

В. С. Корниевская, А. И. Круппа, Т. В. ЛёшинаИнститут химической кинетики и горения СО РАН
ул. Институтская, 3, Новосибирск, 630090, Россия
E-mail: rybina@kinetics.nsc.ru**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР
ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА РЕАКЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ
ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ МЕТОДАМИ ^1H ЯМР И ХПЯ**

В настоящей работе показано, что в водно-спиртовых растворах с малым содержанием метанола (20 %) происходит мицеллообразование глицирризиновой кислоты, тогда как при увеличении содержания спирта (50 %) мицеллы не образуются. Солюбилизация метилового эфира N-ацилантраниловой кислоты в мицеллах глицирризиновой кислоты полностью определяет изменение в реакционной способности солюбилизированного соединения.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, метиловый эфир N-ацилантраниловой кислоты, мицеллы, солюбилизация, T_2 релаксация, химическая поляризация ядер.

Сокращения

- ГК – глицирризиновая кислота
ГЛК – глицирретовая кислота
ККМ – критическая концентрация мицеллообразования
МАЗ – метиловый эфир N-ацилантраниловой кислоты
УК – уксусная кислота
ХПЯ – химическая поляризация ядер
ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Введение

Интерес к реакциям, протекающим в организованных средах, стимулируется прежде всего биологической и медицинской значимостью этих процессов. Однако имеется и значительный фундаментальный интерес в части, связанной с супрамолекулярной химией, поскольку природа воздействия организованной среды на реакционную способность «включенных» соединений очень мало исследована. Классические работы А. Л. Бучаченко и Н. Турро, изучавших спиновые эффекты в организованной среде, показывают, что эти эффекты благодаря своей высокой чувствительности к динамике элементарно-

го акта в принципе способны предоставить информацию об особенностях молекулярного движения в ограниченном пространстве нанореактора (комплексы типа «гость – хозяин», мицеллы и др.) [1; 2; 3].

На сегодняшний день с помощью методик спиновой химии продемонстрировано удлинение времени жизни парамагнитных частиц в комплексах и изменение характера диффузионного движения радикалов, а также укорочение времени их релаксации [4; 5]. Недавно продемонстрирована также высокая чувствительность эффектов ХПЯ к процессам комплексообразования [4; 6]. Последние наблюдения и легли в основу представленной в настоящей работе методики, позволяющей с помощью анализа концентрационных ХПЯ делать выводы о включении в комплекс (мицеллу) соединения, подвергающегося радикальному распаду.

Глицирризиновая кислота (рис. 1) привлекает внимание многих исследователей по причине ее высокой биологической активности, а также способности усиливать действия других лекарств в случае нахождения ГК в составе различных лекарственных композиций [7; 8]. Способность ГК воздейс-

твовать на свойства лекарственных препаратов в фармакологической литературе обычно связывают с комплексообразованием [9; 10; 11], чаще всего не приводя физико-химических данных о природе образующихся комплексов.

Существует мнение, что ГК при малых концентрациях может образовывать за счет межмолекулярных водородных связей циклические димерные структуры, обладающие гидрофобной полостью [12]. Наличие полости, в принципе, дает возможность образовывать комплексы типа «гость – хозяин», характерные, например, для циклодекстринов [13]. С другой стороны, наличие в молекуле ГК гидрофобной (тритерпеновый фрагмент) и гидрофильной (два глюкоронидных остатка) частей, указывает на возможность образования мицелл [14].

В частности, физико-химические исследования взаимодействия ГК с лекарственным препаратом (нифедипином), проведенные в нашей лаборатории, показали наличие на кривой зависимости растворимости лекарства от концентрации ГК в растворе двух «ступенек», указывающих на фазовые переходы [15]. Последнее позволяет предполагать, что в растворах ГК может существовать несколько типов агрегатов, например комплексы и мицеллы. В работах [15; 16] было продемонстрировано, что ассоциация лекарственных препаратов с ГК, при малой концентрации последней (10^{-5} – 10^{-3} М), влияет на их реакционную способность в модельных процессах. Однако остается до конца не установленным строение ассоциатов, непонятно также, какой именно тип ассоциации ответственен за изменение реакционной способности органических соединений. Не-

обходимо отметить, что получение этой информации имеет практическое значение для понимания природы воздействия уже имеющихся лекарственных форм и создания новых препаратов, содержащих ГК.

Таким образом, целью настоящей работы является изучение ассоциатов, образованных самой глицирризиновой кислотой при более высоких концентрациях (свыше 1 мМ) в растворах, ассоциатов ГК с модельным соединением метиловым эфиром N-ацилантраниловой кислоты (МАЗ), а также влияния ассоциации ГК на реакционную способность МАЗ.

При этом для определения типа ассоциации ГК в водно-спиртовых растворах планируется применить методики ЯМР, в частности измерения времен спин-спиновой релаксации. С помощью метода химической поляризации ядер планируется исследовать влияние ассоциации ГК на фотолиз МАЗ. Отметим, что метод ХПЯ, весьма продуктивный при исследовании радикальных процессов [17], применялся в совокупности с другими методами для детального исследования как структуры мицелл [18], так и их влияния на реакционную способность солюбилизированных соединений [19]. В последнее время он также используется при исследовании влияния комплексов «гость – хозяин» с β -циклодекстрином на реакционную способность включенных соединений [4].

Экспериментальная часть

Химические реактивы. Дейтерированные растворители D_2O (99,9 % D), CD_3OD (99,5 % D) (все Aldrich) использовались без предварительной очистки. Глицирризиновая, глицирретовая кислоты, метиловый эфир N-ацилантраниловой кислоты (МАЗ) были любезно предоставлены профессором Салахутдиновым (НИОХ СО РАН, Новосибирск). Для создания щелочной среды (pH 10) в растворах использовался 0,4 М раствор NaOH.

Экспериментальные методы и оборудование. Эксперименты (включая фото-ХПЯ) проводились на спектрометре ЯМР фирмы «Bruker» DPX-200 (резонансная частота 200 МГц для 1H), оборудованном фотохимическим датчиком. В качестве источника света использовался эксимерный лазер Lambda Physik EMG101 (XeCl, 308 нм, 100 мДж). Коэффициент передачи энергии от лазера к образцу для нашей экспериментальной установки

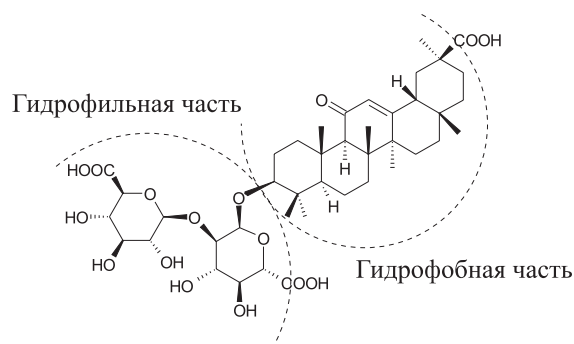


Рис. 1. Строение глицирризиновой кислоты

находится в районе 25 %. Все измерения времени релаксации проводились также на спектрометре ЯМР фирмы «Bruker» DPX-200 при температуре 25 °С. Для измерения времени спин-спиновой релаксации применялся метод Карра – Парселла – Мейбума – Гилла [20; 21], в котором спад сигнала описывается импульсной последовательностью $[90^\circ - (\tau - 180^\circ - \tau)_n - \text{эхо}]$ [20]. В наших экспериментах $\tau = 4$ мс, а n варьировалась от 0 до 4 028.

Эксперименты по фото-ХПЯ проводились при комнатной температуре. Для получения спектров ХПЯ использовалась импульсная последовательность, позволяющая проводить эксперименты в квазистационарных условиях [22]. В нашем случае реализация данной последовательности имела вид $\text{PRE} - \tau_1 - 180^\circ - (h\nu - \tau_2)_8 - 90^\circ$ – регистрация, где PRE – импульс неселективного преднасыщения; $\tau_1 = 8\tau_2 = 0,64$ с.

Приготовление образцов. Концентрация МАЗ в растворах во всех экспериментах составляла 1 мМ. Концентрация ГК при исследовании ассоциации и изучении влияния ГК на реакционную способность МАЗ варьировалась от 0,25 до 2,5 мМ. Приготовление растворов ГК производилось по следующей схеме: вначале ГК растворялась в CD_3OD , а затем добавлялась D_2O до объемного соотношения $\text{D}_2\text{O} : \text{CD}_3\text{OD} = 4 : 1$ (т. е. объемная доля воды $\phi(\text{D}_2\text{O})$ составляла 0,8). Для лучшего растворения ГК растворы нагревались до 50 °С и перемешивались на магнитной мешалке в течение нескольких часов. Для исследования влияния ГЛК на реакционную способность МАЗ концентрация ГЛК варьировалась от нуля до 6 мМ. Во время приготовления водно-метанольных растворов ГЛК с МАЗ глицирретовая кислота предварительно растворялась в метаноле.

Результаты и обсуждения

Исследование ассоциации ГК в растворах. На рис. 2 представлены спектры ЯМР метильных протонов ГК при концентрациях ГК в водно-метанольной смеси от 0,5 до 1,5 мМ.

При увеличении концентрации ГК в растворе происходит сильное уширение ее линий в спектре протонного резонанса (рис. 2). Согласно теоретическому описанию ширины линии в ЯМР спектрах [23], это может означать существенное изменение во временах релаксации метильных протонов ГК, про-

исходящее либо из-за образования с ростом концентрации ГК более крупных структур, в которых затруднено свободное вращение метильных групп, либо из-за наличия в системе обмена между протонами ГК, находящимися в различном окружении. Основываясь на таких предпосылках, мы попытались исследовать зависимости скорости спин-спиновой (T_2) релаксации метильных протонов ГК от ее концентрации.

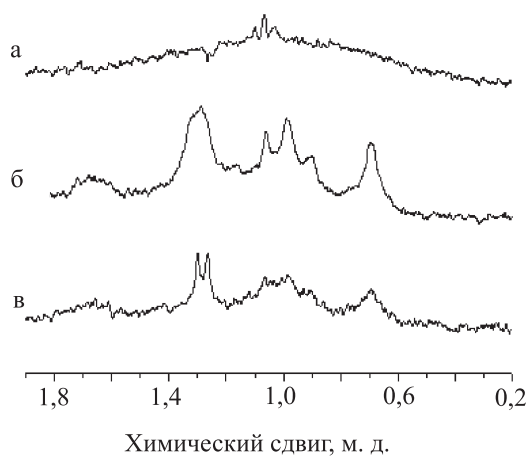


Рис. 2. ^1H ЯМР спектры метильных групп ГК при различных концентрациях ГК: а – 1,5 мМ, б – 1 мМ; в – 0,5 мМ в водно-метанольном растворе с 20 % метанола

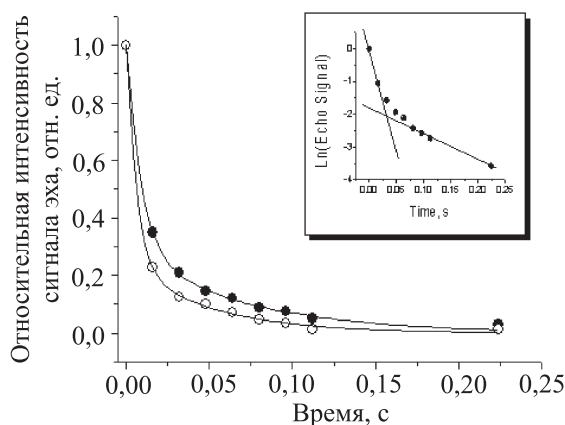


Рис. 3. Изменение интенсивности сигнала эха метильных протонов ГК при концентрациях ГК 0,25 (●) и 1 (○) мМ в 80 % водно-метанольном растворе как функция времени. Сплошными линиями изображены кривые, построенные по уравнению (1). На вставке показана зависимость логарифма интенсивности сигнала эха от времени

Измерение именно ядерной T2 релаксации связано с тем, что, в жидкости изменение в скорости спин-спиновой T2 релаксации наиболее чувствительно ко времени вращательной корреляции частицы [24], которое, в свою очередь, зависит от размера частицы, а последний может существенно меняться в процессе ассоциации молекул ГК [25].

На рис. 3 показаны экспериментальные данные, полученные при измерении интенсивности сигнала эха в зависимости от времени при различных концентрациях ГК. При этом отметим, что зависимость интегральной интенсивности сигнала эха от времени не удалось описать одной экспонентой даже при малых концентрациях ГК – порядка 0,25 мМ (см. вставку на рис. 3).

Как видно из рис. 3, экспериментальные зависимости очень хорошо описываются функцией вида

$$A(t) = P_1 \cdot \exp(-t/T_{21}) + P_2 \cdot \exp(-t/T_{22}). \quad (1)$$

В литературе существует достаточно много примеров регистрации биэкспоненциальной релаксации при исследовании ассоциации мономерных соединений в мицеллы, кластеры жидких кристаллов [26; 27]. Наша ситуация ближе всего к версии авторов работы [27], которые связали подобную зависимость с различием в скоростях релаксации одного сорта протонов, принадлежащих молекулам, находящимся в мономерном и ассоциированном состояниях. В этом случае времена релаксации T_{21} и T_{22} относятся к протонам в растворе и ассоциате, а P_1 и P_2 – вероятности найти молекулу в состоянии мономера и ассоциата соответственно. Однако заметим, что последнее верно только в случае медленного обмена между формами [25]. В наших экспериментальных условиях быстрая часть зависимости сигнала эха от времени соответствует релаксации со временами менее 10 мс. Если предположить, что характерное время обмена молекулами ГК между ассоциатом и раствором соответствует большим временам (соответствующая скорость обмена менее 10^{-3} с^{-1}), то можно определить соотношение P_1 и P_2 для каждой концентрации ГК. При этом, учитывая зависимость времен корреляции от размера частицы, резонно отнести длинное время релаксации к молекулам в раство-

ре, а более короткое к ассоциатам. Это дает возможность определить изменение распределения молекул ГК между мономерными и ассоциированными формами в зависимости от концентрации ГК (рис. 4).

Имея зависимость P_1 и P_2 от концентрации ГК (рис. 4, а), нетрудно было построить зависимость концентрации ГК в различных формах от исходной концентрации ГК (рис. 4, б). Концентрация мономера будет определяться как $[ГК_{\text{Мон.}}] = P_1 \cdot [ГК]$, а концентрация ассоциатов – как $[ГК_{\text{Ассоц.}}] = P_2 \cdot [ГК] / M$, где M – число ассоциации. Сравнение зависимостей на рис. 4, б с известными литературными данными показало, что в данном случае ассоциаты ГК соответствуют мицеллам. Полученные зависимости демонстрируют, что до критической концентрации мицеллообразования (0,5–0,7 мМ) в растворе, в основном, присутствуют предмицеллярные формы ГК, а выше ККМ растет только концентрация мицелл ГК, в то время как концентрация предмицеллярных форм остается на одном уровне [28; 29; 27]. Заметим, что образование мицелл ГК зарегистрировано при условии 20 % содержания метанола в водно-метанольной смеси.

При увеличении же содержания метанола в водно-метанольном растворе ГК до 50 % не наблюдается заметного уширения в ЯМР спектрах и укорочения времен релаксации (рис. 5).

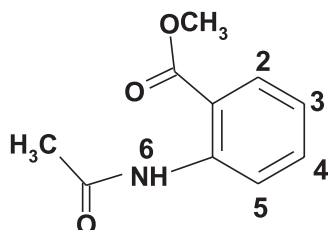
Спад сигнала спинового эха в этом случае хорошо описывается моноэкспоненциальной функцией (рис. 6) при изменении концентрации ГК от 0,5 до 5 мМ. Времена релаксации в данном диапазоне концентраций также изменяются в очень узком диапазоне – от 137 ± 2 до 142 ± 2 мс, что свидетельствует об отсутствии агрегации молекул ГК в водно-метанольных растворах с содержанием воды 50 % и менее.

Отсутствие мицеллообразования ГК в водно-метанольном растворе с содержанием 50 % метанола, вероятнее всего, связано со специфической сольватацией молекул ГК молекулами метанола.

Мицеллы, которые образует ГК, скорее всего, небольшого размера, с числом агрегаций ($M \sim 10$). Этот вывод сделан на основании сравнения зависимости мольной доли молекул ГК в мицеллярном состоянии

от концентрации ГК (рис. 4, а) с литературными данными. В литературе [30] рассмотрены зависимости мольной доли молекул в мицеллярном состоянии от их общей концентрации для разных чисел ассоциаций при одной и той же критической концентрации мицеллообразования. Для малых чисел ассоциации эти зависимости плавные, не имеют резких изменений мольной доли в области ККМ. В то же время при увеличении чисел ассоциаций до больших значений (~ 30) наблюдается резкое изменение мольной доли в области ККМ [30]. Поскольку зависимость мольной доли молекул ГК в мицеллярном состоянии от концентрации ГК не демонстрирует резких изменений в области ККМ, можно сделать вывод в пользу образования ассоциатов небольшого размера.

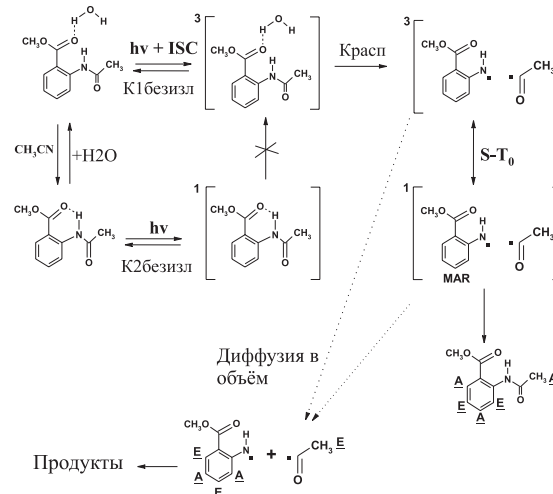
Исследование влияния ассоциации ГК на фотолит МАЗ. В предыдущей нашей работе [6] было установлено, что эффективность механизма фотолит метилового эфира N-ацилантраниловой кислоты (МАЗ), имеющего строение:



существенно зависит от используемой среды.

В работе [6] было наглядно показано, что эффективность фотораспада МАЗ в растворах существенно зависит от окружения, причем данная зависимость связана с изменением характера водородной связи в молекуле МАЗ, внутримолекулярной (между NH группой и карбоксильным кислородом) в апротонных (ацетонитрил, циклогексан) и межмолекулярной в протонных растворителях (водно-метанольная смесь). При исследовании процесса фотораспада МАЗ в организованных средах известного строения обнаружено, что этот процесс является чувствительным к солубилизации в разнополярных мицеллах [6]. При этом при солубилизации всегда происходит уменьшение его эффективности. Для комплексов типа «гость – хозяин» с циклодекстрином подобной зависимости не обнаружено [6].

Механизм фотолит исследуемого в настоящей работе эфира МАЗ схематично изображен ниже [6]:



В рамках предложенной схемы молекула МАЗ не подвергается фотораспаду до тех пор, пока внутримолекулярная водородная связь, регистрируемая в апротонных растворителях, не заменится на межмолекулярную с участием протонного растворителя [6]. Фотораспад возбужденной молекулы, согласно данным ХПЯ, происходит с образованием пары ацильного и MAR радикалов. В процессе геминальной рекомбинации образуется поляризованный МАЗ. Радикалы, избежавшие геминальной рекомбинации, образуют в объемных процессах набор продуктов, отличных от исходного МАЗ [6].

Следуя приведенной выше схеме процесса, поляризованный МАЗ образуется в процессе геминальной рекомбинации. В этом случае наблюдаемая поляризация может быть представлена в виде

$$I_{\text{ХПЯ}} = [\text{РП}] \Delta n_1,$$

где [РП] – концентрация геминальных радикальных пар, образованных при первичном фотораспаде МАЗ, а Δn_1 – неравновесная населенность ядерных спиновых состояний в продуктах геминальной рекомбинации в расчете на одну образовавшуюся пару [31]. С другой стороны, Δn_1 в основном определяется магниторезонансными параметрами радикалов, образующих радикальную пару, и не может существенно меняться при образовании пары в гомогенной среде. В таких предположениях изменение интенсивности ХПЯ отражает в основном изменение концентрации геминальных радикальных пар,

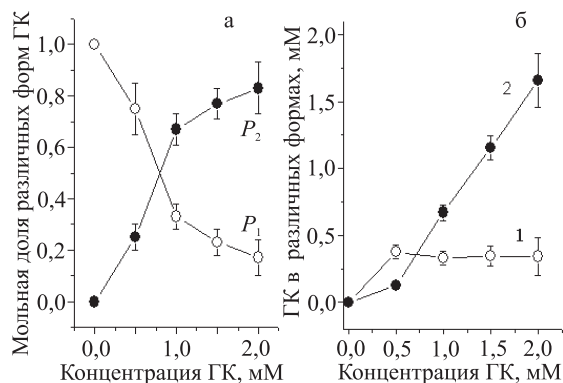


Рис. 4. Зависимость вероятности мономерной (P_1) и мицеллярной (P_2) форм ГК от исходной концентрации ГК (а); изменения концентрации ГК в мономерной (1) и мицеллярной (2) формах как функция исходной концентрации ГК (б)

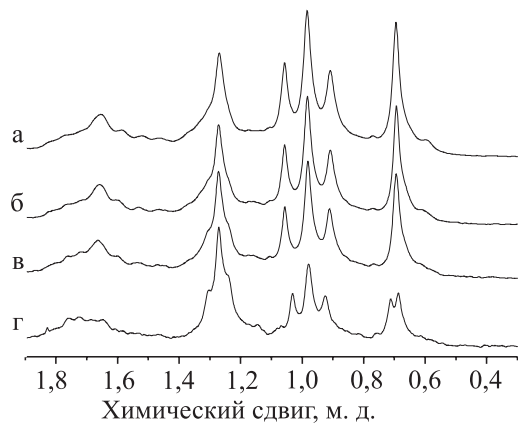


Рис. 5. ^1H ЯМР спектры метильных групп ГК при различных концентрациях ГК в 50 % водно-метанольной смеси: а – 5 мМ; б – 1,5 мМ; в – 1 мМ; г – 0,5 мМ

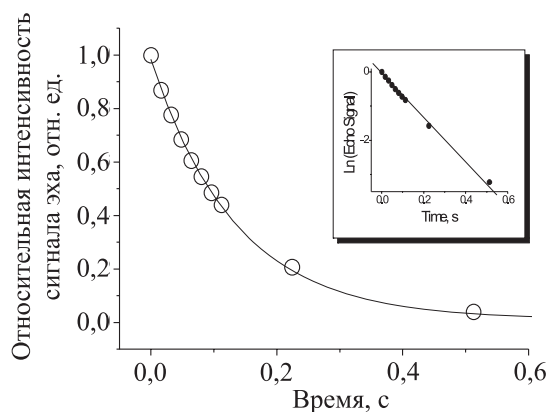


Рис. 6. Изменения интенсивности сигнала эха метильных протонов ГК (о) при $[\text{ГК}] = 2$ мМ в водно-метанольном растворе с содержанием 50 % метанола как функция времени. На вставке показана зависимость логарифма интенсивности сигнала эха от времени

а следовательно, отражает изменение эффективности фотолиза, приводящее к радикальной паре. В работе [6] было показано, что изменение эффективности ХПЯ, даже в гомогенных растворах, полностью соответствует сдвигу равновесия между формой МАЗ с внутри- и межмолекулярной водородной связью.

Отметим, что эффективность фотораспада МАЗ при этом остается крайне низкой, что соответствует данным для родственного N-ацил-2'-аминоацетофенона [32]. Выход антраниловой (2-аминобензойной) кислоты как продукта первичного фотораспада МАЗ в процессе радикального деацилирования находится в районе 3 % при облучении образцов в течение 6 ч полным светом ртутной лампы ДРШ-500, что в наших экспериментальных условиях соответствует квантовому выходу $\phi \sim 0,3 \times 10^{-4}$ для 80 % водно-метанольного раствора. При уменьшении концентрации воды в водно-метанольной смеси, например, до 30 % квантовый выход падает в два раза. При таких крайне низких квантовых выходах радикального распада, именно ХПЯ вследствие своей крайней чувствительности к радикальным процессам, особенно при фотораспаде из триплетного состояния, является разумной альтернативой измерениям квантовых выходов.

Таким образом, обнаруженная в работе [6] чувствительность фотолиза МАЗ к свойствам среды позволяет использовать этот процесс для исследования свойств мицелл ГК.

Вначале были исследованы спектры ЯМР МАЗ в присутствии различных концентраций ГК. Рис. 7 показывает изменения спектра ароматических протонов МАЗ в зависимости от содержания ГК в растворе.

Видно, что при увеличении концентрации ГК в спектре ЯМР МАЗ наблюдается слабый сдвиг протона в положении (5) в слабое поле. Одновременно регистрируется значительное уширение линий ароматических протонов МАЗ.

Отметим, что подобное изменение химического сдвига H(5) протона МАЗ наблюдалось и в гомогенном растворе при уменьшении содержания воды в водно-метанольных смесях, однако этот эффект не сопровождался уширением линий протонов МАЗ [6]. Наблюдаемое увеличение ширины линий говорит об увеличении скорости релак-

сации протонов МАЗ при увеличении концентрации ГК. Естественное объяснение данному факту заключается в том, что образующиеся мицеллы включают в себя молекулы МАЗ. При этом сольubilизация молекулы МАЗ в мицелле приводит, с одной стороны, к вытеснению воды из ее ближайшего окружения, что вызывает сдвиг линий в спектре ЯМР, а с другой – к увеличению времени вращательной корреляции молекулы МАЗ по сравнению с гомогенным раствором, что приводит к более быстрой релаксации и соответственно к наблюдаемому в спектре уширению линий.

Наряду с изменениями в спектрах ЯМР наблюдаются изменения и в ХПЯ МАЗ в присутствии ГК (рис. 8).

Сравнение кривых 1 и 2 на (рис. 8, а указывает на существование зависимости между интенсивностью поляризации ароматических протонов МАЗ и мольной долей молекул ГК в мицеллярном состоянии. На рис. 8, б представлена зависимость эффективности поляризации МАЗ от мольной доли ГК в состоянии мицелл. Видно, что эффективность ХПЯ линейно падает до нуля при увеличении мольной доли ГК в мицеллярном состоянии от 0 до 0,85.

Исходя из этого зависимость, представленная на рис. 8, б, является доказательством того, что сольubilизация МАЗ в мицеллах ГК полностью управляет реакционной способностью МАЗ в процессе фотораспада.

На самом деле сольubilизация МАЗ в мицелле ГК, как видно из спектров ЯМР, приводит к существенному изменению ее ближайшего окружения. Вместо гидрофильного окружения в гомогенном растворе в мицелле молекула МАЗ попадает в гидрофобное окружение, что, в свою очередь, способствует восстановлению внутримолекулярной водородной связи. Именно с этим, по нашему мнению, и связано изменение интенсивности поляризации при изменении концентрации ГК.

Для проверки возможности дополнительного механизма воздействия ГК на фотореакцию МАЗ, связанного с изменением кислотности среды, было проведено сравнение изменения эффективности ХПЯ при варьировании концентрации УК ($pK_a = 4,76$) [33], имеющей близкие значения pK_a с ГК ($pK_{a1} = 4,4$; $pK_{a2} = 5,3$; $pK_{a1} = 6,9$)

[34]. На рис. 9 приведена зависимость интенсивности поляризации МАЗ от концентрации добавленной уксусной кислоты. При сравнении кривых а и в хорошо видно, что наблюдаемое изменение интенсивности поляризации при фотолизе МАЗ от концентрации ГК не может быть описано только увеличением кислотности среды.

Наряду с влиянием мицеллообразования ГК на реакционную способность МАЗ также было исследовано влияние аналога ГК, глицирретовой кислоты на реакционную способность МАЗ. В отличие от ГК молекула ГЛК в своей структуре имеет только тритерпеновый фрагмент и не содержит сахаридной части. Существовало несколько предположений о влиянии ГЛК на реакционную способность МАЗ. Первое предположение заключалось в том, что ГЛК в 80 % водно-метанольном растворе образует ассоциаты, подобные холестерину [35], и тогда ее влияние на реакционную способность МАЗ подобно влиянию ассоциатов ГК (рис. 9, а). Второе предположение заключалось в том, что ГЛК будет выступать только в роли кислоты. В этом случае, так как pK ГЛК не должно сильно отличаться от pK ГК и УК, ее влияние должно быть подобно влиянию УК, которая не образует ассоциатов. Для ответа на этот вопрос снята зависимость интенсивности поляризации ХПЯ ароматического протона МАЗ в положении (5)

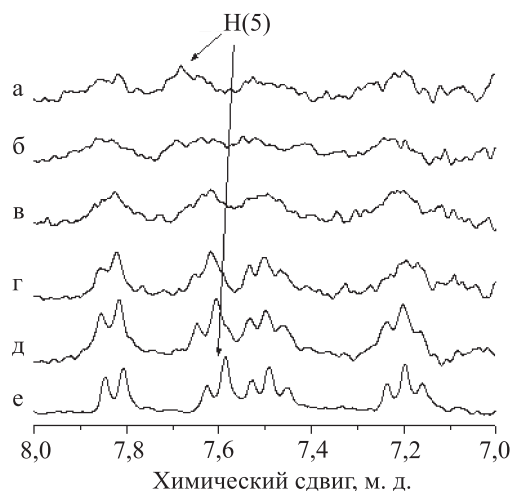


Рис. 7. ^1H ЯМР спектры ароматических протонов 1 мМ МАЗ при различных концентрациях ГК в 80 % водно-метанольном растворе: а – 2,5 мМ; б – 2 мМ; в – 1,5 мМ; г – 1 мМ; д – 0,5 мМ; е – 0 мМ

относительно концентрации добавленной ГЛК рис. 9, б).

По сравнению с влиянием ГК на интенсивность ХПЯ МАЗ (рис. 9, а), при увеличении концентрации ГЛК, как и с уксусной кислотой (рис. 9, в), не зарегистрировано существенных изменений в интенсивности ХПЯ ароматического протона МАЗ (рис. 9, б).

Полученный результат показал, что ГЛК в 80 % водно-метанольном растворе не образует мицеллы.

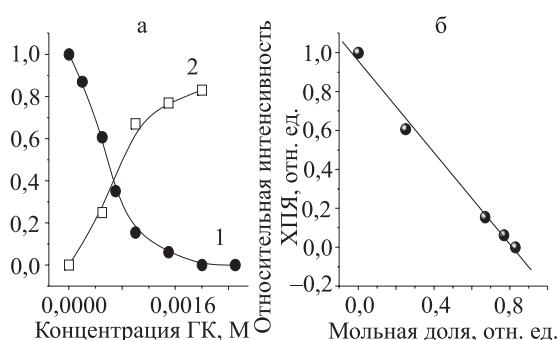


Рис. 8. Зависимость относительной интенсивности ХПЯ ароматических протонов МАЗ от концентрации ГК (а, 1), от мольной доли мицеллярной формы ГК (б); зависимость доли мицеллярной (P_2) формы ГК от исходной концентрации ГК в присутствии МАЗ (а, 2)

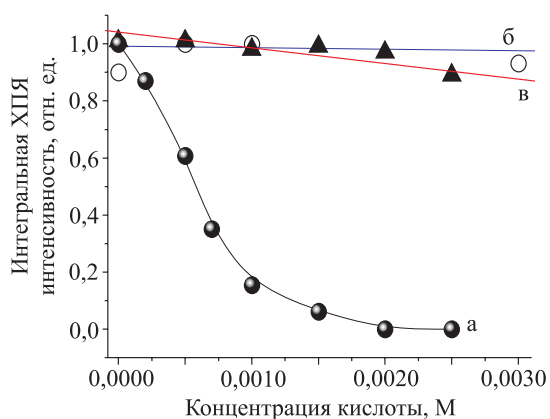


Рис. 9. Зависимость интегральной ХПЯ интенсивности ароматического протона Н(5) МАЗ в 80 % водно-метанольном растворе: а – от концентрации ГК; б – от концентрации глицирретовой кислоты (ГЛК); в – от концентрации уксусной кислоты (УК)

Выводы

Таким образом, в настоящей работе было продемонстрировано, что в водно-спиртовых растворах с малым содержанием метанола (20 %) происходит мицеллообразование ГК, тогда как при увеличении содержания спирта (50 %) мицеллы не образуются. Солюбилизация МАЗ в мицеллах ГК полностью определяет изменение в реакционной способности солюбилизированного соединения.

Список литературы

1. Turro N. J., Weed G. C. Micellar systems as supercages for reactions of geminate radical pairs // *Journal of American Chemical Society*. 1983. Vol. 105 (7). P. 1861–1868.
2. Turro N. J., Buchachenko A. L., Tarasov V. F. How Spin Stereochemistry Severely Complicates the Formation of a Carbon-Carbon Bond between Two Reactive Radicals in a Super cage // *Accounts of Chemical Research*. 1995. Vol. 28 (2). P. 69–80.
3. Turro N. J. Supramolecular Chemistry And Self-assembly Special Feature: Supramolecular organic photochemistry: Control of covalent bond formation through noncovalent supramolecular interactions and magnetic effects // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2002. Vol. 99. P. 4805–4809.
4. Petrova S. S., Kruppa A. I., Leshina T. V. Time-Resolved photo-CIDNP of dibenzyl ketone-beta-cyclodextrin inclusion complex // *Chemical Physics Letters*. 2004. Vol. 385. P. 40–44.
5. Petrova S. S., Kruppa A. I., Leshina T. V. Time-resolved CIDNP as a probe of 2,2'-dipyridyl radical anion complexation with β -cyclodextrin // *Chemical Physics Letters*. 2007. Vol. 434. P. 245–250.
6. Корниевская В. С., Крупна А. И., Лешина Т. В. Исследование влияния ближайших окружений на реакционную способность радикалов модельного органического соединения метилового эфира N-ацилантраниловой кислоты методами ^1H ЯМР и ХПЯ // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Физика*. 2007. Т. 2, вып. 2. С. 21–29.
7. Groen J., Pelsler H. et al. Effect of Glycyrrhizic Acid on the Electrolyte Metabolism in Addison's disease // *The Journal of Clinical Investigation*. 1952. Vol. 31. P. 87–91.

8. Marsh C. A., Levvy G. A. Glucuronide metabolism in plants. Triterpene glucuronides // *Journal of Biochemistry*. 1955. Vol. 63. P. 9–14.
9. Tolstikov G. A., Baltina L. A. et al. Glycyrrhizic Acid (Review) // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1997. Vol. 23. P. 691–709.
10. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Serdyuk N. G. Glycyrrhizic Acid. A Review // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1998. Vol. 32. P. 5–14.
11. Romanko T. V., Murinov Yu. I. Some peculiarities of flow of diluted Glycyrrhizic Acid // *Zhurnal Fizicheskoy Khimii (Physical Chemistry Journal)*. 2001. Vol. 75. P. 1601–1904 (in Russian).
12. Толстиков Г. А., Муринов Ю. И., Балтина Л. А. Комплексы β-глицирризиновой кислоты с простагландинами. Новый класс утеротонически активных веществ // *Химико-фармацевтический журнал*. 1991. Т. 25 (3). С. 42–44.
13. Szejtli J., Osa T. Cyclodextrin. *Comprehensive Supramolecular Chemistry* / Eds. J. L. Atwood, J. E. D Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle. Oxford: U K, 1996. Vol. 3. P. 5–41.
14. Красова Т. Г., Башура П. С., Муравьев И. А. Исследование солюбилизации гидрокортизона и преднизолона в водных растворах глицирама // *Фармация*. 1978. Т. 27, № 5. С. 32–35.
15. Polyakov N. E., Taraban M. B., Leshina T. V. Supramolecular complexes of glycyrrhizin and biologically active molecules // *IV International Symposium «Design and Synthesis of Supramolecular Architectures»*. Kazan, 2006.
16. Polyakov N. E., Khan V. K. et al. Mechanisms of photoinduced electron transfer reactions of lappaconitine with aromatic amino acids. Time-resolved CIDNP study // *Organic Biomolecular Chemistry*. 2005. Vol. 3. P. 881–885.
17. Salikhov K. M., Molin Yu. N., Sagdeev R. Z., Buchachenko A. L. Spin Polarization and Magnetic Effects in Radical Reactions. Budapest: Academia Kiado, 1984.
18. Tarasov V. F., Bagryanskaya E. G. et al. Examination of the exchange interaction through micellar size. Stimulated nuclear polarization and time resolved electron spin resonance spectra from the photolysis of methyl deoxybenzoin in alkyl sulfate micelles of different sizes // *Journal of American Chemical Society*. 1995. Vol. 117. P. 110–118.
19. Parnachev A. P., Bagryanskaya E. G. et al. Investigation of chemical and spin dynamic in micelized radical pairs by timeresolved stimulated nuclear polarization. Theory and experiment // *Chemical Physics Letters*. 1995. Vol. 244. P. 245–251.
20. Carr H. Y., Purcell E. M. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments // *Phys. Rev.* 1954. Vol. 94 (3). P. 630–638.
21. Farrar T. C., Becker E. D. FT hardware and measurement of NMR relaxation times. Pulse and Fourier Transform NMR. N. Y.: Academic Press, 1971.
22. Goetz M. Pseudo steady-state photo-CIDNP measurements // *Chemical Physics Letters*. 1992. Vol. 188. P. 451–456.
23. Emsley J. W., Freeney J., Sutcliffe L. H. High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Oxford: Pergamon Press, 1965. Vol. 1. 485 p.
24. Balabai N., Linton B., Napper A. et al. Orientational dynamics of [beta]-cyclodextrin inclusion complexes // *Journal of Phys. Chemistry B*. 1998. Vol. 102 (48). P. 9617–9624.
25. Poole C. P., Farrah H. A. Relaxation in Magnetic Resonance. N. Y.: Academic Press, 1971. 392 p.
26. Mao S. Z., Zhang X. D., Dereppe J. M., Du Y. R. Nuclear magnetic resonance relaxation studies of polyacrylamide solution // *Colloid and Polymer Science*. 2000. Vol. 278. P. 264–269.
27. Popova M. V., Tchernyshev Y. S., Michel D. NMR Investigation of the Short-chain Ionic Surfactant-Water Systems // *Langmuir*. 2004. Vol. 20. P. 632–636.
28. Moroi Yoshikiyo. Micelles. Theoretical and Applied Aspects. N. Y.: Plenum Press, 1992. 252 p.
29. Jönsson B., Lindman B., Holmberg K., Kronberg B. Surfactants and Polymers in Aqueous Solution. Chichester: Baffins Lane, 1998. 439 p.
30. Jones Malcolm N., Chapman D. Micelles, Monolayers and Biomembranes. N. Y.: Wiley-Liss, 1995. 252 p.
31. Petrova S. S., Kruppa A. I., Leshina T. V. Photochemical Intracomplex Reaction between β-Cyclodextrin and Anthraquinone-2,6-disulfonic Acid Disodium Salt in Water Solution // *Chemical Physics Letters*. 2005. 407. P. 260–265.
32. Hirofumi Shimada, Akihito Nakamura, Toshitada Yoshihara, Seiji Tobita. Intramolecu-

lar and intermolecular hydrogen-bonding effects on photophysical properties of 2-aminoacetophenone and its derivatives in solution // Photochemistry Photobiology Sciences. 2005. Vol. 4. P. 367–375.

33. *Mc. Grew-Hill* Encyclopedia of Science and Technology. The McGraw-Hill Companies, Inc., 2005. <<http://www.answers.com/topic/acetac-acid>>

34. *Gusakov V. N., Maistrenko V. N., Safulin P. P.* Thermodynamics of formation of molecular complexes of aromatic nitro derivatives with

lincomycin and β -glycyrrhizic acid // Russian Journal of General Chemistry. 2001. Vol. 71 (8). P. 1307–1310.

35. *Gray George W., Kelly Stephen M.* Liquid crystals for twisted nematic display devices // Journal of Materials Chemistry. 1999. Vol. 9. P. 2037–2050.

Материал поступил в редколлегию 07.12.2007