— ФОТОНИКА —

УДК 535.372:547.914.2:547.789

СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 2-АМИНО-1,3-ТИАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДИТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТ В РАСТВОРАХ АЦЕТОНИТРИЛА

© 2020 г. С. С. Остахов^{а,} *, Р. М. Султанова^а, Г. А. Масягутова^а, С. Л. Хурсан^а

^аУфимский Институт химии УФИЦ РАН, Уфа, 450054 Россия

**E-mail: chemlum@anrb.ru* Поступила в редакцию 31.01.2020 г. После доработки 31.01.2020 г. Принята к публикации 16.02.2020 г.

Проведено спектрально-люминесцентное исследование ряда 2-амино-1,3-тиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент, полученных на основе химических трансформаций малеопимаровой кислоты и обладающих широким спектром биологической активности: противоопухолевой, антимикробной и антиоксидантой. Определены их спектральные UV- и флюоресцентные характеристики, а также квантовые выходы люминесценции в растворах ацетонитрила. Установлено нарушение правила зеркальной симметрии спектров поглощения и флюоресценции полученных соединений.

Ключевые слова: флюоресценция, 2-амино-1,3-тиазолы, производные малеопимаровой кислоты, малеопимаровая кислота

DOI: 10.31857/S0023119320040117

Способность биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений флюоресцировать (FL) [1, 2], а также тушить FL аминокислотного остатка белков — триптофана [3, 4], может быть использована при идентификации примесей в лекарственных препаратах [5], изучении фармакокинетики [3] и в биохимических исследованиях с целью сравнительной оценки их биологической активности [4]. Ранее нами был синтезирован ряд 1,3-тиазолпроизводных малеопимаровой кислоты (МПК) (рис. 1) с широким спектром биологической активности: противоопухолевой, антимикробной и антиоксидантой [6].

Известно, что тиазолы и их производные обладают люминесценцией [2, 7, 8]. В работе [9] нами была обнаружена люминесценция 2-метил-1,3-тиазола МПК в растворе ДМСО, полученного путем химических трансформаций МПК по гидроксильной







Рис. 2. Спектры поглощения исследуемых соединений: l - 1; 2 - 2; 3 - 3; 4 - 4; 5 - 5 (10^{-4} моль/л, l = 1 см, CH₃CN, 298 K).

функции, с максимумами FL (λ_{em}) при 356 и 414 нм. Флюоресценция при $\lambda_{em} = 414$ нм коррелирует с областью эмиссии бензотиазолов (413–438 нм) в толуоле [10], в то время как природа доминирующего коротковолнового максимума $\lambda_{em} = 356$ нм не была установлена и требует дополнительных спектрально-люминесцентных обоснований.

Предметом данного исследования является изучение спектрально-люминесцентных свойств биологически активных 2-амино-1,3 тиазолов **1–5**, содержащих дитерпеновый фрагмент (рис. 1).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез и очистку МПК и ее 1,3-тиазолсодежащих производных 1–5 проводили по методике [9]. Триптофан (Fluka, ≥99.0%), малеиновый ангидрид (**MA**) и ацетонитрил (Криохим, сорт 0) использовали без предварительной очистки.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре "Specord M-40", скорректированные спектры возбуждения и излучения FL на спектрофлюориметре "CM-2203". Квантовые выходы FL (φ) определяли по известной методике [11] с использованием внешнего стандарта триптофана (Trp) по уравнению: $\varphi_i = \varphi_{\text{Trp}}(S_i A_{\text{Trp}})/(S_{\text{Trp}}A_i)$, где φ_i – квантовый выход FL, φ_{Trp} – квантовый выход FL, φ_{Trp} – квантовый выход FL, φ_{Trp} – квантовый выход FL тр (φ_{Trp} = 0.14, H₂O, *p*H 7, 298 K [12]), *S_i* и *A_i* – светосумма под полосой FL и оптическая плотность поглощения субстрата на длине волны возбуждающего света (λ_{ex}), соответственно, *S*_{Trp} и *A*_{Trp} – аналогично для триптофана.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На рис. 2 приведены спектры поглощения соединений 1–5, а их спектральные UV-характеристики представлены в табл. 1. Обращает на себя внимание существенный батохромный сдвиг в соединениях 4, 5, обусловленный присутствием тиазольного фрагмента, содержащего вторичную ароматическую аминогруппу во втором положении гетероцикла (рис. 2, табл. 1).

На рис. 3 представлены спектры FL 2-амино-1,3-тиазолсодержащих производных малеопимаровой кислоты 1–5. Спектральные характеристики соединений 1–5 приведены в табл. 1.

Следует отметить, что для всех полученных соединений регистрируется максимум FL на длине волны эмиссии λ_{ет} ≈ 340 ± 10 нм (рис. 3, табл. 1). В то же время, модификация тиазольного хромофора сопровождается изменениями спектрального состава FL в коротковолновой и длинноволновой областях спектров (рис. 3). В ряду изученных 1,3-тиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент заслуживают внимания следующие спектрально-люминесцентные характеристики. Во-первых, перегиб в длинноволновой области FL для соединений 1-4 (рис. 3), который для тиазола 5 проявляется в виде максимума $\lambda_{em} = 403$ нм (рис. 3, спектр 5). На основании литературных данных [9, 10] FL в этой спектральной области логично было отнести к эмиссии 1,3-тиазольного фрагмента. Во-вторых, для соединений 1-3 в коротковолновой области $\lambda_{em} \approx 300$ нм также наблюдается пере-

ХИМИЯ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ том 54 № 4 2020

Соединение	λ_{abs} , нм	$\epsilon \times 10^{-3}, M^{-1} \times cm^{-1}$	λ_{ex} , нм	λ_{em} , нм	$\phi \times 10^4$
1	257	1.6	245 282	304 332	19
2	265	6.2	238 299	342	5.6
3	271	5.5	244 310	343	7,6
4	294	8.4	245	340	5.2
5	280	6.0	244	350 403	7.7
МПК	_		236 264	309 338	26
MA	205	11.6	236 279	306 342	6.0

Таблица 1. Спектральные UV и FL характеристики соединений 1-5, малеопимаровой кислоты и малеиноговго ангидрида (10^{-4} моль/л, CH₃CN, 298 K)

Погрешность — $\pm 10\%$. λ_{abs} — максимум поглощения, ϵ — молярный коэффициент экстинкции, λ_{em} — максимум интенсивности в спектре эмиссии FL, λ_{ex} — максимум интенсивности в спектре возбуждения FL, ϕ — квантовый выход FL.

гиб, который для **2** становится доминирующим максимумом $\lambda_{em} = 304$ нм (рис. 3).

Из сравнения значений квантовых выходов FL соединений **1–5**, приведенных в табл. 1, следует, что наличие тиазольного заместителя приводит к тушению их флюоресценции, которое обусловлено процессами безызлучательного переноса энергии.

Наряду с отмеченными выше закономерностями, как следует из сравнения данных, приведенных на рис. 2 и 3, наблюдается нарушение правила Левшина о зеркальной симметрии UV и FL спектров [13]. Отсутствие симметрии UV и FL спектров регистрируется у молекул, обладающих различными формами потенциальных кривых и расположением колебательных уровней электронно-возбужденного и основного состояния [13]. На форму спектров FL соединений **1–5**, вероятно, могут оказывать влияние концевые группы дитерпено-



Рис. 3. Скорректированные спектры FL 1,3-тиазолпроизводных малеопимаровой кислоты: *1* – 1; *2* – 2; *3* – 3; *4* – 4; *5* – 5 (10⁻⁴ моль/л, λ_{ex} = 235 нм, CH₃CN, 298 K).

ХИМИЯ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ том 54 № 4 2020



Рис. 4. Скорректированные нормированные спектры FL: МПК – (1); МА – (2) (10^{-4} моль/л, $\lambda_{ex} = 235$ нм, CH₃CN, 298 K).

ида — малеиновый ангидрид и заместители во втором положении тиазольного цикла. Наиболее характерно отклонение от закона зеркальной симметрии выражено для соединений **1**, **5** и проявляется, как отмечалось выше, в виде максимумов при $\lambda_{em} = 304$ нм и $\lambda_{em} = 403$ нм соответственно.

Если объяснение FL соединений **4–5** в области $\lambda_{em} \approx 400$ нм (рис. 3, спектры 4, 5) влиянием вторичной ароматической группы во втором положении 1,3-тиазольного фрагмента представляется, основываясь на литературных данных [9, 10], непротиворечивым, то интерпретация коротковолновой эмиссии $\lambda_{em} \approx 300$ нм требует дополнительных обоснований. Предположительно, FL соединений **1–5** в области $\lambda_{em} \approx 300$ нм определяется влиянием дитерпенового фрагмента или малеинового ангидрида. Ответ на этот вопрос может дать спектрально-люминесцентное исследование МПК и малеинового ангидрида, структурные формулы, которых приведены ниже:



Спектры люминесценции МПК и МА представлены на рис. 4.

В схожих по параметрам спектрах люминесценции МПК и МА регистрируются доминирующие максимумы при $\lambda_{em} = 345$ нм и минорные в области ~310 нм, коррелирующие с таковыми для соединений **1–3** (рис. 4, табл. 1). Следует отметить, что квантовый выход FL МПК ($\phi = 26 \times 10^{-4}$) значительно выше, нежели МА ($\phi = 6.0 \times 10^{-4}$), по-видимому, вследствие фотосенсибилизации последнего по механизму безызлучательного переноса энергии с дитерпеноида на малеиновый ангидрид.

Для FL соединения 1, в отсутствии тиазольного фрагмента, характерно не только совпадение со спектром эмиссии МПК (рис. 3, 4, спектры 1), но также наивысший квантовый выход FL в ряду тиазолпроизводных МПК 2–5 ($\phi = 7.7-5.2 \times 10^{-4}$ (табл. 1)), равный $\phi = 19 \times 10^{-4}$. Таким образом, анализ экспериментальных результатов позволяет предположить, что флюоресценция в области $\lambda_{em}\approx 345$ нм может быть отнесена к излучению МПК, а тушение FL и нарушение закона зеркальной симметрии определяется 1,3-тиазольными заместителями малеопимаровой кислоты. Аргументом в пользу корректности вышеприведенной интерпретации спектров FL соединений 1-5 могут служить спектры возбуждения их люминесценции (рис. 5).

ХИМИЯ ВЫСОКИХ ЭНЕРГИЙ том 54 № 4 2020



Рис. 5. Скорректированные спектры возбуждения FL 1,3-тиазолпроизводных малеопимаровой кислоты: 1 - 1; 2 - 2; 3 - 3; 4 - 4; 5 - 5 (10^{-4} моль/л, CH₃CN, 298) K).

Вероятно, длинноволновые максимумы в спектрах возбуждения FL соединений **4–5** ($\lambda_{ex}^{max} \approx 345$ нм) (рис. 5), аналогично спектрам излучения FL (рис. 3), определяются вторичной ароматической аминогруппой тиазольного кольца, в то время как коротковолновые ($\lambda_{ex}^{max} \approx 245$ нм) мале-

иновым ангидридом в малеопимаровой кислоте (табл. 1). Сравнение спектров поглощения (рис. 2) и возбуждения FL (рис. 5) соединений **1–5**, подобно спектрам излучения FL (рис. 3), также, и даже в большей степени, указывает на отклонение от правила зеркальной симметрии UV и FL спектров [13].

В результате проведенных исследований установлено, что спектральный состав FL и нарушение правила зеркальной симметрии 1,3-тиазолилсодержащих производных МПК, на основании литературных данных [13], могут быть объяснены конкурирующим влиянием тиазольного заместителя и МА в дитерпеноиде на форму потенциальных кривых и расположение колебательных уровней электронно-возбужденного и основного состояния соединений 1-5. Полученные результаты демонстрируют высокую чувствительность и информативность спектрально-люминесцентного метода по сравнению со спектрофотометрией. Знание спектрально-люминесцентных характеристик может быть использовано при идентификации примесей в лекарственных препаратах на основе 2-амино-1,3-тиазолсодержащих производных МПК, обладающих высокой противоопухолевой, антимикробной и антиоксидантой активностью, а также в изучении их фармакокинетики и в биохимических исследованиях.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Спектрально-люминесцентных измерения выполнены на оборудовании ЦКП "Химия" УфИХ РАН и РЦКП "Агидель" УФИЦ РАН. Работа выполнена в рамках Государственного задания по темам НИР УфИХ УФИЦ РАН АААА-A20-120012090030-6 (серийный номер 0246-2018-0018) и АААА-A20-120012090026-9 (порядковый в ГЗ 0246-2018-0023, 0246-2019-0027).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. *Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. //* Органические люминофоры. М.: Химия, 1984. С. 336.
- Täuscher E., Wei, D., Beckert R., Fabian J., Assumpção A., Görls H. // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52. № 18. P. 2292.
- Kayumova R.R., Sultanbaev A.V., Ostakhov S.S., Khursan S.L., Abdullin M.F., Gantsev Sh.K., Sakaeva D.D. // J. Lumin. 2017. V. 192. P. 424.
- 4. Borisevich S.S., Kayumova R.R., Tsypysheva I.P., Ostakhov S.S., Khursan S.L. // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. 2017. V. 344. P. 192.
- 5. Остахов С.С., Цырлина Е М., Юнусова С.Г., Юнусов М.С., Казаков В.П. // Известия Академии наук. Сер. хим. 1997. № 4. С. 736.
- Sultanova R.M., Lobov A.N., Shumadalova A.V., Meshcheryakova S.A., Zileeva Z.R., Khusnutdinova N.S., Vakhitov V.A., Vakhitova Yu.V. // Nat. Prod. Res. 2019. P. 1.

- 7. *Täuscher E., Calderón-Ortiz L., Weiβ D., Beckert R., Görls H.* // Synthesis. 2011. V. 2011. №14. P. 2334.
- Stippich K., Weiss D., Guether A., Görls H., Beckert R. // J. Sulfur Chem. 2009. V. 30. № 2. P. 109.
- 9. Султанова Р.М., Билалова Л.Ф., Мухаметьянова А.Ф. // Башкирский химический журн. 2018. Т. 25. № 2. С. 24.
- 10. Карабаева Л.К., Платонова И.А., Заварзин И.В., Луйксаар С.И., Яровенко В. Н., Набатов Б.В., Кра-

юшкин М.М., Барачевский В.А. // Химия гетероциклических соединений. 2011. № 2. С. 287.

- 11. *Parker C.A., Rees W.T.* // Analyst. 1960. V. 85. № 1013. P. 587.
- 12. *Tatischeff I., Klein K.* // Photochem. Photobiol. 1975. V. 22. № 6. P. 221.
- 13. Левшин В.Л. // Фотолюминесценция жидких и твердых тел. Л.: Государственное издательство технико-теоретической литературы, 1951. С.456.