

УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 7-((3-ТІО-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)ТЕОФІЛІНІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, теофілін, УФ-спектрофотометрія, світловбирання

Загальновідомо, що для обґрунтування докладного дослідження активності синтезованих сполук з метою виявлення спрямованості фармакологічної дії необхідно вивчити структуру отриманих речовин та встановити залежність між їхньою будовою та певними фізико-хімічними константами [1, 2, 3]. До цього часу в наукових публікаціях наводили дані щодо дослідженню УФ-спектрів сполук, похідних 1,2,4-триазолу, але докладного їх вивчення не здійснювали [2,3].

Метою роботи було вивчення УФ-спектрів азагетероциклічних сполук, у складі яких містяться синтони 1,2,4-триазолу та теофіліну, у розчинниках різної полярності (вода, 95%-й етанол, 0,1 М та 1 М розчини натрій гідроксиду, 0,1 М та 1 М розчини кислоти хлоридної, 0,1 М та 1 М розчини кислоти сульфатної, хлороформ, пропан-2-ол, ацетонітрил та 1,4-діоксан) для встановлення взаємозв'язку між хімічною структурою досліджуваних сполук та характером їх електронних спектрів.

Причина вибору зазначених розчинників зумовлювана такими факторами:

а) можливістю визначення наявності переходів електронів за характером зсуву смуг у розчинниках різної полярності (хлороформ, пропан-2-ол, ацетонітрил, ацетон, 1,4-діоксан порівняно з водою та етанолом);

б) частим використанням деяких розчинників (хлороформ, 95%-й етанол та ін.) для виділення субстанцій з біологічних об'єктів та лікарських форм;

в) необхідністю вибору розчинників, які утворюють розчини із найбільш високою оптичною густиною з метою використання у подальшому під час розроблення методик контролю якості;

г) можливістю утворення солей у розчинах кислоти хлоридної та розчинах натрій гідроксиду або солей оксонію у концентрованих розчинах кислоти сульфатної, а також виявлення гідролітичних процесів у лужному або кислому середовищі;

д) можливістю розрахунку константи дисоціації у разі необхідності;

е) вивченням ефектів взаємодії розчиненої речовини із розчинником для одержання найбільш повної інформації про природу досліджуваного електронного переходу.

Матеріали та методи дослідження

Всі використані нами розчинники та реактиви мали кваліфікацію «хімічно чисті». Для вивчення УФ-спектрів аналізованих сполук та вимірювання їх інтенсивності було використано спектрофотометр SPECORD 200-222U214 (Analytik Jena, Німеччина). Вимірювання абсорбції розчинів досліджуваних речовин здійснювали у кварцових кюветах із шаром завтовшки 10 мм. У зв'язку з тим, що синтезовані нами речовини виявляють вибіркоче світловбирання в УФ частині спектра, їх УФ-спектри досліджували в концентрації 1 мг%. Електронні спектри було вивчено в межах від 200 до 400 нм, графік спектрів будували в координатах $A = f(x)$.

Результати дослідження та обговорення

Для вивчення характеру УФ-спектрів 7-((3-тіо-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну (I), 7-((3-тіо-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)теофіліну (II) та 7-((3-тіо-4-метил-4Н-1,2,4-триазолу-5-іл)метил)-теофіліну (III) було виміряно їх електронні спектри у зазначених розчинниках (таблиця) [4].

Спектральна характеристика 7-((3-гіо-4-R-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофілінів*

№	Досліджувана речовина	Розчинник	λ , нм	A	E	lg E	Переходи електронів
1	2	3	4	5	6	7	8
1	I	Вода	206	1,2	44280	4,65	$\pi \rightarrow \pi^*$
			258	0,620	22880	4,36	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	Вода	206	1,083	34760	4,54	$\pi \rightarrow \pi^*$
252			0,705	22630	4,36	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	Вода	206	1,208	37090	4,57	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		250	0,757	23240	4,37	$\pi \rightarrow \pi^*$	
2	I	95% етанол	202	1,530	56500	4,75	$\pi \rightarrow \pi^*$
			206	1,420	52400	4,72	$\pi \rightarrow \pi^*$
			267	0,624	23030	4,36	$\pi \rightarrow \pi^*$
II	95% етанол	203	1,371	44010	4,65	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		258	0,604	19390	4,28	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	95% етанол	206	1,225	37610	4,58	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		256	0,852	26160	4,42	$\pi \rightarrow \pi^*$	
3	I	0,1 M NaOH	218	1,124	41480	4,62	$\pi \rightarrow \pi^*$
			255	0,400	15000	4,20	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	0,1 M NaOH	216	0,902	28350	4,46	$\pi \rightarrow \pi^*$
252			0,450	14400	4,16	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	0,1 M NaOH	205	1,212	37210	4,57	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		256	0,775	23800	4,38	$\pi \rightarrow \pi^*$	
4	I	1 M NaOH	222	1,542	56240	4,75	$\pi \rightarrow \pi^*$
			253	0,250	9230	3,96	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	1 M NaOH	225	1,399	44910	4,63	$\pi \rightarrow \pi^*$
252			0,320	10270	4,01	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	1 M NaOH	224	1,280	39760	4,39	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		256	0,420	12890	4,11	$\pi \rightarrow \pi^*$	
5	I	0,1 M HCl	206	1,354	49960	4,69	$\pi \rightarrow \pi^*$
			257	0,651	24022	4,38	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	0,1 M HCl	206	1,094	35120	4,55	$\pi \rightarrow \pi^*$
252			0,696	22340	4,35	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	0,1 M HCl	206	0,855	26750	4,42	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		250	0,499	15320	4,19	$\pi \rightarrow \pi^*$	
6	I	1 M HCl	206	1,326	43930	4,69	$\pi \rightarrow \pi^*$
			257	0,024	23030	4,36	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	1 M HCl	206	0,719	23080	4,36	$\pi \rightarrow \pi^*$
252			0,335	10750	4,03	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	1 M HCl	208	1,047	32140	4,51	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		251	0,761	23360	4,37	$\pi \rightarrow \pi^*$	
7	I	0,1 M H ₂ SO ₄	206	1,320	48710	4,64	$\pi \rightarrow \pi^*$
			258	0,611	22550	4,35	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	0,1 M H ₂ SO ₄	205	0,841	26990	4,43	$\pi \rightarrow \pi^*$
252			0,456	15000	4,17	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	0,1 M H ₂ SO ₄	206	1,186	36410	4,56	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		251	0,751	23055	4,36	$\pi \rightarrow \pi^*$	
8	I	1 M H ₂ SO ₄	204	1,240	45760	4,66	$\pi \rightarrow \pi^*$
			263	0,478	17640	4,25	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	1 M H ₂ SO ₄	206	1,462	46930	4,67	$\pi \rightarrow \pi^*$
250			0,899	28900	4,46	$\pi \rightarrow \pi^*$	
III	1 M H ₂ SO ₄	206	1,288	39540	4,60	$\pi \rightarrow \pi^*$	
		251	0,873	26800	4,43	$\pi \rightarrow \pi^*$	

1	2	3	4	5	6	7	8
9	I	Хлороформ	270	0,733	27050	4,43	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	Хлороформ	510 532	0,04 0,03	12840 9210	4,11 3,97	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
	III	Хлороформ	262	0,878	29630	4,47	$\pi \rightarrow \pi^*$
10	I	Пропан-2-ол	208 268	1,444 0,794	53280 29300	4,73 4,46	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
	II	Пропан-2-ол	207 259	0,938 0,739	30110 23720	4,48 4,38	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
	III	Пропан-2-ол	207 257	1,314 1,024	40340 31440	4,04 4,49	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
11	I	Ацетонітрил	235 270	0,579 0,576	21360 21250	4,33 4,33	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
	II	Ацетонітрил	234 270	0,694 0,620	22280 19900	4,35 4,30	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
	III	Ацетонітрил	235 272	0,720 0,668	22100 20510	4,34 4,31	$\pi \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
12	I	1,4-Діоксан	279	0,339	12510	4,09	$\pi \rightarrow \pi^*$
	II	1,4-Діоксан	279	0,155	4980	3,70	$\pi \rightarrow \pi^*$
	III	1,4-Діоксан	272	0,599	18400	4,27	$\pi \rightarrow \pi^*$

Примітка. * – Концентрація досліджуваних розчинів 1 мг%.

Наведені в таблиці дані свідчать, що УФ-спектри досліджуваних сполук у воді, 95%-му етанолі, 0,1 М та 1 М розчинах NaOH, HCl, H₂SO₄, пропан-2-олі та ацетонітрилі характеризуються двома смугами вбирання. Перша смуга виявляє максимуми в межах 203–235 нм, а друга – в межах 250–272 нм. Електронна смуга всіх трьох досліджуваних нами сполук у хлороформі та 1,4-діоксані лише одна – з максимумами в межах 262–279 нм. Це пов'язано з тим, що пропускна здатність хлороформу та 1,4-діоксану починається з 276 нм (хлороформ) та з 277 нм (1,4-діоксан).

Для пояснення типів переходів електронів спочатку необхідно було подати схеми електронної будови аналізованих сполук (рис. 1, 2 та 3):

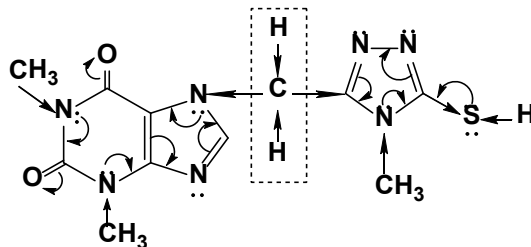


Рис. 1. Електронна будова 7-((3-тіо-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну

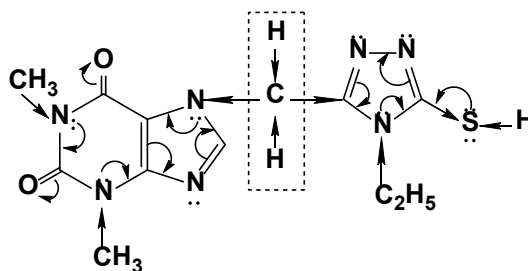


Рис. 2. Електронна будова 7-((3-тіо-4-етил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну

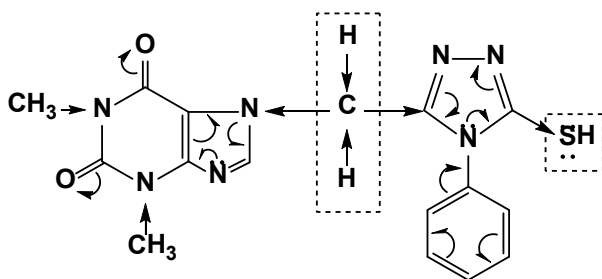


Рис. 3. Електронна будова 7-((3-тіо-4-феніл-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну

Кожна з трьох досліджуваних молекул складається з двох фрагментів. Перший – це пуриновий, а другий – 1,2,4-триазоловий цикл. Для молекул пуринів, які формально містять в собі чотири подвійних зв'язки, існує значна можливість резонансу. Спектри нейтральних розчинів пурину характеризуються двома широкими інтенсивними смугами: в межах < 220 нм ($E > 3\ 000$) та в межах 263 нм ($E > 8\ 000$). Короткохвильова смуга пурину відповідає $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу електронів типу 1L_a , а смуга за 263 нм відповідає дозволеним типам переходів електронів типу 1L_b .

Ця смуга пурину в межах 260 нм є складною, а перехід електронів, який їй відповідає, зумовлений переважно поздовжною поляризацією пуринового ряду [5].

Пуриновий радикал з'єднаний з 1,2,4-триазоловим циклом метиленовою групою. Як відомо, УФ-спектр 1,2,4-триазолу у водному розчині характеризується однією смугою за 187 нм [5] і це пов'язано з тим, що в ньому не має гомоциклічного супряження. Тому характерною особливістю спектрів вбирання 1,2,4-триазолу є відсутність смуг, які зумовлені переходом з орбіталі неподілених електронів гетероатомів на π -орбіталь циклу. У цьому разі орбіталі неподілених електронів гетероатомів має виражений s-характер порівняно із аналогічною орбітальною шестичленних циклів у зв'язку з меншими валентними кутами у перших [6, 7, 8].

Оскільки метиленовий фрагмент відділяє пуриновий цикл від 1,2,4-триазолового, то у цьому разі між ними не може бути р- π -супряження. Таким чином, оскільки максимум УФ-смуги вбирання знаходиться у ближньому ультрафіолеті (187 нм), на загальному електронному спектрі досліджуваних сполук знаходяться лише дві смуги (таблиця).

Висновки

1. Вивчено УФ-спектри 7-((3-тіо-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну, 7-((3-тіо-4-етил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну та 7-((3-тіо-4-феніл-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну у розчинниках нейтрального, кислого та лужного характеру.

2. Встановлено, що електронні спектри досліджуваних сполук характеризуються максимумами в короткохвильовій (203–235 нм) та середньохвильовій (250–272 нм) частині УФ-спектра.

3. У зв'язку з наявністю в молекулах аналізованих сполук метиленового фрагмента, який відділяє пуриновий цикл від 1,2,4-триазолового, максимумами вбирання аналізованих сполук зумовлені дозволеними $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів відповідно типу 1L_a та 1L_b .

ЛІТЕРАТУРА

1. *Георгиевский В. П.* Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Монография в 3-х томах. – Харьков: «НТМТ», 2011, Т. 1 – 464 с., Т. 2 – 474 с., Т. 3 – 570 с.
2. *Парченко В. В., Буряк В. П., Панасенко О. І. та ін.* Ультрафіолетові спектри вбирання похідних 5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіону. Спектральна характеристика та вивчення тіон-тіольної таутомерії 4-алкіл- та арилпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіону // Запорозж. мед. журн. – 2008. – № 6. – С. 91–95.
3. *Буряк В. П., Парченко В. В., Панасенко О. І. та ін.* Ультрафіолетові спектри поглинання похідних 5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіону. Основні оптичні характеристики електронних смуг поглинання 4-алкіл- та арил похідних 5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіону // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 8–11.
4. *Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Панасенко О. І. та ін.* Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 1 (82). – С. 91–94.
5. *Korolkovas A.* Essentials of molecular pharmacology, background for drug design. – N.Y.: Acad. Press, 2000. – 215 p.
6. *Катрицкий А. Р.* Физические методы в химии гетероциклических соединений. – М.: Химия, 1966. – 658 с.
7. *Штерн Э., Тиммонс К.* Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии – М.: Мир, 1994. – 295 с.
8. *Kier L. B.* Molecular orbitale in chemical pharmacology. – N.Y., 2001. – 314 p.
9. The European Pharmacopeia of the 4-th edition – Geneva: World Health organization, 2006. – V. 1. – 1500 p.

Надійшла до редакції 26. 05. 2015.

А. С. Гоцуля¹, А. И. Панасенко¹, Е. Г. Кныш¹, А. О. Прийменко²

¹ *Запорожский государственный медицинский университет*

² *КП «Фармация», г. Запорожье*

УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ 7-((3-ТИО-4-*R*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)МЕТИЛ)ТЕОФИЛЛИНОВ

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, теофиллин, УФ-спектрофотометрия, светопоглощение

АННОТАЦІЯ

Хімія производных 1,2,4-триазола за последнее время обращает на себя внимание многих научных сотрудников, главным образом благодаря наличию в их ряду ценных фармакологических свойств. В современной медицинской практике есть много примеров успешного использования производных данной гетероциклической системы. Это прежде всего группа лекарственных средств с противогрибковой активностью (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол), антидепрессивной активностью (алпразолам, триазолам), противораковым действием (анастрозол, летрозол). Но несмотря на большое прикладное значение работ в этой области, производные 1,2,4-триазол-3-тиона изучены недостаточно полно. Поэтому исследование данного класса соединений является актуальным.

Целью работы было изучение ультрафиолетовых спектров исследуемых соединений в растворителях различной полярности (вода, 95%-й этанол, 0,1 М и 1 М растворы натрия гидроксида, 0,1 М и 1 М растворы кислоты хлоридной, 0,1 М и 1 М растворы кислоты сульфатной, хлороформ, изопропанол, ацетонитрил и 1,4-диоксан) для установления взаимосвязи между химической структурой исследуемых соединений и характером их электронных спектров.

Для изучения УФ-спектров анализируемых соединений и измерения их интенсивности был использован спектрофотометр SPECORD 200-222U214.

В процессе выполнения работы было установлено, что электронные спектры 7-((3-тио-4-метил-1,2,4-триазол-5-ил) метил)теофиллина, 7-((3-тио-4-этил-1,2,4-триазол-5-ил)метил)теофиллина и 7-((3-тио-4-фенил-1,2,4-триазол-5-ил)метил)теофиллина характеризуются максимумами в коротковолновой (203–235 нм) и средневолновой части (250–272 нм).

В связи с наличием в молекулах анализируемых соединений метиленового фрагмента, который отделяет пуриновый цикл от 1,2,4-триазолового, максимумы поглощения анализируемых соединений обусловлены разрешенными $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами электронов соответственно типа 1L_a и 1L_b .

A. S. Gotsulya ¹, A. I. Panasenko ¹, E. G. Knysh ¹, A. O. Pryimenko ²

¹ Zaporizhzhia State Medical University

² Municipal Enterprise «Pharmacy», Zaporizhzhia

UV-SPECTROPHOTOMETRIC STUDY OF THE 7-((3-THIO-4-R-1,2,4-TRIAZOLE-3-YL)METHYL)-THEOPHYLLINES

Key words: 1,2,4-triazoles, theophylline, UV-spectrophotometry, absorbances

A B S T R A C T

Chemistry of the 1,2,4-triazole derivatives recently attracts the attention of many scientists, mainly due to the presence of the number of the valuable pharmacological properties. In modern medical practice, there are many examples of successful heterocyclic systems derivatives usage. First of all, it is a group of drugs with antifungal activity (fluconazole, itraconazole, voriconazole, pozakonazol), antidepressant activity (alprazolam, triazolam), anticancer activity (anastrozole, letrozole). But despite the great practical importance of works in this area, the structure of 1,2,4-triazoles-3-thione derivatives have been studied imperfectly. Therefore, the study of this class of compounds is actual now.

The aim of this work was to study the UV-spectra of the research compounds in different polarity solvents (water, 95% ethanol, 0,1 M and 1 M sodium hydroxide, 0,1 M and 1 M hydrochloric acid, 0,1 M and 1 M sulfate acid solution, chloroform, isopropanol, acetonitrile and dioxane) for structure–spectral data relationship establishing.

Spectrophotometer SPECORD 200-222U214 was used to study the UV-spectra of the analyzed compounds and to measure their intensity.

During the research, it was found that the electronic spectra of 7-((3-thio-4-methyl-1,2,4-triazoles-5-yl)methyl)theophylline, 7-((3-thio-4-ethyl-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline and 7-((3-thio-4-phenyl-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)-theophylline were characterized by maximums in the short-wave (203–235 nm) and medium-wave part (250–272 nm) of UV-spectrum.

Due to the presence of the methylene fragment in investigated molecules, which connects the purine cycle with 1,2,4-triazole, absorption maximums were caused by $\pi \rightarrow \pi^*$ -electron jumping of the corresponding type 1L_a and 1L_b .

Електронна адреса для листування з авторами: andrey_gosulya@mail.ru