

УДК 543.421/.424, 547.458, 66.094.3-92

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2024.4.7

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКИСЛЕННОЙ ФРАКЦИИ АРАБИНОГАЛАКТАНА СИБИРСКОЙ ЛИСТВЕННОЙ С АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ© Г. Г. Кутлугильдина*, Ю. С. Зимин, Д. Т. Давлетшина,
Р. М. Ахметханов*Уфимский университет науки и технологий
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.***Email: moy_mayl@mail.ru*

Методом УФ-спектроскопии исследовано взаимодействие окисленной фракции арабиногалактана (ОФАГ) с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в водных растворах. Показано, что в исследуемой реакционной системе образуются комплексные соединения состава 1:1, когда на каждую отдельную СООН группу ОФАГ приходится одна молекула АСК. С помощью метода молярных отношений рассчитаны константы устойчивости (K) образующихся комплексов в интервале температур 291–316 К. Установлено: 1) при данных температурах ОФАГ и АСК образуют довольно устойчивые комплексы ($K \sim 10^3$ – 10^4 л/моль); 2) с ростом температуры значения K уменьшаются. Изучение температурных зависимостей K позволило определить термодинамические параметры комплексообразования.

Ключевые слова: окисленная фракция арабиногалактана, ацетилсалициловая кислота, комплексообразование, константы устойчивости, термодинамические параметры.

Введение

В последние годы весьма активно ведутся исследования, направленные на создание перспективных лекарственных форм с улучшенными фармакологическими характеристиками (высокая биологическая доступность вещества, адресная доставка лекарства и его пролонгированное высвобождение в организме человека, низкая токсичность, малое побочное действие и др.). Подобные задачи могут быть решены посредством иммобилизации биологически активных веществ на модифицированных полимерных носителях. В качестве такого носителя в настоящей работе предлагается использовать окисленную фракцию арабиногалактана (ОФАГ) древесины Сибирской лиственницы, полученную путем окисления полисахарида озон-кислородной смесью в водной среде. Кинетика окислительной деструкции арабиногалактана (АГ) и возможности комплексообразования его окисленных фракций с некоторыми азотсодержащими соединениями описаны в работах [1–3].

Большой интерес к АГ обусловлен его богатыми и ценными свойствами. Арабиногалактан и его производные стимулируют размножение клеток селезенки и костного мозга, оказывают заметное гастропротекторное, иммуномодуляторное и антимикробное действие в отношении некоторых бактерий [4–5]. Благодаря мембранотропным свойствам, АГ можно использовать в качестве носителя для лекарственных препаратов с низкой биодоступностью [4; 6].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) обладает жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным действиями, применяется при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Однако помимо множества ее положительных воздействий на организм человека, есть и побочные эффекты. АСК способна, при длительных применениях, вызывать желудочное кровотечение, поражая слизистую оболочку органа, оказывать негативное влияние на работу печени и почек. В статье [7] представлены современные исследования, направленные на клинические испытания новых лекарственных форм АСК (в виде наночастиц кислоты и ее агрегатов с некоторыми природными субстанциями).

В связи с вышеизложенным настоящая работа посвящена изучению комплексообразования окисленной фракции арабиногалактана с ацетилсалициловой кислотой, что существенно может повлиять на ее (АСК) фармакологические характеристики.

Экспериментальная часть

В настоящей работе объектами исследования были выбраны арабиногалактан со средней молекулярной массой 40 кДа ($\eta = 0.033$ дл/г), полученный водной экстракцией из древесины лиственницы Сибирской в ИрИОХ СО РАН, и ацетилсалициловая кислота марки «ч.д.а.». Растворителем служила дистиллированная вода (свежеперегнанная).

Окисленную фракцию арабиногалактана получали путем окисления его водного раствора озон-кислородной смесью со скоростью барботажа $V_{O_3+O_2} = 6$ л/час. По окончании окисления ОФАГ осаждали ацетоном при соотношении объемов ацетона и реакционной смеси 3:1. Концентрацию СООН-групп (3×10^{-3} моль/л) в ОФАГ определяли методом потенциометрического титрования с помощью рН-метра «рН-150-МИ».

Комплексообразование ОФАГ с АСК изучали спектрофотометрическим методом при длинах волн, отвечающих максимумам поглощения ацетилсалициловой кислоты. Начальную концентрацию окисленной фракции полисахарида готовили в расчете на COOH -группы. УФ-спектры снимали на спектрофотометре UV-2401 PC (фирмы «Shimadzu») в кварцевых кюветах толщиной 1 см относительно воды.

Результаты и их обсуждение

На кафедре физической химии и химической экологии Уфимского университета науки и технологий достаточно давно ведутся исследования, посвященные окислительным превращениям полимеров [1–3; 8–12]. В работах [1–3] было установлено, что пропускание озон-кислородной смеси через нагретые водные растворы арабиногалактана приводит к его окислению и деструкции. Изучив кинетику окислительных превращений арабиногалактана, авторами [3] были подобраны оптимальные условия получения окисленной фракции полисахарида со средней молекулярной массой ~ 25 кДа ($[\text{АГ}]_0 = 10\%$ масс., $V_{\text{O}_3+\text{O}_2} = 6$ л/час, $T = 363$ К, $t = 2$ ч). Именно эти условия легли в основу получения ОФАГ, которую в дальнейшем мы использовали для изучения взаимодействий с АСК.

Комплексообразование ОФАГ с АСК изучали спектрофотометрически в равновесных условиях при низких концентрациях исходных реагентов (10^{-5} – 10^{-4} моль/л) в водных растворах. Экспериментально установлено, что добавление природного (неокисленного) АГ к водным растворам АСК не приводит к существенным изменениям ее УФ-спектра. В то же время введение в водные растворы АСК окисленной фракции АГ, содержащей в своем составе COOH группы, приводит к гипсохромным сдвигам максимумов поглощения кислоты и изменению интенсивности пиков поглощения. Данный факт свидетельствует о появлении межмолекулярных взаимодействий в исследуемой реакционной системе «АСК + ОФАГ + H_2O » и, как следствие, образовании комплексных соединений. При этом очевидно, что в комплексообразовании с АСК непосредственное участие принимают COOH -группы ОФАГ.

Наличие взаимодействий между окисленной фракцией арабиногалактана и ацетилсалициловой кислотой подтверждают и два спектральных метода (метод изомолярных серий и метод молярных отношений [13–14]), использованных нами при определении состава комплексных соединений.

Метод изомолярных серий основан на определении отношения изомолярных концентраций взаимодействующих веществ, которое отвечает максимальному выходу образующегося комплекса [13–14]. Для этого готовили растворы АСК и ОФАГ одной молярной концентрации (1×10^{-4} моль/л) и смешивали их в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1), сохраняя неизменной суммарную концентрацию реагирующих веществ. Спустя 60 мин. измеряли оптические плотности смесей. На основании полученных результатов строили график зависимости $\Delta A = f([\text{АСК}]/([\text{АСК}] + [\text{ОФАГ}]])$ (рис. 1а), где ΔA – разность оптических плотностей водных растворов АСК, измеренных в присутствии и отсутствии ОФАГ.

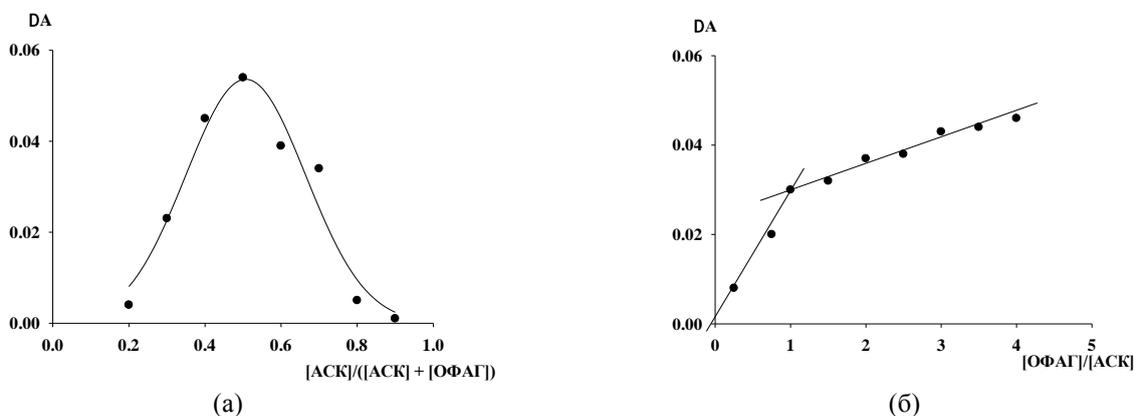


Рис. 1. Графики зависимостей ΔA от $[\text{АСК}]/([\text{АСК}] + [\text{ОФАГ}])$ ($[\text{АСК}] + [\text{ОФАГ}] = 1 \times 10^{-4}$ моль/л) (а) и $[\text{АСК}]/[\text{ОФАГ}]$ ($[\text{АСК}] = 2,0 \times 10^{-5}$ моль/л, $[\text{ОФАГ}] = (0,5\text{--}8,0) \times 10^{-5}$ моль/л) (б) для комплекса, образованного окисленной фракцией арабиногалактана и ацетилсалициловой кислотой; 296 К.

Из рис. 1а следует, что с ростом концентрации оптически активной ацетилсалициловой кислоты (при условии, когда в растворе $[\text{АСК}] + [\text{ОФАГ}] = \text{const}$) на графике наблюдается характерный излом. Этот излом однозначно указывает на наличие взаимодействий между ацетилсалициловой кислотой и окисленной фракцией АГ, иначе зависимость $\Delta A = f([\text{АСК}]/([\text{АСК}] + [\text{ОФАГ}]])$ имела бы линейный характер. С другой стороны, точка излома наблюдается при соотношении изомолярных растворов равном 0.5. Данный факт указывает на образование в разбавленных водных растворах комплексного соединения определенного состава (1:1), при котором на одну COOH группу ОФАГ приходится одна молекула АСК.

Дополнительным подтверждением перечисленных результатов являются данные, полученные методом молярных отношений. Суть данного метода состоит в нахождении зависимости ΔA от концентрации 1-го из веществ (АСК или ОФАГ) при постоянстве концентрации 2-го вещества. В настоящей работе постоянной поддерживалась концентрация ацетилсалициловой кислоты. Таким образом, для определения состава образующегося комплекса нами строилась зависимость $\Delta A = f([\text{ОФАГ}]/[\text{АСК}])$ (рис. 2б). Наличие излома при $[\text{АСК}]/[\text{ОФАГ}] = 1$ подтверждает существование взаимодействий между АСК и ОФАГ и установленный ранее состав (1:1) образующегося комплекса.

Экспериментально установлено, что варьирование температуры в интервале 291–316 К не влияет на состав образующегося комплексного соединения. В разбавленных водных растворах состав комплекса АСК с ОФАГ, равный 1:1, остается неизменным.

С помощью метода молярных отношений была рассчитана константа устойчивости (K) комплексного соединения АСК с ОФАГ. Для этого экспериментальные результаты линеаризовали в координатах следующего уравнения [13–14]:

$$\frac{[\text{АСК}]_0}{\Delta A} = \frac{1}{(\varepsilon - \varepsilon_0)} + \frac{1}{(\varepsilon - \varepsilon_0) \times K} \times \frac{1}{[\text{ОФАГ}]}, \quad (1)$$

где $[\text{АСК}]_0$ – начальная концентрация ацетилсалициловой кислоты; $\Delta A = A - A_0$, A и A_0 – оптические плотности растворов АСК в присутствии и отсутствии ОФАГ соответственно; ε и ε_0 – молярные коэффициенты экстинкции комплекса и АСК соответственно; $[\text{ОФАГ}]$ – концентрация окисленной фракцией арабиногалактана. Значение K находили по отношению отсечения к тангенсу угла наклона зависимости $[\text{АСК}]_0/\Delta A$ от $1/[\text{ОФАГ}]$ (рис. 2).

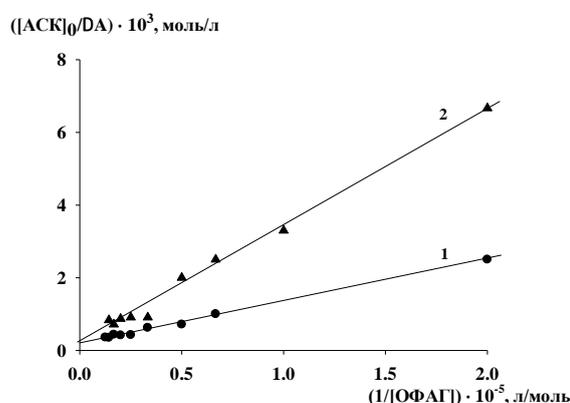


Рис. 2. Графики зависимости $[\text{АСК}]_0/\Delta A$ от $1/[\text{ОФАГ}]$ для комплекса окисленной фракции арабиногалактана с ацетилсалициловой кислотой; 296 К (1), 316 К (2).

В интервале 291–316 К была изучена зависимость константы устойчивости комплекса АСК с ОФАГ от температуры (табл. 1). Из приведенной таблицы следует, что окисленная фракция арабиногалактана образует с ацетилсалициловой кислотой достаточно устойчивый комплекс. Видно, что рост температуры понижает устойчивость комплексного соединения.

Таблица 1

Температурная зависимость константы устойчивости комплексного соединения, образованного окисленной фракцией арабиногалактана и ацетилсалициловой кислотой

T, К	291	296	301	306	311	316
$K \times 10^{-3}$, л/моль*	27.1	20.0	11.3	7.0	2.2	0.7

*Погрешность определения K не превышала 15 %

Данные табл. 1 послужили основой для определения термодинамических параметров комплексообразования ОФАГ с АСК. Для этого использовали уравнение [15]:

$$\ln K = \frac{\Delta S^\circ}{R} - \frac{\Delta H^\circ}{R} \times \frac{1}{T}, \quad (2)$$

которое связывает константу устойчивости комплексного соединения с изменениями энтальпии (ΔH°) и энтропии (ΔS°). Обработав данные табл. 1 в координатах уравнения (2) (рис. 3), были рассчитаны значения ΔH° и ΔS° исследуемой реакции (табл. 2). Стандартное значение изменения энергии Гиббса находили по уравнению [15]:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \times \Delta S^\circ. \quad (3)$$

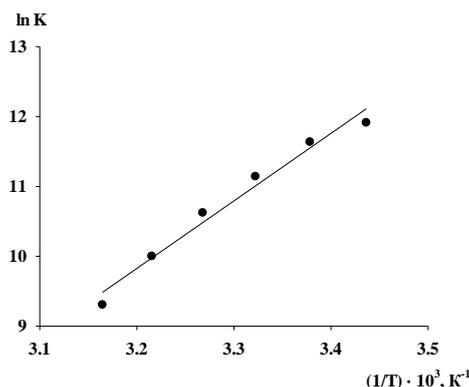


Рис. 3. Линеаризация температурной зависимости константы устойчивости комплексного соединения, образованного ОФАГ и АСК, в координатах уравнения (2).

Таблица 2

Стандартные термодинамические параметры реакции комплексообразования АСК с ОФАГ

Термодинамические параметры	ΔH° , кДж/моль	ΔS° , Дж/(моль \times К)	ΔG° (298 К), кДж/моль
Значения	-81 ± 8	-174 ± 30	-29 ± 3

Из табл. 2 видно, что все найденные термодинамические параметры имеют отрицательный знак, что является весьма логичным для реакций комплексообразования и хорошо подтверждается подобными данными для других ранее изученных комплексов [16–19]. Значения ΔG° , ΔH° и ΔS° свидетельствуют соответственно о самопроизвольности исследуемой нами реакции, ее экзотермичности и уменьшении числа частиц вследствие образования комплексного соединения.

На основе полученных данных наработан опытный образец комплекса ОФАГ с АСК, который далее был передан на биологические испытания.

Заключение

В настоящей работе показана возможность комплексообразования окисленной фракции арабиногалактана с ацетилсалициловой кислотой. Экспериментально установлено, что ОФАГ и АСК в водных растворах взаимодействуют в молярном соотношении 1:1 с образованием довольно устойчивого комплекса ($K \sim 10^3$ – 10^4 л/моль). Изучена зависимость константы устойчивости комплексного соединения от температуры в диапазоне 291–316 К и рассчитаны термодинамические параметры комплексообразования. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности подобных исследований, направленных на разработку новых лекарственных форм с улучшенными фармакологическими характеристиками.

Исследование состава и устойчивости комплексного соединения выполнено за счет гранта Российского научного фонда №19-73-20073. URL: <https://rscf.ru/project/19-73-20073/>

Изучение температурной зависимости константы устойчивости комплекса выполнено за счет Программы стратегического академического лидерства Уфимского университета науки и технологий (ПРИОРИТЕТ-2030).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимербаева Г. Р., Зимин Ю. С., Борисов И. М., Монаков Ю. Б. Кинетика озонированного окисления арабиногалактана (*Larix Sibirica* L.) в водных растворах // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2009. Т. 52. №2. С. 95–99.
2. Зимин Ю. С., Тимербаева Г. Р., Мударисова Р. Х. и др. Кинетика и механизм окислительных превращений полисахаридов в водной среде // Вестник Башкирского университета. 2009. Т. 14. №3(1). С. 1117–1124.
3. Борисова Н. С. Кутлугильдина Г. Г., Зимин Ю. С. и др. Окислительная деструкция арабиногалактана и его комплексообразование с урацилами // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2014. Т. 57. №9. С. 62–66.
4. Медведева Е. Н., Бабкин В. А., Остроухова Л. А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования (обзор) // Химия растительного сырья. 2003. №1. С. 27–37.
5. Dion C., Chappuis E., Ripoll C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials // Nutrition and metabolism. 2016. Vol. 13. No. 28. P. 1–11.
6. Медведева С. А., Александрова Г. П., Дубровина В. И. и др. Арабиногалактан лиственницы – перспективная полимерная матрица для биогенных металлов // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2002. №7. С. 45–50.
7. Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Бенделиани Н. Г., Кузьмина И. М. Современные подходы к выбору лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты в кардиологии // Атеротромбоз. 2022. Т. 12. №1. С. 8–18.
8. Кутлугильдина Г. Г., Зиннатуллина Д. К., Зимин Ю. С. Кинетика расходования озона в реакции с поливиниловым спиртом // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология. 2015. Т. 58. №4. С. 22–25.

9. Зимин Ю. С., Кутлугильдина Г. Г., Мустафин А. Г. Получение окисленных фракций поливинилового спирта заданной молекулярной массы // Журнал физической химии. 2016. Т. 90. №10. С. 1512–1516.
10. Зимин Ю. С., Кутлугильдина Г. Г., Мустафин А. Г. Окисление и деструкция поливинилового спирта при совместном воздействии озон-кислородной смеси и пероксида водорода // Журнал физической химии. 2018. Т. 92. №3. С. 374–378.
11. Кутлугильдина Г. Г., Зимин Ю. С., Мустафин А. Г. и др. Кинетическая схема окислительных превращений яблочного пектина под действием озон-кислородной смеси // Бутлеровские сообщения. 2020. Т. 61. №2. С. 79–89.
12. Zimin Yu. S., Kutlugildina G. G., Sharipova G. M. Mechanism of oxidative destruction of polyvinyl alcohol under the action of ozone-oxygen mixture in aqueous solutions // Reaction kinetics, mechanisms and catalysis. 2022. Vol. 135. No. 6. P. 2929–2944.
13. Булатов М. И., Калинин И. П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.
14. Бек М., Надьпал И. Исследования комплексообразования новейшими методами, М.: Мир, 1989. 413 с.
15. Полторак О. М. Термодинамика в физической химии. М.: Высшая школа, 1991. 319 с.
16. Кутлугильдина Г. Г., Рамазанова З. Ф., Зимин Ю. С. Физико-химические закономерности взаимодействия окисленной фракции поливинилового спирта с 4- и 5-аминосалициловыми кислотами // Бутлеровские сообщения. 2019. Т. 58. №4. С. 77–84.
17. Зимин Ю. С., Борисова Н. С., Мустафин А. Г. Исследование взаимодействий урацила и его производных с полифункциональными кислотами // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. №11. С. 1954–1961.
18. Ibrakova N. F., Kutlugildina G. G., Zimin Yu. S. Complexation of praziquantel with α -, β - and γ -cyclodextrins in aqueous-alcoholic solutions // Periodico tche quimica. 2020. Vol. 17. No. 36. P. 302–314.
19. Зимин Ю. С., Кутлугильдина Г. Г., Рамазанова З. Ф., Мустафин А. Г. Взаимодействие окисленной фракции поливинилового спирта с производными урацила в водных растворах // Журнал физической химии. 2022. Т. 96. №8. С. 1159–1164.

Поступила в редакцию 24.07.2024 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2024.4.7

**INTERACTION OF THE OXIDIZED FRACTION OF SIBERIAN LARCH
ARABINO GALACTAN WITH ACETYLSALICYLIC ACID****© G. G. Kutlugil'dina*, Yu. S. Zimin, D. T. Davletshina,
R. M. Akhmetkhanov***Ufa University of Science and Technology
32 Zaki Validi st., 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia***Email: moy_mail@mail.ru*

The interaction of the oxidized fraction of arabinogalactan (OFAG) with acetylsalicylic acid (ASA) in aqueous solutions was studied using UV spectroscopy. It was shown that in the reaction system under study, complex compounds of the composition 1:1 are formed, when for each individual COOH group of OFAG there is one molecule of ASA. Using the method of molar ratios, the stability constants (K) of the resulting complexes were calculated in the temperature range 291–316 K. It was established: 1) at these temperatures, OFAG and ASA form fairly stable complexes ($K \sim 10^3$ – 10^4 L/mol); 2) with increasing temperature, the K values decrease. The study of the temperature dependences of K made it possible to determine the thermodynamic parameters of complex formation.

Keywords: oxidized fraction of arabinogalactan, acetylsalicylic acid, complexation, stability constants, thermodynamic parameters.

Received 24.07.2024.