

ТЕРМОДИНАМИКА РЕАКЦИЙ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ БИОМОЛЕКУЛ В ВОДЕ И ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

**Т.Р. Усачева, Г.А. Гамов, Н.Н. Куранова, М.Н. Завалишин, Д.Н. Кабиров,
Д.А. Алистер, К.В. Граждан, А.С. Гущина, В.А. Исаева, О.В. Кашина,
И.А. Кузьмина, Н.В. Тукумова, В.А. Шарнин**

Татьяна Рудольфовна Усачева (ORCID 0000-0002-0840-4275)*, Георгий Александрович Гамов (ORCID 0000-0002-5240-212X), Наталия Николаевна Куранова (ORCID 0000-0001-7067-6741), Максим Николаевич Завалишин (ORCID 0000-0003-3451-8791), Джовидон Нурмахмадович Кабиров (ORCID 0000-0002-6756-4906), Диана Александровна Алистер (ORCID 0000-0003-4758-435X), Константин Владимирович Граждан (ORCID 0000-0003-2326-9777), Александра Сергеевна Гущина (ORCID 0000-0002-4024-5526), Вера Александровна Исаева (ORCID 0000-0002-5198-8712), Ольга Викторовна Кашина (ORCID 0000-0002-1069-9017), Ирина Алексеевна Кузьмина (ORCID 0000-0002-7603-0316), Наталия Владимировна Тукумова (ORCID 0009-0006-2569-5496), Валентин Аркадьевич Шарнин (ORCID 0000-0001-6428-3597)

Кафедра общей химической технологии, Ивановский государственный химико-технологический университет, просп. Шереметевский, 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: oxt@isuct.ru*, ggamov@isuct.ru, kuranova_nn@isuct.ru, zavalishin_mn@isuct.ru, kabirov93.93@mail.ru, alister_da@isuct.ru, grazhdan_kv@isuct.ru, guschina_as@isuct.ru, isaeva_va@isuct.ru, kashina_ov@isuct.ru, kuzmina_ia@isuct.ru, tukumova_nv@isuct.ru, sharnin@isuct.ru

Приведено обобщение собственных результатов исследований реакций образования молекулярных комплексов циклодекстринов с биологически активными полифенольными соединениями в водно-органических растворителях, химических равновесий в растворах гидразонов и оснований Шиффа, а также их металлокомплексов в растворах ДНК и белков. Установлено, что рост содержания неводного компонента в бинарном растворителе приводит к уменьшению устойчивости молекулярных комплексов циклодекстринов с полифенолами и уменьшению экзотермичности реакций их образования. Показано, что металлокомплексы в водном буферном растворе, содержащем также ДНК или белок, диссоциируют, и высвобождающиеся катион и свободный лиганд связываются с биомолекулой.

Ключевые слова: бензойная кислота, гидразоны, металлокомплексы, молекулярные комплексы, основания Шиффа, водно-органические растворители, термодинамика, флавоноиды, циклодекстрины

THERMODYNAMICS OF INTERMOLECULAR INTERACTION REACTIONS OF BIOMOLECULES IN WATER AND WATER-ORGANIC SOLVENTS

**T.R. Usacheva, G.A. Gamov, N.N. Kuranova, M.N. Zavalishin, D.N. Kabirov,
D.A. Alister, K.V. Grazhdan, A.S. Gushchina, V.A. Isaeva,
O.V. Kashina, I.A. Kuzmina, N.V. Tukumova, V.A. Sharnin**

Tatiana R. Usacheva (ORCID 0000-0002-0840-4275)*, Georgy A. Gamov (ORCID 0000-0002-5240-212X), Natalia N. Kuranova (ORCID 0000-0001-7067-6741), Maksim N. Zavalishin (ORCID 0000-0003-3451-8791), Dzhovidon N. Kabirov (ORCID 0000-0002-6756-4906), Diana A. Alister (ORCID 0000-0003-4758-435X), Konstantin V. Grazhdan (ORCID 0000-0003-2326-9777), Alexandra S. Gushchina (ORCID 0000-0002-4024-5526), Vera A. Isaeva (ORCID 0000-0002-5198-8712), Olga V. Kashina (ORCID 0000-0002-1069-9017), Irina A. Kuzmina (ORCID 0000-0002-7603-0316), Natalia V. Tukumova (ORCID 0009-0006-2569-5496), Valentin A. Sharnin (ORCID 0000-0001-6428-3597)

Department of General Chemical Technology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Shere-metevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: oxt@isuct.ru*, ggamov@isuct.ru, kuranova_nn@isuct.ru, zavalishin_mn@isuct.ru, kabirov93.93@mail.ru, alister_da@isuct.ru, grazhdan_kv@isuct.ru, guschina_as@isuct.ru, isaeva_va@isuct.ru, kashina_ov@isuct.ru, kuzmina_ia@isuct.ru, tukumova_nv@isuct.ru, sharnin@isuct.ru

The paper summarizes the results of our own research into the formation of molecular complexes of cyclodextrins with biologically active polyphenol compounds in water-organic solvents, chemical equilibria in the solutions of hydrazones and Schiff bases and their metal complexes in the solutions of DNA and proteins. It was found that an increase in the content of the non-aqueous component in the binary solvent leads to a decrease in the stability of molecular complexes of cyclodextrins with polyphenols and a decrease in the exothermicity of their formation reactions. It has been shown that metal complexes in an aqueous buffer solution containing also DNA or protein dissociate, and the released cation and free ligand bind to the biomolecule.

Key words: benzoic acid, hydrazones, metal complexes, molecular complexes, Schiff bases, water-organic solvents, thermodynamics, flavonoids, cyclodextrins

Для цитирования:

Усачева Т.Р., Гамов Г.А., Куранова Н.Н., Завалишин М.Н., Кабилов Д.Н., Алистер Д.А., Граждан К.В., Гушина А.С., Исаева В.А., Кашина О.В., Кузьмина И.А., Тукумова Н.В., Шарнин В.А. Термодинамика реакций межмолекулярных взаимодействий биомолекул в воде и водно-органических растворителях. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 7. С. 59–75. DOI: 10.6060/ivkkt.20236607.6842j.

For citation:

Usacheva T.R., Gamov G.A., Kuranova N.N., Zavalishin M.N., Kabirov D.N., Alister D.A., Grazhdan K.V., Gushchina A.S., Isaeva V.A., Kashina O.V., Kuzmina I.A., Tukumova N.V., Sharnin V.A. Thermodynamics of intermolecular interaction reactions of biomolecules in water and water-organic solvents. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 7. P. 59–75. DOI: 10.6060/ivkkt.20236607. 6842j.

ВВЕДЕНИЕ

Установление факторов, регулирующих ход реакций в растворах, является одной из наиболее важных проблем современной химии координационных соединений и имеет практическое значение для создания научных основ использования растворителя как средства управления химическим процессом. Для решения этой проблемы более перспективным является подход, основанный на термодинамической характеристике сольватации реагентов (сольватационный подход), в развитие которого большой вклад внесли работы Г.А. Крестова и В.А. Шорманова и их учеников [1]. Этот подход нами был успешно применен при анализе термодинамики реакций образования аминных, карбоксилатных, коронатных комплексов *d*-металлов на основе изменения сольватного состояния ионов-комплексобразователей, лигандов и комплексных частиц [2]. В продолжение этих работ, в данной статье приведено обобщение собственных результатов исследований реакций образования молекулярных комплексов циклодекстринов с биологически активными полифенольными соединениями в водно-органических растворителях [3-13], химических равновесий в растворах гидразонов и оснований Шиффа [14-32], а также их металлокомплексов в водных растворах ДНК и белков [33-36].

Молекулярные комплексы циклодекстринов с биологически активными полифенолами в водно-органических растворителях

Циклодекстрины (CD) представляют собой циклические молекулы, структурной особенностью которых является наличие гидрофобной полости, способной вмещать гидрофобные молекулы с образованием комплексов включения [37-40] (рис. 1). Благодаря данному свойству циклодекстрины применяются для солюбилизации гидрофобных биомолекул и повышения их биодоступности [41-44].

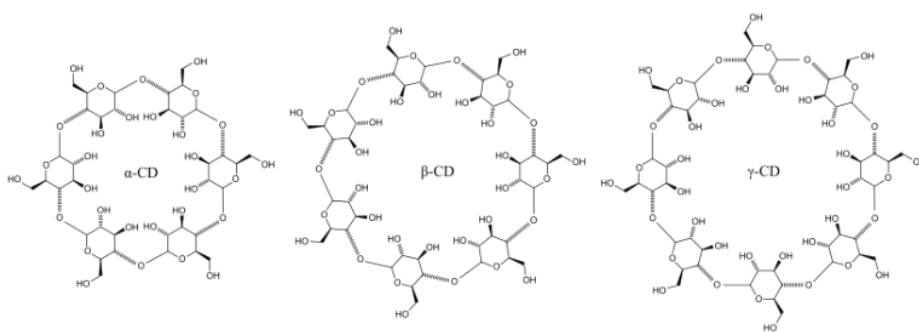


Рис. 1. Структуры α-циклодекстрина, β-циклодекстрина и γ-циклодекстрина

Fig. 1. Structures of α-cyclodextrin, β-cyclodextrin and γ-cyclodextrin

Проблема увеличения растворимости гидрофобных молекул может быть решена также при использовании неводных сред для проведения

процессов комплексообразования с участием циклодекстринов [38, 45-48]. Нами было изучено влияние растворителя на термодинамику реакций образования комплексов циклодекстринов с гидрофобными молекулами, имеющими в своей структуре фенольный фрагмент: с бензойной кислотой (БК), кверцетином (QCT), рутином (RUT) и куркумином (CURC) (рис. 2). Бензойная кислота является простейшей ароматической карбоновой кислотой, проявляет противомикробное и противогрибковое действия. Природные полифенолы – флавоноиды кверцетин, рутин и куркумин обладают разнообразными фармакологическими эффектами, основанными на их высокой антиоксидантной способности [49, 50].

Методом изотермической калориметрии титрования, фазовой растворимости, УФ-спектроскопии, ^1H ЯМР-спектроскопии нами были определены термодинамические параметры реакций образования комплексов включения β -циклодекстрина (β -CD), гидроксипропил- β -циклодекстрина (HP- β -CD) и γ -циклодекстрина (γ -CD) с БК, кверцетином, рутином и куркумином в водно-этанольных и водно-диметилсульфоксидных растворителях. Для всех изученных реакций установлено образование комплексов состава 1:1 в исследуемых диапазонах составов растворителей и концентрационных условиях проведения экспериментов.

Термодинамика комплексообразования бензойной кислоты с β - и γ -циклодекстринами в растворителе вода-этанол и вода-диметилсульфоксид

Увеличение содержания EtOH в растворителе H_2O -EtOH до 0,20 мол. д. приводит к уменьшению устойчивости комплекса [БК β -CD] (табл. 1). При этом экзотермичность комплексообразования растет и сопровождается ростом численных зна-

чений энтропийной составляющей изменения энергии Гиббса комплексообразования. В результате в растворителе H_2O -EtOH состава $X_{(\text{EtOH})} = 0,20$ мол. д. энтальпийный и энтропийный вклады в значительной степени компенсируют друг друга, с преобладанием темпов роста второго вклада, что обуславливает понижение устойчивости комплекса.

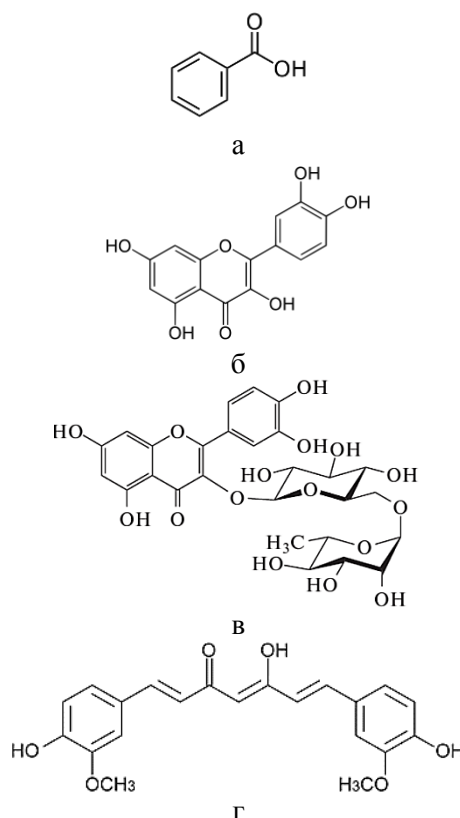


Рис. 2. Структурные формулы бензойной кислоты (а), кверцетина (б) рутина (в) и куркумина (г)
Fig. 2. Structural formulas of benzoic acid (a), quercetin (б) rutin (в) and curcumin (г)

Таблица 1

Термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [БК β -CD] ($\lg K^0$, $\Delta_r H^0$, $\Delta_r G^0$, $T\Delta_r S^0$) в растворителе H_2O -EtOH переменного состава при $T = 298,15$ К
Table 1. Thermodynamic parameters of the reaction of the [БК β -CD] inclusion complex formation ($\lg K^0$, $\Delta_r H^0$, $\Delta_r G^0$, $T\Delta_r S^0$) in H_2O -EtOH solvent of variable composition at $T = 298.15$ K

X_{EtOH} , мол. д.	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$, кДж/моль	$-\Delta_r G^0$, кДж/моль	$-T\Delta_r S^0$, кДж/моль	pH
0,00	$2,60 \pm 0,10^{(2)}$	$13,4 \pm 0,4$	14,7	-1,3	кислая среда [51]
	$2,50^{(4)}$	-	14,2	-	кислая среда [52]
	$1,99^{(1)}$	-	11,4	-	-
	$2,40 \pm 0,10^{(2)}$	$12,2 \pm 0,5$	$13,7 \pm 0,6$	$-1,5 \pm 0,06$	pH = 3,6
	$1,85 \pm 0,16^{(3)}$	-	$10,6 \pm 0,8$	-	
		$2,59^{(4)}$	-	14,8	-
0,10	$1,90 \pm 0,10^{(2)}$	$36,8 \pm 0,2$	$10,8 \pm 0,6$	$26,0 \pm 0,7$	pH = 3,6
0,20	$0,70 \pm 0,10^{(2)}$	$44,3 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,6$	$40,4 \pm 0,8$	

Примечание: (1) – Метод фазовой растворимости; (2) – Изотермическая калориметрия титрования; (3) – УФ – спектроскопия; (4) – ^1H ЯМР – спектроскопия

Note: (1) – Method of phase solubility; (2) Isothermal titration calorimetry; (3) - UV - spectroscopy; (4) - ^1H NMR - spectroscopy

Термодинамические параметры реакции образования комплексов включения [БК β-CD] и [БК γ-CD] ($\lg K^0$, $\Delta_r H^0$, $\Delta_r G^0$, $T\Delta_r S^0$) в растворителе H₂O-DMCO переменного состава при T = 298,15 К

Table 2. Thermodynamic parameters of the reaction of the [BK β-CD] and [BK γ-CD] inclusion complex formation ($\lg K^0$, $\Delta_r H^0$, $\Delta_r G^0$, $T\Delta_r S^0$) in H₂O-DMSO solvent of variable composition at T = 298.15 K

X _{DMCO} , мол. д.	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$, кДж/моль	$-\Delta_r G^0$, кДж/моль	$-T\Delta_r S^0$, кДж/моль	pH
β-CD					
0,02	1,87 ± 0,28 ⁽¹⁾	-	10,7 ± 1,6	-	-
0,05	0,96 ± 0,25 ⁽¹⁾	-	5,5 ± 1,4	-	-
	1,67 ± 0,20 ⁽³⁾	16,8 ± 0,3*	9,5 ± 0,36	7,3 ± 0,47*	pH = 3,6
	1,78 ± 0,20 ⁽³⁾	-	10,2 ± 0,2	-	-
	1,94 ± 0,45 ⁽²⁾	16,9 ± 1,4	11,07 ± 0,9	5,83 ± 0,5	pH = 1,65
	2,57 ⁽⁴⁾	-	14,7	-	-
0,10	1,86 ± 0,41 ⁽³⁾	10,9 ± 0,9*	10,6 ± 0,9	0,3 ± 0,2	pH = 3,6
	1,85 ± 0,32 ⁽²⁾	10,1 ± 0,2	10,6 ± 0,8	-0,50 ± 0,01	pH = 1,65
	1,49 ⁽⁴⁾	-	8,5	-	-
γ-CD					
0,00	2,27 ± 0,19 ⁽³⁾	-	12,9 ± 0,3	-	pH = 3,6
0,05	2,39 ± 0,39 ⁽³⁾	-	13,6 ± 0,8	-	-

Примечание: (1) – Метод фазовой растворимости; (2) – Изотермическая калориметрия титрования; (3) – УФ – спектроскопия; (4) – ¹H ЯМР – спектроскопия; *рассчитаны из термохимических данных с учетом значений $\lg K^0$, полученных методом УФ-спектроскопии

Note: (1) - Method of phase solubility; (2) Isothermal titration calorimetry; (3) - UV - spectroscopy; (4) - ¹H NMR - spectroscopy; *calculated from thermochemical data taking into account $\lg K^0$ values obtained by UV spectroscopy

В диапазоне составов растворителя H₂O-DMCO от 0,00 до 0,05 мол. д. DMCO устойчивость комплекса [БК β-CD] незначительно уменьшается. Дальнейший рост содержания DMCO до 0,10 мол. д. приводит к изменению значений $\lg K^0$ в пределах экспериментальной погрешности (табл. 2).

При этом наблюдается незначительное уменьшение экзотермичности реакции образования [БК β-CD]. Снижение pH от 3,6 до 1,65 не оказывает влияния на изменение термодинамических параметров комплексообразования, что позволяет предположить о преимущественном присутствии молекулярной формы бензойной кислоты при pH = 1,65 в водном DMCO. Соотношение $\lg K^0$ [БК γ-CD] > $\lg K^0$ [БК β-CD] сохраняется как в воде, так и в водном DMCO. β-CD обладает внутренним диаметром полости ~ 6,6 Å. Вероятно, возникают стерические затруднения при его взаимодействии с сольватированной молекулой БК, диаметр которой составляет ~ 5 Å. Большой диаметр полости γ-CD (~ 8,4 Å) в соответствии с принципом комплементарности способствует образованию более прочных ассоциатов.

Рассмотрим эти изменения с позиций сольватационного подхода [2, 53]. Термодинамические функции сольватации для реакции и реагентов при их переносе из одного растворителя в другой количественно отражают влияние изменения состава растворителя на термодинамическое равновесие. Анализ сольватационных вкладов ре-

агентов в изменение энергии Гиббса реакции образования комплекса [БК β-CD] показывает, что при переходе от воды к водно-этанольным растворителям усиление сольватации БК в наибольшей степени влияет на снижение устойчивости молекулярного комплекса (рис. 3). Изменения в сольватном состоянии комплексной частицы определяются изменениями в сольватном состоянии макроцикла.

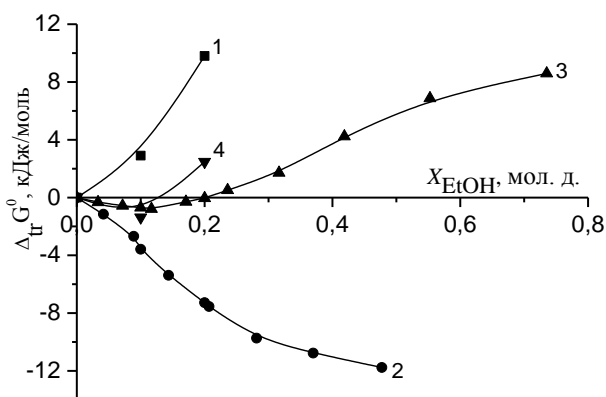


Рис. 3. Влияние водно-этанольного растворителя на изменение энергии Гиббса реакции образования [БК β-CD] и сольватации реагентов при переходе из H₂O к растворителям H₂O-EtOH: 1 – $\Delta_r G^0$; 2 – $\Delta_r G^0$ (БК) [54]; 3 – $\Delta_r G^0$ (β-CD) [55]; 4 – $\Delta_r G^0$ ([БК β-CD])

Fig. 3. Effect of the water-ethanol solvent on the change in the Gibbs energy of the [BA β-CD] formation reaction and solvation of the reagents during the transition from H₂O to H₂O-EtOH solvents: 1 – $\Delta_r G^0$; 2 – $\Delta_r G^0$ (BA) [54]; 3 – $\Delta_r G^0$ (β-CD) [55]; 4 – $\Delta_r G^0$ ([BA β-CD])

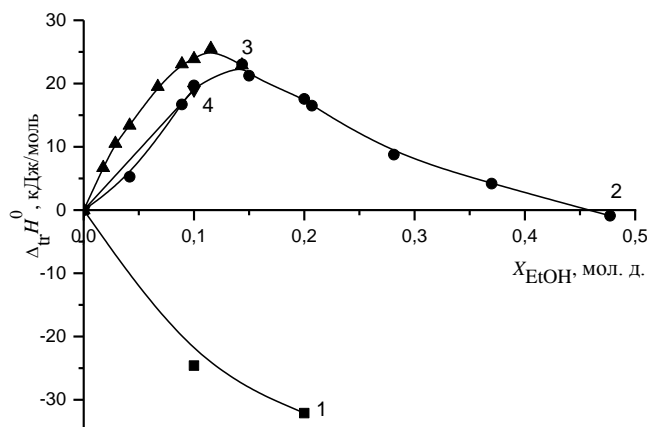


Рис. 4. Влияние водно-этанольного растворителя на изменение энтальпии реакции образования [БК β-CD] и сольватации реагентов при переходе от H₂O к H₂O-EtOH: 1 – $\Delta_{tr}H_r$; 2 – $\Delta_{tr}H^0$ (БК) [40, 54]; 3 – $\Delta_{tr}H^0$ (β-CD) [56]; 4 – $\Delta_{tr}H^0$ [БК β-CD] Fig. 4. Effect of aqueous-ethanol solvent on the change in the reaction enthalpy of [BA β-CD] formation and solvation of the reagents during the transfer from H₂O to H₂O-EtOH: 1 – $\Delta_{tr}H_r$; 2 – $\Delta_{tr}H^0$ (BA) [40, 54]; 3 – $\Delta_{tr}H^0$ (β-CD) [56]; 4 – $\Delta_{tr}H^0$ [BA β-CD]

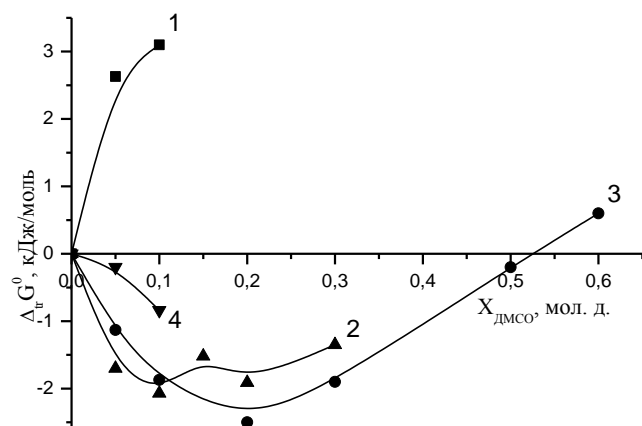


Рис. 5. Влияние водно-диметилсульфоксидного растворителя на изменение энергии Гиббса комплексообразования бензойной кислоты и β-циклодекстрина и сольватацию реагентов в H₂O-DMSO: 1 – $\Delta_{tr}G_r$; 2 – $\Delta_{tr}G^0$ (БК); 3 – $\Delta_{tr}G^0$ (β-CD) [6]; 4 – $\Delta_{tr}G^0$ [БК β-CD]

Fig. 5. Effect of water-dimethylsulfoxide solvent on the change in the Gibbs energy of the complexation of benzoic acid and β-cyclodextrin and the solvation of the reagents in H₂O-DMSO: 1 – $\Delta_{tr}G_r$; 2 – $\Delta_{tr}G^0$ (BA); 3 – $\Delta_{tr}G^0$ (β-CD) [6]; 4 – $\Delta_{tr}G^0$ [BA β-CD]

Значения $\Delta_{tr}G^0$ (β-CD) и $\Delta_{tr}G^0$ ([БК β-CD]) близки к нулю при концентрациях $\chi_{EtOH} = 0,00 - 0,15$ мол. д. Это свидетельствует о том, что уменьшение устойчивости комплекса определяется усилением сольватации БК.

При анализе энтальпийных характеристик комплексообразования БК с β-CD установлено, что оба сольватационных вклада $\Delta_{tr}H^0$ (β-CD) и $\Delta_{tr}H^0$ (БК) способствуют росту экзотермичности реакции при переходе от воды к водному этанолу

состава 0,15 мол. д. EtOH (рис. 4). При дальнейшем увеличении содержания этанола в растворителе наблюдается уменьшение экзотермичности сольватации БК и β-CD, что, вероятно, приведет к уменьшению экзотермичности комплексообразования.

Соотношение сольватационных вкладов реагентов в изменение энергии Гиббса комплексообразования БК с β-CD в растворителе вода-ДМСО отличаются от аналогичных в растворителе вода-EtOH (рис. 5). При начальных добавках ДМСО к воде в равной степени наблюдается усиление сольватации БК и β-CD. Как следствие, происходит уменьшение устойчивости комплекса [БК β-CD].

Анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение устойчивости комплекса [БК β-CD] и энтальпии комплексообразования, а также сравнение полученных результатов с представленными ранее в литературе для ион-молекулярных комплексов макроцикла краун-эфира 18-краун-6 (18К6) с аминокислотами и пептидами показал, что растворитель H₂O-EtOH оказывает противоположное влияние на устойчивость комплексов 18К6 с глицил-глицил-глицином, глицином, D,L-аланином и L-фенилаланином: устойчивость этих комплексов увеличивается при переходе от воды к водно-этанольным смесям [2]. Однако наблюдается увеличение экзотермичности обоих типов реакций межмолекулярного связывания в растворителях H₂O-EtOH с ростом содержания этанола. Для молекулярных комплексов [БК β-CD] и комплексов 18К6 с аминокислотами и пептидами изменения энергии Гиббса при переходе от воды к водно-этанольным растворителям определяются изменением в сольватном состоянии молекул «гостей». В случае молекулярных комплексов аминокислот с 18К6 наблюдается десольватация «гостей», а в комплексах [БК β-CD] происходит упрочнение сольваток комплексов БК при переходе от воды к водно-этанольным смесям.

Термодинамика комплексообразования кверцетина, рутина и куркумина с гидроксипропил-β-циклодекстрином в растворителе вода-этанол переменного состава

В узком интервале pH = 7,0-8,0 в водном растворе присутствуют преимущественно две депротонированные формы кверцетина: моно – при pH = 7,0 (55%), и моно- и бис- при pH = 8,0 (45%) [57]. Добавки этанола к воде незначительно снижают устойчивость комплекса [QCT HP-β-CD] (табл. 3). Согласно УФ- и калориметрическим данным образование комплекса [QCT HP-β-CD] в кислой среде не установлено при данных условиях проведения экспериментов.

Термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [QCT HP-β-CD] в растворителе H₂O-EtOH переменного состава при T = 298,15 K

Table 3. Thermodynamic parameters of the [QCT HP-β-CD] inclusion complex formation reaction in H₂O-EtOH solvent of variable composition at T = 298.15 K

X _{EtOH} , мол. д.	lgK ⁰	-Δ _r H ⁰ , кДж/моль	-Δ _r G ⁰ , кДж/моль	TΔ _r S ⁰ , кДж/моль	pH
0,00	2,7 ± 0,2 ⁽¹⁾	2,9 ± 0,1	15,3 ± 0,2	12,4 ± 0,2	pH = 8,0 [58]
	3,6 ± 0,1 ⁽²⁾	—	20,6	—	pH = 7,4 [59]
	3,8 ± 0,2 ⁽¹⁾	4,9 ± 0,8	21,6 ± 1,1	16,7 ± 1,4	pH = 7,0
	3,4 ± 0,1 ⁽³⁾	—	19,4	—	
0,05	3,7 ± 0,1 ⁽¹⁾	7,6 ± 0,6	21,1 ± 0,6	13,5 ± 0,8	
	3,5 ± 0,1 ⁽³⁾	—	19,9	—	
0,10	3,6 ± 0,1 ⁽¹⁾	7,3 ± 0,5	20,6 ± 0,6	13,3 ± 0,8	
	3,3 ± 0,4 ⁽³⁾	—	18,8	—	

Примечание: (1) - Изотермическая калориметрия титрования; (2) - Нелинейный регрессионный анализ; (3) - УФ-спектроскопия
Note: (1) - Isothermal titration calorimetry; (2) - Nonlinear regression analysis; (3) -UV spectroscopy

Ослабление устойчивости комплекса [QCT HP-β-CD] обусловлено усилением сольватации QCT и HP-β-CD [3, 7] (рис. 6). Растворимость QCT выше в растворителях H₂O-EtOH, чем в воде [60], и это указывает на то, что молекулы этанола вытесняют молекулы воды из гидратной оболочки QCT. EtOH способен эффективно сольватировать молекулы QCT, препятствуя комплексообразованию и конкурируя за заполнение полости HP-β-CD.

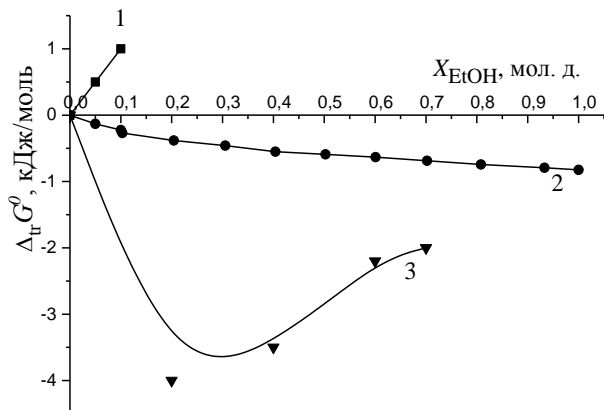


Рис. 6. Влияние водно-этанольного растворителя на изменение энергии Гиббса реакции образования комплекса включения QCT с HP-β-CD и сольватацию реагентов: 1 – Δ_rG_r; 2 – Δ_rG⁰ (QCT) [60]; 3 – Δ_rG⁰ (HP-β-CD) [7]

Fig. 6. Effect of the water-ethanol solvent on the Gibbs energy change of the reaction of the formation of the inclusion complex of QCT with HP-β-CD and solvation of the reagents: 1 – Δ_rG_r; 2 – Δ_rG⁰ (QCT) [60]; 3 – Δ_rG⁰ (HP-β-CD) [7]

Проведен прогностический анализ влияния сольватации реагентов на изменение устойчивости молекулярных комплексов QCT с HP-β-CD и β-CD в растворителях H₂O-DMCO. Отсутствие значений изменений энергий Гиббса реакций образования молекулярных комплексов [QCT HP-β-CD] и [QCT β-CD] при переносе из воды в растворителе H₂O-DMCO обусловило представление

сольватационных вкладов реагентов в изменение энергии Гиббса комплексообразования в виде:

$$\{\Delta_r G_r - \Delta_r G([\text{QCT CD}])\} = -\{\Delta_r G(\text{CD}) + \Delta_r G(\text{QCT})\}$$

Для обеих реакций зависимость {Δ_rG([QCT CD])–Δ_rG_r} = f(X_{DMCO}) имеет эндотермический максимум (рис. 7), но для взаимодействия HP-β-CD с QCT максимум находится в области X_{DMCO} ≈ 0,1 мол. д., а для [QCT β-CD] максимум смещен в область более высоких концентраций DMCO, X_{DMCO} ≈ 0,3 мол. д. Положения эндотермических максимумов {Δ_rG([QCT CD])–Δ_rG_r} = f(X_{DMCO}) соответствуют составам растворителя, при которых начинается рост эндотермичности сольватации циклодекстринов. Таким образом, можно предположить, что изменения в сольватном состоянии циклодекстринов будут оказывать преимущественное влияние на изменение устойчивости комплексов [QCT HP-β-CD] и [QCT β-CD] в растворителе H₂O-DMCO.

Для сравнения, в случае комплексообразования циклодекстрина с модельной фенольной молекулой – бензойной кислотой, снижение устойчивости комплекса [БК β-CD] в основном определялось изменением в сольватном состоянии БК [11]. Термодинамические параметры реакции комплексообразования [RUT HP-β-CD] в водно-этанольных растворителях приведены в табл. 4.

Значения lgK [RUT HP-β-CD], рассчитанные по данным изотермической калориметрии титрования, выше, чем значения lgK, полученные методом фазовой растворимости, который менее точен по сравнению с прямой титрационной калориметрией [7, 61-63]. Несмотря на некоторые расхождения в значениях lgK [RUT HP-β-CD], определенных различными методами в растворителях 0,033, 0,05 и 0,1 мол.д. EtOH, наблюдается общая тенденция к снижению устойчивости [RUT HP-β-CD] с увеличением содержания этанола. Результа-

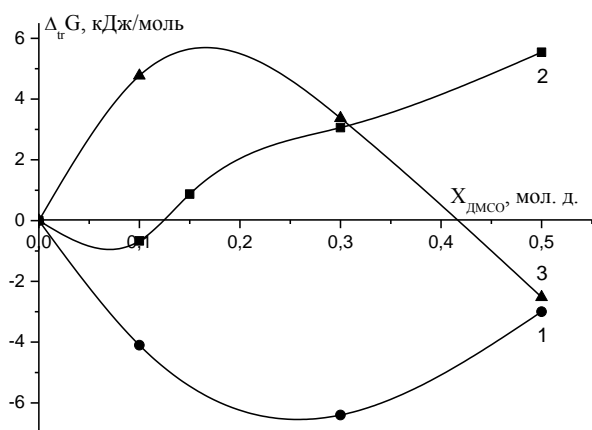
Таблица 4

Термодинамические параметры реакции комплексообразования [RUT HP- β -CD] в водно-этанольных растворителях при $T = 298,15$ К

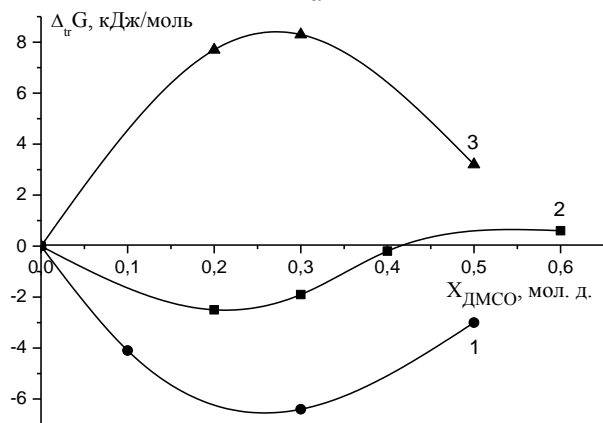
Table 4. Thermodynamic parameters of the [RUT HP- β -CD] complexation reaction in water-ethanol solvents at $T = 298.15$ K

X_{EtOH} , мол. д.	$\lg K^o$	$-\Delta_r H^o$, кДж/моль	$-\Delta_r G^o$, кДж/моль	$\Delta_r S^o$, Дж/моль К
0,00	2,47 [7]		14,1 [7]	
	2,45 [61]		13,9 [61]	
	2,59 [62]		14,8 [62]	
	2,69 [63]		15,3 [63]	
0,016	2,26 [7]		12,9 [7]	
0,033	2,03 [7]	22,0	11,6 [7]	-18,8
	2,87		16,4	
0,050	3,3	16,0	19,0	10,3
0,051	1,83 [7]		10,4 [7]	
0,100	2,7	11,0	15,3	14,4

ты экспериментов по фазовой растворимости показывают монотонное уменьшение значений $\lg K$ [RUT HP- β -CD] при переходе от воды к водно-этанольным смесям. Результаты калориметрических экспериментов, проведенных в растворителях 0,033, 0,05 и 0,1 мол. д. этанола, позволили определить, что устойчивость комплекса [RUT HP- β -CD] имеет максимум в растворителе с концентрацией этанола 0,05 мол. д. Одновременно с этим наблюдается монотонное снижение экзотермичности комплексообразования. Можно предположить, что экстремальное изменение устойчивости комплекса является отражением конкуренции энтальпийной и энтропийной составляющих изменения энергии Гиббса комплексообразования.



а



б

Рис. 7. Влияние растворителей H_2O -ДМСО на термодинамические характеристики реакций образования молекулярных комплексов [QCT HP- β -CD] и сольватацию HP- β -CD и кверцетина: 1 – $\Delta_r G_{\text{QCT}}$; 2 – $\Delta_r G_{\text{HP}\beta\text{CD}}$; 3 – $\Delta_r G_r - \Delta_r G_{[\text{HP}\beta\text{CD-QCT}]}$ (а); и [QCT β -CD] и сольватацию β -CD и кверцетина: 1 – $\Delta_r G_{\text{QCT}}$; 2 – $\Delta_r G_{\beta\text{CD}}$; 3 – $\Delta_r G_r - \Delta_r G_{[\beta\text{CD-QCT}]}$ (б)

Fig. 7. Effect of H_2O -DMSO solvents on the thermodynamic characteristics of the formation of molecular complexes [QCT HP- β -CD] and solvation of HP- β -CD and quercetin: 1 – $\Delta_r G_{\text{QCT}}$; 2 – $\Delta_r G_{\text{HP}\beta\text{CD}}$; 3 – $\Delta_r G_r - \Delta_r G_{[\text{HP}\beta\text{CD-QCT}]}$ (a) and [QCT β -CD] and solvation of β -CD and quercetin: 1 – $\Delta_r G_{\text{QCT}}$; 2 – $\Delta_r G_{\beta\text{CD}}$; 3 – $\Delta_r G_r - \Delta_r G_{[\beta\text{CD-QCT}]}$ (б)

В связи с этим представляет интерес проанализировать динамику изменения соотношения энтальпийного и энтропийного вкладов в изменение энергии Гиббса реакции образования [RUT HP- β -CD]. Переход от 0,033 до 0,05 мол.д. этанола сопровождается увеличением энтропийной составляющей энергии Гиббса на 9,3 кДж/моль. При этом экзотермичность комплексообразования снижается только на 6 кДж/моль. Дальнейший рост содержания этанола от 0,05 до 0,10 мол.д. приводит к увеличению $T\Delta_r S$ всего на 1,4 кДж/моль. При этом уменьшение экзотермичности комплексообразования превышает рост $T\Delta_r S$ и составляет 5 кДж/моль, что приводит к уменьшению численных значений $\Delta_r G$ и обуславливает уменьшение устойчивости комплекса. В результате зависимость $\lg K$ [RUT HP- β -CD] = $f(X_{\text{EtOH}})$ имеет максимум в растворителе состава 0,05 мол. д. этанола.

Данные калориметрии показывают, что комплексообразование RUT с HP- β -CD в водно-этанольных растворителях контролируется энтальпийным фактором. Энтропия комплексообразования в смешанном растворителе с содержанием EtOH 0,033 мол.д. отрицательна. Напротив, при 0,05 и 0,1 м.д. значения энтропии положительны. Это свидетельствует о том, что при переходе от 0,033 до 0,10 мол.д. EtOH система, становится менее упорядоченной. Соотношения энтальпийной и энтропийной составляющих изменения энергии Гиббса при комплексообразовании часто анализируются с точки зрения эффекта энтальпийно-энтропийной компенсации [13, 64-67]. В растворителе 0,033 м. д. EtOH отрицательные значения изменений энтропии и энтальпии могут быть обусловлены взаимодействием глюкопиранозных

звеньев рутина с гидроксильными группами внешней поверхности HP- β -CD, что стабилизирует комплекс. С увеличением содержания этанола пересольватация рутина и HP- β -CD приводит к ослаблению их межмолекулярных водородных связей и преобладанию гидрофобных эффектов, которые определяют комплексообразование. Таким образом, наши результаты демонстрируют влияние состава водно-этанольного растворителя не только на термодинамику реакции образования комплекса включения [RUT HP- β -CD], но и на изменение характера движущих сил комплексообразования и структуры комплекса. При комплексообразовании фенольных аминокислот с циклодекстринами различного диаметра полостей в водных растворах эти факторы определялись только размером полости макроцикла [13].

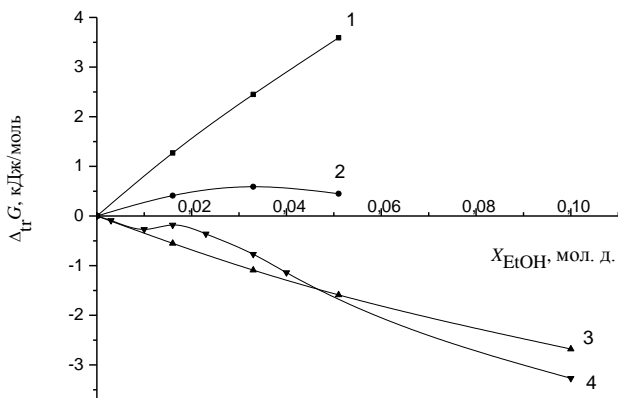


Рис. 8. Влияние водно-этанольного растворителя на изменение энергии Гиббса переноса реакции комплексообразования рутина с HP- β -CD и сольватации реагентов 1 – $\Delta_{tr}G_r$, 2 – $\Delta_{tr}G$ [RUT HP- β -CD]), 3 – $\Delta_{tr}G$ (HP- β -CD), 4 – $\Delta_{tr}G$ (RUT) [68]

Fig. 8. Effect of aqueous-ethanol solvent on the Gibbs energy transfer of the complexation reaction of rutin with HP- β -CD and reagent solvation 1 – $\Delta_{tr}G_r$, 2 – $\Delta_{tr}G$ [RUT HP- β -CD]), 3 – $\Delta_{tr}G$ (HP- β -CD), 4 – $\Delta_{tr}G$ (RUT) [68]

Анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение устойчивости молекулярного

комплекса [RUT HP- β -CD] в водно-этанольном растворителе состава 0,0-0,051 мол.д. EtOH не выявил ключевого сольватационного вклада и показал, что снижение устойчивости комплекса [RUT HP- β -CD] определяется усилением сольватации как RUT, так и HP- β -CD, [7] (рис. 8). Изменения в сольватном состоянии комплексной частицы очень незначительны по сравнению с изменениями в сольватном состоянии реагентов и не превышают 0,5 кДж/моль. Вероятно, усиление сольватации реагентов за счет замещения молекул воды в их сольватных оболочках молекулами этанола приводит к высвобождению большего количества молекул воды, чем сольватирующих молекул этанола, т.е. к увеличению беспорядка в системе (росту положительных значений энтропии).

Проведено сравнение термодинамических параметров реакций образования комплексов [RUT HP- β -CD] и [QCT HP- β -CD] в водно-этанольных растворителях, представленных в литературе, и полученных в данных работах [3, 7, 58, 59, 62, 63, 69]. Следует отметить, что значения $\lg K$ [QCT HP- β -CD] в воде, согласно различным литературным источникам, находятся в диапазоне от 2,6 [58] до 3,8 [3]. Несмотря на значительные расхождения имеющих в литературе значений констант устойчивости, соотношение $\lg K$ [QCT HP- β -CD] > $\lg K$ [RUT HP- β -CD] сохраняется в воде и в водно-этанольных растворителях. Молекула рутина отличается от молекулы кверцетина наличием двух глюкопиранозных звеньев. Структурные различия этих молекул определяют различия в устойчивости их молекулярных комплексов с HP- β -CD в воде и в водно-этанольных растворителях. Вероятно, глюкопиранозные фрагменты препятствуют включению полифенольных колец молекулы RUT в гидрофобную полость HP- β -CD, образуя дополнительные водородные связи с протонами внешней поверхности циклодекстрина.

Таблица 5

Термодинамические параметры реакции образования комплекса включения [CURC HP- β -CD] в растворах H₂O-EtOH при T=298,15 K

Table 5. Thermodynamic parameters of the [CURC HP- β -CD] inclusion complex formation reaction in H₂O-EtOH solvents at T=298.15 K

X _{EtOH} , мол. д.	$\lg K^0$	$-\Delta_r H^0$, кДж/моль	$-\Delta_r G^0$, кДж/моль	$T\Delta_r S^0$, кДж/моль	pH
0,00	2,63 ⁽¹⁾	-	14,9	-	pH = 7,0 [70]
0,002	2,99 ± 0,1 ⁽¹⁾	-	17,1 ± 0,1	-	pH = 5,0 [71]
0,020	3,05 ± 0,2 ⁽¹⁾	-	17,4 ± 0,1	-	pH = 5,0 [71]
0,042	3,20 ± 0,1 ⁽¹⁾	-	18,3 ± 0,1	-	
0,10	3,23 ± 0,2 ⁽¹⁾	4,67 ± 0,06*	18,4 ± 0,1	13,7 ± 0,2*	pH = 7,4
	3,36 ± 0,1 ⁽¹⁾	8,11 ± 0,06*	19,2 ± 0,1	11,1 ± 0,2*	pH = 5,0

Примечание: (1) – Метод фазовой растворимости; *расчитаны по данным изотермической калориметрии титрования с учетом значений $\lg K^0$, полученных методом фазовой растворимости

Note: (1) - Method of phase solubility; *calculated from the data of isothermal titration calorimetry taking into account $\lg K^0$ values obtained by the phase solubility method

В отличие от комплексообразования БК, QCT и RUT с циклодекстринами, рост концентрации EtOH приводит к увеличению устойчивости [CURC HP- β -CD] (табл. 5). Вероятно, это обусловлено структурными особенностями комплекса CURC.

При pH = 1-7 преобладает молекулярная форма куркумина [72]. Рост устойчивости [CURC HP- β -CD] установлен как в нейтральной, так и в кислой среде. Состав растворителя H₂O-EtOH с X_{EtOH} = 0,10 мол. д. при pH = 5,0 способствует лучшей капсуляции CURC в полости HP- β -CD.

Для аналогичного анализа влияния состава растворителя на изменение устойчивости [CURC HP- β -CD] требуются дополнительные данные по изменениям в сольватном состоянии CURC в водно-этанольных средах, которые на данный момент отсутствуют.

Полученные результаты могут быть использованы для оценки устойчивости комплексов включения циклодекстринов с полифенольными молекулами в водно-органических растворителях при разработке наукоемких технологий.

Протолитические равновесия гидразонов-аналогов нифуроксазида в водно-диметилсульфоксидном растворителе

Проведение процессов комплексообразования с участием биологически активных молекул в водно-органических растворителях позволяет получить новые соединения с заданными свойствами, образование которых в воде может быть затруднительно из-за низкой растворимости гидрофобных реагентов.

Нифуроксазид (5-нитрофуруриденгидразид 4-гидроксибензойной кислоты) – антибиотик [73], используемый для лечения инфекционных болезней кишечника [74]. Он эффективен как против грам-положительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) так и грам-отрицательных (*Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Haemophilus influenzae*) микроорганизмов. Нифуроксазид малотоксичен, безопасен при пероральном приеме [75] и обладает высокой биодоступностью (>90%) [76]. Однако, его низкая растворимость в воде заставляет исследователей искать более растворимые кристаллические формы нифуроксазида [77]. Требование повышения мембранной проницаемости обуславливает химическую модификацию молекулы [76], так, в частности, значительное улучшение проницаемости было достигнуто путем использования остатка тиафена вместо фуранового цикла [76]. Другим многообещающим способом повышения растворимости

или биодоступности является введение в состав молекулы дополнительных гидроксогрупп или остатка пиридина.

Нами были синтезированы 4 аналога нифуроксазида, формулы которых представлены на рис. 9, и исследованы их протолитические свойства [14].

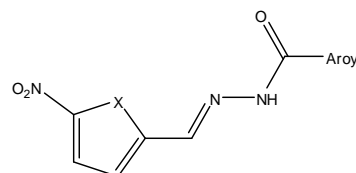


Рис. 9. Структуры гидразонов – аналогов нифуроксазида
1 – X = O, Aroyl = 2,4-дигидроксифенил; 2 – X = O, Aroyl = 3,4-дигидроксифенил; 3 – X = O, Aroyl = 4-пиридинил; 4 – X = S, Aroyl = 4-пиридинил, нитрогруппа находится в положении 4 цикла тиафена

Fig. 9. Structures of hydrazones - nifuroxazide analogues 1 – X = O, Aroyl = 2,4-dihydroxyphenyl; 2 – X = O, Aroyl = 3,4-dihydroxyphenyl; 3 – X = O, Aroyl = 4-pyridinyl; 4 – X = S, Aroyl = 4-pyridinyl, the nitro group is in position 4 of the thiophene ring

Известно, что гидразоны, производные пиридоксала [15], растворенные в ДМСО, чувствительны к присутствию слабых кислот, если не используется буферный раствор. Это позволяет предположить, что причиной индикации анионов являются протолитические равновесия между лигандом и анионом, т.е. гидразон действует как кислотно-основной индикатор. В связи с этим, представляло интерес проверить, наблюдается ли то же самое для аналогов нифуроксазида. Для этой цели были выбраны два разных гидразона **2** и **3**.

Эти гидразоны действительно способны определять только анионы слабых кислот. Светло-желтые растворы соединений **2** и **3** становятся, соответственно, коричневым и малиновым в присутствии таких ионов как PO₄³⁻, OH⁻, CH₃COO⁻ и CN⁻, но сохраняют желтую окраску, если добавлены анионы Cl⁻ или NO₃⁻. Соответствующие электронные спектры поглощения приведены на рис. 10. Гидразон **3** изменяет цвет даже в присутствии аниона SO₄²⁻, поскольку тот является основанием средней силы по первой ступени протонирования.

Добавление воды к диметилсульфоксидному раствору, содержащему гидразоны **2** и **3** и ацетат-ионы, приводит к быстрому уменьшению интенсивности длинноволновой полосы поглощения (рис. 2в, г). Это можно объяснить тем, что основность аниона понижается при постепенном переходе от ДМСО к воде. Основание, ослабевающее из-за изменения среды растворителя, в меньшей степени способно вызывать диссоциацию гидразона. Основность ацетата с возрастанием содержания воды уменьшается быстрее, чем фосфата (рис. 11).

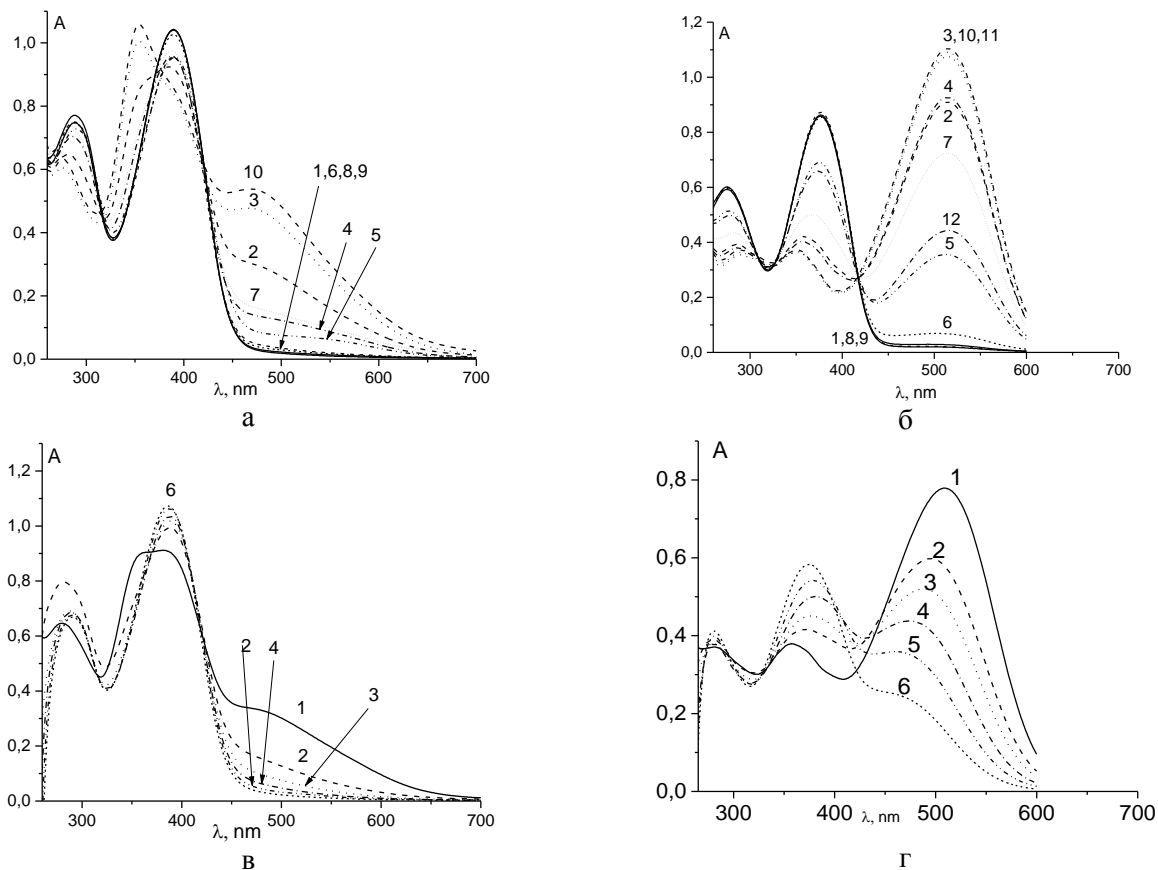


Рис. 10. Электронные спектры поглощения гидразонов 2 (а, кривая 1) и 3 (б, кривая 1) в присутствии различных анионов (2 – AcO^- , 3 – PO_4^{3-} ; 4 – HPO_4^{2-} ; 5 – H_2PO_4^- ; 6 – SO_4^{2-} ; 7 – SO_3^{2-} ; 8 – NO_3^- ; 9 – Cl^- ; 10 – OH^- ; 11 – CN^- ; 12 – HF_2^-) в диметилсульфоксиде при $T = 298,2 \text{ K}$ и соотношении анион/гидразон = 2:1. Электронные спектры поглощения смесей гидразона 2 и ацетат-иона (в) и гидразона 3 и ацетат-иона (г) при увеличении концентрации воды от 0,01 до 0,5 мол. д. (1 – $X_{\text{DMSO}} = 0,99$, 2 – $X_{\text{DMSO}} = 0,90$, 3 – $X_{\text{DMSO}} = 0,80$, 4 – $X_{\text{DMSO}} = 0,70$, 5 – $X_{\text{DMSO}} = 0,60$, 6 – $X_{\text{DMSO}} = 0,50$)

Fig. 10. Electronic absorption spectra of hydrazones 2 (a, curve 1) and 3 (б, curve 1) in the presence of various anions (2 – AcO^- , 3 – PO_4^{3-} ; 4 – HPO_4^{2-} ; 5 – H_2PO_4^- ; 6 – SO_4^{2-} ; 7 – SO_3^{2-} ; 8 – NO_3^- ; 9 – Cl^- ; 10 – OH^- ; 11 – CN^- ; 12 – HF_2^-) in dimethyl sulfoxide at $T = 298.2 \text{ K}$ and anion/hydrazone ratio = 2:1. Electronic absorption spectra of mixtures of hydrazone 2 and acetate ion (в) and hydrazone 3 and acetate ion (г) with increasing water concentration from 0.01 to 0.5 mol. f. (1 – $X_{\text{DMSO}} = 0.99$, 2 – $X_{\text{DMSO}} = 0.90$, 3 – $X_{\text{DMSO}} = 0.80$, 4 – $X_{\text{DMSO}} = 0.70$, 5 – $X_{\text{DMSO}} = 0.60$, 6 – $X_{\text{DMSO}} = 0.50$)

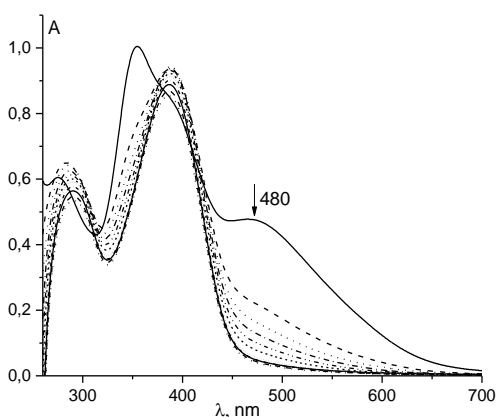


Рис. 11. Электронные спектры поглощения смеси гидразона 2 и фосфат-иона при постепенном возрастании концентрации воды в водно-диметилсульфоксидном растворителе от $X_{\text{H}_2\text{O}} = 0,01$ до 0,50 мол. д. (шаг 0,05 мол. д.)

Fig. 11. Electronic absorption spectra of the mixture of hydrazone 2 and phosphate ions with a gradual increase in the concentration of water in water-dimethylsulfoxide solvent from $X_{\text{H}_2\text{O}} = 0.01$ to 0.50 mol. fr. (step 0.05 mol.d.)

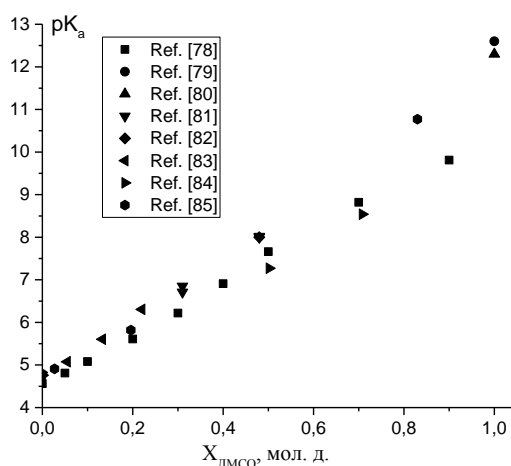
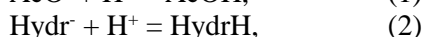


Рис. 12. Литературные данные [78-85] по протонированию ацетат-иона в водно-диметилсульфоксидном растворителе при разных значениях ионной силы

Fig. 12. Literature data [78-85] on protonation of acetate ion in water-dimethylsulfoxide solvent at different values of ionic strength

Диссоциация уксусной кислоты в водно-диметилсульфоксидном растворителе хорошо изучена (рис. 12). Как показано на рис. 12, константа протонирования ацетат-иона увеличивается практически линейно с увеличением содержания ДМСО в бинарном растворителе.

Константы диссоциации уксусной кислоты, определенные в водно-диметилсульфоксидном растворителе с использованием линейного уравнения вида $pK_a = a + bX_{\text{ДМСО}}$, дают возможность определить константы протонирования гидразонов (Hydr^+) согласно следующей химической модели:



Определенные таким образом константы диссоциации гидразона **2** приведены в табл. 6.

Таблица 6

Константы диссоциации гидразона **2** в водно-диметилсульфоксидном растворителе при разной концентрации ДМСО

Table 6. Dissociation constants of hydrazone **2** in water-dimethyl sulfoxide solvent at different DMSO concentrations

$X_{\text{ДМСО}}$, мол. д.	0,99	0,9	0,8	0,7	0,6
$\lg \beta_1$	$11,76 \pm 0,13$	$10,08 \pm 0,12$	$10,71 \pm 0,10$	$10,69 \pm 0,10$	$10,46 \pm 0,13$

Примечание: Погрешности в Табл. 6 представляют собой полуширину доверительного интервала при доверительной вероятности 0,95 и объеме выборки 3-5 экспериментов
Note: Errors in Table. 6 is the half-width of the confidence interval at a confidence level of 0.95 and a sample size of 3-5 experiments

Константа диссоциации гидразона **2** нелинейно зависит от состава бинарного растворителя. Она убывает при увеличении содержания ДМСО от 0 до 0,6 мол. д., возрастает в диапазоне $X_{\text{ДМСО}} = 0,6-0,8$ мол. д., достигает минимума при $X_{\text{ДМСО}} = 0,9$ мол. д., и возвращается к тому же значению, что и в воде при $X_{\text{ДМСО}} = 0,99$ мол. д.

Был проведен термодинамический анализ этой системы, принимая во внимание изменение энергии Гиббса переноса реакции протонирования, протона и разности вкладов гидразона и его аниона:

$$\Delta_r G_r = \Delta G_r^{\text{H}_2\text{O}-\text{ДМСО}} - \Delta G_r^{\text{H}_2\text{O}}, \quad (3)$$

$$\Delta_r G_{\text{H}^+} = \Delta G_{\text{H}^+}^{\text{H}_2\text{O}-\text{ДМСО}} - \Delta G_{\text{H}^+}^{\text{H}_2\text{O}}, \quad (4)$$

$$\Delta_r G_{\text{HL}} - \Delta_r G_{\text{L}} = (\Delta G_{\text{HL}}^{\text{H}_2\text{O}-\text{ДМСО}} - \Delta G_{\text{HL}}^{\text{H}_2\text{O}}) - (\Delta G_{\text{L}}^{\text{H}_2\text{O}-\text{ДМСО}} - \Delta G_{\text{L}}^{\text{H}_2\text{O}}), \quad (5)$$

$$\Delta G_r = -RT \ln K, \quad (6)$$

$$\Delta_r G_r = \Delta_r G_{\text{HL}} - \Delta_r G_{\text{L}} - \Delta_r G_{\text{H}^+}, \quad (7)$$

где $\Delta_r G_r$ – изменение энергии Гиббса переноса процесса протонирования из воды (в которой она описывается членом $\Delta G_r^{\text{H}_2\text{O}}$) в водно-диметилсуль-

фоксидный растворитель ($\Delta G_r^{\text{H}_2\text{O}-\text{ДМСО}}$), $\Delta_r G_{\text{H}^+}$, $\Delta_r G_{\text{HL}}$, $\Delta_r G_{\text{L}}$ – изменения энергии Гиббса переноса протона (заимствованы из работы [86]), протонированного гидразона и его аниона из воды в бинарный растворитель. Результаты приведены на рис. 13.

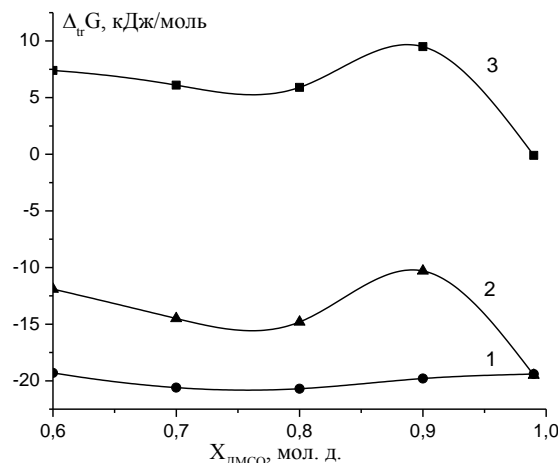


Рис. 13. Изменения энергии Гиббса переноса протона H^+ [86] (1), протонированного гидразона и его аниона HL-L- (2) и процесса протонирования r (3) из воды в водно-диметилсульфоксидный растворитель

Fig. 13. Changes in Gibbs energy of proton transfer H^+ [86] (1), protonated hydrazone and its anion HL-L- (2) and protonation process r (3) from water to water-dimethylsulfoxide solvent

Ожидаемо, протонированный гидразон заметно более эффективно сольватирован в ДМСО, чем анион. Сольватационный вклад протона внесит преобладающий вклад в наблюдаемое изменение энергии Гиббса переноса реакции, за исключением растворителя с $X_{\text{ДМСО}} = 0,99$ мол. д., в котором наблюдается компенсация компонент $\Delta_r G_{\text{H}^+}$ и $\Delta_r G_{\text{HL}} - \Delta_r G_{\text{L}}$.

Гидразоны пиридоксалия, пиридоксаль-5-фосфата, их протолитические, координационные свойства и взаимодействие с белками и ДНК

Альдегидные формы витамина B₆, пиридоксаль (PL) и пиридоксаль-5-фосфат (PLP), являются важнейшими биологически активными соединениями. Зависимые от них ферменты катализируют порядка 160 биохимических реакций, покрывая ~4% всех классифицированных ферментативных процессов, включая трансаминирование, декарбоксилирование, β- и γ-элиминацию и замещение [87]. Во всех случаях, пиридоксаль либо пиридоксаль-5-фосфат, являющиеся с химической точки зрения альдегидами, ковалентно связываются с аминокислотной группой лизина апофермента, образуя основание Шиффа [88, 89] и наделяя фермент биологической функциональностью. Известно, что экзотоксины и лекарственные препараты, со-

держат аминокислотные или гидразидные группы (например, изониазид [90, 91]) могут конкурировать с апоферментами за молекулы PL или PLP, поскольку они тоже способны образовывать с альдегидами основания Шиффа либо гидразоны. Учитывая важность витамина B₆ для жизнедеятельности, это может привести к серьезному нарушению жизненных функций.

Эти соображения стали отправной точкой для наших первоначальных исследований. Принимая во внимание тот факт, что в некоторых патологических тканях pH среды несколько меньше физиологического значения, мы определили константы равновесия реакции образования гидразонов пиридоксаль-5-фосфата и ряда ароматических карбогидразидов, а также изучили кинетику образования и гидролиза гидразонов при значениях pH 6,6; 7,0; 7,4 [16-20, 33] с целью разработки потенциального способа борьбы с онкологическими заболеваниями, основанного на способности веществ, обладающих гидразидной группой, более полно связывать витамин B₆ в патологических тканях. Однако, различия в выходе гидразонов в средах с разным значением pH были невелики, и фокус проводимых исследований сместился. Тем не менее, следует упомянуть свежую работу [21], в которой предпринята попытка на основе собственных и литературных данных разработать математическую модель для прогнозирования констант равновесия реакции образования гидразонов и оснований Шиффа пиридоксаль-5-фосфата, а также констант скорости реакции их образования и гидролиза. В результате проведенных исследований установлено, что гидразоны PLP примерно на 2-2,5 лог. ед. более устойчивы, чем аналогичные основания Шиффа. Различия обусловлены разными термодинамическими вкладами: так, в изменение энергии Гиббса реакции образования гидразонов PLP преобладающий вклад вносит энтальпийная составляющая, реакция сильно экзотермична и сопровождается уменьшением энтропийного вклада. Напротив, в большинстве случаев в ΔG реакции образования оснований Шиффа PLP большой вклад принадлежит энтропийному слагаемому, при этом изменение энтропии положительно, а реакция эндотермична [21].

Гидразоны пиридоксаля и пиридоксаль-5-фосфата являются не инертными продуктами реакции конденсации между альдегидами и гидразидами. Они обладают собственной биологической активностью, которая связана с их способностью образовывать устойчивые комплексы с

ионами d-металлов, включая биометаллы. Например, пиридоксаль изоникотиноил гидразон и его аналоги оказывают антипролиферативное действие [92], благодаря связыванию ионов Fe²⁺. Гидразоны также обладают некоторым антиоксидантным действием, предотвращая окисление аскорбиновой кислоты, катализируемое ионами Cu²⁺ (за счет комплексообразования и, как следствие, понижения равновесной концентрации ионов металлов, способных участвовать в реакции Фентона) [18, 93] и могут быть использованы для лечения болезни Вильсона-Коновалова и талассемии [93, 94]. Однако, негативное воздействие гидразонов, производных пиридоксаля, на здоровье человека также известно. И оно тоже обусловлено хелатирующими свойствами этого класса лигандов по отношению к ионам железа(II) и другим ионам биометаллов: гидразоны способны повреждать гематопоэтические клетки [95] и нарушать биосинтез гема [96].

По этой причине, исследованию координационных равновесий с участием гидразонов пиридоксаля и пиридоксаль-5-фосфата нами также уделялось большое внимание [15, 22-26, 33]. При этом установлено что большинство ионов металлов, включая лантаниды(III), но исключая золото(III), образуют комплексы состава ML₂ (Au³⁺ образует комплексы стехиометрии ML) с условной константой устойчивости порядка 10-12 единиц. Обнаружено любопытное поведение иона кобальта(II) [15, 22, 24], который, будучи связанным в хелатный комплекс с гидразонами пиридоксаля или пиридоксаль-5-фосфата, постепенно окисляется до Co³⁺. Учитывая, что трехвалентный ион кобальта существенно сильнее подвержен гидролизу, комплекс с гидразоном, при этом, частично разрушается. Также установлено, что 2-пиридинкарбогидразон PLP способен эффективно конкурировать за ион никеля(II) с белком-металлошапероном уреазы *H. Pylori*, который доставляет к ферменту ион металла на последнем этапе ее созревания. Поскольку уреазы является важным фактором вирулентности патогенного микроорганизма, способствующим заселению им слизистой желудка и образованию биопленок, терапия с помощью гидразона может рассматриваться в перспективе как дополнительный метод лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вызываемых *H. Pylori*. Комплексы золота(III) с гидразонами пиридоксаль-5-фосфата также могут найти свое применение в качестве противомикробных препаратов [26].

Некоторые гидразоны, производные пиридоксала и пиридоксаль-5-фосфата, имеют еще одно интересное применение в аналитической химии как флуоресцентные индикаторы разных катионов, анионов и биомолекул (например, аминокислот) [97-102], и используются для флуоресцентной микроскопии тканей [98-101]. Нами установлено, что координационное соединение цинка(II) с 2-метил-3-фурилгидразоном PLP обладает яркой сине-зеленой люминесценцией в среде ДМСО, что позволило разработать метод количественного анализа ионов Zn^{2+} в питьевой воде и водных растворах лекарственных препаратов [27].

Распределение зарядов в малой молекуле является одним из ключевых параметров, влияющих на ее связывание с белками или ДНК, мембранный транспорт, взаимодействие с ионами металлов и стойкость к воздействию ферментов. Протонирование функциональных групп значительно влияет на электростатические свойства молекул. Таким образом, определение констант протонирования, ассоциированных с фармакокинетическими характеристиками, является одним из наиболее важных требований при разработке новых лекарственных средств [103]. Протолитические свойства гидразонов были исследованы нами [28], установлено, что гидразоны присоединяют ионы водорода сперва к атому азота имино-группы, затем к фосфатной группе, затем к гетероатому остатка PLP [28]. Определены константы диссоциации гидразонов [14, 28, 29].

Исследовано нами также и взаимодействие гидразонов пиридоксала и пиридоксаль-5-фосфата с белками на примере бычьего сывороточного альбумина [30, 34]. По уменьшению интенсивности флуоресценции бычьего сывороточного аль-

бумина, связанного с изменением микроокружения остатков флуоресцентных аминокислот, триптофана, тирозина и фенилаланина, определены константы связывания малых молекул с белком (табл. 7). Коэффициент $\alpha_{\lambda=333}$ отражает интенсивность люминесценции комплекса белка с гидразоном при 333 нм относительно свободного белка.

При помощи ИК-спектроскопии изучены также изменения вторичной структуры альбумина, происходящие при ассоциации [30]. Эти данные сведены в табл. 8. Любопытно отметить наличие определенной корреляции между относительной интенсивностью люминесценции комплекса белок-гидразон ($\alpha_{\lambda=333}$) и изменением вторичной структуры бычьего сывороточного альбумина (БСА), вызванным тем или иным гидразоном.

Таблица 7

Константы связывания гидразонов, производных пиридоксаль-5-фосфата, с бычьим сывороточным альбумином в стехиометрическом соотношении 1:1
Table 7. Binding constants of hydrazones, pyridoxal-5-phosphate derivatives, with bovine serum albumin in a stoichiometric ratio of 1:1

Гидразон ^a	PLP-INH	PLP-PH	PLP-F2H	PLP-T2H	PLP-PZH
log K _b	5,04 ± 0,10	5,38 ± 0,11	5,80 ± 0,14	5,61 ± 0,06	5,07 ± 0,04
$\alpha_{\lambda=333}$, %	5,49 ± 1,77	39,39 ± 6,36	9,72 ± 1,48	15,00 ± 2,33	16,71 ± 4,50

Примечание: PLP-INH, PLP-PH, PLP-F2H, PLP-T2H, PLP-PZH – гидразоны пиридоксаль-5-фосфата и изониазида, гидразида пиколиновой, 2-фуранкарбоновой, 2-тиофенкарбоновой и пиразиновой кислот, соответственно
 Note: PLP-INH, PLP-PH, PLP-F2H, PLP-T2H, PLP-PZH are hydrazones of pyridoxal-5-phosphate and isoniazid, hydrazide of picolinic, 2-furancarboxylic, 2-thiophenecarboxylic and pyrazic acids, respectively

Таблица 8

Вторичная структура бычьего сывороточного альбумина и ассоциатов белка с гидразонами, определенная по ИК спектрам

Table 8. Secondary structure of bovine serum albumin and protein-hydrazone associates determined by IR spectra

Бычий сывороточный альбумин	Свободный альбумин	PLP-INH	PLP-PH	PLP-F2H	PLP-T2H	PLP-PZH
α -спирали, %	53±1 (n _{exp} = 7)	36±2 (n _{exp} = 6)	49±2 (n _{exp} = 6)	43±1 (n _{exp} = 5)	43±2 (n _{exp} = 6)	44±1 (n _{exp} = 7)
β -листы, %	16±1 (n _{exp} = 7)	23±1 (n _{exp} = 6)	16±1 (n _{exp} = 6)	14±1 (n _{exp} = 5)	11±1 (n _{exp} = 6)	21±1 (n _{exp} = 7)
петли, %	16±1 (n _{exp} = 7)	19±3 (n _{exp} = 6)	18±2 (n _{exp} = 6)	19±4 (n _{exp} = 5)	15±3 (n _{exp} = 6)	15±3 (n _{exp} = 7)
неупорядоченные, %	15±1 (n _{exp} = 7)	22±3 (n _{exp} = 6)	17±2 (n _{exp} = 6)	24±3 (n _{exp} = 5)	31±4 (n _{exp} = 6)	20±1 (n _{exp} = 7)

Так, например, производное пиридоксаль-5-фосфата и изониазида вызывает наибольшее изменение вторичной структуры белка и приводит к сильнейшему тушению его люминесценции. Напротив, при взаимодействии с гидразоном

пиколиновой кислоты белок практически не меняет свою вторичную структуру и сохраняет ~40% интенсивности своей флуоресценции.

Изучено взаимодействие металлокомплексов гидразонов пиридоксаль-5-фосфата и пири-

доксаля с ДНК [33, 35] и белками [34, 36]. Промонстрировано, что распространенный в литературе подход к описанию взаимодействия металлокомплексов малых молекул с нуклеиновой кислотой, согласно которому предполагается взаимодействие металлокомплекса с макробиомолекулой как единого целого (см. напр. [104-108]), неверен. Металлокомплекс во многих случаях диссоциирует, и ДНК (либо белок) связывает ион металла и свободный лиганд по отдельности. Это хорошо видно по изменениям в электронных спектрах поглощения, наблюдаемых при титровании раствором белка или ДНК раствора, содержащего металлокомплекс (рис. 14).

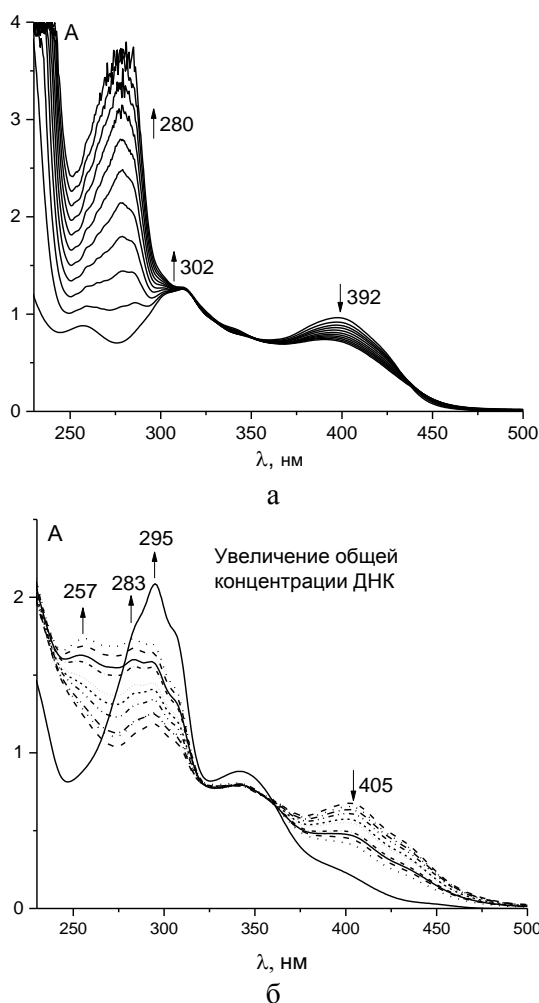


Рис. 14. Изменения в электронных спектрах поглощения смеси: а) пиридоксаль 2-фурилгидразона и Zn^{2+} при постепенном добавлении БСА; б) пиридоксаль-5-фосфат никотиноилгидразона и Cu^{2+} при постепенном добавлении ДНК
 Fig. 14. Changes in the electron absorption spectra of the mixture of (a) pyridoxal 2-furoylhydrazone and Zn^{2+} with gradual addition of BSA; (b) pyridoxal-5-phosphate nicotinoylhydrazone and Cu^{2+} with gradual addition of DNA

Действительно, происходящие изменения словно бы обратны тем, что наблюдались при комплексообразовании иона металла с гидразоном: если при комплексообразовании понижалась интенсивность поглощения в коротковолновой области, и появлялась длинноволновая полоса переноса заряда, то при добавлении макробиомолекул к металлокомплексу оптическая плотность полосы переноса заряда понижалась, а коротковолновый пик свободного гидразона становился более интенсивным.

Предложены оптимальные стехиометрические модели для корректного описания равновесий в многокомпонентных системах, содержащих ионы металлов, малые молекулы и макробиомолекулы [28, 34, 35].

Значительное внимание уделялось нами также исследованию внутримолекулярной динамики молекул гидразонов [19, 31, 32].

В ходе исследования различных химических свойств различных гидразонов пиридоксаль и пиридоксаль-5-фосфата удалось решить ряд побочных, но, тем не менее, важных задач, например, разработать свободно распространяемое программное обеспечение для расчета равновесного состава и констант равновесия по экспериментальным данным [28, 109], а также описания экспериментальных спектров [30], или определить константы устойчивости комплексов лантанидов(III) с компонентами часто используемого буферного раствора [110].

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект FZZW-2023-0008) с использованием ресурсов Центра совместного использования научного оборудования ISUCT (при поддержке Министерства науки и высшего образования России, грант № (075-15-2021-671).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project FZZW-2023-0008) using the resources of the ISUCT Scientific Equipment Sharing Center (with the support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, grant No. (075-15-2021-671).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Койфман О.И., Ганюшкина В.В., Малясова А.С. Научные школы Ивановского Химтеха: сквозь призму истории. Иваново: ИГХТУ. 2020. 496 с. Koifman O.I., Ganyushkina V.V., Malysova A.S. Scientific Schools of Ivanovo Chemtech: Through the Prism of History. Ivanovo: IGKhtU. 2020. 496 p. (in Russian).
2. Шарнин В.А., Усачева Т.Р., Кузьмина И.А., Гамов Г.А., Александрийский В.В. Комплексообразование в неводных средах: Сольватационный подход к описанию роли растворителя. М: Ленанд. 2019. 304 с. Sharnin V.A., Usacheva T.R., Kuz'mina I.A., Gamov G.G., Aleksandriiskii V.V. Complex formation in non-aqueous media: A solvation approach to describing the role of the solvent. M.: Lenand. 2020. 496 p. (in Russian).
3. Usacheva T.R., Kabirov D.N., Beregova D.A., Gamov G.A., Sharnin V.A., Biondi M., D'Aria F., Giancola C. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2019. V. 138. P. 417–424. DOI: 10.1007/s10973-019-08136-5.
4. Усачева Т.Р., Кабиров Д.Н., Алистер Д.А., Завалишин М.Н., Гамов Г.А., Фам Тхи Л. Ву Суан М. Нгуен Туан З. // *Изв. Акад. Наук. Сер. хим.* 2020. Т. 69. № 9. С. 1692–1696. Usacheva T.R., Kabirov D.N., Alister D.A., Zavalishin M.N., Gamov G.A., Pham Thi L., Vu Xuan M. Nguyen Tuan D. // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.* 2020. V. 69. N 9. P. 1692–1696 (in Russian). DOI: 10.1007/s11172-020-2949-6.
5. Куранова Н.Н., Кабиров Д.Н., Кашина О.В., Фам Т.Л., Усачева Т.Р. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020. Т. 63. Вып. 10. С. 23–29. Kuranova N.N., Kabirov D.N., Kashina O.V., Pham Thi Lan, Usacheva T.R. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2020. V. 63. N 10. P. 23-29 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20206310.6285.
6. Кузьмина И.А., Волкова М.А., Маров А.С., Фам Тхи Л., Усачева Т.Р. // *Журн. физич. химии.* 2020. Т. 94. № 10. С. 1501–1504. Kuz'mina I.A., Volkova M.A., Marov A.S., Usacheva T.R., Pham Thi Lan. // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2020. V. 94. N 10. P. 2034-2037. DOI: 10.31857/S0044453720100180.
7. Pham L., Usacheva T.R., Kuz'mina I.A., Nguyen T., Thai H., Kovanova M.A., Le H., Nguyen D., Volynkin V., Tran D. // *J. Mol. Liq.* 2020. V. 318. N 114308. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.114308.
8. Usacheva T.R., Pham T.L., Nguyen T.D., Kabirov D.N., Alister D.A., Vu X.M., Le T.M.H., Sharnin V., Giancola C. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2020. V. 142. N 5. P. 2015–2024. DOI: 10.1007/s10973-020-09807-4.
9. Kabirov D., Silvestri T., Niccoli M., Usacheva T., Mayol L., Biondi M., Giancola C. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2022. V. 147. N 1. P. 347–353. DOI: 10.1007/s10973-020-10381-y.
10. Куранова Н.Н., Усачева Т.Р., Гущина А.С., Алистер Д.А., Кабиров Д.Н., Фам Тхи Л. // *Журн. Физич. Химии.* 2021. Т. 95. № 9. С. 1364–1369. Kuranova N.N., Usacheva T.R., Gushchina A.S., Alistair D.A., Kabirov D.N., Pham Thi L. // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2021. V. 95. N 9. P. 1821-1825. DOI: 10.31857/S0044453721090107.
11. Usacheva T.R., Volynkin V.A., Panyushkin V.T., Lindt D.A., Pham T.L., Nguyen T.T.H., Le T.M.H., Alister D.A., Kabirov D.N., Kuranova N.N., Gamov G.A., Kushnir R.A., Biondi M., Giancola C., Sharnin V.A. // *Molecules.* 2021. V. 26. N 15. P. 4408. DOI: 10.3390/molecules26154408.
12. Куранова Н.Н., Усачева Т.Р., Алистер Д.А., Кушнир Р.А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 10. С. 77–85. Kuranova N.N., Usacheva T.R., Alister D.A., Kushnir R.A. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 10. P. 77-85. DOI: 10.6060/ivkkt.20226510.6697.
13. Usacheva T., Terekhova I, Alister D., Agafonov M, Kuranova N., Tyurin D, Sharnin V.A. // *Entropy.* 2022. V. 24. N 1. P. 24. DOI: 10.3390/e24010024.
14. Gamov G.A., Kiselev A.N., Murekhina A.E., Zavalishin M.N., Aleksandriiskii V.V., Kosterin D.Yu. // *J. Mol. Liq.* 2021. V. 341. P. 116911. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.116911.
15. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Petrova M.V., Khokhlova A.Yu., Gashnikova A.V., Kiselev A.N., Sharnin V.A. // *Phys. Chem. Liq.* 2021. V. 59. N 5. P. 666–678. DOI: 10.1080/00319104.2020.1774878.
16. Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Усачева Т.Р., Шарнин В.А. // *Журн. Физич. Химии.* 2017. Т. 91. № 5. С. 800–806. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Usacheva T.R., Sharnin V.A. // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2017. V. 91. N 5. P. 843-849. DOI: 10.7868/S0044453717050119.
17. Гамов Г.А., Александрийский В.В., Завалишин М.Н., Хохлова А.Ю., Шарнин В.А. // *Журн. Общ. химии.* 2017. Т. 87. № 6. С. 940–945. Gamov G.A., Aleksandriiskii V.V., Zavalishin M.N., Khokhlova A.Y., Sharnin V.A. // *Russ. J. General Chem.* 2017. V. 87. N 6. P. 1161-1166. DOI: 10.1134/S1070363217060093.
18. Gamov G.A., Kiselev A.N., Aleksandriiskii V.V., Sharnin V.A. // *J. Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 1148–1155. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.106.
19. Gamov G.A., Khodov I.A., Belov K.V., Zavalishin M.N., Kiselev A.N., Usacheva T.R., Sharnin V.A. // *J. Mol. Liq.* 2019. V. 283. P. 825–833. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.03.125.
20. Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Кабиров Д.Н., Усачева Т.Р., Шарнин В.А. // *Журн. физич. химии.* 2019. Т. 93. № 2. С. 176–181. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Kabirov D.N., Usacheva T.R., Sharnin V.A. // *Russ. J. Physical Chem. A.* 2019. V. 93. N 2. P. 192-197. DOI: 10.1134/S0044453719020122.
21. Gamov G.A., Kiselev A.N., Zavalishin M.N., Yarullin D.N. // *J. Mol. Liq.* 2023. V. 369. P. 120961. DOI: 10.1016/j.molliq.2022.120961.
22. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Khokhlova A.Y., Gashnikova A.V., Aleksandriiskii V.V., Sharnin V.A. // *J. Coord. Chem.* 2018. V. 71. N 20. P. 3304–3314. DOI: 10.1080/00958972.2018.1512708.
23. Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Хохлова А.Ю., Гашникова А.В., Шарнин В.А. // *Журн. Общ. Химии.* 2018. Т. 88. № 7. С. 1144–1148. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Khokhlova A.Y., Gashnikova A.V., Sharnin V.A. // *Russ. J. General Chem.* 2018. V. 88. N 7. P. 1436-1440. DOI: 10.1134/S0044460X18070144.
24. Завалишин М.Н., Гамов Г.А., Хохлова А.Ю., Гашникова А.В., Шарнин В.А. // *Журн. Неорганич. Химии.* 2020. Т. 65. № 1. С. 117–123. Zavalishin M.N., Gamov G.A., Khokhlova A.Y., Gashnikova A.V., Sharnin V.A. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. V. 65. N 1. P. 119-125. DOI: 10.31857/S0044457X20010201.
25. Гамов Г.А., Завалишин М.Н. // *Журн. Неорганич. Химии.* 2021. Т. 66. № 10. С. 1474–1481. Gamov G.A., Zavalishin M.N. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2021. V. 66. N 10. P. 1561-1568. DOI: 10.31857/S0044457X21100056.
26. Kuranova N.N., Yarullin D.N., Zavalishin M.N., Gamov G.A. // *Molecules.* 2022. V. 27. N 21. P. 7346. DOI: 10.3390/molecules27217346.
27. Zavalishin M.N., Gamov G.A., Pimenov O.A., Pogonin A.E., Aleksandriiskii V.V., Usoltsev S.D., Marfin Yu.S. // *J. Photochem. Photobiol. A.* 2022. V. 432. P. 114112. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2022.114112.

28. Gamov G.A., Meshkov A.N., Zavalishin M.N., Khokhlova A.Yu., Gashnikova A.V., Aleksandriiskii V.V., Sharnin V.A. // *J. Mol. Liq.* 2020. V. 305. P. 112822. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112822.
29. Розанов Е.С., Граждан К.В., Киселев А.Н., Гамов Г.А. // *Журн. Физич. Химии.* 2022. Т. 96. № 4. С. 597–601. Rozanov E.S., Grazhdan K.V., Gamov G.A., Kiselev A.N. // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2022. V. 96. N 4. P. 808–812. DOI: 10.31857/S0044453722040264.
30. Gamov G.A., Meshkov A.N., Zavalishin M.N., Petrova M.V., Khokhlova A.Yu., Gashnikova A.V., Sharnin V.A. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spec.* 2020. V. 233. P. 118165. DOI: 10.1016/j.saa.2020.118165.
31. Погонин А.Е., Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Шарнин В.А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2018. Т. 61. Вып. 12. С. 101–107. Pogonin A.E., Gamov G.A., Zavalishin M.N., Sharnin V.A. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2018. V. 61. N 12. P. 101–107. DOI: 10.6060/ivkkt.20186112.5846.
32. Khodov I.A., Belov K.V., Pogonin A.E., Savenkova M.A., Gamov G.A. // *J. Mol. Liq.* 2021. V. 342. P. 117372. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.117372.
33. Гамов Г.А., Завалишин М.Н., Александрыйский В.В., Шарнин В.А. // *Журн. Общ. Химии.* 2019. Т. 89. № 2. С. 230–236. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Aleksandriiskii V.V., Sharnin V.A. // *Zhurn.Obshch. Khim.* 2019. V. 89. N 2. P. 230–235 (in Russian). DOI: 10.1134/S0044460X19020100.
34. Gamov G.A. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spec.* 2021. V. 249. P. 119334. DOI: 10.1016/j.saa.2020.119334.
35. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Sharnin V.A. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spec.* 2019. V. 206. P. 160–164. DOI: 10.1016/j.saa.2018.08.009.
36. Яруллин Д.Н., Завалишин М.Н., Шарнин В.А., Гамов Г.А. // *Журн. Физич. Химии.* 2022. Т. 96. № 6. С. 828–833. Yarullin D.N., Zavalishin M.N., Sharnin V.A., Gamov G.A. // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2022. V. 96. N 6. P. 1190–1194. DOI: 10.31857/S0044453722060322.
37. D’Aria F., Pagano B., Giancola C. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2022. V. 147. N 8. P. 4889–4897. DOI: 10.1007/s10973-021-10958-1.
38. Мильман П.Ю., Гильванова Е.А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 1. С. 76–82. Milman P.YU., Gilvanova E.A. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. V. 65. N 1. P. 76–82 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226501.6424.
39. Loftsson T., Duchêne D. // *Int. J. Pharm.* 2007. V. 329. N 1. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044.
40. Muankaew C., Loftsson T. // *Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2018. V. 122. N 1. P. 46–55. DOI: 10.1111/bcpt.12917.
41. Ипатов О.М., Торховская Т.И., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Иванова Н.Д., Широнин А.В., Баранова В.С., Арчаков А.И. // *Биомед. Химия.* 2010. Т. 56. № 1. С. 101–119. Ipatov O.M., Torkhovskaya T.I., Medvedeva N.V., Prozorovsky V.N., Ivanova N.D., Shironin A.V., Baranova V.S., Archakov A.I. // *Biochem. (Moscow), Suppl. Ser. B: Biomed. Chem.* 2010. V. 4. N 1. P. 82–94. DOI: 10.18097/PBMC20105601101
42. Jansook P., Loftsson T. // *Int. J. Pharm.* 2022. V. 618. P. 121654. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121654.
43. Агафонов М.А., Делягина Е.С., Терехова И.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 4. С. 47–55. Agafonov M.A., Delyagina E.S., Terekhova I.V. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 4. P. 47–55 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226504.6539ю.
44. Kim S.K., Yun C.H., Han S.H. // *Front. Immunol.* 2016. V. 7. P. 435. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00435.
45. Jansook P., Ogawa N., Loftsson T. // *Int. J. Pharm.* 2018. V. 535. N 1. P. 272–284. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.018.
46. Kukushkin Yu.N. // *Russ. J. Coord. Chem.* 1997. V. 23. N 3. P. 149–59.
47. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2002. 540 с. Mashkovsky M.D. Medicines. M.: Novaya volna. 2002. 540 p. (in Russian).
48. Méndez S.G., Otero Espinar F.J., Alvarez A.L., Longhi M.R., Quevedo M.A., Zoppi A. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2016. V. 85. N 1. P. 33–48. DOI: 10.1007/s10847-016-0603-6.
49. Burda S., Oleszek W. // *J. Agric. Food. Chem.* 2001. V. 49. N 6. P. 2774–2779. DOI: 10.1021/jf001413m.
50. Рутин. Свойства, особенности, сфера применения. Routine. Properties, features, scope of application. <https://biopax.ru/articles/rutin/> (accessed 1 Mar 2023).
51. Terekhova I. // *Thermochim. Acta.* 2011. V. 526. P. 118–121. DOI: 10.1016/j.tca.2011.09.003.
52. Terekhova I., Koźbial M., Kumeev R., Gierycz P. // *Chem. Phys. Lett.* 2011. V. 514. P. 341–346. DOI: 10.1016/j.cplett.2011.08.074.
53. Крестов Г.А., Новоселов Н.П., Перельгин И.С., Колкер А.М., Сафонова Л.П., Овчинникова В.Д., Тростин В.Н. Ионная сольватация. М.: Наука. 1987. 320 с. Krestov G.A., Novosyolov N.P., Perelygin I.S. Ionic Solvation (Ellis Horwood Series in inorganic chemistry). New-York-London- Toronto- Sydney-Tokyo-Singapore: Prentice Hall. 1994.
54. Hu X-G., Lin R-S. // *Acta Phys.-Chim. Sinica.* 1999. V. 15. N 9. P. 838–844. DOI: 10.3866/PKU.WHXB19990913.
55. Usacheva T.R., Pham Thi L., Kuzmina K.I., Sharnin V.A. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017. V. 130. N 1. P. 471–478. DOI: 10.1007/s10973-017-6207-6.
56. Belica S., Sadowska M., Stepniak A., Graca A., Palecz B. // *J. Chem. Thermodyn.* 2014. V. 69. P. 112–117. DOI: 10.1016/j.jct.2013.10.004.
57. Чеботарев А.Н., Снигур Д.В. // *Журн. аналит. Химии.* 2015. Т. 70. № 14. С. 53–57. Chebotarev A.N., Snigur D.V. // *J. Analyt. Chem.* 2015. V. 70. N 1. P. 55–59. DOI: 10.7868/S0044450215010077.
58. D’Aria F., Serri C., Niccoli M., Mayol L., Quagliariello V., Iaffaioli R.V., Biondi M., Giancola C. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017. V. 130. N 1. P. 451–456. DOI: 10.1007/s10973-017-6135-5.
59. Liu M., Dong L., Chen A., Zheng Y., Sun D., Wang X., Wang B. // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spec.* 2013. V. 115. P. 854–860. DOI: 10.1016/j.saa.2013.07.008.
60. Razmara R.S., Daneshfar A., Sahraei R. // *J. Chem. Eng. Data.* 2010. V. 55. N 9. P. 3934–3936. DOI: 10.1021/je9010757.
61. Miyake K., Arima H., Hirayama F., Yamamoto M., Horikawa T., Sumiyoshi H., Noda S., Uekama K. // *Pharm. Dev. Technol.* 2000. V. 5. N 3. P. 399–407. DOI: 10.1081/PDT-100100556.
62. Nguyen T.A., Liu B., Zhao J., Thomas D.S., Hook J.M. // *Food. Chem.* 2013. V. 136. N 1. P. 186–192. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.07.104.
63. Savic I.M., Savic-Gajic I.M., Nikolic V.D., Nikolic L.B., Radovanovic B.C., Milenkovic-Andjelkovic A. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2016. V. 86. N 1. P. 33–43. DOI: 10.1007/s10847-016-0638-8.
64. Starikov E.B., Nordén B. // *Chem. Phys. Lett.* 2012. V. 538. P. 118–120. DOI: 10.1016/j.cplett.2012.04.028.
65. Meloun M., Ferenčíková Z. // *Fluid Ph. Equilibria.* 2012. V. 328. P. 31–41. DOI: 10.1016/j.fluid.2012.05.011.

66. Ferrante A., Gorski J. // *J. Mol. Biol.* 2012. V. 417. N 5. P. 454–467. DOI: 10.1016/j.jmb.2012.01.057.
67. Exner O. // *Chem Commun.* 2000. N 17. P. 1655–1656. DOI: 10.1039/B002758H.
68. Chatjigakis A.K., Donze C., Coleman A.W., Cardot P. // *Anal. Chem.* 1992. V. 64. N 16. P. 1632–1634. DOI: 10.1021/ac00038a022.
69. Pralhad T., Rajendrakumar K. // *J. Pharm. Biomed. Analysis.* 2004. V. 34. N 2. P. 333–339. DOI: 10.1016/S0731-7085(03)00529-6.
70. Yadav V.R., Suresh S., Devi K., Yadav S. // *AAPS PharmSciTech.* 2009. V. 10. N 3. P. 752–762. DOI: 10.1208/s12249-009-9264-8.
71. Hegge A.B., Måsson M., Kristensen S., Tønnesen H.H. // *Int. J. Pharm.* 2009. V. 64. N 6. P. 382–389. DOI: 10.1691/ph.2009.8380.
72. Tonnesen H.H., Karlson J. // *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* 1985. V. 180. P. 402–404. DOI: 10.1007/BF01027775.
73. Carron MC. // issued 6 December 1966, assigned to Laboratories Robert et Carriere SA.
74. Begovic B., Ahmetagic S., Calkic L., Vehabovic M., Kovacevic S., Catic T., Mehic M. // *Mater. Sociomed.* 2016. V. 28. N 6. P. 454–458. DOI: 10.5455/msm.2016.28.454-458.
75. Karłowicz-Bodalska K., Glowacka K., Boszkiewicz K., Han S., Wiela-Hojeńska A. // *Acta Polon. Pharm.* 2019. P. 76. N 4. P. 745–751. DOI: 10.32383/appdr/105805.
76. Fernandes M.B., Gonçalves J.E., Tavares L.C., Storpirtis S. // *Drug Devel. Ind. Pharm.* 2015. V. 41. N 7. P. 1066–1072. DOI: 10.3109/03639045.2014.925919.
77. Covaci O-I., Mitran R-A., Buhalteanu L., Dumitrescu D.G., Shova S., Manta C-M. // *Cryst. Eng. Comm.* 2017. V. 19. N 26. P. 3584–3591. DOI: 10.1039/C7CE00303J.
78. Леденков С.Ф., Шарнин В.А., Исаева В.А. // *Журн. физ. хим.* 1995. Т. 69. № 6. С. 994–996. Ledenkov S.F., Sharnin V.A., Isaeva V.A. // *Zhurn. Fiz. Khim.* 1995. V. 69. N 6. P. 994–996 (in Russian).
79. Heller S.T., Silverstein T.P. // *Chem. Texts.* 2020. V. 6. N 2. P. 15. DOI: 10.1007/s40828-020-00112-z.
80. Kim H-S., Chung T.D., Kim H. // *J. Electroanal. Chem.* 2001. V. 498. N 1-2. P. 209–215. DOI: 10.1016/S0022-0728(00)00413-7.
81. Mukerjee P., Ostrow J.D. // *Tetrahedron. Lett.* 1998. V. 39. N 5-6. P. 423–426. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)10537-8.
82. Baughman E.H., Kreevoy M.M. // *J. Phys. Chem.* 1974. V. 78. N 4. P. 421–423. DOI: 10.1021/j100597a021.
83. Azab H.A., Ahmed I.T., Mahmoud M.R. // *J. Chem. Eng. Data.* 1995. V. 40. N 2. P. 523–525. DOI: 10.1021/je00018a038.
84. Mchedlov-Petrosyan N.O., Mayorga R.S. // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1992. V. 88. N 20. P. 3025–3032. DOI: 10.1039/FT9928803025.
85. Halle J.C., Gaboriaud R., Schaal R. // *Bull. Chem. Soc. Fr.* 1970. P. 2047.
86. Kalidas C., Hefter G., Marcus Y. // *Chem. Rev.* 2000. V. 100. N 3. P. 819–852. DOI: 10.1021/cr980144k.
87. Raboni S., Spyraakis F., Campanini B., Amadasi A., Bettati S., Peracchi A., Mozzarelli A., Contestabile R. // *Comprehen. Nat. Prod. II.* 2010. V. 7. P. 273–350. DOI: 10.1016/B978-008045382-8.00140-4.
88. Hazra A., Chatterjee A., Chatterjee D., Hilmey D.G., Sanders J.M., Hanes J.W., Krishnamoorthy K., McCulloch K.M., Waitner M.J., O'Leary, S., Begley T., Snider M.J. // *Encycl. of Microbiol.* 2009. P. 79–88. DOI: 10.1016/B978-012373944-5.00069-9.
89. Баранников В.П., Венедиктов Е.А. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 7. С. 33–38. Barannikov V.P., Venediktov E.A. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2021. V. 64. N 7. P. 33–38. DOI: 10.6060/ivkkt.20216407.6417.
90. Ueland P.M., Ulvik A., Rios-Avila L., Midttun Ø., Gregory J.F. // *Annu. Rev. Nutr.* 2015. V. 35. P. 33–70. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034330.
91. Paiardini A., Contestabile R., Buckle A.M., Cellini B. // *BioMed. Res. Int.* 2014. V. 2014. N 1-2. P. 856076. DOI: 10.1155/2014/856076.
92. Richardson D.R., Tran E.H., Ponka P. // *Blood.* 1995. V. 86. N 11. P. 4295–4306. DOI: 10.1182/blood.V86.11.4295.bloodjournal86114295.
93. Hermes-Lima M., Gonçalves M.S., Andrade Jr. R.G. // *Mol. Cell. Biochem.* 2001. V. 228. N 1/2. P. 73–82. DOI: 10.1023/A:1013348005312.
94. Szuber N., Buss J.L., Soe-Lin S., Felfly H., Trudel M., Ponka P. // *Exp. Hematol.* 2008. V. 36. N 7. P. 773–785. DOI: 10.1016/j.exphem.2008.01.006.
95. Buss J.L., Neuzil J., Gellert N., Weber C., Ponka P. // *Biochem. Pharmacol.* 2003. V. 65. N 2. P. 161–172. DOI: 10.1016/S0006-2952(02)01512-5.
96. Brewer C.T., Yang L., Edwards A., Lu Y., Low J., Wu J., Lee R.E., Chen T. // *Toxicol. Sci.* 2019. V. 168. N 1. P. 209–224. DOI: 10.1093/toxsci/kfy294.
97. Das C., Pakhira B., Rheingold A.L., Kumar Chattopadhyay S. // *Inorganica Chim. Acta.* 2018. V. 482. P. 292–298. DOI: 10.1016/j.ica.2018.06.017.
98. Upadhyay Y., Anand T., Babu L.T., Paira P., Crisponi G., Ashok Kumar A.K., Sahoo S.K. // *Dalton Trans.* 2018. V. 47. N 3. P. 742–749. DOI: 10.1039/C7DT04234E.
99. Upadhyay Y., Paira P., Ashok Kumar S.K., Choi H-J., Kumar R., Sahoo S.K. // *Inorganica Chim. Acta.* 2019. V. 489. P. 198–203. DOI: 10.1016/j.ica.2019.02.028.
100. Anand T., Ashok Kumar S.K., Sahoo S.K. // *Chem. Select.* 2017. V. 2. N 25. P. 7570–7579. DOI: 10.1002/slct.201701024.
101. Li X., Wen Q., Gu J., Liu W., Wang Q., Zhou G. // *J. Mol. Liq.* 2020. V. 319. P. 114124. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.114124.
102. Li F., Zhong K., Hou S., Tang L., Bian Y. // *Tetrahed. Lett.* 2020. V. 61. N 10. P. 151558. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151558.
103. Manallack D.T. // *Perspect. Medicin. Chem.* 2007. V. 1. P. 25–38. DOI: 10.1177/1177391X0700100003.
104. Palanimurugan A., Kulandaisamy A. // *J. Organomet. Chem.* 2018. V. 861. P. 263–274. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2018.02.051.
105. Neelakantan M.A., Balamurugan K., Balakrishnan C., Subha L. // *Appl. Organometal. Chem.* 2018. V. 32. N 4. P. e4259. DOI: 10.1002/aoc.4259.
106. Kalaierasi G., Rajkumar S.R.J., Dharani S., Lynch V.M., Prabhakaran R. // *Inorg. Chim. Acta.* 2018. V. 471. P. 759–776. DOI: 10.1016/j.ica.2017.12.008.
107. Zehra S., Shavez Khan M., Ahmad I., Arjmand F. // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2019. V. 37. N 7. P. 1863–1879. DOI: 10.1080/07391102.2018.1467794.
108. Ganeshpandian M., Palaniandavar M., Muruganantham A., Ghosh S.K., Riyasdeen A., Akbarsha M.A. // *Appl. Organometal. Chem.* 2018. V. 32. N 3. P. e4154. DOI: 10.1002/aoc.4154.
109. Meshkov A.N., Gamov G.A. // *Talanta.* 2019. V. 198. P. 200–205. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.01.107.
110. Gamov G.A., Zavalishin M.N., Pimenov O.A., Klochkov V.V., Khodov I.A. // *Inorg. Chem.* 2020. V. 59. N 23. P. 17783–17793. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.0c03082.

Поступила в редакцию (Received) 14.03.2023

Принята к опубликованию (Accepted) 21.03.2023