



О.І. Панасенко, В.П. Буряк, І.О. Юрченко, Т.С. Винокурова, І.В. Мельник, А.А. Волошина,
С.Є. Карбань, В. Барков, О.В. Коротіна

Спектри вбирання лікарських засобів похідних 5-нітрофурану

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: спектри вбирання, 5-нітрофурану, переходи електронів, хромофор, фармакофор.

Ключевые слова: спектры поглощения, 5-нитрофураны, переходы электронов, хромофор, фармакофор.

Key words: absorption spectrums, 5-nitrofuranes, electronic transitions, chromophores, pharmacophores.

Вивчено УФ-спектри деяких лікарських засобів-похідних 5-нітрофурану у різних розчинниках; ідентифіковано типи електронних переходів.

Изучены УФ-спектры некоторых лекарственных средств-производных 5-нитрофуранов; идентифицированы типы электронных переходов.

UV-absorption spectra of some 5-nitrofurane derivative drugs in different solvents were studied; the types of electronic transitions were identified.

Впровадження в широку клінічну практику ряду оригінальних препаратів класу нітрофуранів відкрило нову сторінку в хіміотерапії захворювань, що викликані патогенними мікроорганізмами [9]. Винятково широкий спектр антибактеріальної дії, збереження активності у відношенні антибіотикорезистентних збудників, повільний розвиток до них лікарської резистентності у мікроорганізмів, порівняно мала токсичність та інші якісні параметри цих препаратів стали причиною всебічного вивчення хімії «нітрофуранів», їх фізико-хімічних характеристик, розробка методів аналітичного контролю [3-8,13].

УФ-спектрофотометричному вивченню похідних 5-нітрофуранів присвячена серія робіт [1,2,5-8,11-13], серед яких особливої уваги заслуговують дослідження С.А. Гілера [1-4], Я.А. Ейдуса [11-13] по вивченню електронних спектрів модельного 2-нітрофурану та його 5-нітропохідних, в результаті чого було встановлено характер впливу природи субституентів, розміру ланцюга супряження на структуру їх електронних спектрів та інтерпретовані досліджувані явища.

Роботи Н.В. Курінної присвячені розробці спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських засобів похідних 5-нітрофурану в субстанціях та їх лікарських формах [5-8].

Мета роботи

Це повідомлення містить матеріал, який одержано при вивченні спектральних характеристик N-/β-(5-нітро-2-фурил)акриліден/-1-аміногідантоїну (фурагіну), N-/β-(5-нітро-2-фурил) акриліден/-1-аміногідантоїну калієвої солі (солафуру), 5-морфолінометил-3-(5-нітро-2-фурфуриліденаміна)-2-оксазолідону (фуразоліну), N-(5-нітро-2-фурфуриліден-3-аміно-2-оксазолідону (фуразолідону), N-(5-нітро-2-фурфуриліден)-1-аміногідантоїну (фурадоніну), N-(5-нітро-2-фурфуриліден)семікарбазону (фурациліну), β-(5-нітро-2-фурил)-нітроетилену (нітрофурилену), 5-нітро-2-фурфуриліден-1-аміно-1,3,4-тріазолу (фуразоналу) з врахуванням впливу середовища.

Матеріали та методи досліджень

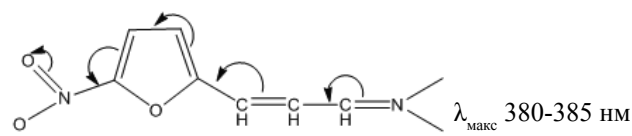
Експериментальне завдання полягає у вимірюванні

електронних спектрів указаних сполук у серії розчинників різної полярності, віднесенні спектральних смуг з метою встановлення зв'язку між електронною будовою і спектрами, взаємним впливом атомів та біореактивністю молекул. Ця обставина має принципове значення, оскільки вивчення впливу природи розчинників різної полярності, кислот, лугів на характер електронних спектрів є важливим для встановлення закономірностей взаємодії розчинник-розчинена речовина та використання цього ефекту для одержання найбільш повної інформації про природу досліджуваного переходу електронів.

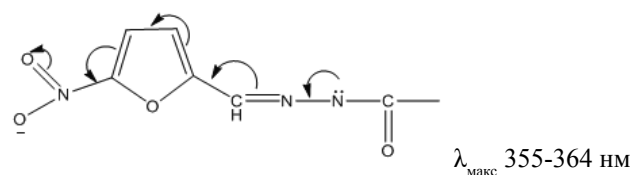
Вивчення УФ-спектрів аналізованих речовин проводилося за допомогою спектрофотометра Agilent 8453 в концентрації 1мг% (див. табл. 1).

Результати та їх обговорення

На відміну від 5-нітрофурану УФ-спектри досліджуваних сполук характеризуються трьома інтенсивними смугами вбирання. Виникнення третьої смуги з максимумами в межах 332-385 нм (для етанольних розчинів) можна пояснити збільшенням ланцюга супряження при заміщенні в альдегідній групі. Ланцюг супряження для випадку фурагіну та солафуру має вигляд:



Ланцюг супряження фуразоліну, фуразолідону, фурадоніну та фурациліну може бути представлений наступним чином:



Різниця у розташуванні максимумів зумовлена впливом субституентів – залишку 2-оксазолідонового, 2,4-імідазолідинового циклів або карбамідної групи.

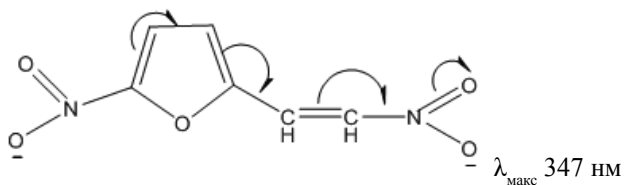
Таблиця 1

Максимуми вбирання лікарських засобів у похідних 5-нітрофурану

№	Розчинник		Етанол	0,1 М розчин натрію гідроксиду	25% розчин натрію гідроксиду	0,1М розчин кислоти хлоридної	Концентрована кислота сульфатна
	Вода	Препарат					
1	-	Фурфурол	227(3,49)*; 272(4,16)	-	-	-	-
2	-	5-нітрофур-фурулу	22(3,68); 308(4,09)	-	-	-	-
3	225 (3,58); 315 (3,91)	5-нітрофуран	-	-	-	-	-
4	293 (4,34); 391 (4,37)	Фурагін	245(3,94); 292(4,33); 380(4,41)	302(4,24); 388(3,96)	283(3,98); 390**	248(3,94); 292(4,32); 394(4,35)	269(4,48); 399(4,84)
5	292 (4,32); 395 (4,36)	Фурагін розчинний	235(4,01); 292(4,28); 385(4,38)	236(4,01); 304(4,34); 403(4,31)	300(4,02)	291(4,34); 395(4,37)	262(4,03); 395(4,54)
6	257 (4,04); 363 (4,18)	Фуразолін	234(3,94); 265(3,98); 356(4,20)	315(3,62)	278(3,90)	255(4,11); 361(4,22)	235(3,93); 331(4,16)
7	259 (4,03); 362 (4,15)	Фуразолідон	262(3,94); 355(4,22)	275**, 325**	281(3,84); 335**	259(4,08); 364(4,18)	245(3,95); 340(4,20)
8	266 (4,02); 363 (4,16)	Фурадонін	225(3,96); 272(3,96); 356(4,15)	230(3,87); 280(4,08)	278(4,05); 360**	265(4,04); 364(4,19)	232(4,13); 322(4,24)
9	259 (4,14); 374 (4,19)	Фурацилін	263(4,07); 364(4,26)	286(3,99); 440(3,91)	301(3,98); 410**	260(4,01); 372(4,01)	239(3,90); 325(4,12)
10.	247 (3,78); 362 (4,13)	Нітрофурилен	244(3,92); 347(4,30)	270**; 354(4,01); 425(3,87)	285**; 430(3,59)	249(3,88); 359(4,29)	256(3,83); 315**; 378(4,29)
11.	238 (4,05); 334 (4,19)	Фуразонал	239(4,05); 332(4,30)	349(4,43)	265**; 347(3,94)	227(3,87); 312(4,05)	230(4,00); 313(4,15)

Примітки: *В дужках наведені значення Іge,
**Середнє значення на вигині.

Гіпсохромне зміщення максимуму до 332 нм, яке характерне для молекули фуразоналу викликано, певно, значними електронегативними властивостями гетероароматичного триазольного фрагменту у порівнянні з карбонільною групою фуразоліну. Положення максимуму вбирання нітрофуралену в області 347 нм викликано наявністю в молекулі двох протилежних діючих електроакцепторних нітрогруп:



Указаний максимум ми пов'язуємо з наявністю більш довгого ланцюга супряження з NO₂-групою бічного субституента.

Таким чином, інтенсивна третя смуга є найбільш вираженою особливістю електронних спектрів досліджуваних нітрофуранів, яка відрізняє їх від спектру модельного 5-нітрофурфуролу і може бути корисною як додатковий доказ природи хромофору.

Максимуми в першій смузі вбирання нітрофуранів зміщені багатохромно в область 225–245 нм, а у другій смузі – гіпсохромно в область 262–292 нм у порівнянні з відповідними максимумами 5-нітрофурфуролу.

При дослідженні розчинів фурациліну у 0,1М натрію гідроксиду відзначено значне поглиблення забарвлення і виникнення максимуму в області 425–440 нм. Це явище пов'язано, можливо, з утворенням псевдонітрокислот.

Спектр вбирання фуразоліну у 25% розчині натрію гідроксиду характеризується тільки одним максимумом при 278 нм. З найбільшою ймовірністю у розчині натрію гідроксиду відбувається гідролітичне розщеплення оксазолідонового кільця, який вміщує у своєму складі лабільну групу -O-CO-N<, що характерна для лактонних та лактамних циклів.

Фуразолін, фуразонал проявляють основні властивості завдяки існуючим відповідно морфоліновому та триазольному фрагментам. Однак солеутворювання у випадку фуразоліну майже не змінює картину УФ-спектру і в 0,1М розчині хлоридної кислоти (по відношенню до водних розчинів) спостерігається тільки дуже слабке

Таблиця 2

Основні електронні оптичні характеристики лікарських засобів, похідних 5-нітрофурану, які мають в молекулі неконденсований фурановий цикл

№	Лікарський засіб	Концентрація, розчинник	λ , нм	ν , см ⁻¹	$\epsilon \cdot 10^4$	$\lg \epsilon$	$\Delta\nu_{1/2}$	A, 10 ⁸	f	$M_{ik} \cdot 10^{-18}$
1.	Фурагін	1мг% в етанолі	245	40 820	0,86	3,94	10 720	0,99	1,07	4,30
			292	34 250	2,11	4,33	6 060	1,37	1,46	5,50
			380	26 320	2,55	4,41	5 460	1,49	1,59	6,54
2.	Фурагін розчинний	1мг% в етанолі	232	43 100	1,03	4,01	12 120	1,34	1,43	4,85
			292	34 250	1,92	4,28	5 980	1,23	1,31	5,21
			385	25 970	2,39	4,38	5 770	1,48	1,58	6,56
3.	Фуразолін	1мг% в етанолі	234	42 740	0,88	3,94	13 460	1,27	1,35	4,70
			265	37 740	0,95	3,98	10 150	0,98	1,05	4,44
			356	28 090	1,57	4,20	6 180	1,04	1,11	5,34
4.	Фуразолідон	1мг% в етанолі	262	38 170	0,88	3,94	10 380	0,98	1,05	4,41
			355	28 170	1,65	4,22	5 640	1,00	1,07	5,18
5.	Фурадонін	1мг% в етанолі	225	44 440	0,85	3,96	10 000	0,91	0,97	3,92
			272	36 760	0,85	3,96	7 380	0,67	0,72	3,70
			356	28 090	1,30	4,15	6 370	0,87	0,93	4,62
6.	Фурацилін	1мг% в етанолі	263	38 020	1,17	4,07	9 850	1,13	1,21	4,74
			364	27 470	1,82	4,26	5 360	1,05	1,13	5,40
7.	Нітрофурилен	1мг% в етанолі	244	40 980	0,83	3,92	10 000	0,89	0,95	4,05
			347	28 820	1,97	4,30	5 270	1,11	1,19	5,41
8.	Фуразонал	1мг% в етанолі	239	41 840	1,12	4,05	7 620	0,91	0,98	4,10
			332	30 120	1,99	4,30	5 430	1,16	1,23	5,39

гіпсохромне зміщення максимумів як у другій, так і у третій смузі на 2 нм. У той же час, у випадку фуразоналу має місце гіпсохромне зміщення максимумів на 11 нм у другій і на 22 нм у третій смузі вбирання. Це явище можна пояснити наявністю в молекулі фуразоналу трьох іоногенних N-атомів.

До того ж, для розчинів фуразоліну, фуразоналу, фуразолідону, фурадоніну у концентрованій сульфатній кислоті характерно значне гіпсохромне зміщення $\lambda_{\text{макс}}$ третьої смузи на 21–49 нм у порівнянні з водними розчинами. Очевидно, протонування центру основності скорочує ланцюг супряження, викликаючи гіпсохромне зміщення максимуму вбирання.

Вода та етанол – полярні розчинники з величинами діелектричної проникливості 81,7 та 24,3 відповідно. При переході від етанолу до води максимум вбирання у другій смузі нітрофуранів коливається в межах 0–8 нм, причому спостерігається як багатохромне, так і гіпсохромне зміщення. Для третьої смузи характерно лише багатохромне зміщення максимуму на 7–15 нм (табл. 1).

З метою вивчення можливості переходу електронів та реактивності хромофорів нами були розраховані основні оптичні характеристики електронних спектрів досліджуваних лікарських засобів для етанольних розчинів (табл. 2).

Смузи вбирання у всіх випадках є інтенсивними або високоінтенсивними, на що вказує молярний коефіцієнт вбирання, який змінюється в межах від 8300 до 25500 (перша смуга вбирання нітрофурилену та третя смуга вбирання фурагіну). Це свідчить про те, що всі смузи вбирання не можуть бути зумовлені $n \rightarrow \pi^*$ переходами,

які характеризуються низько інтенсивними смугами. Напівширина смуг вбирання у більшості має велике значення і складає $\Delta\nu_{1/2}$ 5270 см⁻¹ і більше.

Аналізовані речовини являють собою відносно однорідну групу за величинами інтегральної інтенсивності (A) смуг вбирання ($0,67 \cdot 10^8$ – $1,48 \cdot 10^8$), що вказує на високу можливість переходу електронів, що зумовлюють виникнення смуг вбирання.

Слід зауважити, що для смузи вбирання досліджуваних речовин з $\lambda_{\text{макс}}$ в межах 332–385 нм величина A найбільш висока. Саме ця смуга виникає в результаті р- π -супряження в хромофорах, які вміщують NO₂-групу, у зв'язку з чим їх можна вважати фармакофорами або частиною фармакофорів.

Величина сили осцилятора для всіх смуг вбирання коливається в межах 0,72–1,59, $\lg f$ має значення -0,14 до +0,20 при величинах $\lg \epsilon_{\text{макс}}$, які змінюються в межах від 3,92 до 4,41, що свідчить про дозволеність електронних переходів [10].

Розраховані нами величини матричного елементу переходу M_{ik} високі. Це деякою мірою вказує на високу реактивність хромофорів. Значення M_{ik} , які є важливою константою для визначення реакційної здатності досліджуваних молекул, можуть бути використані для визначення зв'язку між структурою та біологічною дією «нітрофуранів» методом молекулярних орбіталів [14].

Висновки

Вивчено УФ-спектри вбирання лікарських засобів похідних 5-нітрофурану (фурагін, фурагін розчинний, фуразолін, фуразолідон, фурадонін, фурацилін, нітрофурилен та фуразонал) у розчинах різної полярності (вода, етанол, 0,1М NaOH, 25% розчин NaOH, 0,1М HCl,

концентрована сульфатна кислота) з метою віднесення досліджуваних смуг вбирання до певних переходів електронів.

УФ-спектри досліджуваних сполук характеризуються трьома смугами вбирання. Максимуми в першій смузі вбирання «нітрофуранів» зміщені багатохромно в область 225–245 нм, а у другій смузі – гіпсохромно в область 262–292 нм у порівнянні з відповідними максимумами 5-нітрофурфуролу. Встановлено, що третя смуга з $\lambda_{\text{макс}}$ в межах 332–285 нм є результатом р- π -супряження

субституєнта в положенні 2 з 5-нітрофураловим залишком.

Для УФ-спектрів лікарських засобів 5-нітрофурфуролу найбільш характерною є третя смуга вбирання, яка характеризується високими значеннями A та f ; для досліджуваних сполук хромофори та формакофори, певно, збігаються.

Всі переходи електронів, які обумовлюють виникнення смуг вбирання лікарських засобів похідних 5-нітрофурфуролу є дозволеними і в більшості випадків відрізняються високою ймовірністю.

Література

1. Гиллер С.А. Нитрофураны / С.А. Гиллер // Вопросы использования пентазаносодержащего сырья. – Рига: Изд. АН Латв. ССР, 1958. – С.451-485.
2. Гиллер С.А. Некоторые исследования ультрафиолетовых спектров поглощения нитрофуранов / С.А. Гиллер, Н.О. Салдоболс. – Рига: Изд. АН Латв. ССР, 1953. – С.708-714.
3. Гиллер С.А. Методы количественного определения 5-нитрофуранов / С.А. Гиллер, В.Э. Эгерт, М.В. Шиманская, С.К. Германе // Изд. АН Латв. ССР, 1962. – №4. – С.577-581.
4. Гиллер С.А. Химия фурагина и солофура. Аналитическое определение фурагина и солофура / С.А. Гиллер, В.Э. Эгерт, М.В. Шиманская, Я.П. Страдынь – Рига: Зинатне, 1968. – С.15-26.
5. Курінна Н.В. Спектрофотометричне визначення похідних 5-нітрофурану. Повідомлення I. Кількісне визначення фурациліну та фуразолідону / Н.В. Курінна // Фармацевтичн. ж. – 1971. – №1. – С.37-43.
6. Курінна Н.В. Спектрофотометричне визначення похідних 5-нітрофурану. Повідомлення II. Кількісне визначення фурадоніну та фурагіну / Н.В. Курінна // Фармацевтичн. ж. – 1971. – №6. – С.15-19.
7. Курінна Н.В. Спектрофотометричне визначення похідних 5-нітрофурану. Повідомлення III. Кількісне визначення фуразоналу та ніфуrolу / Н.В. Курінна // Фармацевтичн. ж. – 1972. – №2. – С.20-25.
8. Курінна Н.В. Спектрофотометричне визначення похідних 5-нітрофурану. Повідомлення IV. Кількісне визначення фуразоліну та нітрофурилєну / Н.В. Курінна // Фармацевтичн. ж. – 1979. – №4. – С.35-39.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 15-е изд. Перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
10. Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии / О.В. Свердлова. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.
11. Эйдус Я.А. Интенсивности полос в спектрах комбинационного рассеивания кристаллических порошков 5-нитрофуранов и внутримолекулярное взаимодействие / Я.А. Эйдус, И.В. Зуйка // Изд. АН Латв. ССР, сер. физ. и техн., 1965. – №2. – С.75-82.
12. Эйдус Я.А. Ультрафиолетовые спектры поглощения нитрофуранов / Я.А. Эйдус, Л.Муцениец // Изд. АН Латв. ССР, 1961. – №11. – С.65-82.
13. Эйдус Я.А. Атлас электронных спектров 5-нитрофурановых соединений / Эйдус Я.А., Экмане А., Вентер К., Гиллер С.А. – Рига: Зинатне, 1968. – 256с.
14. Яновская Л.А. Современные теоретические основы органической химии / Л.А. Яновская. – М.: Химия, 1978. – 360с.

Відомості про авторів:

Панасенко О.І., зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, д.фарм.н., професор.
Буряк В.П., професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ, д.фарм.н.
Юрченко І.О., аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.
Винокурова Т.С., магістрант каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.
Волошина А.А., студентка V курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.
Мельник І.В., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМУ.
Карбань С.Є., студентка V курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.
Барков В., студент IV курсу фармацевтичного факультету ЗДМУ.
Коротіна О.В., зав. відділення токсикології Запорізького обласного бюро судово-медичної експертизи.

Адреса для листування:

Панасенко Олександр Іванович. 69034 м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ. Тел.: 34-22-61