



відхиленням у межах 9 %.

Одержані результати можуть бути покладені в основу розробки оптимальних методик аналітичного контролю стадій процесу виробництва та показників якості готової продукції.

## ВИСНОВКИ

1. Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, суми поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту та суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, як у ЛРС (листі берези бородавчастої, траві хвоща польового та кропиви собачої) так і у спиртових витяжках отриманих з цієї рослинної сировини за допомогою простої та ультразвукової мацерації.

2. Показано, що кількісне співвідношення гідрофільних речовин (гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, поліфенольних сполук) між собою як у рослинній сировині так і у спиртових витяжках, отриманих з неї, має стала величину і не перевищує одне від одної для листа берези 14 %, трави хвоща польового 11 % та кропиви собачої 9 %.

3. Обґрунтований вибір узагальненої схеми розробки аналітичного контролю процесу виробництва спиртових витягів листа берези, трави хвоща польового та кропиви собачої, за допомогою ультразвукової мацерації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беликов В.В. Аналитические исследования природных фенольных соединений и разработка методов их количественного

определения: Автореф. дис. ...д.фарм. н. – Харьков, 1990. – 36 с.

2. Вайсман Г.А. Изучение стойкости растворов некоторых лекарственных веществ к действию ультразвука / Г.А. Вайсман, М.И. Гуревич, Е.С. Сквирская // Аптечное дело. – 1961. - №5. – с.11-16.

3. Георгиевский В.П., Гризодуб А.И. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств // Технология и стандартизация лекарств. – Т.1. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – 779 с.

4. Дослідження фенольних сполук листя евкаліпта / Кошовий О.М., Комісаренко А.М., Ковальова А.М., Малоштан Л.М., Мудрік І.М. // Фармаком. – 2005. - № 2/3. – С.151-161.

5. Настойки, экстракти, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В. А. Северцева. – СПб.: Спец-Лит, 2001. – 223 с.

6. Семагина Н.В., Сульман М.Г., Сульман Э.М., Анкудинова Т.В. / Изучение экстракции биологически активных веществ из лекарственного сырья под действием ультразвука // Химико-фармацевтический журнал. - 2000. - №2. - С. 26-29.

7. British Herbal Pharmacopoeia. 1996. – 212 р.

8. European Pharmacopoeia. – 4th Ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2002. – Р.1174 and 1825.

9. Li Hui, Chen Bo, Yao Shouzhuo / Application of ultrasonic technique for extracting chlorogenic acid from Eucommia ulmoides Oliv. (E. ulmoides) // Ultrason. Sonochem. – 2005. - № 4. - P. 295-300.

10. Zu Yuan-gang, Zhao Chun-jian, Fu Yu-jie, Li Chun-ying, Yang Lei, Wang Yan-bing / Ортогональный эксперимент по оптимизации ультразвуковой экстракции флавоноидов из Hippophae rhamnoides L. // Chem. and Ind. forest Prod. - 2005. - 25, № 3. - Р. 85-88.

**Відомості про авторів:** Зайцев Олександр Іванович. Домашня адреса: 61024, Харків, вул. С.Єсеніна 1, кв. 31  
Телефон: дом. (8-057) 3402018, роб. (8-057) 7718152 Місце роботи: Національний фармацевтичний університет (НфаУ).  
Посада: зав. каф. “Процеси та апарати фармацевтичних виробництв” Вчене звання: професор (2005).  
Науковий ступінь: доктор фармацевтичних наук (2004).  
Бойко Микола Миколайович Домашня адреса: 61054, Харків, вул. Тимурівців гурт. 4. Телефон: м.80673770128. Місце роботи: Національний фармацевтичний університет (НфаУ). Посада: аспірант каф. “Процеси та апарати фармацевтичних виробництв”.

УДК 615.225.07:543.42

**В.П. Буряк, Ю.В. Тимошик, В.В. Петренко**

## СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** амлодіпіна бесилат, дилтіазем, ніфедипін, спектри поглинання в ультрафаіолетовій області.

**Ключевые слова:** амлодипина бесилат, дилтиазем, нифедипин, спектры поглощения в ультрафиолетовой области.

**Key words:** amlodipinum besylatum, dilthiazem, niphedipinum, adsorption UV-spectrums.

Вивчені УФ – спектри поглинання дилтіазема, амлодіпіна бесілата і ніфедипіна в розчинниках різної полярності. З урахуванням взаємодії розчинених речовин з розчинниками проведена ідентифікація спостережуваних смуг поглинання.

Изучены УФ – спектры поглощения дилтиазема, амлодипина бесилата и нифедипина в растворителях различной полярности. С учетом взаимодействия растворенных веществ с растворителем проведена идентификация наблюдаемых полос поглощения.

We have studied adsorption UV-spectrums of diltiazem, amlodipinum besylatum and niphedipinum in solvents of different polarity. Take into account interaction of dissolvable substances with solvent are identified of observed bars of absorption.

пространства во внутреклеточное [10].

В настоящее время наиболее широко применяются дилтіазем, амлодипина бесилат и нифедипин. Целью настоящего исследования было изучение ультрафиолетовых спектров указанных соединений в растворителях различной полярности (вода, 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1M NaOH, 0,1M HCl, и - гексан) с целью установления взаимосвязи между их строением и характером наблюдаемых молекулярных спектров.

Растворы дилтиазема [5 – [ 2 – (диметиламино)этил – 2 (4 – метоксифенил) – 4 – оксо – 2,3,4,5 – тетрагидро – 1,5

**Значительное увеличение сердечно-сосудистых заболеваний, особенно стенокардии, артериальной гипертензии, гипертонических кризов, гипертрофической кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, болезни Рейно привело к появлению нового поколения лекарственных средств, а именно блокаторов кальциевых каналов [3], которые играют определенную роль в регулировании клеточного движения и транспорта, электрической активации возбудимых клеток и различных ферментативных реакций. Кальциевые каналы регулируют движение ионов кальция из внеклеточного**



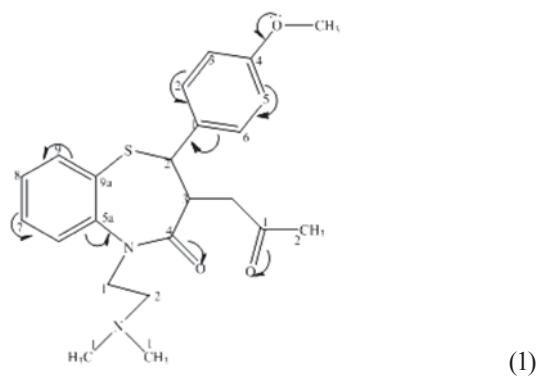
— бензотиазепин – 3 – илацетат] в указанных растворителях проявляется три полосы поглощения. Первая — в области 203–216 нм, вторая — 238–243 нм, третья в виде плеча на участке восходящей кривой поглощения при 275 нм. В данном случае плечо соответствует максимуму неполнотыю разрешенной полосы поглощения (см. табл. I)

Табл. I.

**Ультрафиолетовые спектры дилтиазема, амлодипина бисилата и нифедипина в растворителях различной полярности**

Концентрация, мг% растворитель	$\lambda$ , нм	$\epsilon$	$lg\epsilon$	Переход электронов	Дилтиазем				
Вода, 1 мг%	208	34000	4.53	$^1L_a$ -полоса	208	34000	4.52	$^1L_a$ -полоса	$P-\pi$ -сопряжение
	238	20300	4.30	$^1L_b$ -полоса		215*	33400	$^1L_b$ -полоса	
	275*			$P-\pi$ -сопряжение		240	21500	$P-\pi$ -сопряжение	
Этанол, 1 мг%	203	45500	4.66	$^1L_a$ -полоса	240	24400	4.39	$^1L_a$ -полоса	
	243	26900	4.43	$^1L_b$ -полоса		24400	4.39	$^1L_b$ -полоса	
	275*			$P-\pi$ -сопряжение		275*	33400	$P-\pi$ -сопряжение	
$1M H_2SO_4, 1M\%$	208	40600	4.6	$^1L_a$ -полоса	208	30600	4.49	$^1L_a$ -полоса	
	238	24200	4.38	$^1L_b$ -полоса		240	17600	$^1L_b$ -полоса	
	275*			$P-\pi$ -сопряжение		360	6200	$P-\pi$ -сопряжение	
$0,1M HCl, 1M\%$	208	36900	4.57	$^1L_a$ -полоса	201	32300	4.51	$^1L_a$ -полоса	
	238	19900	4.30	$^1L_b$ -полоса		241	18100	$^1L_b$ -полоса	
	275*			$P-\pi$ -сопряжение		367	6800	$P-\pi$ -сопряжение	
$0,1M NaOH, 1M\%$	204	19900	4.30	$^1L_a$ -полоса	202	18100	4.26	$^1L_a$ -полоса	
	207	23600	4.37	$^1L_a$ -полоса		205	24900	$^1L_a$ -полоса	
	211	32700	4.52	$^1L_a$ -полоса		209	23200	$^1L_a$ -полоса	
$0,1M NaOH, 1M\%$	213	26500	4.42	$^1L_a$ -полоса	211	18700	4.27	$^1L_a$ -полоса	
	216	19500	4.29	$^1L_a$ -полоса		213	29500	$^1L_a$ -полоса	
	239	2650	3.42	$^1L_b$ -полоса		217	37400	$^1L_a$ -полоса	
$0,1M NaOH, 1M\%$	275*			$P-\pi$ -сопряжение	239	24400	4.39	$^1L_b$ -полоса	
						366	6520	$P-\pi$ -сопряжение	
Гексан, 1 мг%	203	18200	4.26	$^1L_a$ -полоса	204	23200	4.37	$^1L_a$ -полоса	
	240	2100	3.32	$^1L_b$ -полоса		206	16400	$^1L_b$ -полоса	
						215	5100	$^1L_a$ -полоса	
						240*	3400	$^1L_b$ -полоса	
						365	1420	$P-\pi$ -сопряжение	

Исходя из строения дилтиазема, можно сделать вывод, что абсорбция наблюдаемых полос поглощения обусловлена следующими переходами электронов в его структуре:



Амлодипина бисилат					
Вода, 1 мг%	215*	33400	4.52	$^1L_a$ -полоса	
	240	21500	4.33	$^1L_b$ -полоса	
	368	7900	3.90	$P-\pi$ -сопряжение	
Этанол, 1 мг%	214	32000	4.51	$^1L_a$ -полоса	
	240	24400	4.39	$^1L_b$ -полоса	
	364	8500	3.93	$P-\pi$ -сопряжение	
$1M H_2SO_4, 1M\%$	215*	30600	4.49	$^1L_a$ -полоса	
	240	17600	4.25	$^1L_b$ -полоса	
	360	6200	3.80	$P-\pi$ -сопряжение	
$0,1M HCl, 1M\%$	201	32300	4.51	$^1L_a$ -полоса	
	241	18100	4.26	$^1L_b$ -полоса	
	367	6800	3.83	$P-\pi$ -сопряжение	
$0,1M NaOH, 1M\%$	202	18100	4.26	$^1L_a$ -полоса	
	205	24900	4.40	$^1L_a$ -полоса	
	209	23200	4.37	$^1L_a$ -полоса	
Гексан, 1 мг%	211	18700	4.27	$^1L_a$ -полоса	
	213	29500	4.47	$^1L_a$ -полоса	
	217	37400	4.57	$^1L_a$ -полоса	
$0,1M HCl, 1M\%$	239	24400	4.39	$^1L_b$ -полоса	
	366	6520	3.81	$P-\pi$ -сопряжение	
Нифедипин					
Вода, 1 мг%	210*	22100	4.34	$^1L_a$ -полоса	
	234	20700	4.32	$^1L_b$ -полоса	
	319	7060	3.85	$P-\pi$ -сопряжение	
Этанол, 1 мг%	210*	30000	4.48	$^1L_a$ -полоса	
	232	30000	4.48	$^1L_b$ -полоса	
	319	8800	3.95	$P-\pi$ -сопряжение	
$1M H_2SO_4, 1M\%$	210*	19900	4.30	$^1L_a$ -полоса	
	279	10100	4.01	$^1L_b$ -полоса	
	319	7060	3.85	$P-\pi$ -сопряжение	
$0,1M HCl, 1M\%$	210*	34400	4.54	$^1L_a$ -полоса	
	278	16300	4.21	$^1L_b$ -полоса	
	319	11700	4.07	$P-\pi$ -сопряжение	
$0,1M NaOH, 1M\%$	212	70600	4.85	$^1L_a$ -полоса	
	216	46000	4.66	$^1L_a$ -полоса	
	238	43200	4.64	$^1L_b$ -полоса	
Гексан, 1 мг%	343	4000	3.60	$P-\pi$ -сопряжение	
	207	28000	4.44	$^1L_a$ -полоса	
	210	26000	4.42	$^1L_a$ -полоса	
	224	25600	4.41	$^1L_b$ -полоса	
	284	10600	4.03	$P-\pi$ -сопряжение	

Молекула исследуемого вещества (1) содержит в себе бензольный цикл, который в положении 9а – 5а сконденсирован с семичленным 2,3,4,5 – тетрагидротиазепиновым кольцом (радикал А), а также (анизол) т.е. метоксифенильный субстритутент, соединенный с радикалом А в положении 2.

Из данных литературы известно, что бензол в этанольном растворе характеризуется двумя полосами поглоще-

ния [8] с максимумами поглощения при 203 нм (1La - полоса) и при 254 нм ( $^1L_b$  - полоса) по классификации Klevens и Plat [11].

2,3,4,5 - тетрагидро - 1,5 - бензотиазепиновую группировку можно рассматривать как алкильный гомолог бензола, т.к. радикал А является ауксохромным заместителем по отношению к бензолу. Введение в бензольное кольцо ауксохромных группировок сдвигает  $^1L_a$  и  $^1L_b$  - полосы.

По данным Дж. Бранда и Т. Эглинтона [2], метоксибензол, т.е. анизол, характеризуется в неполярных растворителях максимумами поглощения при 222 нм (перенос электронов) и 271 нм (локальные возбуждения фенильного ядра). В водных растворах спектральная кривая анизола характеризуется максимумами при 217 и 269 нм [9] с той же интерпретацией природы указанных полос поглощения.

Таким образом, на основании данных литературы и результатов эксперимента можно сделать вывод, что максимумы первой полосы поглощения ультрафиолетового спектра дилтиазема (203 – 216 нм) обусловлены запрещенными переходами в высоко-симметричной молекуле бензола и их можно связать с  $\pi - \pi^*$  - переходами электронов [8]. Это характерно как для 2,3,4,5 - тетрагидро - 1,5 - бензотиазепиновой группировки так и для метоксибензола. Тем более, что  $^1L_a$  - полоса характеризуется ярко выраженной тонкой структурой, особенно заметной в неполярных (н - гексан) и щелочных (0,1М NaOH) растворителях. Безусловно, что тонкая структура возникает из – за наличия колебательных подуровней в электронных состояниях бензола. В нейтральном растворителе (вода, этанол), а также в растворах кислот (0,1М HCl, 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) взаимодействие растворенного вещества с растворителями ведет к ослаблению тонкой структуры (см. табл. 1).

Полоса поглощения, наблюдаемая в спектрах дилтиазема в виде плеча ~ 275 нм и практически не меняющая своего местоположения, является доказательством её возникновения в результате  $\rho - \pi$  - сопряжения, а не  $\pi - \pi^*$  - перехода электронов.

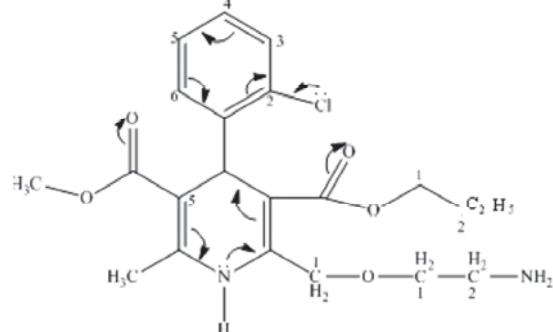
Ультрафиолетовый спектр амлодипина бесилата в избранных растворителях (вода, этанол, 0,1 М HCl, 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1 М NaOH, н - гексан) характеризуется тремя полосами поглощения. Первая – высокointенсивная полоса с  $\epsilon_{\text{макс}}$  от 37400 ( $\lambda_{\text{макс}}$  217 нм в 0,1 М NaOH) до 18100 ( $\lambda_{\text{макс}}$  202 нм в 0,1 М NaOH). Лишь только один из максимумов данной полосы в н - гексане при 215 нм имеет низкие значения молярного коэффициента светопоглощения, а именно – 5100.

Максимумы второй полосы поглощения амлодипина бесилата во всех растворителях находятся в узком интервале длин волн ( $\lambda_{\text{макс}}$  239 – 241 нм), а интенсивность светопоглощения ее является средней со значением  $\lambda_{\text{макс}}$  от 24400 ( $\lambda_{\text{макс}}$  240 нм в этаноле) до 3400 ( $\lambda_{\text{макс}}$  240 нм в н - гексане).

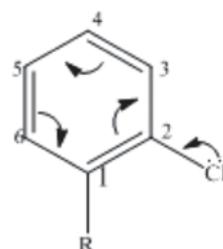
Третья полоса поглощения данного препарата характеризуется низкоинтенсивной абсорбцией с величиной молярного коэффициента светопоглощения от 8500 ( $\lambda_{\text{макс}}$  364 нм в этаноле) до 1420 ( $\lambda_{\text{макс}}$  365 нм в н - гексане).

Для объяснения природы спектров поглощения амлодипина бесилата (3,5 - пиридинкарбоновая кислота, 2 - [2 аминоэтокси метил] - 4 - (2 - хлорфенил) - 1,4 - дигид-

ро - 6 - метил - 3 - этил - 5 - метилового эфира) необходимо рассмотреть его структурную формулу:

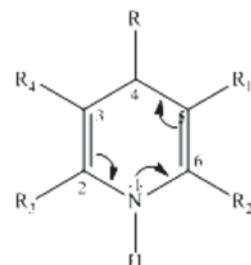


На основании данной структуры можно сделать вывод, что светопоглощения УФ – полос амлодипина бесилата обусловлено переходами как в его фрагментах, так и в молекуле в целом. Таковыми фрагментами являются хлорбензол:



Радикал С

а также 1,4 - дигидропиридин с алкильными заместителями в положении 2,3,5,6:



Радикал D

Как указывалось ранее, электронный спектр бензола в этаноле [9] характеризуется двумя полосами поглощения с максимумами поглощения при 203 нм ( $^1L_a$  - полоса,  $\epsilon_{\text{макс}}$  7400) и 254 нм ( $^1L_b$  - полоса,  $\epsilon_{\text{макс}}$  205).

Введение хлора в молекулу бензола и образование хлорбензола приводит к батохромному смещению обеих полос поглощения, а именно 1La - полоса ( $\lambda$  210 нм,  $\epsilon_{\text{макс}}$  7500),  $^1L_b$  - полоса ( $\lambda$  257 нм,  $\epsilon_{\text{макс}}$  170). Как видно из приведенных данных [9], эффект атома хлора невелик и выражается в небольшом увеличении интенсивности первого максимума и гипохромным эффектом второго.

В связи с тем, что радикал D является тетраалкильным производным 1,4 - дигидропиридина, интересным является исследование данных научной литературы по его УФ спектрам.

Известно, что несвязывающие электроны в молекуле пиридина находятся на одной из гибридных  $sp_2$  - орбиталей атома азота.  $2p_z$  - атомная орбиталь сферически симметрична относительно оси Z, а  $2s$  – атомная орбиталь

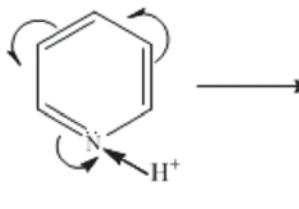


сферически симметрична, поэтому в пиридине переход  $n - \pi^*$  в принципе разрешен. Сравнительно невысокая интенсивность перехода  $n - \pi^*$  в пиридине легко объясняется малым перекрыванием между  $2s$  – и  $2p_z$  – атомными орбитальными [1].



Интересным является рассмотрение роли атома азота в пиридине и в 1,4 – дигидропиридине.

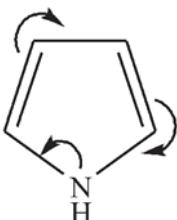
В пиридине атом азота является электроноакцептором (ЭА), т.е. центром основности (п.о.). Это обусловлено образованием связи между ионом водорода и атомом азота за счет его неподеленной пары электронов:



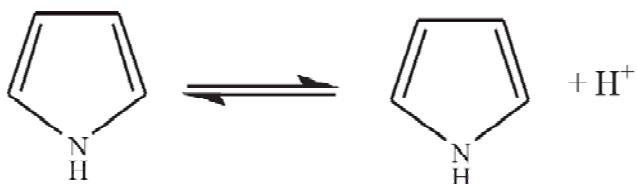
Пиридин

Пиридиний ион

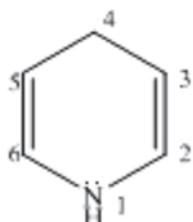
В 1,4 – дигидропиридине расположение двойных связей похоже на их положение в пирроле:



Таким образом, изменение положения двойных связей приводит к тому что, пиррол является слабой, но все же NH – кислотой:



Однако, в 1,4 – дигидропиридине по гетероатому азота в кислой среде образуется соль и поэтому он является центром основности в противоположность подобному атому азота в пиридине.



Согласно данным литературы [13], УФ – спектр пиридина похож на спектр бензола. Однако  ${}^1L_b$  – полоса при 257 нм в воде [8] более интенсивна и имеет более разрешенную тонкую структуру чем бензол. Этот переход разрешен для пиридина, но запрещен для симметричной молекулы бензола. Низкоинтенсивная полоса, обусловленная  $n - \pi^*$  переходами электронов, обычно перекрываются более интенсивной  ${}^1L_b$  – полосой. Зона локального возбуждения  $\pi - \pi^*$  – перехода лежит в вакуумной части спектра и в пределах изучаемых нами длин волн не наблюдается, тем более, что она характерна только для пиров пиридина [8].

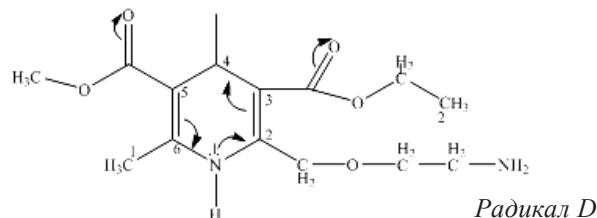
Исходя из выше изложенного, а также с учетом результатов собственных исследований (см. табл. 1) можно сказать следующее.

Светопоглощение первой полосы поглощения ( $\lambda_{\text{макс}} = 201 - 217$  нм) обусловлено переходами электронов в результате локального возбуждения фенильного ядра [2], т. е. является  ${}^1L_a$  – полосой.

Перенос электронов в хлорбензоле (радикал С) является причиной появления средней интенсивности поглощения в ультрафиолетовом спектре амлодипина бесилата с максимумами 239 – 241 нм, которые практически не меняют своего положения с изменением полярности растворителя (см. табл. 1). Таким образом, данная полоса обусловлена  $\pi - \pi^*$  переходами электронов в фенильном ядре и безусловно является  ${}^1L_b$  – полосой [9].

Третья низкоинтенсивная полоса поглощения данного соединения находится в пределах 364 – 368 нм. В силу своего расположения в дальнем ультрафиолете она не может быть обусловлена ни локальным возбуждением электронов в фенильном ядре (хлорбензол) ни  $\pi - \pi^*$  – переходом в нем. Молекула амлодипина бесилата представляет собой линейно сопряженную систему, состоящую из хлорбензола (радикал С) и 1,4 – дигидропиридида с алкильными заместителями (радикал D). Эти два ненасыщенных радикала соединены одинарной связью, что делает невозможным передачу электронов с одного из них на другой [5], т. е. в данном случае нет возможности появления  $\rho - \pi$  сопряжения между указанными фрагментами исследуемого препарата.

Для объяснения природы третьей полосы поглощения мы рассмотрели строение радикала D, т. е.



Радикал D

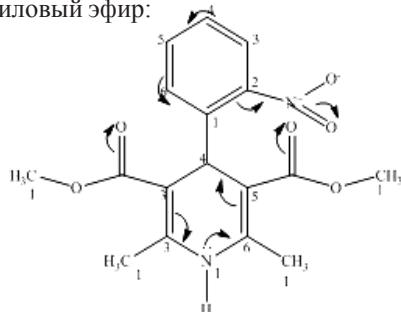
1,4 – дигидро – 6 – метил – 3,5 - метиловый эфир 3,5 – пиридинкарбоновой кислоты.

Сопряженная система 1,4 – дигидропиридида аналогична сопряженной системе аниона и катиона пентадиенона  $H_2C=CH-CH=CH-CH_3$ , которые обладают избирательным светопоглощением в области 360 - 370 нм [4] и проявляющих, как известно,  $\rho - \pi$  сопряжение. Тем более в положении 3 и 5 радикала D имеются два изолированных

карбонильных хромофора, для которых также характерно  $\pi - \pi^*$ -сопряжение, правда менее интенсивное чем у системы 1,4 – дигидропиридина [9]. Таким образом, полосу поглощения амлодипина бесилата в области 364 – 368 нм можно рассматривать как  $\pi - \pi^*$ -сопряжение радикала D и двух изолированных карбонильных групп.

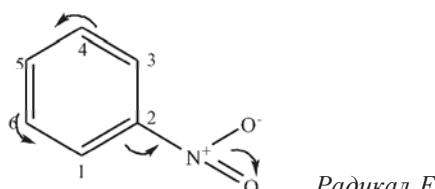
УФ – спектр нифедипина в воде, этаноле, 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1 М HCl и 0,1 М NaOH характеризуется тремя полосами поглощения с  $\lambda$  максимумами соответственно при 210 – 216 нм, 232 – 279 нм и 319 – 343 нм. И только в н – гексане электронный спектр данного соединения имеет две полосы поглощения с максимумами при 207 – 210 нм и 224 – 284 нм.

Нифедипин представляет собой 2,6 – диметил – 4 – (2 – нитрофенил) – 1,4 – дигидропиридин – 3,5 – дикарбоновой кислоты диметиловый эфир:



Принципиальным отличием нифедипина от амлодипина бесилата является наличие 2 – нитрофенильного субstitуента, который и обуславливает особенности полос поглощения исследуемого соединения (см. табл. 1).

Как известно, нитробензол (радикал E) характеризуется интенсивным максимумом поглощения при 260 нм в этаноле [6]:



Будучи электроноакцепторным заместителем, нитрогруппа вызывает значительный сдвиг в длинноволновую область и изменение интенсивности полос поглощения ароматического кольца. Наблюданная в спектре нитробензола при 260 нм широкая бесструктурная полоса, вероятно, соответствует полосе при 203 нм в спектре бензола, т. е. она является  ${}^1L_a$  – полосой поскольку обусловлена локальным возбуждением электронов фенильного ядра. Эта полоса сдвигается в длинноволновую область с увеличением диэлектрической проницаемости растворителя (см. табл. 2).

Табл.2.

Зависимость  $\lambda_{\text{макс.}}$  от природы растворителя

РАСТВОРИТЕЛЬ	ДИЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ	$\lambda_{\text{макс.}}$
Н – ГЕКСАН	1,8	284
ЭТАНОЛ	24,3	315
ВОДА	81,7	319

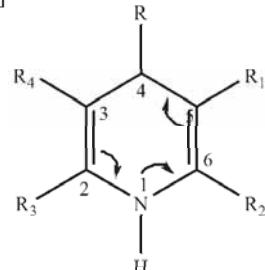
© В.П. Буряк, Ю.В. Тимошик, В.В. Петренко, 2008

Длинноволновую полосу поглощения нитробензола (соответствующую запрещенному  $\pi - \pi^*$  переходу электронов в бензole при ~260 нм) идентифицировать трудно. В спектре нитробензола эта полоса находится при ~290 нм [6]. Полосу в области 224 – 238 нм можно связать с внутримолекулярным переносом заряда т. к. такое отнесение подтверждает наблюдаемое понижение интенсивности (см. табл. 1).

Полоса поглощения нифедипина с максимумами в области 319 (вода, этанол, 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1 М HCl) обусловлена  $\pi - \pi$ -сопряжением электроноакцепторной нитрогруппы с бензольным циклом (радикал F).

Сильное углубление окраски с возникновением максимума при 343 нм в 0,1 М растворе натрия гидрооксида является характерным для нитробензола (см. табл. 1). По-видимому, это связано с образованием солей псевдонитрорицислоты.

В молекуле нифедипина, также как и в молекуле амлодипина бесилата, имеется 1,4 – дигидропиридиновый цикл с иными алкильными заместителями в положениях 2,3,5,6, которые, как известно, обладают избирательным светопоглощением [8]·

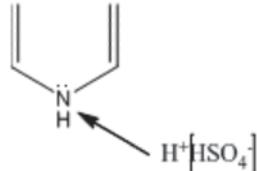


Радикал F

Таким образом, для радикала F, как и для радикала D, характерны три полосы поглощения. Первая полоса с максимумами в области 210 – 216 нм типична  ${}^1L_a$  – полоса, вторая обладающая избирательным светопоглощением в интервале 224 – 284 нм является  ${}^1L_b$  – полосой, а третья ( $\lambda_{\text{макс.}} 319 – 343$  нм) обусловлена  $\pi - \pi$ -сопряжением присущего самому 1,4 – дигидропиридиновому циклу в силу образования единого деликализованного электронного облака.

Наблюдается батохромное смещение  ${}^1L_b$  – полосы, которая в воде, этаноле и 0,1 М NaOH характеризуется максимумами в интервале 232 – 238 нм.

Батохромные же смещения  ${}^1L_b$  – полосы 1,4 – дигидропиридинина от 232 – 238 нм (вода, этанол, 0,1 М NaOH) до 278 – 284 нм (1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1 М HCl, н – гексан) характерные именно для УФ – спектров нифедипина трудно объяснить, тем более, что атом азота в данном случае можно рассматривать как вторичный азот с неподеленной парой электронов, способной протонироваться по указанной ниже схеме:





Вследствие присоединения протона к атому азота укорачивается цепь сопряжения, но все же данная полоса претерпевает смещения в длинноволновую часть УФ – спектра.

Следует заметить, что у амлодипина бесилата данная полоса практически не смещается при изменении полярности растворителя (см. табл. 1).

Необходимо обратить внимание на то, что по словам Э. Штерна и К. Тиммонса [9]: "... влияние растворителя имеет сложную природу и что для его объяснения необходимо рассматривать взаимодействие растворитель – растворенное вещество отдельно в основном и в возбужденном состояниях „, и "... влияние растворителя всегда является результатом действия нескольких эффектов, так что установить корреляцию с каким – либо одним параметром растворителя довольно трудно „.

Большой интерес представляет собой характер светопоглощения всех вышеуказанных трех лекарственных средств в 0,1 М NaOH.

В отличие от характера полос поглощения дилтиазема, амлодипина бесилата и нифедипина в воде, этаноле, 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1 М HCl их ультрафиолетовые спектры в 0,1 М растворе NaOH в пределах 202 – 217 нм (см. табл. 1) проявляют колебательную структуру.

Хорошо известно, что в указанном диапазоне длин волн колебательный характер полос поглощения в малополярных растворителях проявляют соединения имеющие бензольный характер, а также ароматические соединения с гетероатомом азота [8].

Поскольку в щелочной среде максимумы, обусловленные  $\pi - \pi^*$  электронными переходами ( ${}^1L_a$  и  ${}^1L_b$  – полосы), претерпевают значительные гипсохромные смещения при одновременном снижении их степени абсорбции, то появление колебательной структуры в указанном интервале длин волн может быть обусловлено только наложением  $n - \pi^*$  переходов электронов на максимумы  $\pi - \pi^*$  полос. К. Райхардт [7] утверждает, что при переходе от нейтральных растворителей к щелочным происходит уменьшение дипольного момента, которое сопровождается гипсохромным сдвигом полосы поглощения, соответствующей переходу  $n - \pi$  (отрицательный сольватохромный эффект). Таким образом, наблюдаемый гипсохромный сдвиг при переходе от нейтрального до щелочного растворителя и появление тонкой структуры полос в области 202 – 217 нм можно объяснить как кооперативный эффект, обусловленный воздействием на молекулы растворенного вещества электростатических сил и водородных связей [12].

## ВЫВОДЫ

1. Для объяснения природы полос поглощения дилтиазема, амлодипина бесилата и нифедипина изучены их УФ – спектры в растворителях различной полярности (вода, этанол, 1М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1М HCl, 0,1 М NaOH, н – гексан)

2. Установлено, что первая полоса поглощения дилтиазема в области 203 – 216 нм является  ${}^1L_a$  – полосой, вторая

с максимумами в пределах 239 – 241 нм –  ${}^1L_b$  – полосой, а третья с  $\lambda_{\text{макс}} = 275$  нм является результатом взаимодействия метоксигруппы с бензольным циклом, т. е. обусловлена  $p - \pi$  сопряжением

3. Ультрафиолетовый спектр амлодипина бесилата во всех случаях характеризуется тремя полосами поглощения. Первая – высокointенсивная с максимумом при 201 – 217 нм является  ${}^1L_a$  – полосой, вторая ( $\lambda_{\text{макс}} = 239 - 241$  нм) –  ${}^1L_b$  – полосой, а третья обусловлена  $p - \pi$  сопряжением бензольного цикла и 1,4 – дигидропиридина

4. Электронный спектр поглощения нифедипина также характеризуется в выбранных растворителях тремя полосами поглощения с максимумами соответственно при 210 – 216 нм, 232 – 279 нм, 319 – 343 нм. Только в н – гексане его спектр имеет две полосы с максимумами при 207 – 210 нм и 224 – 284 нм. Природа наблюдаемых полос поглощения нифедипина такова: первая  ${}^1L_a$  – полоса, вторая –  ${}^1L_b$  – полоса. Третья полоса поглощения нифедипина в области 319 – 343 нм обусловлена  $p - \pi$  сопряжением нитрогруппы с бензольным кольцом

5. Колебательная структура полос поглощения амлодипина бесилата и нифедипина при 202 – 217 нм обусловлена положением  $\pi - \pi^*$  и  $n - \pi^*$  полос под воздействием водородных связей

6. Наличие 2 – аминоэтоксиметил субstitуента в молекуле амлодипина бесилата предполагает возможность взаимодействия данного соединения с аллоксаном

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ультрафиолетовые спектры гетероароматических соединений. – Л.: Химия, 1969. – 504с
2. Бранд Дж., Эглинтон Т. Применение спектроскопии в органической химии. – М.: Мир, 1966. – 280 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2000. – Т.1. – С.413-417.
4. Мейсон С.Ф. Электронные спектры поглощения гетероциклических соединений. – В кн.: Физические методы в химии гетероциклических соединений / Катрицкий А., М. – Л.: Химия. – 1966. – с. 319 – 393.
5. Палом В.А. Введение в теоретическую органическую химию. – М.: Высшая школа, 1974. – 446 с.
6. Раоч Н.Р. Спектроскопия нитросоединений. – В кн.: Химия нитро- и нитрозогрупп / Ред. Фойлер Т., М.: Мир, – 1972. – Т.1. – С. 60 – 99.
7. Райхардт К. Растворители и эффекты сред в органической химии: Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 763с.
8. Сильверстайн Р., Басслер Т., Меррил Т. Спектрофотометрическая идентификация органических соединений. – М.: Мир, 1977. – 590 с.
9. Штерн Э., Тиммонс К. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. – М.: Мир, 1974. – 296 с.
10. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Т.1: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2003. – 1048 с.
11. Klevens H.B., Plat J.R. Spectrac resemblance of cata-condensed hydrocarbons. – J. Chem. Phys., 1949. V.17, № 5. – P. 470 – 481
12. Mason S.F. The electronic spectra of N – heteroaromatic system. Part 2. Substituted monocyclic azines. – J. Chem. Soc., 1959. – P. 1247 – 1253

**Сведения об авторах:** Буряк В.П., д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой токсикологической и неорганической химии ЗГМУ Тимошик Ю.В., аспирант кафедры аналитической химии ЗГМУ Петренко В.В., д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой аналитической химии ЗГМУ

**Адрес для переписки:** 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра токсикологической и неорганической химии. Тел.: (061) 234-22-61