейших биохимических процессах, играет важную роль в метаболизме клеток, задействован в защите организма от вредного воздействия радикалов, стимулирует процессы тканевого роста и регенерации, улучшает усвоение витаминов А, С и группы В, обладает гипогликемическим действием, участвует в обеспечении нормальной секреции инсулина и усиливает его действие, активизирует гемопоэз [1–4].

* Автор, с которым следует вести переписку.

Несмотря на разнообразие возможных степеней окисления, в живых организмах марганец представлен комплексами Mn(II) и Mn(III) с координационным числом 6. Ионы Mn^{2+} наряду с ионами Mg^{2+} и Ca^{2+} чрезвычайно важны для поддержания определенной конформации нуклеиновых кислот. Биологическая роль марганца в центральной нервной системе может быть связана с обеспечением нормальной структуры и стабильности клеточных мембран. Ионы Mn^{2+} участвуют в тканевом дыхании, в синтезе гормона щитовидной железы – тироксина, содействуют нормализации энергетического баланса, улучшают работу иммунной системы и необходимы для синтеза интерферона, играют важную роль в метаболизме костей [1–3, 5]. Марганец оказывает положительное влияние и на рост растений и изменяет содержание и химический состав вторичных метаболитов [6].

Для разработки безопасных лекарственных средств все большее внимание исследователей привлекают природные соединения, в частности флавоноиды, сочетающие высокую и разнообразную биологическую активность с низкой токсичностью и промышленной доступностью. Доказано синергическое действие марганца и флавоноидов при определенных соотношениях на жизнеспособность и дифференциацию первичных остеобластов – клеток костной ткани [5].

Методом масс-спектрометрии исследовано образование комплексов марганца (II) с гликозидами и соответствующими им агликонами флавоноидов разных типов: флавонола диосмина, флавонолов рутина и кверцетина, флаванолов гесперидина и нарингина, изофлавонов генистина и генистеина в кислых и основных растворах, а также тройных комплексов с добавлением 2,2'-бипиридина в качестве вспомогательного лиганда. В большинстве случаев образуются соединения типа $[M^{II}(L-H)L]^+$, где L – флавоноидный лиганд, рутин преимущественно образует комплексы типа $[M^{II}(L-H)]^+$. Увеличение pH, повышающее депротонирование молекул флавоноидов, приводит к возможности образования электронейтральных комплексов типа $[M^{II}(L-H)_2]$ [7].

Комплексное соединение марганца (II) с кверцетином со стехиометрическим соотношением Met : L 1 : 1, полученное в этанольной среде, проявляет высокую активность по отношению к бактериальным штаммам *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella Pneumoniae*, сравнимую с активностью пенициллина, и значительную активность в качестве бактерицидного средства против *Bacillus cereus* [8].

В экспериментах *in vitro* выявлена высокая противоопухолевая активность и селективность КС марганца (II) с 4'-метокси-5,7-дигидроксиизофлавоном со стехиометрическим соотношением Met : L 1 : 2, полученного в среде этанола, против пяти линий раковых клеток человека, состоящих из карциномы легкого A549, «бессмертных» клеток из раковой опухоли шейки матки HeLa, гепатоцеллюлярной карциномы HepG2, аденокарциномы толстой кишки SW620 и клеток рака молочной железы MDA-MB-435. Комплекс обладает более высокими эффектами ингибирования роста, чем свободный изофлавоноид и ион Mn^{2+} , и по эффективности превосходит цисплатин. Воздействие КС на клетки A549, HepG2, SW620 и MDA-MB-435 направлено на неспецифическую фазу остановки клеточного цикла, индуцируя апоптоз клеток [9].

Проводится поиск количественных соотношений структура – свойство (QSAR) для КС флавоноид – металл и их активностей на моделях, основанных на квантово-химических дескрипторах, позволяющих по структурам химических соединений предсказывать их свойства [10].

Цель настоящей работы – исследование и оптимизация реакции комплексообразования ионов Mn^{2+} с дигидрокверцетином в водной среде.

Экспериментальная часть

Для синтеза КС марганца с дигидрокверцетином в качестве исходных реагентов использовали ДКВ производства ООО ИНПФ «Химия древесины» [11] и водорастворимые соли марганца: $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$, $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ и $MnSO_4 \cdot 5H_2O$ (ч.д.а.).

Условия синтеза КС марганца с дигидрокверцетином. Водные растворы ДКВ и солей марганца нагре-

Житов Роман Георгиевич – кандидат химических наук, научный сотрудник, e-mail: zhitovroman@gmail.com

Чупарина Елена Владимировна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, e-mail: lchup@igc.irk.ru

Мальцев Артем Сергеевич – ведущий инженер, e-mail: artemmaltsev1@gmail.com

вали при постоянном перемешивании при контроле pH. Необходимое значение pH доводили добавлением водного раствора NH_3 . Значения pH реакционного раствора варьировали от 6.9 до 7.9, температуру раствора – от 60 до 90 °C, продолжительность реакции – от 5 до 45 мин. Мольное соотношение исходных компонентов ДКВ : Mn^{2+} составляло

1 : 1–1 : 3, концентрация ДКВ – 0.015–0.030 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 °С до влажности не более 7%, а затем при температуре 105 °С до постоянной массы. Получены образцы соединения, представляющие собой серо-коричневые порошки, нерастворимые в воде, этаноле, очень малорастворимые в ДМСО [12].

рН-Метрию проводили на приборе Эксперт-рН. Содержание марганца в КС определяли методом РФА. Образцы для измерения были приготовлены в виде таблеток из навески 0.3 г на подложке из борной кислоты. Измерения выполняли на волнодисперсионном рентгеновском спектрометре S4 Pioneer, Bruker, Германия. Правильность результатов контролировали с помощью данных РФА с полным внешним отражением (РФА ПВО). Суспензию (10 мкл), приготовленную из 20 мг образца и 2.0 мл бидистиллированной воды, наносили на кварцевую подложку и высушивали на электрической плитке при 50 °С. Интенсивности аналитических линий измеряли на спектрометре S2 PICOFOX (Bruker, Германия). В качестве внутреннего стандарта использовали одноэлементный стандартный раствор рубидия (Rb, Merck). Оценка правильности результатов с использованием критерия Стьюдента показала, что систематическое расхождение между данными двух методов отсутствует (рассчитанное значение t-критерия, равное 0.52, оказалось меньше табличного $t(0.05; 24) = 2.06$).

ИК-спектры записывали на приборе Varian 3100 FT-IR в таблетке с КВг (2.5 мг/300 мг КВг). Термогравиметрический и калориметрический методы анализа осуществляли на приборе синхронного термического анализа STA 449 F3 Jupiter фирмы Netzsch в динамическом режиме (скорость нагрева образца 10 °С/мин) в токе азота (скорость подачи газа – 30 мл/мин).

Спектры ЭПР были зарегистрированы на спектрометре Bruker ELEXSYS E-580 (X-диапазон 9.7 ГГц) в кварцевых ампулах (диаметр 3 мм) в следующих условиях: модуляция амплитуды – 10.0 Гс, модуляция частоты – 100 кГц, среднее количество сканирования – 1 скан, развертка поля – 5000 Гс / центр поля – 3480 Гс, константа времени – 0.04 с, время конверсии – 0.12 с, микроволновая мощность – 0.6325 мВт при комнатной температуре. Оценка спиновой концентрации проводилась известным методом [13], в качестве стандарта использовался CuCl_2 .

ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3427 (О-Н), 1612 (Ar), 1564 (C=O), 1497, 1435, 1269 (C-O-C), 606 (Met-O). Найдено, %: С 40.1; Н 3.8; Mn^{2+} 14.1. Вычислено, %: С 43.8; Н 3.9; Mn^{2+} 13.4; М 41.1. Брутто-формула $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_{10}\text{Mn}$.

Обсуждение результатов

С целью поиска новых биологически активных веществ с усиленной фармакологической активностью и в продолжение систематических исследований реакций комплексообразования ионов биогенных металлов с флавоноидом дигидрокверцетином [14–19] изучена реакция ДКВ с ионами Mn^{2+} в водной среде. Для выявления оптимальных условий формирования КС в системе марганец (II) – ДКВ – вода была проведена оценка влияния на выход продукта и его состав таких факторов, как рН, температура раствора, продолжительность реакции, молярное соотношение исходных реагентов и их концентрации.

Для оценки влияния рН на выход продукта и содержание металла в КС были проведены реакции в интервале значений рН 6.9–7.9 (табл. 1) при 70 °С в течение 15 мин при небольшом избытке ионов марганца (ДКВ : $\text{Mn}^{2+} = 1 : 1.5$ моль).

С увеличением рН раствора от 6.9 до 7.7 выход КС повышался более чем в 2.4 раза в реакции с ацетатом марганца, в 2.5 раза в реакции с хлоридом марганца и в 3 раза при использовании сульфата марганца. При дальнейшем повышении рН до 7.9 выход КС не увеличивался. В наибольшей степени увеличение выхода КС происходило в интервале перехода рН 7.1–7.2: в 1.6, 1.7 и 2.1 раза при использовании ацетата, хлорида и сульфата марганца соответственно. Это можно объяснить тем, что минимальное значение pK_a ДКВ составляет 7.3 ± 0.1 [20], и при близком значении рН происходит выраженное снижение степени протонирования флавоноида и переход его в форму, способную к комплексообразованию. Использование рН > 7.9 нецелесообразно, так как в щелочной среде возможно депротонирование катехольного фрагмента флавоноида, отвечающего за проявление антиоксидантной активности [21–27]. При значениях рН < 6.9 выход продукта составлял менее 30%. Вероятно, низкий выход КС объясняется присутствием в растворе флавоноида, находящегося преимущественно в протонированной форме, не склонной к комплексообразованию [20].

Данные элементного анализа, РФА и РФА ПВО образцов КС свидетельствуют о том, что проведение реакций при всех значениях рН в исследуемом диапазоне приводит к формированию соединения со стехиометрическим соотношением металл : флавоноидный лиганд 1 : 1. Содержание металла в составе КС не претерпевает значительных изменений в зависимости от рН раствора.

Для оценки влияния температуры раствора и продолжительности реакции на выход комплексного соединения Мп (II) с ДКВ использовали интервалы 60–90 °С (табл. 2) и 5–45 мин (рис. 1). В качестве источника ионов Mn^{2+} использовали $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, рН 7.7.

При повышении температуры реакционной смеси от 60 до 70 °С выход КС увеличивался более чем в 1.2 раза (табл. 2). При дальнейшем нагревании смеси до 90 °С выход продукта не повышался. Изменение температуры в исследуемом диапазоне не влияет на содержание металла в составе КС.

Основное количество продукта образуется в первые 5 мин реакции. С увеличением продолжительности реакции до 10–15 мин выход соединения повышался от 76.5 до 88.0–90.3%. При дальнейшем выдерживании реакционной смеси до 45 мин увеличения выхода продукта не происходило.

Мольное соотношение исходных компонентов ДКВ : Mn^{2+} варьировали в интервале 1 : 1–1 : 3 (табл. 3). Реакцию проводили при 70 °С в течение 15 мин, рН 7.7, исходная концентрация ДКВ составляла 0.02 моль/л.

Таблица 1. Влияние рН на выход продукта и содержание металла в составе комплексного соединения

Соль марганца	рН	Выход КС, %	Содержание Mn^{2+} в КС, %
$Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$	6.9	39.0	15.4
	7.1	46.3	16.7
	7.2	74.2	15.1
	7.4	75.6	14.5
	7.7	95.0	14.1
	7.9	95.0	15.8
$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	6.9	35.3	15.3
	7.1	33.3	14.4
	7.2	55.7	15.5
	7.4	71.8	17.1
	7.7	90.3	15.0
	7.9	90.2	15.6
$MnSO_4 \cdot 5H_2O$	6.9	27.3	16.1
	7.1	27.3	17.4
	7.2	58.4	15.6
	7.4	72.7	15.0
	7.7	82.0	14.1
	7.9	82.0	15.8

Таблица 2. Влияние температуры раствора на выход комплексного соединения

Температура, °С	Выход КС, %	Содержание Mn^{2+} в КС, %
60	74.2	15.5
70	90.3	15.0
80	88.8	14.7
90	89.5	15.9

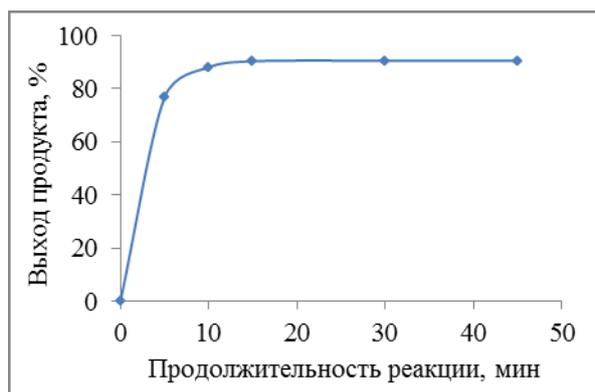


Рис. 1. Зависимость выхода продукта от продолжительности реакции

Увеличение доли ионов Mn^{2+} в реакционном растворе от 1 : 1 до 1 : 1.5 повышает выход КС для всех представленных солей. Дальнейшее повышение доли Mn^{2+} в растворе до 1 : 2 увеличивает выход КС только при использовании сульфата марганца. При дальнейшем увеличении содержания Mn^{2+} в растворе прироста продукта не происходит. Наибольший выход продукта реакции (95.0%) наблюдается при исходном мольном соотношении ДКВ : Mn^{2+} 1 : 1.5 в реакции ДКВ с ацетатом марганца. Содержание металла в составе продукта не претерпевает значительных изменений и также соответствует соединению со стехиометрическим соотношением $Met : L$ 1 : 1.

Влияние начальных концентраций реагентов на выход продукта оценивали в диапазоне 0.015–0.030 моль/л ДКВ при мольном соотношении исходных реагентов 1 : 1.5 (табл. 4). Условия (рН, температура, продолжительность реакции) использовали те же, что и в предыдущем опыте.

Приведенные в таблице данные демонстрируют, что увеличение концентраций исходных реагентов в интервале 0.015–0.020 моль/л ДКВ и 0.023–0.030 моль/л ионов Mn^{2+} для всех представленных солей приводит к повышению выхода продукта. В реакции ДКВ с ацетатом марганца выход КС увеличивается в большей степени – в 1.24 раза, с хлоридом марганца – в 1.22 и с сульфатом марганца – в 1.09 раза. Дальнейшее увеличение концентраций реагирующих веществ в представленном диапазоне не влияет на выход КС. Содержание металла в КС не зависит от используемых начальных концентраций реагентов и также характеризует соединение с соотношением $Met : L$ 1 : 1.

Таким образом, оптимизированы по выходу продукта условия реакции комплексообразования ионов Mn^{2+} с дигидрокверцетином в водной среде в лабораторных условиях. Максимальный выход КС 95% был достигнут при проведении реакции ДКВ с $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ при следующих условиях: рН 7.7, 70 °С, продолжительность реакции – 15 мин, мольное соотношение исходных реагентов – ДКВ : Mn^{2+} 1 : 1.5, исходные концентрации – 0.020 моль/л ДКВ и 0.030 моль/л Mn^{2+} .

Таблица 3. Влияние мольного соотношения исходных компонентов раствора на выход КС

Соль марганца	Исходное соотношение ДКВ : Mn^{2+} , моль	Выход КС, %	Содержание Mn^{2+} в КС, %
$Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$	1 : 1	57.4	15.1
	1 : 1.5	95.0	14.1
	1 : 2	92.4	15.3
	1 : 2.5	92.7	16.4
	1 : 3	92.7	14.1
$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1 : 1	55.7	13.1
	1 : 1.5	90.3	15.0
	1 : 2	90.2	16.9
	1 : 2.5	90.2	17.1
	1 : 3	89.5	16.8
$MnSO_4 \cdot 5H_2O$	1 : 1	64.5	12.3
	1 : 1.5	82.0	14.1
	1 : 2	92.2	16.9
	1 : 2.5	89.3	14.4
	1 : 3	92.2	13.5

Таблица 4. Влияние начальных концентраций реагирующих веществ на выход соединения

Соль марганца	Концентрация ДКВ, моль/л	Концентрация Mn^{2+} , моль/л	Выход КС, %	Содержание Mn^{2+} в КС, %
$Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$	0.015	0.023	76.6	18.9
	0.020	0.030	95.0	14.1
	0.025	0.038	95.0	15.0
	0.030	0.045	92.0	15.4
$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	0.015	0.023	73.7	19.3
	0.020	0.030	90.3	15.0
	0.025	0.038	89.3	15.1
	0.030	0.045	89.8	15.4
$Mn SO_4 \cdot 5H_2O$	0.015	0.023	75.2	18.0
	0.020	0.030	82.0	14.1
	0.025	0.038	80.3	16.3
	0.030	0.045	81.3	15.3

Сравнительный анализ ИК-спектров образцов КС и ДКВ свидетельствует о координации иона Mn^{2+} и флавоноида. Появление в спектрах образцов КС новой полосы при 603–613 cm^{-1} , относящейся к валентному колебанию связи Met-O, указывает на формирование связи иона Mn^{2+} с кислородным атомом гидроксильной группы флавоноидного лиганда [23]. Положение максимума полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы $C=O$ в молекуле ДКВ (1620 cm^{-1}) в спектрах образцов КС смещено в область низких частот до значения 1564 cm^{-1} , что также указывает на ионизацию этой группы вследствие комплексообразования. В высокочастотной области ИК-спектров присутствуют широкие полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями гидроксильных групп, связанных внутримолекулярной водородной связью (3419–3436 cm^{-1}), и свидетельствующие о присутствии в составе соединения связанной воды [23]. В области 1598–1615 cm^{-1} проявляются валентные колебания ароматического кольца. Присутствие максимума полосы поглощения при 1269 cm^{-1} свидетельствует о сохранении связи C-O-C в кольце С флавоноида [23].

Для определения содержания связанной воды в различных объектах широко используется сочетание термогравиметрического и калориметрического методов, которые позволяют изучить характер термического разложения индивидуальных веществ [28, 29]. Определение количества связанной воды в составе образцов проводили с использованием метода термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии.

Термограммы образцов, полученных при различных условиях (рН, мольных соотношениях и др.), имеют схожий вид. Потеря массы образцов КС в температурных интервалах от 115–120 до 170–184 °С составляет 7.5–9.0% (рис. 2), что по расчетам соответствует составу КС, в котором количество кристаллогидратной воды, приходящееся на 1 моль продукта реакции комплексообразования ионов Mn^{2+} с ДКВ, составляет 2 моль. Наиболее вероятный состав комплекса $[MnL(OH)(H_2O)_2]$.

На кривых ДСК всех исследуемых образцов присутствуют экзотермические пики в области выше 290 °С, которые с высокой вероятностью относятся к тепловому эффекту разложения образцов и не позволяют сказать нам об их кристаллической или аморфной форме. При этом наблюдаются экзотермические пики с максимумами в области 323–331 °С, отражающие, возможно, некоторое упорядочение структуры после удаления кристаллогидратной воды.

Марганецсодержащие комплексы дигидрокверцетина парамагнитны и дают в спектре ЭПР интенсивные сигналы. Спектры порошков представляют собой широкий практически симметричный изотропный синглет Лоренцевой формы со следующими параметрами: $\Delta H = 398\text{--}415$ Гс, $A/B = 0.98$ с g -фактором в области 2.020–2.021, представляющий собой обменно-суженный сигнал вследствие диполь-дипольного взаимодействия ионов марганца Mn^{2+} [30, 31] в почти идеальной кубической симметрии [32] (рис. 3).

Для марганца (II) комплексообразование не приводит к появлению дополнительного расщепления или другому изменению спектра ЭПР. Отсутствие характерных линий СТС (шестикомпонентный сигнал с $S = 5/2$) для Mn (II) в спектре в большей степени связано с высокой концентрацией ионов Mn^{2+} в образце. По мере увеличения количества Mn^{2+} может происходить образование кластеров Mn, ведущее к постепенному ухудшению разрешения компонент СТС в спектре [33], однако рентгенодифракционный анализ не показал наличия кристаллической фазы. Спиновая концентрация (N) в комплексах порядка 10^{20} спин/г. Отметим, что исходный дигидрокверцетин в спектре ЭПР дает очень слабый асимметричный узкий синглет с характеристиками $g = 2.0045$, $\Delta H = 5.6$ Гс, $A/B = 1.3$ и спиновой концентрацией (N) порядка 10^{15} спин/г, что пренебрежимо мало в сравнении с вкладом в общий магнетизм комплекса.

Совокупность полученных данных свидетельствует об образовании комплексного соединения, в котором Mn^{2+} включен в координационную сферу комплекса в качестве центрального иона, во вторую координационную сферу возможно включение молекул воды. Вторым лигандом, участвующим в образовании связи, может быть группа OH^- , присутствие которой можно объяснить проведением реакции в слабощелочном растворе (рис. 4).

В каждой молекуле флавоноида содержится как минимум три структурных фрагмента, которые могут взаимодействовать с ионами металлов. Это 3-OH и 4C=O в кольце С, 5-OH и 4C=O в кольцах А и С, 3'-OH и 4'-OH в кольце В. Координация флавоноидов ионами металлов осуществляется преимущественно с участием карбонильной группы флавоноида и атома кислорода гидроксильной группы 3-OH или 5-OH [24]. Предпочтительное образование КС с участием атома кислорода карбонильной группы объясняется тем, что на нем сконцентрирован наибольший отрицательный заряд в молекуле флавоноида, и именно этот фрагмент молекулы подвергается электрофильной атаке иона металла [35]. Катехольный фрагмент молекулы флавоноида проявляет хелатирующие свойства в водных щелочных растворах (рН 10) [26], в метанольных растворах с добавлением формиата натрия для поддержания щелочной среды [24] и в чистом метаноле при образовании КС со стехиометрией Met : L 2 : 1 и 3 : 2 [23].

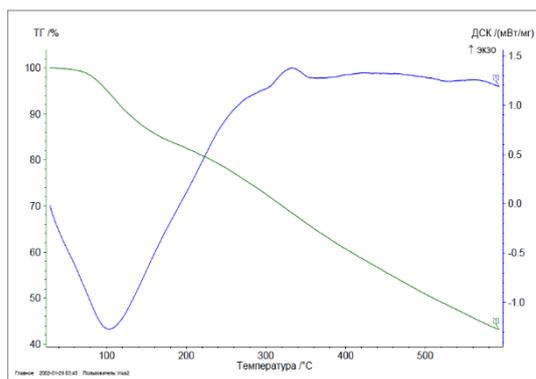


Рис. 2. Кривые ТГ и ДСК комплексного соединения Mn^{2+} с дигидрокверцетином

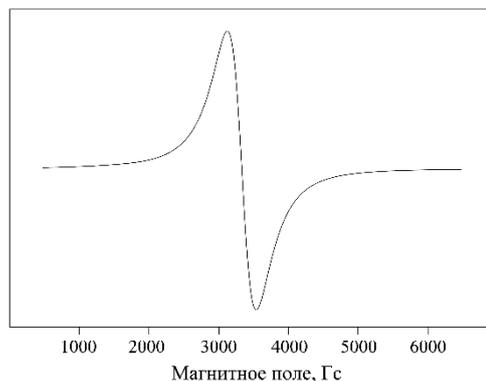


Рис. 3. Спектр ЭПР комплексного соединения Mn^{2+} с дигидрокверцетином

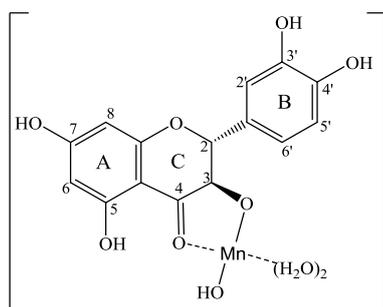


Рис. 4. Предполагаемая структура комплексного соединения Mn^{2+} с дигидрокверцетином

Кроме электронного строения лиганда, на образование определенных типов хелатов оказывают влияние и другие факторы, среди которых размеры ионов металлов. Вовлечение в комплексообразование атома кислорода группы 3-ОН молекулы ДКВ с ионом Mn^{2+} предпочтительнее, чем атома кислорода гидроксильной группы 5-ОН, поскольку величина ионного радиуса Mn^{2+} (0.091 нм) [34] предполагает более легкое размещение иона металла в «полости», сформированной карбонильной группой и атомом кислорода группы 3-ОН [35].

Выводы

Исследовано комплексообразование ионов Mn^{2+} с дигидрокверцетином в водных растворах. Показано, что проведение реакции при различных значениях pH в области 6.9–7.9 при использовании мольного соотношения исходных реагентов ДКВ : Mn^{2+} от 1 : 1 до 1 : 3 и исходных концентраций ДКВ от 0.015 до 0.030 моль/л приводит к формированию комплексного соединения со стехиометрическим соотношением $Met : L : 1 : 1$.

Оптимизированы по выходу продукта условия реакции Mn^{2+} с ДКВ в водном растворе: pH 7.7, 70 °С, 15 мин, мольное соотношение ДКВ : Mn^{2+} 1 : 1.5, исходные концентрации 0.020 моль/л ДКВ и 0.030 моль/л Mn^{2+} , использование для реакции $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$. Выход соединения в данных условиях составил 95%.

С использованием методов ТГ и ДСК, данных элементного анализа и РФА, подтвержденного данными РФА ПВО, спектроскопии ЭПР предложены наиболее вероятный состав КС $[MnL(OH)(H_2O)_2]$ и структура КС.

Исследования выполнены с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН, ЦКП «Изотопно-геохимических исследований» ИГХ СО РАН и ЦКП «Геодинамика и геохронология» ИЗК СО РАН.

Список литературы

1. 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.
2. Филиппова В.А., Лысенкова А.В. Химия биогенных элементов (лекция) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. №4 (38). С. 72–78.

3. 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.
4. 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.
5. Zhang D.W., Cheng Y., Zhang J.Ch., Wang X.L., Wang N.L., Chen Y., Yang M.S., Yao X.Sh. Synergistic effect of trace elements and flavonoids from *Epimedium koreanum* Nakai on primary osteoblasts // Chinese Science Bulletin. 2008. Vol. 53. N3. Pp. 347–356. DOI: 10.1007/s11434-007-0485-5.
6. Nazari M., Zarinkamar F., Niknam V. Changes in primary and secondary metabolites of *Mentha aquatica* L. exposed to different concentrations of manganese // Environmental Science and Pollution Research. 2018. Vol. 25. Pp. 7575–7588. DOI: 10.1007/s11356-017-0889-y
7. Satterfield M., Brodbelt J.S. Enhanced Detection of Flavonoids by Metal Complexation and Electrospray Ionization Mass Spectrometry // Analytical Chemistry. 2000. Vol. 72. N24. Pp. 5898–5906.
8. Bravo A., Anaconda J.R. Metal complexes of the flavonoid quercetin: antibacterial properties // Transition Metal Chemistry. 2001. Vol. 26. Pp. 20–23.
9. Chen X., Tang L.-J., Sun Y.-N., Qiu P.-H., Liang G. Syntheses, characterization and antitumor activities of transition metal complexes with isoflavone // Journal of Inorganic Biochemistry. 2010. Vol. 104. Pp. 379–384.
10. Qian J.-Z., Wang B.-C., Fan Y., Tan J., Yang X. QSAR study of flavonoid-metal complexes and their anticancer activities // Journal of Structural Chemistry. 2015. Vol. 56. N2. Pp. 338–345. DOI: 10.1134/S0022476615020195.
11. Патент №2158598 (РФ). Способ получения дигидрокверцетина / В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, Д.В. Бабкин, Ю.А. Малков. 2000.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. М., 2015. Т. 1. С. 531–534.
13. Poole C.P. Electron Spin Resonance: A Comprehensive Treatise on Experimental Techniques, 2nd ed. Dover Publications, Dover, 1997. 810 p.
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., Sazonov 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. DOI: 10.1134/S1068162015070146.
16. 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.
17. 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. N7. Pp. 52–56. DOI: 10.1134/S1068162017070160.
18. 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.
19. 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.
20. 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 международного съезда. СПб., 2006. С. 93–109.
21. Червяковский Е.М., Курченко В.П., Костюк В.А. Роль флавоноидов в биологических реакциях с переносом электронов // Труды БГУ. 2009. Т. 4. С. 9–26.
22. Neim 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.
23. De Souza R.F.V., De Giovani 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.
24. 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.
25. 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 Всероссийской конференции. Барнаул, 2009. Т. 2. С. 217–218.
26. Torreggiani A., Tamba M., Trincherio 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.
27. Cornard J.P., Boudet A.C., Merlin J.C. Complexes of Al (III) with 3'-4'-dihydroxiflavone: characterization, theoretical and spectroscopic study // Spectrochimica Acta Part A. 2001. Vol. 57. N3. Pp. 591–602.
28. 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.
29. 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.

30. Galyametdinov Yu.G., Sagdeev D.O., Sukhanov A.A., Voronkova V.K., Shamilov R.R. Monitoring of the mechanism of Mn ions incorporation into quantum dots by optical and EPR spectroscopy // *Photonics*. 2019. Vol. 6. N107. Pp. 1–8. DOI: 10.1117/12.2530906.
31. Manzan R.S., Donoso J.P., Magon C.J., Silva I.A.A., Rüssel C., Nalin M. Optical and structural studies of Mn²⁺ doped SbPO₄-ZnO-PbO Glasses // *J. Braz. Chem. Soc.* 2015. Vol. 26. N12. Pp. 2607–2614. DOI: 10.5935/0103-5053.20150289.
32. Möncke D., Ehrta D., Kamitsos E.I. Spectroscopic study of manganese-containing borate and borosilicate glasses: cluster formation and phase separation // *Phys. Chem. Glasses: Eur. J. Glass Sci. Technol. B*. 2013. Vol. 54. N1. Pp. 42–51.
33. Слинкин А.А., Кучеров А.В., Алешин Э.Г. Особенности распределения катионов Mn²⁺ в цеолите типа ZSM-5 по данным ЭПР // *Кинетика и катализ*. 1997. Т. 38. С. 774–779.
34. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. Ленинград: Химия, 1978. 392 с.
35. Рошаль А.Д., Сахно Т.В. Теоретический анализ структуры комплексов 5-гидроксифлавонолов с ионами металлов и производными бора // *Вестник Харьковского национального университета. Химия*. 2001. Т. 532. Вып. 7(30). С. 123–129.

Поступила в редакцию 7 февраля 2020 г.

После переработки 19 марта 2020 г.

Принята к публикации 1 апреля 2020 г.

Для цитирования: Столповская Е.В., Трофимова Н.Н., Бабкин В.А., Хуцишвили С.С., Житов Р.Г., Чупарина Е.В., Мальцев А.С. Исследование и оптимизация реакции комплексообразования ионов марганца (II) с ди-гидрокверцетином в водной среде // *Химия растительного сырья*. 2020. №3. С. 47–56. DOI: 10.14258/jcrpm.2020037369.

Stolpovskaya Ye.V.^{1}, Trofimova N.N.¹, Babkin V.A.¹, Khutsishvili S.S.¹, Zhitov R.G.², Chuparina Ye.V.³, Mal'tsev A.S.⁴*
INVESTIGATION AND OPTIMIZATION OF COMPLEXATION OF MANGANESE (II) IONS WITH DIHYDROQUERCETIN IN AQUEOUS SOLUTIONS

¹ Irkutsk Institute of Chemistry A.E. Favorsky SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 (Russia), e-mail: stel@irioch.irk.ru

² Irkutsk State University, ul. Karla Marxa, 1, Irkutsk, 664003 (Russia)

³ Institute of Geochemistry named after A.P. Vinogradov SB RAS, ul. Favorskogo, 1A, Irkutsk, 664033 (Russia)

⁴ Institute of the Earth's Crust SB RAS, ul. Lermontova, 128, Irkutsk, 664033 (Russia)

The purpose of this work was to study and optimize the complexation reaction of Mn²⁺ ions with flavonoid dihydroquercetin (DHQ) in aqueous solutions. It was found that the interaction of DHQ (0.015–0.030 M) with manganese (II) salts at molar ratios of DHQ : Mn²⁺ from 1 : 1 to 1 : 3 at pH 6.9–7.9 leads to the formation of a complex compound (CC) with a stoichiometric ratio of metal : flavonoid ligand (Met : L) 1 : 1.

The conditions for the complexation of Mn²⁺ ions with dihydroquercetin at laboratory conditions optimized for the yield of the product, are proposed. The maximum yield of the complex (95%) was achieved at the interaction of DHQ with Mn(CH₃COO)₂·4H₂O under conditions: pH 7.7, 70 °C, the reaction time was 15 min, the molar ratio of the initial reagents DHQ: Mn²⁺ was 1 : 1.5, the initial concentrations were 0.020 M DHQ and 0.030 M Mn²⁺.

The most probable composition of the complex with the determination of the amount of bound water [MnL(OH)(H₂O)₂] and the structure of the complex were established using the data of thermogravimetry (TG), differential scanning calorimetry (DSC), elemental analysis and X-ray fluorescence analysis (XRF), confirmed by the data of total reflection X-ray fluorescence analysis (TXRF), and EPR spectroscopy data.

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

References

1. Korochkina Ye.A. *Genetika i razvedeniye zivotnykh*, 2016, no. 3, pp. 69–73. (in Russ.).
2. Filippova V.A., Lysenkova A.V. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, 2013, no. 4 (38), pp. 72–78. (in Russ.).
3. Agadzhanyan N.A., Skal'nyy A.V., Detkov V.Yu. *Ekologiya cheloveka*, 2013, no. 11, pp. 3–12. (in Russ.).
4. Bakhtina G.G., Len'ko O.A., Sukhanova S.Ye. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*, 2007, no. 4, pp. 82–89. (in Russ.).

* Corresponding author.

5. Zhang D.W., Cheng Y., Zhang J.Ch., Wang X.L., Wang N.L., Chen Y., Yang M.S., Yao X.Sh. *Chinese Science Bulletin*, 2008, vol. 53, no. 3, pp. 347–356. DOI: 10.1007/s11434-007-0485-5.
6. Nazari M., Zarinkamar F., Niknam V. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, vol. 25, pp. 7575–7588. DOI: 10.1007/s11356-017-0889-y.
7. Satterfield M., Brodbelt J.S. *Analytical Chemistry*, 2000, vol. 72, no. 24, pp. 5898–5906.
8. Bravo A., Anaconda J.R. *Transition Metal Chemistry*, 2001, vol. 26, pp. 20–23.
9. Chen X., Tang L.-J., Sun Y.-N., Qiu P.-H., Liang G. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2010, vol. 104, pp. 379–384.
10. Qian J.-Z., Wang B.-C., Fan Y., Tan J., Yang X. *Journal of Structural Chemistry*, 2015, vol. 56, no. 2, pp. 338–345. DOI: 10.1134/S0022476615020195.
11. Patent 2158598 (RU). 2000. (in Russ.).
12. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, XIII izd.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII ed.]. Moscow, 2015, vol. 1, pp. 531–534. (in Russ.).
13. Poole C.P. *Electron Spin Resonance: A Comprehensive Treatise on Experimental Techniques, 2nd ed.* Dover Publications, Dover, 1997, 810 p.
14. Babkin V.A., Ostroukhova L.A., Trofimova N.N. *Biomassa listvennitsy: 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., Saffronov 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.
16. Trofimova N.N., Babkin V.A., Kiselev O.I. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, 2015, no. 6, pp. 1430–1436. (in Russ.).
17. 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.
18. Patent 2637440 (RU). 2017. (in Russ.).
19. Stolpovskaya Ye.V., Trofimova N.N., Babkin V.A., Zhitov R.G. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2019, no. 1, pp. 95–104. DOI: 10.14258/jcprm.2019014257. (in Russ.).
20. 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 prirodnoho prois-khozheniya. Fitofarm-2006: materialy X mezhdunarodnogo s"yezda.* [Actual problems of creating new medicinal preparations of natural origin. Fitofarm-2006: materials of the X international congress]. St. Petersburg, 2006, pp. 93–109. (in Russ.).
21. Chervyakovskiy Ye.M., Kurchenko V.P., Kostyuk V.A. *Trudy BGU*, 2009, vol. 4, pp. 9–26. (in Russ.).
22. Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2002, vol. 13, pp. 572–584.
23. De Souza R.F.V., De Giovani W.F. *Spectrochimica Acta Part A*, 2005, vol. 61, pp. 1985–1990.
24. Cornard J.P., Merlin J.C. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2002, vol. 92, pp. 19–27.
25. 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 achievements in the chemistry and chemical technology of plant raw materials: materials of the IV All-Russian conference]. Barnaul, 2009, vol. 2, pp. 217–218. (in Russ.).
26. Torreggiani A., Tamba M., Trincherio A., Bonora S. *Journal of Molecular structure*, 2005, vol. 744–747, pp. 759–766.
27. Cornard J.P., Boudet A.C., Merlin J.C. *Spectrochimica Acta Part A*, 2001, vol. 57, no. 3, pp. 591–602.
28. 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.).
29. 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.).
30. Galyametdinov Yu.G., Sagdeev D.O., Sukhanov A.A., Voronkova V.K., Shamilo R.R. *Photonics*, 2019, vol. 6, no. 107, pp. 1–8. DOI: 10.1117/12.2530906.
31. Manzan R.S., Donoso J.P., Magon C.J., Silva I.A.A., Rüssel C., Nalin M. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2015, vol. 26, no. 12, pp. 2607–2614. DOI: 10.5935/0103-5053.20150289.
32. Möncke D., Ehrta D., Kamitsos E.I. *Phys. Chem. Glasses: Eur. J. Glass Sci. Technol. B*, 2013, vol. 54, no. 1, pp. 42–51.
33. Slinkin A.A., Kucherov A.V., Aleshin E.G. *Kinetika i kataliz*, 1997, vol. 38, pp. 774–779. (in Russ.).
34. Rabinovich V.A., Khavin Z.Ya. *Kratkiy khimicheskii spravochnik.* [A short chemical reference book]. Leningrad, 1978, 392 p. (in Russ.).
35. Roshal' A.D., Sakhno T.V. *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta. Khimiya*, 2001, vol. 532, no. 7(30), pp. 123–129. (in Russ.).

Received February 7, 2020

Revised March 19, 2020

Accepted April 1, 2020

For citing: Stolpovskaya Ye.V., Trofimova N.N., Babkin V.A., Khutsishvili S.S., Zhitov R.G., Chuparina Ye.V., Mal'tsev A.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2020, no. 3, pp. 47–56. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2020037369.