

Научная статья

1.3.8. Физика конденсированного состояния (физико-математические науки)

УДК 544.3+544.18

doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2024.04.010

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КВЕРЦЕТИНА С СЕРОТОНИНОМ. ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Сергей Геннадьевич Мамылов<sup>1†</sup>, Игорь Олегович Ломовский<sup>2</sup>, Олег Иванович Ломовский<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Кутателадзе, 18, 630090, Новосибирск, Россия

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

<sup>2</sup> lomovsky@solid.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8269-033X>

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

**Аннотация.** Кверцетин – природный флавоноид, антиоксидант. Серотонин – один из нейромедиаторов нервной системы человека, известный как «гормон счастья». Серотонин токсичен при внутривенном введении. Используемая в фармацевтике форма серотонина – соль адипиновой кислоты – обладает меньшей токсичностью, чем чистый серотонин. С учетом наличия в структуре обоих реагентов ряда активных химических групп полезно оценить возможность образования различных по составу и строению соединений названных веществ. Проведено квантово-химическое моделирование возможных сочетаний в системе «кверцетин-серотонин» в программе Gaussian 09, B3LYP/6-31+G\*\*, модели «газ» (без учета окружающей среды) и водного окружения. Для каждого из вариантов находились энергии Гиббса (G) реагентов, возможных продуктов реакции и изменение  $\Delta G$  различных маршрутов превращения. Полученные результаты показывают, что минимум изменения энергии Гиббса реакции отмечается при взаимодействии кверцетина с серотонином по типу образования аммонийной соли. Перспективным может оказаться вариант взаимодействия кверцетина по 5 положению из активных гидроксильных групп с аминогруппой серотонина. В этом случае оказывается возможной прямая реакция в так называемой «газовой» среде, обратная реакция становится возможной при изменении среды на водную. Такой маршрут реакции может реализоваться при проведении прямого твердофазного механохимического синтеза с последующим использованием комплекса «кверцетин-серотонин» в водосодержащей среде, например, в организме человека. После попадания продукта в воду термодинамически выгодным оказывается гидролиз комплекса на исходные целевые компоненты.

**Ключевые слова:** кверцетин, серотонин, моделирование энергии Гиббса при взаимодействии.

**Благодарности:** Работа выполнена в рамках государственного задания ИХТТМ СО РАН (проект № 121032500067-9) Работа была выполнена с использованием ресурсов ЦКП Сибирский Суперкомпьютерный Центр ИВМиМГ СО РАН.

**Для цитирования:** Мамылов С.Г., Ломовский И.О., Ломовский О.И. Взаимодействие кверцетина с серотонином. Термодинамическая оценка // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. 2024. Т. 21, № 4. С. 497–501. doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2024.04.010.

Original article

## INTERACTION OF QUERCETIN WITH SEROTONIN. THERMODYNAMIC EVALUATION

Sergey G. Mamylov<sup>1†</sup>, Igor O. Lomovsky<sup>2</sup>, Oleg I. Lomovsky<sup>3</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, Kutateladze Str., 18, Novosibirsk, 630128, Russia

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

<sup>2</sup> lomovsky@solid.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8269-033X>

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

**Abstract.** Quercetin is a natural flavonoid and antioxidant. Serotonin is one of the neurotransmitters of the human nervous system, known as the "hormone of happiness". Serotonin is toxic when administered intravenously. The possibilities of binding serotonin to adipic acid are known to eliminate the problem of toxicity. From this point

of view, it may be useful to introduce a complex of serotonin with quercetin into the body, where the complex could safely break down into components. In the future, each of the components could exhibit its target properties. It is necessary to assess the possibility of the formation of complexes of these substances that differ in composition and structure. Quantum chemical modeling of possible combinations in the quercetin-serotonin system was carried out in the Gaussian 09, B3LYP/6-31+G\*\* program, the «gas» model (excluding the environment) and the aquatic environment. For each of the variants, the Gibbs energies (G) of both reagents, possible reaction products, and a change  $\Delta G$  in the named transformation routes were found. The results obtained show that the minimum change in the Gibbs energy of the reaction is observed when quercetin interacts with serotonin according to the type of ammonium salt formation. A promising option may be the interaction of quercetin at the 5 position of the active hydroxyl groups with the amine nitrogen of serotonin. In this case, a direct reaction in the so called «gas» is possible, the reverse reaction becomes possible when the medium changes to an aqueous one. This situation can be realized by conducting a direct reaction in mechanochemical synthesis followed by the transfer of the quercetin-serotonin complex into an aqueous medium, for example, into the body. Then, it turns out to be thermodynamically advantageous to hydrolyze the complex into the initial target components.

**Keywords:** quercetin, serotonin, Gibbs energy modeling during interaction.

**Acknowledgements:** The work was supported by the Project of ISSCM SB RAS No. 121032500067-9. 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.

**For citation:** Mamylov, S. G., Lomovsky, I. O. & Lomovsky, O. I. (2024). Interaction of quercetin with serotonin. Thermodynamic evaluation. *Fundamental'nye problemy sovremennogo materialovedeniya (Basic Problems of Material Science (BPMS))*, 21(4), 497–501. (In Russ.). doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2024.04.010.

## Введение

Имеются отдельные сведения об антиоксидантной перспективности солей серотонина с адипиновой кислотой и композитов серотонина с аминокислотами [1, 2] с точки зрения применения в фармацевтике, ветеринарии и пищевой промышленности. В случае взаимодействия с адипиновой кислотой вероятно образование аммонийной соли с донорно-акцепторным типом связи. Композит получался взаимодействием более слабых кислот с серотонином при механической обработке смесей твердых соединений [3].

Встает вопрос о наиболее вероятных маршрутах реакции взаимодействия кверцетина и серотонина, образования солей и композитов с учетом наличия в структурах соединений ряда потенциально активных кислотных фенольных и щелочных азотсодержащих групп.

*Цель* настоящей работы – квантово-химическое моделирование энергии Гиббса системы «кверцетин-серотонин», определения изменения энергии в ходе реакции и термодинамическая оценка вероятности образования продуктов взаимодействия с участием различных активных групп.

## Методология

Квантово-химическое моделирование термодинамических параметров различных соеди-

нений кверцетина и серотонина проводилось в программном пакете Гауссиан-09 (G09) [4], модель расчета B3LYP. Использовался базисный набор 6-31+G\*\*, диффузная компонента базиса учитывает заряд анионов. Моделирование без учета взаимодействия с внешним окружением обозначено термином «газ». Моделирование в водной среде учитывалось моделью PCM. Изменение энергии Гиббса в ходе реакции рассчитывалось как:

$$\Delta G = \Sigma G(\text{products}) - \Sigma G(\text{reagents}).$$

## Результаты и обсуждение

Объект исследования флавоноид кверцетин – 3,3',4',5,7-пентагидроксилаванон (рис.1), брутто-формула  $C_{15}H_{10}O_7$ . Потенциально все гидроксильные группы кверцетина – реакционноспособные [5,6]. Кверцетин может выступать в качестве слабой кислоты в реакциях взаимодействия с щелочными агентами и в реакциях этерификации, например, с углеводами [7].

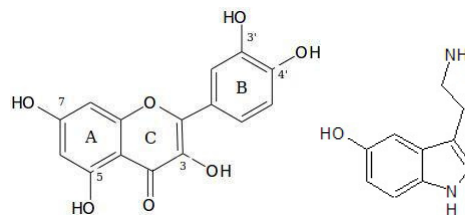


Рис.1. Структурные формулы кверцетина и серотонина

Fig.1. Structural formula of quercetin and serotonin

Объект исследования серотонин – 5-гидрокситриптамин, 5-НТ – один из основных нейромедиаторов. Брутто-формула –  $C_{10}H_{12}N_2O$ . Может выступать в качестве слабой кислоты при взаимодействии гидроксильной группы с щелочными агентами, величина рК порядка 10 [8]. В структурной формуле серотонина можно отметить присутствие атомов азота в составе индольного гетероцикла и в концевой аминогруппе. Считается [9], что первый из них малоактивен в мягких условиях, тогда как второй тип способен к реагированию в реакциях кислотно-основного взаимодействия.

Рассмотрим маршруты образования возможных типов соединений при взаимодействии серотонина и кверцетина:

– ether – гидроксильные группы кверцетина и серотонина взаимодействуют, образуя мостиковую кислородную связь, аналогичную простым эфирам или углеводам;

– amino – взаимодействие гидроксильной группы кверцетина и аминогруппы серотонина приводит к образованию мостиковой азотной связи; вышеперечисленные соединения обладают ковалентным типом связи между остовами кверцетина и серотонина;

аммо – гидроксильная группа кверцетина или карбоксильная группа образуют комплекс, подобный аммонийным солям; тип химической связи в комплексе – донорно-акцепторная.

Донорно-акцепторный тип связи, являясь разновидностью ковалентной связи, тем не менее, характеризуется меньшим значением энергии связи – до значений порядка сотни кДж/моль против сотен кДж/моль [9]. Соответственно, образующиеся соединения (комплексы) менее устойчивы и распадаются при относительно слабом воздействии.

Условные обозначения возможных комбинаций молекул серотонина и кверцетина:

ser, qrc – молекулярные формы серотонина и кверцетина;

qrc3, qrc3', qrc4', qrc5, qrc7 – положение реакционноспособного гидроксильного атома кислорода в кверцетине, согласно рис. 1;

образующееся в результате взаимодействия соединения обозначается, например, qrc5-ammo-ser, где ammo – тип связи между молекулярными остатками кверцетина и серотонина.

В таблице 1 приведены полученные в результате моделирования значения энергии Гиббса рассматриваемых соединений.

**Таблица 1.** Энергия Гиббса соединений кверцетина и серотонина, Хартри

**Table 1.** Gibbs energy of quercetin and serotonin compounds, Hartree

Соединение	«Газ»	Водная среда
qrc	-1104,052173	-1104,081013
qrc3-amino-ser	-1600,525156	-1600,559533
qrc3-ammo-ser	-1676,962108	-1676,993811
qrc3-ether-ser	-1600,518107	-1600,546306
qrc3'-amino-ser	-1600,519985	-1600,555545
qrc3'-ammo-ser	-1676,942458	-1676,981741
qrc3'-ether-ser	-1600,504895	-1600,540332
qrc4'-amino-ser	-1600,522210	-1600,558746
qrc4'-ammo-ser	-1676,939054	-1676,981930
qrc4'-ether-ser	-1600,506066	-1600,541585
qrc5-amino-ser	-1600,533701	-1600,565156
qrc5-ammo-ser	-1676,948899	-1676,981727
qrc5-ether-ser	-1600,506232	-1600,541305
qrc7-amino-ser	-1600,518623	-1600,558009
qrc7-ammo-ser	-1676,939806	-1676,979370
qrc7-ether-ser	-1600,500947	-1600,541311

Данные энергии Гиббса применены для расчета  $\Delta G$  протекания реакции.

**Таблица 2.** Изменение энергии Гиббса протекания реакции, кДж/моль

**Table 2.** Change in Gibbs energy of the reaction, kJ/mol

Реакция	«Газ»	Водная среда
qrc+ser-> qrc3-amino-ser+h2o	109,09	117,88
qrc+ser-> qrc3-ammo-ser	-57,24	-24,56
qrc+ser-> qrc3-ether-ser+h2o	127,60	152,61
qrc+ser-> qrc3'-amino-ser+h2o	122,67	128,35
qrc+ser-> qrc3'-ammo-ser	-5,65	7,13
qrc+ser-> qrc3'-ether-ser+h2o	162,28	168,29
qrc+ser-> qrc4'-amino-ser+h2o	116,82	119,95
qrc+ser-> qrc4'-ammo-ser	3,29	6,63
qrc+ser-> qrc4'-ether-ser+h2o	159,21	165,00
qrc+ser-> qrc5-amino-ser+h2o	86,65	103,12
qrc+ser-> qrc5-ammo-ser	-22,56	7,16
qrc+ser-> qrc5-ether-ser+h2o	158,77	165,74
qrc+ser-> qrc7-amino-ser+h2o	126,24	121,88
qrc+ser-> qrc7-ammo-ser	1,32	13,35
qrc+ser-> qrc7-ether-ser+h2o	172,65	165,72

Анализируя образование комбинаций кверцетина и серотонина, отметим:

– протекание реакций с образованием ковалентной связи и образованием молекулы во-

ды в качестве продукта реакции сопровождается значительным увеличением  $\Delta G$  до уровня порядка сотни кДж/моль, что фактически равносильно запрету протекания amino и ether маршрутов;

– протекание реакции без выделения молекулы воды и образование продукта по донорно-акцепторному ammo маршруту сопровождается либо отрицательным значением  $\Delta G$  (разрешено самопроизвольное протекание реакции), либо положительным с небольшим значением 10–30 кДж/моль.

Последний тезис представляется интересным. Небольшие изменения  $\Delta G$  реакции при переходе из среды «газ» в водную среду находятся внутри интервала значений протекания реакции. Это приводит к тому, что проведя реакцию в среде «газ», получим ammo-тип соединения кверцетина с серотонином. Подвергнув этот продукт дальнейшему гидролизу, получим термодинамически разрешенный распад ammo-соединения на исходные компоненты.

Таким образом, первая стадия образования (синтетическая) может быть проведена в реакторе без отбора воды и сдвигу реакции в сторону образования продукта, далее происходит транспорт активного соединения (вторая стадия), третья стадия эквивалентна помещению продукта в водно-содержащую среду (например, организм) и образованию целевых раздельных компонентов «кверцетин» и «серотонин». Отметим, что внутри семейства ammo-типа соединений кверцетина и серотонина не все возможные сочетания могут привести к образованию продукта. Так, соединение qrc3-ammo-ser, образованное с  $\Delta G < 0$ , должно быть устойчивым и обратная реакция распада окажется термодинамически невыгодной: реакция гидролиза является обратной к приведенной в последнем столбце таблицы 2 и  $\Delta G(\text{гидролиза}) > 0$ . Оптимальным представляется образование ammo-комплекса «кверцетин-серотонин», связанного через 5 положение: при этом  $\Delta G(\text{образования, «газ»}) < 0$ ,  $\Delta G(\text{гидролиза}) = -\Delta G(\text{«водн. среда»}) < 0$ , разность значений  $\Delta \Delta G = \Delta G(\text{«газ»}) - \Delta G(\text{«водн. среда»})$  максимальна.

Протекание реакции образования соединений кверцетина и серотонина по ammo-маршруту должно проводиться в достаточно мягких условиях, чтобы не инициировать синтез соединений с образованием ковалентной связи. Кроме того, среда «газ» может быть а-

социирована с механохимическим реактором. Можно предположить, что мягкое механохимическое воздействие окажется перспективным вариантом.

## Выводы

Проведено квантово-химическое моделирование взаимодействия кверцетина и серотонина. Определены значения энергии Гиббса возможных структур и реакций взаимодействия.

Показано, что взаимодействие кверцетина и серотонина по типу образования аммонийной соли термодинамически выгодно.

Оптимальным оказывается комплекс qrc5-ammo-ser. В рассматриваемом маршруте предполагается взаимодействие в среде «газ», в дальнейшем образующийся комплекс может гидролизироваться при помещении в водно-содержащую среду с образованием кверцетина и серотонина.

## Список литературы

1. Renza-Diaz V., Gonzalez-Hernández M., Pantoja K.D., D'Vries R.F. Mechanochemical treatment of quercetin and curcumin to obtain eutectic mixtures with high antioxidant activity // *Cryst. Eng. Comm.* 2021. V. 23, N 28. P. 4985–4993.
2. Minode M., Kadota K., Kawabata D., Yoshida M., Shirakawa Y. Enhancement in dissolution behavior and antioxidant capacity of quercetin with amino acids following radical formation via mechanochemical technique // *Advanced Powder Technology.* 2022. V. 33, N 5. 103582.
3. Lomovsky O.I., Lomovskiy I.O., Orlov D.V. Mechanochemical solid acid/base reactions for obtaining biologically active preparations and extracting plant materials // *Green Chem. Lett. Rev.* 2017. V. 10, Is. 4. P. 171–185.
4. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
5. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстикова Г.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое изд-во ГЕО, 2007. 232 с.
6. Георгиевский В.П., Рыбаченко А.И., Казаков А.Л., Физико-химические и аналитические характеристики флавоноидных соединений. Ростов: Изд-во РГУ. 1988. 144 с.
7. Мамылов С.Г., Ломовский О.И. Моделирование энергии связывания в гликозидах квер-

цетина и аномера D-глюкопиранозы или L-рамнопиранозы // Химия в интересах устойчивого развития. 2019. № 27. С. 313–316.

8. 2-Amino-3-hydroxyoctadecyl dihydrogen phosphate: [Электронный ресурс] – Режим доступа <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/520>. Дата обращения: 24.08.24.

9. Химическая энциклопедия, ред. Н.С. Зефирова, М.: Большая Российская Энциклопедия, 1999. Т. 5. 783 с.

### 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, профессор, главный научный сотрудник Института химии твердого тела и механохимии СО РАН.

### References

1. Renza-Diaz, V., Gonzalez-Hernández, M., Pantoja, K. D. & D'Vries, R. F. (2021). Mechanochemical treatment of quercetin and curcumin to obtain eutectic mixtures with high antioxidant activity. *Cryst. Eng. Comm.*, 23(28), 4985–4993.

2. Minode, M., Kadota, K., Kawabata, D., Yoshida, M. & Shirakawa, Y. (2022). Enhancement in dissolution behavior and antioxidant capacity of quercetin with amino acids following radical formation via mechanochemical technique. *Advanced Powder Technology*, 33(5), 103582.

3. Lomovsky, O. I., Lomovskiy, I. O. & Orlov, D. V. (2017). Mechanochemical solid acid/base re-

actions for obtaining biologically active preparations and extracting plant materials. *Green Chem. Lett. Rev.*, 10(4), 171–185.

4. (2013). Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT.

5. Korylkin, D. Yu., Abilov, Zh. A., Muzychkina, R. A. & Tolstikov, G. A. (2007). Natural flavonoids. Novosibirsk, Academic GEO Publishers. P. 232. (In Russ.).

6. Georgievsky, V. P., Rybachenko, A. I. & Kazakov, A. L. (1988). Fiziko-khimicheskie i analiticheskie kharakteristiki flavonoidnykh soedineniy. Rostov: Izd. RGU. P. 144. (In Russ.).

7. 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), 279–282. (In Russ.).

8. 2-Amino-3-hydroxyoctadecyl dihydrogen phosphate: [Electronic resource] – Access mode <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/520>. Date of the application: 24.08.24.

9. (1999). Khimicheskaya enciklopediya, N.S. Zefirov, M.: Bolshaya Rossiyskaya Enciklopediya. V. 5. P. 783. (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, Professor, 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 02.09.2024; одобрена после рецензирования 07.10.2024; принята к публикации 02.12.2024.

The article was received by the editorial board on 02 Sept. 2024; approved after reviewing 07 Oct. 2024; accepted for publication 02 Dec. 2024.