02

Исследование фотолиза парацетамола в воде под действием ультрафиолетового излучения

© О.К. Базыль[1], О.Н. Чайковская[1,2], Е.Н. Бочарникова[1,2,¶], Н.П. Безлепкина[1,2], А.В. Спирина[2], Г.В. Майер[1]

[1] Томский государственный университет,
Томск, Россия
[2] Институт электрофизики Уральского отделения РАН,
Екатеринбург, Россия
[¶] e-mail: bocharnikova.2010@mail.ru

Поступила в редакцию 15.11.2024 г.
В окончательной редакции 02.02.2025 г.
Принята к публикации 02.02.2025 г.

Экспериментально и теоретически исследованы электронные спектры парацетамола в воде после воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения. Теоретические исследования выполнены квантово-химическим методом частичного пренебрежения дифференциальным перекрыванием. Наблюдалось образование комплексов парацетамола с водой состава 1 : 1. Результаты расчетов выявили химические связи парацетамола, разрыв которых приводит к образованию ряда фотопродуктов. Рассчитаны спектры электронного поглощения идентифицированных фотопродуктов и их комплексов с анионом парацетамола с целью интерпретации изменений в электронном спектре поглощения парацетамола после воздействия УФ излучением. Результаты расчета показали, что разрыв химических связей и образование фотопродуктов парацетамола происходит в синглетном состоянии по механизму предиссоциации. Результаты расчетов соответствуют экспериментальным данным. Идентификация трех фотопродуктов (2-амино-5-гидроксиацетофенон, параминофенол, пероксиэфир), образующихся в результате разрыва одинарных связей фрагмента $CNHCOCH_3$, подтверждена расчетами. Показано, что полоса в спектре поглощения в области $\lambda_{max} = 380$ nm после УФ облучения парацетамола в воде образована структурой, состоящей из комплекса с Н-связью по кислороду карбоксильной группы аниона парацетамола с основным фотопродуктом его распада — 2-амино-5-гидроксиацетофеноном.

Ключевые слова: парацетамол, поглощение, фотолиз, флуоресценция, комплексы с Н-связью.

DOI: 10.61011/OS.2025.02.59967.7330-24

1. Введение

Парацетамол является безрецептурным „бытовым анальгетиком“ благодаря своим обезболивающим и жаропонижающим свойствам, безопасен и эффективен в рекомендуемых дозах при лечении лихорадки и острой боли. Однако его передозировка может привести к гепатотоксичности, острой печеночной недостаточности и другим нарушениям в работе организма, развивающимся в результате накопления в организме параминофенола — метаболита парацетамола [1–6]. Загрязнение окружающей среды парацетамолом происходит выбросами отходов фармацевтических предприятий, больниц, сельскохозяйственного производства и самого человека, что подтверждено обнаружением вещества в поверхностных, сточных и питьевой водах по всему миру [7–11]. Это приводит к необходимости создания различных технологий уничтожения (или снижения вреда) загрязняющих природу веществ [12,13]. Сточные воды, содержащие парацетамол, в основном очищаются с помощью процессов химического окисления [14]. Хотя современные химические методы обработки, например с помощью многофункционального магнитного композита (Ma-MgMnLDO-a) [14], доступны для удаления этих загрязняющих веществ, но жесткие условия реакции, образование вторичных загрязняющих веществ и высокие эксплуатационные расходы, связанные с этими методами, часто делают их нежелательным выбором. Авторы [10] исследовали деградацию парацетамола в естественных условиях в почве и установили, что он преобразуется в другие метаболиты. В образцах почвы после инкубации кроме самого парацетамола обнаружили еще одиннадцать метаболитов, включая пара-аминофенол, малеиновую кислоту, анилин, гидрохинон, 3-гидроксиацетаминофен, N-ацетил-р-бензохинонимин, катехол, димерную форму парацетамола, метацетин, 4-метоксифенол и фенол [10]. Промежуточные побочные продукты распада парацетамола могут обладать различной токсичностью, некоторые из которых даже более вредны, чем исходное соединение, поэтому контроль и идентификация продуктов распада являются важнейшей задачей при исследовании различных процессов деградации, чтобы снизить токсикологическую нагрузку. На этом пути решения экологических проблем невозможно обойтись без глубокого изучения физико-химических свойств как самих загрязняющих природу веществ, так и продуктов их трансформации под действием различных внешних факторов, среди которых

важное место занимают УФ-ВИД излучения. Таким образом, решение задач разрушения лекарственных препаратов под действием светового излучения различной энергии является частью экологической проблемы сохранения условий для нормального функционирования окружающей среды и человека.

Исходя из сказанного становится понятной и необходимой цель нашего изучения свойств продуктов фотолиза исследуемой молекулы. Это исследование возможно различными методами. Регистрация спектров электронного поглощения при облучении источниками УФ излучения с различными длинами волн возбуждения и мощностью позволяет выявить образование фотопродуктов парацетамола, их временные изменения, области поглощения, а также изменения энергетических схем фотопродуктов, проявляющиеся в наличии флуоресценции, ее разгорании или угасании, а также смещении длины волны излучения. Однако эти исследования не могут определить структуру образующихся фотопродуктов. Установить химическую структуру фотопродукта помогают физические методы ЯМР, ЭПР, хроматография [15,16], хотя процессы расшифровки этих спектров занимают много времени и не всегда дают однозначные результаты при интерпретации. Важное место в процессе интерпретации продуктов фотолиза занимают квантово-химические методы расчета свойств исходных соединений и их фотопродуктов, фиксируемых, но мало живущих, а также тех свойств молекул, непосредственное измерение которых невозможно. Использование комплексного подхода при исследовании фотолиза парацетамола позволяет устранить разрыв между результатами предыдущих и новых исследований.

2. Методика исследования

2.1. Экспериментальная часть

При экспериментальном исследовании электронных спектров парацетамола использовано соединение, синтезированное коммерческой фирмой CDH (артикул 001205) с гарантированной чистотой 99%. Для получения матричного раствора парацетамола при концентрации 1 mM сухую навеску растворяли в дистиллированной воде с помощью ультразвуковой мешалки. Спектры поглощения и флуоресценции исследуемых растворов регистрировали на спектрофотометре VARIAN Cary 5000 UV-VIS-NIR и спектрофлуориметре VARIAN Cary Eclipse (AgilentTech., США-Нидерланды-Австралия) при комнатной температуре в области от 190 до 600 nm. Для измерения использовалась кварцевая кювета с длиной оптического пути 10 mm. Ошибка измерения длины волны поглощения и флуоресценции составляет ± 1 nm.

Экспериментальное исследование фотолиза парацетамола проводили в условиях облучения в стационарном фотореакторе, который представляет собой экспериментальную установку по исследованию механизмов воздействия УФ излучения различной длины волны и мощности на органические соединения, подробное описание которой было представлено в работе [17]. В качестве источников УФ облучения в стационарном фотореакторе использованы эксилампа KrCl (222 nm) и УФ бактерицидный облучатель ОУФб-04 (спектральный диапазон излучения от 180 до 275 nm) с кварцевой лампой ДКБ(У)-9. Для облучения был приготовлен водный раствор парацетамола с концентрацией 0.05 mM объемом 90 ml. Контрольное время облучения составило 0, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 и 128 min. В процессе облучения отбирались пробы для регистрации спектров поглощения, флуоресценции и возбуждения флуоресценции.

2.2. Хроматографический анализ продуктов трансформации парацетамола

Хроматографический анализ проведен в центре коллективного пользования УРФУ в лаборатории „Комплексные исследования и экспертная оценка органических материалов“. Исследование состава образцов проводили на жидкостном хроматографе „Agilent 1290 Infinity II“, сопряженном с квадрупольвремяпролетным масс-спектрометром „Agilent 6545 Q-TOF LC/MS“, на колонке с обращенной фазой „Zorbax Eclipse Plus C18“ размерами $2.1\,\text{mm} \times 100\,\text{mm} \times 1.8\,\mu\text{m}$ (Agilent, p/n 959758-902), дополнительно защищенной предколонкой размерами $2.1\,\text{mm} \times 5\,\text{mm} \times 1.8\,\mu\text{m}$. В качестве компонентов подвижной фазы использовали водный раствор 20 mM формиата аммония с добавлением 0.1% (объемных) муравьиной кислоты (компонент А) и метанола (компонент Б). Хроматографическое разделение осуществляли в градиентном режиме, используя первоначальную изократическую ступень с 5% (объемных) содержанием метанола в течение 1 h, а затем линейно изменяли содержание метанола в подвижной фазе от 5 до 30% (объемных) за 10 h, выдерживали конечный состав в течение 1 h, после чего увеличивали содержание метанола до 85% (объемных) за 1 h и выдерживали этот состав в течение 3 h. Общее время анализа составило 15 h. Скорость потока подвижной фазы 0.25 ml/min. Температуру термостата колонки устанавливали на 30 °C.

Масс-спектрометр работал с источником ионизации электрораспылением в режиме ионизации положительно или отрицательно (галловая кислота) заряженных ионов. В качестве высушивающего газа использовался азот, подаваемый со скоростью 8–10 l/min при температуре 320–350 °C. Температура перегревающего газа 400 °C при подаче со скоростью 12 l/min. Напряжение на фрагменторе 90 V, напряжение на капилляре 3500 V. Запись масс-спектров осуществлялась в диапазоне m/z 70–1700 в МС-режиме и m/z 30–600 в МС/МС-режиме. Погрешность измерения значения m/z менее 5 ppm. Спектры МС/МС получены в результате диссоциации, индуцированной соударением (ДИС) с

молекулами азота при значениях энергии соударений в диапазоне 10–20 eV. Настройка прибора и коррекция точности определения масс проводилась автоматически в реальном времени с использованием стандартных калибровочных растворов, рекомендованных производителем прибора.

2.3. Квантово-химические расчеты

Квантово-химические расчеты выполнены полуэмпирическим методом частичного пренебрежения дифференциальным перекрыванием (ЧПДП) с оригинальной параметризацией [18]. Метод реализован в пакете программ, созданном в отделе фотоники Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете. Названный пакет программ ориентирован на исследование спектрально-люминесцентных свойств многоатомных молекул и фотохимических процессов в них и многократно проверен на различных классах химических соединений [18]. Программы пакета рассчитывают электронные спектры синглетных и триплетных возбужденных состояний, спектры наведенного поглощения и флуоресценции, физико-химические свойства молекул (распределение электронной плотности на атомах и химических связях, дипольный момент в основном и возбужденных состояниях, а также протоноакцепторную способность молекулы в основном и возбужденных состояниях методом молекулярного электростатического потенциала (МЭСП)) [19,20]. Для создания модели геометрии молекулы была использована программа ChemDraw Ultra. Метод оптимизации геометрии в варианте Austin Model 1 (остиновская модель № 1 или AM1) [21–24] был определен при помощи программ Chem3D Ultra и Hyper Chem.

2.4. Квантово-химический подход к исследованию фотолиза органических молекул

Фототрансформация многоатомной молекулы обусловливает, в частности, разрыв отдельных химических связей. Квантово-химический подход к изучению возможности разрыва связи подробно описан в работе [25], его применение к молекулярным системам различной сложности успешно использовано, например, в работах [26–28]. Суть метода в следующем. На первом этапе проводится анализ изменения заселенности (прочности) связей остова молекулы в различных электронно-возбужденных состояниях и выбираются те из них, изменения прочности которых наиболее существенны. При этом электронно-возбужденное состояние, в котором имеет место снижение прочности химической связи, должно быть локализовано на ней. Заметим, что фрагментация молекулы этим путем предусматривает разрушение σ-остова молекулы, а потому состояние, в котором возможен разрыв, должно быть $\pi\sigma^*$-, $\sigma\pi^*$- или $\sigma\sigma^*$-типов.

Следующий этап предполагает установление вида потенциальных кривых выбранных электронно-возбужденных состояний в зависимости от длины связи, предположительно способной на разрыв. Потенциальные кривые возбужденных электронных состояний строятся суммированием рассчитанной энергии возбужденного состояния, локализованного на исследуемой на разрыв химической связи, при каждом шаге изменения ее длины, и энергии потенциальной кривой основного состояния, используя для энергии основного состояния потенциал Морзе:

$$V(R) = D_0(e^{-2\alpha X} - 2e^{-\alpha X}),$$

где D_0 — энергия связи, $X = \Delta R/R_0$, R_0 и ΔR — равновесная длина связи и ее изменение соответственно, α — характеристика кривой Морзе, зависящая от приведенной массы атомов связи, частоты валентных колебаний связи и энергии ее разрыва. По форме кривой возбужденного электронного состояния определяют возможность разрыва исследуемой связи: связывающая потенциальная кривая имеет минимум, что соответствует устойчивому состоянию молекулы, когда электронное возбуждение делокализовано по всей молекуле. Отсутствие минимума на потенциальной кривой (кривая отталкивания, фотодиссоциативная кривая) соответствует разрыву химической связи в рассмотренном электронно-возбужденном состоянии. При близких энергиях связывающего и отталкивательного состояний возможен переход молекулы на кривую отталкивания, что свидетельствует о локализации поглощенной энергии на исследуемой связи, приводя к ее разрыву.

Для определения орбитальной природы возбужденного состояния, в котором происходит разрыв исследуемой связи, одна из программ комплекса позволяет рассчитать константы скорости безызлучательных процессов перехода с потенциальной кривой состояния, возбуждающего фотолиз, на потенциальную кривую отталкивания синглетного (k_{IC}) или триплетного состояния разрываемой связи (k_{ST}). Сравнение констант скоростей процессов внутренней и синглет-триплетной конверсий (k_{IC} и k_{ST}) позволяет определить орбитальную природу состояния, в котором происходит разрыв данной связи. При $k_{IC} > k_{ST}$ вероятнее разрыв испытуемой связи происходит в синглетном состоянии, в противоположном случае — в триплетном.

3. Результаты и обсуждение

3.1. Выбор геометрии молекулы парацетамола

Большое значение при расчете имеет правильный выбор геометрии исследуемой молекулы. Структурной особенностью молекулы парацетамола является возможность существования большого числа ее изомеров, вызванная наличием в структуре молекулы одинарных связей. На рис. 1 приведена структура изомеров исследуемой молекулы.

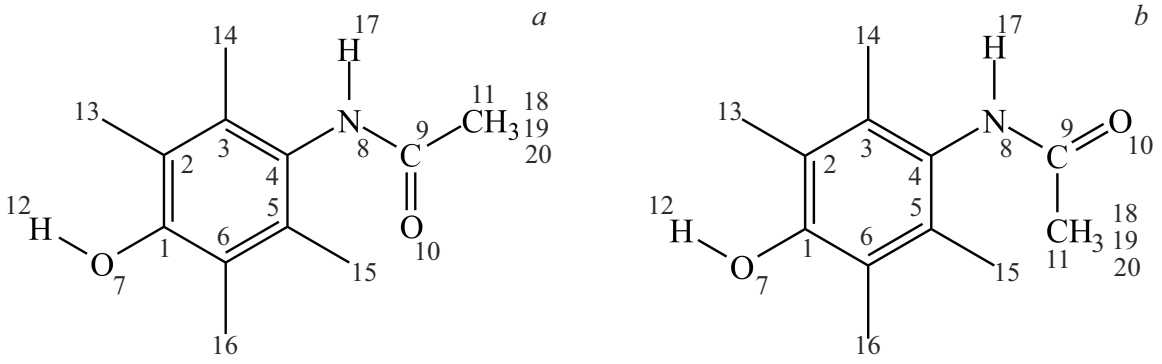


Рис. 1. Структурные формулы и нумерация атомов парацетамола.

Авторы работы [15] исследовали пространственную геометрию молекулы в растворе методом двойной ЯМР-спектроскопии и установили, что в растворе диметилсульфамида D-6 молекула парацетамола существует в виде изомера типа 1 (рис. 1, *a*). Вывод авторов [15] о существовании в растворе парацетамола изомера типа 1 не дает уверенности, что в водном растворе парацетамол существует в той же геометрии. Выполненная нами оптимизация структурных параметров молекулы дала в качестве основного изомер типа 2 (рис. 1, *b*). Оптимизация структурных параметров многоатомной молекулы внушает большую уверенность в правильности выбора геометрии, однако необходимость сравнения свойств изомеров типов 1 и 2 требует расчета спектров в одинаковой геометрии. Поэтому был выполнен расчет обоих изомеров с геометрией, построенной на усредненных структурных параметрах [23]. В усредненной геометрии группа $COCH_3$ повернута на 45° относительно связи N_8-C_9 для устранения стерических напряжений между фенильным и $COCH_3$-фрагментами. Использование двух систем геометрических параметров (оптимизированной и усредненной) при сравнении с экспериментом показало близость результатов независимо от выбранной системы параметров, типа изомера и продемонстрировало удовлетворительное описание экспериментального спектра [24], хотя каждая из геометрий обнаруживает некоторые отклонения от эксперимента, не вносящие принципиальных отличий. Оба изомера независимо от выбранной системы геометрических параметров имеют неплоскую структуру, что затрудняет определение орбитальной природы электронно-возбужденных состояний.

3.2. Фотолиз парацетамола в воде

3.2.1. Экспериментальное исследование фотолиза парацетамола

Результаты экспериментального исследования представлены на рис. 2. Действие УФ излучения обусловливает химические изменения поглощающих его молекул. После поглощения света молекула претерпевает фотодеградацию, в результате которой возможен разрыв химических связей и образование различных фотопродуктов, состоящих из фрагментов исходного соединения. Изменения, происходящие в облучаемом растворе, отражаются в спектрах поглощения (рис. 2, *a, b*), флуоресценции (рис. 2, *c, d, f*) и возбуждения флуоресценции (рис. 2, *e, g*). Под воздействием излучения эксилампы KrCl (222 nm) в спектрах поглощения наблюдается уменьшение интенсивности полос в области 194 и 250 nm, что указывает на фотодеградацию исходного вещества (рис. 2, *a*). Под действием УФ излучения лампы ОУФб-04 зафиксирован сдвиг полосы поглощения от 250 к 235 nm (рис. 2, *b*). Изменения, наблюдаемые в спектрах, показывают, что механизм фототрансформации зависит от источника излучения. В процессе облучения эксилампой KrCl до 8 min поглощение в максимуме на 245 nm растет, а с увеличением времени облучения наблюдается спад интенсивности полосы, что является результатом трансформации исходного соединения с последующей деградацией (рис. 2, *a*). В области 280 nm наблюдается полоса в виде перегиба, интенсивность поглощения которой увеличивается в процессе облучения эксилампой KrCl, что указывает на накопление фотопродукта (рис. 2, *a*). При облучении лампой ОУФб-04 после 128 min в спектре поглощения наблюдается появление полосы в области 235 nm, также в процессе облучения появляется широкая полоса поглощения в области 380 nm (рис. 2, *b*). В исходных спектрах данных полос не наблюдалось, следовательно, после облучения в растворе образовались различные фотопродукты.

Анализ спектров флуоресценции и возбуждения флуоресценции также подтверждает образование фотопродуктов различной природы при облучении лампами KrCl (рис. 2, *c–e*) и ОУФб-04 (рис. 2, *f, g*). В спектрах зафиксировано образование фотопродукта, флуоресцирующего в области 430 nm (рис. 2, *c, d*). Согласно спектру возбуждения флуоресценции (рис. 2, *e*), эта полоса испускания формируется фотопродуктом парацетамола, поглощающим в области 320 nm. В процессе облучения интенсивность флуоресценции в области 430 nm сначала увеличивается, а затем уменьшается, что ука-

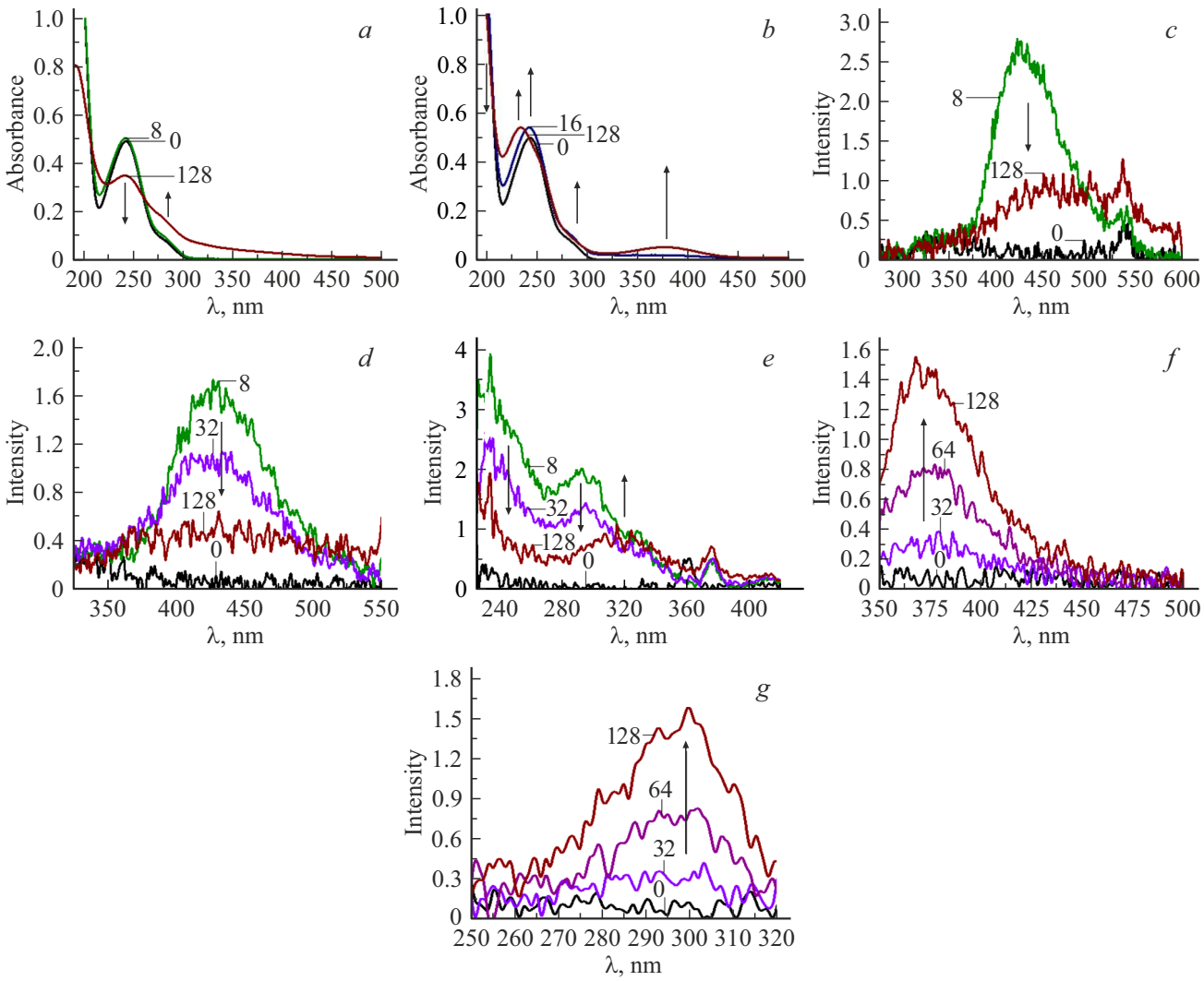


Рис. 2. Изменение спектров поглощения (a, b), флуоресценции (c, d, f) и возбуждения флуоресценции (e, g) парацетамола в воде после воздействия УФ излучения, цифрами обозначено время облучения (min): (a, c, d, e) облучение эксилампой KrCl, (b, d, g) облучение бактерицидной лампой ОУФб-04; длина волны возбуждения $\lambda_{возб} = 245$ (c), 280 (d), 300 nm (f); длина волны эмиссии $\lambda_{em} = 430$ (e), 370 nm (g). Цифры на рисунках соответствуют времени облучения (min).

зывает на деградацию образовавшегося фотопродукта. Одновременно с падением интенсивности флуоресценции в области 430 nm наблюдается рост в области 450–500 nm, что связано с накоплением вторичного продукта трансформации парацетамола (рис. 2, c, d). При облучении лампой ОУФб-04 зафиксировано образование и накопление фотопродукта, флуоресцирующего в области 370–380 nm (рис. 2, f). Согласно спектру возбуждения флуоресценции (рис. 2, g), излучение в этой области формируется фотопродуктом парацетамола, поглощающим в области 300 nm.

В работе [16] исследован фотолиз водного раствора парацетамола методом жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектроскопией. Раствор облучали светом с $\lambda = 254$ nm в отсутствие и в присутствии кислорода в растворе. Авторами [16] идентифицированы основные продукты фотолиза, проанализированы кинетика и механизмы их образования, а также получены спектры поглощения фотопродуктов. УФ облучение водного раствора парацетамола 0.265 mM в течение 3 h привело к сдвигу максимумов от 245 к 240 nm и изменению интенсивности полос в спектре поглощения, а также к появлению поглощения в области $\lambda_{max} = 380$ nm, отсутствующего в спектре необлученного раствора. Независимо от присутствия кислорода в растворе преобладающим путем фотореакции является фотоперегруппировка, дающая изомер парацетамола 2-амино-5-гидроксиацетофенон. При длительном облучении и насыщении кислородом облучаемого раствора 2-амино-5-гидроксиацетофенон переходит в конечный продукт пероксиэфир. Образование пара-аминофенола наблюдалось как второстепенный конкурентный путь в фотореакции.

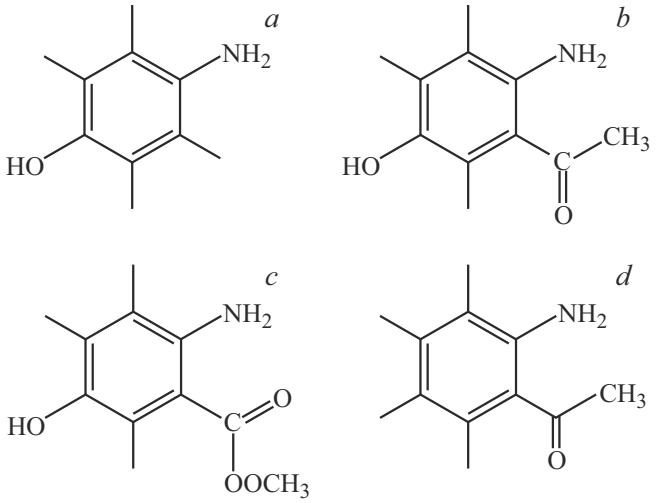


Рис. 3. Структурные формулы фотопродуктов парацетамола: (*a*) пара-аминофенол, (*b*) 2-амино-5-гидроксиацетофенон, (*c*) пероксиэфир, (*d*) 2-амино-ацетофенон.

3.2.2. Хроматографическое исследование фотолиза парацетамола

При проведении хроматографического исследования облученного лампой ОУФб-04 (128 min) водного раствора парацетамола 4-аминофенол и 2-амино-5-гидроксиацетофенон были обнаружены как два конечных продукта (рис. 3). Соединения, обнаруженные в составе образца парацетамола после облучения, приведены в табл. 1. В структуре соединения 1 (табл. 1) наблюдаются потери гидроксильной группы и молекул аммиака, воды, CO, что позволяет приписать ему структуру 4-аминофенола. Исходя из наличия в спектре соединения 2 сигналов ионов с m/z 148, 124 и 107 можно сделать предположение о наличии метильной группы в бензольном кольце фотопродукта парацетамола. Также после длительного облучения лампой ОУФб-04 зафиксированы соединения 3–5 (табл. 1). Соединение 3, возможно, содержит ацетильную группу в бензольном кольце, а соединения 4 и 5, по-видимому, представляют собой димеры парацетамола. Облучение (128 min) эксилампой KrCl привело к наличию в спектре соединения 2-амино-5-гидроксиацетофенон сигналов ионов с m/z 148, 124 и 107. Можно сделать предположение о наличии метильной группы в бензольном кольце в структуре фотопродукта. Согласно [16], длинноволновая полоса поглощения 2-амино-5-гидроксиацетофенона в спектре находится в области 304 nm.

3.2.3. Квантово-химическое исследование фотолиза парацетамола

При теоретическом исследовании возможности разрыва связей в молекуле парацетамола мы рассмотрели возбуждение молекулы в области коротковолновой полосы поглощения ($\lambda_{max} \sim 194$ nm). Заметим,

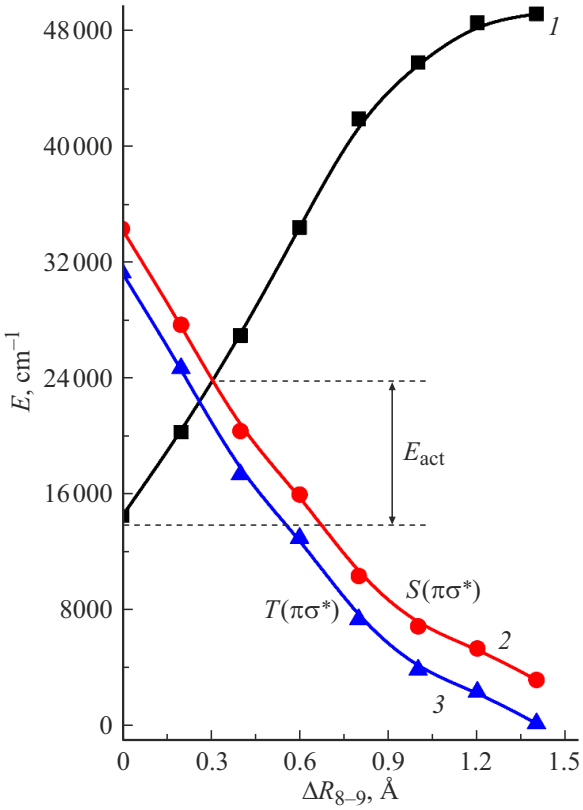


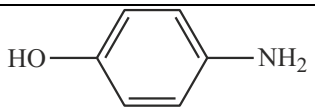
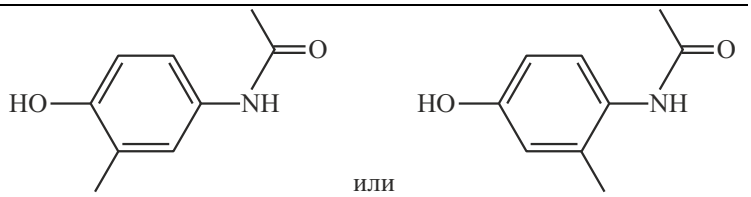
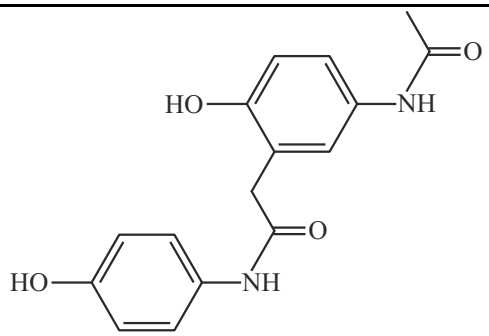
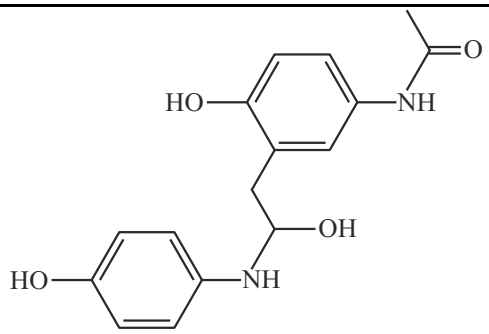
Рис. 4. Потенциальные кривые электронно-возбужденных состояний комплекса парацетамола с водой: *1* — состояния, возбуждающего фотолиз; *2* — синглетного фотодиссоциативного состояния связи N_8-C_9; *3* — триплетного фотодиссоциативного состояния связи N_8-C_9; E_{akt} — энергия активации.

что выбранное нами излучение с $\lambda \sim 200$ nm благодаря высокой скорости процесса внутренней конверсии обеспечит возбуждение во всех нижележащих областях спектра поглощения, в том числе возбуждение светом с $\lambda = 254$ nm. В случае парацетамола предполагается возможность разрыва одинарных связей C_4-N_8, N_8-C_9, C_9-C_{11} (рис. 1) как менее прочных. При построении потенциала Морзе молекулы парацетамола энергии разрыва связей C_4-N_8 и N_8-C_9, C_9-C_{11}, C–C (фенил), согласно [29], взяты равными 33 780, 34 650, 40 330 cm^{-1} для перечисленных связей соответственно. Равновесные длины связей, указанных выше, взяты из геометрии оптимизированного комплекса парацетамола изомера 2 с водой и равны соответственно 1.44, 1.45, 1.55, 1.40 Å. Частоты валентных колебаний исследованных связей, согласно [30], приняты равными $\omega\,(C-N) = 1300\ cm^{-1}$, $\omega\,(C_9-C_{11}) = 1450\ cm^{-1}$, $\omega\,(C-C)_{фенил} = 1600\ cm^{-1}$.

3.2.4. Квантово-химическое исследование потенциальных кривых возбужденных состояний парацетамола

Результаты расчета потенциальных кривых возбужденных состояний исследованных на разрыв связей

Таблица 1. Соединения, обнаруженные в составе образца парацетамола после облучения

№	$[M+H]^+$, теория	Время удерживания, min	Брутто-формула	Вероятная структура
1	110.06	1.10	C_6H_7NO	
2	166.086	8.81	$C_9H_{11}NO_2$	 или
3	194.0812	12.97	$C_{10}H_{11}NO_3$	–
4	303.133	7.72, 9.92	$C_{16}H_{18}N_2O_4$	
5	301.118	8.90,9.57,11.00	$C_{16}H_{16}N_2O_3$	

фрагмента NH-$COCH_3$ парацетамола показали, что для синглетного и триплетного электронно-возбужденных состояний, локализованных на каждой из названных одиночных связей, характерна кривая распада. Одновременно потенциальные кривые электронного состояния, возбуждающего фотолиз ($\lambda = 194$ nm), и состояний, не локализованных на каждой из предположительно разрывающихся связей, имеют минимум, соответствуя устойчивому состоянию молекулы. Вид потенциальных кривых возбуждения и разрыва для всех исследуемых связей аналогичен. По этой причине на рис. 4 приведены соответствующие потенциальные кривые только для связи N_8-C_9.

Оценка констант скорости перехода молекулы с потенциальной кривой возбуждения на фотодиссоциативные кривые синглетного или триплетного состояний связи N_8-C_9 показала большую эффективность процесса внутренней конверсии в системе синглетных состояний ($k_{IC} = 10^{12}\,s^{-1}$) по сравнению с синглет-триплетной ($k_{ST} = 10^{9}\,s^{-1}$), что указывает на разрыв связи N_8-C_9

Таблица 2. Энергия активации и заселенность одинарных связей парацетамола в переходном состоянии

Характеристика связи	Связь			
	C_4-N_8	N_8-C_9	C_9-C_{11}	O_7-H_{12}
Энергия активации, cm^{-1}	11150	9050	17800	18100
Заселенность (прочность) связи в S_0-состоянии, e	0.781	0.719	0.559	0.575
Заселенность (прочность) связи, e	0.085	0.057	0.028	0.124

Таблица 3. Рассчитанные и экспериментальные спектры поглощения фотопродуктов парацетамола

Фотопродукт	Спектр поглощения				
	Расчет				Эксперимент [16]
	Состояние	E_i, cm^{-1}	λ_i, nm	f	λ_{max}, nm
пара-аминофенол (второстепенный фотопродукт)	S_1 $(\pi\pi^*)$	33460	299	0.096	$\sim$ 295
	S_2 $(\pi\pi^*)$	36980	270.5	0.195	271
	S_6 $(\pi\pi^*)$	47980	212	0.729	219
	S_7 $(\pi\pi^*)$	47770	209	0.530	
2-амино-5-гидрокси-ацетофенон (основной фотопродукт)	S_1 $(n\pi^*)$	31490	318	0.0	
	S_2 $(\pi\pi^*)$	32860	304	0.200	308
	S_3 $(\pi\pi^*)$	37530	267	0.002	
	S_4 $(\pi\pi^*)$	41490	241	0.054	248
	S_6 $(\pi\pi^*)$	43980	227	0.838	227
	S_8 $(\pi\pi^*)$	46460	215	0.112	
	S_{10} $(\pi\pi^*)$	49340	203	0.434	
орто-аминоацетофенон (промежуточный фотопродукт)	S_1 $(n\pi^*)$	28320	353	0.0	362
	S_2 $(\pi\pi^*)$	31990	312	0.141	
	S_3 $(\pi\pi^*)$	38630	259	0.030	$\sim$ 260 перегиб
	S_5 $(\pi\pi^*)$	44900	223	0.515	227
	S_8 $(\pi\pi^*)$	46490	215	0.460	
	S_{10} $(\pi\pi^*)$	50080	200	0.473	
пероксиэфир	S_1 $(\pi\pi^*)$	32220	310	0.130	295
	S_2 $(n\pi^*)$	34040	294	0.0	
	S_3 $(\pi\pi^*)$	38720	258	0.146	250
	S_7 $(\pi\pi^*)$	45480	220	0.824	
	S_{10} $(\pi\pi^*)$	49950	200	0.311	
	S_{13} $(\pi\pi^*)$	53110	188	0.450	

преимущественно в синглетном фотодиссоциативном состоянии. Аналогичный вывод сделан авторами работы [16]. Для определения очередности разрыва исследованных связей при фотолизе парацетамола мы воспользовались значениями энергии активации и изменением заселенности (прочности) связи в переходном состоянии молекулы по сравнению с заселенностью связи в основном состоянии (табл. 2, рис. 4).

3.2.5. Квантово-химическое исследование фотопродуктов парацетамола

Из данных табл. 2 следует, что наименьшая энергия активации при переходе на фотодиссоциативную кривую характерна для связи N_8-C_9 при снижении заселенности связи более, чем в 10 раз. Согласно выбранному критерию, приходим к выводу, что с большей вероятностью следует ожидать разрыва связи N_8-C_9. В условиях водного раствора в результате разрыва связи N_8-C_9 реально предположить образование пара-аминофенола. Экспериментальные данные подтверждают это предположение: первым по времени образования фотопродуктом, проявляющимся на хроматограмме, является параминофенол. Следующей по эффективности распада связью можно полагать связь C_4-N_8, что, вероятно, приведет к образованию фенола. Одним из продуктов фотолиза является молекула 2-амино-5-гидроксиацетофенона, которая образуется путем фотоперегруппировки Фриза, состоящей в разрыве связи N–C и миграции ацетильной группы в орто-положение фенильного кольца. Образование 2-амино-5-гидроксиацетофенона, согласно экспери-

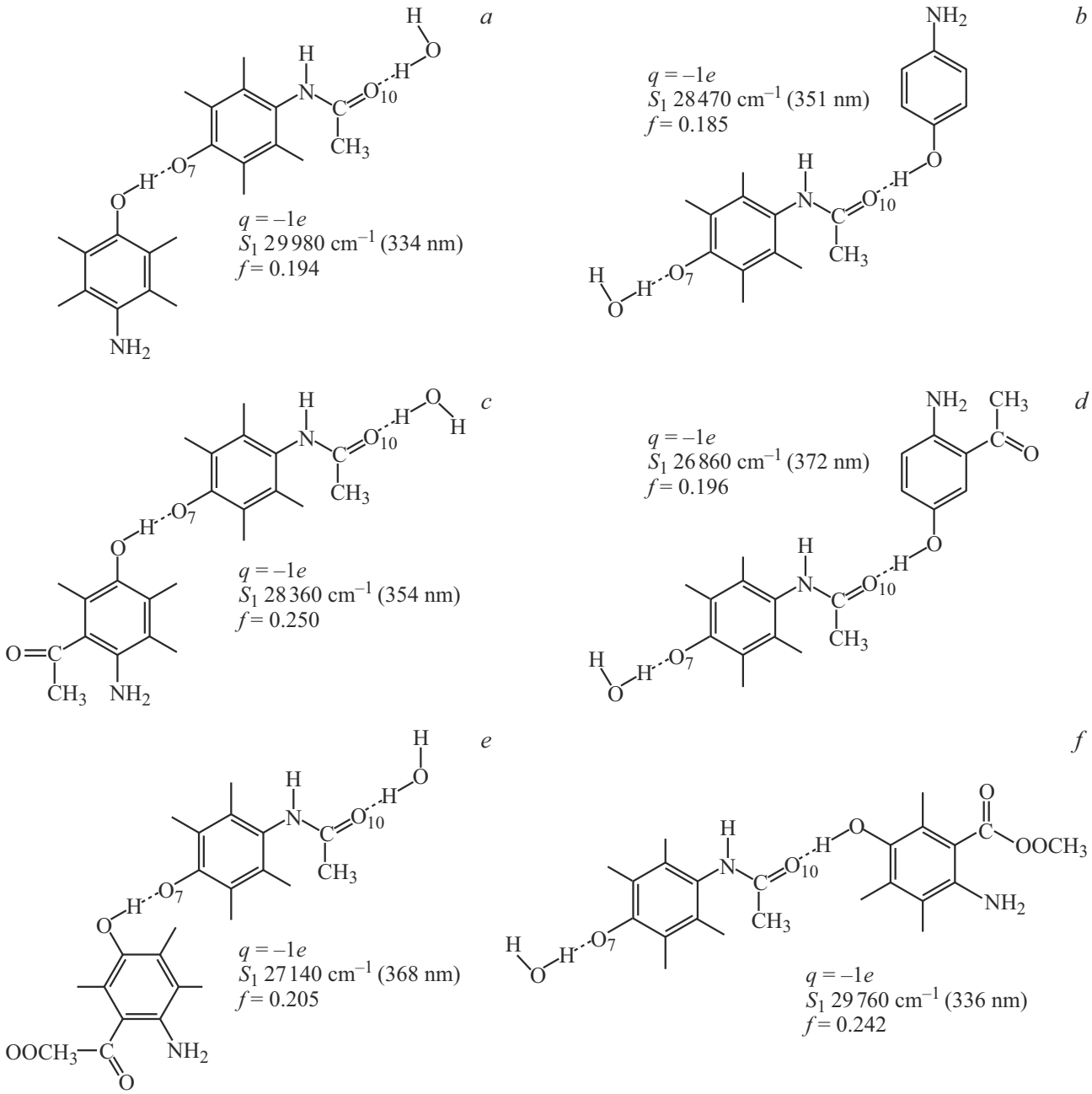


Рис. 5. Структуры комплексов аниона парацетамола с его фотопродуктами: Н-связь по атому O_7 аниона парацетамола с параминофенолом (*a*), 2-амино-5-гидроксиацетофеноном (*c*), пероксиэфиром (*e*); Н-связь по атому O_{10} аниона парацетамола с параминофеноном (*b*), 2-амино-5-гидроксиацетофеноном (*d*), пероксиэфиом (*f*). q — эффективный заряд, f — сила осциллятора электронного перехода.

ментальным данным [16], происходит как в отсутствие кислорода в растворе, так и при его наличии.

Для полной уверенности в правильности идентификации фотопродуктов мы рассчитали и сравнили результаты расчета электронных спектров поглощения с экспериментальными спектрами поглощения фотопродуктов. Результаты сравнения представлены в табл. 3. Расчеты хорошо описывают спектры поглощения основного и второстепенного фотопродуктов раствора, насыщенного аргоном, и фотопродукта, возникающего в растворах, насыщенных кислородом (пероксиэфира), но менее адекватны для описания промежуточного фотопродукта (орто-аминоацетофенона), в спектре поглощения которого присутствует полоса поглощения с $\lambda \sim 362.4$ nm. Согласно расчету (табл. 3), длинноволновую полосу спектра поглощения орто-аминоацетофенона образуют два электронных перехода, первый из которых принадлежит $n\pi^*$-типу атома кислорода карбонильной группы и

является запрещенным. Интенсивность длинноволновой полосы этого фотопродукта формирует электронный переход в состояние $S_2(\pi\pi^*)$, образующий полосу поглощения в области $\lambda = 312\,\text{nm}$, далекую от полосы спектра поглощения фотопродукта при $\lambda \sim 362.4\,\text{nm}$. Теоретически определенная возможность разрыва одинарных связей в молекуле парацетамола, соответствие результатов расчета спектров поглощения трех фотопродуктов парацетамола, идентифицированных экспериментально, свидетельствует о реальности процесса фототрансформации молекулы парацетамола в воде при УФ облучении, описанном в [16].

Исследование спектрально-люминесцентных свойств водного раствора парацетамола показало, что в водном растворе молекула образует комплекс с Н-связью состава 1:1 между молекулой воды и атомом кислорода карбонильной группы [24]. В табл. 3 приведены рассчитанный и экспериментальный спектры электронного поглощения комплекса с водой исследуемой молекулы, сравнение которых показывает удовлетворительное соответствие расчета эксперименту [24] как по энергии, так и по интенсивности. Спектр поглощения водного раствора парацетамола образуют три полосы поглощения с $\lambda_{\max} = 280$, 245 и 194 nm, сила осциллятора которых равна 0.02, 0.26 и 0.72 соответственно.

Анализируя энергию синглетных состояний, образующих длинноволновую полосу поглощения в спектрах парацетамола и его фотопродуктов, идентификация которых не вызывает сомнений, следует отметить, что наиболее длинноволновая полоса принадлежит молекуле 2-амино-5-гидрокси-ацетотофенона ($\lambda \sim 312\,\text{nm}$), образующейся в растворе, насыщенном аргоном в результате облучения. Анализ природы полос в спектре водного раствора парацетамола [24] показал, что фенольный фрагмент молекулы является основным при образовании электронных переходов парацетамола, формирующих спектр поглощения в области до $50\,000\,\text{cm}^{-1}$ (200 nm): он отвечает за поглощение во всех областях электронного спектра. Известно, что при облучении УФ светом в феноле происходит разрыв гидроксильной связи с отрывом протона и образованием аниона фенола. Ранее мы исследовали этот процесс в феноле, его замещенных и их комплексах с водой [26–28]. Расчет прочности связи O–H парацетамола показал, что замещение фрагментом $NH{-}COCH_3$ фенола не меняет заселенность этой связи ($P_{\text{O–H}} = 0.576\,e$), следовательно, можно предположить разрыв гидроксильной связи в парацетамоле и образование его аниона.

В табл. 4 приведены рассчитанный и экспериментальный спектры электронного поглощения комплекса исследуемой молекулы, сравнение которых показывает удовлетворительное соответствие расчета эксперименту [24] как по энергии, так и по интенсивности. Спектр поглощения водного раствора парацетамола образуют три полосы поглощения с $\lambda_{\max} = 280$, 245 и 194 nm, сила осциллятора которых равна 0.02, 0.26 и 0.72 соответственно. Исследование спектрально-люминесцентных

Таблица 4. Рассчитанные и экспериментальные спектры поглощения комплексов с водой изомера 2 парацетамола и его аниона

Расчет				Эксперимент [24]	
Состояние	E_{si}, cm^{-1}	λ, nm	f	λ, nm	f
парацетамол + H_2O					
S_1 ($\pi\pi^*$)	35490	282	0.058	280	0.02
S_2 ($n\pi^*$)	36250	276	0.001		
S_3 ($\pi\pi^*$)	42170	237	0.041	245	0.26
S_4 ($\pi\pi^*$)	44500	224	0.045	194	0.72
S_8 ($\pi\pi^*$)	46380	216	0.751		
S_{10} ($\pi\pi^*$)	48980	204	0.501		
анион парацетамола ($q = -1e$) + $2H_2O$					
S_1 ($\pi\pi^*$)	30950	323	0.180		
S_2 ($\pi\pi^*$)	35900	279	0.237		
S_3 ($n\pi^*$) O_7	37470	271	0.009		
S_4 ($n\pi^*$) O_{10}	37870	264	0.004	Нет данных	
S_{11} ($\pi\pi^*$)	46310	216	0.373		
S_{12} ($\pi\pi^*$)	47930	209	0.579		

свойств водного раствора парацетамола показало, что в водном растворе молекула образует комплекс с Н-связью состава 1:1 между молекулой воды и атомом кислорода карбонильной группы [24].

Расчет спектра поглощения аниона парацетамола (табл. 4) дает электронный переход $S_0 \to S_1$, образующий длинноволновую полосу поглощения аниона с $\lambda \sim 323\,\text{nm}$, т. е. полоса поглощения аниона оказывается самой длинноволновой среди рассмотренных фотопродуктов. К сказанному следует добавить, что анион парацетамола значительно активнее его нейтральной формы. Два активных для межмолекулярного взаимодействия акцепторных центра его, согласно расчету МЭСП, в основном состоянии увеличивают энергию взаимодействия до $-692\,\text{kJ/mol}$ (атом O_{10}) и $-1120\,\text{kJ/mol}$ (атом O_7) по сравнению с нейтральной молекулой парацетамола ($-370\,\text{kJ/mol}$ для атома O_{10} и $-110\,\text{kJ/mol}$ для атома O_7).

В результате УФ облучения водного раствора парацетамола в нем одновременно с нейтральными и заряженными формами парацетамола присутствуют продукты его распада. Это создает условия для образования комплексов с Н-связью молекул фотопродуктов с анионом парацетамола как наиболее активной частицы, имеющей наиболее низкую энергию перехода, формирующего поглощение в длинноволновой области спектра. Поэтому мы предположили возможность образования комплексов аниона парацетамола с иден-

Таблица 5. Рассчитанный и экспериментальный спектры поглощения комплекса с Н-связью аниона парацетамола и 2-амино-5-гидроксиацефенона

Расчет				Эксперимент
Состояние	E_i, cm^{-1}	λ_i, nm	f	λ_i, nm
S_1 ($\pi\pi^*$)	26860	372	0.196	380
S_2 ($\pi\pi^*$)	28540	350	0.178	
S_3 ($n\pi^*$)	28990	345	0.0	
S_4 ($\pi\pi^*$)	31410	318	0.129	$\sim 290-320$
S_{10} ($\pi\pi^*$)	36960	271	0.230	250
S_{20} ($\pi\pi^*$)	44710	224	0.806	~ 190
S_{29} ($\pi\pi^*$)	50460	198	0.578	

тифицированными фотопродуктами (пара-аминофенол, 2-амино-5-гидроксиацетофенон и пероксиэфир) и рассчитали спектры поглощения этих комплексов (рис. 5). При построении комплексов учтена возможность образования Н-связи фотопродуктов с атомами O_7 и O_{10} аниона парацетамола (с каждым в отдельности). На рис. 5 приведены структуры рассчитанных комплексов, энергии и силы осциллятора перехода $S_0 \rightarrow S_1$, формирующего длинноволновую полосу спектра поглощения.

Сопоставление полученных результатов расчета спектров поглощения показало, что комплексом, первый электронный переход которого формирует полосу поглощения облученного раствора с $\lambda = 380$ nm, может быть комплекс с Н-связью по атому O_{10} аниона парацетамола с его основным фотопродуктом 2-амино-5-гидроксиацетофеноном (рис. 5, *d*). В табл. 5 приведен полный рассчитанный спектр этого комплекса в сравнении с экспериментальным спектром облученного водного раствора парацетамола (рис. 2, *b*). Наблюдается удовлетворительное соответствие между расчетом и экспериментом. Анализируя результаты расчета, можно сказать, что механизмом фоторазрыва рассмотренных связей является предиссоциация, поскольку в равновесном состоянии энергия разрыва этих связей много выше энергии источника возбуждения фотолиза.

Выводы

1. Методами квантовой химии рассчитаны спектры поглощения комплексов парацетамола с водой и его аниона, а также хроматографически идентифицированных фотопродуктов парацетамола, образованных при возбуждении УФ излучением бактерицидной лампы ОУФб-04 (диапазон излучения от 180 до 275 nm) и излучением эксилампы KrCl (222 nm).

2. Результаты квантово-химических расчетов подтверждают вероятность разрыва всех трех одинарных связей молекулы при УФ облучении водного раствора парацетамола. Идентификация трех фотопродуктов, образующихся в результате разрыва одинарных связей фрагмента $CNHCOCH_3$, подтверждена расчетами. Определено, что разрыв связей происходит в синглетном электронно-возбужденном состоянии.

3. Для выявления молекулярной структуры, отвечающей за возникновение полосы поглощения в области $\lambda_{max} = 380$ nm в УФ облученном водном растворе парацетамола, рассчитаны спектры поглощения предполагаемых комплексов аниона парацетамола с его фотопродуктами. Результаты расчета позволяют предполагать, что такой структурой может быть комплекс с Н-связью по кислороду карбоксильной группы аниона парацетамола с основным фотопродуктом его распада — 2-амино-5-гидроксиацетофеноном.

Финансирование работы

Результаты были получены в рамках выполнения проекта Российского научного фонда № 24-19-20031.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансового или иного.

Список литературы

[1] G.G. Graham, K.F. Scott. Am. J. Ther., **12** (1), 46 (2005). DOI: 10.1097/00045391-200501000-00008
[2] S.S. Ayoub. Temperature, **8** (4), 351 (2021). DOI: 10.1080/23328940.2021.1886392
[3] G.W. Przybyła, K.A. Szychowski, J. Gmiński. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., **48** (1), 3 (2021). DOI: 10.1111/1440-1681.13392
[4] M. Yan, Y. Huo, S. Yin, H. Hu. Redox Biol., **17**, 274 (2018). DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.019
[5] О.В. Рыжкова. *Дифференциальная диагностика хронических гепатитов: учебное пособие* (ИГМУ, Иркутск, 2020).
[6] S. Fatima, N. Asif, R. Ahmad, T. Fatma. Environ. Sci. Pollut. Res. Int., **27** (28), 35208 (2020). DOI: 10.1007/s11356-020-09802-0
[7] C. Nnodum, K.A. Yusuf. IJSRM., **10**, 56 (2022). DOI: 10.18535/ijsrm/v10i5.c1
[8] Å. Wennmalm, B. Gunnarsson. Drug Inf. J., **39** (3), 291 (2005). DOI: 10.1177/009286150503900307
[9] S. Wu, L. Zhang, J. Chen. Appl. Microbiol. Biotechnol., **96** (4), 875 (2012). DOI: 10.1007/s00253-012-4414-4
[10] F.J. Chacón, M.L. Cayuela, M.A. Sánchez-Monedero. Environ. Pollut., **307**, 119546 (2022). DOI: 10.1016/j.envpol.2022.119546
[11] W.J. Lee, P.S. Goh, W.J. Lau, A.F. Ismail. Arab. J. Sci. Eng., **45**, 7109 (2020). DOI: 10.1007/s13369-020-04446-1
[12] Y. Vieira, J.E. Spode, G.L. Dotto, J. Georgin, D.S. Franco, G.S. dos Reis, É.C. Lima. Environ. Chem. Lett., **22** (5), 2343 (2024). DOI: 10.1007/s10311-024-01751-1

[13] A.G. Al-Kaf, K.M. Naji, Q.Y.M. Abdullah, W.H. Ali Edrees. Chron. Pharm. Sci., **1** (6), 341 (2017).
[14] M. Chen, J. Liu, Y. Bi, S. Rehman, Z. Dang, P. Wu. J. Hazard. Mater., **388**, 122078 (2020). DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.122078
[15] И.А. Ходов, Р.С. Кумеев, М.Ю. Никифоров, В.А. Голубев, Т.А. Альпер. Изв. вузов. Химия и химическая технология, **3**, 106 (2013).
[16] M. Martignas, E. Oliveros, M.-T. Maurette, C. Claparols. Photochem. Photobiol. Sci., **12**, 527 (2013). DOI: 10.1039/c2pp25341k
[17] N.P. Bezlepkina, E.N. Bocharnikova, O.N. Tchaikovskaya, G.V. Mayer, V.I. Solomonov, A.S. Makarova, A.V. Spirina, S.A. Chaikovsky. J. Fluoresc. (2024). DOI: 10.1007/s10895-024-03640-w
[18] В.Я. Артюхов, А.И. Галеева. Изв. вузов. Физика, **29** (11), 96 (1986).
[19] V.Ya. Artuykhov. J. Struct. Chem., **19**, 364 (1978). DOI: 10.1007/BF 0075 3260
[20] E. Scroco, J. Tomasi. Adv. Quantum. Chem., **11**, 115 (1978).
[21] В.А. Блатов. *Полуэмпирические расчетные методы квантовой химии: учебное пособие* (Изд-во „Универс-групп“, Самара, 2005).
[22] M.J. Dewar, R.C. Dougherty. *The PMO theory of organic chemistry* (Springer, US, 2012).
[23] Китайгородский, П.М. Зоркий, В.К. Бельский. *Строение органического вещества* (*данные структурных исследований* 1929–1970 *гг.*) (Наука, М., 1980).
[24] О.Н. Чайковская, О.К. Базыль, Е.Н. Бочарникова, Н.П. Безлепкина, Г.В. Майер. Изв. вузов. Физика, **67** (12), (2024).
[25] Г.В. Майер, О.К. Базыль, В.Я. Артюхов. Опт. и спектр., **72** (6), 1471 (1992).
[26] О.К. Базыль, В.Я. Артюхов, Г.В. Майер, И.В. Соколова. ХВЭ, **35** (1), 33 (2001).
[27] В.А. Светличный, О.Н. Чайковская, О.К. Базыль, Р.Т. Кузнецова, И.В. Соколова, Т.Н. Копылова, Ю.П. Мешалкин. ХВЭ, **35** (4), 288 (2001).
[28] О.К. Базыль, Е.Н. Бочарникова, О.Н. Чайковская, Г.В. Майер. Изв. вузов. Физика, **64** (11),14 (2021).
[29] Л.В. Гурвич, Г.В. Карачевцев, В.Н. Кондратьев, Ю.А. Лебедев, В.А. Медведев, В.К. Потапов, Ю.С. Ходеев. *Энергия разрыва химических связей. Потенциалы ионизации и сродства к электрону* (Наука, М., 1974).
[30] Л. Беллами. *Инфракрасные спектры сложных молекул* (Издательство иностранной литературы, М., 1957).