

Ю. А. Карбаинов¹, А. М. Гусакова², В. Д. Филимонов¹**О КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОМ ПОДХОДЕ В ОЦЕНКЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАРДИЛА И ЭНАЛАПРИЛА**¹ Томский политехнический университет;² Томский НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

В настоящее время артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди имеющихся на Российском рынке антигипертензивных средств наиболее распространенными и часто назначаемыми являются антагонист кальция кардил и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл.

С целью оптимизации терапии необходима своевременная информация о количественном содержании данных лекарственных средств в организме пациентов. В связи с этим актуальность приобретает разработка экспресс-методик определения кардила и эналаприла в биологических средах.

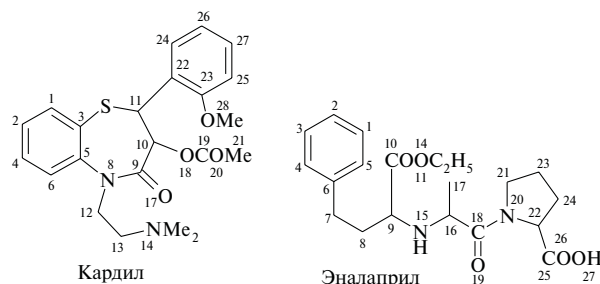
В работе использован метод инверсионной вольтамперометрии, основанный на предварительном электрохимическом накоплении анализируемого объекта на поверхности рабочего электрода при постоянном значении потенциала в виде осадка трудно растворимого соединения с последующим его растворением. Данный метод выгодно отличается от известных физических и физико-химических методов контроля кардио-препаратов своей простотой, избирательностью, экспрессностью [1, 2].

Эксперимент проводили с использованием в качестве стандартных веществ субстанции кардила, предоставленной фирмой Godeske AG (Германия, Дрезден) и эналаприла — KRKA (Словения) и применением воды бидистиллированной и химических реактивов квалификации ос.ч. и х.ч.

На рисунке (а) представлены поляризационные кривые кардила, снятые нами на фоне буферного раствора Бриттона-Робинсона (рН = 7,4) с использованием стеклоуглеродного электрода. Согласно экспериментальным данным, сначала при значении потенциала электрода, равного $E_n = 0,3$ В (относительно

хлорсеребряного электрода) идет процесс концентрирования кардила на электроде. Далее, при изменении потенциала электрода в сторону его более отрицательных значений, снимается поляризационная кривая в виде катодного пика с потенциалом пика $E_p = -(0,85 - 0,9)$ В.

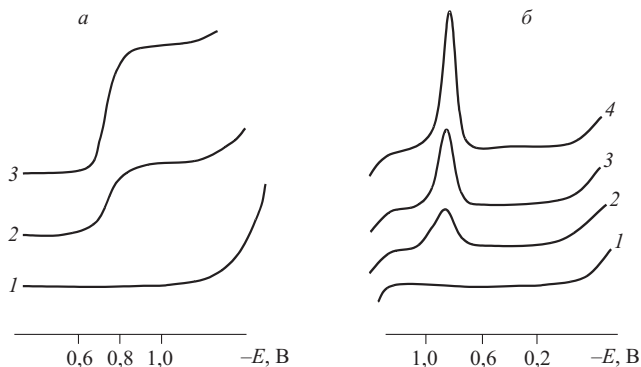
Условия вольтамперометрического определения эналаприла существенно отличаются от таковых для кардила. Во-первых, его определение проводили на ртутно-пленочном электроде. Во-вторых, предварительный электролиз проводили при $E_n = -1,35$ В (относительно хлорсеребряного электрода), то есть в достаточно отрицательной области потенциалов. В качестве фонового раствора использовали 0,01 моль/л раствор КСl. По окончании электролиза значение потенциала электрода линейно изменяли в сторону его менее отрицательных значений и снимали поляризационную кривую (рисунок, б).



В работе был проведен подробный квантово-химический анализ реакций одноэлектронного переноса с участием кардила и эналаприла с образованием катион- и анион-радикалов, в некотором приближении моделирующих процессы электрохимического окисления и восстановления:

Таблица 1
Рассчитанные значения теплот образования, энергии ионизации и средства к электрону кардила и эналаприла

Соединение	Теплота образования, ΔH , кДж/моль	Изменение теплоты образования, $\Delta(\Delta H)$, кДж/моль	Энергия	
			ионизации, $E_{ВЗМО}$, эВ	средства к электрону, $E_{НВМО}$, эВ
Кардил	-360,76	-	-8,83	-0,548
Катион-радикал кардила	+423,565	+784,32	-	-
Анион-радикал кардила	-479,19	-118,43	-	-
Эналаприл	-883,02	-	-9,46	-0,33
Катион-радикал эналаприла	-22,19	+860,83	-	-
Анион-радикал эналаприла	-866,93	+16,09	-	-



Поляризационные кривые кардила (а) и эналаприла (б): а — условия определения: фон Бриттона-Робинсона (рН = 7,43), $E_n = 0,3$ В, $t_s = 60$ с, $w = 20$ мВ/с; 1 — фоновая линия; 2 — концентрация кардила: $1 \cdot 10^{-3}$; 3 — $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л; б — условия определения: фон 0,01 моль/л раствор КСl, $E_n = -1,3$ В, $t_s = 300$ с, $w = 50$ мВ/с; 4 — фоновая линия; 5 — концентрация эналаприла: $1,06 \cdot 10^{-4}$; 6 — $1,59 \cdot 10^{-4}$; 7 — $2,12 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

Таблица 2

Распределение зарядов на соответствующих атомах в кардиле и эналаприле, их анион-радикалах

Кардил			Эналаприл		
№ атома	Молекулярная форма	Анион-радикал	№ атома	Молекулярная форма	Анион-радикал
1, С	-0,047	-0,092	1, С	-0,100	-0,116
2, С	-0,113	-0,118	2, С	-0,107	-0,239
3, С	-0,206	-0,218	3, С	-0,094	-0,100
4, С	-0,063	-0,207	4, С	-0,100	-0,104
5, С	-0,029	-0,129	5, С	-0,112	-0,132
6, С	-0,127	-0,07	6, С	-0,077	-0,191
7, S	+0,067	-0,147	7, С	-0,077	-0,042
8, N	+0,015	+0,051	8, С	-0,116	-0,119
9, С	+0,237	+0,251	9, С	-0,065	-0,059
10, С	+0,068	+0,091	10, С	+0,372	+0,371
11, С	-0,078	-0,152	11, O	-0,271	-0,268
12, С	-0,093	-0,070	12, С	+0,078	+0,077
13, С	-0,089	-0,115	13, С	-0,125	-0,124
14, N	-0,074	-0,075	14, O	-0,367	-0,394
15, С	-0,087	-0,087	15, N	-0,060	-0,079
16, С	-0,102	-0,105	16, С	-0,081	-0,082
17, O	-0,343	-0,414	17, С	-0,117	-0,112
18, O	-0,239	-0,237	18, С	+0,230	+0,154
19, С	+0,384	+0,374	19, O	-0,354	-0,432
20, С	-0,116	-0,123	20, N	-0,068	-0,099
21, O	-0,381	-0,400
28, O	-0,199	-0,205	26, O	-0,390	-0,454
			27, O	-0,303	-0,307



Для этого с помощью метода РМЗ мы впервые провели оптимизацию геометрии обоих исходных субстратов, их катион- и анион-радикалов и вычислили теплоты образования ΔH и энергии высших занятых ВЗМО и низших вакантных НВМО орбиталей (табл. 1).

Расчеты показывают, что оба исходных соединения имеют относительно низкоэнергетические НВМО (-0,55 и +0,33 эВ, соответственно), т.е. способны сравнительно легко принимать на эти орбитали электроны, давая анион-радикалы. С другой стороны, обе ВЗМО этих соединений, отражающие потенциалы ионизации, лежат в сравнительно высокоэнергетической области (-8,83 и -9,46 эВ).

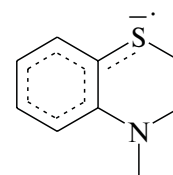
Оценка относительной стабильности кардила, эналаприла и их ион-радикальных частиц показывает, что анион-радикалы обоих субстратов существенно более устойчивы, чем соответствующие катион-радикалы.

Таким образом, и исходное электронное состояние изучаемых соединений, и изменения теплот образования при одноэлектронном переносе одинаковым образом предсказывают, что кардил и эналаприл должны существенно легче подвергаться электрохимическому восстановлению, нежели окислению. Следовательно, получаемые сигналы, по всей вероятности, отражают электрохимическое восстановление.

Для приближения к пониманию механизмов электрохимического восстановления важно рассмотреть электронные распределения анион-радикалов кардила (АРК) и эналаприла (АРЭ). В табл. 2 приведены вы-

численные значения электронных плотностей обоих субстратов, а также АРК и АРЭ. Сопоставление кардила и АРК показывает, что относительные возрастания электронных плотностей в АРК наибольшие для атома серы S7 и *орто*-, *пара*-атомов углерода ароматического кольца, находящегося в сопряжении с серой (С5, С4 и, отчасти, С1). Электронные плотности на остальных атомах кардила и АРК практически одинаковы. Молекулярная орбиталь АРК, занятая неспаренным электроном с энергией 0,73 эВ, локализована главным образом на сульфидном атоме серы и сопряженном с ним фенильном ядре.

Геометрия молекулы АРК отличается от геометрии кардила прежде всего двумя параметрами — длинами связей С3-S7 и S7-C11 при относительном сходстве других характеристик. Первая из них при переходе от кардила к АРК заметно укорачивается от 0,1765 до 0,1727 ($\Delta 0,0038$), а вторая, напротив, еще более заметно удлиняется от 0,1858 до 0,1927 ($\Delta 0,0069$).



Приведенные результаты дают веские основания полагать, что первой стадией в дальнейших электрохимических превращениях АРК является разрыв связи бензотиоазепинового фрагмента по связи S7-C11 с образованием интермедиата. Последний может стабилизироваться через стадии деацетоксилирования и димеризации, давая относительно стабильный неопределяемый дисульфид как конечный продукт электрохимического восстановления.

Определенным подтверждением предполагаемой схемы электрохимического восстановления служит тот факт, что образование дисульфидов — весьма распространенный процесс при электрохимических превращениях меркаптанов [3].

Расчеты молекулы эналаприла показывают, что его НВМО (0,33 эВ) практически полностью локализована на фенильном ядре. Однако образующаяся в результате электронного переноса одноэлектронная орбиталь АРЭ (энергия 2,00 эВ), напротив, сильно делокализована практически по всей молекуле, несмотря на то, что существенные повышения электронных плотностей при переходе от эналаприла к АРЭ наблюдаются только для атомов С6 и С2 фенильного кольца (табл. 1). Это обстоятельство пока не позволяет на основании только квантово-химического анализа предложить обоснованные пути превращения АРЭ после стадии электрохимического восстановления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. А. Ивановская, *Ж. анал. химии*, **49(9)**, 1676 – 1678 (1994).
2. А. П. Томилова, Л. Г. Феоктистова (ред.), *Электрохимия органических соединений*, Мир, Москва (1976), сс. 231 – 234.
3. O. Hammerich, J. H. P. Utley, L. Ebersson, *Abstr. of the 4th Ed. Org. Electrochem.*, New York (2001), pp. 1005 – 1034.

Поступила 12.11.02