

## ВИВЧЕННЯ УФ-СПЕКТРІВ ЦЕЛЕКОКСИБУ

**Ключові слова:** целекоксиб, УФ-спектри, розчинник, смуга вбирання, типи електронних переходів

Целекоксиб є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що в терапевтичних дозах переважно інгібує циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), а не ЦОГ-1, в протилежність більшості НПЗЗ, які пригнічують обидві ЦОГ [9].

Целекоксиб, як інгібітор ЦОГ-2, широко застосовують в медичній практиці для лікування пацієнтів з хронічними запальними дегенеративними процесами, такими, як остеоартрит, ревматоїдний артрит, больовий синдром різної етиології, а також при травмах, гарячці, при інфекційно-запальних захворюваннях, анкіозних спондилітах [16]. Слід зауважити, що досліджуваний лікарський засіб, як і більшість інгібіторів ЦОГ-2, проявляє побічні дії, а саме: біль у епігастральній ділянці, запаморочення, алергічні реакції у вигляді шкіряного висипу, порушення зору, спричинює посилення кардіоваскулярного ризику [1, 8].

З метою розроблення оптимальних методів виявлення та визначення целекоксибу необхідно вивчити його фізико-хімічні властивості на підставі дослідження УФ-спектрів у розчинниках різної полярності, встановити залежності спостережуваних смуг вбирання від будови молекули та виявити його основний фармакофор. Зазначені досліді безумовно допоможуть розробленню оптимальних умов хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА) целекоксибу у біологічних об'єктах [3].

### Матеріали та методи дослідження

Стандартний зразок целекоксибу був одержаний нами від ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Всі використані нами реагенти та розчинники мали кваліфікацію «х.ч.»

*Огляд наукової літератури.* Згідно з даними літератури, УФ-спектри целекоксибу в метанолі, ацетонітрилі, 0,1 М розчині натрію гідроксиду та 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти було виміряно з метою використання одержаних характеристик ( $\lambda_{\text{макс}}$ , нм) для ідентифікації аналізованої сполуки без вивчення залежності характеру спостережуваних смуг вбирання від використаного розчинника та його хімічної структури [13]. Автор Roy та співав. [7] використали 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти для кількісного визначення целекоксибу у суміші з поверхнево-активною речовиною – натрією лаурилсульфату. Дослідник Saha та співав. використали для кількісного визначення досліджуваної речовини в субстанції та лікарських формах поєднання рідинної хроматографії з УФ-спектрофотометрією [6]. Навіть у найбільш відомому виданні, яке вміщує інформацію основних параметрів УФ-спектрів, «Organic Electronic Spectral Data» у 31-му томі [12] відсутні дані з докладного вивчення УФ-спектрів целекоксибу у розчинниках різної полярності, виявлення залежності спостережуваних смуг вбирання від будови речовини та визначення фармакофору.

*Вступ до експерименту.* Вивчення УФ-спектрів целекоксибу проводили за допомогою спектрофотометра SPECORD 200U214 (Німеччина). Вимірювання абсорбції досліджуваних розчинів здійснювали у кварцевих кюветах з шаром завтовшки 10 мм. Вимірювання електронних спектрів проводили в межах від 200 до 400 нм, а графіки спектрів було побудовано в координатах  $A=f(\lambda)$ . Як розчинник нами було використано: вода очищена, 95 % етанол, кислота хлористоводнева (0,1 М та 1М), кислота

сульфатна (0,1 М та 1М), натрію гідроксид (0,1 М та 1 М), ацетонітрил, хлороформ та *n*-гексан. Вибір зазначених розчинників був обумовлений наступними факторами: а) можливістю визначення наявності переходу електронів типу  $\pi \rightarrow \pi^*$  або  $n \rightarrow \pi^*$  за характером зсуву смуг у розчинниках різної полярності (хлороформ, ацетонітрил, *n*-гексан порівняно з водою очищеною та 95 % етанолом); б) частим використанням деяких розчинників (хлороформ, ацетонітрил, *n*-гексан, 95% етанол та вода очищена) для виділення субстанції з лікарських форм та біологічного матеріалу; в) можливістю встановлення утворення солей у 0,1 М HCl, 1 М HCl, 0,1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а також виявленням гідролітичних процесів у лужних та кислих середовищах; г) вивченням ефектів взаємодії розчиненої речовини з розчинником для одержання найбільш повної інформації про природу досліджуваного електронного переходу.

### Результати дослідження та їх обговорення

З метою встановлення взаємозв'язку між хімічною будовою целекоксибу та характером спостережуваних смуг вбирання і для визначення типів переходів електронів було вивчено УФ-спектри досліджуваної речовини в одинадцятьох розчинниках різної полярності (табл. 1).

Таблиця 1

Спектральна характеристика целекоксибу

№ з/п	Розчинник, концентрація	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$\epsilon_{\text{макс}}$	lg $\epsilon$	Типи переходів електронів
1	2	3	4	5	6
1	Насичений розчин у воді очищеній	210	Середнє значення на вигині	Середнє значення не вигідне	<sup>1</sup> V-смуга
		251			–
2	95% етанол, 2,6·10 <sup>-6</sup> М	202	58900	4,77	<sup>1</sup> V-смуга
		254	29400	4,47	накладання р- $\pi$ -супряження на <sup>1</sup> L <sub>а</sub> -смугу
3	0,1 М HCl, 2,6·10 <sup>-6</sup> М	208	51500	4,71	<sup>1</sup> V-смуга
		210	38200	4,58	
		249–250	27700	4,44	накладання р- $\pi$ -супряження на <sup>1</sup> L <sub>в</sub> -смугу
4	1 М HCl, 2,6·10 <sup>-6</sup> М	202	53400	4,73	<sup>1</sup> V-смуга
		208	44000	4,64	
		250	26200	4,42	накладання р- $\pi$ -супряження на <sup>1</sup> L <sub>в</sub> -смугу
5	0,1 М H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 2,6·10 <sup>-6</sup> М	208	45800	4,66	<sup>1</sup> V-смуга
		252	25020	4,40	накладання р- $\pi$ -супряження на <sup>1</sup> L <sub>в</sub> -смугу
6	1 М H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 2,6·10 <sup>-6</sup> М	210	45800	4,66	<sup>1</sup> V-смуга
		248	26800	4,43	накладання р- $\pi$ -супряження на <sup>1</sup> L <sub>в</sub> -смугу
7	0,1 М NaOH, 2,6·10 <sup>-6</sup> М	202	11440	4,06	<sup>1</sup> V-смуга
		204	9500	3,98	
		209	10700	4,03	
		212	32400	4,51	
		216	30510	4,48	накладання р- $\pi$ -супряження на <sup>1</sup> L <sub>в</sub> -смугу
		251	31700	4,50	
8	1 М NaOH, 2,6·10 <sup>-6</sup> М	202	10990	4,04	<sup>1</sup> V-смуга
		204	9950	3,99	
		209	10850	4,03	
		212	33200	4,52	
		216	29850	4,47	накладання р- $\pi$ -супряження на <sup>1</sup> L <sub>в</sub> -смугу
		254	28600	4,46	

1	2	3	4	5	6
9	Ацетонітрил, 2,6·10 <sup>-6</sup> м	202	4000	3,60	<sup>1</sup> В-смуга
		204	4960	3,70	
		207	3600	3,56	
		211	4200	3,62	
		213	6100	3,80	
		216	5720	3,76	
		219	6100	3,80	<sup>1</sup> L <sub>a</sub> -смуга
		222	5720	3,76	
		224	7250	3,86	
		228	27500	4,44	
		232	33200	4,52	
		237	25300	4,40	накладання р-π- супря- ження на <sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смугу
		246	24410	4,39	
		252–253	25000	4,40	
10	Хлороформ	201	2020	3,31	<sup>1</sup> В-смуга
		204	2900	3,46	
		207	3510	3,54	
		210	3130	3,50	
		212	3620	3,56	
		214	2500	3,40	
		217	2900	3,46	
		219	2700	3,43	
		223	4200	3,62	<sup>1</sup> L <sub>a</sub> -смуга
		225	4600	3,66	
		231	2800	3,45	
		238	21050	4,32	
		242	28000	4,45	накладання р-π- супря- ження на <sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смугу
		249	23900	4,38	
		256	23900	4,38	
11	n-гексан	204	10300	4,01	<sup>1</sup> В-смуга
		207	47400	4,68	
		212	29500	4,47	накладання р-π- супря- ження на <sup>1</sup> L <sub>b</sub> -смугу
		254	21300	4,33	

Для пояснення природи атомів в молекулі целекоксибу та виявлення суті спостережуваних смуг вбирання спочатку слід розглянути структурну формулу целекоксибу, позначити ймовірні переходи електронів в молекулі досліджуваної речовини та провести квантово-хімічні розрахунки електронної густини за методом Хюккеля з використанням програм Chemoffice 11 (оптимізація MM2). Результати квантово-хімічних розрахунків електронної густини целекоксибу за методом Хюккеля наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Квантово-хімічні розрахунки електронної густини целекоксибу за методом Хюккеля

Нумерація атомів молекули целкоксибу	Характер атомів целкоксибу	Електронна густина
1	2	3
C(1)	C Alkene	-0.14695
C(2)	C Alkene	-0.03486
C(3)	C Alkene	-0.08277
C(4)	C Alkene	0.123227
C(5)	C Alkene	-0.0828406
C(6)	C Alkene	-0.0301431
S(7)	S Sulfone	2.5477
O(8)	O Oxo	-1.13866
O(9)	O Oxo	-1.13373
N(10)	N Amine	-0.394573
N(11)	N Pyrrole	0.633034
N(12)	N Imine	-0.356706
C(13)	C Alkene	-0.0148636

1	2	3
C(14)	C Alkene	-0.282913
C(15)	C Alkene	0.00549859
C(16)	C Alkene	0.842025
F(17)	F	-0.262697
F(18)	F	-0.262621
F(19)	F	-0.266342
C(20)	C Alkene	0.0409409
C(21)	C Alkene	-0.0458422
C(22)	C Alkene	-0.0629728
C(23)	C Alkene	0.0608329
C(24)	C Alkene	-0.0618299
C(25)	C Alkene	-0.059485
C(26)	C Alkane	-0.140051
H(27)	H	0.0420177
H(28)	H	0.0568926
H(29)	H	0.0445391
H(30)	H	0.0239544
H(31)	H	0.0308975
H(32)	H	0.025461
H(33)	H	0.0211885
H(34)	H Amine	0.123907
H(35)	H Amine	0.122405
H(36)	H	0.02225808
H(37)	H	0.0232566
H(38)	H	0.0236622
H(39)	H	0.0236203
H(40)	H Amine	0.0232052

В структурній формулі молекули целекоксибу можна виділити три фрагменти (рис. 1), а саме:

- фрагмент *A* – бензолсульфонамід;
- фрагмент *B* – 3-фторметил-1Н-піразол-1-іл;
- фрагмент *C* – *p*-толільний радикал;
- фрагмент *D* – трифторметильне угруповання.

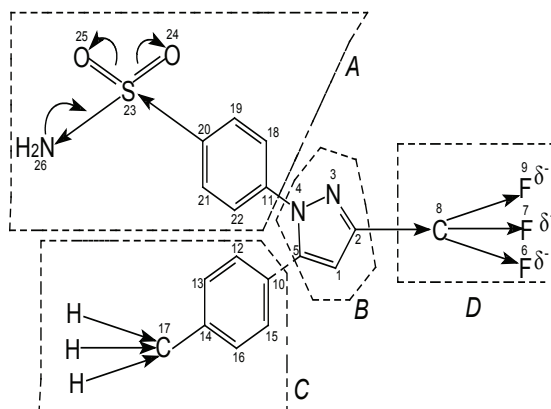
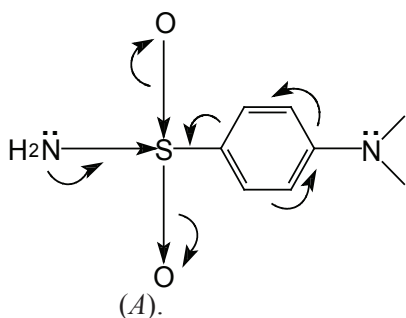


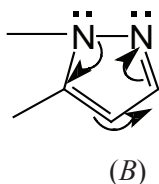
Рис. 1. Структурна формула целекоксибу

Фрагмент *A* представляє собою *p*-амінобензолсульфонамід, який можна розглядати як складову частину відомого препарату (амід сульфанілової кислоти – білий стрептоцид), що проявляє антибактеріальну дію:



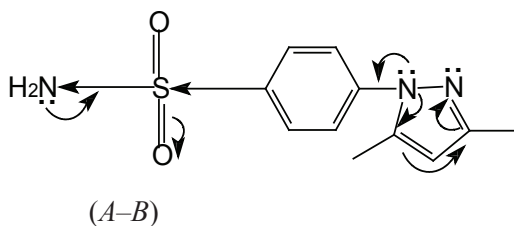
В структурі *A* є SH-кислотний центр, який легко у живому організмі реагує з N-, S- та O- нуклеофілами [14].

Фрагмент *B* несе відповідальність за жарознижувальну та безпечнішу активність:

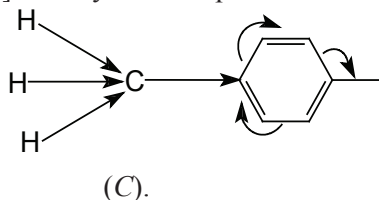


В структурі *B* знаходиться піридиновий атом азоту, він має неподілену пару електронів, за рахунок якої може зв'язуватись з протоном, що знаходиться у біологічному матеріалі.

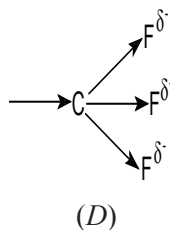
Фрагмент *A-B* в хімічному плані представляє собою 4-(1H-піразол-1-іл)-бензолсульфонамід, який поєднує у собі фармакологічну активність при гострих інфекційно-запальних захворюваннях, а також як знеболюючий та протизапальний засіб.



Фрагмент *C* слід розглядати як монозаміщення бензолу, у якому метильна група проявляє +I-ефект, в результаті якого збільшується π-основність ароматичного кільця [4] і сполучення передається на піразольний цикл (фрагмент *B*):



Фрагмент *D* – трифторметильне угруповання, є доволі сильним електроноакцептором за рахунок впливу трьох атомів фтору і, в свою чергу, зумовлює певну токсичність даного препарату, і разом з тим проявляє антибактеріальні властивості:



Таким чином, при сполученні фрагментів *A*, *B*, *C*, *D* целекоксиб проявляє високу активність при ревматоїдному артриті, остеоартриті, подагрі, бурситі, больових синдромах різної етіології та при болях у післяопераційний період.

Для пояснення характеру спектрів целекоксибу необхідно розглянути електронну будову окремих частин молекули, а саме, бензолу, його монозаміщених похідних та піразолу.

УФ-спектр бензолу характеризується трьома смугами вбирання, які пов'язані з переходами  $\pi$ -електронів [14]. Найбільш короткохвильова смуга належить дозволеному  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу електронів і має максимум при 180 нм ( $\epsilon_{\text{макс}} \approx 50\,000$ ). Наступна смуга ( $\lambda_{\text{макс}} \approx 200$  нм) заборонена за симетрією, у зв'язку з чим її інтенсивність  $\epsilon_{\text{макс}} \approx 7\,000$ . Найбільш характерним вбиранням для бензолу є так звана смуга бензольного вбирання, яка знаходиться в межах 230–260 нм. Вона також заборонена за симетрією, має малу інтенсивність ( $\epsilon_{\text{макс}} \approx 200$  нм) і проявляє яскраво виражену коливальну структуру.

Як випливає з даних, наведених у табл. 2, сульфонамідне угруповання одночасно проявляє негативний індуктивний (-I) та позитивний мезомерний ефект (+M). При цьому числове значення  $+M > -I$ , і тому смуги вбирання бензолсульфонамідну (фрагмент *A*) зміщуються батохромно на 10–15 нм відносно таких самих спектральних характеристик бензолу, а інтенсивність їх збільшується, коливальна структура спостережуваних спектрів виражена менше. Безумовно, ці зміни пов'язані в основному з ефектом р- $\pi$ - супряження і обумовлюються силою взаємодії неподілених пар електронів атомів азоту з  $\pi$ -електронами бензольного кільця та утворенням спільної делокалізованої електронної пари.

Фрагмент *B* молекули целекоксибу представляє собою трифторметил-1H-піразол-1-іл, основною складовою частиною якого є п'ятичленний гетеро-ароматичний цикл – піразол, УФ-спектр якого характеризується короткохвильовою смугою  $\sim 210$  нм ( $\epsilon_{\text{макс}} \approx 5\,000$ ). В даному випадку орбіта неподілених електронів гетероатомів має великий S-характер порівняно з аналогічною орбітою у шестичленних гетероциклів у зв'язку з меншими валентними кутами у перших. Нижча вакантна  $\pi$ -орбіта піразолу не має у загальному випадку вузлової площини, що проходить крізь гетероатом, і тому  $n \rightarrow \pi^*$ -смуги його повинні бути відносно сильними. Переходи типу  $n \rightarrow \pi^*$  виключають приєднання електрону до  $\pi$ -системи, яка знаходиться у збудженому стані, і слід вважати, що у піразолу, який вміщує в середньому 1, 2  $\pi$ -електрони на один атом кільця, подібні переходи повинні мати високу енергію і, можливо, перекриватися  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів. Оскільки до теперішнього часу відсутня чітка класифікація смуг вбирання п'ятичленних гетероциклів, молекула піразолу за 210 нм часто має тонку структуру, подібну  ${}^1L_a$ -смузі бензолу. Ауксохромне або хромоформне заміщення у піразоловому циклі викликає батохромний зсув та збільшення інтенсивності смуги вихідної молекули.

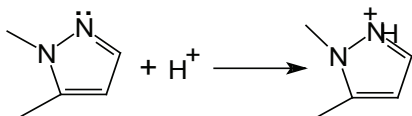
Фрагмент *C* молекули целекоксибу представляє собою нометилзаміщення бензолу (толуол), для якого, згідно з класифікацією Kleven, Plat [11], характерні дві смуги вбирання. Перша, з максимумом при 206 нм ( $\epsilon_{\text{макс}} \approx 7\,000$ ), відноситься до  ${}^1L_a$ -смуги бензолу, а друга, з  $\lambda_{\text{макс}}$  при 261 нм ( $\epsilon_{\text{макс}} \approx 225$ ), є типовою  ${}^1L_b$ -смугою. Розглядаючи спектральні характеристики смуг вбирання целекоксибу слід зазначити, що положення максимумів  ${}^1L_b$ -смуги та її інтенсивність у малополярних розчинниках (вода очищена, 95% етанол, ацетонітрил, хлороформ, *n*-гексан) змінюється в незначних межах (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

Положення максимумів та значення інтенсивності  ${}^1L_g$ -смуги целекоксибу залежно від значення діелектричної проникності розчинників

Розчинник	Діелектрична проникність	Положення $\lambda_{\text{макс}}$ , нм	Значення коефіцієнта екстинкції $\epsilon_{\text{макс}}$
n-Гексан	1,88	254	21300
Хлороформ	4,81	256	23900
95% Етанол	24,55	254	29400
Ацетонітрил	35,94	253	25000
Вода очищена	78,30	251	–

Однак, у розчинах сульфатної кислоти (0,1 та 1 М), спостерігається певне гіпсохромне зміщення  ${}^1L_b$ -смуги, що пояснюється протонізацією «піридинового» азоту в піразоловому циклі та зменшенням ланцюгу сполучення (табл. 4):



Т а б л и ц я 4

Положення максимуму вбирання  ${}^1L_g$ -смуги целекоксибу у розчинах сульфатної кислоти

Концентрація сульфатної кислоти	Положення $\lambda_{\text{макс}}$ , нм	Молярний коефіцієнт екстинкції $\epsilon_{\text{макс}}$
0,1 М	252	25020
1 М	248	26800

Таким чином, на підставі даних літератури та результатів проведених досліджень можна зробити висновок, що смугу вбирання целекоксибу в межах від 201 до 220 нм слід відносити до  ${}^1B$ -переходу електронів, в межах 222–238 нм –  ${}^1L_a$ -переходу електронів. З урахуванням наявності в молекулі досліджуваної речовини фрагмента *A* та метилбензольного радикалу (толуол) і характеру поведінки спектрів у різних розчинниках (табл. 1), слід зробити висновок, що смуга в межах 242–256 нм є результатом накладання  ${}^1L_b$ -переходу електронів на р- $\pi$ -супряження *n*-амінобензолсульфонамідного угруповання [10], яке, у свою чергу, в певній мірі зумовлює фізіологічну активність целекоксибу, тобто є фармакофором.

## В И С Н О В К И

1.

1. Вивчено УФ-спектри целекоксибу в одинадцятьох розчинниках різної полярності та виявлено типи переходів електронів, які зумовлюють появу спостережуваних смуг вбирання.

2. Встановлено, що УФ-спектри целекоксибу характеризуються трьома смугами вбирання. Перша – в межах 201–220 нм, друга – 222–238 нм, третя – 242–256 нм.

3. Доведено, що перша смуга зумовлена дозволеними переходами  $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронів бензольного циклу типу  ${}^1B$ , наступна є забороненою за симетрією і її слід віднести до  ${}^1L_a$ -смуги, третя є результатом накладання р- $\pi$ -супряження *n*-амінобензолсульфонамідного угруповання з  ${}^1L_b$ -смугою.

1. Дроговоз С. М., Дроговоз В. В. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: підручник. – Харків, 2008. – 476 с.



2. *Свердлова О. В.* Электронные спектры в органической химии. – 2-е изд., реферат. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.
3. *Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: уч. пособие /* Под ред. проф. Н. И. Калетиной. – М.: ГЭОТ'АР – Медиа, 2008. – 1016 с.
4. *Carey F. A., Sundberg R. J.* Advanced Organic Chemistry: structure and mechanism. – Springer, 2007. – 1199 p.
5. *Carroll F. A.* Perspectives on structure and mechanism in organic chemistry – John Wiley and Sons, Great Britain, 2010. – 944 p.
6. *Roy A., Yohannan D., Llitha K., Saha R. N.* Development of rapid UV Spectrophotometric Methods for Estimation of Celecoxib and Acyclovir in Formulations // Indian J. Pharm. Educ. Res. – 2008. – V. 42, N 3. – P. 215–221.
7. *European Medical Agency:* www.emea.europa.eu
8. *Fitzgerald G. A., Patrono C.* // New Eng. J. – 2001. – V. 345. – P. 433–442
9. *Kier L. B.* Molecular orbital studies in Chemical pharmacology. – New York, 1991. – 314 p.
10. *Klevens H. B., Plat J. R.* Spectral resemblances of Cata-cendensed hydrocarbons // J. Chem. Phys. – 1999. – V. 67, N 5. – P. 470–481.
11. *Organic Electronic Spectral Data in 31 vol.* / Editor John P. Phillips. – Wiley, London, 1996. – CD-ROM Version.
12. *Primo F. T., Froehlich P. E.* Celecoxib Identification Methods // Acta Farm. Bonaerense. – 2005. – V. 24, N 3. – P. 421–425
13. *Robinson J. W.* Practical handbook of spectroscopy. – CRC Press, 1991. – 662 p.
14. *Smith M., March J.* March's advanced organic chemistry. – John Wiley and Sons, 2007. – 2357 p.

Надійшла до редакції 22. 02. 2012.

*Е. А. Филатова, Б. А. Приймєнко, В. П. Буряк, С. В. Сур, І. О. Юрченко*

#### ИЗУЧЕНИЕ УФ-СПЕКТРОВ ЦЕЛЕКОКСИБА

**Ключевые слова:** целекоксиб, УФ-спектры, растворитель, полоса поглощения, типы электронных переходов

#### РЕФЕРАТ

Изучены УФ-спектры целекоксиба в растворителях различной полярности. Определены типы электронных переходов, которые обуславливают возникновение спектров исследуемого соединения.

*О. А. Filatova, В. О. Priymenko, V. P. Buryak, С. V. Sur, I. O. Yurchenko*

#### ANALYSIS OF UV-SPECTRA OF CELECOXIB

**Key words:** celecoxib, UV-specters, solvent, absorption band, types of electronic transition

#### SUMMARY

The UV-specters of celecoxib in solvents with different polarity have been studied. Types of electronic transition will determine the test substance spectra appearance were defined.