

УДК 541.135.8

ПОЛЯРОГРАФИЯ КУМАРИНОВ

Ю. Е. Орлов

Рассмотрен механизм восстановления на ртутном капельном электроде природных и синтетических кумаринов. На основании корреляционных уравнений и квантовохимических характеристик показана связь химического строения с величиной потенциала полуволны. Полярографические свойства интерпретированы с помощью других физико-химических характеристик (оптических, адсорбционных, поляризационных, данных о кинетике важнейших химических реакций, радиоспектроскопических и других).

Показано применение полярографии в различных областях химии кумаринов (изучение адсорбции, комплексообразования, ингибирования цепных реакций окисления, исследования механизма органических реакций).

Библиография — 200 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1302
II. Механизм электродных реакций	1303
III. Химическое строение соединения и величина $E_{1/2}$	1314
IV. Физико-химические свойства и $E_{1/2}$	1318
V. Методы полярографического анализа	1323
VI. Применение полярографии в химии и биологии кумаринов	1325

I. ВВЕДЕНИЕ

Кумарины являются типичными представителями гетероциклических соединений, структурные фрагменты которых входят в молекулы дубильных веществ, антибиотиков, фитонцидов и большой группы полифенольных соединений¹⁻³. Значительный интерес к этой группе природных соединений был вызван специфичностью^{1,2} и широтой их биологического действия^{3,4}. В дальнейшем они нашли широкое применение в аналитической химии в качестве люминесцентных и других индикаторов⁵, оптических отбеливателей в текстильной промышленности⁶, сенситизаторов в копировальной технике⁷, ароматических веществ в пищевой, типографской и парфюмерной промышленности¹, органических реактивов в лазерной технике⁸, ядохимикатов в сельском хозяйстве⁹, химико-фармацевтических препаратов^{1,10} в медицине. Ввиду специфичности физико-химических свойств кумаринов намечается дальнейшее использование их в производстве органических полупроводников, скintилляционных материалов, квантовых генераторов, витаминов и различных органических реактивов.

С целью расширения областей их применения, изучения особенностей электронного строения и выяснения их биологической роли, вопросов биосинтеза и выявления новых эффективных методов получения представляет большой интерес дальнейшее исследование физико-химических свойств этих соединений. Полярографический метод завоевал прочное место среди других физико-химических методов исследования органических соединений и позволяет решать обширный круг теоретических и практических вопросов. Результаты, полученные при полярографическом исследовании кумаринов, могут быть перенесены на другие гетероциклические соединения и классы органических веществ.

В настоящее время имеется значительное число работ по полярографии кумаринов, однако нет обзорной статьи, которая критически обобщила бы имеющиеся достижения в этой области и намечала бы пути дальнейшего исследования. Наряду с полярографией кумаринов, в данной работе обсуждены вопросы полярографии других классов органических соединений (углеводов, сердечных гликозидов, хромонов и флавоноидных соединений, коричных и оксикоричных кислот) в той мере, насколько это необходимо для интерпретации данных полярографических и других физико-химических исследований кумаринов.

II. МЕХАНИЗМ ЭЛЕКТРОДНЫХ РЕАКЦИЙ

Необходимое условие электрохимической активности гетероциклических соединений — наличие сопряжения в цикле и поляризуемости. Наиболее объективными критериями наличия сопряжения являются данные спектральных методов, характеризующих распределение π -электронной плотности в молекуле, и величины дипольных моментов.

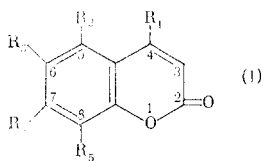
Так, в ряде работ^{4, 11–13} показано, что гидрирование двойной связи $C(3)=C(4)$ в α -пироновом цикле кумарина приводит к исчезновению флюоресценции, характерных полос поглощения и способности восстанавливаться на ртутном капельном электроде¹⁴, что связано с нарушением сопряжения в пионовом цикле. Величина дипольного момента, наряду с характеристикой сопряжения, оценивает и степень поляризуемости молекул^{15, 16}.

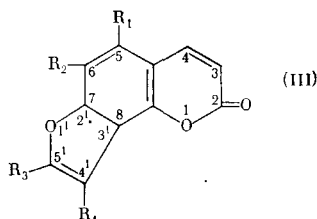
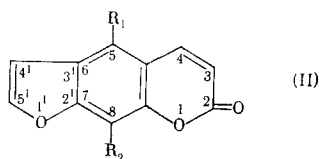
Для некоторых соединений кумаринового ряда определены экспериментально и рассчитаны по векторной аддитивной схеме величины дипольных моментов^{16–19}, лежащие в области 4,0—8,0 D. Согласно измерениям¹⁶, величина дипольного момента самого кумарина равна 4,5 D.

Войткевич²⁰ показал, что с ростом величины дипольного момента алифатических и ароматических соединений увеличивается их деполаризующая способность на ртутном капельном электроде (РКЭ). Однако необходимо указать, что могут быть отклонения от этого общего правила, так как процесс электрохимического восстановления и окисления зависит от многих факторов и осложнен явлениями адсорбции, протонизации, димеризации, сольватации и т. д. В ряде случаев наиболее существенное значение имеет не величина дипольного момента всей молекулы, а дипольные моменты электрохимически активной группы. Кроме того, более правильно судить об электрохимической активности молекулы по величине дипольного момента не в статических условиях, как это обычно делается, а в возбужденном состоянии²¹.

Как показано рядом исследователей, производные кумарина и сам кумарин восстанавливаются на РКЭ^{14, 22–60} с использованием в качестве фона различных солей: хлоридов лития, аммония и калия, тетраэтиламмониййодида и его основания, а также буферных растворов Бриттона — Робинсона. Применялись следующие среды: спиртовые (метанол, этанол, пропанол, изопропанол), смеси спиртов с водой, диметилформамид, ацетон.

Объектами исследования были природные кумарины ряда кумарина (I), псоралена (II) и ангелицина (III)

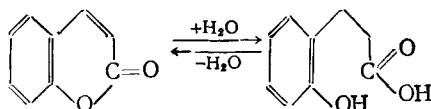




Основные полярографические характеристики производных кумарина, псоралена и ангелицина представлены в табл. 1—3.

Из данных табл. 1—3 видно, что производные кумарина восстанавливаются на РКЭ в две стадии, образуя две волны на фоне раствора $(C_2H_5)_4NI$ и одну волну на фоне раствора $LiCl$, в среде метанол — вода. На фоне буферных растворов Бриттона — Робинсона также получена одна волна. Однако, если в составе буферной смеси использовать в качестве основания $(C_2H_5)_4NOH$, то образуются две волны восстановления.

Первая волна при $pH > 10$ со временем убывает по высоте, что связано с расщеплением лактонного кольца ^{1, 33—36, 56, 62—70} по следующей схеме:



Проведено ⁵⁶ исследование влияния природы основания, заместителя и растворителя на кинетику этого процесса. В ряде работ ^{1, 36} указано на влияние дневного света и УФ-облучения на процесс расщепления лактонного кольца.

Исследование кинетики и механизма раскрытия лактонного кольца не только представляет теоретический интерес с точки зрения химии лактонов, о физико-химических и кинетических характеристиках которых имеются весьма ограниченные данные, но также является одним из важнейших вопросов химии кумаринов, так как значительное число их основных химических превращений (гидрирование, диазосочетание, метилирование, окисление, галогенирование, меркурирование и арсенирование) основано на предварительном расщеплении лактонного кольца в щелочной среде и широко используется для идентификации ^{1—3, 68, 71—72}, количественного анализа ^{71—73}, препаративного выделения ^{1, 73} и синтеза ^{68, 73} этих соединений. Экспериментальные данные подтверждают расщепление лактонного кольца в щелочной среде. При подкислении растворов до нейтрального значения pH получается исходная волна кумарина ^{14, 36}. При больших скоростях расщепления лактонного кольца скорость реакции определяют методом осциллографической полярографии ³⁵.

Морфология волн производных кумарина и соотношение их высот имеет ряд особенностей. В случае оксикумаринов наблюдаются волны размытого характера, в значительной мере сливающиеся вследствие ма-

лого различия величин $E_{1/2}$, что обусловлено образованием межмолекулярных водородных связей. Оксикумарины фраксинол и эскулетин при восстановлении дают интенсивную лимонно-желтую окраску полярографируемых растворов, сохраняющих постоянство оптической плотности длительное время¹⁴. Как показали спектральные исследования, образование окрашенных продуктов происходит за счет превращения кумариновой системы в хиноидную. У фарнезиферола регистрируется только одна волна, что, очевидно, связано с невозможностью получения второй стадии восстановления на фоне тетраэтиламмонийиодида. У ацилангелицинов пеуценидина и либонатина вторая волна в три раза выше первой, что обусловлено дополнительным восстановлением на второй стадии остатков органических кислот, входящих в боковые радикалы. Эти признаки, а также значительные отличия величины $E_{1/2}$ для ряда кумаринов (кумарин, эскулетин, умбеллипренин, фарнезиферол, псорален, ксантотоксол) могут быть положены в основу идентификации и качественного анализа кумаринов.

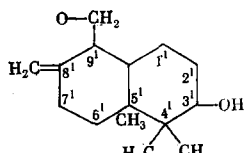
Наличие линейной зависимости между величиной предельного тока и концентрацией^{14, 27-30, 35-39, 41-60}, а также величины температурных коэффициентов (1,2—2,0%/град) указывают на диффузионную природу предельного тока производных кумарина при их восстановлении на РКЭ. Эти зависимости были проверены на различных фонах (LiCl, $(C_2H_5)_4NI$, буфер Бриттона — Робинсона) в водных, спиртовых (метанол, этанол, пропанол, изопропанол) и водно-спиртовых растворах, в диметилформамиде, в смеси его с водой и спиртами, в ацетоне. В случае тетраэтиламмонийиодида линейная зависимость величины предельного тока от концентрации установлена¹⁴ для обеих стадий восстановления в области концентраций 0,1—0,001 масс.%, что положено в основу разработки методов количественного анализа кумаринов в различных объектах^{35, 41-57, 60}. Экспериментально полученные предельные токи соответствуют уравнению Ильковича⁷⁴.

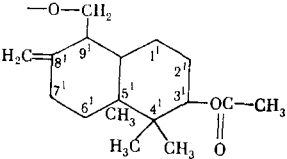
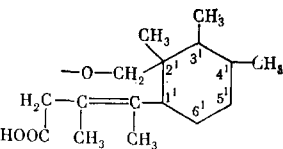
Капка²⁷ использовал величины коэффициентов диффузии ацетофенона и бензофенона при сравнении величин предельных токов, и пришел к ошибочному мнению о двухэлектронном восстановлении кумаринов при потенциале первой волны.

Методом полярографической кулонометрии⁷⁵, графическим анализом вольтамперных кривых по уравнениям Гейровского⁷⁶ и Майрановского⁷⁷ показано, что первая стадия восстановления кумаринов на различных фонах протекает обратимо, с приемом одного электрона и с последующей медленной димеризацией (рис. 1). Съемка циклических полярограмм на висящей капле показывает также наличие обратимости электродного процесса. С ростом концентрации спирта величина $E_{1/2}$ становится более отрицательной. Как видно из рис. 1, обратимость электродного процесса при этом мало изменяется.

Величина $E_{1/2}$ на первой стадии восстановления не изменяется в интервале pH 6—9. На второй стадии, регистрируемой только в буферных растворах Бриттона — Робинсона, содержащих в качестве оснований $(C_2H_5)_4NOH$, $E_{1/2}$ зависит от pH, что объяснимо с точки зрения полярографии коричных⁷⁸⁻⁸⁰ и оксикоричных кислот⁷⁹⁻⁸⁰, в процессе восстановления которых значительную роль играет диссоциация фенольной и карбоксильной групп этих кислот⁸¹. Поэтому $E_{1/2}$ волн первой и второй у оксикумаринов изменяется с ростом pH. На второй стадии электрохимического восстановления еще не разложившегося кумарина в присутствии $(C_2H_5)_4NOH$ наряду с ним восстанавливаются оксикоричные кислоты, возникшие при расщеплении лактонного кольца кумаринов. Поэтому вторая волна имеет сложную природу. Потенциал полуволны

ТАБЛИЦА I

Вещество	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	-E _{1/2} , в (насыщ. к. э.)			K _D , ***	
						фон ТЭАИ		фон LiCl	мкв. ммоль ⁻¹ . л. мг ^{-2/3}	
						I	II	I	I	II
Кумарин	H	H	H	H	H	1,40	1,97	1,30	4,20	3,70
6-Метилкумарин	H	H	CH ₃	H	H	1,42	1,92	1,78	4,07	3,50
Умбеллиферон (7-оксикумарин)	H	H	H	OH	H	1,47	1,65	1,88	1,30	1,01
4-Метилумбеллиферон	CH ₃	H	H	OH	H	1,61	1,74	1,74	1,77	1,54
Герниарин (7 - метоксикумарин)	H	H	H	OCH ₃	H	1,44	1,94	1,77	4,07	3,50
7-Ацетоксикумарин	H	H	H	O—C(O)CH ₃	H	1,35	1,80	1,66	4,00	3,33
7-Изопентенилосикумарин	H	H	H	O—CH ₂ —CH=C(CH ₃) ₂ CH	H	1,51	2,08	1,87	2,98	2,55
7-Геранилосикумарин	H	H	H	O—CH ₂ —CH=C(CH ₃) ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH=	H	1,51	1,86	—	2,32	—
Умбеллипренин (7 - фарнезил-оксикумарин)	H	H	H	O(CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂) ₂ —CH ₂ CH=	H	1,51	2,05	1,84	3,38	3,10
Фарнезилферол А (7-оксиметил-4', 4'-диметил-5'-метил-8'-метил-3'-оксибицикло-0,4,4(-деканин-9-кумарин)	H	H	H		H	1,86	—	1,90	1,76	—
Эскулетин (6,7-диоксикумарин)	H	H	OH	OH	H	1,50	1,78	—	0,51	0,73
Эскулин (7-окси-6 - глюкозидоксикумарин)	H	H	OC ₆ H ₁₁ O ₅	OH	H	1,59	1,74	1,70	1,48	2,07
Остол (7-метокси-8 - оксизопентенилкумарин)	H	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	1,53	2,08	1,90	4,86	2,92
Фраксинол (5,7-диметокси-6 - оксикумарин)	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	1,53	1,93	1,81	3,37	2,53
Ацетат фраксинола (5,7-диметокси-6-ацетоксикумарин)	H	OCH ₃	O—C(O)—	OCH ₃	H	1,43	1,88	1,70	3,72	3,00

Вещество	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	-E _{1/2} ^{**} , в (насыщ. к. э.)			K _D ^{***} мкА·ммоль ⁻¹ ·д·мг ^{-2/3} ·сек ^{1/2}	
						фон	ТЭАИ	фон LiCl		
						I	II	I	I	II
Ацетат фарнезиферола (7-оксиметилен-4 ¹ ,4 ¹ -диметил-5 ¹ -метил-8 ¹ -метилен-3 ¹ -ацетоксибицикло(0,4,4-деканил-9 - кумарин)	H	H	-CH ₃ H		H	1,67	—	—	2,70	—
Гальбановая кислота (7-оксиметилен-2 ¹ ,3 ¹ ,4 ¹ -триметил-1 ¹ -(2,3 - диметилвинилуксусная кислота)-циклогексил-2 ¹ - кумарин)	H	H	H		H	1,70	1,84	—	2,00	2,00

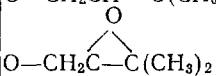
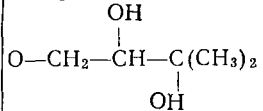
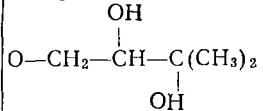
* Потенциал ртутного капельного электрода контролировался потенциометрически ⁶¹.

** I — первая волна; II — вторая волна.

*** На фоне ТЭАИ в 75%-ном метаноле.

ТАБЛИЦА 2

Химическое строение и полярографические константы соединений ряда псоралена *

Вещество	R ₁	R ₂	-E _{1/2} ^{**} в (насыщ. к. э.)			K _D ^{***} , мкА·ммоль ⁻¹ ·л·ме ^{-2/3} ·сек ^{1/2}	
			фон ТЭАИ		фон LiCl	I	II
			I	II	I		
Псорален (6,7,2,3-фурокумарин)	H	H	1,44	1,95	1,83	3,1	2,30
Бергаптол (5-оксипсорален)	OH	H	1,43	—	—	—	—
Бергаптен (5-метоксипсорален)	OCH ₃	H	1,45	1,86	1,85	3,34	2,85
Изоимператорин (5-изопентенилоксипсорален)	O—CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	1,45	—	—	—	—
Оксипеucedанин (5-эпоксизопентенилоксипсорален)		H	1,67	2,00	1,73	3,42	2,76
		OH	1,50	2,00	1,79	3,20	2,38
Ксантотоксол (8-оксипсорален)	H	OCH ₃	1,38	1,85	1,66	4,12	3,57
Ксантотоксин (8-метоксипсорален)	H	O—C(O)—CH ₃	1,35	—	—	1,01	—
Ацетат ксантотоксола (8-ацетоксипсорален)	H	O—CH ₂ —CH=C(CH ₃) ₂	1,42	1,35	1,80	3,05	2,90
Императорин (8-изопентенилоксипсорален)	H	OCH ₃	1,45	1,81	1,79	—	—
Изоимпинеллин (5,8-диметоксипсорален)	OCH ₃		1,41	1,93	—	2,00	—
Биангелицин (5-метокси-8(2,3-диокси-3-метил-бутоксипсорален)	OCH ₃		1,41	1,93	—	2,00	—
Книдиллин (5-изопентенилокси-8 - метоксипсорален)	O—CH ₂ —CH=C(CH ₃) ₂	OCH ₃	1,45	1,91	1,81	—	1,80
Книдицин (5,8-диизопентенилоксипсорален)	O—CH ₂ —CH=C(CH ₃) ₂	O—CH ₂ —CH=C(CH ₃) ₂	1,41	1,86	1,78	—	—
Аллоимператорин (5-изопентенил-8 - оксипсорален)	CH ₂ —CH=C(CH ₃) ₂	OH	1,56	1,80	—	1,37	1,30

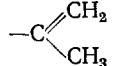
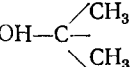
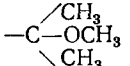
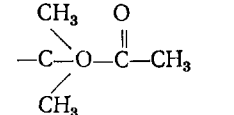
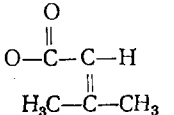
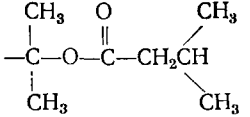
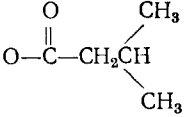
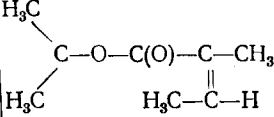
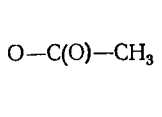
* Потенциал ртутного капельного электрода контролировался потенциометрически ⁶¹.

** I — первая волна; II — вторая волна.

*** На фоне ТЭАИ в 75%-ном метаноле.

ТАБЛИЦА 3

Химическое строение и полярографические константы соединений ряда ангелицина *

Вещество	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	-E _{1/2} *, в (насыщ. к. э.)			K _D ***, мка·ммоль ⁻¹ ·л·мс ^{-2/3} ·сек ^{1/2}	
					фон ТЭАИ		фон LiCl	I	II
					I	II	I		
Ангелицин (7,8,2,3-фурукумарин)	H	H	H	H	1,48	1,89	1,80	2,41	1,50
Изобергаптен (6-метоксиангелицин)	H	OCH ₃	H	H	1,55	1,94	1,86	2,70	2,20
Сфондин (5-метоксиангелицин)	OCH ₃	H	H	H	1,45	1,90	1,88	4,12	3,57
Пимпинеллин (5,6-диметоксиангелицин)	OCH ₃	OCH ₃	H	H	1,53	2,08	1,81	2,20	2,00
Орезолон (5 ¹ -изопропиленангелицин)	H	H		H	1,47	1,94	1,82	1,61	1,50
Орезолол (5 ¹ -изопропилоксиангелицин)	H	H		H	1,48	—	—	2,20	—
Орезололметилловый эфир (5 ¹ -изопропилметоксиангелицин)	H	H		H	1,48	—	—	1,89	—
Пеущенидин (4 ¹ ,5 ¹ -дигидро-5 ¹ - ацетил-оксизопропил-4 ¹ - сенециоилангелицин)	H	H			1,43	1,99	1,79	0,3	0,90
Атамантин (4 ¹ ,5 ¹ -дигидро-5 ¹ - изовалерианилоксиизопропил-4 ¹ - изовалерианилоксиангелицин)	H	H			1,60	2,12	1,77	1,34	1,00
Либонатин (4 ¹ ,5 ¹ -дигидро - 5 ¹ - ангелицинил (2-оксизопропил) -4 ¹ -ацетилангелицин)	H	H			1,47		1,80	1,02	3,40

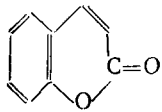
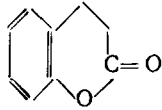
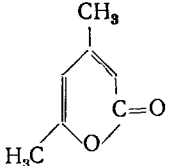
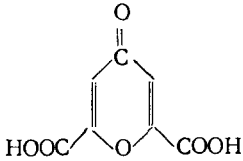
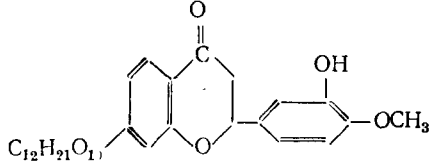
* Потенциал ртутного капельного электрода контролировался потенциометрически ⁶¹.

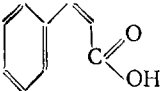
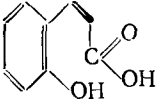
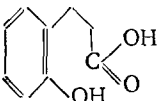
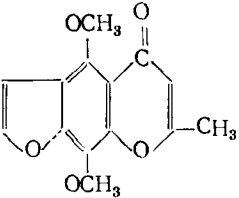
** I — первая волна; II — вторая волна.

*** На фоне ТЭАИ в 75%-ном метаноле.

ТАБЛИЦА 4

Величины $E_{1/2}$ модельных веществ; полярографирование проводилось в 75%-ном метаноле *

Соединение	Структурная формула	$-E_{1/2}$, в (насыщ. к. э.)					
		фон—3%-ный ТЭАИ		фон—3%-ный LiCl		фон—буфер Бриттона—Робинсона	
		I	II	I	II	I	II
Кумарин		1,40	1,97	1,32	—	1,67 (pH 7,10)	—
3,4-Дигидрокумарин		—	—	—	—	—	—
4,6-Диметил- α -пирон		1,72	1,94	1,90	2,20	—	—
Хелидоновая кислота		1,40	1,96	—	—	1,50 (pH 9,15)	—
Геспередин		1,80	—	—	—	—	—

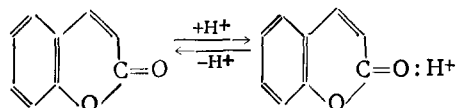
Коричная кислота		1,38	1,85	1,67	—	—	—
<i>цис-орто</i> - Оксикоричная кислота		1,40	1,97	1,99	—	—	—
<i>транс-орто</i> -Оксикоричная кислота		1,41	1,89	1,86	—	—	—
Келлин **		1,56	2,10	1,57	1,80	—	—

* Дигидрокумарин получен гидрированием кумарина в щелочной среде молекулярным водородом в присутствии палладиевого катализатора ⁹⁴⁻⁹⁵; 4,6-диметил- α -пирон синтезирован из ацетоуксусного эфира ⁹⁶; хелидоновая кислота получена Н. Ф. Комиссаренко из ландыша дальневосточного (*convallarie Kciskei Mig.*) в лаборатории фитохимии ХНИХФИ.

** Келлин на фоне 3%-ного ТЭАИ имеет третью волну с $E_{1/2} = -2,35$ в.

оксикоричных кислот, так же как и коричных^{76, 82-88}, резко зависит от величины рН, поэтому $E_{1/2}$ второй волны кумаринов в указанных выше условиях также зависит от рН среды.

Наличие кинетических токов в области кислых значений рН (кривые 2 и 5 на рис. 2), изменение величины $E_{1/2}$ в интервале рН 4,1—6,0, характер электронной структуры и квантовохимические расчеты⁸⁹, величины констант основности⁹⁰, а также механизм образования оксониевых солей⁹¹⁻⁹³ доказывают наличие протонизации молекул кумарина по следующей схеме:



Таким образом, для кумаринов в интервале рН 4,10—10,36 наблюдается диффузионный ток; при рН < 3,29 зарегистрировать волну кумарина не удастся в связи с наложением на реакцию восстановления ку-

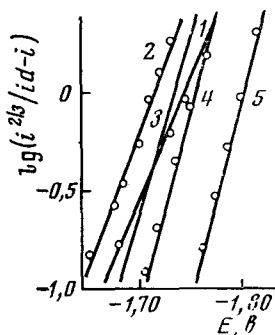


Рис. 1

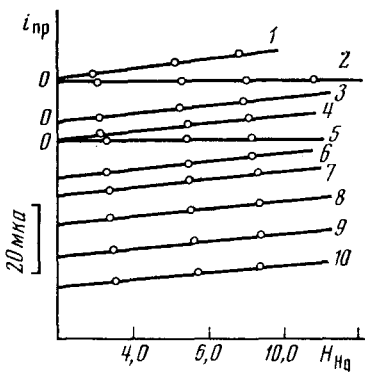


Рис. 2

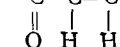
Рис. 1. Зависимость $\lg[i^{2/3}/(id-i)]$ от E для первой волны кумарина в метанольных растворах на фоне 3% ТЭАИ. Концентрация метанола: 1 — 12,5; 2 — 25,0; 3 — 37,5; 4 — 62,5; 5 — 87,5 об. %

Рис. 2. Зависимость величины предельного тока первой волны кумарина от $H^{1/2}$ при различных значениях рН (ионная сила раствора — 0,39): 1 — 3,29; 2 — 3,79; 3 — 4,10; 4 — 4,50; 5 — 5,02; 6 — 7,10; 7 — 8,36; 8 — 8,91; 9 — 10,36; 10 — 11,2

марина процесса разряда ионов водорода. В интервале рН 3,29—4,10 (по данным¹⁴ исследований зависимости I_d от $H^{1/2}$ при разных значениях рН) наблюдается кинетический ток, величина которого определяется скоростью протонизации кумарина. В щелочной среде (рН > 10,3) величина тока ограничена скоростью расщепления лактонного кольца. В средах, содержащих в качестве фона электролиты, восстанавливающиеся легче, чем соли тетраалкиламмония, вторая волна восстановления кумаринов и волна коричных кислот вообще не регистрируются, поэтому Кноблех²⁸⁻²⁹ пришел к ошибочному мнению об отсутствии полярографической активности коричных кислот.

При интерпретации механизма полярографического восстановления кумаринов на РКЭ исследованы¹⁴ различные модельные соединения; результаты приведены в табл. 4.

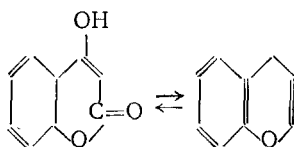
Представленные модельные соединения показывают, что полярографическая активность кумаринов обусловлена наличием сопряженной цепи $-\dot{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ в структуре α -пирона. При гидрировании двойной связи $\text{C}(3)=\text{C}(4)$ эта цепь исчезает, в отличие от хромонов с цепью



в структуре γ -пирона. Кумарины, имеющие заместители с изолированными двойными связями или мало сопряженными с α -пионовым циклом (фарнезан у умбеллипренина, изопентил у императорина и остола, сложно-эфирные группировки у атамантина), не показывают добавочной электрохимической активности этих радикалов, наблюдающейся у пеуценидина и либонатина.

Хроматографические, масс-спектральные и спектральные (УФ- и ИК-область), хромато-масс-спектральные исследования продуктов электролиза на РКЭ и электролиз при контролируемом потенциале на макроэлектроде¹⁴ и препаративный электролиз^{36, 39} показывают образование в результате электрохимической реакции дигидрокумарина и димеров кумарина. В случае препаративного электролиза обнаружены также другие соединения, которые могут быть продуктами гидрирования водородом⁹⁶⁻⁹⁷, образующимся в процессе электролиза, и последующего взаимодействия образующихся веществ с радикалами и материалом электрода⁹⁸.

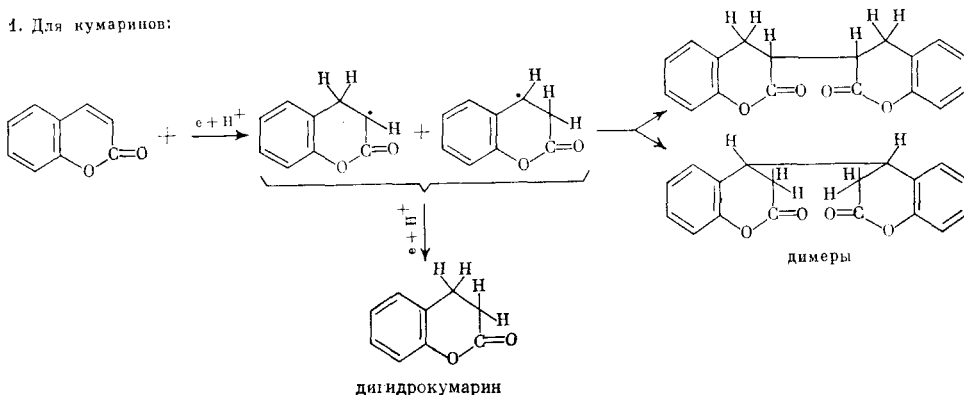
Кумарины, в отличие от хромонов и халконов, имеют в ИК-спектре высокую интегральную интенсивность полос поглощения карбонильной группы^{1, 11, 13}, пониженную реакционную способность к катионным реагентам⁶⁸, поэтому можно заключить, что карбонильная группа производных кумарина слабее протонируется, чем у халконов^{22, 23, 99-102}, флавоноидных соединений^{22, 23, 103-111} и у хромонов^{22, 23, 104-112}, для которых величина $E_{1/2}$ зависит от рН и наблюдается каталитический ток^{28, 29, 77}. В работах^{43, 49} показано наличие каталитического тока у фармацевтического препарата келлина. Хромоны настолько генетически близки по химическим свойствам к кумаринам, что наблюдается переход 4-оксикумаринов в 2-оксихромон²⁹.



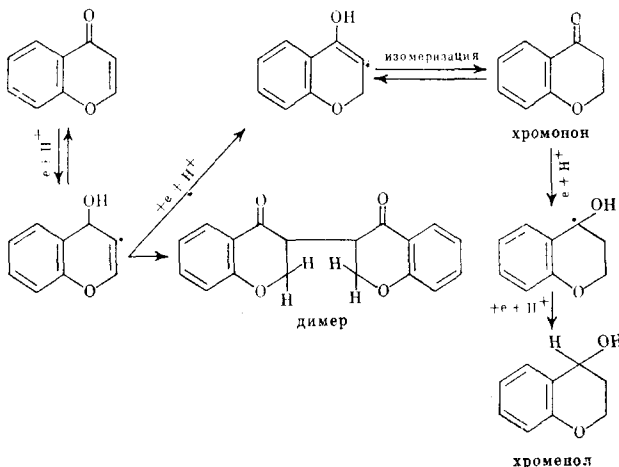
У других классов соединений (сердечные гликозиды), содержащих α -пионовое кольцо, также наблюдается способность к восстановлению на РКЭ¹¹³⁻¹¹⁷.

Проведенные исследования позволяют постулировать следующую схему восстановления производных кумарина и хромонов на РКЭ.

1. Для кумаринов:



2. Для хромонов:



Такой же механизм восстановления производных кумарина и хромона предлагают Страдынь²³ и Перрин²² в фундаментальных обзорах по полярографии гетероциклических органических соединений.

Необходимо отметить, что углеводы, входящие в состав боковых радикалов кумаринов, сердечных гликозидов, флавоноидных соединений и хромонов, не восстанавливаются на РКЭ, так как для их восстановления необходимо наличие карбонильной формы, которая не может образоваться в растворе вследствие отсутствия кольчато-цепной таутомерии в гликозидированном состоянии^{24, 76}.

В случае фуранохромонов¹¹¹⁻¹¹² (келлолгликозид) одноволновая полярограмма при введении углеводного остатка превращается в двухволновую. Как показали исследования келлина и келлолгликозида, полярограммы этих соединений на различных фонах довольно сложны, так как они содержат диффузионные и каталитические волны.

Электродный процесс в кислой среде осложнен образованием протонированных комплексных соединений (оксониевых солей), а в щелочной — расщеплением γ -пиронового кольца. Поэтому могут наблюдаться также кинетические токи.

При восстановлении производных кумарина на РКЭ происходят адсорбционные явления^{14, 32, 118-120}, зависящие от строения двойного электрического слоя^{17, 32, 120}.

III. ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ВЕЛИЧИНА $E_{1/2}$

Одной из важнейших задач полярографии органических соединений является нахождение закономерностей связи между химическим строением и величиной $E_{1/2}$, так как знание этой корреляции позволяет оценивать электрохимическую активность органических соединений, в определенной степени механизм электрохимических превращений, кинетику их, структуру продуктов электролиза, а также ряд важнейших физико-химических констант (потенциал ионизации, энергию сродства к электрону, окислительно-восстановительный потенциал биохимически важных систем), определяемых прямо или косвенно через величину $E_{1/2}$ и сыграло известную роль в оценке результатов квантовохимических расчетов молекул ароматических бензоидных соединений¹²¹⁻¹²³. Связь меж-

ду величиной $E_{1/2}$ и химическим строением оценивается следующими путями:

1. Качественным и полуколичественным сравнением величин $E_{1/2}$ с электронным строением функциональных групп, с эффектами сопряжения, стерическим и индукционными ^{24, 25, 64, 76, 124}.

2. При помощи корреляционных уравнений ¹²⁵⁻¹²⁹.

3. Квантовохимическими методами ^{121-123, 130-131}.

4. По связи величины $E_{1/2}$ с другими физико-химическими константами (рефракция, дипольные моменты, УФ- и ИК-спектры, масс-спектры и радиоспектроскопия: ЯМР и ЭПР), содержащими значительную информацию о химическом строении молекул ^{25, 74, 121, 132}.

Имеется ряд обзорных работ ^{25, 121, 132-136} по этому вопросу; кроме того, отдельные главы специальных монографий ^{74, 130, 131} посвящены детальному исследованию связи между величинами $E_{1/2}$ и химическим строением.

Для того чтобы проследить корреляцию $E_{1/2}$ со структурой кумаринов и сделать выводы о влиянии заместителей на величину $E_{1/2}$, нами подобраны ряды как из числа природных соединений, так и веществ, полученных путем химических превращений ⁴⁰. По литературным данным такое сравнение невозможно сделать, так как величины $E_{1/2}$ получены различными авторами в разных условиях (разные фоны, растворители, приборы). Отдельные значения величин $E_{1/2}$ противоречивы даже в одних и тех же условиях, а в ряде случаев некоторые соединения при проверке вообще не обнаружили полярографической активности (производные 4-оксикумаринов) ³⁷⁻³⁸.

Химическое строение и величины $E_{1/2}$ производных кумарина, псоралена и ангелицина приведены в табл. 1. Для сопоставления химической структуры с величиной $E_{1/2}$ использовали только $E_{1/2}$ первой волны, соответствующей обратимому процессу. Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что алкилированные кумарины, имеющие заместители донорного типа, восстанавливаются трудней, чем соответствующие незамещенные соединения. Восстановление α -пирона в кумариновой системе облегчается по сравнению со свободным α -пироном вследствие наличия сопряжения с ароматической бензольной системой.

Конденсация фуранового кольца с кумариновым циклом у производных псоралена и ангелицина приводит к затруднению восстановления фурукумаринов в связи с донорным влиянием гетероатома фурана. Введение сложноэфирных заместителей приводит к уменьшению $E_{1/2}$ по сравнению с соответствующими оксизамещенными соединениями (ацетаты умбеллиферона, фраксинола, ксантотоксола, а также пеуценидина, либонатин и атамантин). У простых эфиров кумарина наблюдается значительное электроно-донорное действие радикалов, что отражается в более отрицательных значениях $E_{1/2}$. Удлинение несопряженной цепи у геранил- и 7-фарнезилоксикумаринов не вызывает изменения $E_{1/2}$ по сравнению с 7-изопентинилоксикумарином. Это является доказательством отсутствия стерического препятствия радикалов при восстановлении двойной $C(3)=C(4)$ связи бензо- α -пирона.

В ряду простых кумаринов наиболее высокий потенциал восстановления имеет фарнезиферол А, что, по-видимому, связано со специфической конформации фарнезилового остатка, обуславливающей наличие стерических препятствий при восстановлении двойной связи $C(3)=C(4)$ на РКЭ ^{124, 137, 138}.

У производных псоралена, замещенных в положениях 5 или в 5 и 8 одновременно, величины $E_{1/2}$ находятся в узкой области от $-1,41$ до $-1,45$ в. Исключение составляют ксантотоксол и аллоимператорин, у которых за счет ОН-группы в положении 8 наблюдается смещение элект-

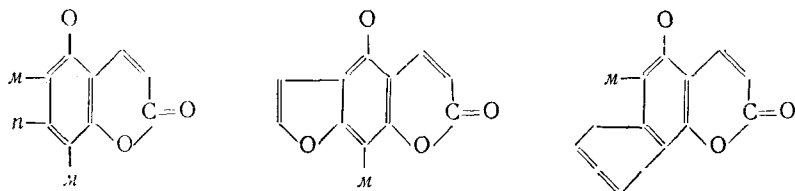
ронной плотности вследствие сопряжения с карбонильной группой α -пирона через гетероатом кислорода.

У производных ангелицина, имеющих замещение у С(5) или по фурановому кольцу, величина $E_{1/2}$ находится в пределах $-1,43 \div -1,48$ в; в случае замещенных у С(6) значения $E_{1/2}$ более отрицательны.

Для нахождения количественной связи между величиной $E_{1/2}$ и химическим строением был применен метод корреляционных уравнений и величины $E_{1/2}$ сравнены с энергией самого низкого вакантного уровня. Природные кумарины имеют главным образом заместители в бензольном кольце, в значительном удалении от реакционного центра — двойной С(3)=С(4) связи, которая подвергается электрохимическому гидрированию. Поэтому наиболее целесообразно применить уравнение Гаммета, учитывающее индуктивное и мезомерное влияние заместителей^{22, 125-129, 139, 140}. Применение этого уравнения подробно описано в работах Зумана^{127, 128}. По своему физическому смыслу уравнение Гаммета применимо главным образом к бензоидным соединениям, однако в ряде работ была показана применимость его к гетероциклическим соединениям^{22-23, 126, 141}. Для применения уравнения Гаммета необходимо точно знать местоположение заместителя по отношению к реакционному центру. Решение этого вопроса затруднено в связи с расположением заместителей и реакционного центра в различных кольцах.

В одной из работ Зумана⁵⁸ указано, что для замещенных кумарина по бензольному кольцу необходимо применять уравнение Гаммета, а для замещенных по пирановому кольцу — уравнение Тафта^{125, 126, 139}. Однако нет данных о способе выбора положения заместителя. Рядом работ было показано, что ориентирующее действие заместителей зависит от величины электронной плотности на атомах углерода^{130, 142, 143}.

На основании молекулярных диаграмм кумарина, псоралена и ангелицина, построенных в^{12, 89, 131} и полученных нами методом МО ЛКАО в приближении Хьюккеля, предлагается следующая схема расположения заместителей:



Исследуемые соединения нельзя отнести к одной реакционной серии вследствие того, что в основе их лежат различные структуры (кумарин, ангелицин, псорален), хотя для всех соединений имеет место один и тот же механизм восстановления на РКЭ. Кроме того, влияние заместителя в одном и том же кольце меняется в зависимости от местоположения его по отношению к гетероатомам. Исходя из этих соображений, при обработке величин $E_{1/2}$ природных кумаринов с помощью корреляционных уравнений часть исследуемых соединений, имеющих табличные значения σ , была разбита на следующие реакционные серии.

1. Кумарин-6-метилкумарин — умбеллиферрон-4-метилумбеллиферрон — герниарин-7-ацетоксикумарин.

2. Эскулин — эскулетин — фраксинол — фраксинолацетат.

3. Псорален — ксантотоксол — ксантотоксин — ксантотоксолацетат. Остальные соединения либо не имеют табличного значения σ , либо для них неприменимо уравнение Гаммета.

Результаты корреляций для соединений, включенных в реакционные серии, представлены на рис. 3 и 4; видно, что первая и третья серии удовлетворительно описываются уравнением Гаммета. Отклонения, наблюдаемые при корреляции, могут быть объяснены отсутствием аддитивности между электрохимической активностью кумаринов на РКЭ и величинами σ вследствие образования меж- и внутримолекулярных водородных связей, адсорбционных эффектов, эффектов димеризации и сольватации.

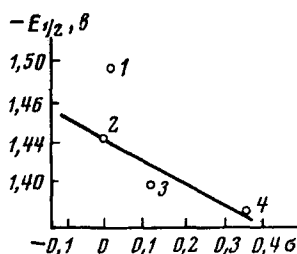


Рис. 3

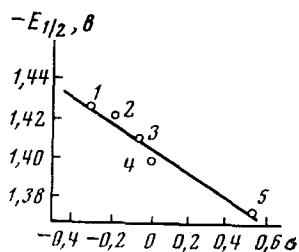


Рис. 4

Рис. 3. Корреляция величин $E_{1/2}$ первой реакционной серии с константами уравнения Гаммета: 1 — *n*-ОН; 2 — *n*-ОСН₃; 3 — *m*-СН₃; 4 — Н; 5 — *n*-СН₃СОО

Рис. 4. Корреляция величин $E_{1/2}$ третьей реакционной серии с константами уравнения Гаммета: 1 — *m*-ОН; 2 — Н; 3 — *m*-ОСН₃; 4 — *m*-СН₃СОО

Оценка строгости выполнения корреляции по Джаффе^{125–126, 144} проведена нами только для первой реакционной серии. Основные параметры корреляции для этой серии имеют следующие значения: $\eta=0,974$; $\rho=0,13$; $S=0,058$. Положительное значение ρ свидетельствует об электронофильном характере реакции, т. е. введение электронодонорных заместителей тормозит гидрирование двойной связи (более отрицательные значения $E_{1/2}$), а электроноакцепторных — ускоряет (менее отрицательные $E_{1/2}$). Низкое значение ρ для первой серии свидетельствует о малой полярности переходного состояния. Значения величин σ заимствованы из работы Мак-Даниэля и Брауна¹⁴⁵.

Кумарин имеет 11 молекулярных орбиталей (МО). Из них шесть являются связывающими, а пять — разрыхляющими. Все 12 π -электронов могут разместиться на связывающих МО, образуя замкнутую систему. Энергия делокализации для кумарина равна $3,36 \beta^*$, энергия ароматизации $0,575 \beta$.

В молекуле псоралена 14 МО: восемь связывающих и шесть разрыхляющих; 16 подвижных π -электронов псоралена также заполняют все связывающие орбитали и образуют замкнутую электронную систему. Таким образом, изучаемые соединения образуют замкнутые электронные оболочки при наличии 8,12 и 16 π -электронов. К ним неприменимо правило Хюккеля, так как вследствие наличия карбонильной группы α -пироновый цикл не является правильным *n*-угольником и не выполняется правило $4n+2\pi$ -электронов.

Полярографическая активность органических соединений связана с отдачей и приемом электронов высшего занятого и самого низкого ва-

* Здесь β — величина резонансного интеграла, используемая в квантовохимических расчетах¹³⁰.

кантного уровней, в связи с чем $E_{1/2}$ линейно зависит от энергии этих уровней и может характеризовать энергию сродства к электрону или потенциал ионизации^{130-132, 146}. С этой точки зрения легко объяснимо наличие удовлетворительной корреляции $E_{1/2}$ с различными физическими и химическими^{74, 131, 147-152} свойствами органических соединений.

Впервые возможность корреляции величин $E_{1/2}$ с энергией самой низкой вакантной орбиты теоретически обосновал Маккол¹⁴³. Зависимость величины $E_{1/2}$ от энергии самой низкой вакантной орбиты для ряда кумарина и рядов псоралена и ангелицина (рис. 5) показывает возмож-

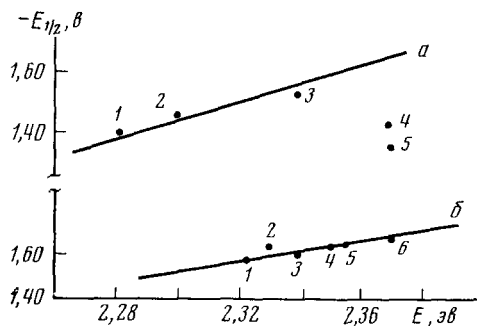


Рис. 5. Корреляция величин энергии самой низкой вакантной орбиты (E) и полярографического потенциала полуволны для ряда кумарина (а): 1 — кумарин, 2 — умбеллиферон, 3 — фраксинол, 4 — фраксинолацетат, 5 — умбеллиферонацетат; для рядов псоралена и ангелицина (б): 1 — псорален, 2 — ангелицин, 3 — ксантоксин, 4 — сфондин, 5 — бергаптен, 6 — изопимпинеллин

ность предсказания величин $E_{1/2}$ для фуранокумаринов. Отклонения в ряду кумарина от этой зависимости ацетилированных производных и диоксизамещенных соединений (эскулетин) могут быть объяснены недостаточным учетом при квантовохимических расчетах обменного взаимодействия смежных групп между собой и взаимодействия групп с растворителем или искажением величин $E_{1/2}$ этих соединений за счет явлений адсорбции, сольватации, протонизации и димеризации промежуточных продуктов.

IV. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И $E_{1/2}$

Нахождение взаимосвязи между полярографическими характеристиками и физико-химическими свойствами органических молекул представляет большой теоретический и практический интерес по следующим причинам.

1. Появляется возможность оценить связь величины $E_{1/2}$ с химическим строением, а точнее, понять, насколько значение $E_{1/2}$ отображает особенности электронного строения молекул (индуктивный и мезомерный эффекты), особенности конформации молекул (стерические эффекты), распределение электронной плотности, поляризуемость и полярность молекул, электрохимическую активность, реакционную способность, а в ряде случаев и биологическое действие вещества.

2. Сопоставление величин $E_{1/2}$ с редокс-потенциалами дает информацию об обратимости электродного процесса, и иногда полярографический метод становится самостоятельным методом определения редокс-потенциалов, так как он чувствительнее потенциометрического метода и позволяет работать в более широком диапазоне состава сред (хиноны, витамины).

3. Сопоставление величин $E_{1/2}$ со спектральными характеристиками позволяет оценивать степень гомолизации молекул¹⁵⁴⁻¹⁵⁶, параметры уравнения, связывающего величины $E_{1/2}$ с энергией орбит, а также в определенной степени механизм перехода электронов в электрохимическом акте.

4. Сопоставление величин $E_{1/2}$ со значениями дипольных моментов и рефракции позволяет оценить электрохимическую активность отдельных функциональных групп или структурных фрагментов молекулы, а также судить о направлении вектора поляризации.

5. Зависимость между константой диффузионного тока (уравнение Ильковича) и величиной молекулярной массы позволяет определять величину молекулярной массы, а также в определенной мере степень сферичности молекул (входящую в основное условие выполнимости уравнения Стокса — Эйнштейна).

6. Сопоставление величин $E_{1/2}$ процесса окисления органических соединений с масс-спектральными характеристиками (потенциал ионизации, потенциал появления пика) дает возможность правильно оценить величину потенциала ионизации.

7. Сопоставление величин $E_{1/2}$ процесса восстановления с энергией длинноволновой полосы донора (комплекс с переносом заряда) позволяет правильно оценивать величину энергии сродства к электрону.

8. Сопоставления величин $E_{1/2}$ полярографического окисления и восстановления позволяет оценивать альтернантность и неальтернантность углеводов.

Несомненно, что можно отыскать еще немало важных сторон теоретической и практической применимости корреляции полярографических характеристик с другими физико-химическими характеристиками молекул.

Нам проведено сопоставление величин $E_{1/2}$ полярографического восстановления кумаринов с 1) энергией длинноволновой полосы поглощения УФ-спектров; 2) величинами дипольных моментов; 3) масс-спектральными характеристиками; 4) величиной химического сдвига в спектрах ЯМР; 5) энергией сродства к электрону, а также сопоставление констант диффузионных токов первой волны кумаринов на фоне 5%-ного раствора ТЭАИ с молекулярной массой.

1. $E_{1/2}$ и УФ-спектры кумаринов

Сопоставление величин $E_{1/2}$ и энергии полосы поглощения в УФ-спектре основано на идентичности первичных актов физико-химических процессов электрохимической реакции и фотовозбуждения.

Вэтсон и Мэтсен¹⁵⁷, используя соотношение Маккола¹⁵³, показали, что для многих соединений можно установить зависимость непосредственно между $E_{1/2}$ и энергией перехода электрона с самой высокой занятой орбиты на самую низкую вакантную (ν — значение частоты длинноволновой полосы поглощения):

$$-E_{1/2} = \frac{1}{2} h\nu + \text{const.}$$

Одним из недостатков большинства работ в этой области является несоблюдение размерностей единиц величин $E_{1/2}$ и $\lambda_m(\nu)$. Первую выражают в *вольтах*, а вторую в *нм*. Если выражать оба параметра в *электронвольтах*, то в величинах $E_{1/2}$ будет частично учитываться и механизм восстановления на РКЭ, так как величину $E_{1/2}$ необходимо умножить на число электронов, участвующих в электрохимическом акте.

Грабовский¹⁵⁷ показал, что соотношения, связывающие потенциал восстановления и энергию электронного возбуждения, могут принимать различный вид в зависимости от характера заместителя и электронного перехода. Могут быть и другие подходы к физическому объяснению корреляции $E_{1/2}$ и данных УФ-спектров.

Если учесть, что ряд веществ, подвергающихся электрохимической реакции на РКЭ, образуют комплексы с переносом заряда с компонентами фона и выполняют роль акцептора, то для них справедливо следующее соотношение¹⁵⁸

$$h\nu = I_D - E_A + C,$$

где $h\nu$ — энергия переноса заряда, эв; I_D — потенциал ионизации донора, эв; E_A — сродство акцептора к электрону, эв; C — постоянная величина.

Как было показано рядом работ, между $h\nu$ и E_A , так же как между $h\nu$ и I_D , существует линейная зависимость, а так как E_A чаще всего соответствует $E_{1/2}$ восстановления органической молекулы¹⁵⁹, то должна наблюдаться линейная зависимость между $E_{1/2}$ и энергией длинноволновой полосы поглощения. С другой стороны, частота изменения переменного дипольного момента описывается формулой¹⁶⁰:

$$P = P_0 \cos(2\pi\nu t),$$

(где P и P_0 — переменный и постоянный дипольные моменты молекулы соответственно, ν — частота колебания молекулы, t — время), из которой видно, что частота зависит от величины дипольного момента.

Величина $E_{1/2}$ в ряде случаев линейно зависит от величины дипольного момента^{20, 74}, поэтому должна быть линейная зависимость между величиной $E_{1/2}$ и энергией соответствующей полосы поглощения.

В спектре кумаринов имеется 4—6 сильных полос поглощения (молярный коэффициент погашения 3000—30 000). Полосы обусловлены π — π^* -переходами^{11–12}, но не исключено наличие n — π^* -переходов (которые замаскированы π — π^* -переходами).

Полярографическое восстановление природных кумаринов на РКЭ по аналогии с другими органическими соединениями обусловлено наличием системы делокализованных π -электронов α -пиренового кольца и реализуется при переходе электронов с РКЭ на низший вакантный уровень молекулы.

Длинноволновые полосы, соответствующие π — π^* -переходам, характеризуют энергетическое состояние функциональной части молекулы (содержащей сопряженную π -электронную систему), которая вместе с этим является электрохимически активной, поэтому именно энергию длинноволновой полосы поглощения надо сопоставлять с величиной $E_{1/2}$. Энергии полос поглощения кумаринов в УФ-области были получены (в эв) из соответствующих значений λ_m согласно классическому правилу частот Бора ($h\nu = hc/\lambda = \epsilon_2 - \epsilon_1$)¹⁶⁰. Относительные энергии полярографического восстановления молекул кумаринов (ϵ) могут быть определены по произведению полярографического потенциала полуволны $E_{1/2}$ на число электронов n , принимающих участие в электрохимическом акте. Обычно при нахождении корреляции спектральных и полярографических характеристик берут $E_{1/2}$ первой обратимой волны, как и в нашем случае.

Действительно, показано⁴¹ наличие линейной зависимости величины $E_{1/2}$ первой волны от максимума поглощения длинноволновой полосы поглощения в УФ-области для ряда кумарина, псоралена и ангелицина. При этом понижение величины $E_{1/2}$ сопровождается ростом энергии длинноволновой полосы. Однако, если учесть, что при корреляции берется энергия всей длинноволновой полосы, соответствующей π — π^* -переходам преимущественно двойной связи $C(3)=C(4)$, а не части ее, то, очевидно, следует брать всю энергию полярографического восстановления двойной связи, т. е. $E_{1/2}$ второй волны, отвечающей сумме сродства элект-

рона к молекуле кумарина и его радикалу. Причем, вероятно, перенос электронов в спектроскопическом эксперименте реализуется, как и в полярографическом, постадийно (перенос первого электрона, потом второго и так далее).

Полученные нами полярографические и спектральные характеристики природных кумаринов приведены в табл. 5.

ТАБЛИЦА 5

Электрохимические и оптические характеристики природных кумаринов

Соединение	$-E_{1/2}$, в	ε , эв	λ_m , мμ	$h\nu$, эв
Кумарин	1,97	3,94	309	4,00
6-Метилкумарин	1,92	3,84	320	3,88
Убеллиферрон	1,84	3,68	324	3,83
Ацетилубеллиферрон	1,80	3,60	310	4,00
Фраксинол	1,93	3,86	308	4,03
Остол	2,08	4,16	321	3,87
Эскулин	1,74	3,98	333	3,73
Ацетилфраксинол	1,88	3,76	312	4,00
Псорален	1,95	3,90	292	4,25
Ангелицин	1,89	3,78	289	4,30
Эскулетин	1,78	3,56	347	3,60
Изоимпинеллин	1,81	3,62	308	3,95
Императория	1,85	3,70	299	4,15
Бергаптен	1,86	3,72	309	4,00
Изопентинил-7-оксикумарин	2,08	4,16	322	3,86
Сфондин	1,90	3,80	303	4,10
Умбеллепренин	2,05	4,10	309	4,00
Книдицин	1,86	3,72	308	4,06
Книдилин	1,91	3,82	308	4,06
Ксантотоксин	1,85	3,70	298	4,16
Ксантотоксол	2,00	4,00	306	4,06
4-Метилубеллиферрон	1,74	3,48	315	3,93
Фарнезиферол	1,86	3,72	322	3,86

Из табл. 5 видно, что только для пяти соединений (ангелицина, ацетилубеллиферрона, императорина, 4-метилубеллиферрона и ксантотоксина) наблюдается отклонение от линейной зависимости 0,40—0,50 эв; для остальных соединений наблюдается точная корреляция оптических и электрохимических характеристик, что позволяет в ряду кумаринов по энергии длинноволновой полосы поглощения рассчитать величину $E_{1/2}$.

2. Масс-спектральные характеристики и величины $E_{1/2}$

При электронном ударе из молекул кумарина возникают молекулярные ионы ^{161–163}, потенциал появления которых был определен с поправкой на контактный потенциал системы никель — молибден (источник ионов) ¹⁶⁴. Эту величину можно принять за потенциал ионизации (ПИ).

В наших опытах порядок этой величины 4,0 эв. Корреляция значений спектральных, масс-спектральных и полярографических характеристик позволяет использовать спектральные характеристики для нахождения потенциалов ионизации, а равенство $E_{1/2}$ и ПИ — в качестве критерия степени гомологизации молекулы ^{154, 155} и возможности в связи с этим образования комплекса с переносом заряда, так как величины $E_{1/2}$ могут быть использованы для нахождения энергии сродства к электрону ¹⁵⁹.

3. Энергия сродства к электрону и $E_{1/2}$

Так как $E_{1/2}$ часто используют для оценки энергии сродства к электрону, то представляло интерес провести сопоставление этих величин. Экспериментально сродство к электрону обычно определяют путем исследования комплексов с переносом заряда, теория которых разработана Малликоном¹⁶⁵, или полярографическим методом^{159, 166}.

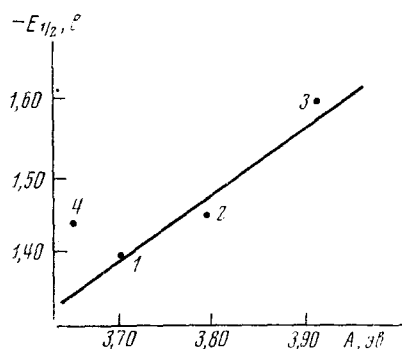


Рис. 6

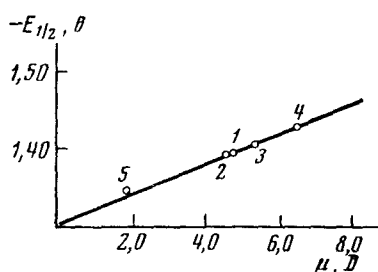


Рис. 7

Рис. 6. Связь между $E_{1/2}$ и энергией сродства к электрону кумаринов: 1 — кумарин, 2 — герниарин, 3, 4 — метилумбеллиферрон, 4 — псорален

Рис. 7. Связь между $E_{1/2}$ кумаринов и величинами дипольных моментов, определенных по Дебаю: 1 — кумарин, 2 — 6-сульфокумарин, 3 — 6-метилкумарин, 4 — 6-аминокумарин, 5 — 6-нитрокумарин

Нами был применен расчетный метод определения сродства к электрону, описанный Скоттом и Беккером¹⁶⁷ и основанный на следующем уравнении, полученном из приближенных квантовохимических расчетов:

$$A = -\alpha^2 - \left(m_{\bar{N}} - \frac{\eta + 1}{\eta} N \right) \beta^0,$$

где A — сродство к электрону; $\alpha^2 = -9,878$ эв; $\beta^0 = 2,110$ эв; $m_{\bar{N}}^*$ — коэффициент высшей занятой орбиты или анион по теории Хюккеля; η — число π -электронов в нейтральной молекуле; N — постоянная величина.

Результаты вычислений для кумаринов приведены ниже:

Соединение	η	$m_{\bar{N}}$	$-A$, эв	$-E_{1/2}$, в
Кумарин	12	1,2391	3,70	1,40
Герниарин	12	1,1903	3,80	1,44
4-Метилумбеллиферрон	12	1,2000	3,93	1,61
Псорален	16	1,1200	3,65	1,44

Графическая зависимость между этими величинами приведена на рис. 6; видно, что величина полярографического потенциала полуволны линейно связана с энергией сродства к электрону кумаринов.

* Величины $m_{\bar{N}}$ взяты из работы¹².

4. Дипольные моменты и $E_{1/2}$

Сведения о величинах дипольных моментов кумаринов крайне ограничены, поэтому нами предприняты попытки расчета их методами квантовой химии^{15, 168-169}. Однако при этом были получены завышенные результаты. Согласно литературным данным²⁰, для большинства веществ наблюдается сдвиг волны к менее отрицательным значениям $E_{1/2}$ с ростом величины дипольного момента. В нашем случае наблюдается исключение из общего правила (рис. 7), что заслуживает специального рассмотрения.

5. ЯМР и $E_{1/2}$

Величина химического сдвига и константа спинового распределения характеризуют тонкую структуру органической молекулы, поэтому ЯМР-спектроскопия¹⁷⁰⁻¹⁷¹ находит столь обширное применение для под-

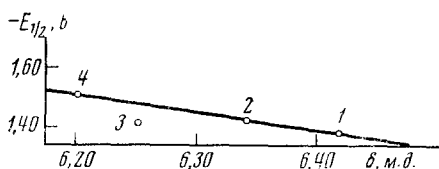


Рис. 8

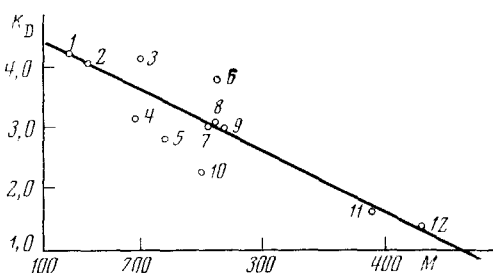


Рис. 9

Рис. 8. Связь между $E_{1/2}$ и величиной химического сдвига кумаринов: 1 — кумарин, 2 — фраксинолацетат, 3 — герниарин, 4 — 7-изопентинилкумарин

Рис. 9. Зависимость K_D от M для кумаринов: 1 — кумарин, 2 — 6-метилкумарин, 3 — ксантотоксин, 4 — псорален, 5 — изобергаптен, 6 — 7-изопентинилкумарин, 7 — фраксинол, 8 — императорин, 9 — фраксинолацетат, 10 — пимпинеллин, 11 — фарнезиферол, 12 — атамантин

тверждения конформации молекул, распределения электронной плотности на атомах молекулы, определенной другими физико-химическими методами (спектроскопия, дипольные моменты) и методами квантовой химии. Сопоставление результатов полярографии и ЯМР представляет наибольший интерес, так как позволяет определить электрохимически активные фрагменты молекулы, т. е. места наименьшей электронной плотности.

Данные по ЯМР кумаринов^{12, 172-174} показывают, что местом наименьшей электронной плотности является двойная связь $C(3)=C(4)$, а наибольшей — карбонильная группа α -пирона, что согласуется с квантовохимическими расчетами^{12, 131} и векторной схемой дипольного момента молекулы кумарина. Результаты сопоставления величин $E_{1/2}$ и химических сдвигов, представленные на рис. 8, подтверждают это.

6. Константы диффузионного тока и молекулярная масса

Увеличение молекулярной массы соответствует понижению константы диффузионного тока (рис. 9). Это позволяет оценивать величину молекулярной массы кумаринов, а также по ее величине оценивать константу диффузионного тока, что очень важно при расчете числа электронов и интерпретации механизма электродных реакций.

V. МЕТОДЫ ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Полярографический метод широко применяется для анализа кумаринов^{30, 34, 35, 41-46, 48, 51, 54, 57, 175} и родственных соединений — хромонов^{43, 175}. Описанные методики основаны на проявлении деполаризующей способности этих соединений при применении ртутного капельного электрода в катодной области потенциалов.

Наибольший интерес представляют новые физико-химические свойства кумаринов, детектируемые полярографическим методом с применением РКЭ.

При исследовании механизма цепной реакции аутоокисления сульфитов обнаружено значительное ингибирующее действие природных кумаринов⁴⁶. Между временем ингибирования и концентрацией кумаринов (в области 10^{-4} — 10^{-6} моль/л) существует линейная зависимость, что может быть использовано в количественном анализе. Для разных кумаринов области линейной зависимости различны. Ингибирующее действие детектируется по изменению скорости падения максимума содержания кислорода в присутствии сульфита полярографическим методом на фоне 0,01%-ного раствора KCl. Этот метод анализа на два порядка выше по чувствительности (10^{-7} моль/л) по сравнению с методиками, основанными на электрохимическом восстановлении кумаринов (10^{-5} моль/л). Он дает хорошие результаты при анализе полярографически неактивных кумаринов (дигидрокумарин, производные 4-оксикумарина) и кумаринов, имеющих плохо выраженные полярографические волны (оксикумарины).

Весьма актуальным вопросом в химии кумаринов является определение молекулярной массы. До сих пор молекулярную массу при использовании диффузионных токов определяли через коэффициент диффузии, что занимает много времени и не всегда дает точное значение. Экспериментально можно определить величину молекулярной массы полярографически, используя стандартное соединение; тогда получаем соотношение на базе уравнений Ильковича и Стокса — Эйнштейна¹⁵⁶, в котором отсутствуют величины коэффициентов диффузии^{47, 176}

$$M_x = \left(\frac{10^{16} I_{\text{ст}}^4 \cdot M_{\text{ст}} \cdot c_x^4}{I_x^4 \cdot c_{\text{ст}}^4} \right)^{1/6}$$

где M_x — молекулярная масса исследуемого кумарина; $I_{\text{ст}}$ и I_x — соответственно величины предельного тока стандартного и исследуемого растворов кумарина, мка; $M_{\text{ст}}$ — молекулярная масса стандартного соединения кумарина; $c_{\text{ст}}$ — концентрация стандартного раствора кумарина, ммоль/л; c_x — концентрация исследуемого раствора кумарина, %. Относительная ошибка определения $\pm 2,5\%$. Разработанный нами метод намного проще масс-спектрального по аппаратурному оформлению и надежнее метода Раста. Методы анализа кумаринов применимы и для других классов органических соединений; они вошли в Государственную фармакопею¹⁰².

Применение хроматографических методов для предварительного разделения суммы кумаринов и хромонов (бумажная, тонкослойная и гелевая) расширяет возможности полярографии в исследовании и анализе кумаринов и хромонов^{98, 177-180}.

VI. ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛЯРОГРАФИИ В ХИМИИ И БИОЛОГИИ КУМАРИНОВ

1. Исследование кинетики расщепления лактонного кольца кумаринов

Исследование кинетики расщепления лактонного кольца, как уже указывалось, представляет не только практический интерес с точки зрения нахождения оптимальных условий проведения анализа, синтеза и выделения кумаринов, но и теоретический, так как по аналогии с эфирами бензойных кислот определение констант скоростей позволило бы создать свою шкалу величин σ , необходимых для установления корреляции химического строения с физико-химическими свойствами кумаринов.

Полярографический метод является абсолютным при регистрации лактонной формы кумарина в растворе, так как на ряде фонов расщепленная форма кумарина — оксикоричная кислота — не фиксируется. Другие методы (спектрофотометрические, кондуктометрические, потенциометрические) позволяют проводить относительные измерения⁶⁴⁻⁶⁶. Наличие осциллографической техники дает возможность проводить измерения при больших скоростях расщепления лактонного кольца.

Методом изомолярных серий¹⁸¹ с применением полярографии⁵⁶ и колориметрии^{72, 182} было показано, что кумарин и основание взаимодействуют в соотношении 1 : 1. Реакция протекает по второму порядку^{67, 183};

ТАБЛИЦА 6

Величины констант скоростей расщепления лактонного кольца кумарина в разных средах, л/моль·сек

Растворитель	Концентрация растворителя, об. %	LiOH	NaOH	KOH	(C ₂ H ₅) ₄ NOH
Вода	100,0	0,338	0,347	0,388	0,130
Метанол	25,0	—	0,227	—	—
Метанол	30,8	—	0,101	—	—
Метанол	50,0	0,073	0,069	0,082	—
Метанол	70,0	—	0,020	—	—
Этанол	19,0	—	0,146	—	—
Этанол	30,8	—	0,131	—	—
Этанол	50,0	0,132	0,124	0,129	—
Этанол	70,0	—	0,056	—	—
Пропанол	19,0	—	0,162	—	—
Пропанол	30,8	—	0,075	—	—
Пропанол	50,0	0,032	0,0638	0,054	0,059
Пропанол	70,0	—	0,062	—	—
Пропанол	96,0	—	0,645	—	—
Изопропанол	19,0	—	0,266	—	—
Изопропанол	30,8	—	0,124	—	—
Изопропанол	50,0	0,106	0,124	0,108	0,131
Изопропанол	70,0	—	0,116	—	—
Диметилформамид	50,0	0,035	0,036	0,047	—

исследования проводились в водно-спиртовых растворах в присутствии различных оснований: NH₄OH, LiOH, NaOH, KOH, (C₂H₅)₄NOH. Определены константы скоростей реакций для различных концентраций спирта (табл. 6). В чисто спиртовых растворителях (метанол, этанол, пропанол, изопропанол) реакция не протекает. Константа скорости растет с

уменьшением мольной доли органического растворителя, индуктивного влияния заместителя и с ростом силы основания. Установлено, что чем отрицательней потенциал полувольты кумарина, тем трудней происходит расщепление лактонного кольца.

Проведенные исследования показывают, что расщепление лактонного кольца — зависящий от многих факторов процесс, происходящий с участием молекул воды.

2. Исследования комплексообразования в ряду кумаринов

Полярографический метод широко применяется для исследования комплексообразования^{75–76, 184}. Нами впервые исследовалось полярографически комплексообразование эскулетина с солями меди, золота, олова и родия. С солями меди образуются устойчивые комплексы, но процесс комплексообразования протекает длительно, многоступенчато с образованием смеси комплексов различного химического строения, как показали хроматографические^{1, 185–186} и спектральные исследования^{187, 188}. Результаты спектральных исследований¹⁸⁷, проведенных ранее, вызывают сомнения в связи с близостью физико-химических свойств компонентов суммарного комплекса.

Наличие комплекса полярографически фиксируется по разности величины $E_{1/2}$ металла и кумарина. Установлено стехиометрическое соотношение меди и эскулетина в комплексе¹⁶². Для других комплексов с Rh, Au и Sn проведена только их идентификация полярографическим методом в процессе их образования.

3. Исследование ингибирования цепных реакций

Одной из разновидностей цепных реакций являются реакции аутоокисления сульфитов^{189–193}, исследование которых удобно проводить при помощи полярографического метода, так как в основе изучения реакции лежит измерение концентрации кислорода в растворе. Нами впервые был применен полярографический метод для исследования этой реакции. При этом установлено значительное ингибирующее действие кумаринов¹⁰⁴ (рис. 10), которое заключается в существенном торможении скорости реакций аутоокисления вследствие взаимодействия возникающих в процессе реакции радикалов с добавленными молекулами кумарина. С увеличением молекулярной массы кумарина, степени разветвленности молекулы и числа фенольных групп ингибирующий эффект растет.

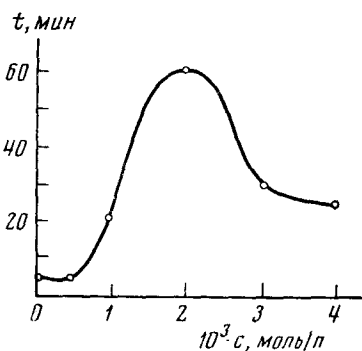


Рис. 10. Зависимость времени ингибирования (t) кумарином цепной реакции аутоокисления сульфита натрия от его концентрации c

Механизм этой реакции, включающий ион-радикальные превращения, моделирует окислительно-восстановительные процессы, происходящие в живом организме. Поэтому многие лекарственные и биологически активные соединения, в том числе и производные кумаринов, наряду с полезным фармакологическим действием, обладает вредным ингибирующим эффектом для окислительно-восстановительных

процессов, происходящие в живом организме. Поэтому многие лекарственные и биологически активные соединения, в том числе и производные кумаринов, наряду с полезным фармакологическим действием, обладает вредным ингибирующим эффектом для окислительно-восстановительных

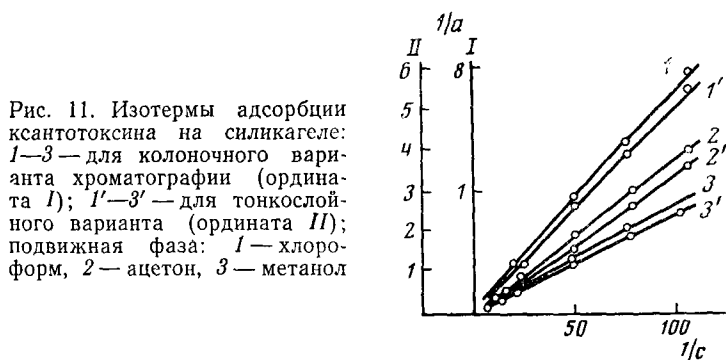
процессов здоровых клеток организма. В случае патологических процессов (раковые заболевания) ингибирующее действие может иметь положительное значение; действительно, ряд кумаринов применяется для лечения злокачественных заболеваний¹⁹⁵. Детальное исследование (на базе математических уравнений и моделей) механизма ингибирующего действия кумаринов позволит выяснить биологические функции кумаринов в растительном и живом организмах на более высоком уровне, и тем самым создать более точную модель зависимости фармакологического действия от химического строения.

Полярографическим методом показано также образование перекиси водорода в процессе аутоокисления сульфитов — по увеличению высоты второй волны кислорода. Это позволило глубже исследовать механизм этой реакции, на базе которой можно изучать механизм старения кумаринов, а также разработать методы их ускоренного старения, позволяющие прогнозировать срок годности кумариновых препаратов.

4. Исследование адсорбционных явлений

Исследование адсорбционных явлений на границе ртуть — раствор представляет собой одну из важнейших областей электрохимии и физико-химии поверхностных явлений, позволяющих глубже и детальнее интерпретировать полярографические исследования.

В ряде работ^{17, 32} показано наличие адсорбционных явлений в растворах кумаринов по характеру электрокапиллярных кривых и изотермам адсорбции Гиббса^{118–119}, построенных по данным, полученным с по-



мощью РКЭ. Десорбция кумарина происходит в отрицательной ветви электрокапиллярной кривой. Адсорбционные явления позволяют дополнить некоторые сведения об электрохимической реакционной способности, а также моделировать обменные процессы на биологических мембранах. Наряду с этим полярографический метод позволяет, в сочетании с колоночной хроматографией, получать изотермы адсорбции^{196–197} (рис. 11) кумаринов.

На основе метода тонкослойной хроматографии разработан новый метод построения изотерм адсорбции органических соединений⁵³, основанный на измерении разности расстояний пробега фронтом растворителя и фронтом вещества (Δl_f).

5. Исследование растворимости кумаринов

Высокая чувствительность полярографического метода и возможность электрохимического восстановления их в самых разнообразных средах позволяют широко применять полярографический метод для определения растворимости кумаринов по результатам полярографирования насыщенных растворов после разбавления соответствующим растворите-

ТАБЛИЦА 7

Результаты определения растворимости кумарина в различных растворителях при 20° С
(с — содержание вещества в г на 100 мл раствора)

Растворитель	с	Растворитель	с
Метанол	15,10	Бутанол	6,35
Этанол	8,30	Амиловый спирт	4,10
Пропанол	5,80	Диоксан	39,40
Изопропанол	7,20	Ацетон	44,40

лем. Параллельно определение растворимости проводилось рефрактометрическим методом^{41, 198} (табл. 7). Из таблицы 7 видно, что с увеличением числа атомов углерода в молекуле спирта растворимость растет.

6. Величина $E_{1/2}$ и биологическая активность

Оценка биологической активности органических молекул может быть выполнена в результате проведения комплекса фармакологических, биохимических и физико-химических исследований. Значительные успехи в этой области могут быть достигнуты при использовании полярографического метода следующим образом.

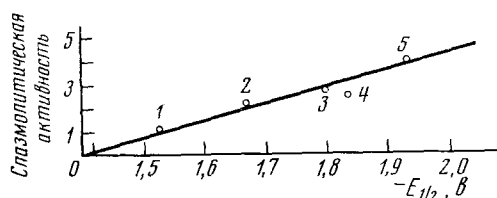


Рис. 12. Зависимость спазмолитического действия кумаринов (по данным лаборатории фармакологии Харьковского научно-исследовательского химико-фармацевтического института) от величины $E_{1/2}$: 1 — кумарин, 2 — умбеллиферон, 3, 4 — метилумбеллиферон, 5 — эскулин, 6 — эскулетин

1) Сравнительная оценка по величинам $E_{1/2}$ процессов окисления и восстановления потенциалов ионизации и энергии сродства к электрону, параметризующих основные физико-химические и биологические свойства органических молекул.

2) Сравнительная оценка квантовохимических параметров органических молекул и степени гомологизации молекул путем сопоставления полярографических потенциалов полуволны с величинами, полученными другими физико-химическими методами: энергией длинноволновой поглощения, рефракцией, величинами дипольных моментов.

3) Экспериментальное определение ингибирующего действия на химических моделях и ферментных системах по времени ингибирования, определяемого по величине падения высоты волны.

4) Определение продуктов метаболизма.

5) Сравнительное изучение химической и электрохимической устойчивости фармакологически важных фрагментов молекул.

6) Определение резобитивной адсорбционной способности.

Нами проведено сопоставление $E_{1/2}$ со спазмолитической активностью природных кумаринов (рис. 12) по данным Хаджая¹⁹⁹. Следует отметить, что чем выше электронная плотность α -пиронового кольца в кумариновой системе, тем выше спазмолитическая активность (например, у простых кумаринов намного ниже спазмолитическая активность, чем у фурукумаринов, также как и $E_{1/2}$).

Полярграфический метод также применялся для изучения фотоокисления фурукумаринов²⁰⁰ в живом организме по потреблению кислорода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. А. Кузнецова, Природные кумарины и фурукумарины, «Наука», Л., 1967.
2. М. Г. Пименов, Перечень растений — источников кумариновых соединений, «Наука», Л., 1971.
3. Биохимия фенольных соединений, под ред. Дж. Харборна, «Мир», М., 1968.
4. T. O. Soine, J. Pharm. Sci., 53, 231 (1964).
5. Справочник химика, т. 4, «Химия», Л., 1965, стр. 381.
6. Химия синтетических красителей, под ред. К. Венкатарамана, т. 3, «Химия», Л., 1974, стр. 1711.
7. М. С. Динабург, Светочувствительные соединения, «Химия», Л., 1964, стр. 22.
8. Ю. П. Ямпольский, Излучение лазера и химическая реакция, «Знание», М., 1973, стр. 22.
9. А. А. Шамиурин, М. З. Кример, Физико-химические свойства органических адаптогенов и регуляторов роста, справочник, «Наука», М., 1966, стр. 84.
10. А. И. Баньковский, Лекарственные растения, т. 15, «Колос», М., 1969, стр. 3.
11. М. Е. Перельсон, Аптечное дело, 1963, стр. 70.
12. М. Е. Перельсон, сб. Лекарственные растения, «Колос», М., 1969, стр. 25.
13. И. П. Ковалев, Е. В. Титов, Инфракрасные спектры поглощения некоторых групп природных соединений (атлас спектров), Изд-во ХГУ им. А. М. Горького, Харьков, 1966.
14. Ю. Е. Орлов, А. П. Прокопенко, Химия природных соед., 1969, 216.
15. В. И. Минкин, О. А. Осипов, Ю. А. Жданов, Дипольные моменты в органической химии, «Химия», Л., 1968.
16. Справочник по дипольным моментам, «Высшая школа», М., 1971.
17. V. S. Griffiths, J. B. Westmore, J. Chem. Soc., 22, 4941 (1963).
18. S. K. K. Jatar, C. M. Deshpande, J. Ind. Chem. Soc., 37, 19 (1960).
19. S. V. Anatakrisnan, J. Jacobi, Там же, 7, 234 (1969).
20. С. А. Войткевич, Ж. физ. химии, 26, 869 (1952).
21. Н. Г. Бахшиев, М. И. Княжанский, В. И. Минкин, О. А. Осипов, Г. В. Сайдов, Успехи химии, 37, 1644 (1969).
22. Новые проблемы физической органической химии, под ред. И. П. Белецкой, «Мир», М., (1969).
23. Я. П. Страдынь, В. П. Кадыш, С. А. Гиллер, Химия гетероцикл. соед., 1974, 149.
24. А. П. Терентьев, Л. А. Яновская, в кн. Реакции и методы исследования органических соединений, Госхимиздат, М., 1967, стр. 5.
25. Дж. Вольке, в кн. Физические методы в химии гетероциклических соединений, под ред. А. Р. Катрицкого, «Химия», М., 1966, стр. 227.
26. A. Banchetti, S. Silvesri, Farmaco. Ed. Pr., 25, 186 (1970).
27. О. Сапка, Coll. Czech. Chem. Commun., 15, 965 (1950).
28. E. Knobloch, Там же, 25, 3330 (1960).
29. E. Knobloch, Advances in Polarography, ed. J. S. Longmair, Pergamon Press, v. 2, 1960, p. 875.
30. Y. Mashiko, J. Pharm. Soc. Japan, 72, 18 (1952).
31. M. Skora-Zietek, Farm. polska, 22, 254 (1966).
32. V. S. Griffiths, J. B. Westmore, J. Chem. Soc., 1962, 1704.
33. A. Foffani, Rend. accad. nazl. Lircei, Classe sci. fis., mat. nat., 14, 281 (1953).
34. A. Foffani, Там же, 14, 418 (1953).
35. M. Brezina, P. Zuman, Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie, Akad. Verlag., Leipzig, 1956, s. 1280.
36. R. Patzak, L. Neugebauer, Monatsch. Chem., 82, 662 (1951); 83, 776 (1952).
37. M. Dezelic, M. Trkovnik, Croat. Chem. Acta, 33, 209 (1961).
38. M. Dezelic, M. Trkovnik, Там же, 35, 43 (1963).
39. A. J. Harle, L. E. Lyons, J. Chem. Soc., 1950, 1575.
40. Ю. Е. Орлов, А. П. Прокопенко, Ж. общ. химии, 15, 1159 (1970).
41. Ю. Е. Орлов, Р. Н. Дорофеева, Н. В. Крупская, А. П. Прокопенко, Р. В. Писка-

- рева, II симпозиум по изучению природных кумаринов, Тезисы докладов, Л., 1970, стр. 18.
42. Ю. Е. Орлов, Материалы второго съезда фармацевтов, Рига, 1974, стр. 137.
43. Ю. Е. Орлов, Н. П. Дзюба, Л. Я. Сиренко, Р. Н. Дорофеева, *Herba Polonica* 17, 72 (1971).
44. Ю. Е. Орлов, Труды Всеукраинского съезда фармацевтов, Львов, 1972, стр. 803.
45. Ю. Е. Орлов, Л. Я. Сиренко, Промышленность химических реактивов и особо чистых веществ. Полярграфия и рН-метрия в контроле химических производств, 18, 173 (1968).
46. Ю. Е. Орлов, Тезисы докладов I Научной конф. фармацевтов Урала и Сибири, К вопросу синтеза, анализа и строения некоторых фармакологически активных веществ, Тюмень, 1973, стр. 113.
47. Ю. Е. Орлов, О. П. Личино, О. П. Усольцева, Там же, 1973, стр. 214.
48. Ю. Е. Орлов, О. П. Личино, О. П. Усольцева, Там же, 1973, стр. 75.
49. Y. E. Orlov, Internat. symposium on nature products phytochemistry of the Balkan flora, Varna, Bulgaria, A, 1971, p. 29.
50. Ю. Е. Орлов, Р. Н. Дорофеева, Тезисы докладов II Всесоюз. научно-технич. конф. по аналитической химии певодных растворов и их физико-химическим свойствам, Харьков, 1968, стр. 95.
51. Ю. Е. Орлов, Н. П. Дзюба, Л. Я. Сиренко, Н. Е. Воробьев, Н. Я. Царенко, Новые исследования в полярграфии, «Штиннца», Кишинев, 1972, стр. 110.
52. Ю. Е. Орлов, Р. В. Пискарева, Там же, 1972, стр. 300.
53. Ю. Е. Орлов, А. И. Удалов, Там же, 1972, стр. 319.
54. Ю. Е. Орлов, Тезисы докладов на отраслевом научно-технич. совещ. по применению физико-химических методов анализа в химической пром-сти, Харьков, 1966, стр. 75.
55. Ю. Е. Орлов, Л. Я. Сиренко, Там же, стр. 78.
56. Ю. Е. Орлов, Р. В. Пискарева, Ж. общ. химии, 45, 2062 (1975).
57. Ю. Е. Орлов, Т. Е. Гулимова, Всесоюз. совещ. по аналитическому контролю, производства лекарственных и фармацевтических препаратов, Тезисы докладов, Пермь, 1974, стр. 182.
58. P. Zuman, *Chem. Listy*, 48, 94 (1954).
59. O. Sapka, *Proc. Intern. Polarogr. Congr.*, Prague, v. 1, 1951, p. 699; v. 3, p. 509.
60. J. Kovač, *Chem. zvesti*, 8, 272 (1954).
61. С. Г. Майрановский, А. А. Файнзильберг, С. С. Новиков, В. А. Новиков, В. А. Климова, *ДАН СССР*, 125, 351 (1959).
62. H. Böhme, T. Severin, *Arch. Pharm.*, 1957, 285, 290, 405, 448, 486.
63. E. Cingolani, *Cazz. chim. ital.*, 89, 985 (1959).
64. B. C. Lippold, E. K. Carret, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1019 (1971).
65. K. Bowden, M. J. Nanson, J. R. Taylor, *J. Chem. Soc., B*, 1968, 174.
66. E. K. Carret, B. C. Lippold, G. B. Milck, *J. Pharm. Sci.*, 60, 396 (1971).
67. К. Ингольд, Теоретические основы органической химии, «Мир», М., 1973, стр. 936.
68. Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфильда, т. 2, 1954, стр. 134.
69. G. Giacometti, *Accad. Naz. Lincei*, 17, 379 (1954).
70. S. Milstien, G. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 9158 (1973).
71. Г. К. Никонов, Аптечное дело, 1964, 61.
72. О. П. Прокопенко, О. О. Тарасенко, Фармацевтический журнал, 1962, 18.
73. А. П. Прокопенко, Д. Г. Колесников, Тезисы докл. конференции по изучению и использованию лекарственных растительных ресурсов, Баку, 1961, стр. 66.
74. В. Д. Безуглый, Полярграфия в химии и технологии полимеров, «Химия», Л., 1968.
75. Я. Гейровский, Я. Кута, Основы полярграфии, «Мир», М., 1965.
76. Т. А. Крюкова, С. И. Синякова, Т. В. Арефьева, Полярграфический анализ, Госхимиздат, М., 1959.
77. С. Г. Майрановский, Каталитические и кинетические волны в полярграфии, «Наука», М., 1966.
78. А. Л. Маркман, Э. В. Зинкова, Ж. общ. химии, 27, 1438 (1957).
79. O. H. Wheeler, C. B. Covarrubias, *J. Org. Chem.*, 28, 2015 (1963).
80. M. J. D. Brand, B. Fleet, *J. Electroanal. Chem.*, 16, 341 (1968).
81. В. А. Пальм, Введение в теоретическую органическую химию, «Высшая школа», М., 1974.
82. G. Semerano, A. Chisini, *Gazz. chim. ital.*, 66, 510 (1936).
83. S. Ono, T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 26, 268 (1953).
84. А. Л. Маркман, Узбекский хим. ж., 1959, 50.
85. L. Schwaer, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 7, 326 (1935).
86. S. Wawzonek, S. C. Wang, P. Layons, *J. Org. Chem.*, 15, 593 (1950).
87. S. Ono, M. Uehara, *Bull. Univ. Osaka Prefect. Ser. A*, 5, 139 (1957).
88. J. Seveik, J. Mollin, *Acta Univ. Palackianac Olomuc.*, Fac. Rerum, Nat., 9, 231 (1962).

89. М. Е. Перельсон, А. В. Туткевич, Ю. И. Шейнкер, Н. П. Гамбарян, Теор. и эксперим. химия, 1966, 574.
90. А. И. Толмачев, Л. М. Шуленко, Ж. общ. химии, 37, 387 (1966).
91. A. Hantzsch, Ber., 52, 1539 (1919).
92. Т. И. Темникова, Курс теоретических основ органической химии, «Химия», Л., 1968, стр. 231.
93. F. M. Dean, Naturally occurring Oxygen Ring Compounds, London, 1963.
94. K. Fries, G. Fickewirth, Ann., 30, 362 (1908).
95. L. J. Smith, R. O. Deynes, J. Am. Chem. Soc., 58, 704 (1936).
96. K. G. Ashurst, Trans. Inst. Metal. Finisch, 40, 77 (1936).
97. С. Г. Майрановский, В. Н. Павлов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 1669.
98. Ю. Е. Орлов, Т. Е. Гулимова, А. И. Удалов, Г. И. Ядыкин, Материалы III Всероссийского съезда фармацевтов, Свердловск, 1975, стр. 198.
99. J. Tirouflet, A. Corvaisier, Bull. Soc. chim. France, 1962, 535.
100. P. Zuman, J. Michl, Nature, 192, 655 (1961).
101. В. Ф. Лаврушин, В. Д. Безуглый, Г. Г. Белоус, Ж. общ. химии, 33, 1667 (1963).
102. Государственная фармакопея СССР, «Медицина», М., 1968.
103. H. Adkins, F. W. Cox, J. Am. Chem. Soc., 60, 1151 (1938).
104. D. W. Engelkeir, T. A. Geissman, W. R. Crowell, S. L. Friess, Там же, 69, 155 (1947).
105. Т. А. Geissman, S. L. Friess, Там же, 71, 3893 (1949).
106. J. Volke, V. Szabo, Coll. Czech. Chem. Comuns., 23, 221 (1958).
107. О. Сапка, J. Opavsky, Там же, 15, 433 (1950).
108. J. Berka, O. Nesvadba, Cas. ces lekarn., 63, 33 (1950).
109. E. H. Hinreiner, Ph. D. Thesis, Univ. of California, Los Angeles, 1950; РЖХим, 1951, 13Б101.
110. S. L. Friess, Proc. Roy Soc. London, 19A, 92 (1944).
111. S. D. Bailey, P. A. Geary, A. E. Wald, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed., 40, 280 (1951).
112. W. C. Ellenbogen, E. S. Rump, P. A. Geary, M. Burke, Там же, 40, 287 (1951).
113. Ю. Е. Орлов, Автореферат канд. дисс., Харьков, 1969.
114. О. Сапка, F. Santavy, J. Malinsky, Coll. Czech. Chem. Communs., 15, 953 (1950).
115. Н. Е. Воробьев, Н. П. Дзюба, Фармацевтический журнал, 19, 18 (1964).
116. Н. Е. Воробьев, Н. П. Дзюба, IX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Секция аналитической химии, «Наука», 1965, стр. 78.
117. Н. Е. Воробьев, Автореферат канд. дисс., Харьков, 1972.
118. L. D. Partridge, A. C. Tansley, A. S. Porter, Electrochim. Acta, 11, 517 (1966).
119. G. T. Rogers, K. J. Taylor, Там же, 11, 1685 (1966).
120. Б. Б. Дамаскин, О. А. Петрий, В. В. Батраков, Адсорбция органических соединений на электродах, «Наука», М., 1968.
121. С. И. Жданов, Успехи химии, 37, 1390 (1969).
122. G. J. Hoijtink, J. Van Schooten, Rec. trav. chim., 71, 1089 (1952).
123. A. Pullman, B. Pullman, G. Berthier, Bull. Soc. chim. France, 1950, 591.
124. Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами, под ред. А. Вайсбергера, кн. 1, М., 1967, стр. 453.
125. В. А. Пальм, Основы количественной теории органических реакций, «Химия», Л., 1967.
126. Ю. А. Жданов, В. И. Минкин, Корреляционный анализ в органической химии, Изд-во Ростовского ун-та, 1966.
127. P. Zuman, Coll. Czech. Chem. Communs., 25, 3225 (1960).
128. P. Zuman, Там же, 27, 2035 (1962).
129. В. А. Пальм, Успехи химии, 30, 1069 (1961).
130. Э. Стрейтвизер, Теория молекулярных орбит для химиков-органиков, «Мир», М., 1965.
131. Б. Пюльман, А. Пюльман, Квантовая биохимия, «Мир», М., 1965.
132. А. Е. Луцкий, Теор. и эксперим. химия, 1968, 753.
133. Я. П. Страдынь, Э. С. Левин, Успехи электрохимии органических соединений, «Наука», М., 1966, стр. 82.
134. Л. Г. Феоктистов, Там же, 1966, 135.
135. С. И. Жданов, Там же, 1966, 144.
136. Ю. П. Китаев, Т. В. Тропольская, Процесс электрохимии органических соединений, «Наука», М., 1, 1969, стр. 176.
137. Н. П. Кирьянов, Э. Д. Мовган, Химия природных соед., 1966, 383.
138. П. А. Жуков, А. П. Прокопенко, Д. Г. Колесников, Мед. пром. СССР, 1965, 32.
139. Р. У. Тафт, Пространственные эффекты в органической химии, М., 1960.
140. Л. Гаммет, Основы физической органической химии, «Мир», М., 1972.
141. P. Zuman, Advances in Polarography, ed. J. S. Longmuir, Pergamon Press, v. 3, 1960, p. 812.
142. О. К. Давтян, Квантовая химия, «Высшая школа», М., 1962.
143. К. Хигаси, Х. Баба, А. Рембаум, Квантовая органическая химия, «Мир», М., 1967.

144. H. N. Jaffe, Chem. Rev., 53, 191 (1953).
145. D. H. McDaniel, H. C. Brawn, J. Org. Chem., 23, 420 (1958).
146. Л. И. Лагутская, В. А. Дадали, Реакционная способность орг. соед., 4, 583 (1967).
147. Н. П. Шиманская, В. Д. Безуглый, Сцинтилляторы и сцинтилляционные материалы, Изд-во Харьковского ун-та, 1963, стр. 63.
148. S. Marcus, S. Miller, J. Phys. Chem., 68, 331 (1964).
149. C. Barnett, P. J. Elving, Coll. Chem. Commun., 25, 3213 (1960).
150. M. Rapoport, C. Hancock, E. Meyers, J. Am. Chem. Soc., 83, 3489 (1961).
151. N. Deno, A. Sehriesheim, Там же, 77, 3051 (1955).
152. J. Odata, J. Tacogi, Там же, 80, 3591 (1958).
153. A. Maccol, Nature, 163, 178 (1949).
154. Л. П. Залукаев, Гомолизация органических молекул, Изд-во Воронежского ун-та, Воронеж, 1968.
155. Л. П. Залукаев, Обменные взаимодействия в органической химии, Изд-во Воронежского ун-та, Воронеж, 1974.
156. Э. А. Мелвин-Хьюз, Физическая химия, ИЛ, М., 1962.
157. Э. Р. Грабовский, Ж. физ. химии, 33, 728 (1952).
158. Е. Н. Гурьянова, И. П. Гольдштейн, И. П. Ромм, Донорно-акцепторная связь, «Химия», М., 1973.
159. Энергия разрыва химических связей, потенциалы ионизации и сродство к электрону, под ред. В. Н. Кондратьева, «Наука», М., 1974.
160. О. В. Свердлов, Электронные спектры в органической химии, «Химия», Л., 1973.
161. C. S. Barnes, J. L. Ocolowitz, Austral. J. Chem., 17, 975 (1964).
162. Н. С. Вульфсон, В. И. Зарецкий, В. Г. Заикин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, 1104.
163. Н. С. Вульфсон, Л. С. Головкина, Успехи химии, 44, 1306 (1975).
164. В. С. Фоменко, Эмиссионные свойства элементов и химических соединений, Киев, 1964.
165. R. Mulliken, J. Am. Chem. Soc., 74, 811 (1952).
166. Ф. Гутман, Л. Лайонс, Органические полупроводники, «Мир», М., 1970.
167. D. R. Scott, R. S. Becker, J. Phys., Chem., 66, 2713 (1962).
168. R. Dandel, R. Lefebvre, C. Moser, Analytical Chemistry, Intersci., N. Y., 1961.
169. A. Veillard, B. Pullman, Compt. rend., 253, 2418 (1961).
170. Дж. Эмсли, Дж. Финей, Л. Сатклиф, Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, «Мир», М., 1968.
171. Л. А. Казицина, Н. Б. Куплетская, Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии, «Высшая школа», М., 1971.
172. М. Е. Перельсон, Ю. Н. Шейнкер, Г. П. Сырова, Х. Ф. Тургин, Химия природных соед., 1970, 6.
173. S. S. Dahrmatti, G. Govil, C. R. Kanekar, C. L. Khetrapal, J. P. Virmani, Proc. Indian Acad. Sci., A56, 71 (1962).
174. Ю. Н. Шейнкер, Г. Ю. Пек, М. Е. Перельсон, ДАН СССР, 158, 1382 (1964).
175. Ю. Е. Орлов, Н. П. Дзюба, Мед. пром. СССР, 19, 44 (1965).
176. Ю. Е. Орлов, О. П. Личино, Химия природных соед., 1974, 657.
177. Ю. Е. Орлов, Н. П. Дзюба, Молекулярная хроматография, «Наука», М., 1964, стр. 158.
178. Ю. Е. Орлов, Н. П. Дзюба, Фарм. журнал, 20, 36 (1965).
179. Ю. Е. Орлов, Симпозиум Всесоюз. научн. фармацевтического общества «Синтез и анализ», Тезисы докладов, Львов, 1966, стр. 201.
180. Ю. Е. Орлов, Н. П. Дзюба, Р. Н. Дорофеева, Всесоюз. симпозиум по методам анализа лекарственных средств, Тезисы докладов, Рига, 1969, стр. 45.
181. В. М. Пешикова, М. И. Громова, Практическое руководство по спектрофотометрии, Изд-во Московского ун-та, 1965.
182. V. Kakač, J. Vejedelek, Handbuch der Kolorimetrie, Kolorimetrie in der Pharmazie, Jena, B. 1, 1962, p. 624.
183. А. И. Бродский, Физическая химия, Госхимиздат, 1948.
184. Ф. Россоти, Х. Россоти, Определение констант устойчивости и других констант равновесия в растворах, «Мир», М., 1965.
185. Э. Шталь, Хроматография в тонких слоях, «Мир», М., 1965.
186. Хроматография на бумаге, под ред. И. М. Хайса, К. Мацека, Изд. иностр. лит., М., 1962.
187. М. А. Финкельштейн, Г. И. Стречките, Ж. В. Панина, Научные труды высших учебных заведений Литовской ССР, Химия и технология, 15, (1973).
188. М. И. Булатов, И. П. Калинин, Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа, Л., 1968.
189. Н. Н. Семенов, Цепные реакции, Госхимтехиздат, 1934, стр. 458.
190. H. L. J. Bäckstrom, J. Am. Chem. Soc., 49, 1460 (1927).
191. H. L. J. Bäckstrom, H. M. Alyea, Там же, 51, 90 (1929).
192. H. M. Alyea, Там же, 55, 575 (1933).

-
193. *F. Haber*, *Naturwiss.*, 19, 450, 1931.
 194. *Т. С. Цуркан, Л. А. Киселева, Ю. Е. Орлов*, Научно-практическая конференция фармацевтов Курской области, Программные материалы, Курск, 1972, стр. 148.
 195. *Г. А. Кузнецова*, Терпеноиды и кумарины, «Наука», М., Л., 1965.
 196. *Б. В. Айвазов*, Практическое руководство по хроматографии, «Высшая школа», М., 1968.
 197. Руководство по газовой хроматографии, под ред. *А. А. Жуховицкого*, «Мир», М., 1969.
 198. *Б. В. Иоффе*, Рефрактометрические методы химии, «Химия», Л., 1971.
 199. *Я. И. Хаджай*, Терпеноиды и кумарины, «Наука», М., Л., 1965.
 200. *E. Fornasari, G. Rodighiero*, *Advances in Polarography*, ed. *J. S. Longmuir*, Pergamon Press., v. 2, 1960, p. 1093.

Рязанский медицинский институт
кафедра физической, коллоидной и неорганической химии
