

УДК 543.422.3+547.789

СПЕКТРОФОТОМЕТРІЯ 4-(4-ІМІНО-2-ОКСО-ТІАЗОЛІДИН-5-ІЛАЗО)-БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

О. Тимошук*, О. Федішин, Л. Олексів, А. Олійник, В. Матійчук

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: otymoshuk@ukr.net*

Уперше досліджено хіміко-аналітичні характеристики нового реагенту 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойної кислоти, який є представником класу азолідонів. Досліджено вплив кислотності середовища на вигляд спектрів поглинання розчинів 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойної кислоти. Розраховано середні значення ефективних молярних коефіцієнтів світлопоглинання цього барвника за довжини хвилі 390 нм, яка лежить у межах від $3,0 \cdot 10^3$ до $2,40 \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹ залежно від кислотності середовища. Розроблено методику визначення цього реагенту за власним світлопоглинанням. Закон Бера справджується при 390 нм у широкому концентраційному інтервалі від $1,0 \cdot 10^{-6}$ до $6,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Ключові слова: 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойна кислота, азолідони, спектрофотометрія.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6001.210>

1. Вступ

Азолідони – це клас органічних сполук, які містять міжмолекулярний водневий зв'язок NH...X (X = S, N, O) [1]. Ці сполуки цікавлять не лише хіміків, а й медиків, оскільки більшість цих органічних речовин проявляє біологічну активність. 4-Азолідони є ефективним каркасом для молекулярного дизайну в сучасній медичній хімії і набули широкого фармацевтичного використання, що зумовлено їх низькою токсичністю та широким спектром біологічної дії (проявляють протипухлинну, протизапальну, протигрибкову, антибактеріальну, противірусну, протитуберкульозну, гіпоглікемічну, гепатопротекторну дію та є перспективними анти-ВІЛ агентами) [2–6].

Останнім часом у зазначеному напрямі проведено чимало наукових рішень, які привели до впровадження у медичну практику нових інноваційних лікарських засобів, серед яких гіпоглікемічні тіазолідиндіони (піоглітазон та його аналоги), діуретики нового покоління (етозолін), інгібітори альдозоредуктази (епальрестат), подвійні інгібітори COX-2/5-LOX (дарбуфелон), тощо [7, 8]. Деякі похідні азолідонів та їх біологічну дію наведено в табл. 1.

Тому розробка методик контролю вмісту речовин цього класу у різних субстрактах є актуальним напрямом сучасних досліджень.

Таблиця 1

Біологічна дія деяких похідних азолідонів

Table 1

Biological action of some derivatives of azolidones

Назва похідного азолідону	Біологічна дія	Літера-тура
9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5, 14-діазапентацикло-гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон (Les-2140)	Протигіпоксична активність із термопротекторними властивостями, регуляція прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.	[8]
<i>N</i> -(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(4-оксо-хінахолін-3(4H)-іл)-ацетаміди	Антимікробна та протипаразитарна активність.	[9]
5-арил-6,6 α -дигідро-2 <i>H</i> -піразоло[1,5- <i>c</i>]бензо[<i>c</i>]-1,3-Оксазино-2-спіро-4'-тіазо-лідин-2'-они	Протираковий потенціал, який характеризується неспецифічним антинеопластичним ефектом на лінії клітин лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку, меланоми, раку ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози.	[10]
5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонат натрію (Les-15).	Засіб для попередження порушень, що виникають в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіперкапнії.	[11]
2-[(1,3-діарил-1 <i>H</i> -піразол-4-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-они	Антитрипаносомна активність.	[12]
(5aRS,11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3- <i>d</i>]тіазол-2-они	Протиракова активність.	[13]
2-{2-[3-(бензотіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-4-хлорфенокси}- <i>N</i> -(4-метоксифеніл)-ацетамід;	Протипухлинна активність.	[14]
2-{4-хлор-2-[2-(6-метилбензотіазол-2-іламіно)-4-оксо-4 <i>H</i> -тіазол-5-іліденметил]-фенокси}- <i>N</i> -(4-метоксифеніл)-ацетамід		

Спектрофотометричні методи найчастіше використовують у промислових та науково-дослідних лабораторіях завдяки їхній простоті, доступності, достатній чутливості, універсальності, можливості автоматизації аналізу. Крім того, ці методи характеризуються безінерційністю та адитивністю, що допоможе контролювати концентрацію азолідонів у динамічних умовах. Також спектральні характеристики азолідонових похідних можуть стати в нагоді у дослідженнях цих біологічно активних речовин у споріднених галузях: медицині, мікробіології, фізхімії і т.д. Мета нашої праці – дослідити спектрофотометричні характеристики нового реагенту, який є представником азолідонів – 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойної кислоти (*n*-ІПБК) та на основі цього розробити методику визначення цього реагенту за власним світлопоглинанням та в подальшому використати ці результати в аналітичній хімії.

2. Матеріали та методика експерименту

Спектрофотометричні вимірювання проводили на комп'ютеризованому спектрофотометрі ULAB 108UV у кварцових кюветах з товщиною поглинаючого шару 1,0 см. Вимірювали і контролювали кислотності середовища на рН-метрі марки рН-150 М за допомогою комбінованого скляного електрода. Потрібне значення рН створювали, використовуючи розчини НСІ (рН 1,0); універсальну буферну суміш (УБС) та NaOH (рН 2,0–12,0).

Вихідний розчин 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойної кислоти готували розчиненням точної наважки попередньо очищеного реактиву у чистому диметилсульфоксиді (ДМСО). Робочі розчини готували розведенням точної аліквоти вихідного розчину у ДМСО. Будову *n*-ІТІБК підтверджено за допомогою ¹Н ЯМР-спектроскопії, а чистоту – хроматомас-спектрометричним методом. У роботі використовували реактиви кваліфікації “х.ч.” і “ч.д.а.”.

Дослідження спектрофотометричних характеристик *n*-ІТІБК проводили так: аліквотні об'єми розчинів $2,50 \cdot 10^{-4}$ моль/л *n*-ІТІБК (1,0 мл), 0,50 моль/л УБС (1,0 мл), 2,0 моль/л NaCl (1,25 мл) вливали у колбу на 25,0 мл і додавали дистильовану воду до загального об'єму ~15–20 мл. Підводили рН до потрібного значення (рН 2,0–12,0) 4,0 моль/л NaOH. Додавали дистильовану воду до мітки і знімали спектри цих розчинів. Для рН 1,0 розчин готували так само, як й у випадку рН 2,0–12,0, лише не додавали УБС і замість NaOH використовували 6,0 моль/л HCl для підведення рН.

3. Результати досліджень та їх обговорення

У роботі використано реагент, який належить до класу азолідонів – 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойна кислота. Структурну формулу *n*-ІТІБК наведено на рис. 1.

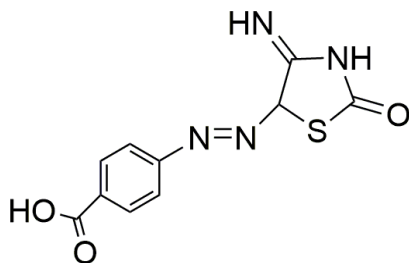


Рис. 1. Структурна формула 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойної кислоти
Fig. 1. Structural formula of 4-(4-imino-2-oxo-thiazolidine-5-ylazo)-benzoic acid

Це кристалічний порошок жовто-пісочного кольору з температурою плавлення 270°C, погано розчинний у воді та етанолі, проте добре розчинний у диметилформаміді та диметилсульфоксиді. На рис. 2 наведено електронні спектри поглинання розчинів *n*-ІТІБК у присутності натрій хлориду залежно від рН розчину.

Як бачимо із рис. 2, положення максимуму світлопоглинання для *n*-ІТІБК не залежить від кислотності середовища і відповідає довжині хвилі 390 нм. Максимальна різниця у значеннях оптичних густин при 390 нм становить 0,05. Зникнення максимуму світлопоглинання в сильнолужному середовищі (рН > 10,0) можна пояснити гідролізом іміногрупи, аналогічно, як для представників цього класу ПІТО та ІТІБК [15, 16].

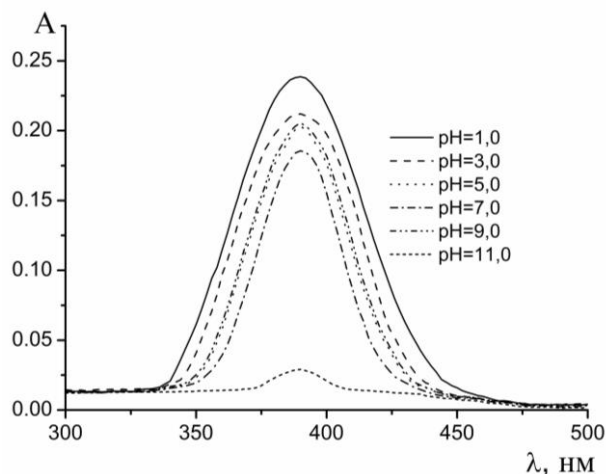


Рис. 2. Електронні спектри поглинання розчинів *n*-ІТІБК залежно від кислотності середовища, $C_{n\text{-ІТІБК}}=1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; $C_{\text{NaCl}}=0,1$ моль/л; $C_{\text{УБС}}=0,02$ моль/л; pH 1,0–12,0; $l=1,0$ см

Fig. 2. Electronic spectra of *p*-ITBA solutions depending on the medium acidity, $C_{p\text{-ITBA}}=1.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L; $C_{\text{NaCl}}=0.1$ mol/L; $C_{\text{UBS}}=0.02$ mol/L; pH 1.0–12.0; $l=1.0$ cm

Дослідили можливість *n*-ІТІБК утворювати таутомери чи полімеризуватись. Для цього отримували спектри поглинання *n*-ІТІБК за різних концентрацій (рис. 3), а пізніше зводили їх до нормованих спектрів (приведених до максимуму) (рис. 4).

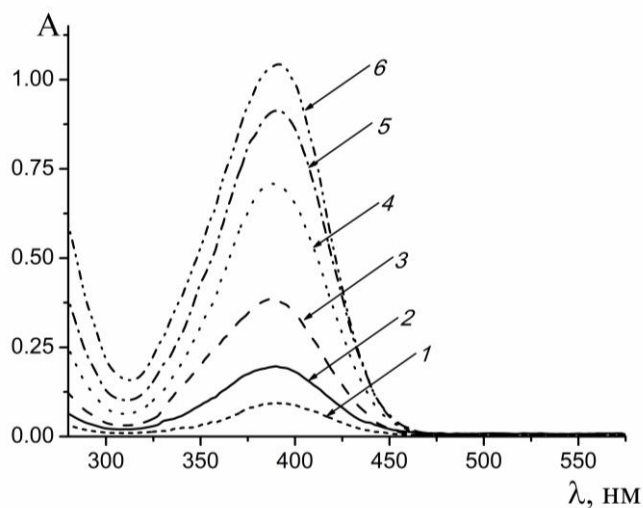


Рис. 3. Електронні спектри поглинання *n*-ІТІБК за різної концентрації, $C_{n\text{-ІТІБК}}: 5,0 \cdot 10^{-6}$ моль/л (1); $1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л (2); $2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л (3); $4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л (4); $6,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л (5); $8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л (6); pH=7,0; $C_{\text{NaCl}}=0,1$ моль/л; $C_{\text{УБС}}=0,02$ моль/л; $l=1,0$ см

Fig. 3. Electronic absorption spectra of *n*-ITBA at various concentrations, $C_{p\text{-ITBA}}: 5.0 \cdot 10^{-6}$ mol/L (1); $1.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L (2); $2.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L (3); $4.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L (4); $6.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L (5); $8.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L (6); pH=7.0; $C_{\text{NaCl}}=0.1$ mol/L; $C_{\text{UBS}}=0.02$ mol/L; $l=1.0$ cm

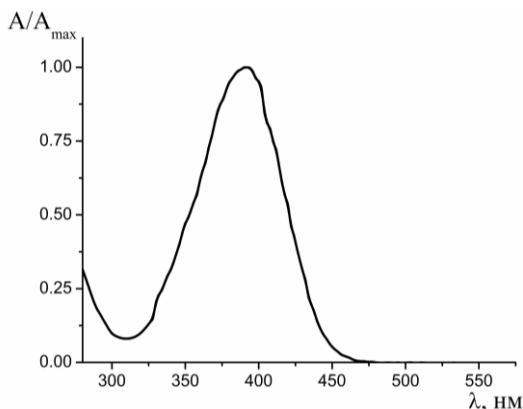


Рис. 4. Нормовані спектри поглинання *n*-ІТБК за різної концентрації, $C_{n\text{-ІТБК}}: 5,0 \cdot 10^{-6} - 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; $\text{pH}=7,0$; $C_{\text{NaCl}}=0,1$ моль/л; $C_{\text{УБС}}=0,02$ моль/л; $l=1,0$ см
 Fig. 4. Normalized absorption spectra of *n*-ITBA at various concentrations to the maximum value of absorbance, $C_{p\text{-ІТВА}}: 5,0 \cdot 10^{-6} - 8,0 \cdot 10^{-5}$ mol/L; $\text{pH}=7,0$; $C_{\text{NaCl}}=0.1$ mol/L; $C_{\text{UBS}}=0.02$ mol/L; $l=1.0$ cm

З рис. 4 бачимо, що *n*-ІТБК не полімеризується та не утворює таутомерних форм у досліджуваному концентраційному діапазоні $5,0 \cdot 10^{-6} - 8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Розраховали середні значення ефективних молярних коефіцієнтів світлопоглинання *n*-ІТБК за різних значень кислотності середовища, які наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Значення ефективних молярних коефіцієнтів світлопоглинання залежно від кислотності середовища

Table 2

The values of effective molar absorption coefficients depending on the medium acidity

pH	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0
$\epsilon \cdot 10^{-3}, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	24	21	21	22	20	18	19	19	21	16	3,0

Оскільки 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойна кислота є потенційним лікарським препаратом, то важливо є контролювати її вміст на різних етапах досліджень. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації *n*-ІТБК, а також високі значення ефективних молярних коефіцієнтів світлопоглинання дають можливість визначати цей реагент за власним світлопоглинанням (табл. 3).

Таблиця 3

Метрологічні характеристики спектрофотометричного визначення *n*-ІТБК ($n=5$; $P=0,95$; $\text{pH}=7,0$; $C_{\text{NaCl}}=0,1$ моль/л; $C_{\text{УБС}}=0,02$ моль/л; $l=1,0$ см)

Table 3

Metrological characteristics of spectrophotometric determination of *p*-ITBA ($n=5$; $P=0.95$; $\text{pH}=7.0$; $C_{\text{NaCl}}=0.1$ mol/L; $C_{\text{UBS}}=0.02$ mol/L; $l=1.0$ cm)

λ , нм	390
Межі лінійності, моль/л	$1,0 \cdot 10^{-6} - 6,0 \cdot 10^{-5}$
Рівняння градуированого графіка, $C_{n\text{-ІТБК}}$, моль/л	$\Delta A_{390} = 0,008 + 1,8 \cdot 10^4 \cdot C_{n\text{-ІТБК}}$
C_n , моль/л	$2,64 \cdot 10^{-6}$
C_{min} , моль/л	$8,80 \cdot 10^{-7}$
R , коефіцієнт кореляції прямолінійної залежності	0,9968

4. Висновки

Спектрофотометричним методом вивчено деякі фізико-хімічні характеристики нового похідного азолідонів – 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойної кислоти. На спектрах світлопоглинання *n*-ІТІБК простежується один максимум світлопоглинання при $\lambda=390$ нм, а форма спектрів практично не залежить від кислотності середовища. При $\text{pH} > 10,0$ починається гідроліз іміногрупи. Реагент не полімеризується та не утворює таутомерних форм в концентраційному діапазоні $5,0 \cdot 10^{-6}$ – $8,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Високі значення ефективних молярних коефіцієнтів світлопоглинання за різних значень кислотності середовища дали змогу розробити спектрофотометричну методику визначення 4-(4-іміно-2-оксо-тіазолідин-5-ілазо)-бензойної кислоти.

5. Подяка

Автори вдячні доценту кафедри аналітичної хімії ЛНУ імені Івана Франка Пацаю І. О. за альтернативне програмне забезпечення до спектрофотометра ULAB 108UV.

1. *Lebedev R. S.* Low-frequency vibration spectra, structure, and biological activity of azolidons with the NH ... X (X=S, N, O) intermolecular hydrogen bond // *Russ. Phys. J.* 2002. Vol. 45, No. 8. P. 822–830. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1021928817028>
2. *Chaban T., Klenina O., Drapak I.* et al. Synthesis of some novel thiazolo[4,5-*b*]pyridines and their tuberculostatic activity evaluation // *Chem. Chem. Technol.* 2014. Vol. 8, No. 3. P. 287–292. DOI: <https://doi.org/10.23939/chcht08.03.287>
3. *Finiuk N., Boiko N., Klyuchivska O.* et al. 4-Thiazolidinone derivative Les-3833 effectively inhibits viability of human melanoma cells through activating apoptotic mechanisms // *Curr. Org. Chem.* 2004. Vol. 8, Iss. 16. P. 1547–1577. DOI: <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
4. *Lesyk R. B., Zimenkovsky B. S.* 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry // *Croat Med J.* 2017. Vol. 52(2). P. 129–139. DOI: <https://doi.org/10.3325/cmj.2017.58.129>
5. *Tejchman W., Korona-Glowniak I., Malm A.* et al. Antibacterial properties of 5-substituted derivatives of rhodanine-3-carboxyalkyl acids // *Med. Chem. Res.* 2017. Vol. 26, Iss. 6. P. 1316–1324. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1852-7>
6. *Rawal R. K., Tripathi R., Katti S. B.* Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents // *Bioorg Med Chem.* 2007. Vol. 15, Iss. 4. P. 1725–1731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.12.003>
7. *Zimenkovsky B. S., Lesyk R. B., Piniashko O. R.* et al. 4-Thiazolidones. Modern interpretation of a known group of biologically active compounds as potential medicines // *Drug.* 2004. No. 3–4. P. 52–62 (in Ukrainian).
8. Pat. 17608 (Ukraine). 9-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-14-(4-fluorophenyl)-3,7-dithia-5,14-diazapentacyclo-[9.5. 1.0^{2,10}. 0^{4,8}.0^{12,16}]-heptadec-4(8)-en-6,13,15-trione, which exhibits antihypoxic activity with thermoprotective properties / *Atamanyuk D. V., Renzjak S. I., Zimenkovsky B. S., Lesyk R. B., Lukyanchuk V. D., Vovk O. I.* 13.01.2006, publ. 16.10.2006 (in Ukrainian).

9. *Havrylyuk D. Ya., Zimenkovsky B. S., Kovalenko S. I., Lesyk R. B.* Synthesis, antimicrobial and antiparasitic activity of new derivatives of 4-thiazolidone with 4-oxoquinazoline moiety in molecules // *Zaporozhye Medical Journal*. 2011. Vol.13, No. 2. P. 58–61 (in Ukrainian).
10. *Havrylyuk D. Ya., Lesyk R. B., Matychuk V. S., Obushak M. D.* Synthesis and anticancer potential study of 5-aryl-6,6a-dihydro-2H-pyrazolo[1,5-c]benzo[e]-1,3-oxazino-2-spiro-4'-thiazolidine-2'-ones and their arylidene derivatives // *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2010. Vol. 8. No. 1(29). P. 37–43 (in Ukrainian).
11. *Lukyanchuk V. D., Tkachenko E. V.* Antihypoxic activity of LES-15 in acute hypoxic syndrome // *Materials of the III National Congress of Pharmacology of Ukraine*. Odessa, 17-20 October 2006. P. 101 (in Ukrainian).
12. *Havrylyuk D. Ya., Zimenkovsky B. S., Roman O. M.* et al. Synthesis and antitrypanosomal activity of pyrazolyl-thiazolidinones // *Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy & Medical Standardization*. 2013. No. 1. P. 171–177 (in Ukrainian).
13. *Kryshchysyn A. P., Zimenkovsky B. S., Zaprutko L., Lesyk R. B.* Synthesis and antitumor activity evaluation of 3,5a,6,11b-tetrahydro-2H,5H-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives // *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2006. Vol. 4. No. 2(14). P. 42–47 (in Ukrainian).
14. *Mosula L. M.* Correlation «structure – anticancer activity» of 4-thiazolidone with benzothiazol fragment in the molecule // *Zaporozhye Medical Journal*. 2013. No. 1(76). P. 58–62 (in Ukrainian).
15. *Lozynska L., Tymoshuk O.* Spectrophotometric investigation of palladium(II) ions interaction with 5-hydroxyimino-4-imino-1,3-thiazolidin-2-one // *Chem. Chem. Technol.* 2013. Vol. 7, No. 4. P. 391–395.
16. *Lozynska L. Tymoshuk O., Chaban T.* Spectrophotometric studies of 4-[N'-(4-imino-2-oxo-thiazolidin-5-ylidene)-hydrazino]-benzenesulfonic acid as a reagent for the determination of palladium // *Acta Chim. Slov.* 2015. Vol. 62, No. 1. P. 159–167. DOI: <https://doi.org/10.17344/acsi.2014.866>

SPECTROPHOTOMETRY OF 4-(4-IMINO-2-OXO-THIAZOLIDINE-5-ILAZO)-BENZOIC ACID

O. Tymoshuk*, O. Fedyshyn, L. Oleksiv, A. Oliinyk, V. Matychuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: otymoshuk@ukr.net*

4-Azolidones is effective scaffold for drug-like molecules design in modern medicinal chemistry and have become widely pharmaceutical use, due to their low toxicity and wide spectrum of biological effects (show antitumor, anti-inflammatory, antifungal, antibacterial, antiviral, antituberculous, hypoglycemic, hepatoprotective action and promising anti-HIV agents). Therefore, the development of methods for controlling the content of substances of this class in different substrates is an actual direction of modern research. For the first time the chemical-analytical characteristics of a new reagent of 4-(4-imino-2-oxo-thiazolidine-5-ilazo)-benzoic acid, which is a

representative of the class of azolidones, has been investigated. This reagent is poorly soluble in water and ethanol, but is readily soluble in dimethylformamide and dimethyl sulfoxide. The influence of the media acidity on the appearance of absorption spectra of 4-(4-imino-2-oxo-thiazolidine-5-ilazo)-benzoic acid solutions has been investigated. The form of absorption spectra of this reagent is practically independent of the acidity of the medium. It has been determined that at pH > 10.0 the hydrolysis of the imino group occurs. The 4-(4-imino-2-oxo-thiazolidine-5-ilazo)-benzoic acid does not form tautomeric forms and does not polymerize in the concentration range $5.0 \cdot 10^{-6}$ – $8.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L. The average values of the effective molar absorption coefficients of this derivative azolidone at the wavelength of 390 nm, which lies in the range from $3.0 \cdot 10^3$ to $2.40 \cdot 10^4$ L·mol⁻¹·cm⁻¹, depending on the acidity of the medium, have been calculated. A method for determining this reagent by its own absorption has been developed. The linear range for the determination of the 4-(4-imino-2-oxo-thiazolidine-5-ilazo)-benzoic acid using the spectrophotometric method at pH=7.0 and $\lambda=390$ nm lies within $1.0 \cdot 10^{-6}$ to $6.0 \cdot 10^{-5}$ mol/L.

Keywords: 4-(4-imino-2-oxo-thiazolidine-5-ilazo)-benzoic acid, azolidones, spectrophotometry.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2018

Прийнята до друку 23.01.2019