

Научная статья

1.3.8. Физика конденсированного состояния (физико-математические науки)

УДК 544.3;544.18

doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2022.03.004

ТЕРМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КВЕРЦЕТИНА И ГЛЮКОЗЫ. ВЛИЯНИЕ МЕХАНОХИМИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ МАРШРУТОВ РЕАКЦИИ

Сергей Геннадьевич Мамылов^{1†}, Игорь Олегович Ломовский², Олег Иванович Ломовский³

^{1, 2, 3} Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе, 18, 630128, Новосибирск, Россия

¹ mamylow@solid.nsc.ru[†], <https://orcid.org/0000-0003-2858-0441>

² lomovsky@solid.nsc.ru

³ lomov@solid.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7043-1357>

Аннотация. Кверцетин является одним из наиболее хорошо изученных природных антиоксидантов флавоноидов. Тем не менее, недостаточное число работ проводится по исследованию реакций, протекающим с кверцетином, при его технологической обработке – формировании таблеток, нагреве в смесях, длительном хранении и т.д. Образование продукта кверцетина с гликозидной связью (изокверцитрина) может изменить эффективность и профиль биологической активности конечного продукта. Ранее было показано взаимодействие кверцетина и глюкозы под влиянием механохимического активирования. Исследование реакции проводилось методом термического анализа. Термический анализ показал стабильность реагента кверцетина от 393К до температуры плавления 603К. Оценка маршрута прямого (термического) взаимодействия проводилась квантово-химическим моделированием термодинамических параметров реагентов в программном пакете Гауссиан-09 (B3LYP/6-31G*). На основании результатов сделан вывод о маловероятности протекания процесса прямого взаимодействия в диапазоне температур существования реагентов. При удалении молекулы воды из глюкозы образуется ангидроглюкопираноза как промежуточный продукт (интермедиат). Предложены различные варианты структур ангидроглюкопираноз. Для них квантово-химическим моделированием проведен отбор возможных вариантов, рассчитаны термодинамические параметры. Для дальнейшего рассмотрения приняты 1,6-, 2,6-, 3,6-, 4,6-ангидроглюкопиранозы. На основании расчетов энергии Гиббса ангидропираноз приведены оценки маршрутов реакции взаимодействия кверцетина и интермедиатов. Высказана гипотеза влияния механохимического активирования на реакцию взаимодействия как снижение потенциального (активационного) барьера.

Ключевые слова: кверцетин, глюкоза, взаимодействие, механохимическое активирование, квантово-химическое моделирование энергии Гиббса, ангидроглюкопиранозы.

Благодарности: Работа выполнена с использованием ресурсов ЦКП Сибирский Суперкомпьютерный Центр ИВМиМГ СО РАН.

Моделирование структур проводилось в рамках ГосЗадания ИХТТМ СО РАН, проект FWUS-2021-0005; расчет термодинамических параметров проводился в рамках проекта РФФ 21-13-00046.

Для цитирования: Мамылов С.Г., Ломовский И.О., Ломовский О.И. Термическое взаимодействие кверцетина и глюкозы. Влияние механохимического воздействия. Квантово-химический расчет маршрутов реакции // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. 2022. Т. 19, № 3. С. 315–325. doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2022.03.004.

Original article

THERMAL INTERACTION OF QUERCETIN AND GLUCOSE. INFLUENCE OF MECHANOCHEMICAL TREATMENT. QUANTUM-CHEMISTRY EVALUATION OF REACTION ROUTES

Sergey G. Mamylov^{1†}, Igor O. Lomovsky², Oleg I. Lomovsky³

^{1,2,3} Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, Kutateladze Str., 18, Novosibirsk, 630128, Russia

¹ mamylov@solid.nsc.ru[†], <https://orcid.org/0000-0003-2858-0441>

² lomovsky@solid.nsc.ru

³ lomov@solid.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7043-1357>

Abstract. Quercetin is one the best-studied natural antioxidants flavonoids. Meanwhile, there are only a few studies focused on interactions with quercetin occurring during its “industrial” treatment (e.g., tablet molding, heating within mixtures, long-term storage, etc.). Formation of a quercetin product containing a glycosidic bond (isoquercitrin) can alter the effectiveness and biological activity profile of the end product. Earlier, the interaction between quercetin and glucose occurring during mechanochemical activation was shown. The reaction proceeded only in the mechanically activated mixtures. In this paper, the reaction was studied by thermal analysis. Thermal analysis demonstrated that quercetin was stable at temperatures 393–603 K, the glucose decomposition involves several stages. The route of direct (thermal) interaction was evaluated by quantum chemical modeling using the Gaussian 09 software package (B3LYP/6-31G*). According to the modeling results, a conclusion was drawn that direct interaction is unlikely to proceed in the temperature range of reagent existence. Removal of a water molecule from glucose yields anhydroglucopyranose as an intermediate product. Different variants of anhydroglucopyranose structures are suggested. The 1,6-, 2,6-, 3,6-, and 4,6-anhydroglucopyranoses were chosen for further consideration. A hypothesis was put forward that mechanochemical activation affects the quercetin-glucose interaction by reducing the activation barrier.

Keywords: quercetin, glucose, interaction, mechanochemical activation, quantum chemical modeling of the Gibbs free energy, anhydroglucopyranoses.

Acknowledgements: This study was conducted using the resources of the General-Purpose Computing Center “Siberian Supercomputer Center,” Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, SB RAS.

The work was supported by the RNF grant No. 21-13-00046 and Project of ISSCM SB RAS No. FWUS-2021-0005.

For citation: Mamylov, S. G., Lomovsky, I. O. & Lomovsky, O. I. (2022). Thermal interaction of quercetin and glucose. Influence of mechanochemical treatment. Quantum-chemistry evaluation of reaction routes. *Fundamental'nye problemy sovremennoy materialovedeniya (Basic Problems of Material Science (BPMS))*, 3(19), 315–325. (In Russ.). doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2022.03.004.

Введение

Кверцетин – природный флавоноид, он находит широкое применение в медицине и как пищевая добавка. Кверцетин обладает высокой биологической активностью, например, как антиоксидант [1]. Основная проблема биодоступности кверцетина – его низкая растворимость в воде в чистом виде. Известны механохимические методы повышения растворимости и эффективности извлечения природных флавоноидов [2]. Методы основаны на прямом твердофазном взаимодействии кверцетина и второго реагента с образованием растворимой формы. В качестве второго реагента может выступать растворимый углевод, в таком случае образуется гликозид кверцетина.

В [3] представлена реакция гликозилирования (взаимодействия с глюкозой) кверцетина методом прямого твердофазного взаимодействия под действием механохимической обработки реакционной смеси. Отмечалось, что реакция не протекает ни в случае простого смешения, ни при прямом термическом взаимодействии. Причине отсутствия взаимодействия в [3] внимания не уделялось.

Сравнение прямого (термического) взаимодействия реагентов в обычной смеси и реакции смеси кверцетина с глюкозой после механохимической обработки целесообразно проводить методом термического анализа. Для этих реагентов методом молекулярно-механического моделирования был определен один из возможных продуктов – изокверцитрин [4].

Цель настоящей работы – анализ результатов термического взаимодействия обычной смеси и смеси после механохимического воздействия, квантово-химическое моделирование термодинамических параметров реагентов и возможных интермедиатов, оценка маршрутов реакции взаимодействия кверцетина и глюкозы.

Материалы и методы

Коммерческий реактив кверцетин («Диам») имеет квалификацию «чда». Глюкоза соответствовала ГОСТ 975-88 («Химреактив»), по содержанию мешающих примесей также соответствует квалификации «чда». Насыпная и механохимически активированная смеси реагентов содержали кверцетин и глюкозу в молярном соотношении 1:1.

Исследование реакции проводилось в ИХТТМ СО РАН (Герасимов К.Б.) методом термического анализа (NETZSCH STA 449F1, атмосфера синтетического воздуха (аргон+20 % кислорода), скорость нагрева 10 К/мин, масса навески 5 мг, тигли Al₂O₃ с крышкой, температурный диапазон 308-873 К). Исследовались индивидуальные реагенты, обычная смесь и механохимически активированные смеси реагентов. Условия термического анализа выбирались аналогичными к условиям взаимодействия реагентов при механохимической обработке.

Механическая обработка смеси порошков глюкозы и кверцетина проводилась в активаторе АГО-2, режим 1 Вт/г (ускорение воздействующих тел – шаров – 200 м/с²), шары из нержавеющей стали ШХ15, диаметр 5 мм, загрузка шаров 200 г, соотношение загрузка шаров/навеска обрабатываемой порошковой смеси 20:1.

Оценка маршрута прямого (термического) взаимодействия проводилась квантово-химическим моделированием термодинамических параметров реагентов в программном па-

кете Гауссиан-09 [5]. Расчеты проводились в рамках теории функционала плотности с использованием гибридного функционала B3LYP. Использовался базисный набор 6-31G*, хорошо отражающий свойства легких элементов.

Глюкоза при квантово-химическом моделировании рассматривалась в форме β-D-глюкопиранозы, в конформации C1.

Определение параметров термического превращения реагентов (разделение процессов, нахождение энергии активации каждой стадии и др.) приведено в [6].

Результаты и обсуждение

Объекты

Объекты исследования: флавоноид кверцетин – 3,3',4',5,7-пентагидроксифлавоон (рис.1а), брутто-формула C₁₅H₁₀O₇. Молярная масса M = 302 г/моль. Кверцетин обычно доступен в форме дигидрата кверцетина – C₁₅H₁₀O₇·2H₂O, M = 338 г/моль. С различными соединениями кверцетин может реагировать как одной, так и несколькими гидроксигруппами. При взаимодействии с углеводами выступает как агликон. Глюкоза (β-D-глюкопираноза, рис.1б) – брутто-формула C₆H₁₂O₆, M = 180 г/моль. Молекула глюкопиранозы также содержит 5 гидроксильных групп, способных взаимодействовать с кверцетином. Эти группы различаются по реакционной способности. Считается, что наименьшей активностью обладают гидроксигруппы, расположенные на глюкопиранозном кольце при атомах углерода 2-4 (здесь и далее нумерация атомов в соответствии с рис.1б). Максимальной активностью должна обладать первично-спиртовая гидроксигруппа (при атоме углерода 6), гликозидной гидроксигруппе (при атоме углерода 1) приписывают реакционную способность на уровне первично-спиртовой группы.

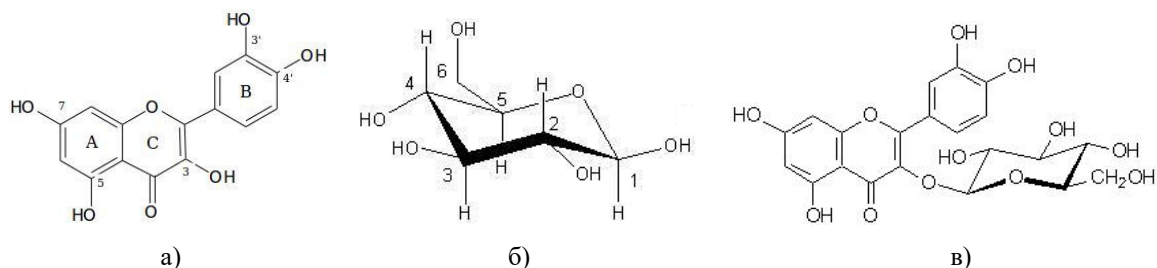


Рис.1. Формулы кверцетина (а), β-D-глюкопиранозы (б) и изокверцитрина (в)

Fig.1. Formulas of quercetine (a), β-D-glucopyranose (b), isoquercitrin (c)

Рассматривая взаимодействие кверцетина с глюкопиранозой, можно отметить, что простой учет возможных комбинаций в соединении показывает 25 возможных вариантов. Ранее [4] было проведено молекулярно-механическое моделирование энергии образующихся структур при взаимодействии кверцетина и аномеров глюкопиранозы. Результаты моделирования показали, что одним из вероятных будет образование соединения кверцетина через кислородный мостик при 3 атоме углерода и атоме углерода 1 (гликозидный) β -D-глюкопиранозы. Это соединение стабильно, одно из названий – изокверцитрин (рис.1в).

Термический анализ

Для объяснения прямого (термического) взаимодействия рассматриваемых реагентов и изокверцитрина как продукта, равно как и для выбора маршрутов взаимодействия кверцетина и глюкозы необходимо исследовать термическую стабильность рассматриваемых соединений. Обращает на себя внимание, что при механохимической обработке обычно отмечается нагревание реакционной смеси. Существуют способы ограничения температуры в реакторе, включающие охлаждение барабанов-реакторов, выбор мелющих тел и массы загрузки тел и реагентов, подбор времени активирования и т.д. Весь этот комплекс защитных мер основан на знании допустимого температурного интервала существования соединений и такого кинетического параметра, как энергия активации процессов термического разложения соединений.

С другой стороны, для лучшего понимания влияния механохимической обработки (активации) будет полезным сопоставить известные результаты термического взаимодействия исследуемых реагентов без применения и с применением механохимической обработки.

Проводился синхронный термический анализ названных реагентов и их смесей – обычной насыпной и с механохимическим активированием. Параметрами сравнения выбраны температуры максимальной скорости отдельных стадий неизотермического нагревания и энергии активации этих процессов при выбранных температурах.

Энергия активации, являясь одним из кинетических параметров отдельных стадий процесса в целом, количественно характеризует стадию. В настоящей работе результаты расче-

та энергии активации сравнивались с аналогичными величинами, приводимыми в [7] для глюкозы, выбранной в качестве эталонного соединения. Сравнение с [7] показывает, что: а) были обнаружены совпадающие стадии термического разложения; б) значения энергии активации как параметра, характеризующего эти стадии, близки к значениям [7]. Приведенный вывод позволяет использовать методику [6] для нахождения величины энергии активации отдельных стадий термического разложения исследуемых нами соединений. Термогравиметрические кривые исследуемых образцов представлены на рис.2.

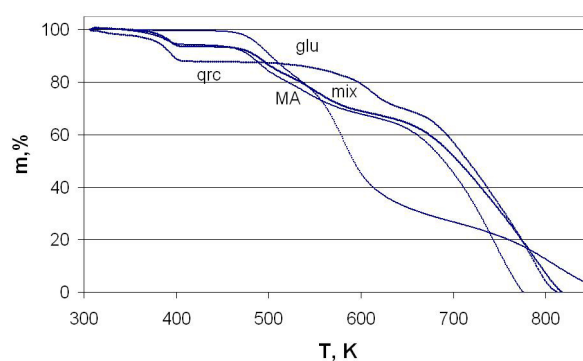


Рис.2. ТГ-кривые термического разложения образцов кверцетина (qrc), глюкозы (glu), механической смеси (mix) и механохимически активированной смеси реагентов (МА)

Fig.2. TG curves of thermal decomposition of quercetin (qrc), glucose (glu), a mechanical mixture of the reagents (mix), and a mechanochemically activated mixture (МА)

Термолиз кверцетина

Кривая ТГ кверцетина (qrc рис.2) характеризуется падением массы при 394 К. Потеря массы в 11 % соответствует удалению двух кристаллогидратных молекул воды (дегидратации). Положение пика неизменно для насыпной смеси (mix рис.2) с температурой точки максимальной скорости процесса при 394 К. и незначительно сдвигается для механохимически активированного образца (МА рис.2) до температуры 391 К. Далее с ростом температуры кривая ТГ остается неизменной как для исходного реагента в индивидуальной форме, для вещества в обычной смеси, так и для смеси реагентов, подвергшихся механохимической обработке. Эти кривые характеризуются слабым уменьшением массы примерно до 610-620 К.

Среди представленных в литературе работ, посвященных термическому разложению квер-

цетина, стоит отметить [8-9]. Источники сходятся в описании первого пика ТГ. Природу первого пика ТГ в области 388-393 К характеризуют как удаление молекул воды, в [8] авторы делают данный вывод на основе сравнения фотографий образцов с ТГ-кривыми кверцетина. Дегидратированный кверцетин стабилен до плавления и начала разложения в области температур 603-623 К [8-9]. Высокотемпературные пики ТГ связывают с различными процессами осмоления, обугливания, и т.д.

Источник [8] приводит следующие температурные диапазоны разложения кверцетина, (с потерей массы, %): широкодиапазонный пик с небольшим изменением массы 376-615 К (10,0 %), 615-701К (18,8 %) и 701-878 К (71,2 %). Там же указывается, что энергия активации первой стадии термического разложения кверцетина находится в интервале значений 102-117 кДж/моль, в зависимости от метода расчета. Условия эксперимента [8] – азотная нейтральная атмосфера, скорость нагрева 5-20 град/мин.

Обработка экспериментальных результатов термического анализа кверцетина (рис.2) дает следующие значения энергии активации, кДж/моль и температуры пиков ДТГ (К): 120 (388-393), 92(603). Также отмечен широкий пик при 693-773К с энергией активации порядка 240-250 кДж/моль. Резюмируя результаты термического анализа реагента кверцетин, отметим:

– сравнение числа стадий и их температур максимальных скоростей реакции термического разложения кверцетина с литературными данными показывает их соответствие;

– кверцетин после дегидратации и перехода в форму индивидуального вещества устойчив в температурном диапазоне до 570 К;

– положение пиков на кривых ТГ/ДТГ, относящихся к соединению кверцетин, остается неизменным при исследовании образцов: исходного, обычной смеси с глюкозой и в механохимически обработанной смеси.

Термолиз глюкозы

Второй реагент, глюкоза, является распространенным веществом, для нее приводится достаточно подробное описание термического разложения, например, в [7]. Там же приводятся значения энергии активации стадий E_a , кДж/моль при температурах максимальной скорости, К: 110 (498) и 182 (587).

Глюкоза – один из исследуемых реагентов, поэтому удобно использовать это вещество и

как эталон в нашем случае. Для эталонного соединения глюкозы нами были получены три пика на кривых ТГ со значениями энергии активации, кДж/моль, при температурах, К: 109 кДж/моль (494), 103 кДж/моль (583) и 143 кДж/моль (812) (рис.1, кривая glu). Полученные нами значения E_a удовлетворительно согласуются с [7].

Результаты расчета энергии активации и температуры максимума скорости реакции соответствующей стадии компонентов механохимического взаимодействия кверцетина и глюкозы представлены в табл.1.

Таблица 1. Температуры максимальных скоростей реакции и значения энергии активации соответствующих стадий, определенные по кривым ТГ

Table 1. Peak temperatures and activation energies for the respective stages determined from the TG curves

Образец	Темп. пика, К	E_a , кДж/моль
Кверцетин (qrc)	362	11
	488	120
	604	92
	693	243
	724	146
	782	252
Глюкоза (glu)	494	109
	583	103
	812	143
Механическая смесь реагентов (mix)	389	83
	493	112
	544	11
	712	203
	773	147
Мехактивированная смесь реагентов (МА)	384	64
	485	107
	535	60
	593	99
	752	188

Обращаясь к влиянию механохимической обработки на термическую стабильность рассматриваемых систем, отметим следующее. На рис.3 приведено семейство ДТГ кривых глюкозы (glu), кверцетина (qrc), механической (mix) и механохимически активированной (МА) смесей реагентов. ДТГ кривая термического разложения механической смеси кверцетина и глюкозы (mix) показывает, что присутствует первый пик около 480 К. Но направление реакции, проявляющейся в виде пика, могло измениться с отщепления и удаления активной группировки

атомов на ее взаимодействие со вторым реагентом кверцетином. Второй пик ДТГ находится в области 550 К и, по сравнению с кверцетином, заметно сместился в область низких температур. Дальнейшие эффекты изменения массы образца проявляются только после 670 К и примерно совпадают по температуре с изменениями массы кверцетина.

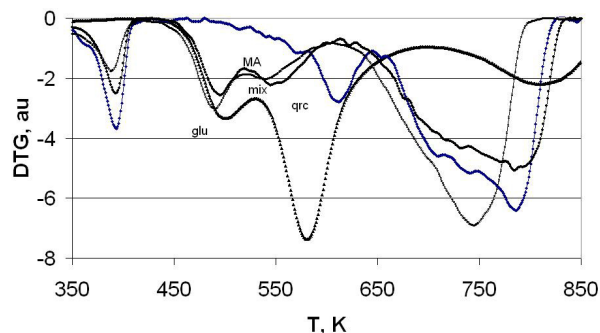


Рис.3. Семейство кривых ДТГ исследуемых соединений: реагенты qrc-кверцетин и glu-глюкоза, mix-механическая смесь реагентов, MA – механохимически активированная смесь реагентов

Fig.3. A family of DTG curves of the analyzed compounds. Reagents: qrc – quercetin and glu – glucose, mix – mechanical mixture of the reagents, and MA – mechanochemically activated mixture of the reagents

Кривая ТГ термолитиза механохимически активированной смеси кверцетина и глюкозы (MA) по форме похожа на таковую для механической смеси реагентов. Отличие состоит в том, что положение всех пиков ДТГ сместилось в область более низких температур. Другая важная характеристика – изменение энергии активации первого пика, отнесенного к термолитизу глюкозы. Для механохимически активированного образца в сравнении с реагентом глюкозой наблюдается незначительное снижение: 107 против 109 кДж/моль.

Механохимическая активация смеси реагентов позволяет получить искомым продукт реакции (изокверцитрин), что и было показано ранее методом ИК-спектроскопии. Термическая стабильность реакционной смеси оценивается пределом 420-450 К до начала реакций разложения рассматриваемых соединений.

Анализируя термическую устойчивость и влияние механохимической активации на взаимодействие кверцетина и глюкозы, можно сформулировать следующие выводы:

– глюкоза играет определяющую роль во взаимодействии с кверцетином,

– глюкоза оказывается чувствительной к внешнему механохимическому воздействию;

– наиболее чувствительной оказывается первая стадия превращения глюкозы в промежуточный продукт (интермедиат), что проявляется в снижении температуры максимальной скорости с 494К до 484К и энергии активации со 109 до 107 кДж/моль;

– дальнейшее моделирование начала (зарождения) реакции взаимодействия этих реагентов следует начинать с поиска и оценки свойств интермедиатов превращения глюкозы.

Экспериментальные результаты термического анализа смесей «кверцитин-глюкоза» представлены в [3, 10].

Термодинамическая оценка прямого взаимодействия кверцетина и глюкозы

Из вышеприведенных выводов возникает вопрос: разрешена ли реакция прямого взаимодействия кверцетина и глюкозы с термодинамической точки зрения?

Термодинамическая вероятность протекания реакции определяется свободной энергией Гиббса ΔG . В случае $\Delta G < 0$ реакция может протекать самопроизвольно, при $\Delta G > 0$ реакция маловероятна (запрещена). В области ΔG , примерно равном нулевому значению, вероятность протекания реакции в значительной мере определяется внешними факторами. Значение ΔG реакции находится как сумма значений энергии Гиббса ΔG продуктов минус ΔG реагентов реакции.

Было проведено квантово-химическое моделирование термодинамических параметров энтальпии H и энтропии S реагентов и продуктов. Продуктами реакции прямого взаимодействия в моделировании являются изокверцитрин и вода.

В табл.2 приведены первичные результаты квантово-химического моделирования термодинамических параметров реагентов. Энтальпия реакции рассчитывалась как сумма значений энтальпии продуктов (изокверцитрин и вода) минус сумма значений энтальпии реагентов (кверцетин и β -D-глюкопиранозы). Полученные результаты пересчитываются из единиц Хартри/частица в кДж/моль умножением на коэффициент 2625,5. Аналогичным образом находилось изменение энтропии реакции. Перевод в систему СИ производился умножением результата в кал/мол на коэффициент 4,2. Значение энергии Гиббса и ее температурная зависимость находились как $\Delta G(T) = \Delta H - T\Delta S$.

Таблица 2. Результаты моделирования термодинамических параметров реагентов и продуктов

Table 2. The results of modeling of thermodynamic parameters of the reagents and reaction products

Соединение	H, Hartree	S, кал/моль·К
Кверцетин	-1103,898601	137,847
β -D-глюкопираноза	-686,928051	107,237
Изокверцитрин	-1714,430745	193,100
Вода	-76,384009	45,137

В табл.3 приведены значения энергии Гиббса в зависимости от температуры. Из табл.3 следует, что во всем исследуемом диапазоне температур значение свободной энергии Гиббса выше нуля и имеют тенденцию роста. Положительное значение свидетельствует, что реакция маловероятна в диапазоне температур 300-600 К. Тенденция роста означает, что реакция становится еще менее вероятной при дальнейшем повышении температуры. В низкотемпературном диапазоне реакция не протекает ввиду существования активационного барьера. Можно считать приемлемыми значения энергии активации E_a органических реакций в диапазоне 40-100 кДж/моль. Значения E_a обычно выше изменений энергии Гиббса ΔG . Тогда отмечаемые в реакции взаимодействия кверцетина и глюкозы значения ΔG позволяют отнести реакцию к возможным при изменении внешних условий или какого-либо воздействия.

Таблица 3. Температурная зависимость свободной энергии Гиббса взаимодействия кверцетина и β -D-глюкопиранозы

Table 3. Temperature dependence of the Gibbs free energy of interaction between quercetin and β -D-glucopyranose

T, K	ΔG , кДж/моль
300	39,9
350	41,3
400	42,7
450	44,2
500	45,6
550	47,1
600	48,5

Сравнивая результаты моделирования термодинамических параметров компонентов исследуемой системы с результатами термиче-

ского анализа, можно сделать вывод, что механохимическая обработка может быть отнесена к таким внешним воздействиям. Возможный механизм нетеплового воздействия заключается в альтернативном подводе энергии в реакционную систему. Это приводит к снижению активационного барьера без нагревания системы. Механохимическая обработка позволяет провести реакцию прямого взаимодействия, изначально недостижимую.

Промежуточные продукты термоллиза глюкозы

Из литературы [7] известно, что на первой стадии термического разложения (дегидратации) глюкозы в качестве продукта выделяется вода. Анализируя результаты термического анализа, видно, что падение массы образца глюкозы (рис.2, кривая glu) на первой стадии составляет 10 %, что соответствует отщеплению одной молекулы воды. В работе [11] приводится, что глюкоза в пиранозной форме способна к отщеплению молекулы воды с превращением в ангидропиранозную форму. Рассматриваются ангидропроизводные с разным числом атомов в образующемся цикле – от трех до семи.

Тогда процесс взаимодействия кверцетина и глюкозы можно рассматривать как многостадийный. На первой стадии трансформируется глюкоза в форме β -D-глюкопиранозы, и образуется ангидропираноза. На второй стадии кверцетин реагирует с ангидропиранозой, образуя искомым конечный продукт изокверцитрин.

При рассмотрении различных по величине циклов ангидропираноз, авторы [11] сходятся во мнении, что малые циклы достаточно нестабильны и со временем испытывают превращение. Ранее нами рассматривались возможные ангидросоединения глюкозы [12]. Было показано, что с точки зрения стабильности, представляют интерес структуры 1(2,3,4),6-ангидропираноз. На рис.4 приведена структурная формула 1,6-ангидроглюкопиранозы. Это вещество известно как левоглюкозан.

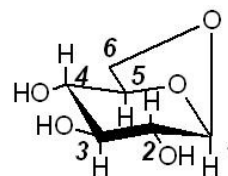


Рис.4. Пример структуры 1,6-ангидроглюкопиранозы

Fig.4. Example of 1,6-anhydroglucopyranose structure

В табл.4 приведены результаты квантово-химического моделирования термодинамических параметров энтальпии H и энтропии S

рассматриваемых интермедиатов реакции – ангидропираноз, образующихся на первой стадии превращения.

Таблица 4. Расчетные термодинамические параметры ангидропираноз

Table 4. Modelling thermodynamical parameters of anhydropyranoses

Соединение	H , Hartree	S , кал/моль·К
1,6-ангидроглюкопираноза	-610,536525	91,205
2,6-ангидроглюкопираноза	-610,534470	94,115
3,6-ангидроглюкопираноза	-610,526663	95,507
4,6-ангидроглюкопираноза	-610,483740	95,773

В табл.5 приведены результаты расчета изменения энергии Гиббса для реакции превращения β -D-глюкопиранозы в соответствующую ангидроглюкопиранозу и воду. Результаты представлены для 500К, где экспериментально отмечается пик ДТГ первой стадии превращения глюкозы (рис.3).

Таблица 5. Изменение энергии Гиббса в реакции образования ангидроглюкопираноз при 500 К

Table 5. Changes in the Gibbs free energy in the reaction of anhydroglucopyranose formation at 500 K

Соединение	ΔG , кДж/моль
1,6-ангидроглюкопираноза	-41
2,6-ангидроглюкопираноза	-42
3,6-ангидроглюкопираноза	-25
4,6-ангидроглюкопираноза	88

Циклы 1,6-ангидроглюкопиранозы (пятичленный), 2,6-ангидроглюкопиранозы (шестичленный), 3,6-ангидроглюкопиранозы (пятичленный) – не являются напряженными и могут рассматриваться как достаточно стабильные. Об этом свидетельствуют полученные при моделировании энергии состояния рассматриваемых соединений. Из табл.5 видно, что изменения энергии Гиббса реакций образования названных ангидропираноз имеют значения менее нуля, но находятся в диапазоне влияния внешних факторов.

Заслуживает внимания цикл 4,6-ангидроглюкопиранозы, который, как четырехчленный может считаться достаточно напряженным. Учитывая значение $\Delta G=88$ кДж/моль реакции, можно заметить, что образование этого цикла менее вероятно, чем рассмотренных выше ангидропираноз. Положительное значение энергии Гиббса реакции образования может говорить о том, что такая структура ангид-

ропиранозы достаточно нестабильная. Тогда она будет обладать повышенной реакционной способностью, что характерно для промежуточных соединений, образующихся при механическом воздействии.

В рассматриваемом многостадийном варианте взаимодействия кверцетина и глюкозы первый этап – превращение глюкозы в интермедиат ангидропиранозу, второй этап будет реакция кверцетина с интермедиатом. Рассмотрим вариант взаимодействия кверцетина активной гидроксильной группой при атоме углерода C3 (рис.1a) и образование изокверцитрина в качестве продукта. На этом этапе будут происходить взаимодействие атома углерода C1 ангидропиранозы с атомом углерода C3 кверцетина через мостиковый атом кислорода с отщеплением молекулы воды, перенос молекулы воды к циклу ангидропиранозы и раскрытие цикла интермедиата-ангидропиранозы присоединением воды по плечам цикла. Понятно, что состав образующихся продуктов зависит от реакционной способности центров взаимодействия. С одной стороны, известна повышенная реакционная способность первично-спиртовой гидроксильной группы при C6 глюкопиранозы (рис.1б) [11]. Но и гликозидный атом углерода C1 также обладает повышенной реакционной способностью. Анализируем вариант заметного превышения активности C6 над C1. Предположим, происходит образование на первом этапе 1,6-ангидропиранозы, на втором этапе произойдет присоединение атома C6 глюкопиранозы через кислородный мостик к атому C3 кверцетина. В результате должен образоваться продукт, не являющийся изокверцитрином. Следовательно, нашим условиям удовлетворяют ангидропиранозы с занятым атомом C6 глюкопиранозы и с о свободным атомом C1, с образованием цикла через C6-O-C2, C3, C4. Другими

словами, пригодны следующие варианты интермедиатов: 2,6-, 3,6-, 4,6-ангидропиранозы. Сравнение изменения состояния системы при образовании гликозидов кверцетина через атомы углерода C1 или C6 глюкопиранозы показывает их примерную эквивалентность [4]. Это не позволяет однозначно исключить 1,6-ангидропиранозу из числа возможных интермедиатов.

Термодинамическая оценка взаимодействия кверцетина с интермедиатами-ангидроглюкопиранозами

Были рассчитаны изменения энергии Гиббса для взаимодействия кверцетина с интермедиатами-ангидропиранозами, имеющими внутренний цикл с участием атома углерода C6 (табл.6).

Таблица 6. Изменение энергии Гиббса (кДж/моль) при взаимодействии кверцетина с интермедиатами-ангидропиранозами от температуры (К)

Table 6. Changes in the Gibbs free energy (kJ/mol) during interaction between quercetin and the anhydro-*pyranose* intermediates vs temperature (K)

Соединение\темп., К	300	500
1,6-ангидроглюкопираноза	57	87
2,6-ангидроглюкопираноза	55	88
3,6-ангидроглюкопираноза	36	53
4,6-ангидроглюкопираноза	-76	-59

Анализируя таблицу, отметим:

– все значения изменения энергии Гиббса находятся в диапазоне влияния внешних факторов, возможно существование всех названных форм, как интермедиатов превращения глюкозы;

– самыми малыми значениями обладают варианты участия 3,6- и 4,6-ангидропираноз; последний вариант, предполагавший ангидропиранозу с повышенным значением ΔG образования приводит к самому вероятному маршруту вторичного взаимодействия (понижению значения энергии Гиббса);

– сравнение значений ΔG при разных температурах может свидетельствовать о том, что реакция взаимодействия кверцетина с интермедиатом возможна и при пониженной температуре, но при этом вероятность образования интермедиата также понижена; это противоречие относится к термическому взаимодействию кверцетина с глюкозой;

– предполагается, что применение механохимической обработки снижает активационный барьер, и, соответственно, снимает упомянутое противоречие, когда дополнительный подвод энергии на первом этапе (образование интермедиата-ангидропиранозы) происходит без повышения температуры всей системы, что благоприятно сказывается на протекании второй стадии взаимодействия кверцетина с ангидропиранозой.

Выводы

– Известный факт отсутствия прямого (термического) взаимодействия кверцетина и глюкозы получил подтверждение на основе термодинамической оценки. Результаты этой оценки говорят о маловероятности процесса прямого взаимодействия до 600 К. В этой области для реагента глюкозы происходит отщепление молекулы воды от молекулы глюкозы и образование ангидроглюкопиранозы, являющейся промежуточным продуктом (интермедиатом). Сравнение вариантов образования, и, соответственно, различных маршрутов реагирования кверцетина с интермедиатами показывает допустимость их протекания. Интересно отметить, что не самый выгодный маршрут образования 4,6-ангидроглюкопиранозы ΔG образования = +88 кДж/моль приводит, в дальнейшем, к энергетически выгодному взаимодействию кверцетина с этим интермедиатом ΔG реакции = -59 кДж/моль.

– Влияние механохимической обработки подразумевается в снижении активационного барьера стадии образования интермедиата, что экспериментально проявляется как снижении энергии активации первой стадии нагрева глюкозы.

Список литературы

1. David A.V.A., Arulmol R., Parasuraman S. Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid // *Pharmacogn Rev.* 2016. 10(20). P. 84–89.
2. Lomovsky O., Lomovsky I. Enhancing extraction processes in food industry. Taylor & Francis Group – Boca Raton: London – NY, 2012. P. 361–385.
3. Orlov D.V., Lomovsky O.I., Lomovsky I.O. The first solid state glycosylation of quercetin

// IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2017. V. 292. 012036.

4. Mamylov S.G., Lomovsky O.I. Modelling of bonding energy in the glycosides of quercetin and anomers of D-glucopyranose and L-rhamnopyranose // *Chemistry for Sustainable Development*. 2019. V. 27. P. 13–316.

5. Frisch M.J., et al. Gaussian 09, Revision A.02 // Gaussian, Inc., Wallingford CT. 2009.

6. Mamylov S.G., Skripkina T.S., Tikhova V.D., Bychkov A.L., Lomovsky O.I. Thermal analysis of mechanochemically activated humic acids of brown coal // *J. Phys.: Conf. Ser.* 2020. V. 1675. 012093.

7. Разложение глюкозы – NETZSCH анализ и тестирование [Электронный ресурс] / Официальный сайт <https://www.netzsch-thermal-analysis.com/ru/materialy-primenenie/us-applications/razlozhenie-gljukozy>. Дата обращения 20.05.2019.

8. Everaldo Moreira da Costa et. al. Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids // *Therm. Acta.* 2002. V. 392–393. P. 79–84.

9. Borghetti G.S., Carini J.P., Honoratob S.B., Ayalab A.P., Moreirac J.C.F., Bassani V.L. Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state // *Therm. Acta.* 2012. V. 539. P. 109–114.

10. Mamylov S., Lomovsky I., Lomovsky O. Thermal analysis of components of mechanochemical interaction of quercetin and glucose // *Book of Abstracts CEEC-TAC5&Medicta-2019*, Roma, Italy, 2019. P. 169.

11. Кочетков Н.К., Бочков А.Ф., Дмитриев Б.А., Усов А.Н., Чижов О.С., Шибаев В.И. Химия углеводов. Химия: М., 1967. P. 165–188.

12. Мамылов С.Г. Моделирование энергии состояния целлюлозного звена. Mechanochemical interaction // *Фундаментальные проблемы современного материаловедения*. 2020, Т. 17, № 4. С. 443–448.

Информация об авторах

С. Г. Мамылов – кандидат химических наук, научный сотрудник Института химии твердого тела и механохимии СО РАН.

И. О. Ломовский – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией Института химии твердого тела и механохимии СО РАН.

О. И. Ломовский – доктор химических наук, главный научный сотрудник Института химии твердого тела и механохимии СО РАН.

References

1. David, A. V. A., Arulmol, R. & Parasuraman, S. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: a bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev.*, 10(20), 84–89.

2. Lomovsky, O. & Lomovsky, I. (2012). Enhancing extraction processes in food industry. Taylor & Francis Group – Boca Raton: London – NY. 361–385.

3. Orlov, D. V., Lomovsky, O. I. & Lomovsky, I. O. (2017). The first solid state glycosylation of quercetin. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 292, 012036.

4. Mamylov, S. G. & Lomovsky, O. I. (2019). Modelling of bonding energy in the glycosides of quercetin and anomers of D-glucopyranose and L-rhamnopyranose. *Chemistry for Sustainable Development*, 27, 13–316.

5. Frisch, M. J., et al. (2009). Gaussian 09, Revision A.02. *Gaussian, Inc., Wallingford CT*.

6. Mamylov, S. G., Skripkina, T. S., Tikhova, V. D., Bychkov, A. L. & Lomovsky, O. I. (2020). Thermal analysis of mechanochemically activated humic acids of brown coal. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 1675, 012093.

7. Razlozhenie-gljukozy – NETZSCH analyzing and testing [Elektronnyy resurs] / Ofitsial'nyy sayt <https://www.netzsch-thermal-analysis.com/ru/materialy-primenenie/us-applications/razlozhenie-gljukozy>. Data obrashcheniya 20.05.2019.

8. Everaldo Moreira da Costa et. al. (2002). Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. *Therm. Acta.*, 392–393, 79–84.

9. Borghetti, G. S., Carini, J. P., Honoratob, S. B., Ayalab, A. P., Moreirac, J. C. F. & Bassani, V. L. (2012). Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state. *Therm. Acta.*, 539, 109–114.

10. Mamylov, S., Lomovsky, I. & Lomovsky, O. (2019). Thermal analysis of components of mechanochemical interaction of quercetin and glucose. *Book of Abstracts CEEC-TAC5&Medicta-2019*, Roma, Italy. 169.

11. Kochetkov, N. K., Bochkov, A. F., Dmitriev, B.A., Usov, A.N., Chizhov, O. S. & Shibaev, V. I. (1967). Carbohydrate Chemistry. *Khimiya: Moscow*. P. 165–188. (In Russ.).

12. Mamylov, S. G. (2020). Simulation of the energy of the state of the cellobiose unit. Mechanochemical impact. *Fundamental'nye problemy sovremennogo materialovedeniya (Basic Problems of Material Science (BPMS))*, 4(17), 443–448. (In Russ.).

Information about the authors

S. G. Mamylov – Candidate of Chemical Sciences, Researcher, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS.

I. O. Lomovsky – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Head of Laboratory, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS.

O. I. Lomovsky – Doctor of Chemical Sciences, Chief Researcher, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 18.07.2022; одобрена после рецензирования 25.07.2022; принята к публикации 29.07.2022.

The article was received by the editorial board on 18 July 22; approved after reviewing on 25 July 22; accepted for publication on 29 July 22.