

Химия

УДК 541.8:541.135

Л. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЫН, Л. С. ГАБРИЕЛЯН, Յ. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D₂ С ДИМЕТИЛ- И ДИЭТИЛСУЛЬФОКСИДАМИ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ С ФУРЬЕ-ПРЕОБРАЗОВАНИЕМ

Изучены процессы комплексообразования витамина D₂ с диметил- и диэтилсульфоксидами методом ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием. Показано, что между кислородом сульфоксидной группы диалкилсульфоксидов и водородом гидроксильной группы витамина D₂ образуются водородные связи типа O–H...O=S. Определены константы равновесия комплексов витамина D₂ с диметил- и диэтилсульфоксидами при 23⁰C.

Введение. Витамины группы D относятся к классу биологически активных соединений стероидной природы и являются одними из главных регуляторов гомеостаза кальция в организме [1]. В настоящее время к группе витаминов D относят эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃). Они применяются для лечения рахита, остеопороза, остеомаляции, почечных и кишечных заболеваний [2]. Витамины группы D содержатся в растительных маслах, дрожжах, рыбьем жире, однако в этих источниках их мало, и поэтому для удовлетворения потребностей медицины и сельского хозяйства применяют витамины, полученные химическим синтезом [1, 3–5].

В последнее время внимание многих исследователей сосредоточено на изучении влияния витамина D₂ и катионов кальция и магния на фосфолипидные мембраны [6, 7]. В работах [8, 9] было изучено влияние аскорбиновой кислоты на обмен 25-оксивитамина D₃ в почках у морских свинок, однако биохимический механизм этого действия не ясен. Недавно на кафедре физической химии Ереванского госуниверситета был исследован процесс фотохимического превращения 7-дегидрохолестерина (провитамина D₃) [10].

В настоящей работе методом ИК-спектроскопии в среде тетрагидрофурана исследовано взаимодействие витамина D₂ с диметил- и диэтилсульфоксидами. Выбор диалкилсульфоксидов (ДАСО) обусловлен их биологической активностью и рядом характерных для них свойств (способность проникать через биологические мембраны, высокая скорость превращения в организме, комплексообразование и т.д.) [11–13].

Экспериментальная часть. ИК-спектры образцов регистрировали на спектрофотометрах Nicolet/FT IR NEXUS по программе OMNIC 5.1 с разрешением 4 см^{-1} и на Specord-75IR в спектральной области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$. Спектры были сняты при 23°C .

Применялись кюветы разной толщины с окнами из KBr и NaCl. В качестве растворителя использовали тщательно очищенный цеолитом тетрагидроуглерод марки х.ч. Диметилсульфоксид (ДМСО) сушили над LiH и перегоняли через молекулярное сито размером $0,4\text{ нм}$, а диэтилсульфоксид (ДЭСО) был синтезирован и очищен согласно [14]. Витамин D_2 предоставлен фирмой «Sigma Aldrich» ($>98\%$ HPLC).

Изучены растворы витамина D_2 в CCl_4 . Эталонем сравнения служила кювета с растворителем.

Разложение спектральных полос осуществляли с помощью компьютерной программы Linkfit, используя смешанную функцию Лоренца–Гаусса.

Результаты и обсуждение. В ИК-спектрах растворов витамина D_2 в CCl_4 в интервале концентраций $0,008\text{--}0,08\text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ наблюдаются интенсивная полоса при 3622 см^{-1} и менее интенсивная – при 3592 см^{-1} (рис. 1). Они относятся к полосам поглощения свободных ОН-групп транс- и цисизомеров витамина D_2 . Об их наличии свидетельствуют и полосы поглощения в ИК-спектре при 970 см^{-1} (трансизомер) и 720 см^{-1} (цисизомер) [1]. Возможно, преобладает трансформа, как стерически менее затрудненная. Как видно из рис. 1, с ростом концентрации витамина D_2 ($>0,01\text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$) в спектре, кроме полос поглощения свободных ОН-групп, появляется и широкая полоса поглощения ассоциатов витамина D_2 при 3485 см^{-1} .

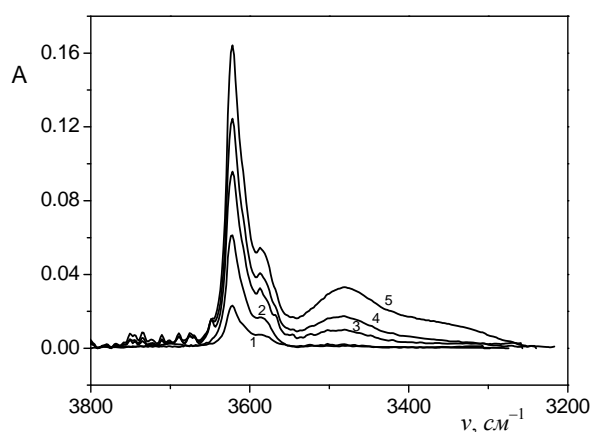


Рис. 1. ИК-спектры растворов витамина D_2 в тетрагидроуглероде в области $3800\text{--}3200\text{ см}^{-1}$ при различных концентрациях витамина ($\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}$): 0,005 (1); 0,008 (2); 0,02 (3); 0,06 (4); 0,08 (5).

CCl_4 – в области 3392 см^{-1} . Эти полосы обнаруживались при концентрациях сульфоксидов $0,01\text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ и выше и обусловлены образованием комплекса с водородной связью между кислородом S=O-группы сульфоксидов и водородом ОН-группы витамина D_2 . Аналогичный механизм наблюдался и при образовании комплексов ДАСО с витаминами E, C и холестерином [12, 13, 15].

Для изучения комплексообразования витамина D_2 с диалкилсульфоксидами концентрацию витамина D_2 оставляли постоянной, равной $0,02\text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$, а концентрацию сульфоксидов меняли от $0,01$ до $0,1\text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$. Эталонем сравнения служил $0,02\text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ раствор витамина D_2 в CCl_4 . В ИК-спектрах системы витамин D_2 –ДМСО– CCl_4 появлялась широкая полоса поглощения с максимумом в области 3402 см^{-1} , а в спектрах системы витамин D_2 –ДЭСО–

Следует также отметить, что в интервале концентраций $0,01-0,1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ для растворов ДАСО в CCl_4 сохраняется закон Бера, причем полоса поглощения свободной S=O-группы ДМСО в CCl_4 наблюдалась при 1072 см^{-1} , а ДЭСО – при 1066 см^{-1} .

Для определения константы комплексообразования витамина D_2 с ДМСО и ДЭСО выбраны такие концентрации реагирующих веществ, при которых преобладает мономерная форма витамина D_2 и диалкилсульфоксидов. Константу равновесия комплексов витамина D_2 с ДМСО и ДЭСО рассчитывали по формуле [16]:

$$K_p = \frac{1 - \alpha}{\alpha [C_{\text{ДАСО}}^0 - C_{\text{витD}_2}^0 (1 - \alpha)]}, \quad (1)$$

$$\alpha = \frac{C_{\text{витD}_2}}{C_{\text{витD}_2}^0} = \frac{A}{A_0}, \quad (2)$$

где A_0 и A – оптические плотности в максимуме полосы поглощения мономерных молекул витамина D_2 соответственно до и после добавления в раствор ДМСО или ДЭСО, $C_{\text{витD}_2}$ и $C_{\text{витD}_2}^0$ – равновесная и исходная концентрации мономерных молекул витамина D_2 соответственно; $C_{\text{ДАСО}}^0$ – исходная концентрация ДМСО или ДЭСО.

Для определения A_0 снимали спектр $0,008 \text{ M}$ раствора витамина D_2 в CCl_4 при 23°C , кюветой сравнения служил растворитель. Для расчета A при той же температуре снимали спектры трехкомпонентных растворов витамин D_2 –ДМСО– CCl_4 и витамин D_2 –ДЭСО– CCl_4 с концентрациями витамина D_2 $0,008 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ и сульфоксидов – $0,04 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$. В кювете сравнения был раствор сульфоксида той же концентрации, что и в измерительной кювете ($d_{\text{NaCl}}=0,1 \text{ см}$).

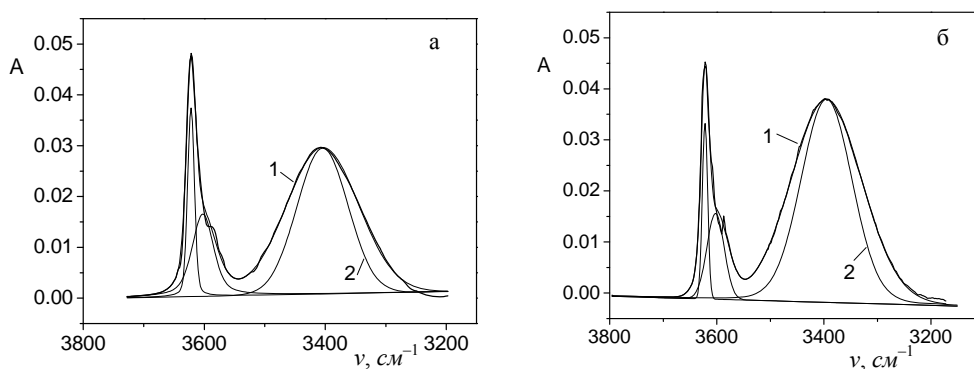
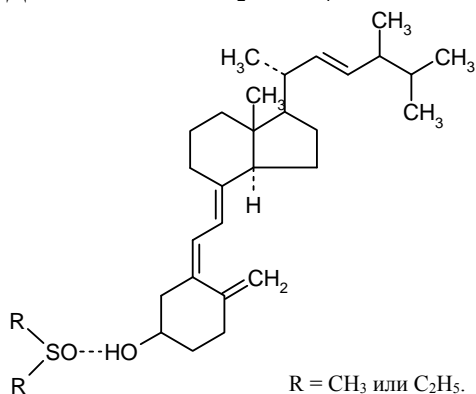


Рис. 2. Полосы поглощения свободных и связанных гидроксильных групп в комплексах витамин D_2 –ДМСО (а) и витамин D_2 –ДЭСО (б): 1 – экспериментальная кривая; 2 – результат разложения спектров на составляющие.

Полосы поглощения свободных OH-групп чистого витамина D_2 наблюдались в области 3622 см^{-1} , а свободных OH-групп транс- и цис-изомеров витамина D_2 – в области 3592 см^{-1} . Для трансформы витамина D_2 A_0 равно $0,062$. Значение A для комплексов витамина D_2 с ДМСО в CCl_4 равно $0,047$, а

для комплекса витамина D₂ с ДЭСО в ССl₄ – 0,045. На рис. 2 приведены полосы поглощения свободных и связанных ОН-групп для комплексов ДАСО–витамин D₂ в ССl₄.



Подставляя полученные значения A и A_0 в уравнение (2), находим значения α для комплексов, а из них по уравнению (1) вычисляем константы комплексообразования $K_p^{23}=8,4 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$ для комплекса витамина D₂ с ДМСО и $K_p^{23}=10 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}$ – с ДЭСО.

Следует отметить, что в комплексах витамина D₂ с ДМСО появляется широкая полоса поглощения с одним максимумом при 3402 см^{-1} , а для комплекса витамина D₂ с ДЭСО такая же полоса наблюдается при 3392 см^{-1} , что свидетельствует об образовании комплекса сульфоксид–витамин D₂ состава 1:1, что также подтверждается квантово-химическими расчетами.

Сдвиг $\Delta\nu_{\text{OH}}$ для комплекса витамин D₂ с ДМСО составлял 220 см^{-1} , а для комплекса с ДЭСО – 230 см^{-1} . Образование комплексов подтверждается и сдвигом частот S=O-групп: $\Delta\nu_{\text{S=O}}=6 \text{ см}^{-1}$ для комплекса ДМСО–витамин D₂, $\Delta\nu_{\text{S=O}}=13 \text{ см}^{-1}$ для комплекса ДЭСО–витамин D₂.

Кафедра физической и коллоидной химии

Поступила 29.06.2009

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхимович Р.И. Химия витаминов D. Киев: Наукова Думка, 1978, 247 с.
2. Меллер Д. Биохимия. Т. 2. М.: Мир, 1980, 588 с.
3. Jones G., Schnoes H.K., De Luca H.F. J. Biol. Chem., 1976, v. 251, № 1, p. 24–28.
4. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1983, 752 с.
5. Coutts L.D., Geiss W.B., Gregg B.T., Helle M.A., King C.R., Itov Z., Mateo M.E., Meckler H., Zettler M.W., Knutson J.C. Organic Process Development, 2002, v. 6, p. 246–255.
6. Toyran N., Severcan F. Chemistry and Physics of Liquids, 2003, v. 123, p. 246–255.
7. Toyran N., Severcan F. J. Mol. Struct., 2007, v. 839, p. 19–27.
8. Сергеев И.Н., Архапчев Ю.П., Ким Рен Х.А., Коденцова В.М., Спиричев В. Биохимия, 1987, т. 52, вып. 11, с. 1867–1874.
9. Peterson F.D., Holloway D.E. Biochem. Pharmacol., 1983, v. 32, p. 91–96.
10. Григорян З.Л., Мартирян А.И., Нерсесян Л.А., Маркарян Ш.А. Ж. прикл. химии, 2009, т. 82, № 3, с. 515.
11. Даниленко М.В., Туркевич Н.М. Клиническое применение димексида. Киев: Здоровье, 1976, 87 с.
12. Мелик-Оганджян Л.Г., Нерсесян Л.А., Маркарян Ш.А. Ученые записки ЕГУ, 2006, № 1, с. 74–79.
13. Затикиан А.Л., Казоян Е.А., Боноре С., Маркарян Ш.А. Ж. прикл. спектр., 2008, т. 75, № 5, с. 653–658.
14. Маркарян Ш.А., Тадевосян Н.Ц. Получение и очистка диэтилсульфоксида. Патент РА, 2002, NP 20000141.
15. Мелик-Оганджян Л.Г., Маркарян Ш.А. Ж. прикл. спектр., 2001, т. 68, № 65, с. 661–663.
16. Пилюгин В.С., Васин С.В. Ж. орг. химии, 1979, т. 49, с. 2056–2063.

Լ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕՀԱՆՁՄՆՅԱՆ, Լ. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Շ. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ

D₂ վիտամինի ԵՎ ԴԻՄԵԹԻԼ- ՈՒ ԴԻԵԹԻԼՍՈՒԼՖՕՔՍԻԴՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՖՈՒՐՅԵ-ՁԵՎԱՓՈԽՈՒԹՅԱՄԲ ԻԿ ՍՊԵԿՏՐՈՍԿՈՊԻԱՅԻ ՄԵԹՈԴՈՎ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ֆուրյե-ձևափոխությամբ ԻԿ սպեկտրոսկոպիայի օգնությամբ ուսումնասիրվել է D₂ վիտամինի կոմպլեքսագոյացումը դիմեթիլ- և դիէթիլսուլֆօքսիդների հետ: Ցույց է տրվել, որ դիալկիլսուլֆօքսիդի սուլֆօքսիդային խմբի թթվածնի և D₂ վիտամինի հիդրօքսիլ խմբի ջրածնի միջև առաջանում է O–H...O=S տիպի ջրածնական կապ: Որոշվել են D₂ վիտամին–դիմեթիլսուլֆօքսիդ և D₂ վիտամին–դիէթիլսուլֆօքսիդ կոմպլեքսների հավասարակշռության հաստատունները 23⁰C ջերմաստիճանում:

L. G. MELIK-OHANJANYAN, L. S. GABRIELIAN, Sh. A. MARKARIAN

FT IR STUDY OF INTERACTION OF VITAMIN D₂ WITH
DIMETHYLSULFOXIDE AND DIETHYLSULFOXIDE

Summary

The complex formation between Vitamin D₂ and dimethylsulfoxide (DMSO) and diethylsulfoxide (DESO) in tetrachloromethane has been studied on the basis of FT IR spectroscopic measurements. The results obtained show that complex formation between Vitamin D₂ and sulfoxide occurs through hydrogen bond of the type O–H...O=S. The equilibrium constants of Vitamin D₂–DMSO and Vitamin D₂–DESO complexes were determined at 23⁰C.