

УДК 543.422:547.7:615.256:547.587.1

## ИССЛЕДОВАНИЕ САМОАССОЦИИИ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ СИЛДЕНАФИЛА МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Л.А.Яковишин, А.Л.Кузнецова, М.А.Рубинсон, В.И.Гришковец\*

Севастопольский национальный технический университет  
99053, г. Севастополь, Стрелецкая балка, Студгородок. E-mail: chemsevntu@rambler.ru

\* Таврический национальный университет им. В.И.Вернадского

*Ключевые слова: силденафил; ИК-спектроскопия; комплекс; ацетилсалициловая кислота; никотиновая кислота*

**Методом ИК-спектроскопии установлено, что в кристаллическом виде силденафил существует в лактамной форме и ассоциирован за счет водородных связей. Впервые получены молекулярные комплексы силденафила с никотиновой и ацетилсалициловой кислотами. Комплексообразование подтверждено ИК-спектроскопией.**

### **STUDY OF SELF-ASSOCIATION AND COMPLEX'S FORMATION OF THE SILDENAFIL BY IR-SPECTROSCOPY**

**L.A.Yakovishin, A.L.Kuznetsova, M.A.Rubinson, V.I.Grishkovets**

**The method of IR-spectroscopy is installed that in crystalline type sildenafil exists in the lactam form and is associated to account of the hydrogen bonds. For the first time molecular complexes of the sildenafil are received with nicotinic and acetylsalicylic acids. The complex's formation is confirmed by IR-spectroscopy.**

### **ДОСЛІДЖЕННЯ САМОАСОЦІАЦІЇ І КОМПЛЕКСООУТВОРЕННЯ СИЛДЕНАФІЛУ МЕТОДОМ ІЧ-СПЕКТРОСКОПІЇ**

**Л.О.Яковішин, Г.Л.Кузнецова, М.А.Рубінсон, В.І.Гришковець**

**Методом ІЧ-спектроскопії встановлено, що в кристалічному вигляді силденафіл існує в лактамній формі та асоційований за рахунок водневих зв'язків. Вперше отримані молекулярні комплекси силденафілу з нікотиновою та ацетилсалициловою кислотами. Комплексоутворення підтверджено ІЧ-спектроскопією.**

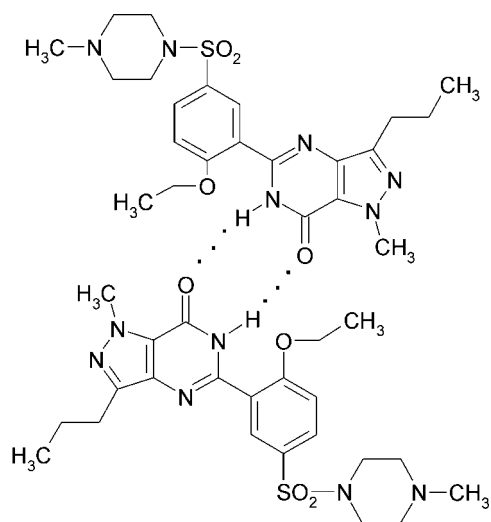
Силденафил в виде цитрата (виагра, дженагра) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных лекарственных препаратов для лечения эректильной дисфункции [1, 2]. Являясь первым представителем класса ингибиторов фосфодиэстеразы 5-ого типа [3], виагра не утратила своего значения и применяется с другими новыми препаратами этой фармакологической группы — варденафилом и тадалафилом [4].

Изучение химических и физико-химических взаимодействий между различными лекарственными веществами является важной задачей, т. к. такого рода взаимодействия могут повлиять на фармакологическую активность веществ. Взаимодействие силденафила с лекарственными веществами различных фармакологических групп, в частности его молекулярное комплексообразование, остается еще до конца неизученным. Недавно получен молекулярный комплекс силденафила с тритерпеновым гликозидом  $\alpha$ -хедерином, являющимся одним из действующих веществ противокашлевых препаратов растительного происхождения геделикса и проспана [5-7].

Установлено, что виагра в комбинации с аспирином не влияет на время кровотечения. При

этом сведения о безопасности применения виагры при заболеваниях, сопровождающихся кровотечениями, отсутствуют [8]. Влияние виагры на жаропонижающий, противовоспалительный и анальгетический эффекты аспирина не изучалось. Виагра является сосудорасширяющим средством и приводит к снижению артериального давления. Данных о взаимодействии виагры с никотиновой кислотой, которая также обладает сосудорасширяющим действием [9], нет. Кроме того, никотиновая кислота, как и аспирин, являются веществами ароматической природы и имеют некоторое структурное сходство. Ранее молекулярное комплексообразование силденафила с ацетилсалициловой и никотиновой кислотами не изучалось.

**Самоассоциация силденафила.** В ИК-спектре основания силденафила идентифицировали характерные интенсивные полосы поглощения “амид I” при  $1670\text{ см}^{-1}$  (асимметричные колебания CO-группы с участием связей CN, C—C—O и C—N—C) и “амид II” при  $1565\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания связей NH). Полоса средней интенсивности “амид III” (плоские деформационные колебания NH-групп) обнаружена при  $1275\text{ см}^{-1}$ .



Схема

Валентные колебания связи NH проявляются в спектре в виде широкой полосы при  $3390\text{ см}^{-1}$ , полосы средней интенсивности при  $3295\text{ см}^{-1}$  и слабой полосы при  $3050\text{ см}^{-1}$ . Интенсивные полосы характерны для валентных колебаний связи SO. При  $1140\text{ см}^{-1}$  найдена полоса симметричных, а при  $1340\text{ см}^{-1}$  — полоса асимметричных валентных колебаний этой связи. Валентные колебания связи S—N поглощают при  $920\text{ см}^{-1}$ , а валентные колебания связи C—S — при  $560\text{ см}^{-1}$ .

Валентные колебания связей C—H в группах  $\text{CH}_3$  и  $\text{CH}_2$  проявляются при  $2910\text{ см}^{-1}$ . На низкочастотной стороне полосы  $\nu_{\text{CH}}$  наблюдаются два слабых сигнала с частотой  $2785$  и  $2850, \text{ см}^{-1}$ , связанные со свободной неподеленной электронной парой атома азота [10]. На высокочастотной стороне полосы  $\nu_{\text{CH}}$  ( $3040\text{--}3025\text{ см}^{-1}$ ) отмечено несколько полос поглощения ароматических C—H связей. Повышенная интенсивность полос поглощения валентных колебаний C—C связей бензольного кольца ( $1550, 1445$  и  $1375\text{ см}^{-1}$ ) объясняется наличием полярных заместителей. Область ниже  $900\text{ см}^{-1}$  ( $815, 775, 725$  и  $675\text{ см}^{-1}$ ) характерна для неплоских деформационных колебаний связей C—H ароматического кольца.

Известно, что область валентных колебаний связи C—N находится в диапазоне  $1230\text{--}1030\text{ см}^{-1}$  [10], однако в циклических аминах поглощение происходит при нижних значениях указанного диапазона. У сildenфила это полоса с поглощением при  $\sim 1050\text{ см}^{-1}$ .

Для сildenфила, как и некоторых других гетероциклических оснований, характерна лактам-лактимная таутомерия. Данные ИК-спектроскопии указывают на то, что в кристаллическом виде он существует в виде лактамной формы, т.к. в спектре в области  $\sim 1610\text{ см}^{-1}$  отсутствуют валентные колебания связи C=N [11], но имеется полоса поглощения связи CO при  $1670\text{ см}^{-1}$ .

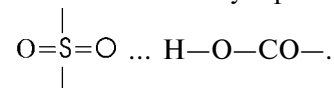
Низкое значение интенсивной полосы  $\nu_{\text{CO}}$  указывает на ее участие в образовании водородной связи. Наличие нескольких полос поглощения

NH-групп, их интенсивность и форма также указывают на образование водородной связи, т. к. в случае отсутствия ассоциации обнаруживается только одна узкая полоса поглощения в области  $3440\text{--}3420\text{ см}^{-1}$  [12]. На ассоциацию молекул сildenфила указывает и повышенное значение  $\nu$  для полосы “амид II” [12]. С учетом вышесказанного и особенностей строения сildenфила можно предположить, что его молекулы ассоциированы за счет образования прочных водородных связей, образуя в твердом состоянии циклические димеры, что характерно для ряда гетероциклических оснований (схема).

**Молекулярный комплекс сildenфила с ацетилсалициловой кислотой.** В ИК-спектре комплекса сildenфила с ацетилсалициловой кислотой обнаружены группа полос поглощения при  $\sim 2300\text{ см}^{-1}$  (“аммонийная полоса”  $\nu_{\text{NH}} + [10]$ ), интенсивные полосы асимметричных колебаний групп CO при  $1750\text{ см}^{-1}$  ( $-\text{COCH}_3$ ),  $1675\text{ см}^{-1}$  (CO сildenфила),  $1600\text{ см}^{-1}$  (CO карбоксилата  $\text{COO}^-$ ), интенсивная уширенная полоса симметричных колебаний групп CO ( $1450\text{--}1360\text{ см}^{-1}$ ), а также полоса с  $\nu 925\text{ см}^{-1}$ , отнесенная к валентным колебаниям связи S—N. В области ниже  $900\text{ см}^{-1}$  отмечены полосы неплоских деформационных колебаний связей C—H ароматических колец. В области  $3400\text{--}3000\text{ см}^{-1}$  наблюдаются полосы поглощения ассоциированных групп OH и NH [12, 13].

Анализ спектральных данных показал, что CO-группа сildenфила практически не участвует в ассоциации с аспирином, т. к.  $\Delta\nu_{\text{asCO}}$  составляет всего  $5\text{ см}^{-1}$ . Напротив, уменьшение частоты поглощения связи CO карбоксильной группы аспирина в комплексе на  $\sim 60\text{ см}^{-1}$  свидетельствует о повышении полярности связи CO и об ее участии во взаимодействии с сildenфилом. При этом, очевидно, происходит протонирование атомов азота пиразольного и N-метилпиперазинового колец сildenфила карбоксильной группой аспирина.

Колебания SO-связей в комплексе обнаружены в виде интенсивных полос поглощения при  $1300\text{--}1290\text{ см}^{-1}$  (асимметричные колебания) и  $1175\text{ см}^{-1}$  (симметричные колебания). Изменение частот поглощения по сравнению с индивидуальным сildenфилом составляет, соответственно,  $40\text{--}30\text{ см}^{-1}$  и  $35\text{ см}^{-1}$ . Такие изменения могут указывать на дополнительную ассоциацию молекул также с участием группы  $\text{SO}_2$  сildenфила и карбоксильной группы аспирина путем образования межмолекулярной водородной связи



**Комплекс сildenфила с никотиновой кислотой.** Полоса поглощения асимметричных колебаний CO-групп сildenфила в комплексе сместилась на  $-65\text{ см}^{-1}$ , а в никотиновой кислоте — на  $-70\text{ см}^{-1}$ , что указывает на повышение полярности CO-связи как сildenфила, так и никотиновой кис-

лоты. В спектре комплекса для никотиновой кислоты отмечено понижение  $\nu_{\text{CO}}$  на  $10 \text{ см}^{-1}$ , а также наблюдается смещение центра широкой характеристической полосы колебаний  $\text{NH}^+$  по сравнению с индивидуальной никотиновой кислотой с 1900 до  $2000 \text{ см}^{-1}$ . Причем для индивидуального силденафила при  $2000 \text{ см}^{-1}$  поглощение практически не наблюдается. В ИК-спектре комплекса не обнаружены широкие полосы при  $\sim 2800$  и  $\sim 2425 \text{ см}^{-1}$ , характерные для никотиновой кислоты, однако присутствует широкая полоса при  $\sim 2625 \text{ см}^{-1}$  и интенсивные пики в области  $2300\text{--}2350 \text{ см}^{-1}$ . Возможно, это связано с электростатическими взаимодействиями цвиттер-ионной формы никотиновой кислоты с СО-группой силденафила. Кроме того, повышение полярности СО-связи силденафила также может быть объяснено ее участием в образовании межмолекулярных водородных связей с карбоксильной группой, а также и азотом никотиновой кислоты.

#### Экспериментальная часть

Таблетки лекарственного средства виагра (производитель фирма "Pfizer PGM", Франция; UA/0313/01/02) измельчали после удаления оболочки и извлекали силденафил 3,5% водным раствором аммиака. Смесь фильтровали и к фильтрату добавляли хлороформ. Полученный хлороформный раствор препаративно разделяли на силикагеле КСК (фракция 5-17 мкм, LaNema, Чехия) при элюировании метанолом. ТСХ-анализ проводили на аналитических пластинках Sorbfil марки ПТСХ-П-А-УФ-254 ("Сорбполимер", Российская Федерация) с размером частиц силикагеля 5-17 мкм (тип сорбента СТХ-1А, алюминиевая подложка), элюент метанол. Силденафил детектировали с помощью источника УФ-излучения в виде пятна синего цвета ( $R_f 0,6$ ) [14].

Комплексы получали путем смешивания метанольных растворов, содержащих по 1 ммоль силденафила и ацетилсалициловой кислоты, а также по 1 ммоль силденафила и никотиновой кислоты. Полученные смеси выдерживали при  $40\text{--}50^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часов при постоянном перемешивании. Метанол отгоняли в вакууме.

ИК-спектры получали на приборе "Specord" IR 75 в таблетках с КВг.

**ИК-спектр силденафила** (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3390 (NH), 3295 (NH), 3050 (NH), 3040-3025 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ),

2910 (CH), 2850 (NH), 2785 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ), 2350 (NH), 1670 (CO), 1565 (NH), 1550 (Ar), 1445 (Ar), 1375 (Ar), 1340 (SO), 1275 (C—O— $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1238 (NH), 1140 (SO), 1050 (CN), 1015 (Ar), 920 (SN), 815 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 775 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 725 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 675 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 560 (CS).

**ИК-спектр аспирина** (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3000-2500 (OH), 3060 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 2910 (CH), 1735 ( $\text{CO}_{\text{Ac}}$ ), 1660 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 1600 (Ar), 1410 (OH и СО димеров), 1360 ( $\text{CH}_3$ ),  $\sim 1270$  ( $\text{COC}_{\text{Ac}}$ ),  $\sim 1160$  (OH и СО димеров,  $\text{C}_{\text{ArO}}$ ), 1075 (Ar), 1025 ( $\text{COC}_{\text{Ac}}$ ), 1010 (Ar), 910 (Ar), 780 (Ar), 750 (Ar).

**ИК-спектр комплекса аспирина и силденафила** ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ , КВг): 3400-3000 (OH, NH), 3065-3025 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 2910 (CH),  $\sim 2300$  ( $\text{NH}^+$ ), 1750 ( $\text{CO}_{\text{Ac}}$ ), 1675 (CO), 1600 (CO), 1560 (NH), 1300-1290 (SO,  $\text{COC}_{\text{Ac}}$ ), 1175 (SO,  $\text{C}_{\text{ArO}}$ ), 925 (SN), 900 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 846 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 800 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 760 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 560 (CS).

**ИК-спектр никотиновой кислоты** (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ):  $\sim 3400$  (OH), 3065 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ),  $\sim 2800$  ( $\text{CNH}^+$ ),  $\sim 2425$  ( $\text{CNH}^+$ ),  $\sim 2275$  ( $\text{CNH}^+$ ),  $\sim 1900$  ( $\text{CNH}^+$ ), 1675 (CO), 1585 (Ar), 1495 (Ar), 1400 (OH, CO), 1275 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ , OH, CO), 1165-1075 (Ar), 1010 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 810 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 740 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 675 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 635 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ).

**ИК-спектр комплекса силденафила с никотиновой кислотой** (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ):  $\sim 3400$  (OH, NH), 3070-3025 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 2925 (CH),  $\sim 2625$  ( $\text{NH}^+$ ), 2345 ( $\text{NH}^+$ ), 2305 ( $\text{NH}^{\text{M}}$ ),  $\sim 2000$  ( $\text{NH}^+$ ), 1605 (CO), 1515 (NH), 1475 (Ar), 1390 (CO, Ar), 1300 (SO), 1100 (SO), 1050 (CN), 1020 (Ar,  $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 935 (SN), 800-400 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 560 (CS).

#### Выводы

1. Установлено, что молекулы силденафила в кристаллическом виде существуют в лактамной форме и ассоциированы за счет образования водородных связей.

2. Впервые получены комплексы силденафила с ацетилсалициловой и никотиновой кислотами.

3. Комплексообразование силденафила с ацетилсалициловой кислотой происходит с участием карбоксильной группы кислоты и атомов азота пиразольного и N-метилпиперазинового колец силденафила, а также его  $\text{SO}_2$ -группы.

4. Взаимодействие силденафила с никотиновой кислотой связано с электростатическим взаимодействием цвиттер-ионной формы никотиновой кислоты и СО-группы силденафила, а также с образованием межмолекулярных водородных связей.

#### Литература

1. Drewes S.E., George J., Khan F. // *Phytochemistry*. — 2003. — Vol. 62. — P. 1019-1025.
2. Возіанов О.Ф., Горпинченко І.І., Бойко М.І. // *Урол.* — 2000. — №4. — С. 60-65.
3. Dale D.J., Dunn P.J., Golightly C. et al. // *Organic Process Res. & Develop.* — 2000. — Vol. 4, №1. — P. 17-22.
4. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. // *Фарматека.* — 2004. — №3/4. — С. 1-4.
5. Яковичин Л.А., Рубинсон М.А., Кузнецова А.Л. и др. // *Ученые записки ТНУ. Сер. "Биология, химия"*. — 2006. — Т. 19 (58), №1. — С. 179-182.
6. Яковичин Л.А., Гришковец В.И. // *ХПС.* — 2003. — №5. — С. 417-418.
7. Яковичин Л.А., Возжсова М.А., Кузнецова А.Л., Гришковец В.И. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вып. 1 (9). — С. 57-59.

8. *Виагра (viagra). Инструкция по применению (информация для специалистов).* — Представительство компании “Pfizer Н.С.Р. Corp.” в Украине.
9. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — 13-е изд.* — Х.: Торсинг, 1997. — Т. 2 — 592 с.
10. *Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений.* — М.: Мир, 1965. — 216 с.
11. *Иванов С.П., Старикова З.А., Муринов Ю.И. Матер. I Междунар. молодежной конф.-школы по синтезу и строению супрамоп. соед., 27-31 авг. 2002 г.* — Казань, 2002. — С. 45-48.
12. *Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектроископии в органической химии.* — М.: Изд-во МГУ, 1979. — 240 с.
13. *Смит А. Прикладная ИК-спектроископия. Основы, техника, аналитическое применение.* — М.: Мир, 1982. — 328 с.
14. *Яковичин Л.А., Возжжова М.А., Кузнецова А.Л., Гришкорец В.И. Тез. докл. Всеукр. конф. “Прикладная физическая химия”, 14-18 сент. 2004 г.* — Алушта, 2004. — С. 146.

Надійшла до редакції 09.06.2007 р.