

УДК 547.814+541.127.4+542.938

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 3-(БЕНЗОТИАЗОЛИЛ-2)КУМАРИНОВ И ИХ ИМИНОАНАЛОГОВ

З. А. Сизова*, А. А. Карасёв†, Л. Л. Лукацкая‡, А. О. Дорошенко*

Синтезированы систематические ряды 3-(бензотиазолил-2) производных кумарина и 2-иминохромена с электронодонорными заместителями в положениях 6 и 7. Исследованы их спектрально-люминесцентные свойства в ацетонитриле и кислотно-основные равновесия в водно-спиртовой среде, а также реакция гидролиза иминохроменов. Обсуждается таутомерия 7-гидрокси-2-иминохромена и возможность использования 7-метоксикумарина в качестве стандарта при определении квантовых выходов флуоресценции.

Ключевые слова: 2-иминохромены, кумарины, протолитические равновесия, гидролиз, таутомерия.

Введение

В настоящее время производные кумарина, благодаря их интенсивной люминесценции, находят широкое практическое применение в качестве оптических отбеливателей, люминесцентных красителей для пластмасс и искусственных волокон [1], активных сред лазеров на органических люминофорах [2], коллекторов солнечной энергии [3], биологических маркеров и зондов [4]. Зависимость спектрально-люминесцентных свойств производных кумарина от кислотности среды предопределяет их перспективность как флуоресцентных индикаторов pH [5-9]. Наиболее интересными с точки зрения мониторинга pH в биологических объектах являются соединения, кислотно-основные переходы которых попадают в средний, так называемый «физиологический» интервал шкалы от 6 до 9 единиц pH. При этом наиболее удобными для использования в качестве флуоресцентных индикаторов внутриклеточного pH обладают только те соединения, у которых протолитические взаимодействия сопровождаются существенными изменениями спектральных характеристик. Среди производных кумарина в этом отношении наибольший интерес представляют 2-иминохромены и кумарины, содержащие в положении 3 бензотиазолильные фрагменты. В связи с этим в качестве объектов исследования нами были выбраны и синтезированы систематические ряды 6- и 7-замещенных производных 3-(бензотиазолил-2)-2-иминохромена следующего строения:

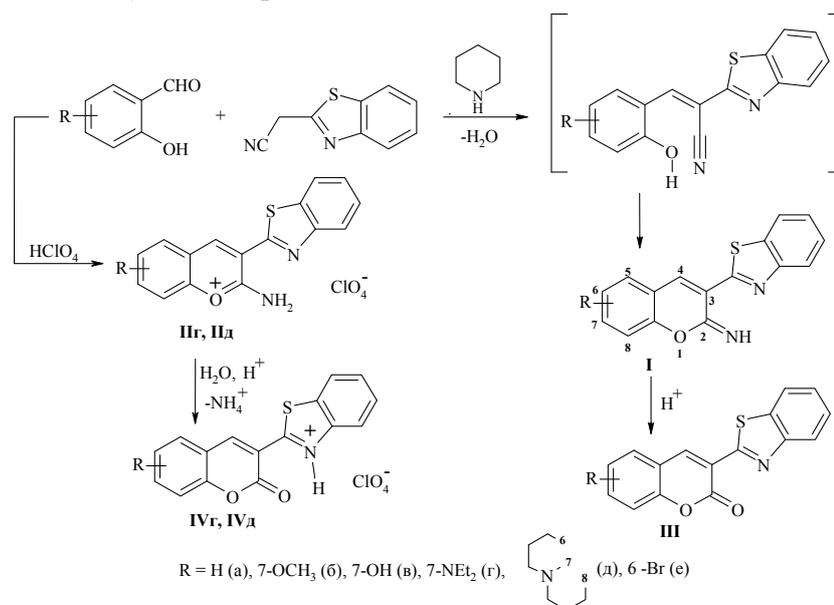


Схема 1

* Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна

† PreSens Precision Sensing GmbH, Germany

‡ Государственное учреждение Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины

Наиболее высокими квантовыми выходами флуоресценции обладают производные кумарина, содержащие электронодонорные заместители в положении 7. Вместе с тем, в качестве моделей для определения тенденций изменения как спектральных, так и физико-химических свойств, нами были также синтезированы соединения, не содержащие заместителей в бензольном кольце бензопиранового цикла или замещенные атомом брома в положении 6. Данный набор объектов позволяет достаточно широко варьировать физико-химические характеристики и реакционную способность соединений исследуемой группы.

Таблица 1. Физико-химические характеристики производных 3-(2-бензотиазолил)-2-иминохромена и кумарина.

Соед.	R	Выход, %	Тпл, °С	ИК спектр (KBr), $\nu, \text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H (DMSO d_6) $\delta, \text{p.p.m.}$
Ia	H	85	196 (бензол)	1662 (C=NH)	8.67 (s, 1H, H(4)); 8.29 (s, 1H, NH); 7.97–7.24 (m, 8H, аром.)
Iб	7–OCH ₃	80	168 (CH ₃ CN)	1671 (C=NH)	8.63 (s, 1H, H(4)); 8.12–7.14 (m, 7H, аром.); 3.90 (s, 3H, CH ₃) ^б
Iв	7–OH	58	180 ^а	1632 (C=NH)	смесь таутомеров
Iг	7–NEt ₂	77	184 (бутанол)	1655 (C=NH)	8.55 (s, 1H, H(4)); 8.08–7.22 (m, 7H, аром.); 3.60 (q, 4H, CH ₂); 1.25 (t, 6H, CH ₃) ^б
Id	7–Jul ^в	38	223	1652 (C=NH)	8.40 (s, 1H, H(4)); 8.10–7.25 (m, 4H, аром.); 7.15 (s, 1H, H(5)); 3.25–1.75 (m, 12H, 6 CH ₂)
Ie	6–Br	73	241 (октан)	1658 (C=NH)	8.68 (s, 1H, H(4)); 8.21–7.24 (m, 7H, аром.) ^б
IIг	7–Net ₂	82	235 (CH ₃ CN)	1662 (C=NH ₂ ⁺)	8.83 (s, 1H, H(4)); 8.22–7.22 (m, 7H, аром.); 3.78 (q, 4H, CH ₂); 1.28 (t, 6H, CH ₃) ^б
IIд	7–Jul	35	250 (CH ₃ CN)	1662 (C=NH ₂ ⁺)	8.44 (s, 1H, H(4)); 8.10–7.50 m, 4H, аром.); 7.23 (s, 1H, H(5)); 3.70–1.97 (m, 12H, CH ₂) ^б
IIIa	H	60	217 (CH ₃ CN)	1715 (C=O)	9.18 (s, 1H, H(4)); 8.05–7.38 (m, 8H, аром.)
IIIб	7–OCH ₃	75	238 (CH ₃ CN)	1714 (C=O)	9.10 (s, 1H, H(4)); 8.05–6.98 (m, 7H, аром.); 3.90 (s, 3H, CH ₃)
IIIв	7–OH	55	305 (CH ₃ CO ₂ H)	1702 (C=O)	9.12 (s, 1H, H(4)); 8.05–6.83 (m, 7H, аром.); 11.00 (s, 1H, OH)
IIIг	7–NEt ₂	50	206 (CH ₃ CN)	1712 (C=O)	8.90 (s, 1H, H(4)); 7.95–6.57 (m, 7H, аром.); 3.50 (q, 4H, CH ₂); 1.20 (t, 6H, CH ₃)
IIIe	6–Br	70	268 (бензол)	1725 (C=O)	9.50 (s, 1H, H(4)); 8.30–7.42 (m, 7H, аром.)
IVг	7–NEt ₂	50	233 (CH ₃ CN)	1705 (C=O)	9.03 (s, 1H, H(4)); 8.14–6.96 (m, 7H, аром.); 7.24 (s, 1H, NH); 3.65 (q, 4H, CH ₂); 1.30 (t, 6H, CH ₃) ^б
IVд	7–Jul	40	210 (пропанол-2)	1690 (C=O)	8.25 (s, 1H, H(4)); 8.10–7.43 (m, 4H, аром.); 7.25 (s, 1H, H(5)); 7.27 (s, 1H, NH); 3.25–1.75 (m, 12H, CH ₂) ^б

Примечание. а) плавится с разложением; б) CF₃COOD; в) Jul – производное с фрагментом юлолидина, третичного жирноароматического амина с диалкиламиногруппой, пространственно фиксированной в плоскости бензольного кольца триметиленовыми цепочками.

Обсуждение результатов

При синтезе юлолидинового аналога 2-иминохромена **Id** в зависимости от условий были получены два соединения с различающимися температурами плавления. Так, при проведении реакции в пропанол-2 был выделен целевой 2-иминохромен **Id**. В его инфракрасном спектре наблюдалась полоса валентных колебаний иминогруппы при 1652 см^{-1} , а в спектре ЯМР – одиночный сигнал протона H(4) при 8.55. С другой стороны, при проведении этой реакции в бензоле был выделен иной продукт (**V**), в ИК спектре которого проявлялись валентные колебания при 2198 см^{-1} (цианогруппа), тогда как в области 1620–2150 см^{-1} полос поглощения обнаружено не было. Электронные спектры соединений **Id** и **V** в ацетонитриле также оказались различными

(рис. 1). Кроме того, у продукта **V** практически отсутствует флуоресценция (табл. 2), тогда как квантовый выход испускания соединения **Id** достигает 0.90. Таким образом, нами было установлено, что при использовании бензола в качестве растворителя происходит только конденсация Кнёвенагеля, не сопровождающаяся последующей внутримолекулярной циклизацией.

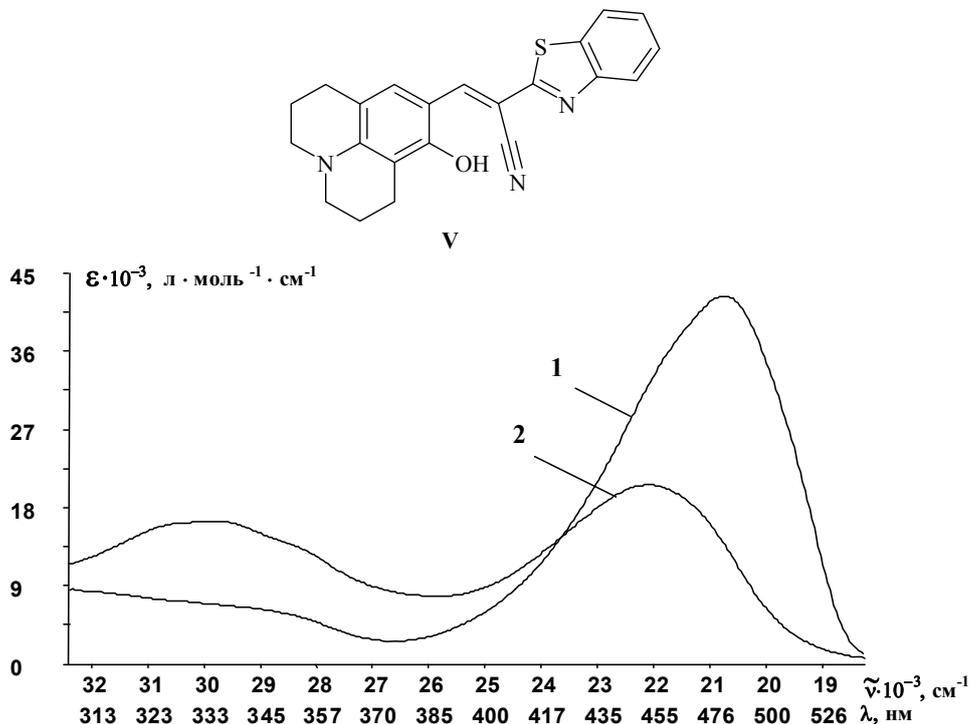


Рисунок 1. Спектры поглощения в ацетонитриле соединений **Id** (кривая 1) и **V** (кривая 2).

Ранее образование продукта с раскрытым иминолактонным циклом наблюдал O'Callaghan [10] при проведении реакции конденсации 3-метоксисалицилового альдегида с метиловым эфиром циануксусной кислоты, что было подтверждено им данными рентгеноструктурного анализа (РСА).

При синтезе перхлоратов 2-амино-3-(бензотиазолил-2)-1-бензопирилия (**II**) нам удалось выделить соли 2-амино-1-бензопирилия только с донорными заместителями в положении 7 (**IIг** и **IIд**). Остальные представители этой серии в условиях проведения реакции легко гидролизвались и поэтому в индивидуальном состоянии получены не были.

Спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений были изучены в ацетонитриле, как в среде, обеспечивающей их необходимую растворимость. Анализ спектрально-флуоресцентных характеристик производных 3-(бензотиазолил-2)-2-иминохромена в этом растворителе показал, что в их электронных спектрах поглощения (ЭСП) с усилением электронодонорной способности заместителя в положении 7 кумаринового ядра наблюдается закономерное bathochromic смещение длинноволновой полосы поглощения (ДПП). При переходе от бром-производных (**e**) к юлолидиновому аналогу (**d**) (для соединений ряда **I**) и диэтиламинопроизводному (**г**) (для соединений ряда **III**) смещение ДПП составляет 5200 см^{-1} и 5300 см^{-1} соответственно. Для солей 2-амино-бензопирилия при переходе от соединения **IIг** к **IIд** в ЭСП также наблюдается небольшое bathochromic смещение, не превышающее 900 см^{-1} , которое сопровождалось повышением интенсивности поглощения (табл. 2). К сожалению, измерить спектры поглощения солей бензотиазолия **IVг** и **IVд** в ацетонитриле не удалось. Это связано с неустойчивостью этих соединений, в результате чего в ацетонитрильном растворе происходит их диссоциация и в ЭСП наблюдаются только полосы поглощения соответствующих кумаринов.

Положение максимумов флуоресценции соединений бензотиазольной серии в ацетонитриле в значительно меньшей степени зависит от природы заместителя в положении 7 по сравнению с их спектрами поглощения. Влияние заместителя проявляется лишь в небольшом bathochromic смещении полосы испускания. Исключение составляют метокси- (**IIIб**) и гидрокси- (**IIIв**) про-

изводные кумарина, для которых наблюдается слабое гипсохромное смещение 400-500 см^{-1} относительно незамещенного аналога **IIIa**. Общей тенденцией является уменьшение Стоксова сдвига при переходе к диалкиламинозамещенным **IIIг** и **IIIд** (2700-1280 см^{-1}). Для остальных производных величина этого показателя варьирует в пределах от 4520 до 7360 см^{-1} .

Таблица 2. Спектрально-флуоресцентные характеристики 3-(2-бензотиазолил)-производных 2-иминохромена и кумарина в ацетонитриле.

Соед.	R	$\tilde{\nu}_{\text{max}}^{\text{abs}}, \text{см}^{-1}$	$\epsilon, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	$\tilde{\nu}_{\text{max}}^{\text{fl}}, \text{см}^{-1}$	ϕ
Ia	H	27260	21900	21000	<0.01
Iб	7-OCH ₃	26080	32200	20800	0.28
Iв	7-OH	26000	—	20820	0.24
Iг/IIг	7-NEt ₂	22100/20640	44600/58500	19400/18980	0.99/0.33
Id/IIд	7-Jul	20740/19740	42400/63100	18700/18460	0.90/0.98
Ie	6-Br	25960	22100	18600	<0.01
IIIa	H	27800	27800	21080	0.17
IIIб	7-OCH ₃	26400	36600	21580	0.75
IIIв	7-OH	26000	29500	21480	0.72
IIIг	7-Net ₂	22120	34500	19760	0.99
IIIe	6-Br	27420	24100	20960	<0.01
V	7-Jul	22080	20600	18740	<0.01

Квантовые выходы флуоресценции 2-иминохроменов **I** невелики, исключение составляют диалкиламино-производные **Iг** и **Id** ($\phi \geq 0.90$). Для перхлората 2-амино-1-бензопирилия **IIг** имеет место заметное снижение квантового выхода ($\phi=0.33$). Кумарины, содержащие в положении 7 электронодонорные заместители (**IIIб-г**), характеризуются высокими квантовыми выходами флуоресценции (0.72 - 0.99).

Таким образом, анализируя спектральные параметры производных 3-(бензотиазолил-2)-2-иминохроменов в ацетонитриле, можно заключить, что наиболее эффективными люминофорами являются соединения **Iг**, **Id**, **IIд**, **IIIб** и **IIIв**. Особенно перспективны соединения **IIIб** и **IIIв**, так как по сравнению с достаточно давно известным и широко применяемым на практике соединением **IIIг** (кумарин 6), для них характерен больший Стоксов сдвиг 4820-4520 см^{-1} (для **IIIг** 2360 см^{-1}) и значительная ширина полосы поглощения ($\Delta\nu_{1/2}$ 4674 см^{-1} для **IIIб** и 3788 см^{-1} для **IIIг**) (рис. 2). Оценивая возможность использования данных соединений как стандартов для определения квантовых выходов флуоресценции, мы провели расширенные исследования спектральных свойств соединения **IIIб**.

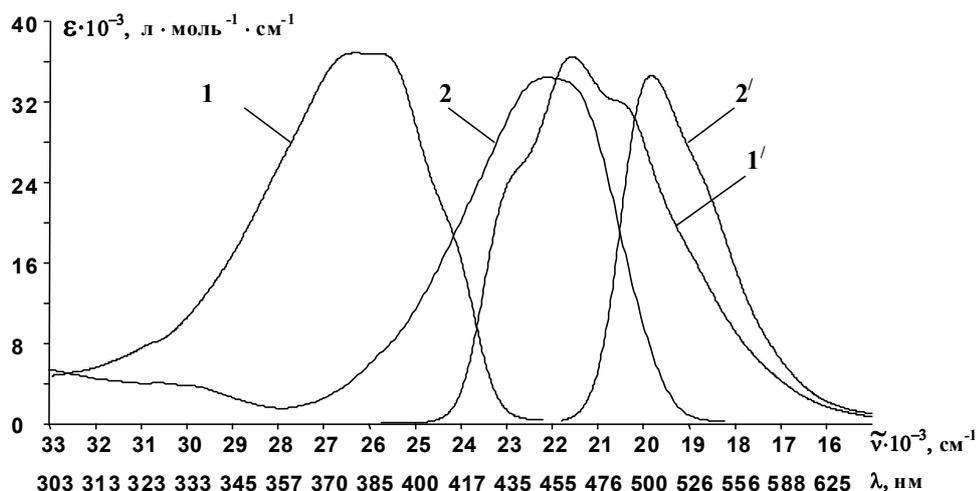


Рисунок 2. Спектры поглощения и флуоресценции в ацетонитриле: **1, 1'** – 7-метокси- (**IIIб**) и **2, 2'** – 7-диэтиламино-производных 3-(бензотиазолил-2)кумарина (**IIIг**).

Кроме ацетонитрила при изучении спектрально-флуоресцентных свойств соединения **IIIб** нами были использованы этанол и смесь 50 %_{vol} этанол-вода. Измерения квантовых выходов флуоресценции в этих растворителях проводили, применяя в качестве стандарта бисульфат хирина (табл. 3). Выяснилось, что квантовый выход исследуемого производного кумарина практически не меняется при переходе от одного растворителя к другому, причем даже наличие в растворе большого содержания воды не оказывает существенного влияния на его величину.

Таблица 3. Квантовый выход люминесценции соединения **IIIб** в различных растворителях.

Растворитель	ϕ
Ацетонитрил	0.79 ± 0.09
Этанол	0.76 ± 0.08
50 % _{vol} этанол-вода	0.72 ± 0.09

Кроме того, для ацетонитрильного раствора мы проверили влияние эффектов внутреннего фильтра и реабсорбции (самопоглощения излучаемой люминесценции). Оказалось, что квантовый выход соединения **IIIб** остается постоянным вплоть до значения оптической плотности на длине волны возбуждения 0.6-0.7 (рис. 3). Это является хорошим показателем для флуоресцентного стандарта и говорит о малом влиянии реабсорбции на спектральные характеристики этого соединения, а также об отсутствии заметного концентрационного тушения. Таким образом, соединение **IIIб**, учитывая его высокие спектрально-люминесцентные характеристики, а также малую зависимость квантового выхода флуоресценции от природы растворителя, может быть рекомендовано для его дальнейшего использования как стандарта для измерения квантовых выходов соединений с поглощением в ближнем ультрафиолетовом диапазоне (350-410 нм) и флуоресценцией в сине-зеленой области спектра (430-525 нм).

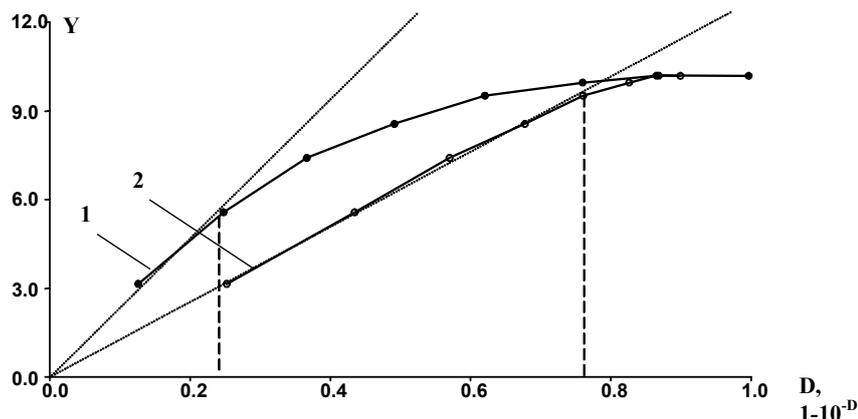


Рисунок 3. Зависимость интегральной интенсивности флуоресценции соединения **IIIб** от оптической на длине волны возбуждения (кривая 1) и доли поглощенного света (кривая 2).

В литературе имеются свидетельства [11, 12] относительно склонности 2-иминохроменов к гидролизу, что приводит к образованию соответствующих кумаринов в водно-органических средах.

Анализ спектров поглощения производных 2-иминохромена в водно-спиртовых растворах (50 %_{vol}) при различных значениях pH показал наличие существенной зависимости скорости их гидролиза от кислотности среды. Так как по спектрам поглощения в широком интервале pH для исследуемых соединений зафиксировано существование нескольких протолитических форм, для оценки общей устойчивости к гидролизу исследуемых 2-иминохроменов необходимо было выявить пределы существования и реакционную способность каждой из них. С этой целью нами было проведено исследование кислотно-основных взаимодействий полученных соединений в среде 50 %_{vol} этанол-вода при 20 °С.

Исследуемые в данной работе 3-бензотиазолил-производные кумарина и 2-иминохромена имеют несколько потенциальных центров протолитических взаимодействий. По своей величине значения pK_a для рассматриваемых 3-(бензотиазолил-2)-2-иминохроменов (табл. 4) попада-

ют в промежуточную область между значениями pK_a для их N-метилбензимидазольных [13] и бензимидазольных [11] аналогов. Наклон линейной корреляционной зависимости pK_a от σ^+ -констант заместителей для солей 2-амино-1-бензопирилия **II** ($\rho=0.96$, $r=0.986$) оказался лишь незначительно большим по сравнению с соединениями N-метилбензимидазольной серии ($\rho=0.87$, $r=0.983$) [13]. Это может свидетельствовать о неизменности реакционного центра протолитических взаимодействий 2-иминохроменов при замене гетероцикла в положении 3 молекулы. По данным кислотно-основного титрования, у бензотиазолил-2-иминохроменов **I** в интервале от 2 до 10 единиц pH, в отличие от N-метилбензимидазолил-2-иминохроменов [13], наблюдается только одно равновесие. Вероятно, это связано с образованием прочной внутримолекулярной водородной связи типа $NH^+ \cdots N$ с участием протонированной иминогруппы бензотиазолил-2-иминохроменов и атома азота бензотиазольного цикла.

Несмотря на устойчивость 3-(бензотиазолил-2)-2-иминохроменов в нейтральных водно-спиртовых растворах, они оказались более склонными к гидролизу в кислой водно-спиртовой среде по сравнению с бензимидазольными производными. Так, константа скорости гидролиза соединения **IIa** ($2.1 \times 10^{-4} \text{ c}^{-1}$), оказалась на порядок выше аналогичной величины как для N-метилбензимидазольных ($k_{\text{гидр}} 1 \div 5 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) [13], так и бензимидазольных аналогов ($k_{\text{гидр}} 8 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$) [11].

Для 7-гидрокси-2-иминохромена **Ib** в спирто-водной среде наблюдается дополнительная полоса поглощения, смещенная в длинноволновую область, не наблюдаемая в ацетонитриле. Это объясняется появлением в средах с высоким содержанием воды таутомерной оксоаминной формы **Ib⁺**.

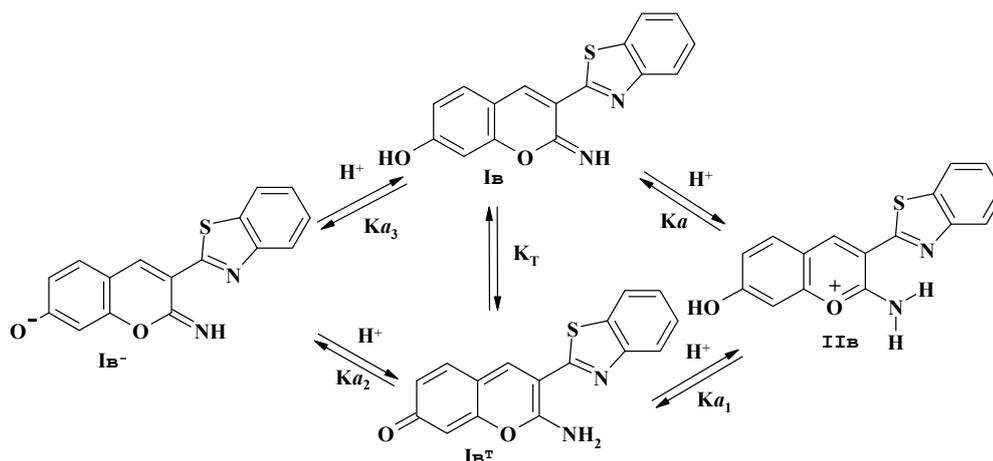


Рисунок 4. Схема протолитических и таутомерных равновесий 2-имино-3-(бензотиазолил-2)-7-гидроксихромена **Ib**.

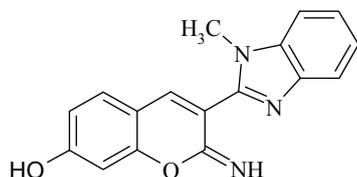
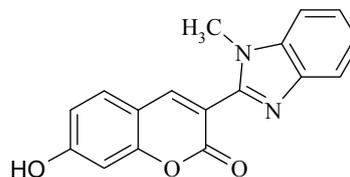
Подобно 3-(N-метилбензимидазолил-2)кумарином для кумаринов **III** в области от 2 до 10 единиц pH реализуется только одно протолитическое равновесие, что может быть связано только с протонированием бензотиазольного цикла, поскольку второй центр основности – лактонная карбонильная группа присоединяет протон только в концентрированных растворах минеральных кислот при значениях функции кислотности Гаммета H_0 от -7 до -4 [14]. Однако, исключением из общей закономерности все так же является 7-гидроксипроизводное. Вследствие меньшей основности бензотиазольного цикла, данная характеристика 3-(бензотиазолил-2)кумаринов оказалась значительно более низкой по сравнению с таковой у их N-метилбензимидазольных аналогов [13]. В установленной нами корреляционной зависимости значений pK_a 3-(бензотиазолил-2)кумаринов от σ^+ -констант заместителей ($\rho=0.70$, $r=0.993$) реакционная константа ρ оказалось заметно более высокой, чем для 3-(бензимидазолил-2)кумаринов ($\rho=0.51$, $r=0.991$) [11] и 3-(N-метилбензимидазолил-2)кумаринов ($\rho=0.39$, $r=0.972$) [13]. Это, на наш взгляд, объясняется тем, что в катионах **IV** образуется более прочная внутримолекулярная водородная связь с участием карбонильной группы, чем в катионах их N-метилбензимидазольных аналогов.

Таблица 4. Спектральные и кислотно-основные характеристики исследуемых соединений в 50 %_{vol} водно-этанольном растворе.

Соед.	$\tilde{\nu}_{\max}^{\text{abs}}, \text{см}^{-1}$	$\epsilon, \text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$	$\tilde{\nu}_{\max}^{\text{fl}}, \text{см}^{-1}$	ϕ	pK_a
Ia/IIa	27000/26680	21500/25500	21840/20420	0.03/0.03	4.96±0.02
Iб/IIб	25780/25040	29200/36600	20840/21120	0.60/0.73	5.44±0.02
Iв/IIв	25780/24860	29200/22900	21160/20240	0.38/0.82	6.09±0.03
Iг/IIг	21820/20400	46300/61000	19280/18900	0.80/0.13	6.92±0.01
Iд/IIд	20740/19580	47100/63300	18600/18460	0.87/0.74	7.72±0.01
Iе/IIе	26040/26220	19300/26200	20380/20300	<0.01/<0.01	(4.57)
IIIa/IVa	27420/25280	25800/2900	20520/ –	0.15/ –	-0.9±0.2
IIIб/IVб	25480/23580	33900/44200	21360/20800	0.72/0.93	-0.40±0.02
IIIв/IVв	25380/23540	31400/40500	20740/20740	0.72/0.86	-0.31±0.01
IIIг/IVг	21160/19180	57100/84300	19540/18080	0.81/0.13	0.65±0.01
IIIд/IVд	20380/18500	72400/118300	18960/17620	0.83/0.70	1.04±0.01
IIIе/IVе	27080/ –	21800/ –	20440/ –	0.06/ –	(-1.2)

Приведены: положение и интенсивность длинноволновой полосы в спектре поглощения, положение полосы флуоресценции, квантовый выход и константа диссоциации протонированных катионных форм. Через наклонную черту приведены соответствующие характеристики незаряженных и протонированных (катионных) форм. Значения pK_a в скобках (соединения **Ie** и **IIIe**) оценены экстраполяцией с использованием корреляционной зависимости значений pK_a от σ^+ -констант заместителей соединений рассматриваемых реакционных серий.

При титровании 7-гидроксипроизводных **Iв** и **IIIв** в щелочной среде, так же, как и для N-метилбензимидазольных аналогов [13], зафиксировано дополнительное равновесие, связанное с образованием анионов (pK_a 7.42±0.06 и 7.35±0.01 соответственно). Отмеченное различие в кислотности гидроксильных групп соединений **Iв** и **IIIв** достаточно мало по сравнению с таковым, наблюдаемым для N-метилбензимидазольных аналогов (pK_a 8.40±0.02 и 7.70±0.01 соответственно) [13]. Тем не менее, оно так же обусловлено большей электроакцепторной способностью карбонильной группы по сравнению с иминогруппой. Вместе с тем, кислотность гидроксильных групп родственных пар соединений **Iв** и **VI**, **IIIв** и **VII** существенно отличается (ΔpK_a 0.98 и 0.35 соответственно). Это, возможно, связано с большей электроакцепторной способностью бензотиазольной группировки по сравнению с N-метилбензимидазольной.


VI

VII

Исследуемые производные 3-(бензотиазолил-2)-2-иминохромена по сравнению с их N-метилбензимидазольными аналогами являются более яркими флуорофорами в 50 %_{vol} растворе этанол-вода, что следует из сравнения их квантовых выходов в данной среде [13].

Кроме того, характерной особенностью спектрально-люминесцентных свойств соединений бензотиазольной серии являются высокие значения коэффициента экстинкции протонированных диалкиламинокумаринов **IVг** и **IVд** (табл. 4). Это обстоятельство позволит снизить концентрацию зонда при использовании данных соединений в биологически ориентированных исследованиях, а значит, проводить их в условиях меньшего возмущающего воздействия на протекающие биопроцессы.

Таблица 5. Спектральные характеристики анионов N-метилбензимидазольной и бензотиазольной серий

Соед.	$\tilde{\nu}_{\max}^{\text{abs}}, \text{см}^{-1}$	$\epsilon, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	$\tilde{\nu}_{\max}^{\text{fl}}, \text{см}^{-1}$	ϕ
Iв ⁻	22180	30200	—	—
IIIв ⁻	21940	50200	20420	0.98
VI ⁻	25240	33400	21120	0.70
VII ⁻	24460	37000	21200	0.71

Таблица 6. Спектральные и физико-химические характеристики таутомерных форм 7-гидрокси-2-иминохроменов.

Соед.	$\tilde{\nu}_{\max}^{\text{abs}}, \text{см}^{-1}$	$\epsilon, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$	$\tilde{\nu}_{\max}^{\text{fl}}, \text{см}^{-1}$	ϕ	K_T	$\text{p}K_{a1}$	$\text{p}K_{a2}$	$\text{p}K_{a3}$
Iв ^T	21280	31400	20180	0.84	5.25±0.02	5.37±0.02	8.14±0.02	7.42±0.06
VI ^T	22480	31300	20340	0.63	1.17±0.03	5.60±0.02	8.47±0.06	8.40±0.02

Равновесия, описываемые константами K_T и K_{a1} - K_{a3} показаны на рисунке 4.

Как отмечалось выше, при титровании соединения **Iв** в водно-этанольной среде было обнаружено его существование в виде равновесной смеси таутомерных форм (рис. 4, 5). Это проявляется в возникновении дополнительной полосы поглощения в длинноволновой области, смещенной на 4500 см^{-1} относительно таковой в спектре метокси-производного **1б**, выбранного нами в качестве модели спектра формы **Iв** (гидроксииминной). Подобное таутомерное равновесие наблюдалось ранее для бензимидазольных [11] и N-метил-бензимидазольных [13] аналогов. Константу таутомерного равновесия **Iв** оценивали согласно процедуре, описанной в работе [13]. Смещение модельного спектра **Iв** таутомера **Iв^T** в длинноволновую область в этом случае составило 700 см^{-1} . Оказалось, что в 50 %_{vol} этаноле относительное содержание оксо-аминной таутомерной формы **Iв^T** ($K_T = 5.25$) приблизительно в 5 раз выше, чем в аналогичном случае для 7-гидрокси-N-метилбензимидазольного ($K_T = 1.17$) и в 2 раза выше, в случае 7-гидрокси-бензимидазольного аналогов ($K_T = 2.61$).

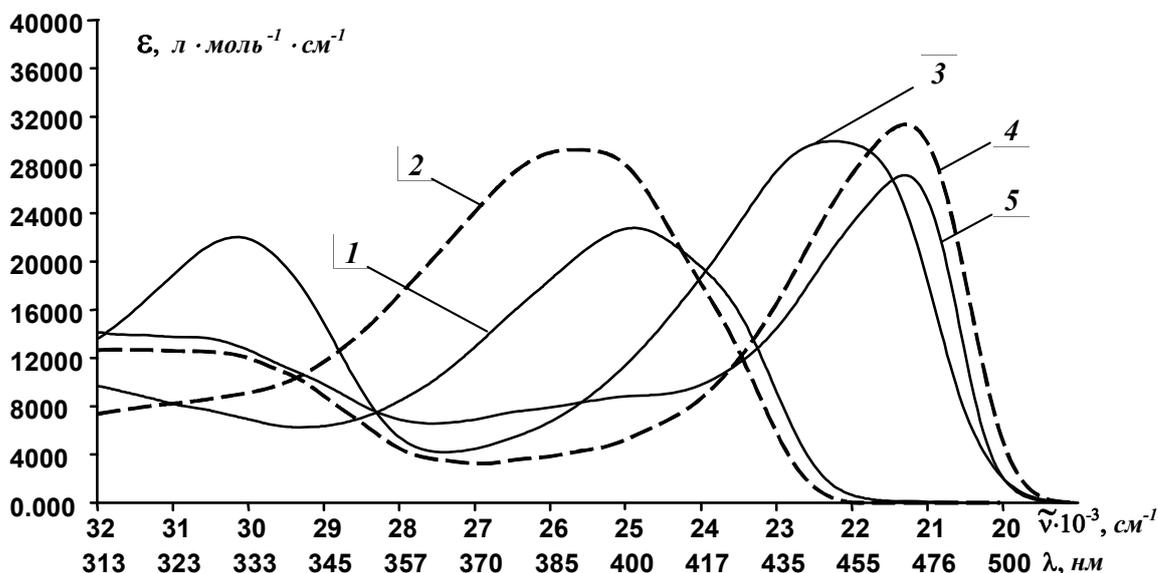


Рисунок 5. Спектры поглощения протолитических и таутомерных форм 2-имино-3-(бензотиазолил-2)-7-гидроксихромена **Iв** в 50 %_{vol} этаноле: **1** – катион (**IIIв**), **2** – нейтральная гидрокси-иминная форма (**Iв**), **3** – анион (**Iв⁻**), **4** – таутомерная оксоаминная (**Iв^T**) форма, **5** – смесь таутомерных форм (**Iв + Iв^T**).

Квантовый выход флуоресценции оксоаминной формы \mathbf{Iv}^T оказался значительно более высоким ($\varphi=0.84$) по сравнению с таковым для гидроксиминной формы \mathbf{Iv} ($\varphi=0.38$).

Спектр флуоресценции катиона 7-гидрокси-1-бензопирилия \mathbf{Pv} в 50 %_{vol} этаноле отличается от спектров других соединений наличием второй, достаточно интенсивной полосы испускания в диапазоне 500 нм (рис. 6).

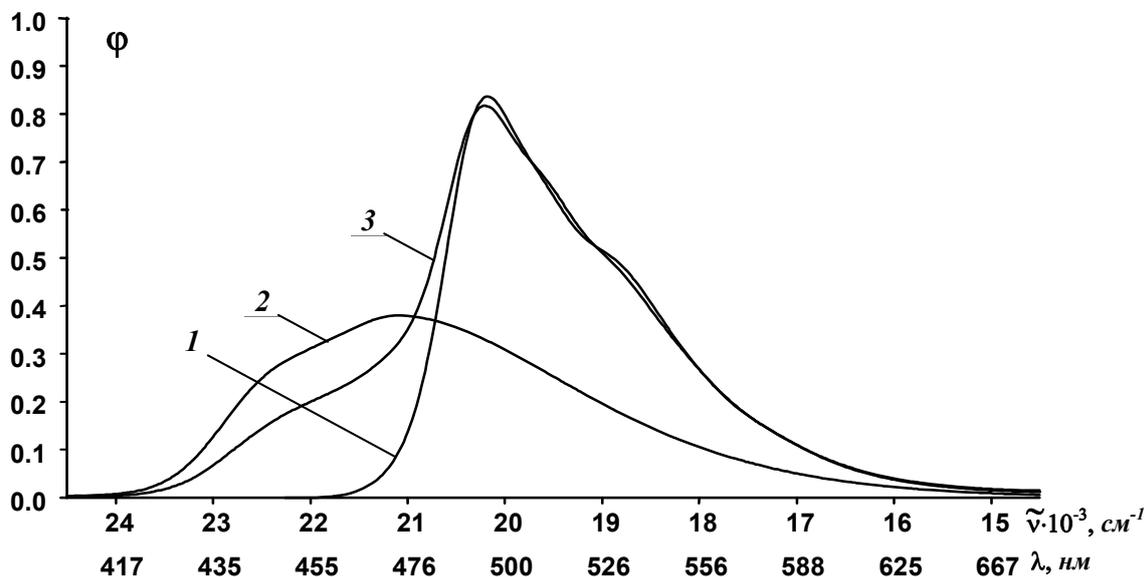


Рисунок 6. Спектры флуоресценции отдельных форм таутомерного равновесия \mathbf{Pv} в возбужденном состоянии: **1** – таутомерная оксоаминная форма (\mathbf{Iv}^T), **2** – 7-гидрокси-2-иминохромен (\mathbf{Iv}), **3** – катион (\mathbf{Pv}) в спирто-водной среде. Интенсивность в максимуме нормирована пропорционально квантовому выходу флуоресценции.

Спектр флуоресценции формы \mathbf{Iv}^T получен при возбуждении таутомерной смеси, образующейся для соединения \mathbf{Iv} в 50 %_{vol} этаноле, длиной волны, соответствующей длинноволновому максимуму поглощения оксоаминной таутомерной формы.

Механизм образования возбужденной таутомерной формы может быть представлен следующим образом: катион 2-амино-бензопирилия \mathbf{Pv} в возбужденном состоянии депротонируется, после чего происходит таутомерная перестройка сольватированных нейтральных форм $\mathbf{Iv} \leftrightarrow \mathbf{Iv}^T$ или $\mathbf{Iv}^T \leftrightarrow \mathbf{Iv}$, в зависимости от того, какая из обсуждаемых форм образуется первой. По всей вероятности, данный фотопроект происходит достаточно медленно, так как удаётся наблюдать излучение и исходной и конечной таутомерных форм.

Попытка разрешения вопроса о том, какая из кислотных группировок возбужденного катиона \mathbf{Pv} , OH- или NH₂-, более склонна к диссоциации (механизмы «А» и «В» на рисунке 7), была предпринята с привлечением модельных квантово-химических расчетов (метод AM1, программный пакет МОРАС-2012 [15, 16]). Оказалось, что в возбужденном состоянии таутомер \mathbf{Iv}^T является ~ на 9.4 ккал/моль более энергетически выгодным. Следовательно, если бы в \mathbf{Pv} первоначально диссоциировала OH-группа, в спектре вряд ли бы наблюдалось испускание менее выгодной формы \mathbf{Iv} . Таким образом, может быть выдвинуто предположение о первоначальной диссоциации NH₂-группировки, а следовательно - о предпочтительной реализации механизма «А» при возбуждении катиона \mathbf{Pv} в водно-спиртовой среде. В пользу этого свидетельствует также и более высокий положительный заряд на атомах водорода NH₂-группы ($q_H = + 0.271$, по данным расчета) по сравнению с зарядом на атоме водорода гидроксильной группы ($q_H = + 0.238$) возбужденной формы \mathbf{Pv} .

Полученные в ходе исследования данные могут быть использованы при разработке новых флуоресцентных кислотно-основных индикаторов на основе производных 2-иминохромена и кумарина.

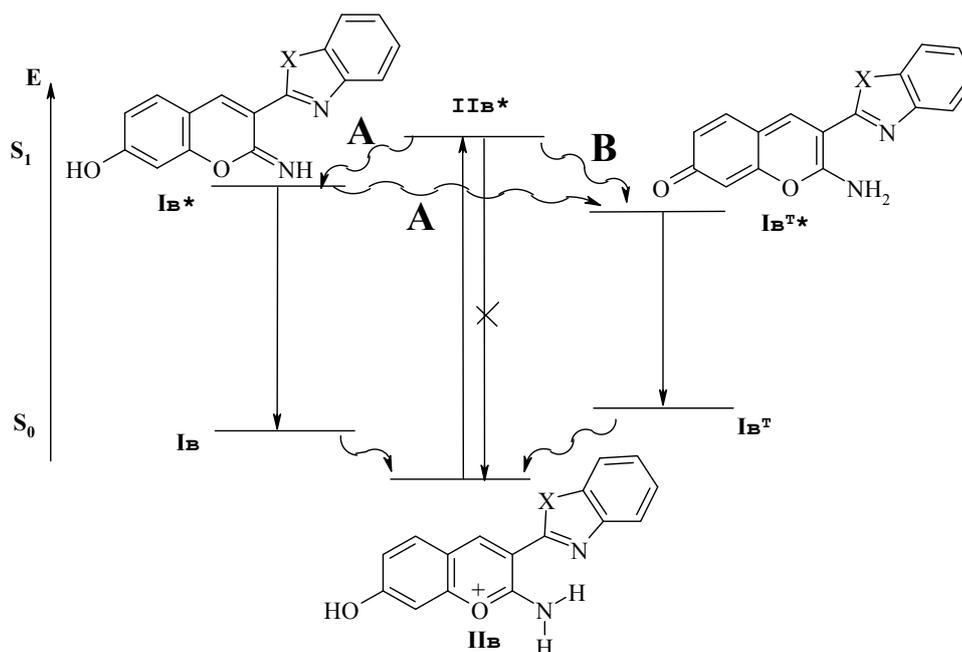


Рисунок 7. Фототаутомержные превращения в возбужденном состоянии катиона 7-гидрокси-3-(бензотиазолил-2)-2-амино-1-бензопирилия.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H измерены в диметилсульфоксиде- d^6 и дейтерированной трифторуксусной кислоте на спектрометре Varian Mercury Vx 200 MHz. Инфракрасные спектры (ИК) - в кристаллическом состоянии в таблетках KBr на спектрофотометрах SPECORD M80 и SPECORD 75 IR. Электронные спектры поглощения - на спектрофотометре Hitachi U-3210, спектры и квантовые выходы флуоресценции - на флуориметре Hitachi F-4010. Для учёта различий в показателях преломления исследуемого и эталонного растворов при расчете квантовых выходов вводились квадратичные поправки [17].

Константы протолитических равновесий в среде этанол-вода определяли спектрофотометрическим методом с использованием буферных растворов на основе соляной, уксусной, малоновой и борной кислот при постоянной ионной силе 0.05 моль/л (фоновый электролит NaCl). Определение pH исследуемых растворов проводили в элементе со стеклянным и хлорсеребряным вспомогательным электродами. При этом применяли компенсационную схему, включающую потенциометр Р-363-2 и pH-метр pH-121. Использование в качестве электролита во вспомогательном полуэлементе раствора KCl (0.85 моль/л) в водно-этанольной смеси позволило повысить стабильность измерений, а также расширить диапазон надежного определения pH в кислую область вплоть до 0.6. Калибровку используемого измерительного элемента проводили согласно методике, описанной в работе [11]. Значения коэффициентов активности заряженных частиц рассчитывали по уравнению Дэвиса [18].

Для расчета константы таутомерного равновесия 7-гидрокси-3-(бензотиазолил-2)-иминохромена спектр гидрокси-иминного таутомера в 50 % $_{\text{vol}}$ водно-этанольном растворе моделировали спектром 7-гидрокси-3-(бензотиазолил-2)-иминохромена в 5 % $_{\text{vol}}$ растворе спирта в воде, смещенным в длинноволновую область на 700 см^{-1} для компенсации сольватохромного сдвига при переходе от 50 к 5 % раствору спирта в воде.

При определении констант скорости гидролиза алиquotы растворов иминохроменов в ацетонитриле (3-5 % $_{\text{vol}}$ от общего объема раствора) смешивали с водно-спиртовыми смесями с требуемыми значениями pH и производили 20-40 измерений спектра поглощения через равные промежутки времени при 20°C . Значения констант скорости гидролиза монокатиона и дикатиона в водно-спиртовой среде оценены по результатам измерения наблюдаемых констант скорости гидролиза при различных значениях кислотности в области преобладания указанных частиц. Константы скорости гидролиза рассчитывали по модифицированному методу Гуттенгейма [19]. При определении констант протолитических равновесий количество исследуемых раство-

ров было в пределах от 10 до 20 на одну определяемую константу. В интервале pH, близком к предполагаемому значению pKa, разность в кислотности соседних растворов составляла 0.15-0.2 единиц pH. Значения констант ионизации рассчитывали с учетом до 50 аналитических длин волн по программе CLINP [20]. Доверительные интервалы получены для стандартной вероятности $\alpha=0.95$.

Исследуемые вещества были синтезированы по реакции Кнёвенагеля в условиях основного катализа. Перекристаллизацию проводили до постоянной температуры плавления. Выходы и некоторые физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1.

Синтез 3-(бензотиазолил-2)-2-иминохроменов (Ia-e). К раствору, полученному нагреванием 1.74 г (0.01 моль) 2-цианометилбензотиазола в 20 мл пропанола-2, добавляли 0.01 моль замещенного салицилового альдегида и 1 мл пиперидина. Выдерживали при комнатной температуре до прекращения выпадения осадка, фильтровали.

Синтез перхлоратов 7-R-2-амино-3-(2-бензотиазолил)-1-бензопирилия (IIг, д). К раствору, полученному нагреванием 1.74 г (0.01 моль) 2-цианометилбензотиазола в 20 мл пропанола-2, добавляли 2 мл 50% хлорной кислоты и 0.01 моль соответствующего замещенного салицилового альдегида. Продолжали нагрев до прекращения выпадения осадка, фильтровали.

Синтез 3-(2-бензотиазолил)кумаринов (IIIа-г, е). К взвеси (0.01 моль) 3-(2-бензотиазолил)-2-иминохромена в 20 мл пропанола-2 добавляли 30% соляную кислоту и нагревали в течение 1 часа, затем нейтрализовали раствором соды. Остывшую смесь фильтровали.

Синтез перхлоратов 2-(7-R-кумаринил-3)-бензотиазолия (IVг, д). Перхлорат 7-R-2-амино-3-(2-бензотиазолил)-1-бензопирилия (0.01 моль) помещали в смесь пропанола-2 и 50%-ной хлорной кислоты (1:1 по объему) и кипятили с обратным холодильником 0.5 часа. Затем раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали.

Синтез (2E)-2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-(8-гидрокси-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-9-ил)акрилонитрила (V). К раствору, полученному нагреванием 1.74 г (0.01 моль) 2-цианометилбензотиазола в 20 мл бензола, добавляли 2.17 г (0.01 моль) 3-гидрокси-юлолидин-4-карбальдегида (8-гидрокси-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-9-карбальдегида) и 1 мл пиперидина. Выдерживали при комнатной температуре до прекращения выпадения осадка. Осадок фильтровали. Выход: 35%. Тпл. 127 °С. ИК (KBr): 2198 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектральные характеристики приведены в табл. 2, спектр поглощения на рис. 1.

Литература

1. Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. Органические люминофоры. М.: Химия, 1984. 334 с.
2. Лазеры на красителях / Под ред. Ф.П.Шефера. М.: Мир, 1976. 330 с.
3. Raue R., Harnisch H., Drexhage K.H. // *Heterocycles*. 1984. Vol. 21. № 1. P. 167–190.
4. Lakowicz J. *Principles of fluorescence spectroscopy*, 2nd Ed. New York: Kluwer Acad./ Plenum Publ., 1999. 698 p.
5. DeLisser-Matthews L.A., Kauffman J.M. // *Analyst*. 1984. Vol. 109. № 8. P. 1009–1011.
6. Wolfbeis O.S., Baustert J.H. // *J. Heterocyclic Chem.* 1985. Vol. 22. P. 1215–1218.
7. Wolfbeis O.S., Marhold H. // *Fresenius Z. Anal. Chem.* 1987. Vol. 327. P. 347–350.
8. Dong S., Ma H., Li H., Sun M., Duan X. // *Analytical Letters*. 2004. Vol. 37. № 14. P. 2937–2948.
9. Vasylevska G.S., Karasyov A.A., Borisov S.M., Krause Ch. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2007. Vol. 387. P. 2131–2141.
10. O'Callaghan C.N., McMurry T.B.H., Cardin C.J. // *J. Chem. Res. (S)*. 1990. № 5. P. 132–133; *J. Chem. Res. (M)*. 1990. № 5. P. 901–922.
11. Карасёв А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И., Жикол Е.К., Ярмоленко С.Н., Пономарёв О.А. // *ЖОХ*. 1995. Т. 65. № 9. С. 1547–1557.
12. Dryanska V. // *Synth. Commun.* 1987. Vol. 17. № 2. P. 203–209.
13. Сизова З.А., Карасёв А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И., Дорошенко А.О. // *Теорет. и эксперим. химия*. 2002. Т. 38. № 3. С. 165–169.
14. Пономарёв О.А., Васина Е.Р., Ярмоленко С.Н., Митина В.Г. // *ЖОХ*. 1985. Т. 55. № 1. С. 179–183.

15. J.J.P. Stewart. MOPAC 2012, Stewart computational Chemistry Ver. 13.238w, <http://openmopac.net>.
16. Maia J.D.C., Carvalho G.A.U., Manguiera C.P., Santana Jr., S.R, Cabral L.A.F., Rocha G.B.. GPU Linear Algebra Libraries and GPGPU Programming for Accelerating MOPAC Semiempirical Quantum Chemistry Calculations // J. Chem. Theory Comput. 2012. Vol. 8, P. 3072-3081.
17. Parker C.A. Photoluminescence of Solutions. Elsevier Publishing Co., Amsterdam-London-New York 1968. 544 p.
18. Davis C.W. Ion Association. London. Butterworths, 1962. 190 p.
19. Swinbourne E.S. // J. Chem. Soc. 1960. N 5. P. 2371.
20. Bugaevskii A.A., Kholin Yu.V., Konyaev D.S. Computer calculation of complex formation constants from spectrophotometric data // Russian J. of Inorganic Chemistry. 1993. – V. 38, No 2. – P. 328-334.

References

1. Krasovitskiy B.M., Bolotin B.M. Organic Luminescent Materials. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1988. 340 p.
2. Dye Lasers. (Ed. F.P. Schafer). Berlin-Heidelberg - New York, Springer-Verlag, 1973, 285 p.
3. Raue R., Harnisch H., Drexhage K.H. // Heterocycles. 1984. Vol. 21. № 1. P. 167–190.
4. Lakowicz J. Principles of fluorescence spectroscopy, 2nd Ed. New York: Kluwer Acad./ Plenum Publ., 1999. 698 p.
5. DeLisser-Matthews L.A., Kauffman J.M. // Analyst. 1984. Vol. 109. № 8. P. 1009–1011.
6. Wolfbeis O.S., Baustert J.H. // J. Heterocyclic Chem. 1985. Vol. 22. P. 1215–1218.
7. Wolfbeis O.S., Marhold H. // Fresenius Z. Anal. Chem. 1987. Vol. 327. P. 347–350.
8. Dong S., Ma H., Li H., Sun M., Duan X. // Analytical Letters. 2004. Vol. 37. № 14. P. 2937-2948.
9. Vasylevska G.S., Karasyov A.A., Borisov S.M., Krause Ch. // Anal. Bioanal. Chem. 2007. Vol. 387. P. 2131–2141.
10. O'Callaghan C.N., McMurry T.B.H., Cardin C.J. // J. Chem. Res. (S). 1990. № 5. P. 132–133; J. Chem. Res. (M). 1990. № 5. P. 901–922.
11. Karasyov A.A., Lukatskaya L.L., Rubtsov M.I., Zhikol E.K., Yarmolenko S.N., and Ponomarev O.A., Zh. Obshch. Khim., 1995. Vol. 65. P. 1547–1557.
12. Dryanska V. // Synth. Commun. 1987. Vol. 17. № 2. P. 203–209.
13. Syzova Z.A., Karasyov A.A., Lukatskaya L.L., Rubtsov M.I., Doroshenko A.O. // Theoretical and Experimental Chemistry. 2002. Vol. 38. № 3. P. 168-172.
14. Ponomarev O.A., Vasina E.R., Yarmolenko S.N., Mitina V.G. // Zhurnal Obshchei Khimii. 1985. Vol. 55. № 1. P. 179–183.
15. J.J.P. Stewart. MOPAC 2012, Stewart computational Chemistry Ver. 13.238w, <http://openmopac.net>.
16. Maia J.D.C., Carvalho G.A.U., Manguiera C.P., Santana Jr., S.R, Cabral L.A.F., Rocha G.B.. GPU Linear Algebra Libraries and GPGPU Programming for Accelerating MOPAC Semiempirical Quantum Chemistry Calculations // J. Chem. Theory Comput. 2012. Vol. 8, P. 3072-3081.
17. Parker C.A. Photoluminescence of solutions. Elsevier Publishing Co., Amsterdam-London-New York 1968. 544 p.
18. Davis C.W. Ion Association. London. Butterworths, 1962. 190 p.
19. Swinbourne E.S. // J. Chem. Soc. 1960. № 5. P. 2371.
20. Bugaevskii A.A., Kholin Yu.V., Konyaev D.S. Computer calculation of complex formation constants from spectrophotometric data // Russian J. of Inorganic Chemistry. 1993. – V. 38, No 2. – P. 328-334.

Поступила до редакції 29 січня 2016 р.

З. О. Сизова, О. О. Карасьов, Л. Л. Лукацька, А. О. Дорошенко. Кислотно-основні та спектральні властивості 3-(бензотіазоліл-2)кумаринів і їх іміноаналогів.

Синтезовані систематичні ряди 3-(бензотіазоліл-2)кумаринів і їх імінохроменив. Досліджено їх спектрально-люмінесцентні властивості в ацетонітрилі та кислотно-основні рівноваги у водно-спиртовому середовищі, реакції гідролізу імінохроменив. Обговорюється таутомерія 7-гідрокси-2-імінохроменив і можливість використання 7-метоксикумарину як стандарту при визначенні квантових виходів флуоресценції.

Ключові слова: імінохромени, кумарини, протолітичні рівноваги, гідроліз, таутомерія.

Z. A. Syzova, A. A. Karasyov, L. L. Lukatskaya, A. O. Doroshenko. Acid-base and spectral properties of 3-(benzothiazolyl-2)cumarins and their imino analogs.

Systematic series of 3-(benzothiazolyl-2)coumarin derivatives and their imino analogs were synthesized. Spectral-luminescent properties in acetonitrile solutions, acid-base equilibria in water-alcohol media, reaction of imino-group hydrolysis were investigated for the title compounds. Tautomerism of 7-hydroxy-2-iminochromens in water-alcohol solutions and possibility of practical application of 7-methoxycoumarin as fluorescence quantum yield reference compound are discussed as well.

Keywords: iminochromens, cumarins, protolytic equilibria, hydrolysis, tautomerism.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 26 (49), 2016