

УДК 543.422.3+547.721+547.022

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ 5-(АРИЛГІДРАЗОНО)ТІАЗОЛІДИН-2-ОНІВ ЗА ВЛАСНИМ СВІТЛОПОГЛИНАННЯМ

Л. Хвальбота, О. Тимошук, В. Матійчук

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: l.hvalbota@gmail.com*

З'ясовано оптимальні умови спектрофотометричного визначення деяких азотіазолідонів (4-[(E)-(4-іміно-2-оксо-1,3-тіазолідин-5-ил)діазеніл]бензойна кислота (ЮТБК); 5-[(E)-(4-гідроксилфеніл)діазеніл]-4-іміно-1,3-тіазолідин-2-он (ГДІТ); N-(4-[(E)-(4-іміно-2-оксо-1,3-тіазолідин-5-ил)діазеніл]феніл)ацетамід (ІТСА) за власним світлопоглинанням. Доведено можливість визначення цих сполук ($C_n \sim 10^{-7}$ М) та розраховано їхні ефективні молярні коефіцієнти світлопоглинання (ЮТБК: $\varepsilon_{276} = 1,0 \times 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹ та $\varepsilon_{400} = 1,8 \times 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹ (рН = 1); ГДІТ: $\varepsilon_{424} = 7,9 \times 10^3$ л·моль⁻¹·см⁻¹ (рН = 1); ІТСА: $\varepsilon_{392} = 1,8 \times 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹).

Ключові слова: спектрофотометрія, азотіазолідони, біологічно активні речовини.

Одним із актуальних і перспективних напрямів фармакологічних досліджень є пошук потенційних противірусних та протипухлинних агентів [1]. Наприклад, серед тіазолвмісних 4-тіазолідонів ідентифіковано перспективний анти-ВІЛ агент з показником ефективної концентрації $EC_{50} = 0,26$ мкМ [2]. Названу активність також виявляють неконденсовані системи, що поєднують тіазолідиновий і піридиновий [3–5] чи піримідиновий [6–8] цикли. Крім того, для цієї групи сполук ідентифіковано ефективність щодо вірусів гепатиту С [9], Tobacco Mosaic [10], Vesicular stomatitis [11] тощо. Попередні дослідження дали змогу визначити групову ефективність піразолінзаміщених тіазолідонів стосовно вірусів грипу та коронавірусу SARS [12]. Тому актуальним є питання розробки методик визначення цих біологічно активних речовин у різноманітних субстратах.

Спектрофотометричні вимірювання виконували на спектрофотометрі ULAB 108 UV у кварцових кюветах з товщиною поглинального шару 1,0 см. Вимірювання і контроль кислотності середовища проводили на рН-метрі рН-150 М за допомогою комбінованого скляного електрода. Потрібне значення рН створювали за допомогою універсальної буферної суміші (УБС). Для створення постійної іонної сили розчину використовували 2,0 М розчин NaCl.

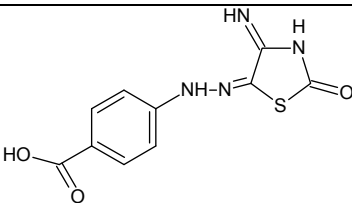
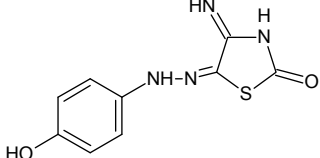
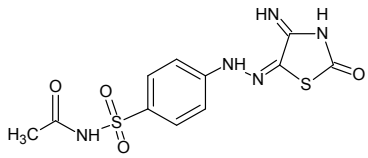
Вихідні стандартні розчини 5-(арилгідразон)тіазолідин-2-онів з концентрацією $2,5 \times 10^{-3}$ М готували розчиненням точної наважки очищеного реактиву у диметилсульфоксиді. Робочі розчини азотіазолідонів готували розведенням певних аліквот їхніх стандартних розчинів у диметилсульфоксиді.

Будова досліджуваних сполук підтверджено за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії, а чистоту – хроматомас-спектрометричним методом (див. табл. 1).

Експериментально визначено, що максимум світлопоглинання розчинів (4-[(*E*)-(4-іміно-2-оксо-1,3-тіазолідин-5-ил)діазеніл]бензойної кислоти практично не залежить від кислотності середовища (рис. 1). ІОТБК має максимум поглинання за довжини хвилі 400 нм, проте зі зменшенням кислотності внаслідок гідролізу іміногрупи реагент стає фотометрично неактивним (рН 11,0–12,0, див. рис. 1).

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані ¹H ЯМР-спектроскопії
4-іміно-5-(арилгідразоно)тіазолідин-2-онів

Сполука	Формула	Вихід, %	T _{топл}	Спектр ¹ H ЯМР
ІОТБК		81	270	7,99 д (2H, J 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 8,12 д (2H, J 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 9,21 с (1H, NH); 9,39 с (1H, NH); 11,15 с (1H, NH).
ГДІТ		70	242	6,70 д (2H, J 9 Гц, C ₆ H ₄); 7,28 д (2H, J 9 Гц, C ₆ H ₄); 8,71 с (1H, NH); 8,97 с (1H, NH); 10,17 с (1H, NH).
ІТСА		82	245	3,32 с (3H, CH ₃); 7,79 д (2H, J 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 7,78 д (2H, J 8,5 Гц, C ₆ H ₄); 8,97 с (1H, NH); 9,25 с (1H, NH); 10,68 с (1H, NH); 11,88 с (1H, NHAc).

Для виявлення можливості полімеризації ІОТБК зі збільшенням його концентрації одержано спектри поглинання реагенту в концентраційному діапазоні $5,0 \cdot 10^{-6}$ – $8,0 \cdot 10^{-5}$ М (рис. 2). Відсутність нових максимумів світлопоглинання та виконання закону Бера засвідчують, що реагент не зазнає полімеризації та не утворює таутомерних форм у заданому концентраційному інтервалі. Аналогічні залежності також одержано для розчинів з рН 2,0–9,0. Середні значення ефективних молярних коефіцієнтів світлопоглинання при рН = 1,0 такі: $\epsilon_{276} = 1,0 \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹ та $\epsilon_{400} = 1,8 \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·см⁻¹.

ГДІТ при рН 1,0 має максимум поглинання за довжини хвилі 424 нм, що свідчить про протоновану форму реагенту, при рН 2,0–10,0 має максимум за 400 нм, а в сильнолужному середовищі (рН 11,0–12,0) стає фотометрично неактивним, очевидно, унаслідок гідролізу (рис. 3). Як і АДІТ, він не утворює димерних та таутомерних форм (рис. 4), а середнє значення ефективного молярного коефіцієнта світлопоглинання при рН = 1,0 дорівнює $7,9 \cdot 10^3$ л·моль⁻¹·см⁻¹.

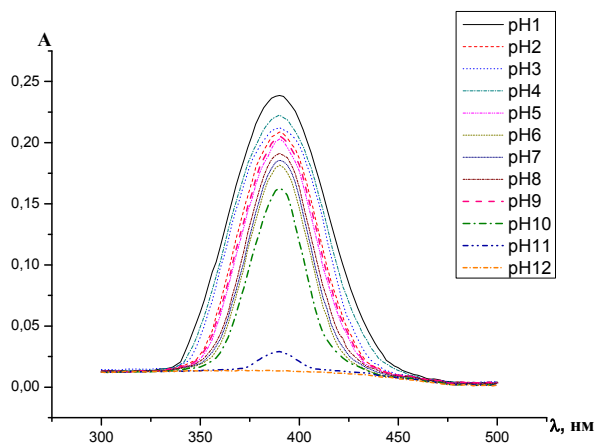


Рис. 1. Спектри поглинання ІОТБК залежно від рН (рН = 1,0–12,0; $l = 1,0$ см; $C_{\text{ІОТБК}} = 1,0 \times 10^{-5}$ моль/л; $C_{\text{NaCl}} = 0,10$ моль/л; $C_{\text{УБС}} = 0,010$ моль/л).

Спектри поглинання ІТСА залежать від кислотності середовища (рис. 5). У широкому інтервалі рН ІТСА має один максимум поглинання в діапазоні довжин хвиль від 380 до 394 нм. У сильнолужному середовищі простежено два максимуми, а саме: при рН 11,0 – 379 нм та 466 нм, а при рН 12,0 – 357 та 462 нм.

ІТСА не утворює димерів у діапазоні концентрацій $5 \cdot 10^{-6}$ – $8 \cdot 10^{-5}$ М, що підтверджено експериментальними даними (рис. 6). Середнє значення ефективного молярного коефіцієнта світлопоглинання при $\lambda = 392$ нм за рН = 1,0 є доволі високим і дорівнює $1,8 \times 10^4$ л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$.

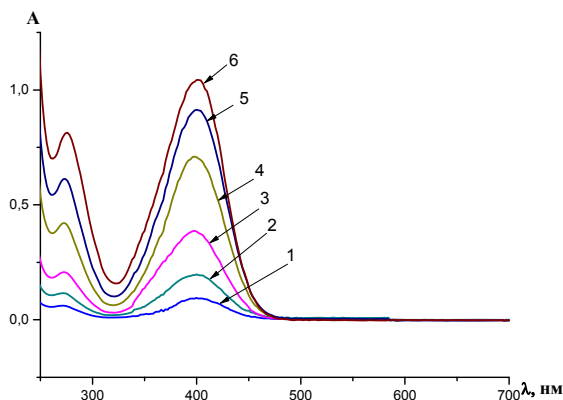


Рис. 2. Електронні спектри поглинання ІОТБК за різної концентрації; $C_{\text{ІОТБК}}$, М: $5,0 \times 10^{-6}$ (1); $1,0 \times 10^{-5}$ (2); $2,0 \times 10^{-5}$ (3); $4,0 \times 10^{-5}$ (4); $6,0 \times 10^{-5}$ (5); $8,0 \times 10^{-5}$ (6); рН = 1,0; $C_{\text{NaCl}} = 0,10$ М; $C_{\text{УБС}} = 0,010$ М; $l = 1,0$ см.

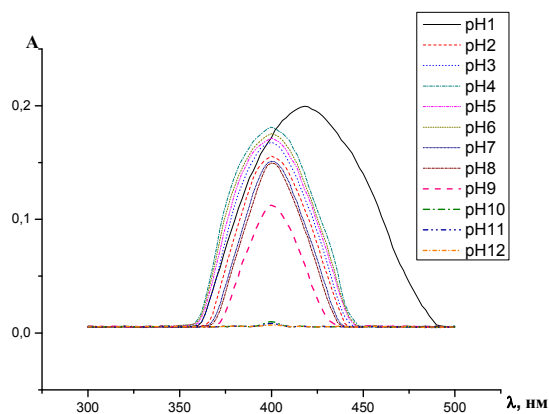


Рис. 3. Спектри поглинання ГДІТ залежно від рН (рН = 1,0–12,0; $l = 1,0$ см; $C_{ГДІТ} = 9,8 \times 10^{-6}$ моль/л; $C_{NaCl} = 0,10$ моль/л; $C_{УВС} = 0,010$ моль/л).

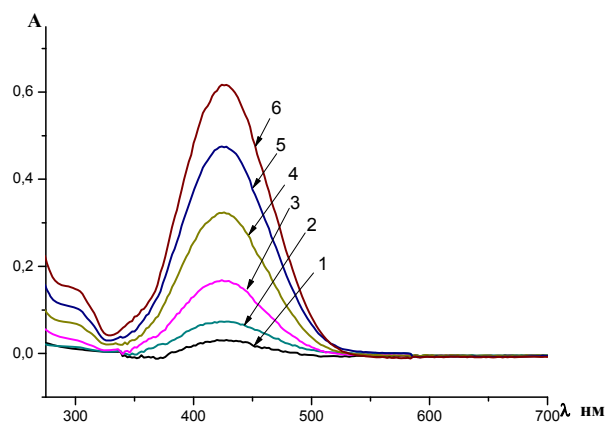


Рис. 4. Електронні спектри поглинання ГДІТ за різної концентрації; $C_{ГДІТ}$, М: $5,0 \times 10^{-6}$ (1); $1,0 \times 10^{-5}$ (2); $2,0 \times 10^{-5}$ (3); $4,0 \times 10^{-5}$ (4); $6,0 \times 10^{-5}$ (5); $8,0 \times 10^{-5}$ (6); рН = 1,0; $C_{NaCl} = 0,10$ М; $C_{УВС} = 0,010$ М; $l = 1,0$ см.

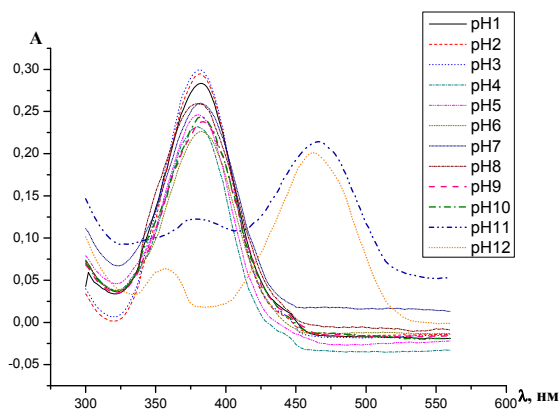


Рис. 5. Спектри поглинання ІТСА залежно від рН ($\text{pH} = 1,0\text{--}12,0$; $l = 1,0$ см; $C_{\text{ITCA}} = 1,0 \times 10^{-5}$ моль/л; $C_{\text{NaCl}} = 0,10$ моль/л; $C_{\text{УБС}} = 0,010$ моль/л).

ІТСА не утворює димерів у діапазоні концентрацій $5 \cdot 10^{-6}$ – $8 \cdot 10^{-5}$ М, що підтверджено експериментальними даними (рис. 6). Середнє значення ефективного молярного коефіцієнта світлопоглинання при $\lambda = 392$ нм за $\text{pH} = 1,0$ є доволі високим і дорівнює $1,8 \times 10^4$ л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$.

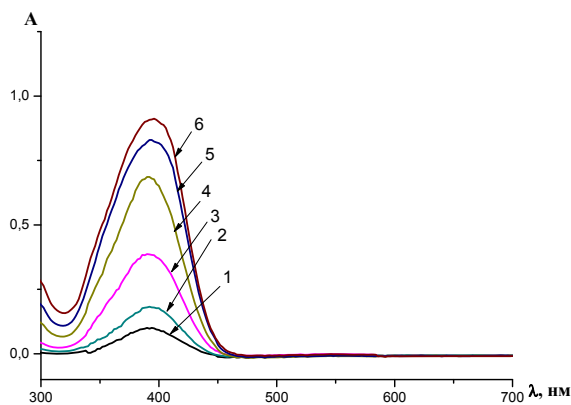


Рис. 6. Електронні спектри поглинання ІТСА за різної концентрації; C_{ITCA} , М: $5,0 \times 10^{-6}$ (1); $1,0 \times 10^{-5}$ (2); $2,0 \times 10^{-5}$ (3); $4,0 \times 10^{-5}$ (4); $6,0 \times 10^{-5}$ (5); $8,0 \times 10^{-5}$ (6); $\text{pH} = 1,0$; $C_{\text{NaCl}} = 0,10$ М; $C_{\text{УБС}} = 0,010$ М; $l = 1,0$ см.

Метрологічні характеристики спектрофотометричного визначення ІОТБК, ГДІТ та ІТСА наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики спектрофотометричного визначення азотіазолідонів за власним поглинанням, $n = 5$; $P = 0,95$; $pH = 1,0$; $C_{NaCl} = 0,10$ М

Азотіазолідон	ІЮТБК	ІЮТБК	ГДІТ	ІТСА
λ , нм	276	400	424	392
Межі лінійності, М	$1,0 \cdot 10^{-6} - 1,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-6} - 4,0 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-6} - 8,0 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-6} - 8,0 \cdot 10^{-5}$
Рівняння градуированого графіка, $C_{азотіазолідону}$, М	$\Delta A_{276} = 0,003 + 1,0 \cdot 10^4 \cdot C_{ІЮТБК}$	$\Delta A_{400} = 0,008 + 1,8 \cdot 10^4 \cdot C_{ІЮТБК}$	$\Delta A_{424} = 0,006 + 7,9 \cdot 10^3 \cdot C_{ГДІТ}$	$\Delta A_{392} = 0,005 + 1,7 \cdot 10^4 \cdot C_{ІТСА}$
C_n , М	$2,7 \cdot 10^{-7}$	$4,4 \cdot 10^{-7}$	$8,0 \cdot 10^{-7}$	$2,6 \cdot 10^{-7}$
C_{min} , М	$5,4 \cdot 10^{-7}$	$8,8 \cdot 10^{-7}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$	$5,1 \cdot 10^{-7}$
R	0,9994	0,9968	0,9980	0,9939

Примітки: C_{min} – межа виявлення; C_n – межа визначення; R – коефіцієнт кореляції.

Отже, виконання закону Бера та високі значення ефективних молярних коефіцієнтів світлопоглинання дають змогу визначати 5-(арилгідразоно)тіазолідин-2-они за власним поглинанням. Розраховано метрологічні характеристики спектрофотометричного визначення ІЮТБК, ГДІТ та ІТСА.

1. Гаврилюк Д. Я., Хирков С. В., Атаманюк В. В. та ін. Синтез і протівірусна активність неконденсованих систем з тіазолідиновим, піразоліновим та ізатинувим фрагментами у молекулах // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. 2012. Т. 3. № 10 (13). С. 32 - 41.
2. Rawal R. K., Tripathi R., Katti S. B. et al. Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15. P. 1725–1731.
3. Balzarini J., Orzeszko B., Maurin J. K. et al. Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones // Eur. J. Med. Chem. 2007. Vol. 42. P. 993–1003.
4. Barreca M. L., Chimirri A., De Luca L. et al. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. Vol. 11. P. 1793–1796.
5. Rawal R. K., Tripathi R., Katti S. B. et al. Design and synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. P. 2800–2806.
6. Rawal R. K., Tripathi R., Katti S. B. et al. Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-] // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15. P. 3134–3142.
7. Ravichandran V., Prashantha Kumar B. R., Sankar S. et al. Predicting anti-HIV activity of 1,3,4-thiazolidinone derivatives: 3D-QSAR approach // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 1180–1187.
8. Chen H., Bai J., Jiao L. et al. Design, microwave-assisted synthesis and HIV-RT inhibitory activity of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(4,6-dimethyl-5-(un) substituted-pyrimidin-2-yl)thiazolidin-4-ones // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 3980–3986.

9. Rawal R. K., Katti S. B., Kaushik-Basu N. et al. Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. P. 6110–6114.
10. Husain M. I., Shukla S. Synthesis and biological activity of 4-(3-aryl-4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylimino)-3-methyl-1-(N,N-disubstituted aminomethyl)pyrazolin-5-ones // Indian J. Chem. 1986. Vol. 25B. P. 983–985.
11. El-Sabbagh O. I., Baraka M. M., Ibrahim S. M. et al. Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 3746–3753.
12. Гаврилюк Д. Я., Зіменковський Б. С., Василенко О. М. та ін. Синтез та вивчення протівірусної активності тiazолонів з піразоліновим фрагментом в молекулах // Журн. орган. та фармацев. хімії. 2009. Т. 7. №1 (25). С. 57–61.

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF SOME 5-(ARYLHYDRAZONO)THIAZOLIDIN-2-ONES BY THEIR OWN ABSORPTION

L. Khvalbota, O. Tymoshuk, V. Matiychuk

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: l.hvalbota@gmail.com*

One of the prospective trends in pharmacological researches is the search for potential antiviral and anticancer agents. From an analytical point of view, the development of analytical methods for the determination of such biologically active substances is more attractive.

The optimum conditions of determination of some azothiazolidones 4-[(E)-(4-imino-2-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)diazenyl]benzoic acid (IOTBA), 5-[(E)-(4-hydroxyphenyl)diazenyl]-4-imino-1,3-thiazolidin-2-one (HDIT) and *N*-({4-[(E)-(4-imino-2-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl)diazenyl]phenyl}sulfonyl)acetamide (ITSA) have been determined. The possibility of determining these compounds ($C_{\min} \sim 10^{-7}M$) has been shown and effective molar absorption

has been calculated. The structure of the compounds was confirmed by 1H NMR spectroscopy and purity by chromatography mass spectrometry.

It was found that maximum absorption of IOTBA does not depend on acidity, $\lambda_{\max} = 400$ nm. HDIT at pH 1.0 has a maximum absorption at a wavelength of 424 nm. ITSA absorption spectra depends on the acidity of the medium. In the wide range of pH ITSA has a maximum absorption in the wavelength range from 380 to 394 nm. In highly alkaline media two peaks are observed, namely at a pH of 11–379 nm and 466 nm, and at pH 12–357 and 462 nm.

The implementation of the Beer law and high values of effective molar absorption make it possible to determine the 5-(arylidrazono)thiazolidin-2-ones by their own absorption. Metrological characteristics of spectrophotometric determination of IOTBA, HDIT and ITSA have been calculated.

Key words: spectrophotometry, azothiazolidones, biologically active substances.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015

Прийнята до друку 12.01.2016