

УДК 247.972.3+544.142.3+544.183.26+544.143

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ КОМПЛЕКСОВ 5-ГИДРОКСИФЛАВОНОЛОВ С ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ И ПРОИЗВОДНЫМИ БОРА

© 2001 А.Д.Рошаль, Т.В.Сахно

Проделан теоретический анализ структуры хелатных комплексов, образуемых 5-гидроксифлавонолами (3,5-дигидроксифлавонами) с ионами металлов и производными бора. Проведена термодинамическая оценка устойчивости одно- и двухлигандных комплексов, рассмотрено влияние электронного строения лиганда и центрального атома, а также особенностей геометрии 5-гидроксифлавонолов на структуру образующегося хелата. Установлено, что тип последнего (пяти- и шестичленный) главным образом определяется размерами и электронным строением иона металла.

Исследование строения металлокомплексов флавонолов является важной задачей по двум причинам: флавонолы используются для флуоресцентного анализа многих ионов металлов [1], а последние, в свою очередь, важны для идентификации и анализа флавонолов в растительных экстрактах и фармацевтических препаратах [2]. В последнем случае широко применяются соли  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ , а также соединения бора [3].

Наиболее распространенными флавонOIDНЫМИ аналитическими реагентами, а также важными витаминными и антиоксидантными препаратами являются 5-гидроксифлавонолы (5,3-дигидроксифлавоны). Строение металлокомплексов 5-гидроксифлавонолов обсуждалось во многих работах, в частности, им посвящены специальные обзоры [4,5]. Тем не менее, несмотря на обилие литературных данных, анализ последних не позволяет сделать однозначные выводы о структуре и стехиометрии образующихся соединений.

В полиоксифлавонолах (рисунок 1) существует возможность образования нескольких видов циклических комплексов. Так, в работах В.А.Назаренко с сотрудниками [4,6,7] показано, что в зависимости от pH раствора могут быть получены либо хелаты с участием карбонильной группы и 5-гидроксигруппы хромонового фрагмента  $\text{ML}^5$ , либо хелаты флавонолов с 3-гидроксигруппой  $\text{ML}^3$ . В некоторых случаях отмечено образование комплексов с 3'- и 4'-гидроксигруппами ( $\text{ML}^{3'}$  или  $\text{ML}^{4'}$ ) [4,8] – явление, аналогичное известной катехиновой реакции [9].

В настоящее время, вопрос о структуре образующихся комплексов по-прежнему остается нерешенным. В последних теоретических и экспериментальных работах полученные комплексы 5-гидроксифлавонолов с производными бора [10], ионами алюминия [8], магния [11] или цинка [12] относят либо к  $\text{ML}^5$ , либо к  $\text{ML}^3$  типу, хотя каждое отнесение, по нашему мнению, нуждается в дополнительной аргументации.

Отсутствие каких-либо данных о причинах, приводящих к образованию хелатов того или иного типа, побудило нас к проведению углубленного теоретического анализа строения комплексов, результаты которого приведены в данной статье.

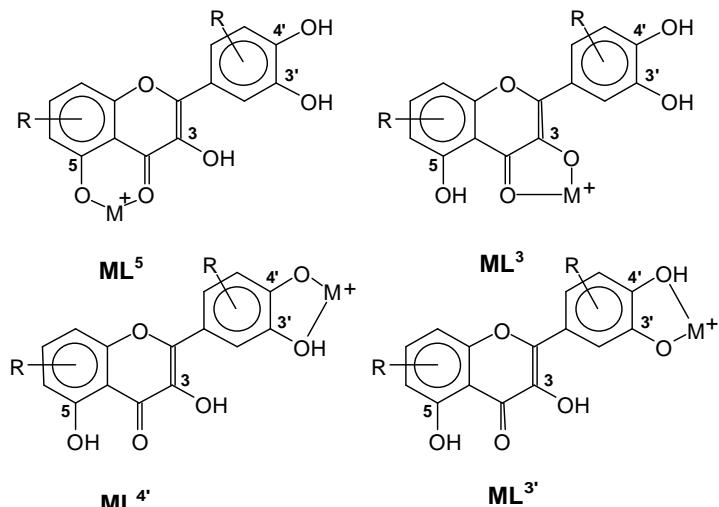


Рис.1. Возможные структуры комплексов флавонолов с ионами металлов и производными бора.

## Экспериментальная часть

Определение наиболее вероятной структуры хелатов проводили посредством сравнения энталпий образования ( $\Delta H_f$ ) структур  $ML^5$ ,  $ML^3$ ,  $ML^{3'}$  и  $ML^{4'}$ . Оценка энталпий образования была сделана методом РМЗ (программа МОРАС 6.0). Кроме того, этим же методом осуществляли расчеты оптимальной геометрии 5-гидроксифлавонолов и их комплексов, оценивали распределение электронной плотности в свободных лигандах и хелатах, а также величины зарядов на атомах кислорода карбонильной и гидроксильных групп.

В качестве модельных структур были использованы 3,5-дигидроксифлавон – байкалеин (рисунок 2а), а также наиболее часто встречающийся аналитический реагент из класса 5-гидроксифлавонолов – 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавон – кверцетин (рисунок 2б). Для исследования комплексов были использованы атомы металлов второй и третьей групп периодической системы – **Be**, **Mg**, **Zn**, **Cd**, **Al**, **Ga**, а также фрагмент **BF<sub>2</sub>**, содержащий атом бора. Выбор центральных атомов был обусловлен наличием соответствующей параметризации в методе РМЗ, отсутствием поглощения этих атомов в области спектра, где находятся электронные переходы лиганда, а также практическим значением образующихся комплексов для аналитической химии флавоноидов и перечисленных ионов металлов.

## Обсуждение результатов

Поскольку для большинства ионов металлов в литературе наиболее часто упоминается образование хелатов с участием 3- и 5-гидроксигрупп, нами была рассмотрена вначале наиболее простая структура, содержащая только указанные гидроксилы. 3,5-Дигидроксифлавон, изображенный на рисунке 2, может образовывать бидентатные лиганды двух типов. При этом комплексы формируются путем замещения протона одной из гидроксильных групп и образования донорно-акцепторной связи с атомом кислорода карбонильного фрагмента. В результате, комплексообразование с участием 3-гидрокси- и 5-гидроксигрупп приводит соответственно к образованию пятичленного и шестичленного циклов. Кроме того, для всех комплексов, за исключением борфоридных, необходимо учитывать возможность образования одно- и двухлигандных соединений, имеющих стехиометрию  $ML$  и  $ML_2$ .

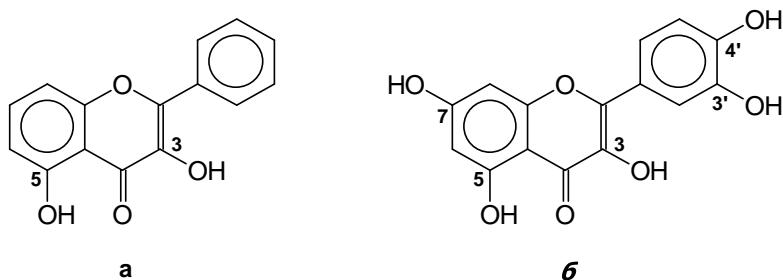


Рис.2. 5,3-дигидроксифлавон (а) и 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавон (б) – модельные структуры для определения структуры комплексов с ионами металлов

### Термодинамические характеристики устойчивости хелатов 5-гидроксифлавонолов

Анализ рассчитанных энталпий образования монолигандных комплексов 3,5-дигидроксифлавона (таблица 1) позволяет сделать вывод о наличии структур обоих типов, образующихся при участии как 3-гидрокси- ( $ML^3$ ), так и 5-гидроксигрупп ( $ML^5$ ).

Как видно из таблицы, по мере увеличения радиуса иона металла энталпия образования комплекса  $ML^3$  понижается относительно соответствующей величины для соединения  $ML^5$ . В результате, для ионов, имеющих небольшие размеры, более предпочтительным является образование комплексов  $ML^5$ , а для крупных ионов выше вероятность появления комплексов типа  $ML^3$ . Исключением являются ионы цинка и кадмия, для которых образование структур  $ML^3$  и  $ML^5$  равновероятно: значения  $\Delta H_f$  в обоих случаях практически одинаковы.

Для S-элементов присоединение второго лиганда к центральному атому осуществляется при участии тех же реакционных центров, что и у первого лиганда, поэтому двухлигандные комплексы **Be** и **Mg** имеют соответственно строение  $ML_2^5$  и  $ML_2^3$  (таблица 2). Для атомов d-элементов, как правило, различия между энталпиями образования различных

двуухлигандных комплексов невелики, хотя в случае иона цинка можно отдать предпочтение образованию комплекса типа  $ML^3_2$ . В целом, сравнивая энталпии образования, полученные для двух- и однолигандных комплексов  $Zn^{2+}$  и  $Cd^{2+}$ , можно сделать вывод о невозможности уверенного предсказания типов этих комплексов только на основании расчета термодинамических характеристик

Неожиданные результаты обнаруживаются при расчете энталпий образования двухлигандных комплексов р-элементов. У ионов  $Al^{3+}$  и  $Ga^{3+}$  природа двухлигандных комплексов  $ML_2$  отличается от природы комплексов  $ML$ . Так, если монолигандный комплекс имеет строение  $ML^5$ , то двухлигандный комплекс относится к типу  $ML^3_2$ , и наоборот.

**Таблица 1.** Энталпии образования монолигандных комплексов 3,5-дигидроксифлавонола, (ккал/ моль)\*

Центральный атом	Радиус иона**	$ML^3$	$ML^5$
$Be^{2+}$	0.35	+44.61	+20.96
$Mg^{2+}$	0.66	+29.33	+39.23
$BF_2^+$	0.25***	-269.79	-280.88
$Al^{3+}$	0.57	+328.64	+323.30
$Ga^{3+}$	0.64	+296.95	+322.42
$Zn^{2+}$	0.74	+160.37	+159.00
$Cd^{2+}$	0.97	+143.86	+143.81

\* 1 ккал=4.184 кДж.

\*\* Радиусы ионов взяты из [13].

\*\*\* Радиус приведен для ионизированного атома бора.

**Таблица 2.** Энталпии образования двухлигандных комплексов 3,5-дигидроксифлавонола (ккал/ моль)

Центральный атом	$ML^3$	$ML^5$	Смешанный комплекс
$Be^{2+}$	-301.00	-320.21	-312.48
$Mg^{2+}$	-264.85	-255.21	-258.93
$Al^{3+}$	-128.64	-126.39	-126.64
$Ga^{3+}$	-105.99	-118.01	-113.90
$Zn^{2+}$	-101.17	-96.28	-97.60
$Cd^{2+}$	-88.74	-90.86	-89.23

Образование двухлигандных комплексов в этом случае могло бы быть описано трехступенчатыми процессами  $M \rightleftharpoons ML^5 \rightleftharpoons ML^3 \rightleftharpoons ML^3_2$  или  $M \rightleftharpoons ML^3 \rightleftharpoons ML^5 \rightleftharpoons ML^5_2$ . Однако такие процессы, включающие изменение координации первого лиганда, представляется нам маловероятными. Более логично, по нашему мнению, предположить, что в случаях р-элементов происходит образование двухлигандных комплексов смешанного типа, в которых один из лигандов образует хелат при участии 3-гидроксигруппы, а второй – при участии гидроксила в положении 5. Структуру таких комплексных соединений можно изобразить формулами  $ML^5L^3$  или  $ML^3L^5$ , а механизм их образования в зависимости от строения монолигандного комплекса можно представить схемами  $M \rightleftharpoons ML^5 \rightleftharpoons ML^5L^3$  или  $M \rightleftharpoons ML^3 \rightleftharpoons ML^3L^5$ .

В случае кверцетина существует возможность образования четырех различных хелатов (рис.1). Результаты расчетов энталпий образования монолигандных комплексов с кверцетином соответствуют результатам (табл.3), полученным для 3,5-дигидроксифлавона. Комpleксы, образуемые гидроксигруппами бокового фенильного кольца  $ML^3$  и  $ML^4$ , имеют более высокие значения  $\Delta H_f$ , чем комплексы  $ML^5$  и  $ML^3$ , поэтому гидроксигруппы в положениях 3' и 4' в образовании хелатов участия не принимают.

Величины энталпий образования двухлигандных комплексов кверцетина, которые мы в данной статье не приводим, как и в случае 3,5-гидроксифлавона, позволяют сделать вывод о возможности образования ионами  $p$ -элементов смешанных комплексов  $ML^5L^3$ . Для смешанных комплексов, в которых один из лигандов образует хелат при помощи 3'- или 4'-гидроксигруппы, характерно высокое значение энталпии, так что образование таких структур представляется крайне маловероятным.

**Таблица 3.** Энталпии образования монолигандных комплексов кверцетина (ккал/ моль)

Центральный атом	$ML^5$	$ML^3$	$ML^{4'}$	$ML^{3'}$
$Be^{2+}$	-116.93	-95.61	-67.66	-66.93
$Mg^{2+}$	-96.78	-106.35	-83.48	-83.55
$BF_2^+$	-413.58	-403.27	-408.15	-406.93
$Al^{3+}$	183.25	185.03	216.66	185.86
$Ga^{3+}$	182.49	146.76	168.69	188.77
$Zn^{2+}$	22.81	24.55	42.34	44.14
$Cd^{2+}$	7.18	8.51	22.35	10.95

### Анализ факторов, влияющих на строение комплексов 5-гидроксифлавонолов

Очевидно, что при анализе причин, определяющих образование определенных типов хелатных комплексов, необходимо выделить две группы факторов: во-первых, топологию и особенности электронного строения лигандов и, во-вторых, размеры и электронное строение ионов металлов и бора.

Теоретические оценки кислотности гидроксигрупп кверцетина, сделанные по величине составляющей заряда на атомах кислорода гидроксигрупп в работе [5], и проведенная нами аналогичная оценка по величине общего заряда на этих же атомах позволяют расположить гидроксильные группы в следующий ряд по убыванию кислотности: 7-OH > 4'-OH > 3-OH > 5-OH > 3'-OH. Если бы кислотность гидроксильных групп играла решающую роль в формировании комплексов, то в первую очередь наблюдалось бы образование хелата  $ML^{4'}$ , а не  $ML^5$  и  $ML^3$ , обнаруженных в экспериментах и предсказанных расчетным путем. Следовательно, кислотность гидроксигрупп в молекулах 5-гидроксифлавонолов не оказывает существенного влияния на структуру образующихся комплексов. Повидимому, это связано с тем, что замещение гидроксильных атомов водорода при образовании комплексов протекает не по ионному механизму и анион соответствующего флавонола не образуется. Следует также отметить, что в водных и спиртово-водных растворах при высоких значениях pH будет происходить ионизация гидроксидов: в этом случае характер комплексообразования может претерпевать значительные изменения.

Поскольку начальной стадией комплексообразования является электрофильная атака иона металла или частицы  $BF_3$  на молекулу флавонола, большое значение имеет характер распределения электронной плотности в лиганде, в частности, величины зарядов на атомах кислорода, где электронная плотность максимальна. Наибольший отрицательный заряд в молекуле флавонола расположен на атоме кислорода карбонильной группы (-0.393); заряды на других атомах кислорода находятся в пределах от -0.212 до -0.246. Таким образом, уже на начальной стадии комплексообразования предпочтительным является образование комплексов с участием карбонила и, следовательно, можно ожидать образования хелатов типов  $ML^5$  и  $ML^3$ .

Существует также два взаимосвязанных топологических фактора, влияющих на тип образующегося

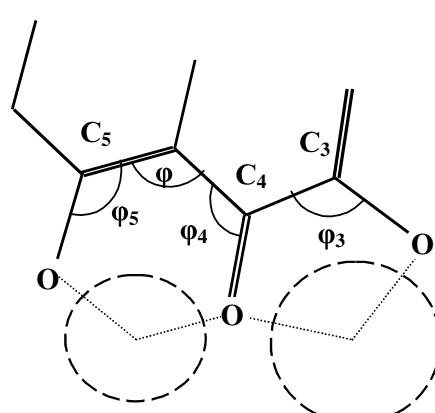


Рис.3. Строение хелатообразующих "полостей" 5-гидроксифлавонолов.

комплекса – "размеры полостей" образуемых группировками атомов  $O=C_4-C-C-C-C_5-O$  и  $O=C_4-C-C-C-C_3-O$  (рис.3), а также способность этих "полостей" к изменению своих геометрических параметров, что связано с жесткостью вышеуказанных группировок.

Приближенная оценка "размеров полостей" с учетом Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов кислорода и ориентаций орбиталей этих атомов в карбонильной и карбоксильной группах показывает, что в "полости", образованной 3-гидроксигруппой, может разместиться ион с радиусом примерно в 1.4 раза большим, чем в "полости" между 5-гидроксигруппой и карбонилом.

Оптимизация геометрии комплексов 3,5-дигидроксифлавона и кверцетина (табл.4) показала, что расстояние между атомами кислорода в хелатах, образованных группировкой атомов  $O=C_4-C-C-C-C_5-O$ , может на 10% превышать данное расстояние в свободном лиганде. Для группировки  $O=C_4-C-C-C-C_3-O$  данное отличие не превышает 2.5-2.8%. Таким образом, "полость", образованная карбонилом и 5-гидроксигруппой, обладает меньшей жесткостью и способна в некоторых пределах "подстраиваться" под размер катиона. Это, по-видимому, обусловлено тем, что более длинная цепь атомов углерода обеспечивает большие возможности для деформации шестичленного цикла хелата.

**Таблица 4.** Геометрические параметры монолигандных хелатов кверцетина\*

Центральный атом	Тип хелата	$l_{O-O}$	$l_{O-M}$	$O-M-O$
$Be^{2+}$	$ML^5$	2.85	1.52	140
$Mg^{2+}$	$ML^3$	2.68	1.81	96
$BF_2^{+}$	$ML^5$	2.63	1.41	112
$Al^{3+}$	$ML^5$	3.04	1.71	126
$Ga^{3+}$	$ML^3$	2.77	2.12	81
$Zn^{2+}$	–	3.11	1.87	113
$Cd^{2+}$	–	2.94	2.07	91

\*  $l_{O-O}$  – расстояние между атомами кислорода в цикле хелата (A),  $l_{O-M}$  – среднее расстояние между центральным атомом и атомами кислорода лиганда (A),  $O-M-O$  – угол между центральным атомом и атомами кислорода лиганда.

Ограниченные размеры полостей и достаточно высокая жесткость молекул 5-гидроксифлавонолов обусловливают то, что основным фактором, определяющим тип хелата, является радиус ионов, образующих комплекс. Как уже было показано при анализе термодинамических данных, приведенных в таблицах 1 и 3, ионы с малым радиусом замещают атом водорода 5-гидроксигруппы и образуют хелат типа  $ML^5$ . Ионы большого радиуса образуют хелат  $ML^3$  при участии 3-гидроксигруппы, формирующей совместно с карбонилом "полость" большего размера.

Следует отметить, что в обзоре [6] было высказано противоположное мнение: 5-гидроксифлавонолы обычно образуют комплексы типа  $ML^3$ , а при отсутствии 3-гидроксигруппы – комплексы типа  $ML^5$ . Такое несовпадение теоретических и экспериментальных заключений может быть объяснено тем, что исследования комплексообразования проводились в спиртово-водных растворах. При таких условиях эксперимента ионы металлов имеют прочную сольватную оболочку, и реальный размер сольвированного иона больше размеров полости, образованной 5-гидроксигруппой.

Еще одним фактором, влияющим на структуру хелата, является электронное строение иона, его способность изменять гибридизацию с целью сохранения стерически ненапряженной структуры. Кроме того, природа электронной оболочки иона, по нашему мнению, играет важную роль и в случае образования двухлигандных комплексов р-элементов. Например, если первым присоединяется лиганд, образующий шестичленный циклический хелат (комплекс  $ML^5$ ), угол между орбиталями, принимающими участие в образовании связей, увеличивается с  $109^\circ$  до  $115\text{-}130^\circ$  (рис.4). Одновременно угол между двумя ос-

тавшимися орбиталями уменьшается до 80-90, что способствует формированию пятичленного циклического хелата с 3-гидроксигруппой. Изменение углов между орбиталями центрального атома, таким образом, благоприятно для образования смешанных комплексов типа  $\text{ML}^5\text{L}^3$ . Аналогичный эффект возникает и при образовании комплексов  $\text{M}^3\text{L}^5$  из монолигандных комплексов  $\text{ML}^3$ .

В случае, когда образуются обычные двухлигандные комплексы  $\text{ML}^3_2$  или  $\text{ML}^5_2$ , изменение углов между орбиталами может приводить к стерическим затруднениям при присоединении второго лиганда того же типа. Это объясняет большие различия между ступенчатыми конститутивными комплексов. Так, для иона  $\text{Mg}^{2+}$  в спектроскопии интереса только комплекс  $\text{MgL}^+$  (типа  $\text{ML}^3$ ) [14], а обнаруживается лишь в масс-спектрах при очень

Суммируя приведенные данные, можно сделать вывод, что в отсутствие влияния среды основными характеристиками, определяющими структуру одно- и двухлигандных хелатных комплексов 3-гидроксифлавонолов, являются размеры ионов **s**- и **p**-элементов и строение их электронных оболочек. В случае **d**-элементов установить структуру образующихся комплексов в рамках параметризации метода РМЗ не представляется возможным.

## **Литература**

1. Marczenko, Z. Kolorymetryczne oznaczanie pierwiastkov. Naukowo-Techniczne Wyd., Warszawa, 1968. 500 p.
  2. Биохимические методы анализа растений. М.: Издательство иностранной литературы, 1960. С. 472-473.
  3. Рошаль А.Д., Циновый В.И., Орлов В.Д. Авт. свид. 1576859. Бюлл. открытий и изобр. 1990. № 25.
  4. Невская Е.М., Назаренко В.А. Журн. аналит. химии. 1972. Т.27. №9. С.1699-1711.
  5. Георгиевский В.П., Рыбаченко А.И., Казаков А.Л. Физико-химические и аналитические характеристики флавоноидных соединений. Ростов-на-Дону: Изд. Ростовского университета. 1988. 143 с.
  6. Назаренко В.А., Бирюк Е.А., Равицкая Р.В. Укр. хим. журн. 1968. Т.34. №4. С.408-411.
  7. Назаренко В.А., Бирюк Е.А., Антонович В.П., Равицкая Р.В. Укр. хим. журн. 1968. Т.34. №5. С.504-508.
  8. Gutierrez A.C., Gehlen M.H. Spectrochimica Acta, part A. 2002. V.58. P.83-89.
  9. Запрометов М. Н. Основы биохимии фенольных соединений. М.: Высшая школа, 1974. 214 с.
  10. Rochal A.D., Mitina V.G., Orlov V.D., Ponomariov O.A. Polyphenol Communications 96. 15-18.07.1996. Bordeaux, France. P.147-148.
  11. Wybierska K., Szymusiak H., Zielinski R. Polyphenol Communications 2000. 11-15.09.2000, Freising-Weihenstephan, Germany. P.267-268.
  12. Le Nest G., Caille G., Woudstra M., Lexa D. Polyphenol Communications 2000. 11-15.09.2000, Freising-Weihenstephan, Germany. P.700.
  13. Справочник физико-химических величин. Ленинград: Химия, 1983. 231 с.
  14. Roshal A.D., Grigorovich A.V., Doroshenko A.O., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. J. Phys. Chem. A.. 1998. V.102. P.5907-5914.
  15. Munoz A., Roshal A.D., Пивоваренко В.Г., Leroy E., Claparols C., Григорович О.В., Richelme S. Химия азотовых гетероциклических, 2-5.10.2000. Харьков. С.226.

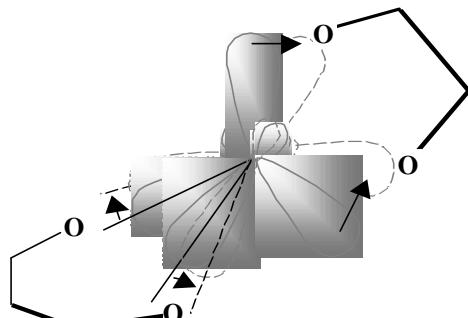


Рис.4. Изменение углов между орбитальными при образовании хелатных комплексов

гантами комплексообразования подобных

Kharkov University Bulletin. 2001. №532. Chemical Series. Issue 7(30). A.D.Roshal, T.V.Sakhno. Theoretical analysis of the structure of 5-hydroxyflavonol complexes with metal ions and boron derivatives.

The theoretical analysis of the structure of 5-hydroxyflavonol chelate complexes with metal ions and boron derivatives has been performed. The thermodynamic estimation of the stability of the complexes with one and two ligands has also been made. The influence of the ligand and metal ions electronic structure as well as of the 5-hydroxyflavonol geometry on the chelate structure has been estimated. Atomic radius and electronic structure of metal ion have been found to be the main factor determining the type of a complex (chelate with five- or six-membered ring).