

ISSN 2220-637X

Вісник
Харківського
Національного
Університету
імені В. Н. Каразіна

СЕРІЯ «ХІМІЯ»
Вип. 46 (69)

Kharkiv University Bulletin
Chemical series. Issue 46 (69)

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
2026

УДК 54

Фахове видання з хімічних наук, категорія "Б"

Засновник: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. Рік заснування: 1935

Публікує статті, присвячені різним аспектам теоретичної хімії, хімічного аналізу, органічної хімії, спектроскопії, фізико-хімії розчинів та поверхневих явищ, електрохімії, хімічного матеріалознавства. Вісник включено до переліку фахових видань, в яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора та кандидата хімічних наук. (Наказ Міністерства освіти і науки України No 1643 від 28.12.2019 року).
Періодичність 2 випуски на рік

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 9 від 25 травня 2026 р.)

Головний редактор

О.І. Коробов

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

Редакційна колегія

А.О. Дорошенко

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

П. Едловскі

професор, Університет Карой Естерхази, Угорщина

А. Ідриссі

професор, Університет Лилля, Франція

В. Є. Кузьмін

д.х.н., проф., академік НАН України, ФХІ імені

О. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

М.О. Мчедлов-Петросян

д.х.н., проф., академік НАН України,

ХНУ імені В.Н. Каразіна, Україна

О.В. Преждо

PhD, Prof., University of Southern California, USA

В.А. Чебанов

д.х.н., проф., академік НАН України,

НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Україна

В. В. Шевченко

д.х.н., проф., член-кореспондент НАН України, Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України, Київ, Україна

Редакційна рада

О.М. Калугін

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

А.Ю. Назаренко

PhD, проф., Державний коледж Буфало, США

І. О. Фрицький

д.х.н., проф., академік НАН України,

ХНУ імені Т. Г. Шевченка, Київ, Україна.

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

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

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Ідентифікатор медіа у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа: R30-04479 (Рішення № 1538 від 09.05.2024 р. Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення. Протокол № 15)

© Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, оформлення, 2026

UDK 54

Professional publication in chemical sciences, category "B"

Founder: V. N. Karazin Kharkiv National University. Year of foundation: 1935

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. (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1643 of December 28, 2019). 2 issues per year

Publication of this issue is approved by the Academic Council of V.N. Karazin Kharkiv National University (protocol № 9 from 25.05.2026).

Editor-in-chief

Alexander Korobov

ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Editorial board

Andrey Doroshenko

ScD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Pál Jedlovszky

Dr. Prof., Eszterházy Károly University, Hungary

Abdenacer Idrissi

Prof., Université Lille, France

Viktor Kuz'min

ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine, A. V. Bogatsky
Physico-Chemical Institute, Odessa, Ukraine

Nikolay Mchedlov-Petrosyan

ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine,
V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Oleg Prezhdo

PhD, Prof., University of Southern California, USA

Valentyn Chebanov

ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine,
SSI "Institute for Single Crystals", Ukraine

Valerii Shevchenko

ScD, Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine,
Institute of Macromolecular Chemistry, Kyiv, Ukraine

Editorial council

Oleg Kalugin

PhD, Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

Alexander Nazarenko

PhD, Prof., Buffalo State College, USA

Igor Fritsky

ScD, Prof., Academician of NAS of Ukraine, Taras Shevchenko
National University of Kyiv, Ukraine

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

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

All articles have been reviewed.

Media identifier in the Register of the field of Media Entities: R30-04479 (Decision № 1538 dated May 9, 2024 of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine, Protocol № 15)

© V.N. Karazin Kharkiv National University,
Design, 2026

ЗМІСТ

- 6 Вуглецеві нанотрубки у рідких середовищах: вплив сольватації на колоїдну стабільність. **В. І. Гайдар, К. Д. Склярова, В. Л. Карбівський, О. П. Кришталь, С. І. Богатиренко, М. О. Мchedлов-Петросян.**
- 14 Нова синтетична стратегія синтезу 2-аміно-6-R-[1,3]тіазоло[5,4-*b*]піридинів. **В. С. Толкунов, О. В. Смірнова, А. С. Толкунов, С. В. Толкунов.**
- 20 Аналіз волюмометричних властивостей рідких сумішей. II. Водно-органічні системи розчинників. **П. В. Єфімов, Н. В. Єфімова.**
- 41 Кінетика стадійного гідролізу діацетатів мононітрофлуоресцеїну в організованих розчинах. **Д. В. Харченко, С. В. Шеховцов, Т. А. Чейпеш, Р. В. Родік, В. І. Кальченко.**
- 50 Вільні енергії зв'язування двозарядних катіонів із функціональними групами амінокислот у силовому полі OPLS-AA. **В. С. Фарафонов.**
- 59 Сольватохромні ефекти барвника Райхардта та 4-[[[(2,4-динітрофеніл)метилен]іміно-2,6-дифеніл]фенолу в індивідуальних розчинниках та в водно-органічних сумішах: структурні особливості водних розчинів неелектролітів. **Є. О. Сергєєва, А. О. Волканова, С. М. Кійко.**

CONTENTS

- 6 Carbon Nanotubes in Liquid Media: Influence of Solvation on the Colloidal Stability. **V. I. Haidar, K. D. Skliarova, V. L. Karbivskii, A. P. Kryshtal, S. I. Bogatyrenko, N. O. Mchedlov-Petrosyan.**
- 14 A New Synthetic Strategy for the Synthesis of 2-amino-6-R-[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridines. **A. Tolkunov, O. Smirnova, V. Tolkunov, S. Tolkunov.**
- 20 Analysis of Volumetric Properties of Liquid Mixtures II. Aqueous-Organic Solvent Systems. **P. V. Efimov, N. V. Efimova.**
- 41 Kinetics of the Stepwise Hydrolysis of Mononitrofluorescein Diacetates in Organized Solutions. **D. V. Kharchenko, S. V. Shekhovtsov, T. A. Cheipesh, R. V. Rodik, V. I. Kalchenko.**
- 50 Binding Free Energies of Divalent Cations to Functional Groups of Amino Acids with OPLS-AA Force Field. **V. S. Farafonov.**
- 59 Solvatochromic Effects of Reichardt's Dyes and 4-[[[(2,4-dinitrophenyl)methylene]imino-2,6-diphenyl]phenol in Individual Solvents and Aqueous-Organic Mixtures: Structural Features of Aqueous Solvents of Non-Electrolytes. **Ye. O. Serhieieva, A. O. Volkanova, S. M. Kiiko.**

CARBON NANOTUBES IN LIQUID MEDIA: INFLUENCE OF SOLVATION ON THE COLLOIDAL STABILITY

V. I. Haidar^{a*}, K. D. Skliarova^{b*}, V. L. Karbivskii^{c†}, A. P. Kryshstal^{d‡},
S. I. Bogatyrenko^{e*}, N. O. Mchedlov-Petrossyan^{f*}

*V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

†G. V. Kurdyumov Institute for Metal Physics of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

‡AGH University of Science and Technology, Faculty of Metals Engineering and Industrial Computer Science, Kraków, Poland

a) ✉ vladislavaydar@gmail.com

b) ✉ kсениа.skliarova@student.karazin.ua


c) ✉ karb000@ukr.net

d) ✉ kryshstal@agh.edu.pl

e) ✉ sib2703@gmail.com


f) ✉ mchedlov@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0002-0877-5471>

 <https://orcid.org/0009-0007-5608-6199>

 <https://orcid.org/0000-0003-0412-2788>

 <https://orcid.org/0000-0002-6528-8821>

 <https://orcid.org/0000-0002-6044-6886>

 <https://orcid.org/0000-0001-6853-8411>

This article presents the results of a study of the colloidal properties of multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs) in water and two organic solvents. This work continues the systematic study of the aggregation stability and coagulation of carbon nanoparticles in various solvents with the aim of identifying the contribution of solvation to the colloidal properties of these widely used systems. The samples were characterized by EDS and XPS methods. The suspension was prepared using ultrasonic treatment in N-methyl-pyrrolidin-2-one and diluted 100-fold with water, acetonitrile, or dimethyl sulfoxide. The working concentration of MWCNTs carbon nanotubes was $5 \times 10^{-4} \text{ g L}^{-1}$. The size of negatively charged particles in water, 95 vol% aqueous CH_3CN , and 95 vol% DMSO was determined by dynamic light scattering: the Z_{aver} values are 249 ± 15 , 265 ± 42 and 146 ± 8 nm, respectively, which corresponds to the diameter of the equivalent sphere. TEM images show that the CNT diameter in aqueous suspension is approximately 9–11 nm and the length is approximately 40–170 nm. Critical coagulation concentrations (CCC) of NaCl were determined using the Fuchs function. These values differ significantly in water and 95% acetonitrile: CCC = 230 and 1.0 mM, respectively. In 95% DMSO, coagulation is less pronounced. The effects were discussed in terms of Gutmann's Donor Numbers for organic solvents and the specificity of hydration of non-polar materials in water. The CCC of HCl in water is 1.5 mM, which suggests the role of acid-base properties in the formation of the negative charge of the MWCNT colloidal particles.

Keywords: carbon nanotubes, suspensions in water, acetonitrile, dimethyl sulfoxide, critical coagulation concentration, solvation.

Introduction

Carbon nanotubes, CNT, belong to the widely used and studied carbon nanomaterials [1-4]. The dispersion and properties of the CNT in water and in some organic solvents was explored by many authors. The colloid properties of CNT in water have been examined in detail [5, 6]; a collection of the critical coagulation concentrations (CCC), determined by fourteen research groups, was presented and analyzed in our previous publication [6]. However, studies of colloidal stability have been conducted almost exclusively for aqueous systems; data concerning organic solvents are scarce [7-9]. We recently published two papers devoted to the coagulation of carboxylated single-walled nanotubes by electrolytes in aqueous-organic solvents with a high, up to 95 vol%, content of the second component [10, 11]. Here we present some results of a study on the coagulation of other CNT suspensions in water, 95 vol% acetonitrile aqueous solution, and 95 vol% dimethyl sulfoxide (DMSO). Acetonitrile is a proto- and cationophobic solvent, whereas DMSO is a well-known proto- and cationophilic solvent with pronounced electron-donating properties. The Gutmann's donor numbers, DN, are 14.1 and 29.8, respectively [12]. Both of them are polar, with relative permittivity values ϵ_{r25} of 35.9 and 46.4, respectively [12]; for water, $\epsilon_{r25} = 78.4$. Consequently, the electrolytes dissociate quite strongly in all the solvents studied.

The aim of this work was to test the generality of observations on the effect of solvation on the colloidal stability of nanotube suspensions obtained in previous studies [10, 11].

Experimental

The sample of CNT was provided to us by the late Dr. A. V. Kravchenko. The solid sample was dispersed in N-methyl-pyrrolidone-2-one [13] under sonication for 2 h at 42 kHz, 70 W, and decanted. Thus obtained solution was diluted 100-fold with water, acetonitrile, or DMSO. In the last two cases, 5 vol% of water was added, either with or without electrolytes. The concentration of the suspensions was about 5×10^{-4} g L⁻¹. For the characterization of the colloidal particles and determining the CCC values, the dynamic light scattering method was used with a Zetasizer Nano ZS Malvern Instrument apparatus (UK) at 25°C, at a scattering angle of 173°. For size determination, all measurements were made 10 times for a working solution; each determination was based on 12–16 runs. The values of the electrokinetic potential (ζ -potential) were averages of three determinations; for each determination, 12–20 runs were made. For the determination of the coagulation rate, 10 size measurements were made, with automatically performed 12–16 runs. The size of particles was expressed as Z-average (Zaver) values. Zaver is the intensity-weighted mean hydrodynamic size of the ensemble collection of particles. The time period from mixing the solutions to the first measurement was no more than 3 min. The calculations of the ζ -potential values were made using the Henry–Ohshima equation [14]. The transmission electron microscopy (TEM) studies were carried out using FEI Titan G2 Cubed 60–300 TEM operated at 200 kV.

The composition analysis of the solid samples was carried out using an energy-dispersive spectrometry (EDS) system, Bruker XFlash 5010, installed on a scanning electron microscope Tescan Vega 3 LMH. Energy-dispersive spectra were acquired from areas of 100×100 μm . Quantification of the spectra was performed using the self-calibrating detector mode.

The X-ray photoelectron spectra (XPS) of the core levels of the sample elements were obtained using JEOL XPS 2400 X-ray spectrometer (Japan). The working vacuum during the experiment was 10^{-7} Pa. The radiation of a magnesium anode with an energy of the Mg K $_{\alpha}$ line of 1253.6 eV was used. The energy resolution was 0.1 eV. The calibration of spectra was performed taking into account the Au 4f line energy ($E = 83.8$ eV). For every studied line the number of scans was at least 200. Analysis of surface element composition was carried out by taking into account the receiving spectra at the same modes and scattering cross sections

Results and Discussion

The EDS measurements indicate following content of main components (in atomic %): C 90.28, O 3.34, Yb 1.43, and Ni 2.27. The results of XPS study are presented in Fig. 1

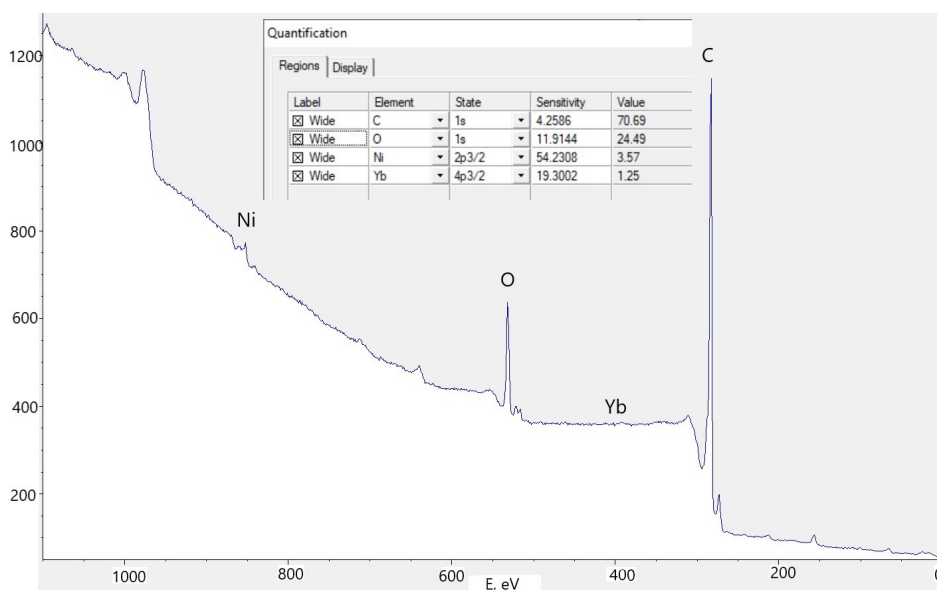


Fig. 1. Wide X-ray photoelectron spectrum of the sample.

Intense peaks are observed for carbon and oxygen. The presence of Ni is detected by several characteristic lines, whilst the Yb peak in the spectrum appears slightly above the background noise. The

XPS measurements indicate the following content of main components (in atomic %): C 70.69, O 24.49, Yb 1.25, and Ni 3.57 (Fig. 1). The difference in the ratios of chemical elements between the two methods can be explained by the different depth of photoelectron emission in the XPS method and the depth of electron interaction in the EDX method.

The full width at half maximum (FWHM) of the C 1s spectrum is 1.31 eV, which is slightly greater than that of pyrolytic graphite (1.20 eV, Fig. 2). It should be noted that an increase in the FWHM of the C 1s spectra is characteristic of all carbon nanostructures.

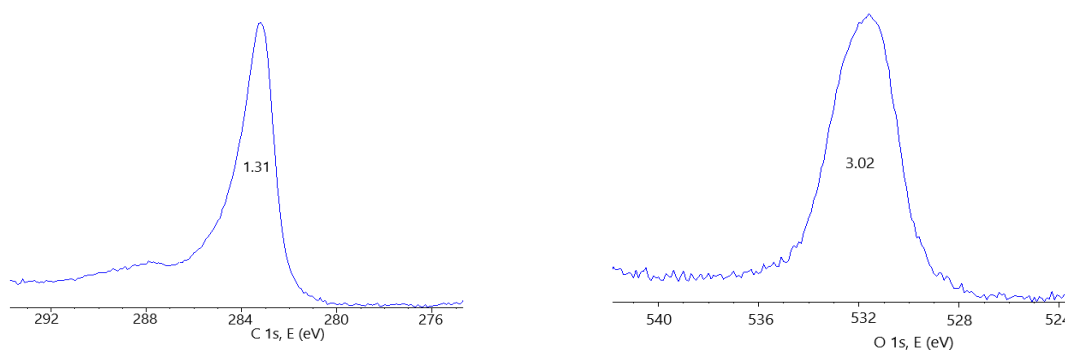


Fig. 2. XPS spectra of the C and O.

The FWHM of the O 1s lines for oxides of light elements is ~ 1.5 eV. In this sample, we observed a rather significant FWHM for the oxygen line: 3.02 eV (Fig. 2). A blurred main peak is also observed. This indicates that oxygen is present in various oxygen-containing components. Based on the widths of the oxygen lines, it can be concluded that oxygen is present in 3–4 different chemical positions.

The particle size distribution of the suspension in three solvents is shown in Fig. 3. The DLS measurements give the hydrodynamic diameter of the equivalent sphere. In water, 95 vol% acetonitrile, and 95 vol% DMSO, the Zaver values are 249 ± 15 , 265 ± 42 , and 146 ± 8 nm, respectively. The PDI values are 0.300, 0.149, and 0.311, respectively. The particles are negatively charged; $\zeta = -19.1 \pm 2.5$, -5.0 ± 2.2 , and -26.8 ± 3.7 mV in water, 95 vol% acetonitrile, and 95 vol% DMSO, respectively.

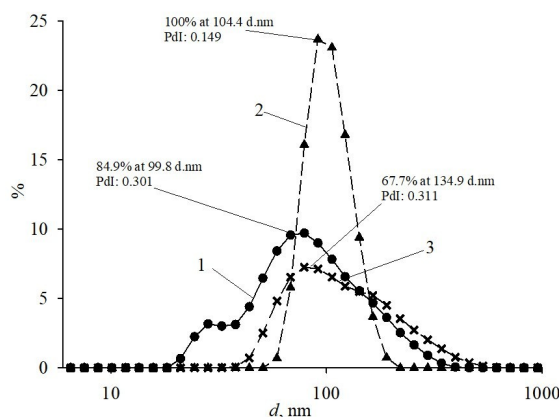


Fig. 3. Particle size distribution by volume in the CNT suspension in water (1), 95 vol% acetonitrile (2), and 95 vol% DMSO (3).

The TEM image of the CNTs obtained from a dried aqueous suspension on a substrate is exemplified in Fig. 4.

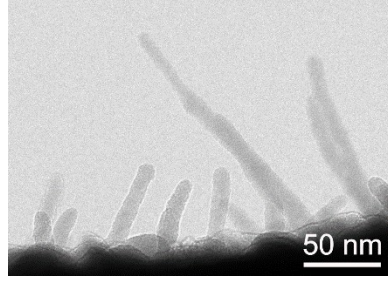


Fig. 4. TEM image of the dried aqueous suspension of the CNTs on a substrate.

Judging by the estimation of the average diameter 9–11 nm, the CNT are rather multi-walled than single-walled. The length of the tubes varies from 40 to 170 nm; the upper limit can be even higher since the ends are somewhat hidden in the substrate. In Fig. 5, the aggregates are presented together with the HRTEM image. The structure of the material looks amorphous.

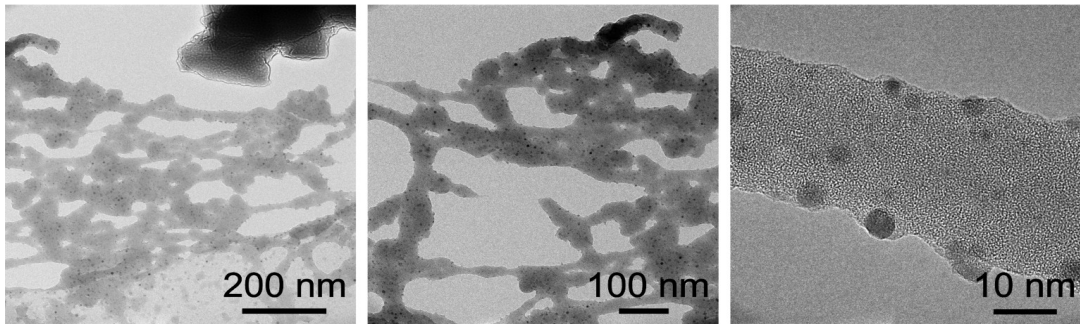


Fig. 5. TEM and HRTEM images of the dried aqueous suspension of the CNT.

Coagulation was studied using the rate of particle size increase, using the Fuchs function, Eq. (1).

$$W = \frac{k_{\text{rapid}}}{k} = \frac{[(\partial r / \partial t)_{t \rightarrow 0}]_{\text{rapid}}}{(\partial r / \partial t)_{t \rightarrow 0}} \quad (1)$$

Here k and k_{rapid} are the rate constants of slow and rapid coagulation, respectively. The time dependences are exemplified in Fig. 6.

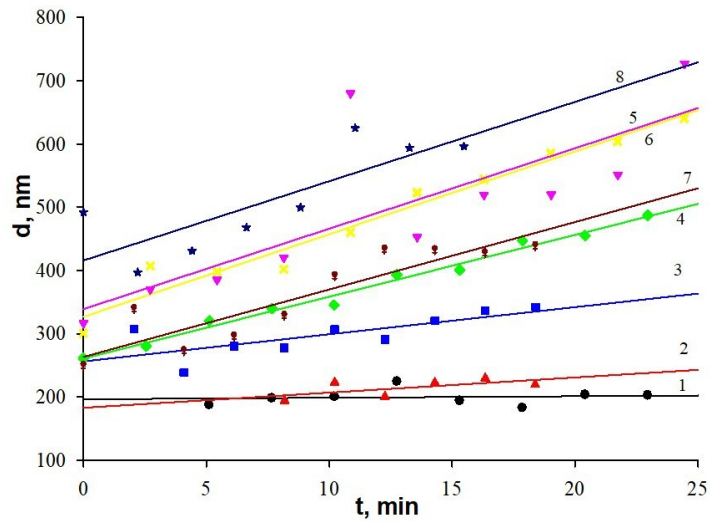


Fig. 6. Growth of the particle size with time. CNT dispersion in 95 % acetonitrile; NaCl concentration, mM: 0.1 (1), 0.25 (2), 0.5 (3), 0.75 (4), 1.0 (5), 1.25 (6), 2.5 (7), and 3.5 (8).

The dependence of the reciprocal Fuchs function on the logarithm of the electrolyte concentration (in mM) is shown in Fig. 7. The CCCs ($\pm 15\text{--}20\%$) correspond either to the plateau or apparent decrease in the rate of particle growth.

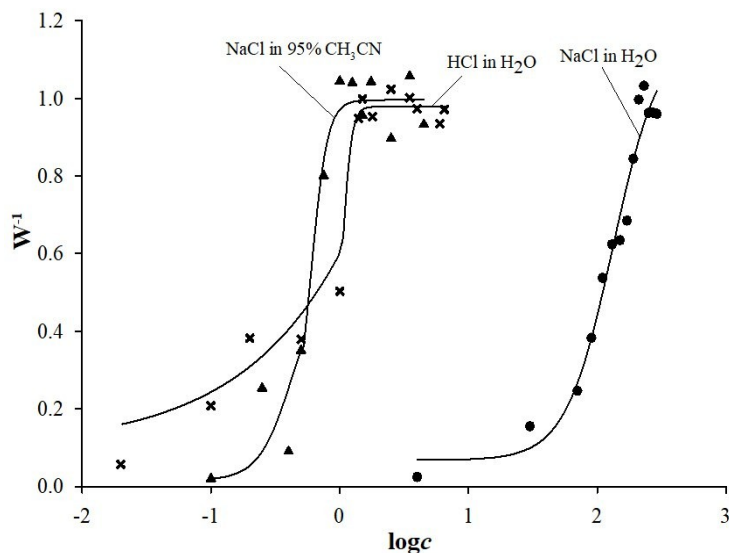


Fig. 7. The dependence of reciprocal Fuchs function on the logarithm of the electrolyte concentration, mM: NaCl in water (circles), NaCl in 95 vol% acetonitrile (triangles), and HCl in water (crosses)

In water and 95 vol. % acetonitrile, $\text{CCC}(\text{NaCl})$ are 230 and 1.03 mM, respectively. In 95 vol% DMSO, no distinct signs of particle size increase were observed within the range of NaCl concentration from 8 to 200 mM NaCl, although the ζ value turns from -26.8 ± 3.7 mV in the salt-free solution to -8.4 ± 4.2 mV in 100 mM NaCl solution, due to the screening of the surface charge.

It should be noted that the CCC value for HCl in water is 1.52 mM. The ζ value turns from -19.5 ± 2.5 mV in water to -10.0 ± 0.8 mV in 0.2 mM HCl. However, at the acid concentration of 5 mM, i.e., above the CCC, overcharging takes place: $\zeta = +8.3 \pm 0.7$ mV. Such effects allow assuming that the negative interfacial charge of the colloidal particles is caused by the ionization of the oxygen-containing groups or/and adsorption of the HO^- ions. The last mechanism for graphene [15] or orientation of the HO^- ions near the paraffin surfaces [16] is proved in the literature [15, 16]. Other reason is the suppression of the acid dissociation of the oxygen-containing functional groups by the hydrochloric acid.

The study of coagulation carried out in this work allows us to draw some conclusions. In a 95% acetonitrile solution, the suspension is much less stable than in water. In contrast, DMSO stabilizes the colloidal dispersion of interest. The ratio of CCC values for NaCl in water and 95% acetonitrile is 223. In our previous work [11], the CCC values in water and 95 vol% acetonitrile were found to be 150 mM and 0.89 mM, respectively. Hence, the above ratio is 168 for another sample of CNT. In 95% DMSO, the $\text{CCC}(\text{NaCl})$ value was 96 mM [11]. Therefore, the COOH-decorated SWCNT suspension is also much more stable in water than in 95% acetonitrile. The difference in the surface charge (see the above ζ values) alone is unlikely to explain such a significant effect. As it was assumed previously [11], the huge difference between the CCCs in water and acetonitrile (with 5% water) is caused by the poor solvation of the electrophilic CNT, which is a kind of a Lewis acid, like their relatives' fullerenes [17, 18] and graphene [19], by the cationophobic acetonitrile. On the other hand, it can be concluded that there is a stabilizing factor in the aqueous colloidal system under study, in addition to the molecular attraction and electrostatic repulsion, assumed by the DLVO theory in the original version. Therefore, it deals about a third contribution to the energy of the inter-particle interaction, which is called "structural", or solvation contribution [11]. The cationophilic solvent DMSO strongly solvates the CNT, which stabilize the colloidal system. The difference between CH_3CN and DMSO is from this viewpoint explained by the DN values of 14.1 and 29.8, respectively. Analogous conclusions were made basing on the CCCs of fullerenes C_{60} and C_{70} in water, acetonitrile, and DMSO [20].

Conclusions

The results presented in this article confirm our previously made conclusions concerning the pronounced role of the solvation of carbon nanomaterials. The value of critical coagulation concentration of NaCl in water is two orders of magnitude higher than that in 95 vol% aqueous acetonitrile. The same observation was made by us earlier basing on results with COOH-decorated SWCNT. It convincingly indicates that the solvation factor, which can be considered as a third contribution to the energy of inter-particle interaction, besides the molecular attraction and electrostatic repulsion, can be in some cases substantial. In the case of water, it is the hydration of CNT, which is a kind of a Lewis acid, analogous to fullerenes and graphene. The key role of solvation is emphasized by the powerful stabilization of the electrophilic CNT dispersion by DMSO, which is a typical cationophilic solvent; in 95 vol% DMSO, the CNT suspension is even more stable than in water.

Acknowledgements

We are grateful to the late Dr. Andrey V. Kravchenko for providing a carbon nanotube sample. This study was supported by the Ministry of Science and Education of Ukraine via grant no. 0126U001145.

Conflict of Interest: The authors certify that, although one of the authors of the article is a member of the editorial board of this journal, the peer review, publication decision, and editorial processes were conducted independently, without their participation or influence. Any potential conflicts of interest were fully mitigated through external oversight of the process.

Authors Contributions: V. I. Haidar: Investigation, Visualization, Data curation, Formal analysis, Writing – original draft. K. D. Skliarova: Investigation, Visualization. V. L. Karbivskii: Investigation, Visualization, Data curation, Writing – original draft, Resources. A. P. Kryshstal: Investigation, Visualization, Formal analysis, Resources. S. I. Bogatyrenko: Validation, Visualization, Formal analysis, Resources. N. O. Mchedlov-Petrossyan: Conceptualization, Supervision, Writing – review & editing.

References

1. Hughes K. J., Iyer K. A., Bird R. E., Ivanov J., Banerjee S., Georges G., Zhou Q. A. Review of Carbon Nanotube Research and Development: Materials and Emerging Applications. *ACS Appl. Nano Mater.* **2024**, 7 (16), 18695–18713. <https://doi.org/10.1021/acsanm.4c02721>
2. Chen G., Tang D.-M. Advances in Carbon Nanotubes: Synthesis, Properties, and Cutting-Edge Applications. *Nanomaterials* **2025**, 15, 1595. <https://doi.org/10.3390/nano15201595>
3. Sandoval S., Gonçalves G., Perez Barrio J., Kharlamova M. V., Tobias-Rossell G. A Comprehensive Review on Filled Carbon Nanotubes: Synthesis, Properties and Applications. *Chem. Rev.* **2026**, 126 (4), 2283–2290. <https://pubs.acs.org/action/showCitFormats?doi=10.1021/acs.chemrev.5c00219&ref=pdf>
4. Gajewska A., Istif A., Gul J., Chironi M., Faidiga A., Rocco M., Slavec K., Gianferrara T., Da Ros T. Chapter 1: Carbon nanostructures: drug delivery and beyond. In: *Carbon nanostructures for biomedical applications*. **2021**, 1–38. <https://doi.org/10.1039/9781839161070-00001>.
5. Deline A.R., Frank B.P., Smith C.L., Sigmon L.R., Wallace A.N., Gallagher M.J., Goodwin D.G., Durkin D.P., Fairbrother D.H. Influence of Oxygen-Containing Functional Groups on the Environmental Properties, Transformations, and Toxicity of Carbon Nanotubes. *Chem. Rev.* **2020**, 120 (20), 11651–11697. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00351>.
6. Laguta A.N., Mchedlov-Petrossyan N.O., Bogatyrenko S.I., Kovalenko S.M., Bunyatyan N.D., Trostianko P.V., Karbivskii V.L., Filatov D.Yu. Interaction of aqueous suspensions of single-walled oxidized carbon nanotubes with inorganic and organic electrolytes. *J. Mol. Liquids*. **2022**, 117948. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117948>.
7. Giordano A. N., Chaturvedi H., Poler J. C. Critical Coagulation Concentrations for Carbon Nanotubes in Nonaqueous Solvent. *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111 (31), 11583–11589. <https://doi.org/10.1021/jp0729866>.
8. Forney M. W., Poler J. C. Significantly Enhanced Single-Walled Carbon Nanotube Dispersion Stability in Mixed Solvent Systems. *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115 (21), 10531–10536. <https://doi.org/10.1021/jp202559m>.

9. Forney M. W., Anderson J. S., Ameen A. L., Poler J. C. Aggregation Kinetics of Single-Walled Carbon Nanotubes in Nonaqueous Solvents: Critical Coagulation Concentrations and Transient Dispersion Stability. *J. Phys Chem. C* **2011**, *115* (47), 23267–23272. <https://doi.org/10.1021/jp206672r>.
10. Laguta A. N., Mchedlov-Petrosyan N. O., Kovalenko S. M., Voloshina T. O., Haidar V. I., Filatov D. Yu., Trostyanko P. V., Karbivski V. L., Bogatyrenko S. I., Xu Liyuan, Prezhdo O. V. Stability of Aqueous Suspensions of COOH-decorated Carbon Nanotubes to Organic Solvents, Esterification, and Decarboxylation. *J. Phys. Chem. Lett.* **2022**, *13*, 10126–10131 <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.2c02902>
11. Haidar V. I., Mchedlov-Petrosyan N. O. The influence of solvation on the colloid stability of single-walled carbon nanotubes. *FNCN*, **2025**, *33*, 634–640. <https://doi.org/10.1080/1536383X.2024.2440054>.
12. Reichardt C., Welton T. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry; Wiley-VCH: Weinheim, 2011; p. 692.
13. Bergin S. D., Sun Z., Rickard D., Streich P. V., Hamilton J. P., Coleman J. N. Multicomponent Solubility Parameters for Single-Walled Carbon Nanotube-Solvent Mixtures. *ACS Nano* **2009**, *3* (8), 2340–2350. <https://doi.org/10.1021/nn900493u>.
14. Delgado A.V., González-Caballero F., Hunter R.J., Koopal L.K., Lyklema J. Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena. *J. Colloid Int.Sci.* 2007, *309* (2) 194–224, <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2006.12.075>.
15. Boulbet-Friedelmeyer L., Pécastaings G., Labrugère-Sarroste C., Faraudo J., Pénicaud A., Drummond, C. Graphene in Water Is Hardly Ever Neutral. *Advanced Science* **2024**, *11* (39), 2403760. <https://doi.org/10.1002/advs.202403760>.
16. Chibowski E., Wiacek A. E., Holysz L., Terpilowski K. Investigation of the Electrokinetic Properties of Paraffin Suspension. 1. In Inorganic Electrolyte Solutions. *Langmuir* **2005**, *21*(10), 4347–4355. <https://doi.org/10.1021/la046921v>.
17. Iglesias-Sigüenza J., Alcarazo M. Fullerenes as Neutral Carbon-Based Lewis Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51* (7), 1523–1524. <https://doi.org/10.1002/anie.201107399>.
18. Jin, P.; Nagase, S. Density functional theory study of fullerene–carbene Lewis acid–base adducts: critical role of dispersion interactions. *RSC Adv.* 2013, *3*, 10177–10180. <https://doi.org/10.1039/c3ra41321g>.
19. Zhao J., Wang Z., White J. C., Xing, B. Graphene in the Aquatic Environment: Adsorption, Dispersion, Toxicity and Transformation. *Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48* (17), 9995–10009. <https://doi.org/10.1021/es5022679>.
20. Mchedlov-Petrosyan N.O., Marfunin M.O., Kriklya N.N. Colloid Chemistry of Fullerene Solutions. *Liquids* **2024**, *4*, 32–72. <https://doi.org/10.3390/liquids4010002>.

Received 25.02.2026

Revised version 03.04.2026

Accepted 15.05.2026

Published 29.05.2026

В. І. Гайдар*, К. Д. Склярєва*, В. Л. Карбівський†, О. П. Кришталь‡, С. І. Богатиренко*, М. О. Мchedlov-Петросян*. Вуглецеві нанотрубки у рідких середовищах: вплив сольватації на колоїдну стабільність.

* Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

† Інститут фізики металів НАН України імені Г. В. Курдюмова

‡ Університет Науки та Технології Факультет інженерії металів та промислової інформатики

У цій статті представлено результати дослідження колоїдних властивостей багатoshарових вуглецевих нанотрубок (MWCNT) у воді та двох органічних розчинниках. Дана робота є продовженням систематичного вивчення агрегативної стійкості та коагуляції вуглецевих наночастинок у різних розчинниках з метою виявлення внеску сольватаційної складової в колоїдні властивості цих широко використовуваних систем. Зразки були охарактеризовані методами EDS та XPS. Суспензію готували з використанням ультразвукової обробки в N-метилпіролідін-2-оні та розбавляли у 100 разів водою, ацетонітрилом або диметилсульфоксидом. Робоча концентрація вуглецевих нанотрубок становила 0,05 мас./об.%. Розмір негативно заряджених частинок у воді, 95 об.% водному ацетонітрилу та 95 об.% ДМСО визначали за допомогою динамічного розсіювання світла: значення Z_{aver} становлять 249 ± 15 ,

265±42 та 146±8 нм відповідно, що відповідає діаметру еквівалентної сфери. ТЕМ-зображення показують, що діаметр частинок у водній суспензії становить приблизно 9–11 нм, а довжина – приблизно 40–170 нм. Критичні концентрації коагуляції (ККК) NaCl визначали за допомогою функції Фукса. Ці значення суттєво відрізняються у воді та 95 об.% ацетонітрилі: ККК = 230 і 1.03 мМ відповідно. У 95 об.% ДМСО коагуляція менш виражена. Оцінка результатів проведена з урахуванням донорних чисел Гутмана для органічних розчинників та специфіки гідратації неполярних матеріалів у водному середовищі. ККК HCl у воді становить 1.5 мМ, що свідчить про роль іонів HO⁻ у формуванні негативно-го заряду колоїдних частинок MWCNT.

Ключові слова: вуглецеві нанотрубки, суспензії у воді, ацетонітрил, диметилсульфоксид, критична концентрація коагуляції, сольватація.

Конфлікт інтересів: Автори засвідчують, що, незважаючи на те, що один із авторів статті є членом редакційної колегії цього журналу, процес рецензування, прийняття рішення щодо публікації та редагування проводилися незалежно, без його участі чи впливу. Будь-які потенційні конфлікти інтересів були повністю усунені шляхом зовнішнього контролю процесу.

Внесок авторів: В. І. Гайдар: проведення досліджень, візуалізація, обробка даних, формальний аналіз, написання оригінальної версії. К. Д. Склярова: дослідження, візуалізація. В. Л. Карбівський: дослідження, візуалізація, обробка даних, написання оригінальної версії, ресурси. А. П. Кришталь: дослідження, візуалізація, формальний аналіз, ресурси. С. І. Богатиренко: валідація, візуалізація, формальний аналіз, ресурси. Н. О. Мчедлов-Петросян: концептуалізація, керування, рецензування та редагування.

Надіслано до редакції 25.02.2026

Надіслано кінцеву версію 03.04.2026

Прийнято до публікації 15.05.2026

Опубліковано 29.05.2026

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 46 (69), 2026

A NEW SYNTHETIC STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF 2-AMINO-6-R-[1,3]THIAZOLO[5,4-*b*]PYRIDINES

A. Tolkunov^a, O. Smirnova^b, V. Tolkunov^c, S. Tolkunov^d

L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, 50 Kharkivs'ke shose, Kyiv 02155, Ukraine


a) ✉ andr.tolkunov@gmail.com

b) ✉ 79osmi@gmail.com


c) ✉ walerij779@gmail.com

d) ✉ s.tolkunov@yahoo.com

 <https://orcid.org/0000-0003-4004-8378>

 <https://orcid.org/0000-0003-4143-7535>

 <https://orcid.org/0009-0009-0292-2600>

 <https://orcid.org/0009-0006-3107-3669>

Derivatives of 1,3-thiazolopyridine are synthetically available compounds that are actively studied due to their potential antibacterial and anti-tumor activity.

Recently [1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridine alkaloid, janthinedine A, was isolated from *Taxus wallichiana* var. *chinensis* (Pilger) Florin as a secondary metabolite, which demonstrated high antimicrobial and antifungal activities.

The article discusses the new approach to the synthesis of 2-aminothiazolo[5,4-*b*]pyridine derivatives that is based on the nucleophilic substitution in 2-chloro-3-nitropyridines by the action of KSH with simultaneous reduction of nitro group. 3-Aminopyridine-2(1*H*)-thiones obtained in this way react with cyanogen bromide in anhydrous MeOH to form the target products in good yields. According to LCMS data, the purity of the target products obtained by the proposed method exceeds 95%.

The structures of the compounds were proved using ¹H NMR, ¹³C NMR and mass-spectra.

Keywords: cyclization, cyanogen bromide, 3-aminopyridine-2(1*H*)-thiones, 2-amino-6-*R*-thiazolo[5,4-*b*]pyridines.

Introduction

Thiazolopyridines are an actively investigated class of heterocyclic compounds and are recognized for their significant potential in pharmaceutical research.

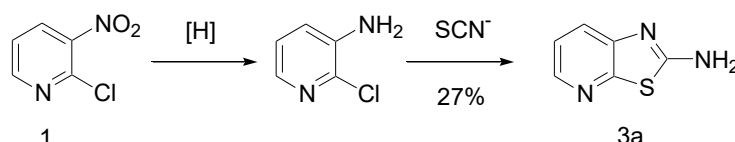
1,3-Thiazolopyridine derivatives demonstrate anti-inflammatory [1, 2], anti-tumor properties [2–6], and also exhibit antimicrobial activity [7-9].

A [1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridine alkaloid, janthinedine A, was isolated from *Taxus wallichiana* var. *chinensis* (Pilger) Florin as a secondary metabolite. The antimicrobial and antifungal activities of janthinedine A were evaluated against eight clinically drug-resistant bacteria and seven agricultural pathogenic fungi [10]

Currently, there is growing interest in the design, synthesis and evaluation of the biological activity of thiazolo[5,4-*b*]pyridines [11].

The presence of functional groups, such as amino, bromine and carboxyl group, in [1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines makes possible further chemical modification of the molecule. Drugs of this type can be considered as bioactive substances, as well as key objects for the rational design of systems with a pronounced pharmacological action.

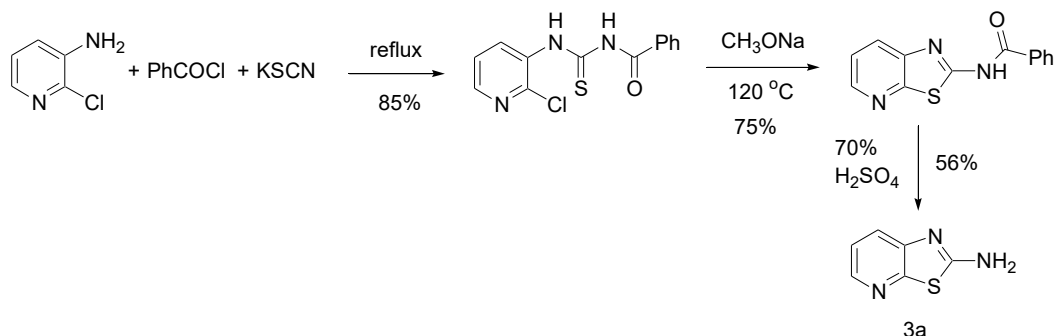
Currently, two synthetic strategies for the synthesis of 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines are used. The first is based on the cyclization of 3-amino-2-chloropyridines with potassium thiocyanate (scheme 1) [12].



Scheme 1 Synthetic route for the preparation of 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines [12]

The second method of synthesis involves the condensation of appropriate 3-amino-2-chloropyridines with isothiocyanates (scheme 2) [13].

However, the overall yield of 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines from the corresponding 3-amino-2-chloropyridines is often low and the compounds require purification [12-14].



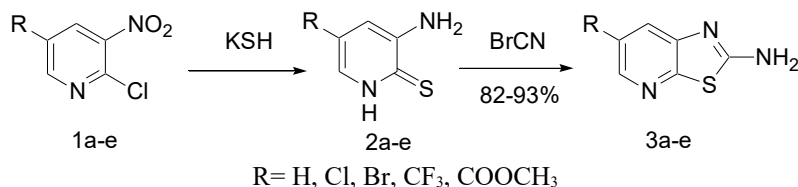
Scheme 2. The second synthetic approach to 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines [13]

Results and Discussion

In this communication a new efficient method for preparing of 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines is proposed as shown in Scheme 3. A commercially available 2-chloro-3-nitropyridines (1a-e) were used as the starting material. The reaction involves nucleophilic substitution in 2-chloro-3-nitropyridines by the action of KSH with simultaneous reduction of nitro group. The intermediates (2a-e) were obtained in good yields.

3-Aminopyridine-2(*H*)-thiones (2a-e) are accessible and versatile starting material for the preparation of [1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines. Thus, 3-aminopyridine-2(*H*)-thiones (2a-e) react with cyanogen bromide in anhydrous MeOH to form the target products (3a-e) in 82–93% yields.

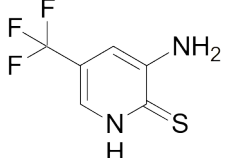
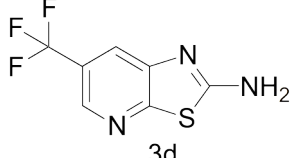
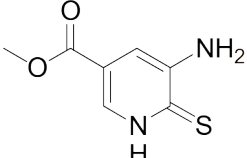
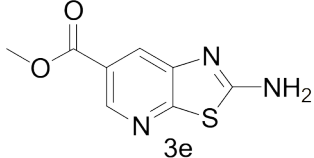
The resulted 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines (3a-e) are sufficiently pure for analytical purposes and were further used without any purification. According to LCMS data, the purity of the products is above 95%.



Scheme 3. A new approach to 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines (3a-e)

Table 1. Results of the synthesis of 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines (3a-e)

Entry	3-aminopyridine-2(<i>H</i>)-thione	Product	Isolated yield (%)
2a			84
2b			93
2c			92

2d			82
2e			84

Conclusions

In summary, we have described the novel synthetic approach for 2-amino-6-R-[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines by cyclization of 3-aminopyridine-2(1*H*)-thiones with cyanogen bromide in methanol.

This method is convenient, and easy to scale up in laboratory.

The resulted 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridines are sufficiently pure for analytical purposes and can be further used without any purification.

Acknowledgements

The authors sincerely thank Enamine Ltd, Kyiv, Ukraine for providing necessary reagents, measuring the spectra.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest

Authors Contributions: All authors have contributed equally to this work.

Materials and Methods

Bruker Avance DRX 400 and 500 spectrometers (400 or 500 MHz for ¹H, 100 or 125 MHz for ¹³C, respectively) were used for recording ¹H and ¹³C NMR spectra of samples in DMSO-*d*₆ solutions. All ¹H NMR chemical shifts (δ) were referenced relative to the residual DMSO-*d*₆ peak at 2.50 ppm. LC-MS analyses were performed on a system comprising an Agilent 1100 Series liquid chromatograph and Agilent Technologies LC/MSD VL mass spectrometer equipped with a Sedex 75 ELSD detector (electrospray ionization, ESI+). Elemental analysis (C, H, N) was performed on a Vario MICRO cube instrument. Melting points were determined by using a Fisher–Johns apparatus. The reagents and solvents for this project were received from the Enamine Ltd. (Kyiv, Ukraine).

Experimental Part

General Procedure for the Synthesis of 3-aminopyridine-2(1*H*)-thiones (2a-e).

A solution of 18 g KSH (0,25 mol) in 300 ml CH₃OH was cooled in an ice bath (0–5 °C).

Then, a solution of 2-chloro-3-nitro-pyridines (1a-e) (0,1 mol) in 70 ml THF was added dropwise. After stirring for 1 hour at 15 °C 36 g (0.4 mol) KSH in 250 ml water (for **3e** 36g KSH in methanol) was additionally added and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 3h. The solvents were removed under reduced pressure, and water (300 mL) was added.

The solution was acidified with acetic acid till (pH 8) and the precipitate was filtered off, washed with water, dried.

3-Aminopyridine-2(1*H*)-thione (2a). Prepared from 2-chloro-3-nitro-pyridine (1a).

Yield 10,1g (84 %), as yellow solid, m.p. 129–130 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm) (J, Hz): 5.21 (2H, c, NH₂), 6.22 (1H, dd, J=6.5, H-5), 6.75 (1H, d, J=7.0, H-4), 7.05 (1H, d, J=6.5, H-6), 11.00 (1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm): 112.66, 114.73, 124.93, 147.35, 164.63.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 127 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 47.64; H 4.77; N 22.24. C₅H₆N₂S. Calculated, %: C 47.59; H 4.79; N 22.20.

3-Amino-5-chloropyridine-2(1H)-thione (2b). Prepared from 2,5-dichloro-3-nitro-pyridine (1b). Yield 13.9g (87 %), as yellow solid, m.p. 190–191 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm) (J, Hz): 6.01 (2H, s, NH₂), 6.73 (1H, s, H-4), 7.14 (1H, s, H-6), 13.60 (1H, s, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm): 111.06, 120.47, 122.19, 147.89, 164.90.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 161 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 37.43; H 3.13; N 17.40. C₅H₅ClN₂S. Calculated, %: C 37.39; H 3.14; N 17.44.

3-Amino-5-bromopyridine-2(1H)-thione (2c). Prepared from 5-bromo-2-chloro-3-nitropyridine (1c). Yield 18.2 g (89 %), as yellow solid, m.p. 191–192 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm) (J, Hz): 6.02 (2H, s, NH₂), 6.82 (1H, s, H-4), 7.20 (1H, s, H-6), 13.60 (1H, s, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm): 107.25, 113.38, 124.38, 148.08, 164.98.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 206 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 29.23; H 2.48; N 13.69. C₅H₅BrN₂S. Calculated, %: C 29.28; H 2.46; N 13.66.

3-Amino-5-trifluoromethylpyridine-2(1H)-thione (2d). Prepared from 5-trifluoromethyl-2-chloro-3-nitro-pyridine (1d). Yield 16,5g (85 %), as yellow solid, m.p. 184–185 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm) (J, Hz): 6.12 (2H, s, NH₂), 6.83 (1H, s, H-4), 7.41 (1H, s, H-6), 13.80 (1H, s, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm): 104.55, 116.10 (q, J=34,0), 122.10, 123.0 (q, J=268,0), 147.73, 169.46.

¹⁹F NMR (376 MHz DMSO-d₆), δ, (ppm) (J, Hz): -62,17.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 195 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 37.14; H 2.64; N 14.40. C₆H₅F₃N₂S. Calculated, %: C 37.11; H 2.60; N 14.43.

Methyl 5-amino-6-thioxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate (2e). Prepared from methyl 2-chloro-3-nitro-pyridine-5-carboxylate (1e). Yield 16.6g (90 %), as yellow solid, m.p. 223–225 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm) (J, Hz): 3.78 (3H, s, COOCH₃), 5.95 (2H, s, NH₂), 7.13 (1H, s, H-4), 7.55 (1H, s, H-6), 13.70 (1H, s, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm): 52.52, 108.80, 116.76, 127.20, 147.07, 165.06, 169.10.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 185 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 45.60; H 4.41; N 15.24. C₇H₈N₂O₂S. Calculated, %: C 45.64; H 4.38; N 15.21.

General Procedure for the Synthesis of 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridines (3a-e)

To the suspension of 3-aminopyridine-2(1H)-thiones (2a-e) (0.1 mol 1,0 eq) in MeOH (300 mL) BrCN 21.2 g (0.2 mol 2,0 eq) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Na₂CO₃ (0.1 mol) was added and the mixture was stirred at 60 °C for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure, and water (300 mL) was added. The precipitate was filtered off and washed with water (100 mL) to yield desired product. The products are rather pure and can be used without further purification.

2-Amino[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridine (3a). Prepared from 3-aminopyridine-2(1H)-thione (2a). Yield 12.7 g (84 %), as light brown solid, m.p. 243–244 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (500 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm) (J, Hz): 7.21 (1H, dd, J=5.0, H-6), 7.58 (1H, d, J=8.0, H-5), 7.76 (2H, s, NH₂), 8.06 (1H, d, J=5.0, H-7).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm): 121.51, 123.84, 142.02, 147.27, 155.85, 166.12

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 152 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 47.62; H 3.34; N 27.82. C₆H₅N₃S. Calculated, %: C 47.66; H 3.33; N 27.79.

2-Amino-6-chloro[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridine (3b). Prepared from 3-amino-5-chloropyridine-2(1H)-thione (2b). Yield 17.2 g (93 %), as light brown solid, m.p. 268–269 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (500 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm) (J, Hz): 7,71 (1H, d, J=2,0, H-5), 8.02 (2H, s, NH₂), 8.09 (1H, d, J=2,0, H-7).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆), δ, (ppm): 123.14, 129.02, 139.84, 148.33, 154.22, 167.97.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 186 ([M+H]⁺) (100), 188 ([M+H]⁺) (25).

Found, %: C 38.85; H 2.14; N 22.60. C₆H₄ClN₃S. Calculated, %: C 38.82; H 2.17; N 22.64.

2-Amino-6-bromo[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridine (3c). Prepared from 3-amino-5-bromopyridine-2(*H*)-thione (2c). Yield 21.2 g (92 %), as light brown solid, m.p. 247–248 °C (CH₃OH).

¹H NMR spectrum (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm) (J, Hz): 7.83 (1H, s, H-5), 8.03 (2H, s, NH₂), 8.15 (1H, s, H-7).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm): 117.55, 125.83, 141.86, 148.75, 154.56, 167.61.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 229,9 ([M+H]⁺) (90), 232 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 31.36; H 1.72; N 18.28. C₆H₄BrN₃S. Calculated, %: C 31.32; H 1.75; N 18.26.

2-Amino-6-trifluoromethyl[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridine (3d). Prepared from 3-amino-5-trifluoromethylpyridine-2(*H*)-thione (2d). Yield 18.0 g (82 %), as light brown solid, m.p. 205–206 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm) (J, Hz): 7.88 (1H, s, H-5), 8.16 (2H, s, NH₂), 8.41 (1H, s, H-7).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm): 119.57, 123.35 (q, J=31,0, C-6), 124.00 (q, J=270,0, CF₃), 137.90, 147.09, 160.24, 167.75.

¹⁹F NMR (376 MHz DMSO-*d*₆), δ, (ppm) (J, Hz): -60.62.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 220 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 38.31; H 1.86; N 19.14. C₇H₄FN₃S. Calculated, %: C 38.36; H 1.84; N 19.17.

Methyl 2-amino[1,3]thiazolo[5,4-*b*]pyridine-6-carboxylate (3e). Prepared from methyl 5-amino-6-thioxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate (2e). Yield 17.6 g (84 %), as yellow solid, m.p. 260–261 °C (EtOH).

¹H NMR spectrum (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm) (J, Hz): 3.86 (3H, s, COOCH₃), 7.96 (1H, s, H-5), 8.04 (2H, s, NH₂), 8.61 (1H, s, H-7).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ, (ppm): 52.76, 123.01, 123.73, 142.50, 147.09, 160.64, 166.09, 167.06.

Mass-spectrum, m/z (I_{rel}, %): 210 ([M+H]⁺) (100).

Found, %: C 45.96; H 3.34; N 20.10. C₈H₇N₃O₂S. Calculated, %: C 45.92; H 3.37; N 20.08.

References

- Chaban, T., Matiychuk, V., Komarytsya, O. Myrko, I., Chaban, I., Ogurtsov, V., Nektegaev, I. Anti-inflammatory properties of some novel thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones *Pharmacia* **2020**, 67(3) 121–127. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e38969>
- Cee, V.J. Frohn, M., Lanman, B.A., Golden, J., Muller, K., Neira, S., Pickrell, A., Arnett, H., Buys, J., Gore, A., Fiorino, M., Horner, M., Itano, A., Lee, M.R., McElvain, M., Middleton, S., Schrag, M., Rivenzon-Segal, D., Vargas, H.M., Xu, H., Xu, Y., Zhang, X., Siu, J., Wong, M., Bürli, R.W. Discovery of AMG 369, a Thiazolo[5,4-*b*]pyridine Agonist of S1P1 and S1P5. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2(2). 107–112. <https://doi.org/10.1021/ml100306h>
- Abdallah, A.E.M., Mohareb, R.M., Ahmed, E.A. Novel Pyrano[2,3-*d*]thiazole and Thiazolo[4,5-*b*]pyridine Derivatives: One-pot Three-component Synthesis and Biological Evaluation as Anticancer Agents, c-Met, and Pim-1 Kinase Inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56(11) 1–13. <https://doi.org/10.1002/jhet.3697>
- Alvarez-Ibarra, C., Fernández-Granda, R., Quiroga, M.L., Carbonell, A., Cárdenas, F., Giralte, E. Synthesis and Antitumor Evaluation of New Thiazolo[5,4-*b*]quinoline Derivatives. *J. Med. Chem.* **1997**, 40(5) 668–676. <https://doi.org/10.1021/jm960556q>
- Xia, L., Zhang, Y., Zhang, J., Lin, S., Zhang, K., Tian, H., Dong, Y., Xu, H. Identification of Novel Thiazolo[5,4-*b*]Pyridine Derivatives as Potent Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitors. *Molecules*, **2020**, 25 4630–4640. <https://doi.org/10.3390/molecules25204630>
- Borude, A.S., Deshmukh, S.R., Tiwari, S.V., Kumar, S.H., Thopate, S.R. Design and synthesis of novel Thiazolo[5,4-*b*]pyridine derivatives as potent and selective EGFR-TK inhibitors targeting resistance Mutations in non-small cell lung cancer *Europ. J. Med. Chem.* **2024**, 276, 116727. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116727>
- Kaul, M., Mark L., Zhang, Y., Parhi, A.K. TXA709, an FtsZ-Targeting Benzamide Prodrug with Improved Pharmacokinetics and Enhanced *In Vivo* Efficacy against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agent. & Chemotherap.* **2015**. 59(8) 4845–4855. <https://doi.org/10.1128/AAC.00708-15>

8. Chaban, T.I., Klenina, O.V., Chaban, I.H., Lelyukh, M.I. Recent advances in the synthesis of thiazolo[4,5-b]pyridines. Part 1: Focus on pyridine annulation to thiazole ring (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.* **2024**, 60(1/2), 35–37. <https://doi.org/10.1007/s10593-024-03289-0>
9. Lozynskyi, A.V., Derkach, H.O., Zasadko, V.V., Konechnyi Y.T., Finiuk, N.S., Len, Y. T., Kutsyk, R.V., Regeda M.S., Lesyk R.B. Antimicrobial and cytotoxic activities of thiazolo[4,5-b]pyridine Derivatives. *Biopolymers & Cell.* **2021**. 37(2), 153–164. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A53>
10. Wang, W.-J., Liao, L.-X., Huang, Z.-D., Wei, F.-T., Yang, X.-L. Thiazolo[5,4-b]pyridine Alkaloid and Seven ar-Bisabol Sesquiterpenes Produced by the Endophytic Fungus *Penicillium janthinellum*. *ACS Omega.* **2022**, 7(39) 35280–35287. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04434>
11. Haydon, D.J., Bennett, J.M., Brown, D., Collins, I., Galbraith G., Lancett, P., Macdonald, R., Stokes, N.R., Chauhan, P.K., Sutariya, J. K., Nayal, N., Srivastava, A., Beanland, J., Hall, R., Henstock, V., Noula, C., Rockley, C., Czaplowski L. Creating an Antibacterial with in Vivo Efficacy: Synthesis and Characterization of Potent Inhibitors of the Bacterial Cell Division Protein FtsZ with Improved Pharmaceutical Properties. *J. Med. Chem.* **2010**, 53(10), 3927–3936. <https://doi.org/10.1021/jm9016366>
12. Aitland, H.W., Molander, G.A. A facile synthesis of 2-aminothiazolo[5,4-b]- and 2-aminothiazolo[4,5-c] pyridines. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14(1), 129-134. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570140125>
13. Chen, W., Li, K. A New Method for Synthesizing Asymmetric Urea Containing Thiazolo[5,4-b]pyridine And Applications in Agriculture. *Phosphorus, Sulfur, & Silicon*, **2011**, 186, 311–318. <https://dx.doi.org/10.1080/10426507.2010.497518>
14. Sahasrabudhe, K.P., Estiarte, M.A., Tan, D., Zipfel, S., Cox, M., Donogh, O'Mahony, J.R., Edwards, W.T., Duncton, M.A.J. A Single-Step Preparation of Thiazolo[5,4-b]pyridine- and Thiazolo[5,4-c]pyridine Derivatives from Chloronitropyridines and Thioamides, or Thioureas. *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, 46, 1125–1131. <https://doi.org/10.1002/jhet.185>

Received 10.03.2026

Revised version 15.04.2026

Accepted 15.05.2026

Published 29.05.2026

A. С. Толкунов, О. В. Смірнова, В. С. Толкунов, С. В. Толкунов. Нова синтетична стратегія синтезу 2-аміно-6-R-[1,3]тіазоло[5,4-b]піридинів.

Інститут фізико-органічної хімії та вуглекімії ім. Л. М. Литвиненка, Харківське шосе, 50, Київ 02155, Україна
 Похідні 1,3-тіазолопіридину – синтетично доступні сполуки, які активно вивчаються у зв'язку з їх потенційною антибактеріальною, протипухлинною активністю.

Нещодавно з *Taxus wallichiana* var. *chinensis* (Pilger) Florin було виділено алкалоїд [1,3]тіазоло[5,4-b]піридину, янтинедин А, як вторинний метаболіт, який продемонстрував високу антимікробну та протигрибкову активність.

У статті запропоновано новий синтетичний підхід до похідних 2-амінотіазоло[5,4-b]піридину, який базується на нуклеофільному заміщенні в 2-хлор-3-нітропіридинах під дією KSH з одночасним відновленням нітрогрупи. Утворені таким чином 3-амінопіридин-2(1H)-тіони реагують з BrCN у безводному MeOH з утворенням цільових продуктів з хорошими виходами.

За даними LCMS, чистота отриманих за запропонованою схемою цільових продуктів перевищує 95%. Будову сполук доведено за допомогою ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР та мас-спектрів.

Ключові слова: циклізація, ціаногенбромід, 3-амінопіридин-2(1H)-тіони, 2-аміно-6-R-тіазоло[5,4-b]піридини.

Конфлікт інтересів: Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів: Всі автори зробили рівний внесок у цю роботу.

Надіслано до редакції 10.03.2026

Надіслано кінцеву версію 15.04.2026

Прийнято до публікації 15.05.2026

Опубліковано 29.05.2026

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 46 (69), 2026

ANALYSIS OF VOLUMETRIC PROPERTIES OF LIQUID MIXTURES II. AQUEOUS-ORGANIC SOLVENT SYSTEMS

P. V. Efimov^a, N. V. Efimova^b

V. N. Karazin Kharkiv National University, Education and Research Institute of Chemistry,
4 Svobody sqr., Kharkiv, Ukraine

a) ✉ pavel.v.efimov@karazin.ua

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1781-3844>

b) ✉ n.v.efimova@karazin.ua

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1089-2976>

An extended model of binary additive quasi-solvates (BAQS) is proposed to describe the properties of binary liquid systems. The model incorporates two additional parameters: the limiting partial molar quantities of the solution components. Notably, these parameters are determined a priori, typically from independent experimental data. Concurrently, within the model framework, the effective limiting partial molar quantities are derived from the dependence of the studied property on the mixture composition. The discrepancy between the a priori and effective values is attributed to a shift in the equilibrium between homogeneous and heterogeneous quasi-solvates, as well as a redistribution of the solvent-solute roles within heterogeneous quasi-solvates. For each component, a parameter ξ is introduced, representing the ratio of the effective excess limiting partial molar quantity to its corresponding a priori value. Based on these parameters, the excess functions of heterogeneity α^E and role asymmetry β^E are defined.

Using molar volume dependencies for 12 binary aqueous systems (with methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, ethylene glycol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, acetone, dimethylformamide, dimethylacetamide, and dimethyl sulfoxide) at 298.15 K, along with literature data, the functions α^E and β^E were calculated. The study determined the compositions and function values at extrema, average function values, and quasi-solvate weighting factors for equimolar mixtures. The results demonstrate that the calculated parameters can effectively characterize structural features of aqueous-organic solutions. Despite the model's apparent simplicity, this approach is suitable for the rapid analysis of large sets of binary liquid systems.

Keywords: physicochemical analysis, molar volume, limiting partial molar volume, aqueous-organic solvent, binary additive quasi-solvates.

Introduction

The structure of aqueous-organic solutions is of significant interest for both theoretical and applied chemistry. This topic has been the subject of numerous experimental and theoretical studies, including molecular modeling [1–11]. However, a vast amount of experimental data accumulated over decades of research remains largely underutilized. Therefore, there is a clear need for a simple, even if qualitative, method to analyze the structural features of mixed liquid systems.

In a previous report [12], the binary additive quasi-solvate (BAQS) model was introduced. The present work develops this model for cases where the "true" values of limiting partial molar volumes are known. It is assumed that these values are obtained from independent experiments. Unfortunately, such data are significantly less common than the mixed liquid systems studied to date (ddbst.com). Nevertheless, when supplementary information about the system is available alongside composition-dependent volumetric properties, it can be effectively utilized in the analysis.

Summary of the Main Provisions of the BAQS Model

1. A mixture of liquids is represented as a collection of quasi-solvates.
2. A quasi-solvate is understood as a pair of particles, where one of them acts as a solvent and the other as a solute. For example, for a mixture of two liquids A and B, there are 4 types of quasi-solvates: Q_{AA} : solvent A, solute A; Q_{BA} : solvent A, solute B; Q_{AB} : solvent B, solute A; Q_{BB} : solvent B, solute B.
3. The totality of each type of quasi-solvate possesses a macroscopic property P_{ij} , where i – is the solute and j – is the solvent, and

$$P_{ij} \neq P_{ji} \quad (1)$$

4. It is assumed that for quasi-solvates formed by identical particles, the property P_{ii} corresponds to the property of the pure liquid. For systems with different particles:

$$P_{ij} = \frac{\bar{P}_{ij}^{\circ} + P_{jj}}{2} \quad (2)$$

where \bar{P}_{ij}° are the limiting partial quantities of the i -th substance in the j -th solvent. Limiting quantities are used because no interaction between quasi-solvates is assumed. Thus, the values of property P are defined as:

$$P = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n P_{ij} w_{ij} \quad (3)$$

where w_{ij} are weighting factors.

If a random distribution of the quasi-solvate composition is assumed, the general expression necessarily follows:

$$P = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (\bar{P}_{ij}^{\circ} + P_{jj}) \frac{x_i x_j^2}{x_i + x_j} \quad (4)$$

For binary systems:

$$P = P_{11} x_1^2 + P_{22} x_2^2 + (\bar{P}_{12}^{\circ} + P_{22}) x_1 x_2^2 + (\bar{P}_{21}^{\circ} + P_{11}) x_2 x_1^2 \quad (5)$$

The excess property is defined as:

$$P^E = P - \sum_{i=1}^n P_{ii} x_i \quad (6)$$

For a binary system, taking into account Eq. 5:

$$P^E = x_1 x_2 (\bar{P}_{12}^{E\circ} x_2 + \bar{P}_{21}^{E\circ} x_1) \quad (7)$$

Where $\bar{P}_{ij}^{E\circ}$ is the excess limiting partial molar property for the corresponding pair of solvents. As can be seen, Eq. 7 is a three-suffix Margules equation.

Methodology

Assuming a stochastic distribution of quasi-solvates, the parameters $\bar{P}_{12}^{E\circ}$ and $\bar{P}_{21}^{E\circ}$ will be the effective excess limiting partial quantities. They can be determined from a data set by linear approximation of Eq. 7. However, the distribution of quasi-solvates may be non-stochastic. Therefore, it is necessary to take into account the following deviations from equilibrium for heterogeneity and role asymmetry, respectively:

$$Q_{11} + Q_{22} \rightarrow Q_{12} + Q_{21} \quad (8)$$

$$Q_{21} \rightarrow Q_{12} \quad (9)$$

Then the weighting factors will be expressed as:

$$w_{11} = x_1^2 - \alpha^E \quad (10)$$

$$w_{22} = x_2^2 - \alpha^E \quad (11)$$

$$w_{12} = 2 x_1 x_2^2 + \alpha^E + \beta^E \quad (12)$$

$$w_{21} = 2 x_2 x_1^2 + \alpha^E - \beta^E \quad (13)$$

Where α^E and β^E are the mole fractions corresponding to deviations from the base model. The determination of this deviation and its associated quantities constitutes the task of the proposed analysis. Taking into account Eqs. 10-13, the excess property will be defined as:

$$P^E = x_1 x_2 (\bar{P}_{12}^{E\infty} x_2 + \bar{P}_{21}^{E\infty} x_1) + \frac{1}{2} \alpha^E (\bar{P}_{12}^{E\infty} + \bar{P}_{21}^{E\infty}) + \frac{1}{2} \beta^E (\bar{P}_{12}^{E\infty} - \bar{P}_{21}^{E\infty}) \quad (14)$$

Where $\bar{P}_{ij}^{E\infty}$ are the "true" excess limiting partial quantities.

Equating P^E from Eq. 7 and Eq. 14, we obtain:

$$x_1 x_2 ((\bar{P}_{12}^{E\circ} - \bar{P}_{12}^{E\infty}) x_2 + (\bar{P}_{21}^{E\circ} - \bar{P}_{21}^{E\infty}) x_1) = \frac{1}{2} \alpha^E (\bar{P}_{12}^{E\infty} + \bar{P}_{21}^{E\infty}) + \frac{1}{2} \beta^E (\bar{P}_{12}^{E\infty} - \bar{P}_{21}^{E\infty}) \quad (15)$$

Since the properties of quasi-solvates are additive, Eq. 15 can be decomposed into its components:

$$\left(\bar{P}_{12}^{E^\circ} - \bar{P}_{12}^{E^\infty}\right) x_1 x_2^2 = \bar{P}_{12}^{E^\infty} \left(\frac{1}{2} \alpha^E + \frac{1}{2} \beta^E\right) \quad (16)$$

$$\left(\bar{P}_{21}^{E^\circ} - \bar{P}_{21}^{E^\infty}\right) x_2 x_1^2 = \bar{P}_{21}^{E^\infty} \left(\frac{1}{2} \alpha^E - \frac{1}{2} \beta^E\right) \quad (17)$$

Thus, we obtain a system of equations with two unknowns, α^E and β^E .

Let us introduce the notation:

$$\zeta_i = \frac{\bar{P}_{ij}^{E^\circ}}{\bar{P}_{ij}^{E^\infty}} - 1 \quad (18)$$

Then:

$$\alpha^E = x_1 x_2 (\zeta_1 x_2 + \zeta_2 x_1) \quad (19)$$

$$\beta^E = x_1 x_2 (\zeta_1 x_2 - \zeta_2 x_1) \quad (20)$$

Further analysis will be conducted using Eqs. 19 and 20.

Volumetric analysis of aqueous-organic solvent mixtures

Volumetric properties of aqueous-organic mixtures were chosen as the object of analysis. The choice of systems is due to two factors: wide prevalence and the availability of data on limiting partial volumes from independent experiments. Aqueous mixtures with methanol, ethanol, propanol, isopropanol, ethylene glycol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, acetone, dimethylformamide, dimethylacetamide, and dimethyl sulfoxide at 298.15 K and atmospheric pressure were considered. Data on the limiting partial molar volumes of water and organic solvents were taken from literature sources [10, 11, 14, 17, 21, 24, 30, 32-37]. Effective limiting molar partial volumes were calculated by the least squares method from literature data on the dependence of density on the composition of aqueous-organic systems [2, 13, 16].

For all systems, the analysis was performed according to a single scheme. First, the name of the co-solvent is given. A figure of the dependence of the excess molar volume on the mole fraction of the organic component is provided. The dots represent experimental data. The black line shows the approximation by Eq. 7. The green line shows the theoretical calculation curve according to Eq. 7 using independent data for the limiting partial molar volume. The next figure shows the linear approximation of Eq. 21, which can be used to judge the applicability of the BAQS model to the given system

$$\Delta V_N = \frac{V^E}{x_1 x_2} = \bar{V}_{12}^{E^\circ} x_2 + \bar{V}_{21}^{E^\circ} x_1 \quad (21)$$

The third figure shows the dependencies of the functions α^E and β^E on the composition of the organic component. The table provides values of molar volumes of water and organic solvent, literature data for limiting partial molar volumes, calculated data for effective limiting partial volumes, excess limiting partial molar volume, effective excess limiting partial volume, and parameters ξ_w and ξ_s . Also included are the positions and values of maxima and minima, the composition with zero function value, and integral means of α^E and β^E . The integrals of α^E and β^E actually show the averaged deviations from the stochastic distribution of quasi-solvates. All listed characteristics are determined by two parameters, ξ_w and ξ_s . The accuracy of determining these parameters depends on the accuracy of determining the excess quantities, as well as on their absolute values. The error in determining the parameters ξ_w and ξ_s can be estimated as approximately ± 0.1 . The values of the functions α^E and β^E represent the structural characteristics of the solutions. The function α^E can be interpreted as an increase in the probability of finding a heterogeneous quasi-solvate compared to the stochastic distribution of the base model. Positive values correspond to a tendency to form heterogeneous water-organic component quasi-solvates. With some reservations, a correlation can be assumed with parameters obtained from the analysis of the radial distribution function. Therefore, for each system, a comparison is made with the results of molecular modeling, solutions of the Kirkwood-Buff equations, or experimental neutron scattering data. The comparison is made at a qualitative level. The function β^E has no analogues and shows how the distribution of solvent-solute roles changes in heterogeneous quasi-solvates. Positive values indicate an enhancement of the role of the organic component as a solvent and, accordingly, an enhancement of the role of water as a solute compared to the base model.

1. Water-Methanol

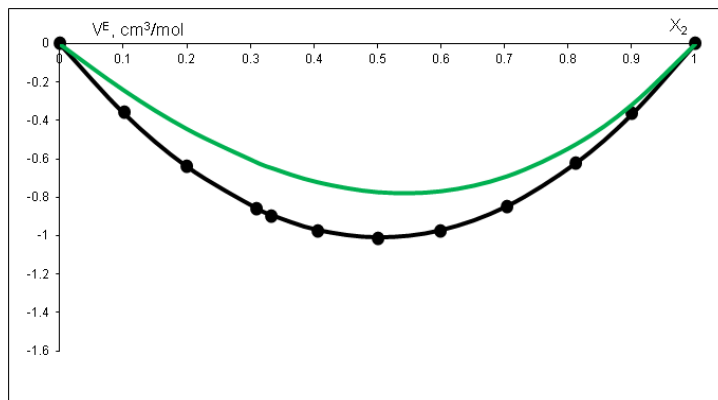


Figure 1. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

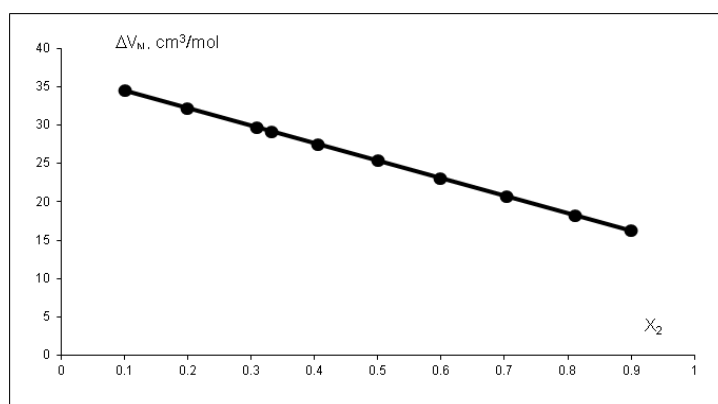


Figure 2. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

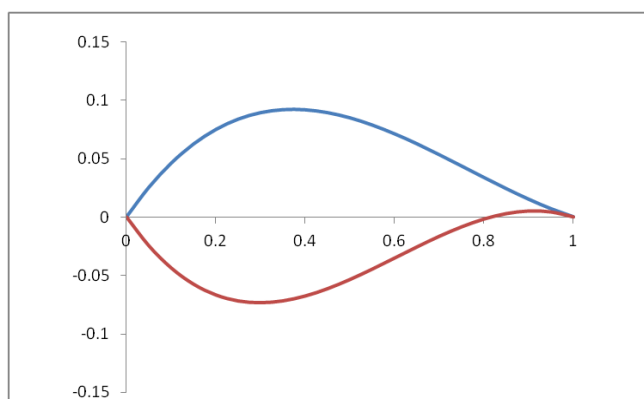


Figure 3. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 1. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.07	40.73	x_{\max}	0.37	0.91
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	14.43	38.17	max	0.092	0.005
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	13.98	36.75	x_{\min}	-	0.30
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-3.64	-2.56	min	-	-0.073
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-4.09	-3.98	x_0	-	0.82
ξ	0.125	0.553	avg	0.056	-0.036

2. Water-Ethanol

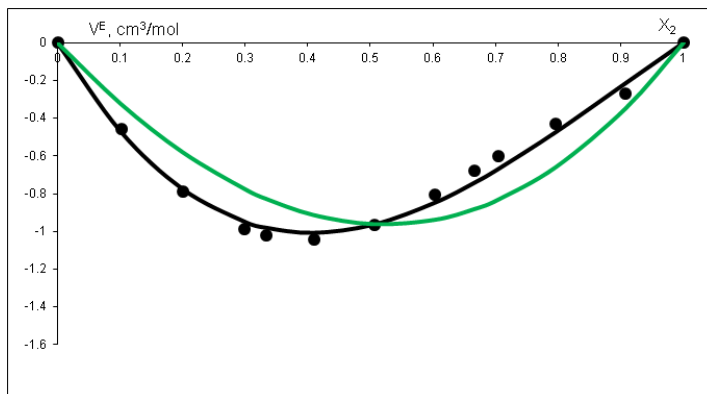


Figure 4. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

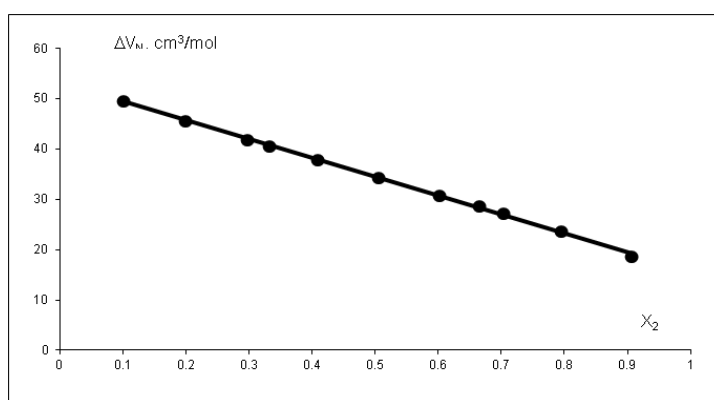


Figure 5. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

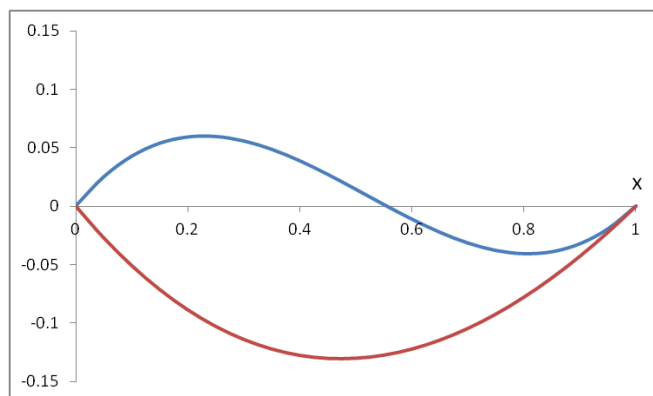


Figure 6. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 2. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.07	58.68	x_{\max}	0.23	-
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	13.86	55.20	max	0.060	-
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	15.81	53.19	x_{\min}	0.81	0.47
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-4.21	-3.48	min	-0.041	-0.13
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-2.26	-5.49	x_0	0.55	-
ξ	-0.464	0.577	avg	0.009	-0.087

3. Water-1-Propanol

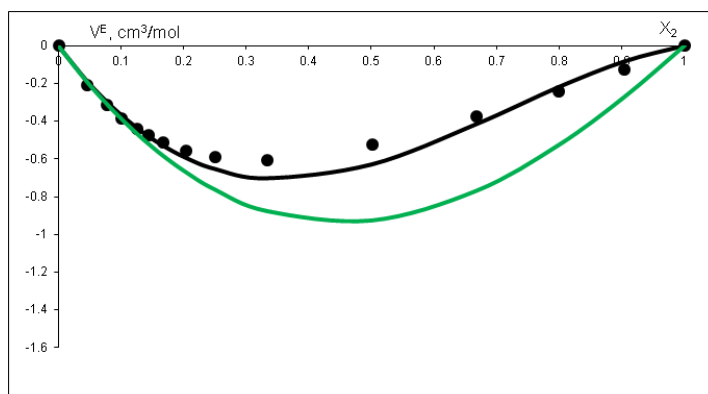


Figure 7. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

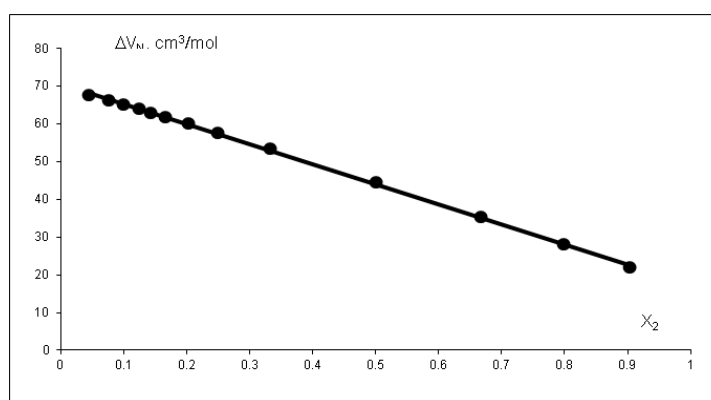


Figure 8. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

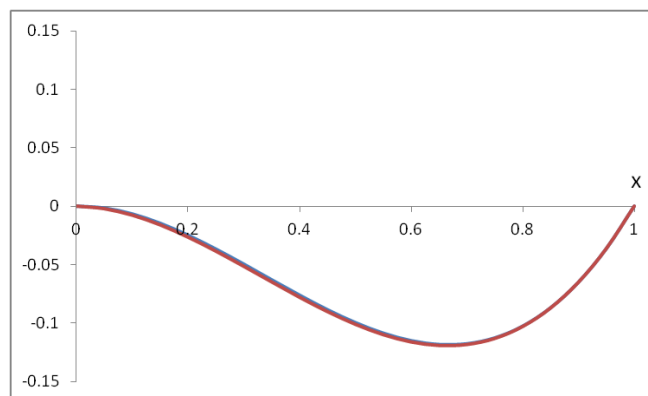


Figure 9. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 3. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.07	75.15	x_{\max}	-	-
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	15.09	70.74	max	-	-
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.48	70.71	x_{\min}	0.67	0.67
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-2.98	-4.41	min	-0.12	-0.12
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-0.59	-4.44	x_0	-	-
ξ	-0.802	0.006	avg	-0.066	-0.067

4. Water-2-Propanol

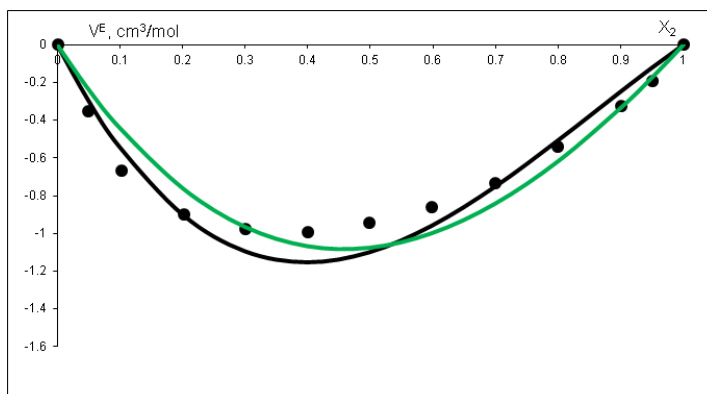


Figure 10. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

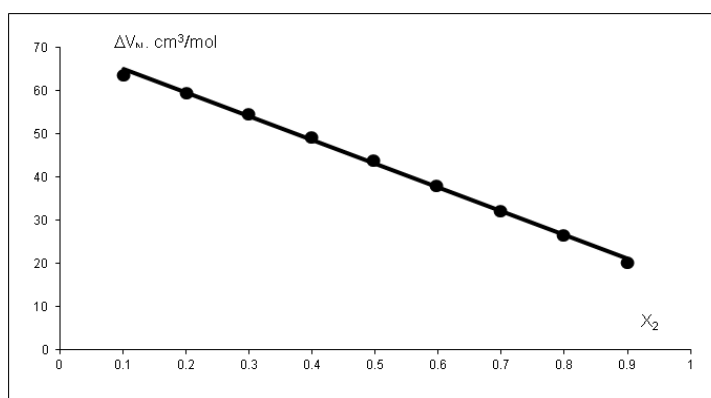


Figure 11. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

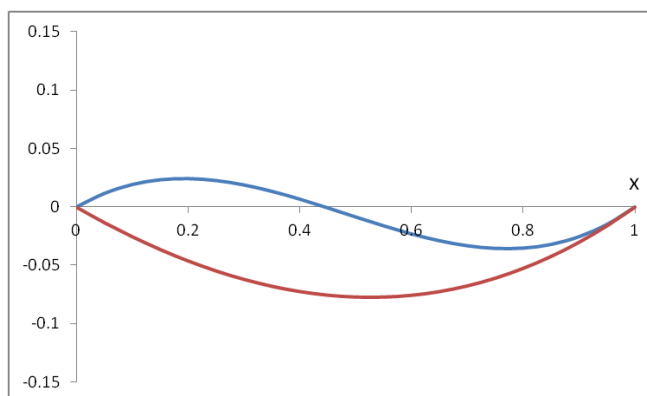


Figure 12. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 4. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.07	76.98	x_{\max}	0.19	-
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	14.51	71.93	max	0.024	-
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	15.73	70.54	x_{\min}	0.77	0.53
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-3.56	-5.05	min	-0.036	-0.078
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-2.34	-6.44	x_0	0.45	-
ξ	-0.343	0.276	avg	-0.006	-0.052

5. Water-Ethylene Glycol

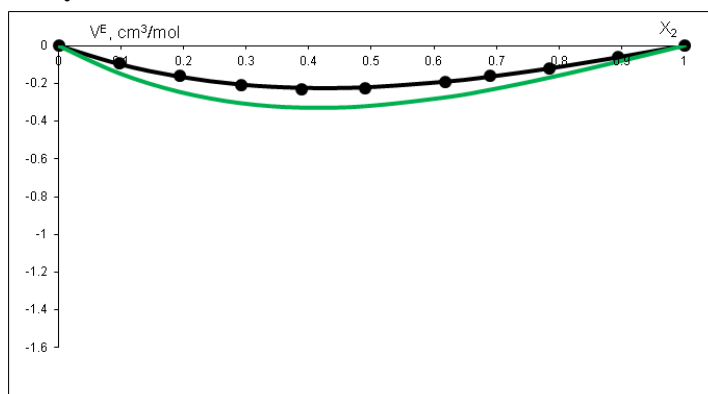


Figure 13. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

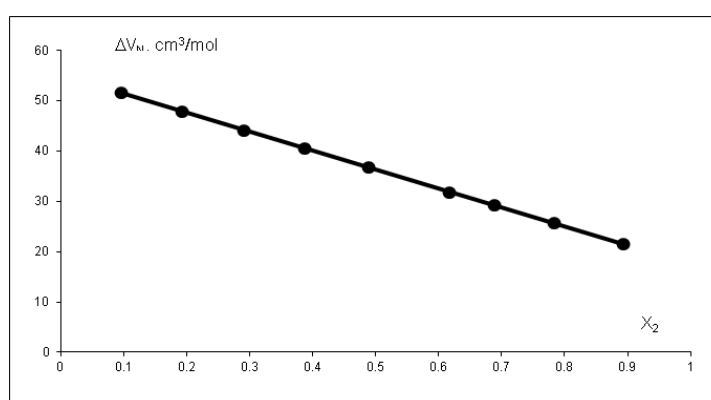


Figure 14. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

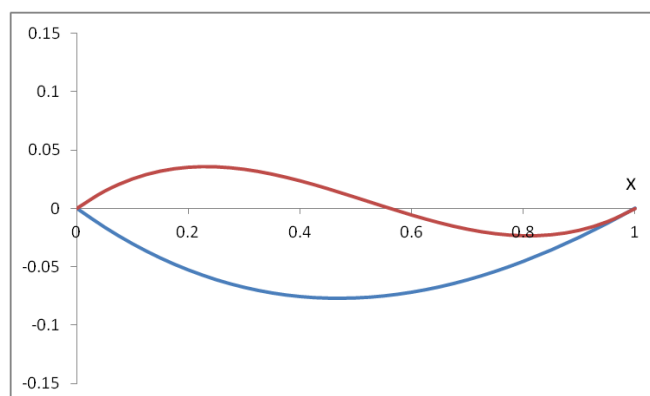


Figure 15. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 5. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.06	56.41	x_{\max}		0.23
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.27	54.65	max		0.036
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.48	55.26	x_{\min}	0.47	0.81
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-0.79	-1.76	min	-0.077	-0.023
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-0.58	-1.15	x_0		0.56
ξ	-0.268	-0.345	avg	-0.051	0.006

6. Water-Tetrahydrofuran

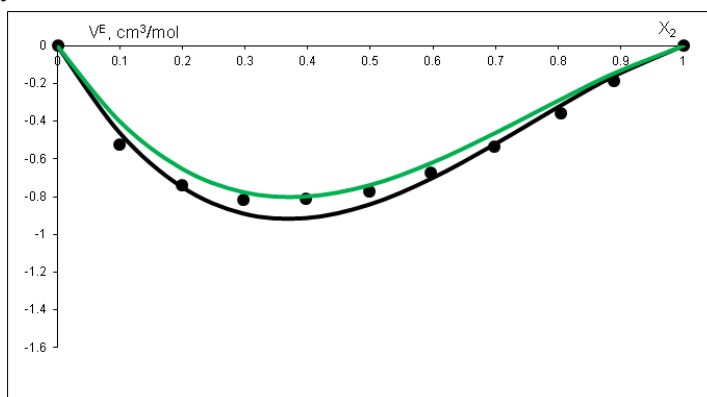


Figure 16. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

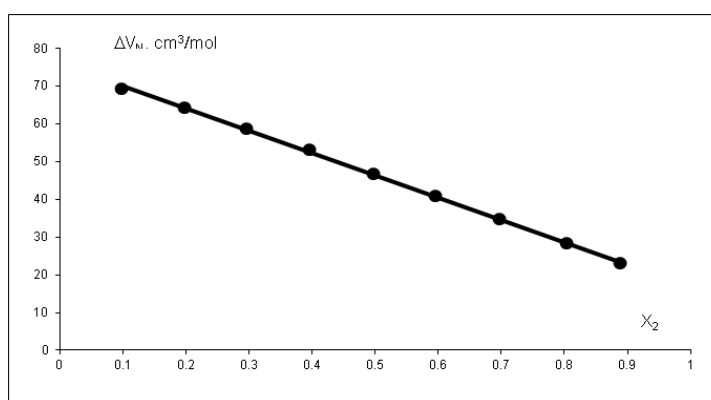


Figure 17. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

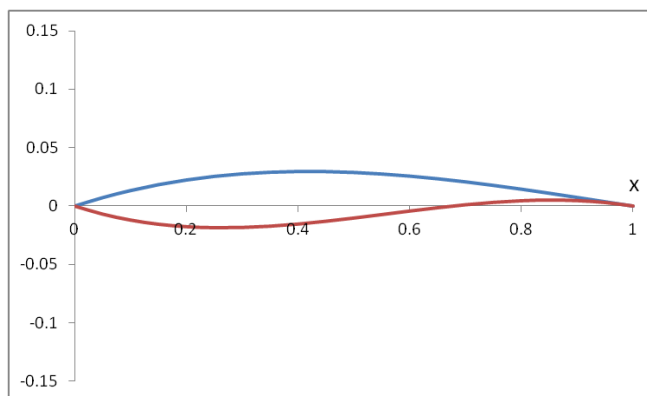


Figure 18. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 6. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.06	81.73	x_{\max}	0.42	0.85
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.00	76.90	max	0.030	0.005
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	16.92	76.15	x_{\min}	-	0.26
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-1.06	-4.83	min	-	-0.019
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-1.14	-5.58	x_0	-	0.68
ξ	0.074	0.156	avg	0.019	-0.007

7. Water-1,4-Dioxane

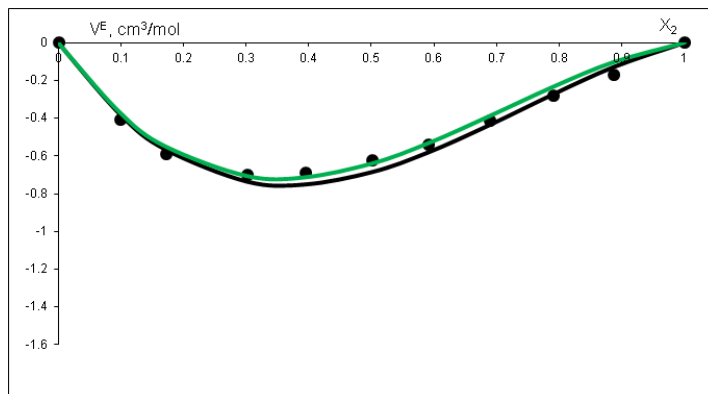


Figure 19. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

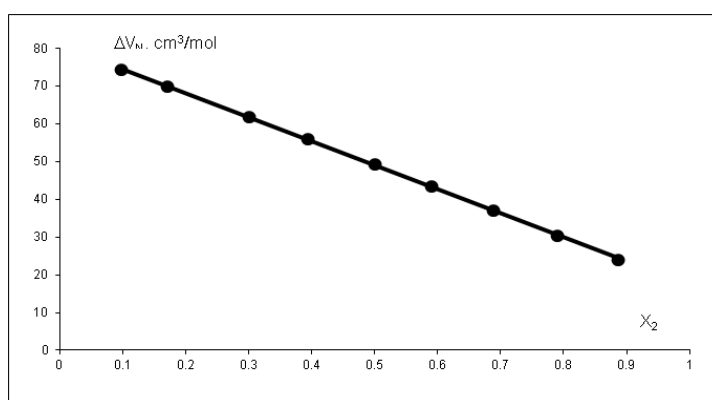


Figure 20. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

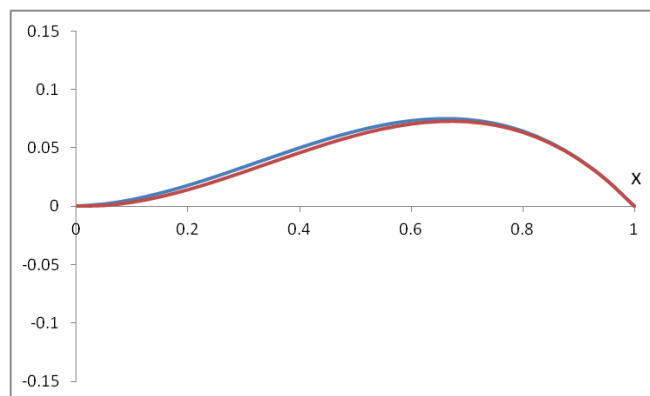


Figure 21. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 7. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.06	85.66	x_{\max}	0.66	0.67
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.49	81.10	max	0.075	0.073
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.20	81.03	x_{\min}	-	-
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-0.57	-4.56	min	-	-
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-0.86	-4.63	x_0	-	-
ξ	0.498	0.014	avg	0.043	0.040

8. Water-Acetonitrile

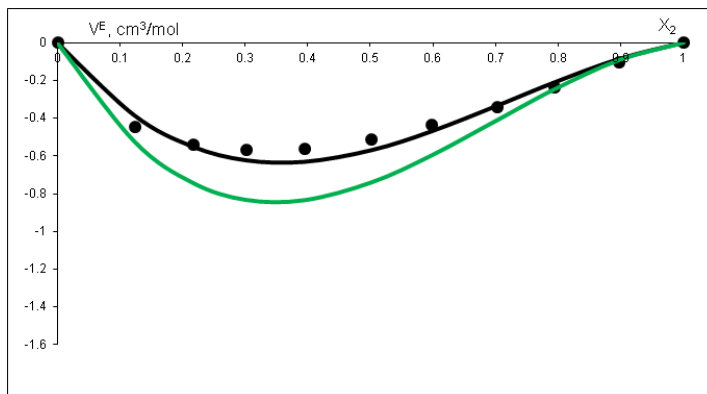


Figure 22. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

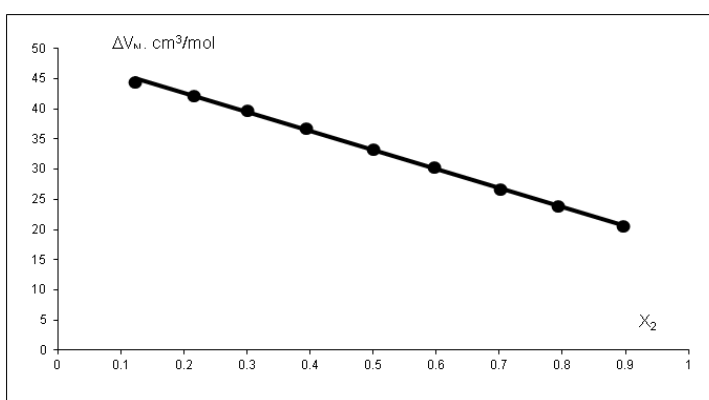


Figure 23. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

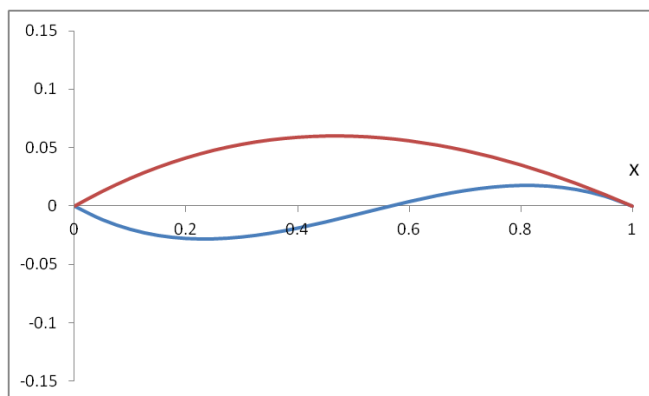


Figure 24. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 8. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.06	52.87	x_{\max}	0.81	0.47
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.58	47.42	max	0.018	0.060
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	17.48	48.89	x_{\min}	0.23	-
$\bar{V}^{E^\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-0.48	-5.45	min	-0.028	-
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-0.58	-3.98	x_0	0.57	-
ξ	0.207	-0.270	avg	-0.005	0.040

9. Water-Acetone

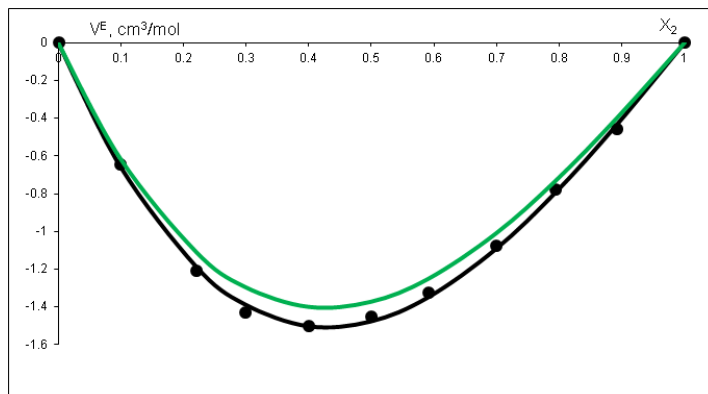


Figure 25. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

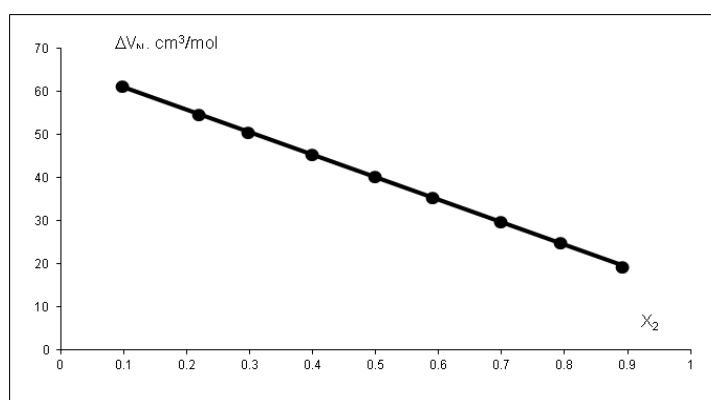


Figure 26. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

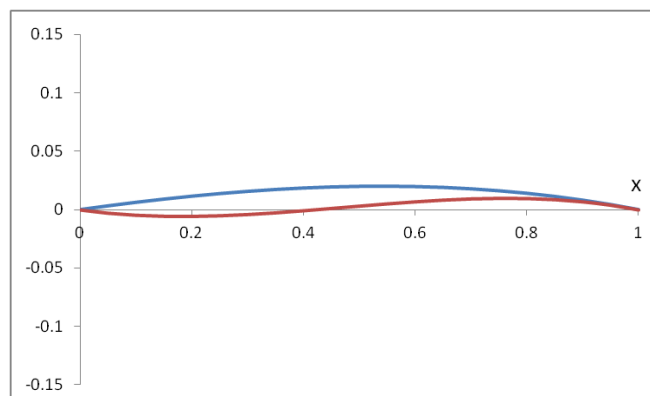


Figure 27. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 9. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.07	74.02	x_{\max}	0.54	0.76
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	14.30	66.80	max	0.020	0.010
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	13.95	66.32	x_{\min}	-	0.18
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-3.77	-7.22	min	-	-0.006
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-4.12	-7.70	x_0	-	0.42
ξ	0.093	0.067	avg	0.013	0.002

10. Water-Dimethylformamide

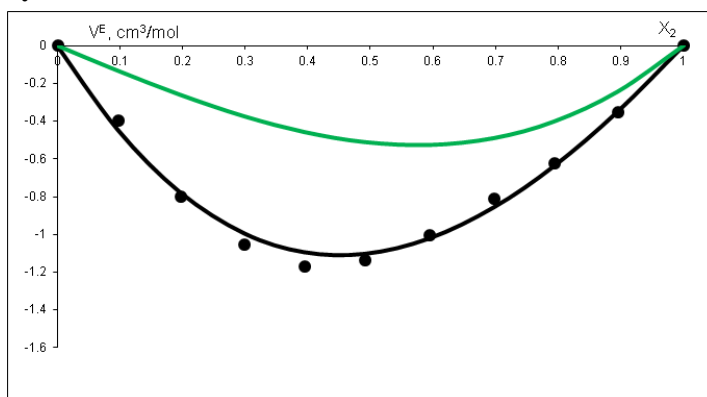


Figure 28. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

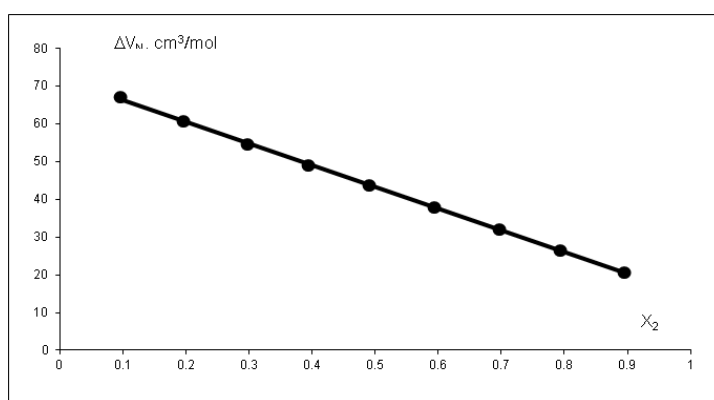


Figure 29. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

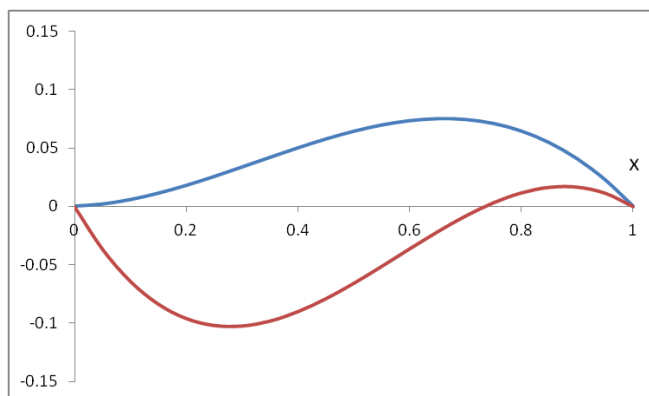


Figure 30. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 10. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.06	77.38	x_{\max}	0.40	0.88
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	15.35	74.50	max	0.147	0.017
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	14.54	72.12	x_{\min}	-	0.28
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-2.71	-2.88	min	-	-0.103
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-3.52	-5.26	x_0	-	0.73
ξ	0.299	0.825	avg	0.093	-0.044

11. Water-Dimethylacetamide

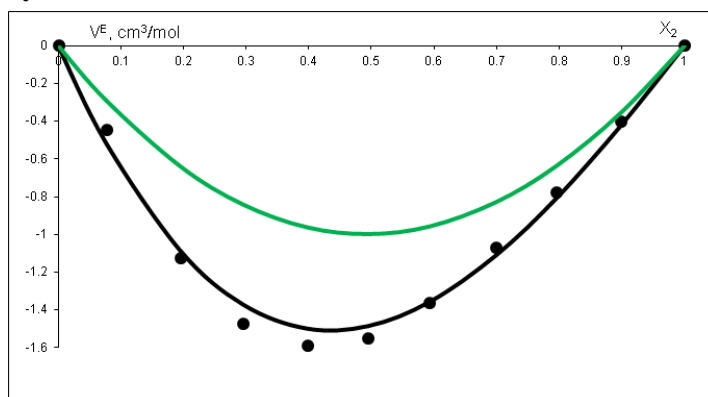


Figure 31. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

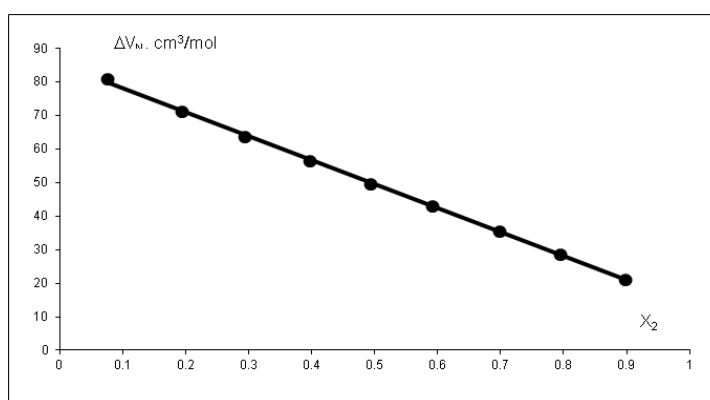


Figure 32. Dependence of function ΔV_N on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

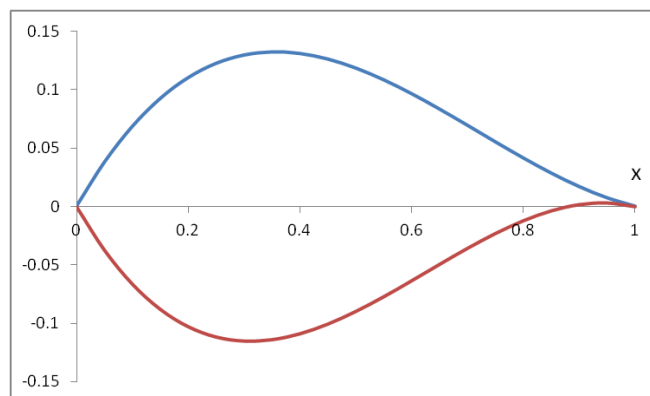


Figure 33. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 11. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.06	93.02	x_{\max}	0.36	0.94
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	14.21	88.90	max	0.132	0.003
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	13.77	85.47	x_{\min}	-	0.31
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-3.85	-4.12	min	-	-0.115
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-4.29	-7.54	x_0	-	0.88
ξ	0.114	0.832	avg	0.079	-0.060

12. Water-Dimethyl Sulfoxide

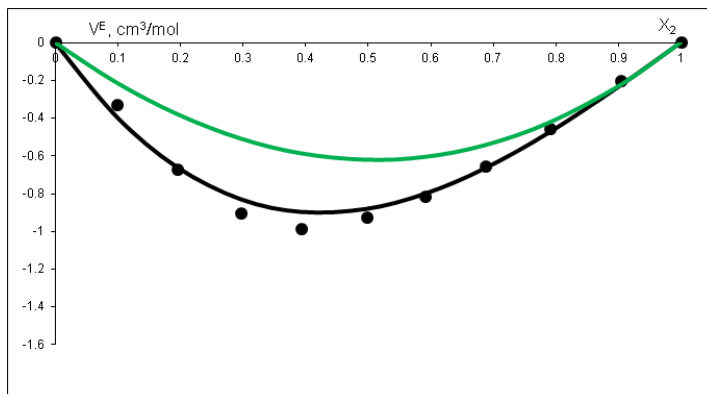


Figure 34. Dependence of excess molar volume on the mole fraction of the organic component. The dots represent experimental data, the black line is an approximation, and the green line is a calculation using independent parameters (see explanation in the text).

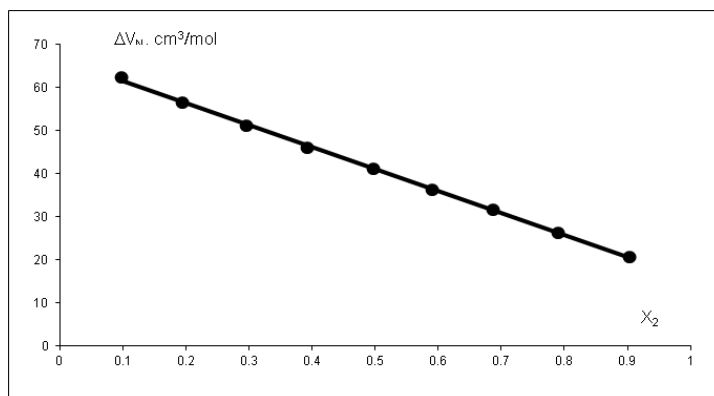


Figure 35. Dependence of function ΔV_M on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

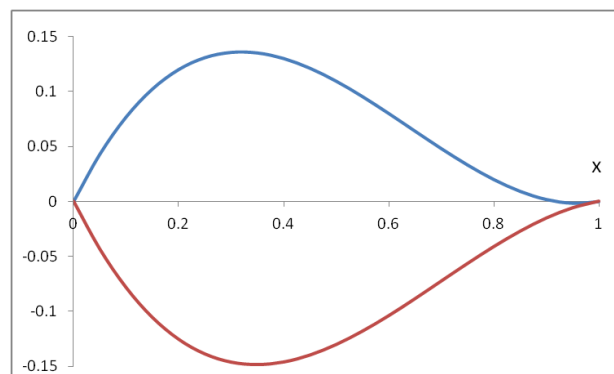


Figure 36. Dependence of functions α^E (blue line) and β^E (red line) on the mole fraction of the organic component (see text for explanations).

Table 12. Structural parameters of the water-organic system (see text for explanations)

	Water	Cosolvent		α^E	β^E
$V_M, \text{cm}^3/\text{mol}$	18.06	71.29	x_{\max}	0.32	-
$\bar{V}^\infty, \text{cm}^3/\text{mol}$	15.46	68.92	max	0.136	-
$\bar{V}^\circ, \text{cm}^3/\text{mol}$	15.67	66.65	x_{\min}	0.96	0.35
$\bar{V}^{E\infty}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-2.60	-2.37	min	-0.002	-0.148
$\bar{V}^{E^\circ}, \text{cm}^3/\text{mol}$	-2.39	-4.64	x_0	0.92	-
ξ	-0.082	0.959	avg	0.073	-0.087

Results and discussion

The presented analysis results are determined by only two parameters, ξ_w and ξ_s . Figure 37 shows the relationship between these parameters. It can be seen that no correlation is observed. At the same time, some patterns of distribution can be noted depending on the nature of the organic component.

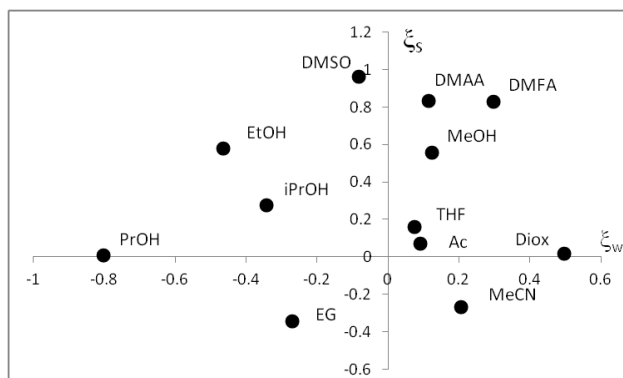


Figure 37. Parameters ξ for aqueous-organic mixtures. The organic component is indicated

For instance, systems with aprotic strongly polar components are grouped in the upper part of the diagram. Protic systems tend toward the left part of the diagram.

Since the systems differ only in their organic component, it is logical to look for a correlation between the calculated parameters and the properties of organic solvents. Indeed, Figure 38 shows that there is a certain correlation between the calculated properties and the polarity of the organic component.

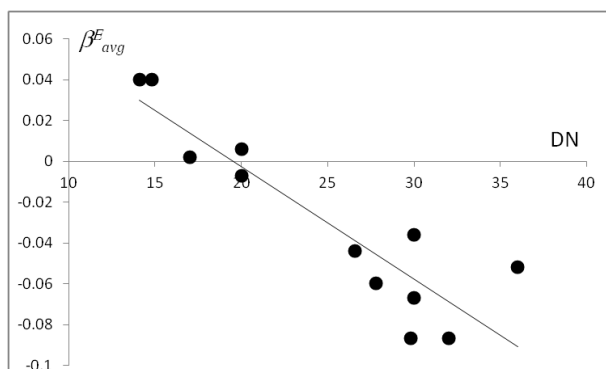


Figure 38. Dependence of the average value of function β^E on the donor number of the organic component

Table 13. Weighting factors of quasi-solvates for equimolar aqueous-organic systems

Cosolvent	w_{11}	w_{22}	w_{12}	w_{21}
Methanol	0.17	0.17	0.28	0.39
Ethanol	0.24	0.24	0.13	0.39
1-Propanol	0.35	0.35	0.05	0.25
2-Propanol	0.26	0.26	0.16	0.32
Ethylene Glycol	0.33	0.33	0.18	0.16
Tetrahydrofuran	0.22	0.22	0.27	0.29
1,4-Dioxane	0.19	0.19	0.37	0.25
Acetonitrile	0.26	0.26	0.30	0.18
Acetone	0.23	0.23	0.27	0.27
DMFA	0.11	0.11	0.32	0.46
DMAA	0.13	0.13	0.28	0.46
DMSO	0.14	0.14	0.23	0.49

In the series of alcohols, there is a clear trend toward a decrease in water-alcohol contacts, as evidenced by the change in the α^E function. This is confirmed by numerous studies [1, 3–5, 15, 17, 23,

25, 26] showing that alcohol systems are characterized by an increasing manifestation of microheterogeneity. This is due to the influence of the hydrophobic part of the molecule and its structure, which leads to differences between propanol and isopropanol, bringing the latter closer to ethanol. It is interesting to note that the compositions at the maxima of the α^E function in systems with methanol and ethanol coincide with the extrema in the mixing heat dependencies of the corresponding systems. Table 13 presents the calculated weighting functions Eq. 10–13 for an equimolar mixture. In the case of a stochastic system, they are all equal to 0.25. The sum of w_{12} and w_{21} can be used as a rough estimate of miscibility.

Figure 39 shows the dependence of the sum of weighting factors for alcohols on the number of carbon atoms. Extrapolation to butanol indicates a near-total absence of mixing. The position of the minimum of the β^E function is noteworthy. For instance, in the system with methanol, it corresponds to an alcohol-to-water ratio of 1:2; for ethanol and isopropanol, it is 1:1; and for propanol, it is 2:1.

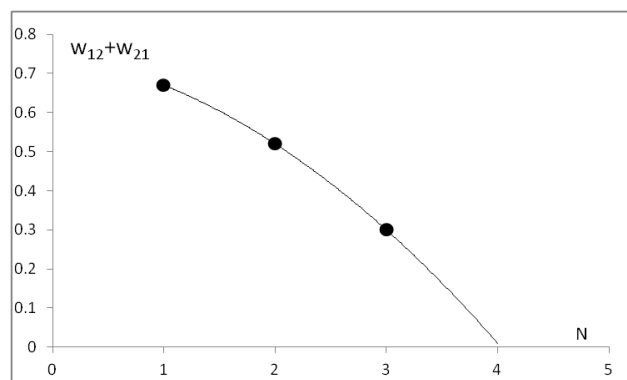


Figure 39. Dependence of the sum of weighting factors on the number of carbon atoms for equimolar aqueous-alcohol mixtures.

The structure of the water–ethylene glycol mixture fundamentally differs from systems with monohydric alcohols. Ethylene glycol stands out among all considered systems due to the negative values of parameters ξ_w and ξ_s . The behavior of the β^E function indicates that role asymmetry is suppressed in the system, which may imply the formation of local structures with a spatial network of hydrogen bonds; this is generally consistent with literature data [18]. Due to the presence of two OH-groups at the ends of the molecule, ethylene glycol does not disrupt the water structure but rather integrates into it, acting as a bridge. Each ethylene glycol molecule can form up to 6 hydrogen bonds (as both a donor and an acceptor). Instead of micro-separation (as seen, for example, in propanol systems), a single hybrid framework is formed here, where water and glycol molecules are completely mixed at the molecular level. The mixture behaves almost like an ideal solution in terms of particle distribution.

Tetrahydrofuran and water show a negligible deviation from the base model. This does not imply an absence of structure, as role asymmetry is already inherent in the model itself. As studies show [8, 28], THF has the ideal molecular size to fit into the cavities of the water framework. Water molecules tend to surround the THF ring, creating quasi-clathrate structures. At a THF mole fraction of about 0.19, the structure reaches its maximum ordering. At intermediate concentrations, modeling detects tortuous channels of THF molecules interwoven with similar channels of water molecules.

For the system with dioxane, positive values of the α^E and β^E functions are observed, with a maximum corresponding to a dioxane-to-water ratio of 2:1, suggesting an enhancement of dioxane's role as a solvent. The structure of the water–1,4-dioxane mixture is notable because dioxane has two symmetrically located oxygen atoms and lacks an intrinsic dipole moment in its "chair" conformation. This creates a unique type of interaction with water. The dioxane molecule often acts as a bridge, linking two different water clusters. Table 13 shows that for an equimolar dioxane-water mixture, quasi-solvates of the Q_{ws} type predominate. At the same time, modern MD simulations show [19, 27] that at equimolar compositions, the system represents two interwoven labyrinths. One labyrinth consists of water molecules linked into infinite chains, while the other consists of dioxane molecules touching each other with their hydrophobic faces. These labyrinths hardly mix at the atomic level, making contact only at the points of hydrogen bonding.

Acetonitrile – Water. This system differs sharply from others in terms of the topology of α^E and β^E functions. The role of acetonitrile as a solvent is enhanced. The α^E function changes its sign. As research shows [6, 7, 9], the structure of the water–acetonitrile mixture is anomalous among all solvents miscible with water. The system is characterized by a very weak bond between the components and a strong tendency toward microphase separation. Acetonitrile is a very poor partner for hydrogen bonding. Its -CN group interacts with water much more weakly than water–water bonds.

The parameters of the water–acetone system practically do not differ from the base model and, in terms of topology, coincide with the THF system. Acetone is notable for its combination of the strong polarity of the carbonyl group and the hydrophobicity of its two methyl groups. This creates a micro-heterogeneous system that balances between complete mixing and nanophase separation. Acetone does not form chains (like alcohols) but tends to group into bulky aggregates. The methyl groups of acetone orient toward each other, forming hydrophobic cores. Water surrounds these cores, creating a complex topology that modern MD models describe as a "loose sponge"[22].

The systems with DMF, DMAA, and DMSO share a similar topology of the α^E and β^E functions. The cosolvent molecules act as super-acceptors of hydrogen bonds and attract water molecules significantly more strongly than water molecules attract each other. Terahertz spectroscopy and other studies [8, 20, 22, 29] confirm that the most stable structural unit is a complex consisting of one cosolvent molecule and two water molecules. This explains the peak in heat evolution at a mole fraction of 0.33. At this point, practically all free water disappears, transforming into the hydration shell of the organic solvent. In this regard, it is worth noting the presence of a minimum of β^E precisely at this component ratio.

Thus, having analyzed 12 aqueous-organic systems using the extended BAQS model, it can be concluded that, despite the apparent simplicity of the model, this approach allows for the detection of qualitative and, in some cases, quantitative patterns in the structural characteristics of non-electrolyte solutions.

Conclusions

An extended model of binary additive quasi-solvates (BAQS) is proposed to describe the properties of mixed solvents. The model incorporates a priori information regarding the limiting partial molar properties of the components, using these to calculate corresponding effective properties. The discrepancy between the effective and a priori values is interpreted as a change in the weighting factors of the quasi-solvates. Structural changes are described by two functions: excess heterogeneity, α^E and excess role asymmetry, β^E .

Using molar volume data for 12 aqueous–organic systems, structural parameters were calculated within the extended BAQS model. While the specific nature of the model precludes a direct comparison with established thermodynamic and structural quantities, the identified patterns in the distribution of structural parameters generally correlate with experimental data and molecular modeling results.

The inherent simplicity of the proposed approach makes it suitable for the rapid analysis of large datasets of liquid systems.

Acknowledgements

The authors acknowledge the Ministry of Education and Science of Ukraine for the Grant No. 0126U003820 under the program KPK 2201390.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Authors Contributions: All authors have contributed equally to this work.

References

1. Ågren, H., et al., Ethanol in Aqueous Solution Studied by Microjet Photoelectron Spectroscopy and Theory. *Accounts of Chemical Research*, 2022. **55**(21): p. 3080–3087. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00471>
2. Aminabhavi, T. M., Gopalakrishna, B. Density, Viscosity, Refractive Index, and Speed of Sound in Aqueous Mixtures of N,N-Dimethylformamide, Dimethyl Sulfoxide, N,N-Dimethylacetamide,

- Acetonitrile, Ethylene Glycol, Diethylene Glycol, 1,4-Dioxane, Tetrahydrofuran, 2-Methoxyethanol, and 2-Ethoxyethanol at 298.15 K. *J. Chem. Eng. Data*, 1995. **40**(4): p. 856–861. <https://doi.org/10.1021/je00020a026>
3. Atamas, N., et al., Clustering in Water-Propanol Solutions. *2021 IEEE 11th International Conference Nanomaterials: Applications & Properties (NAP)*, 2021. p. 1–5. <https://doi.org/10.1109/NAP51885.2021.9568589>
 4. Bai, H.-J., et al., Insights into Ethanol–Water Clusters in Alcoholic Beverages by Vibration Spectroscopy Connecting with Quality and Taste. *J. Mol. Liq.*, 2023. **390**: p. 123057. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.123057>
 5. Böhm, J., et al., Water-Methanol Mixtures: Investigations of Their Peculiar Mixing Properties by Means of Molecular Dynamics Simulations. *J. Mol. Liq.*, 2025. **425**: p. 127194. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2025.127194>
 6. Bouazizi, S., et al., Structural and dynamical properties of water–acetonitrile mixture studied by molecular dynamics and enhanced via machine learning. *The European Physical Journal Special Topics*, 2026. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-026-02219-9>
 7. Bouazizi, S., et al., Structural and Dynamical Insights into Acetonitrile-Water Mixtures: A Molecular Dynamics Study of Self-Diffusion, Reorientational Correlation Times, and Temperature-Dependent Behavior. *ACS Omega*, 2025. **10**(33): p. 38092–38102. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c05444>
 8. Bozorova, D., et al., Heteromolecular Structure Formation in Binary Solutions of Dimethylformamide-Water and Tetrahydrofuran-Water: Ftir and Refractometry. *Latv. J. Phys. Tech. Sci.*, 2025. **62**(4): p. 14–28. <https://doi.org/10.2478/lpts-2025-0026>
 9. Chen, J., Sit, P. H.-L. Ab Initio Study of the Structural Properties of Acetonitrile–Water Mixtures. *Chem. Phys.*, 2015. **457**: p. 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2015.05.022>
 10. De Visser, C., et al., Thermodynamic Properties of Binary Mixtures. Part 1.—Isobaric Excess Heat Capacities and Excess Molar Volumes of Dimethyl Sulphoxide + Water Mixtures at 298.15 K. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, 1978. **74**: p. 1159–1169. <https://doi.org/10.1039/F19787401159>
 11. Easteal, A. J., Woolf, L. A. (p, Vm, T, x) Measurements for $\{(1 - x)\text{H}_2\text{O} + x\text{CH}_3\text{CN}\}$ in the Range 278 to 323 K and 0.1 to 280 MPa I. Experimental Results, Isothermal Compressibilities, Isobaric Expansivities, and Partial Molar Volumes. *J. Chem. Thermodyn.*, 1988. **20**(6): p. 693–699. [https://doi.org/10.1016/0021-9614\(88\)90020-1](https://doi.org/10.1016/0021-9614(88)90020-1)
 12. Efimov, P., Analysis of volumetric properties of liquid mixtures: I. Method of binary additive quasi-solvates. *V. N. Karazin Kharkiv National University Bulletin. Chemical Series*, 2023. **(41)**: p. 32–41. <https://doi.org/10.26565/2220-637X-2023-41-03>
 13. Estrada-Baltazar, A., et al., Experimental Densities and Excess Volumes for Binary Mixtures Containing Propionic Acid, Acetone, and Water from 283.15 K to 323.15 K at Atmospheric Pressure. *J. Chem. Eng. Data*, 2003. **48**(6): p. 1425–1431. <https://doi.org/10.1021/je030102f>
 14. González, B., et al., Density and Viscosity Experimental Data of the Ternary Mixtures 1-Propanol or 2-Propanol + Water + 1-Ethyl-3-methylimidazolium Ethylsulfate. Correlation and Prediction of Physical Properties of the Ternary Systems. *J. Chem. Eng. Data*, 2008. **53**(3): p. 881–887. <https://doi.org/10.1021/je700700f>
 15. Guo, S., et al., A Theoretical Study on Intermolecular Hydrogen Bonds of Isopropanol-Water Clusters. *Theor. Chem. Acc.*, 2022. **141**: p. 6. <https://doi.org/10.1007/s00214-022-02865-x>
 16. Herráez, J. V., Belda, R. Refractive Indices, Densities and Excess Molar Volumes of Monoalcohols + Water. *J. Solution Chem.*, 2006. **35**(9): p. 1315–1328. <https://doi.org/10.1007/s10953-006-9059-4>
 17. Hu, X., et al., Investigation of Liquor Microstructure (Ethanol-Water Clusters): Molecular Dynamics Simulation and Density Functional Theory. *J. Mol. Graph. Model.*, 2024. **133**: p. 108864. <https://doi.org/10.1016/j.jmglm.2024.108864>
 18. Huot, J. Y., et al., A Comprehensive Thermodynamic Investigation of Water-Ethylene Glycol Mixtures at 5, 25, and 45 °C. *J. Solution Chem.*, 1988. **17**(7): p. 601–636. <https://doi.org/10.1007/BF00645974>

19. Kolaříková, A., et al., Concentration Fluctuation/Microheterogeneity Duality Illustrated with Aqueous 1,4-Dioxane Mixtures. *J. Chem. Theory Comput.*, 2024. **20**(9): p. 3473–3483. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.4c00151>
20. Koverga, V., et al., Local Structure of DMF–Water Mixtures, as Seen from Computer Simulations and Voronoi Analysis. *J. Phys. Chem. B*, 2022. **126**(36): p. 7013–7024. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c02235>
21. Lepori, L., Gianni, P. Partial Molar Volumes of Ionic and Nonionic Organic Solutes in Water: A Simple Additivity Scheme Based on the Intrinsic Volume Approach. *J. Solution Chem.*, 2000. **29**(5): p. 405–447. <https://doi.org/10.1023/A:1005150616038>
22. Lotze, S., et al., Femtosecond Mid-Infrared Study of the Dynamics of Water Molecules in Water-Acetone and Water-Dimethyl Sulfoxide Mixtures. *J. Phys. Chem. B*, 2015. **119**(16): p. 5228–5239. <https://doi.org/10.1021/jp512703w>
23. Lü, L., et al., Roles of Hydrogen Bonding Interactions and Hydrophobic Effects on Enhanced Water Structure Strength in Aqueous Alcohol Solutions. *Physics of Fluids*, 2023. **35**(3): p. 032014. <https://doi.org/10.1063/5.0142699>
24. Marsh, K. N., Richards, A. E. Excess Volumes for Ethanol + Water Mixtures at 10 K Intervals from 278.15 to 338.15 K. *Aust. J. Chem.*, 1980. **33**(10): p. 2121–2132. <https://doi.org/10.1071/CH9802121>
25. Morbidini, R., et al., Molecular structural dynamics in water–ethanol mixtures: Spectroscopy with polarized neutrons simultaneously accessing collective and self-diffusion. *The Journal of Chemical Physics*, 2023. **159**(22): p. 221103. <https://doi.org/10.1063/5.0174448>
26. Moschos, V., et al., Dynamically and structurally heterogeneous 1-propanol/water mixtures. *The Journal of Chemical Physics*, 2023. **159**(16): p. 164903. <https://doi.org/10.1063/5.0170504>
27. Nagy, P. I., et al., Monte Carlo structure simulations for aqueous 1,4-dioxane solutions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2008. **112**(7): p. 2085–2094. <https://doi.org/10.1021/jp075603c>
28. Noguchi, N., et al., Similarities between the tetrahydrofuran clathrate hydrate after pressure-induced amorphization and aqueous tetrahydrofuran solution: an in situ Raman and infrared spectroscopic study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2025. **27**(23): p. 12427–12437. <https://doi.org/10.1039/d5cp01016k>
29. Pathania, A., et al., Slowdown of Solvent Structural Dynamics in Aqueous DMF Solutions. *Chem. Phys. Impact*, 2024. **9**: p. 100711. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100711>
30. Pruett, D. J., Felker, L. K. Densities and Apparent Molar Volumes in the Binary System Dimethyl Sulfoxide–Water at 25, 40, 60, and 65 °C. *J. Chem. Eng. Data*, 1985. **30**(4): p. 452–455. <https://doi.org/10.1021/je00042a025>
31. Raj, A., et al., Raman Spectra and Structure of Hydrogen-Bonded Water Oligomers in Tetrahydrofuran–H₂O Binary Solutions. *J. Raman Spectrosc.*, 2022. **53**(10): p. 1710–1721. <https://doi.org/10.1002/jrs.6381>
32. Sakurai, M. Partial Molar Volumes for 1,4-Dioxane + Water. *J. Chem. Eng. Data*, 1992. **37**(4): p. 492–496. <https://doi.org/10.1021/je00008a027>
33. Sakurai, M. Partial Molar Volumes for Acetonitrile + Water. *J. Chem. Eng. Data*, 1992. **37**(3): p. 358–362. <https://doi.org/10.1021/je00007a023>
34. Sakurai, M. Partial Molar Volumes of Ethylene Glycol and Water in Their Mixtures. *J. Chem. Eng. Data*, 1991. **36**(4): p. 424–427. <https://doi.org/10.1021/je00004a023>
35. Sakurai, M., Nakagawa, T. Apparent Molar Volumes of Water in Methanol and Tetrahydrofuran at 298.15 K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1982. **55**(5): p. 1641–1642. <https://doi.org/10.1246/bcsj.55.1641>
36. Sakurai, M., Nakagawa, T. Densities of Dilute Solutions of Water in Benzene and in Methanol at 278.15, 288.15, 298.15, 308.15, and 318.15 K. Partial Molar Volumes V_w and Values of $\partial V_w / \partial T$ for Water in Benzene and in Methanol. *J. Chem. Thermodyn.*, 1982. **14**(3): p. 269–274. [https://doi.org/10.1016/0021-9614\(82\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0021-9614(82)90017-9)
37. Sakurai, M., et al., Densities of Dilute Solutions of Water in n-Alkanols at 278.15, 288.15, 298.15, 308.15, and 318.15 K: Partial Molar Volumes of Water in n-Alkanols. *J. Chem. Thermodyn.*, 1984. **16**(1): p. 71–74. [https://doi.org/10.1016/0021-9614\(84\)90151-4](https://doi.org/10.1016/0021-9614(84)90151-4)
38. Seo, S., et al., Kirkwood-Buff Analysis of Binary and Ternary Systems Consisting of Alcohols (Methanol, Ethanol, 1-Propanol, and 2-Propanol), Water, and n-Hexane to Understand the

- Formation of Surfactant-Free Microemulsions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2024. **128**(20): p. 5092–5108. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.4c01563>
39. Singh, R., et al., Water structure and dynamics under distinct microheterogeneity in DMSO–water and acetone–water mixtures. *The Journal of Chemical Physics*, 2026. **164**(9): p. 094113. <https://doi.org/10.1063/5.0317907>
40. Trabelsi, S., et al., Intermolecular Interactions in an Equimolar Methanol-Water Mixture: Neutron Scattering, DFT, NBO, AIM, and MD Investigations. *J. Mol. Liq.*, 2022. **349**: p. 118131. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118131>
41. van Meurs, N., Somsen, G. Excess and Apparent Molar Volumes of Mixtures of Water and Acetonitrile Between 0 and 25 °C. *J. Solution Chem.*, 1993. **22**(5): p. 427–436. <https://doi.org/10.1007/BF00647680>
42. Wang, Y., et al., Study of Hydrogen Bonding Interactions in Ethylene Glycol-Water Binary Solutions by Raman Spectroscopy. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2021. **260**: p. 119916. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119916>
43. Wong, D. B., et al., Water Dynamics in Water/DMSO Binary Mixtures. *J. Phys. Chem. B*, 2012. **116**(18): p. 5479–5490. <https://doi.org/10.1021/jp301967e>

Received 12.03.2026

Revised version 17.04.2026

Accepted 15.05.2026

Published 29.05.2026

П. В. Єфімов, Н. В. Єфімова. Аналіз волюмометричних властивостей рідких сумішей. II. Водно-органічні системи розчинників

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, навчально-науковий інститут хімії, пл. Свободи 4, 61022, Харків, Україна

Запропоновано розширену модель бінарних адитивних квазісольватів (BAQS) для опису властивостей подвійних рідких систем. Модель містить два додаткові параметри: граничні парціальні молярні величини компонентів розчину. Варто зазначити, що ці параметри визначаються априорі, зазвичай на основі незалежних експериментальних даних. Водночас, у межах моделі, ефективні граничні парціальні молярні величини розраховуються на основі залежності досліджуваної властивості від складу суміші. Розбіжність між априорними та ефективними значеннями пояснюється зсувом рівноваги між гомогенними та гетерогенними квазісольватами, а також перерозподілом ролей «розчинник-розчинена речовина» всередині гетерогенних квазісольватів. Для кожного компонента введено параметр ξ , що є відношенням ефективної надлишкової граничної парціальної молярної величини до її відповідного априорного значення. На основі цих параметрів визначено надлишкові функції гетерогенності α^E та асиметрії ролей β^E .

Використовуючи залежності молярного об'єму від складу для 12 подвійних водних систем (з метанолом, етанолом, 1-пропанолом, 2-пропанолом, етиленгліколем, тетрагідрофураном, 1,4-діоксаном, ацетонітрилом, ацетоном, диметилформамідом, диметилацетамідом та диметилсульфоксидом) при 298.15 K, а також літературні дані, було розраховано функції α^E та β^E . У дослідженні визначено склади та значення функцій в точках екстремумів, середні значення функцій та вагові коефіцієнти квазісольватів для екімолярних сумішей. Результати демонструють, що розраховані параметри можуть ефективно характеризувати структурні особливості водно-органічних розчинів. Попри очевидну простоту моделі, цей підхід є придатним для експрес-аналізу великих масивів даних подвійних рідких систем.

Ключові слова: фізико-хімічний аналіз, молярний об'єм, граничний парціальний молярний об'єм, водно-органічний розчинник, бінарні адитивні квазісольвати.

Конфлікт інтересів: Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів: Всі автори зробили рівний внесок у цю роботу.

Надіслано до редакції 12.03.2026

Надіслано кінцеву версію 17.04.2026

Прийнято до публікації 15.05.2026

Опубліковано 29.05.2026

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 46 (69), 2026

KINETICS OF THE STEPWISE HYDROLYSIS OF MONONITROFLUORESCEIN DIACETATES IN ORGANIZED SOLUTIONS

D. V. Kharchenko^{a*}, S. V. Shekhovtsov^{b*}, T. A. Cheipesh^{c*}, R. V. Rodik^{d†}, V. I. Kalchenko^{e†}

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

†Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., 02094 Kyiv, Ukraine

a) ✉ darya1kharchenko@gmail.com

b) ✉ shekhovtsov@karazin.ua

c) ✉ tcheipesh@karazin.ua

d) ✉ dms0@ukr.net

e) ✉ vkalchenko11@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7134-1545>

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1519-1669>

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9709-5602>

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2258-6957>

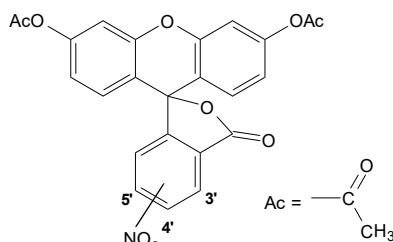
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0325-7544>

The kinetics of the stepwise alkaline hydrolysis of three isomeric mononitrofluorescein diacetates, containing the nitro group in the residue of the phthalic acid, were investigated in water and organized aqueous solutions of cationic surfactants and a cationic calix[4]arene. The reaction follows a consecutive two-stage mechanism involving the formation of a spectroscopically distinguishable monoacetate intermediate. UV-visible spectrophotometric monitoring allowed for the separate determination of the pseudo-first-order rate constants for both hydrolytic steps. The catalytic efficiency of the organized systems was found to increase in the order: cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) < N,N-dimethyl-N-hydroxyethyl-4-dodecyloxybenzylammonium chloride (C₁₂-Bn-Ch) < 5,11,17,23-Tetra(N,N-dimethyl-N-hydroxyethylammonium)methylene-25,26,27,28-tetradodecyloxy calix[4]arene tetrachloride (C₁₂-C4A-Ch), with acceleration factors reaching nearly three orders of magnitude for the 3'-nitro derivative. The positioning of the nitro substituent markedly influenced the relative rates of the two hydrolysis stages, with the k_2/k_1 ratio being governed by the interplay between intrinsic electronic effects and the nature of the organized environment. These results suggest that supramolecular assemblies based on calixarene derivatives provide a highly efficient microenvironment for ester hydrolysis, likely through a synergy between specific host-guest recognition within the macrocyclic cavity and collective electrostatic effects at the aggregate interface.

Keywords: mononitrofluorescein, ester hydrolysis, micellar catalysis, cationic calixarenes, organized solutions, host-guest recognition.

Introduction

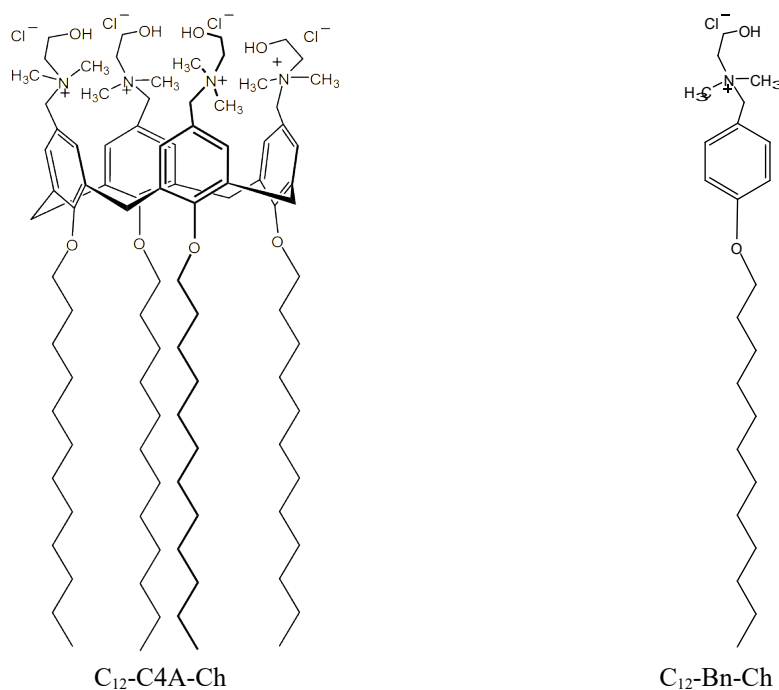
The hydrolysis of fluorogenic substrates belonging to the fluorescein ester series is a popular and well-documented indicative reaction, widely utilized in biochemistry and related fields [1–3]. Typically, this process is monitored via fluorescence spectroscopy, where the two-step transformation is conventionally treated as a single-stage reaction [4–7]. However, such a simplified approach neglects the kinetic complexity of the system. In aqueous alkaline media, the hydrolysis of fluorescein diacetates proceeds through two successive steps via a monoacetate intermediate. Building upon our previous findings regarding the kinetic resolution of these stages for the unsubstituted dye [8], the present work focuses on the impact of electron-withdrawing nitro groups at the 3'-, 4'-, and 5'-positions of the phthalic acid residue. It is well established that such substituents significantly alter the protolytic and tautomeric equilibria of the resulting xanthene dyes, which in turn should influence the reactivity of the ester bonds during the nucleophilic attack of the hydroxide ion.



Scheme 1. The molecular structures of esters of nitrofluoresceins

Nowadays, organized solutions, such as micellar solutions of surfactants and related liquid-phase systems, are among the most widespread environments for governing the rates of chemical processes. Cationic micelles, for instance, cetyltrimethylammonium bromide (CTAB), are known to accelerate ester hydrolysis by several orders of magnitude [8–10]. Within the framework of the pseudophase ion-exchange model, this effect is attributed to the electrostatic concentration of OH^- ions in the Stern layer of the aggregates. More recently, amphiphilic calix[4]arenes have emerged as a sophisticated class of "nanoreactors". These macrocyclic assemblies provide a more complex catalytic environment, where multivalent electrostatic effects are coupled with specific host-guest recognition [11,12].

In this paper, we report the kinetic regularities of the alkaline hydrolysis of three isomeric mononitro-derivatives of fluorescein diacetate in the presence of CTAB, a benzyl-choline-derived surfactant ($\text{C}_{12}\text{-Bn-Ch}$), and a cationic calix[4]arene ($\text{C}_{12}\text{-C4A-Ch}$) (Scheme 2). The focus is placed on the separate determination of the pseudo-first-order rate constants, k_1' and k_2' , for both hydrolytic steps. By analyzing the acceleration factors and their dependence on the substituent position, we aim to elucidate how the confined environment of calixarene-based aggregates can either reinforce or override the intrinsic electronic effects of the substrate.



Scheme 2. Structural formulas of the calix[4]arene bearing choline groups ($\text{C}_{12}\text{-C4A-Ch}$) and its monomeric "quarter" unit ($\text{C}_{12}\text{-Bn-Ch}$)

Experimental section

Three isomeric mononitrofluoresceins, containing the nitro group in the residue of the phthalic acid (3'-, 4'-, and 5'-nitro derivatives), were synthesized as described in our previous reports [13,14].

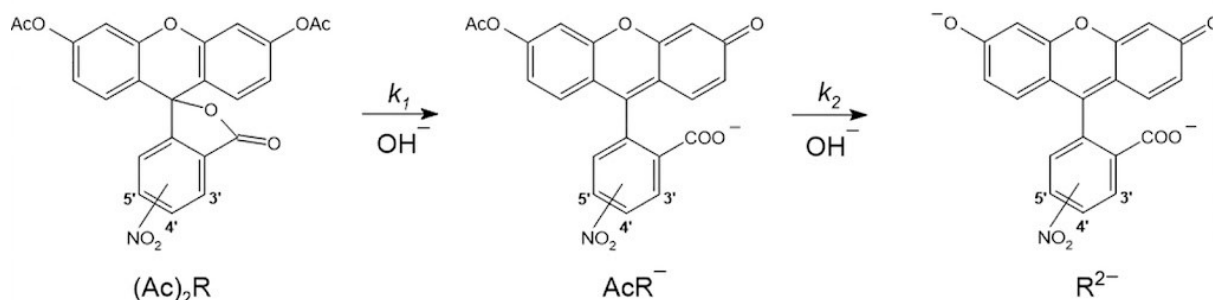
The purity of the dyes was confirmed by elemental analysis, NMR spectroscopy, and by the constancy of their molar absorptivities. Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB, Sigma-Aldrich) was used without further purification. The tetracationic calix[4]arene 5,11,17,23-tetra(N,N -dimethyl- N -hydroxyethylammonium)methylene-25,26,27,28-tetradodecyloxy calix[4]arene tetrachloride ($\text{C}_{12}\text{-C4A-Ch}$), as well as its monomeric analog, N,N -dimethyl- N -hydroxyethyl-4-dodecyloxybenzylammonium chloride ($\text{C}_{12}\text{-Bn-Ch}$), were synthesized at the Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, following the procedures reported elsewhere [8,15]. All other reagents, including buffer components and sodium chloride, were of analytical grade. Carbonate-free NaOH solutions were prepared using deionized water.

Kinetic measurements were performed using a Hitachi U-2000 spectrophotometer equipped with a thermostated cell holder at $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$. The pH values of the working solutions were maintained using borate or Veronal buffer systems. The total ionic strength was adjusted to 0.05 M with NaCl .

The pH was monitored using a glass electrode (calibrated with standard buffers at 1.68, 4.01, 6.86, and 9.18) in a cell with a liquid junction.

The stock solutions of the nitrofluorescein diacetates were prepared in acetonitrile. To initiate the reaction, an aliquot of the stock solution was introduced into the thermostated buffer solution containing the surfactant or calixarene. The final substrate concentration in the working solutions was $(5-10) \times 10^{-6}$ M, while the acetonitrile content did not exceed 1–2 vol%. In all experiments involving surfactants, their concentrations were kept above the critical micelle concentration (CMC).

The alkaline hydrolysis of nitrofluorescein diacetates (Scheme 3) proceeds as a sequence of two consecutive steps. Since the reaction was carried out in buffer solutions, the concentration of hydroxide ions remained constant, and the process was described using pseudo-first-order rate constants, k_1' and k_2' (s^{-1}) where $k' = k \cdot c(OH^-)$:



Scheme 3. Alkaline hydrolysis of the diacetyl derivative of nitrofluoresceins

The progress of the reaction was monitored by recording the absorbance (A) over time. The spectral characteristics of the reaction's final product were determined spectrophotometrically in the corresponding systems. The spectrum of the monoester was modeled by the spectrum of methyl nitrofluorescein, which has an analogous structure of the chromophoric xanthene moiety of the dye. The reaction rate was considered sufficiently low compared to the spectrum measurement time (approximately 10 s). The values of k_1' and k_2' were determined separately based on the following analytical dependencies of the mole fractions (α) on time (t):

$$\alpha_{R_2Fl} = e^{-k_1't} \quad (1)$$

$$\alpha_{RF1-} = \frac{k_1'}{(k_2' - k_1')(e^{-k_1't} - e^{-k_2't})} \quad (2)$$

$$\alpha_{Fl2-} = 1 - \frac{k_2'}{k_2' - k_1'} e^{k_1't} + \frac{k_1'}{k_2' - k_1'} e^{k_2't} \quad (3)$$

Results and Discussion

Consistent with our previous observations in homogeneous aqueous and aqueous-ethanol media [16], the alkaline hydrolysis of nitro-substituted fluorescein diacetates in organized solutions follows a stepwise mechanism involving a spectroscopically distinguishable intermediate. In all studied organized systems, CTAB micelles, C_{12} -Bn-Ch aggregates, and C_{12} -C4A-Ch calixarene assemblies a pronounced catalytic effect was observed, leading to a significant acceleration of the reaction rate compared to pure water.

Figure 1 displays the representative normalized absorption spectra recorded during the hydrolysis of 3'-, 4'-, and 5'-nitrofluorescein diacetates in the presence of the tetracationic calixarene C_{12} -C4A-Ch. The spectral evolution clearly demonstrates the formation of two distinct colored species: the monoacetate intermediate (AcR^-) and the final dianion (R^{2-}). These forms exhibit overlapping but distinguishable absorption bands in the 400–500 nm range, allowing for the kinetic resolution of the individual stages.

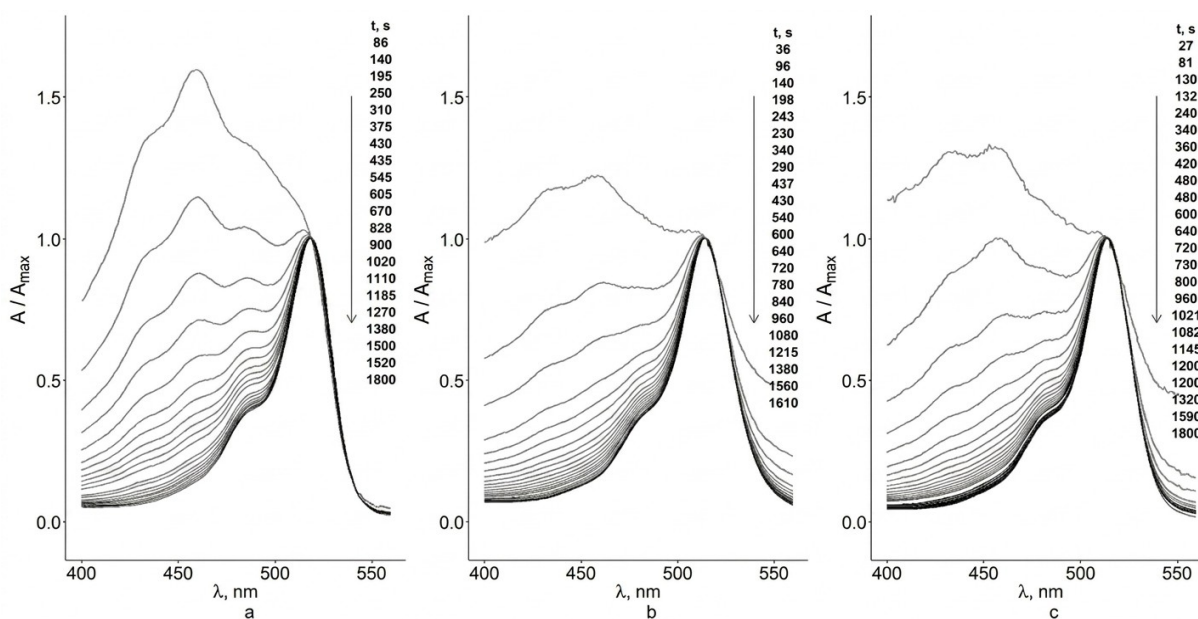


Figure 1. Normalized absorption spectra during the hydrolysis of 3'- (a), 4'- (b) and 5'- (c) nitrofluorescein diacetates in aqueous solution of calixarene C_{12} -C4A-Ch, 25 °C, $I = 0.05$ M (NaCl + buffer mixture).

Figure 2 shows the temporal evolution of molar fractions of the three forms during hydrolysis of 3'-, 4'-, and 5'-nitrofluorescein diacetates in aqueous solution of C_{12} -Bn-Ch. The characteristic profiles expected for consecutive first-order reactions are clearly observed: the diester $(Ac)_2R$ decreases monotonically, the monoester AcR^- exhibits a rise-and-fall profile with a maximum at intermediate times, and the dianion R^{2-} accumulates progressively as the final product.

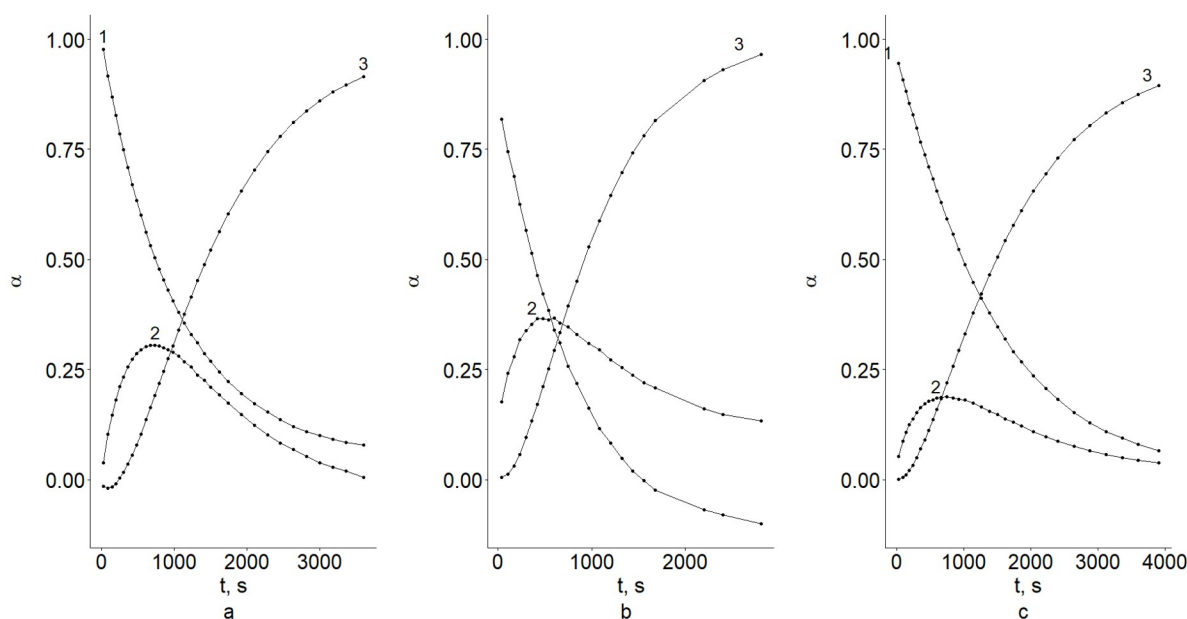


Figure 2 Dependences of the molar fractions of $(Ac)_2R$ (1), AcR^- (2), and R^{2-} (3) of 3'-nitrofluorescein (a), 4'-nitrofluorescein (b) and 5'-nitrofluorescein(c) in aqueous solution of C_{12} - Bn -Ch, 25 °C, $I = 0.05$ M (NaCl + borate buffer).

Table 1 presents the experimentally determined values of k_1' and k_2' for diacetyl fluorescein and its 3'-, 4'-, and 5'-nitro derivatives in the three types of organized media. The rate constants were measured at the indicated pH values, which varied slightly depending on the medium and buffer composition.

Table 1. The rate constants of hydrolysis of nitrofluoresceins in solution, 25 °C, $I = 0.05$ M

Compound	pH	λ_{max}	k_1', s^{-1}	k_2', s^{-1}	k_2/k_1
CTAB (0.003 M)					
Diacetyl fluorescein [8]	9.16	501	3.49±0.08	10.5±0.3	3.0
Diacetyl 3'-nitrofluorescein	9.22	514	3.21±0.06	19.2±0.4	5.97
Diacetyl 4'-nitrofluorescein	9.14	509	3.4±0.3	10.7±0.9	3.18
Diacetyl 5'-nitrofluorescein	9.17	509	1.80±0.19	9.3±0.9	5.17
C ₁₂ -Bn-Ch (0.001 M)					
Diacetyl fluorescein [8]	8.64	502	7.9±0.2	9.6±0.2	1.2
Diacetyl 3'-nitrofluorescein	7.87	514	7.6±0.2	10.9±0.3	1.4
Diacetyl 4'-nitrofluorescein	7.81	510	19.5±1.5	19.6±1.5	1
Diacetyl 5'-nitrofluorescein	7.85	511	7.0±0.1	21.8±0.1	3.1
C ₁₂ -C4A-Ch (1.8·10 ⁻⁴ M)					
Diacetyl fluorescein [8]	8.44	505	36.2±0.08	182.1±0.4	5.0
Diacetyl 3'-nitrofluorescein	7.87	519	21.33±0.9	29.0±1.2	1.4
Diacetyl 4'-nitrofluorescein	7.83	514	32.52±1.8	50±3	1.5
Diacetyl 5'-nitrofluorescein	7.85	514	10.4±0.2	39.9±0.6	3.8

For quantitative comparison across different systems, all rate constant values were normalized to a single pH value of 8.64.

Table 2. The rate constants of hydrolysis of nitrofluoresceins in solution, 25 °C, $I = 0.05$ M recalculated to pH=8.64

Compound	k_1', c^{-1}	k_2', c^{-1}	k_2/k_1
CTAB (0.003 M)			
Diacetyl fluorescein [8]	1.1	3.2	3.0
Diacetyl 3'-nitrofluorescein	0.8	5.0	5.97
Diacetyl 4'-nitrofluorescein	1.1	3.4	3.18
Diacetyl 5'-nitrofluorescein	0.5	2.7	5.17
C ₁₂ -Bn-Ch (0.001 M)			
Diacetyl fluorescein [8]	7.9	9.6	1.2
Diacetyl 3'-nitrofluorescein	45.0	64.2	1.4
Diacetyl 4'-nitrofluorescein	131.6	132.6	1
Diacetyl 5'-nitrofluorescein	43.1	134.2	3.1
C ₁₂ -C4A-Ch (1.8·10 ⁻⁴ M)			
Diacetyl fluorescein [8]	57.4	288.6	5.0
Diacetyl 3'-nitrofluorescein	125.6	170.9	1.4
Diacetyl 4'-nitrofluorescein	210.0	323.9	1.5
Diacetyl 5'-nitrofluorescein	64.0	245.8	3.8
Water			
Diacetyl fluorescein [8]	0.29	0.37	1.29
Diacetyl 3'-nitrofluorescein[16]	0.13	0.63	4.83
Diacetyl 4'-nitrofluorescein[16]	0.34	0.97	2.85
Diacetyl 5'-nitrofluorescein[16]	0.19	0.76	3.92

Organized aqueous solutions of cationic surfactants and calixarene aggregates exhibit a profound catalytic effect on both hydrolytic stages, while also modulating kinetic selectivity.

The introduction of the nitro group at various positions of the phthalic acid residue exerts a differentiated influence on both hydrolytic stages, and this impact is markedly governed by the nature of the organized environment (Figure 2, Table 3).

As previously reported [16], the introduction of nitro substituents in the phthalic acid residue significantly modulates the kinetic profile in aqueous media. For the first step (k_1'), the 3'- and 5'-isomers exhibit reduced reactivity (0.45–0.66× relative to DAFI), likely due to localized solvation effects near the reaction center. Conversely, k_2' is enhanced for all derivatives (1.7–2.6×) owing to the stabilization of the anionic transition state. The positional trend (3' < 5' < 4') reflects the efficiency of

electronic communication through the sp^3 -hybridized C_9 bridge, where the inductive influence of the nitro group is modulated by the specific geometry of the isomer [16].

In CTAB micellar solutions, the impact of nitro-substitution on k_1' follows a qualitative trend similar to that observed in the homogeneous aqueous phase: a reduction in reactivity is observed for the 3'- and 5'-isomers ($0.73\times$ and $0.45\times$, respectively), while the 4'-derivative remains practically unaffected. However, the second hydrolytic stage (k_2') exhibits a more complex dependence on the substituent position: the 3'-isomer shows a 1.56-fold enhancement in reactivity, whereas the 5'-derivative demonstrates a modest decrease ($0.84\times$).

This differentiation indicates that the micellar environment significantly influences the manifestation of substituent effects. The enhanced kinetic selectivity (k_2'/k_1') for the 3'-nitro isomer is likely due to its optimal orientation within the Stern layer of the cationic micelles, which facilitates the second hydrolysis step. In contrast, the slight retardation observed for the 5'-derivative during the second stage may be attributed to its less favorable solubilization site or deeper localization within the micellar palisade layer.

In C_{12} -Bn-Ch solutions, a notable inversion of the nitro-substitution effects appears to occur relative to bulk water and CTAB micelles. While in the aforementioned media the 3'- and 5'-substituents were found to retard the first hydrolytic step, in the presence of C_{12} -Bn-Ch aggregates all nitro-derivatives show an acceleration of k_1' relative to the unsubstituted DAFI: 3' ($5.70\times$), 4' ($16.66\times$), and 5' ($5.46\times$). The second step (k_2') is enhanced in a similar manner, with acceleration factors ranging from 6.69 to 13.98.

This behavior could potentially be interpreted in terms of a molecular recognition mechanism. The benzyl moiety in the surfactant headgroup might engage in π - π stacking with the electron-deficient phthalic acid residue of the substrate. Such interactions may preorganize the molecule, perhaps orienting the ester groups more favorably for the nucleophilic attack of the hydroxide ion. The 4'-isomer exhibits the most pronounced effect (a total $387\times$ acceleration relative to DAFI in water), possibly because its symmetric para-position maximizes the electronic polarization of the aromatic system, thus enhancing its complementarity with the benzyl groups at the micellar interface.

Interestingly, the k_2'/k_1' ratios in C_{12} -Bn-Ch tend to decrease toward unity: from 4.83 to 1.40 for the 3'-isomer and from 2.85 to 1.00 for the 4'-isomer. This observation might indicate a preferential acceleration of the first hydrolysis step, which could be attributed to a high degree of structural complementarity of the diacetate substrate within the organized assemblies. The 5'-derivative remains an outlier, maintaining a higher ratio (3.10). This may suggest that its remote position preserves a binding geometry favorable for the monoacetate intermediate, whereas substitutions at the 3'- and 4'-positions might cause subtle geometric rearrangements that slightly alter the stacking efficiency after the first ester bond is cleaved.

The calix[4]arene-based system C_{12} -C4A-Ch displays a specific kinetic profile for nitro-substituted substrates, which could potentially be attributed to a substrate-selective host-guest binding mechanism. In this medium, all nitro-derivatives exhibit enhanced first-step rate constants, k_1' , relative to the unsubstituted DAFI, following the order: 4' ($3.66\times$) > 3' ($2.19\times$) > 5' ($1.11\times$). However, the second hydrolysis step, k_2' , reveals a notable reversal: while the 4'-isomer shows a modest acceleration ($1.12\times$), the 3'- and 5'-isomers appear to be retarded ($0.59\times$ and $0.85\times$, respectively).

This behavior stands in contrast to the results obtained in C_{12} -Bn-Ch solutions, which represent the monomeric analog of the calixarene. In the monomeric system, all nitro-derivatives exhibit substantial acceleration for both steps. The transition to the cyclic calix[4]arene architecture introduces a rigid macrocyclic cavity that likely imposes certain geometric constraints. While this cavity might provide an environment suitable for the neutral diacetate (facilitating k_1'), the structural rearrangement and charge development in the monoacetate intermediate could potentially lead to a steric or electronic incompatibility within the restricted space, perhaps hindering the second step for the 3'- and 5'-isomers.

The mechanistic difference between the two steps is further supported by our previous studies of the parent DAFI in calix[4]arene analogs with varying alkyl chain lengths from C3 to C12 [8]. These studies suggested that while k_1' is relatively less sensitive to the hydrophobicity of the substituent, k_2' is markedly enhanced by increasing the alkyl chain length. This allows for the suggestion of a mechanistic duality: the first hydrolysis step might be governed primarily by the cavity effect (molecular recognition within the macrocyclic cavity), whereas the second step appears more sensitive

to the collective aggregate effect, such as micellar-like electrostatic concentration of hydroxide ions. The observed reversal of the substituent effect in C₁₂-C4A-Ch, which is absent in its monomeric analog, could serve as an indication that the macrocyclic cavity plays a role in modulating the reaction pathway for nitro-substituted fluoresceins.

The experimental data for nitro-substituted fluorescein esters in organized media demonstrate a pronounced enhancement in catalytic efficiency, with rate constants increasing systematically across the investigated systems. Specifically, the first hydrolysis step (k_1') shows an acceleration of nearly three orders of magnitude, reaching a 966-fold peak for the 3'-nitro derivative in C₁₂-C4A-Ch. These findings illustrate a consistent hierarchy of catalytic activity (CTAB < C₁₂-Bn-Ch < C₁₂-C4A-Ch), where the complexity of the organized environment appears to correlate with the magnitude of the kinetic response.

Importantly, this acceleration trend across the nitro-substituted series tends to confirm the general catalytic frameworks established in our previous studies for the unsubstituted fluorescein diacetate. The consistency of these results suggests that the presence of the nitro group, while modulating individual rates, does not appear to alter the fundamental catalytic pathway provided by the organized environment. This reinforces the hypothesis that the reaction is governed by an interplay between the individual cavity effect (host-guest recognition) and the collective aggregate effect. The observed patterns suggest that the initial stage of the reaction might be particularly sensitive to the specific microenvironment and orientation within the macrocyclic cavity, whereas the subsequent hydrolysis step is further enhanced by the collective properties of the supramolecular assembly, such as its surface charge density and the resulting electrostatic concentration of hydroxide ions.

When placed in the broader context of supramolecular chemistry, these results could be considered a notable advancement in the study of artificial catalytic systems. Our observed accelerations (10^2 – 10^3) markedly surpass the 3–10-fold enhancements typical for traditional micellar systems, such as CTAB. Furthermore, the efficiency of the C₁₂-C4A-Ch system exceeds the classical benchmarks for micellar solution by achieving nearly 1000-fold acceleration, these choline-functionalized calixarene assemblies could be positioned among the efficient artificial esterase mimics reported to date [17,18].

Conclusions

The kinetics of the stepwise hydrolysis of 3'-, 4'-, and 5'-mononitrofluorescein diacetates were investigated in organized aqueous solutions of CTAB, C₁₂-Bn-Ch, and the calix[4]arene C₁₂-C4A-Ch. While the influence of the nitro groups in the residue of the phthalic acid on the reaction rate in homogeneous water is relatively modest due to the lack of direct conjugation through the sp³-hybridized C9 bridge, the organized microenvironments were found to markedly modulate these intrinsic electronic effects. The catalytic efficiency followed a consistent hierarchy: CTAB < C₁₂-Bn-Ch < C₁₂-C4A-Ch, with the calixarene-based system achieving a nearly 1000-fold acceleration for the first hydrolytic step of the 3'-nitro derivative.

The structural rigidity of the calixarene macrocycle introduces a confinement effect, which likely leads to substrate-selective binding and specific kinetic patterns for the monoacetate intermediates. Overall, these findings suggest that structured supramolecular assemblies can approach the catalytic efficiency and selectivity characteristic of enzymatic systems through substrate pre-organization and multivalent interactions within specific microenvironments.

Acknowledgements

The authors thank Professor Nikolay O. Mchedlov-Petrosyan for helpful discussion. This study was supported by the National Research Foundation of Ukraine via grant number 2025.07/0163.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest

Authors Contributions: D.V. Kharchenko: Investigation, Visualization, Writing – original draft. T.A. Cheipesh: Conceptualization, Supervision, Writing – review & editing. S.V. Shekhovtsov: Investigation, Visualization. R.V. Rodik: Investigation, Visualization, Formal analysis. V.I. Kalchenko: Validation, Supervision, Resources.

References

1. Sritongon, N.; Sarin, P.; Theerakulpisut, P.; Riddech, N. The Effect of Salinity on Soil Chemical Characteristics, Enzyme Activity and Bacterial Community Composition in Rice Rhizospheres in Northeastern Thailand. *Scientific Reports* 2022 12:1 **2022**, 12 (1), 20360-. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24902-2>.
2. Jung, H.; Park, S.; Park, S. A.; Kim, H.; Lee, M.; Park, C. H.; Jegal, J.; Shin, G.; Kim, H. J. FDA-Hydrolysis Activity: A Pre-Screening Tool for Optimizing Compost Selection in Standardized Plastic Biodegradation Testing. *Waste Management* **2025**, 204, 114907. <https://doi.org/10.1016/J.WASMAN.2025.114907>.
3. Zhang, C.; Li, M.; Sun, J.; Huang, J.; Chang, S. Fluorescein Diacetate Hydrolytic Activity as a Sensitive Tool to Quantify Nitrogen/Sulfur Gene Content in Urban River Sediments in China. *Environmental Science and Pollution Research* **2023**, 30 (22), 62544–62552. <https://doi.org/10.1007/S11356-023-26543-Y/METRICS>.
4. Sontag, W. A Comparative Kinetic Study on the Conversion of Fluoresceindiacetate to Fluorescein in Living Cells and in Vitro. *Radiat. Environ. Biophys.* **1977**, 14 (1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/BF01331024>.
5. Hofmann, J.; Sernetz, M. A Kinetic Study on the Enzymatic Hydrolysis of Fluoresceindiacetate and Fluorescein-Di- β -d-Galactopyranoside. *Anal. Biochem.* **1983**, 131 (1), 180–186. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(83\)90151-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(83)90151-3).
6. Vitecek, J.; Petrlova, J.; Adam, V.; Havel, L.; Kramer, K. J.; Babula, P.; Kizek, R. A Fluorimetric Sensor for Detection of One Living Cell. *Sensors* **2007**, 7 (3), 222–238. <https://doi.org/10.3390/S7030222>.
7. Schnurer, J.; Rosswall, T. Fluorescein Diacetate Hydrolysis as a Measure of Total Microbial Activity in Soil and Litter. *Appl. Environ. Microbiol.* **1982**, 43 (6), 1256–1261. <https://doi.org/10.1128/AEM.43.6.1256-1261.1982>.
8. Cheipesh, T. A.; Kharchenko, D. V.; Taranets, Y. V.; Rodik, R. V.; Mchedlov-Petrosyan, N. O.; Poberezhnyk, M. M.; Kalchenko, V. I. Reaction Rates in Aqueous Solutions of Cationic Colloidal Surfactants and Calixarenes: Acceleration and Resolution of Two Steps of Fluorescein Diesters Hydrolysis. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **2020**, 606. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2020.125479>.
9. Lavanya, K.; Vemuri, R. S. S.; Pulipaka, S.; Kilana, V. N.; Kandisa, R. V. Surfactant Micelles as Catalysts: Kinetic Modelling and Key Models. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry* **2024**, 11 (3), 1165–1180. <https://doi.org/10.18596/JOTCSA.1399457>.
10. Samiey, B.; Cheng, C. -H.; Wu, J. ChemInform Abstract: Effects of Surfactants on the Rate of Chemical Reactions. *ChemInform* **2015**, 46 (36). <https://doi.org/10.1002/CHIN.201536296>.
11. Bauer, L. J.; Gutsche, C. D. Calixarenes. 15. The Formation of Complexes of Calixarenes with Neutral Organic Molecules in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (21), 6063–6069. https://doi.org/10.1021/JA00307A040/ASSET/JA00307A040.FP.PNG_V03.
12. Cacciapaglia, R.; Mandolini, L.; Salvio, R. *Supramolecular Catalysis by Calixarenes*, Second Edi.; Elsevier, 2013; Vol. 1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.05618-3>.
13. Shekhovtsov, S. V.; Omelchenko, I. V.; Shishkina, S. V.; Doroshenko, A. O.; Vus, K. O.; Vlasenko, H. S.; Mchedlov-Petrosyan, N. O. 3'-Nitro- and 3'-Aminofluoresceins: Appearance of Previously Missing Dyes. *Colorants* **2023**, 2 (3), 500–518. <https://doi.org/10.3390/COLORANTS2030024>.
14. Mchedlov-Petrosyan, N. O.; Cheipesh, T. A.; Moskaeva, E. G.; Shekhovtsov, S. V.; Ostrovskiy, K. I. Towards Understanding of Stepwise Acid-Base Dissociation in Systems Inclined to Tautomerism: Nitro Derivatives of Fluorescein in Dimethyl Sulfoxide. *J. Mol. Liq.* **2023**, 386. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2023.122540>.
15. Cheipesh, T. A.; Mchedlov-Petrosyan, N. O.; Bogdanova, L. N.; Kharchenko, D. V.; Roshal, A. D.; Vodolazkaya, N. A.; Taranets, Y. V.; Shekhovtsov, S. V.; Rodik, R. V.; Kalchenko, V. I. Aggregates of Cationic Calix[4]Arenes in Aqueous Solution as Media for Governing Protolytic Equilibrium, Fluorescence, and Kinetics. *J. Mol. Liq.* **2022**, 366. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2022.119940>.

16. Kharchenko, D. V.; Shekhovtsov, S. V.; Cheipesh, T. A.; Mchedlov-Petrosyan, N. O.; Karazin, V. N. MONONITROFLUORESCAINS IN AQUEOUS MEDIA: ACID-BASE EQUILIBRIA, TAUTOMERISM, AND HYDROLYSIS OF DIACETATES. *Ukrainian Chemistry Journal* **2024**, *90* (9), 3–18. <https://doi.org/10.33609/2708-129X.90.9.2024.3-18>.
17. Liu, N.; Li, S. B.; Zheng, Y. Z.; Xu, S. Y.; Shen, J. S. Minimalistic Artificial Catalysts with Esterase-Like Activity from Multivalent Nanofibers Formed by the Self-Assembly of Dipeptides. *ACS Omega* **2022**, *8* (2), 2491. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C06972>.
18. Lyu, Y.; Scrimin, P. Mimicking Enzymes: The Quest for Powerful Catalysts from Simple Molecules to Nanozymes. *ACS Catal.* **2021**, *11* (18), 11501–11509. <https://doi.org/10.1021/ACSCATAL.1C01219>.

Received 19.03.2026

Revised version 22.04.2026

Accepted 15.05.2026

Published 29.05.2026

Д. В. Харченко*, С. В. Шеховцов*, Т. А. Чейпеш*, Р. В. Родік†, В. І. Кальченко†. Кінетика стадійного гідролізу діацетатів мононітрофлуоресцеїну в організованих розчинах.

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

† Інститут органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, 02094, Київ, Україна

Досліджено кінетику стадійного лужного гідролізу трьох ізомерних діацетатів мононітрофлуоресцеїну, що містять нітрогрупу в залишку фталевої кислоти, у воді та організованих водних розчинах катіонних поверхнево-активних речовин і катіонного калікс[4]арену. Реакція перебігає за послідовним дво-стадійним механізмом із утворенням моноацетатного проміжного продукту, що чітко ідентифікується спектрофотометрично. Моніторинг методом спектрофотометрії у видимій області дозволив окремо визначити константи швидкості псевдопершого порядку для обох стадій гідролізу. Встановлено, що каталітична ефективність організованих систем зростає у ряду: цетилтриметиламоній бромід (СТАВ) < N,N-диметил-N-гідроксіетил-4-додецилоксибензиламоній хлорид (C₁₂-Вп-Сн) < тетрахлорид 5,11,17,23-тетра(N,N-диметил-N-гідроксіетиламоній)метилен-25,26,27,28-тетрадодецилоксикалікс[4]арену (C₁₂-С4А-Сн), причому фактори прискорення для 3'-нітропохідної досягають майже трьох порядків. Положення нітрозамісника суттєво впливало на відносні швидкості двох стадій гідролізу, де співвідношення визначалося поєднанням внутрішніх електронних ефектів та природи організованого середовища. Отримані результати свідчать про те, що супрамолекулярні ансамблі на основі похідних каліксаренів створюють високоефективне мікросередовище для гідролізу естерів, імовірно, завдяки синергії між специфічним розпізнаванням «гість-господар» усередині макроциклів та колективними електростатичними ефектами на межі поділу агрегатів.

Ключові слова: мононітрофлуоресцеїн, гідроліз естерів, міцелярний каталіз, катіонні каліксарени, організовані розчини, розпізнавання господар-гість.

Конфлікт інтересів: Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів: Д.В. Харченко: дослідження, візуалізація, написання начального варіанту. Т.А. Чейпеш: концептуалізація, загальне керівництво, рецензування та редагування тексту статті. С.В. Шеховцов: дослідження, візуалізація. Р.В. Родік: дослідження, візуалізація, формальний аналіз. В.І. Кальченко: Валідація, загальне керівництво, ресурси.

Надіслано до редакції 19.03.2026

Надіслано кінцеву версію 22.04.2026

Прийнято до публікації 15.05.2026

Опубліковано 29.05.2026

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 46 (69), 2026

BINDING FREE ENERGIES OF DIVALENT CATIONS TO FUNCTIONAL GROUPS OF AMINO ACIDS WITH OPLS-AA FORCE FIELD

V. S. Farafonov

V. N. Karazin Kharkiv National University, Education and Research Institute of Chemistry, 4 Svo-body sq., 61022, Kharkiv, Ukraine

Aston University, Department of Mathematics, Birmingham B47ET, United Kingdom

✉ farafonov@karazin.ua

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0785-9582>

Purification of water from heavy metal ions is an urgent environmental problem. An actively studied method for this is the binding of metal ions by means of natural materials like plant proteins, as well as engineered materials like functionalized carbon allotropes. Carboxyl, thiol, amino groups are capable of complexing with metal cations, which leads to the removal of pollutants from water. Computational chemistry methods including classical molecular dynamics modeling are actively used in search of suitable materials. The paper evaluates the correctness of reproducing binding free energies of a number of divalent metal cations with functional groups found in amino acids using OPLS-AA force field. Both standard built-in and recently used potential models of cations are considered. Comparisons are made with respect to experimentally measured stability constants of modeled complexes or their structural analogues. Calculations of free energies are performed by the method of alchemical transformation. It is shown that despite the validity of the potential models, the binding free energies to functional groups of amino acids are generally poorly reproduced: strongly overestimated for the carboxylate group, underestimated for the thiolate and amino groups, and incorrect for imidazole. This indicates that OPLS-AA force field should be used with caution for calculation of the energy characteristics of metal binding. The way to fix potential models in order to accurately reproduce experimental values is outlined and applied to four cation – ligand complexes.

Keywords: free energy, molecular dynamic simulation, protein macromolecule, heavy metals, stability constant of complex.

Introduction

Divalent and polyvalent metal ions is an object of continuous investigation. Among the variety of reasons, their physiological activity is to be mentioned. On the one hand, some metals have essential biological roles, e.g. Cu^{2+} and Zn^{2+} serve as cofactors in enzymes. On the other hand, the so-called heavy metal ions constitute an important group of water pollutants. In general, this group includes ions of metal elements with high density, molar mass and atomic number, in particular Cu, Cd, Sn, Hg, Pb. Upon entering animals and humans even in low amounts they can cause a wide range of pathologies. At the same time, due to the functioning of industrial facilities, especially in emergency situations, these metals can enter natural waters and then drinking water or food. This justifies the urgency of the problem of purifying water from heavy metal ions. [1,2]

A promising and actively studied method is the use of proteins present in plant materials to bind these ions. Firstly, due to the presence of carboxyl, peptide, thiol groups etc., protein macromolecules are able to form complex compounds with metal ions as ligands. Secondly, if the macromolecule has a net negative charge, metal cations are adsorbed in the electric double layer of the protein. [3] In general, the ability of a protein to bind metals depends on its amino acid composition and spatial structure. Due to the low concentration of metal ions in polluted waters, the experimental determination of binding characteristics requires the use of analytical methods with a sufficiently low limit of detection. In addition, understanding the binding process at the molecular level will facilitate the selection of proteins for this task. This emphasizes the feasibility of using computational chemistry methods to study the problem.

Currently, molecular docking and classical molecular dynamics modeling methods are actively used to study the binding of metal ions by protein macromolecules. The geometry of the complexes is reproduced, it is possible to predict the influence of bound metals on the spatial structure of the macromolecule, and compare the binding ability of different cations. [4,5] However, an issue of fundamental importance is the possibility to calculate energy characteristics of the process, since it is the change in

free energy upon binding that is the key characteristic that determines binding constants, ion exchange constants, and other experimentally observed quantities.

This work is the continuation of the previous research on the topic. [6] There, the problem was considered from a general perspective. Namely, binding of individual functional groups of natural amino acids with heavy metal cations was investigated. The method of choice was classical molecular dynamics simulation with explicit solvent; a set of novel potential models for metal cations developed within AMBER force field was under validation. Rather poor match between predicted and experimental binding free energies was found for all studied functional groups.

Here, that study is advanced by considering another popular force field, namely, Optimized Potentials for Liquid Simulations – All-Atom (OPLS-AA). While AMBER is optimized for biomolecules, OPLS-AA is often chosen for multifarious organic materials, in particular carbon allotropes and their derivatives. [7–12] Several potential models of metal cations are validated, which were recently employed in a number of studies. This includes models of such essential contaminants as Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} , which were not examined in the previous work. It will be shown that calculated values of binding free energy are as distorted, as it is with AMBER force field. However, the distortion may easily be corrected by tuning parameters of the metal – functional group interaction. This paves the way to correct available potential models in order to study metal binding to various ligands and materials.

Theory

The simulations were performed using GROMACS 2024.3 software package. [13] Standard conditions (temperature 25°C, pressure 1 bar), three-dimensional periodic boundary conditions, and a time step of 2 fs were specified. Electrostatic interactions were calculated using the Ewald particle mesh method, and van der Waals interactions were truncated at a distance of 1 nm. The simulation cells had a cubic shape (size $3 \times 3 \times 3 \text{ nm}^3$), contained a ligand with a functional group, a metal cation, and water molecules. Five functional groups that have a negative charge or contain highly electronegative atoms were studied: COO^- , NH_2 , CONH_2 , S^- , and the imidazole ring Im, Table 1. The free valence of each group was occupied by a methyl group CH_3 . The protonated thiol group SH is electroneutral and contains an S atom with a moderate negative charge and electronegativity, so it was not studied.

In the initial configuration, the metal cation was positioned near the most electronegative atoms of the group. Fig. 1 shows the location of various ligands near the cation after energy minimization using the example of the Pb^{2+} ion.

Table 1. Simulated functional groups and ligands

functional group	simulated ligand	corresponding amino acids
carboxylate COO^-	acetate anion CH_3COO^-	glutamic and aspartic acids
thiolate S^-	methylthiolate anion CH_3S^-	cysteine
amino NH_2	methylamine CH_3NH_2	lysine, arginine
amide CONH_2	acetamide CH_3CONH_2	glutamine, asparagine
imidazole Im	4-methylimidazole $\text{CH}_3\text{C}_3\text{N}_2\text{H}_3$	histidine

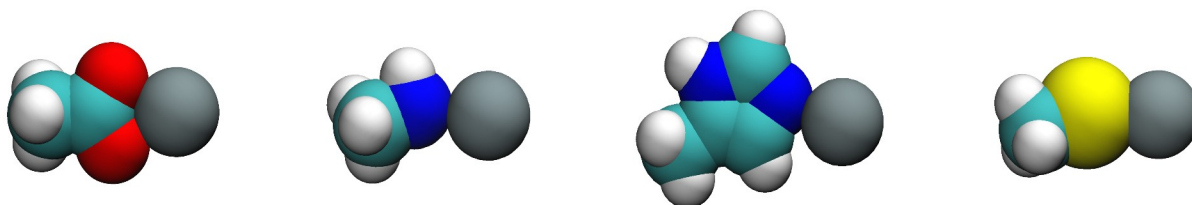


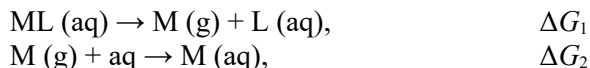
Figure 1. Placement of a Pb^{2+} ion and ligands in initial configurations for simulations. Acetamide was placed similarly to acetate ion.

Several cations were examined, with potential models of different origin. On one hand, it is the models employed in recent studies of metal binding: Cu^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} . [7–12] On the other hand, it is the models already available in the force field distribution: Fe^{2+} , Cu^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} . While calcium and magnesium are not heavy metals, the respective cations are common compo-

nents of natural and industrial waters, so were embraced by the present study, as well. Water was described by the TIP3P potential model since it was targeted during the cations' parameterization. The ligands were described by parameters taken from the OPLS-AA force field. The atomic types and point charge values of the atoms of the functional groups corresponded to their values in amino acids. The only exception was thiolate S⁻, where improved Lennard-Jones parameters for S atom were used. [14]

Energy minimization was performed for the initial configuration. After that, simulations of the binding process were carried out for each cation–ligand pair. Using the thermodynamic cycle, ΔG of the studied process was represented as the negative sum of the ΔG of two stages, Eq. 1:

- 1) disappearance of the ion M bound to the ligand L from the solution;
- 2) appearance of the ion M in water (i.e., its hydration).



Thus, at the first stage, the initial state of the system contained a ligand and an ion interacting with the environment, and the final state contained the ligand and the ion that does not interact with the rest of the particles. At the second stage, the initial state contains water and an ion that does not interact with it, and the final state contains water and the ion hydrated.

For the calculations of ΔG at each stage, the alchemical transformation method was used, in which, in addition to the final states, intermediate states are also considered. They do not have physical counterparts (hence the term "alchemical"), but their consideration reduces the error in determining ΔG . The intensity of interactions between the ion and the environment is determined by the coupling parameter λ , which ranges from 0 (original intensity) to 1 (fully turned off) through intermediate values (corresponding to a weakened interaction). Twelve intermediate states were considered for both stages. In general, states with the following values of the parameter λ were modeled: (0, 0); (0, 0.1); (0, 0.2); (0, 0.3); (0, 0.4); (0, 0.5); (0, 0.6); (0, 0.7); (0, 0.8); (0, 0.9); (0, 1); (0.4, 1); (0.8, 1); (1, 1), where the first number is the value of λ for van der Waals interactions of the ion with the environment and the second is for electrostatic ones. In each state, the system was simulated for 4 ns under standard conditions (temperature 25°C, pressure 1 bar). The actual calculation of ΔG was performed using the Bennett acceptance ratio method as implemented in the gmx bar program. The trajectory interval of 0–2 ns was discarded as equilibration of the system.

In states with sufficiently weakened interactions the cation is no more forced to stay near the functional group and freely moves in the simulation cell. This is observed in cases of non-weakened interactions, as well, if binding between the two species is energetically not favorable. As it is not known beforehand, which simulations would exhibit dissociation of the complex, both species were restrained at their initial positions at all values of λ . The ligand was restrained by harmonic potential with a force constant of 500 kJ/(mol·nm), while for the cation, a flat-bottom restraint was chosen, as it affects the system's dynamics to lesser extent than a standard harmonic restraint. There, no force was exerted on the cation when it stayed within 0.1 nm of its initial position. Beyond this range, a harmonic potential with a force constant of 500 kJ/(mol·nm) was applied to the cation. Its magnitude was calculated for metal – ligand distance reduced by 0.1 nm in order to make the potential energy a continuous function of the distance.

Results and Discussion

The immediate results of alchemical free energy simulations obtained with the considered set of potential models are collected in Table 2.

Table 2. Calculated alchemical free energies (kJ/mol)

cation	$-\Delta G_2$	ΔG_1				
		COO ⁻	S ⁻	NH ₂	CONH ₂	Im
external parameters						
Cu ²⁺	1755.9 ± 0.5	1800.2 ± 0.7	1785.4 ± 0.3	1755.6 ± 0.2	1740.2 ± 0.5	1732.6 ± 0.3
Co ²⁺	1679.4 ± 0.2	1717.2 ± 1.3	1712.5 ± 1.0	1679.3 ± 0.3	1665.3 ± 0.2	1655.9 ± 0.6
Cd ²⁺	1680.1 ± 0.3	1717.1 ± 0.8	1714.5 ± 0.3	1680.4 ± 0.4	1663.5 ± 0.5	1658.4 ± 0.6
Zn ²⁺	1732.2 ± 0.4	1770.2 ± 0.7	1761.6 ± 1.0	1732.1 ± 0.3	1717.0 ± 0.6	1708.5 ± 1.0
Pb ²⁺	1349.0 ± 0.3	1362.6 ± 0.8	1353.7 ± 0.4	1348.3 ± 0.5	1346.2 ± 0.1	1345.7 ± 0.7
Hg ²⁺	1669.2 ± 0.2	1704.4 ± 1.1	1703.4 ± 0.4	1669.2 ± 0.4	1657.1 ± 0.7	1641.4 ± 0.7
built-in parameters						
Cu ²⁺	1572.0 ± 0.5	1610.7 ± 0.4	1595.4 ± 0.4	1571.7 ± 0.3	1567.5 ± 0.6	1567.7 ± 1.0
Fe ²⁺	1659.9 ± 0.2	1695.5 ± 0.7	1694.0 ± 0.5	1659.2 ± 0.5	1643.7 ± 0.4	1644.3 ± 1.2
Mg ²⁺	1817.3 ± 0.3	1853.4 ± 0.7	1842.0 ± 0.2	1816.6 ± 0.5	1815.5 ± 0.7	1792.8 ± 0.8
Ca ²⁺	1495.2 ± 0.4	1520.9 ± 0.4	1509.1 ± 0.5	1494.4 ± 1.1	1491.7 ± 0.2	1490.4 ± 0.5
Sr ²⁺	1347.6 ± 0.4	1359.3 ± 0.4	1353.0 ± 0.2	1345.8 ± 0.5	1343.3 ± 0.3	1340.8 ± 0.6
Ba ²⁺	1215.1 ± 0.4	1220.7 ± 0.6	1218.7 ± 0.5	1215.3 ± 0.5	1212.6 ± 0.3	1211.5 ± 0.2

The final obtained ΔG_{bind} values are collected in Table 3 and represented visually in Fig. 2.

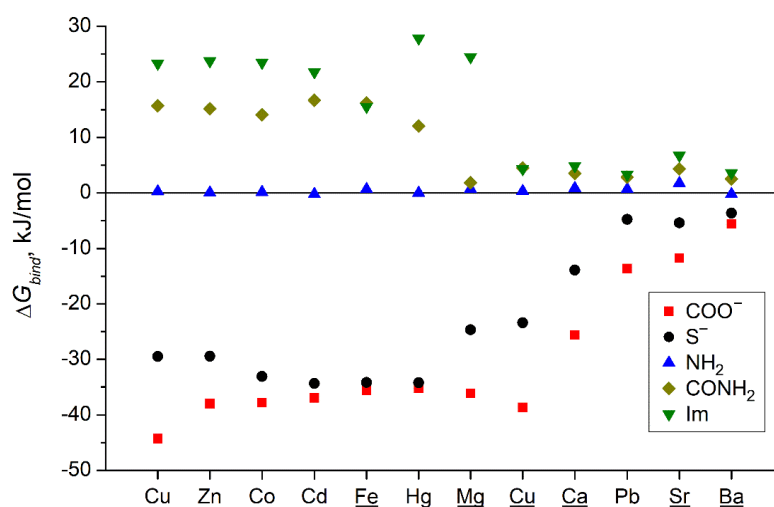


Figure 2. Binding free energies of a series of divalent cations to various functional groups. The cations described with built-in potential models are underlined.

According to the simulation results, metal cations interact most strongly with deprotonated carboxyl group COO⁻, which is probably provided by its negative charge. Highly intense interaction is observed for transition metals and Mg²⁺ (ΔG_{bind} of ≈ -40 kJ/mol), while for alkaline earth metals and Pb²⁺ the interaction is much weaker (ΔG_{bind} of -26 to -6 kJ/mol).

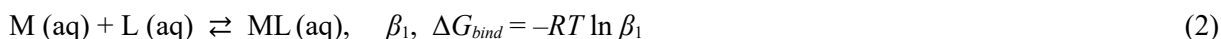
The interaction energy of cations with thiol group S⁻ generally follows the trend of COO⁻ group. For most metals, ΔG_{bind} is 10–15 kJ/mol lesser than that with COO⁻ group, while for Co²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, Fe²⁺, and Ba²⁺ the two are very close.

Interaction of metal cations with all other groups is found energetically unfavorable with ΔG_{bind} ranging from 0–5 kJ/mol for NH₂ and SH groups to >10 kJ/mol for amide group CONH₂ and imidazole ring Im when bound to transition metals. This means it is energetically more favorable for the metal cation to have a complete hydration shell and stay in bulk solution than to replace one or several water molecules with these functional groups.

Table 3. Calculated ΔG_{bind} of divalent cations with ligands containing amino acid functional groups (kJ/mol)

cation	ΔG_{bind}				
	COO ⁻	S ⁻	NH ₂	CONH ₂	Im
external parameters					
Cu ²⁺	-44.3	-29.5	0.3	15.7	23.3
Co ²⁺	-37.8	-33.1	0.1	14.1	23.3
Cd ²⁺	-37.0	-34.4	-0.2	16.7	13.8
Zn ²⁺	-38.0	-29.4	0.1	15.2	23.7
Pb ²⁺	-13.6	-4.8	0.7	2.8	3.3
Hg ²⁺	-35.2	-34.2	0.0	12.1	19.9
built-in parameters					
Cu ²⁺	-38.7	-23.4	0.3	4.5	3.2
Fe ²⁺	-35.6	-34.2	0.7	16.2	15.1
Mg ²⁺	-36.1	-24.7	0.7	1.8	22.1
Ca ²⁺	-25.6	-13.9	0.9	3.5	4.5
Sr ²⁺	-11.8	-5.4	1.8	4.3	4.9
Ba ²⁺	-5.6	-3.6	-0.2	2.5	2.8

In laboratory practice, the process of binding of a metal ion to a compound in 1:1 stoichiometry is quantitatively described by the first stability constant of the complex β_1 , Eq. 2. Numerous values of β_1 are available in the literature, so the obtained values of ΔG_{bind} can be compared with the experimental data to check their correctness. In several cases, the comparison had to be made with some structurally similar ligand, provided the binding occurs through the same functional group. The corresponding data are given in Table 4.

**Table 4.** Comparison of experimental and calculated binding free energies (kJ/mol)

cation	experimentally examined ligand	$\lg \beta_1$	$\Delta G_{bind exp}$	$\Delta G_{bind calc}$
ligand CH ₃ COO ⁻				
Cu ²⁺	CH ₃ COO ⁻	1.7 – 2.66 [15,16]	-9.7 – -15.17	-44.3 (external) -38.7 (built-in)
Zn ²⁺	CH ₃ COO ⁻	-0.15 – 1.04 [16]	-0.86 – -5.94	-38.0
Cd ²⁺	CH ₃ COO ⁻	0.74 – 1.38 [16]	4.22 – -7.88	-37.0
Pb ²⁺	CH ₃ COO ⁻	2.2 [15]	-12.6	-13.6
Hg ²⁺	CH ₃ COO ⁻	4.65 – 5.89 [16]	-26.55 – -33.62	-35.2
Ca ²⁺	CH ₃ COO ⁻	0.45 [15]	-2.57	-25.6
Mg ²⁺	CH ₃ COO ⁻	0.47 [16]	-2.68	-36.1
ligand CH ₃ S ⁻				
Cd ²⁺	cysteine anion	10.3 [17]	-58.8	-34.4
Hg ²⁺	cysteine anion	14.2 – 37.8 [17]	-81.1 – -215.8	-34.2
Pb ²⁺	cysteine anion	13.16 [16] 13.85 [17]	-75.13 -79.07	-4.8
ligand CH ₃ NH ₂				
Cu ²⁺	CH ₃ NH ₂	4.11 [18]	-23.47	0.3 (external) 0.3 (built-in)
Co ²⁺	C ₃ H ₇ NH ₂	2.12 [16]	-12.10	0.1
Zn ²⁺	C ₂ H ₅ NH ₂	2.30 [16]	-13.13	0.1
Cd ²⁺	CH ₃ NH ₂	2.75 [18]	-15.70	-0.2
Hg ²⁺	CH ₃ NH ₂	8.7 [18]	-49.7	0.0
ligand CH ₃ CONH ₂				
Ca ²⁺	H ₂ NCONH ₂	-0.28 [16]	1.60	3.5
Mg ²⁺	H ₂ NCONH ₂	-0.31 [16]	1.77	1.8

ligand Im				
Cu ²⁺	4-methylimidazole	4.13 [19]	-23.58	24.9 (external) 3.2 (built-in)
	1-methylimidazole	4.22 [19]	-24.09	
	imidazole	4.2 – 4.6 [16,19]	-24.0 – -26.3	
Co ²⁺	imidazole	2.23 – 2.43 [16]	-12.73 – -13.87	23.3
Zn ²⁺	imidazole	2.60 [16]	-14.84	24.1
Cd ²⁺	imidazole	2.66 – 2.71 [16]	-15.19 – -15.47	13.8

It can be seen that in the case of the COO⁻ group, the discrepancy is multifold towards overestimation and reaches tens of kJ/mol, a notable exception being Hg²⁺ cation. This indicates a systematic error in reproducing the balance of interactions in these solutions. Its cause cannot be explained only by the high intensity of interactions with negative charged ligand, since the results for another anionic group (S⁻) exhibit discrepancy of the opposite character (towards underestimation). This effect regarding the interaction with acetate ion was previously discovered for other metals and potential models. To correct it, reducing the charge of the cation and/or the ligand it has been suggested. [20] Here it is shown that the studied potential models are affected, as well. The amide group binds very weakly to metal cations in both the experiment and the simulation.

Oppositely, binding free energy with thiolate group S⁻ is severely underestimated. The discrepancy may be partly caused by the difference in structure and binding mode between cysteine anion and simulated CH₃S⁻ anion. However, for the compared cations, coordination through S⁻ is the most important contribution, which justifies the comparison. [21–23]

On the other hand, no binding was predicted between the metals and amino group, which is not true. For the case of imidazole and its derivatives, the simulations demonstrate strong energetic disadvantage of binding, although the experimental data indicate the formation of moderately stable complexes. The trend is consistent for all metals. Further, previously it was shown that computed ΔG_{bind} value does not significantly depend on the initial configuration of the simulated complex. [6] Hence, the imidazole model is likely the reason of the discrepancy.

Summarizing, it is seen that regardless the chosen force field, available models of metal cations struggle to correctly reproduce binding free energies to important functional groups. Previously, it was shown that the error persists in complexes with coordination number 2, as well. [6] This hinders computational studies of metal binding to a variety of ligands and severely limits application of molecular dynamics in research of water treatment, complexation etc. Therefore, it is of interest to discuss the possible remedies to this problem. For thiolate group, incorporation of electronic polarizability was shown to improve the accuracy of binding energies to Cu⁺ and H⁺. [14] However, fixed-charge force fields are still a prevalent choice in the literature, so it is reasonable to focus on them here.

At given conditions, provided correct simulation setup, the results of a classical MD simulation are determined by the totality of interaction parameters between atoms in the system. Conventionally, the parameters are calculated on the basis of parameters, assigned to each of interacting atoms; the latter usually are fixed electric charge and characteristics of the Lennard–Jones potential σ and ϵ . In particular, in OPLS-AA force field, the van der Waals interaction between two atoms i and j is computed using the so-called geometric combination rule, Eq. 3

$$U_{LJ,ij} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3)$$

$$\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \cdot \sigma_j}$$

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \cdot \epsilon_j}$$

Using validated potential models prohibits tweaking individual parameters of atoms because this would break the models' validation. However, in principle, one is free to adjust the parameters of interactions of pairs of atoms by overriding the combination rule. Here this approach is explored for several metal – ligand pairs and found to be rather effective, Table 5. For each considered system, the ad-

justment was done in iterative way. The interaction between the cation and the donor atoms of the ligand was tuned, and its initial values of σ_{ij} and ε_{ij} were found using the combination rule (Eq. 3). Several (2-3) options with somewhat reduced or increased σ_{ij} (by less than ± 0.1 nm) were simulated, and the effect of the adjustments on $\Delta G_{bind\ calc}$ guided the choice of the next σ_{ij} values to try. For the case of Cu^{2+} with 4-methyl-imidazole, tweaking of ε_{ij} in addition to σ_{ij} appeared necessary. In each case, no more than 6 trials were enough to get the final parameters.

Table 5. Refined parameters for some cation – ligand interactions

cation	ligand	interaction	σ_{ij} , nm	ε_{ij} , kJ/mol	$\Delta G_{bind\ exp}$, kJ/mol	$\Delta G_{bind\ calc}$, kJ/mol
Cu^{2+}	CH_3COO^-	$\text{Cu}^{2+} - \text{O}$ (both atoms)	0.2484 → 0.263	2.0472 (no change)	-9.7 – -15.17	-11.7
Cu^{2+}	CH_3NH_2	$\text{Cu}^{2+} - \text{N}$	0.2603 → 0.236	1.8419 (no change)	-23.43	-26.8
Cu^{2+}	4-methyl-imidazole	$\text{Cu}^{2+} - \text{N}$ (both atoms)	0.2603 → 0.22	1.8419 → 40	-23.55	-22.3
Pb^{2+}	CH_3S^-	$\text{Pb}^{2+} - \text{S}$	0.3674 → 0.32	0.2297 (no change)	-78.96*	-79.6

* corresponds to cysteine anion.

Importantly, this approach is safe and does not affect the performance of the individual cation and ligand potential models. The corrected parameters may be employed in simulations of cations' binding to various materials functionalized with these groups.

Conclusions

Using classical molecular dynamics simulation, the free energy change ΔG_{bind} upon binding of a series of divalent metal cations to a set of functional groups present in natural amino acids was evaluated using OPLS-AA force field. Despite the fact that the applied potential models are validated and commonly used, the ΔG_{bind} values generally do not correspond well to the experimental data regarding the stability constants of the complexes. The most reasonable reproduction was observed for thiolate group S^- , but the ΔG_{bind} values were systematically underestimated. On the contrary, the calculated binding energies with carboxylate group were extremely overestimated. Binding with amino group and imidazole was found to be energetically unfavorable, although experimental data indicate formation of complexes. Thus, the obtained data emphasizes the need for careful application of molecular dynamics modeling with OPLS-AA force field for quantitative estimation of binding energy of metal cations to proteins and similar materials. Successful prediction of ΔG_{bind} requires careful selection of the force field or correcting existing potential models.

Acknowledgements

The author expresses his gratitude to the Ministry of Education and Science of Ukraine (project #0124U000968 "Development of economically affordable nanosystems for rapid identification and purification of water from heavy metal ions based on carbon nanoallotropes and amyloids from organic waste") for financial support of the research. This research used TAURUS, the Aston University High Performance Computing facility.

Conflict of Interest: The author declares no conflict of interest.

References

- Kim, J.-J.; Kim, Y.-S.; Kumar, V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *J. Trace Elem. Med. Bio.* **2019**, *54*, 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.003>
- Bolisetti, S.; Peydayesh, M.; Mezzenga, R. Sustainable technologies for water purification from heavy metals: review and analysis. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*(2), 463–487. <https://doi.org/10.1039/C8CS00493E>

3. Soon, W. L.; Peydayesh, M.; Mezzenga, R.; Mizerez, A. Plant-based amyloids from food waste for removal of heavy metals from contaminated water. *Chem Eng. J.* **2022**, *445*, 136513. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136513>
4. Dubey, K. D.; Wang, B.; Si, Y.; Tarique Moin, S. Editorial: Molecular Dynamics Simulations of Metalloproteins and Metalloenzymes. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 789299. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.789299>
5. Zhytniakivska, O.; Tarabara, U.; Vus, K.; Trusova, V.; Gorbenko, G. Deciphering the molecular details of interactions between heavy metals and proteins: Molecular docking study. *East Eur. J. Phys.* **2024**, *2*, 470–475. <https://doi.org/10.26565/2312-4334-2024-2-62>
6. Farafonov, V. S. Estimation of the binding free energy of doubly charged cations to amino acid functional groups by means of modern force fields. *Kharkiv Univ. Bull. Chem. Ser.* **2025**, *44*(67), 43–50. [Ukr]
7. Butovych, H.; Ilnytskyi, J.; Lähderanta, E.; Patsahan, T. Chelation of the mercury ions by polyethyleneimine: Atomistic molecular dynamics study. 2025, [10.48550/arXiv.2506.18835](https://arxiv.org/abs/10.48550/arXiv.2506.18835)
8. Tanis, I.; Kostarellou, E.; Karataso, K. Molecular dynamics simulations of hyperbranched poly(ethylene imine)–graphene oxide nanocomposites as dye adsorbents for water purification. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 22874. <https://doi.org/10.1039/d1cp02461b>
9. Giri, A. K.; Cordeiro, M. N. D. S. Heavy metal ion separation from industrial wastewater using stacked graphene membranes: A molecular dynamics simulation study. *J. Mol. Liq.* **2021**, *338*, 118688.
10. Fard, H. F.; Yusupov, Y.; Madaminov, S.; Khudoynazarov, E.; Raupov, D. Molecular dynamics simulation of selective heavy metal adsorption by functionalized graphene nanolayers. *Appl. Surf. Sci.* **2026**, *728*, 165995. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2026.165995>.
11. Kommu, A.; Namsani, S.; Singh, J. K. Removal of heavy metal ions using functionalized graphene membranes: a molecular dynamics study. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 63190. <https://doi.org/10.1039/c6ra06817k>
12. Anitha, K.; Namsani, S.; Singh, J. K. Removal of Heavy Metal Ions Using a Functionalized Single-Walled Carbon Nanotube: A Molecular Dynamics Study. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 8349–8358. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b03352>
13. Páll, S.; Zhmurov, A.; Bauer, P.; Abraham, M.; Lundborg, M.; Gray, A.; Hess, B.; Lindahl, E. Heterogeneous parallelization and acceleration of molecular dynamics simulations in GROMACS. *J. Chem. Phys.* **2020**, *153*(13), 134110. <https://doi.org/10.1063/5.0018516>
14. Click, T. H.; Ponomarev, S. Y.; Kaminski, G. A. Importance of Electrostatic Polarizability in Calculating Cysteine Acidity Constants and Copper(I) Binding Energy of *Bacillus subtilis* CopZ. *Comp. Chem.* **2012**, *33*, 1142–1151. <https://doi.org/10.1002/jcc.22944>
15. Miyajima, T.; Mori, M.; Ishiguro, S. Analysis of Complexation Equilibria of Polyacrylic Acid by a Donnan-Based Concept. *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *E187*, 259–266. <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.4694>
16. Perrin, D. D. Stability constants of metal-ion complexes. Part B: Organic ligands. 2. Suppl. Z. 2. Oxford UK/Elmsford, NY, USA: Pergamon Press. **1979**. (Chemical Data Series No 22 IUPAC Publication). <https://doi.org/10.1002/prac.19803220331>
17. Berthon, G. The stability constants of metal complexes of amino acids with polar side chains. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *67*(7), 1117–1240. <https://doi.org/10.1351/pac199567071117>
18. Ilcheva, L.; Bjerrum, J. Metal Ammine Formation in Solution. XVII. Stability Constants of Copper (II) Methylamine and Diethylamine Complexes Obtained from Solubility Measurements with Gerhardite, $\text{Cu}(\text{OH})_{1.5}(\text{NO}_3)_{1.5}$. *Acta Chemica Scandinavica A* **1976**, *30*, 343–350. <https://doi.org/10.3891/ACTA.CHEM.SCAND.30A-0343>
19. Tanaka, M.; Tabaka, M. Stability Constants of Metal(II) Complexes with Amines and Aminocarboxylates with Special Reference to Chelation. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*(10), 1258–1265. <https://doi.org/10.1246/bcsj.82.1258>
20. Mendes de Oliveira, D.; Zukowski, S. R.; Palivec, V.; Hénin, J.; Martinez-Seara, H.; Ben-Amotz, D.; Jungwirth, P.; Duboué-Dijon, E. Binding of Divalent Cations to Acetate: Molecular Simulations Guided by Raman Spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 24014–24027. <https://doi.org/10.1039/D0CP02987D>

21. Shindo, H.; Brown, T. L. Infrared Spectra of Complexes of L-Cysteine and Related Compounds with Zinc(II), Cadmium(II), Mercury(II), and Lead(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*(9), 1904–1909. <https://doi.org/10.1021/ja01087a013>
22. Jalilehvand, F.; Mah, V.; Leung, B. O.; Mink, J.; Bernard, G. M.; Hajba, L. Cadmium(II) Cysteine Complexes in the Solid State: A Multispectroscopic Study. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*(9), 4219–4230. <https://doi.org/10.1021/ic900145n>
23. Watts, J.; Howell, E.; Merle, J. K. Theoretical studies of complexes between Hg(II) ions and L-cysteinate amino acids. *Int. J. Quantum Chem.* **2014**, *114*, 333–339. <https://doi.org/10.1002/qua.24565>

Received 21.03.2026

Revised version 30.04.2026

Accepted 15.05.2026

Published 29.05.2026

В. С. Фарафонов. Вільні енергії зв'язування двозарядних катіонів із функціональними групами амінокислот у силовому полі OPLS-AA.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Навчально-науковий інститут хімії, пл. Свободи 4, 61022, Харків, Україна

Астонський університет, факультет математики, Бірмінгем B47ET, Сполучене Королівство

Очистка води від іонів важких металів являє собою нагальну екологічну потребу. Активно досліджуються методи зв'язування іонів металів за допомогою природних матеріалів, таких як рослинні білки, а також штучних матеріалів, наприклад функціоналізованих алотропних модифікацій Карбону. Карбоксильні, тіольні, аміногрупи здатні до комплексоутворення з катіонами металів, що призводить до видалення забруднень із води. Методи обчислювальної хімії, включно з класичним молекулярно-динамічним моделюванням, активно застосовуються під час пошуку придатних матеріалів. У статті перевірена правильність відтворення вільних енергій зв'язування ряду двозарядних катіонів металів із функціональними групами, наявними в амінокислотах, із використанням силового поля OPLS-AA. Розглянуті як стандартні вбудовані, так і сучасно застосовані потенціальні моделі. Проведене порівняння з експериментально вимірними константами стійкості модельованих комплексів або їхніх структурних аналогів. Розрахунки вільних енергій виконані методом алхімічного перетворення. Показано, що незважаючи на валідність потенціальних моделей, вільні енергії зв'язування з функціональними групами амінокислот загалом відтворюються погано: сильно перебільшені для карбоксильної групи, занижені для тіолатної та аміногрупи, некоректні для імідазолу. Це вказує, що силове поле OPLS-AA слід застосовувати з обережністю для розрахунку енергетичних характеристик зв'язування металів. Показаний спосіб виправити потенціальні моделі для точного відтворення експериментальних значень, він застосований до чотирьох комплексів катіон – ліганд.

Ключові слова: вільна енергія, молекулярно-динамічне моделювання, макромолекула білка, важкі метали, константа стійкості комплексу.

Конфлікт інтересів: Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів.

Надіслано до редакції 21.03.2026

Надіслано кінцеву версію 30.04.2026

Прийнято до публікації 15.05.2026

Опубліковано 29.05.2026

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 46 (69), 2026

**СОЛЬВАТОХРОМНІ ЕФЕКТИ БАРВНИКА РАЙХАРДТА ТА
4-[[[(2,4-ДИНІТРОФЕНІЛ)МЕТИЛЕН]ІМІНО-2,6-ДИФЕНІЛ]ФЕНОЛУ
В ІНДИВІДУАЛЬНИХ РОЗЧИННИКАХ ТА В ВОДНО-ОРГАНІЧНИХ СУМІШАХ:
СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ НЕЕЛЕКТРОЛІТІВ**

Є. О. Сергєєва^а, А. О. Волканова^б, С. М. Кійко^с

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

a) ✉ y.o.serhieieva@karazin.ua

b) ✉ anna.volkanova151013@gmail.com

c) ✉ s.m.kiyko@karazin.ua

^{ORCID} <https://orcid.org/0009-0002-9929-563X>

^{ORCID} <https://orcid.org/0009-0009-5049-3812>

^{ORCID} <https://orcid.org/0000-0002-1161-5866>

Досліджено сольватохромні ефекти 2,6-дифеніл-4-(2,4,6-трифенілпіридиній-1-іл) феноляту (Ind 1) і 4-[[[(2,4-динітрофеніл)метилен]іміно-2,6-дифеніл]фенолу (Ind 2) в 28 індивідуальних розчинниках та в 18 бінарних водно-органічних сумішах.

Встановлено, що в індивідуальних розчинниках Ind 1 і Ind 2 проявляють приблизно однаковий характер зміни сольватохромних ефектів при переході від одного до іншого розчинника, за виключенням води, в якій Ind 2 проявляє аномально малий сольватохромний ефект, в порівнянні з Ind 1. Ця аномалія пов'язана з тим, що вода, за рахунок гідратації може стабілізувати збуджений стан Ind 2, в той час як у Ind 1 стабілізується виключно основний стан.

Встановлено, що в бінарних водно-органічних сумішах Ind 1 мало придатний для дослідження сольватаційної здатності водно-органічних сумішей, в той час як Ind 2 проявляє специфічну особливість – різке падіння E_T , при певних їх складах, до значень, характерних для чистої води. Зроблено припущення, що постійне значення E_T після різкого падіння пов'язане з можливим існуванням при цих складах мікро гетерогенної структури бінарної суміші, при якій існують мікро області води, в яких зберігаються як структурні (H-зв'язки), так і гідратаційні властивості чистої води. Різке падіння E_T можливо пов'язане зі зміною гідратної оболонки навколо фенолятного атома кисню Ind 2 в основному стані на гідратну оболонку навколо нітрофрагмента в збудженому стані, яка характерна для чистої води.

Keywords: сольватохромні індикатори, сольватохромні ефекти, сольватуюча здатність, сольватохромні перемикачі, бінарні розчинники, вибіркова сольватація.

Вступ

Дана робота є частиною досліджень полярності змішаних водно-органічних розчинників різної природи з використанням стандартного бетаїнового барвника Райхардта (*N*-феноксіпіридинієвий бетаїн, 2,6-дифеніл-4-(2,4,6-трифенілпіридиній-1-іл) фенолят) - далі *Ind 1* [1] (рис. 1) та 4-[[[(2,4-динітрофеніл)метилен]іміно-2,6-дифеніл]фенолу (далі *Ind 2*) [2] (рис. 2).

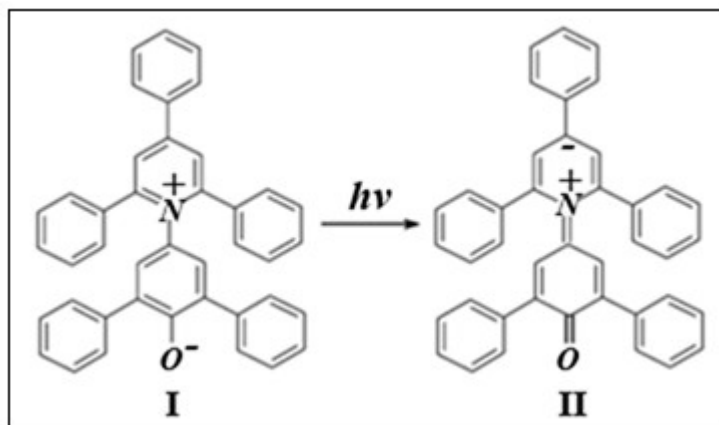


Рис. 1. Основний (I) та збуджений (II) стан цвіттер-іонів Ind 1. [1]

Fig. 1 Ground (I) and excited (II) state of zwitterions of Ind 1 [1]

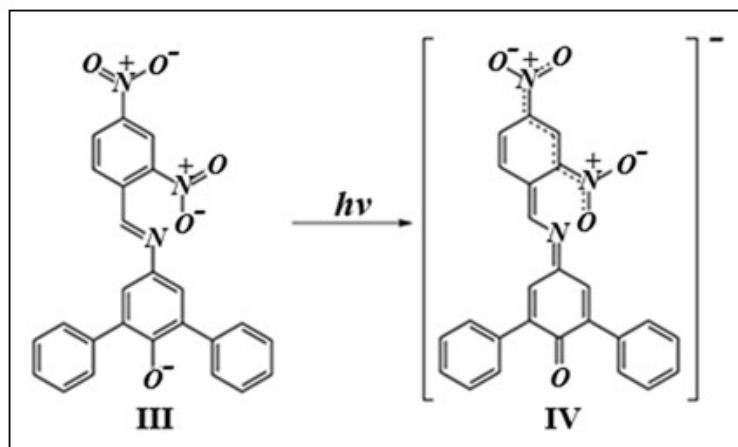


Рис. 2. Основний (III) та збуджений (IV) стан аніонів Ind 2 [2]
 Fig. 2 Ground (III) and excited (IV) state of anions of Ind 2 [2]

Під полярністю розчинників мається на увазі їх сольватаційна здатність, в конкретному випадку здатність сольвувати цвіттер-йони Ind 1 та аніони Ind 2 в основному та збудженому стані, що призводить до того або іншого ступеню ускладнення електронних переходів у молекулах барвників по відношенню до його стану у вакуумі.

У даній роботі ми будемо обговорювати експериментальне дослідження полярності чистих розчинників та водно-органічних сумішей у всій області їх складу у величинах $E_T(30)$ і E_T .

Оскільки для Ind 1 параметр $E_T(30)$ досліджений більше, ніж для 270 чистих розчинників [1, 3-7] і великої кількості різних бінарних сумішей [6, 8-33], то мова буде йти, в більшій мірі, про Ind 2.

Експериментальна частина

Ind 2 був синтезований за методикою, яка описана в оригінальній роботі [2]. Чистоту Ind 2 було підтверджено елементним аналізом та ЯМР-спектроскопією. Ind 1 (бетаїн Райхардта, Sigma-Aldrich, 90%) використовували без додаткового очищення та аналізу. Органічні розчинники очищали за загально прийнятими методиками. Вміст води в останніх складав в середньому не більше 0,02 мас. %. Всі інші реагенти були аналітичного класу. Для приготування розчинів використовувалася деіонізована вода, яку отримували на установці, повністю виготовленій з кварцу.

Спектри поглинання усіх досліджених систем були отримані на спектрофотометрі НІТАСНІ-3210 при температурі $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Усі розчини для спектральних досліджень готувалися ваговим методом на аналітичних вагах. З початку готували $1,0 \cdot 10^{-3}$ М розчин відповідного барвника у воді, в якому, для депротонування молекул барвника, концентрація NaOH становила $1,5 \cdot 10^{-3}$ М. Після цього 0,5 мл розчину відбирали в колбу на 25 мл, зважували та додавали відповідні наважки води та неводного компонента для отримання суміші заданого складу, в якій концентрація барвника була порядку $2 \cdot 10^{-5}$ М. Похибка обчислення складу бінарних сумішей складала не більше 0,01 мол. %.

Параметр E_T був розрахований за наступною формулою:

$$E_T = hvN_0 = \frac{hcN_0}{\lambda_{\max}} = \frac{28590}{\lambda_{\max}} \text{ ккал/моль} \quad (1)$$

де ν – частота, c – швидкість світла, N_0 – число Авогадро, h - постійна Планка, λ_{\max} – довжина хвилі в максимумі сольватохромної смуги поглинання, в нм.

Ця формула є емпіричною, оскільки вона не може бути застосована до стандартного стану в вакуумі, та характеризує енергію внутрішньо молекулярного переносу електрона із основного стану в збуджений.

Значення λ_{\max} в максимумі смуги сольватохромного поглинання визначалося в аналітичній формі. Для цього зліва і справа від приблизного складу, який відповідає максимуму, брали по 50 експериментальних точок і методом найменших квадратів інтерполювалися поліномом

другого ступеня. Після цього визначалося лінійне рівняння для першої похідної, яке прирівнювали нулю. Числове значення λ_{\max} , таким чином було рішенням цього рівняння. Паралельні спектральні дослідження сольватохромних ефектів в сумішах води з метанолом показали, що дана методика дозволяє визначити положення λ_{\max} з похибкою не більше 1 нм, що згідно з рівнянням 1, в інтервалі довжин хвиль від 450 до 925 нм, відповідає похибці визначення параметра E_T в $\pm 0,1$.

Для чистих розчинників, які найчастіше використовуються в фізико-хімічних дослідженнях розчинів, літературні і отримані нами значення параметрів $E_T(30)$ і E_T , а також їх електроно-акцепторні (AN) і електронно-донорні (DN) властивості представлені в Таблиці 1 в порядку зростання їх AN.

Сольватохромні ефекти Ind 1 і Ind 2 в чистих індивідуальних розчинниках

При дослідженні сольватуючої здатності чистих розчинників сольватохромний Ind 1 являється на даний момент незаперечним стандартом, незалежно від природи самого розчинника, що зумовлено, в першу чергу, наступними трьома факторами:

1. Висока стабільність індикатора в сухому стані, а також доволі низька здатність його до гідролізу в розчинах, навіть в лужному середовищі.
2. Найбільша серед усіх відомих сольватохромних індикаторів спектральна область прояву сольватохромії від 925 нм у циклогексану до 453 нм у води, тобто охоплює ближню область ПЧ і всю область видимого спектра. Це дозволяє навіть візуально спостерігати зміну сольватохромних явищ та отримувати спектри з чіткими сольватохромними смугами поглинання при переході від одного розчинника до іншого.
3. Ind 1, як видно з рис.1, проявляє сольватохромні властивості тільки в депротованій формі у вигляді цвіттер-іонів при переході із основного в збуджений стан. Додатній заряд цвіттер-іона в основному стані і обидва заряди цвіттер-іона в збудженому стані знаходяться в середині доволі складної ароматичної і хіноїдальної π -системи, що практично повністю виключає ці центри із сольватаційних процесів. Таким чином, Ind 1 є типовим сольватохромним індикатором з одним сольватаційним центром – фенолятним атомом кисню. З одного боку, це є перевагою цього індикатора в порівнянні з індикаторами з декількома сольватаційними центрами, оскільки спрощує порівняння сольватаційної здатності розчинників різної природи, а з другого боку є недоліком, оскільки він індиферентний до зміни складу змішаних розчинників і ніяким чином не може відображати такі явища, як пересольватація і вибіркова сольватація в них.

Наглядно це чітко проявляється на залежностях параметра $E_T(30)$ для Ind 1 від AN (Рис.3) і від діелектричної проникності ϵ (Рис.4) чистих розчинників.

Таблиця 1. Електронно-акцепторні (AN) і електронно-донорні (DN) числа в шкалі Гутмана-Майєра, дипольні моменти (μ), діелектричні проникності (ϵ), параметри $E_T(30)$ Ind 1 і E_T Ind 2 для деяких індивідуальних розчинників.

Table 1. Electron-acceptor (AN) and electron-donor (DN) numbers in the Gutmann-Mayer scale, dipole moments (μ), dielectric constants (ϵ), $E_T(30)$ Ind 1 and E_T Ind 2 parameters for some individuals solvents.

№	Розчинник/ Solvent		AN	DN	μ (25°C)	ϵ (25°C)	$E_T(30)$	$E_T(30)$ (літ.)/ $E_T(30)$ (lit.)	E_T	E_T (літ.)/ E_T (lit.)
1	Циклогексан/ Cyclohexane	C ₆ H ₁₂	0,0	0,0	0,0	1,88	--	30,9	--	--
2	Гексан/ Hexane	C ₆ H ₁₄	0,0	0,0	0,08	1,88	30,9	31,0	31,3	46,0
3	Гептан/ Heptane	C ₇ H ₁₆	0,0	0,0	0,0	1,93	--	31,1	--	--
4	Триетиламін/ Triethylamine	TEA	1,4	61,0	0,91	2,42	--	32,1	--	--
5	Толуол/ Toluene	Tol	3,3	0,1	0,31	2,38	--	33,9	--	--
6	Фуран/ Furan	Fur	3,3	--	0,67	2,95	--	36,0	--	--
7	Диетиловий етер/ Diethyl ether	DEE	3,9	19,2	1,15	4,27	--	34,5	--	--
8	Хлорбензен/ Chlorobenzene	C ₆ H ₅ Cl	7,9	3,3	1,54	5,62	--	36,8	--	--

Сольватохромні ефекти барвника Райхардта ...

9	Тетрагідрофуран/ Tetrahydrofuran	THF	8,0	20,0	1,75	7,58	37,4	37,4	31,5	--
10	Бензен/ Benzene	C ₆ H ₆	8,2	0,1	0,0	2,28	34,5	34,3	32,8	--
11	Тетрахлорметан/ Tetrachloromethan	CCl ₄	8,6	0,0	0,0	2,23	32,5	32,4	36,4	--
12	1,2-дихлорбензен/ 1,2-dychlorbenzene	DCB	8,6	0,8	2,27	9,93	--	38,0	--	--
13	Етилацетат/ Ethyl acetate	EA	9,3	17,1	1,88	6,02	--	38,1	--	40,4
14	Диетиламін/ Diethylamin	DEA	9,4	50,0	1,16	3,78	--	35,4	--	--
15	Три- <i>n</i> -бутилфос- фат/ Tri- <i>n</i> -butylphosphate	TBuP	9,9	23,7	3,06	8,05	--	38,9	--	--
16	Диметоксіетан Dimethoxyethane /	dMetO-Et	10,1	20,0	1,72	7,20	--	38,2	--	--
17	Гексаметилфосфор- триамід/ Hexam- ethylphosphoric tri- amide	HMPTA	10,6	38,8	5,54	30,00	40,9	40,9	35,6	36,7
18	Діоксан/Dioxane	Dox	10,8	14,8	0,45	2,21	36,0	36,0	40,0	--
19	Ацетон/Acetone	AC	12,5	17,0	2,7	20,70	42,2	42,2	38,6	37,7
20	<i>N</i> -метил-2-пірро- лідон/ N-methyl-2-pyrro- lidon	N-Me- Pyrrolidone	13,3	27,2	4,1	32,00	--	42,2	--	--
21	Диетилацетамід/ Diethylacetamid	DEAA	13,6	32,1	3,69	30,40	--	41,4	--	--
22	Диметилацетамід/ Dimethylacetamid	DMAA	13,6	27,8	3,72	37,78	43,7	42,9	38,0	37,7
23	Піридин/ Pyridin	Pyr	14,2	33,1	2,30	12,35	--	40,5	--	--
24	Нітробензен/ Nitrobenzene	NB	14,8	4,4	4,22	34,82	--	41,9	--	--
25	Диметилкарбонат/ Dimethyl carbonate	DMC	12,5	15,8	--	0,73	--	38,2	--	--
26	Бензонітрил/ Benzonitrile	PhCN	15,5	11,9	4,05	25,20	--	41,5	--	--
27	Диметилформамід/ Dimethylformamid	DMFA	16,0	26,6	3,8	36,70	43,9	43,2	38,7	37,7
28	Триметилфосфат/ Trimethylphosphate	TMP	16,3	23,0	3,02	22,3	--	43,6	--	--
29	1,2-дихлоретан/ 1,2-dichloroethane	1,2-EDC	16,7	0,0	1,86	10,36	41,9	41,3	39,9	39,9
30	Пропіленкарбонат/ Propilencarbonat	PC	18,3	15,1	4,98	66,10	46,2	46,1	40,1	--
31	Тетраметилсилан/ Tetramethylsilan	TMS	19,2	--	--	--	--	44,0	--	--
31	Сульфолан/ Sulfolane	Sulfolane	19,2	14,8	4,81	43,3	--	44,0	--	--
33	Ацетонітрил/ Acetonitrile	ACN	19,1	14,1	3,44	36,02	46,0	46,1	41,0	41,0
34	Диметил- сульфоксид/ Dimethyl sulfoxide	DMSO	19,3	29,6	3,96	46,68	45,1	45,1	38,8	44,1
35	Дихлорметан/ Dichloromethane	CH ₂ Cl ₂	20,4	1,0	1,55	8,93	--	40,7	--	--
36	Нітрометан/ Nitromethan	NM	20,5	2,7	3,56	37,78	--	46,3	--	--
37	Етилендіамин/ Ethylenediamine	EDA	20,9	55,0	1,99	12,90	42,1	42,1	35,5	--
38	Хлороформ/ Chloroform	CHCl ₃	23,1	4,0	1,15	4,72	--	39,1	--	41,5
39	Втор-бутанол/ Sec-butanol	<i>i</i> -BuOH	26,3	37,0	1,55	16,60	--	47,1	--	43,7
40	Трет-бутанол/ Tert-butanol	<i>t</i> -BuOH	27,1	38,0	1,66	12,47	43,9	43,3	42,6	40,9

41	2-феніл-етанол/ 2-phenyl-ethanol	2-Ph-EtOH	33,3	22,8	--	--	--	49,5	--	--
42	2-метоксіетанол/ 2-methoxyethanol	2-MetO- EtOH	31,2	--	2,04	16,93	--	52,0	--	--
43	Метилформамід/ Methylformamide	N-MFA	32,1	49,0	3,86	182,4	54,1	54,1	46,8	--
44	Ізо-пропанол/ Iso-propanol	i-PrOH	33,5	36,0	1,66	18,30	48,6	48,4	43,7	43,7
45	Етаноламін/ Ethanolamine	ETA	33,7	35	2,27	37,7	51,7	51,8	44,7	--
46	Бензиловий спирт/ Benzyl alcohol	BenzOH	36,8	23,0	1,66	13,10	--	50,4	--	45,6
47	Бутанол/ Butanol	BuOH	36,8	29,0	1,68	17,10	47,1	49,7	44,1	44,1
48	Пропанол/ Propanol	n-PrOH	37,3	33,8	1,66	20,10	50,2	50,7	46,0	46,0
49	Етанол/ Ethanol	EtOH	37,5	34,0	1,68	24,55	50,7	51,9	46,5	46,5
50	Формамід/ Formamide	FA	39,8	36,0	3,37	111,0	56,0	55,8	48,4	--
51	2-хлоретанол/ 2-chloroethanol	2-Cl-EtOH	39,9	--	1,88	25,80	--	55,1	--	--
52	Метанол/ Methanol	MeOH	41,4	30,2	1,7	32,63	51,9	51,4	49,9	49,9
53	2-ціаноетанол/ 2-cyanoethanol	2-CN-EtOH	41,7	--	--	--	--	59,6	--	--
54	Етиленгліколь/ Ethylene glycol	EG	44,9	19,6	2,30	38,2	56,3	56,3	50,7	49,1
55	Гліцерин/ Glycerol	Gly	48,0	19,0	2,6	42,50	57,4	57,0	49,0	--
56	Оцтова кислота/ Acetic acid	HAc	52,9	20,0	1,73	6,15	--	51,7	--	--
57	2,2,2-трифторо- етанол/ 2,2,2-trifluoro- ethanol	TFE	53,5	--	2,52	26,67	--	59,8	--	--
58	Вода/Water	H ₂ O	54,8	33,0	1,83	78,30	63,1	63,1	38,1	38,1
59	Диетиленгліколь/ Diethylene glycol	DEG	31,2	20	2,5	30,2	54,3	53,8	47,9	--
60	Триетиленгліколь/ Triethylene glycol	TEG	--	--	2,99	23,3	53,4	52,8	39,8	--
61	Тетраетиленгліколь Tetraethylene glycol	tetraEG	--	--	3,25	20,44	--	52,2	--	--
62	Поліетиленгліколь- 200/ Polyethylene glycol- 200	PEG-200	--	--	--	--	--	51,1	--	--
63	Поліетиленгліколь- 400/ Polyethylene glycol- 400	PEG-400	--	--	--	--	--	48,8	--	--
64	Поліетиленгліколь- 600/ Polyethylene glycol- 600	PEG-600	--	--	--	--	--	47,5	--	--
65	Поліетиленгліколь- 1500/ Polyethylene glycol- 1500	PEG-1500	--	--	--	--	--	44,3	--	--
66	Метилацетамід/ Methylacetamide	MAA	--	--	4,11	178,2	52,0	52,0	--	--
67	1,1,2-трихлоретан/ 1,1,2-trichloroethane	ETC	--	--	0,94	7,29	--	40,3	--	--
68	Октанол/ Octanol	OctOH	--	32,0	1,76	9,85	--	48,1	--	43,7
69	Деканол/ Decanol	DecOH	--	31,0	--	8,1	--	47,7	--	44,1
70	1,2-пропандіол/ 1,2-propanediol	1,2-PG	--	--	2,25	32,0	--	54,1	--	--
71	1,3-пропандіол/ 1,3-propanediol	1,3-PG	--	--	2,5	35,0	--	54,9	--	--
72	1,4-бутандіол/ 1,4-butanediol	1,4-BG	--	--	3,74	31,7	--	53,5	--	--

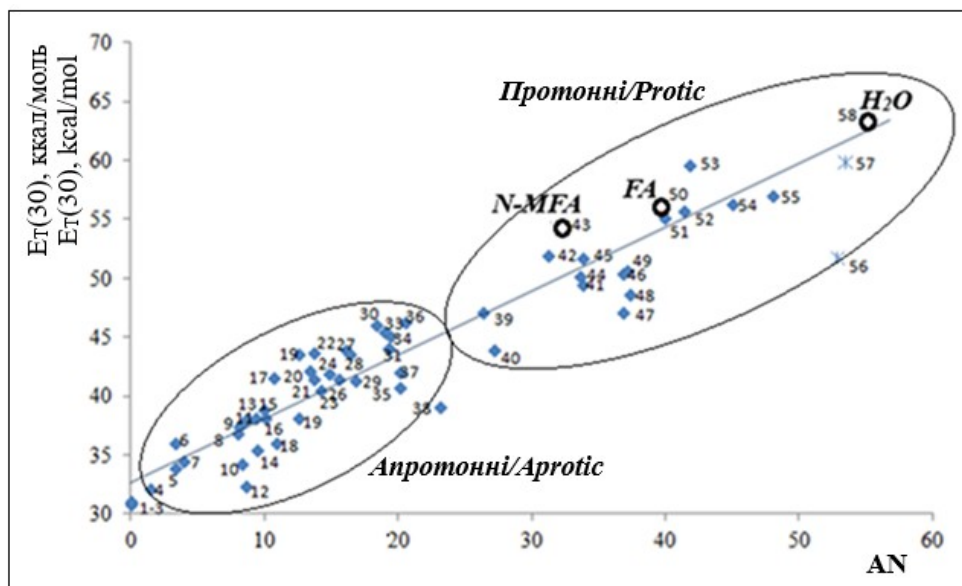


Рис.3 Залежність параметра $E_T(30)$ для Ind 1 від AN чистих розчинників.
 * Тут і далі нумерація розчинників відповідає їх нумерації в Таблиці 1.
 Fig. 3 Dependence of the $E_T(30)$ parameter for Ind 1 on AN of pure solvents.
 * Hereinafter the numbers of solvents correspond to their numbers in Table 1.

Спостерігається лінійна залежність $E_T(30)$ від AN чистих розчинників, незалежно від їх природи, з одночасним чітким поділом всіх розчинників на протонні і апротонні за їх сольватуючою здатністю по відношенню до цвіттер-іонів Ind 1. На залежності $E_T(30)$ від ϵ чистих розчинників спостерігається дві параболічні криві: одна для протонних, а друга для апротонних розчинників. Таким чином, діелектрична проникність в різній мірі впливає на сольватуючу здатність цих груп розчинників.

Причина цього, враховуючи, що сольватується переважно від'ємно заряджений фенолятний атом кисню, полягає в різному механізмі сольватації Ind 1.

В протонних розчинниках сольватація відбувається переважно за рахунок утворення Н-зв'язку з частковим переносом заряду, на що діелектрична проникність починає впливати лише при $\epsilon \geq 80$, що і спостерігається для FA і N-MFA.

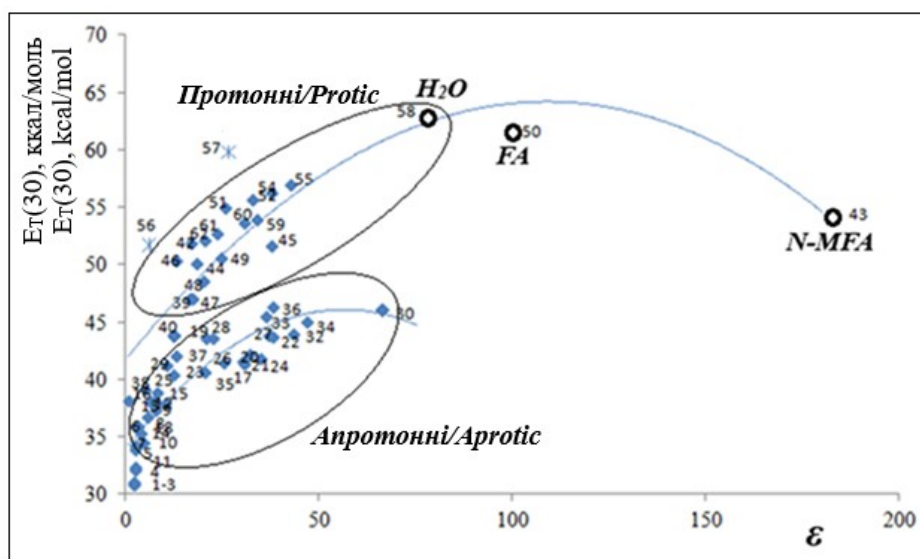


Рис.4 Залежність параметра $E_T(30)$ для Ind 1 від ϵ чистих розчинників.
 Fig. 4 Dependence of the $E_T(30)$ parameter for Ind 1 on ϵ of pure solvents.

В апротонних розчинниках сольватація відбувається за рахунок іон-дипольної взаємодії, яка пропорційна $1/\epsilon$, що проявляється в суттєво менших для них значеннях $E_T(30)$ в порівнянні з протонними розчинниками при однакових значеннях ϵ .

На початку ХХІ ст. розпочалися інтенсивні пошуки сольватохромних індикаторів з двома сольватаційними центрами, які б могли конкурувати один з одним в основному і збудженому стані і при цьому проявляли сольватохромні ефекти в широкому інтервалі довжин хвиль, як для Ind 1. Першим такий індикатор (Ind 2), стійкий до гідролізу, був синтезований в 2012 р. [2]

Як і Ind 1, Ind 2 проявляє сольватохромні ефекти в депротонованому стані, але не у вигляді цвіттер-іона, а у вигляді аніона, як в основному, так і збудженому стані. Його спектральна область прояву сольватохромії від 913 нм у гексану до 564 нм у етеленгліколю охоплює ближню область ІЧ і всю область видимого спектра.

В основному стані Ind 2 від'ємний заряд локалізований на фенолятному атомі кисню, як і в Ind 1, в той час як в збудженому стані він рівномірно розподілений по двох відкритих нітрогрупах. Такий розподіл зарядів в основному і збудженому стані призводить до того, що за певних умов може відбуватися стабілізація як основного, так і збудженого стану Ind 2.

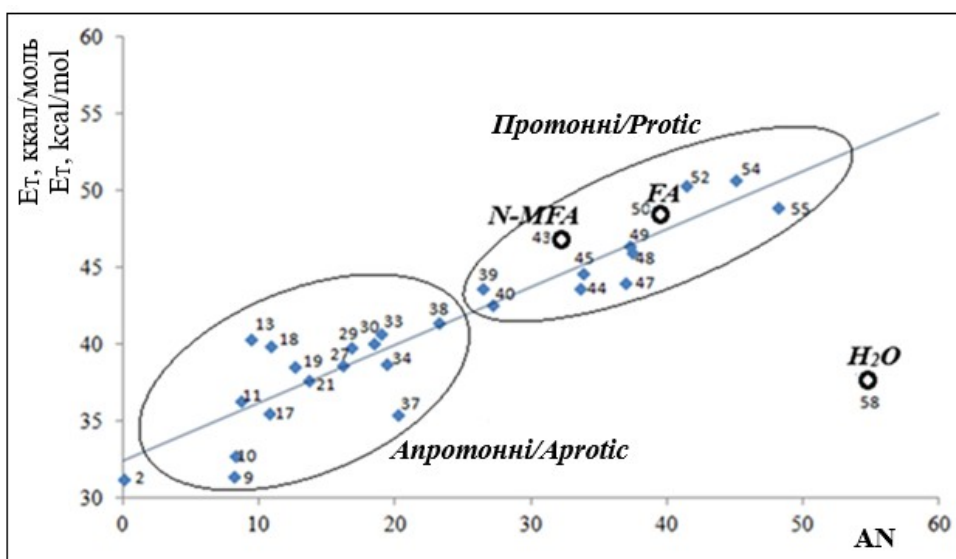


Рис. 5 Залежність параметра E_T для Ind 2 від AN чистих розчинників
 Fig. 5. Dependence of the E_T parameter for Ind 2 on AN of pure solvents

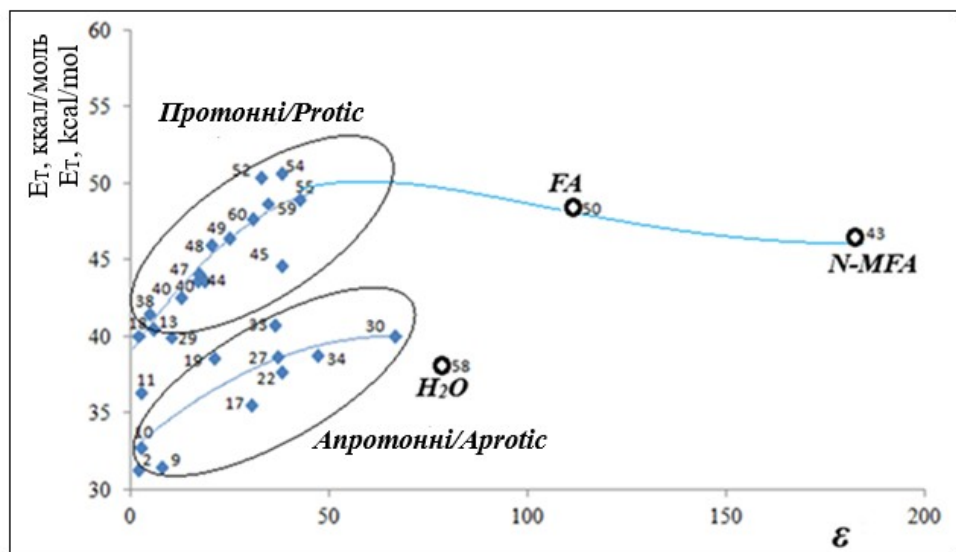


Рис.6 Залежність параметра E_T для Ind 2 від ϵ чистих розчинників
 Fig. 6. Dependence of the E_T parameter for Ind 2 on ϵ of pure solvents

Якщо це припущення правильне, то воно повинне знайти хоча б одне підтвердження серед великої кількості індивідуальних розчинників. На (Рис.5) представлена залежність параметра E_T для Ind 2 від AN, а на (Рис.6) від діелектричної проникності ϵ чистих розчинників. Ці залежності за формою кривих майже повністю співпадають з аналогічними для Ind 1, за винятком положення H_2O – вона явно випадає із загальної закономірності.

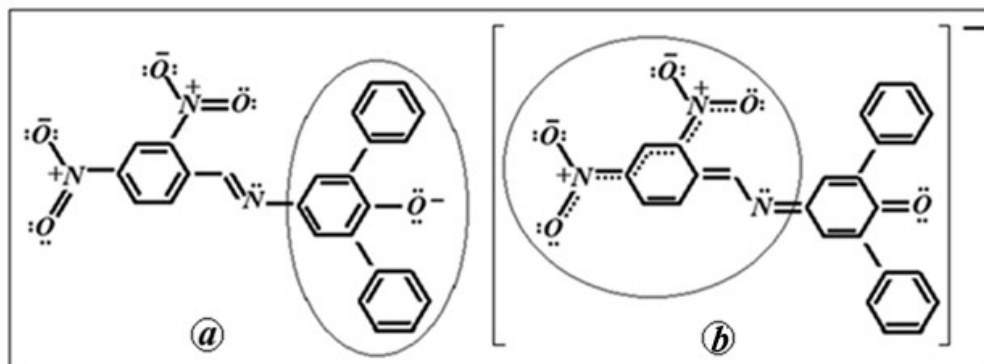


Рис. 7 Граничний розподіл від'ємного заряду та неподілених електронних пар в аніоні Ind 2 в основному (a) та збудженому (b) стані [2, 34]

Fig. 7 Limit distribution of negative charge and lone electron pairs in Ind 2 anion in the ground (a) and excited (b) state [2, 34]

Цей феномен автори [2] пояснили наступним чином. Теплота змішування, наприклад нітрометану з водою, є ендотермічна величина, тобто нітрогрупи в органічних сполуках майже не гідратуються. У зв'язку з цим в основному стані Ind 2 буде гідратуватися переважно по фенолятному атому кисню з координаційним числом гіпотетично не більшим 3 [35] (рис. 7a), утворюючи доволі стійкі Н-зв'язки. В той же час в збудженому стані нітро-фрагмент Ind 2 може гіпотетично приєднати до 11 молекул води (рис. 7б) з меншою енергією Н-зв'язків, але в сумі вони дають більший енергетичний ефект, що і пояснює аномально низький сольватохромний ефект для води. Таким чином, перехід із основного стану Ind 2 в збуджений у воді потребує менших енергетичних затрат, що зміщує сольватохромний ефект в довгохвильову область спектра і, відповідно, приводить до різкого зниження числового значення параметра $E_T(H_2O) = 38,1$.

На нашу думку, до вище сказаного слід також відзначити і той факт, що молекули води, маючи найменші лінійні розміри, в порівнянні з молекулами інших розчинників, не будуть створювати значних стеричних перешкод одна одній при максимальній гідратації компактного нітро-фрагмента Ind 2 в збудженому стані.

Вже при переході до розчинників, таких як MeOH, FA і N-MFA, лінійні розміри молекул яких дещо більші в порівнянні з H_2O , як видно з рис. 6 і 7, ніяких відхилень від загальних закономірностей не спостерігається. Це може бути пов'язано як зі зниженням їх електроноакцепторної здатності в порівнянні з H_2O приблизно на 20 % (зменшення AN), що призводить до послаблення Н-зв'язків при сольватації нітро-фрагмента Ind 2, так і зі зменшенням їх числа за рахунок можливих стеричних перешкод, які однозначно повинні виникати при зростанні лінійних розмірів молекул розчинників.

Сольватохромні ефекти Ind 1 і Ind 2 в змішаних водно-органічних розчинниках

Виявивши аномальний сольватохромний ефект Ind 2 у воді, автори [2] запропонували використати його для проведення дослідження сольватуючої здатності сумішей H_2O з MeOH, EtOH і n-PrOH в порівнянні з Ind 1.

Оскільки в ході проведення цих експериментів були отримані несподівані результати, ми їх повністю повторили в даній роботі. Це було зроблено з метою підтвердження наявності самого ефекту, з одного боку, і перевірки надійності методики наших досліджень, з другого. Отримані нами дані повністю і якісно і кількісно збіглися з даними [2], що наглядно видно з рис. 8.

Суміші води з одноатомними аліфатичними спиртами

Очікувано Ind 1 показав плавний характер зміни сольватуючої здатності сумішей зі зміною їх складів від одного чистого компонента до другого, оскільки сольватаційний центр тільки один – фенолятний атом кисню. Вплив властивостей органічного компонента на сольватуючу здатність водно-спиртових сумішей проявляється тільки в різному ступені увігнутості кривої $E_T(30)$ – склад по відношенню до осі абсцис та зростанні її нахилу в області складів багатих водою в ряду MeOH – t-BuOH.

Більш складними і мало очікуваними за формою, як для водно-спиртових, так і для інших досліджених нами бінарних сумішей (рис. 9-11), виявилися залежності E_T – склад. В досить широкій області складів, з великим вмістом органічного компонента, спостерігається плавне зростання E_T зі зростанням вмісту води в системі практично симбатно до зміни $E_T(30)$. Для нерозгалужених аліфатичних спиртів з вмістом води в системах до 50 мол. % E_T бінарної суміші змінюється всього на 1-2%, в порівнянні з E_T в чистих спиртах, що вказує на сольватацію Ind 2 в цій області складів виключно молекулами спиртів. Молекули H_2O в цій області складів ймовірно знаходяться в сольватах різного складу, що автоматично виключає їх гідроксильні групи із сольватаційного процесу Ind 2.

При деякому складі, характерному для кожної бінарної системи, незначні добавки води призводять до стрибкоподібного падіння E_T до значення, характерного для чистої води, яке при подальшому зростанні вмісту води залишається незмінним. Складається враження, що в бінарній системі з'являється “водоподібна” область, в якій вода за своїми структурними і сольватуючими характеристиками наближається до стану, характерного для чистої води.

В області складів від 50 мол. % води в бінарній системі і до складу, який відповідає стрибкоподібній зміні E_T , спостерігається його суттєве зростання в порівнянні зі значеннями для чистих спиртів.

Причина цього полягає в тому, що в цій області складів утворюються переважно гідрати спиртів різного складу, для утворення яких вода витрачає тільки одну ОН-групу, в той час як на протоні іншої, за рахунок перерозподілу електронної густини, зростає додатний заряд, в порівнянні з вільною молекулою H_2O . Цей ефект напряму зв'язаний з електроно-донорними властивостями молекул спиртів, які в першу чергу визначаються індуктивним ефектом їх вуглеводневих радикалів. Поява додаткового додатного заряду на протоні вільної ОН-групи молекули води підвищує її електроно-акцепторні властивості, що сприяє сольватації від'ємно зарядженого фенолятного атома кисню Ind 2, а отже і зростанню E_T .

Найменшим цей ефект повинен бути у сумішах H_2O з MeOH, оскільки його DN менше, ніж у води, більшим, і приблизно однаковим, у випадку з EtOH і n-PrOH, і ще більшим у випадку з i-PrOH і t-BuOH, що наглядно підтверджує рис.8.

В рамках запропонованого підходу до сольватохромних ефектів Ind 2 в водно-спиртових системах потрібно також дати пояснення щодо не монотонної зміни концентраційного інтервалу існування “водоподібної” області в бінарних сумішах води зі спиртами в ряду MeOH – t-BuOH.

Якщо ідеалізувати процес утворення гідратів спиртів за рахунок виключно донорно-акцепторної взаємодії при доволі високій їх стійкості, то можна прийти до висновку, що, за умови утворення ймовірно найскладнішого за складом гідрату $ROH \cdot (H_2O)_3$, при вмісті води в бінарній системі більше 75 мол. %, в ній повинні існувати вільні молекули води, які не входять в ці гідрати. Такі молекули води можуть взаємодіяти з гідратами або через молекули води в них, або за рахунок слабких ван-дер-ваальсових диполь-дипольних взаємодій. Враховуючи високі електроно-акцепторні і електро-донорні властивості молекул води, існує і третій процес – самоасоціація не зв'язаних молекул води в її агломерати.

Дійсно, в сумішах H_2O з MeOH нижча межа цієї області приходиться приблизно на 80 мол. % H_2O , а в сумішах з EtOH і n-PrOH приблизно на 95 мол. % H_2O , що зумовлено зростанням їх основності, в порівнянні з MeOH, і як наслідок виникнення додаткового диполь-дипольного зв'язування молекул води.

В сумішах води з i-PrOH і t-BuOH концентраційний інтервал існування “водоподібної” області збільшується, в порівнянні з сумішами води з n-PrOH, і його нижня межа становить приблизно 80 і 85 мол. % H_2O , відповідно. Причина цього, на нашу думку, обумовлена значним зростанням гідрофобного ефекту вуглеводневих радикалів цих спиртів, який нівелює вплив

зростання їх основності, за рахунок виштовхування молекул води із ближнього оточення цих радикалів. Це призводить до появи вільних молекул води, які можуть об'єднуватися в самоасоціати, при меншій її концентрації в сумішах.

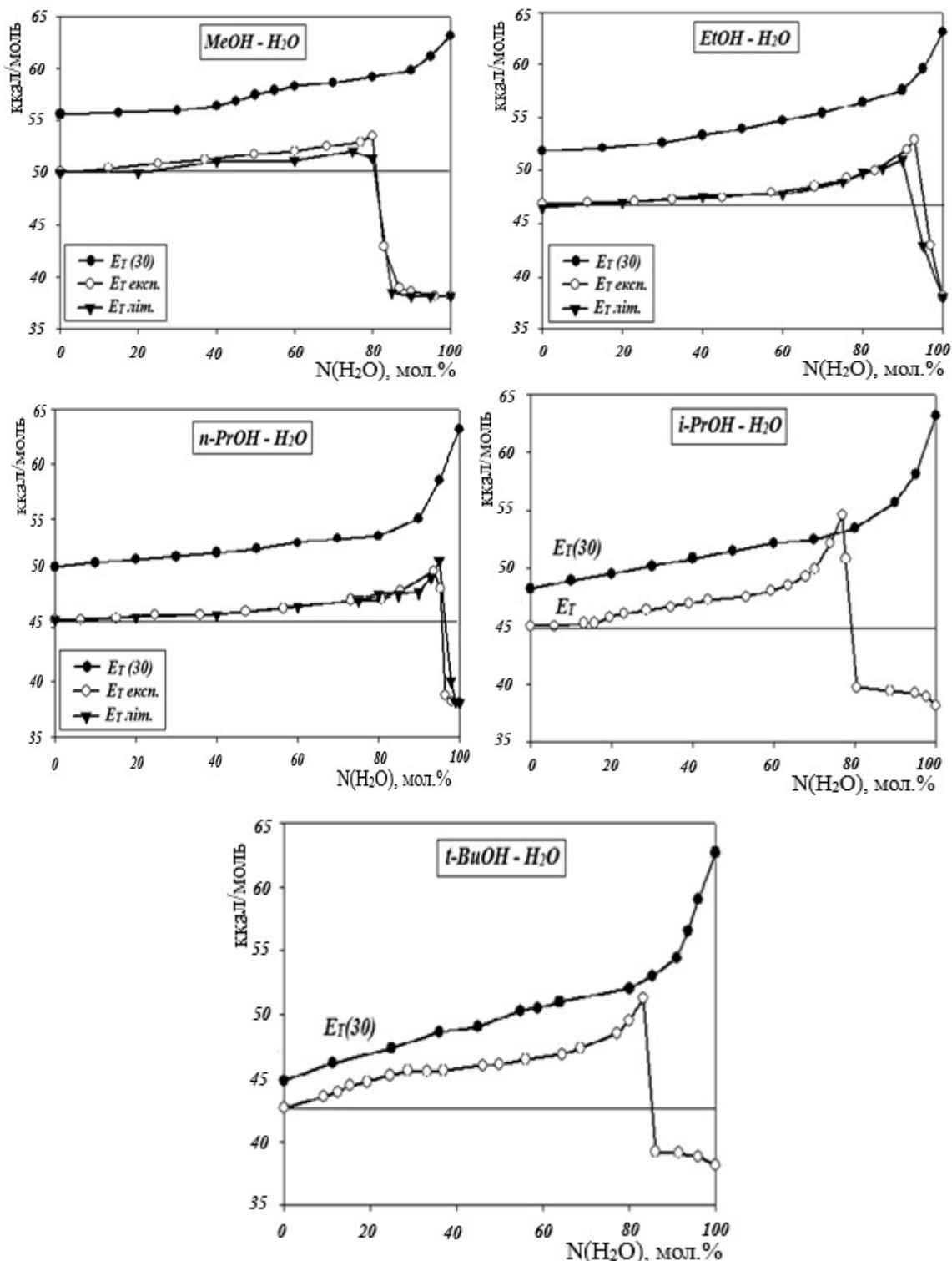


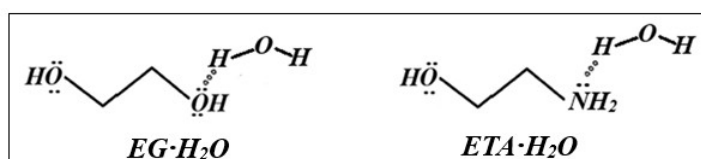
Рис. 8 Залежність параметра $E_T(30)$ для Ind 1 і E_T для для Ind 2 від складу сумішей H_2O з необмежено розчинними в ній аліфатичними спиртами. (E_T літ. взяті з [2])

Fig. 8. Dependence of the $E_T(30)$ parameter for Ind 1 and E_T for Ind 2 on the composition of H_2O mixtures with aliphatic alcohols unlimitedly soluble in it (E_T lit. taken from [2])

Суміші води з розчинниками з двома і трьома полярними функціональними групами

Сольватохромні ефекти для Ind 2 в бінарних сумішах води з органічними розчинниками з двома (EG, ETA) і трьома (Gly, DEG) функціональними групами (рис. 9) виявилися дуже схожими з аналогічними ефектами для систем з аліфатичними спиртами (рис. 8). Залежності E_T – склад для розчинників з двома функціональними групами за формою дуже схожі з такими ж для розгалужених аліфатичних спиртів, а з трьома – для нерозгалужених аліфатичних спиртів. В останньому випадку на залежностях E_T – склад в інтервалі складів від нуля до 50 мол. % H_2O параметр E_T має в межах похибки постійне значення, яке співпадає з його значенням в чистому органічному компоненті, в той час як для розчинників з двома функціональними групами він плавно зростає.

Таким чином, в системах з EG і ETA вже при незначних добавках H_2O з'являються сольватуючі агенти, які краще сольватує Ind 2, в порівнянні з чистим органічним компонентом. Можна припустити, що в якості таких агентів можуть виступати лінійні асоціати $H_2O \cdot L$, утворені за рахунок міжмолекулярного Н-зв'язку, в яких одна гідроксильна група молекули води вільна і за рахунок перерозподілу електронної густини проявляє кращу сольватуючу здатність.

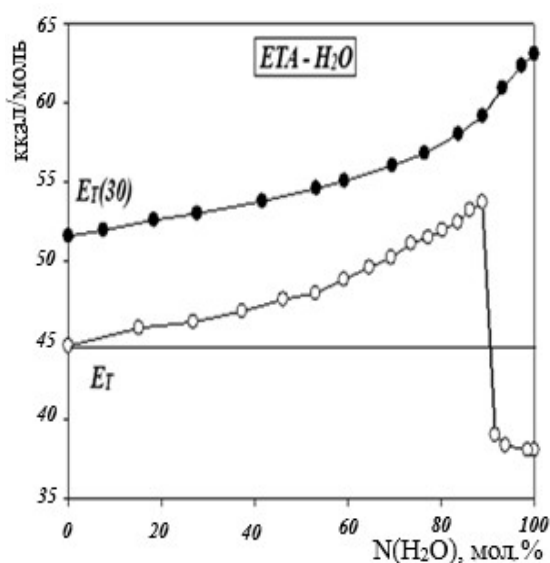
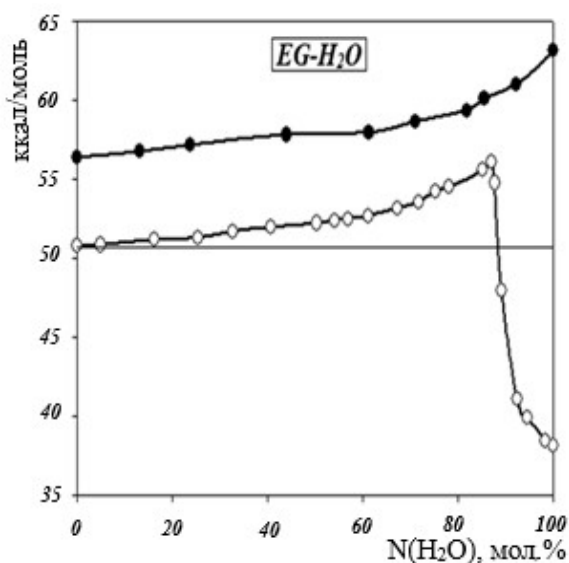


Оскільки міцність зв'язку в амонієвих асоціатах значно більша в порівнянні з оксонієвими, то сольватуюча здатність вільних OH-груп в $ETA \cdot H_2O$ повинна бути вищою ніж в $EG \cdot H_2O$, в порівнянні з чистим органічним компонентом, що і підтверджує експеримент.

В системах з Gly і DEG молекули води до її концентрації в бінарних системах 50 мол. % повністю виключені із процесу сольватації Ind 2, оскільки E_T в цьому інтервалі концентрацій залишається незмінним.

На нашу думку, це може бути наслідком утворення стійких циклічних асоціатів, в яких обидві гідроксильні групи води будуть зв'язані, а третя OH-група в Gly і друга в DEG залишаться такими як і в чистих розчинниках, що ніяким чином не буде впливати на сольватуючу здатність цих сумішей, а отже і E_T буде залишатися незмінним, як в чистих розчинниках.

При концентрації води в цих сумішах більше 50 мол.%, окрім циклічних, можливо будуть утворюватися і ланцюгові асоціати, що призведе до зростання сольватуючої здатності сумішей і, як наслідок, ріст E_T .



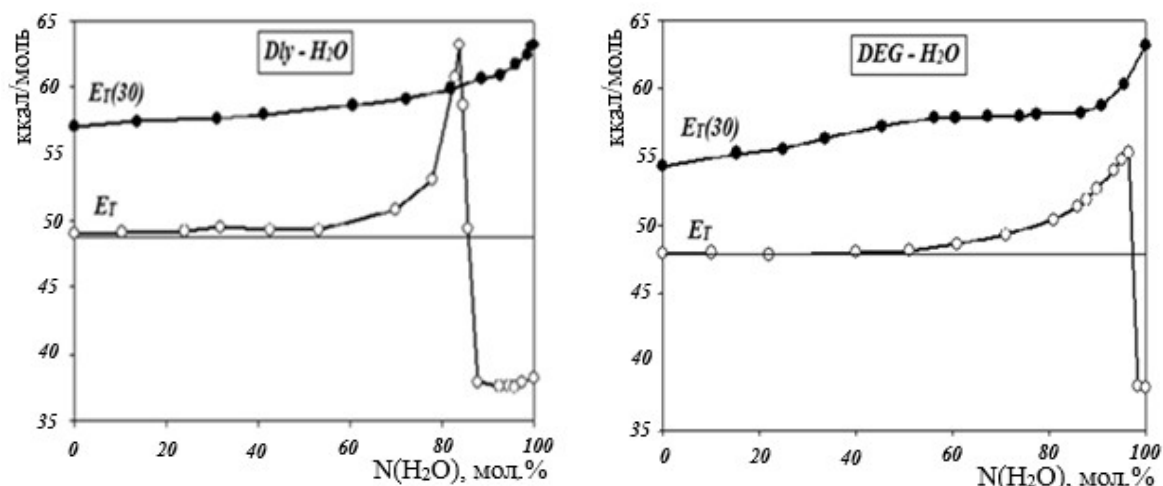


Рис. 9 Залежність параметра $E_T(30)$ для Ind 1 і E_T для Ind 2 від складу сумішей H_2O з органічними розчинниками з двома і трьома полярними функціональними групами
 Fig. 9. Dependence of the $E_T(30)$ parameter for Ind 1 and E_T for Ind 2 on the composition of H_2O mixtures with organic solvents with two and three polar functional groups

Суміші води з деякими амідами

На основі сольватохромних ефектів Ind 1 і Ind 2 в чистих амідах (рис. 1-4), FA і MFA слід відносити до групи протонних розчинників, а DMFA, DMAA і HMPTA – до апротонних. В порівнянні з водою всі аміди проявляють більш слабкі електронно-акцепторні властивості, але при цьому являються більш сильними електронно-донорами, що сприяє утворенню міжмолекулярних асоціатів в їх сумішах.

Для утворення асоціатів амід-вода молекули води надають тільки одну ОН-групу, в той час як друга залишається вільною і може більш ефективно сольватувати сольватохромний індикатор, в порівнянні з чистим амідом. Найменше цей ефект повинен проявлятися в сумішах H_2O -FA, оскільки її компоненти характеризуються майже однаковими електронно-акцепторними і електронно-донорними властивостями, і її сольватуєча здатність повинна наближатися до адитивної величини між сольватуєчою здатністю FA і H_2O . Це припущення безпосередньо підтверджує існування майже ідеальної лінійної залежності як для $E_T(30)$, так і E_T від складу сумішей H_2O -FA (рис. 10).

Для сумішей води з N-метил заміненими амідами адитивність їх сольватуєчої здатності вже не виконується навіть у MFA. Причина цього, в першу чергу, полягає в зменшенні електронно-акцепторних властивостей молекул в ряду MFA-DMFA-DMAA-HMPTA, що призводить до значного падіння їх сольватуєчої здатності по відношенню до Ind 2, в порівнянні з FA і H_2O . Також слід відзначити, що в цьому ряді зліва направо зростають лінійні розміри молекул і їх гідрофобність за рахунок збільшення кількості вуглеводневих радикалів. В сукупності ці три фактори призводять до відхилення значень E_T від адитивних величин та розширення концентраційного інтервалу існування “водоподібної” області в змішаному розчиннику.

Суміші води з деякими апротонними розчинниками різної природи

Для дослідження впливу природи апротонних розчинників, а саме природи їх функціональних груп, на сольватохромні ефекти Ind 1 і Ind 2 в сумішах з водою були вибрані Dox, AC, ACN і DMSO. Їх вибір був обумовлений двома факторами:

- молекули цих розчинників мають приблизно однакові електронно-акцепторні і електронно-донорні властивості;
- молекули цих розчинників мають приблизно однакові геометричні розміри і не проявляють значної гідрофобності.

Результати досліджень сольватохромних ефектів в цих чотирьох бінарних системах представлені на рис. 11 у вигляді залежностей $E_T(30)$ і E_T від їх складу. Якщо не звертати увагу на деякі відмінності у формі представлених кривих, то можна констатувати, що сольватохромні

ефекти індикаторів в цих системах однакові, тобто вплив природи функціональних груп апротонних розчинників на них мінімальний.

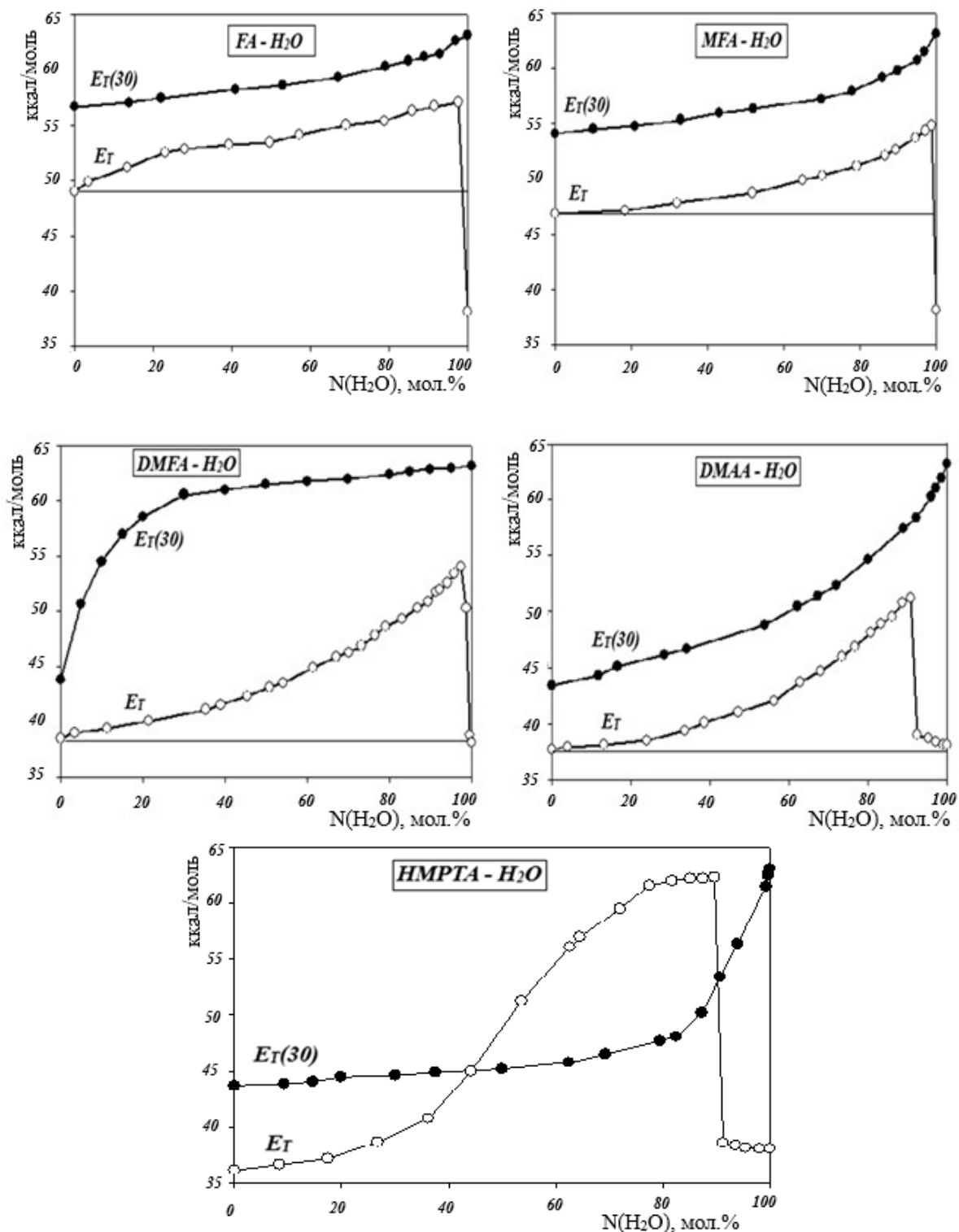


Рис. 10 Залежність параметра $E_T(30)$ для Ind 1 і E_T для Ind 2 від складу сумішей H_2O з деякими N-метил заміщеними амідами.

Fig. 10. Dependence of the $E_T(30)$ parameter for Ind 1 and E_T for Ind 2 on the composition of H_2O mixtures with some N-methyl substituted amides.

Кількісно цей висновок знаходить підтвердження в тому, що концентраційний інтервал існування “водоподібної” області майже однаковий в цих системах (приблизно від 95 мол. % H_2O), а значення E_T в максимумі складає приблизно 52.

Останнє вказує на те, що в сумішах, які відповідають максимуму на кривих E_T -склад будова сольватної оболонки навколо іона індикатора абсолютно повинна бути однаковою у всіх системах не залежно від природи другого компонента. Така ситуація може реалізуватися тільки в одному випадку, коли сольватна оболонка іона індикатора в максимумі буде складатися виключно із молекул води, так само як і в “водоподібній” області.

Це може свідчити про те, що у аніонів Ind 2 існують дві різні первинні гідратні оболонки, яким притаманні різні сольватохромні ефекти: в точці максимуму на залежності E_T -склад гідратна оболонка формується навколо аніона Ind 2 в основному стані, в той час як у “водоподібній” області – навколо аніона Ind 2 в збудженому стані.

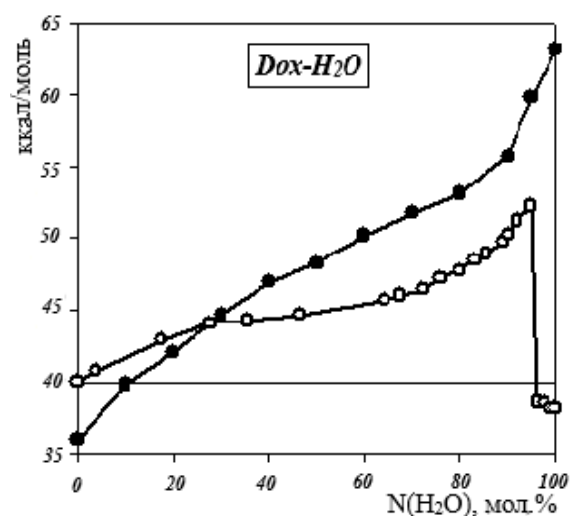
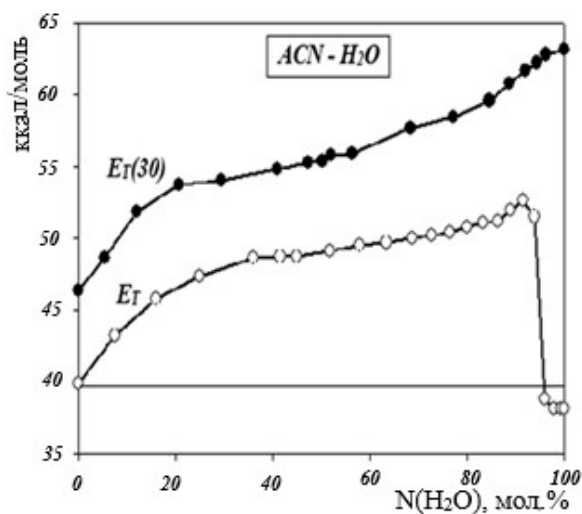
Перехід між цими двома гідратованими формами аніона відбувається при незначній зміні складу змішаного розчинника приблизно в межах 1-2 мол. %. Автори [2], які першими виявили цей ефект для трьох водно-спиртових систем, зазначили, що його можна вважати першим реально реалізованим сольватохромним перемикачем частоти випромінювання розчинами, який працює за рахунок незначної зміни складу водно-органічної суміші.

За їх оцінками, це перемикання відбувається від 750 нм для чистої води до 550, 560 і 560 нм для сумішей води з MeOH, EtOH і *n*-PrOH, відповідно. Отримані нами дані дають оцінку в 534, 539, 572, 524 і 558 нм, відповідно для MeOH, EtOH, *n*-PrOH, *i*-PrOH і *t*-BuOH. Деякі розбіжності для перших трьох представників ряду водорозчинних спиртів, пов'язані в основному з проблемою експериментального визначення положення максимуму на залежності E_T -склад для Ind 2.

Не дивлячись на це, можна стверджувати, що водно-спиртові суміші дають можливість перемикати випромінювання із червоної області видимого спектра (630-780 нм) в зелену (500-570 нм) при додаванні органічного компонента, і навпаки - при додаванні води.

Для сумішей води з органічними компонентами з двома і більшим числом функціональних груп наші дані дають оцінку в перемиканні від 750 нм для чистої води до 510, 517, 532 і 453 нм для EG, DEG, ETA і Gly, відповідно. Таким чином, водні розчини перших трьох речовин цього ряду також дають можливість перемикати випромінювання із червоної області видимого спектра в зелену, а водні розчини Gly - в синю (440-500 нм).

Для сумішей води з деякими амідами різного ступеня заміщення наші дані дають оцінку в перемиканні від 750 нм для чистої води до 501, 522, 530, 559 і 459 нм для FA, MFA, DMFA, DMAA і НМРТА, відповідно. Таким чином, водні розчини FA дають можливість перемикати випромінювання із червоної області видимого спектра в синє-зелену (~500 нм), MFA, DMFA і DMAA – в зелену, а НМРТА – в синю.



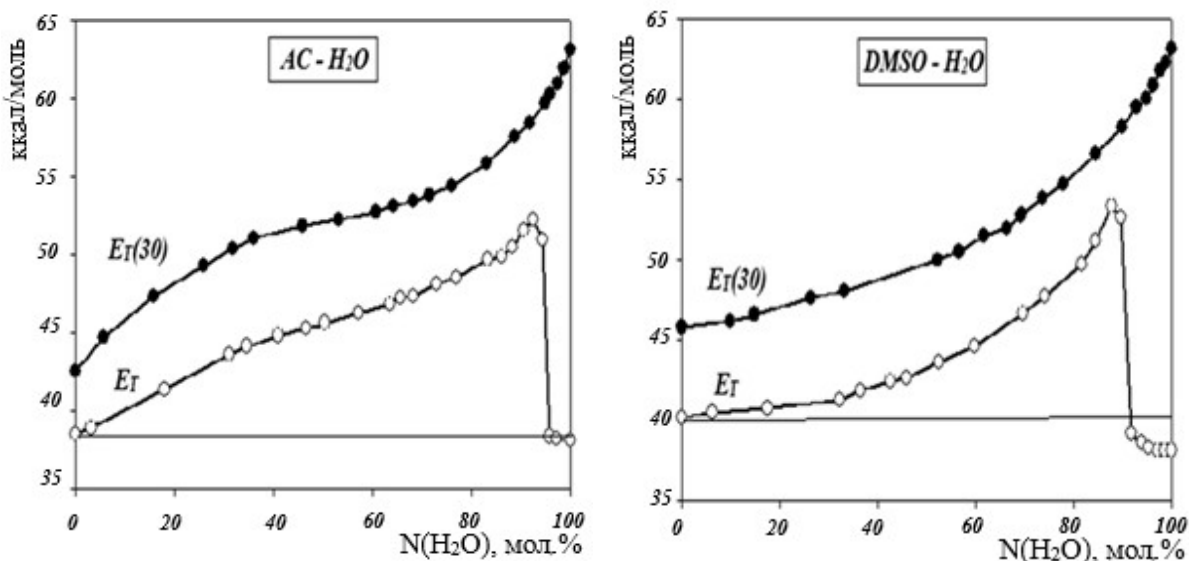


Рис. 11 Залежність параметра $E_T(30)$ для Ind 1 і E_T для Ind 2 від складу сумішей H_2O з деякими апротонними розчинниками різної природи

Fig. 11. Dependence of the $E_T(30)$ parameter for Ind 1 and E_T for Ind 2 on the composition of H_2O mixtures with some aprotic solvents of various nature

Для сумішей води з класичними апротонними розчинниками наші дані дають оцінку в перемиканні від 750 нм для чистої води до 544, 544, 536 і 548 нм для AC, ACN, DMSO і Dox, відповідно. Таким чином, водні розчини цих речовин дають можливість перемикаати випромінювання із червоної області видимого спектра в зелену.

Результати даного дослідження вказують на реальну можливість створення рідких активних середовищ, довжина хвилі випромінювання яких може легко дискретно змінюватися за рахунок незначної зміни складу водно-органічного середовища, а не за рахунок заміни барвника.

Висновки

1. Сольватохромні ефекти Ind 1 і Ind 2 в чистих розчинниках проявляють приблизно однакові закономірності при переході від одного розчинника до іншого, за виключенням H_2O , для якої він аномально малий в термінах E_T : для Ind 2 $E_T = 38,1$, в порівнянні з Ind 1 для якого $E_T(30) = 63,1$. Ця аномалія обумовлена різним механізмом гідратації цих індикаторів: Ind 1 гідратується в основному стані, в той час як Ind 2 - в збудженому, що енергетично значно полегшує відповідний електронний перехід і стабілізує цей стан.

2. Аномальний сольватохромний ефект Ind 2 в чистій воді чітко проявився при дослідженні сольватохромних ефектів в 18 бінарних сумішах води з органічними розчинниками різної природи. У той час як залежність $E_T(30)$ для Ind 1 від складу водно-органічної суміші має вигляд плавної, злегка випуклої до осі складів кривої, залежність E_T -склад для Ind 2 має складний вид з різким, стрибкоподібним падінням значення E_T при певному вмісту води в суміші, різному для кожної системи, до значення 38,1, характерного для чистої води. Склад суміші, при якому відбувається це стрімке падіння значення E_T , складним чином залежить від донорно-акцепторних властивостей, геометричних розмірів та гідрофобності молекул органічного компонента. В водно-органічних сумішах такий перехід можливий тільки у випадку визнання мікрогетерогенної структури сумішей, багатих водою, в яких вода в мікро областях зберігає структуру і гідратуючу здатність, характерну для чистої води. Тільки в цьому випадку різке падіння значення E_T можна пов'язати з перетворенням гідратної оболонки навколо Ind 2 в основному стані в максимумі на залежності E_T - склад, в гідратну оболонку навколо Ind 2 в збудженому стані, характерну для чистої води.

3. Наявність в водно-органічних сумішах складів, при яких відбувається різке падіння значень E_T при незначній зміні їх складу, в майбутньому може знайти практичне застосування при створенні активних рідких середовищ в фотониці, які можна буде легко переналаштувати

на різні довжини хвиль випромінювання простою зміною складу бінарного водно-органічного розчинника без заміни барвника.

Подяки

Автори дякують професору Миколі О. Мчедлову-Петросяну за надану можливість для проведення спектральних досліджень.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів: Є. О. Сергеева: Дослідження (13 бінарних систем), візуалізація, написання – оригінальний варіант. А. О. Волканова: Дослідження (5 бінарних систем), візуалізація, аналіз літературних даних, написання – оригінальний варіант. С. М. Кійко: Концептуалізація, візуалізація, написання – рецензування та редагування.

Список літератури

1. Dimrot K., Reichard Chr., Sripmann Th.und Bohlmann F. Über Pyridinium-n-phenol-betaine und ihre Verwendung zur Charakterisierung der Polarität von Lösungsmitteln. *Annalen der chemie* **1963**, 661(1), 1-37. <https://doi.org/10.1002/JLAC.19636610102>
2. Nandi L., Facin F., Marini V. [et.al.] Nitro-Substituted 4-[(Phenylmethyl)imino]phenolates: Solvatochromism and Their Use as Solvatochromic Switches and as Probes for the Investigation of Preferential Solvation in Solvent Mixtures. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, 77(23), 10668-10679. <https://doi.org/10.1021/jo301890r>
3. Reichardt C. and Harbusch-GoErnert E. Über Pyridinium-N-phenolat-Betaine und ihre Verwendung zur Charakterisierung der Polarität von Lösungsmitteln, X. Erweiterung, Korrektur und Neudefinition der E_T -Lösungsmittelpolaritätsskala mit Hilfe eines lipophilen penta-*tert*-butyl-substituierten Pyridinium-N-phenolat-Betainfarbstoffes Liebigs *Ann. Chem.* **1983**, 5, 721-743. <https://doi.org/10.1002/jlac.198319830502>
4. Laurence C., Nicolet P., Reichardt C. Classification of organic solvents based on correlation analysis of solvent-dependent properties. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 1, 125–130. (Статті не присвоєний DOI)
5. Laurence C., Nicolet P., Lucon M., and Reichardt C. Polarité et acidité de solvants: nouvelle échelle de solvatochromie". *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 6, 1001-1008. (Статті не присвоєний DOI)
6. Reichardt C. Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 8, 2319-2358. <https://doi.org/10.1021/cr00032a005>
7. Ceryn-Carrasco Jos P., Jacquemina D., Laurencea Chr., Planchata A., Reichardt Chr. and Srandid Kh. Solvent polarity scales: determination of new $E_T(30)$ values for 84 organic solvents, *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, 27(6), 512-518. <https://doi.org/10.1002/poc.3293>
8. Dimroth K., Reichardt C. Die colorimetrische Analyse binärer organischer Lösungsmittelgemische mit Hilfe der Solvatochromie von Pyridinium-N-phenolbetainen. *Z. Anal. Chem.* **1966**, 215(5), 344–353. <https://doi.org/10.1007/BF00510433>
9. Maksimović Z. B.; Reichardt C.; Spirić A. Determination of Empirical Parameters of Solvent Polarity E_T in Binary Mixtures by Solvatochromic Pyridinium-N-phenolate Betaine Dyes. *Z. Anal. Chem.* **1974**, 270, 100–104. <https://doi.org/10.1007/BF00434059>.
10. Beaumont T. G. and Davis K. M. C. Charge-transfer complexes. Part VI. Solvent shifts of the charge-transfer bands of complexes involving organic ions as donors and acceptors. *J. Chem. Soc. Part B*, **1968**, 10101014. <https://doi.org/10.1039/J29680001010>
11. Koehler W., Froelich P., and Radeaglia R. Z. Korrelation der chemischen Verschiebung der Wasserprotonen im NMR-Spektrum von Aceton-, 1,4-Dioxan- und Tetrahydrofuran-Wasser-Gemischen mit empirischen Parametern der Lösungsmittelpolarität. *Phys.Chem. (Leipzig)*, **1969**, 242(3/4), 220-222. <https://doi.org/10.1515/zpch-1969-24227>
12. Tamura K., Ogo Y., and Imoto T. The Reaction of Trialkyl Phosphites with High Pressure. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1973**, 46(10), 2988–2993. <https://doi.org/10.1246/bcsj.46.2988>

13. Kosower E. M., Dodiuk H., Tanizawa K., Ottolenghi M. and Orbach N. Intramolecular donor-acceptor systems. Radiative and nonradiative processes for the excited states of 2-N-arylamino-6-naphthalenesulfonates. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(8), 2167-2178. <https://doi.org/10.1021/ja00841a030>
14. Reichardt C.: Empirical Parameters of Solvent Polarity and Chemical Reactivity /C. Reichardt//Molecular Interactions /ed. by H. Ratajczak, W. J. Orville-Thomas. – Chichester : Wiley. **1982**, 3, 241–282.
15. Marcus, Y. Ion Solvation / Y. Marcus. - New York : Wiley-Interscience, **1985**. - 306 p. - Chapter 7, Table 7.3, p. 188.
16. Krygowski T. M., Wrona P. K., Zielkowska U., and Reichardt C., Empirical parameters of lewis acidity and basicity for aqueous binary solvent mixtures. *Tetrahedron* **1985**, 41(20), 4519-4527. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)82346-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82346-2)
17. De Vijlder M. Alternative Experimental Determination of Empirical Solvent Parameters in Highly Aqueous Water-Alcohol Systems. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1982**, 91(11), 947-948 . <https://doi.org/10.1002/bscb.19820911108>
18. Haak J. R. and Engberts J. B. F. N. Kinetic evidence for a critical hydrophobic interaction concentration. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108(7), 1705–1706. <https://doi.org/10.1021/ja00267a059>
19. Johnson B. P., Khaledi M. G., and Dorsey J. G. J. Solvatochromic solvent polarity measurements and selectivity in reversed-phase liquid chromatography. *Chromatogr.* **1987**, 384(2), 221-230 . [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)94673-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)94673-4)
20. Hammack W. S., Hendrickson D. N., and Drickamer H. G. Pressure-induced solvatochromism of the charge-transfer transitions in pyridinium betaines. *J. Phys. Chem.* **1989**, 93(9), 3483-3487. <https://doi.org/10.1021/j100346a025>
21. Balakrishnan S. and Easteal A. Empirical polarity parameters for some binary solvent mixtures. *Aust. J. Chem.* **1981**, 34(5), 933-941. <https://doi.org/10.1071/CH9810933>
22. Balakrishnan S. and Easteal A. Intermolecular interactions in water + acetonitrile mixtures : Evidence from the composition variation of solvent polarity parameters. *Ibid.*, 943-947 <https://doi.org/10.1071/CH9810943>
23. Langhals H. Die Beschreibung der Polarität von Alkoholen als Funktion ihres molaren Gehalts an OH-Gruppen. *Nouv. J. Chim.* **1982**, 6, 265-267. <https://doi.org/10.5282/ubm/epub.3711>
24. Langhals H. Beschreibung der Lösungsmittelpolarität von Alkoholen als Funktion ihres Gehalts an OH-Gruppen. *Ibid.* **1981**, 5, 511-514. <https://doi.org/10.5282/ubm/epub.3710>
25. Koppel, I. A.; Koppel, J. B. E_T Parameters of Some Binary-Mixtures of Hydroxylic and Aprotic-Solvents. *Organic Reactivity* **1983**, 20(4), 547–560. (Статті не присвоєний DOI)
26. Elias H., Gumbel G., Neitzel S. and Volz H. Polarität binärer Lösungsmittelgemische: Bestimmung von $E_T(30)$ -Werten und Korrelation mit kinetischen Lösungsmittel-Effekten. *Z. Anal. Chem.* **1981**, 306, 240-244. <https://doi.org/10.1007/BF00635517>
27. Bekárek V., Nevěčná T. A study of the medium effect of mixed solvents; The cyclohexane-acetone system. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1985**, 50(9), 1928–1934. <https://doi.org/10.1135/cccc19851928>
28. Bekárek V., Nevěčná T. A study of the medium effect of mixed solvents; The benzene-acetonitrile system. *Ibid.* **1986**, 51, 2071-2076. <https://doi.org/10.1135/cccc19862071>
29. Bekárek V., Nevěčná T. A study of the medium effect of mixed solvents; The cyclohexane-nitrobenzene system. *Ibid.* **1986**, 51, 1942-1947. <https://doi.org/10.1135/cccc19861942>
30. Hicks J., Vandersall M., Babrogic Z. and Eisenthal K. B. Picosecond laser studies of the dynamics of photoisomerization. *Chemical Physics Letters* **1985**, 116(1), 18-24. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(85\)80117-2](https://doi.org/10.1016/0009-2614(85)80117-2)
31. Nagy P. and Herzfeld R. Determination of Lewis acidity and basicity parameters E_T^N and B_{KT} in ethanol-cyclohexane and ethanol-benzene mixtures. *Acta Universitatis Szegediensis, Acta Physica et Chimica* **1985**, 31(3-4), 735-742. (Статті не присвоєний DOI)
32. Langhals H. Polarity of liquid mixtures with components of limited miscibility. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(3), 339-342. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84012-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84012-5)
33. H. Langhals: Description of Properties of Binary Solvent Mixtures, in R. I. Zalewski, T. M. Krygowski, and J. Shorter (eds.): Similarity Models in Organic Chemistry, Biochemistry, and

- Related Fields, Elsevier, Amsterdam, 1991, Chapter 6, p. 283. <https://epub.ub.uni-muenchen.de/3733/1/3733.pdf>
34. Сергєєва Є. О., Захаров А. Б., Кійко С. М. Особливості сольватохромії 4-[[2,4-динітрофеніл]метилєн]іміно-2,6-дифеніл]фєнолу та барвника Райхардта. DFT розрахунки. Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія" **2022**, вип. 38 (61), С.23-30 <https://doi.org/10.26565/2220-637X-2022-38-03>
35. Ye. O. Serhieieva, Ya. V. Kolesnik, S.M. Kiyko and M.S. Pomaz. Theoretical Study of Reichardt's Dyes and 4-[[2,4-Dinitrophenyl)methylene]imino-2,6-diphenyl]phenol in Aqueous Solution by the Method of Quantum Chemical Calculations and Molecular Dynamics Simulation. Journal of Drug Design and Discovery Research **2024**, 5(2), 190-200. ISSN:2640-6151 (Статті не присвоєний DOI)

Received 31.03.2026

Revised version 07.05.2026

Accepted 15.05.2026

Published 29.05.2026

Ye. O. Serhieieva, A. O. Volkanova, S. M. Kiiko. Solvatochromic effects of Reichardt's dyes and 4-[[2,4-dinitrophenyl)methylene]imino-2,6-diphenyl]phenol in individual solvents and aqueous-organic mixtures: structural features of aqueous solvents of non-electrolytes

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

The solvatochromic effects of 2,6-diphenyl-4-(2,4,6-triphenylpyridinium-1-yl) phenolate (Ind 1) and 4-[[2,4-dinitrophenyl)methylene]imino-2,6-diphenyl]phenol (Ind 2) were studied in 28 individual solvents and in 16 binary aqueous-organic mixtures.

It was found that in individual solvents, Ind 1 and Ind 2 show approximately the same nature in of the change in the solvatochromic effects when passing from one solvent to another, with the exception of water, in which Ind 2 shows an anomalously small solvatochromic effect, as compared with Ind 1. This anomaly is due to the fact that water can stabilize the excited state of Ind 2 because of hydration, while in Ind 1, only the ground state is stabilized.

It was found that in binary aqueous-organic mixtures, Ind 1 is not very suitable for studying their solvating ability, while Ind 2 shows a specific feature – a sharp drop in E_T at a certain concentration to values characteristic of pure water. It was assumed that the constant value of E_T after a sharp drop is associated with the possible existence of a micro-heterogeneous structure of a binary mixture at these compositions with micro-areas of water, in which both the structural (H-bonds) and hydration properties of pure water are preserved.

The sharp drop of E_T can be explained by the change in the hydration shell around the phenolate oxygen atom in the ground state at the maximum dependence on the hydration shell around the nitro fragment in the excited state, which is characteristic of pure water.

Keywords: solvatochromic indicators, solvatochromic effects, solvating ability, solvatochromic shifters, binary solvents, selective solvation.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution: Ye. O. Serhieieva: Studies (13 binary systems), visualization, writing – original version. A. O. Volkanova: Studies (5 binary systems), visualization, analysis of literature data, writing – original version. S. M. Kiiko: Conceptualization, visualization, writing – reviewing and editing.

Надіслано до редакції 31.03.2026

Надіслано кінцеву версію 07.05.2026

Прийнято до публікації 15.05.2026

Опубліковано 29.05.2026

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 46 (69), 2026

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. 46 (69)
Збірник наукових праць
Українською та англійською мовами.

Технічний редактор:
Д.О. Анохін

Підписано до друку «28» травня 2026. Формат 60x84/8.
Зам. № 17/26. Ум.-друк. Арк. 3,83 Обл.-вид. арк. 4,79.
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.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09