

УДК 546.6:546.65

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ СОЛЕЙ С Li^+ И Na^+ МЕТОДОМ ЯМР В ВОДНОМ РАСТВОРЕ И ТВЕРДОМ СОСТОЯНИИ

© 2011 В.А. Волюнкин*, А.В. Пачуев, А.Н. Пирогова, В.Т. Паниюшкин, А.Я. Шурыгин

*Кубанский государственный университет, Краснодар**Статья поступила 8 июня 2010 г.**С доработки — 11 февраля 2011 г.*

Проведено исследование форм и структуры комоновой кислоты и ее солей с Na^+ и Li^+ в растворе и твердом состоянии методами мультіядерной ЯМР спектроскопии. Показано образование в твердом состоянии комоновой кислоты димерных структур; установлено, что двузамещенные соли натрия и лития имеют различную структуру.

Ключевые слова: комоновая кислота, CP-MAS, MQ-MAS, wPMLG, ЯМР спектроскопия.

Комоновая (5-окси- γ -пирон-2-карбоновая) кислота обладает важными химическими и биохимическими свойствами [1, 2]; проявляет, в частности, ярко выраженную антирадикальную и антиоксидантную активность. Считается, что комоновая кислота оказывает влияние на функционирование медленных натриевых каналов и может рассматриваться как действующий компонент для создания препаратов, купирующих болевой синдром [3]. Рассматривается также использование данного препарата для антистрессовой терапии и лечения последствий применения опиатов [4–6]. Возможно, что именно она в большей степени обуславливает и терапевтический эффект некоторых лекарственных препаратов.

Вследствие наличия нескольких координационно-активных групп кислота и ее производные образуют комплексы различной структуры и состава со многими *d*- и *f*-элементами; известны также соединения со щелочными металлами [4]. Предполагается, что биологически более активными формами является не сама комоновая кислота, а именно комплексные соединения и соли. Поэтому целью данной работы было исследование структурных особенностей комоновой кислоты и ее солей как в растворе, так и в твердом состоянии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Комоновую кислоту выделяли из препарата "Бализ" методом ВЭЖХ. Получение и выделение в твердом виде дизамещенных солей натрия и лития проводили по методике, описанной в [7].

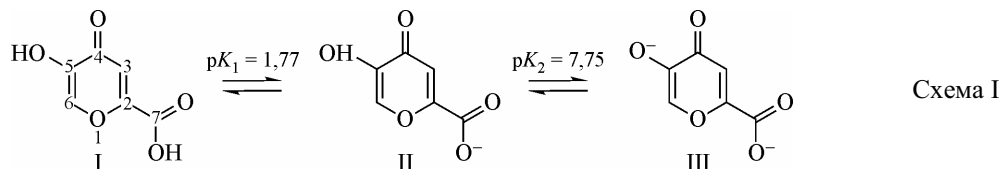
Спектры ЯМР получены на спектрометре JEOL ECA-400. Исследование кислоты проводили в растворе 10 % D_2O / 90 % H_2O в интервале pH 0,9–12. В качестве стандарта использовали DSS.

Спектры порошков комоновой кислоты и комоноватов лития и натрия снимали в 4 мм роторе. Протонные спектры получали с помощью методики "wPMLG-3" [8]. Скорость вращения 11,2 кГц, количество накоплений 30. Для ^{13}C использовали методику CP MAS, скорость вращения образца 15 кГц. Для ^7Li и ^{23}Na применяли MAS и MQ-MAS [9].

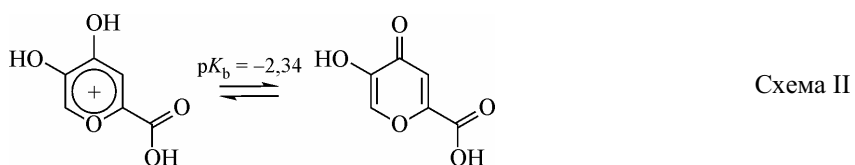
* E-mail: vva@chem.kubsu.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

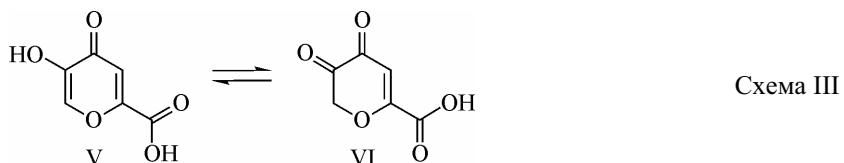
В водном растворе коменовой кислоты присутствует ряд равновесий. Во-первых, протолитическое равновесие (на схеме указаны значения, определенные спектрометрически [10] с экстраполяцией ионной силы на ноль).



В сильноокислой среде (0,001 М раствор в H₂SO₄) согласно данным УФ спектроскопии [10] карбонильная группа коменовой кислоты подвергается протонизации. Определенная $pK_b = -2,34 \pm 0,10$.



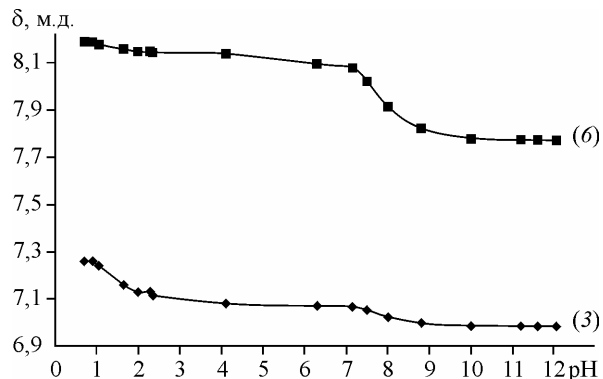
Кроме того, может реализовываться и таутомерное равновесие



Проведенное нами исследование водных растворов коменовой кислоты методами ¹H и ¹³C ЯМР подтверждает справедливость вышеприведенных схем. В спектре ¹H ЯМР водного раствора коменовой кислоты вследствие процессов обмена наблюдаются только два сигнала от протонов (3) и (6). Зависимость химических сдвигов от величины pH показана на рис. 1. Рассчитанные значения констант равновесия $pK_1 = 1,58 \pm 0,10$, $pK_2 = 7,75 \pm 0,10$ коррелируют с литературными данными (схема I—III). Равенство интегральных интенсивностей сигналов (3) и (6) позволяет заключить, что в водном растворе во всем исследованном диапазоне pH таутомерное равновесие практически полностью смещено в сторону формы V.

Данные ¹³C ЯМР для некоторых значений pH приведены в табл. 1 в сравнении с данными из [11] для раствора в DMSO-d₆, в котором карбоксильная группа ионизирована незначительно. Этим и обуславливается основное различие со спектром водного раствора (pH 2,29). Смещение сигнала (7) в слабое поле наблюдается и при дальнейшем депротонировании карбоксильной группы (pH 4,11). При последующем увеличении pH начинается депротонирование гидроксо-группы пиринового кольца (pH 6,89), что приводит к стабилизации электронной системы и увеличению электронной плотности на ядре (7). Смещение сигналов (4) и (5) соответствует депротонированию гидроксильной группы пиринового кольца. В отличие от протонных спектров при увеличении pH изменения положения сигналов углерода (3) и (6) практически не наблюдается. В табл. 2 приве-

Рис. 1. Зависимость химических сдвигов протонов коменовой кислоты от величины pH водного раствора



Т а б л и ц а 1

Величины химических сдвигов ^{13}C (м.д.)
коеновой кислоты в водном растворе

Атом	рН				ДМСО [11]
	2,29	4,11	6,89	8,38	
(2)	157,34	158,65	157,30	156,92	152,6
(3)	115,04	114,47	113,96	113,75	115,6
(4)	177,07	178,02	179,73	180,05	173,3
(5)	146,37	146,14	150,91	151,64	147,3
(6)	142,25	142,07	142,41	142,33	140,4
(7)	164,60	165,33	166,06	166,08	160,5

Т а б л и ц а 2

Величины химических сдвигов ^{13}C (м.д.) коеновой
кислоты и ее солей в твердом состоянии (СР-МАС
15 кГц) в сравнении со сдвигами ^{13}C коеновой
кислоты в водном растворе

Атом	Раствор (рН 2,29)	Кислота	Коенат лития	Коенат натрия
(2)	157,34	156,75	155,00	147,97
(3)	115,04	111,79	114,31	109,13
(4)	177,07	171,59	183,58	179,82
(5)	146,37	148,32		
(6)	142,25	142,33	142,79	136,24
(7)	164,60	156,75	157,20	155,09

дены данные ^{13}C (СР МАС) для коеновой кислоты и ее дизамещенных солей в сравнении с данными для водного раствора при значении рН 2,29.

В спектроскопии ЯМР твердого тела спектры ^1H MAS органических молекул при умеренных частотах вращения (до 20 кГц) обычно плохо разрешены вследствие сильного диполь-дипольного взаимодействия. Для коеновой кислоты в указанном диапазоне также не удалось получить удовлетворительного разрешения. Поэтому были опробованы несколько методик подавления диполь-дипольного взаимодействия. Для исследуемых объектов оптимальной оказалась методика wPMLG3 [8]. Коэффициент масштабирования составлял 0,597. Спектры коеновой кислоты и ее солей приведены на рис. 2.

В спектре коеновой кислоты наблюдается два сигнала протонов (3) и (6) (7,2 и 8,5 м.д.), широкий сигнал на ~3 м.д. (координационная и адсорбированная H_2O) и сигнал на 12,5 м.д. карбоксильной группы, сливающийся с широким сигналом группы ОН пиренового кольца. Положение сигналов протонов (3) и (6) в порошке коррелирует со значениями, полученными для водного раствора при рН < 1 (7,27 и 8,19 м.д. соответственно). Таким образом, по структуре в твердом состоянии коеновая кислота мало отличается от аналогичных производных γ -пиренов [12, 13]. Она состоит из димеров, образованных за счет водородных связей, которые могут возникать как между карбоксильными группами [7], так и с участием карбонильного кислорода и гидроксильной группы пиренового кольца. В свою очередь, такие димеры могут сшиваться с образованием сэндвичевых структур, в которых кетонные группы одной молекулы связаны с карбоксильной группой другой молекулы, образуя структуры, аналогичные коричной кислоте [14].

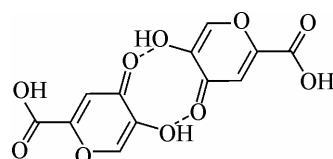


Схема IV

В спектрах солей сигналы протонов карбоксильной и ОН-групп исчезают. Это согласуется со спектрами ^{13}C , в которых наблюдаются существенные слабопольные сдвиги сигналов (4) и (7) (см. табл. 2). В протонных спектрах коената натрия сигналы обоих протонов накладываются друг на друга. В спектре ^1H ЯМР коената лития наблюдается два сигнала протонов с интенсивностью 2:1, что может свидетельствовать о нахождении его в твердом виде в форме VI (дикетонная форма). Явное отличие между спектрами литиевой и натриевой солей проявляется и в спектрах ^{13}C . Например, слабый сдвиг сигнала (5) незначителен для соли натрия, но имеет существенно большее значение для соли лития.

В дополнение к данным ^1H и ^{13}C были получены спектры ЯМР на ядрах ^7Li и ^{23}Na . Статический спектр ^7Li представляет собой широкий сигнал. В ^7Li MAS происходит существенное сужение сигнала, но тонкая структура не проявляется. В спектре ^{23}Na MAS коената натрия на-

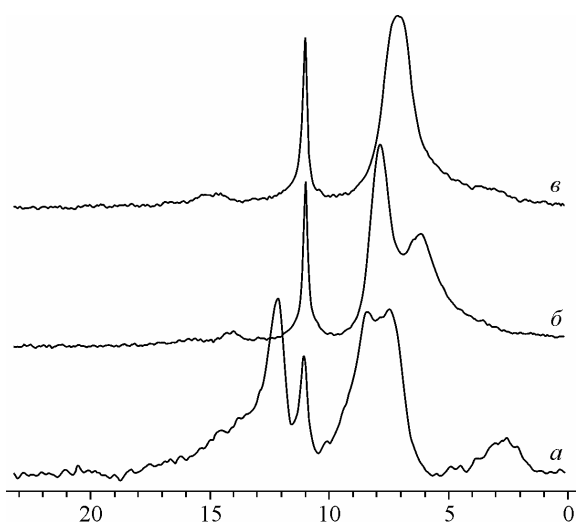


Рис. 2 (слева). Спектры ^1H ЯМР порошков: *a* — коменовой кислоты, *б* — комената лития и *в* — комената натрия

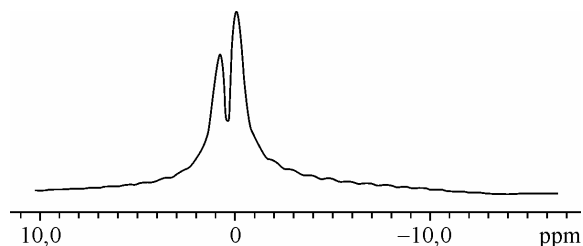


Рис. 3. ^{23}Na MQ-MAS комената натрия

блюдается уширенный за счет квадрупольного взаимодействия сигнал. Спектры ^{23}Na чувствительны главным образом к окружению иона (положение, геометрия и тип координирующих групп), а также к межзатомным расстояниям $\text{Na}-\text{O}$. Для разделения сигналов был получен MQ-MAS спектр (3Q-MAS Z фильтрацией). На рис. 3 приведена проекция спектра на ось F_2 . В нем наблюдается два сигнала, соответствующих координации иона Na^+ соответственно по карбоксильной группе и карбонильному кислороду и гидроксилу пиринового кольца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование форм и структуры коменовой кислоты и ее солей с Na^+ и Li^+ в растворе и твердом состоянии позволяет заключить, что при переходе из твердого состояния в раствор геометрическая структура коменовой кислоты существенным образом не изменяется. Основные изменения, наблюдаемые в спектрах ЯМР, обусловлены депротонированием соответствующих групп; собственно геометрия γ -пиринового кольца практически не изменяется.

Структура дизамещенных солей натрия и лития в твердом состоянии различна. Предполагается, что в отличие от натриевой соли соль лития образована дикетонной (VI) формой коменовой кислоты.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 09-03-00595-а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шурыгин А.Я., Кондратенко Р.В., Полещук Л.А. и др. // Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. Сер.: Естественные науки. – 2005. – № 2. – С. 76 – 77.
2. Liebe F. Cavalieri // Chem. Rev. – 1947. – **41**, N 3. – P. 525 – 584.
3. Рогачевский И.В., Плахова И.Б. // Журн. общей химии. – 2006. – **76**, № 11. – С. 1904 – 1918.
4. Казаков В.Н., Панова Т.И., Панова Л.Е. // Нейрофизиология. – 2003. – **35**, № 5. – С. 425 – 430.
5. Кондратенко Р.В., Чепкова А.Н., Шурыгин А.Я., Шкребицкий В.Г. // Бюл. эксп. биологии и медицины. – 2003. – **136**, № 11. – С. 523 – 526.
6. Агафонов А.В., Удалова А.М., Гришина Е.П. // Журн. физ. химии. – 2005. – **79**, № 3. – С. 484 – 488.
7. Пирогова А.Н., Горохов Р.В., Колоколов Ф.А. и др. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2009. – **52**, № 12. – С. 30 – 32.
8. Vinogradov E., Madhu P.K., Vega S. // Chem. Phys. Lett. – 2002. – **354**. – P. 193 – 202.
9. Medek A., Harwood J.S., Frydman L. // J. Amer. Chem. Soc. – 1995. – **117**. – P. 12779 – 12787.
10. Choux G., Benoit R.L. // J. Org. Chem. – 1967. – **32**, N 12. – P. 3974 – 3977.
11. Kingsbury C.A., Clifton M., Looker J.H. // J. Org. Chem. – 1976. – **41**, N 16. – P. 2777 – 2780.
12. Ichimoto I., Kitaoka Y., Tatsumi C. // Tetrahedron. – 1996. – **22**. – P. 841 – 846.
13. Jones M.M., Molenda J.J., Hanusa T.P., Voehler M.W. // J. Inorg. Biochem. – 1996. – **62**. – P. 127 – 136.
14. Lokaj J., Kozisek J., Koren B. et al. // Acta Crystallogr. – 1991. – **193**. – P. 47.
15. Ronald Bentley. // Nat. Prod. Rep. – 2006. – **23**. – P. 1046 – 1062.