

ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ ЯБЛОЧНЫЙ ПЕКТИН–ФАРМАКОФОР С КАТИОНАМИ КОБАЛЬТА(II)

© 2019 г. А. Ф. Сагитова^{a,*}, Р. Х. Мударисова^b, О. С. Куковинец^a

^a *Бакирский государственный университет, ул. Мингажева 100, Уфа, 450017 Россия*
**e-mail: alinusic93@mail.ru*

^b *Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра*
Российской академии наук, Уфа, Россия

Поступило в Редакцию 12 октября 2018 г.

После доработки 20 мая 2019 г.

Принято к печати 20 мая 2019 г.

Спектральными методами изучено комплексообразование в системах, содержащих соли кобальта(II) и яблочный пектин, модифицированный органическими фармакофорами (никотиновая, салициловая, 5-аминосалициловая, антралиловая кислоты). Определен мольный состав, константы устойчивости комплексов, области pH их существования и рассчитаны стандартные термодинамические характеристики (ΔH° , ΔG° , ΔS°) комплексообразования. Установлено, что ионы кобальта(II) образуют комплексные соединения различной устойчивости с фармакофорсодержащими пектинами, что может быть связано с неодинаковым сродством ионов металла к донорным группам мономерного звена полисахаридных матриц.

Ключевые слова: полисахариды, яблочный пектин, фармакофор, ионы кобальта(II), комплексообразование

DOI: 10.1134/S0044460X19070138

Одной из актуальных задач медицины и фармации является поиск новых высокоэффективных лекарственных средств на основе комплексов полисахаридов с катионами металлов, которые обладают устойчивостью при длительном хранении, отсутствием токсичных свойств, избирательностью действия на клеточном и молекулярном уровнях, способностью взаимодействовать с клеточными рецепторами и создавать высокую концентрацию лекарственных веществ в соответствующих органах и тканях [1–3]. В последнее время перспективными оказались металлокомплексы на основе природного полисахарида – пектина, содержащего в своем составе биологически активные низкомолекулярные органические субстанции [4]. Во многих случаях комплексообразование фармакофоров с биоразлагаемыми и биоактивными лигандами (полимерами) в значительной степени повышает их функциональную активность, что может быть связано с такими факторами, как перераспределение электронной плотности, повышение реакционной способности и формирование новых структурных образований [5, 6]. В то

же время комплексные соединения металлов, например кобальта(II), с кислород- и азотсодержащими лигандами благодаря уникальному сочетанию структурных, магнитных, спектральных и электрохимических свойств рассматриваются в качестве объектов для решения ряда фундаментальных теоретических задач и для практического применения, например, получения фармацевтических препаратов с антибактериальными свойствами [7, 8].

Учитывая актуальность данного направления, целью работы являлось изучение взаимодействия яблочного пектина (HL), модифицированного органическими фармакофорами, с катионами Co^{2+} . В качестве модифицирующих агентов использовали фармакологически активные органические кислоты, такие как никотиновая (HL^1), антралиловая (HL^2), салициловая (HL^3) и 5-аминосалициловая (HL^4).

Исследование комплексообразования в системе фармакофорсодержащий пектин–Co(II) проводили спектрофотометрическим методом по изменению

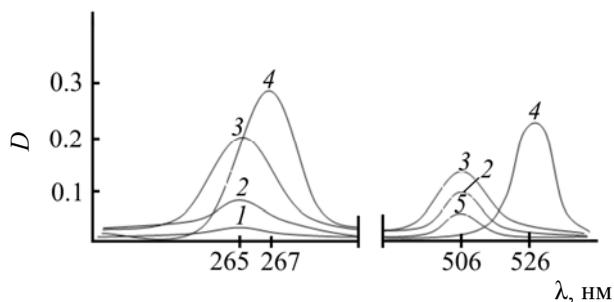


Рис. 1. Электронные спектры поглощения водных растворов пектина HL^1 (1) при $pH = 6$, комплекса HL^1-Co^{2+} при $pH = 2$ (2), 4 (3), 6.5 (4) и $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ при $pH = 6$ (5). $c = 1.0 \times 10^{-5}$ моль/л, $l = 1$ см, $25^\circ C$.

спектров поглощения и величин оптической плотности водных растворов хлорида кобальта(II) и пектина. На рис. 1 представлены зависимости оптической плотности водных растворов смеси фармакофорсодержащий пектин–Co(II) при разных значениях pH на примере системы пектин–никотиновая кислота–Co(II). Значительные спектральные изменения в растворах наблюдались, начиная с $pH > 4.6$, и сопровождалось существенным гиперхромным эффектом и батохромным сдвигом полосы поглощения иона кобальта (II) в видимой области и полосы поглощения фармакофорсодержащего пектина в УФ области спектра (табл. 1). Данные изменения в спектрах, согласно работе [9], могут быть объяснены образованием металлосодержащих комплексных соединений. Уменьшение значения pH до 7–9 приводило к гидролизу образующегося металлокомплекса, что сопровождалось уменьшением

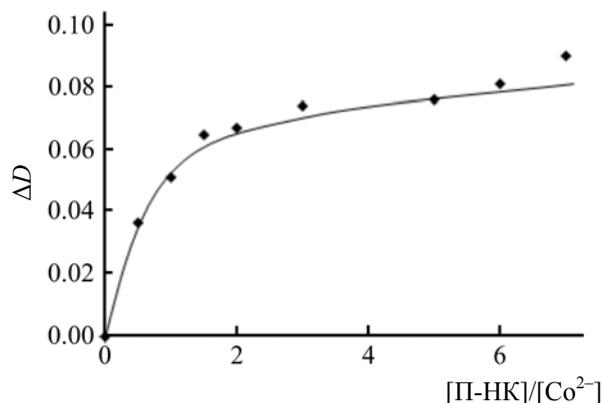


Рис. 2. Кривая насыщения смеси HL^1-CoCl_2 . $[Co^{2+}] = 10^{-3}$ моль/л, $[HL^1] = 10^{-3}$ моль/л, $l = 1$ см, $25^\circ C$, растворитель – вода, $\lambda = 526$ нм.

оптической плотности и образованием мути. Таким образом, сдвиг полосы поглощения в присутствии катионов кобальта(II) свидетельствует о комплексобразовании глюкоуридов с ионами d -металла: происходит разрушение внутримолекулярных водородных связей, стабилизирующих спиральные структуры полиуронидных цепей, и образование координационных соединений.

Мольное соотношение компонентов в комплексе фармакофорсодержащий пектин– $Co^{2+} = 2:1$ и константы устойчивости определены методом изолярических серий и мольных отношений (рис. 2, табл. 2). В соответствии с этим, уравнение реакции Co^{2+} со структурным звеном фармакофорсодержащего пектина (HL) можно представить следующим образом:

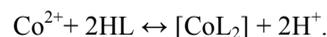


Таблица 1. Физико-химические характеристики пектина, модифицированного различными фармакофорами (HL^{1-4}), и его комплексов с ионами $Co(II)$

Фармакофор, комплекс	λ_{max} , нм	ν , cm^{-1}	$[\eta]$, дл/г
Немодифицированный пектин–Co(II)	514	3200 (ОН), 1602 (COO ⁻), 1144–1018 (C–O, C–C)	0.12
5-Аминосалициловая кислота (HL^4)	226, 307	3305 (ОН), 1740 (C=O), 1140–1014 (C–O, C–C)	0.83
Комплекс $HL^4-Co(II)$	226, 306, 516	3287 (ОН), 1602 (COO ⁻), 1144–1017 (C–O, C–C)	0.12
Салициловая кислота (HL^3)	234, 301	3287 (ОН), 1744 (C=O), 1139–1017 (C–O, C–C)	0.92
Комплекс $HL^3-Co(II)$	237, 305, 512	3219 (ОН), 1605 (COO ⁻), 1146–1005 (C–O, C–C)	0.21
Антралиловая кислота (HL^2)	240, 317	3304 (ОН), 1750 (C=O), 1155–1015 (C–O, C–C)	1.15
Комплекс $HL^2-Co(II)$	243, 320, 517	3233 (ОН), 1614 (COO ⁻), 1152–1037 (C–O, C–C)	0.10
Никотиновая кислота (HL^1)	212, 265	3351 (ОН), 1718 (C=O), 1140–1070 (C–O, C–C)	0.81
Комплекс $HL^1-Co(II)$	214, 267, 526	3337 (ОН), 1604 (COO ⁻), 1152–1018 (C–O, C–C)	0.65

Таблица 2. Константы устойчивости и термодинамические характеристики металлокомплексов пектина, модифицированного различными фармакофорами, с ионами Co(II)

Фармакофор	T, K	$\beta_k \times 10^3, \text{л/моль}$	$\Delta H^\circ, \text{кДж/моль}$	$\Delta S^\circ, \text{Дж/(моль} \cdot \text{K)}$	$\Delta G^\circ, \text{кДж/моль}$
Без фармакофора	273	2.0 ± 0.1	-9.1 ± 0.1	26.3 ± 0.1	-17.1 ± 0.1
	298	0.5 ± 0.1			
	333	0.2 ± 0.1			
5-Аминосалициловая кислота	273	85.1 ± 0.2	-10.8 ± 0.1	75.0 ± 0.1	-33.4 ± 0.1
	298	65.0 ± 0.1			
	333	40.5 ± 0.1			
Салициловая кислота	273	16.0 ± 0.2	-22.9 ± 0.2	10.5 ± 0.1	-26.0 ± 0.1
	298	26.3 ± 0.1			
	333	23.0 ± 0.1			
Антраниловая кислота	273	41.0 ± 0.1	-25.2 ± 0.2	6.7 ± 0.1	-27.8 ± 0.1
	298	16.5 ± 0.2			
	333	9.0 ± 0.2			
Никотиновая кислота	273	75.0 ± 0.1	-10.3 ± 0.1	4.6 ± 0.1	-27.2 ± 0.1
	298	51.0 ± 0.2			
	333	31.0 ± 0.2			

Согласно полученным данным, устойчивость металлокомплексов на основе фармакофорсодержащих пектинов увеличивается в следующем порядке: $\text{HL}^4 > \text{HL}^1 > \text{HL}^3 > \text{HL}^2 >$ немодифицированный пектин. Видно, что введение органической компоненты в полисахаридную матрицу повышает устойчивость металлокомплексов в 2–7 раз (табл. 2). Следует отметить значение, которое имеет не только природа функции фармакофора, участвующей в комплексообразовании с металлом, но и взаимное расположение заместителей в ароматическом кольце. Азотсодержащие фармакофоры (кроме антраниловой кислоты) проявляют более высокую способность к комплексообразованию по сравнению с салициловой кислотой. Вероятно, образующаяся в ароматическом кольце аммонийная функция в результате комплексообразования 5-аминосалициловой кислоты с пектином (HL^4), вследствие ее высокой электроотрицательности, увеличивает кислотные свойства имеющейся в кольце карбоксильной группы, что, в свою очередь, благоприятно сказывается на увеличении константы устойчивости комплекса $\text{HL}^4\text{-Co(II)}$. Понижение устойчивости комплекса для антраниловой кислоты связано, по-видимому, со стерическими факторами. Как было установлено ранее [10], во взаимодействии антраниловой кислоты с пектином участвует аминогруппа, что понижает доступность карбоксильной группы для комплексообразования с катионом металла.

Для получения более полной информации о структуре полученных соединений были зарегистрированы спектры ЯМР ^{13}C для системы $\text{HL}^1\text{-Co}^{2+}$. При взаимодействии пектина, модифицированного салициловой кислотой, и Co^{2+} в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сдвиги сигналов атомов углерода ароматического фрагмента полисахаридной матрицы в слабое поле на 0.08 (C^1), 0.09 (C^4) и 0.03 (C^6) м. д. соответственно и сдвиг сигнала углерода C^5 на 0.24 м. д. Уменьшение интенсивности и наиболее сильный сдвиг в слабое поле на 0.45 м. д. наблюдается у сигнала атома углерода C^8 карбоксильной группы салициловой кислоты.

Влияние природы фармакофора, модифицирующего пектин, на образование металлокомплексов подтверждается данными ИК спектроскопии (табл. 1). В ИК спектрах металлокомплексов в сравнении с ИК спектрами фармакофорсодержащих пектинов наблюдается смещение полос поглощения, характерных для гидроксильных и эфирных групп полимерной матрицы, в низкочастотную область от 114 до 14 см^{-1} и от 52 до 3 см^{-1} соответственно. Отсутствует полоса поглощения карбонильной группы и появляется новая полоса в области 1600–1614 см^{-1} , характеризующая наличие карбоксианиона. Интересно отметить корреляцию константы устойчивости металлокомплексов с величиной понижения частот валентных колебаний карбонильной группы

Таблица 3. Элементный состав модифицированного пектина HL¹⁻⁴ и его комплексов с Co(II)

Фармакофор, комплекс	Найдено, %				Вычислено, %			
	C	H	N	Co	C	H	N	Co
Никотиновая кислота (HL ¹)	44.79	4.80	5.44	–	42.90	4.20	3.59	–
Антралиловая кислота (HL ²)	46.1	5.21	4.95	–	44.4	4.70	3.45	–
Салициловая кислота (HL ³)	47.22	4.97	–	–	46.15	4.61	–	–
5-Аминосалициловая кислота (HL ⁴)	45.33	5.02	5.01	–	44.30	4.92	3.44	–
Комплекс HL ¹ –Co(II)	42.95	4.76	3.44	7.77	41.50	3.46	3.72	7.85
Комплекс HL ² –Co(II)	44.64	3.32	3.52	7.57	43.13	3.85	3.59	7.49
Комплекс HL ³ –Co(II)	44.70	3.79	–	7.73	43.02	3.58	–	7.55
Комплекс HL ⁴ –Co(II)	42.50	3.54	2.44	7.12	41.32	3.93	2.67	7.25
Немодифицированный пектин–Co(II)	33.73	4.94	–	13.01	33.26	3.16	–	11.68

фармакофорсодержащего пектина при комплексообразовании с катионом кобальта(II) (табл. 2), что согласуется с предположением о том, что понижение частоты является качественной мерой относительной силы взаимодействия [9]. Таким образом, данные ЯМР ¹³C и ИК спектроскопии могут свидетельствовать о координационном взаимодействии фармакофорсодержащего пектина с катионами кобальта(II) не только за счет функции COOH, но и посредством OH-групп полимерной матрицы.

Значения термодинамических параметров комплексообразования во всех случаях благоприятствуют протеканию процесса ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ > 0$, табл. 2). Положительные величины энтропии в процессах образования комплексов кобальта(II) с фармакофорсодержащим пектином могут быть связаны с высвобождением большого количества молекул воды из гидратных оболочек исходных ионов, что существенно 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 были выделены путем осаждения ацетоном из водного раствора, очищены и исследованы спектральным, вискозиметрическим методами и элементным анализом (табл. 1, 3). Все полученные комплексные соединения хорошо растворимы в воде и практи-

чески нерастворимы в спирте, ацетоне, диэтиловом эфире. Обнаружено, что введение ионов кобальта(II) в полимерную матрицу приводит к значительному снижению характеристической вязкости фармакофорсодержащих металлокомплексов (табл. 1). Вероятно, связывание ионов металла фармакофорсодержащими пектинами уменьшает электростатическое отталкивание заряженных карбоксильных групп полимерной матрицы и, следовательно, размеры цепи. Такое сильное изменение вязкости металлокомплексов также может быть связано с изменением доступности функциональных групп в макромолекуле, что обусловлено структурными преобразованиями макроцепей фармакофорсодержащего пектина в процессе реакции комплексообразования.

Таким образом, получены металлокомплексы фармакофорсодержащих пектинов с катионами кобальта(II) состава 2:1. Показано, что на константу устойчивости комплексов существенное влияние оказывают температура проведения реакции и строение фармакофора. Модификация пектина лекарственным соединением увеличивает устойчивость металлокомплексов на 1.5–2 порядка. Установлено, что взаимодействие фармакофорсодержащий пектин с катионами кобальта(II), характеризуется преимущественно положительными значениями изменения энтропии и отрицательными значениями энтальпии. На основании полученных результатов можно заключить, что фармакофорсодержащие пектины способны образовывать устойчивые водорастворимые металлокомплексы, тем самым представляя

большой интерес для решения проблемы получения лекарственных соединений пролонгированного действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали яблочный пектин Uniprestine ХРР 240 с молекулярной массой 21000 Да и степенью этерифицирования 66%, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ марки ХЧ, никотиновую, салициловую, 5-аминосалициловую и антралиловую кислоты марки ЧДА. Синтез и идентификация фармакофорсодержащих пектинов описаны в работе [10].

Исследования выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН. Спектры ЯМР ^{13}C растворов в D_2O записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц. ИК спектры сняты на спектрометре Shimadzu в вазелиновом масле в диапазоне 400–4000 cm^{-1} . УФ спектры водных растворов зарегистрированы на спектрофотометре Sperecord M-40 в области 220–900 нм в кварцевых кюветках толщиной 1 см относительно воды. Для измерения рН среды использовали рН-метр АНИОН 4100. Характеристическую вязкость водных растворов пектина, фармакофорсодержащих пектинов и их металлокомплексов измеряли при $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ в вискозиметре Уббелодде с висязим уровнем [11].

Состав образующихся комплексов фармакофорсодержащих пектинов с хлоридом кобальта(II) определяли спектрофотометрическими методами изомольярных серий и мольных отношений [12]. Суммарная концентрация компонентов в изомольярной серии составляла 1×10^{-3} моль/л. В сериях растворов с постоянной концентрацией хлорида кобальта(II), равной 1×10^{-3} моль/л, концентрацию пектина и/или фармакофорсодержащего пектина изменяли от 0.25×10^{-4} до 1×10^{-2} моль/л. Ионную силу поддерживали постоянной, равной 0.1 моль/л (NaCl , ХЧ).

Общая методика получения кобальтсодержащих комплексов. К раствору фармакофорсодержащего пектина объемом 20 мл прибавляли при перемешивании в течение 1.0–1.5 ч раствор 0.1 М NaOH в дистиллированной воде в расчете 0.1 г щелочи на 0.2 г фармакофорсодержащего пектина при температуре 50–60 $^\circ\text{C}$, затем добавляли раствор соли $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 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 $^\circ\text{C}$ в вакууме [13]. Все синтезированные вещества анализировали на содержание кобальта [14], азота, углерода и водорода на анализаторе марки ЕУКО ЕА-3000. Результаты химического анализа представлены в табл. 3.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Статья подготовлена в рамках выполнения программы ФНИ государственных академий на 2013–2018 г.г. Гос. задание № АААА-А17-117011910026-3.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сибикина О.В., Иозеп А.А., Москвин А.В. // Химфарм. ж. 2009. Т. 43. № 6. С. 35; Sibikina O.V., Iozep A.A., Moskvina A.V. // Pharm. Chem. J. 2009. Vol. 43. N 6. P. 341. doi 10.1007/s11094-009-0292-1
2. Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepaeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A. // Carbohydrate Polymers. 2015. Vol. 134. P. 524. doi 10.1016/j.carbpol.2015.07.034
3. Tomihiro M., Akira N., Kiyoshi E. // Brit. J. Nutr. 2011. Vol. 106. P. 73. doi 10.1017/S0007114510005842
4. Куковинец О.С., Мударисова Р.Х., Сагитова А.Ф., Абдуллин М.И. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 4. С. 645; Kukovinets O.S., Mudarisova R.Kh., Sagitova A.F., Abdullin M.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 4. P. 778. doi 10.1134/S1070363217040181
5. Demetgul C. // Carbohydrate Polymers. 2012. Vol. 89. P. 354. doi 10.1016/j.carbpol.2012.03.013
6. Куковинец О.С., Мударисова Р.Х., Плеханова Д.Ф., Тарасова А.В., Абдуллин М.И. // ЖПХ. 2014. Т. 87. № 10. С. 1474; Kukovinets O.S., Mudarisova R.K., Plekhanova D.F., Tarasova A.V., Abdullin M.I. // Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87. N 8 P. 1524. doi 10.1134/S1070427214100206
7. Hu X.M., Xue L.W., Zhao G.Q., Yang W.C. // Коорд. хим. 2015. Т. 41. № 3. С. 178; Hu X.M., Xue L.W., Zhao G.Q., Yang W.C. // Russ. J. Coord. Chem. 2015. Vol. 41. N 3. P. 197. doi 10.7868/S0132344X15030044
8. Dai C.H., Mao F.L. // Коорд. хим. 2014. Т. 40. № 2. С. 118; Dai C.H., Mao F.L. // Russ. J. Coord. Chem. 2014. Vol. 40. N 2. P. 120. doi 10.7868/S0132344X14020029

9. Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии. М.: Мир, 1967. 206 с.
10. Куковинец О.С., Мударисова Р.Х., Володина В.П., Тарасова А.В., Мокина А. З., Абдуллин М. И. // ХПС. 2014. № 1. С. 48; Kukovinets O.S., Mudarisova R.K., Volodina V.P. Tarasova A.V., Mokina A.Z., Abdullin M.I. // Chem. Nat. Compd. 2014. Vol. 50. N 1. P. 50. doi 10.1007/s10600-014-0864-5
11. Рафигов С.Р., Будтов В.П., Монаков Ю.Б. Введение в физико-химию растворов полимеров. М.: Наука, 1978. 328 с.
12. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия. 1986. 432 с.
13. Миронов В.Ф., Карасева А.Н., Ценаева О.В., Выштакалюк А.Б., Минзанова С.Т., Морозов В.И., Карлин В.В., Юнусов Э.Р., Миндубаев А.З. // Химия и компьютерное моделирование. Казань. 2003. С. 45.
14. Коренман И.М. Новые титриметрические методы. М.: Химия. 1983. 173 с.

Some Features of Formation of Cobalt(II) Complexes with Pharmacophore Modified Apple Pectin

A. F. Sagitova^a*, R. Kh. Mudarisova^a, and O. S. Kukovinets^a

^a Bashkir State University, ul. Mingazheva 100, Ufa, 450017 Russia

*e-mail: alinusic93@mail.ru

^B Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Received October 12, 2018; revised May 20, 2019; accepted May 20, 2019

Complexation of cobalt(II) chloride with apple pectin modified with organic pharmacophores (nicotinic, salicylic, 5-aminosalicylic, anthranilic acids) was studied by spectral methods. The molar composition, stability constants of the complexes obtained, and the pH range of their existence were determined, as well as the standard thermodynamic characteristics (ΔH° , ΔG° , ΔS°) of complex formation were calculated. Cobalt(II) ions form complex compounds of different stability with pharmacophore-containing pectins, which may be due to the unequal affinity of metal ions to the donor groups of the monomeric unit of the polysaccharide matrices.

Keywords: polysaccharides, apple pectin, pharmacophore, cobalt(II) ions, complexation