



А.И. Панасенко, В.П. Буряк, В.А. Салионов, Ю.В. Тимошик, И.А. Юрченко

УФ-спектрофотометрия лекарственных средств, производных сиднонимина

Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова: ідентифікація,
сиднокарб, сиднофен,
УФ-спектрофотометрія.

Ключевые слова:
идентификация, сиднокарб,
сиднофен,
УФ-спектрофотометрия.

Key words: identification, Sydnocarb,
Sydnophen, UV-spectrophotometry.

Вивчено УФ-спектри сиднофена та сиднокарба у розчинах різного ступеня полярності, що дозволило ідентифікувати типи переходу електронів, які зумовлюють виникнення спостережених смуг поглинання.

Изучены УФ-спектры сиднофена и сиднокарба в растворителях различной степени полярности, что позволило идентифицировать типы перехода электронов, которые обуславливают возникновение наблюдаемых полос поглощения.

UV-spectra of Sydnophen and Sydnocarb in different polarity solvents have been studied. It allowed to identify types of electron transitions, which were responsible of emergence of the observed absorption bands.

Лекарственные средства производные сиднонимина (сиднофен, сиднокарб) относятся к классу мезо-ионных соединений, имеющих в молекуле экзоциклические атомы азота и кислорода [9,10,17].

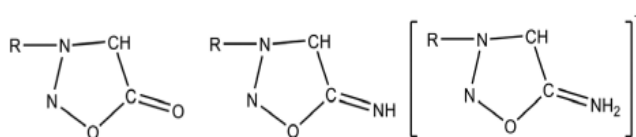
Сиднофен и сиднокарб находят широкое применение в медицинской практике в качестве психостимуляторов, проявляя вместе с тем выраженную антидепрессивную активность, что делает их весьма ценными препаратами для лечения астенодепрессивных состояний [4].

Изучению УФ-спектров сиднонов и сиднониминов посвящен ряд работ [8,9,13,15,16]. Сидноны характеризуются максимумом поглощения при 230–290 нм, что свидетельствует о наличии сопряженных связей в молекуле этих соединений. У сиднонов с ароматическими заместителями в положениях 3 и 4 кольца максимум при 290–292 нм сдвинут в длинноволновую область; одновременно проявляется второй максимум при 245–290 нм. Этот сдвиг Вакер и соавторы [13] объясняют наличием сопряжения между бензольным и сидноновым кольцами.

Е.В. Борисов и соавторы [1,2] изучили спектры поглощения 3-фенилсиднона в 21 растворителе. Установлено, что в неполярных растворителях имеется два плеча ≈ 350 нм ($\lg \epsilon = 2,80$), которые исчезают в полярных растворителях. Они отнесены к $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом с p -орбиталей N_2 и O_2 атомов гетероцикла, т. к. N_3 -атомы в сиднонах p -электронов не имеют, а полоса поглощения, отвечающая переходам с p -орбиталей O_1 -атома лежит в более коротковолновой части спектра. Во всех полярных растворителях длинноволновая $\pi \rightarrow \pi^*$ -полоса не изменила своего характера, а наблюдался сдвиг этой полосы в 6 М сульфатной кислоте, а интенсивность поглощения возрастала за счет наложения $\pi \rightarrow \pi^*$ -полосы и полосы поглощения, относящихся к переходам в бензольном цикле.

Д.А. Бочвар и А.А. Богатурьянц [3] рассчитали молекулы сиднона (А), и сиднониминкатиона (В) по методу Пааризера-Парра-Попла (П-П-П). Установлено, что π -электронная система состоит из 8 π -электронов. Особенно существенно по сравнению с А и Б повышены

порядки связей 1–2, 1–5, 4–5 в сиднониминкатионе, а связь 3–4 немного ослаблена:

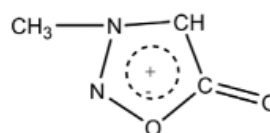


Сиднон /А/

сиднонимин /Б/

сиднониминкатион /Б/

Schmid [18] рассчитал электронную плотность и порядок π -связей для сиднона и 3-метилсиднона CNDOCL-методом, учитывающим взаимодействие только π -электронов. Установлено, что оба соединения имели большой отрицательный заряд на экзоциклическом атоме кислорода, который почти полностью нейтрализуется положительным зарядом у атома углерода, с которым он связан. В результате для сиднонов предложена структура, которая согласуется с азометиловой циклической структурой, предложенной В.Т. Ящунским [11]:



На основании данных научной литературы можно сделать вывод о существовании различных взглядов на точное химическое строение и природу полос поглощения электронных спектров изучаемых соединений. Отсутствуют данные по определению основных оптических характеристик УФ-спектров сиднофена и сиднокарба, в связи с чем не установлена связь между активностью и спектральными характеристиками исследуемых лекарственных средств и отсутствуют данные по определению вероятности и разрешенности электронных переходов.

Цель работы

Структуру сиднониминов невозможно изобразить с помощью конвенциональных представлений о ковалентных или ионных связях, т. к. эти молекулы имеют сопряженную систему связей, к которой принадлежат

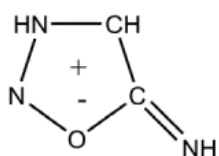
связи экзоциклической группы и поочередные частичные заряды всех атомов цикла. С нашей точки зрения, для изучения электронной структуры сиднофена и сиднокарба, объяснения природы наблюдаемых полос поглощения и выявления хромофоров необходимо изучить УФ-спектры указанных соединений в растворителях различной полярности.

Материалы и методы исследования

Измерение УФ-спектров растворов сиднофена и сиднокарба проводили с помощью спектрофотометра CARY 50 в кварцевых кюветках с толщиной рабочего слоя в 10 мм в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм. В качестве растворителей использованы вода очищенная; 0,1 М раствор NaOH; 0,1 М раствор HCl; ацетатный буферный раствор с pH=3,85; концентрированная сульфатная кислота; 95% спирт этиловый; циклогексан; 25% раствор NaOH; диоксан и хлороформ. В связи с тем, что сиднофен и сиднокарб имеют высокие величины молярного коэффициента экстинкции ($\epsilon_{\text{макс}}$), изучение их УФ-спектра проводили в растворах, концентрация которых составляет 1 мг%. Субстанции сиднофена и сиднокарба получены от заводов-изготовителей с приложением сертификатов об их качестве и полного соответствия веществ фармакопейным методам контроля. Все используемые реагенты и растворители имели квалификацию «х.ч.» и полностью удовлетворяли следующим требованиям: прозрачны в изучаемом диапазоне длин волн, устойчивые по отношению к УФ-излучению, обладали способностью растворять без разрушения изучаемые соединения, обладали достаточной степенью чистоты [6].

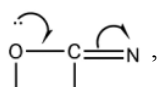
Результаты и их обсуждение

В молекулах сиднофена (3-β-фенил-изопропил-сиднонимина гидроксид) и сиднокарба (N-фенилкарбомоил-3-β-фенилизопропилсиднонимин) содержится 1,2,3-оксодиазоловый цикл с делокализованными двойными связями. Ядро молекулы препаратов представляет сиднонимин:



Лабильность атома водорода в положении 3 и возможность его перехода в положение 4 обуславливает делокализацию зарядов в сиднонимине.

Сиднофен можно рассматривать как фенамин, атом азота которого включен в сиднониминное ядро. Фенильный цикл не сопряжен с атомами азота, а в сиднониминном ядре содержится хромофор



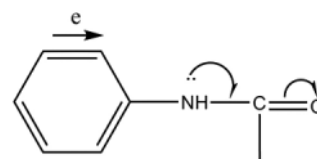
который может обуславливать возникновение полюса поглощения при 200 нм или даже при более коротких

длинах волн. Действительно, В.В. Огородникова и соавторы [5] обнаружили $\lambda_{\text{макс}}$ в пределах 200–205 нм.

На спектральной кривой сиднофена наблюдаем высокоинтенсивную полосу с $\lambda_{\text{макс}}$ в области 290–296 нм. В концентрированной сульфатной кислоте происходит гипсохромное смещение $\lambda_{\text{макс}}$ до 281 нм. В щелочных же растворах эти максимумы вообще исчезают, а появляются новые $\lambda_{\text{макс}}$ при 230–233 нм. Так как под действием щелочей остается неизменным фенильный цикл, полосу с $\lambda_{\text{макс}}$ при 290–296 нм следует рассматривать как p-π-сопряжения в сиднониминном ядре. К аналогичному выводу пришли на основании других данных В.Т. Ящунский и соавторы [5].

В связи с этим, максимумы поглощения сиднофена в щелочных растворах в области 230–233 нм следует рассматривать как относящиеся к полосе 1L_b [1,2,8,9,11,14]. В этой же полосе в гексановом и этанольном растворах наблюдаются изгибы. В других растворителях максимумов в этой полосе не наблюдается.

Сиднокарб можно рассматривать как производное сиднофена, в молекуле которого имеется добавочный фенилиминокарбонильный субституент. В УФ-спектрах этого соединения наблюдаются 2 высокоинтенсивные полосы поглощения. Первая полоса поглощения сиднокарба имеет $\lambda_{\text{макс}}$, расположенные в основном в области 245–259 нм и только в сильноокислых средах, а также в 25% натрий гидроксиде происходит смещение максимумов (в 0,1 М растворе хлоридной кислоты гипсохромно до 234 нм, в концентрированной сульфатной кислоте и 25% натрий гидроксиде батохромно – до 275–276 нм). Эту полосу рассматриваем как типичную 1L_b -полосу, аналогично как в случае бензола и его простейших гомологов. Возможно, что в первой полосе имеются также наложения «ацетонилдидной полосы», т. к. ацетонилдид характеризуется в этанольном растворе высокоинтенсивным максимумом при 242 нм [9], в результате наличия p-π-сопряжения в хромофоре:



$\lambda_{\text{макс}}$ 242 нм

Вторая полоса поглощения сиднокарба характеризуется $\lambda_{\text{макс}}$ в области 312–344 нм (для сиднофена – 290–296 нм), и ее следует рассматривать как результат p-π-сопряжения в сиднониминном ядре. Батохромное смещение полосы по отношению к сиднофену вызвано ацилированием иминной группы. Максимум во второй полосе поглощения сиднокарба в сильноокислой среде смещается гипсохромно (в 0,1 м растворе хлоридной кислоты до 294 нм) или вообще исчезает (в концентрированной сульфатной кислоте), а в 25% натрий гидроксиде смещается батохромно до 381 нм.

Для выявления биологически активной части мо-

лекулы сиднофена и сиднокарба (фармакофоров) и установления возможной связи между их активностью и спектральными характеристиками, а также для определения вероятности и разрешенности электронных переходов в полосах поглощения рассчитаны основные оптические характеристики электронных спектров поглощения (ООХЭСП): волновое число в максимуме поглощения – $\nu_{\text{макс}}$ (в см^{-1}); полуширина полосы поглощения $\Delta\nu_{1/2}$ (в см^{-1}); интегральная интенсивность полосы поглощения – A (в $\text{л/моль}\cdot\text{см}^2$); сила осциллятора электронного перехода – f ; матричный элемент перехода $M_{\text{ик}}$ [7].

Как установлено ранее, сиднофен характеризуется одной, но интенсивной полосой с $\epsilon_{\text{макс}}$ 7600, средней шириной ($\Delta\nu_{1/2}$ 4750 см^{-1}). Величины A и f являются средними и указывают, что p - π -сопряжения в оксидиазоновом цикле является вероятным и разрешенным. Матричный элемент перехода $M_{\text{ик}}$ характеризуется довольно высокой величиной $2,94 \cdot 10^{-18}$.

Введение в молекулу сиднофена фенилиминокарбонильного субституента, т. е. переход к сиднокарбу, приводит к возникновению 2 полос поглощения, которые являются в 2,0–3,4 раза более интенсивными, чем полоса

поглощения сиднофена. Указанные полосы сравнительно широкие $\Delta\nu_{1/2}$ от 3870 и 4890 см^{-1} . Интегральная интенсивность и сила осциллятора полос поглощения также являются в 2,3–2,8 раза более высокими, чем полосы поглощения сиднофена. Таким образом, введение указанного субституента в молекулу сиднофена приводит к тому, что переходы электронов становятся более вероятными и разрешенными. Матричные элементы перехода сиднокарба в 1,6 раза выше, чем для сиднофена.

Выводы

На спектральной кривой сиднофена наблюдается высокоинтенсивная полоса с $\lambda_{\text{макс}}$ в области 290–296 нм, соответствующая p - π -сопряжению в сиднониминном ядре.

Сиднокарб характеризуется 2 полосами поглощения с $\lambda_{\text{макс}}$ в области 245–259 и 312–344 нм; первая полоса является бензольной, типа 1L_b , вторая возникает в результате p - π -сопряжения в сиднониминном ядре.

Все переходы электронов, обуславливающих возникновение полос поглощения сиднофена и сиднокарба, являются разрешенными и в большинстве случаев отличаются высокой вероятностью.

Список литературы

1. Борисов Е.В. Влияние растворителей на электронный спектр 3-фенилсиднона. Определение дипольного момента 3-фенилсиднона в синглетном возбужденном состоянии / Е.В. Борисов, Л.Е. Холодов, В.Т. Ящунский // Оптика и спектроскопия, 1982. – Т. 33, №3. – С. 444–449.
2. Борисов Е.В. Сидноны и сиднонимины как заместители / Е.В. Борисов, Л.Е. Холодов, В.Т. Ящунский // Реакционная способность органических соединений – Тарту, 1980. – Т.7. – Вып. 3. – С. 707–717.
3. Бочвар Д.А. Электронные строения сопряженных систем с большими эффективными заядами. II. Сиднон, сиднонимин, сиднониминкатион / Д.А. Бочвар, А.А. Богатурьянц // Теор. и эксперим. Химия. – 1989. – Т. 5, №1. – С. 19–25
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
5. Огородникова В.В. О коротковолновой полосе в электронных спектрах сиднонов и сиднониминнов / В. В. Огородникова, И. С. Слюсаренко, В. Т. Ящунский // ХТС. – 1982. – №4. – С. 464–465.
6. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии / Райхардт К.; пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 763 с.
7. Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии / Свердлова О.В. – 2-е изд., перераб. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.
8. Шейнкер Ю.М. О таутомерии некоторых производных гетероциклических соединений. X. Таутомерия ацилированных гетероциклических аминов / Ю.М. Шейнкер, М.Е. Переслени, Н.П. Засимова, Ю.И. Померанцев // Ж. физ. Химии. – 1989. – Т. 33, вып. 9. – С. 1096–1109.
9. Штерн Э. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии / Штерн Э., Тиммонск К. – М.: Мир, 1984. – 296 с.
10. Ящунский В.Т. Химия сиднониминнов / В.Т. Ящунский, Л.Е. Холодов // Успехи химии. – 1990. – Т. 49, №1. – С. 54–91.
11. Ящунский В.Т. Сидноны и сиднонимины. XII. Ультрафиолетовые спектры сиднониминнов / В.Т. Ящунский, Е.М. Переслени // Ж. органич. химии, 1982. – Т. 32, №5 – С. 1687–1690.
12. Ящунский В.Т. Спектроскопическое изучение строения и свойств сиднониминнов / В.Т. Ящунский, Е.М. Переслени, Ю.Н. Шейнкер // Изв. АН СССР, сер. физ., 1982. – Т. 26, №10. – С. 1295–1298.
13. Baker W. Cyclic mesoionic compounds. Part I. The structure of the sydnones and related compounds / W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole // I. Chem. Soc., 1989. – №2. – P. 307–314.
14. Daeniker H.U. Heilmittelchemische studien in der heterocyclischen Reiche // H.U. Daeniker, I. Druey // Helv. chim. Act. – 1997. – В. 40, №4. – S. 918–924.
15. Hammock D.L. Chemical and physical properties of some sydnones / D.L. Hammock // I. Chem. Soc. – 1991. – P. 3303–3308.
16. Nonbenzenoid aromatics / Ed. by I. P. Snyder. – Academic Press: N.I., 1999. – Val. 1. – P. 273–279.
17. Owen T. Fundamentals of modern UV-visible spectroscopy / Owen T. – A. Primer, Palo Alto, C. A. Hewlett-Packard Co., 2000. – 138 p.
18. Schmid I.H. A CNDOCL study of the electronic structure of sydnone and 3-methylsydnone // I.H. Schmid // J. mol. Struct. – 1990. – V. S, №3. – P. 236–240.

Сведения об авторах:

Панасенко А.И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии ЗГМУ.

Буряк В.П., д. фарм. н., профессор каф. токсикологической и неорганической химии ЗГМУ.

Салионов В.А., магистрант каф. токсикологической и неорганической химии ЗГМУ.

Тимошик Ю.В., к. фарм. н., ассистент каф. аналитической химии ЗГМУ.

Юрченко И.А., магистр фармации, аспирант каф. токсикологической и неорганической химии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Буряк Валерий Прокофьевич. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. токсикологической и неорганической химии ЗГМУ. Тел.: (0612) 34 22 61. E-mail: buryak@zsmu.zp.ua

Надійшла в редакцію 01.12.2011 р.