

# МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ФАРМАКОФОРСОДЕРЖАЩИХ ПЕКТИНОВ С ИОНАМИ *d*-ЭЛЕМЕНТОВ ( $\text{Cu}^{2+}$ , $\text{Co}^{2+}$ , $\text{Mn}^{2+}$ )

© 2020 г. Р. Х. Мударисова<sup>а</sup>, А. Ф. Сагитова<sup>б,\*</sup>, О. С. Куковинец<sup>б</sup>, С. В. Колесов<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Уфимский институт химии Уфимского исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

<sup>б</sup> Башкирский государственный университет, ул. Мингажева 100, Уфа, 450014 Россия

\*e-mail: alinusic93@mail.ru

Поступило в Редакцию 4 октября 2019 г.

После доработки 4 октября 2019 г.

Принято к печати 12 октября 2019 г.

Спектральными методами изучено комплексообразование яблочного пектина, модифицированного органическими фармакофорами (никотиновая, салициловая, 5-аминосалициловая, антралиловая кислоты), с ионами  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  в водных растворах. Установлены состав и ряды устойчивости металлокомплексов, которые соответствуют эмпирическому ряду Ирвинга–Уильямса. Рассчитаны стандартные термодинамические характеристики ( $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$ ) процесса комплексообразования. Методами ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии показано, что взаимодействие фармакофорсодержащих пектинов с ионами *d*-металлов ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) осуществляется за счет карбонильных и гидроксильных групп модифицированных полимерных матриц. Определены вязкостные и термические характеристики металлокомплексов.

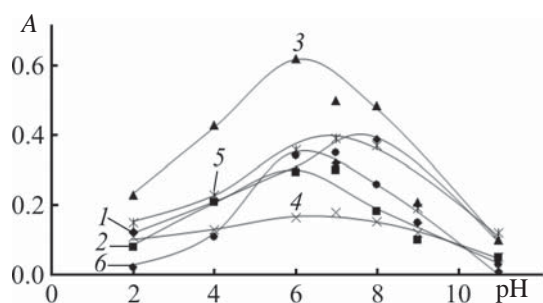
**Ключевые слова:** комплексообразование, яблочный пектин, фармакофор, соли биогенных металлов, константа устойчивости

**DOI:** 10.31857/S0044460X20040162

Важным источником новых фармацевтических субстанций и лекарств являются природные соединения, их производные и синтетические аналоги, на основе которых, по разным оценкам, создается большое количество фармакологически активных веществ. Среди этих соединений обращает на себя внимание природный полисахарид пектин, повышенный интерес к которому связан с его хорошо известным лечебно-профилактическим, диетическим и защитным действием [1–4]. Путем комплексообразования пектина ионами металлов (биогенными микроэлементами) можно получить наноструктурные надмолекулярные системы металлокомплексов пектина, обладающих рядом ценных физико-химических свойств [5–10]. В последнее время перспективным представляется исследование полимерных металлокомплексов, включающих низкомолекулярные органические лиганды. Очень часто в процессе комплексообразования дополнительные лиганды значительно по-

вышают функциональную активность полимерного лиганда, что отражается на перераспределении электронной плотности, увеличении реакционной способности, формировании новых структурных образований, а также биологической активности металлокомплексов [11–13]. Изучение особенностей реакции образования систем металл–пектин–биологически активное низкомолекулярное соединение, т. е. определение констант устойчивости, структуры и состава комплексов, исследование механизма их образования, а также влияние природы металла, полимерного и низкомолекулярного лигандов на процессы формирования комплексов представляет как теоретический, так и практический интерес.

Ранее нами были установлены закономерности взаимодействия яблочного пектина, модифицированного органическими фармакофорами, с катионами  $\text{Cu}(\text{II})$  и  $\text{Co}(\text{II})$  [12, 14]. В качестве органической низкомолекулярной компоненты



**Рис. 1.** Зависимость оптической плотности водных растворов комплексов фармакофорсодержащий пектин-М(II) от рН.  $c_{\text{пектина}} = 1.0 \times 10^{-3}$  моль/л,  $c_{\text{Me(II)}} = 1.0 \times 10^{-3}$  моль/л,  $l = 1.0$  см,  $t = 25^\circ\text{C}$ . 1 – пектин-НЛ<sup>1</sup>-Cu<sup>2+</sup>, 2 – пектин-НЛ<sup>1</sup>-Co<sup>2+</sup>, 3 – пектин-НЛ<sup>1</sup>-Mn<sup>2+</sup>, 4 – пектин-НЛ<sup>2</sup>-Cu<sup>2+</sup>, 5 – пектин-НЛ<sup>2</sup>-Co<sup>2+</sup>, 6 – пектин-НЛ<sup>2</sup>-Mn<sup>2+</sup>.

использованы никотиновая (НЛ<sup>1</sup>), салициловая (НЛ<sup>2</sup>), 5-аминосалициловая (НЛ<sup>3</sup>) и антралиловая (НЛ<sup>4</sup>) кислоты, обладающие фармакологической активностью [15]. В целях расширения числа биогенных металлов, включаемых в процессы комплексообразования, в настоящей работе изучено взаимодействие фармакофорсодержащего пектина с катионами марганца(II) и проведен сравнительный анализ влияния природы биогенного металла Mn(II), Co(II) и Cu(II) и полимерного лиганда на эффективность их взаимодействия.

Спектры поглощения смесей соли металла(II) и фармакофорсодержащего пектина имеют различия как в УФ, так и в видимой областях спектра в зависимости от рН среды (табл. 1, рис. 1). При ком-

**Таблица 1.** Физико-химические характеристики свободного и фармакофорсодержащего пектина с ионами Mn<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup>

Образец	УФ спектр, λ, нм	ν, см <sup>-1</sup>	[η], дл/г	Образец	УФ спектр, λ, нм	ν, см <sup>-1</sup>	[η], дл/г
Пектин	–	3314 (ОН), 1740 (C=O), 1149–1024 (C–O)	2.59	Пектин-НЛ <sup>2</sup> -Cu <sup>2+</sup>	232, 299, 726	3185 (ОН), 1610 (COO <sup>-</sup> ), 1139–1013 (C–O)	0.55
Пектин-Co <sup>2+</sup>	514	3200 (ОН), 1602 (COO <sup>-</sup> ), 1144–1018 (C–O)	1.2	Пектин-НЛ <sup>2</sup> -Mn <sup>2+</sup>	236, 303	3293 (ОН), 1595 (COO <sup>-</sup> ), 1143–1018 (C–O)	0.82
Пектин-Cu <sup>2+</sup>	805	3307 (ОН), 1609 (COO <sup>-</sup> ), 1143–1019 (C–O)	1.02	Пектин-НЛ <sup>4</sup>	240, 317	3304 (ОН), 1750 (C=O), 1155–1015 (C–O)	1.15
Пектин-Mn <sup>2+</sup>	228	3312 (ОН), 1602 (COO <sup>-</sup> ), 1145–1019 (C–O)	1.81	Пектин-НЛ <sup>4</sup> -Co <sup>2+</sup>	243, 320, 517	3233 (ОН), 1614 (COO <sup>-</sup> ), 1152–1037 (C–O)	0.24
Пектин-НЛ <sup>3</sup>	226, 307	3305 (ОН), 1740 (C=O), 1140–1014 (C–O)	0.83	Пектин-НЛ <sup>4</sup> -Cu <sup>2+</sup>	331, 786	3276 (ОН), 1606 (COO <sup>-</sup> ), 1109–1018 (C–O)	0.30
Пектин-НЛ <sup>3</sup> -Co <sup>2+</sup>	226, 306, 516	3287 (ОН), 1602 (COO <sup>-</sup> ), 1144–1017 (C–O)	0.42	Пектин-НЛ <sup>4</sup> -Mn <sup>2+</sup>	216, 324	3290 (ОН), 1590 (COO <sup>-</sup> ), 1153–1016 (C–O)	0.36
Пектин-НЛ <sup>3</sup> -Cu <sup>2+</sup>	220, 310, 788	3275 (ОН), 1606 (COO <sup>-</sup> ), 1140–1014 (C–O)	0.40	Пектин-НЛ <sup>1</sup>	212, 265	3351 (ОН), 1718 (C=O), 1140–1070 (C–O)	0.81
Пектин-НЛ <sup>3</sup> -Mn <sup>2+</sup>	228, 309	3291 (ОН), 1602 (COO <sup>-</sup> ), 1145–1017 (C–O)	0.53	Пектин-НЛ <sup>1</sup> -Co <sup>2+</sup>	214, 267, 526	3337 (ОН), 1604 (COO <sup>-</sup> ), 1152–1018 (C–O)	0.65
Пектин-НЛ <sup>2</sup>	234, 301	3287 (ОН), 1744 (C=O), 1139–1017 (C–O)	0.92	Пектин-НЛ <sup>1</sup> -Cu <sup>2+</sup>	265, 787	3200 (ОН), 1612 (COO <sup>-</sup> ), 1142–1017 (C–O)	0.71
Пектин-НЛ <sup>2</sup> -Co <sup>2+</sup>	237, 305, 512	3219 (ОН), 1605 (COO <sup>-</sup> ), 1146–1005 (C–O)	0.71	Пектин-НЛ <sup>1</sup> -Mn <sup>2+</sup>	214, 268	3330 (ОН), 1606 (COO <sup>-</sup> ), 1151–1018 (C–O)	0.69

**Таблица 2.** Элементный состав комплексов фармакофорсодержащего пектина с ионами  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  и  $Cu^{2+}$ 

Соединение	Найдено, %				Вычислено, %			
	C	H	N	M <sup>2+</sup>	C	H	N	M <sup>2+</sup>
Пектин–HL <sup>4</sup> –Mn <sup>2+</sup>	42.74	4.74	3.35	6.23	44.11	5.14	3.43	6.74
Пектин–HL <sup>3</sup> –Mn <sup>2+</sup>	40.83	4.65	3.24	6.14	42.46	5.18	3.30	6.48
Пектин–HL <sup>2</sup> –Mn <sup>2+</sup>	42.84	4.61	–	6.28	44.0	4.88	–	6.72
Пектин–HL <sup>3</sup> –Mn <sup>2+</sup>	41.22	4.56	3.01	6.35	42.65	4.82	3.55	6.98
Пектин–Mn <sup>2+</sup>	34.49	4.66	–	9.47	35.43	5.16	–	10.15
Пектин–HL <sup>4</sup> –Co <sup>2+</sup>	44.64	3.32	3.52	7.57	43.13	3.85	3.59	7.49
Пектин–HL <sup>3</sup> –Co <sup>2+</sup>	42.50	3.54	2.44	7.12	41.32	3.93	2.67	7.25
Пектин–HL <sup>2</sup> –Co <sup>2+</sup>	44.70	3.79	–	7.73	43.02	3.58	–	7.55
Пектин–HL <sup>1</sup> –Co <sup>2+</sup>	42.95	4.76	3.44	7.77	41.50	3.46	3.72	7.85
Пектин–Co <sup>2+</sup>	33.73	4.94	–	13.01	33.26	3.16	–	11.68
Пектин–HL <sup>4</sup> –Cu <sup>2+</sup>	43.29	4.89	3.25	7.64	43.66	5.09	3.39	7.70
Пектин–HL <sup>3</sup> –Cu <sup>2+</sup>	42.44	4.97	3.12	7.53	42.04	5.13	3.27	7.41
Пектин–HL <sup>2</sup> –Cu <sup>2+</sup>	43.21	4.17	–	7.71	43.55	4.84	–	7.68
Пектин–HL <sup>1</sup> –Cu <sup>2+</sup>	41.90	4.56	3.18	7.85	42.2	4.77	3.51	7.97
Пектин–Cu <sup>2+</sup>	33.68	5.19	–	11.08	34.9	5.08	–	11.50

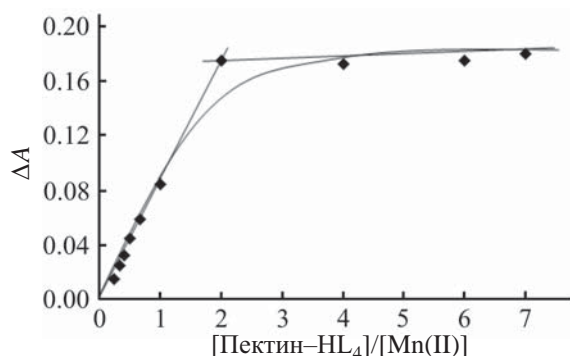
плексообразовании в кислой среде катионы металла и катионы водорода конкурируют за донорные центры лиганда. Формирование максимума поглощения и возрастание оптической плотности происходит постепенно с понижением кислотности растворов. Комплексообразование начинается в кислой среде и продолжается до pH = 6–8 в зависимости от природы исходных компонентов (рис. 1). Таким образом, при взаимодействии фармакофорсодержащего пектина с ионами металлов(II) образуются комплексные соединения, что подтверждается смещением  $\lambda_{max}$  в УФ спектрах и увеличением интенсивности полос поглощения в сопоставлении с наблюдаемым для компонентов системы (табл. 1).

Элементный состав металлокомплексов фармакофорсодержащих пектинов представлен в табл. 2.

Для получения более полной информации о структуре полученных металлокомплексов, изучены спектры ЯМР <sup>13</sup>C на примере систем пектин–HL<sup>2</sup>–Co<sup>2+</sup> и пектин–HL<sup>1</sup>–Mn<sup>2+</sup>. При взаимодействии пектина, содержащего салициловую кислоту, с ионами Co<sup>2+</sup> в спектре ЯМР <sup>13</sup>C наблюдаются сдвиги сигналов атомов углерода C<sup>1</sup>, C<sup>4</sup> и C<sup>6</sup> ароматического фрагмента полисахаридной матрицы в слабое поле на 0.08, 0.09 и 0.03 м. д. соответственно и сдвиг сигнала углерода C<sup>5</sup> на 0.24 м. д. Сигналы всех ядер углерода <sup>13</sup>C углеводного фрагмента сдвигаются в сильное поле на 0.02–

0.08 м. д. Уменьшение интенсивности и наиболее сильный сдвиг в слабое поле на 0.45 м. д. наблюдается у сигнала атома углерода C<sup>8</sup>, принадлежащего карбоксильной группе модифицированного пектина. При взаимодействии пектина, содержащего никотиновую кислоту, с катионами Mn<sup>2+</sup> в спектре ЯМР <sup>13</sup>C наблюдается смещение всех сигналов ядер углерода <sup>13</sup>C углеводного фрагмента фармакофорсодержащего пектина в сильное поле на 0.02–0.07 м. д. Кроме того, в спектре вместо сигнала свободного карбоксилат-аниона при 168.58 м. д. появляется сигнал при 160.80 м. д., соответствующий координированному с ионом металла карбоксилат-аниону. Это однозначно свидетельствует о том, что в связывании участвуют карбоксильные группы лиганда.

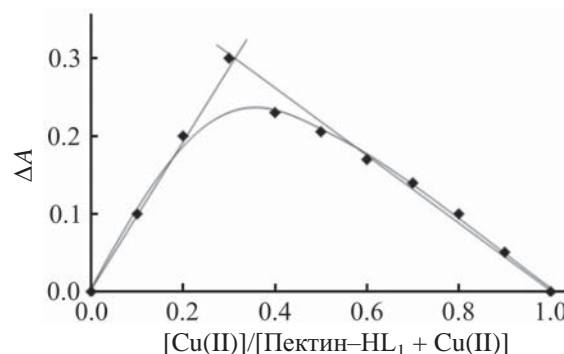
С помощью метода ИК спектроскопии выявлены спектральные области, в которых наиболее заметно наблюдались различия в характере и интенсивности полос поглощения фармакофорсодержащего пектина по сравнению с его металлокомплексами (табл. 1). Первая область изменений относится к полосам поглощения валентных колебаний гидроксильных групп, ассоциированных водородной связью (3400–3200 см<sup>-1</sup>). Значительный сдвиг полос поглощения в низкочастотную область в присутствии катионов металлов (10–150 см<sup>-1</sup>) свидетельствует о разрыве или ослаблении водородных связей в результате координации катионов металлов к гидроксильным группам



**Рис. 2.** Кривая насыщения смеси пектин–антраниловая кислота с хлоридом марганца(II) при 25°C.  $c_{\text{пектин-HL}^4} = 1.0 \times 10^{-4}$  моль/л,  $c_{\text{Mn(II)}} = 1.0 \times 10^{-4}$  моль/л,  $\lambda = 324$  нм,  $l = 1.0$  см, растворитель – вода.

фармакофорсодержащего пектина. Во второй области ИК спектров наблюдается исчезновение полос поглощения карбоксильных групп при 1740–1700  $\text{см}^{-1}$  и появление характерной полосы поглощения для карбоксианиона при 1590–1610  $\text{см}^{-1}$ . В третьей из наблюдаемых областей в ИК спектрах металлокомплексов происходит изменение полос поглощения валентных колебаний С–О пиранозного цикла (1200–1000  $\text{см}^{-1}$ ). Наблюдается высокочастотный сдвиг, обусловленный образованием связи ионов указанных металлов с кислородным атомом пиранозного цикла. Известно, что кислородные атомы гидроксигрупп углеводов в области нейтрального и щелочного рН способны связывать металлы с образованием прочных хелатных комплексов [16]. Таким образом, данные ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии свидетельствуют о координационном взаимодействии свободного и фармакофорсодержащего пектина с катионами  $\text{M}^{2+}$  не только за счет  $\text{COOH}$ -групп, но и посредством  $\text{OH}$ -групп полимерной матрицы.

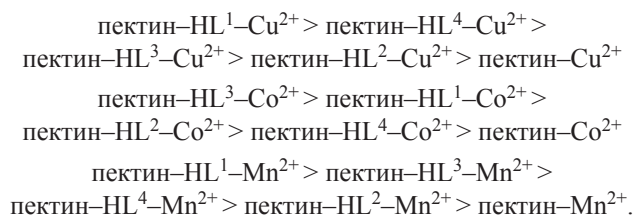
Анализ изменения поглощения, наблюдаемого при добавлении неорганической соли к раствору фармакофорсодержащего пектина в различных концентрациях, позволил рассчитать состав и величину константы устойчивости продуктов взаимодействия методами мольных отношений и изомолярных серий [17]. Графическая зависимость (рис. 2, 3) показывает присутствие в растворе комплексов фармакофорсодержащего пектина с ионами металла(II) состава 2:1, т. е. при образовании комплекса на два элементарных звена фар-



**Рис. 3.** Зависимость изменения оптической плотности ( $\Delta A$ ) от состава изомолярного раствора для смеси пектин–никотиновая кислота– $\text{Cu(II)}$  при 25°C.  $c_{\text{пектин-HL}^1} = 1.0 \times 10^{-3}$  моль/л,  $c_{\text{Cu(II)}} = 1.0 \times 10^{-3}$  моль/л,  $\lambda = 787$  нм,  $l = 1.0$  см, растворитель – вода.

макофорсодержащего пектина приходится одна молекула соли металла. Для всех исследуемых металлокомплексов рассчитаны константы устойчивости и термодинамические характеристики процесса, представленные в табл. 3.

Металлокомплексы фармакофорсодержащих пектинов по устойчивости можно расположить в следующие последовательности:



Модификация пектина фармакофорами увеличивает устойчивость образующихся металлокомплексов меди(II) в 16–166 раз в зависимости от структуры модифицирующего агента, кобальта(II) – в 23–93 раза, марганца(II) – в 3–50 раз. Наиболее устойчивыми являются комплексы пектин– $\text{HL}^1\text{-M}^{2+}$ , где модифицирующим пектин агентом выступает никотиновая кислота. Известно, что фармакофор, содержащий гетероатом, приводит к структурированию полимерной матрицы пектин– $\text{HL}^1$  [18], что, возможно, и способствует существенному повышению устойчивости металлосодержащего комплекса на его основе. Наиболее прочными пектинатами состава  $\text{ML}_2$  являются пектинаты  $\text{Cu}^{2+}$ , наименее –  $\text{Mn}^{2+}$ . Низкая устойчивость пектинатов  $\text{Mn}^{2+}$  согласуется с данными литературы [16] для продуктов взаимодействия  $\text{Mn}^{2+}$

**Таблица 3.** Термодинамические характеристики комплексообразования свободного и фармакофорсодержащего пектина с ионами  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  и  $Cu^{2+}$ 

Комплекс	$lg\beta_k$	$\Delta H^\circ$ , кДж/моль	$\Delta S^\circ$ , Дж/(моль·К)	$\Delta G^\circ$ , кДж/моль
Пектин– $Cu^{2+}$	2.8	-9.1±0.1	35.6±0.2	-19.8±0.1
Пектин–HL <sup>3</sup> – $Cu^{2+}$	4.7	-4.0±0.2	87.0±0.1	-30.2±0.1
Пектин–HL <sup>2</sup> – $Cu^{2+}$	4.0	-16.2±0.1	35.3±0.1	-26.8±0.1
Пектин–HL <sup>4</sup> – $Cu^{2+}$	4.9	-15.3±0.2	50.2±0.1	-30.4±0.1
Пектин–HL <sup>1</sup> – $Cu^{2+}$	5.0	-21.5±0.1	34.5±0.1	-31.9±0.1
Пектин– $Co^{2+}$	2.7	-9.1±0.1	26.3±0.1	-17.1±0.1
Пектин–HL <sup>3</sup> – $Co^{2+}$	4.8	-10.8±0.1	75.0±0.1	-33.4±0.1
Пектин–HL <sup>2</sup> – $Co^{2+}$	4.4	-22.9±0.2	10.5±0.1	-26.0±0.1
Пектин–HL <sup>4</sup> – $Co^{2+}$	4.2	-25.2±0.2	6.7±0.1	-27.8±0.1
Пектин–HL <sup>1</sup> – $Co^{2+}$	4.7	-10.3±0.1	46.0±0.1	-27.2±0.1
Пектин– $Mn^{2+}$	2.6	-7.6±0.1	25.9±0.2	-15.4±0.1
Пектин–HL <sup>3</sup> – $Mn^{2+}$	3.7	-22.2±0.2	7.2±0.1	-24.4±0.2
Пектин–HL <sup>2</sup> – $Mn^{2+}$	3.1	-13.8±0.1	35.2±0.2	-24.4±0.2
Пектин–HL <sup>4</sup> – $Mn^{2+}$	3.2	-13.5±0.1	16.9±0.1	-18.6±0.1
Пектин–HL <sup>1</sup> – $Mn^{2+}$	4.3	-8.2±0.1	84.9±0.2	-33.8±0.2

с полиолами, к числу которых относятся углеводы. Как следует из данных, представленных в табл. 3, величины констант устойчивости металлокомплексов соотносятся между собой таким образом, что в большинстве случаев могут быть расположены в последовательности, соответствующей ряду Ирвинга–Уильямса [19].

Корреляция между величинами  $\Delta S^\circ$  и  $\Delta H^\circ$  при взаимодействии фармакофорсодержащего пектина с катионами биогенных металлов представляет собой линейную зависимость изменения энтальпии от изменения энтропии при комплексообразовании. На ней имеется только одна область для всех исследуемых систем с отрицательными значениями  $\Delta H^\circ$  и положительными значениями  $\Delta S^\circ$ , т. е. процессы комплексообразования являются энтальпийно-энтропийно благоприятными ( $\Delta H^\circ < 0$ ,  $\Delta S^\circ > 0$ ) и протекают самопроизвольно ( $\Delta G^\circ < 0$ ). Энтальпия в реакции образования металлокомплексов складывается, в основном, из вкладов процессов разрыва связей центрального иона с молекулами воды, вытеснения некоторого количества молекул воды из гидратных оболочек лиганда и образования связей между центральным ионом и лигандом [20]. Экзотермичность комплексообразования указывает на то, что образование связей между центральным ионом и лигандом – энтальпийно выгодный процесс, величина  $\Delta H^\circ$  которого компенсирует затраты тепла, связанные с дегидра-

цией центрального атома и лиганда. Таким образом, взаимодействие сопровождается частичным разрушением сольватных оболочек реагентов, в результате чего большое количество воды высвобождается в объем растворителя, т. е. дегидратация вносит определяющий вклад в термодинамику комплексообразования. Опираясь на информацию о структуре формирующихся комплексов, полученную из данных ИК, ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии, и термодинамические характеристики, комплексообразования можно предположить одинаковый механизм комплексообразования ионов *d*-элементов ( $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ) с фармакофорсодержащими пектинами, содержащими в своем составе аминокислотные, гидроксильные и карбоксильные группы, который приводит к образованию хелатных структур.

Термическая стабильность фармакофоров является важнейшей характеристикой, определяющей условия хранения лекарственных веществ. Данные термического анализа образцов на примере системы фармакофорсодержащий пектин– $Cu^{2+}$  представлены в табл. 4. Видно, что комплексы пектин– $Cu^{2+}$  и фармакофорсодержащий пектин– $Cu^{2+}$  характеризуются заметно более высокой термической стабильностью по сравнению с исходным свободным и фармакофорсодержащим пектином: температуры начала снижения массы ( $T_n$ ) для металлокомплексов близки и находятся в интервале от 50 до 58°C, т. е. выше по сравнению со значени-

Таблица 4. Термические свойства пектина и его комплексов с ионами  $\text{Cu}^{2+}$ 

Образец	Температурные интервалы разложения продуктов, °C		Потеря массы, %			$T_{\text{max}}$ , °C	
	1	2	$\Delta m_1$	$\Delta m_2$	$\Delta m_{300}$	1	2
Пектин	37–133	134–300	6.7	44.5	51.2	72	238
Пектин—HL <sup>2</sup>	32–134	135–300	3.2	67.0	70.2	65	201
Пектин—HL <sup>1</sup>	32–133	139–300	4.5	66.5	71.0	89	227
Пектин—HL <sup>4</sup>	36–128	114–300	3.0	46.5	49.5	66	191
Пектин—HL <sup>3</sup>	33–130	131–300	7.8	31.7	39.5	58	239
Пектин – $\text{Cu}^{2+}$	50–177	178–233	7.7	34.7	42.4	94	262, 284
Пектин—HL <sup>2</sup> — $\text{Cu}^{2+}$	55–147	148–223 224–300	7.4	4.8, 7.4	19.6	115	195, 295
Пектин—HL <sup>1</sup> — $\text{Cu}^{2+}$	58–172	173–300	4.7	19.4	24.1	83	296
Пектин—HL <sup>4</sup> — $\text{Cu}^{2+}$	50–182	183–300	6.6	25.2	31.8	91	272
Пектин—HL <sup>3</sup> — $\text{Cu}^{2+}$	57–180	181–300	6.1	15.8	21.9	87	290

ями  $T_{\text{H}}$  для образцов, не содержащих металл. Количество низкомолекулярных продуктов, удаляемых из металлокомплексов на первой стадии процесса  $\Delta m_1$ , в интервале температур от 50 до 182°C составляет 4.7–7.7%, т. е. сопоставимо со значением, полученным для фармакофорсодержащего пектина. Следует отметить существенное снижение параметра  $\Delta m_2$ , характеризующего разложение продуктов на второй стадии, наблюдаемое для металлокомплексов по сравнению с исходными фармакофорсодержащими пектинами. Как следствие, общее снижение массы продуктов при 300°C для металлокомплексов на 17.6–60.6% меньше по сравнению с образцами, не содержащими медь. Причем наибольшей термической устойчивостью характеризуются медные комплексы пектина, содержащие салициловую, 5-аминосалициловую и никотиновую кислоты ( $\Delta m_{300} = 19.6, 21.9, 24.1\%$  соответственно), тогда как образец пектин— $\text{Cu}^{2+}$  имеет заметно более низкую термическую стабильность ( $\Delta m_{300} = 42.4\%$ ). Значение максимумов на кривых ДТГ ( $T_{\text{max}}$ ), которые характеризуют наибольшую скорость разложения продуктов, на второй стадии для образцов фармакофорсодержащий пектин— $\text{Cu}^{2+}$  на 51–81°C выше, чем для образцов, не содержащих медь, т. е. процесс разложения медьсодержащих продуктов смещен в область более высоких температур. Анализ полученных результатов показывает, что металлокомплексы фармакофорсодержащего пектина по сравнению с исходными полимерными матрицами характеризуются большей термостабильностью, что обусловлено более прочной связью ионов металлов

с молекулами воды и с карбоксильными группами фармакофорсодержащего пектина для разрушения которых требуется более высокая температура.

Обнаружено, что характеристическая вязкость растворов пектиновых металлокомплексов ниже, чем исходного и модифицированных пектинов (табл. 1). Связывание ионов металла с полисахаридной матрицей уменьшает электростатическое отталкивание заряженных  $\text{COO}^-$ -групп модифицированного полианиона и, следовательно, размеры макромолекулярного клубка. Наибольшее снижение характеристической вязкости наблюдается для системы пектин—HL<sup>4</sup> в присутствии ионов  $\text{Co}^{2+}$ , а наименьшее – для пектина в присутствии ионов  $\text{Mn}^{2+}$ . Таким образом, обнаруженные изменения вязкостных свойств комплексов могут быть связаны с заметными структурными преобразованиями макроцепей фармакофорсодержащего пектина в металлокомплексах.

Таким образом, спектрофотометрическими методами изучено взаимодействие фармакофорсодержащего яблочного пектина с катионами некоторых биогенных металлов ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) и определен состав образующихся металлокомплексов  $\text{M}^{2+}$ :фармакофорсодержащий пектин = 1:2. Обнаружено, что модификация пектина фармакофорами увеличивает устойчивость металлокомплексов в 3–166 раз в зависимости от природы компонентов системы. Показано, что константы устойчивости металлокомплексов уменьшаются в ряду  $\text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+}$  и соответствуют эмпирическому ряду Ирвинга–Уильямса, что позволяет прогнозировать устойчивость металлокомплексов

при модифицировании структур лигандов. Установлено, что при взаимодействии фармакофорсодержащих пектинов с катионами биогенных металлов образуются энтальпийно-энтропийно стабилизированные металлокомплексные соединения. Введение в фармакофорсодержащий пектин неорганической компоненты во всех случаях приводит к снижению характеристической вязкости образцов, что обусловлено структурными преобразованиями макроцепей биополимера в металлокомплексах. Метод термического анализа выявил термостабильные свойства металлокомплексов фармакофорсодержащего пектина.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали яблочный пектин товарной марки Uniprectine XPP 240 с молекулярной массой 21000 Да и степенью этерифицирования 66%;  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ,  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  и  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  марки ХЧ; никотиновую, салициловую, 5-аминосалициловую и антралиловую кислоты марки ЧДА. Синтез и идентификация фармакофорсодержащих пектинов описаны в работе [18].

Спектры ЯМР  $^{13}C$  растворов образцов в  $D_2O$  регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz. ИК спектры образцов регистрировали на спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 (400–4000  $cm^{-1}$ , вазелиновое масло). Электронные спектры поглощения водных растворов соединений определяли в кварцевых кюветах толщиной 1 см относительно воды на спектрофотометре Specord M-40 в области 220–900 нм. Показатель pH среды растворов контролировали на pH-метре АНИОН 4100. Основная абсолютная погрешность pH составляла  $\pm 0.01$ . Необходимое значение pH среды раствора создавали добавлением растворов HCl,  $H_2SO_4$  и NaOH. Характеристическую вязкость водных растворов образцов измеряли при  $30 \pm 1^\circ C$  в вискозиметре Уббелодде с висязим уровнем [21]. Для изучения термического разложения образцов использован метод совмещенного термического анализа (термогравиметрия–дифференциальная сканирующая калориметрия). Измерения проводили на приборе синхронного термического анализа ТГА-ДСК Mettler Toledo в среде воздуха при скорости нагревания 5 К/мин в интервале температур от 25 до  $300^\circ C$ .

Состав образующихся соединений при взаимодействии пектина и/или фармакофорсодержаще-

го пектина с катионами металлов(II) определяли спектрофотометрическими методами изомолярных серий и мольных отношений [17]. Суммарная концентрация компонентов в изомолярной серии составляла  $1.0 \times 10^{-3}$  моль/л. В сериях растворов с постоянной концентрацией катиона металла(II), равной  $1.0 \times 10^{-3}$  моль/л, концентрацию пектина и/или фармакофорсодержащего пектина изменяли от  $0.25 \times 10^{-4}$  до  $1 \times 10^{-2}$  моль/л. Постоянство ионной силы поддерживали 0.1 М. раствором NaCl или  $Na_2SO_4$ .

**Общая методика получения металлосоодержащего комплекса.** К раствору пектина и/или фармакофорсодержащего пектина объемом 20 мл прибавляли при  $50^\circ C$  и перемешивании в течение 1.0–1.5 ч 0.1 М. раствор NaOH в дистиллированной воде в количестве 0.1 г щелочи на 0.2 г пектина и/или фармакофорсодержащего пектина, затем добавляли раствор соли двухвалентного металла с концентрацией 0.01 моль/л. Через 30 мин целевой продукт осаждали ацетоном, центрифугировали, промывали этиловым спиртом, затем диэтиловым эфиром и сушили при  $40\text{--}50^\circ C$  в вакууме [22]. Все синтезированные вещества анализировали на медь, кобальт и марганец [23, 24], азот, углерод и водород на анализаторе марки ЕУКО ЕА-3000.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2019–2021 годы (госзадание № АААА-А17-117011910026-3) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марков П.А., Попов С.В., Никитина И.Р., Оводова Р.Г., Оводов Ю.С. // Химия растительного сырья. 2010. № 1. С. 21; Markov P.A., Popov S.V., Nikitina I.R., Ovodova R.G., Ovodov Y.S. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2011. Vol. 37. P. 817. doi 10.1134/S1068162011070132
2. Донченко Л.В., Фирсов Г.Г. Пектин: основные свойства, производство и применение. М.: ДеЛи, 2007. 276 с.

3. *Sriamornsak P.* // Univ. Int. J. 2003. Vol. 3. N 1–2. P. 206.
4. *Sharma R., Ahuja M.* // Carbohydr. Polym. 2011. Vol. 85. P. 658. doi 10.1016/j.carbpol.2011.03.034
5. *Tomihiro M., Akira N., Kiyoshi E.* // British J. Nutr. 2011. Vol. 106. P. 73. doi 10.1017/S0007114510005842
6. *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.* // Carbohydr. Polym. 2015. Vol. 134. P. 524. doi 10.1016/j.carbpol.2015.07.034
7. *Максудова Ш.Д., Милушева Р.Ю., Холмуминов А.А., Рашидова С.Ш.* // ХПС. 2010. № 5. С. 576; *Maksudova Sh.D., Milusheva R.Yu., Kholmuminov A.A., Rashidova S.Sh.* // Chem. Nat. Compd. 2010. Vol. 46. N 5. P. 677. doi 10.1007/s10600-010-9714-2
8. *Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Миронова Л.Г., Немтарев А.В., Выштакалюк А.Б., Холин К.В., Нузамеева Г.Р., Милуков В.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68. № 1. С. 48; *Minzanova S.T., Mironov V.F., Mironova L.G., Nemtarev A.V., Vyshtakalyuk A.B., Kholin K.V., Nizameeva G.R., Milyukov V.A.* // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 1. P. 48. doi 10.1007/s11172-019-2414-6
9. *Miyada T., Nakajima A., Ebihara K.* // British J. Nutr. 2011. Vol. 106. P. 73. doi 10.1017/S0007114510005842
10. *Dutta R.K., Sahu S.* // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2012. Vol. 82. N 1. P. 58. doi 10.1016/j.ejpb.2012.05.007
11. *Феофанова М.А., Францева Ю.В., Журавлев Е.В., Рясенский С.С., Баранова Н.В.* // ЖФХ. 2013. Т. 87. № 8. С. 1432; *Feofanova M.A., Frantseva Y.V., Zhuravleva Yu.V., Zhuravlev E.V., Ryasensky S.S., Baranova N.V.* // Russ. J. Phys. Chem. 2013. Vol. 87. N 8 P. 1417. doi 10.1134/S0036024413080116
12. *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
13. *Сибикина О.В., Иозеп А.А., Москвин А.В.* // Хим.-фарм. ж. 2009. Т. 43. № 6. С. 35; *Sibikina O.V., Iozep A.A., Moskvin A.V.* // Pharm. Chem. J. 2009. Vol. 43. N 6. P. 341. doi 10.1007/s11094-009-0292-1
14. *Сагитова А.Ф., Мударисова Р.Х., Куковинец О.С.* // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 7. С. 1079; *Sagitova A.F., Mudarisova R.Kh., Kukovinets O.S.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 89. N 7. P. 1433. doi 10.1134/S1070363219070132
15. *Маишковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984. Т. 2. 405 с.
16. *Алексеев Ю.Е., Гарновский А.Д., Жданов Ю.А.* // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 8. С. 723; *Alekseev Yu.E., Garnovskii A.D., Zhdanov Yu.A.* // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 8. P. 649. doi 10.1070/RC1998v067n08ABEH000343
17. *Булатов М.И., Калинин И.П.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.
18. *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
19. *Умланд Ф., Янсен А., Тириг Д., Вюниш Г.* Комплексные соединения в аналитической химии. Теория и практика применения. М.: Мир, 1975. 531 с.
20. *Эндрюс Л., Кифер Р.* Молекулярные комплексы в органической химии. М.: Мир, 1967. 206 с.
21. *Рафиков С.Р., Будтов В.П., Монаков Ю.Б.* Введение в физикохимию растворов полимеров. М.: Наука, 1978. 328 с.
22. *Миронов В.Ф., Карасева А.Н., Цепяева 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.
23. *Золотов Ю.А.* Основы аналитической химии. Практическое руководство. М.: ВШ, 2001. 463 с.
24. *Korenman I.M.* New titrometric methods. M.: Chemistry, 1983. 173 p.



## Metal Complexes of Pharmacophore-Containing Pectin with *d*-Elements Ions (Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>)

R. Kh. Mudarisova<sup>a</sup>, A. F. Sagitova<sup>b,\*</sup>, O. S. Kukovinets<sup>b</sup>, and S. V. Kolesov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

<sup>b</sup> Bashkir State University, Ufa, 450078 Russia

\*e-mail: alinusic93@mail.ru

Received October 4, 2019; revised October 4, 2019; accepted October 12, 2019

Spectral methods were used to study the complexation of apple pectin modified with organic pharmacophores (nicotinic, salicylic, 5-aminosalicylic, anthranilic acids) with Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup> ions in aqueous solutions. The composition and stability series of metal complexes, which correspond to the empirical Irving–Williams series, are established. The standard thermodynamic characteristics ( $\Delta H^\circ$ ,  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$ ) of the complexation process are calculated. It was shown by <sup>13</sup>C and IR NMR that the interaction of pharmacophore-containing pectins with *d*-metal ions (Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>) is carried out due to the carbonyl and hydroxyl groups of the modified polymer matrices. The viscous and thermal characteristics of metal complexes are determined.

**Keywords:** complexation, apple pectin, pharmacophore, biogenic metal salts, stability constant