

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.09.095>

УДК 544.72:547.96

**О.А. Казакова, И.В. Лагута, О.Н. Ставинская**

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины, Киев

E-mail: kazakova\_olga@ukr.net

## **Квантово-химическое исследование образования комплексов производных флавонола с катионами цинка и железа**

*Представлено членом-корреспондентом НАН Украины В.В. Туровым*

*С использованием квантово-химических методов ab initio (6-31G(d,p), DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) и сольватационной модели IEF PCM (GAMESS) изучено образование комплексов катионов  $Zn^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  с 3-гидрокси-флавоном и тремя его производными — 4'-(N,N-диметиламино)флавонолом, 4'-[N,N-ди(2-гидроксиэтиламино)]флавонолом, 3',4'-ди(гидроксикарбонилметокси)флавонолом. Показано, что 3-гидрокси-группа молекул флавонолов в депротонированной форме является основным центром связывания катионов и железа, и цинка; в случае 3',4'-ди(гидроксикарбонилметокси)флавонола в образовании комплексов с  $Zn^{2+}$  также участвуют боковые группы фенильного фрагмента. Для обеих реакций комплексообразования (с катионами  $Zn^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ ) производные флавонола имели большие значения свободной энергии Гиббса по сравнению с исходным флавонолом; наиболее сильным хелатирующим агентом был 4'-[N,N-ди(2-гидроксиэтиламино)] флавонол. Свободная энергия взаимодействия всех флавонолов с катионами железа в ~2 раза выше, чем с катионами цинка, что предполагает возможность замещения цинка железом в его комплексе с флавонолом. Результаты квантово-химических расчетов хорошо коррелируют с экспериментальными данными и могут быть использованы для прогнозирования свойств комплексов флавонолов с металлами.*

**Ключевые слова:** производные флавонола, катионы металлов, свободная энергия Гиббса, комплексообразование.

Флавонол (FL) и его производные являются эффективными антиоксидантами “двойного действия”, способными как к ингибированию свободных радикалов, так и к хелатированию промоторов окислительных процессов — катионов железа [1–3]. В предыдущих работах нами была изучена активность флавонола и трех его производных в реакции со стабильным радикалом дифенилпикрилгидразилом и показана способность этих соединений к образованию комплексов с катионами цинка и железа [4, 5]. В то время как хелатирование катионов железа является одним из проявлений антиоксидантного действия флавонолов [6], образование комплексов с катионами цинка представляет интерес в связи с идеей адсорбции таких комплексов на поверхности кремнезема для создания биоактивных композитов с улучшенными характеристиками. Можно ожидать, что в водной среде

© О.А. Казакова, И.В. Лагута, О.Н. Ставинская, 2017

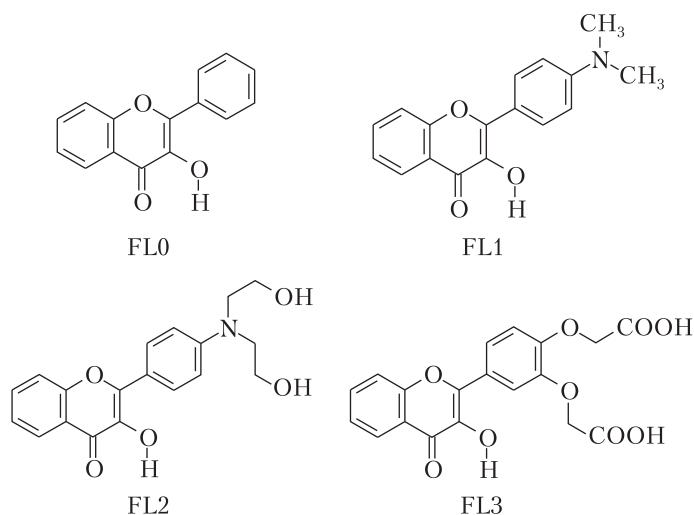
ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2017. № 9

95

комплекс FL–Zn<sup>2+</sup> будет десорбироваться с поверхности кремнезема и частично диссоциировать. В результате антиоксидант сможет проявить свою активность в реакции ингибирования радикалов и в хелатировании катионов железа. Поскольку способность флавонолов к хелатированию Fe<sup>3+</sup> и возможность замещения катионов Zn<sup>2+</sup> в комплексах FL–Zn<sup>2+</sup> катионами Fe<sup>3+</sup> зависит от свойств комплексов FL–Zn<sup>2+</sup> и FL–Fe<sup>3+</sup>, представляет интерес изучение образования комплексов флавонола и его производных с Zn<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup>.

Наша цель состояла в квантово-химическом изучении комплексов флавонола и трех его производных с катионами цинка и железа и сопоставлении этих данных с результатами исследования комплексообразования флавонолов стандартными методами.

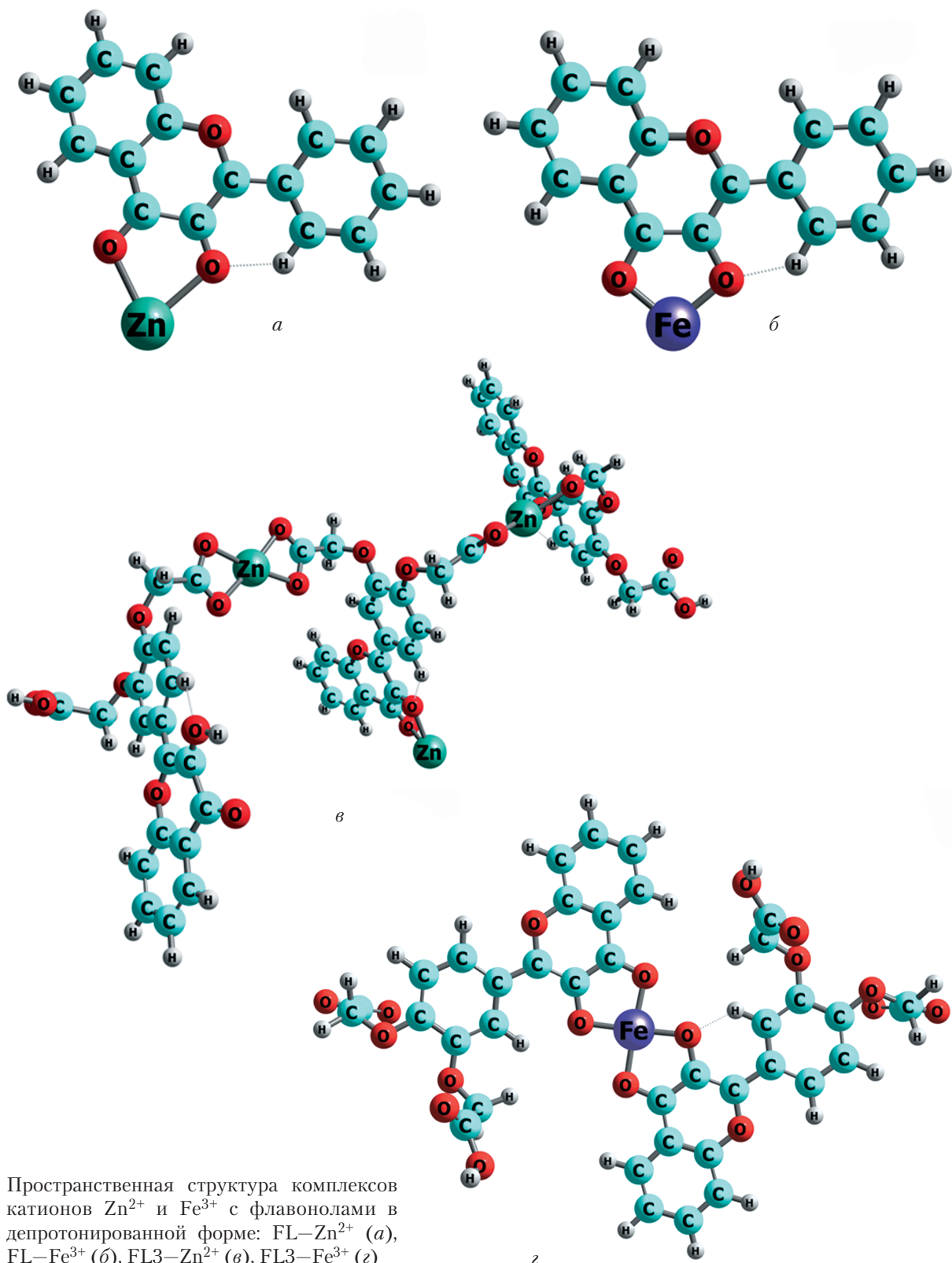
Структурные формулы 3-гидроксифлавона (FL0) и его производных — 4'-(*N,N*-диметиламино)флавонола (FL1); 4'-[*N,N*-ди(2-гидроксиэтиламино)]флавонола, (FL2) и 3',4'-ди(гидроксикарбонилметокси)флавонола (FL3), приведены на схеме:



Свободную энергию взаимодействия катионов Zn<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup> с флавонолами в водной среде и в 70%-м этаноле, электронные параметры молекул и ионов флавонолов и их комплексов с железом и цинком определяли методом DFT (B3LYP/6-31G(d,p)) с использованием сольватационной модели IEF PCM (GAMESS) [7, 8]. Геометрия молекул и комплексов оптимизирована методом *ab initio* (базис 6-31G(d,p)).

В таблице приведены значения свободной энергии  $-\Delta G$  взаимодействия катионов Zn<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup> с 3-гидроксигруппой всех флавонолов и с боковыми группами фенильного фрагмента соединений FL1–FL3, а также соответствующие данные для депротонированных форм флавонолов. В случае взаимодействия флавонолов с Zn<sup>2+</sup> расчеты были проведены для двух растворителей: воды и 70 %-го этанола. Это связано с тем, что экспериментально не удалось получить комплексы цинка с флавонолами в воде, тогда как в 70 %-м этаноле регистрировали образование комплексов со всеми изученными соединениями.

Полученные данные показывают, что связывание обоих катионов с 3-гидроксигруппами флавонолов характеризуется величинами  $-\Delta G$  на порядок большими, чем свободная энергия взаимодействия катионов с боковыми группами флавонолов, и, следовательно, является предпочтительным. Исключение составляет взаимодействие катионов с боковыми



Пространственная структура комплексов катионов  $Zn^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  с флавонолами в депротонированной форме: FL- $Zn^{2+}$  (а), FL- $Fe^{3+}$  (б), FL3- $Zn^{2+}$  (в), FL3- $Fe^{3+}$  (д)

группами соединения FL3, особенно для реакции FL3 с  $Zn^{2+}$ . В последнем случае значения  $-ΔG$  отличаются от величин свободной энергии взаимодействия катионов с 3-гидроксигруппами FL3 в 2,5 и 1,7 раза для протонированных и депротонированных групп соответственно. Как было показано ранее [5], взаимодействие катионов цинка с боковыми группами соединения FL3 действительно вносит свой вклад в процесс образования комплексов FL3– $Zn^{2+}$ . Согласно [5], соединение FL3 образует с цинком комплекс со стехиометрией FL3 :  $Zn^{2+}$  = 1 : 2, тогда как в случае флавонолов FL0, FL1, FL2 комплексы FL :  $Zn^{2+}$  и FL :  $Fe^{3+}$  имеют структуру 1 : 1.

Сравнительный анализ данных таблицы для каждого отдельного соединения показывает, что значения  $-ΔG$  увеличиваются в 1,7–2,2 раза при переходе от недиссоциированных 3-гидроксигрупп к депротонированным. Таким образом, основными центрами связывания катионов  $Zn^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  являются депротонированные 3-гидроксигруппы флавонолов. Это согласуется с литературными данными и нашими результатами [4, 5]. Согласно результатам расчетов, структура комплексов флавонолов FL0–FL2 и с железом, и с цинком была одинаковой (рисунок, а, б). Во взаимодействии FL3 с цинком, по-видимому, принимают участие также боковые карбоксильные группы фенильного фрагмента соединения FL3 (см. рисунок, в).

Сопоставление значений  $-ΔG$  для различных флавонолов и катионов (см. таблицу) показывает, что производные флавонола FL1–FL3 характеризуются большими величинами свободной энергии образования комплексов и, следовательно, должны формировать более прочные, по сравнению с исходным флавонолом комплексы с катионами металлов. В случае железа увеличение свободной энергии образования комплексов составляет 17–22 % при переходе от исходного флавонола к его производным. В случае цинка различия в значениях  $-ΔG$  для комплексов исходного флавонола и его производных сравнительно невелики, т. е. и свойства комплексов должны различаться незначительно. Исходя из полученных значений  $-ΔG$  можно ожидать, что наиболее прочные комплексы и с катионами цинка, и с катионами железа будут образовываться при взаимодействии металлов с соединением FL2 ( $-ΔG = 184,9/197,4$  и  $421,4$  кДж/моль соответственно).

Производные флавонола характеризуются меньшими значениями свободной энергии диссоциации ОН-связи 3-гидроксигруппы, т. е. легче переходят в депротонированную форму:

Флавонол	$-ΔG$ , кДж/моль
FL0	242,6
FL1	241,1
FL2	233,2
FL3	228,4

Это еще раз подтверждает, что изучаемые производные флавонола должны быть лучшими комплексообразователями, чем исходный флавонол.

Вывод о том, что производные флавонола являются лучшими комплексообразователями по сравнению с исходным флавонолом были подтверждены данными УФ спектроскопического исследования: кажущиеся константы  $K_k$  образования комплексов флавонолов FL0–FL3 с железом в водной среде составили соответственно  $\sim 2 \cdot 10^4$  л/моль,  $\sim 3 \cdot 10^4$  л/моль,  $\sim 5 \cdot 10^4$  л/моль,  $\sim 1 \cdot 10^9$  л<sup>2</sup>/моль<sup>2</sup> ( $\sim 3 \cdot 10^4$  л/моль для константы присоединения первого лиган-

да), что коррелирует с величинами  $-\Delta G$  для соответствующих комплексов (см. таблицу). Как отмечалось выше, комплексы FL–Zn<sup>2+</sup> в воде не регистрировали, а кажущиеся константы  $K_k$  образования комплексов флавонолов с цинком в 70%-м этаноле были близки друг к другу и имели величину порядка 10<sup>3</sup> л/моль.

Свободная энергия взаимодействия всех флавонолов с катионами железа в водной среде в 1,9–2,3 раза выше, чем с катионами цинка (см. таблицу), а экспериментально определенные константы образования комплексов флавонолов с железом на порядок больше, чем с цинком (см. выше). Это предполагает возможность замещения катионами Fe<sup>3+</sup> катионов Zn<sup>2+</sup> в их комплексах с соединениями FL0–FL3. В практическом смысле этот результат позволяет использовать комплексы флавонолов с цинком в составе различных биоактивных композиций, в том числе включающих кремнезем. Такой комплекс можно приготовить в среде 70%-го этанола и адсорбировать на поверхности кремнезема за счет взаимодействия положительного заряда комплекса с диссоциированными силанольными группами. После десорбции в воду комплексы флавонолов с цинком должны диссоциировать с выделением биоактивного катиона Zn<sup>2+</sup> и флавонола. Флавонол, в свою очередь, может проявлять антиоксидантную активность, взаимодействуя с радикалами и/или хелатируя катионы железа, являющиеся промоторами окислительных процессов.

Замещение катионов цинка в комплексах с флавонолами катионами железа было подтверждено спектроскопически. После добавления к раствору комплекса FL–Zn<sup>2+</sup> (соотношение [Zn<sup>2+</sup>] / [FL]=1 : 1) катионов железа (в соотношении [Fe<sup>3+</sup>] / [FL]=0,5) наблюдали исчезновение полосы, соответствующей комплексу FL–Zn<sup>2+</sup>, и появление новой полосы, обусловленной образованием комплекса FL–Fe<sup>3+</sup> [5].

Таким образом, результаты квантово-химических расчетов подтверждают, что основным центром связывания катионов железа и цинка является 3-гидроксигруппа молекул

**Свободная энергия взаимодействия катионов Zn<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup> с флавонолами в исходной и депротонированной форме**

Флавонол	Группа	–ΔG, кДж/моль	
		Zn <sup>2+</sup> (вода/спирт)	Fe <sup>3+</sup>
<i>Исходная форма</i>			
FL0	3-гидрокси	106,2/113,6	159,2
FL1	3-гидрокси	107,0/114,5	187,6
FL2	3-гидрокси	109,8/117,4	191,8
FL3	3-гидрокси	107,6/115,1	189,1
FL1	Боковая группа фенильного фрагмента	1,2/1,3	2,5
FL2	Боковая группа фенильного фрагмента	4,3/4,6	7,3
FL3	Боковая группа фенильного фрагмента	43,2/46,2	79,0
<i>Депротонированная форма</i>			
FL0	3-гидрокси	177,8/190,2	344,3
FL1	3-гидрокси	181,5/194,2	403,4
FL2	3-гидрокси	184,9/197,4	421,4
FL3	3-гидрокси	184,0/196,8	414,7
FL3	Боковая группа фенильного фрагмента	108,3/116,9	113,9

флавонола и его производных в депротонированной форме. Свободная энергия взаимодействия катионов с флавонолами увеличивается при переходе от исходного флавонола к его производным, наиболее сильным комплексообразователем для железа и для цинка является соединение 4'-[N,N-ди(2-гидроксиэтиламино)]флавонол. Связывание молекул флавонолов с катионами цинка оказывается слабее, чем с катионами железа, что предполагает возможность замещения катионов цинка железом в их комплексах с флавонолами. Результаты квантово-химических расчетов хорошо коррелируют с экспериментальными данными и, следовательно, могут быть использованы для прогнозирования свойств комплексов флавонолов с металлами.

## ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Carocho M., Ferreira I.C.F.R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem. Toxicol.* 2013. **51**. P. 15–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>
2. van Acker S.A., van Balen G.P., van den Berg D.J., Bast A., van der Vijgh W.J. Influence of iron chelation on the antioxidant activity of flavonoids. *Biochem. Pharmacol.* 1998. **56**. P. 935–943. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00102-6](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00102-6)
3. Leopoldini M., Russo N., Chiodo S., Toscano M. Iron chelation by the powerful antioxidant flavonoid quercetin. *J. Agric. Food Chem.* 2006. **54**. P. 6343–6351. doi: <https://doi.org/10.1021/jf060986h>
4. Лагута И.В., Ставинская О.Н., Фесенко Т.В., Пивоваренко В.Г. Антирадикальные и комплексообразующие свойства синтетических производных флавонола. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2012. № 7. С. 132–138.
5. Laguta I.V. Antioxidant properties of Zn(II) and Fe(III) complexes with flavonols. *Chemistry, physics and technology of surface.* 2012. **3**. P. 448–454.
6. Malesev D., Kuntic V. Investigation of metal–flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal–flavonoid complexing reactions. *J. Serb. Chem. Soc.* 2007. **72**. P. 921–939. doi: <https://doi.org/10.2298/JSC0710921M>
7. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M. S., Jensen J.J., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.* 1993. **14**. P. 1347–1355. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
8. Granovsky A.A. Firefly version 8. URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>

Поступило в редакцию 27.02.2017

## REFERENCES

1. Carocho, M. & Ferreira, I.C.F.R. (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem. Toxicol.*, 51, pp. 15-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.09.021>
2. van Acker, S. A., van Balen, G. P., van den Berg, D. J., Bast, A. & van der Vijgh, W. J. (1998). Influence of iron chelation on the antioxidant activity of flavonoids. *Biochem. Pharmacol.*, 56, pp. 935-943. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00102-6](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00102-6)
3. Leopoldini, M., Russo, N., Chiodo, S. & Toscano, M. (2006). Iron chelation by the powerful antioxidant flavonoid quercetin. *J. Agric. Food Chem.*, 54, pp. 6343-6351. doi: <https://doi.org/10.1021/jf060986h>
4. Laguta, I. V., Stavinskaya, O. N., Fesenko, T. V. & Pivovarenko, V. G. (2012). Antiradical and complex-forming properties of synthetic derivatives of flavonol. *Dopov. Nac. acad. nauk Ukr.*, No. 7, pp. 132-138 (in Russian).
5. Laguta, I. V. (2012). Antioxidant properties of Zn(II) and Fe(III) complexes with flavonols. *Chemistry, physics and technology of surface*, 3, pp. 448-454.
6. Malesev, D. & Kuntic, V. (2007). Investigation of metal–flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal–flavonoid complexing reactions. *J. Serb. Chem. Soc.*, 72, pp. 921-939. doi: <https://doi.org/10.2298/JSC0710921M>

7. Schmidt, M. W., Baldrige, K. K., Boatz, J. A., Elbert, S. T., Gordon, M. S., Jensen, J. J., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K. A., Su, S., Windus, T. L., Dupuis, M. & Montgomery, J. A. (1993). General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem.*, 14, pp. 1347-1355. doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
8. Granovsky, A. A. Firefly version 8. Retrieved from <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>

Received 27.02.2017

О.О. Казакова, І.В. Лагута, О.М. Ставинська

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

E-mail: kazakova\_olga@ukr.net

### КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ УТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСІВ ПОХІДНИХ ФЛАВОНОЛУ З КАТІОНАМИ ЦИНКУ І ЗАЛІЗА

З використанням квантово-хімічних методів *ab initio* (6-31G (d,p), DFT (B3LYP/6-31G (d,p)) і сольваційної моделі IEF PCM (GAMESS) вивчено утворення комплексів катіонів  $Zn^{2+}$  і  $Fe^{3+}$  з 3-гідрокси-флавоном і трьома його похідними — 4'-(*N,N*-диметиламіно)флавоном, 4'-[*N,N*-ди(2-гідроксietiламіно)] флавоном, 3',4'-ди(гідроксикарбонілметокси)флавоном. Показано, що 3-гідроксигрупа молекул флавонолів у депротонаній формі є основним центром зв'язування катіонів і заліза, і цинку; у випадку 3',4'-ди(гідроксикарбонілметокси)флавонолу в утворенні комплексів з  $Zn^{2+}$  також беруть участь бічні групи фенільного фрагмента. Для обох реакцій комплексоутворення (з катіонами  $Zn^{2+}$  та  $Fe^{3+}$ ) похідні флавонолу мали більші значення вільної енергії Гіббса в порівнянні з вихідним флавоном; найбільш сильним хелатуючим агентом був 4'-[*N,N*-ди(2-гідроксietiламіно)]флавонол. Вільна енергія взаємодії всіх флавонолів з катіонами заліза була в ~2 рази вищою, ніж з катіонами цинку, що передбачає можливість заміщення цинку залізом в його комплексі з флавонолами. Результати квантово-хімічних розрахунків добре корелюють з експериментальними даними і можуть бути використані для прогнозування властивостей комплексів флавонолів з металами.

**Ключові слова:** похідні флавонолів, катіони металів, вільна енергія Гіббса, комплексоутворення.

О.А. Kazakova, I.V. Laguta, O.N. Stavinskaya

Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: kazakova\_olga@ukr.net

### QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF THE COMPLEXATION OF FLAVONOL DERIVATIVES WITH ZINC AND IRON CATIONS

Quantum-chemical methods *ab initio* (6-31G(d,p) DFT (B3LYP/6-31G(d,p) and the IEF PCM (GAMESS) solvation model are used to study the formation of complexes of  $Zn^{2+}$  and  $Fe^{3+}$  cations with 3-hydroxyflavone and its three derivatives (4'-(*N,N*-dimethylamino)flavonol, 4'-[*N,N*-di(2-hydroxyethylamino)]flavonol, 3',4'-di(hydroxycarbonylmethoxy)flavonol. Deprotonated 3-hydroxygroups of all the molecules of flavonoles are found to be the main sites for bonding both  $Zn^{2+}$  and  $Fe^{3+}$  cations; in the case of 3',4'-di(hydroxycarbonylmethoxy) flavonol, also the side carboxyl groups of phenyl moiety appeared to participate in the  $Zn^{2+}$  complexation. For both  $Zn^{2+}$  and  $Fe^{3+}$  complexation reactions, all flavonole derivatives have higher values of Gibbs free energy comparatively with an initial flavonole molecule, with the 4'-[*N,N*-di(2-hydroxyethylamino)]flavonol being the strongest chelating agent. For all the flavonols studied, the Gibbs free energy for the  $Fe^{3+}$  complexation is ~2 times higher than for the  $Zn^{2+}$  complexation; this means that iron may substitute zinc in flavonol-zinc complexes. The quantum-chemical data are in good agreement with experimental results as to the  $Zn^{2+}$  and  $Fe^{3+}$  complexations, and they may be used to predict the properties of complexes.

**Keywords:** flavonol derivatives, metal cations, Gibbs free energy, complexation.