

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**Державний вищий навчальний заклад  
«Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського»**

**III Всеукраїнська науково-практична  
конференція**

**«ХІМІЯ ПРИРОДНИХ СПОЛУК»**



**30-31 жовтня 2012 року**

**Тернопіль**  
**«Укрмедкнига»**  
**2012**

## ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД S-ЗАМІЩЕНИХ 5-R<sub>1</sub>-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Одинцова В. М., Сафонов А. А., Щербина Р. О., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.  
*Запорізький державний медичний університет*

Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів для боротьби з такими поширеними захворюваннями, як інфекційні патології, туберкульоз, запальні процеси, захворювання нервової системи, гіпоксія мозку є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю.

Тому метою нашої роботи є синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей S-заміщених 5-R<sub>1</sub>-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

Об'єктами наших досліджень були 5-R<sub>1</sub>-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіоли (де R<sub>1</sub> – адамантан-1-іл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, R – феніл, метил, етил, H, 4-хлорбензиламіно, фуран-2-ілметиламіно), для яких вивчені реакції алкілування, ацилювання, взаємодії з α-галогенкетонами та їх подальше відновлення натрій боргідридом.

Будову отриманих нами сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів досліджень (елементного аналізу, УФ- та ІЧ-спектроскопії, ПМР-спектрометрії), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Для більшості отриманих сполук вивчено гостру токсичність та діуретичну активність. Вивчення впливу на функцію нирок синтезованих речовин було досліджено на безпородних білих щурах-самцях вагою 104-160 г за методом Є. Б. Берхіна.

Для дослідження впливу на функцію нирок було використано 6 груп тварин по 7 щурів в кожній. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження (5% від ваги тіла) щурів витримували протягом 2-х годин без їжі та води. Водорозчинні сполуки, що досліджувались, вводили інтраперитонально з урахуванням правил асептики та антисептики, водонерозчинні – перорально у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сполуки вводилися в дозі 1/10 від ЛД<sub>50</sub>. Кількість сечі вимірювали через кожну годину на протязі 4 годин. Кількість сечі, що виділила контрольна група тварин (яка не отримувала дослідних сполук), приймали за 100%.

Встановлено, що більшість синтезованих нами сполук малотоксичні або нетоксичні речовини. Синтезовані сполуки проявляють діуретичну активність. Виявлені речовини, які перевищують еталон порівняння фуросемід.

Пошук речовин з діуретичною активністю серед даного класу сполук продовжується.

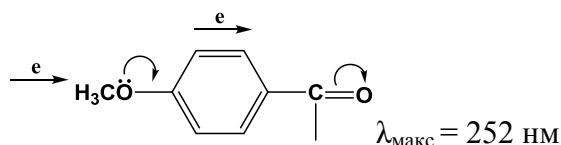
## ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕКТРОННОЇ СТРУКТУРИ ТРІОКСАЗИНУ

Панасенко О. І., Буряк В. П., Прийменко Б. О., Юрченко І. О., Гоцуля А. С.,  
Васильєв Д. А., Кочура Н. М., Тимошик Ю. В.  
*Запорізький державний медичний університет*

Тріоксазин – (4-(3,4,5-триметоксібензоіл)-морфолін) широко застосовується у якості транквілізатора і при тривалому застосуванні викликає розвиток психічного звикання. Метою нашого дослідження було вивчення спектрів тріоксазину у розчинниках різної полярності для дослідження електронної будови його молекули.

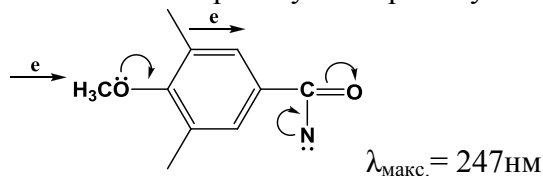
В молекулі тріоксазину міститься залишок 3,4,5-триметоксibenзойної кислоти, що була вивчена як модельна речовина. Для етанольних розчинів цієї сполуки спостерігається

наявність двох смуг вбирання з інтенсивним максимумом при 252 нм і вигином при 282 нм. Безумовно, максимум вбирання слід віднести до р- $\pi$ -супряження в заміщеному бензольному хромофорі:



Родоначальний хромофор у випадку бензойної кислоти в етанольному розчині характеризується максимумом при 230 нм. При наявності алкоксильної групи у *p*-положенні слід додати інкремент, що становило 25 нм. При додаванні цього інкременту до 230 нм (бензойна кислота) одержують величину 255 нм, яка відрізняється від знайденої нами на 3 нм, тобто ще в межах допустимої помилки. У випадку досліджуваної нами модельної речовини метоксильні групи в *m*-положенні не виявляють впливу на положення максимуму вбирання.

На спектральних кривих тріоксазину спостерігається одна інтенсивна смуга з максимумом в межах 240-252 нм. Гіпсохромне зміщення цього максимуму відносно 3,4,5-триметоксибензойної кислоти пов'язано з тим, що бензоільний залишок в молекулі тріоксазину супряжений з атомом Нітрогену морфолінового циклу. Внаслідок цього супряження атом Нітрогену здатний зміщувати свою вільну пару електронів у напрямку карбонільної групи, в результаті чого вона слабше сточує електрони з метоксифенільного замісника, перешкоджаючи тим самим переносу електронів у бензольному хромофорі:



У хлороформному розчині, а також у 0,1 М NaOH максимум вбирання тріоксазину переходить у вигін, а у концентрованій  $H_2SO_4$  зміщується батохромно в ділянку 271-274 нм. На кривій вбирання тріоксазину в 25% NaOH можна спостерігати вигин при 285 нм, аналогічно випадку 3,4,5-триметоксибензойної кислоти. Те, що положення максимумів вбирання розчинів цієї модельної речовини і тріоксазину сходяться, дає підставу зробити висновок, що в 25% NaOH проходить гідроліз препарату на морфолін та 3,4,5-триметоксибензол натрію. В той же час як для всіх інших розчинників максимум тріоксазину зміщується гіпсохромно, то в 25% NaOH він знаходиться в ідентичному місці, як і у модельної речовини.

Додатково для пояснення електронної структури тріоксазину нами були розраховані основні оптичні характеристики його УФ-спектрів для пояснення їх інтенсивності, дозволеності і супряження в молекулі в цілому.

Безумовно, що амідування 3,4,5-триметоксибензойної кислоти морфоліном призводить до збільшення інтенсивності її смуги вбирання від 2430 до 6900; у зв'язку з цим  $\epsilon_{\text{макс}}$  збільшується майже у три рази. Смуга вбирання тріоксазину є широкою з  $\Delta_{\nu/2} 890 \text{ см}^{-1}$ . Величина інтегральної інтенсивності (A) та сили осцилятора (f) вказують, що р- $\pi$ -супряження у заміщеному бензоільному хромофорі є дозволеними та вірогідними. Величина матричного елементу переходу електронів в  $M_{ik}$  порівняно висока і дорівнює  $3,40 \cdot 10^{-18}$ .

Таким чином, наявність морфолінового субституенту в молекулі тріоксазину викликає гіпсохромне зміщення смуги вбирання, адже в той же час перехід електронів у них залишається дозволеними та вірогідними. Основні оптичні характеристики УФ-спектрів в тріоксазині можуть бути використані у фармацевтичному та хіміко-токсикологічному аналізі для ідентифікації досліджуваної речовини.