



О. В. Кривошей

Вивчення УФ-спектрів натрієвої солі (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: УФ-спектри, смуги поглинання, переходи електронів, похідні [1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназоліну.

Похідні хіназоліну та його конденсовані аналоги – перспективна група біологічно активних сполук, серед них є відомі природні алкалоїди з протималярійною (фебрифугін), бронхорозширювальною та вазодилаторною (вазидин, вазидинон, рутекарпін) дією. Нині в медичній практиці України застосовують лікарські засоби з гіпотензивною (альфузозин), протизапальною (проквазон), протираковою (ерлотиніб, гефітиніб) та іншими видами біологічної дії. Незважаючи на наявність серед похідних [1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназоліну великої групи перспективних біоактивних речовин, їхні електронні спектри вивчені недостатньо. Тому дослідження, що присвячені виявленню залежності між структурою та характером її УФ-спектрів для визначення фармакофору, котрий в певній мірі зумовлює фармакологічну активність досліджуваної речовини, безсумнівно, сприяють розробці теорії цілеспрямованого синтезу органічних сполук. Встановили, що УФ-спектри сполуки, котру вивчали, у розчинниках різної полярності характеризуються трьома смугами поглинання в межах 190–227 нм, 260–284 нм і 328–348 нм. За класифікацією Braude першу смугу поглинання слід класифікувати як 1L_a , другу – як 1L_b , а третю смугу зумовлено р- π -кон'югацією в молекулі досліджуваної сполуки в цілому.

Изучение УФ-спектров натриевой соли (3-оксо-3,4-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-с]хинолазин-4-ил)уксусной кислоты

О. В. Кривошей

Производные хинолазина и его конденсированные аналоги – перспективная группа биологически активных соединений, среди которых известны природные алкалоиды с противомаларийным (фебрифугин), бронхорасширяющим и вазодилаторным (вазидин, вазидинон, рутекарпин) действием. На сегодняшний день в медицинской практике Украины применяются лекарственные средства с гипотензивным (альфузозин), противовоспалительным (проквазон), противораковым (эрлотиниб, гефитиниб) и другими видами биологического действия. Несмотря на наличие среди производных [1,2,4]триазино[4,3-с]хинолазина большой группы перспективных биоактивных веществ, их электронные спектры изучены недостаточно. Поэтому исследование, посвящённое обнаружению зависимости между структурой и характером её УФ-спектров для выявления фармакофора, который в определённой степени обуславливает фармакологическую активность исследуемого вещества, несомненно, способствуют разработке теории целенаправленного синтеза органических соединений. Установили, что УФ-спектры анализируемого соединения в растворителях различной полярности характеризуются тремя полосами поглощения в пределах 190–227 нм, 260–284 нм и 328–348 нм. По классификации Braude первую полосу поглощения следует классифицировать как 1L_a , вторую – как 1L_b , а третья полоса обусловлена р- π -сопряжением в молекуле исследуемого соединения в целом.

Ключевые слова: УФ-спектры, полосы поглощения, переходы электронов, производные [1,2,4]триазино[4,3-с]хинолазина. *Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.* – 2016. – № 1 (20). – С. 39–42

The study of UV-spectra of the sodium (3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetate.

O. V. Kryvoshey

Despite the potential of [1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline derivatives as promising bioactive compounds, their electronic spectra has not been studied. Present manuscript is aimed to the estimation of relationships of molecules structure with the nature of their UV-spectra and identifying spectral patterns of pharmacophore that determines the pharmacological activity of the substance. Mentioned information undoubtedly contributes to the development of the theory of the purposeful synthesis of organic compounds.

Methods and results. UV-spectra of sodium (3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[4,3-c]quinazolin-4-yl)acetate in different polarity solvents have been studied. It allowed to identify types of electron transitions, which were responsible of emergence of the observed absorption bands.

Conclusions. It was found that the UV-spectra of the studied compounds in solvents with different polarity were characterized by three absorption bands in the range 190–227 nm, 260–284 nm and 328–348 nm. According to Braude classification the first absorption band should be classified as 1L_a , the second – as 1L_b , and the third band is due to р- π - conjugation in the molecule of the whole molecule structure.

Key words: Ultraviolet Spectrophotometry, Absorption, Electrons, Derivatives of [1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 39–42

Конденсована структура [1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназоліну є основою деяких лікарських засобів, що широко застосовують у світі під час лікування різних хвороб, наприклад, алкалоїди вазидин, вазидинон – як

бронхорозширювальні засоби, рутекарпін – як вазодилатор [3]. У медичній практиці України застосовують проквазон (протизапальна дія), ерлотиніб та гефітиніб (при лікуванні злоякісних пухлин) [2,5].

Надалі для синтезу сполук, що містять у своїй молекулі анельовані структури похідних [1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназоліну, необхідно докладно вивчити їхню електронну структуру, встановити залежність між характером спостережуваних УФ-спектрів і будовою сполуки, котру досліджуємо, виявити природу смуг поглинання, визначити типи переходу електронів, що зумовлюють виник-

нення максимумів у електронних спектрах. Дослідження дають можливість виявити основний хромофор, котрий повністю або частково збігається із фармакофором, від наявності якого певною мірою залежить фармакологічна активність синтезованих сполук [11]. Це допоможе оптимізувати напрями цілеспрямованого синтезу похідних структури органічних сполук, що досліджували [7,9].

Таблиця 1

**Спектральна характеристика натрієвої солі
(3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[4,3-с]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти**

№ з/п	Концентрація, розчинник	$\lambda_{\text{макс}}$ нм	$\epsilon_{\text{макс}}$	lg ϵ	Перехід електронів
1	3,57·10 ⁻⁵ м вода	210	28160	4,45	¹ L _a -смуга
		273	12110	4,08	¹ L _b -смуга
		283	15610	4,19	¹ L _b -смуга
		338	10850	4,04	р-π-кон'югація
2	3,57·10 ⁻⁵ м 95% етанол	192	18000	4,26	¹ L _a -смуга
		196	21600	4,33	¹ L _a -смуга
		199	18900	4,28	¹ L _a -смуга
		209	30240	4,48	¹ L _a -смуга
		273	12250	4,09	¹ L _b -смуга
		282	15110	4,18	¹ L _b -смуга
		341	10930	4,04	р-π-кон'югація
3	3,57·10 ⁻⁵ м 0,1 М НСІ	191	9300	3,97	¹ L _a -смуга
		214	19560	4,29	¹ L _a -смуга
		272	14740	4,17	¹ L _b -смуга
		282	17070	4,23	¹ L _b -смуга
		328	10510	4,02	р-π-кон'югація
4	3,57·10 ⁻⁵ м 0,1 М NaOH	193	5750	3,76	¹ L _a -смуга
		195	7400	3,87	¹ L _a -смуга
		197	9000	3,95	¹ L _a -смуга
		199	7090	3,85	¹ L _a -смуга
		202	7500	3,88	¹ L _a -смуга
		206	14150	4,15	¹ L _a -смуга
		208	12000	4,08	¹ L _a -смуга
		212	9780	3,99	¹ L _a -смуга
		217	23570	4,37	¹ L _a -смуга
		284	12160	4,08	¹ L _b -смуга
		348	10510	4,02	р-π-кон'югація
5	Насичений розчин n-гексан	194			¹ L _a -смуга
		197			¹ L _a -смуга
		200			¹ L _a -смуга
		206			¹ L _a -смуга
		208			¹ L _a -смуга
		217			¹ L _a -смуга
		221			¹ L _a -смуга
		223			¹ L _a -смуга
		225			¹ L _a -смуга
		227			¹ L _a -смуга
		230			¹ L _a -смуга
		232			¹ L _a -смуга
		238			¹ L _a -смуга
		253			¹ L _a -смуга
		260			¹ L _b -смуга
		263			¹ L _b -смуга
305			¹ L _b -смуга		
343			р-π-кон'югація		

Мета роботи

Вивчити характер електронних спектрів поглинання натрієвої солі (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти в розчинниках різної полярності, встановити залежність між характером спектрів поглинання та будовою досліджуваної сполуки, визначити типи переходів електронів та атомне угруповання (хромофор), наявність котрого зумовлює спостережувані смуги поглинання.

Матеріали і методи дослідження

Для вирішення відзначених вище проблем використали зразок натрієвої солі (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти, чистоту й автентичність котрого визначали за рекомендаціями Державної Фармакопеї України методом тонкошарової хроматографії [1] в системі хлороформ – оцтова кислота – вода (10:4:5). Аналіз елементного складу речовини виконали за допомогою елементного аналізатора Vario EL cube (Elementar Analysensysteme GmbH, ФРН). Дослідження УФ-спектрів здійснили за допомогою спектрофотометра Optizen POP (Mecasys Co. Ltd., Корея). Як розчинники використали: воду, 95% етанол, 0,1 М розчин хлоридної кислоти, 0,1 М розчин натрій гідроксиду, *n*-гексан.

Результати та їх обговорення

Для дослідження УФ-спектрів натрієвої солі (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти використали розчинники різної полярності: воду, 95% етанол, 0,1 М розчин хлоридної кислоти, 0,1 М розчин натрій гідроксиду, *n*-гексан. Як свідчать результати дослідження, УФ-спектри сполуки, котру вивчали, у відзначених розчинниках характеризуються трьома смугами вбирання (табл. 1).

Перша смуга поглинання характеризується максимумами в межах 190–227 нм, друга – в межах 260–284 нм, а третя – в межах 328–348 нм. Як видно з електронної будови (рис. 1), молекула речовини являє собою анельовану систему тріазину та хіназоліну.

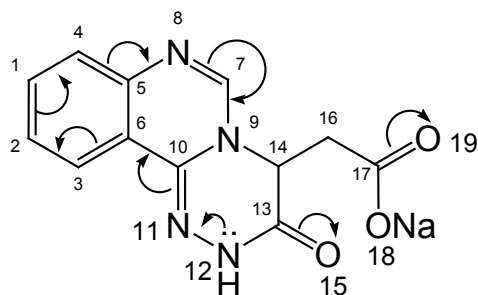


Рис. 1. Електронна структура натрієвої солі (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Закон України «Про лікарські засоби» №123/96-ВР зі змінами, від 04.04.1996 р. [Електронний ресурс]. – Ре-

однією з характерних особливостей УФ-спектрів шестичленних нітрогеновмісних ароматичних гетероциклів (1,2,4-тріазин та хіназолін) є їхня велика схожість із відповідними ароматичними аналогами [4]. Тому УФ-спектри тріазину та хіназоліну подібні до спектра бензену. Отже, заміщення групи =CH– в ароматичній сполуці на атом Нітрогену (=N–) незначною мірою впливає на положення смуг поглинання та спричиняє збільшення інтенсивності смуги поглинання, котре варто розглядати як наслідок змін молекулярних орбіталей при заміщенні =CH– групи на атом Нітрогену. У цьому випадку анельовані молекули тріазину та хіназоліну втратили властивості парності між зв'язуючою та розпушуючою орбіталями. Тому в цих сполуках конфігурації, що відповідають поглинанню в першій та другій смугах, мають різну енергію. В молекулі бензену ці дві смуги поглинання мають однакові моменти переходу електронів [10]. Відзначена різниця й зумовлює підвищення інтенсивності в перших двох смугах нітрогеновмісних гетероциклів [8]. Отже, $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід електронів, котрий обумовлює смугу в межах 190–227 нм, слід віднести до дозволених переходів, а смуга в межах 260–284 нм є результатом забороненого $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу.

Наявність третьої смуги поглинання слід класифікувати як кон'югацію в кон'югованій молекулі 1,2,4-тріазину та хіназоліну (рис. 1).

Природа смуги поглинання в межах 328–348 нм є р- π -кон'югацією, що підтверджується впливом природи розчинника на положення, інтенсивність та форму смуг поглинання. Причину таких ефектів зумовлено тим, що взаємодія між молекулою розчиненої речовини та розчинника передусім змінює різницю енергій між основним і збудженим станами атомних угруповань, котрі входять до складу хромофора [6].

Відзначимо, вплив розчинників на електронні спектри дає змогу стверджувати, що перша смуга поглинання є 1L_a -смугою, друга – 1L_b -смугою, а третя – р- π -кон'югацією в молекулі досліджуваної сполуки в цілому.

Висновки

1. УФ-спектри натрієвої солі (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти у розчинниках, що використали, характеризуються трьома смугами поглинання з максимумами в межах 190–227 нм, 260–284 нм та 328–348 нм.

2. Враховуючи характер спектрів поглинання, їхнє положення, інтенсивність і вплив полярності розчинників, першу смугу поглинання слід класифікувати як 1L_a -смугу, другу – як 1L_b -смугу. Третю смугу поглинання, безсумнівно, зумовлено р- π -кон'югацією анельованою структурою тріазину та хіназоліну.

жим доступу: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд. перераб., испр. и доп. – М. : Новая Волна, 2010. – 1216 с.
4. Мейстер Т.Г. Электронные спектры многоатомных моле-

- кул / Т.Г. Мейстер. – Ленинград : Издательство Ленинградского университета, 1969. – 208 с.
- Державний реєстр лікарських засобів України / Міністерство охорони здоров'я України ; Департамент фармацевтичної діяльності ; Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
 - Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии : пер. с англ. / К. Райхардт. – М. : Мир, 1991. – 763 с.
 - Kier L. Molecular orbital studies in chemical pharmacology / L. Kier. – N.Y. : Academic Press, 2011. – 564 p.
 - Lantzke I.R. Spectroscopic Measurements / I.R. Lantzke, D.E. Irish, T.E. Gough // Covington A.K. Physical Chemistry of Organic Solvent Systems / A.K. Covington, T. Dickinson. – London : Plenum Press, 1973. – P. 405–523.
 - Lin T.K. Quantum statistical calculation for correlation of biological activity and chemical structure. 1. Drug-receptor interactions / T.K. Lin // J. Med. Chem. – 1974. – Vol. 17. – №2. – P. 151–154.
 - Lobtian G.F. Absorbtion Spectrophotometry / G.F. Lobtian. – 3-е изд. – London : Hilger, 1969. – 254 с.
 - Thomas M. Ultraviolet and visible spectroscopy / M. Thomas, D. Ando. – Chichester : Wiley & Sons, 1996. – 250 p.
- References**
- (2001). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREH. [in Ukrainian].
 - Zakon Ukrainy Pro likarski zasoby : zi zminami vid 4 kvitnia 1996 roku №123/96-VR [Law of Ukraine «Drugs» №123/96-VR]. Retrieved from <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/tubrezist.htm>. [in Ukrainian].
 - Mashkovskij, M. D. (2010). *Lekarstvennye sredstva [Drugs]*. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
 - Mejster, T. G. (1969). *E'lektronnye spektry mnogoatomnyh molekul [Electronic spectroscopy of polyatomic molecules]*. Leningrad: Izdatel'stvo Leningradskogo universiteta. [in Russian].
 - (2014) *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State register of medicines Ukraine]*. Retrieved from <http://www.drlz.kiev.ua/>. [in Ukrainian].
 - Reichardt, C. (1991). *Rastvoriteli i e'ffekty sredy v organicheskoy khimii [Solvents and solvent effects in organic chemistry]*. Moscow: Mir. [in Russian].
 - Kier, L. (2011). *Molecular orbital studies in chemical pharmacology*. New York: Academic Press.
 - Lantzke, I. R., Irish, D. E., & Gough, T. E. (1973). Spectroscopic Measurements. Covington, A. K. & Dickinson, T. *Physical chemistry of organic solvent systems*, (pp. 405–523). London: Plenum Press.
 - Lin, T. (1974). Quantum statistical calculation for correlation of biological activity and chemical structure. 1. Drug-receptor interactions. *J. Med. Chem.*, 17(2), 151–154. doi 10.1021/jm00248a001.
 - Lothian, G. (1969). *Absorbtion spectrophotometry*. London: Hilger.
 - Thomas, M., & Ando, D. (1996). *Ultraviolet and visible spectroscopy*. Chichester: Wiley&Sons.

Відомості про автора:

Кривошеї О. В., к. фарм. н., старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: krivoshejjoksana@rambler.ru.

Сведения об авторе:

Кривошеї О. В., к. фарм. н., старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: krivoshejjoksana@rambler.ru.

Information about author:

Kryvoshey O. V., MD, Ph.D., Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: krivoshejjoksana@rambler.ru.

Надійшла в редакцію 22.12.2015 р.