

## СПЕКТРАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЕЛЕКТРОННА БУДОВА СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ

### ПОВІДОМЛЕННЯ IV

#### ВИВЧЕННЯ УФ-СПЕКТРІВ ВАРФАРИНУ НАТРІЮ КЛАТРАТУ

**Ключові слова:** варфарин, УФ-спектри, електронна будова, 4-оксикумарин, розчинники, смуги вбирання, типи переходів електронів

Варфарин (Warfarin) є антагоністом вітаміну К, який вперше був розроблений фірмою Wisconsin Alunini Research Foundation у 1947 р. [1, 2].

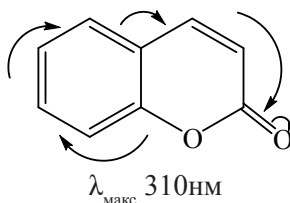
Застосування варфарину під час лікування для зниження згортання крові призводить до появи цілої низки побічних дій. При цьому відбувається ламкість судин у результаті пригнічування активності фактора, який підтримує еластичність судин.

Алкоголь, нестероїдні протизапальні засоби посилюють ефект дії варфарину. У разі комбінування цього лікарського засобу із антибіотиками, глюкокортикоїдами, нестероїдними протизапальними засобами підвищується вірогідність кишково-шлункових кровотеч. Це зумовлено тим, що варфарин має значну спорідненість до білків, витісняє із зв'язку з ними будь-які ліки, посилює токсичний ефект, різко збільшує їх вміст у крові у вільному стані. Тому варфарин з обережністю слід призначати хворим із пептидною виразкою, застійною серцевою недостатністю, за хірургічного втручання та жінкам, старшим за 60 років [3].

Лікарський засіб варфарин слід віднести до похідних кумарину та 4-оксикумарину, УФ-спектри яких в етанолі були виміряні нами попередньо. Встановлено, що незаміщений кумарин характеризується двома смугами вбирання, з максимумами 274 та 310 нм.

Masrani та співавт. стверджують, що перший максимум слід віднести до бензольного вбирання, а другий – до переходу в угрупованні  $\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{O}}$  [4].

Безумовно те, що перший максимум дійсно слід віднести до  ${}^1L_b$ -смуги, який відповідає  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу бензольного циклу. Однак із віднесенням другого максимуму до переходу електронів в угрупованні  $\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{O}}$  неможливо погодитися, так як за Л. Фізер та М. Фізер [5], родоначальний хромофор енона  $\text{H}_2\text{C}=\overset{\curvearrowright}{\text{C}}\text{H—C}=\overset{\curvearrowright}{\text{O}}$  має максимум вбирання у короткохвильовій ділянці спектра, а саме – за 215 нм. Максимум за 310 нм виникає тільки в результаті  $p \rightarrow \pi$ -супряження бензольного циклу із зазначеним еноном:



Можливо, що до ланцюга супряження також долучається гетероатом кисню із вільною парою електронів.

Введення окси-групи в положення 4 молекули кумарину призводить до поділення  $\lambda_{\text{макс}}$  за 274 нм на два максимуми – за 269 та 280 нм та гіпсохромного зміщення другого максимуму на 6 нм. Окрім того, на спектральній смузі 4-оксикумарину спостерігають вигін приблизно за 315 нм [6].

З метою встановлення взаємозв'язку між хімічною будовою варфарину та характером спостерігаємих смуг вбирання і для визначення типів переходів електронів нами було вивчено УФ-спектри досліджуваної речовини у дванадцяти розчинниках різної полярності.

### Матеріали та методи дослідження

Стандартний зразок варфарину було отримано від ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Всі використовувані нами реагенти та розчинники мали кваліфікації «х. ч.».

Вивчення УФ-спектрів варфарину виконували за допомогою спектрофотометра SPECORD 200U214 (Німеччина). Вимірювання абсорбції досліджуваних розчинів здійснювали у кварцових кюветах з шаром завтовшки 10 мм. Вимірювання електронних спектрів робили в межах від 200 до 400 нм, а графіки спектрів було побудовано в координатах  $A = f(\lambda)$ . Як розчинники було використано: вода очищена, 95%-й етанол, метанол, натрію гідроксид (0,1 М та 1 М), хлоридна кислота (0,1 М та 1 М), сульфатна кислота (0,1 М та 1 М), хлороформ, ацетонітрил та циклогексан. Вибір зазначених розчинників зумовлено такими факторами:

- а) можливістю визначення наявності переходу електронів типу  $\pi \rightarrow \pi^*$  або  $n \rightarrow \pi^*$  – за характером зміщення смуг у розчинниках різної полярності (циклогексан, хлороформ, ацетонітрил порівняно з водою очищеною та 95%-м етанолом);
- б) частим використанням деяких розчинників (циклогексан, хлороформ, ацетонітрил, 95%-й етанол, метанол, вода очищена) для виділення субстанції з біологічного матеріалу;
- в) можливістю встановлення утворення солей у 0,1 М HCl та 1 М HCl, 0,1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а також виявлення гідролітичних процесів у лужних та кислих середовищах;
- г) вивченням ефектів взаємодії розчиненої речовини з розчинником для одержання найповнішої інформації щодо природи спостерігаємого переходу електронів [7].

### Результати дослідження та обговорення

УФ-спектри досліджуваної речовини було вивчено у дванадцяти розчинниках різної полярності (таблиця).

Т а б л и ц я

Спектральна характеристика варфарину

№ з/п	Речовина	Концентрація, назва розчинника	$\lambda$ , нм	$E$	$\lg \epsilon$	Типи переходів електронів
1	Кумарин	$6,8 \cdot 10^{-5}$ М, етанол	274 310	13 800 6 920	4,14 4,14	<sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смуга р-π-супряження
2	4-Оксикумарин	$6,16 \cdot 10^{-5}$ М, етанол	269 280 304 315	12 880 14 790 11 220	4,11 4,17 4,05	<sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смуга <sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смуга р-π-супряження р-π-супряження
				Середнє значення на вигині		
3	Варфарин натрію клатрат	Вода очищена	204 207 306	35 610 31 710 34 600	4,55 4,50 4,54	<sup>1</sup> L <sub>a</sub> -смуга <sup>1</sup> L <sub>a</sub> -смуга р-π-супряження

## Продовження таблиці

№ з/п	Речовина	Концентрація, назва розчинника	$\lambda$ , нм	$E$	$\lg \epsilon$	Типи переходів електронів
4	Варфарин натрію клатрат	Етанол	206	19 420	4,29	$^1L_a$ -смуга
			209	25 080	4,40	$^1L_a$ -смуга
			212	28 210	4,45	$^1L_a$ -смуга
			311	34 400	4,54	$p$ - $\pi$ -супряження
5	Варфарин натрію клатрат	Метанол	207	19 900	4,30	$^1L_a$ -смуга
			210	28 650	4,46	$^1L_a$ -смуга
			212	31 050	4,49	$^1L_a$ -смуга
			310	38 020	4,58	$p$ - $\pi$ -супряження
6	Варфарин натрію клатрат	0,1 М NaOH	211	23 420	4,37	$^1L_a$ -смуга
			215	25 500	4,41	$^1L_a$ -смуга
			219	33 500	4,53	$^1L_a$ -смуга
			306	39 900	4,60	$p$ - $\pi$ -супряження
7	Варфарин натрію клатрат	1 М NaOH	201	25 050	4,40	$^1L_a$ -смуга
			203	30 500	4,48	$^1L_a$ -смуга
			206	16 500	4,22	$^1L_a$ -смуга
			209	30 630	4,49	$^1L_a$ -смуга
			212	21 700	4,34	$^1L_a$ -смуга
			217	35 500	4,55	$^1L_a$ -смуга
			222	33 400	4,52	$^1L_a$ -смуга
			224	33 140	4,52	$^1L_a$ -смуга
			308	41 200	4,62	$p$ - $\pi$ -супряження
8	Варфарин натрію клатрат	0,1 М HCl	201	39 030	4,59	$^1L_a$ -смуга
			206	28 800	4,46	$^1L_a$ -смуга
			208	29 030	4,46	$^1L_a$ -смуга
			211	28 300	4,45	$^1L_a$ -смуга
			214	24 650	4,39	$^1L_a$ -смуга
			283	34 700	4,54	$^1L_a$ -смуга
			305	29 120	4,46	$p$ - $\pi$ -супряження
9	Варфарин натрію клатрат	1 М HCl	201	24 400	4,39	$^1L_a$ -смуга
			203	15 700	4,20	$^1L_a$ -смуга
			207	31 800	4,50	$^1L_a$ -смуга
			210	33 200	4,52	$^1L_a$ -смуга
			283	39 060	4,59	$^1L_a$ -смуга
			305	32 800	4,52	$p$ - $\pi$ -супряження
10	Варфарин натрію клатрат	0,1М H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	203	37 300	4,57	$^1L_a$ -смуга
			206	40 110	4,60	$^1L_a$ -смуга
			283	38 920	4,59	$^1L_b$ -смуга
			305	32 700	4,52	$p$ - $\pi$ -супряження
11	Варфарин натрію клатрат	1 М H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	201	37 700	4,58	$^1L_a$ -смуга
			204	40 230	4,61	$^1L_a$ -смуга
			206	38 040	4,58	$^1L_a$ -смуга
			283	39 100	4,59	$^1L_a$ -смуга
			305	32 900	4,52	$p$ - $\pi$ -супряження
12	Варфарин натрію клатрат	Хлороформ	206	32 400	4,51	$^1L_a$ -смуга
			212	33 800	4,53	$^1L_a$ -смуга
			217	34 200	4,53	$^1L_a$ -смуга
			219	19 280	4,29	$^1L_a$ -смуга
			221	32 760	4,52	$^1L_a$ -смуга
			225	16 000	4,20	$^1L_a$ -смуга
			230	33 800	4,53	$^1L_a$ -смуга
			233	28 800	4,46	$^1L_a$ -смуга
			236	33 080	4,52	$^1L_a$ -смуга
			241	32 040	4,51	$^1L_a$ -смуга
			312	38 020	4,58	$p$ - $\pi$ -супряження

№ з/п	Речовина	Концентрація, назва розчинника	$\lambda$ , нм	$E$	$\lg \epsilon$	Типи переходів електронів
13	Варфарин натрію клатрат	Ацетонітрил	202	15 240	4,18	$^1L_a$ -смуга
			204	26 400	4,42	$^1L_a$ -смуга
			206	31 030	4,49	$^1L_a$ -смуга
			209	31 140	4,49	$^1L_a$ -смуга
			214	30 420	4,48	$^1L_a$ -смуга
			220	32 000	4,51	$^1L_a$ -смуга
			319	30 310	4,48	$p \rightarrow \pi$ -супряження
14	Варфарин натрію клатрат	Циклогексан	203	12 650	4,10	$^1L_a$ -смуга
			205	29 220	4,47	$^1L_a$ -смуга
			208	26 700	4,43	$^1L_a$ -смуга
			210	23 600	4,37	$^1L_a$ -смуга
			214	28 600	4,46	$^1L_a$ -смуга
			216	18 960	4,28	$^1L_a$ -смуга
			219	28 750	4,46	$^1L_a$ -смуга
			222	19 030	4,28	$^1L_a$ -смуга
			226	38 700	4,59	$^1L_a$ -смуга
			230	20 070	4,30	$^1L_a$ -смуга
			236	31 500	4,50	$^1L_a$ -смуга
			270	30 750	4,49	$^1L_b$ -смуга
			274	31 170	4,49	$^1L_b$ -смуга
			281	31 530	4,50	$^1L_b$ -смуга
			289	29 200	4,47	$^1L_b$ -смуга
			300	31 900	4,50	$p \rightarrow \pi$ -супряження
			302	29 550	4,47	$p \rightarrow \pi$ -супряження
307	29 200	4,47	$p \rightarrow \pi$ -супряження			

Молекула варфарину складається з таких фрагментів: натрієва сіль 4-гідроксикумарину, фенольний та бутильний радикали. Таким чином слід зробити висновок, що УФ-спектр складається із зазначених фрагментів молекули досліджуваної речовини (рисунок).

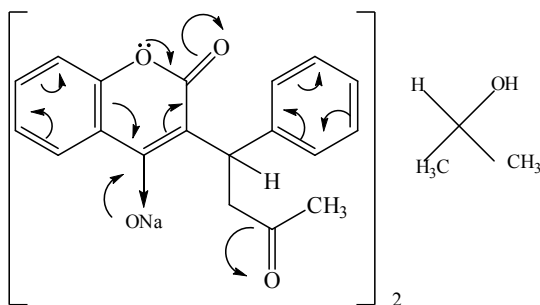
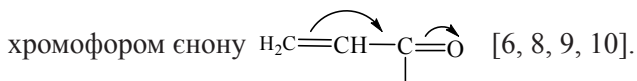


Рис. Варфарин натрію клатрат, 4-гідрокси-3[3-оксо-1(RS)-фенілбутіл]-2Н-бензопіран-2-ОН, натрієва сіль, 2-пропанол клатрат

В попередніх наших дослідженнях встановлено, що максимуми молекули 4-оксикумарину за 269 та 280 нм належать  $^1L_b$ -смугі і відповідають  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу бензольного циклу, а вигін із середнім значенням оптичної густини за 304 та 315 нм виникає у результаті  $p \rightarrow \pi$ -супряження бензольного циклу із родонаціальним



Вивчення електронних спектрів варфарину було зроблено на підставі знятих смуг його вбирання у розчинниках нейтрального характеру: вода очищена, 95%-й етанол, метанол; полярних розчинниках: натрію гідроксид, хлоридна кислота, сульфатна кислота; малополярних розчинниках: хлороформ, ацетонітрил, циклогексан (таблиця).

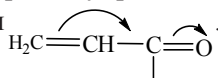
З наведених в таблиці даних випливає, що спектри варфарину у воді очищеної, 95%-му етанолі та метанолі характеризуються двома смугами вбирання. Перша смуга проявляє коливальну структуру з максимумами в межах 204–212 нм, друга – в межах 306–311 нм. Електронні спектри у лужних розчинниках (0,1 М та 1 М NaOH) також проявляють дві смуги в межах 201–224 нм (перша – коливальної структури), а друга в межах 306–308 нм. Спектри вбирання досліджуваної речовини у розчинниках кислого характеру (0,1 М та 1 М HCl; 0,1 М та 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) характеризуються трьома смугами. Перша – коливальної структури з максимумами у межах 201–214 нм, друга смуга проявляє максимуми за 283 нм, а третя – в межах 305–312 нм.

УФ-спектри варфарину у малополярних розчинниках (хлороформ та ацетонітрил) характеризуються двома смугами вбирання. Перша – в межах 204–241 нм, друга – в межах 312–319 нм.

Циклогексанові розчини аналізованої сполуки проявляють три смуги вбирання. Перша – коливальної структури з максимумами в межах 203–236 нм, друга – в межах 270–289 нм, третя – в межах 300–307 нм. Тонка структура всіх трьох смуг вбирання варфарину у циклогексані зумовлена його низькою полярністю [8].

На підставі результатів досліджень слід зробити висновок, що перша тонкоструктурна смуга вбирання є результатом  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів <sup>1</sup>L<sub>a</sub>-смуги фенільного радикала. Друга смуга вбирання у середньохвильовій частині спектра характерна тільки для розчинів варфарину у розчинниках кислого характеру (0,1 М та 1 М HCl; 0,1 М та 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і має максимуми за 283 нм, відноситься до <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-смуги і також відповідає  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходам бензольного характеру.

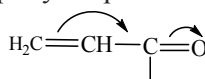
У всіх зазначених розчинниках спектри вбирання з максимумами в межах 305–319 нм безумовно виникають тільки в результаті  $p \rightarrow \pi$ -супряження бензольного циклу молекули варфарину натрію клатрату із еноном



## Висновки

1. Зняті УФ-спектри вбирання варфарину натрію клатрату у розчинниках нейтрального характеру (вода очищена, 95%-й етанол, метанол), полярних розчинниках (0,1 М та 1 М NaOH, HCl та H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та малополярних розчинниках (хлороформ, ацетонітрил, циклогексан) характеризуються у нейтральних та лужних розчинниках двома смугами вбирання, а у розчинниках кислого характеру та циклогексані – трьома смугами вбирання.

2. Перша смуга вбирання електронного спектра варфарину натрію клатрату в межах 201–241 нм є результатом  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу <sup>1</sup>L<sub>a</sub>-смуги. Друга смуга вбирання електронного спектра – в межах 270–289 нм – зумовлена  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом <sup>1</sup>L<sub>b</sub>-смуги. Третя смуга вбирання електронного спектра варфарину натрію клатрату у межах 300–319 нм спричиняється  $p \rightarrow \pi$ -супряженням енону з 4-оксикумаринним фрагментом молекули досліджуваної сполуки.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях / Державна Фармакопея України, 1-ше вид. – Харків: PIPEP, 2001. – С. 36–41. – Доп. 1. – 2004. – С. 1.
2. *Baselt R. C.* Disposition a Toxic Drug and Chemical in ma. Eighth Edition. Biomedical Publication. Foster City, California, USA. – 2008. – 1717 p.
3. *Дрововоз С. М., Гудзенко А. П., Бутка Я. А. и др.* Побочное действие лекарств – Харьков: «СНМ», 2010. – 480 с.
4. *Masrani K. V., Rama H. S., Vafna S. L.* Ultraviolet absorption spectra some substituted coumarins // *J. Appl. Chem. Biotechnol.* – 1994. – V. 24, N 6. – P. 331–341.
5. *Физер Л., Физер М.* Стероиды. – М., Мир, 1964. – 764 с.
6. *Гречана О. В.* Спектральна характеристика та електронна будова синтетичних похідних кумарину. Повідомлення I. Вивчення УФ-спектрів і електронної будови кумарину та 4-оксикумарину // *Фармац. журн.* – 2013. – № 2. – С. 76–84.
7. *Райхардт К.* Растворители и эффекты среды в органической химии. – М.: Мир, 1991. – 763 с.
8. *Браун Д., Флойд А., Сейнзберн М.* Спектроскопия органических веществ. – М.: Мир, 1992. – 300 с.
9. *Гречана О. В.* Спектральна характеристика та електронна будова синтетичних похідних кумарину. Повідомлення II. Вивчення УФ-спектрів дикумарину та етилбіскумацетату (неодикумарину) // *Фармац. журн.* – 2013. – № 3. – С. 67–73.
10. *Гречана О. В.* Спектрофотометричний метод кількісного визначення варфарину натрію клатрату в субстанції та таблетках // *Фармац. журн.* – 2013. – № 5. – С. 76–84.

Надійшла до редакції 22. 08. 2014.

*Е. В. Гречаная*

*Запорожский государственный медицинский университет*

## СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА

### С О О Б Щ Е Н И Е IV

#### ИЗУЧЕНИЕ УФ-СПЕКТРОВ ВАРФАРИНА НАТРИЯ КЛАТРАТА

**Ключевые слова:** варфарин, УФ-спектры, электронное строение, 4-оксикумарин, растворители, полосы поглощения, типы переходов электронов

## А Н Н О Т А Ц И Я

Варфарин – антагонист витамина К – был впервые разработан Wisconsin Alunini Research Foundation в 1947 г. Использование варфарина в лечении для уменьшения свертываемости крови способствует появлению целого ряда побочных эффектов – подавляется активность фактора, поддерживающего эластичность кровеносных сосудов; вытесняются из связи с белками любые лекарственные препараты, увеличивается их токсичность и их уровень в крови в свободном состоянии.

Исследование УФ-спектров варфарина проводили с использованием спектрофотометра SPECORD 200U214 (Германия). Измерение поглощения тестируемых растворов были сделаны в кварцевых кюветках с толщиной слоя 10 мм, электронные спектры изучали в диапазоне от 200 до 400 нм, графики спектров были построены в координатах  $A = F(\lambda)$ .

Для того, чтобы установить взаимосвязь между химической структурой варфарина, характером полос поглощения и для определения типов электронных переходов, изучали УФ-спектры вещества в двенадцати растворителях различной полярности. Изучение электронных спектров варфарина проводили на основе получения полос поглощения в нейтральных, полярных и низкополярных растворителях. Спектры варфарина в воде, 95%-м этаноле и метаноле характеризовались двумя полосами поглощения. Электронные спектры в щелочных растворителях также поглощали две полосы. Спектры поглощения вещества в растворителях кислой природы характеризовались тремя полосами. УФ-спектры варфарина в низкополярных растворителях (хлороформ и ацетонитрил) характеризуются двумя полосами поглощения. В циклогексане растворы анализируемого соединения обладали тремя полосами поглощения.

На основании результатов исследования следует сделать вывод, что первая группа адсорбции является результатом  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов  ${}^1L_a$ -полосы фенильного радикала. Вторая группа адсорбции в средневолевой части спектра характерна только для растворов варфарина в растворителях кислого характера и относится к  ${}^1L_b$ -диапазону и также соответствует  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу бензольного характера.

Пики адсорбции спектров в пределах 305–319 нм во всех растворителях возникают только в результате  $p \rightarrow \pi$ -сопряжения бензольного цикла с еноном в молекуле варфарина натрия клатрата.

SPECTRAL RESPONSE AND ELECTRONIC STRUCTURE OF SYNTHETIC COUMARIN DERIVATIVES

PART IV

STUDY OF THE UV-SPECTRA OF WARFARIN SODIUM CLATHRATE

**Key words:** warfarin, UV-spectra, electronic structure, 4-oxycoumarin, solvents, absorption bands, types of electronic transitions

ABSTRACT

Warfarin is a vitamin K antagonist that was first developed by Wisconsin Alunini Research Foundation in 1947. The use of warfarin in the treatment for decrease blood clotting, promotes the emergence of a number of side effects. Thus there is vascular fragility resulting suppression factor activity that supports the elasticity of blood vessels. Warfarin has a great affinity with proteins and displaces from connection any drugs, increases a toxicity, dramatically increasing their blood levels in the free state.

Study of the UV-spectra of warfarin was carried out using a spectrophotometer SPECORD 200U214 (Germany). Measuring the absorption of test solutions were made in quartz cuvettes with a layer thickness of 10 mm. Measuring the electronic spectra were performed in the range from 200 to 400 nm, and the graphs of spectra has been constructed in the coordinates  $A = f(\lambda)$ .

In order to establish the relationship between chemical structure and nature of warfarin's band absorption and to determine the types of electron transitions, we studied the UV-spectra of the substance in twelve solvents with the different polarity. The study of the electronic spectra of warfarin was conducted on the basis of obtaining of the absorption bands in the neutral, polar and low-polar solvents. The spectra of warfarin in water, 95% ethanol and methanol are characterized by two bands of absorption. Electronic spectra in alkaline solvents also have two bands absorption. Spectra of absorption of the substance in solvents acidic nature was characterized by three bands. UV-spectra of warfarin in low-polar solvents (chloroform and acetonitrile) are characterized by two bands absorption. The cyclohexane solutions of the analyzed compounds exhibit three bands of absorption.

Based on the results of our study, it must be concluded that the first band of adsorption is the result of  $\pi \rightarrow \pi^*$ -transitions  ${}^1L_a$ -bands of the phenyl radical. The second band of adsorption in medium spectrum is characteristic only of warfarin solutions in solvents of acidic character and refers to  ${}^1L_b$ -band and also corresponds to  $\pi \rightarrow \pi^*$  benzene character.

The peaks of adsorption spectra within the 305–319 nm certainly arise only as a result of  $p \rightarrow \pi$ -conjugation the benzene-cycle with enone of molecule warfarin sodium clathrate in all these solvents.

*Електронна адреса для листування з автором: 1310grechanaya@ukr.net*