

НОВІТНІ 2-ТІАЗОЛ-5-ІЛ-БЕНЗІМІДАЗОЛИ: СИНТЕЗ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЇХ ПОТЕНЦІАЛУ ЯК ХЕМОСЕНСОРНИХ РЕАГЕНТІВ НА ІОНИ ПОЛІВАЛЕНТНИХ МЕТАЛІВ

Д.О. Тарасенко^a, А.Ю. Чумак^b, О.О. Коломойцев^c, В.М. Котляр^d, А.О. Дорошенко^e

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи 4, Харків, 61022, Україна

a) ✉ dmitriy.tarasenkoo@gmail.com

b) ✉ andrii.chumak@karazin.ua


c) ✉ o.o.kolomoitsev@karazin.ua


d) ✉ v.n.kotlyar@karazin.ua


e) ✉ andrey.o.doroshenko@karazin.ua

 <https://orcid.org/0009-0004-3123-1976>

 <https://orcid.org/0000-0002-2415-8342>

 <https://orcid.org/0000-0001-7780-9682>

 <https://orcid.org/0000-0003-0632-7453>

 <https://orcid.org/0000-0002-9643-9549>

Тіабендазол та його аналоги широко використовуються та достатньо добре вивчені з точки зору їх біологічної активності, в той час як їх потенціал як хемосенсорних сполук з оптичною детекцією та чутливістю до іонів металів залишається до кінця не розкритим. З іншого боку, введення тіазольного циклу в гетероароматичну систему бензімідазолу значно розширює напрями практичного застосування бензімідазольних похідних. Так, одною з важливих структурних особливостей бензімідазол-тіазольної системи є наявність хелатної порожнини, яка є потенційним центром комплексоутворення з іонами металів, що разом із наявністю в них яскравої флуоресценції, відкриває додаткові можливості для їх застосування як люмінесцентних зондів та хемосенсорів. Враховуючи спорідненість атому сульфуру до полівалентних важких металів, сенсори на основі цих сполук можуть знайти застосування в медично- та екологічно-орієнтованому аналізі сполук токсичних металів.

В цій публікації ми зосереджуємо увагу на синтезі різних 2- та 4-заміщених 2-тіазол-5-іл-бензімідазолів, а також визначенні їх спектрально-флуоресцентних властивостей. Тому ми виходили з 2,4-дигалоген 5-форміл тіазолів, методи синтезу яких добре відомі а їх модифікація за 2-м положенням була описана нами раніше. Для одержання цільових продуктів був обраний метод Вейденхагена, який полягає у реакції о-фенілендіаміну з ароматичним або аліфатичним альдегідом в умовах окислення, в якості якого був використаний ацетат міді.

Можливість координації отриманими сполуками іонів металів була встановлена за допомогою електронної абсорбційної та флуоресцентної спектроскопії. Виявлено, що дані сполуки селективно утворюють комплекси з іонами Cd^{2+} та Mg^{2+} . Проведені нами якісні дослідження дозволяють прийти до висновку, що бензімідазол-тіазольний фрагмент є перспективним сайтом координації іонів металів, який можна використовувати в дизайні флуоресцентних зондів для визначення іонів Cd^{2+} і Mg^{2+} .

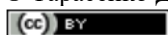
Ключові слова: тіазол, бензімідазол, гетероциклізація, спектрофотометрія, флуоресцентна спектроскопія, комплексоутворення.

Тіазоловімісні похідні бензімідазолу вже після першого дослідження їх біологічної активності в 1961-му році були віднесені до нового класу антигельмінтних засобів [1], через декілька років тіабендазол (2-(тіазол-4-іл)бензімідазол) був запатентований [2], а згодом було виявлено його фунгіцидні властивості, завдяки цьому він і досі знаходить широке застосування в медицині та сільському господарстві.

Достатньо швидко були синтезовані й близькі до нього 2-(тіазол-5-іл)бензімідазоли [3], а також аміді 2-амінофенілсульфінілбензімідазолу, що відразу показали більш високу активність у випадку їх використання для лікування домашніх тварин [4]. Згодом для одержання сполук цього класу був розроблений новий метод, який полягав у взаємодії похідних тіосечовини з 2-хлорметилбензімідазолами з подальшою циклізацією. Структурні дослідження були проведені в роботі [5].

В останні роки кількість досліджень в цьому напрямку суттєво зростає, зокрема вже виявлена протипухлинна активність багатьох похідних бензімідазолу [6-12], їх противірусні властивості [13-15]. Авторами [16] виявлено, що саме бензімідазоли з гетероциклічними замісниками в 2 положенні демонструють найкращу антипаразитарну активність. Для покращення розуміння дії препаратів обговорюваної серії досліджується їх метаболізм в організмах свійських тварин [17]. Останні біологічно-орієнтовані роботи продемонстрували високу активність похідних бензімі-

© Тарасенко Д.О., Чумак А.Ю., Коломойцев О.О., Котляр В.М., Дорошенко А.О., 2022



[This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

дазолу щодо ферменту PDE10A [18-19], що обумовило високий інтерес до них як до ліків ще й від захворювань ЦНС.

З іншого боку, введення тіазольного циклу в гетероароматичну систему бензімідазолу значно розширює напрями практичного застосування бензімідазольних похідних. Так, одною з важливих структурних особливостей бензімідазол-тіазольної системи є наявність хелатної порожнини, яка є потенційним центром комплексоутворення з іонами металів, що разом із наявністю в них яскравої флуоресценції, відкриває додаткові можливості для їх застосування як люмінесцентних зондів та хемосенсорів. Враховуючи спорідненість атому сульфуру до полівалентних важких металів, сенсори на основі цих сполук можуть знайти застосування в медично- та екологічно-орієнтованому аналізі сполук токсичних металів (Рис 1).

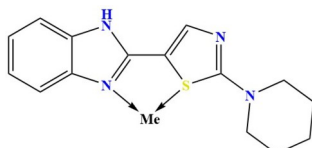


Рисунок 1. Схема утворення бідентатного комплексу 2-(піперидин-1-іл)-5-(бензімідазол-2-іл)тіазолу з іонами полівалентних металів.

Figure 1. Scheme of the formation of the bidentate complex of 2-(piperidin-1-yl)-5-(benzimidazol-2-yl)thiazole with polyvalent metal ions.

Обговорення результатів

Одним з завдань цієї роботи було одержання серії 2-(тіазол-5-іл)бензімідазолів з диалкіламіногрупами та атомами галогенів в 2 та 4 положеннях тіазольного фрагменту. Для цього в науковій літературі запропоновано декілька підходів. Наприклад, авторами [20] опрацьований метод одержання похідних альдегідів з мета-бісульфітом та їх подальшу взаємодією з *o*-фенілендіаміном в диметилформаміді при 100 °С. Однак, усі описані альдегіди не містять активних атомів галогенів, за участю яких вірогідне утворення побічних продуктів. В такому випадку необхідним є очищення за допомогою препаративної колонкової хроматографії, що призводить до збільшення часу виділення та суттєвого підвищення трудозатрат. Ще два методи, описані в роботі [21], полягають у взаємодії органічних кислот з *o*-фенілендіаміном в кислому середовищі в жорстких умовах, однак при цьому вони потребують додаткової стадії окислення вихідного альдегіду. Найбільш поширеним є метод, яких полягає у реакції *o*-фенілендіаміну з ароматичним або аліфатичним альдегідом в умовах окислення, що може проводитися за участю кисню повітря або, що є більш зручним, за допомогою доданого неорганічного окисника, яким може бути, наприклад, ацетат міді, вперше введений Вейденхагеном [22–24]. Утворена мідна сіль бензімідазолу розкладається сірководнем, який після відділення утвореного сульфідіду міді дозволяє виділити відносно чистий цільовий продукт. Описаний метод приводить до задовільних виходів похідних бензімідазолу з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними угрупованнями в положенні 2. Нещодавно нами в роботі [25] цей метод вже був апробований для одержання незаміщеного 2-тіазол-5-іл-бензімідазолу.

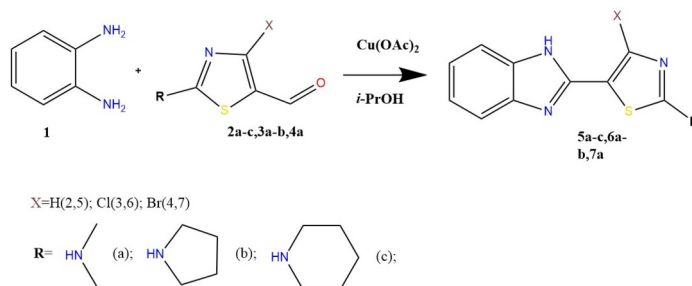


Схема 1. Одержання похідних 2-тіазол-5-ілбензімідазолу взаємодією *o*-фенілендіаміну з 5-формілтіазолами.
Scheme 1. Preparation of 2-thiazol-5-ylbenzimidazole derivatives by the interaction of *o*-phenylenediamine with 5-formylthiazoles.

В попередніх роботах [26-27] нами був відпрацьований синтетичний підхід до 2-діалкіламіно-4-галоген-5-формілтіазолів для одержання на їх основі тiazоліларилпропенонів та тiazолілбутенонів. За цим методом були синтезовані вихідні 5-формілтіазоли **2a-c, 3a-b, 4a** та їх реакцією з *o*-фенілендіаміном були отримані цільові тiazолілбензімідазоли **2a-c, 3a-b, 4a** (Схема 1).

Дослідження комплексоутворення 2-(піперидин-1-іл)-5-(бензімідазол-2-іл)тіазолу було проведено на якісному рівні, насамперед з метою визначення спектральних ефектів при зв'язуванні з солями важких металів, які вводилися у взаємодію з розчинами флуорофорорів в ацетонітрилі.

У сполуці **5c** відсутній замісник в 4му положенні, що збільшує можливість оберту молекули навколо зв'язку між гетероциклами, тому вона була обрана для демонстрації здатності до комплексоутворення відповідною хелатною порожниною. Присутність піпіридинового фрагменту, за рахунок розміру, імітує полімерну підкладку можливого сенсора для його використання у водних розчинах.

Серед металів були обрані літій та магній, що мають близький радіус але різний заряд іона, для оцінки впливу заряду катіону на комплексоутворення. Барій та кадмій були вибрані через їх розмір та спорідненості кадмію до сірки, що можливо відіграє роль при зв'язуванні з хелатною порожниною.

В спектрах поглинання утворення комплексів сполуки **5c** із іонами Cd^{2+} і Mg^{2+} проявляється у вигляді батохромного зсуву довгохвильової смуги, величина якого може корелювати із міцністю взаємодії метал-ліганд. Разом із цим, спектри поглинання не демонструють суттєвих змін при додаванні солей Ba^{2+} та Li^+ , що свідчить на користь селективності зв'язування іонів середнього розміру. Також були досліджені спектральні ефекти протонування цільової сполуки трифтороцтовою кислотою, і встановлено, що координація протона, на відміну від полівалентних катіонів металів, призводить до гіпsoхромного зсуву (Рис 2, Табл 1).

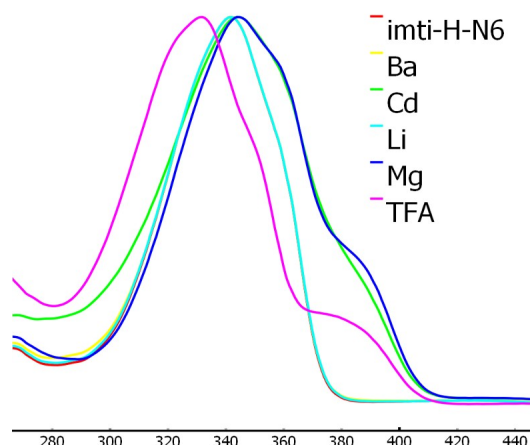


Рисунок 2. Спектри поглинання 2-(піперидин-1-іл)-5-(бензімідазол-2-іл)тіазолу та його комплексів з вибраними катіонами металів в ацетонітрилі.

Figure 2. Absorption spectra of 2-(piperidin-1-yl)-5-(benzimidazol-2-yl)thiazole and its complexes with selected metal cations in acetonitrile.

Таблиця 1. Максимуми спектрів поглинання та флуоресценції сполуки **5c**

Table 1. Maxima of absorption and fluorescence spectra of compound **5c**

Ліганд / комплекс	Поглинання (нм)	Флуоресценція (нм)	Стоксів зсув (cm^{-1})
5c	342	397	4050
5c + Ba^{2+}	342	397	4050
5c + Cd^{2+}	344	416	5030
5c + Li^+	342	397	4050
5c + Mg^{2+}	344	419	5200
5c + TFA	332	414	5970

Селективність комплексоутворення відображається також і у спектрах флуоресценції. При утворенні комплексів сполуки **5c** з іонами Cd^{2+} і Mg^{2+} спостерігається довгохвильовий зсув смуги випромінювання (Рис. 3).

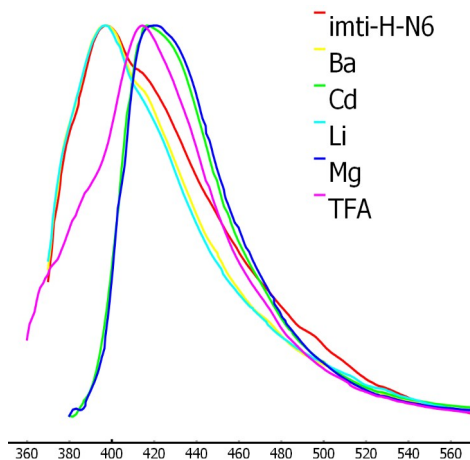


Рисунок 3. Спектр флуоресценції 2-(піперидин-1-іл)-5-(бензімідазол-2-іл)тіазолу та його комплексів з вибраними катіонами металів в ацетонитрилі.

Figure 3. Fluorescence spectrum of 2-(piperidin-1-yl)-5-(benzimidazol-2-yl)thiazole and its complexes with selected metal cations in acetonitrile.

Характерним якісним індикатором зв'язування катіонів металів є також і Стоксів зсув флуоресценції. За умов утворення стійких комплексів цей показник демонструє помітне збільшення.

Катіон літію є надто малим за розміром, щоб утворити два координаційні зв'язки з центрами зв'язування, оснований на бензімідазольному та тіазольному циклах, в той час, як катіон барію є, навпаки, надто великим розмір якого не відповідає геометрії сайту зв'язування. Катіони магнію та кадмію, скоріше за все, є співставними за розмірами з досліджуваною порожниною між атомами нітрогену та сульфуру досліджуваного ліганду, а також є достатньо м'якими кислотами Льюїса, таким чином, їх координація приводить до помітних спектральних ефектів.

Проведені нами якісні дослідження дозволяють прийти до висновку, що бензімідазол-тіазольний фрагмент є перспективним сайтом координації іонів металів, який можна використовувати в дизайні флуоресцентних зондів для визначення іонів Cd^{2+} і Mg^{2+} .

Експериментальна частина

Усі хімічні реагенти були отримані від компанії Enamine Ltd і використані без додаткового очищення. Застосовані в роботі розчинники очищували стандартними методами. Всі процедури проводилися у відкритій атмосфері без запобіжних заходів, спрямованих на обмеження впливу вологості навколишнього середовища. Спектри ЯМР ^1H записували на спектрометрі Varian MR-400 (400 МГц) з TMS як внутрішнім стандартом. Спектри ЯМР ^{13}C записували на спектрометрі Bruker Avance DRX 500 (126 МГц) з TMS як внутрішнім стандартом. РХ-МС-спектри записували за допомогою хроматомас-спектрометричної системи, яка складається з вискоєфективного рідинного хроматографа Agilent 1100 LC MSD SL instrument, оснащеного мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL та колонкою SUPELCO Ascentis Express C18 2.7 мкм (4.6 мм×15 см). Електронні спектри поглинання були виміряні на спектрофотометрі Hitachi U3210, спектри флуоресценції - на спектрофлуориметрі Hitachi 850 при концентрації досліджуваних сполук 10^{-5} - 10^{-6} моль/л при товщині поглинаючого шару 1 см.

За даними ВЕРХ-МС, усі синтезовані сполуки мають чистоту >95%.

Загальна методика одержання цільових похідних бензімідазолу. В круглодонну колбу об'ємом 150 мл додають розчин відповідного 5-формілтіазолу кількістю 5.5 ммоль в 40 мл ізопропілового спирту, 40 мл водного розчину ацетату міді (II) 1.1 г (5.5 ммоль), всипають 0.6 г (5.5 ммоль) о-фенілендіаміну (ОФДА). Суміш нагрівають протягом 2 годин при температурі $80\text{ }^\circ\text{C}$ з постійним перемішуванням. Випарюють розчинники при зниженому тиску на рота-

ційному випаровувачу. Суспендують твердий залишок в 100 мл ізопропілового спирту та пропускають сірководень крізь суспензію протягом 20 хвилин, періодично перемішуючи. Утворений чорний осад сульфиду міді (II) відфільтровують. Фільтрат випаровують при зниженому тиску на ротаційному випаровувачі. Кристалізують з ізопропілового спирту.

5-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-N,N-диметилтіазол-2-амін (5a). Вихід 1.07 г (80%), жовтий порошок. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 12.70 (s, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, CH-thiazole), 7.47 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 7.21 – 7.04 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 3.11 (s, 6H, CH₃). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): 171.85, 146.55, 140.77, 122.05, 118.21, 116.92, 111.12, 39.78. m/z (I_{rel} , %): 245 [M+H]⁺ (100).

5-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(піролідин-1-іл)тіазол (5b). Вихід 1.11 г (75%), жовтий порошок. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 7.90 (s, 1H, CH-thiazole), 7.46 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 7.12 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 3.41 (m, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.96 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): 167.69, 146.14, 140.56, 121.66, 115.60, 114.13, 113.9, 49.35, 25.10. m/z (I_{rel} , %): 271 [M+H]⁺ (100).

5-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-2-(піперидин-1-іл)тіазол (5c). Вихід 0.73 г (47%), жовтий порошок. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 12.80 (s, 1H, NH), 7.90 (s, 1H, CH-thiazole), 7.49 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 7.14 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 3.44 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.58 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): 171.43, 140.27, 122.18, 121.47, 117.78, 116.02, 110.64, 25.45, 24.57, 23.41. m/z (I_{rel} , %): 285 [M+H]⁺ (100).

5-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-4-хлор-N,N-диметилтіазол-2-амін (6a). Вихід 1.04 г (68%), жовтий порошок. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 12.17 (s, 1H, NH), 7.54 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 7.16 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 3.09 (s, 6H, CH₃). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): 168.04, 143.57, 142.94, 134.89, 133.17, 122.38, 121.83, 117.97, 111.74, 108.59, 39.52. m/z (I_{rel} , %): 279 [M+H]⁺ (100); 281 (33).

5-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-4-хлор-2-(піролідин-1-іл)тіазол (6b). Вихід 0.92 г (55%), жовтий порошок. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 7.57 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 7.21 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 3.41 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 2.23 – 1.81 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): 164.70, 143.16, 137.69, 134.55, 122.54, 114.59, 106.55, 49.18, 25.14. m/z (I_{rel} , %): 305 [M+H]⁺ (100); 307 (33).

5-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-4-бромтіазол (7a). Вихід 1.03 г (0.58%), жовтий порошок. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 12.79 (s, 1H, NH), 9.32 (s, 1H, CH-thiazole), 7.77 – 7.63 (m, 2H, CH-CH=CH-CH), 7.32 (m, 2H, CH-CH=CH-CH). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): 157.40, 142.40, 142.10, 125.42, 124.03, 122.90, 122.10. m/z (I_{rel} , %): 280 [M+H]⁺ (100); 282 (98).

Подяки

Автори висловлюють подяку ТОВ «Снамін», Київ, Україна, за надання реагентів, вимірювання необхідних спектрів та інші види підтримки.

Список літератури

1. Brown H. D., Matzuk A. R., Ilves I. R., Peterson L. H., Harris S. A., Sarett L. H., Egerton J. R., Yakstis J. J., Campbell W. C., and Cuckler A. C. Antiparasitic drugs. IV. 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. *Journal of the American Chemical Society*. **1961**, 83(7), 1764-1765 <https://doi.org/10.1021/ja01468a052>
2. Rosenblum C. Non-drug-related residues in tracer studies. *J. Toxicol. Environ. Health*. **1977**, 2(4), 803–814 <https://doi.org/10.1080/15287397709529480>
3. Singh J.M. Possible anthelmintic thiazol-5-ylbenzimidazoles. 3 *J Med Chem*. **1969**, 12(3), 553 <https://doi.org/10.1021/jm00303a631>
4. Averkin E.A., Beard C.C., Dvorak C.A., Edwards J.A., Fried J.H., Kilian J.G., Kistner T.P., Drudge J.H., Lyons E.T., Sharp M.L., Corwin R.M., Schiltz R.A. Methyl 5(6)-phenylsulfinyl-2-benzimidazolecarbamate, a new, potent anthelmintic. *J Med Chem*. **1975**, 18(11), 1164-1166 <https://doi.org/10.1021/jm00245a029>
5. Krapivin G.D., Usova E.B., Zavodnik V.E. et al. Thiuronium salts in the synthesis of thiazole derivatives. Synthesis of benzimidazolylthiazoles. Molecular and crystal structure of 2-acetylamino-

- 5-(2-benzimidazolyl)-4-methylthiazole. *Chem Heterocycl Compd.* **1992**, *28*, 890–894 <https://doi.org/10.1007/BF00531320>
6. Xiang P., Zhou T., Wang L., Sun C.Y., Hu J., Zhao Y.L. et al. Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: Synthesis and preliminary in vitro biological evaluation. *Molecules.* **2012**, *17*, 873-883 <https://doi.org/10.3390/molecules17010873>
 7. Gowda N.R., Kavitha C.V., Chiruvella K.K., Joy O., Rangappa K.S., Raghavan S.C. Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1Hbenzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2009**; *19*, 4594-4600 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.06.103>
 8. Omar M.A., Shaker Y.M., Galal S.A., Ali M.M., Kerwin S.M., Li J., et al. Synthesis and docking studies of novel antitumor benzimidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2012**, *20*, 6989-6901 <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.010>
 9. Liu T., Sun C., Xing X., Jing L., Tan R., Luo Y., et al. Synthesis and evaluation of 2-[2-(phenylthiomethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl] acetohydrazide derivatives as antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2012**, *22*, 3122-3125 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.061>
 10. Karthikeyan C., Solomon V.R., Lee H., Trivedi P. Synthesis and biological evaluation of 2-(phenyl)-3H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acids and its methyl esters as potent anti-breast cancer agents. *Arabian Journal of Chemistry.* **2017**, *10*, 1788-1794 <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.07.003>
 11. Yoon Y.K., Ali M.A., Wei A.C., Choon T.S., Osman H., Parang K., et al. Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as sirtuin inhibitors with antitumor activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2014**, *22*, 703-710 <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.029>
 12. El-Nassan H.B. Synthesis antitumor activity and SAR study of novel [1 2 4] triazino [4,5-a] benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2012**, *53*, 22-27 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.028>
 13. Luo Y., Yao J.P., Yang L., Feng C.L., Tang W. Wang G.F., et al. Design and synthesis of novel benzimidazole derivatives as inhibitors of hepatitis B virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2010**, *18*, 5048-5055 <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.05.076>
 14. Gudmundsson K.S., Sebahar P.R., Richardson L.D., Miller J.F., Turner E.M., Catalano J.G., et al. Amine substituted N-(1H-benzimidazol-2ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinamines as CXCR4 antagonists with potent activity against HIV-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2009**, *19*, 5048-5052 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.037>
 15. Miller J.E., Turner E.M., Gudmundsson A.S., Jenkinson S., Spaltenstein A., Thomsan N., et al. Novel N-substituted benzimidazole CXCR4 antagonists as potential anti-HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* **2010**, *20*, 2125-2128 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.053>
 16. Kirubakaran S., Gorla S.K., Sharling L., Zhang M., Liu X., Ray S.S., Macpherson I.S., Striepen B., Hedstrom L., Cuny G.D. Structure-activity relationship study of selective benzimidazole-based inhibitors of *Cryptosporidium parvum* IMPDH. *Bioorg Med Chem Lett.* **2012**, *22*(5), 1985-1988 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.029>
 17. Zheng F., Xiao H.M., Zhu Q.F., Yu Q.W., Feng Y.Q. Profiling of benzimidazoles and related metabolites in pig serum based on SiO₂@NiO solid-phase extraction combined precursor ion scan with high resolution orbitrap mass spectrometry. *Food Chem.* **2019**, *284*, 279-286 <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.071>
 18. Varnes J.G., Geschwindner S., Holmquist C.R., Forst J., Wang X., Dekker N., Scott C.W., Tian G., Wood M.W., Albert J.S. Fragment-assisted hit investigation involving integrated HTS and fragment screening: Application to the identification of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* **2016**, *26*(1), 197-202 <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.10.100>
 19. Moszczyński-Pętkowski R., Majer J., Borkowska M., Bojarski Ł., Janowska S., Matłoka M., Stefaniak F., Smuga D., Bazydło K., Dubiel K., Wiczorek M. Synthesis and characterization of novel classes of PDE10A inhibitors - 1H-1,3-benzodiazoles and imidazo[1,2-a]pyrimidines. *Eur J Med Chem.* **2018**, *155*, 96-116 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.043>
 20. Doganc F., Celik I., Eren G., Kaiser M., Brun R., Goker H. Synthesis, in vitro antiprotozoal activity, molecular docking and molecular dynamics studies of some new monocationic guanidinobenzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2021**, *221*(8), 113545 <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113545>

21. Payne J.E., Bonnefous C., Symons K.T., Nguyen P.M., Sablad M., Rozenkrants N., Zhang Y., Wang L., Yazdani N., Shiau A.K., Noble S.A., Rix P., Rao T.S., Hassig C.A., Smith N.D. Discovery of dual inducible/neuronal nitric oxide synthase (iNOS/nNOS) inhibitor development candidate 4-((2-cyclobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-1-yl)methyl)-7,8-difluoroquinolin-2(1H)-one (KD7332) part 2: identification of a novel, potent, and selective series of benzimidazole-quinolinone iNOS/nNOS dimerization inhibitors that are orally active in pain models. *J Med Chem.* **2010**, 53(21), 7739-7755 <https://doi.org/10.1021/jm100828n>
22. Hofmann K. Imidazole and its Derivatives Part-1. New York: Wiley Interscience; **1953**, 267-271
23. Preston P.N. Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles. *Chemical Reviews.* **1974**, 74(3), 279-314 <https://doi.org/10.1021/cr60289a001>
24. Wright J.B. The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews.* **1951**, 48, 398-541 <https://doi.org/10.1021/cr60151a002>
25. Kotlyar V. M., Kolomoitsev O. O., Tarasenko, D. O., Bondarenko Y. H., Butenko, S. V., Buravov O. V., Kotlyar M. I., Roshal A. D. Prospective biologically active compounds based on 5-formylthiazole. *Func. Mater.* **2021**, 28 (2), 301–307 <https://doi.org/10.15407/fm28.02.1>
26. Kotlyar V. N., Pushkarev P. A., Orlov V. D., Chernenko V. N., Desenko S. M. Thiazole analogs of chalcones, capable of functionalization at the heterocyclic nucleus. *Chem Heterocycl Comp*, **2010**, 46, 334–341 <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0509-y>
27. Kolomoitsev O. O., Kotliar V. M., Tarasenko D. O., Buravov O. V., Doroshenko A. O. 2,4-Disubstituted 4-(1,3-thiazol-5-yl)but-3-en-2-ones: synthetic approaches to and consequent chemical modification. *Monatsh. Chem*, **2020**, 151 (5), 765–772 <https://doi.org/10.1007/s00706-020-02612-7>

Надійшло до редакції 12.10.2022

Прийнято до друку 29.11.2022

D.O. Tarasenko, A.Yu. Chumak, O.O. Kolomoitsev, V.M. Kotlyar, A.O. Doroshenko. New 2-thiazol-5-yl-benzimidazoles: synthesis and determining of their potential as chemosensor reagents for polyvalent metal ions.

V. N. Karazin Kharkiv National University, faculty of chemistry, 4 Svobody sq., Kharkiv, 61022, Ukraine

Thiabenzazole and its analogues are widely used and reasonably well studied in terms of their biological activity, while their potential as chemosensory compounds with optical detection and sensitivity to metal ions remains unexplored. On the other hand, the introduction of a thiazole ring into the heteroaromatic system of benzimidazole significantly expands the directions of practical application of benzimidazole derivatives. Thus, one of the important structural features of the benzimidazole-thiazole system is the presence of a chelate cavity. It is a potential center of complexation with metal ions, which, with their bright fluorescence, create additional opportunities for their use as luminescent probes and chemosensors. Considering the affinity of the sulfur atom for polyvalent heavy metals, sensors based on these compounds can be used in medically and environmentally oriented analysis of toxic metal compounds.

In this publication, we focus on the synthesis of various 2- and 4-substituted 2-thiazol-5-yl-benzimidazoles, as well as the determination of their spectral-fluorescence properties. Therefore, we started from 2,4-dihalogen 5-formyl thiazoles, the methods of synthesis of which are well known. Their modification in 2nd position we have described in previous works. To obtain the target products, the Weidenhagen method was chosen, which consists in the reaction of o-phenylenediamine with an aromatic or aliphatic aldehyde under oxidation conditions. For creating such conditions copper acetate was used.

The possibility of coordination of metal ions by the obtained compounds was established using electronic absorption and fluorescence spectroscopy. It was found that these compounds selectively form complexes with Cd^{2+} and Mg^{2+} ions. Our qualitative studies allow us to make conclusion that the benzimidazole-thiazole fragment is a promising coordination site for metal ions, which can be used in the design of fluorescent probes for the determination of Cd^{2+} and Mg^{2+} ions.

Keywords: thiazole, benzimidazole, heterocyclization, spectrophotometry, fluorescence spectroscopy, complex formation.

Received 12.10.2022

Accepted 29.11.2022

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 39 (62), 2022