

ISSN 2220-637X

Вісник
Харківського
Національного
Університету
імені В. Н. Каразіна

СЕРІЯ «ХІМІЯ»
Вип. 39 (62)

Kharkiv University Bulletin
Chemical series. Issue 39 (62)

Заснований 1935 року як
“Труди інституту хемії при
Харківському державному
університеті”

Published since 1935; initially
under the title "Proceedings of
the Institute of Chemistry at
Kharkiv State University"

Харків Kharkiv
2022

Вісник містить статті, присвячені різним аспектам теоретичної хімії, хімічного аналізу, органічної хімії, спектроскопії, фізико-хімії розчинів та поверхневих явищ, електрохімії, хімічного матеріалознавства.

Для науковців і фахівців. Видання є фаховим в галузі хімічних наук. (Наказ Міністерства освіти і науки України № 1643 від 28.12.2019 року)

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 19 від 26 грудня 2022 р.)

Головний редактор

О.І. Коробов

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

Редактори

А.О. Дорошенко

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

М.О. Мchedлов-Петросян

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна,
член-кореспондент НАН України

Технічний редактор

А.Б. Захаров

к.х.н., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

Редакційна рада

В.В. Іванов

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

В.О. Черановський

д.ф.-м.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

С.А. Шаповалов

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

О.І. Юрченко

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

Міжнародна консультативна рада

П. Едловскі

професор, Університет Карой Естерхази, Угорщина

А. Ідриссі

професор, Університет Лилля, Франція

О.М. Калугін

к.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

А.Ю. Назаренко

PhD, Prof., Buffalo State College, USA

О.В. Преждо

PhD, Prof., University of Southern California, USA

В.А. Чебанов

д.х.н., проф., НТК «Інститут монокристалів», Україна,
член-кореспондент НАН України

Редактори консультанти

І.М. В'юник

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

В.І. Ларін

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

В.І. Лебідь

д.х.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

Адреса редакційної колегії: Україна, 61022, Харків, майдан Свободи, 4,
ХНУ імені В.Н. Каразіна, хімічний факультет; тел.: +38 057 707 51 29.

E-mail: chembull@karazin.ua a.korobov@karazin.ua

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 21563-11463Р від 27.07.2015.

© Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна, оформлення, 2022

The Chemical Series publishes papers devoted to various aspects of theoretical chemistry, chemical analysis, organic chemistry, inorganic chemistry, physical chemistry of solutions and surface phenomena, electrochemistry, materials chemistry. The bulletin is officially authorized by the Highest Attestation Commission of Ukraine to publish results of research submitted for PhD and ScD degrees.

Publication of this issue is approved by the Academic Council of V.N. Karazin Kharkiv National University (protocol № 19 from 26.12.2022).

Editor-in-chief

Alexander Korobov ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University

Editors

Andrey Doroshenko ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University
Nikolay Mchedlov-Petrosyan ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University,
corresponding member of NAS of Ukraine

Managing editor

Anton Zakharov PhD, V.N. Karazin Kharkiv National University

Editorial board

Vladimir Ivanov ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University
Vladislav Cheranovsky ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University
Sergey Shapovalov ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University
Oleg Yurchenko ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University

International advisory board

Pál Jedlovsky Dr. Prof., Eszterházy Károly University, Hungary
Abdenacer Idrissi Prof., Université Lille, France
Oleg Kalugin PhD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University
Alexander Nazarenko PhD, Prof., Buffalo State College, USA
Oleg Prezhdo PhD, Prof., University of Southern California, USA
Valentyn Chebanov ScD, Prof., SSI "Institute for Single Crystals", Ukraine
corresponding member of NAS of Ukraine

Consulting editors

Ivan Vyunnik ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University
Vasyl Larin ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University
Valentyn Lebed ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University

Address of editorial team: 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine, V.N. Karazin
Kharkiv National University, School of Chemistry; tel.: +38 057 707 51 29.

E-mail: chembull@karazin.ua a.korobov@karazin.ua

All articles have been reviewed.

Certificate of state registration KB № 21563-11463P from 27.07.2015.

© V.N. Karazin Kharkiv National University,
Design, 2022

ЗМІСТ

- 6 Функціоналізація похідних тетрагідроіндол-4-ону. **Н.М. Колос, К.І. Марченко**
- 21 Новий аналіз флуоресцентних властивостей 4- та 5-нітропохідних ізокарбостирилу.
Л.В. Чепелєва, А.О. Дорошенко
- 30 Сольватохромія барвника Нільський червоний. TD-DFT розрахунки і експериментальні дані. **І. В. Христенко, В. В. Іванов**
- 38 Новітні 2-тіазол-5-іл-бензімідазоли: синтез та визначення їх потенціалу як хемосенсорних реагентів на іони полівалентних металів. **Д.О. Тарасенко, А.Ю. Чумак, О.О. Коломойцев, В.М. Котляр, А.О. Дорошенко**

CONTENTS

- 6 Functionalization of tetrahydroindol-4-one derivatives. ***N. Kolos, K. Marchenko.***
- 21 Fluorescence of 4- and 5-nitro isocarbostyryl derivatives revisited. ***L.V. Chepeleva, A.O. Doroshenko***
- 30 Nile Red solvatochromy. TD-DFT calculations and experimental data. ***I. V. Khristenko, V. V. Ivanov***
- 38 New 2-thiazol-5-yl-benzimidazoles: synthesis and determining of their potential as chemosensor reagents for polyvalent metal ions. ***D.O. Tarasenko, A.Yu. Chumak, O.O. Kolomoitsev, V.M. Kotlyar, A.O. Doroshenko***

ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПОХІДНИХ ТЕТРАГІДРОІНДОЛ-4-ОНУ


Н.М. Колос^а, К.І. Марченко^б

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

a) ✉ nadiia.kolos@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0002-7520-656X>

b) ✉ katyamarchenko1997@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0005-6330-0232>

Описані доступні та ефективні методи трансформації похідних тетрагідроіндол-4-ону, які включають функціоналізацію атома нітрогену, карбонільної групи, бічних ланцюгів в положеннях 1,2,3,7 біциклу, а також ароматизацію циклогексенового фрагмента в присутності дегідруючих агентів. Розглянуто оригінальні препаративні підходи до синтезу [4,5]-конденсованих похідних індолу (піроли, тіофени, піразоли, ізооксазоли, тіазоли, 1,2,3-триазоли, піридазинони), що реалізуються шляхом введення функціональних груп в α -положення до карбонільної групи з наступними циклоконденсаціями (реакції Ганча, Пааля-Кнора, [4+2] та [3+2]-циклізації). Перегрупування Бекмана та Шмідта в хімії тетрагідроіндолонів супроводжуються розширенням циклу з формуванням лактамів або продуктів їх перетворень. Реакція Фішера дозволяє одержати полігетероцикли з новим індольним циклом, а перегрупування Дімота синтезувати піролохінолони. Серед шляхів модифікації бічних ланцюгів тетрагідроіндолону найбільш перспективною є трикомпонентна реакція Пасеріні, яка забезпечує швидкий доступ до похідних індолон-N-амінокислот.

Ключові слова: 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-они, ароматизація, функціоналізація атома нітрогену, модифікація карбонільної групи, металокомплексний каталіз, полігетероцикли.

Вступ

Індолі є найбільш розповсюдженими в природі гетероциклічними сполуками [1]. Синтезу похідних індолу та різноманітним модифікаціям біциклу присвячено цілий ряд оглядів [2-4]. Однак не залишилися осторонь уваги дослідників і 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-они – похідні індолів, які у своєму складі мають відновлене бензольне ядро. Ці сполуки приваблюють спеціалістів в галузі медичної хімії як міметики індолу з великою долею sp^3 -гібризованих атомів, адже заміна плоского каркасу ациклічними фрагментами є загальною стратегією, яка сприяє оптимальному зв'язуванню з активними центрами ферментів та забезпечує кращу розчинність субстанцій [5]. Серед похідних піролоциклогексанонів відомий антипсихотичний препарат моліндон [6], агоніст ГАМК рецепторів для лікування тривожних станів [7] та потужний інгібітор теплового шоку специфічного білка при лікуванні раку [8]. Саме реакційна здатність пірольного циклу та карбонільної групи циклогексенового фрагмента зумовлюють цінність 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-онів як потенційних будівельних блоків для синтезу важливих структур для потреб медичної хімії та спектроскопічних досліджень.

В цьому огляді розглянуто найбільш важливі типи модифікації тетрагідроіндол-4-онів: реакції ароматизації, функціоналізація атома нітрогену, модифікації карбонільної групи, трансформація бічних ланцюгів.

Ароматизація похідних тетрагідроіндол-4-онів

Ароматизація тетрагідроіндол-4-онів – це цінний та зручний спосіб отримання похідних індолу. Цей метод стає привабливим через те, що, починаючи з доступних метиленактивних сполук, енамініонів та арилглюксалів, можна синтезувати похідні тетрагідроіндол-4-ону з високою варіативністю замісників [9-12].

Звичайно, для ароматизації використовують такі дегідруючі агенти як DDQ (2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон), Pd/C та інші. Як правило в положення 4 індольного циклу вводять атоми галогену, аміно-, ацетокси- та сульфонільну групи. Так, Ремерсу [13] вдалося отримати 1-бензил-4-хлор-2-форміліндол з тетрагідроіндол-4-ону за допомогою простих перетворень (схема 1). При дії оксихлориду фосфору (V) та ДМФА на сполуку **1** проходить формілювання по Вільсмайєру-Хааку з деоксихлоруванням (продукт **2**). Ароматизація спостерігається у при-

© Колос Н.М., Марченко К.І., 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/)

сутності DDQ, тоді як обробка Pd/C веде до продукту дегідрогалогенування **4**. Реакцію ароматизації не вдається провести при нагріванні з DDQ, якщо в положеннях 6,7 біциклу присутні активні електроноакцепторні групи. Тетрагідроіндол-4-он **5**, отриманий з димедону, не може вступити у взаємодію з реагентом Вільсмейера-Хаака, скоріше за все, через стеричні напруження (наявність *gem*-диметильних груп).

Розроблена методика ароматизації [14] тетрагідроіндол-4-ону в 4-гідроксипохідне індолу **7** через стадію утворення єноляту в присутності LDA, йодування та наступного елімінування HI за відсутності розчинника та в присутності основи – DBU (схема 1).

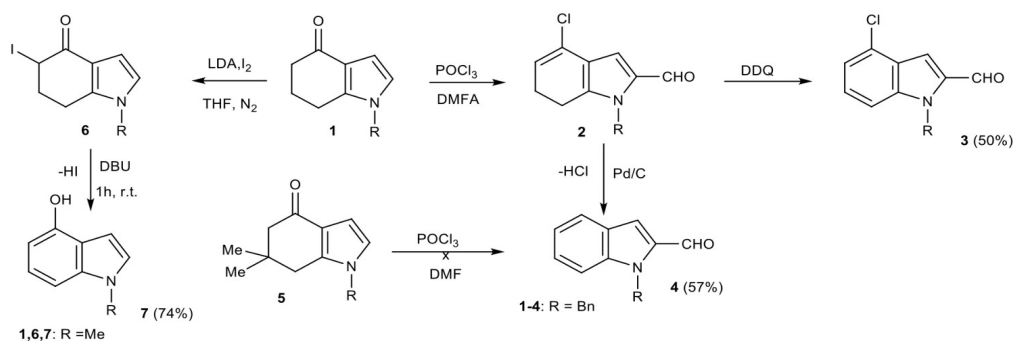


Схема 1 / Scheme 1

Показано [15], що ароматизацію можна також провести під дією оцтового ангідриду та кисню в кислому середовищі (сульфокамфорна кислота) з утворенням 4-ацетоксипохідного **8**. Механізм реакції, на думку авторів, передбачає утворення циклоадукту з молекулою кисню.

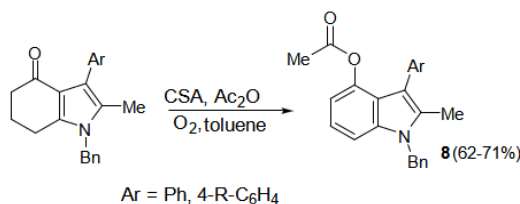


Схема 2 / Scheme 2

Кип'ятіння похідних тетрагідроіндол-4-ону **9** (одержані трикомпонентною конденсацією енамініонів циклогексан-1,3-діону, малонітрилу та арилглюксалів) в дифеніловому етері з додаванням Pd/C приводить до циклізації з ароматизацією – утворення карбазолів **10** [16]. Якщо сполуку **9** прокип'ятити в розчині HCl, то відбувається гідроліз амідної та нітрильної груп до *gem*-дикарбонової кислоти з подальшим декарбоксилюванням і утворенням тетрагідроіндол-4-он-3-оцтової кислоти **11**. Остання в присутності Pd/C трансформується в індол **12** (схема 2). Ароматизація естеру **13** проходить без особливостей.

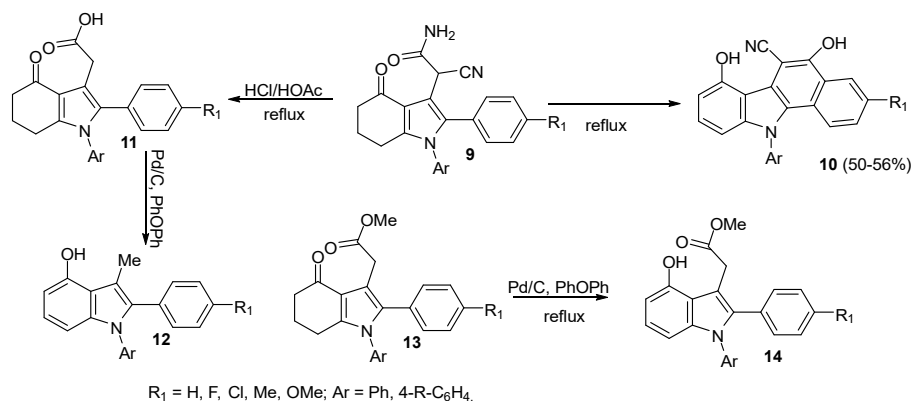


Схема 3 / Scheme 3

Цікавий синтетичний метод був розроблений групою індійських вчених [17], який дозволив синтезувати 4-аміноіндоли через ароматизацію Семлера-Вольфа (Semmler-Wolf). Першою стадією є одержання оксиму **15** з відповідного N-заміщеного тетрагідроіндол-4-ону **1**. Подальша обробка оцтовим ангідридом при нагріванні в ксилені веде до утворення 4-N,N'-діацетиліндолу **16** (схема 4).

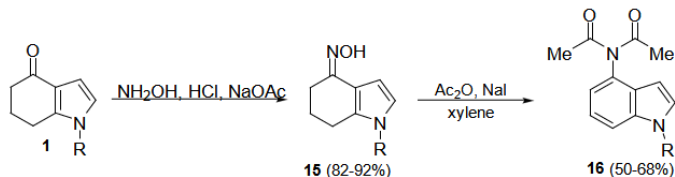


Схема 4 / Scheme 4

Нуклеофільне приєднання фенолметилсульфону за карбонільною групою в присутності бутиллітію веде до формування гідроксисульфону **17** [18], який під дією купрум (II) хлориду у розбавленій оцтовій кислоті зазнає дегідратації з наступною ароматизацією і утворенням 4-сульфонілпохідного індолу **18**. Аналогічне приєднання 1-метоксиіндолу **19** дозволило одержати спирт **20** [19]. Останній при нагріванні в системі DDQ (2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон) : бензол трансформується в несиметричний 2',4'-біс-індол **21**, який забезпечує новий короткий синтетичний шлях до індольного пігменту слизової плісняви – арциріаціаніну А. Ця сполука продемонструвала унікальну інгібуючу активність щодо панелей клітинних ліній раку людини, інгібування протеїнкінази С та тирозинкінази.

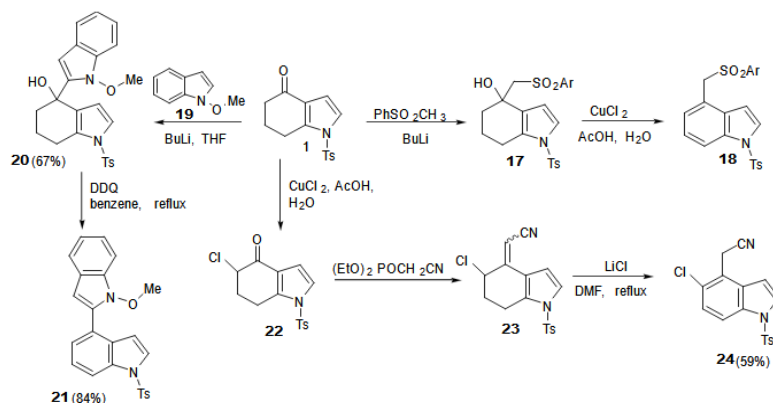


Схема 5 / Scheme 5

1,4,5-Тризаміщений індол **24** був синтезований із сполуки **1** в декілька стадій. Хлоруванням за участю CuCl_2 в оцтовій кислоті одержали 5-хлоропохідне **22**, яке ввели в реакцію Хорнера-Водсворта-Емонса з подальшою ароматизацією при нагріванні в ДМФА в присутності хлориду літію або в присутності каталізатора – Pd/C [20].

Функціоналізація атома нітрогену

Функціоналізація атому нітрогену для інсталяції sp^2 -гібридизованих замісників, можлива за наявності активованого до нуклеофільного ароматичного заміщення субстрату або використання метало-каталітичних реакцій, наприклад, амінування по Бухвальду-Гартвігу (крос-сполучення ароматичних галогенідів з нітрогеновмісними нуклеофілами в присутності комплексів паладію (0), нікелю (0) або купрум (I) та основ [21]) чи реакції Чена-Лема (сполучення боронових кислот, їх естерів або ж трифлуороборатів з N- та O- гетероатомними нуклеофілами в присутності ацетату купрум та порівняно слабких основ - піридину, триетиламіну) [22].

В 2012-ому році група американських вчених [23] синтезувала бібліотеку похідних тетрагідроіндол-4-онів **26** (схема 6), які вивчалися як потенційні інгібітори теплового шоку білка Hsp90. Атоми флуору в хіназоліні **25** проявляють високу активність до нуклеофільного

заміщення, тому утворення функціоналізованих похідних **26** проходить досить легко. Окрім того, наявні атоми флуору можуть бути нуклеофільно заміщені на залишки інших груп (-BuNH, -BuS, -BuO) при реакціях з відповідним аміном, тиолом або спиртом.

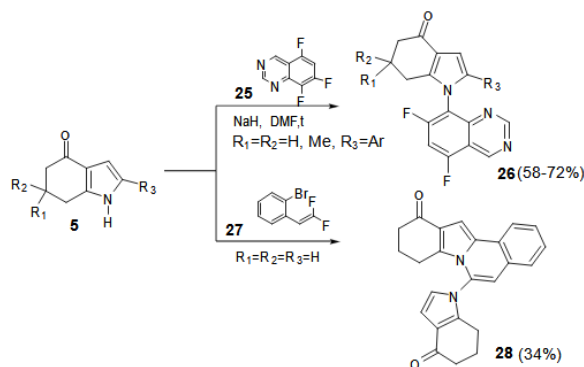


Схема 6 / Scheme 6

Подвійне нуклеофільне заміщення атомів флуору NH-групами в молекулі 2-(2,2-дифторовініл)-1-бромобензолу **27** супроводжується внутрішньомолекулярним СН-арилуванням, яке каталізується сполуками паладію і веде до похідного ізохіноліну **28** з невисоким виходом [24]. Ця сполука виявилася потужним інгібітором нуклеотидної фосфодіестерази людини. Виходи для електронозбагаченого пірольного фрагмента є суттєво вищими і варіюються в межах 71-84 %.

В роботі [25] досліджена реакція N-арилування тетрагідроіндолу **1** *o*-йодобензиловим спиртом **29** в присутності купрум(I)йодиду та діамінових лігандів L₁ або L₂. Гідроксильна група продукту **30** була нуклеофільно заміщена атомом хлору. Наступна Pd-каталізована циклізація привела до конденсованої індоло[1,2-а]індолонової структури **32** через тандемну активацію бензилгалогеніду та пірольного СН зв'язку.

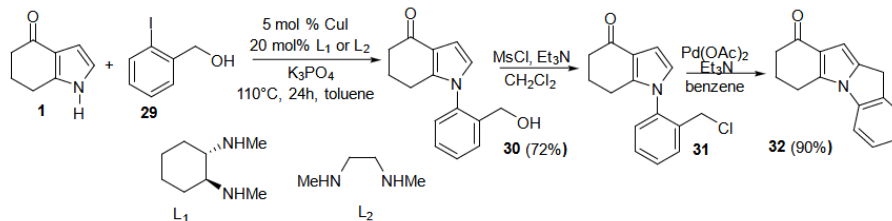


Схема 7 / Scheme 7

N-Алкілювання тетрагідроіндол-4-онів **1** акрилонітрилом проводилося як для незаміщеного пірольного ядра, так і для 2-заміщених похідних. В останньому випадку реакція проходить за участю сильної основи при нагріванні в толуені. Наявність карбоксилатної групи в цьому положенні супроводжується циклізацією з утворенням [1,2]-конденсованих п'ятичленних циклів (сполука **35**, схема 8) [26,27].

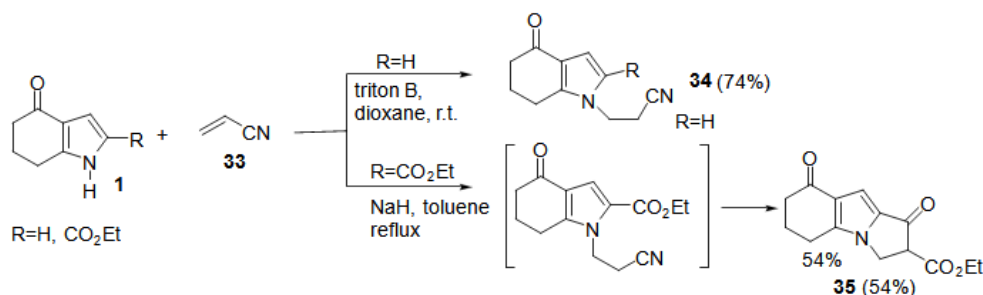


Схема 8 / Scheme 8

Модифікація карбонільної групи та синтез анельованих гетероциклів за її участю

Модифікація карбонільної групи в тетрагідроіндол-4-онах дозволяє вводити функціональні групи в положення 4 та/або 5 біциклу, проводити подальші циклізації і ароматизацію циклічного фрагмента. Повідомлялося про синтез 4-алкілсульфеніліндолу **38** при послідовному перетворенні кетону **1** на тіокетон **36**, його алкілюванні метиловим естером бромоецтової кислоти з подальшою ароматизацією [28].

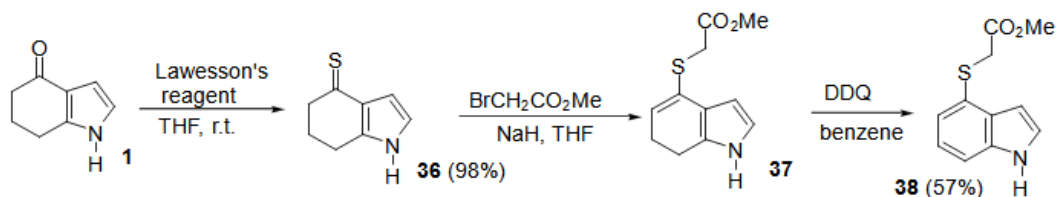


Схема 9 / Scheme 9

Бромовання N-заміщених тетрагідроіндол-4-онів **1** за допомогою піридиній триброміду та подальша реакція з тиосечовинами **40** (синтез Ганча) дозволяє синтезувати тiazоли **41** [29]. Ароматизація циклогексадієнового фрагмента похідних **41** виявилася дуже ефективною в присутності фенілтриметиламоній триброміду, тоді як при дії DDQ виходи сполук **42** були низькими. Реакція Реформатського для продукту **1** (R = SO₂Ph) проходить практично з кількісним виходом, а через деякий час при стоянні на повітрі спирт **43** зазнає дегідратації з утворенням ненасиченого естеру **44**.

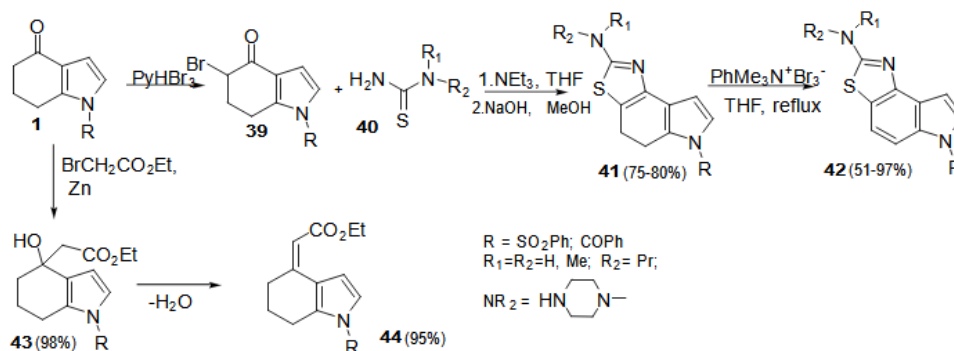


Схема 10 / Scheme 10

Введення карбонільовмісних груп в положення 5 тетрагідроіндолів веде до утворенню 1,4-дикарбонільного фрагмента у вихідній молекулі та відкриває можливості для синтезу [4,5]-конденсованих гетероциклічних сполук за реакцією Пааля-Кнора [30]. Так, нагрівання тетрагідроіндолу **45** з реагентом Лоусона в бензолі веде до утворення тієнопіролів **46**, а взаємодія з метиламіном та *n*-заміщеними анілінами дозволила синтезувати піролоіндоли **47**. Цікавим є факт ароматизації цільових продуктів без використання додаткових реагентів. Повідомлялося про цитотоксичні властивості отриманих сполук внаслідок інтеркаляції в молекули ДНК [31].

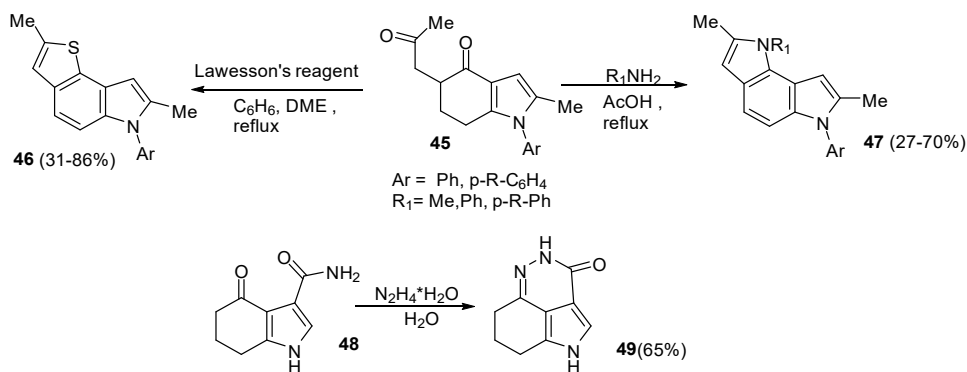
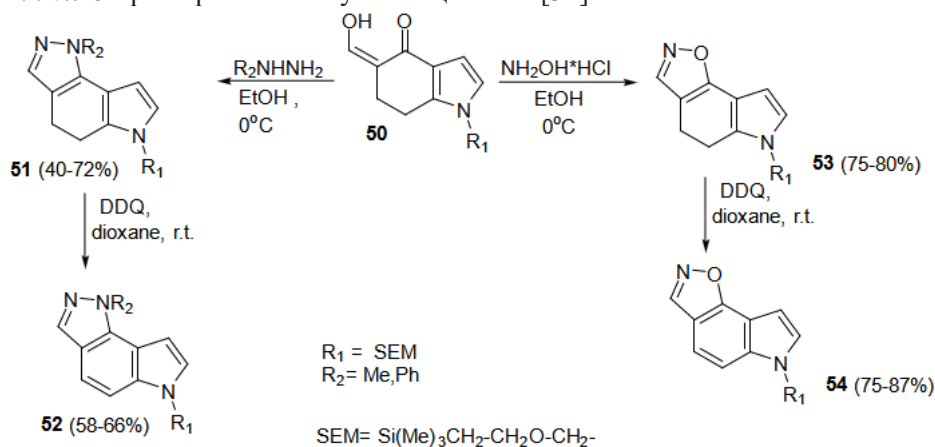


Схема 11 / Scheme 11

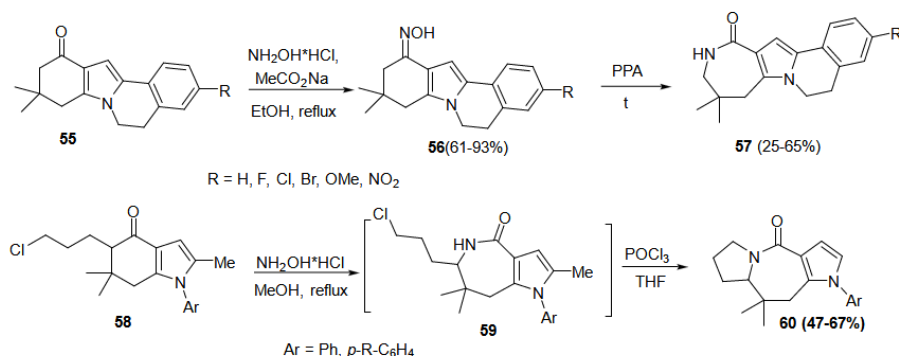
1,4-Дикарбонільні сполуки можуть реагувати з 1,2-нуклеофілами по типу [4+2]-циклізації з формуванням шестичленного циклу. Так, обробка 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-3-карбоксаміду **48** гідразингідратом веде до утворення тетрагідропіролоцинолін-3-онів **49** (схема 11) з задовільним виходом [32]. Вказана сполука та близькі за структурою продукти були протестовані на різних лініях пухлинних клітин, проте інгібуюча активність спостерігалася лише для клітин з дуже повільним ростом пухлин [33].

П'ятичленні гетероцикли були також синтезовані за участю 1,3-дикарбонільного фрагмента в положеннях 4,5 тетрагідроіндолів та 1,2-бінуклеофільних реагентів (похідні гідразину, гідроксиламін). Перевагою є проходження таких реакцій в м'яких умовах з високими та задовільними виходами [29,34]. Дещо незвичним фактом є більш високі виходи ізооксазолоіндолів **53** порівняно з піразолоіндолами **51**, адже нуклеофільність гідроксиламіну є значно нижчою. Зазначимо, що синтез ароматичних похідних **52** та **54**, відповідно потребує додаткового використання дегідруючих реагентів. Ізооксазолоіндоли **54** виявили високу інгібуючу активність *in vitro* проти розчинної гуанілатциклази [34].



Схema 12 / Scheme 12

Хімію тетрагідроіндол-4-онів, функціоналізованих за карбонільною групою, неможливо уявити без різноманітних перегрупувань, які за своєю природою є 1,2- або 3,3-сигматропними зсувами. Так, оксими типу **56**, одержані із конденсованих похідних **55**, зазнають перегрупування Бекмана при нагріванні протягом 3 год в поліфосфатній кислоті, утворюючи при цьому конформаційно жорсткі лактами **57** [35]. Сполуки типу **57** були протестовані на різних лініях ракових клітин, однак їх антипроліферативна активність виявилася низькою. В роботі [36] показано, що наявність галогеналкільного фрагмента в положенні 5 тетрагідроіндолів (продукти **58**) в ході перегрупування може супроводжуватися внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням з формуванням трициклічних лактамів **60**.



Схema 13 / Scheme 13

Відомо, що фенілгідрозони кетонів при нагріванні в присутності мінеральних кислот або кислот Льюїса зазнають перичклічного перегрупування (відомого як синтез індолів по Фішеру), яке є 3,3-сигматропним зсувом [37]. Нагрівання сполуки **1** (R=H) з гідрохлоридом фенілгідрозину в оцтовій кислоті веде до утворення піроло[3,2-*a*]карбазолу **62** з виходом 21% [38].

Проміжний інтермедіат **A** з *s-cis*-дієною структурою зазнавав окислення киснем повітря. Підвищення виходу спостерігається за наявності електродонорних замісників в ароматично-му ядрі в положенні 1. Перегрупування не вдалося провести за наявності метильних груп в положенні 6 тетрагідроіндолу, що можна пояснити стеричними ефектами цих груп.

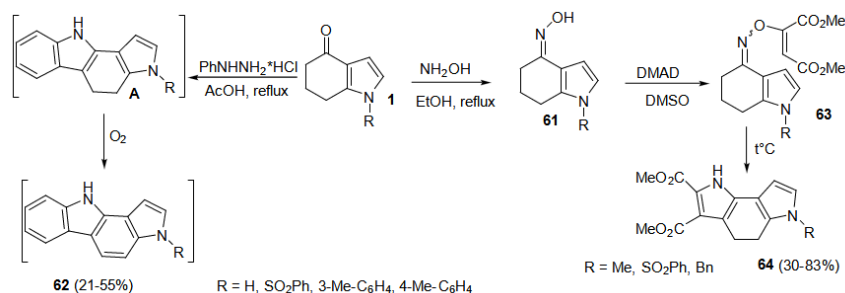


Схема 14 / Scheme 14

3,3-Сигматропне перегрупування спостерігається і для *O*-алкеноатів **63**, які були одержані в реакції тетрагідроіндолу **1** з гідроксиламіном та наступним алкілюванням оксиму **61** диметил-овим естером ацетилендикарбонової кислоти (DMAD). Виходи продуктів типу **64** варіюються від низьких до високих в залежності від характеру замісника біля атома нітрогену. Зазначимо, що навіть тривале нагрівання 1,4,5,6-тетрагідропіроло[2,3-*e*]індолів **64** при 120-140°C не веде до ароматизації 1,3-гексадієнового фрагмента трициклу [39].

Автори роботи [40] провели реакцію Фішера з метою синтезу індоло[3,2-*c*]хінолін-6,7-діонів **67** за участю циклогексан-1,3-діону **65** та похідних 4-гідразинохінолін-2-ону **66** в умовах мікрохвильової активації. Час реакції не перевищував 5 хв, а виходи сполук **67** склали 83-88%.

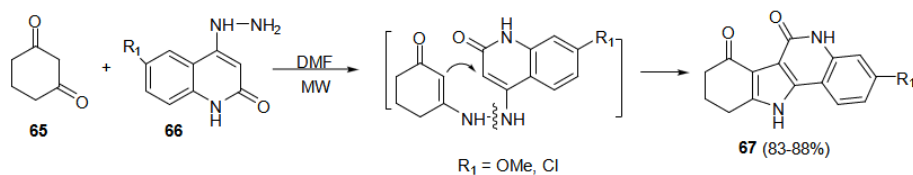


Схема 15 / Scheme 15

Бардакос і Сукров [41] повідомили про виділення тетразолу **69** з невисоким виходом при обробці тетрагідроіндолу **68** азидною кислотою в хлороформі. В ході реакції проходить перегрупування Шмідта (1,2-сигматропний зсув до атома нітрогену) з утворенням проміжного лактаму. Його взаємодія з надлишком азидної кислоти проходить як внутрішньомолекулярне 1,3-диполярне циклоприєднання азиду до сформованого в ході реакції N=C зв'язку. Спроби здійснити внутрішньомолекулярне перегрупування Шмідта [42] для тетрагідроіндолів **70** з алкілазидним залишком в положенні 5 молекули не мали успіху, однак вихідні азиди виявилися потенційними інгібіторами основної протеази вірусу SARS-CoV-2.

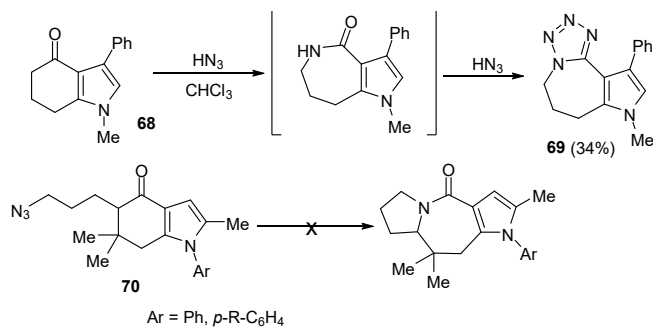


Схема 16 / Scheme 16

Досить цікаві результати були отримані двома незалежними дослідницькими групами при вивченні реакцій *N*-тозилпохідного **1** з аліфатичними первинними амінами та 4-нітрофенілази-

дом при нагріванні в толуені [43-46]. Продуктами взаємодії виявилися [1,2,3]триазоло[4,5-*e*]індоли **71**. Механізм "триазолізації", за даними авторів [44,45], включає утворення імінопохідного, його таутомеризацію, стадію 1,3-диполярного циклоприєднання азиду, розкриття дигідротриазольного циклу з елімінуванням *p*-нітрофеніланіліну та наступну циклізацію (схема 17). Було показано, що без тозильного захисту формування триазольного циклу не відбувається [46]. Використовуючи вказану реакцію з подальшими модифікаціями, були синтезовані барвники **72** і їх солі **73** [47-49], які виявилися ефективними флуорофорами з високими квантовими виходами в розчинах та твердому стані.

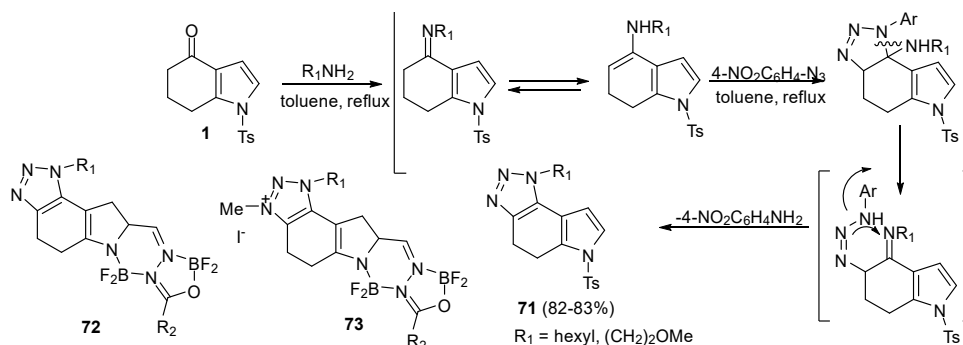


Схема 17 / Scheme 17

Єнамінкетони **74** можна одержати шляхом нуклеофільного заміщення єнольної гідроксильної групи формілпохідного **48** в реакції з вторинними амінами в бензолі. Сполуки виявилися зручними прекурсорами в синтезі трициклічних гетероциклів **76** та **78**. Описана дещо незвична реакція [4+2]-циклоприєднання вказаного єнаміну та дихлорокетену **75**, який було одержано *in situ* при взаємодії дихлорацетилхлориду та триетиламіну в бензолі [50]. Аналогічно проходить взаємодія і з метансульфонілхлоридом (в присутності основи генерується сульфен **77**) та проходить, за даними авторів, гетерореакція Дільса-Альдера. Наведені результати відносно синтезу конденсованих трициклів **76** та **78** потребують додаткових досліджень, адже відомо, що кетени та інші гетероанулені вступають виключно в реакції [2+2]-циклоприєднання [51].

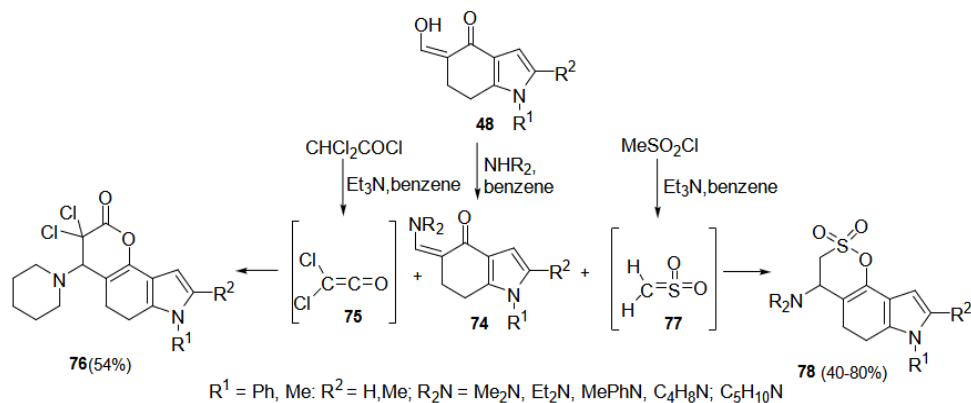


Схема 18 / Scheme 18

Описано циклізацію β -аміноєнонів **74** з метиленактивними сполуками **79**, що вміщують ціаногрупу. Реакції, які ведуть до циклізації, включають приєднання по Міхаєлю до активованого C=C зв'язку, елімінуванням діетиламіну з утворенням проміжних імінопіранів **80**. Ці сполуки не були виділені, так як в ході реакції зазнавали перегрупування Дімрота з формуванням трициклічної структури 5,6-дигідропіроло[2,3-*h*]хінолінонів **81** [52].

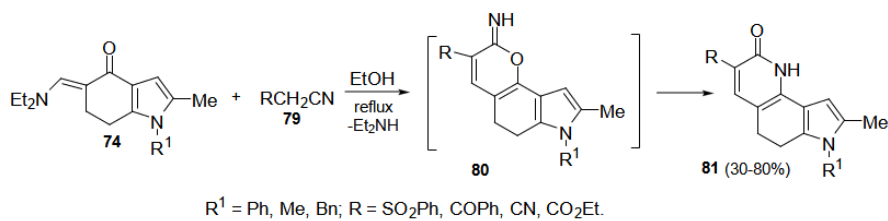


Схема 19 / Scheme 19

Конденсовані солі піролопірилію **84** були синтезовані за рахунок дегідратації 3-фенацільпохідного тетрагідроіндол-4-ону **83** (отриманого в реакції енамінону **82** з дибензоїлетиленом) в суміші 70% хлорної кислоти в оцтовому ангідриді. Пірилієві солі є зручними прекурсорами в синтезі піролоконденсованих піридинів шляхом розкриття пірилієвого циклу та наступною рециклізацією в присутності аміаку та його похідних [53].

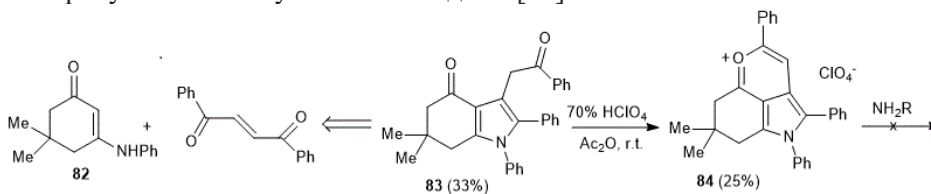


Схема 20 / Scheme 20

Однак спроби одержати конденсовані структури з піридиновим циклом в реакціях з аміаком та гідрaziном не мали успіху, що вірогідно пов'язано з конформаційною жорсткістю молекули **84**.

Група італійських хіміків у межах програми пошуку нових агентів для фотохемотерапії, розробила чотиристадійний синтез ряду тіопірано[2,3-*e*]індол-2-онів [54], виходячи з тетрагідроіндол-4-онів **1**. Хлороформілювання реагентом Вільсмайера-Хаака було одержано нестабільний хлороальдегід **85**. При додаванні етилтіолу в присутності карбонату калію пройшло нуклеофільне заміщення атома хлору (сполука **86**). Реакція Хорнера-Віттига з подальшим гідролізом естеру привела до формування похідного акрилової кислоти **87**, яке циклізується під дією поліфосфорної кислоти, утворюючи цільові тіопіраноіндоли **88** з невисокими виходами.

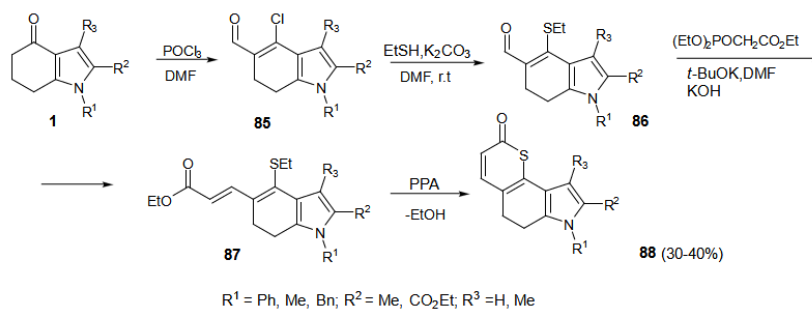


Схема 21 / Scheme 21

Модифікація бічних фрагментів в молекулах тетрагідроіндол-4-онів

Деякі реакції модифікації бічних фрагментів вже було розглянуто в попередньому розділі. Вони супроводжувалися синтезом анельованих трициклів за участю карбонільної групи індолонового фрагменту. Трансформації, наведені в цьому розділі, не зачіпають карбонільну групу.

Серія похідних індолон-N-амінокислот [55] була синтезована за допомогою трикомпонентної реакції Пассеріні з виходом 42-99%. Так, нагрівання суміші тетрагідроіндол-4-ону **89**, альдегідів та ізонітрилу у воді протягом 1 год веде до утворення продуктів **90** (схема 22). Цей високоефективний та екологічно чистий метод забезпечує швидкий доступ до бібліотеки похідних індолон-N-амінокислот для подальшого скринінгу їх біоактивності.

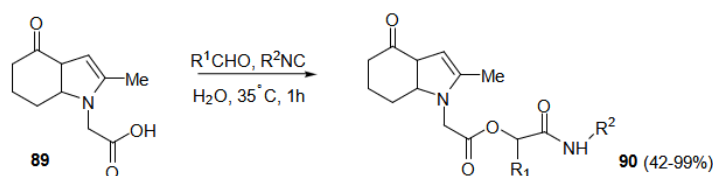


Схема 22 / Scheme 22

У 2008-ому році Пірас [56] продемонстрував можливість синтезу заміщених амідів за положенням 1 тетрагідроіндол-4-онів **90** виходячи з метилового естеру гліцину.

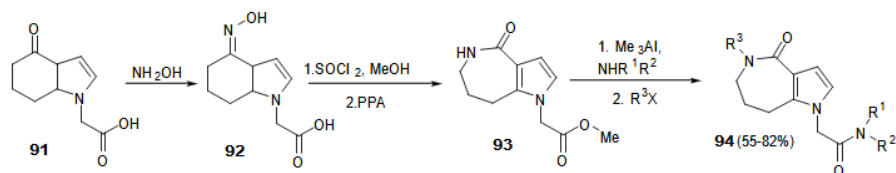


Схема 23 / Scheme 23

Лактам **93** було синтезовано в результаті перегрупування Бекмана оксиму **92** *Z*-конфігурації з урахуванням попередньої трансформації карбоксильної групи в естерну. В присутності триметилалюмінію вторинний амін депротонується та реагує з карбоксилатною групою. Алкілювання NH групи лактаму проводили з використанням різноманітних алкілгалогенідів. Таким чином, синтезували бібліотеку амідів **94**, яка включає 52 сполуки.

Групою китайських вчених [57] описана дериватизація 7-ацетокситетрагідроіндол-4-онів **95**. Взаємодія енамініонів **81** та арилглюксалів **95** у оцтовій кислоті в умовах мікрохвильової активації веде до синтезу 7-ацетоксипохідних **96**. Приєднання оцтової кислоти до *транс*-дієнової системи інтермедіата **A** проходить на стадії формування пірольного циклу.

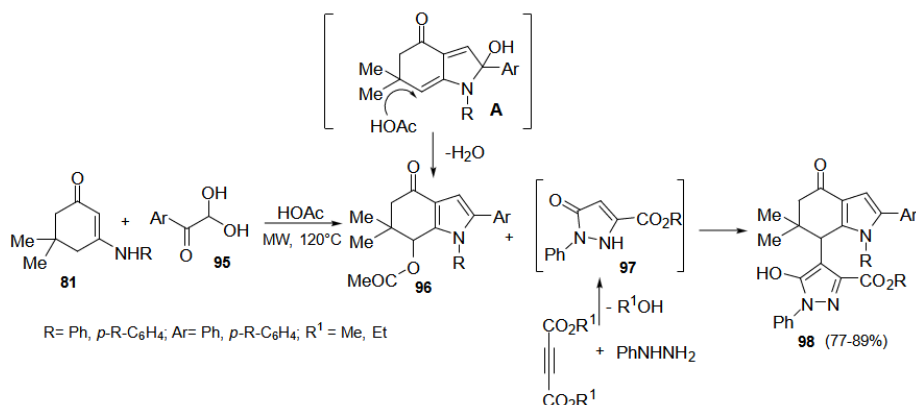


Схема 24 / Scheme 24

Взаємодія естерів ацетилендикарбонової кислоти та фенілгідазину – це шлях до синтезу 1-феніл-3-*R*-піразол-5-онів **97**. Останні таутомеризуються та вступають в реакцію нуклеофільного заміщення 7-ацетоксигрупи тетрагідроіндолів **96**. Таким чином, наведені перетворення відкривають можливості для синтезу сполук **98** з піразолоновим циклом у 7-му положенні молекули.

Була також розроблена нова цікава трикомпонентна доміно-реакція синтезу конденсованих похідних індолу [58]. Просте змішуванням *N*-енамініонів амінокислот **81** та арилглюксалів **95** в оцтовій кислоті при мікрохвильовій активації веде до синтезу трициклічних оксазино[5,4,3-*hi*]індол-1,7-діонів **99**, тоді як *N*-ариленамінони ($R=Ar$) в аналогічних експериментальних умовах утворюють 1,2-діарилдигідроіндолони **100** (схема 25). Тобто в ході реакції енонів **81** ($R=CH(R^1)COOH$) проходить внутрішньомолекулярна циклізація за *s-транс*-дієновою системою інтермедіата **B**.

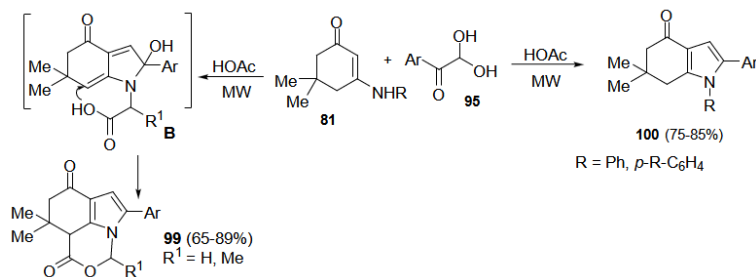


Схема 25 / Scheme 25

Відомо, що електрофільне заміщення в пірольному циклі проходить за α -положенням. В роботі [59] розроблено Rh (III)-каталізовану подвійну CН активацію α -СН зв'язку N-арилазолів на прикладі N-фенілтетрагідроіндол-4-ону **1**. Реакція проходить через стадію алкілювання пірольного ядра дифенілацетиленом та подальшої циклізації за участю *o*-положення N-фенільного радикалу (схема 26). Вихід індоло [1,2-*a*]хінолін-8-ону **102** склав 49%.

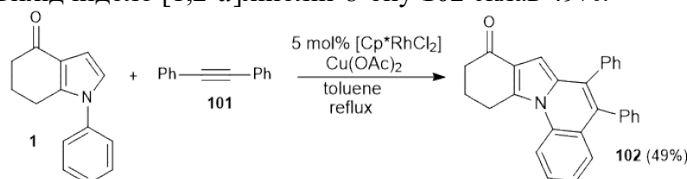


Схема 26 / Scheme 26

Піримідиновий цикл (Pym) в N₁-положенні індолів **1** часто використовують для включення перехідного металу за зв'язком С₂-Н з метою активації. Ванг [60] розробив безпрецедентне α -каталізоване 1,2-дигетероарилування аленів карбонілами марганцю (схема 27). Приєднання алену **103** за α -положенням індолу **1** веде до інтермедіата C. Висока нуклеофільність зв'язку С-Mn сприяє 1,4-міграції піримідинового циклу (перегрупування Смайлса, яке проходить стереоспецифічно) з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією за участю естерної групи бічного ланцюга.

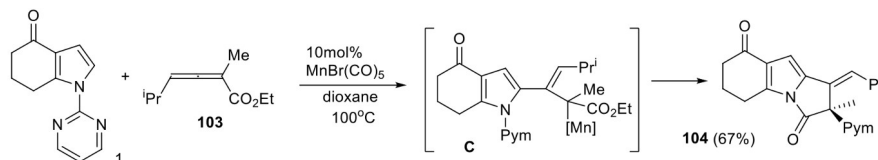


Схема 27 / Scheme 27

Таким чином можна синтезувати низку різноманітних трициклічних сполук типу **104**, що містять цінний екзоциклічний подвійний зв'язок.

Ряд функціоналізованих похідних 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-ону, з фрагментом β -дикарбонільної сполуки в положенні 3, було синтезовано реакцією циклічного енамінону **81**, гідратів арилглюксалів **95** та ацетилацетону **105**.

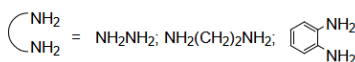
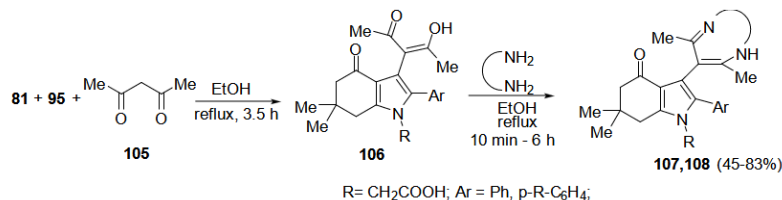


Схема 28 / Scheme 28

Здійснена модифікація ацетилацетонного фрагмента в положенні 3 тетрагідроіндолів шляхом конденсації з 1,2- та 1,4-бінуклеофилами (гідразингідрат, етилендіамін, *o*-

фенілендіамін). В результаті були синтезовані піразоли **107** та 1,5-діазепіни, **108**, які можуть бути цікавими для спеціалістів, що працюють в області медичної хімії [9].

Висновок

В роботі наведено короткий огляд стратегій щодо модифікацій 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-онів. Ароматизація циклогексенового ядра є дуже важливою для синтезу 1,2,3- або 1,2,7-тризаміщених індолів, так як відповідні функціональні групи можна ввести на стадії формування тетрагідроструктури. Функціоналізація атома нітрогену є менш популярним методом модифікації, адже в багатьох випадках доцільним є введення замісника в положення 1 на стадії циклізації з використанням циклічних енамініонів. Трансформації карбонільної групи, як правило, є багатоступінчатими процесами, які включають відомі реакції (Вільсмайєра-Хаака, Ганча, Пааля-Кнора, Фішера), перегрупування (Бекмана, Шмідта, Діпрота), реакції циклоприєднання і ведуть до синтезу різноманітних [4,5]-конденсованих індолів. Значна кількість таких сполук виявила потенційну біологічну активність. Тому слід очікувати, що нові шляхи синтезу [4,5]-конденсованих похідних тетрагідроіндолу будуть досліджені найближчим часом. Модифікація бічних ланцюгів – зручний шлях до змін в структурі молекули, які дозволять підвищити біодоступність та оптимальне зв'язування з активними центрами ферментів. Однак, на сьогоднішній день цей аспект хімії тетрагідроіндол-4-онів обмежений незначною кількістю публікацій і залишає широке поле для подальших досліджень.

Список літератури

1. Joule J. A., Mills K. Indoles: Reactions and Synthesis. In *Heterocyclic chemistry*. Blackwell Publishing Ltd.; 2010; pp. 402-421.
2. Neto J. S. S., Zeni G. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 155-210. <https://doi.org/10.1039/C9QO01315F>
3. Taber D.F., Tirunahari P.K. Indole synthesis: a review and proposed classification. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195-7210. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.040>
4. Gribble G.W. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045-1075. <https://doi.org/10.1039/A909834H>
5. Sharma V., Kumar P., Pathak D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491-502. <https://doi.org/10.1002/jhet.349>
6. Colasanti B.K. Chapter 25 Antipsychotic drugs. In *Principles of Medical Biology*; Bittar E., Bittar N., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, **2000**, 585-609.
7. Kamel A., Obach R.S., Tseng E., Sawant A. Metabolism, pharmacokinetics and excretion of the GABA-A receptor partial agonist [14C]CP-409,092 in rats. *Xenobiotica* **2010**, *40*, 400-414. <https://doi.org/10.3109/00498251003710269>
8. Zapf C.W., Bloom J.D., Li Z., Dushin R.G., Nittoli T., Otteng M., Nikitenko A., Golas J.M., Liu H., Lucas, J. Discovery of a stable macrocyclic o-aminobenzamide Hsp90 inhibitor which significantly decreases tumor volume in a mouse xenograft model. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4602-4607. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.102>
9. Kolos N. N., Marchenko E. I., Chechina N.V.; Buravov A.V., Omelchenko I.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021** *57*, 1181-1186. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/6418>
10. Chechina N. V., Kolos N. N., Omelchenko I.V. One-pot three-component synthesis of polysubstituted tetrahydroindoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1190-1196. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/4908>
11. Wang H.-Y., Shi D.-Q. Efficient synthesis of functionalized dihydro-1H-indol-4(5H)-ones via one-pot three-component reaction under catalyst-free Conditions. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 261-266. <https://doi.org/10.1021/co4000198>
12. Jiang B., Li, Q.-Y., Zhang, H., Tu S.-J., Pindi, S., Li, G. Efficient domino approaches to multifunctionalized fused pyrroles and dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ones. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 700-703. <https://doi.org/10.1021/ol203166c>
13. Remers W. A., Weiss M. J. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. III. Introduction of substituents by electrophilic substitution. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1241-1247. <https://doi.org/10.1021/jo00808a017>

14. Montalban A. G., Baum S. M., Cowell J., McKillop A. Formation of N-substituted 4- and 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles revisited: a mechanistic interpretation and conversion into 4- and 7-oxoindoles. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4276–4279. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.090>
15. Ishikawa T., Saito S., Arai M., Miyauchi Y., Miyahara T. Synthesis of 4-acetoxyindoles and related derivatives by means of air oxidation of 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles obtained from nitroalkenes and cyclohexane-1,3-diones. *Synlett*, **2009**, *1*, 122-126. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087386>
16. Maity S., Pathak S., Pramanik A. Substituted benzo[a]carbazoles and indoleacetic acids from arylglyoxals and enamines through domino condensation, thermal cyclization, and aromatization. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *21*, 4651-4662. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402085>
17. Manjunatha S. G., Bachu S., Gautam V., Kumari M., Nambiar S., Ramasubramanian S., Puranik R. Semmler-Wolff aromatisation: a concise route for the synthesis of 5-amino-quinazolines and 4-aminoindoles. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6441-6446. <https://doi.org/10.15407/bioorganica2022.01.056>
18. Hatanaka N., Ozaki O., Matsumoto M. A facile synthesis of 4-(sulfonylmethyl)indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole: formal total synthesis of 6,7-secoagroclavine. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3169-3172. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84745-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84745-0)
19. Murase M.; Watanabe K.; Yoshida T.; Tobinaga S. A new concise synthesis of arcyriacyanin A and its unique inhibitory activity against a panel of human cancer cell line. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 81-20. <https://doi.org/10.1248/cpb.48.81>
20. Rousseaux S., Davi M., Sofack-Kreutzer J., Pierre C., Kefalidis C. E., Clot E., Fagnou K., Baudoin O. Intramolecular Palladium-Catalyzed Alkane CH Arylation from Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10706-10716. <https://doi.org/10.1021/ja1048847>
21. Surry D. S.; Buchwald S. L. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50. <https://doi.org/10.1039/C0SC00331J>
22. Chen J.-Q., Li, J.-H., Dong Z.-B. A review on the latest progress of Chan-Lam coupling reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3311-3331. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000495>
23. Huang K. H., Barta T. E., Rice J. W., Smith E. D., Ommen A. J., Ma W., Veal J. M., Fadden P.R., Barabasz A. F., Foley B. E., Hughes P. F., Hanson G.J., Markworth Ch. J., Silinski M., Partridge J. M., Steed P. M., Hall S. E. Discovery of novel aminoquinazolin-7-yl 6,7-dihydro-indol-4-ones as potent, selective inhibitors of heat shock protein 90. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2550-2554. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.01.137>
24. Ausekle E., Ejaz S.A., Khan S.U., Ehlers, P., Villinger A., Lecka J., Sévigny J., Iqbal J., Langer P. New one-pot synthesis of N-fused isoquinoline derivatives by palladium-catalyzed C–H arylation: Potent inhibitors of nucleotide pyrophosphatase-1 and -3. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11402-11414. <https://doi.org/10.1039/C6OB02236G>
25. Hwang S. J., Cho S.H., Chang S. Synthesis of condensed pyrroloindoles via Pd-catalyzed intramolecular CH bond functionalization of pyrroles. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16158-16159. <https://doi.org/10.1021/ja806897h>
26. Sechi M., Mura A., Sannia L., Orecchioni M., Paglietti G. Synthesis of pyrrol[1,2-a]indole-1,8(5H)-diones as new synthones for developing novel tricyclic compounds of pharmaceutical interest. *Arkivoc* **2004**, *2004*, 97-106. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0005.510>
27. Sechi M., Derudas M., Dallochio R., Dessi A., Cosseddu A., Paglietti G. DNA Binders: 1. Evaluation of DNA-Interactive Ability, Design, and Synthesis of Novel Intercalating Agents. *Lett. Drug Des. Discov.* **2009**, *6*, 56-62. <http://dx.doi.org/10.2174/157018009787158472>
28. Tobinaga S., Murase M., Hosaka T. An easy synthesis of 4-alkylthioindoles. *Heterocycles* **1990**, *30*, 905-910. <https://doi.org/10.3987/COM-89-S82>
29. Remers W. A., Roth R. H., Gibs G. J., Weiss M.J. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. II. Introduction of substituents into the 4 and 5 positions. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1232-1240. <https://doi.org/10.1021/jo00808a016>
30. Martinez R., Oloarte J. S., Avila G. 1,3-cyclohexanedione as the precursor of C4X-C6-C4Y systems. Synthesis of pyrrolo[2,3-e]indoles and thieno[2,3-e]indoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 585-589. <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26154596>
31. Chacon-Garcia L., Martinez R. Synthesis and in vitro cytotoxic activity of pyrrolo[2,3-e]indole derivatives and a dihydrobenzoindole analogue. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 261-266. [http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01328-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01328-9)

32. Remers W.A., Roth, R.H., Weiss M.J. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. 4. Tricyclic heterocycles. **1971**, *14*, 860-862. <https://doi.org/10.1021/jm00291a021>
33. Mohareb R.M., Abdelaziz M.A. Substituted 4,5,6,7-tetrahydroindoles and their fused derivatives. Synthesis and cytotoxic activity towards tumor and normal human cell lines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1212-1223. <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/838>
34. Spyridonidou K., Fouteris M., Antonia M., Chatzianastasiou A., Papapetropoulos A., Nikolaropoulos S. Tricyclic indole and dihydroindole derivatives as new inhibitors of soluble guanylate cyclase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4810-4813. <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26154596>
35. Meijer L., Leost M., Lozach O., Schmitt S., Kunick C. The Paullones: A Family of Pharmacological Inhibitors of Cyclin Dependent Kinases and Glycogen Synthase Kinase 3. In *Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates. Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer **2005**, *167*, 47-64. https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26670-4_3
36. Martinez R., Arzate M.M., Ramirez-Apan M.T. Synthesis and cytotoxic activity of new azepino[3',4':4,5]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-12-ones. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1849-1856. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.056>
37. Clayden J., Greeves N., Warren S. *Percyclic reaction 2: sigmatropic and electrocyclic reactions.* In *Organic chemistry.* Oxford University Press Inc.: 2012; pp. 913-916.
38. Dagher K., Terentev P.B., Kulikov N.S. Tetracyanoethylation and fischer rearrangement of some 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1986**, *22*, 172-175. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00519938>
39. Pinna G.A., Sechi M., Paglietti G., Pirisi M. A. Addition Reactions of Acetylenic Esters to 6,7-Dihydrobenzo[b]furan-4(5H)-one, 6,7-Dihydroindol-4(5H)-one, 5,6-Dihydrobenzo[b]furan-7(6H)-one and 5,6-Dihydroindol-7(6H)-one Ketoximes. Formation of Reduced Furo[g]- and Pyrrolo[g]-indoles. *J. Chem. Res.* **2003**, *2003*, 117-120. <https://doi.org/10.3184/030823403103173426>
40. Dandia A., Arya K., Dhaka N. Multistep microwave assisted solvent free green chemical synthesis of 2,7-dihydro-3H-pyridazino[3',4':4,5]indolo[3,2-c]quinoline-3,13(12H)-dione. *J. Chem. Res.* **2006**, 192-198. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3184/030823406776330666>
41. Bardakos V., Sucrow, W. Enhydrazine, 22: Lactame aus 1,5,6,7-Tetrahydro-4H-indol-4-onen. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1780-1788. <https://doi.org/10.1002/CBER.19761090531>
42. Dominguez-Villa X. F., Avila-Zarraga G., Armenta-Salinas C. Synthesis of new fused dipyrroloazepinones via a two-step tandem reaction: Comparison of the Schmidt and Beckmann pathways. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151-151. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151751>
43. Jana S; Thomas J; Dehaen W. A One-Pot Procedure for the Synthesis of "Click-Ready" Triazoles from Ketones. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12426-12432. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02607>
44. Opsomer T., Thomas J., Dehaen W. Chemoselectivity in the Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Enolizable Ketones, Primary Alkylamines, and 4-Nitrophenyl Azide. *Synthesis* **2017**, *49*, 4191-4198. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588856>
45. Prakash, R., Opsomer, T., Dehaen, W. Triazolization of Enolizable Ketones with Primary Amines: A General Strategy toward Multifunctional 1,2,3-Triazoles. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1002/tcr.202000151>
46. Thomas J., Jana S., John J., Liekens S., Dehaen W. A general metal-free route towards the synthesis of 1,2,3-triazoles from readily available primary amines and ketones. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2885-2888. <https://doi.org/10.1039/C5CC08347H>
47. Pookkandam Parambil S., de Jong F., Veys K., Huang J., Veetil S. P., Verhaeghe D., Van Meervelt L., Escudero D., van der Auweraer M., Dehaen W. BOPAHY: A doubly chelated highly fluorescent pyrrole-acyl hydrazone -BF₂ chromophore. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5791-5794. <https://doi.org/10.1021/ja502477a>
48. Yu C., Jiao L., Zhang P., Feng Z., Cheng C., Wei Y., Mu X., Hao E. Highly Fluorescent BF₂ Complexes of Hydrazine-Schiff Base Linked Bispyrrole. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3048-3051. <https://doi.org/10.1021/ol501162f>
49. Horsten T., de Jong, F., Theunissen D., van der Auweraer M., Dehaen W. Synthesis and spectroscopic properties of 1,2,3-triazole BOPAHY dyes and their water-soluble triazolium salts. **2021**, *86*, 13774-13782. <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.joc.1c01459>
50. Mosti L., Schenone P., Menozzi G. Reaction of sulfene and dichloroketene with N,N-disubstituted 5-aminomethylene-1,5,6,7-tetrahydro-2-methyl-1-phenylindol-4-ones. Synthesis of 1,2-

- oxathiino[6,5- E] indole and of pyrano[2,3- e]indole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 913-915. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570160516>
51. Carey F. A., Sundberg R. J. Concerted Cycloadditions, Unimolecular Rearrangements, and Thermal Eliminations. In *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Springer: 2008; part B, pp. 539-541.
 52. Alberola A., Calvo L. A., Ortega A.G., Sañudo Ruíz M.C., Yustos P., Granda S.G., Garcia-Rodríguez E. Regioselective Synthesis of 2(1 H)-Pyridinones from α -Aminoenones and Malononitrile. Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9493-9498. <https://doi.org/10.1021/jo991121o>
 53. Kharaneko O.I. New approach to the synthesis of pyrrolo[3,4-c]pyridines. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1593-1599. <https://doi.org/10.1134/S1070428016110075>
 54. Barraja P., Diana P., Montalbano A., Carbone A., Cirrincione G., Viola G., Salvador A., Velaldi D., Dall'Acqua, F. Thiopyrano[2,3-e]indol-2-ones: Angelicin heteroanalogues with potent photoantiproliferative activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9668-9683. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.002>
 55. Li R.-K., Yang Q.-L., Liu Y., Li D.-W., Huang N.-Y., Liu, M.-G. A novel and green synthesis of indolone-N-amino acid derivatives via the Passerini three-component reactions in water. *Chinese Chemical Letters*, **2016**, *27*, 345-348. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.11.008>
 56. Piras L., Genesisio E., Ghiron C., Taddei M. Scaffold Preparation and Parallel Synthesis of Arrays of 5,6,7,8-Tetrahydropyrrolo-azepinones in the Solution Phase. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *16*, 2789-2800. <https://doi.org/10.1021/jo991766o>
 57. Tu X.-C., Fan W., Jiang B., Wang S.-L., Tu S.-J. A novel allylic substitution strategy to four-component synthesis of pyrazole-substituted fused pyrroles. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6100-6107. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.063>
 58. Jiang B., Li Q.-Y., Zhang H., Tu S.-J., Pindi S., Li G. Efficient Domino Approaches to Multifunctionalized Fused Pyrroles and Dibenzo[b,e][1,4]diazepin-1-ones. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 700-703. <https://doi.org/10.1021/ol203166c>
 59. Huang J.-R., Zhang Q.-R., Qu C.-H., Sun X.-H., Dong L., Chen Y.-C. Rhodium(III)-Catalyzed Direct Selective C(5)-H Oxidative Annulations of 2-Substituted Imidazoles and Alkynes by Double C-H Activation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1878-1881. <https://doi.org/10.1021/ol400537b>
 60. Chen S., Han X., Wu J., Li Q., Chen Y., Wang, H. Manganese(I)-Catalyzed Regio- and Stereoselective 1,2-Diheteroarylation of Allenes: Combination of CH Activation and Smiles Rearrangement. *Angew. Chem.* **2017**, *56*, 9939-9943. <https://doi.org/10.1002/anie.201704952>

Надіслано до редакції 09.09.2022

Прийнято до друку 29.11.2022

N. Kolos, K. Marchenko. Functionalization of tetrahydroindol-4-one derivatives.

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

Available and effective methods of tetrahydroindol-4-one derivatives transformation are described, which include functionalization of the nitrogen atom, carbonyl group, side chains in positions 1,2,3,7 of the bicycle, as well as aromatization of the cyclohexene fragment in the presence of dehydrogenating agents. Original preparative approaches to the synthesis of [4,5]-fused indole derivatives (pyrroles, thiophenes, pyrazoles, isoxazoles, thiazoles, 1,2,3-triazoles, pyridazinones), implemented by introducing functional groups in the α -position to the carbonyl group with subsequent cyclocondensations (Hanch, Paal-Knorr, [4+2] and [3+2]-cyclization reactions) are reviewed. Beckman and Schmidt rearrangements in the chemistry of tetrahydroindolones are accompanied by a cycle expansion with the formation of lactams or their transformation products. The Fischer reaction allows to obtain polyheterocycles with a new indole ring at the same time as the Dimrot rearrangement allows to synthesize pyrroloquinolones. Among the ways of modifying side chains of tetrahydroindolone, the three-component Passerini reaction is the most promising one, which provides quick access to indolone-N-amino acid derivatives.

Keywords: 4,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones, aromatization, nitrogen atom functionalization, carbonyl group modification, metal complex catalysis, polyheterocycles.

Received 09.09.2022

Accepted 29.11.2022

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

FLUORESCENCE OF 4- AND 5-NITRO ISOCARBOSTYRYL DERIVATIVES REVISITED

L.V. Chepeleva^a, A.O. Doroshenko^b

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

a) ✉ ludmilachepeleva@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0003-3188-3179>

b) ✉ andrey.o.doroshenko@karazin.ua

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

Spectral properties of several selected nitro substituted isocarbostyrils (I, isoquinoline-2H-1-ones) were discovered in our research group several decades ago. These relatively small molecules demonstrated unusual spectral behavior: they were highly solvatochromic and 5-nitro-I appeared fluorescent in solvents of intermediate-to-high polarity. UV-vis spectra of the title compounds were studied previously both experimentally and theoretically, however, on the quite low level of quantum theory (π -electronic approximation). The aim of the current communication is to reconsider them on DFT/TDDFT level with the account of the $n\pi^*$ states localized on NO_2 -group spin-orbit coupling analyses and radiationless intersystem crossing (ISC) process, which regulates the fluorescent properties of nitro-substituted aromatic compounds.

Keywords: *isoquinoline-2H-1-one, isocarbostyryl, nitro group, UV-vis absorption and fluorescence spectra, radiationless decay, intersystem crossing, ESSA approach.*

Introduction

Isoquinoline-2H-1-one derivatives, known also as isocarbostyrils [1-2], had been discovered in 20th century first of all as potentially biologically active compounds [3-4], because many of them have their natural analogs, see for example [5-7].

However, our research group studied their spectral properties as well [8-9], such an optical investigations in this series are quite rare [10]. Special attention was focused just on the nitro-substituted isocarbostyrils [9]. By the general considerations, nitro group is not the best substituent to introduce in the aromatic core aiming to obtain highly fluorescent products [11]. From the middle 20th, this substituent is widely recognized as intramolecular fluorescence quencher. Pioneer works of Ernst Lippert formulated the principle, that observation of fluorescence of nitro-compounds below 500 nm is not possible [12-13]. The initial hypothesis of Lippert was about the population of the pre-dissociative state of nitro group, which results in the fast radiationless decay of the excited state. Nowadays explanation of the nitroaromatics photophysics include the fast radiationless deactivation of their lower singlet excited state via the efficient intersystem crossing (ISC) process with participation of the low-lying triplet $n\pi^*$ levels of the nitro group [14-19], situated near the above-mentioned "Lippert's margin, 500 nm". Such behavior is in line with the well-known El-Sayed rule [20-22] concerning the increased spin-orbit coupling of the excited states of different orbital type ($\pi\pi^*$ and $n\pi^*$) and multiplicity (singlet and triplet). However, there exist a lot of examples of highly fluorescent nitro-compounds seemingly deviating with the general insights [23-25].

4- and 5-nitro-substituted isocarbostyrils (compounds II and III) demonstrated principally different emissive behavior, first of them is non-fluorescent, while as the second is characterized by low-to-intermediate quantum yields in polar aprotic solvents [9] with maximal value in acetone. Our initial paper was theoretically grounded on the available for that period π -electronic quantum-chemical calculations, which are unable to model very important for the examined case excited states of $n\pi^*$ type. The main aim of this communication is to review the spectral behavior of the title nitro-isocarbostyrils using more contemporary quantum chemical approaches.

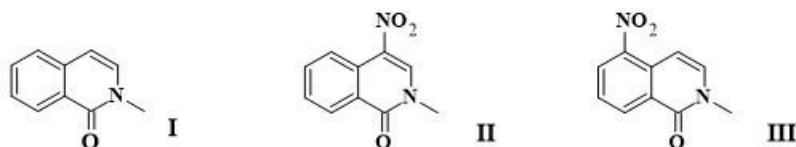
Experimental part

The title 4- and 5-nitro-substituted isocarbostyrils were synthesized by the procedures described in [3-4], 2-methyl derivatives were selected for the current investigation owing to their increased solubility in non-polar solvents. Extended review in the field of synthesis of isoquinolones can be found in [26].

© Chepeleva L. V., Doroshenko A. O., 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/)



Electronic absorption spectra of the title compounds in hexane were measured on Agilent Cary 3500 UV-Vis Multicell Spectrophotometer. Deconvolution of the experimental spectra onto individual absorption bands were made by non-linear LSM method with approximation of a band shape by unsymmetric log-normal function [27].

Quantum-chemical calculations with optimization of molecular geometry in DFT/TDDFT approximation were conducted in *b3lyp/cc-pvdz* [28-29] scheme using Gaussian 09 program [30]. Elements of Bader's AIM (atoms-in-molecule) theory were used to analyze molecular structure and redistribution of electron density [31-32]. Energies of a weak H-bonds were estimated within semiempirical Espinosa approach [33]. Electronic absorption spectra and the nature of the excited states of different multiplicity were analyzed within ESSA approach [34-35] using NWChem software [36]. Spin-orbital interaction was modeled using Orca 5.0.4 [37-38] software.

Results and discussion

The molecular structure of isocarbostyryls in the study was optimized in DFT scheme. Obviously, we did not expect any deviations of planarity for unsubstituted compound I. Its methyl group in position 2 takes the most energetically favorable conformation. Also, its rotation around N-C bond is not expected to have significant effect on the electronic spectra.

Compounds II and III were analyzed from the viewpoint of their planarity as well. Calculations result in practically coplanar NO_2 -group and isocarbostyryl core of compound II. However, such molecular geometry requires definite in-plane distortions of valence angles at introduced substituent (Fig. 1): the angle $\text{C3-C4-N}_{\text{nitro}}$ appeared decreased to 114° . Such a feature is regulated by intramolecular non-covalent interactions between the nitro group oxygen atoms and neighboring hydrogen atoms, which can be considered as non-conventional intramolecular hydrogen bonds. Corresponding distances $\text{O}\cdots\text{H}$ are of the order of 2\AA ($\text{O}\cdots\text{H-C3}$ 2.23\AA , $\text{O}\cdots\text{H-C5}$ 2.13\AA). The energies of unconventional intramolecular H-bonds estimated by Espinosa expectedly were not so high: ~ 5.3 kcal/mol both. However, these seem quite enough to keep nitro group in the plane of isocarbostyryl core.

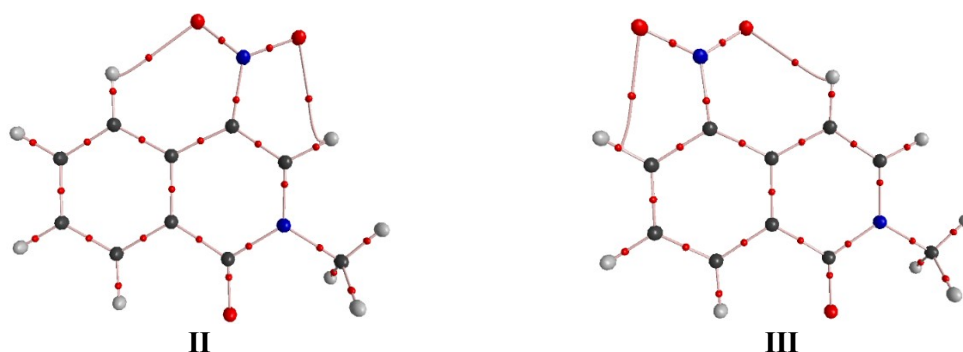


Figure 1. Molecular geometry of 4- and 5-nitro substituted isocarbostyryls (*b3lyp/cc-pvdz* calculations). Bond paths [39] and bonds critical points of (3,-1) type (AIM theory) are shown as well.

Compound III demonstrated definite non-planarity. Its nitro group rotates out of the isocarbostyryl core plane on $\sim 16^\circ$. Such a relatively small value indicates the absence of violations in $\pi\pi$ -conjugation in this molecule. Distances between nitro group oxygens and neighboring hydrogen atoms are of the order of 2\AA as in the case of 4-substituted isomer ($\text{O}\cdots\text{H-C5}$ 2.14\AA , $\text{O}\cdots\text{H-C6}$ 2.29\AA), this corresponds to H-bonds energies of the same 5.0 - 5.2 kcal/mol. The latter is insignificantly lower in comparison with compound II. In-plane distortions of valence angles, for example, $\text{C5-C6-N}_{\text{nitro}} \sim 115^\circ$ takes place as well.

Thus, we have to conclude that there are no fundamental differences in molecular structure of compounds II and III.

At the same time, optical characteristics of the studied nitro-substituted isocarbostyrils differ principally. Compound III is a deeper-colored and fluorescent in low-to-intermediately polar aprotic solvents.

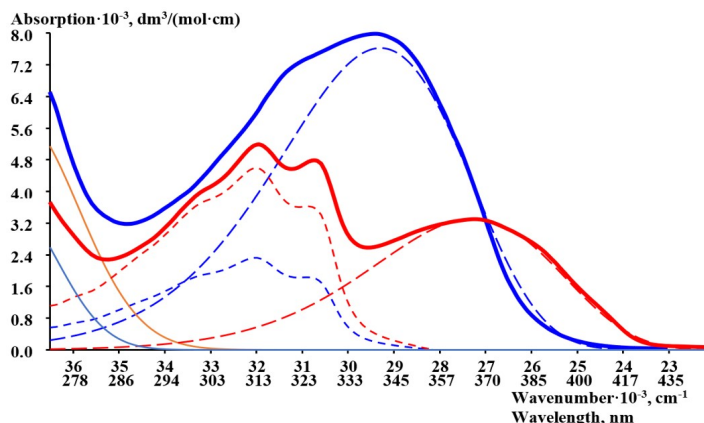


Figure 2. Electronic absorption spectra of title nitro-isocarbostyrils in hexane (thick solid lines) deconvoluted into individual absorption bands (dashed lines: long-wavelength band – long dashes, second absorption band – short dashes, other absorption bands are not shown). Compound II – blue, compound III – red).

Electronic absorption spectra of title compounds in hexane are presented in Figure 2. Obviously, only the most intensive bands of $\pi\pi^*$ type are observed experimentally, low-intensive bands of forbidden $n\pi^*$ transitions are hidden below them. Thus, to let just approximate location of their positions, one can use the results of quantum-chemical modeling.

The electronic transition forming the long-wavelength absorption band of both examined nitro-compounds are of the charge-transfer origin. It was formed with the participation of highest bonding molecular π -orbital of a core molecule (HOMO of isocarbostyril, I) and lowest vacant orbital of NO_2 -group (LUMO) [9]. Thus, in our initial paper on this subject we characterized such electronic transitions as “new” in respect to other ones in the spectrum of compound I. This assumption is supported by the data of quantum-chemical modeling (both in π -electronic [9] and full-valent approximations, current communication) and by the similarity of a shape of the second resolved band in the spectra of nitro-compounds with the long-wavelength band in the spectrum of unsubstituted molecule I (Figure 2).

Charge-transfer character of the S_0 - S_1 electronic transition experimentally manifests itself in the expressed solvatochromism of compounds II and III [9] and the results of ESSA [34-35] analyses presented in Figure 3 and in Table 1. To simplify the description of the excited state electron density redistribution, several intramolecular fragments were selected in the core molecules, namely: annealed benzene ring, C_3 - C_4 double bond, amide nitrogen with the attached methyl group, carbonyl group and finally - nitro-substituent (compounds II-III).



Figure 3. Excited state electron density redistribution at long-wavelength electronic transitions of nitro-isocarbostyrils (ESSA approach, charge-transfer numbers [% of electron charge]).

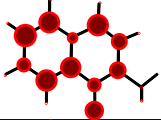
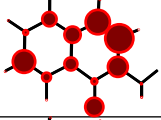
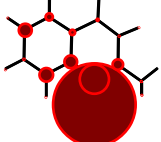
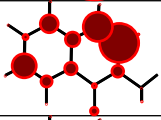
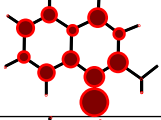
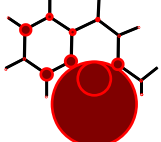
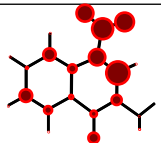
The character of the electron density redistribution at S_0 - S_1 electronic excitation in the molecules of two nitro-substituted isocarbostyrils is quite different and depends on the nitro group position. In the case of position 4, when the electron withdrawing group is introduced into the heterocyclic moiety of isocarbostyril core, the role of the main source of electron density plays the annealed benzene ring with totally redistributed of up to $0.43 e$ charge. In the case of isomeric 5-nitro-isocarbostyril the situation changes to near opposite – the electron density redistributes from the heterocyclic unit to annealed benzene ring, in which the concrete NO_2 -group is not the main electron acceptor. Totally, at


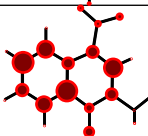
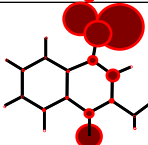
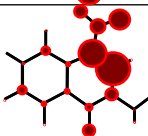

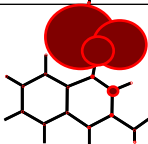
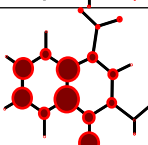
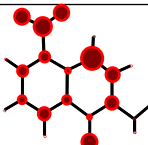
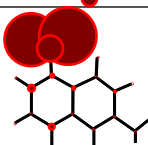
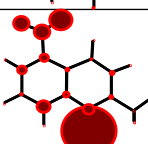

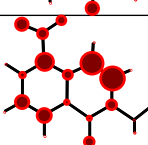
electronic excitation of compound III, electron density redistribution reaches up to $0.78 e$. This allows us to consider the more expressed effect of the introduced nitro group in position 5. And this statement is qualitatively supported by the experimental absorption spectra – compound III has a longer-wavelength position of the S_0 - S_1 band compared to compound II, however, electronic transition with higher charge-transfer character has lower intensity.

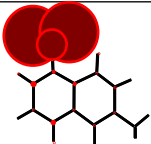
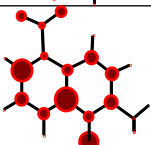
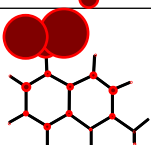
The next electronic transition of both nitro-substituted compounds has “isocarbostyryl nature”, its localization looks like that for unsubstituted molecule I.

Another feature of the calculated spectra are positions of $n\pi^*$ bands. Such electronic transitions and excited states formed in such a way are typical to functional groups with unshared electron pairs: amide carbonyl and nitro groups in the title molecule. Energies of the carbonyl $n\pi^*$ states are quite high owing to the influence of neighboring electronegative N atom. They can not influence the formation of fluorescent characteristics, contrary to low-energetic $n\pi^*$ states of NO_2 moiety. That is why, the latter are in focus of this investigation. Especially this is important to triplet states of $n\pi^*$ type, they are characterized by increased spin-orbit interaction with higher lying singlet $\pi\pi^*$ states of the molecules on study and can be a reason for high rates of intersystem crossing (ISC), the main factor of radiationless decay in (hetero)aromatic organic molecules.

Table 1. Calculated several long-wavelength electronic transitions in UV/Vis absorption spectra of title isocarbostyryls (TDDFT, b3lyp/cc-pvdz) and the results of their ESSA analyses.

Transition	Energy (WN/WL) cm^{-1}/nm	Intensity	Localization	$\Delta\mu$ (D)	SOC cm^{-1}
Compound I					
S_0 - S_1 , $\pi\pi^*$	33330/300	0.049		6.04	-
S_0 - S_2 , $\pi\pi^*$	35184/284	0.170		5.34	-
S_0 - S_3 , $n\pi^*$ C=O	37580/266	0.0002		9.2	-
S_0 - T_1 , $\pi\pi^*$	23730/421	forbidden		1.12	0
S_0 - T_2 , $\pi\pi^*$	26150/382	forbidden		4.72	0
S_0 - T_4 , $n\pi^*$ C=O	34730/288	forbidden		8.03	16
Compound II					
S_0 - S_1 , $\pi\pi^*$	29960/334	0.142		9.79	-

$S_0-S_2, n\pi^*$ NO_2	30810/325	0		4.46	-
$S_0-S_3, \pi\pi^*$	34630/289	0.031		2.74	-
$S_0-S_6, n\pi^*$ NO_2	35670/280	0		2.03	-
$S_0-T_1, \pi\pi^*$	20950/477	forbidden		5.02	0.03
$S_0-T_2, n\pi^*$ NO_2	24190/413	forbidden		3.24	0.06
$S_0-T_3, n\pi^*$	24760/404	forbidden		4.04	9.5
$S_0-T_4, \pi\pi^*$ NO_2	25440/393	forbidden		1.47	0.06
Compound III					
$S_0-S_1, \pi\pi^*$	25110/398	0.097		13.04	-
$S_0-S_2, n\pi^*$ NO_2	29880/335	0.003		3.74	-
$S_0-S_3, n\pi^*$ $C=O$	32590/307	0		4.26	-
$S_0-S_5, n\pi^*$ NO_2	34650/289	0.008		0.73	-
$S_0-T_1, \pi\pi^*$	20020/500	forbidden		6.74	0.19

S_0 - T_2 , $n\pi^*$ NO ₂	23140/432	forbidden		3.12	1.08
S_0 - T_3 , $\pi\pi^*$	24760/404	forbidden		3.64	1.65
S_0 - T_4 , $n\pi^*$ NO ₂	25440/393	forbidden		2.49	3.09

Intensity = oscillator strength of given electronic transition.

$\Delta\mu$ – vector difference of the excited state and the ground state dipole moments of a molecule. High values for $n\pi^*$ are owing to a diametrically opposite change in the excited state dipole moment spatial direction in respect to that in the ground state. Normally polarity of $n\pi^*$ states are lower than that for $\pi\pi^*$ ones.

SOC – spin-orbit coupling between the fluorescent state S_1 and a given triplet state.

Table 1 contains data mainly for the lowest excited singlet (fluorescent) state S_1 and several singlet and triplet $n\pi^*$ states, which are important for molecular photophysics.

For unsubstituted compound I, lowest excited singlet state is of $\pi\pi^*$ origin, as the next singlet state S_2 . They are localized on carbon and nitrogen atoms of isoquinolone core. S_3 is the $n\pi^*$ state of carbonyl group, at its formation electron density redistributes from the lone pairs of its oxygen atom to neighboring carbon atoms. Analogous triplet $n\pi^*$ state is T_4 , it is characterized by significant spin-orbit coupling with S_1 state, thus intersystem crossing (ISC) between them should be rather efficient. However, by the energy $T_4(n\pi^*)$ state lies ~ 1400 cm^{-1} above the fluorescent state S_1 , so ISC between them can only be thermally activated. By this reason, compound I is fluorescent, however its quantum yield does not exceed 0.1 at room temperature.

Introduction of nitro-group in positions 4 or 5 of isoquinolone core causes appearance of two additional $n\pi^*$ states, localized on NO₂-group. For each of them, electron density redistributes from lone pairs of oxygen atoms to neighboring nitrogen and carbon atoms. Initially, there should be two isoenergetic levels, however in reality they are energetically splitted to avoid degeneration.

Excited $\pi\pi^*$ states of compounds II and III have analogous localization with the core isoquinolone molecule, probably, except S_1 states, which have significant contribution of (π -bonds of) nitro groups, which enlarges the isoquinolone conjugated system. Generally, this results in the lowering of an energy, and the discussed cases are not the exception. The effect of NO₂ group introduction is ~ 3000 cm^{-1} for S_1 state of compound II and ~ 8000 cm^{-1} for compound III in comparison with unsubstituted isoquinolone. Probably, this is a consequence of higher charge-transfer character of S_0 - S_1 electronic transition in molecule III.

In calculated absorption spectra of compound II nitro group $n\pi^*$ levels are S_2 and S_6 both lying above the S_1 state. Triplet $n\pi^*$ states are significantly less splitted in energy (< 1000 cm^{-1}). As it was already reported in one of our previous papers [25], only one of the discussed $T_{n\pi^*}(\text{NO}_2)$ demonstrates high spin-orbit coupling with singlet $\pi\pi^*$ states, resulting in higher ISC rates and finally – fluorescence quenching. The same is typical to compound II, which demonstrates increased spin-orbit interaction ($\beta=9.5$ cm^{-1}) of T_3 state with S_1 . The ISC in this case should be rather rapid, moreover, triplet $n\pi^*$ lies substantially below S_1 state. ISC rate can be roughly estimated by the Robinson-Frosch equation, $k_{\text{ISC}} \sim 0.71 \cdot 10^{12} \cdot \beta^2 \cdot \exp(-0.25 \cdot \Delta v^{0.4})$, [40] and is equal in this case to $3.1 \cdot 10^{10}$ s^{-1} . Owing to relatively slow fluorescence emission (estimated as $k_f \sim 2 \cdot f \cdot \nu^2 / 3$, $8.5 \cdot 10^7$ s^{-1}), the resulting quantum yield of II should be less than 1%. In reality, no fluorescence was detected for compound II at all. The above estimations are conducted *in vacuo*, any solvatochromic lowering of S_1 state decreases its energy gap with $T_{n\pi^*}(\text{NO}_2)$ and correspondently strengthens ISC.

Compound III has analogous location of its nitro group $n\pi^*$ levels, while as spin-orbit coupling between S_1 and both $T_{n\pi^*}(\text{NO}_2)$ states is weaker (correspondently, 1 and 3 cm^{-1} for low-lying and higher-energetic triplet $n\pi^*$, Table 1). Rough estimation of ISC rate ($\sim 6 \cdot 10^{11}$ s^{-1}) results in this case in

a very low quantum yield. Indeed, compound III is not fluorescent in non-polar media. However, high solvatochromism rapidly decreases S_1 state energy, it downshifts lower than practically solvent-insensitive triplet $n\pi^*$ states, this increases fluorescence quantum yield of compound III [9] in solvents of intermediate-to-high polarity (ethyl acetate, acetone, acetonitrile). Inversion of singlet and triplet excited state of different orbital character usually leads to improvement of fluorescent characteristics.

The molecular geometry of structurally relaxed electronically excited molecule of compound III estimated in TDDFT scheme does not change principally: the angle between nitro group and isoquinolone core remains nearly the same. However, the energy of structurally relaxed fluorescent state lowers dramatically – up to 20800 cm^{-1} ($\Delta v \sim 5000\text{ cm}^{-1}$). Below the lowest excited singlet state remains only one $n\pi^*$ state located on the nitro-group, thus ISC rate falls to $\sim 5 \cdot 10^{10}\text{ s}^{-1}$ (Robinson-Frosch) and the quantum yield of compound III even without accounting of additional solvatochromic effects should increase on at least an order of magnitude.

Conclusions

4- and 5-nitro substituted isoquinolones were reconsidered theoretically basing on TDDFT calculations aimed to locate the singlet and triplet NO_2 -groups $n\pi^*$ states and elucidate their spin-spin coupling with the potentially fluorescent S_1 $\pi\pi^*$ state of title compounds.

Difference in fluorescent properties of isomeric 4- and 5-derivatives were attributed to:

- 1) lower energy of S_1 state of compound III and its relative location in respect to $T_{n\pi^*}(\text{NO}_2)$,
- 2) its more pronounced solvatochromism owing to an expressed S_1 state charge-transfer character and
- 3) lesser spin-orbit coupling with $n\pi^*$ states of nitro groups.

References

1. Fernau A. Über isocarbostyryl. *Monatsh. Chem.* **1893**, 14 (1), 59-70. <https://doi.org/10.1007/BF01517857>
2. Wibaut J. P., Haaijman P. W. On a remarkable formation of isocarbostyryl from isoquinoline. *Rec. Trav. Chim.* **1943**, 62 (7), 466-468. <https://doi.org/10.1002/recl.19430620710>
3. Horning D. E., Lacasse G., Muchowski J. M. Isocarbostyryls. I. Electrophilic substitution reactions. *Canad. Journ. Chem.* **1971**, 49 (17), 2785-2796. <https://doi.org/10.1139/v71-464>
4. Horning D. E., Lacasse G., Muchowski J. M. Isocarbostyryls. II. The conversion of 2-methyl-4-acyl-5-nitroisocarbostyryls to 2-substituted indole-4-carboxylic acids. *Canad. Journ. Chem.* **1971**, 49 (17), 2797-2802. <https://doi.org/10.1139/v71-465>
5. Ghosal S., Singh S., Kumar Y., Srivastava R. S. Isocarbostyryl alkaloids from *Haemanthus kalbreyeri*. *Phytochem.* **1989**, 28 (2), 611-613. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(89\)80061-5](https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)80061-5)
6. Ji Y. B., Zheng J., Chen N., Song D. X., Dong Y., Wang B. F. In *Isocarbostyryl alkaloids and their derivatives as promising antitumor agents*, Applied Mechanics and Materials, 2013; pp 3150-3153. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.411-414.3150>
7. Krane B. D., Shamma M. The isoquinolone alkaloids. *Journ. Natur. Prod.* **1982**, 45 (4), 377-384. <https://doi.org/10.1021/np50022a001>
8. Doroshenko A. O., Ponomarev O. A., Mitina V. G. Theoretical approach to the problem of finding effective luminophors in the isocarbostyryl series. *Theor. Exper. Chem.* **1988**, 24 (460-464), 460. <https://doi.org/10.1007/BF00535122>
9. Doroshenko A. O., Ponomarev O. A., Mitina V. G., Ivanov V. V. Luminescence-spectral characteristics of nitro derivatives of 1(2h)-isoquinolone. *Theor. Exper. Chem.* **1988**, 24 (5), 581-586. <https://doi.org/10.1007/BF00534426>
10. Henry R. A., Heller C. A., Moore D. W. Preparation and fluorescence of substituted 2-methyl-1-isoquinolones. *Journ. Org. Chem.* **1975**, 40 (12), 1760-1766. <https://doi.org/10.1021/jo00900a018>
11. Niko Y., Konishi G.-i. Molecular design of highly fluorescent dyes. *Journ. Synth. Org. Chem. Japan* **2012**, 70 (9), 918-927. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.70.918>
12. Lippert E. Spektroskopische untersuchung der fluoreszenz von nitroverbindungen. *Z. Phys. Chem.* **1954**, 2 328-35. https://doi.org/10.1524/zpch.1954.2.5_6.328
13. Lippert E., Kelm J. Spektroskopische untersuchungen über die rolle des käfig-effektes bei der prädissoziation aromatischer nitroverbindungen. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61 (1), 279-285. <https://doi.org/10.1002/hlca.19780610125>

14. Zugazagoitia J. S., Almora-Díaz C. X., Peon J. Ultrafast intersystem crossing in 1-nitronaphthalene. An experimental and computational study. *Journ. Phys. Chem. A* **2008**, *112* (3), 358-365. <https://doi.org/10.1021/jp074809a>
15. Plaza-Medina E. F., Rodríguez-Córdoba W., Morales-Cueto R., Peon J. Primary photochemistry of nitrated aromatic compounds: Excited-state dynamics and no· dissociation from 9-nitroanthracene. *Journ. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (5), 577-585. <https://doi.org/10.1021/jp109041y>
16. Mewes J.-M., Jovanovic V., Marian C. M., Dreuw A. On the molecular mechanism of non-radiative decay of nitrobenzene and the unforeseen challenges this simple molecule holds for electronic structure theory. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* 12393-12406. <https://doi.org/10.1039/C4CP01232A>
17. Giussani A., Worth G. A. Insights into the complex photophysics and photochemistry of the simplest nitroaromatic compound: A caspt2//casscf study on nitrobenzene. *Journ. Chem. Theor. Comput.* **2017**, *13* (6), 2777-2788. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.6b01149>
18. Guzmán-Méndez Ó., Reza M. M., Meza B., Jara-Cortés J., Peón J. Solvent effects on the singlet-triplet couplings in nitroaromatic compounds. *Journ. Phys. Chem. B* **2023**, *127* (25), 5655-5667. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c01143>
19. Vörös D., Mai S. Role of ultrafast internal conversion and intersystem crossing in the nonadiabatic relaxation dynamics of ortho-nitrobenzaldehyde. *Journ. Phys. Chem. A* **2023**. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.3c02899>
20. El-Sayed M. A. Spin-orbit coupling and the radiationless processes in nitrogen heterocyclics. *J. Chem. Phys.* **1963**, *38* (12), 2834-2838. <https://doi.org/10.1063/1.1733610>
21. Lower S. K., El-Sayed M. A. The triplet state and molecular electronic processes in organic molecules. *Chem. Rev.* **1966**, *66* (2), 199-241. <https://doi.org/10.1021/cr60240a004>
22. El-Sayed M. A. Triplet state. Its radiative and nonradiative properties. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1* (1), 8-16. <https://doi.org/10.1021/ar50001a002>
23. Chen M.-C., Chen D.-G., Chou P.-T. Fluorescent chromophores containing the nitro group: Relatively unexplored emissive properties. *ChemPlusChem* **2021**, *86* (1), 11-27. <https://doi.org/10.1002/cplu.202000592>
24. Poronik Y. M., Sadowski B., Szycha K., Quina F. H., Vullev V. I., Gryko D. T. Revisiting the non-fluorescence of nitroaromatics: Presumption versus reality. *Journ. Mater. Chem. C* **2022**, *10* (8), 2870-2904. <https://doi.org/10.1039/D1TC05423F>
25. Chumak A. Y., Mudrak V. O., Kotlyar V. M., Doroshenko A. O. 4'-nitroflavonol fluorescence: Excited state intramolecular proton transfer reaction from the non-emissive excited state. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2021**, *406* 112978. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112978>
26. Glushkov V. A., Shklyayev Y. V. Synthesis of 1(2h)-isoquinolones. (review). *Chem. Heterocyclic Comp.* **2001**, *37* (6), 663-687.
27. Siano D. B., Metzler D. E. Band shapes of the electronic spectra of complex molecules. *Journ. Chem. Phys.* **1969**, *51* (5), 1856-1861. <https://doi.org/10.1063/1.1672270>
28. Dunning T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *Journ. Chem. Phys.* **1989**, *90* (2), 1007-1023. <https://doi.org/10.1063/1.456153>
29. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. Iii. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648-5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
30. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. J., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J. *Gaussian 09, revision b.01*, Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2010.

31. Bader R. F. W. Atoms in molecules. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18* (1), 15-18. <https://doi.org/10.1021/ar00109a003>
32. Bader R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (5), 893-928. <https://doi.org/10.1021/cr00005a013>
33. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285* (3), 170-173. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00036-0)
34. Luzanov A. V., Zhikol O. A. Electron invariants and excited state structural analysis for electronic transitions within cis, rpa, and tddft models. *Int. J. Quant. Chem.* **2009**, *110* (4), 902-924. <https://doi.org/10.1002/qua.22041>
35. Luzanov A. V., Zhikol O. A. Excited state structural analysis: Tddft and related models. In *Practical aspects of computational chemistry i*, Leszczynski, J.; Shukla, M. K., Eds. Springer: Dordrecht, 2011. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-007-0919-5_14
36. Bylaska E. J., de Jong W. A., Govind N., Kowalski K., Straatsma T. P., Valiev M., Wang D., Apra E., Windus T. L., Hammond J., Nichols P., Hirata S., Hackler M. T., Zhao Y., Fan P.-D., Harrison R. J., Dupuis M., Smith D. M. A., Nieplocha J., Tipparaju V., Krishnan M., Wu Q., Van Voorhis T., Auer A. A., Nooijen M., Brown E., Cisneros G., Fann G. I., Fruchtl H., Garza J., Hirao K., Kendall R., Nichols J. A., Tsemekhman K., Wolinski K., Anchell J., Bernholdt D., Borowski P., Clark T., Clerc D., Dachsel H., Deegan M., Dyall K., Elwood D., Glendening E., Gutowski M., Hess A., Jaffe, Johnson B., Ju J., Kobayashi R., Kutteh R., Lin Z., Littlefield R., Long X., Meng B., Nakajima T., Niu S., Pollack L., Rosing M., Sandrone G., Stave M., Taylor H., Thomas G., van Lenthe J., Wong A., Zhang Z. *Nwchem, a computational chemistry package for parallel computers, version 5.1*, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington, 99352-0999, USA: 2007.
37. Neese F. The ORCA program system. *WIREs Comp. Molec. Sci.* **2012**, *2* (1), 73-78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
38. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. The ORCA quantum chemistry program package. *Journ. Chem. Phys.* **2020**, *152* (22). <https://doi.org/10.1063/5.0004608>
39. Bader R. F. W. A bond path: A universal indicator of bonded interactions. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102* (37), 7314-7323. <https://doi.org/10.1021/jp981794v>
40. Robinson G. W., Frosch R. P. Electronic excitation transfer and relaxation. *J. Chem. Phys.* **1963**, *38* (5), 1187-1205. <https://doi.org/10.1063/1.1733823>

Received 27.09.2022

Accepted 29.11.2022

Л.В. Чепелева, А.О. Дорошенко. НОВИЙ АНАЛІЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 4- ТА 5-НІТРОПОХІДНИХ ІЗОКАРБОСТИРИЛУ.

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

Спектральні характеристики 4- і 5-нітрозаміщених ізокарбостирилів (I, ізохінолін-2Н-1-онів) були досліджені нашою науковою групою декілька десятиліть тому. Ці відносно невеликі за розмірами молекули продемонстрували незвичайну спектральну поведінку: вони були високосольватохромними, а 5-нітро-I демонстрував помітну флуоресценцію у розчинниках середньої та високої полярності. Ультрафіолетові спектри поглинання заголовних сполук були досліджені у той час експериментально, а також і теоретично, але на досить низькому рівні квантової теорії (π-електронне наближення). Метою даної публікації є більш глибокий аналіз на рівні DFT/TDDFT з урахуванням ππ* станів, локалізованих на нітрогрупі, а також оціночні розрахунки спін-орбітального зв'язку нижнього синглетного стану та триплетних ππ* рівнів NO₂-групи, а також оцінка швидкості безвипромінювального процесу інтеркомбінаційної конверсії (ISC), який у значному ступені регулює флуоресцентні властивості нітро-заміщених ароматичних сполук.

Ключові слова: ізохінолін-2Н-1-он, ізокарбостирил, нітрогрупа, спектри поглинання та флуоресценції в УФ та видимому діапазонах, безвипромінювальний розпад, інтеркомбінаційна конверсія, метод ESSA.

Надіслано до редакції 27.09.2022

Прийнято до друку 29.11.2022

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

СОЛЬВАТОХРОМІЯ БАРВНИКА НІЛЬСЬКИЙ ЧЕРВОНИЙ. TD-DFT РОЗРАХУНКИ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДАНІ

І. В. Христенко^а, В. В. Іванов^б

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

a) ✉ khristenko@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0001-7227-8333>

b) ✉ vivanov@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0003-2297-9048>

В роботі розглянуто проблему теоретичного (квантово-хімічного) опису електронних спектрів поглинання і, зокрема, сольватохромії, відомого барвника Нільського Червоного. В особливості розглянуто питання щодо використання часовозалежної теорії функціоналу густини TD-DFT. В роботі досліджено низку популярних функціоналів, яка включає B3LYP, CAM-B3LYP, M06-L, M06-2X, PBE, BMK та wB97XD. Використовувався стандартний базис АО із поляризаційними і дифузними функціями – 6-31+G(d,p). Для опису ефектів середовища, розглянуто три поширені моделі, що ґрунтуються на поляризаційно-континуальному підході. Серед них метод заданого стану (*State Specific, SS*), метод лінійного відгуку (*Linear Response, LR*) і так звана універсальна сольватаційна модель (*Solvation Model Density, SMD*). Встановлено, що загалом основна маса функціоналів здатна якісно описати спектральні властивості барвника. Для дослідженої системи найкращі результати опису ефектів сольватації було досягнуто в рамках методу SMD в функціоналах M06-L та B3LYP.

Ключові слова: Нільський червоний, теорія функціоналу густини, функціонал густини, ефекти середовища.

Барвники бензо[α]феноксазинового ряду (рис. 1, А) привертають увагу дослідників завдяки своїм оптичним властивостям та їх ліпофільній природі. Компактна ароматична структура забезпечує потужну флуоресценцію та фотостабільність, що і обумовлює їх широкий спектр використання в біохімічних та медичних дослідженнях. [1-4] Починаючи з 1896 року, коли Richard Möhlau та Karl Uhlmann, [5] повідомили про синтез оксазинових барвників, продовжується робота по створенню синтетичних барвників даного ряду. [2-3,6].

Серед представників даного класу сполук, одним із найбільш важливих у практичному сенсі, є Нільський червоний (*Nile Red, NR*, рис. 1, В). Він знайшов використання в різних галузях науки і техніки – при фарбуванні клітин та тканин для візуалізації та дослідження клітинних процесів; в практиці хімічного аналізу, в харчовій промисловості тощо [2,7-8]. Молекула NR, на відміну від деяких інших представників цього ряду барвників, не має загального заряду, у водному середовищі має незначну розчинність та не проявляє флуоресценції, але інтенсивно флуоресцює і має високий квантовий вихід в апротонних середовищах. Хромофор NR чутливий до зміни полярності середовища та діелектричної проникності.

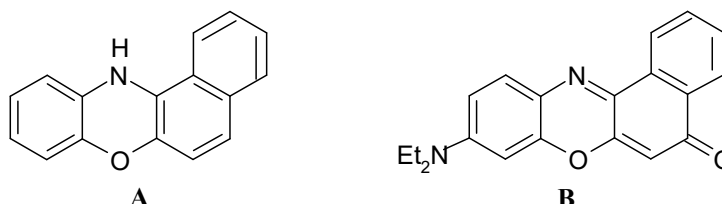


Рис. 1. Структура бензо[α]феноксазинових барвників (А - бензо[α]феноксазин, В – нільський червоний)
Fig. 1. Structure of benzo[α]phenoxazine dyes (A - benzo[α]phenoxazine, B - Nile red)

Залежність оптичних властивостей барвника від природи розчинника робить його перспективним зондом для аналізу різних середовищ. При цьому суттєва різниця у взаємодії барвника із зовнішнім середовищем різної природи, веде до певних, виражених, проявів со-

льватохромії **NR**, що потребує дослідження адекватності розрахункових квантово-хімічних методів опису спектральних властивостей.

В представленій роботі було проведено дослідження оптичного поглинання **NR** в ряду розчинників та розрахунки відповідних спектральних характеристик барвника. Основна мета роботи полягала в порівнянні результатів розрахунку сольватохромних зсувів, отриманих різними методами на основі теорії функціонала густини (*Density Functional Theory*, DFT). Було розглянуто ряд функціоналів DFT – B3LYP, CAM-B3LYP, PBE, M06-2x, M06-L, BMK, та wB97XD, які зазвичай використовують в спектральних дослідженнях. Електронно-збуджені стани розраховувались в рамках так званої часово-залежної теорії DFT (*Time Dependent DFT*, TD-DFT) [9, 10]. Перед TD-DFT розрахунками проводилась повна оптимізація геометрії **NR** в заданому функціоналі. Для розрахунків було обрано базис 6-31+G(d,p), який, згідно нашим попередніми оцінкам, продемонстрував добру узгодженість із експериментальними даними і стабільність результатів розрахунку відносно переходу до більш розвиненого базису. Так, для розрахунку B3LYP/6-31+G(d,p)/SMD¹ (розчинник – етанол) отримали довжину хвилі поглинання $\lambda=530$ нм, тоді як для B3LYP/6-31++G(2d,2p)/SMD $\lambda=527$ нм.

Усі розрахунки було проведено за допомогою програмного комплексу Gaussian 09 [11]. Для автоматизації розрахунків створено програму на скриптовій мові Python-3, яка дозволяє одночасно провести розрахунки в повному наборі розчинників і функціоналів.

Для урахування ефектів середовища в роботі використали поляризаційно-континуальну модель (*polarizable-continual model*, PCM), в рамках якої розчинник розглядається як ізотропне середовище, що характеризується набором макрохарактеристик. Для розрахунку спектральних властивостей, при наявності середовища, використано метод лінійного відгуку (*Linear Response*, LR) та метод заданого стану (*State Specific*, SS) [12,13]. Загальною рисою цих підходів є початковий PCM-розрахунок основного стану. При цьому в основному стані геометрія є оптимізованою, і, у купі з електронним розподілом, рівноважна із середовищем. При розрахунках швидких процесів електронних збуджень внесок в енергію збудження визначається «нерівноважними» ефектами, які пов'язані із електронною поляризацією.

В звичайній теорії LR, для опису швидких ефектів релаксації розчинника за рахунок зміни електронного розподілу розчиненої речовини, використовують підхід, який є загальним для усіх можливих станів. Цей підхід наближено включає внесок в енергію збудження за рахунок дисперсійних ефектів «барвник – розчинник». Відзначимо, що існує також коригований LR підхід (cLR) який точніше ураховує дисперсійні складові [12]. cLR програмно реалізовано в пізніших версіях Gaussian.

Натомість, в методі SS, для кожного стану, розраховується індивідуальний потенціал реактивного поля, який ураховує дисперсійні складові [13,14]. Такий підхід веде до «зовнішнього» ітераційного циклу, що включає послідовність розрахунків «основний стан – збуджений стан» для того щоб отримати електронний розподіл у заданому збудженому стані, який, в свою чергу, є узгодженим із поляризованим середовищем. Метод SS вимагає значних комп'ютерних ресурсів у порівнянні з LR.

В роботі також використовували сучасну популярну «*Solvation Model Density*» (SMD) PCM модель [15,16]. Модель SMD позиціонується, як універсальна сольватаційна модель в якій, серед інших особливостей, використовується повна карта електронної густини розчиненої речовини, а не лише визначення часткових атомних зарядів. Серед параметрів моделі SMD крім діелектричних сприйнятливостей розчинник характеризується також поверхневим натягом та параметрами кислотності та основності. Ми використовували SMD в варіанті LR.

Загалом, було розглянуто тридцять розчинників. Їх набір, із відповідними макрохарактеристиками (ϵ_0 , $\epsilon_\infty = n^2$), а також енергії електронного збудження **NR** $E(T)$, ккал/моль представлено в табл. 1. Діелектричні параметри, які наведені в таблиці, було вилучено з результатів розрахунків програми Gaussian 09, експериментальні дані щодо енергій поглинання **NR** були взяті з роботи [17].

Результати розрахунків поглинання, $E(T)$, в різних функціоналах та методах урахування ефектів розчинника, було зіставлено з експериментальними даними. Відповідні статистичні дані сконцентровано в табл. 2. Серед них представлено коефіцієнт детермінації за Пірсоном (R^2),

¹ Пояснення щодо методу SMD дивись нижче.

стандартне відхилення (SD) та коефіцієнт асиметрії (*Asymm*). Останню величину було розраховано за формулою:

$$Asymm = \sum_i^N (E(T)_i^{exp} - E(T)_i^{theor}) / N \quad (1)$$

де $E(T)_i^{exp}$ та $E(T)_i^{theor}$ – експериментальна та розрахована енергія збудження відповідно для *i*-того розчинника (ккал/моль), *N* – об'єм вибірки розчинників. Очевидно, що близька до нуля величина *Asymm* вказує на збалансованість розрахункової похибки відносно переоцінки та недооцінки теоретичних значень.

Таблиця 1. Розчинники, їх діелектричні макрохарактеристики і експериментальні дані щодо енергій електронних збуджень NR у відповідних розчинниках

Table 1. Solvents, their dielectric macrocharacteristics and experimental data on the energies of NR electronic excitations in the corresponding solvents

№	Розчинник	ϵ_0	n^2	$E(T)$, ккал/моль
1	n-Pentane	1.8371	1.842806	59.12
2	n-Hexane	1.89	1.375	59.02
3	Cyclohexane	2.02	1.426	58.64
4	Triethylamine	2.3832	1.962801	57.88
5	Benzonitrile	25.592	2.337535	52.44
6	Diethylether	4.24	1.829527	56.68
7	Dioxane	2.2099	2.023222	55.37
8	Tetrahydrofuran	7.4257	1.974025	54.19
9	Acetone	20.493	1.846337	54.00
10	Acetonitrile	35.688	1.806874	53.78
11	NN-Dimethylformamide	37.219	2.04633	52.83
12	Dimethylsulfoxide	46.826	2.007889	52.06
13	2-Methyl-2-propanol	12.47	1.925989	53.29
14	n-Butanol	17.332	1.95804	52.21
15	2-Propanol	19.264	1.897782	53.02
16	Ethanol	24.852	1.852593	52.14
17	Methanol	32.613	1.765709	52.02
18	Formamide	108.94	2.094388	50.51
19	Carbotetrachloride	2.228	2.131892	57.50
20	Nitromethane	36.562	1.909095	52.75
21	Chloroform	4.7113	2.090627	53.18
22	Dichloromethane	8.93	2.028346	53.42
23	Dichloroethane	10.125	2.087447	53.29
24	Mesitylene	2.265	2.2482	56.41
25	Fluorobenzene	5.42	2.156199	53.89
26	Pyridine	12.978	2.27859	52.79
27	Toluene	2.3741	2.238315	54.81
28	Benzene	2.2706	2.253301	54.42
29	Chlorobenzene	5.6968	2.322881	53.34
30	Nitrobenzene	34.809	2.421758	52.25

Із отриманих даних, що представлені в табл. 2, можна бачити що загалом, усі функціонали, демонструють близькі результати для енергій збуджень відповідно до експериментальних даних. Для двох «конкуруючих» методів LR та SS за коефіцієнтом детермінації (критерій R^2) перевагу в точності має метод LR, в той час як за стандартним відхиленням (SD) точнішим є метод SS. За критерієм R^2 SMD виявляється кращим ніж LR та SS.

Таблиця 2. Параметри відповідності розрахованих і експериментальних енергій збудження **NR** в різних розчинниках

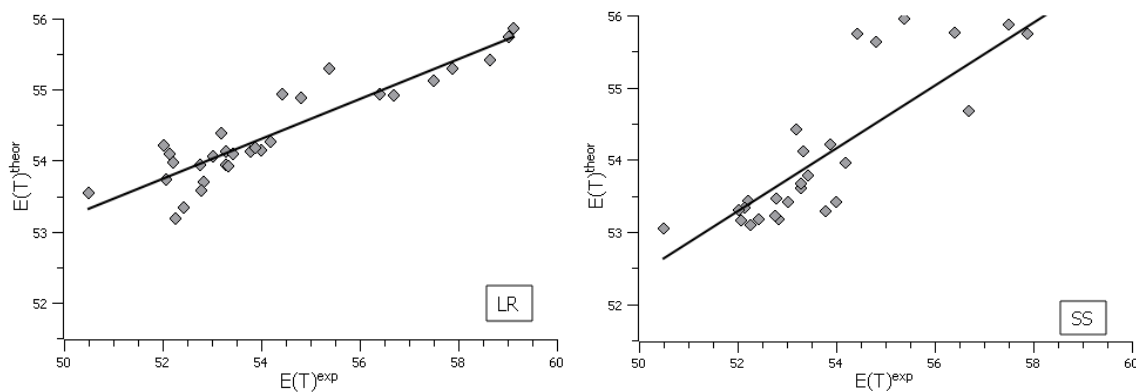
Table 2. Correspondence parameters of calculated and experimental **NR** excitation energies in various solvents

Функціонал	Метод	R ²	SD	<i>Asymm</i>
B3LYP	LR	0.8446	2.3	-1.8
	SS	0.8081	1.8	-1.4
	SMD	0.8880	1.5	-0.9
CAM-B3LYP	LR	0.8417	9.5	-9.5
	SS	0.8141	8.0	-8.0
	SMD	0.8579	8.5	-8.4
BMK	LR	0.8438	7.9	-7.8
	SS	0.8108	6.9	-6.9
	SMD	0.8721	6.9	-6.8
M06-2x	LR	0.8415	9.6	-9.5
	SS	0.8153	7.9	-7.9
	SMD	0.8585	8.5	-8.4
M06-L	LR	0.8347	1.7	-0.1
	SS	0.7779	1.4	0
	SMD	0.8985	1.6	0.63
PBE	LR	0.8448	4.0	-3.7
	SS	0.8082	3.5	-3.3
	SMD	0.8864	3.0	-2.7
wB97XD	LR	0.8418	10.2	-10.2
	SS	0.8133	8.8	-8.8
	SMD	0.8547	9.2	-9.2

За критерієм R² найкращі результати в методі LR отримано в функціоналах B3LYP та PBE, в методі SS – M06-2x, а в методі SMD – M06-L. За критерієм *Asymm* кращі результати отримані в методах LR, SS та SMD відповідно для функціоналів B3LYP, M06-2x та M06-L. Відносно великі від’ємні значення *Asymm* для функціоналів CAM-B3LYP, BMK, M06-2x та wB97XD вказують, у середньому, на переоцінку енергій збуджень.

Зауважимо однак, що результати популярного функціоналу B3LYP доволі близькі до формально «кращого» функціоналу M06-L, хоч дещо і гірші для SMD розрахунків.

Залежності «теорія – експеримент» в функціоналі із найкращими результатами для методу SMD наведено на рис. 2 та в табл. 3. Тут можна бачити, що теоретичні, розраховані в теорії TD-DFT результати $E(T)$, знаходяться в доброму якісному узгодженні із експериментальними даними. Виходячи з рис. 2 можна також принаймні візуально пересвідчитись, що в методі M06-L/SMD точки розташовані близько до лінії регресії. Значна величина R² = 0.8985 та досить малі значення SD = 1.6 та |*Asymm*| = 0.63 в цій серії розрахунків, характеризує метод як найточніший.



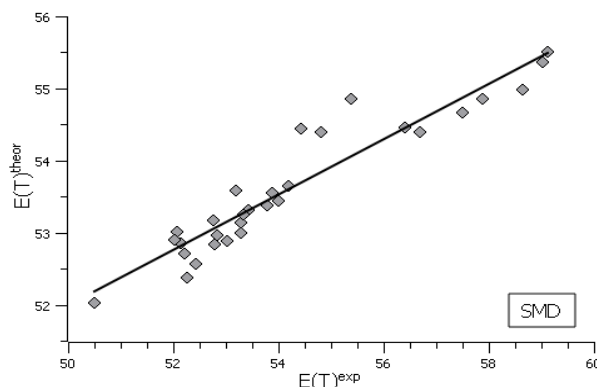


Рис. 2. Якісна картина відповідності розрахованих і експериментальних енергій збуджень в різних моделях урахування розчинника (функціонал M06-L, зліва направо LR та SS, нижче – SMD).

Fig. 2. Qualitative picture of the correspondence between calculated and experimental excitation energies in various models for accounting of the solvent (functional M06-L, from left to right: LR and SS, below – SMD).

Таблиця 3. Регресійні рівняння «теорія – експеримент», що описують енергії збудження **NR** в розчинниках для «кращого» функціоналу M06-L

Table 3. «Theory-experiment» regression equations describing **NR** excitation energies in solvents for the "best" functional M06-L

метод	рівняння	R ²
LR	$E(T)^{theor} = 0.28E(T)^{exp} + 39.12$	0.8347
SS	$E(T)^{theor} = 0.44E(T)^{exp} + 30.57$	0.7779
SMD	$E(T)^{theor} = 0.39E(T)^{exp} + 32.73$	0.8985

Певний інтерес складає також порівняння якості опису сольватохромії методами квантової хімії із явними аналітичними моделями. В таких моделях ураховано поляризацію середовища розчиненою речовиною і відповідне реактивне поле, що діє на розчинену речовину з боку розчинника. Існує ряд альтернативних формул, які описують сольватохромні зсуви в залежності від функції полярності розчинника (*solvent polarity function*, SPF), яка, в свою чергу, є функцією макроскопічних діелектричних параметрів (ϵ_0 , $\epsilon_\infty = n^2$). Низку таких функцій у контексті сольватохромії **NR** було досліджено в [18]. В представленій статті ми використовуємо формулу McRae [19] яку раніше було використано для опису сольватохромних зсувів **NR** [20]:

$$E(T)_{solv} = A_0 + A \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} + B \left(\frac{\epsilon_0 - 1}{\epsilon_0 + 2} - \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right). \quad (2)$$

За результатами наших розрахунків параметрів регресії A_0 , A , B , згідно поляризаційної моделі (2), для даних табл. 1 маємо:

$$A_0 = 63.48, \quad A = -32.99, \quad B = -6.83$$

$$R^2 = 0.8590, \quad SD = 0.9 \quad (3)$$

Отже, отримані дані, за якістю апроксимації експериментальних величин, непогано узгоджуються із результатами квантовохімічного моделювання (табл. 3). Відповідне графічне представлення «теорія – експеримент» (рис. 3) для моделі (2) якісно узгоджується із залежностями, що були представлені на рис. 2.

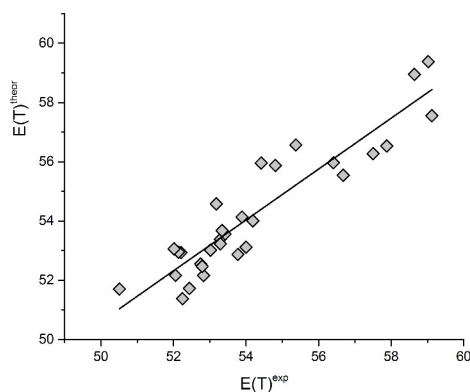


Рис. 3. Залежність «теорія – експеримент» для поляризаційної моделі (2)
 Fig. 3. Dependence «theory - experiment» for the polarization model (2)

Висновки

Не зважаючи на широкий набір квантовохімічних методів, що доступні для сучасних теоретичних досліджень молекулярних систем і комплексів, адекватний опис електронної будови і спектральних властивостей барвників досі є складною задачею. Особливо значною ця проблема проявляється в теорії функціоналу густини, яка є майже єдиним підходом для розрахунків спектральних властивостей великих спряжених барвників. Значна кількість функціоналів, неможливість їх загального ранжування за точністю опису відповідних обмінно-кореляційних ефектів, ускладнюється також необхідністю урахування ефектів середовища. Отже актуальною є задача проведення набору тестових досліджень відповідності розрахункових і експериментальних даних. Представлені в роботі результати DFT-розрахунків барвника нільський червоний, для якого відомий ряд експериментальних даних щодо електронних спектрів поглинання в різних розчинниках, дозволили дослідити характерні особливості поведінки різних функціоналів і методів урахування ефектів середовища. Встановлено зокрема, що якісно близькі результати можна отримати в усіх досліджених функціоналах для методів LR або SS, але найкращі результати для такого класу барвників можуть бути досягнуті в методах M06-L/SMD та B3LYP/SMD. При цьому з'ясувалось, що більш теоретично обґрунтований і складний у розрахунковому сенсі метод SS не дає значного покращення відповідності до експериментальних даних.

Подяки

Робота виконувалась за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України в рамках проекту «Дизайн та оптимізація функціональних нанодисперсних систем: ліофільні агрегати, біосумісні золі, гібридні матеріали, фотоелектричні перетворювачі», № держреєстрації 0122U001485.

Список літератури

1. Jose J., Burgess K. Benzophenoxazine-based fluorescent dyes for labeling biomolecules. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 11021-11037. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.08.056>
2. Martinez V., Henary M. Nile Red and Nile Blue: application and syntheses of structural analogues. *J. Chemistry a European*. **2016**, *22*, 13764-13782. <https://doi.org/10.1002/chem.201601570>
3. Rong X., Xu Z.-Y., Yan J.-W., Meng Z.-Z., Zhu B., Zhang L. Nile-red-based fluorescence probe for selective detection of biothiols, computational study, and application in cell imaging. *Molecules*. **2020**, *25*, 4718-4731. <https://doi.org/10.3390/molecules25204718>
4. Fam Tk. K., Klymchenko A. S., Collot M. Recent Advances in Fluorescent Probes for Lipid Droplets. *Materials*. **2018**, *11*, 1768. <https://doi.org/10.3390/ma11091768>

5. Möhlau R., Uhlmann K. Zur Kenntniss der Chinazin- und Oxazinfarbstoffe. *Liebigs Annalen der Chemie*. **1896**, 289, 90-130. <https://chemistry-urope.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1896/289/1>
6. Hornum M., Reinholdt P., Zaręba J. K., Jensen B. B., Wüstner D., Samoć M., Nielsen P., Kongsted J. One- and two-photon solvatochromism of the fluorescent dye Nile Red and its CF₃, F and Br-substituted analogues. *Photochemical & Photobiological Sciences*. **2020**, 19, 1382–1391. <https://doi.org/10.1039/D0PP00076K>
7. Erni-Cassola G., Gibson M. I., Thompson R. C., Christie-Oleza J. Lost, but found with Nile red; a novel method to detect and quantify small microplastics (20 µm – 1 mm) in environmental samples. *Environmental Science and Technology*. **2017**, 51(23), 13641-13648. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04512>
8. Sadak O., Sundramoorthy A. K., Gunasekaran S. Highly selective colorimetric and electrochemical sensing of iron (III) using Nile red functionalized graphene film. *Biosensors and Bioelectronics*. **2016**, 89(1), 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.04.073>
9. van Faassen M. Time-Dependent Current-Density-Functional Theory for Molecules. *International J. Mod. Physics B*. **2006**, 20 (24), 3419-3463. <https://doi.org/10.1142/S0217979206035679>
10. Ferrer N., Filatov M., Huix-Rotllant M., Londin. Springer International Publishing Switzerland. *Density-Functional Methods for Excited States*. **2016**, 481 p.
11. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
12. Cammi R., Cappelli C., Mennucci B., Tomasi J. (2009). Properties of Excited States of Molecules in Solution Described with Continuum Solvation Models. In: Leszczynski, J., Shukla, M. (eds) *Practical Aspects of Computational Chemistry*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2687-3_2
13. Improta R., Barone V., Scalman G., Frisch M. J. A state-specific polarizable continuum model time dependent density functional theory method for excited state calculations in solution. *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 054103. <https://doi.org/10.1063/1.2222364>
14. Cammi R., Corni S., Mennucci B., Tomasi J. Electronic excitation energies of molecules in solution: State specific and linear response methods for nonequilibrium continuum solvation models *J. Chem. Phys.* **2005**, 122, 104513. <https://doi.org/10.1063/1.1867373>
15. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B*. **2009**, 113, 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
16. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Sorting Out the Relative Contributions of Electrostatic Polarization, Dispersion, and Hydrogen Bonding to Solvatochromic Shifts on Vertical Electronic Excitation Energies. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 2829–2844. <https://doi.org/10.1021/ct100267s>
17. Mera-Adasme R., Rezende M. C., Domínguez M. On the physical-chemical nature of solvent polarizability and dipolarity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. **2020**, 229, 118008. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.118008>
18. Ghanadzadeh Gilani A., Moghadam M., Zakerhamidi M. S. Solvatochromism of Nile red in anisotropic media. *Dyes and Pigments*. **2012**, 92, 1052-1057. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2011.07.018>
19. McRae E. G., Theory of solvent effects on molecular electronic spectra. Frequency shifts. *J. Phys. Chem.* **1957**, 61(5), 562–572. <https://doi.org/10.1021/j150551a012>

20. Zuehlsdorff T. J., Haynes P. D., Payne M. C., Hine N. D. M., Predicting solvatochromic shifts and colors of a solvated organic dye: The example of Nile Red. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 124504. <https://doi.org/10.1063/1.4979196>

Надіслано до редакції 05.10.2022

Прийнято до друку 29.11.2022

I. V. Khristenko, V. V. Ivanov. NILE RED SOLVATOCHROMY. TD-DFT CALCULATIONS AND EXPERIMENTAL DATA

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

The problem of theoretical (quantum chemical) description of electronic absorption spectra and, in particular, solvatochromism, for a well-known Nile Red dye has been investigated. In particular, we consider the use of the time-dependent density functional theory TD-DFT. A number of popular functionals have been investigated, including B3LYP, CAM-B3LYP, M06-L, M06-2X, PBE, BMK, and wB97XD. The standard AO basis set with polarization and diffusion functions 6-31+G(d,p) was used. To describe the effects of the media, three common models based on the polarization-continuum approach were considered. These models include the State Specific (SS) method, the Linear Response (LR) method, and the so-called universal solvation model (Solvation Model Density, SMD). It was found that, in general, the bulk of the functionals are able to qualitative description of the spectral properties of the dye. For the studied system, the best results of the solvation effects descriptions were achieved using the SMD method with the M06-L and B3LYP functionals.

Keywords: Nile Red, density functional theory, density functionals, environmental effects.

Received 05.10.2022

Accepted 29.11.2022

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

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+} .

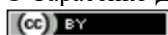
Ключові слова: тіазол, бензімідазол, гетероциклізація, спектрофотометрія, флуоресцентна спектроскопія, комплексоутворення.

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).

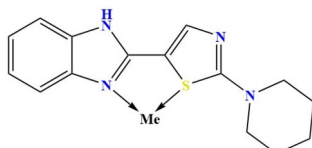


Рисунок 1. Схема утворення бідентатного комплексу 2-(піперидин-1-іл)-5-(бензімідазол-2-іл)тіазолу з іонами полівалентних металів.

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, який 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.

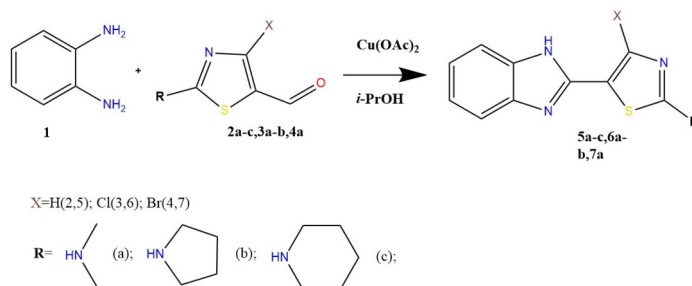


Схема 1. Одержання похідних 2-тіазол-5-ілбензімідазолу взаємодією *o*-фенілендіаміну з 5-формілтіазолами.
Scheme 1. Preparation of 2-thiazol-5-ylbenzimidazole derivatives by the interaction of *o*-phenylenediamine with 5-formylthiazoles.

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 піперидинового 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).

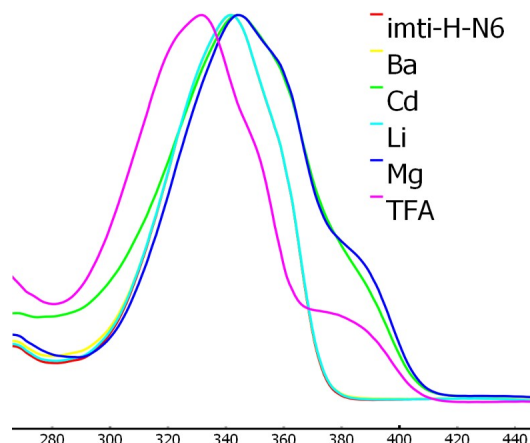


Рисунок 2. Спектри поглинання 2-(піперидин-1-іл)-5-(бензімідазол-2-іл)тіазолу та його комплексів з вибраними катіонами металів в ацетонітрилі.

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).

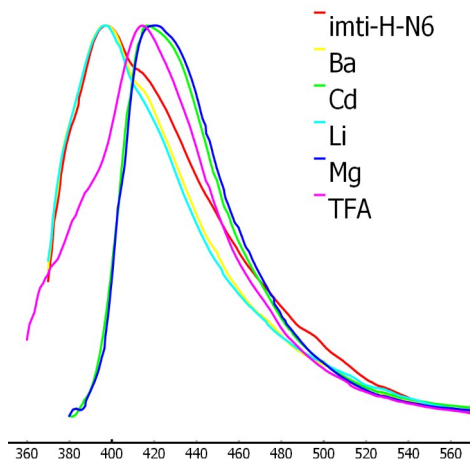


Рисунок 3. Спектр флуоресценції 2-(піперидин-1-іл)-5-(бензімідазол-2-іл)тіазолу та його комплексів з вибраними катіонами металів в ацетонитрилі.

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, основанийими 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 °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-d₆), 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). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): 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-d₆), 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). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): 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-d₆), 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). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): 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-d₆), 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). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): 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-d₆), 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). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): 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-d₆), 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). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆): 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

ЕТИЧНІ НОРМИ ПУБЛІКАЦІЇ НАУКОВИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ.

Редакційна колегія робить все можливе для дотримання етичних норм, прийнятих міжнародним науковим товариством, і для запобігання будь-яких порушень цих норм. Така політика є важливою умовою плідної участі журналу в розвитку цілісної системи знань в галузі хімії та суміжних галузях. Діяльність редакційної колегії значною мірою спирається на рекомендації Комітету з етики наукових публікацій (Committee of Publication Ethics), а також на цінний досвід міжнародних журналів та видавництв. Подання статті на розгляд означає, що вона містить отримані авторами нові нетривіальні наукові результати, які раніше не були опубліковані. Кожну статтю рецензують щонайменше два експерти, які мають усі можливості вільно висловити мотивовані критичні зауваження щодо рівня та ясності представлення матеріалу, його відповідності профілю журналу, новизни та достовірності результатів. Рекомендації рецензентів є основою для прийняття остаточного рішення щодо публікації статті. Якщо статтю прийнято, вона розміщується у відкритому доступі; авторські права зберігаються за авторами. За наявності будь-яких конфліктів інтересів (фінансових, академічних, персональних та інших), учасники процесу рецензування мають сповістити редакційну колегію про це. Всі питання, пов'язані з можливим плагіатом або фальсифікацією результатів ретельно обговорюються редакційною колегією, рівно як спори щодо авторства та доцільність роздроблення результатів на невеличкі статті. Доведені плагіат чи фальсифікація результатів є підставами для безумовного відхилення статті.

STATEMENT ON THE PUBLICATION ETHICS AND MALPRACTICE. The Editorial Board has been doing its best to keep the ethical standards adopted by the world scientific community and to prevent the publication malpractice of any kind. This policy is considered to be an imperative condition for the fruitful contribution of the journal in the development of the modern network of knowledge in chemistry and boundary fields. The activity of the Editorial Board in this respect is based, in particular, on the recommendations of the Committee of Publication Ethics and valuable practice of world-leading journals and publishers. The submission of a manuscript implies that it contains new significant scientific results obtained by authors that were never published before. Each paper is peer reviewed by at least two independent experts who are completely free to express their motivated critical comments on the level of the research, its novelty, reliability, readability and relevance to the journal scope. These comments are the background for the final decision about the paper. Once the manuscript is accepted, it becomes the open-access paper, and the copyright remains with authors. All participants of the review process are strongly asked to disclose conflicts of interest of any kind (financial, academic, personal, etc.). Any indication of plagiarism or fraudulent research receives extremely serious attention from the side of the Editorial Board, as well as authorship disputes and groundless subdivision of the results into several small papers. Confirmed plagiarism or fraudulent research entail the categorical rejection of the manuscript.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ. Журнал публікує статті російською, англійською та українською мовами. До публікації приймаються: огляди (за погодженням з редколегією); оригінальні статті, обсяг 6-10 журнальних сторінок; короткі повідомлення, обсяг до 3 журнальних сторінок. Крім звичайного списку літератури, в статті обов'язково повинен бути другий список, всі посилання якого дані латиницею. Правила підготовки цього списку наведені в розділі «Транслітерація» на сайті журналу. Обидва списки повинні бути повністю ідентичні. При рецензуванні статей один з критеріїв - наявність посилань на публікації останніх років. Стаття обов'язково повинна містити резюме російською, українською та англійською мовами. У всіх трьох необхідно вказати назву статті, прізвища авторів і ключові слова. Орієнтовний обсяг резюме - 1800 знаків (без урахування заголовку і ключових слів). Редакція приймає електронний (MS Word) і два роздрукованих (для харків'ян) тексту рукопису. Адреси вказані в розділі «Контакти» на сайті журналу. Супровідний лист до статті, виправленої відповідно до зауважень рецензента, повинен містити відповіді на всі зауваження. Подається електронний і один роздрукований (для харків'ян) варіант. Рукописи, які пройшли рецензування, прийняті до публікації і оформлені відповідно до правил для авторів, приймаються у форматі doc (не docx) електронною поштою (chembull@karazin.ua). Роздрукований варіант не потрібен. Докладніша інформація розміщена на сайті журналу <http://chembull.univer.kharkov.ua>.

INFORMATION FOR AUTHORS. Papers in Ukrainian, Russian and English are published. These may be invited papers; review papers (require preliminary agreement with Editors); regular papers; brief communications. In preparing the manuscript it is mandatory to keep the statement on the publication ethics and malpractice, which can be found on the web-site and in each issue. The article should contain summaries in English, Russian, and Ukrainian. In all three it is necessary to indicate the title of the article, the names of the authors and the keywords. The approximate volume of summary is 1800 characters (excluding the title and key words). The help in translation is provided by request for foreign authors.. Any style of references is acceptable, but all references within the paper must be given in the same style. In addition, the second, transliterated, list of references is required if at least one original reference is given in Cyrillic. See section "Transliteration" of the web-site for details. Please use papers of previous issues as samples when prepare the manuscript. The MS Word format is used. Standard fonts (Times New Roman, Arial, Symbol) are preferable. Figures and diagrams are required in vector formats. Figure captions are given separately. All figures, tables and equations are numbered. Please use MS Equation Editor or MathType to prepare mathematical equations and ISIS Draw to prepare chemical formulas and equations. The decimal point (not coma) is accepted in the journal. Please avoid any kind of formatting when prepare the manuscript. Manuscripts may be submitted to the Editor-in-Chief via e-mail chembull@karazin.ua. For more detailed information see the journal web-site <http://chembull.univer.kharkov.ua>.

Наукове видання

Вісник
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

Серія «Хімія»
Вип. 39 (62)
Збірник наукових праць
Українською та англійською мовами.

Технічний редактор:
Д.О. Анохін

Підписано до друку «28» грудня 2022. Формат 60x84/8.
Ум.-друк. арк. 4,5 Обл.-вид. арк. 5,7.
Тираж 100 пр. Ціна договірна.

61022, Харків, майдан Свободи, 4
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
Видавництво Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

Надруковано: ХНУ імені В.Н. Каразіна
61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.
Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09