

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 2, Number 416 (2016), 122 – 128

**SPECTROSCOPIC AND SEMIEMPIRICAL INVESTIGATIONS  
OFLASALOCID CINNAMYL ESTER AND ITS COMPLEXES  
WITH METAL CATIONS**

**A. S. Tukibayeva<sup>1</sup>, B. N. Kabylbekova<sup>1</sup>, Natali Musial<sup>2</sup>,  
Radosław Pankiewicz<sup>2</sup>, Bogusława Łęska<sup>2</sup>, A. Bayeshov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>M. Auezov South Kazakhstan State University, Shymkent, Kazakhstan,

<sup>2</sup>Adam Mickiewicz University in Poznań, Poland,

<sup>3</sup>D. V. Sokolsky Institute of Fuel, Catalysis and Electrochemistry, Almaty, Kazakhstan

**Keywords:** lasalocidacid derivatives, ionophore, biological activity, metals cations, semi-empirical calculations.

**Abstract.** In this article the results of spectroscopic and semi empirical research of lasalocidcinnamyl ester and its complexes with metal cations by using ESI MS, NMR and FT-IR measurements. It was showed that hydrogen bonds that involve hydroxyl groups are weak in each complex and become a little bit stronger with decreasing the size of the cations. Semi-empirical calculations of PM6, the heat of formation (X) and the geometric optimization were conducted by using Scigress 2.1.0 program. Calculations show that the formation of complexes between LasCin and cations, as well as the formation of their keto forms is energetically favorable.

УДК547.9

**СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ И ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАСАЛОЦИДНОГО ЭФИРА ЦИННАМИЛОВОГО  
СПИРТА И ЕГО КОМПЛЕКСОВ С КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ**

**А. С. Тукибаева<sup>1</sup>, Б. Н. Кабылбекова<sup>1</sup>, Н. Мусиал<sup>2</sup>,  
Р. Панкевич<sup>2</sup>, Б. Леска<sup>2</sup>, А. Баешов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Южно-Казахстанский государственный университет им. М. Ауезова, Шымкент, Казахстан,

<sup>2</sup>Университет им. Адама Мицкевича в Познани, Польша,

<sup>3</sup>ИТКЭ им. Д. В. Сокольского, Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** производные ласалоцидной кислоты, ионофор, биологическая активность, катионы металлов, полуэмпирические расчеты.

**Аннотация.** В статье рассматриваются результаты спектроскопического и полуэмпирического исследования ласалоцидного эфира циннамилового спирта и его комплексов с катионами металлов с помощью ESI MS иИК-Фурье измерения. Показаны, что водородные связи, в которых участвуют гидроксильные группы, слабы в каждом комплексе и становятся немного сильнее с уменьшением размера катионов. Полуэмпирические расчеты PM6, теплоты образования (X) и геометрическая оптимизация проводились с использованием программы Scigress 2.1.0. Расчеты показывают, что образование комплексов между LasCin и катионами, а также формирование их keto форм энергетически выгодно.

**Введение.** Антибиотики-ионофоры в последнее время прочно вошли в арсенал биохимии и биофизики как эффективные инструменты для исследования процессов, связанных с транспортом ионов через биологические мембраны. Ионофоры имеют разнообразное строение и принцип

действия. Одни из них являются самыми настоящими переносчиками: цепляя к себе ион, они буквально протаскивают его через мембрану. Другие ионофоры образуют в биомембранах проницаемые для ионов поры, или каналы [1].

Ионофоры применяются в химической технологии для извлечения и разделения редких металлов, в приборостроении – для создания весьма чувствительных датчиков. Электроды, изготовленные на основе валиномицина, используются в медико-биологических исследованиях для определения, например, уровня калия в крови или в клетках. С помощью таких приспособлений можно влиять на деятельность ферментов, регулировать величину электрического мембранного потенциала, воздействовать на внутриклеточное осмотическое давление и тем самым изменять проницаемость веществ. Высокая биологическая активность ионофоров дает возможность применять их в качестве лекарственных веществ. Так, некоторые из них оказались эффективным средством выведения вредных металлов из организма. Предположение, что существуют вещества, способные ускорять перенос ионов из растворов электролитов через мембраны, не ново. Оно высказывалось еще в начале 30-х годов, но подтвердилось лишь через 30 лет [1].

В природе ионофоры получают и выделяют для обеспечения стерилизации близкой среды, чтобы способствовать преобладанию *Streptomyces*.

Один из наиболее известных карбоновых ионофорных антибиотиков это ласалоцид. Натриевая соль ласалоцида впервые была выделена из *Streptomyces lasaliensis* Бергером [2]. Липофильные свойства ласалоцида определяют его очень плохую растворимость в воде и механизм его деятельности. Эта кислота встраивается в клеточных мембранах, изменяет их проницаемость [3] и позволяет транспортировку многих одновалентных катионов через них [4]. Ласалоцид также позволяет транспортировку двухвалентных катионов [5], органических аминов [6] и даже  $\text{Cl}^-$  ионов [7] через клеточные мембраны.

Несмотря на многие полезные свойства, он характеризуется высокой токсичностью. Прием производных ласалоцидной кислоты может привести к снижению его вредности и таким образом увеличивает его применение [8]. Ионофор ласалоцида выделяют путем Бергера из штамма *Streptomyces lasaliensis* в виде натриевой соли [9]. Структура (рисунок 1) определена Уэтли и его сотрудниками в 1970 году [10].

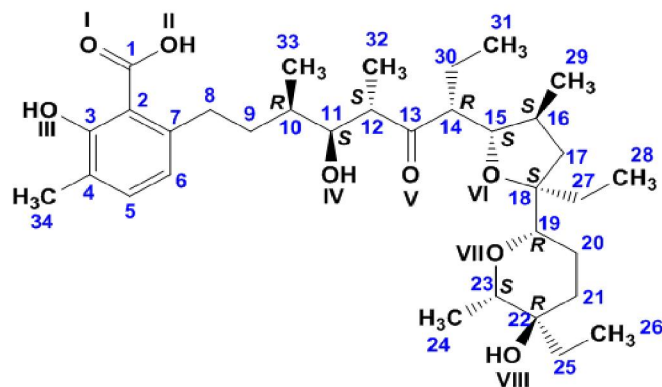


Рисунок 1 – Структура ласалоцида

Ласалоцид относится к линейной молекуле. Его строение содержит два кольца: тетрагидропиран и тетрагидрофуран, а углеродная цепь ароматического кольца салициловой кислоты. Кроме того, молекула содержит три гидроксильных группы и одну карбоксильную [11].

При поисках возможности повышения специфичности ионофоров, были исследованы целенаправленные структурные изменения ионофора антибиотика – ласалоцида, чтобы проверить их влияние на физико-химические свойства антибиотиков и их антимикробной активности.

Как было сказано выше, неблагоприятным свойством ласалоцида является его высокая токсичность, которая значительно ограничивает его применение. Для того, чтобы преодолеть проблемы, связанные этим свойством, были проведены исследования направленные на модификацию его химических, а также биологических свойств. Первая попытка была перекрыть кислотную

группу с образованием сложного эфира, чтобы предотвратить закрытие молекулы в псевдо-кольца за счет водородных связей. В наших предыдущих работах, мы исследовали ряд новых оксаалкил [12, 13], гидроксидоксаалкил [14] и краун- [15] эфиров ласалоцида, а также их комплексы с одновалентными катионами.

В предыдущей работе нами был исследован синтез нового ласалоцидного эфира с 2-аллил-оксоэтанолом и чистота полученного продукта были исследованы с помощью ВЭЖХ [16].

В продолжение этих ранних исследований мы описываем в работе результаты спектроскопического и полуэмпирического исследования ласалоцидного эфира циннамилового спирта его способности образовывать комплексы с некоторыми одновалентными катионами с использованием ESI MS, ИК-Фурьеи полуэмпирические методы.

### Методика исследования

**Измерения ESI MS (ИЭУ МС).** ИЭУ (ионизация электрораспылением) масс-спектры были записаны на Waters/Micromass (Manchester, UK) ZQ масс-спектрометре, снабженном Harvard устройством типа шприцевого насоса. Измерения были проведены для растворов LasCin ( $5 \times 10^{-4}$  моль  $\text{дм}^{-3}$ ) с катионами  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , взятыми в отдельности. Образцы вводили в источник ESI с использованием насоса Harvard со скоростью потока  $20 \mu\text{дм}^3 \text{ мин}^{-1}$ . Исходные потенциалы ESI были: капилляра 3kV, объектив 0,5 кВ, вытяжка 4V. Для стандартных масс-спектров ESI напряжение на конусе составляло 30В.

Нами также были записаны спектры при различных напряжениях конуса ( $CV = 10\text{В}, 30\text{В}, 50\text{В}, 70\text{В}, 90\text{В}$ ), чтобы определить влияние увеличения энергии на стабильность и стехиометрию комплексов. Температура источника составила  $120^\circ\text{C}$ , а температура десольватациисоставила  $300^\circ\text{C}$ . Азот использовали в качестве распыляющего и десольватирующего газа при скоростях потока 100 и  $300 \text{ дм}^3\text{h}^{-1}$ , соответственно.

**ИК-Фурье измерения.** Для инфракрасных измерений была использована спектроскопическая клетка с Si окнами. Чтобы избежать помех окнами служили клиновидные слои (средняя толщина слоя 0,198 мм). ИК-спектры записывали, используя IFS 113v FT-IR спектрофотометр от Bruker, оснащенный детектором МСТ (125 сканирование, разрешение  $2 \text{ см}^{-1}$ ). Концентрация образцов составляла  $0,1 \text{ моль дм}^{-3}$  в ацетонитриле.

### Результаты и обсуждения

**ESI масс-спектрометрии.** ESI масс-спектрометрические  $m/z$  данные, полученные для комплексов, образованных между  $\text{MClO}_4$  ( $M = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$ ,) и ласалоцидным эфиром (LasCin) показаны на рисунке 2.  $m/z$  Сигналы, наблюдаемые в спектрах (рисунок 2а) значения напряжения  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  при низком конусе и комплексы с LasCin показывают, что всегда образуются только комплексы в соотношении 1: 1, независимо от стехиометрии смеси катион:LasCin (1: 1, 2: 1). Примерный ESI спектр смеси катионов  $\text{Li}^+$  с LasCin в соотношении 1: 1 показан на рисунке 2б. На этом рисунке показано, что в  $cv = 30\text{В}$  только сигнал 1: 1 комплекса LasCin с катионом  $\text{Li}^+$  наблюдается при  $m/z = 681$ . С ростом напряжения конуса (выше, чем 30 В) интенсивность сигнала при  $m/z = 681$  уменьшается и увеличивается интенсивность нового сигнала при  $m/z = 361$ . В дополнение к этому сигналу, при  $cv = 70 \text{ В}$  еще один появляется при  $m/z 579$  м. Помимо этих трех сигналов при  $cv = 90 \text{ В}$  наблюдались новые  $m/z$  значения, ниже чем на 18 единиц, указывающие процесс дегидратации при дроблении. Такой процесс дегидратации наблюдался также в спектре комплекса  $\text{Na}^+ - \text{LasCin}$ .

**ИК-Фурье измерения.** На рисунке 3 сравнены спектры LasCin и его 1: 1 комплексы с катионами  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  в ацетонитриле.

Как показано на рисунке 15, полосы, назначенные к  $\nu(\text{OH})$  валентным колебаниям гидроксильных групп LasCin возникают примерно при  $3518$  и  $3450 \text{ см}^{-1}$  с указанием участия этих групп в водородных связях немного разной силы. Полосы при  $3508 \text{ см}^{-1}$  в спектрах LasCin -  $\text{K}^+$ , при  $3495 \text{ см}^{-1}$  для LasCin -  $\text{Na}^+$  и  $3474 \text{ см}^{-1}$  для LasCin -  $\text{Li}^+$ , назначенной к  $\nu(\text{OH})$  появляются в качестве одного расширенного диапазона и они слегка сдвинуты, чтобы снизить волновые числа.

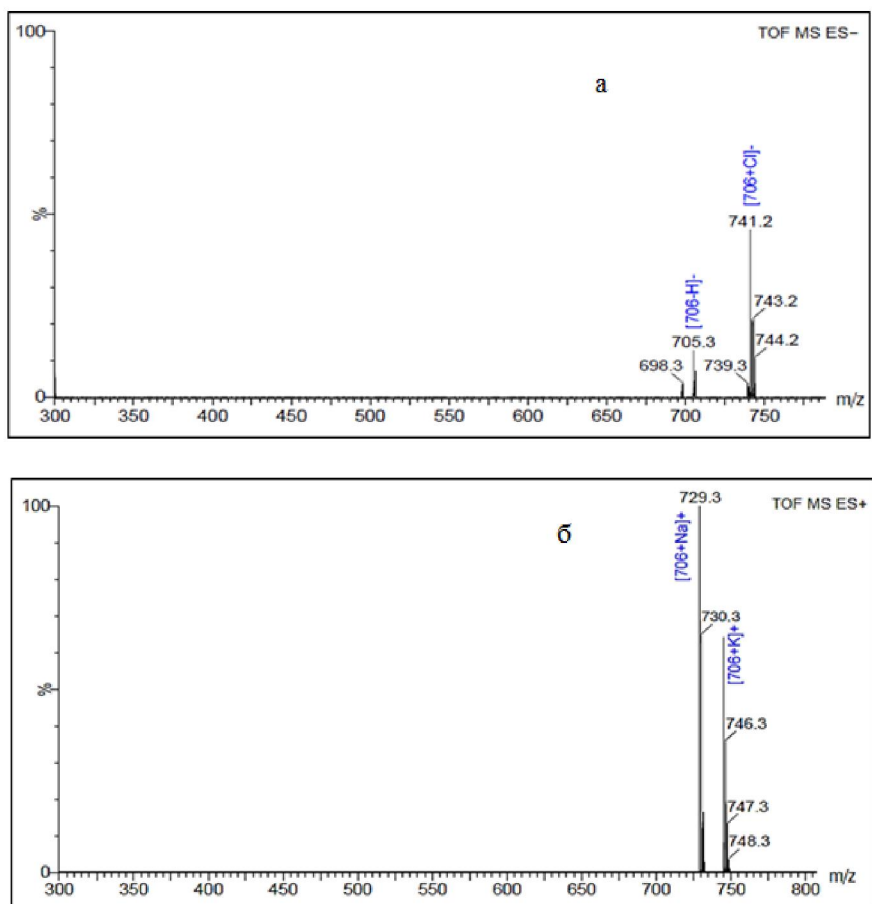
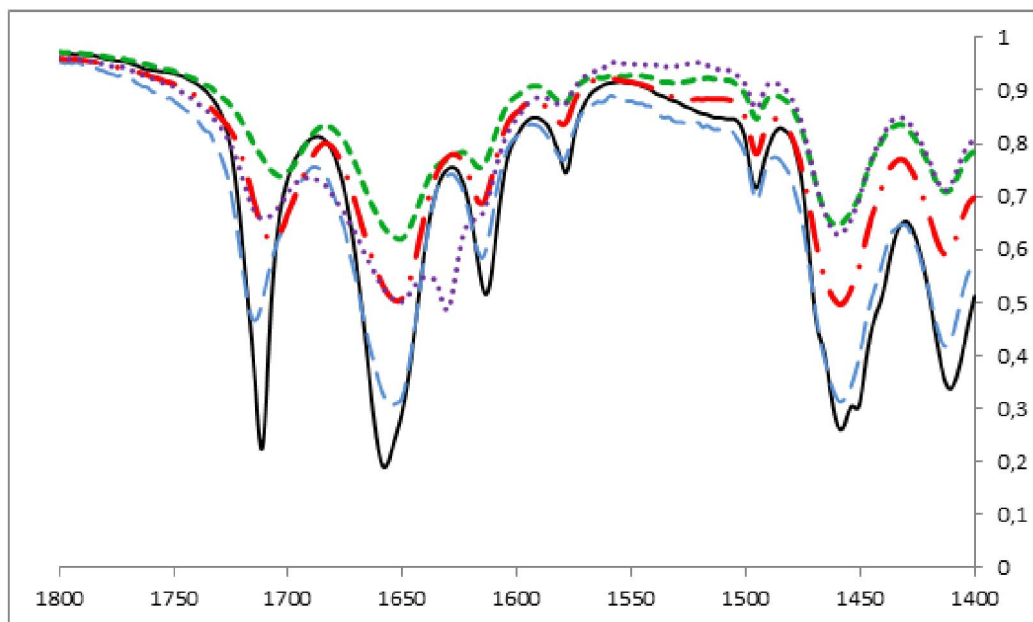


Рисунок 2 – ESI-MS спектры комплексов LasCin

Рисунок 3 – ИК-Фурье спектры LasCin (—) и его комплексов с катионами: (---) K<sup>+</sup>, (-·-) Li<sup>+</sup>, (-·-·) Na<sup>+</sup> и (•••••) Mg<sup>2+</sup>

Этот факт указывает на то, что водородные связи, в которых участвуют гидроксильные группы, слабы в каждом комплексе и становятся немного сильнее с уменьшением размера катионов.

В спектре LasCin две полосы при  $1727\text{ см}^{-1}$  и, при  $1658\text{ см}^{-1}$  указывают на существование равновесия между енольной и кето-формой LasCin в ацетонитриле и сдвинуты на кето-формы. В спектрах LasCin комплексов с катионами в соотношении 1: 1, эти две полосы практически неизменно показывают, что еноль - кето равновесие еще сохраняется.

Полоса  $\nu(\text{C}13 = \text{O})$  колебаний кетонной группы наблюдаемой в спектре LasCin при  $1712\text{ см}^{-1}$  смещается в сторону более низких волновых чисел до степени, зависящей от катиона. В спектрах 1: 1 комплексов LasCin с катионами  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  она появляется при  $1709$ ,  $1706$  и  $1694\text{ см}^{-1}$ , соответственно. Эти спектральные особенности показывают, что наиболее сильное взаимодействие группы  $\text{C}_{13} = \text{O}$  происходит с катионом  $\text{Li}^+$ . Этот результат согласуется с данными ЯМР и полуэмпирическими расчетами.

Для того, чтобы проиллюстрировать комплексов, образованных между LasCin и катионами  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  были выполнены полуэмпирические расчеты. Полуэмпирические расчеты PM6, теплоты образования (X) и геометрическая оптимизация проводились с использованием программы Scigress 2.1.0. Во всех случаях полная оптимизация геометрии была проведена без каких-либо ограничений симметрии.

Были рассчитаны теплоты образования LasCin и их закомплексованных и незакомплексованных видов с различными одновалентными катионами. Эти данные показывают, что образование комплексов между LasCin и катионами, а также формирование их кето форм энергетически выгодно.

Рассчитанные структуры кето и енольной формы LasCin показаны на рисунке 4. Обе структуры стабилизированы образованием внутримолекулярных водородных связей, позволяющих отличие двух частей молекулы.

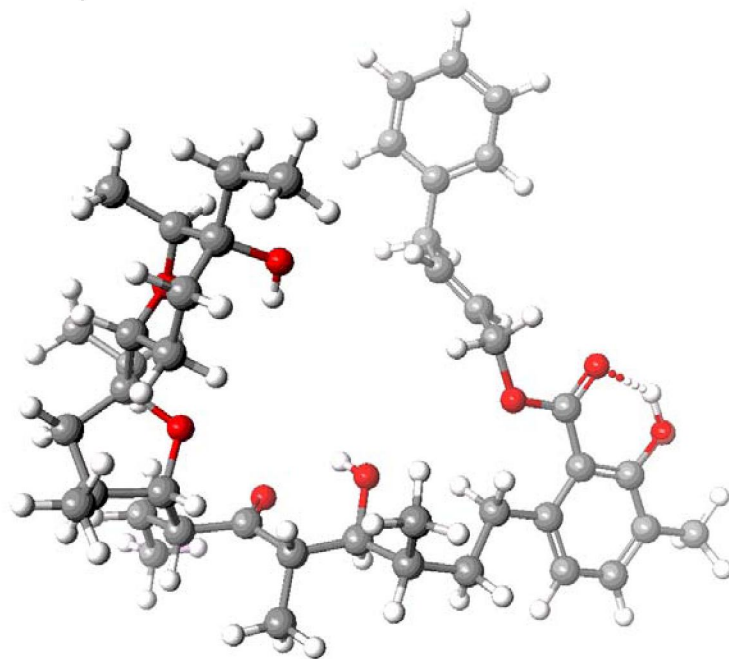


Рисунок 4 – Структура ласалоцид циннамилового сложного эфира LasCin, рассчитанная полуэмпирическим методом (PM6)

Одна часть включает в себя салициловую группу стабилизированной одной внутримолекулярной водородной связью. Остальная часть молекулы также стабилизируется двумя внутримолекулярными водородными связями и включает в себя пять атомов кислорода, способных образовывать комплекс с одновалентными катионами. Эта ситуация сравнима с изученными ранее ласалоцидными эфирами [12-14]. Рассчитанные структуры енольных форм 1: 1 комплексов LasCin с катионами  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  показывают, что координационные сферы в комплексах с этими

катионами являются сопоставимыми. Различны только межатомные расстояния между катионами и координирующих атомов кислорода, из-за различных ионных радиусов.

Таким образом, на рисунке 5 представлена только структура LasCin - Na<sup>+</sup> комплекса в енольно-таутомерной форме. В этой структуре две части молекулы не сильно наблюдаются из-за участия С3'-О-С4' атома кислорода в процессе координации. Такое поведение молекулы аналогично с ласалокцидными эфирами без гидроксильной группы в конце оксаалкильной цепи [12, 13].

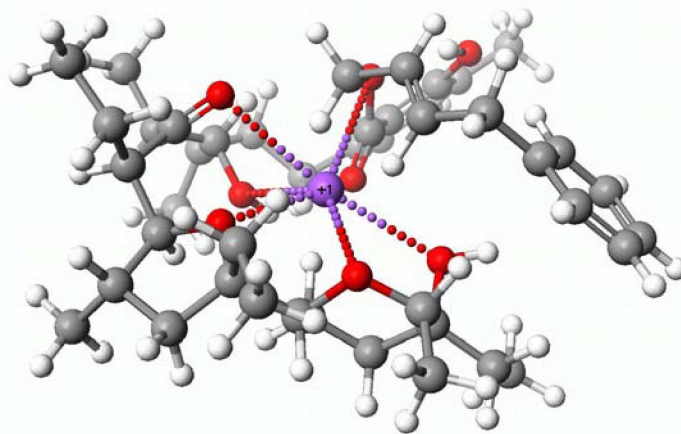


Рисунок 5 – Структура комплекса LasCinNa<sup>+</sup>, рассчитанная полуэмпирическим методом (PM6)

Авторы благодарят Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан за финансовую поддержку в рамках Грантового финансирования № 68-10 от 12.02.2015 в 2015-2017 годы.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Отчет о НИР№68-10 от 12.02.2015 по теме «Технология получения биологических и химических активных функциональных ионофоров». – Шымкент, 2015. – 48 с.
- [2] Huczyński A., Janczak J., Antoszczak M., Wietrzyk J., Maj E., Brzezinski B. – Antiproliferative activity of salinomycin and its derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – № 22. – P. 7146-7150.
- [3] Berger J., Rachlin A.I., Scott W.E., Sternbach L.H., Goldberg M.W. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – 73. – P. 5295.
- [4] Pointud Y., Passelaigue E., Juillard J. // *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1988. – Vol. 84(5). – P. 1713.
- [5] Antonio R.V., da Silva L.P., Vercesi A.E. // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1991. – № 1056. – 250 p.
- [6] Schroeder G., Łęska B., Gierczyk B., Eitner K., Wojciechowski G., Rozalski B., Bartl F., Brzezinski B. // *Mol J. Struct.* – 1999. – № 508. – P. 129.
- [7] Wittenkeller L., Mota de Freitas D., Ramasamy R. // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 1992. – № 184. – P. 915.
- [8] You X., Schinazi R.F., Arrowood M.J. of *Antimicrobial Chemotherapy.* – 1998. – № 41. – P. 293.
- [9] Huczyński A., Wawrzyn R., Brzezinski B., Bartl F. Structure of complexes of lasalocid m-nitrobenzyl ester with monovalent metal cations // *J. Mol. Struct.* – 2008. – № 889. – P. 72-80.
- [10] Berger J., Rachlin A.I., Scott W.E., Sternbach L.H., Goldberg M.W. The isolation of three new crystalline antibiotics from *Streptomyces* // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – № 73. – P. 5295-5298.
- [11] Westley J.W., Evans R.H., Williams J.T., Stempel A. Structure of antibiotic X-537A // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* – 1970. – № 2. – P. 71-72.
- [12] Pankiewicz R., Pawłowska A., Schroeder G., Przybylski P., Brzezinski B., Bartl F. // *Mol J. Struct.* – 2004. – № 694. – 155 p.
- [13] Pankiewicz R., Schroeder G., Gierczyk B., Brzezinski B., Bartl F. // *Biopolymers: Biospectroscopy.* – 2002. – № 65. – 95 p.
- [14] Pankiewicz R., Schroeder G., Przybylski P., Brzezinski B., Bartl F. // *Mol J. Struct.* – 2004. – № 688. – 171 p.
- [15] Pankiewicz R., Pawłowska A., Schroeder G., Przybylski P., Brzezinski B. // *Mol J. Struct.* – 2004. – № 694. – 55 p.
- [16] Kabybekova B., Tukibayeva A., Musiał N., Łęska B., Nowak I., Pankiewicz R. Synthesis of new lasalocid cinnamylester. Ж. // *Industrial Technologies and Engineering «ICITE-2015».* – Шымкент, 2015. – С. 57-59.

REFERENCES

- [1] Otchet o NIR № 68-10 ot 12.02.2015 po theme "Tekhnologiya poluchenia biologicheskikh i himicheskikh aktivnykh funkcionalnykh ionoforov", Shymkent, **2015**, 48 p. (in Russ.).
- [2] Huczyński A., Janczak J., Antoszczak M., Wietrzyk J., Maj E., Brzezinski B., Bioorg. Med. Chem. Lett., **2012**, 22, 7146-7150 (in Eng.).
- [3] Berger J., Rachlin A.I., Scott W.E., Sternbach L.H., Goldberg M.W., J. Am. Chem. Soc. **1951**, 73, 5295 (in Eng.).
- [4] Pointud Y., Passelaigue E., Juillard J., J. Chem. Soc., Faraday Trans., **1988**, 84(5), 1713 (in Eng.).
- [5] Antonio R.V., da Silva L.P., Vercesi A.E., Biochimica et Biophysica Acta, **1991**, 1056, 250 (in Eng.).
- [6] Schroeder G., Łęska B., Gierczyk B., Eitner K., Wojciechowski G., Rozalski B., Bartl F., Brzezinski B., Mol J. Struct, **1999**, 508, 129 (in Eng.).
- [7] Wittenkeller L., Mota de Freitas D., Ramasamy R. Biochemical and Biophysical Research Communications, **1992**, 184, 915 (in Eng.).
- [8] You X., Schinazi R.F., Arrowood M., J. of Antimicrobial Chemotherapy, **1998**, 41, 293 (in Eng.).
- [9] Huczyński A., Wawrzyn R., Brzezinski B., Bartl F., J. Mol. Struct., **2008**, 889, 72-80 (in Eng.).
- [10] Berger J., Rachlin A. I., Scott W. E., Sternbach L. H., Goldberg M. W., J. Am. Chem. Soc., **1951**, 73, 5295-5298 (in Eng.).
- [11] Westley J.W., Evans R.H., Williams J.T., Stempel A., J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1970**, 2, 71-72 (in Eng.).
- [12] Pankiewicz R., Pawłowska A., Schroeder G., Przybylski P., Brzezinski B., Bartl F., Mol J. Struct., **2004**, 694, 155 (in Eng.).
- [13] Pankiewicz R., Schroeder G., Gierczyk B., Brzezinski B., Bartl F. Biopolymers: Biospectroscopy, **2002**, 65, 95 (in Eng.).
- [14] Pankiewicz R., Schroeder G., Przybylski P., Brzezinski B., Bartl F., Mol J. Struct., **2004**, 688, 171 (in Eng.).
- [15] Pankiewicz R., Pawłowska A., Schroeder G., Przybylski P., Brzezinski B., Mol J. Struct., **2004**, 694, 55 (in Eng.).
- [16] Kabylbekova B., Tukibayeva A., Musial N., Łęska B., Nowak I., Pankiewicz R. Industrial Technologies and Engineering «ICITE-2015», **2015**, 57-59 (in Eng.).

**ЦИННАМИЛ СПИРТІНІҢ ЛАЗАЛОЦИДТІ ЭФИРИНІҢ ЖӘНЕ  
ОНЫҢ МЕТАЛЛ КАТИОНДАРЫМЕН КОМПЛЕКСТЕРІН СПЕКТРОСКОПИЯЛЫҚ  
ЖӘНЕ ЖАРТЫЛАЙ ЭМПИРИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ**

**А. С. Тукибаева<sup>1</sup>, Б. Н. Кабылбекова<sup>1</sup>, Н. Мусиал<sup>2</sup>, Р. Панкевич<sup>2</sup>, Б. Леска<sup>2</sup>, А. Башов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>М. Әуезов атындағы Оңтүстік Қазақстан Мемлекеттік университеті, Шымкент, Қазақстан,

<sup>2</sup>Познаньдағы Адама Мицкевич Университеті, Польша,

<sup>3</sup>Д. В. Сокольский атындағы ЖКЭИ, Алматы, Қазақстан

**Түйін сөздер:** лазалоксид қышқылының туындылары, ионофор, биологиялық белсенділік, металл-катиондары, жартылай эмпирикалық есептеулер.

**Аннотация.** Мақалада циннамил спиртінің лазалоксидті эфирінің және оның металл катиондарымен комплекстерін ESI MS және ИК-Фурье өлшеулер көмегімен спектроскопиялық және жартылай эмпирикалық зерттеу нәтижелері келтірілген. Гидроксидті топтар қатысқан сутекті байланыстар әрбір комплексте әлсіз екендігі және катиондар өлшемдерінің азаюымен аздап күштірек бола бастайтындығы көрсетілген. Жартылай эмпирикалық PM6, түзілу жылуы (X) және геометриялық оптимизация Scigress 2.1.0 бағдарламасын қолданып жүргізілді. Есептеулер, LasCin және катиондар арасында комплекстердің түзілуі, сондай-ақ олардың кето-формаларының қалыптасуы энергетикалық тиімді екендігін көрсетеді.

Поступила 14.03.2016г.