

ISSN 2220-637X

Вісник
Харківського
Національного
Університету
імені В. Н. Каразіна

СЕРІЯ «ХІМІЯ»
Вип. 29 (52)

Kharkov University Bulletin. 2017.
Chemical series. Issue 29 (52).

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

Харків 2017

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

Для науковців і фахівців. Видання є фаховим в галузі хімічних наук.
(наказ МОН України № 1328 від 21 грудня 2015 р.)

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 9 від 22 грудня 2017 р.)

Головний редактор

О.І. Коробов

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

Редактори

А.О. Дорошенко

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

М.О. Мчедлов-Петросян

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

Технічний редактор

А.Б. Захаров

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

Редакційна рада

В.В. Іванов

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

В.О. Черановський

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

С.А. Шаповалов

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

О.І. Юрченко

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

Міжнародна консультативна рада

М.В. Базилевский

д.х.н., проф., Центр фотохімії РАН, Москва, Росія

О.М. Калугін

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

А.Ю. Назаренко

PhD, Prof., Buffalo State College, USA

В.Д. Орлов

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

О.В. Преждо

PhD, Prof., University of Rochester, USA

Ю.В. Холін

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

В.А. Чебанов

д.х.н., проф., НТК «Інститут монокристалів», Україна

Редактори консультанти

І.М. В'юник

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

В.І. Ларін

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

В.І. Лебідь

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

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

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

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

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

ЗМІСТ

- 6 1,5-diaryl-3-benzimidazolyl-2-pyrazolines and pyrazoles – novel fluorescent dyes of pyrazoline family. **V.N. Kotlyar, V.D. Orlov, O.V. Grygorovych, O.O. Kolomoitsev, D.V. Nikolaievskiy, A.O. Doroshenko**
- 22 Molecular dynamics simulations of silver nanoparticles of cubic and bipyramidal shape. **M.M. Blazhynska, A.V. Kyrychenko, O.N. Kalugin**
- 31 Two-stage one-pot interaction of acyclic β -ketoesters, DMFDMA and 2-cyanomethylbenzimidazole. **M.A. Vodolazhenko, A.E. Mykhailenko, N.Yu. Gorobets, S.M. Desenko**
- 46 Influence of tetrabutylammonium bromide and sodium bromide on acid-base properties of thymol blue in water-ethanol medium. **E.A. Reshetnyak, A.I. Rysukhina, N.N. Kamneva, K.V. Goloviznina**
- 53 Синтез та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло [3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону – нової біологічно активної сполуки з комплексною антидіабетичною дією. **Н.І. Земляна, С.В. Кравченко, Л.Є. Нікішина, В.В. Ліпсон**
- 61 Пошук нових люмінофорів із заданими фізико-хімічними і хімічними властивостями. XIII. Кополімери акриламіда і акрилової кислоти з 3-арил-1-феніл-5-(2-фурил)-2-піразолінами. **А.П. Шкумат, Ю.С. Іванова**
- 69 Розчинність бензоату калію і гомоасоціація бензойної кислоти в ацетоні, що містить 5 мольних відсотків ДМСО. **С.Т. Гога, Ю.В. Холін, Н.В. Єфімова, Ю.В. Ісаєнко, М.О. Мчедлов-Петросян**
- 75 Нові електрохімічні сенсори для визначення дофаміну в лікарських препаратах. **А.Б. Ткаченко, Д.М. Верютіна, А.І. Кузьміна, Ю.І. Чуйко, М.О. Оніжук, О.С. Ткаченко, Р.В. Сухов, М.О. Колосов, А. В.Пантелеймонов**
- 83 Хроніка. Ізмайловські читання. **Н.О. Мчедлов-Петросян**
- 84 К 100-летию со дня рождения профессора Отара Петровича Мчедлова-Петросяна. **А.И. Коробов**
- 87 Пам'яті професора В.Д. Орлова (14.08.1941 – 14.12.2017)
- 89 Інформація про авторів

CONTENTS

- 6 1,5-diaryl-3-benzimidazolyl-2-pyrazolines and pyrazoles – novel fluorescent dyes of pyrazoline family. **V.N. Kotlyar, V.D. Orlov, O.V. Grygorovych, O.O. Kolomoitsev, D.V. Nikolaievskiy, A.O. Doroshenko**
- 22 Molecular dynamics simulations of silver nanoparticles of cubic and bipyramidal shape. **M.M. Blazhynska, A.V. Kyrychenko, O.N. Kalugin**
- 31 Two-stage one-pot interaction of acyclic β -ketoesters, DMFDMA and 2-cyanomethylbenzimidazole. **M.A. Vodolazhenko, A.E. Mykhailenko, N.Yu. Gorobets, S.M. Desenko**
- 46 Influence of tetrabutylammonium bromide and sodium bromide on acid-base properties of thymol blue in water-ethanol medium. **E.A. Reshetnyak, A.I. Rysukhina, N.N. Kamneva, K.V. Goloviznina**
- 53 Synthesis and analysis of the quality of the substance of 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-styryl-2H-pyrazolo[3,4-b]quinolin-5(4H,6H,9H)-one – a new biologically active compound with complex antidiabetic action. **N.I. Zemlyanaya, S.V. Kravchenko, L.Eu. Nikishina, V.V. Lipson**
- 61 The search of new luminophores with predetermined physicochemical and chemical properties. XIII. Copolymers of acrylamide and acrylic acid with 3-aryl-1-phenyl-5-(2-furyl)-2-pyrazolines. **A.P. Shkumat, U.S. Ivanova**
- 69 Solubility of potassium benzoate and homoassociation of benzoic acid in acetone containing 5 mole percent DMSO. **S.T. Goga, Yu.V. Kholin, N.V. Efimova, Yu.V. Isaenko, N.O. Mchedlov-Petrosyan**
- 75 New electrochemical sensors for dopamine determination in drugs. **A.B. Tkachenko, D.M. Veriutina, A.I. Kuzmina, Yu.I. Chuiko, M.O. Onizhuk, O.S. Tkachenko, R.V. Sukhov, M.O. Kolosov, A.V. Panteleimonov**
- 83 Izmailov academic reading. **N.O. Mchedlov-Petrosyan**
- 84 On the centenary of birth of professor O.P. Mchedlov-Petrosyan. **A.I. Korobov**
- 87 In memoriam: Professor V.D. Orlov (14.08.1941 – 14.12.2017).
- 89 Information about authors

СОДЕРЖАНИЕ

- 6 1,5-diaryl-3-benzimidazolyl-2-pyrazolines and pyrazoles – novel fluorescent dyes of pyrazoline family. **V.N. Kotlyar, V.D. Orlov, O.V. Grygorovych, O.O. Kolomoitsev, D.V. Nikolaievskyi, A.O. Doroshenko**
- 23 Molecular dynamics simulations of silver nanoparticles of cubic and bipyramidal shape. **M.M. Blazhynska, A.V. Kyrychenko, O.N. Kalugin**
- 31 Two-stage one-pot interaction of acyclic β -ketoesters, DMFDMA and 2-cyanomethylbenzimidazole. **M.A. Vodolazhenko, A.E. Mykhailenko, N.Yu. Gorobets, S.M. Desenko**
- 46 Influence of tetrabutylammonium bromide and sodium bromide on acid-base properties of thymol blue in water-ethanol medium. **E.A. Reshetnyak, A.I. Rysukhina, N.N. Kamneva, K.V. Goloviznina**
- 53 Синтез и анализ качества субстанции 7,8-дигидро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-пиразоло[3,4-b]хинолин-5(4H,6H,9H)-она – нового биологически активного соединения с комплексным антидиабетическим действием. **Н.И. Земляная, С.В. Кравченко, Л.Е. Никишина, В.В. Липсон**
- 61 Поиск новых люминофоров с заданными физико-химическими и химическими свойствами XIII. Сополимеры акриламида и акриловой кислоты с 3-арил-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолинами. **А.П. Шкумат, Ю.С. Иванова**
- 69 Растворимость бензоата калия и гомоассоциация бензойной кислоты в ацетоне, содержащем 5 мольных процентов ДМСО. **С.Т. Гога, Ю.В. Холин, Н.В. Ефимова, Ю.В. Исаенко, Н.О. Мчедлов-Петросян**
- 75 Новые электрохимические сенсоры для определения дофамина в лекарственных препаратах. **А.Б. Ткаченко, Д.М. Верютина, А.И. Кузьмина, Ю.И. Чуйко, Н.О. Онижук, О.С. Ткаченко, Р.В. Сухов, М.А. Колосов, А.В. Пантелеймонов**
- 83 Хроника. Измайловские чтения. **Н.О. Мчедлов-Петросян**
- 84 К 100-летию со дня рождения профессора Отара Петровича Мчедлова-Петросяна. **А.И. Коробов**
- 87 Памяти профессора В.Д. Орлова (14.08.1941 – 14.12.2017)
- 89 Информация про авторов

УДК 547.772.2+535.371

1,5-DIARYL-3-BENZIMIDAZOLYL-2-PYRAZOLINES AND PYRAZOLES – NOVEL FLUORESCENT DYES OF PYRAZOLINE FAMILY**V.N. Kotlyar, V.D. Orlov, O.V. Grygorovych, O.O. Kolomoitsev, D.V. Nikolaievskiy, A.O. Doroshenko**

A series of novel aryl derivatives of 2-pyrazoline bearing 2-benzimidazolyl moiety was synthesized via condensation of corresponding chalcones with phenyl hydrazine. Pyrazoles on their background were obtained by the optimized oxidation procedure with manganese dioxide in benzene. Fluorescent characteristics of the title compounds were determined for their solutions in acetonitrile. Quantum-chemical modeling of molecular structure, UV/Vis spectra, electron density redistribution and structural relaxation at electronic excitation resulting in high fluorescence Stokes shifts were conducted as well.

Keywords: pyrazoline, pyrazole, benzimidazole, organic synthesis, fluorescence, quantum-chemical modeling, ESSA.

Introduction

Derivatives of 2-pyrazoline with aryl radicals in positions 1, 3 and 5 are known from the middle 50-th as blue-to-green fluorescent dyes, possessing relatively high quantum yields [1,2]. During decades of their history, fluorescent pyrazolines had found wide practical application as optical brightening agents [3,4], spectra shifters in scintillation techniques [5,6], components of electroluminescent devices [7-9], fluorescent ligands for metals cations [10-14], intracellular pH probes [15,16], etc. They were extensively studied in the crystalline state [17], polymer matrices [9,18], in Langmuir-Blodgett films [19] and in donor-acceptor molecular complexes with electron-deficient compounds [20,21]. Several representatives of this class demonstrated physiological activity and were tested as potential medical drugs, see for example [22,23].

1,3,5-triaryl substituted pyrazoles being oxidation products of the parent pyrazolines were considered earlier to fluoresce at shorter wavelengths with lower quantum yields [24]. Interest to 1,3,5-triaryl substituted pyrazoles was reasoned also by the fact, that they are potential products of chemical and/or photochemical oxidative processes [25], which often take place at practical application of parent pyrazolines.

Another heterocyclic unit of the title compounds, benzimidazole bicycle, is widely used for constructing fluorescent materials. SCOPUS database reports more than 1400 references on this request, its biological applications are much wider ...

Quite unexpected to us is the limited number of publications devoted to aryl pyrazolines with benzimidazole moiety [26-30]. Most of these papers are focused on their synthesis, and only a few ones – on the investigation of luminescent properties [31,32] and their application as fluorescent sensing compounds [33]. No examples of the synthesis of benzimidazolic pyrazoles by direct oxidative procedure were reported, however, a few compounds of this family were obtained by alternative synthetic procedure [34].

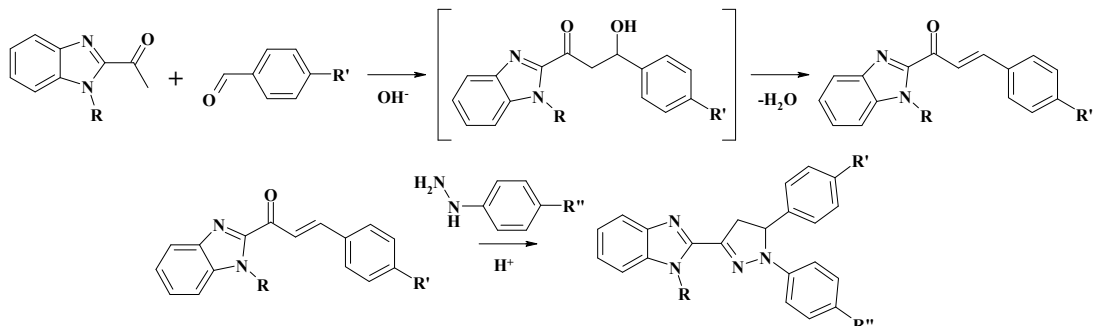
Thus, the main purpose of this communication is to synthesize a series of new fluorescent benzimidazolic pyrazolines, then – to convert them into pyrazoles (via oxidative aromatization of the main heterocycle) with the aim to study spectral properties of both sub-series of the dyes.

In 1,3,5-triarylpyrazoline system synthesis on the basis of isomeric benzimidazolic chalcones [35,36], the benzimidazole unit may appear in positions 3- or 5- of pyrazoline cycle. Here we do not consider the last possibility, because in such a case 5-aryl moiety is out of conjugation with the main chromophoric fragment of the molecule, 1,3-diaryl-2-pyrazoline. In most cases substituents in position 5 of pyrazoline cycle have no effect on fluorescent characteristics at all, however, several publications reported dramatic decreasing of fluorescence quantum yields in case of introducing into position 5 electron-withdrawing groups or polycyclic aromatic moieties like anthracene [37-40].

Experimental

The required chemicals were purchased from Aldrich local representatives in Ukraine. Commercially available acetonitrile was additionally purified by distillation before spectra measurement.

The 1,5-diaryl-3-benzimidazolyl-2-pyrazolines were synthesized from corresponding chalcones (products of condensation of 2-acetylbenzimidazole with aromatic aldehydes) and phenylhydrazine under acidic catalysis:



The final cyclization could be conducted in the presence of base catalyst as well. However, this leads to lower yields of target products.

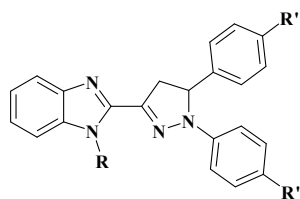
Synthesis of benzimidazolic chalcones. 50% aqueous NaOH was added dropwise to saturated solution of 2-acetylbenzimidazole 10 mmol (1.6 g) and an appropriate aldehyde (10 mmol) in ethanol until appearance of yellow color. The reaction mixture allowed staying overnight, and then neutralized by 5% aqueous acetic acid. The precipitate was filtered off, dried on air and crystallized from ethyl alcohol or acetic acid.

In several cases the base-catalyzed Claisen-Schmidt condensation yielded intermediate products of aldol-type (see the above scheme, in square brackets), which conversion to corresponding chalcones was conducted by boiling in acetic acid under periodic TLC control.

Cyclization of benzimidazolic chalcones to pyrazolines. 20 mmol of substituted 1-(2-benzimidazolyl)-3-aryl-propenone was dissolved in boiling ethyl alcohol and then 20 mmol of arylhydrazine and several drops of concentrated HCl was added. The reaction mixture was heated until the beginning of precipitation, than kept overnight at room temperature. The precipitate was filtered off, dried on air and crystallized from ethyl alcohol.

The molecular formulae and physico-chemical characteristics of the synthesized benzimidazolic pyrazolines are presented in Table 1. The evidence for their successive synthesis is the appearance of fluorescence and characteristic ABC signals system of pyrazoline cycle in ^1H NMR spectra.

Table 1. The main physico-chemical characteristics of the synthesized 1,5-diphenyl-3-(2-benzimidazolyl)-pyrazolines.



Compound	R	R'	R''	M.P. °C	Yield, %	Element composition	Found, N% / Calc., N%	^1H NMR data
1	H	H	H	250°	55	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4$	16.59 / 16.56	3.43 (1H, dd, J=6.4, 11.0 Hz); 4.23 (1H, dd, J=4.2, 13.4 Hz); 5.80 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.82-7.77 (14H, m); 12.8 (1H, s, NH)
2	CH_3	H	H	170°	50	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4$	15.93 / 15.90	3.48 (1H, dd, J= 6.4, 11.1 Hz); 3.90 (3H, s, NCH3); 4.25 (1H, dd, J=4.2, 13.4 Hz); 5.81 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.93-7.88 (14H, m)

Continuation of table 1.

Compound	R	R'	R''	M.P. °C	Yield, %	Element composition	Found, N%/ Calc., N%	¹ H NMR data
3	H	CH ₃ O	H	265°	55	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O	15.20/ 15.21	3.45 (1H, dd, J=6.7, 11.1 Hz); 3.75 (1H, s, OCH ₃); 4.30 (1H, dd, J=4.2, 13.6 Hz); 5.67 (1H, dd, J=6.4, J=6.6); 6.93-7.88 (13H, m); 12.89 (1H, s, NH)
4	CH ₃	CH ₃ O	H	165°	49	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O	14.67/ 14.65	3.77 (3H, s, NCH ₃); 3.89 (1H, s, OCH ₃); 4.35 (1H, dd, J=6.4, 11.4 Hz); 5.30 (1H, dd, J=4.2, 13.4 Hz); 5.95 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.51-7.56 (13H, m)
5	H	(CH ₃) ₂ N	H	240°	52	C ₂₄ H ₂₃ N ₅	18.38/ 18.36	2.52 (6H, s, N(CH ₃) ₂); 3.40 (1H, dd, J=6.4, 11.1 Hz); 4.21 (1H, dd, J=4.2, 13.6 Hz); 5.80 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.75-7.67 (13H, m); 12.8 (1H, s, NH)
6	CH ₃	(CH ₃) ₂ N	H	194°	50	C ₂₅ H ₂₅ N ₅	17.70/ 17.71	2.52 (6H, s, N(CH ₃) ₂); 3.91 (3H, s, NCH ₃); 4.30 (1H, dd, J=6.4, 11 Hz); 5.26 (1H, dd, J=4.2, 13.4 Hz); 5.88 (1H, dd, J=6.3, 6.4 Hz); 6.69-7.71 (13H, m)
7	H	F	H	235°	50	C ₂₂ H ₁₇ FN ₄	15.75/ 15.72	3.45 (1H, dd, J=6.4, 11.1 Hz); 4.25 (1H, dd, J=4.4, 13.4 Hz); 5.79 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.79-7.81 (13H, m); 13.0 (1H, s, NH)
8	H	Cl	H	243°	55	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄	15.01/ 15.03	3.44 (1H, dd, J=6.4, 11.1 Hz); 4.23 (1H, dd, J=4.2, 13.4 Hz); 5.80 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.80-7.69 (13H, m); 13.0 (1H, s, NH)
9	H	Br	H	250°	52	C ₂₂ H ₁₇ BrN ₄	13.45/ 13.43	3.44 (1H, dd, J=6.6, 11 Hz); 4.22 (1H, dd, J=4.2, 13.6 Hz); 5.80 (1H, dd, J=6.4, 6.3 Hz); 6.81-7.69 (13H, m); 13.0 (1H, s, NH)
10	CH ₃	Br	H	258°	48	C ₂₃ H ₁₉ BrN ₄	13.00/ 12.99	3.45 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz); 3.88 (3H, s, NCH ₃); 4.23 (1H, dd, J=4.2, 13.4 Hz); 5.81 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.69-7.69 (13H, m)
11	H	H	Cl	199°	55	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄	15.02/ 15.03	3.44 (1H, dd, J=6.4, 11 Hz); 4.23 (1H, dd, J=4.2, 13.4 Hz); 5.81 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.80-7.69 (13H, m) 13.0 (1H, s, NH)
12	H	H	Br	205°	50	C ₂₂ H ₁₇ BrN ₄	13.44/ 13.43	3.44 (1H, dd, J=6.4, 11 Hz); 4.22 (1H, dd, J=4.2, 13.6 Hz); 5.80 (1H, dd, J=6.4, 6.4 Hz); 6.81-7.69 (13H, m); 13.0 (1H, s, NH)

Replacing phenylhydrazine by thiosemicarbazide and boiling the reaction mixture during 6 hours with addition of 1 ml of 10% aqueous NaOH resulted in obtaining of 3,5-diaryl-1-thiocarboxamido-2-pyrazolins (**13**, **14**). The latter are considered as semi-products only and thus were not characterized spectrally.

Their interaction with α -bromo-acetophenone at 2 hours boiling in ethanol solution leads to 3,5-diaryl-1-(3-phenyl-thiazol-2-yl)-2-pyrazolines (**15**, **16**, Table 2).

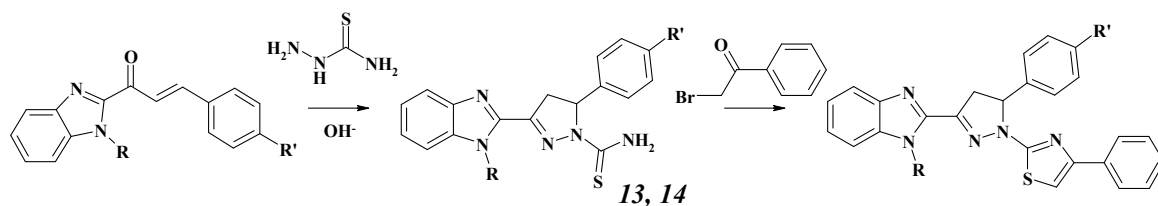
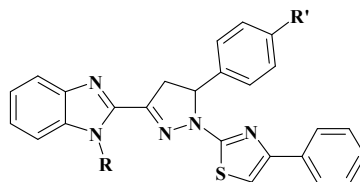
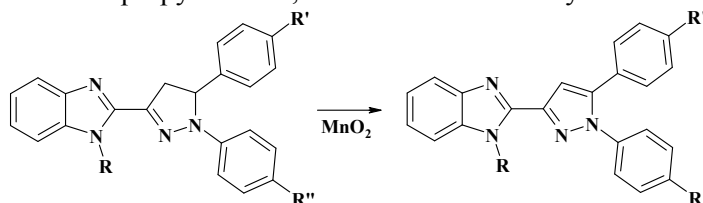


Table 2. The main physico-chemical characteristics of the synthesized 3,5-diaryl-1-(3-phenyl-thiazol-2-yl)-2-pyrazolines.



Compound	R	R'	M.P. °C	Yield, %	Element composition	Found, N% / Calc., N%	¹ H NMR data
15	H	H	240°	75	C ₂₅ H ₁₉ N ₅ S	16.60/ 16.61	3.63(1H, dd, J=7.1, 11.0 Hz); 4.34 (1H, dd, J=5.4, 12.7 Hz); 5.93 (1H, dd, J=5.6, 7.1 Hz); 7.17-7.82(15H, m); 12.9 (1H, s, NH)
16	H	CH ₃ O	215°	75	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ OS	15.50/ 15.51	3.44 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz); 3.71(1H, s, OCH ₃); 4.16 (1H, dd, J=5.6, 12.2 Hz); 5.81(1H, dd, J=5.6, 6.4 Hz); 6.91-7.76(14H, m); 12.9(1H, s, NH)

Oxidation of pyrazolines into pyrazoles. Solutions of 10 mmol of corresponding pyrazoline in toluene were boiled with 2 g of activated MnO₂ during 2-5 hours under the periodic TLC control. Then, solid inorganic components were filtered off, the toluene solution was evaporated to dryness under reduced pressure. The precipitate, obtained by solidification of resulting amorphous mass by addition of small amount of isopropyl alcohol, was filtered off and crystallized from ethanol.



The main physico-chemical characteristics of pyrazoles, synthesized in such a way are presented in Table 3. The characteristic feature in their ¹H NMR spectra is the disappearance of pyrazoline cycle ABC signals system and appearance of a low-field singlet at 8.1-8.3 ppm, which we attribute to pyrazole ring proton in position 4.

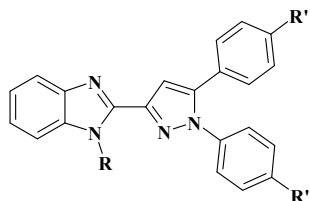
Let us note that we failed to oxidize pyrazolines with N,N-dimethylamino group in phenyl-5: all starting compounds returned unchanged. Thus we concluded that strong electron donor groups in this moiety prevent oxidation of pyrazoline cycle. Analogous observations were reported earlier [41].

UV-Vis absorption spectra were measured on Hitachi U-3210 spectrophotometer, fluorescence spectra and quantum yields - on Hitachi F-4010 spectrofluorimeter in rectangular 1 cm quartz cells. Absolute fluorescence quantum yields of the title compounds (ϕ_x) were estimated by relative method using *quinine sulfate* as quantum yield standard and the following equation, where ϕ_0 - absolute quantum yield of quinine in aqueous 0.5 M sulfuric acid (0.546 [42]); $I_F(\nu)$ - fluorescence intensity in wavenumber scale; A_x, A_0 - absorbencies of the sample and reference solutions on the excitation wavelength; n_x, n_0 - refraction indices of the above solutions. The refraction indices squared correction was introduced owing to significant difference in refractions of the sample and reference solutions [43,44].

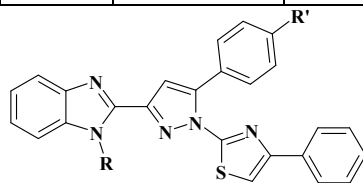
$$\varphi_x = \varphi_0 \frac{\int I_F^X(\nu) d\nu}{\int I_F^0(\nu) d\nu} \cdot \frac{(1 - 10^{-A_0})}{(1 - 10^{-A_x})} \cdot \frac{n_x^2}{n_0^2}$$

Molecular structure and electronic spectra of target compounds were modeled by quantum-chemical calculations in *b3lyp/cc-pvdz* scheme [45, 46]. The following program packages were used: Gaussian-09 (B.01) [47] (for optimization of molecular structure in the ground and in the excited states) and NWChem (5.1) [48] (upgraded by the special module for ESSA, “*excited state structural analysis*” [49, 50] – for calculation of electronic absorption spectra and analysis of the electron density redistribution at electronic excitation).

Table 3. The main physico-chemical characteristics of 1,5-diphenyl-3-(2-benzimidazolyl)-pyrazoles, synthesized via oxidation of corresponding pyrazolines.



Compound	R	R'	R''	M.P. °C	Yield, %	Element composition	Found, N%/ Calc., N%	¹ H NMR data
17	H	H	H	119°	50	C ₂₂ H ₁₆ N ₄	16.67/16.65	7.14-7.69 (14H, m); 12.93 (1H, s, NH)
18	CH ₃	H	H	101°	52	C ₂₃ H ₁₈ N ₄	16.01/15.99	3.93 (1H, s, NCH ₃); 7.05-7.63 (14H, m)
19	H	CH ₃ O	H	105°	56	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O	15.31/15.29	3.71 (3H, s, OCH ₃); 7.14-7.71 (13H, m); 12.98 (1H, s, NH)
20	CH ₃	CH ₃ O	H	155°	55	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	14.72/14.73	3.75 (3H, s, OCH ₃); 4.01 (3H, s, NCH ₃); 7.03-7.89 (13H, m)
21	H	F	H	130°	50	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄	15.83/15.81	7.10-8.01 (14H, m); 12.95 (1H, s, NH)
22	H	Cl	H	108°	50	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄	15.13/15.11	7.11-7.99 (14H, m); 12.95 (1H, s, NH)
23	H	Br	H	115°	45	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₄	13.52/13.49	7.15-7.87 (14H, m); 12.90 (1H, s, NH)



Continuation of table 3.

Compound	R	R'	M.P. °C	Yield, %	Element composition	Found, N%/ Calc., N%	¹ H NMR data
24	H	H	275°	58	C ₂₅ H ₁₇ N ₅ S	16.71/16.69	7.12-7.60 (15H, m); 12.63 (1H, s, NH)
25	H	CH ₃ O	278°	60	C ₂₆ H ₁₉ N ₅ OS	15.60/15.58	3.83 (3H, c, OCH ₃); 7.05-8.03 (15H, m); 13.06 (1H, s, NH)

Results and discussion

3.1. Quantum-chemical modeling

According to our quantum-chemical calculations, molecules of unsubstituted compounds of both pyrazoline (**1** and **15**) and pyrazole (**17** and **24**) sub-series are substantially unplanar. Typical angles

between the mean planes of their heterocyclic moieties and benzene rings are presented on the following scheme:



As expected, side phenyl residue in position 5 of pyrazoline cycle, which is not included into the main π -conjugated chromophoric system of this molecule (**1**), is practically orthogonal to the mean plane of pyrazoline cycle. Substantial pyramidalization is typical to the nitrogen atom in position 1, which manifests itself in 2-3° deviation of the sum of its valence angles from the value expected for ideal sp^2 hybrid state (360°). Another indication of pyramidalization is the distance from N1 atom to the plane drawn through its three neighboring atoms (~ 0.12 Å). Benzimidazole and pyrazoline moieties lie practically in the same plane with the angle between their mean planes within 1-2°.

First, we have to check the existence of intramolecular hydrogen bond between the benzimidazole N-H group and pyrazoline nitrogen atom in position 2. The distance between these acidic and basic centers was estimated as 2.6-2.7 Å, this retains just theoretical possibility for existence of weak hydrogen bonding. However, the N-H \cdots N angles for the modeled compounds is near 91-93°, this contradicts with one of the general criteria for H-bond formation [51, 52]. Finally the existence or absence of intramolecular hydrogen bonding was elucidated with the application of R.F.W. Bader AIM (atoms in molecules) theory [53, 54]. The H-bond critical point (-3,1) was not detected in space between the corresponding N and H centers, thus we had to exclude the possibility of existence of H-bonding. From another point of view, the purely electrostatic interaction between these oppositely charged atoms could be among the factors, which favor space arrangement of the pyrazoline and benzimidazole moieties in the common plane.

Concerning the thiazolic derivative **15**, its side benzene ring, connected to thiazole cycle position 4', is not included in direct conjugation with pyrazoline unit of this molecule, thus we do not expect its significant influence on the spectral properties of the main chromophore of **15**.

Oxidation of pyrazoline heterocycle to pyrazole one does not result in formation of fully-conjugated system, because of significant steric repulsion between the cyclic subunits in positions 1 and 5 of pyrazole moiety. In case of compound **17**, the discussed 1- and 5- benzene rings form angles of 44-46° with the pyrazole cycle. In case of 1-thiazolic derivative **24**, thiazole and pyrazole rings are almost coplanar (with the angle between their planes of 7-8°), however, phenyl-5 in this case rotates around its single bond to pyrazole cycle on 52°, indicating significant violation of conjugation.

Resuming the molecular structure simulations, one can conclude, that the main chromophoric unit of compounds of pyrazoline series includes benzimidazole bicycle, π -conjugated C=N-N part of pyrazoline cycle and aromatic moiety (phenyl or thiazolyl) in position 1. In case of the most of investigated pyrazoles, their chromophoric system includes benzimidazole and pyrazole subunits with the special situation of compound **24** and **25**, when it extends to thiazole ring as well. Other aromatic moieties of the title compounds fall out of their chromophoric system and have minor influence on their optical characteristics.

Electronic spectra and electron density redistribution at electronic excitation were modeled with ESSA approach [49, 50], which requires calculation and analysis of several special quantum-chemical indices: 1) the electronic excitation numbers (L_i) reflect the participation of distinct atoms and more complicated moieties in formation of a given electronic transition (in %); the charge transfer indices (l_{ij}) reflect the redistribution of electron density in a molecule at electronic excitation to a given excited state (% of the elementary electric charge). The latter indices are much more informative compared to traditional *net charge changes*, calculated by the most of quantum-chemical software, because they show also the directions of charge transfer between the distinct atoms and moieties of the excited molecule. The ESSA is the generalization of the earlier π -electronic approach [55] to the contemporary TDDFT calculation schemes. The ESSA data for several most typical compounds of the investigated series are presented in Table 4.

Higher electronic excitation indices (L_i) help to define the chromophoric systems of the title molecules (see Table 4, in which data for long-wavelength electronic transitions are shown). Thus, for pyrazolines **1** and **15**, the main chromophore includes the central heterocycle and (hetero)aromatic moieties in its positions 1 and 3. Participation in electronic excitation is miserable for phenyl-5 and quite low for “thiazolic” side benzene ring. First of them is not conjugated with the main π -system of the discussed molecules, while second one is not in *direct polar conjugation* (i.e., connected to analog of *meta*-position in benzene ring). However, definite interaction of the above mentioned side phenyls with the main chromophoric unit of their molecules still remains in case of thiazole-substituted compounds **15** and **24**: the long-wavelength electronic transitions demonstrate substantial bathochromic shift.

As it follows from the data of Table 4, benzimidazole bicycle plays a role of electron withdrawing center in respect to pyrazoline moiety at the electronic transition of compound **1** to its lowest singlet excited state. Increase of electron density on the benzimidazole moiety reduces the S_1 state acidity of benzimidazolic N-H group, thus no photochemical activity connected with its possible excited state dissociation is expected.

Table 4. Energy, localization and electron density redistribution of the long-wavelength transitions S_0 - S_1 in the electronic spectra of several model benzimidazolic pyrazolines and pyrazoles in ESSA approach.

Compound	Electronic transition S_0 - S_1	Electronic excitation localization numbers (L_i)	Charge transfer indices (l_{ij})
1	26860 cm^{-1} 372 nm $f = 0.83$ $\Delta\mu = 10$ D		
17	31900 cm^{-1} 314 nm $f = 0.32$ $\Delta\mu = 21$ D		
15	25360 cm^{-1} 394 nm $f = 0.57$ $\Delta\mu = 18$ D		
24	28700 cm^{-1} 348 nm $f = 0.48$ $\Delta\mu = 4$ D		

Here: f – electronic transition oscillator strength, $\Delta\mu$ – vector difference of the ground and excited state dipole moments (directly reflecting the direction and amount of redistributed electron density). The main chromophoric fragments of compounds **1**, **17**, **15**, **24**, localization of electronic transitions on which is close or exceeds “*all-molecule average value*”, are highlighted in green color.

Aromatization of pyrazoline ring to pyrazole one principally changes the directions of the excited state electron density redistribution (compare compounds **1** with **17**, **15** with **24**). The benzimidazole moiety becomes an electron donor in respect to the pyrazole one.

The excited state intramolecular donor-acceptor interaction intensifies at replacing of phenyl-1 by thiazolyl-phenyl subunit. This reflects itself in nearly doubling of the ground-to-excited state dipole

moments vector difference, $\Delta\mu$, for the long-wavelength electronic transition of **15** compared to **1**. This circumstance allows expecting strong solvatochromic and solvatofluorochromic effects for the compounds of this sub-series.

The obvious exception is the case of compound **24**, which $\Delta\mu$ value is quite low owing to the specific excited state electron density redistribution from the periphery to the central part of this molecule.

The excited state geometry of the investigated molecules was modeled in TD-DFT scheme. Generally, enlarged fluorescence Stokes shifts are typical to 1,3,5-triphenyl-substituted pyrazolines and pyrazoles (see section 3.2). Definite excited state structural relaxation processes could be among the reasons of such behavior, which make the initially unplanar unexcited molecule more planar and more conjugated in its fluorescent S_1 -state [56-59]. This results in additional decrease of the energy of structurally relaxed excited state and corresponding Stokes shift enlargement.

The calculated ground and excited state molecular geometry of compounds **1** and **17** are compared in Figure 1.

For the benzimidazolic pyrazoline **1**, the most important S_1 state geometry changes occur around the nitrogen atom in position 1 of the main heterocycle. Being slightly pyramidal in the ground state, it completely loses this feature at the electronic excitation: the sum of its valence angles become 359.9° , while as deviation from the plane of three neighboring atoms does not exceed 0.03 \AA . All these reflect N1 atom hybrid state approaching to sp^2 . At the same time, nearly planar in the ground state pyrazoline cycle of **1** demonstrates substantially nonplanar conformation in the excited state of the “*open envelope*” type with maximal displacement of its carbon-5. Thus, pyrazole cycle bents around the axis, which passes through its atoms N1 and C4, approximately to 24° . Evidently, the above mentioned changes in the spatial shape of pyrazoline cycle were predetermined by the excited state de-pyramidalization of its N1 atom.

Structural relaxation does not change substantially the electronic excitation localization – deviations in L_i indices, calculated for the excited state molecular geometry of compound **1**, do not exceed a few % for benzimidazole and phenyl-1 and were negligible for two benzene rings in positions 1 and 5.

At the same time, calculated for compound **1** excited state energy lowering related to the structural relaxation is rather significant, $\sim 6900 \text{ cm}^{-1}$ in wavenumber scale, and this should be the main contribution to the enlarged fluorescence Stokes shift of **1** (even if the structurally relaxed excited state energy is slightly overestimated in our calculations, as it was sometimes happened when applying *b3lyp* functional to the systems with significant charge redistribution [60,61]).

The driving force of the excited state structural relaxation of pyrazolic compound **17** is the increase of conjugation of its phenyl radicals in positions 1 and 5 with the central heterocycle. The angles between the planes of pyrazole ring and phenyl-1 decreases from 44° in the ground state to 30° in S_1 -state, while as corresponding parameter for phenyl-5 changes from 46° to 29° . The pyrazole and benzimidazole moieties remain coplanar in S_1 state as they were in S_0 . To minimize steric repulsion, which increases as a result of 1 and 5 benzene rings rotation, the torsion angle, formed by two single bonds in positions 1, 5 and atoms N1 and C5 of pyrazole ring, increases to 21° . This circumstance does not affect conjugation of the side phenyls with pyrazole moiety, thus the excited molecule of compound **17** should be also considered as more conjugated, than in its ground state.

Partial planarization decreases the energy of the structurally relaxed excited states, resulting in bathochromic shift of the long-wavelength electronic transition of **17** to 25800 cm^{-1} compared with 31900 cm^{-1} calculated for the ground state geometry. First value corresponds to position of fluorescence spectrum, second one – to position of the long-wavelength absorption band, thus “theoretic” Stokes shift should be near 6100 cm^{-1} . Experimental Stokes shift of compound **17** in acetonitrile is higher, than that of compound **1**. However, in case of **17** the contribution of solvent relaxation processes into Δ_{ST} value should be higher as well: the ground-to-excited state change in dipole moment is more significant for pyrazole **17** ($\Delta\mu \sim 21 \text{ D}$), than that for pyrazoline **1** ($\Delta\mu \sim 10 \text{ D}$).

The $\text{NH}\cdots\text{N}$ distance in the excited molecule **17** decreases to 2.42 \AA from 2.59 \AA in the ground state, however the angle NHN remains near 97° , this does not allow to consider appearance of intramolecular hydrogen bonding in the S_1 -state. The AIM analysis does not confirm such possibility as well: the critical bond point of (-3,1) type in the space between the discussed H and N atoms was not observed for the excited molecule **17**. Thus, there is no reason to interpret higher Stokes shifts of the investigated pyrazols as a result of the excited state intramolecular proton transfer reaction.

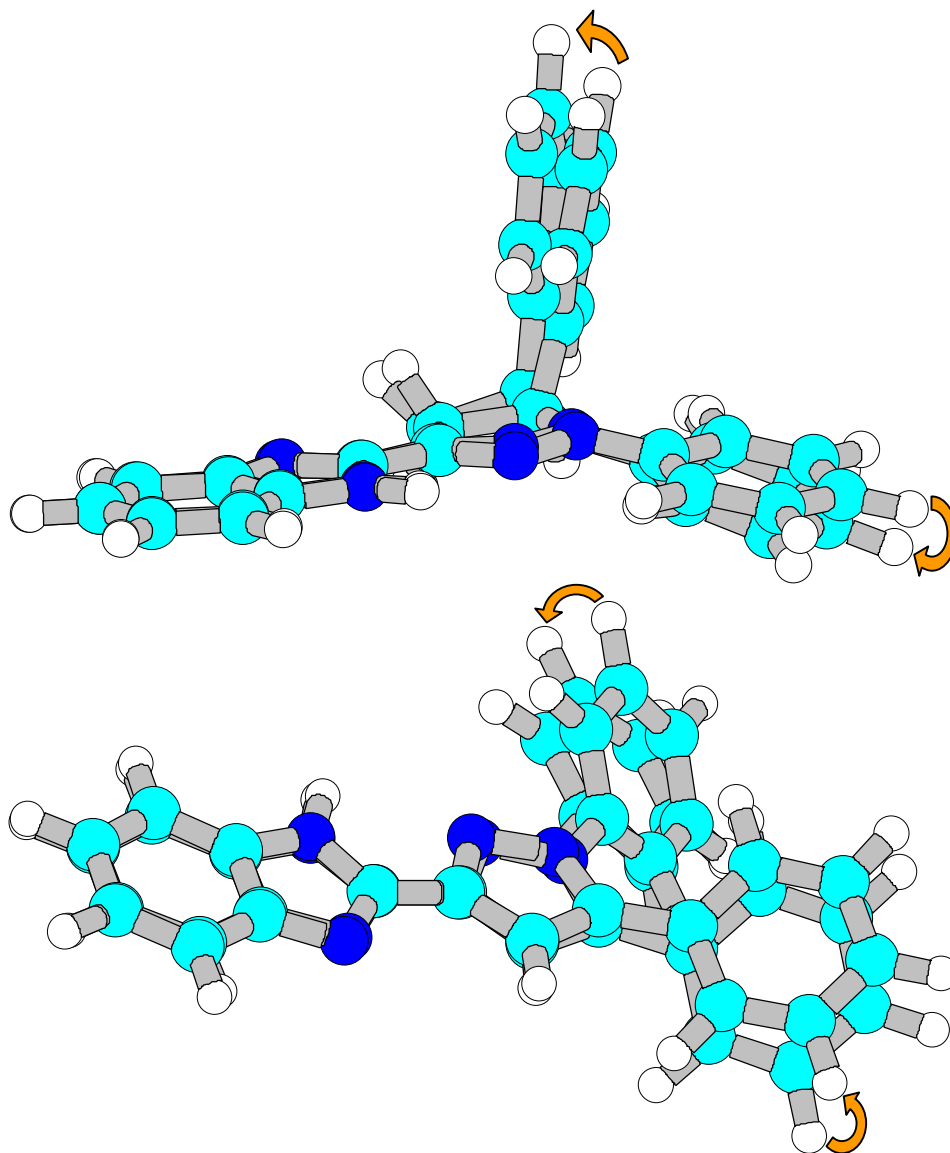


Figure 1. Lowest singlet excited states molecular geometries of benzimidazolic pyrazoline **1** (above) and pyrazole **17** (below) compared to those in the ground states - quantum-chemical modeling in (TD) DFT schemes. Carbons are shown in cyan, nitrogens – in blue, hydrogens – in white color. Yellow arrows indicate conformational changes on going from S_0 to S_1^* state.

3.2. Experimental fluorescent properties

The experimental spectral data for the studied benzimidazolic pyrazolines and pyrazoles in acetonitrile solutions are presented in Tables 5 and 6. The choice of this solvent was reasoned by its wide transparency in UV spectral range and good solubility of all the title dyes in it. Benzimidazolic pyrazolines dissolved in polar aprotic solvents emit fluorescence in bluish-green spectral region with moderate quantum yields, usually do not exceeding 0.5. In solvents of lower polarity they are generally higher.

Experimental absorption and fluorescence spectra of unsubstituted representatives of benzimidazolic pyrazolines and pyrazoles series are shown in Figure 2 as an example.

Fluorescence Stokes shifts of benzimidazolic pyrazolines are slightly enlarged ($\sim 6000\text{ cm}^{-1}$), reflecting realization of the already discussed structural and solvent relaxation processes (section 3.1). The “theoretically estimated” $\Delta\nu_{ST}$ values are nearly of the same order of magnitude with the experimental ones.

Let us note that spectral parameters of compounds with N-methylated benzimidazolic moiety are close to those of their N-H analogs. This fact is in favor of our conclusion about the lack of the in-

tramolecular hydrogen bond of N-H...N type and connected to this fact absence of the excited state intramolecular proton transfer reaction in the discussed series.

Substituents in aryl-5, which are not conjugated with the main chromophoric system of the molecule, seem to have no significant effect on positions of the long-wavelength absorption and fluorescence bands in the electronic spectra. However, definite variations in fluorescence quantum yields were observed. Groups with low-to-moderate positive mesomeric effect (+M) like methoxy, bromine, fluorine increase fluorescence quantum yield. Chlorine in aryl-5 does not change quantum yield compared to unsubstituted compound. The expected *heavy atom effect* of bromine did not manifest itself at all: fluorescence quantum yields of compounds **9** and **10** are the highest among those presented in Table 5.

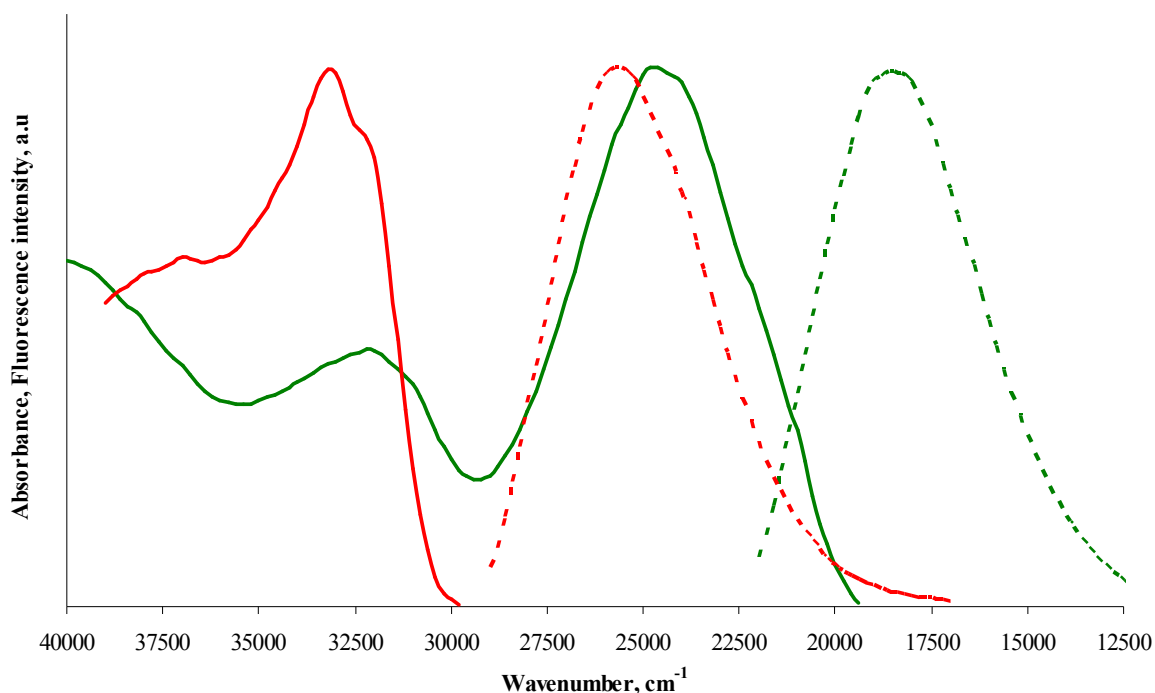
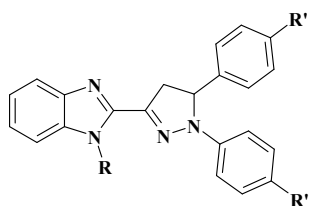


Figure 2. Electronic absorption (solid lines) and fluorescence spectra (dashed lines) of compounds **1** (green) and **17** (red) in acetonitrile.

Strong electron donor in aryl-5 (N,N-dimethylamino group) decreases fluorescence efficiency. The analogous behavior was reported previously [62] and was attributed to the quenching by electron transfer from the N(CH₃)₂-group nitrogen atom lone electron pair to the excited chromophore of the molecule, taking into account, that it should increase its electron affinity in the first singlet excited state. The applied polar solvent favors the realization of such process.

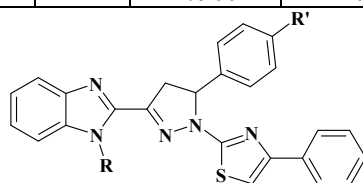
Thiazolic derivatives **15** and **16** have low and hardly measurable quantum yields, which are generally typical to compounds with significant excited state electron density redistribution in polar solvents [63,64]. Such a behavior could be clarified not only by the excited state twisting, the main focus of the above-cited reviews. Another entirely photophysical mechanism of S₁-S₀ internal conversion could be responsible for such behavior as well [65,66].

Table 5. Absorption and fluorescence spectral and photophysical data for benzimidazolic pyrazolines in acetonitrile solutions.



Continuation of table 5.

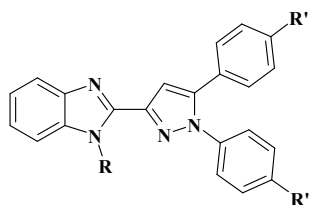
Com- pound	R	R'	R''	Absorption	Fluorescence		
				ν_a, cm^{-1}	ν_f, cm^{-1}	Stokes shift $\Delta\nu_{ST}, \text{cm}^{-1}$	Quantum yield, ϕ
1	H	H	H	24700	18500	6200	0.27
2	CH ₃	H	H	24100	18400	5700	0.24
3	H	CH ₃ O	H	24200	18400	5800	0.36
4	CH ₃	CH ₃ O	H	24400	18200	6200	0.34
5	H	(CH ₃) ₂ N	H	26800	20700	6100	0.13
6	CH ₃	(CH ₃) ₂ N	H	27500	20700	6800	0.13
7	H	F	H	26900	20900	6000	0.37
8	H	Cl	H	27500	20800	5700	0.26
9	H	Br	H	27300	21100	6200	0.46
10	CH ₃	Br	H	27900	21100	6800	0.42



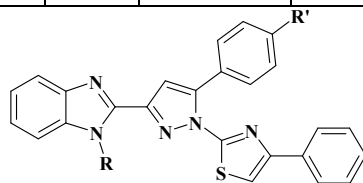
Com- pound	R	R'	Absorption	Fluorescence		
			ν_a, cm^{-1}	ν_f, cm^{-1}	Stokes shift $\Delta\nu_{ST}, \text{cm}^{-1}$	Quantum yield, ϕ
15	H	H	26800	17900	8900	low
16	H	CH ₃ O	25900	17800	8100	low

Benzimidazolic pyrazoles absorption and emission spectra lie in shorter-wavelength region in respect to parent pyrazolines. This could be attributed to the lower planarity of their molecules, which causes violation of conjugation between their cyclic subunits. Such behavior of 1,3,5-triaryl-pyrazoles was reported in the early 80-th [24]. The main feature of benzimidazolic pyrazoles series is significantly higher quantum yields in comparison with corresponding pyrazolines.

Table 6. Absorption and fluorescence spectral and photophysical data for benzimidazolic pyrazoles in acetonitrile solutions.



Com- pound	R	R'	R''	Absorption	Fluorescence		
				ν_a, cm^{-1}	ν_f, cm^{-1}	Stokes shift $\Delta\nu_{ST}, \text{cm}^{-1}$	Quantum yield, ϕ
17	H	H	H	33100	25600	7500	0.91
18	CH ₃	H	H	32700	25500	7200	0.80
19	H	CH ₃ O	H	32500	25300	7200	0.78
20	CH ₃	CH ₃ O	H	32500	25300	7200	0.65
21	H	F	H	33400	25500	7900	0.70
22	H	Cl	H	33500	25700	7800	0.45
23	H	Br	H	33200	25600	7600	0.49



Continuation of table 6.

Compound	R	R'	Absorption	Fluorescence		
			ν_a, cm^{-1}	ν_f, cm^{-1}	Stokes shift $\Delta\nu_{ST}, \text{cm}^{-1}$	Quantum yield, ϕ
24	H	H	29500	(~24000)	(~5500)	low
25	H	CH ₃ O	30900	24400	6500	0.07

According to our quantum-chemical modeling of compound **17**, the excited state redistribution of electron density is directed from the benzimidazole to the pyrazole moieties, thus benzimidazolic N-H should become more acidic, while as pyrazolic nitrogen atom – more nucleophilic, than they were in the ground state. All these could be the prerequisites of the excited state proton transfer reaction, usually resulting in significant Stokes shift increase. However, like it was already discussed for the pyrazoline series, the spectral properties of pyrazoles with N-methylated benzimidazole moiety are practically the same as for the corresponding derivatives without methyl group, clearly indicating again the absence of intramolecular proton transfer reaction in S_1^* state.

Introduction of methyl group into benzimidazole moiety had another effect – systematic decrease of fluorescence quantum yields. This is probably due to the steric effects: further violation of planarity of N-methylated compounds (Table 6).

Substituents with positive mesomeric effects in aryl-5 decrease the fluorescence quantum yields of benzimidazolic pyrazoles.

Thiazole-containing benzimidazolic pyrazoles are practically non-fluorescent, like their parent pyrazolines. However, in this case the fluorescence quenching could not be attributed to the enforced excited state charge redistribution. Our quantum-chemical modeling reveals that it is rather weak and has no preferential direction (Table 4). It seems, that appearance of thiazole moiety launches a new radiationless process of undefined nature, which identification would be, probably, the subject of our further investigations.

Conclusions

Series of benzimidazolic pyrazoline and pyrazole fluorescent dyes were synthesized and characterized by their UV-Vis absorption and emission spectra. The synthetic procedure for mild oxidation of pyrazoline ring to pyrazole one was optimized for obtaining higher chemical yields of target compounds. It was revealed, that strong electron donor substituents in pyrazoline aryl-5 prevent oxidative aromatization of this heterocycle.

Compounds of both investigated sub-series demonstrate enlarged fluorescence Stokes shifts of the order of 6000-8000 cm^{-1} , which was attributed to the excited state structural relaxation processes, making the investigated molecules chromophoric units more planar, and, correspondently, - more conjugated in S_1 -state.

Contrary to widespread insights, benzimidazolic pyrazoles are characterized by substantially higher fluorescence quantum yields with respect to the parent pyrazolines.

Introduction of thiazole moiety in position 1 of pyrazoline or pyrazole cycles leads to nearly complete disappearance of fluorescence.

Acknowledgements

This investigation was supported in part by the science projects of the Ministry of Education and Science of Ukraine (0115U000484 and 116U000835).

References

1. Wiley R. H., Jarboe C. H., Hayes F. N., Hansbury E., Nielsen J. T., Callahan P. X., Sellbrs M. C. 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines for use as scintillation solutes // *Journal of Organic Chemistry*. - 1958. - V. 23. - P. 732-738.
2. Rivett D. E., Rosevear J., Wilshir J. F. K. The preparation and spectral properties of some monosubstituted 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines // *Australian Journal of Chemistry* -1979. - V. 32. - P. 1601-1612.

3. Wagner A., Schellhammer C.-W., Petersen S. Aryl- Δ^2 -pyrazolines as Optical Brighteners // *Angewandte Chemie International Edition in English*. - 1966. - V. 5, № 8. - P. 699-704.
4. Dorlars A., Schellhammer C.-W., Schroeder J. Heterocycles as Structural Units in New Optical Brighteners // *Angewandte Chemie International Edition in English*. - 1975. - V. 14, № 10. - P. 665-679.
5. Sandler S. R., Tsou K. C. Fluorescence Spectral Study of Wavelength Shifters for Scintillation Plastics // *The Journal of Chemical Physics*. - 1963. - V. 39, № 4. - P. 1062-1067.
6. Bliznyuk V. N., Seliman A. F., Ishchenko A. A., Derevyanko N. A., DeVol T. A. New Efficient Organic Scintillators Derived from Pyrazoline // *ACS Applied Materials & Interfaces*. - 2016. - V. 8, № 20. - P. 12843-12851.
7. Gao X.-C., Cao H., Zhang L.-Q., Zhang B.-W., Cao Y., Huang C.-H. Properties of a new pyrazoline derivative and its application in electroluminescence // *Journal of Materials Chemistry*. - 1999. - V. 9, № 5. - P. 1077-1080.
8. Sano T., Nishio Y., Hamada Y., Takahashi H., Usuki T., Shibata K. Design of conjugated molecular materials for optoelectronics // *Journal of Materials Chemistry*. - 2000. - V. 10, № 1. - P. 157-161.
9. Peng Q., Lu Z.-Y., Huang Y., Xie M.-G., Xiao D., Han S.-H., Peng J.-B., Cao Y. Novel efficient green electroluminescent conjugated polymers based on fluorene and triarylpyrazoline for light-emitting diodes // *Journal of Materials Chemistry*. - 2004. - V. 14, № 3. - P. 396-401.
10. Ferle A., Pizzuti L., Inglez S. D., Caires A. R. L., Lang E. S., Back D. F., Flores A. F. C., Júnior A. M., Deflon V. M., Casagrande G. A. The first gold(I) complexes based on thiocarbamoyl-pyrazoline ligands: Synthesis, structural characterization and photophysical properties // *Polyhedron*. - 2013. - V. 63. - P. 9-14.
11. Wang S.-Q., Liu S.-Y., Wang H.-Y., Zheng X.-X., Yuan X., Liu Y.-Z., Miao J.-Y., Zhao B.-X. Novel Pyrazoline-Based Selective Fluorescent Sensor for Hg^{2+} // *Journal of Fluorescence*. - 2014. - V. 24, № 3. - P. 657-663.
12. Hu S., Song J., Wu G., Cheng C., Gao Q. A new pyrazoline-based fluorescent sensor for Al^{3+} in aqueous solution // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. - 2015. - V. 136, Part B. - P. 1188-1194.
13. Subashini G., Shankar R., Arasakumar T., Mohan P. S. Quinoline appended pyrazoline based Ni sensor and its application towards live cell imaging and environmental monitoring // *Sensors and Actuators B: Chemical*. - 2017. - V. 243. - P. 549-556.
14. Bozkurt E., Gul H. I. A novel pyrazoline-based fluorometric “turn-off” sensing for Hg^{2+} // *Sensors and Actuators B: Chemical*. - 2018. - V. 255, № 1. - P. 814-825.
15. Fahrni C. J., Yang L., VanDerveer D. G. Tuning the Photoinduced Electron-Transfer Thermodynamics in 1,3,5-Triaryl-2-pyrazoline Fluorophores: X-ray Structures, Photophysical Characterization, Computational Analysis, and in Vivo Evaluation // *Journal of the American Chemical Society*. - 2003. - V. 125. - P. 3799-3812.
16. Rana D. K., Dhar S., Bhattacharya S. C. An intriguing pH-triggered FRET-based biosensor emission of a pyrazoline-doxorubicin couple and its application in living cells // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2014. - V. 16, № 13. - P. 5933-5936.
17. Barceló-Oliver M., Terrón A., García-Raso A., Lah N., Turel I. Intermolecular C-H... π interactions in 1,5-diphenyl-3-(2-pyridyl)-2-pyrazoline // *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. - 2010. - V. 66, № 6. - P. o313-o316.
18. Fang Q., Yamamoto T. Preparation of a new polymer containing photoluminescent pyrazoline unit in the main chain // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. - 2004. - V. 42, № 11. - P. 2686-2697.
19. Kramarenko S. F., Tkachev V. A., Tolmachev A. V., Voronkina N. I., Afanasyeva M. A., Krainov I. P. New organic luminophores for Langmuir multistructures // *Thin Solid Films*. - 1992. - V. 210-211, № 1. - P. 224-227.
20. Shen F., Peng A., Chen Y., Dong Y., Jiang Z., Wang Y., Fu H., Yao J. Photoinduced Electron Transfer in Coaggregates of Dicyanonaphthalene and Pyrazoline // *The Journal of Physical Chemistry A*. - 2008. - V. 112, № 11. - P. 2206-2210.
21. Dai Y., Guo M., Peng J., Shen W., Li M., He R., Zhu C., Lin S. H. Noncovalent interaction and its influence on excited-state behavior: A theoretical study on the mixed coaggregates of dicyanonaphthalene and pyrazoline // *Chemical Physics Letters*. - 2013. - V. 556. - P. 230-236.

22. Samshuddin S., Narayana B., Sarojini B. K., Khan M. T. H., Yathirajan H. S., Raj C. G. D., Raghavendra R. Antimicrobial, analgesic, DPPH scavenging activities and molecular docking study of some 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines // *Medicinal Chemistry Research*. - 2012. - V. 21, № 8. - P. 2012-2022.
23. Akranth M., Md. Rahmat A., Md. Tauquir A., Rikta S., Omprakash T., Mymoona A., Md S., Alam M. M. Pyrazolines: A Biological Review // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. - 2013. - V. 13, № 6. - P. 921-931.
24. Udachin Y. M., Chursinova L. V., Przheval'skii N. M., Grandberg I. I., Tokmakov G. P. Luminescence properties of arylpyrazoles // *Izvestiya Timiryazevskoi Sel'skokhozyaistvennoi Akademii*. - 1980. - V. 3. - P. 162-169.
25. Evans N. A. Dye-sensitized photooxidation of some substituted 1,3-Diphenyl-2-pyrazolines // *Australian Journal of Chemistry*. - 1975. - V. 28, № 2. - P. 433-437.
26. Zoorob H. H., Hammouda H. A., Ismail E. Study of the Reactivity of 2-Cinnamoylbenzimidazole towards Thiourea, Urea, Hydrazines and Hydroxylamine Hydrochloride // *Zeitschrift für Naturforschung B*. - 1977. - V. 32, № 4. - P. 443-446.
27. Hozien Z. A. Synthesis of some new heterocyclic systems derived from 2-acetylbenzimidazole // *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. - 1993. - V. 57, № 4. - P. 335-341.
28. Bapna A., Ojha S., Talesara G. L. Facile synthesis of alkoxyphthalimide derivatized benzimidazole assembled pyrazoles, pyrimidines and isoxazoles, via common intermediate chalcone // *Indian Journal of Chemistry*. - 2008. - V. 47B, № 7. - P. 1096-1107.
29. Shaharyar M., Abdullah M. M., Bakht M. A., Majeed J. Pyrazoline bearing benzimidazoles: Search for anticancer agent // *European Journal of Medicinal Chemistry, B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. - 2010. - V. 45, № 1. - P. 114-119.
30. Rajora J., Yadav J., Kumar R., Srivastava Y. K. Microwave assisted transformation of benzimidazolyl chalcones into N1-substituted pyrazolines and evaluation of their antimicrobial activities // *Indian Journal of Chemistry, B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. - 2010. - V. 49B, № 7. - P. 989-993.
31. Xian Y.-f., Li D.-f., Wang Y.-m. Synthesis of New Blue Pyrazoline Fluorescent Compounds and Study of Infrared Spectroscopy // *Spectroscopy and Spectral Analysis*. - 2008. - V. 28, № 07. - P. 1617-1620.
32. Cao X. Q., Lin X. H., Zhu Y., Ge Y. Q., Wang J. W. The optical properties, synthesis and characterization of novel 5-aryl-3-benzimidazolyl-1-phenyl-pyrazoline derivatives // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. - 2012. - V. 98. - P. 76-80.
33. Han Z., Yan J., Tang H. Q., He Y., Zhu Y., Ge Y. Q. Novel simple fluorescent sensor for nickel ions // *Tetrahedron Letters*. - 2017. - V. 58, № 13. - P. 1254-1257.
34. Maiorova O. A., Egorova A. Y. Reaction of 3-arylhydrazono-3H-furan-2-ones with o-phenylenediamine // *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2013. - V. 49, № 9. - P. 1348-1351.
35. Azaheterocycles Based on α,β -Unsaturated Carbonyls. / Chebanov V. A., Desenko S. M., Gurlley T. W. - Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008. - 210 p.
36. M.T. Albuquerque H., M.M. Santos C., A.S. Cavaleiro J., M.S. Silva A. Chalcones as Versatile Synthons for the Synthesis of 5- and 6-membered Nitrogen Heterocycles // *Current Organic Chemistry*. - 2014. - V. 18, № 21. - P. 2750-2775.
37. Krasovitskii B. M., Pereyaslova D. G., Skripkina V. T., Yagupolskii L. M., Popov V. I. Organic luminophores with fluorine-containing substituents // *Dyes and Pigments*. - 1988. - V. 9, № 1. - P. 21-35.
38. Doroshenko A. O., Skripkina V. T., Shershukov V. M., Ponomarev O. A. Fluorescence quenching of a 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline derivatives with acceptor substituents in the 5-phenyl radical // *Optics and Spectroscopy*. - 1997. - V. 82, № 3. - P. 338-343.
39. Doroshenko A. O., Skripkina V. T., Schershukov V. M., Ponomaryov O. A. Fluorescence Quenching in Bichromophoric Systems with Nonconjugated Chromophores: 5-Substituted Derivatives of 1,3,5-Triaryl-2-Pyrazoline // *Journal of Fluorescence*. - 1997. - V. 7. - P. 131-138.
40. Dong B., Wang M., Xu C. Synthesis, photoluminescence properties and theoretical insights on 1,3-diphenyl-5-(9-anthryl)-2-pyrazoline and -1H-pyrazole // *Luminescence*. - 2013. - V. 28, № 5. - P. 628-633.

41. Pragst F., Jugelt W. Elektrochemisches Verhalten von N-Aryl- Δ^2 -pyrazolinen. VI. Kinetische Untersuchungen an der rotierenden Scheibenelektrode zum Mechanismus der anodischen Dimerisierung von 1,3,5-Triaryl- Δ^2 -pyrazolinen // *Journal für Praktische Chemie*. - 1974. - V. 316, № 6. - P. 981-998.
42. Melhuish W. H. Absolute spectrofluorometry // *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology. Sec. A: Physical Chemistry*. - 1972. - V. 76A, № 6. - P. 547-560.
43. Photoluminescence of solutions: with applications to photochemistry and analytical chemistry. / Parker C. A. - Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1968.
44. Kotelevskiy S. I. The true refractive index correction to the fluorescence intensity in the commercial fluorescence spectrophotometer // *Journal of Luminescence*. - 1998. - V. 79, № 3. - P. 211-214.
45. Becke A. D. Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *The Journal of Chemical Physics*. - 1993. - V. 98, № 7. - P. 5648-5652.
46. Woon D. E., Jr. T. H. D. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon // *The Journal of Chemical Physics*. - 1993. - V. 98, № 2. - P. 1358-1371.
47. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J., J.A. , Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J. Gaussian 09, Revision B.01 // *Book Gaussian 09, Revision B.01 / Editor*. - Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2010.
48. Bylaska E. J., de Jong W. A., Govind N., Kowalski K., Straatsma T. P., Valiev M., Wang D., Apra E., Windus T. L., Hammond J., Nichols P., Hirata S., Hackler M. T., Zhao Y., Fan P.-D., Harrison R. J., Dupuis M., Smith D. M. A., Nieplocha J., Tipparaju V., Krishnan M., Wu Q., Van Voorhis T., Auer A. A., Nooijen M., Brown E., Cisneros G., Fann G. I., Fruchtl H., Garza J., Hirao K., Kendall R., Nichols J. A., Tsemekhman K., Wolinski K., Anshell J., Bernholdt D., Borowski P., Clark T., Clerc D., Dachsel H., Deegan M., Dyll K., Elwood D., Glendenning E., Gutowski M., Hess A., Jaffe, Johnson B., Ju J., Kobayashi R., Kutteh R., Lin Z., Littlefield R., Long X., Meng B., Nakajima T., Niu S., Pollack L., Rosing M., Sandrone G., Stave M., Taylor H., Thomas G., van Lenthe J., Wong A., Zhang Z. NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 5.1 // *Book NWChem, A Computational Chemistry Package for Parallel Computers, Version 5.1 / Editor*Pacific Northwest National Laboratory, Richland, Washington, 99352-0999, USA, 2007.
49. Luzanov A. V., Zhikol O. A. Electron invariants and excited state structural analysis for electronic transitions within CIS, RPA, and TDDFT models // *International Journal of Quantum Chemistry*. - 2009. - V. 110, № 4. - P. 902-924.
50. Luzanov A. V., Zhikol O. A. Excited State Structural Analysis: TDDFT and Related Models // *Practical Aspects of Computational Chemistry I / Leszczynski J., Shukla M. K.* - Dordrecht: Springer, 2011.
51. Steiner T., Desiraju G. R. Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction // *Chemical Communications*. - 1998.- № 8. - P. 891-892.
52. Steiner T. The Hydrogen Bond in the Solid State // *Angewandte Chemie International Edition*. - 2002. - V. 41. - P. 48-76.
53. Bader R. F. W. Atoms in molecules // *Accounts of Chemical Research*. - 1985. - V. 18, № 1. - P. 9-15.
54. Bader R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications // *Chemical Reviews*. - 1991. - V. 91, № 5. - P. 893-928.
55. Luzanov A. V. The Structure of the Electronic Excitation of Molecules in Quantum-chemical Models // *Russian Chemical Reviews*. - 1980. - V. 49, № 11. - P. 1033-1048.

56. Doroshenko A. O., Kirichenko A. V., Mitina V. G., Ponomaryov O. A. Spectral properties and dynamics of the excited state structural relaxation of the ortho analogues of POPOP — Effective abnormally large Stokes shift luminophores // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. - 1996. - V. 94, № 1. - P. 15-26.
57. Doroshenko A. O., Kyrychenko A. V., Baumer V. N., Verezubova A. A., Ptyagina L. M. Molecular structure, fluorescent properties and dynamics of excited state structural relaxation of the oxadiazolic ortho-analog of POPOP with the additional sterical hindrance // *Journal of Molecular Structure*. - 2000. - V. 524, № 1–3. - P. 289-296.
58. Doroshenko A. O., Kyrychenko A. V., Waluk J. Low Temperature Spectra of the ortho-POPOP Molecule: Additional Arguments of Its Flattening in the Excited State // *Journal of Fluorescence*. - 2000. - V. 10, № 1. - P. 41-48.
59. Iliashenko R. Y., Borodin O. O., Wera M., Doroshenko A. O. 2,5-bis[2-(2-phenyl-1,3-oxazol-5-yl)phenyl]-1,3,4-oxadiazole – new sterically hindered high Stokes shift fluorophore sensitive to media viscosity // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. - 2015. - V. 298. - P. 68-77.
60. Wodrich M. D., Corminboeuf C., Schreiner P. R., Fokin A. A., Schleyer P. v. R. How Accurate Are DFT Treatments of Organic Energies? // *Organic Letters*. - 2007. - V. 9, № 10. - P. 1851-1854.
61. Jacquemin D., Wathelet V., Perpète E. A., Adamo C. Extensive TD-DFT Benchmark: Singlet-Excited States of Organic Molecules // *Journal of Chemical Theory and Computation*. - 2009. - V. 5. - P. 2420-2435.
62. Rurack K., Bricks J. L., Schulz B., Maus M., Reck G., Resch-Genger U. Substituted 1,5-Diphenyl-3-benzothiazol-2-yl- Δ^2 -pyrazolines: Synthesis, X-ray Structure, Photophysics, and Cation Complexation Properties // *The Journal of Physical Chemistry A*. - 2000. - V. 104, № 26. - P. 6171-6188.
63. Rettig W. Charge Separation in Excited States of Decoupled Systems—TICT Compounds and Implications Regarding the Development of New Laser Dyes and the Primary Process of Vision and Photosynthesis // *Angewandte Chemie International Edition in English*. - 1986. - V. 25, № 11. - P. 971-988.
64. Grabowski Z. R., Rotkiewicz K., Rettig W. Structural Changes Accompanying Intramolecular Electron Transfer: Focus on Twisted Intramolecular Charge-Transfer States and Structures // *Chemical Reviews*. - 2003. - V. 103, № 10. - P. 3899-4032.
65. Doroshenko A. O., Pivovarenko V. G. Fluorescence quenching of the ketocyanine dyes in polar solvents: anti-TICT behavior // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. - 2003. - V. 156, № 1. - P. 55-64.
66. Doroshenko A. O., Bilokin M. D., Pivovarenko V. G. New fluorescent dye of dibenzalcylopentanone series possessing increased solvatochromism and “energy gap law” regulated fluorescence quenching in polar solvents // *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. - 2004. - V. 163, № 1. - P. 95-102.

Поступила до редакції 23 жовтня 2017 р.

В.Н. Котляр, В.Д. Орлов, А.В. Григорович, А.О. Коломойцев, Д.В. Николаевский, А.О. Дорошенко. 1,5-диарил-3-бензимидазол-2-пиразолины и пиразолы – новые флуоресцентные красители пиразолинового ряда.

Ряд новых арильных производных 2-пиразолина с 2-бензимидазольным бициклом в положении 3 были синтезированы конденсацией соответствующих халконов с фенилгидразином. Пиразолы на их основе были получены оптимизированной процедурой окисления диоксидом марганца в бензоле. Флуоресцентные характеристики исследуемых соединений были определены для растворов в ацетонитриле. Проведено квантово-химическое моделирование молекулярной структуры, электронных спектров поглощения, перераспределения электронной плотности и структурной релаксации в электронно-возбужденном состоянии, приводящей к высоким Стоксовым сдвигам флуоресценции.

Ключевые слова: пиразолин, пиразол, бензимидазол, органический синтез, флуоресценция, квантово-химическое моделирование, ESSA.

В.М. Котляр, В.Д. Орлов, О.В. Григорович, О.О. Коломойцев, Д.В. Ніколаєвський, А.О. Дорошенко. 1,5-диарил-3-бензімідазоліл-2-піразоліні і піразоли – нові флуоресцентні барвники піразолінової серії.

Ряд нових арильних похідних 2-піразоліну з 2-бензімідазольним біциклом в положенні 3 були синтезовані конденсацією відповідних халконів з фенілгіdraзином. Піразоли на їх основі були отримані оптимізованою процедурою окислення діоксидом мангану в бензолі. Флуоресцентні характеристики досліджуваних сполук були визначені для розчинів в ацетонітрилі. Проведено квантово-хімічне моделювання молекулярної будови, електронних спектрів поглинання, перерозподілу електронної густини і структурної релаксації в електронно-збудженому стані, яка приводить до високих Стоксових зсувів флуоресценції.

Ключові слова: піразолін, піразол, бензімідазол, органічний синтез, флуоресценція, квантово-хімічне моделювання, ESSA.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

УДК 544.77.032.1

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS OF SILVER NANOPARTICLES OF CUBIC AND BIPYRAMIDAL SHAPE

M.M. Blazhynska, A.V. Kyrychenko, O.N. Kalugin

The crystalline structure, the perfect face-centered cubic (fcc) atom packing and macroscopic morphological stability of sharp-edged silver nanoparticles of cubic and bipyramidal shapes were compared against quasi-spherical nanoparticles by using classical molecular dynamics (MD) simulations. A series of silver nanocubes (AgNCs) and nanobipyramides (AgNBs) of different sizes varying from 44 up to 1156 atoms were considered. Our MD simulations revealed that starting from the preformed perfect crystalline structures the initial shape was preserved for cubic and bipyramidal nanoparticles composed of more than 256 atoms. Surprisingly, the rapid loss of the cubic-shape morphology and transformation into the non-fcc-structure were found for the smaller AgNCs composed of less than 172 atoms. No such loss of the preformed crystalline structure was noticed for bipyramidal and quasi-spherical nanoparticles. The analysis of the binding energy of the outermost Ag surface atoms suggests that the loss of the perfect cubic shape, rounding and smoothing of sharp edges and corners were driven by the tendency towards the increase in their coordination number.

Keywords: silver, nanoparticle, nanocube, nanobipyramide, fcc, sharp-edged, molecular dynamics simulation.

Introduction

Silver nanoparticles (AgNPs) have gained the growing attention due to their great performance in a broad range of applications, ranging from spectroscopic techniques based on surface-enhanced Raman scattering and metal-enhanced fluorescence up to numerous life-science applications, such as *in vivo* cellular imaging and sensing [1-3]. In recent years, particular attention has been paid to synthesis and characterization of sharp-edged AgNPs [4], because their optical, electronic and catalytic properties are strongly dependent on the number of constituent atoms and morphology [1,5-7]. The simple chemistry enables the tuning of these properties by varying the shape, ratio and number of the corners and edges that holds promise for their applications in many industrially and technologically important phenomena, ranging from chemical engineering to nano-science [8-11]. However, the complex interplay among the physico-chemical properties, such as size, morphology, charge, and ligand coating, often makes the interpretation of the experimental results difficult [6,7].

Despite the substantial progress made in the chemical fabrication of sharp-edged silver nanostructures, there is less understanding of their morphological stability where high resolution methods are still difficult to apply [12]. Therefore, the atomic-scale information, which is not directly accessible by experimental studies, is often tested out by various types of computational chemistry methods. Among these methods, molecular dynamics (MD) simulation has become a powerful tool, which can effectively complement experiments to design well-defined nanostructures [6,13] and may facilitate the investigation of structure of metal nanoparticles at the atomic level [14]. MD simulation studies have already provided the important insight into solution-phase synthesis of silver nanostructures that involves the seeded growth [15,16], aggregation of silver clusters, as well as adsorption of stabilizing agents and solvent molecules onto the exposed facets of inorganic metal nanocrystals [17,18]. Numerous MD simulation studies of isolated quasi-spherical metal nanoparticles, as well as nanoparticles protected by organic ligands [19-21] and polymers [22-26], have been conducted. However, the reliability of classical MD simulations of non-spherical nanoparticles with sharp edges and corners, such as cubes, pyramids, octahedrons, rods, etc., is still poorly understood [15,27,28].

The main goal of our work was to benchmark a scope and limitations of classical MD simulations for studying of the structure of sharp-edged silver nanoparticles with cubic (AgNCs) and bipyramidal (AgNBs) shapes (Figure 1). A series of silver nanocubes and nanobipyramides of different sizes, varying from 44 up to 1156 atoms, were considered. The relative stability of silver nanoparticles of the different shapes was found to be correlated with the binding energy and the coordination numbers of the outermost low-coordinated Ag surface atoms.

Molecular dynamics simulation setup

The initial configuration of the silver nanocubes (AgNCs) and nanobipyramids (AgNB) were approximated by the preformed perfect face-centered cubic (*fcc*) crystalline structure (Fig. 1). All silver nanoparticles consisted of neutral, non-polarizable silver atoms with the zero charge. The repulsion and dispersion terms of the nonbonded interactions between silver atoms were computed by using the Lennard-Jones 12–6 potential energy function (Fig. 1, Eq. 1), which describes the dependence of the potential interaction energy $V_{LJ}(r_{ij})$ of two silver atoms as a function of the interatomic distance. The nonbonded interaction parameters Ag-Ag $\sigma=0.264$ nm and $\epsilon=19.0587$ kJ/mol were taken from our recent works [22, 29]. No any rigid bonds and restraints were applied between silver atoms, so that the silver core crystalline structure was maintained by the Ag-Ag nonbonded LJ interactions.

Each Ag nanostructure was simulated in vacuum according to the following procedure: (1) Steepest descent energy minimization was performed for 500 steps. (2) Initial atomic velocities were generated with the Maxwellian distribution at $T=250$ K. Then, productive MD sampling was carried out at the reference temperature of $T=303$ K, which was kept constant using the Berendsen weak coupling scheme with the temperature coupling constant of $\tau_T=0.1$ ps [30]. To test the reproducibility of our MD simulations, 3-5 independent MD runs were carried out for each studied system, starting from different initial distributions of Maxwellian atomic velocities. The cutoff distance of 0.8 nm was used for Lennard-Jones interactions. The MD simulation time step was 2 fs with the neighbor list updates every 10 fs. The MD simulations were carried out using the GROMACS set of programs, version 4.6.5 [31]. Molecular graphics and visualization were performed using VMD 1.9.2 [32].

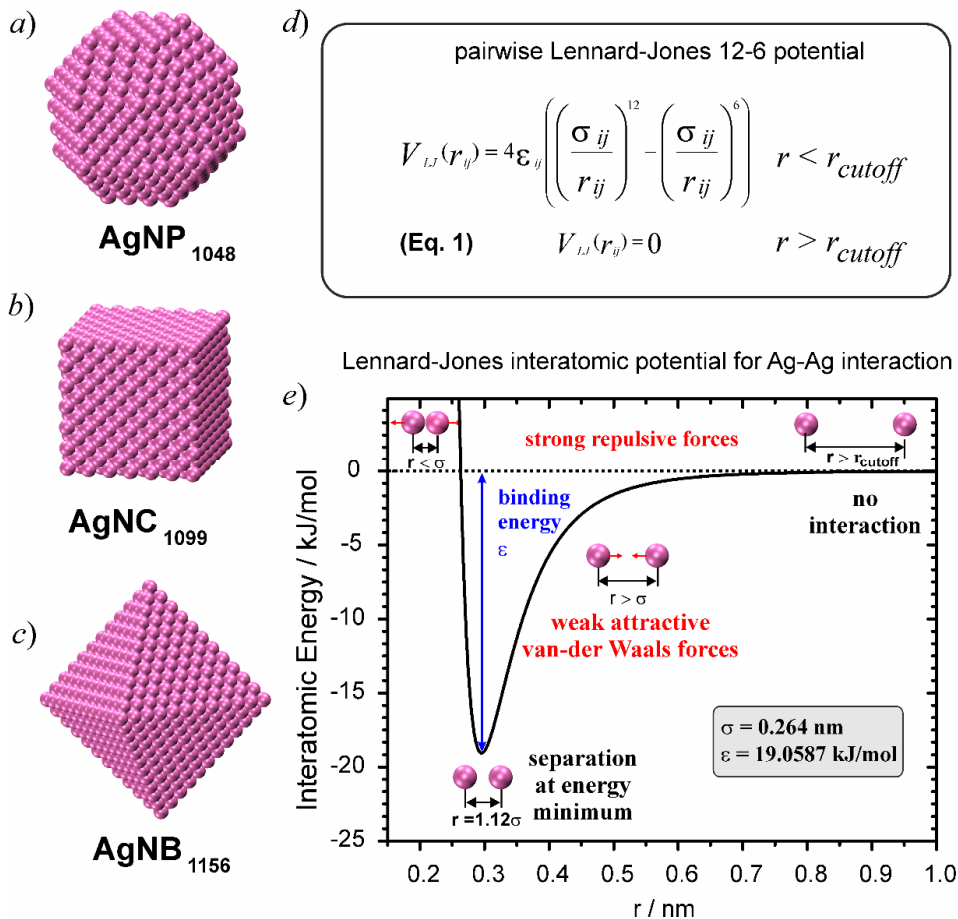


Figure 1. Silver nanostructures: (a) – truncated polyhedron (AgNP₁₀₄₈), (b) cube (AgNC₁₀₉₉), (c) bipyramid (AgNB₁₁₅₆). (d-e) The Lennard-Jones (LJ) 12-6 potential energy function and the example of the LJ potential for Ag-Ag.

Results and Discussion

MD Simulations of Morphological Stability. The morphological stability, crystalline structure and the perfect face-centered cubic (*fcc*) atom packing were considered for series of preformed silver polyhedrons, nanocubes and bipyramides of varying sizes from $N=44$ up to 1156 atoms (Fig. 1). Our MD simulations revealed that the morphological stability of the preformed silver cubic-shape *fcc*-nanocrystals was size-dependent. MD simulations of each system AgNC was repeated from 3 to 5 times, starting from different initial distributions of Maxwellian atomic velocities. In the most cases, the perfect cubic shape and the *fcc* crystalline structure were reproduced for AgNCs composed of $N=256$ -1099 atoms. In some single MD runs, *fcc* lattice defects due to displacement of a single Ag atom could be observed. However, for the smaller AgNC with $N=172$, all independent MD runs revealed the appearance of multiple crystalline lattice defects and the significant loss of the sharp corners and edges. Upon a further decrease in N to 63-108, the complete loss of the cubic shape occurred (Fig. 2). In contrast, in all the cases of AgNBs and quasi-spherical AgNPs of different sizes with $N=38$ -1156 MD simulations reproduced the initial morphology and the perfect *fcc* crystalline structure.

Root Mean Square Displacements. To characterize the stability of Ag nanostructures, their structures were analyzed by calculating the root mean square displacement (*RMSD*) of Ag atoms as a function of time (Fig. 2). The *RMSD* of all Ag atoms was calculated with the respect to their positions in a perfect *fcc* structure by using the GROMACS utility *g_rms*, which carries out least-square fitting the current Ag nanostructure (τ_2) to its initial perfect structure ($\tau_1 = 0$) (Eq. 2).

$$RMSD(\tau_1, \tau_2) = \left[\frac{1}{M} \sum_{i=1}^N m_i \cdot \|r_i(\tau_1) - r_i(\tau_2)\|^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (2)$$

$$M = \sum_{i=1}^N m_i \quad (3)$$

where M is given by (Eq. 3) and $r_i(\tau)$ is the position of silver atom i at time τ [33].

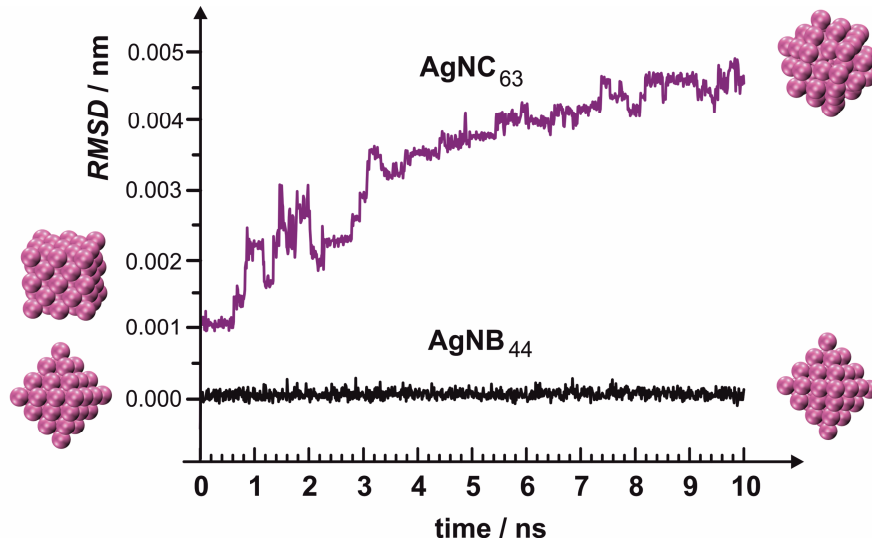


Figure 2. Time-traces of MD simulations of root mean square displacements (*RMSD*) for the position of silver atoms in AgNC₆₃ and AgNB₄₄. Each *RMSD* plot is normalized by the number of silver atoms in the system.

For comparison of the morphological stability of AgNB₄₄ and AgNC₆₃, their structures were analyzed by calculating the root mean square displacements (*RMSD*) of Ag atoms as a function of time. The *RMSD* of all Ag atoms was calculated with respect to their position in a perfect *fcc* structure by least-square fitting of the nanoparticle structure (τ_2) to its initial perfect structure ($\tau_1=0$) (Fig. 2). MD simulations demonstrated that the smallest AgNB₄₄ was capable to keep its initially preformed bipyramidal shape during 10 ns sampling period. In contrast, the complete loss of the cubic shape was evident for AgNC₆₃ already after 2-3 ns (Fig. 2).

Coordination Numbers of Ag atoms. In a *fcc* unit cell the lattice atoms were located at each of the corners and the centers of all the cubic faces; therefore, each bulk Ag atom occupied the closed-facets site with the coordination number (*CN*) of 12. The coordination number decreased up to 9, 7, 4 and 3 for the Ag atom that located at the side, edge, and corner of the cubic and bipyramidal shaped nanoparticles [34] (Fig. 3).

The analysis of the morphological stability of the studied systems showed that the loss of the perfect structure in the sharp-edged Ag nanoparticles was driven by the tendency of the outermost low-coordinated Ag atoms located at the corners and edges to increase in their coordination number (*CN*) by acquiring more neighboring surrounding atoms [34, 35]. Upon going from AgNCs to AgNBs the *CNs* of the corner atoms were increased from 3 up to 4 (Fig. 3). Therefore, AgNBs were characterized by the more stable morphology as compared with AgNCs of the same sizes. These findings explain the high morphological stability of quasi-spherical nanoparticles, in which corner and edge atoms are characterized by *CN*=7 (Fig. 3).

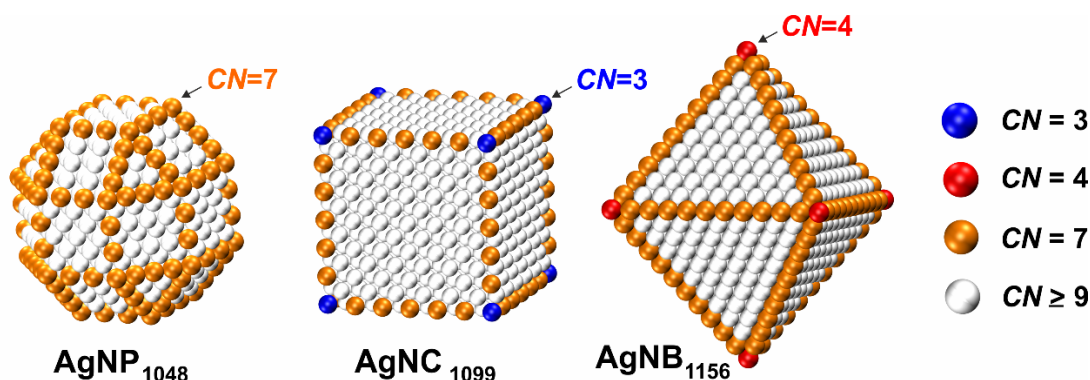


Figure 3. Coordination number distribution of surface atoms in silver nanoparticles of different shape: In AgNP₁₀₄₈, AgNC₁₀₉₉ and AgNB₁₁₅₆, Ag atoms are color-coded according to their coordination number: corner atoms in AgNC (*blue*) – *CN*=3, corner atoms in AgNB (*red*) – *CN*=4, edge atoms (*orange*) – *CN*=7, side atoms (*white*) – *CN*≥9. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Binding Energy of Outermost Ag atoms. The Van der Waals binding energy of the certain atoms located at the corners and edges of the studied silver nanoparticles were considered by estimating their average LJ interaction energy calculated with the rest of the Ag atoms within the interaction cutoff distance 0.8 nm. As mentioned above, for AgNCs composed of $N > 256$, the perfect cubic shape was reproduced. However, some single Ag-atom lattice defects could still be observed. Fig. 4 shows the example of the formation of such single-atom defect and the time trace of the binding energy of a single corner Ag atom in AgNC₅₀₀ calculated from the MD trajectory. The binding energy of the single corner Ag atom demonstrated the high-amplitude fluctuations around the initial plateau at -76 kJ/mol during the first 0.8 ns. After that, the rapid hopping of the Ag atom toward the side position occurred leading to the binding energy decreased up to -104 kJ/mol. The corner-to-side hopping of the selected Ag atom required the activation energy ΔE_a of ~12 kJ/mol (Fig. 4). ΔE_a was calculated as the difference between the average binding energy of the selected Ag atom (energy trajectory from 0 to 0.8 ns) and the highest energy value observed before the hopping (*dotted lines* in Fig. 4). In AgNB₆₇₀, no such corner atom hopping occurred, so that its binding energy was fluctuated around -90 kJ/mol. In agreement with the increase in the coordination number (Fig. 3), the much larger binding energies of -149 and -174 kJ/mol were observed for the corner and edge atoms in AgNP₁₀₀₇ (Fig. 4). This fact explains the high structural stability of quasi-spherical silver nanostructures.

Thus, we suggest that the loss of the perfect cubic-shape, accompanied by rounding of the sharp edges and corners, is driven by the tendency of the outermost Ag atoms to acquire more neighboring surrounding atoms. The migration of the certain Ag atom from an edge or a corner should lead to the increase in their coordination number, so that their binding stabilization energy should also increase. It is also well recognized that physical and chemical properties of metal nanoparticles are strongly size-dependent because of their large surface-to-volume ratio [34, 36, 37]. In the studied AgNCs, the fraction of the outermost surface atoms (F_{surf}) was increased from 39.5 % up to 85.7 % when going from

AgNC₁₀₉₉ to AgNC₆₃, respectively. In AgNC₆₃, the majority of the Ag atoms (54) were the weakest bound surface atoms. Therefore, these arguments explain the low stability of the cubic-shape morphology of small AgNCs and their rapid rearrangement to the nearly spherical shape that is more thermodynamically stable.

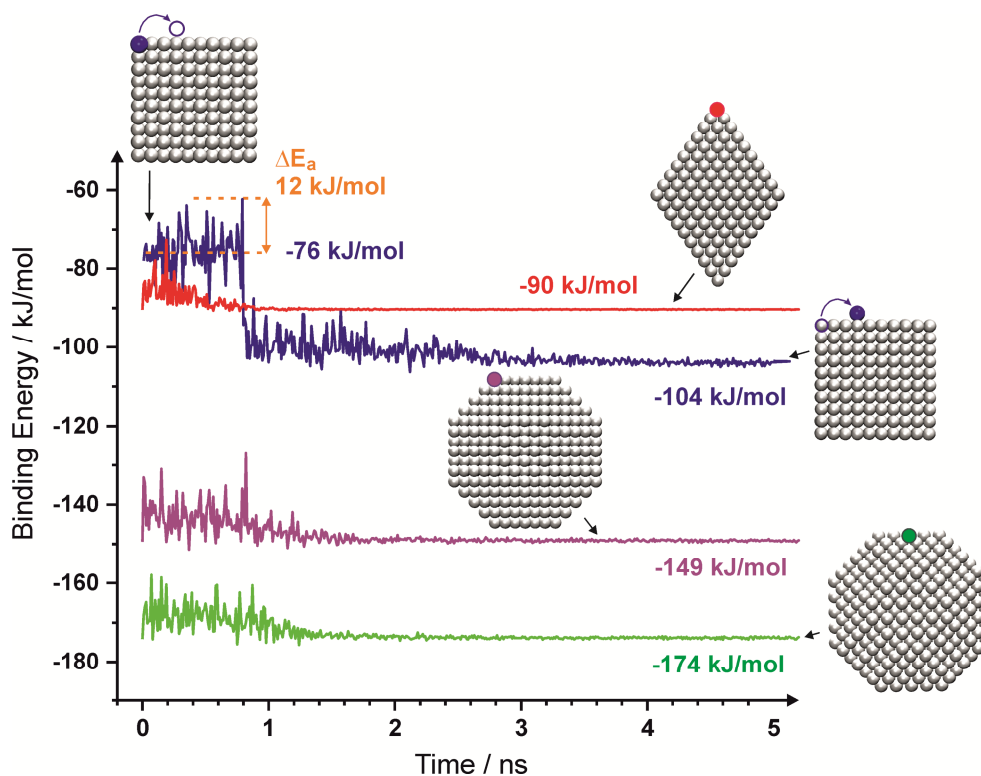


Figure 4. MD simulations of time traces of the Van der Waals binding energy of a single Ag atom located in different positions (*color-coded*) in the silver nanoparticles of the different shape.

Summary

Our MD simulations revealed that, starting from the preformed perfect crystalline structures, the morphological stability of a series of AgNCs and AgNBs depended on their shapes and sizes varying from 44 up to 1156 atoms. The rapid loss of the cubic-shape morphology and transformation into the non-*fcc*-structure were found for the smaller AgNCs composed of less than 172 atoms, which were not observed for bipyramidal and quasi-spherical nanoparticles of the same sizes. The analysis of the binding energy of the outermost Ag surface atoms suggests that the loss of the perfect cubic shape, rounding and smoothing of sharp edges and corners are driven by the tendency towards the increase in their coordination number. Therefore, the structure of AgNBs, in which its low-coordinated corner atoms have $CN=4$, is characterized by the more stable morphology as compared to AgNCs, in which its corner atoms have the smallest $CN=3$. Taken together, these results provide the new important physical insights onto the relative stabilities of various sharp-edged silver nanoparticles in the gas phase, which have further promising perspective in solution phase synthesis of polymer-protected silver nanoparticles.

Acknowledgements

The authors acknowledge Grant 0116U000834 of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

References

1. Eckhardt S., Brunetto P. S., Gagnon J., Priebe M., Giese B. and Fromm K. M. Nanobio silver: Its interactions with peptides and bacteria, and its uses in medicine. *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113, № 7. P. 4708-4754.

2. Rycenga M., Cogley C. M., Zeng J., Li W., Moran C. H., Zhang Q., Qin D. and Xia Y. Controlling the synthesis and assembly of silver nanostructures for plasmonic applications. *Chem. Rev.* 2011. Vol. 111, № 6. P. 3669-3712.
3. Stamplescokie K., Silver nanoparticles: From bulk material to colloidal nanoparticles, in *Silver Nanoparticle Applications: The Fabrication and Design of Medical and Biosensing Devices*, Eds. E.I. Alarcon, M. Griffith, and K.I. Udekwu, 2015, Springer International Publishing: Cham. P. 1-12.
4. Helmlinger J., Prymak O., Loza K., Gocyla M., Heggen M. and Epple M. On the crystallography of silver nanoparticles with different shapes. *Cryst. Growth Des.* 2016. Vol. 16, № 7. P. 3677-3687.
5. Albanese A., Tang P. S. and Chan W. C. W. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Ann. Rev. Biomed. Engineer.* 2012. Vol. 14, № 1. P. 1-16.
6. Xia Y., Xiong Y., Lim B. and Skrabalak S. E. Shape-controlled synthesis of metal nanocrystals: Simple chemistry meets complex physics? *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009. Vol. 48, № 1. P. 60-103.
7. Xia Y., Gilroy K. D., Peng H.-C. and Xia X. Seed-mediated growth of colloidal metal nanocrystals. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017. Vol. 56, № 1. P. 60-95.
8. Kovalenko M. V., Manna L., Cabot A., Hens Z., Talapin D. V., Kagan C. R., Klimov V. I., Rogach A. L., Reiss P., Milliron D. J., Guyot-Sionnest P., Konstantatos G., Parak W. J., Hyeon T., Korgel B. A., Murray C. B., and Heiss W. Prospects of nanoscience with nanocrystals. *ACS Nano* 2015. Vol. 9, № 2. P. 1012-1057.
9. Lucky S. S., Soo K. C. and Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115, № 4. P. 1990-2042.
10. Matteini P., Cottat M., Tavanti F., Panfilova E., Scuderi M., Nicotra G., Menziani M. C., Khlebtsov N., de Angelis M. and Pini R. Site-selective surface-enhanced Raman detection of proteins. *ACS Nano* 2017. Vol. 11, № 1. P. 918-926.
11. da Silva A. G. M., Rodrigues T. S., Wang J., Yamada L. K., Alves T. V., Ornellas F. R., Ando R. A. and Camargo P. H. C. The fault in their shapes: Investigating the surface-plasmon-resonance-mediated catalytic activities of silver quasi-spheres, cubes, triangular prisms, and wires. *Langmuir* 2015. Vol. 31, № 37. P. 10272-10278.
12. Tomalia D. A. and Khanna S. N. A systematic framework and nanoperic concept for unifying nanoscience: Hard/soft nanoelements, superatoms, meta-atoms, new emerging properties, periodic property patterns, and predictive Mendeleev-like nanoperic tables. *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116, № 4. P. 2705-2774.
13. Jiang K. and Pinchuk A. O., Noble metal nanomaterials: Synthetic routes, fundamental properties, and promising applications, *Solid State Physics*, E.C. Robert and L.S. Robert, Editors. 2015, Academic Press. P. 131-211.
14. Tian P. Molecular dynamics simulations of nanoparticles. *Ann Rep Sect C: Phys. Chem.* 2008. Vol. 104, P. 142-164.
15. Konuk M. and Durukanoglu S. Shape-controlled growth of metal nanoparticles: An atomistic view. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. Vol. 18, № 3. P. 1876-1885.
16. Fichthorn K. A., Balankura T. and Qi X. Multi-scale theory and simulation of shape-selective nanocrystal growth. *CrystEngComm* 2016. Vol. 18, № 29. P. 5410-5417.
17. Fichthorn K. A. Atomic-scale theory and simulations for colloidal metal nanocrystal growth. *J. Chem. Eng. Data* 2014. Vol. 59, № 10. P. 3113-3119.
18. Martin L., Bilek M. M., Weiss A. S. and Kuyucak S. Force fields for simulating the interaction of surfaces with biological molecules. *Interface Focus* 2016. Vol. 6, № 1. P. 20150045.
19. Kyrychenko A., Karpushina G. V., Bogatyrenko S. I., Kryshtal A. P. and Doroshenko A. O. Preparation, structure, and a coarse-grained molecular dynamics model for dodecanethiol-stabilized gold nanoparticles. *Comput. Theor. Chem.* 2011. Vol. 977, № 1-3. P. 34-39.
20. Kyrychenko A., Karpushina G. V., Svechkarev D., Kolodezny D., Bogatyrenko S. I., Kryshtal A. P. and Doroshenko A. O. Fluorescence probing of thiol-functionalized gold nanoparticles: Is alkylthiol coating of a nanoparticle as hydrophobic as expected? *J. Phys. Chem. C* 2012. Vol. 116, № 39. P. 21059-21068.
21. Henz B. J., Chung P. W., Andzelm J. W., Chantawansri T. L., Lenhart J. L. and Beyer F. L. Determination of binding energy and solubility parameters for functionalized gold nanoparti-

- cles by molecular dynamics simulation. *Langmuir* 2011. Vol. 27, № 12. P. 7836-7842.
22. Kyrychenko A., Korsun O. M., Gubin I. I., Kovalenko S. M. and Kalugin O. N. Atomistic simulations of coating of silver nanoparticles with poly(vinylpyrrolidone) oligomers: Effect of oligomer chain length. *J. Phys. Chem. C* 2015. Vol. 119, № 14. P. 7888-7899.
 23. Milano G., Santangelo G., Ragone F., Cavallo L. and Di Matteo A. Gold nanoparticle/polymer interfaces: All atom structures from molecular dynamics simulations. *J. Phys. Chem. C* 2011. Vol. 115, № 31. P. 15154-15163.
 24. Shen Z., Nieh M.-P. and Li Y. Decorating nanoparticle surface for targeted drug delivery: Opportunities and challenges. *Polymers* 2016. Vol. 8, № 3. P. 83.
 25. Hwang J., Shim Y., Yoon S.-M., Lee S. H. and Park S.-H. Influence of polyvinylpyrrolidone (PVP) capping layer on silver nanowire networks: Theoretical and experimental studies. *RSC Adv.* 2016. Vol. 6, № 37. P. 30972-30977.
 26. Balankura T., Qi X., Zhou Y. and Fichthorn K. A. Predicting kinetic nanocrystal shapes through multi-scale theory and simulation: Polyvinylpyrrolidone-mediated growth of Ag nanocrystals. *J. Chem. Phys.* 2016. Vol. 145, № 14. P. 144106.
 27. Gracia-Pinilla M. Á., Pérez-Tijerina E., García J. A., Fernández-Navarro C., Tlahuice-Flores A., Mejía-Rosales S., Montejano-Carrizales J. M. and José-Yacamán M. On the structure and properties of silver nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* 2008. Vol. 112, № 35. P. 13492-13498.
 28. Mariscal M. M., Velazquez-Salazar J. J. and Yacamán M. J. Growth mechanism of nanoparticles: Theoretical calculations and experimental results. *CrystEngComm* 2012. Vol. 14, № 2. P. 544-549.
 29. Kyrychenko A., Pasko D. A. and Kalugin O. N. Poly(vinyl alcohol) as a water protecting agent for silver nanoparticles: The role of polymer size and structure. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017. Vol. 19, № 13. P. 8742-8756.
 30. Berendsen H. J. C., Postma J. P. M., van Gunsteren W. F., DiNola A. and Haak J. R. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J. Chem. Phys.* 1984. Vol. 81, № 8. P. 3684-3690.
 31. Van Der Spoel D., Lindahl E., Hess B., Groenhof G., Mark A. E. and Berendsen H. J. C. GROMACS: Fast, flexible, and free. *J. Comput. Chem.* 2005. Vol. 26, № 16. P. 1701-1718.
 32. Humphrey W., Dalke A. and Schulten K. VMD: Visual molecular dynamics. *J. Mol. Graphics* 1996. Vol. 14, № 1. P. 33-38.
 33. Gromacs user manual version 4.5.4 / Van Der Spoel D., Lindahl E., Hess B., van Buuren A. R., Apol E., Meulenhoff P. J., Tieleman D. P., Sijbers A. L. T. M., Feenstra K. A., van Drunen R., and Berendsen H. J. C. www.gromacs.org, 2010. P. 372.
 34. Akbarzadeh H., Abbaspour M. and Mehrjouei E. Competition between stability of icosahedral and cuboctahedral morphologies in bimetallic nanoalloys. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017. Vol. 19, № 22. P. 14659-14670.
 35. Myshlyavtsev A. V., Stishenko P. V. and Svalova A. I. A systematic computational study of the structure crossover and coordination number distribution of metallic nanoparticles. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017. Vol. 19, № 27. P. 17895-17903.
 36. Ali S., Myasnichenko V. S. and Neyts E. C. Size-dependent strain and surface energies of gold nanoclusters. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. Vol. 18, № 2. P. 792-800.
 37. Li Z. Y., Young N. P., Di Vece M., Palomba S., Palmer R. E., Bleloch A. L., Curley B. C., Johnston R. L., Jiang J. and Yuan J. Three-dimensional atomic-scale structure of size-selected gold nanoclusters. *Nature* 2008. Vol. 451, № 7174. P. 46-48.

Поступила до редакції 5 жовтня 2017 р.

M.M. Блажинская, А.В. Кириченко, О.Н. Калугин. Молекулярно-динамическое моделирование наночастиц серебра кубической и бипирамидальной формы.

В данной статье рассмотрены кристаллические структуры остроугольных наночастиц серебра с совершенной гранецентрированной кубической (ГЦК) упаковкой атомов и их способность к макроскопической морфологической стабильности. Остроугольные наночастицы серебра представлены в форме кубов и бипирамид, и сравниваются с квази-сферическими наночастицами той же природы, с помощью метода

классического молекулярно-динамического (МД) моделирования. Была исследована серия разноразмерных нанокубов (AgNC) и нанобипирамид (AgNB) серебра, которые содержат от 44 до 1156 атомов. Проведенное МД моделирование свидетельствует о том, что исходные совершенные кристаллические структуры, которые состоят из больше чем 256 атомов, сохраняют свою первичную форму. Исключительным является тот факт, что для AgNC, которые состоят из менее чем 172 атомов, была зафиксирована мгновенная потеря кубической формы и полное превращение в аморфную структуру. Однако, для нанобипирамид и квази-сферических наночастиц такой морфологической потери не происходило. Анализ энергии связи наиболее отдаленных атомов серебра от центра указывает на то, что превращение совершенной кубической формы в округлую и сглаженную происходит за счет изменения величины острого угла и координации атомов вершины, что связано со склонностью угловых атомов к увеличению своих координационных чисел.

Ключевые слова: серебро, наночастица, нанокуб, нанобипирамида, ГЦК, остроугольный, молекулярно-динамическое моделирование.

М.М. Блажинська, О.В. Кириченко, О.М. Калугін. Молекулярно-динамічне моделювання наночастинок срібла кубічної та біпірамідальної форми.

У даній статті розглянуті кристалічні структури гострокутних наночастинок срібла із досконалою гранецентрованою кубічною (ГЦК) упаковкою атомів та їх здатність до макроскопічної морфологічної стабільності. Гострокутні наночастинок срібла представлені у формі кубів та біпірамід, та порівнюються із квазі-сферичними наночастинками тієї ж природи, за допомогою методу класичного молекулярно-динамічного (МД) моделювання. Була досліджена серія різнорозмірних нанокубів (AgNC) та нанобіпірамід (AgNB) срібла, що містять від 44 до 1156 атомів. Проведене МД моделювання свідчить про те, що початкові досконалі кристалічні структури, які складаються із більш ніж 256 атомів, зберігають свою первинну форму. Винятковим є той факт, що для AgNC, які складаються із менш ніж 172 атомів, була зафіксована миттєва втрата кубічної форми і повне перетворення у аморфну структуру. Проте, для нанобіпірамід та квазісферичних наночастинок така морфологічна втрата не відбувалася. Аналіз енергії зв'язку найбільш віддалених атомів срібла від центру вказує на те, що перетворення досконалої кубічної форми в округлу та згладжену відбувається за рахунок зміни величини гострого кута та координації вершинних атомів, що пов'язано із схильністю кутових атомів до збільшення своїх координаційних чисел.

Ключові слова: срібло, наночастинка, нанокуб, нанобіпірамида, ГЦК, гострокутний, молекулярно-динамічне моделювання.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

УДК 547.781 + 547.83

TWO-STAGE ONE-POT INTERACTION OF ACYCLIC β -KETOESTERS, DMFDMA AND 2-CYANOMETHYLBENZIMIDAZOLE**M.A. Vodolazhenko^{*†}, A.E. Mykhailenko^{*}, N.Yu. Gorobets^{*‡}, S.M. Desenko^{**}**

A one-pot two-stage interaction of acyclic β -ketoesters, dimethylformamide dimethylacetal (DMFDMA) and 2-cyanomethylbenzimidazole was studied. Carried out under microwave irradiation in 2-propanol in the presence of piperidine, this transformation leads to the formation of 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2- α]pyridine-2-carboxylates, whereas at room temperature in methanol in the presence of sodium methylate 1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2- α]pyridine-4-carbonitriles are formed. Intermediate enamines initially formed from β -ketoesters and DMFDMA attack methylene group of 2-cyanomethylbenzimidazole followed by heterocyclization. In the presence of piperidine the benzimidazole nitrogen atom attacks the keto group of the β -ketoester fragment, whereas in the strong basic conditions cyclization occurs by the ester group.

Keywords: β -ketoester, 2-cyanomethylbenzimidazole, one-pot heterocyclization, DMFDMA, microwave irradiation.

Introduction

Multicomponent and one-pot multistage heterocyclizations are powerful tools to create a chemical complexity and increase molecular diversity of small drug-like molecules [1-4]. An accelerated research in this field has been driven by the fast development of the high-throughput biological screening and combinatorial chemistry. Since the simple variations of the widely known multicomponent reactions are largely investigated the more and more complex and polyfunctional starting building-blocks are involved in the studies of such processes [5-7]. A special attention here should be paid to the problem of selectivity and efficiency of such transformations, since the presence of several reaction centers in one building block often leads to an ambiguous reaction outcome.

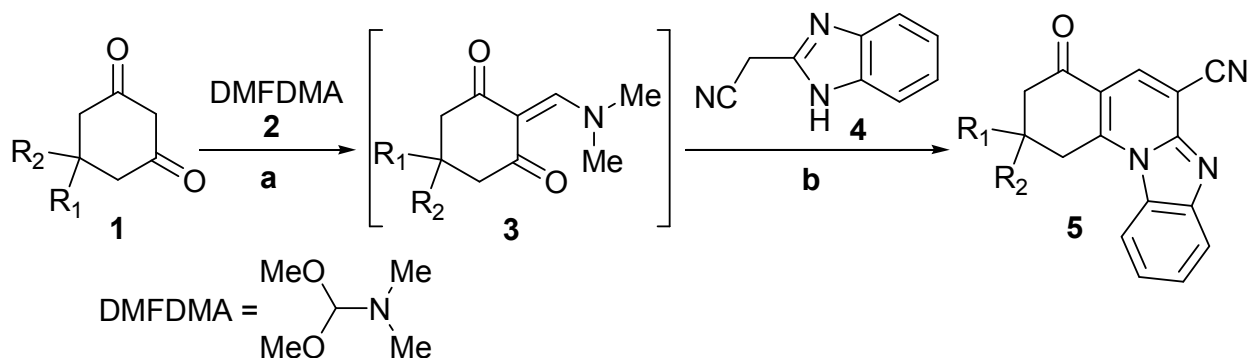
Working in this field we studied previously several variations of a one-pot reaction between α -CH₂-carbonyl compounds, dimethylformamide dimethylacetal (DMFDMA) and active methylene nitriles giving a great diversity of heterocyclic compounds of different classes [8-13]. Selectivity and pathways of such transformations depend on both the reaction conditions and the structure of initial compounds. Nature of substituents in α -carbonyl CH-acids and methylene components also makes contribution into the determination of the reaction pathway in this process. All these factors can be used for the selectivity control in such reactions. In most of the above cited publications cyanoacetic acid amides and related acyclic derivatives of this acid were used as the active methylene nitriles [14]. However, heteroaryl substituted acetonitriles also have significant potential for the construction of complex heterocyclic systems in this approach [15]. One of the most commonly used reagent of this type, 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile (**4**), applied widely for construction of benzimidazole derivatives fused with various heterocycles [16,17]. Recently we used its reactivity within the discussed above synthetic approach using cyclic 1,3-dicarbonyl compounds of type **1** as the starting α -CH₂-carbonyls (Scheme 1). This condensation was found to be a highly selective process leading to 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-6-yl cyanides (**5**) [18].

In this work we aimed to apply acyclic β -ketoesters in one-pot reaction with DMFDMA (**2**) and 2-cyanomethylbenzimidazole **4**.

^{*} Department of Organic and Bioorganic Chemistry, SSI "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky Ave. 60, Kharkiv 61001, Ukraine

[†] Department of Medical and Bioorganic Chemistry, Kharkiv National Medical University, Nauky Ave. 4, Building A, Kharkiv 61022, Ukraine.

[‡] Faculty of Chemistry, V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq. 4, Kharkiv 61077, Ukraine.



Scheme 1. Reaction conditions: *a*: solvent-free, rt, 5 min or 1 h; *b*: H₂O, rt 1 h or H₂O, MW, 120°C/5 min or *i*-PrOH, 120°C, 5 min.

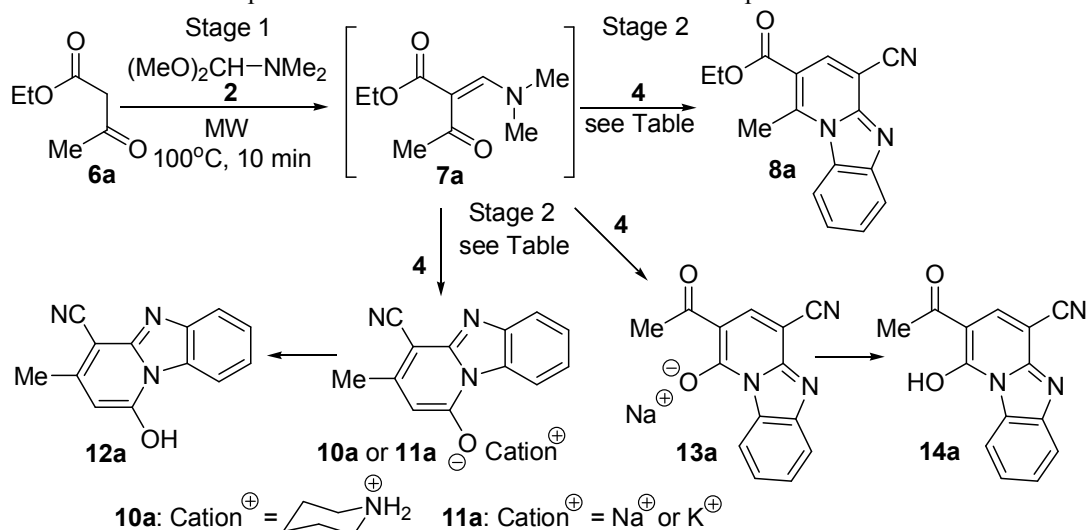
Results and Discussion

Search for optimal reaction conditions

Since the interaction between 1,3-cyclohexanediones **1**, DMFDMA (**2**) and 2-cyanomethylbenzimidazole **4** is a highly selective process, an analogous reaction applying acyclic β -ketoesters **6** as representatives of 1,3-diketocompounds was also expected to give the corresponding benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitrile derivatives. For our initial experiments we chose ethyl acetoacetate (**6a**) as the simplest representative of acyclic β -ketoesters that on the first stage reacted with DMFDMA **2** (2.5 mmol of each reagent) to give enamine **7a** (Table 1) according to the known method [8] with the reaction time prolonged up to 10 min to increase the conversion extent (reaction monitored by GC-MS). On the second reaction stage an equivalent amount of nitrile **4** was added and the reaction conditions for this interaction were further screened. Generally, the reaction product was isolated as precipitate and analyzed by ¹H NMR to make a fast conclusion of the reaction outcome. The analysis of filtrates were performed for selected cases and discussed below.

The second stage in aqueous media carried out by analogy to Scheme 1 at room temperature or under microwave heating gave negative results: the starting nitrile **4** or its mixtures with by-product **12** were isolated (Table 1, Entries 1-3). Application of *i*-PrOH instead of water allowed us to detect the expected formation of **8a** in admixture with the starting nitrile **4** in low yield (Entries 4-8). The use of piperidine as catalyst in *i*-PrOH under microwave irradiation at 100 °C during 5 min [8] resulted in formation of pure expected product **8a**, but the isolated yield was again very low (12%, Entry 9). Further experiments with catalytic amounts of piperidine, its stoichiometric quantities and excess at higher temperatures (Entries 10-14) showed that under such conditions increasing amounts of the undesired by-product **10a** appeared in the isolated material. The reaction carried out at 160 °C during 20 min under microwave irradiation gave the pure by-product (**10a**, Entry 15). Its identification will be discussed later, and its formation can be rationalized as a result of enamine **7a** decomposition in the reaction mixture at higher temperatures returning the initial ester **6a** followed by its reaction with **4**. Further optimization steps at room temperature during 48 h or at lower temperatures under microwave irradiation with longer reaction times (Entries 16-26) led to elucidation of optimal conditions, resulted in the pure product (**8a**) formation in a moderate yield (37 %, Entries 18 and 24). At the same time, attempts to carry out the reaction under reflux conditions or with ultrasonic activation (exemplified by Entries 27 and 28) did not give better results.

In our further attempts to find more efficient reaction conditions we used different basic catalysts. Application of triethylamine and K₂CO₃ led to formation of **8a** (Entries 29-31) but in lower yields than for the cases with piperidine or with large amounts of admixtures. Interestingly, the use of stronger bases (NaOH, *t*-BuOK, MeONa) resulted in formation of a product **13a** in a new alternative reaction (Entries 32-35) and the use of MeONa at room temperature allowed the isolation of **13a** in 44% yield (Entry 34).

Table 1. Optimization of the reaction conditions towards products **8a** and **13a**.

Entry	Conditions for Stage 2	Crude product yield ^a	Admixtures in the crude product ^b
1	H ₂ O (7.0 mL), r.t., 24 h	–	4
2	H ₂ O (4.0 mL), MW: 80-100°C/60 min	–	4+12a (10-20%)
3	H ₂ O (4.0 mL), MW: 120-140°C/60 min	–	4
4	<i>i</i> -PrOH (5.0 mL), r.t., 24 h	traces of 8a	4
5	<i>i</i> -PrOH (5.0 mL), MW: 120°C/10 min	8a , 12%	15% of 4
6	<i>i</i> -PrOH (5.0 mL), MW: 130°C/60 min	8a , 14%	10% of 4
7	<i>i</i> -PrOH (5.0 mL), MW: 140°C/60 min	8a , 11%	15% of 4
8	<i>i</i> -PrOH (1.5 mL), MW: 140°C/25 min	8a , 28%	35% of 4
9	piperidine (cat.), <i>i</i> -PrOH (2.0 mL), MW: 100°C/5 min	8a , 12%	–
10	piperidine (cat.), <i>i</i> -PrOH (1.5 mL), MW: 120°C/10 min	8a , 27%	50% of 4
11	piperidine (cat.), <i>i</i> -PrOH (1.5 mL), MW: 140°C/15-25 min	8a , 20-25%	35-45% of 4 and unidentified admixtures
12	piperidine (cat.), <i>i</i> -PrOH (1.5 mL), MW: 160°C/10 min	8a , 26%	25% of 4 and unidentified admixtures
13	piperidine (1.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (1.5 mL), MW: 140°C/10 min	8a , 12%	10% of 10a and unidentified admixtures
14	piperidine (2.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (1.5 mL), MW: 140°C/10 min	8a , 10%	10% of 10a and unidentified admixtures
15	piperidine (2.0 equiv), <i>i</i>-PrOH (0.8 mL), MW: 160°C/20 min	10a , 20%	–
16	piperidine (5.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (3 mL), r.t., 48h	8a , 37%	10% of 4
17	piperidine (6.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (3 mL), r.t., 48h	8a , 37%	10% of 4
18	piperidine (7.0 equiv), <i>i</i>-PrOH (3 mL), r.t., 48h	8a , 37%	–
19	piperidine (10.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (3 mL), r.t., 48h	8a , 30%	–
20	piperidine (15.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (3 mL), r.t., 48h	8a , 26%	–
21	piperidine (3.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (2 mL), MW: 100°C/20 min	8a , 19%	–
22	piperidine (1.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (2 mL), MW: 100°C/40 min	8a , 28%	–
23	piperidine (1.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (2 mL), MW: 90°C/60 min	8a , 31%	–

Continuation of table 1.

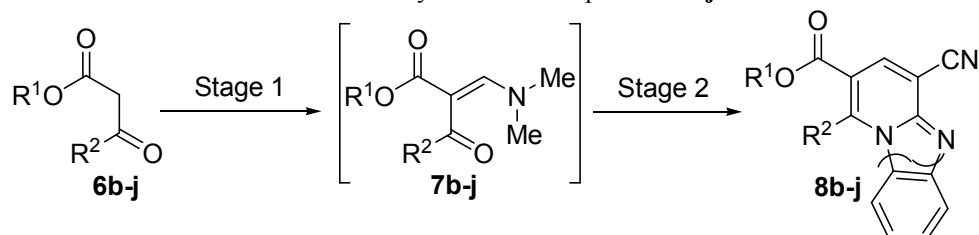
Entry	Conditions for Stage 2	Crude product yield ^a	Admixtures in the crude product ^b
24	piperidine (1.0 equiv), <i>i</i>-PrOH (2 mL), MW: 80°C/70 min	8a , 37%	–
25	piperidine (1.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (2 mL), MW: 70°C/85 min	8a , 36%	10% of 4
26	piperidine (1.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (2 mL), MW: 60°C/110 min	8a , 34%	–
27	piperidine (0.5 equiv), <i>i</i> -PrOH (7.5 mL), Δ , 9h	8a , 27%	5% of 4 , 5% of 10a
28	piperidine (7.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (4.0 mL), US, 30 °C, 60 min	8a , 26%	20% of unidentified admixtures
29	NEt ₃ (1.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (2 mL), MW: 80°C/70 min	8a , 20%	–
30	NEt ₃ (7.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (2 mL), r.t., 48h	8a , 24%	–
31	K ₂ CO ₃ (2.0 equiv), DMF (3.5 mL), r.t., 6 days	8a , 74%	50% of unidentified admixture
32	NaOH (2.0 equiv), H ₂ O (3.0 mL), r.t., 48h	13a , 17%	50% of 11a
33	<i>t</i> -ButOK (2.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (4.0 mL), r.t., 4.5h	13a , 42%	25% of 8a , 5% of 11a , unidentified admixtures
34	MeONa (2.0 equiv), MeOH (3 mL), r.t., 3.5h	13a , 44%	–
35	MeONa (2.0 equiv), MeOH (3 mL), MW: 100°C/25 min	13a , 34%	–

^aThe yield of the crude product accounted for the expected product specified in the table.

^bThe admixture content defined by ¹H NMR of the crude product.

Reactions involving various β -ketoesters

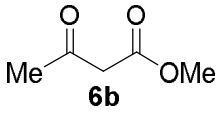
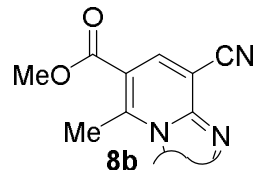
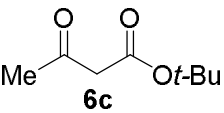
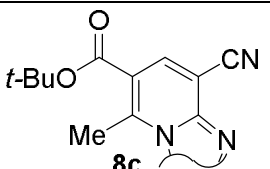
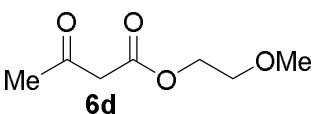
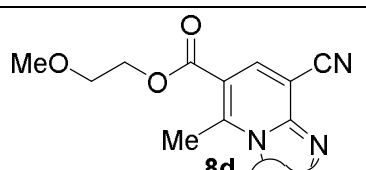
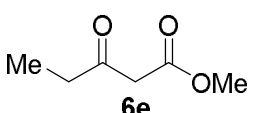
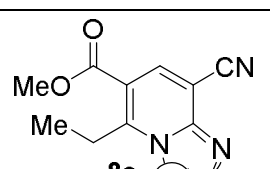
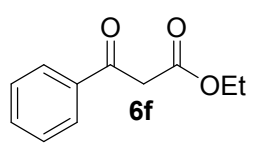
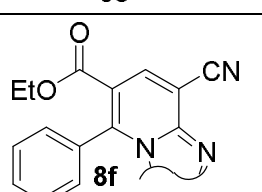
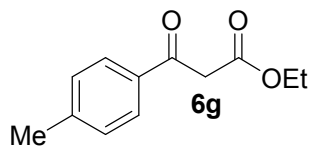
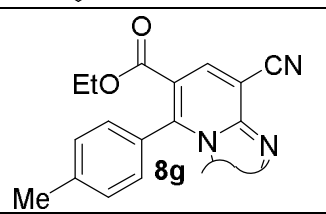
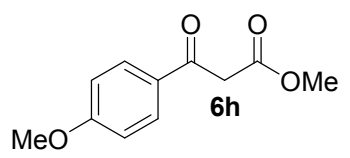
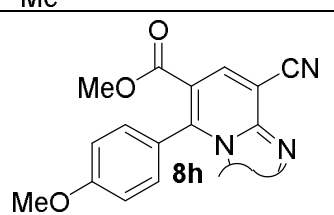
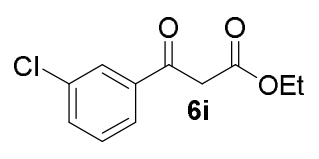
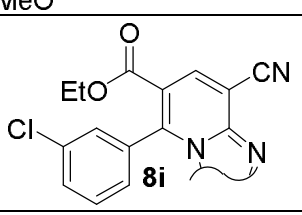
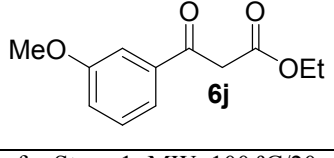
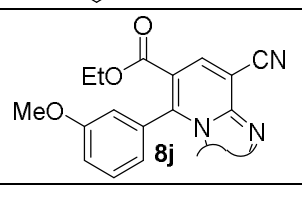
Based on our results obtained with ethyl acetoacetate **6a**, we further used different other β -ketoesters **6b-j** in similar one-pot transformations. From the initial experiments on this research stage it became clear that the reaction outcome strongly depends on the nature of the starting β -ketoester and requires additional optimization steps to obtain an individual product with a reasonable yield. Thus, the progress of reactions was monitored by TLC, and the reaction times and temperatures under microwave heating were tuned to ensure the disappearance of the initial nitrile **4** (Table 2). The isolated yields over two reaction steps were generally moderate, a good yield (51%, Entry 8) was achieved only in the case of ethyl 3-(3-chlorophenyl)-3-oxopropanoate (**6i**). At the same time the yields for other aromatic β -ketoesters were lower, especially for those ones containing electron donating substituents in aromatic ring (**6g**, **6h**, and **6j**, Entries 6, 7 and 9). Such influence of the donating substituents can be rationalized as increasing the electron density on the ketone carbon atom that should decrease the electrophilic properties of the carbonyl group. An attempt was made to carry out the reaction between enamine **7f** and nitrile **4** in glacial acetic acid [19] under reflux conditions. After 1.5 h the reaction was complete (TLC-control) resulting in the same product **8f** isolated in lower yield (21%, compare with Entry 5).

Table 2. Synthesis of compounds **8b-j**.

Stage 1: **2** (1.0 equiv), MW: 100°C/10 min

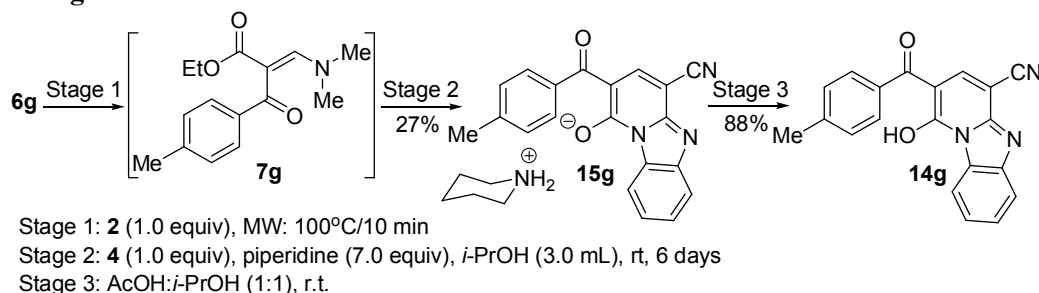
Stage 2: **4** (1.0 equiv), piperidine (1.0 equiv), *i*-PrOH (2.0 mL), MW: see Table 2

Continuation of table 2.

Entry	Initial β -ketoester	Stage 2, MW conditions	Product	Yield
1	 6b	100°C/45 min	 8b	21%
2	 6c	100°C/45 min	 8c	32%
3	 6d	100°C/45 min	 8d	22%
4	 6e	80°C/115 min	 8e	26%
5	 6f	100°C/50 min	 8f	30%
6	 6g	100°C/60 min	 8g	20%
7	 6h	80°C/120 min ^a	 8h	10%
8	 6i	100°C/40 min	 8i	51%
9	 6j	100°C/70 min	 8j	19%

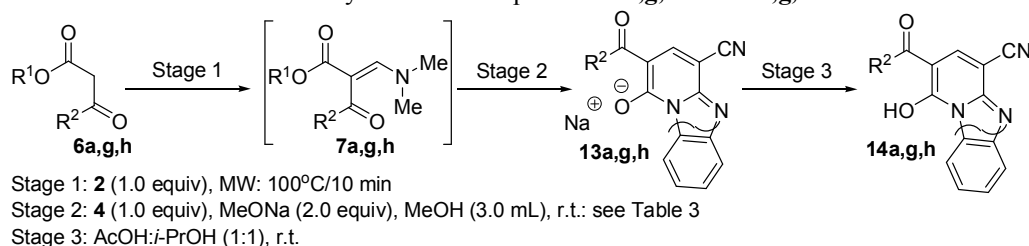
^aConditions for Stage 1: MW: 100 °C/20 min

Interestingly, in contrast to ethyl acetoacetate (Table 1, Entry 18) in the case of β -ketoester **6g** a room temperature transformation catalyzed by piperidine excess resulted in formation of piperidinium salts **15g** (Scheme 2). In the case of ethyl acetoacetate such heterocyclization involving the ester group was accomplished in the presence of MeONa as much stronger base than piperidine (**6a** \rightarrow **13a**, Table 1, Entry 34). It can be presumed that the decreased reactivity of the carbonyl group in **7g** is due to the influence of electron donating methyl substituent in the aromatic ring (see above) that may result in the manifestation of the competing cyclization process involving the ester group. However, we could not isolate or even detect formation of such salts or any other product in similar reaction of **6h** (with electron donating substituent, OMe) proceeded for 15 days. Thus, the reasons for the increased stability of salt **15g** are not obvious.



Scheme 2.

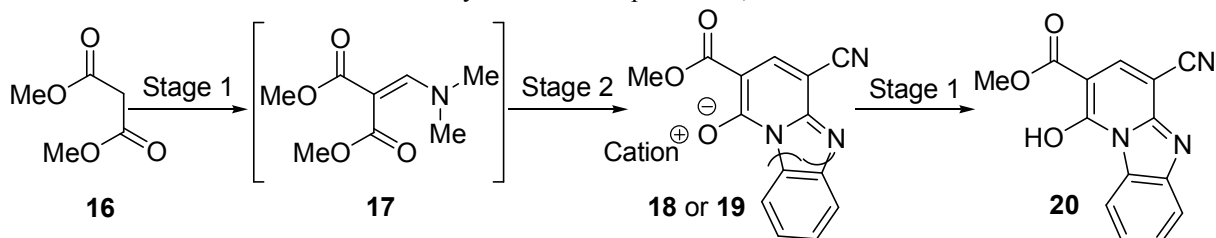
The products of the alternative heterocyclization were obtained for the selected representatives of β -ketoesters **6a,g,h** at room temperature in the presence of sodium methylate as it is shown in Table 3. The resulting sodium salts **13a,g,h** precipitated from the reaction mixtures. Their neutralization by acetic acid resulted in formation of novel compounds **14a,g,h**.

Table 3. Synthesis of compounds **13a,g,h** and **14a,g,h**

Entry	Initial β -ketoester	Stage 2	Stage 2: Product and Yield	Stage 3: Product and Yield
1		3.5h		
2		6 days		
3		8 days		

In the case of dimethyl malonate **16** the second stage was carried out at room temperature in the presence of piperidine or MeONa catalysts, and for both conditions the corresponding salts **18** and **19** were obtained in moderate yields (Table 4). Their acidification with AcOH in *i*-PrOH gave the neutral product **20**.

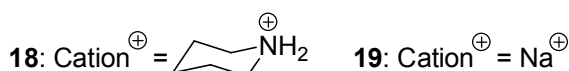
Table 4. Synthesis of compounds **18**, **19** and **20**.



Stage 1: **2** (1.0 equiv), MW: 100°C/10 min

Stage 2: **4** (1.0 equiv), see Table 4

Stage 3: AcOH:*i*-PrOH (1:1), r.t.

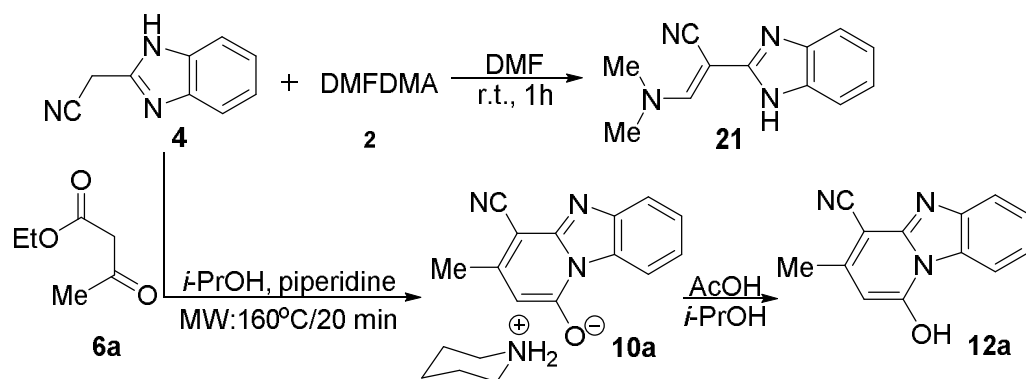


Entry	Initial diester	Stage 2	Stage 2: Product and Yield	Stage 3: Yield
1.		piperidine (7.0 equiv), <i>i</i> -PrOH (3.0 mL), r.t., 6 days	 18 24%	27%
2.	16	MeONa (2.0 equiv), MeOH (3.0 mL), r.t., 13 days	 19 44%	15%

Thus, the studied two-stage one-pot interaction allowed synthesis of individual products of different types in one-pot format. All products were obtained as precipitates with fast and facile isolation in moderate yields. Analysis of the filtrates by means of ¹H NMR method for the selected reaction mixtures in the case of ethyl acetoacetate **6a** showed that the formation of the by-product **12a** due to decomposition of enamine **7a** is the main competing process. This transformation prevailed at elevated temperatures (Table 1, Entries 23, 24), whereas at lower temperatures formation of unidentified admixtures was also observed (Table 1, Entries 25, 26). The filtrate analysis for the reactions of other β-ketoesters showed similar situation. In the case of starting β-ketoesters **6c** and **6b** the salt **10a** was detected, whereas in case **6e** the formation of corresponding pure by-product **12e** was observed (Table 2, Entries 1, 2, 4).

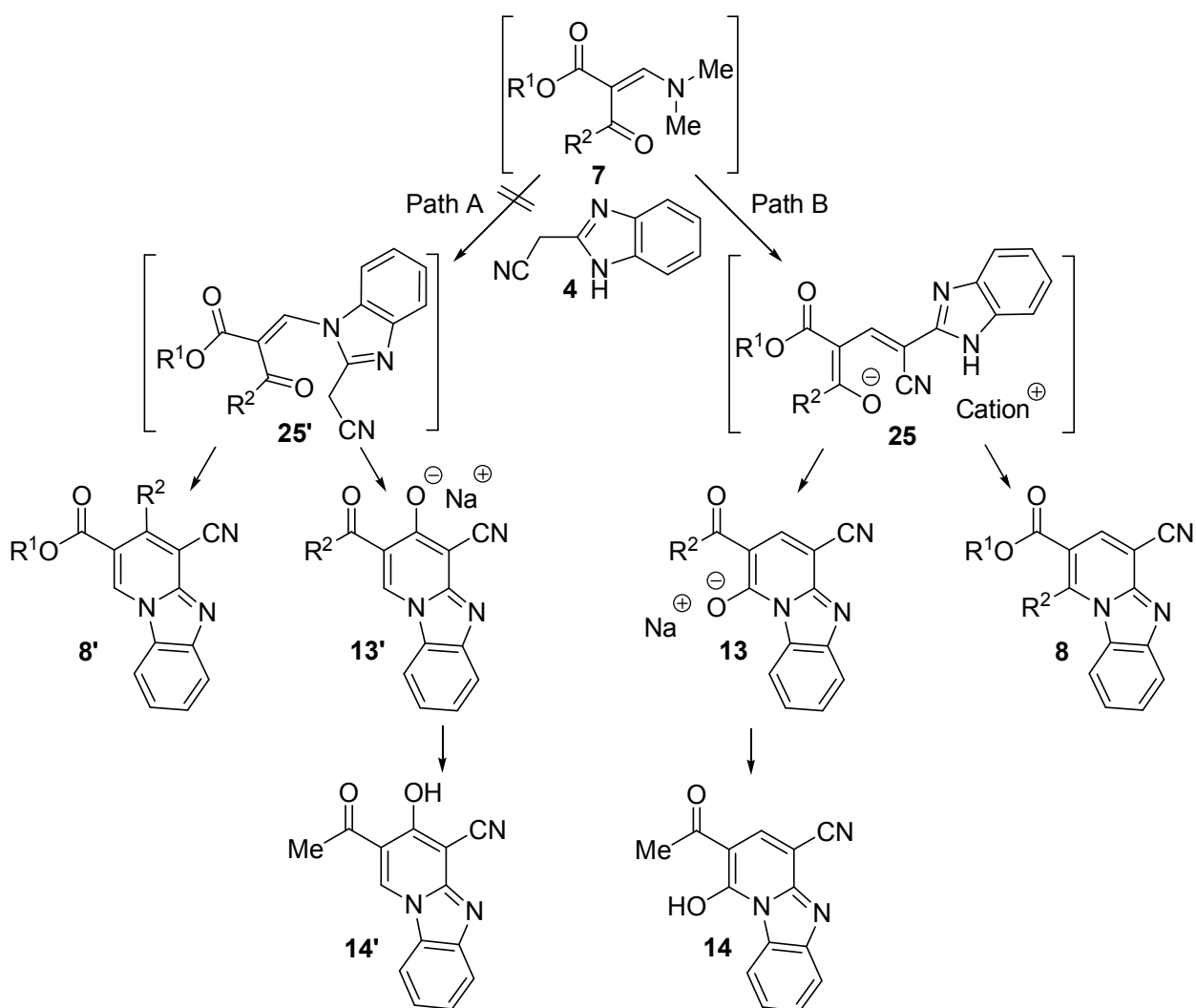
Determination of the product structure

To determine the origin of the main admixture two possible by-products **21** and **12a** were synthesized in two-component reactions of the starting reagents **4** and **6a** (Scheme 3). From the comparison of ¹H NMR spectra of the obtained samples with spectra of the studied reaction product obtained at 160°C (Entry 15, Table 1) we assumed that compound **10a** often accompanied the formation of the main product **8a**, but the formation of the possible by-product **21** has never been detected in the studied reaction mixtures.



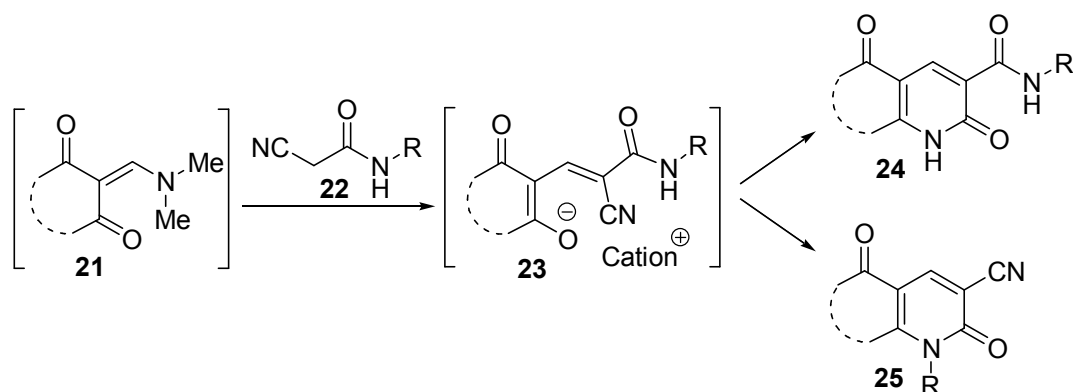
Scheme 3.

However, the formation of two different structures in the course of the above described reactions is possible following two alternative reaction mechanisms (Paths A and B, Scheme 4).



Scheme 4.

In the earlier papers of our group [8, 10] enamines **21** were shown to react with N-substituted cyanoacetamides **22** via intermediate formation of resonance-stabilized enolates **23** (Scheme 5) similarly to Path B (Scheme 4). The intermediates **23** were isolated as precipitates and their structure was defined in X-ray diffraction study [9].



Scheme 5.

In addition the condensation of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds of type **1** with DMFDMA **2** and 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile **4** (Scheme 1) resulted in selective formation of cyanides **5** and our attempts to isolate other types of reaction products by variation of reaction conditions were unsuccessful [18]. Based on these considerations we assume that the main product obtained in the presence of piperidine (Tables 1,2) is formed by Path B (Scheme 4) and formulated as **8**.

Routine spectral data can not allow the unambiguous structural assignment for the by-product, and the products of the alternative reaction, and structural pairs: **8** and **8'**, **13** and **13'**, **14** and **14'** have to be distinguished using the additional spectral study.

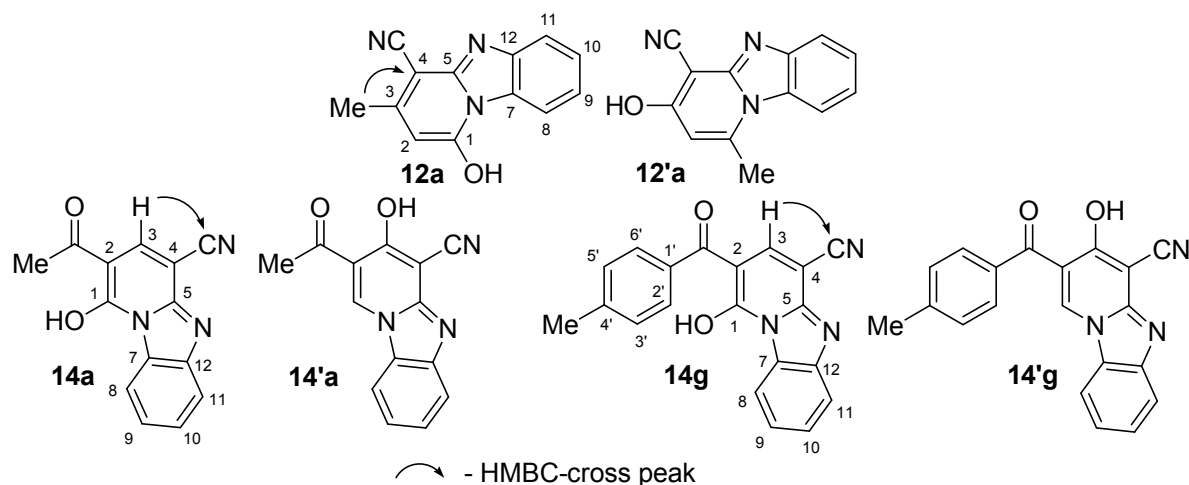


Figure 1. Distinction of the regioisomers of the obtained products

To resolve this structural issue for the main by-product (**12** or **12'**) and the product of alternative direction (**14** or **14'**) we used APT, HSQC and HMBC methods for representatives **12a**, **14a** and **14g**. In HMBC spectrum of the main by-product (Figure 2) the expected correlations for **12a** between the signals of the methyl group protons and the quaternary 4-C carbon signal was observed that proves the close disposition of the methyl group and pyridine carbon in position 4, which is impossible for **12'a**. For **14a** and **14g**, (Figures 3 and 4) HMBC correlation between the 4-CH proton signal and the carbon signal of the CN group, clearly showed the close disposition of the nitrile group with the mentioned proton strongly supporting the suggested structures **14a** and **14g**.

Conclusion

The studied one-pot two-stage interaction of acyclic β -ketoesters, DMFDMA and 2-cyanomethylbenzimidazole **4** was found to have low regioselectivity and give unambiguous results. The piperidine catalyzed process results in formation of esters **8** due to heterocycle ring closure with participation of β -ketoester keto group and the benzimidazole amino function. In the presence of a stronger base, MeONa, the ring closure involves the ester group of **6** and benzimidazole nitrogen

atom. Both reactions follow Path B (Scheme 4), and in our opinion, after the formation of intermediate **25** in the presence of piperidine (for the most cases) the benzimidazole nitrogen atom attacks the keto group of the β -ketoester fragment as a relatively softer electrophilic center compared to the competing ester function to form compounds **8**. The change of the reaction direction in the presence of an excess of the strong base (MeONa) can be rationalized by the effect of two unidirectional factors. In this medium deprotonation or even double deprotonation of the intermediate **25** is probably possible, and the enolate formation is worsened significantly the hydroxyl group properties as a leaving group. Moreover, in accordance with HSAB theory, the formed much harder nucleophile (benzimidazole N⁻) would attack the harder electrophilic center, the ester group to form compounds **14**. The side products of a type **12** are formed due to decomposition of the intermediate enamine **7** at the reaction conditions returning the initial ester **6a** with its consequent reaction with **4**.

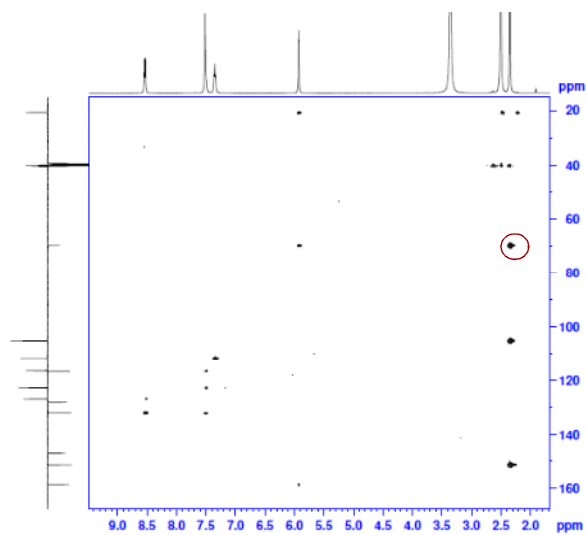


Figure 2. HMBC spectrum fragment for compound **12a** (APT and ^1H NMR spectra were laid out on the vertical and horizontal axis, correspondingly).

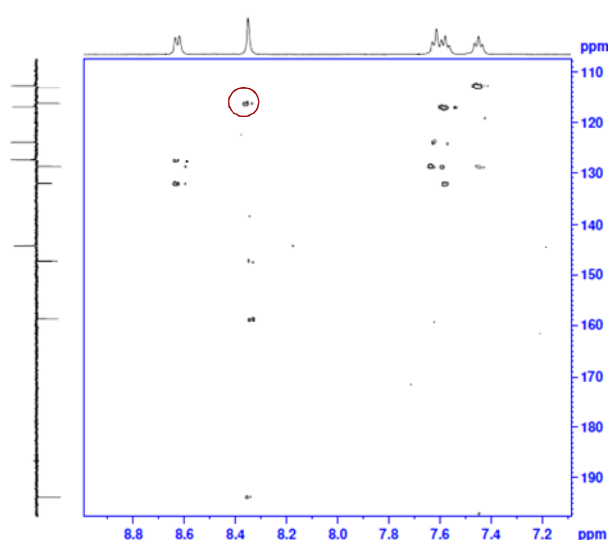


Figure 3. HMBC spectrum fragment for compound **14a** (APT and ^1H NMR spectra were laid out on the vertical and horizontal axis, correspondingly).

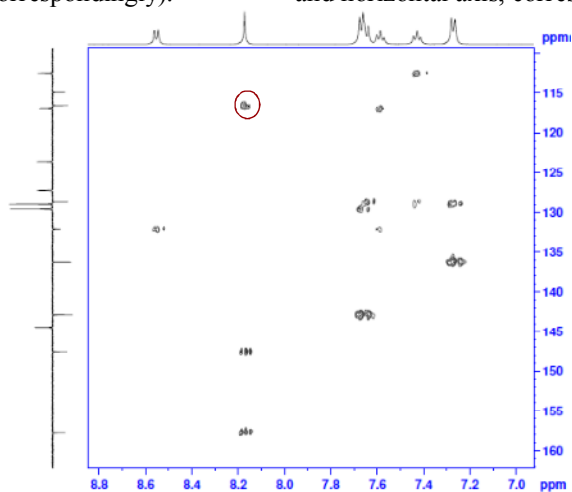


Figure 4. HMBC spectrum fragment for compound **14g** (APT and ^1H NMR spectra were laid out on the vertical and horizontal axis, correspondingly).

Experimental section

General information

The structure of all the obtained compounds was confirmed using ^1H NMR spectroscopy. Selected representatives were analyzed by means of IR spectroscopy, mass-spectrometry, LC-MS and elemental analysis, ^{13}C NMR, APT NMR as well as HSQC and HMBC correlation NMR spectroscopy. NMR spectra were recorded on a *Bruker Avance drx 500MHz* (126MHz for ^{13}C NMR; Bruker Spectrospin

Ltd., Coventry, United Kingdom), *Varian MR 400MHz* spectrometer (100MHz for ^{13}C NMR), and *Varian Mercury VX 200MHz* (Varian Inc., Palo Alto, CA) using DMSO-d_6 as a solvent and residual solvent signal as the reference (TMS scale). IR spectra were recorded on a *Perkin Elmer Spectrum One* FTIR spectrometer (PerkinElmer, Inc., Shelton, CT) (in KBr pellets). Mass spectra were recorded on a *Varian 1200L GC-MS* instrument with the use of direct exposure probe method with 70 eV EI ionization. LC-MS analyses were carried out with the use of chromatographic/mass-spectrometric system, which consist of HPLC chromatograph equipped with diode matrix and mass-selective detector, in the atmospheric pressure chemical ionization (negative or positive APCI) mode, simultaneous scanning of positive ions in mass diapason 80–1,000 m/z. Elemental analysis was performed on a *EuroVector EA-3000* instrument. Melting points were measured in open capillary tubes and are uncorrected. Microwave experiments were carried out using the *EmrysTM Creator EXP* from Biotage (Uppsala, Sweden) in sealed microwave process vials (for maximum 2.5 mL of the reaction mixture) utilizing the “High” absorbance level (150W maximum power) and a monomode *Anton Paar Monowave 300* microwave reactor (2.45 GHz) in G4 (for maximum 2.5 mL of the reaction mixture) microwave process vials. Reaction times under microwave conditions correspond to the time of reaction mixture was kept at the designated temperature. After completion of the reaction, the vial was cooled to 50°C by air jet cooling. Reaction temperatures were monitored by an IR sensor. All reagents including β -ketoesters **6a-j**, dimethyl malonate **16** and 2-cyanomethylbenzimidazole **4** and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification.

General procedure for preparation of 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylates (8a-j). Enamines **7a-j** were obtained by reaction of neat β -ketoesters **6a-j** (2.5 mmol) with DMFDMA (297 mg, 2.5 mmol) heated under microwave irradiation at 100°C during 10 min (20 min for enamine **7h**). Than 2-cyanomethylbenzimidazole **4** (393 mg, 2.5 mmol), piperidine (1.0 equiv, 2.5 mmol, 213 mg) and 2.0 mL of *i*-PrOH were added to the obtained mixture. The vial was encapsulated and heated again under microwave irradiation (Table 2). After cooling, the precipitate obtained was filtered off and washed with Et_2O or *t*-BuOMe, then dried on air. For **8h** the product was isolated from the filtrate that was evaporated in vacuum, and than diluted with 10.0 mL of cold *i*-PrOH, the precipitate obtained was filtered off, washed with *i*-PrOH, then dried on air.

Procedure for preparation of piperidin-1-ium 4-cyano-2-(4-methylbenzoyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (15g) and piperidin-1-ium 4-cyano-2-(methoxycarbonyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (18). Enamines **7g** and **17** were obtained by reaction of neat β -ketoesters **6g** or dimethyl malonate **16** (2.5 mmol) with DMFDMA (297 mg, 2.5 mmol) under microwave heating to 100°C during 10 min. Than 2-cyanomethylbenzimidazole **4** (393 mg, 2.5 mmol), piperidine (7.0 equiv, 17.5 mmol, 1.488 g) and 3.0 mL of *i*-PrOH were added to the obtained mixture, which further was stirred at room temperature during 6 days. The precipitate obtained was filtered off and washed with Et_2O or *t*-BuOMe, then dried on air.

General procedure for preparation of sodium 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olates (13a,g,h) and sodium 4-cyano-2-(methoxycarbonyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (19). Enamines **7a,g,h** were obtained by a reaction of neat β -ketoester **6a,g,h** (2.5 mmol) with DMFDMA (297 mg, 2.5 mmol) under microwave heating at 100°C during 10 min. Then 2-cyanomethylbenzimidazole **4** (393 mg, 2.5 mmol) and freshly prepared solution of MeONa (2.0 equiv) in 3.0 mL of MeOH (solution of 0.115g of Na in 3.0 mL of MeOH) were added to the obtained mixture, which further was stirred at room temperature (time for each case is given in Tables 3 and 4). The precipitate obtained was filtered off, washed with corresponding solvent (**13a** with MeOH, **13h** with *t*-BuOMe, **13g** and **19** with CH_3CN) and dried on air.

General procedure for preparation of 1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitriles (14a,g,h) and methyl 4-cyano-1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (20). 1.0 mL of *i*-PrOH and 1.0 mL of glacial acetic acid were added to isolated products **13a,g,h**, **15g**, **19** (100 mg), than stirred at room temperature for 1h, precipitated solid was filtered off, washed with water, dried on air.

Procedure for preparation of piperidin-1-ium 4-cyano-3-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (10a). Ethyl acetoacetate **6a** (325 mg, 2.5 mmol), 2-cyanomethylbenzimidazole **4** (393 mg, 2.5 mmol) and 0.8 mL of *i*-PrOH were mixed. The vial was encapsulated, and the reaction mixture was heated under microwave irradiation at 160°C during 20 min. After cooling under stirring,

the product was upsetted with water; precipitate obtained was filtered off and washed with water, then dried on air. Yield 42% (323 mg).

Procedure for preparation of 1-hydroxy-3-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitrile (12a). Isolated product **10a** (100 mg), 1.0 mL of *i*-PrOH and 1.0 mL of glacial acetic acid were mixed, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, precipitated solid was filtered off, washed with water, dried on air. Yield 81% (58 mg).

Procedure for preparation of 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(dimethylamino)acrylonitrile (21). 2-Cyanomethylbenzimidazole **4** (393 mg, 2.5 mmol), DMFDMA (297 mg, 2.5 mmol) and 1.0 mL of DMF were mixed and stirred at room temperature for 12 h, precipitated solid was filtered off, washed with *i*-PrOH, dried on air. Yield 71% (375 mg).

Ethyl 4-cyano-1-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8a). Pale yellow solid. Yield 37%. Mp 221°C. Anal. calcd. for C₁₆H₁₃N₃O₂: C, 68.81; H, 4.69; N, 15.05. Found: C, 68.91; H, 4.72; N, 15.08; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.40-7.54 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 1H), 7.88-7.02 (m, 1H), 8.33-8.47 (m, 1H), 8.51 (s, 1H); ¹³C NMR, APT, HSQC (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.5 (CH₃CH₂O), 19.3 (CH₃), 62.2 (CH₃CH₂O), 98.8 (C-4), 113.1 (CN), 113.4 (C-7), 117.8 (C-2), 119.3 (CH, C-8), 120.2 (CH, C-11), 121.3 (CH, C-9), 127.2 (CH, C-10), 131.0 (C-5), 138.3 (C-3), 141.2 (C-12), 164.9 (C-1), 191.0 (C=O); MS: (70eV, electron impact) *m/z* 279 (M⁺); LC-MS: purity 100%, *m/z* (APCI, pos.) 280 (M+H⁺); IR (KBr), ν : 3420, 2981, 2230, 1716, 1625, 1592, 1366, 1235, 1067, 1031, 754 cm⁻¹.

Methyl 4-cyano-1-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8b). Pale beige-yellow solid. Yield 21%. Mp 200-205°C (decomp.). Anal. calcd for C₁₈H₁₇N₃O₂: C, 67.92; H, 4.18; N, 15.84. Found: C, 68.06; H, 4.15; N, 15.89; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.39 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.59-7.7 (m, 1H), 7.9-7.99 (m, 1H), 8.8-8.47 (m, 1H), 8.5 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 19.3, 53.3, 97.88, 97.90, 113.1, 115.6, 117.8, 120.18, 120.22, 120.23, 123.1, 127.3, 131.0, 138.3, 165.3; LC-MS: purity 96.7%, *m/z* (APCI, pos.) 266 (M+H⁺); IR (KBr), ν : 3432, 3086, 2925, 2227, 1723, 1435, 1363, 1241, 1203, 1066, 752, 735 cm⁻¹.

Tert-butyl 4-cyano-1-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8c). Pale yellow solid. Yield 36%. Mp 287°C. Anal. calcd for C₁₈H₁₇N₃O₂: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67. Found: C, 70.42; H, 5.55; N, 13.69; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.59 (s, 9H), 3.36 (s, 3H), 7.38-7.53 (m, 1H), 7.55-7.72 (m, 1H), 8.30-8.44 (m, 1H), 8.45 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 19.2, 28.23, 28.25, 28.3, 92.4, 120.20, 120.23, 123.0, 123.3, 125.3, 127.2, 143.46, 143.47, 143.7, 148.8, 151.6, 187.2; MS: (70eV, electron impact) *m/z* 307 (M⁺); LC-MS: purity 97.17%, *m/z* (APCI, pos.) 308 (M+H⁺); IR (KBr), ν : 3421, 2976, 2932, 2231, 1954, 1819, 1717, 1627, 1593, 1369, 1247, 1168, 1154 cm⁻¹.

2-Methoxyethyl 4-cyano-1-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8d). Yellow solid. Yield 21%. Mp 152-153°C Anal. calcd for C₁₈H₁₇N₃O₂: C, 66.01; H, 4.89; N, 13.58. Found: C, 66.14; H, 4.81; N, 13.59; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.32 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.63-3.73 (m, 2H), 4.36-4.51 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 1H), 7.57-7.69 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 8.34-8.50 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 19.3, 58.6, 65.0, 70.1, 97.9, 113.1, 115.6, 117.8, 120.2, 123.1, 127.2, 130.9, 138.2, 145.3, 146.0, 152.1, 164.9; LC-MS: purity 97.42%, *m/z* (APCI, pos.) 310 (M+H⁺); IR (KBr), ν : 3436, 2926, 2230, 1717, 1624, 1591, 1363, 1235, 1066, 1035, 754 cm⁻¹.

Methyl 4-cyano-1-ethylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8e). Beige-yellow solid. Yield 26%. Mp 224-225°C (decomp.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.79 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.47-7.58 (m, 1H), 7.61-7.72 (m, 1H), 7.93-8.04 (m, 1H), 8.23-8.36 (m, 1H), 8.52 (s, 1H).

Ethyl 4-cyano-1-phenylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8f). Yellow solid. Yield 30%. Mp 273 °C (decomp.). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 4.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.89-6.07 (m, 1H), 6.92-7.14 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.54-7.82 (m, 5H), 7.83-7.95 (m, 1H), 8.53(s, 1H).

Eethyl 4-cyano-1-(*p*-tolyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8g). Pale yellow solid. Yield 20%. Mp 248°C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.91-6.06 (m, 1H), 6.97-7.14 (m, 1H), 7.38-7.59 (m, 5H), 7.83-7.98 (m, 1H), 8.61 (s, 1H).

Methyl 4-cyano-1-(4-methoxyphenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8h). Pale green-yellow solid. Yield 10%. Mp 269°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.61(s, 1H), 3.91 (s, 1H), 5.91-6.11 (m, 1H), 7.01-7.16 (m, 1H), 7.16-7.96 (m, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.88-7.96 (m, 1H) 8.64 (s, 1H).

Ethyl 1-(3-chlorophenyl)-4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8i). Yellow solid. Yield 51%. Mp 272°C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.81-6.04 (m, 1H), 7.05-7.23 (m, 1H), 7.46-7.65 (m, 2H), 7.66-7.88 (m, 3H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.69 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.9, 61.8, 115.3, 120.6, 123.0, 127.3, 127.7, 128.9, 130.5, 131.0, 131.7, 134.9, 138.5, 145.4, 145.5, 145.6, 145.7, 146.4, 146.6, 163.7, 163.8; LC-MS: purity 100%, *m/z* (APCI, pos.) 376 (M+H⁺); IR (KBr), *v*: 3415, 3063, 2980, 2235, 1712, 1445, 1373, 1318, 1253, 1229, 1017, 759, 735 cm⁻¹.

Ethyl 4-cyano-1-(3-methoxyphenyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (8j). Yellow solid. Yield 21%. Mp 218°C (decomp.). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.87-6.05 (m, 1H), 7.02-7.34 (m, 4H), 7.44-7.65 (m, 2H), 7.85-7.96 (m, 1H), 8.63 (s, 1H).

Piperidin-1-ium 4-cyano-3-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (10a). Dark beige solid. Yield 42%. Mp 240-245 °C decomp. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.44-1.7 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 6.90-7.05 (m, 1H), 7.14-7.29 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 1H), 8.35-8.51 (m, 1H).

1-Hydroxy-3-methylbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitrile (12a). Pale beige solid. Yield 34%. Mp >270°C decomp. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.32 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 2H), 8.41-8.61 (m, 1H), 13.55 (br.s., 1H) ¹³C NMR, APT, HSQC, HMBC (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 20.8 (CH₃), 69.9 (C-4), 105.4 (CH, C-2), 111.9 (CH, C-11), 116.7 (CH, C-8), 118.0 (CN), 123.1 (CH, C-9), 126.8 (CH, C-10), 128.2 (C-7), 132.0 (C-12), 146.9 (C-5), 151.4 (C-3), 158.7 (C-1).

Sodium 2-acetyl-4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (13a). Pale pink solid. Yield 44%. >300 °C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.53 (s, 3H), 7.08-7.25 (m, 1H), 7.26-7.42 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.47-8.64 (m, 1H).

Sodium 4-cyano-2-(4-methylbenzoyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (13g). Beige-yellow solid. Yield 37%. Mp >305°C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.35 (s, 3H), 7.02-7.24 (m, 2H), 7.24-7.41 (m, 1H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.30-8.55 (m, 1H).

2-Acetyl-1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitrile (14a). Pale beige solid. Yield 33%. Mp 221°C. Anal. calcd for C₁₈H₁₇N₃O₂: C, 66.93; H, 3.61; N, 16.73. Found: C, 67.06; H, 3.59; N, 16.76; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.57 (s, 3H), 7.39-7.50 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.55-8.74 (m, 1H); ¹³C NMR, APT, HSQC, HMBC (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 31.1 (CH₃), 72.3 (C-4), 112.8 (CH, C-11), 113.2 (C-2), 116.4 (CH, C-8), 117.1 (CN), 124.0 (CH, C-9), 127.4 (CH, C-10), 128.9 (C-7), 132.2 (C-5), 144.4 (CH, C-3), 147.4 (C-12), 158.9 (C-1), 193.8 (C=O); MS: (70eV, electron impact) *m/z* 251 (M⁺); LC-MS: purity 100%, *m/z* (APCI, pos.) 252 (M+H⁺); IR (KBr), *v*: 3383, 3124, 3059, 2999, 2878, 2218, 1927, 1894, 1695, 1637, 1545, 1487, 1300 1251, 1237, 971, 775, 761 cm⁻¹.

1-Hydroxy-2-(4-methylbenzoyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitrile (14g). Wight solid. Yield 22%. Mp 310-312°C (decomp.). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.36 (s, 3H), 7.18-7.34 (m, 2H), 7.35-7.47 (m, 1H), 7.51-7.71 (m, 4H), 8.16 (s, 1H), 8.47-8.61 (m, 1H); ¹³C NMR, APT, HSQC, HMBC (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ 21.7 (CH₃), 71.0 (C-4), 112.6 (CH, C-11), 115.0 (C-2), 116.8 (CN), 117.0 (CH, C-8), 123.7 (CH, C-9), 127.4 (CH, C-10), 128.9 (C-1), 129.1 (2CH, C-3', C-5'), 129.7 (2CH, C-2', C-6'), 132.3 (C-7), 136.4 (C-5), 142.9 (C-4'), 144.5 (CH, C-3), 147.7 (C-12), 157.9 (C-1), 192.5 (C=O); LC-MS: purity 100%, *m/z* 328 (APCI, pos.) (M+H⁺); IR (KBr), *v*: 3430, 3131, 3069, 2997, 2951, 2871, 2810, 2743, 2345, 2226, 1923, 1869, 1803, 1687, 1634, 1548, 1487, 1256, 1236, 785, 761 cm⁻¹.

1-Hydroxy-2-(4-methoxybenzoyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitrile (14h). Wight solid. Yield 18%. Mp 289°C. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.83 (s, 3H), 6.92-7.06 (m, 2H), 7.34-7.48 (m, 1H), 7.51-7.68 (m, 2H), 7.70-7.83 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.49-8.62 (m, 1H); LC-MS: purity 100%, *m/z* (APCI, pos.) 344 (M+H⁺).

Piperidin-1-ium 4-cyano-2-(4-methylbenzoyl)benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olate (15g). Yield 34%. Mp 114-115°C. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.75 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 4H), 7.04-7.14 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.2 (br. s., 2H), 8.34-8.44 (m, 1H).

Methyl 4-cyano-1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylate (20). Purple solid. Yield 7%. Mp 280-282°C decomp. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (s, 1H), 7.38-7.70 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.57-8.72 (m, 1H).

2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-yl)-3-(dimethylamino)acrylonitrile (21). Yield 71%. Mp 224-226°C. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6) δ 3.34 (s, 3H), 6.94-7.09 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 11.91 (s, 1H).

References

1. J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 14 (2010), 371-382.
2. E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011), 6234-6246.
3. A. Dömling, W. Wang, K. Wang, Chemistry and biology of multicomponent reactions, *Chem. Rev.* 112 (2012), 3083-3135.
4. G. van der Heijden, E. Ruijter, R. V. A. Orru, Efficiency, diversity, and complexity with multicomponent reactions, *Synlett* 24 (2013), 666-685.
5. V. A. Chebanov, K. A. Gura, S. M. Desenko, Aminoazoles as key reagents in multicomponent heterocyclizations, *Top. Heterocycl. Chem.* 23 (2010), 41-84.
6. Y. V. Sedash, N. Yu. Gorobets, V. A. Chebanov, I. S. Konovalova, O. V. Shishkin, S. M. Desenko, Dotting the i's in three-component Biginelli-like condensations using 3-amino-1,2,4-triazole as a 1,3-binucleophile, *RSC Adv.* 2 (2012), 6719-6728.
7. V. A. Chebanov, S. M. Desenko, Multicomponent heterocyclization reactions with controlled selectivity (review), *Chem. Heterocycl. Comp.* 48 (2012), 566-583.
8. N. Yu. Gorobets, B. H. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kappe, Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries, *Tetrahedron* 60 (2004), 8633-8644.
9. S. A. Yermolayev, N. Yu. Gorobets, E. V. Lukinova, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, S. M. Desenko, An efficient synthesis of N1-substituted 2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxamide via enolate salts, *Tetrahedron* 64 (2008), 4649-4655.
10. S. A. Yermolayev, N. Yu. Gorobets, S. M. Desenko, Rapid three-step one-pot microwave-assisted synthesis of 2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile Library, *J. Comb. Chem.* 11 (2009), 44-46.
11. S. A. Yermolayev, N. Yu. Gorobets, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, N. E. Leadbeater, Pathways for cyclizations of hydrazine-derived 2-(2-cyanovinyl)-3-oxo-cyclohex-1-ene enolates, *Tetrahedron* 67 (2011), 2934-2941.
12. M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets, S. A. Yermolayev, V. V. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko, Application of stable fused dienolates for diversity oriented synthesis of 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chromene-3-carboxamides, *RSC Adv.* 2 (2012), 1106-1111.
13. M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets, O. A. Zhikol, S. M. Desenko, O. V. Shishkin, A quantum chemical approach towards understanding stability and tautomerism of 2-imino-2H-pyran derivatives, *RSC Adv.* 6 (2016), 52201-52211.
14. M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets, Synthesis of highly substituted 2-pyridones (microreview), *Chem. Heterocycl. Comp.* 52 (2016), 894-896.
15. S. G. Dzhavakhishvili, N. Yu. Gorobets, V. N. Chernenko, V. I. Musatov, S. M. Desenko, Synthesis of novel 3-(1,3-thiazol-2-yl)-7,8-dihydroquinoline-2,5(1*H*,6*H*)-diones, *Russ. Chem. Bull.* 57 (2008), 422-427.
16. K. M. Dawood, B. F. Abdel-Wahabb, Synthetic routes to benzimidazole-based fused polyheterocycles, *ARKIVOC* 1 (2010), 333-389.
17. K. M. Dawood, N. M. Elwan, B. F. Abdel-Wahab, Recent advances on the synthesis of azoles, azines and azepines fused to benzimidazole, *ARKIVOC* 2011, 111-195.
18. M. A. Vodolazhenko, A. E. Mykhailenko, N. Yu. Gorobets, S. M. Desenko, One-pot synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives in aqueous conditions, *J. Heterocycl. Chem.* 54 (2017), 753-757.

19. A. Z. A. Hassanien, M. H. Mohamed, S. A. S. Gohzlan, Aminomethylene ketones and enamines in heterocyclic synthesis: synthesis of functionally substituted pyridine, pyrazole, fused pyrimidine and fused [1,5]diazocine derivatives, J. Chem. Res. 2005 (2005), 440-445.

Поступила до редакції 6 листопада 2017 р.

М.А. Водолаженко, А.Е. Михайленко, Н.Ю. Горобец, С.М. Десенко. Двухстадийное одnoreакторное взаимодействие ациклических β-кетоефиров, ДМФДМА и 2-цианометилбензимидазола

Изучено одnoreакторное двухстадийное взаимодействие ациклических β-кетоефиров, диметилацетата N,N-диметилформамида (ДМФДМА) и 2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетонитрила. Под действием микроволнового излучения в 2-пропанолe в присутствии пиперидина оно приводит к образованию 4-цианобензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксилатов, тогда как при комнатной температуре в метаноле в присутствии метилата натрия образуются 1-гидроксибензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-4-карбонитрилы. Промежуточные енамины, которые образуются на первой стадии из β-кетоефиров и ДМФДМА, реагируют по метиленовой группе 2-цианометилбензимидазола с последующей гетероциклизацией. В присутствии пиперидина циклизация идет с участием атома азота бензимидазола и кетогруппы β-кетоефирного фрагмента, тогда как в присутствии сильного основания циклизация происходит по сложноефирной группе.

Ключевые слова: β-кетоестер, 2-цианометилбензимидазол, одnoreакторная гетероциклизация, ДМФДМА, микроволновое излучение.

М.О. Водолаженко, А.Є. Михайленко, М.Ю. Горобець, С.М. Десенко. Двостадійна одnoreакторна взаємодія ациклічних β-кетоестерів, ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолу.

Вивчено одnoreакторну двохстадійну взаємодію ациклічних β-кетоефірів, диметилацетату N,N-диметилформаміду (ДМФДМА) та 2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)ацетонітрила. Під дією мікрохвильового опромінення в 2-пропанолі в присутності піперидину вона призводить до 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-a]пиридин-2-карбоксилатів, тоді як при кімнатній температурі в метанолі у присутності метилату натрію спостерігається утворення 1-гидроксибензо[4,5]імідазо[1,2-a]пиридин-4-карбонітрilів. Проміжні енамини, які утворюються на першій стадії з β-кетоефірів та ДМФДМА, реагують за метиленовою групою 2-ціанометилбензімідазолу з наступною гетероциклізацією. У присутності піперидину циклізація іде з участю атому азоту бензімідазолу та кетогрупи β-кетоефирного фрагменту, тоді як у присутності сильної основи циклізація проходить за естерною групою.

Ключові слова: β-кетоестер, 2-ціанометилбензімідазол, одnoreакторна гетероциклізація, ДМФДМА, мікрохвильове опромінення.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

УДК 544.354.081.7: 54-438+543.422.3

INFLUENCE OF TETRABUTYLAMMONIUM BROMIDE AND SODIUM BROMIDE ON ACID-BASE PROPERTIES OF THYMOL BLUE IN WATER-ETHANOL MEDIUM**E.A. Reshetnyak, A.I. Rysukhina, N.N. Kamneva, K.V. Goloviznina**

For the first time the values of two acidity constants K_{a1} and K_{a2} of the sulfophthalein indicator thymol blue in water and water-ethanol (mass fraction of ethanol is 50%) solutions with and without addition of tetrabutylammonium bromide and a background electrolyte NaBr were determined. Spectrophotometry was chosen as a method of investigation and potentiometry was used to check the pH value in the solutions. It was found that the influence of tetrabutylammonium bromide on the pK_{a2} values (compared with aqueous solutions) of thymol blue in water and water-ethanol solutions correlated in sign with the effects that took place in micellar solutions of cationic surfactants for this indicator. Changes in the pK_{a1} value did not exceed a measurement error.

Keywords: thymol blue, acidity constant, water-ethanol solution, tetrabutylammonium bromide, background electrolyte, spectrophotometry, potentiometry.

Introduction

Thymol blue (2,2'-dimethyl-5,5'-diisopropylphenolsulphophthalein, TB) is an acid-base indicator, that is sufficiently studied and commonly used in analytical and physical chemistry practice. Thymol blue, along with other dyes, is used as a spectroscopic probe for investigating of medium effects [1-7]. It is known that transition from water to non-aqueous solvents, either to micellar solutions or similar media, causes a shift of protolytic equilibrium or leads to changes in values of the indicators (K_a) acidity constants. The value $\Delta pK_a = pK_a(\text{medium}) - pK_a^w(\text{water})$ is a quantitative characteristic of an influence of the indicator microenvironment in the chosen medium.

Different indicator systems based on dye solutions or sorbents with immobilized dyes are used as an express method to determine the pH of aqueous media; acid-base papers are best known to consumers [8,9]. Indicator papers that work in a "wide" pH range are prepared using water or water-alcohol solutions of indicator mixtures. These solutions can contain thymol blue. To improve the stability of immobilized indicators in sorbents, tetrabutylammonium bromide (TBAB) was added to the solutions of dyes [9]. The presence of a quaternary ammonium salt can cause a shift in the color transition of the indicator. A preliminary research into the indicator's behavior in the solution in the chosen conditions is necessary for prediction of acid-base properties of the dye in the sorbent phase.

The indicator thymol blue has two color transitions characterized by two acidity constants K_{a1} and K_{a2} . The schemes of protolytic equilibria are shown in Fig.1 ([4]). A molecule of an acid is red in color, hydroanion – yellow, anion – blue one.

A standard method of spectrophotometric determination of acidity constants is mostly used for investigation of acid-base properties of dyes under various conditions [10]. If the dissociation equilibrium of the indicator's acid form is represented by the equation $HR \rightleftharpoons R+H^+$, the formula for calculation of the logarithmic acidity constant is as follows:

$$pK_a = pH + \log \frac{A - A_R}{A_{HR} - A} \quad (1)$$

where A_R and A_{HR} are absorbances of conjugated forms of the indicator at a fixed wavelength, A – absorbance of the solution containing both the forms; the pH value of the solutions is determined by the potentiometric method.

In Table 1, some examples of the experimentally estimated values of the second acidity constant of thymol blue in aqueous micellar solutions of cationic surfactants at different values of ionic strength of the solutions (I) are collected. These results confirm regularities summarized in the literature [1,6,7]: the indicators' pK_a values decrease in the presence of micelles of cationic surfactants as compared with the values in water and increase when a background electrolyte is added to the micellar medium (references on the influence of TBAB on pK_{a1} and pK_{a2} of thymol blue were not found).

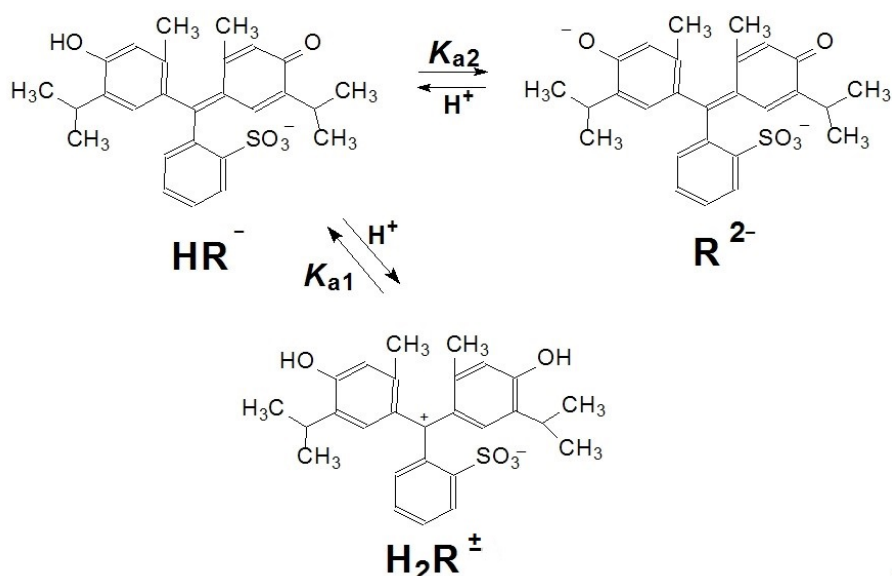


Figure 1. The scheme of protolytic equilibria of thymol blue.

Table 1. Values of the indices of the second acidity constant of thymol blue in water micellar solutions of cationic surfactants.

Surfactant	Conditions				pK_{a2}
	$c(\text{surfactant}), \text{mol/dm}^3$	Background electrolyte	$I, \text{mol/dm}^3$	$t^\circ\text{C}$	
cetyltrimethyl-ammonium bromide	0.003	KBr	0.011	20	8.90 [2]
	0.003	KBr	0.05	20	9.30 [2]
	0.01	NaBr	0.05	20	9.15 ± 0.05 [4]
	0.01	—	not stabilized	25	8.73 ± 0.03 [4]
	0.002	NaBr	0.05	25	9.60 [5]
ditetradecyldimethyl ammonium bromide	$5 \cdot 10^{-4}$	NaBr	0.01	25	8.90 ± 0.06 [6]
gemini 16-4-16 surfactants	$5 \cdot 10^{-4}$	NaBr	0.05	25	9.60 [6]
cetylpyridinium chloride	0.003	KCl	0.05	25	8.83 [1]
cetyltrimethyl-ammonium chloride	0.003	KCl	4.0	25	10.47 [3]

*In water solutions $pK_{a2} = 9.2$ ($I = 0$, [1,11]); 9.01 ($I = 0.01$, [11]); 8.90 ($I = 0.1$, [11]).

It is known that an increase in pK_{a2} i.e. a decrease of acid strength, is supposed to be observed when water is replaced by an organic or water–organic medium. Thus, pK_{a2} of thymol blue reaches the value of 13.1 in water–ethanol solution (91 mas % fraction of ethanol) [1].

The aim of this work was to investigate the influence of tetrabutylammonium bromide on acid-base properties of the indicator thymol blue in water and water–ethanol solutions (mass fraction of the alcohol 50%) in the presence of background electrolyte NaBr.

Experimental

Materials

In the present work, the chemicals were reagent or extra pure grade, all the solutions were prepared using distilled water. Stock solutions of thymol blue ($\sim 2 \cdot 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$) and TBAB (0.10 mol/dm^3) were prepared by dissolution of exactly weighed amounts in ethanol (96 mas % fraction). Aqueous of 1.00 mol/dm^3 NaBr solution was prepared using exactly weighed amount.

The values of $\text{pH} < 3.3$ in the working solutions were maintained by HCl additions, pH from 4.0 to 5.5 by an acetate buffer, from 6.0 to 8.0 by a phosphate buffer, from 8.2 to 10.5 by a borate buffer,

pH > 11 by NaOH solutions. The stock solution of alkali was prepared from a saturated NaOH solution using CO₂-free water and was kept protected from the atmosphere.

Apparatus

Absorption spectra of dye solutions were measured using KFK-3 and HITACHI U-2000 apparatus against water or water-ethanol reference solutions in 1 cm cuvette. The pH values of working solutions were determined by the potentiometric method using either a compensation scheme with uncertainty of ± 0.3 mV at (25.0 \pm 0.1) °C or pH meter-millivoltmeter pH-121 at room temperature. An Ag/AgCl electrode EVL-1M3 was chosen as a reference electrode and a glass electrode ESL-43-07 as an indicator one. Calibration of the optical path cell was carried out with standard aqueous buffer solutions. A correction $\Delta = -0.2$ units was applied for measured pH values of water-ethanol (50% mass fraction) solutions [12].

Procedure

The concentration of thymol blue was determined more precisely by spectrophotometric method taking into account the exact value of the molar absorptivity of the indicator in water solutions $\epsilon_{\max} = 3.6 \times 10^4$ dm³/(mol × cm) [1].

Water-alcohol solutions of the indicator (50 mas % fraction of ethanol) with fixed pH and ionic strength values were prepared in a flask with a volume capacity of 10 ml. Necessary volumes of the base solutions were placed into the flask using pipettes in the following order: TB solution, 96 % ethanol, TBAB solution, NaBr solution, and then made up by an aqueous buffer solution. Concentration of the indicator in all the solutions was 3.0×10^{-5} mol/dm³, and that of TBAB: 0.01 or 0.002 mol/dm³. The fixed value $I = 0.05$ mol/dm³ was maintained by adding the background electrolyte NaBr. The value of ionic strength was determined by the concentration of the components of buffer solutions or HCl in case of absence of the TBAB and NaBr salts.

Results and discussion

The scheme of acid-base conversion of thymol blue in ethanol and water-ethanol-solutions is supposed to be the same as in water (Figure 1, [1]).



It is well known that in a strongly acidic medium (pH < 0), the zwitter-ion H₂R[±] is readily protonated forming cation H₃R⁺ (fixed by sight and spectroscopically) [1,13]. Different authors report the pK_{a1} value to be about 1.6. Based on this value, pH range from 0.7 to 3.5 was chosen for studying zwitter-ion dissociation to hydroanion. The contribution of the equilibrium concentration of H₃R⁺ ion to total concentration of the indicator can be neglected in this acidity range [13].

Absorption spectra of the three forms of the indicator at different pH values in water (without TBAB and NaBr) and water-ethanol solutions (with TBAB and NaBr) are shown in Figures 2 and 3. Absorption spectra of the dye were similar to those obtained in other tested systems. The values of the wavelength in maxima of the absorption bands of all the forms (λ_{\max} , Table 2) are shifted insignificantly into a long wavelength spectrum band by 4-11 nm in water-ethanol solutions as compared with the water ones. This shift is typical for colored particles when a polar solvent is replaced by a less polar one; the value of $\Delta\lambda_{\max}$ also characterizes the medium effect [1].

For the experimental evaluation of the indicator's acidity constants under different conditions, the wavelengths were chosen where the light absorption of the dye strongly depends on pH: λ_{\max} of the zwitter-ion when studying the first step of dissociation and λ_{\max} of the anion R²⁻ when evaluating the second acidity constant.

Examples of the titration curves of water-ethanol solution of the indicator by hydrogen chloride solutions and alkali are shown in Figure 4. For calculating every logarithmic acidity constants according to Eq. 1, 8-10 experimental points on the sloping part of the curves were chosen. Averaged values are presented in Table 2.

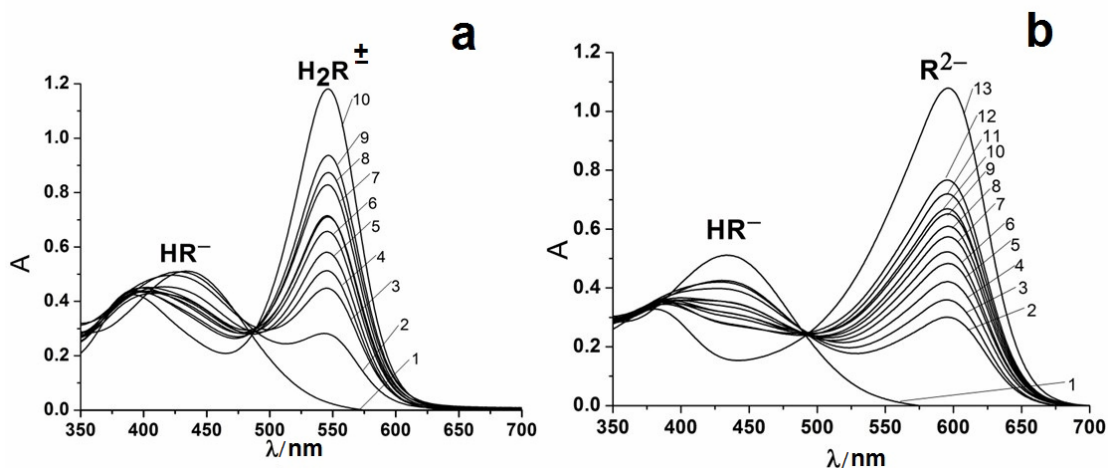


Figure 2. Absorption spectra of thymol blue at different pH values in water solutions with concentration of TB $3.2 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$:

a) pH: 1 – 5.00; 2 – 2.29, 3 – 2.00, 4 – 1.86, 5 – 1.74, 6 – 1.62, 7 – 1.57, 8 – 1.47, 9 – 1.28, 10 – 0.70.
 b) pH: 1 – 5.00; 2 – 8.63; 3 – 8.78; 4 – 8.85; 5 – 8.94; 6 – 9.05; 7 – 9.08; 8 – 9.20; 9 – 9.21; 10 – 9.26; 11 – 9.38; 12 – 9.43; 13 – 13.0.

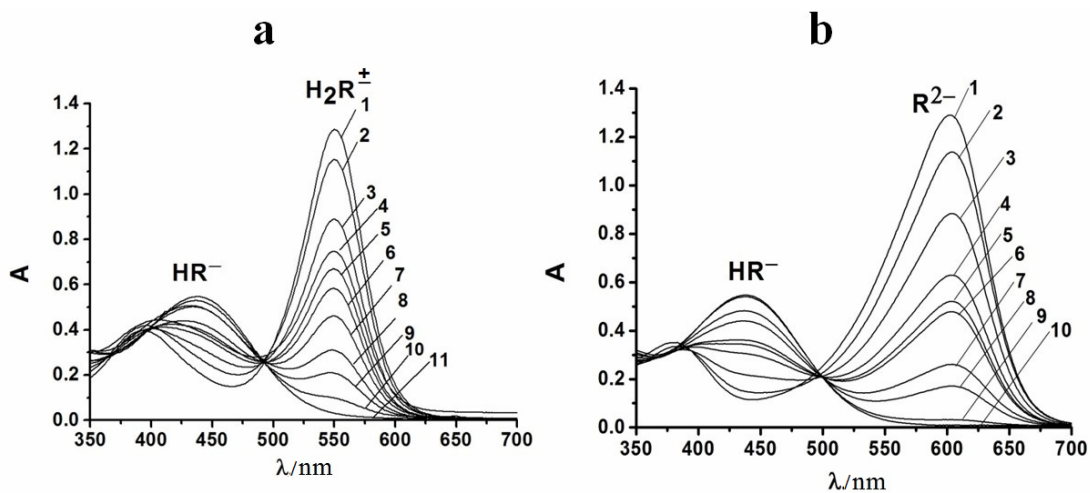


Figure 3. Absorption spectra of thymol blue at different pH values in water solutions with concentration of TB $3.2 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$, TBAB – 0.01 mol/dm^3 , NaBr ($I = 0.05 \text{ mol/dm}^3$):

a) pH: 1 – 1.00; 2 – 1.50, 3 – 1.68, 4 – 1.89, 5 – 1.96, 6 – 2.09, 7 – 2.27, 8 – 2.60, 9 – 2.79, 10 – 3.30, 11 – 5.00.
 b) pH: 1 – 13.00; 2 – 11.00; 3 – 10.80; 4 – 10.60; 5 – 0.43; 6 – 10.26; 7 – 10.01; 8 – 9.87; 9 – 8.94; 10 – 5.00.

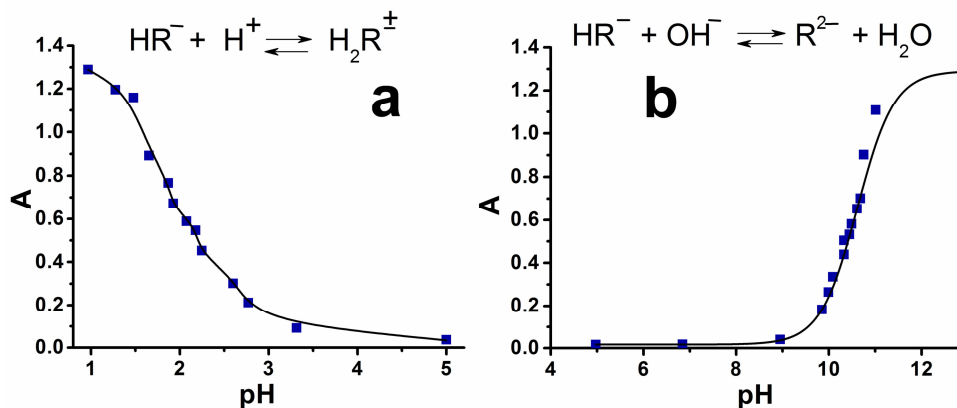


Figure 4. Spectrophotometric titration curves of water–ethanol solutions of thymol blue by HCl solution (a; $\lambda_{\text{max}} = 550 \text{ nm}$) and NaOH solution (b; $\lambda_{\text{max}} = 604 \text{ nm}$). (a, b: $c(\text{TB}) = 3.2 \times 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$, $c(\text{TBAB}) = 0.01 \text{ mol/dm}^3$, $I = 0.05 \text{ mol/dm}^3$ (NaBr).

Table 2. λ_{\max} values of absorption bands of three forms of thymol blue and logarithmic acidity constants values of the indicator obtained under different conditions

Medium	Conditions			λ_{\max} , nm			pK_{a1}	pK_{a2}
	t , °C	c , mol/dm ³	I , mol/dm ³	H ₂ R [±]	HR ⁻	R ²⁻		
Water	25	—	0.001 – 0.05	546	430	596	1.76 ± 0.04	9.05 ± 0.02
	25	—	0.05 (NaBr)	546	430	596	1.77 ± 0.05	9.06 ± 0.02
Water : ethanol = 1:1 by weight	18-20	—	0.001 – 0.05	552	441	603	2.00 ± 0.15	9.45 ± 0.11
	25	—	0.05 (NaBr)	550	437	602	1.88 ± 0.09	10.06 ± 0.06
	18-20	0.001 (TBAB)	0.005 – 0.03	552	441	603	1.77 ± 0.05	8.30 ± 0.16
	25	0.01 (TBAB)	0.05 (NaBr)	550	437	604	1.80 ± 0.04	10.59 ± 0.06

Bishop [11] underlines that temperature fluctuation and the presence of background electrolytes in the solutions display negligible influence on the equilibria of dissociation of indicator molecules with a bipolar ionic structure (in particular, the molecular form of thymol blue). This statement is illustrated by the data in Table 2. The difference in the value of the first logarithmic acidity constant did not exceed a measurement error under all the studied conditions (confidence intervals for all of the mean values of pK_{a1} overlap), i.e., the pK_{a1} fluctuation is negligible.

The behavior of the logarithmic second acidity constant of thymol blue illustrates regularities discussed hereinabove. Stabilization of the ionic strength of the buffer aqueous solution of the indicator by adding the electrolyte NaBr ($I = 0.05$ mol/dm³) did not influence the constant value significantly. Having cationic surfactants properties, TBAB displays a greater influence on the shift of acid-base equilibrium than NaBr.

The pK_{a2} value, as it was expected, increased from 9.05 to 9.45 when water solutions of thymol blue containing only the buffer were replaced by water–ethanol ones (when passing to a less polar solvent); adding the background NaBr salt for the ionic strength stabilization led to a subsequent increase in logarithmic acidity constant up to the value of 10.06. Adding of a comparatively small amount of the TBAB salt (0.002 mol/dm³) to water–ethanol solutions of the indicator decreased the pK_{a2} value from 9.45 to 8.30 (Table 2, the third line from the bottom). The sign of the effect is the same as in the cationic surfactants in the solutions of thymol blue (Table 1).

The background electrolyte NaBr being added to water-ethanol solutions containing TBAB were supposed to shift the equilibrium (3) to the side of hydroanion, which had to lead to the increase in the pK_{a2} value. Just this result was obtained in our study: stabilization of ionic strength of the solutions (0.05 mol/dm³) causes the increase in the pK_{a2} value from 8.30 to 10.59 (Table 2, the next-to-last line) even if TBAB concentration is increased five times.

Conclusions

The study of protolytic equilibria of the indicator thymol blue in water–ethanol (50% mass fraction) solutions with and without adding tetrabutylammonium bromide and sodium bromide confirmed the fact that the influence of the TBAB salt on acid-base properties of the dye is similar to the influence of micellar solutions of cationic surfactants. The decrease (comparing with water) of polarity of the medium and the presence of the background electrolyte NaBr caused the opposite in sign effects on the value of logarithmic second acidity constant comparing with the influence of TBAB. These factors did not affect the equilibrium of zwitter-ion dissociation to hydroanion of the indicator significantly – change in the pK_{a1} value did not exceed the measurements error.

References

1. Mchedlov-Petrosyan N.O. Differentiation of the strength of organic acids in true and organized solutions / N.O. Mchedlov-Petrosyan. – Kharkov: Kharkov University Press, 2004. – 326 p.

2. Mchedlov-Petrosyan N.O. Effect of salts on the ionization of indicators in the Stern layer of cationic micelles / N.O. Mchedlov-Petrosyan, L.P. Loginova, V.N. Kleshchevnikova // Zhurn. Fiz. Khim. – 1993. – Т. 67, №8. – С. 1649-1653. [in Russian]
3. Mchedlov-Petrosyan N.O. Influence of the cetyltrimethylammonium chloride micellar pseudophase on the protolytic equilibria of jxyxanthene dyes at high bulk phase ionic strength / N.O. Mchedlov-Petrosyan, V.N. Kleshchevnikova // J. Chem. Soc. Faraday Trans. – 1994. – Vol. 90, N. 4. – P. 629–640.
4. The influence of 1-butanol and electrolytic background on the properties of CTAB micelles as examined using a set of indicator dyes / N.N. Kamneva, A.Yu. Kharchenko, O.S. Bykova, A.V. Sundenko, N.O. Mchedlov-Petrosyan // Journal of Molecular Liquids. – 2014. – Vol. 199. – p. 376-384.
5. Funasaki N. Micellar effects on the kinetics and equilibrium of chemical reactions in salt solutions / Funasaki N. // J. Phys. Chem. – 1979. – Vol. 83, N. 15. – P. 1998-2003.
6. The influence of the micellar pseudophase of the double-chained cationic surfactant di-n-tetradecyldimethylammonium bromide on the absorption spectra and protolytic equilibrium of indicator dyes / N.O. Mchedlov-Petrosyan, N.N. Kamneva, A.Yu. Kharchenko [et al.] // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects – 2015. – Vol. 476. – p. 57-67.
7. Mchedlov-Petrosyan N.O. Protolytic equilibrium in lyophilic nanosized dispersions: Differentiating influence of the pseudophase and salt effects / N.O. Mchedlov-Petrosyan // Pure Appl. Chem. – 2008. – Vol. 80, N. 7. – P. 1459–1510.
8. Protolytic and Complexing Properties of Indicators in the Gelatin Gel Medium / E.A. Reshetnyak, N.A. Nikitina, L.P. Loginova, N.O. Mchedlov-Petrosyan, N.V. Svetlova // Kharkov University Bulletin. – 2005. – No. 669. Chemical Series. Issue 13(36). – P. 67–82. [In Russian]
9. Indikatornye sistemy / V.M. Ostrovskaya, O.A. Zaporozhets, G.K. Budnikov, N.M. Chernyavskaya. – 2002, Moscow: Viniti RAN. – 256 p. [In Russian]
10. Bulatov M.I. Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza / M.I. Bulatov, I.P. Kalinkin. – 1986, Leningrad: Khimiya. – 432 p. [In Russian]
11. Bishop E. Indicators / E. Bishop. – 1972, New York: Pergamon Press. – 756 p.
12. Aleksandrov V.V. Kislotnost' nevyonykh rasvorov / V.V. Aleksandrov. – 1981, Kharkov: Kharkov University Press. — 152 p. [In Russian]
13. Bell R.P. Indicator measurements with amines in anisole and chlorobenzene solution / R.P. Bell, J.W. Bayles // J. Chem. Soc. — 1952. — P. 1518–1524.

Поступила до редакції 20 жовтня 2017 р.

Е.А. Решетняк, А.И. Рисухина, Н.Н. Камнева, Е.В. Головизнина. Влияние тетрабутиламмоний бромида и натрий бромида на кислотно-основные свойства тимолового синего в водно-этанольной среде.

Для сульфоталеинового индикатора тимолового синего впервые определены значения двух констант кислотности K_{a1} и K_{a2} в водных и водно-этанольных (с массовой долей спирта 50%) растворах соли тетрабутиламмоний бромида с добавками и без добавок фонового электролита NaBr. Исследования проводили методом спектрофотометрии, значение pH в растворах уточняли потенциометрически. Установлено, что влияние соли тетрабутиламмоний бромида на изменение значения pK_{a2} тимолового синего в водных и водно-этанольных растворах коррелирует по знаку с эффектами, которые наблюдали для этого индикатора в мицеллярных растворах катионных поверхностно-активных веществ. Изменение величины pK_{a1} не превысило погрешности измерений.

Ключевые слова: тимоловый синий, константа кислотности, водно-этанольная среда, тетрабутиламмоний бромид, фоновый электролит, спектрофотометрия, потенциометрия.

О.О. Решетняк, А.І. Рисухіна, Н.М. Камнева, К.В. Головізніна. Вплив тетрабутиламоній броміду і натрій броміду на кислотно-основні властивості тимолового синього в водно-етанольному середовищі.

Для сульфоталеїнового індикатора тимолового синього вперше визначено значення двох констант кислотності K_{a1} і K_{a2} у водних і водно-етанольних (з масовою часткою спирту 50%) розчинах солі тетрабутиламоній броміду з добавками і без добавок фонового електроліту NaBr. Дослідження проводили методом спектрофотометрії, значення рН у розчинах уточнювали потенціометрично. Встановлено, що вплив солі тетрабутиламоній броміду на зміну значення pK_{a2} тимолового синього в водних і водно-етанольних розчинах корелює за знаком з ефектами, які спостерігали для цього індикатора в міцелярних розчинах катіонних поверхнево-активних речовин. Зміна величини pK_{a1} не перевищила похибки вимірювань.

Ключові слова: тимоловий синій, константа кислотності, водно-етанольне середовище, тетрабутиламоній бромід, фоновий електроліт, спектрофотометрія, потенціометрія.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

УДК 547.831.856.1

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ ЯКОСТІ СУБСТАНЦІЇ 7,8-ДИГІДРО-3,7,7-ТРИМЕТИЛ-4-СТИРИЛ-2Н-ПІРАЗОЛО[3,4-В]ХІНОЛІН-5(4Н,6Н,9Н)-ОНУ – НОВОЇ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СПОЛУКИ З КОМПЛЕКСНОЮ АНТИДІАБЕТИЧНОЮ ДІЄЮ**Н.І. Земляна, С.В. Кравченко, Л.Є. Нікішина, В.В. Ліпсон**

Розроблено спосіб одержання потенційного інгібітору ферменту 11 β -гідроксистероїддегідрогенази 1-го типу 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4Н,6Н,9Н)-ону та хроматографічні методи контролю супутніх домішок і кількісного вмісту основної речовини у зразках субстанції, призначених для розширеного фармакологічного вивчення специфічних антидіабетичних властивостей в експерименті у тварин з моделями цукрового діабету 2-го типу, що супроводжуються ожирінням.

Ключові слова: трикомпонентна циклоконденсація, 3-метил-5-амінопіразол, 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон, 3-фенілпроп-2-еналь, аналітична атестація, розчинність, хроматографічна чистота, антидіабетична активність.

Вступ

З метою пошуку нових сполук з антидіабетичними властивостями, придатних для створення на їх основі пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), що супроводжується ожирінням, шляхом попереднього скринінгу *in silico* методом молекулярного докінгу на 3D моделях 11 β -гідроксистероїддегідрогенази 1 (11 β -HSD1) людини та експериментальних тварин з більш ніж 20 тис. структур з рядів частково гідрогенізованих піразоло[3,4-*b*]піридинів, -хінолінонів, -[1,5-*a*]піримідинів, тіазоло[2,3-*a*]піримідинів, сульфонілпіперазинів та тіазолідинів нами було відібрано 27 структур дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолінонів, які виявили спорідненість до вказаної мішені.

Зосередженість на 11 β -HSD1 обумовлена тим, що низкою тривалих клінічних спостережень доведено зв'язок між ожирінням, ЦД2 і серцево-судинними захворюваннями [1-4]. У першу чергу, в цьому зв'язку заслуговують на увагу гормональні чинники метаболічних порушень і розладів серцево-судинної системи – глюкокортикоїди – гормони кори надниркових залоз, які є важливими регуляторами вуглеводного метаболізму. Фермент 11 β -HSD1 відіграє ключову роль у позанаднирковому дорецепторному обміні цих гормонів, у людини він каталізує перетворення неактивного кортизону в активний кортизол в інсулін-чутливих органах і тканинах (у печінці, жировій тканині, легенях, центральній нервовій системі, ендотелії аорти) [5,6]. При ЦД2 причиною локального надлишку кортизолу і його негативного впливу на розвиток інсулінорезистентності є підвищена активність 11 β -HSD1 у вісцеральній жировій тканині та печінці. Застосування інгібіторів цього ферменту є виправданою стратегією зниження периферичного рівня кортизолу, що, в свою чергу, сприятиме зменшенню ендогенної продукції глюкози, гіперглікемії, дисліпідемії та підвищенню чутливості до інсуліну [6,7]. Тому протягом останнього десятиріччя 11 β -HSD1 є однією з популярних мішеней у конструюванні антидіабетичних засобів [8-10].

Серед відібраних шляхом віртуального скринінгу дигідропіразоло[3,4-*b*]хінолінонів найбільшу спорідненість до зазначеного ферменту (розрахований вигравш в енергії при утворенні відповідного комплексу $E_{Doc} = -8.7-(-10.3)$ ккал/моль) виявили структури, які мали при С-3 та С-4 атомах піразолохінолін-5-онової системи метильну групу та арилвінільний замісник відповідно. У зв'язку з цим нами трикомпонентною конденсацією 3-метил-5-амінопіразолу з 3-арилпроп-2-енальми та циклічними 1,3-дикетонами синтезовано ряд 3-метил-4-[(*E*)-2-арилвініл]-5Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-онів, вивчено їх хімічні властивості [11] та проведено первинні фармакологічні випробування гострої токсичності, антиоксидантної (*in vitro*) та гіпоглікемізуючої (*in vivo*) активності, за результатами яких відібрано низькотоксичну (5 клас токсичності) сполуку – 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4Н,6Н,9Н)-он (умовна назва LV-2418) – перспективну для подальшого дослідження її специ-

фічної антидіабетичної дії у експериментальних тварин з моделями ЦД2, що супроводжується ожирінням та інсулінорезистентністю [12].

Мета поданого дослідження полягає у відпрацюванні методики синтезу 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону, яка забезпечує стабільну якість субстанції, призначеної для розширеного доклінічного вивчення, а також у визначенні методів контролю у ній супутніх домішок та вмісту основної речовини.

Обговорення результатів

Біологічно активна сполука LV-2418 утворюється при взаємодії еквімолярних кількостей 3-метил-5-амінопіразолу **1**, 3-фенілпроп-2-еналю **2** та 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону **3** у середовищі розчинника (схема 1). При використанні у якості останнього висококиплячого ДМФА цільовий піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-он **4** одержано разом із продуктом його окиснення **5**. Тому при відпрацюванні методики синтезу сполуки **4** порівнювали результати відтворюваності процесу циклоконденсації у спиртах та ацетонітрилі. При цьому оцінювали вихід продукту в залежності від розчинника, температури і тривалості процесу. Результати експериментів наведено у табл. 1.

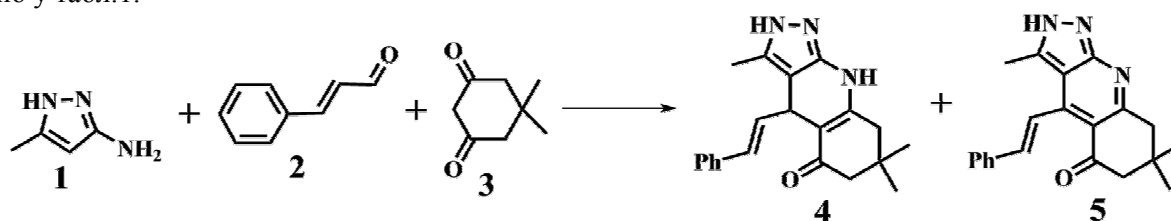


Схема 1

Таблиця 1. Результати відтворення методики синтезу сполуки **4** (LV-2418) у різних розчинниках.

№ досліджу	Завантаження реагентів, ммоль	Розчинник, V, мл	Умови синтезу	Механічне перемішування	Вихід, %		Т. пл., °С сполуки 4
					сполука 4	сполука 5	
1	1	ДМФА, 1	Δ, 1 год	-	56	28	312-315
2	1	ДМФА, 1	Δ, 15 хв	-	68	17	313-315
3	1	<i>n</i> -бутанол, 2	Δ, 15 хв	-	53	14	314-317
4	10	<i>n</i> -бутанол, 10	Δ, 10 хв	-	55	12	314-316
5	5	2-пропанол, 5	Δ, 15 хв	-	50	10	315-317
6	1	етанол, 2	Δ, 15 хв	-	54	8	314-316
7	10	етанол, 8	45-55 °С, 10 хв	-	62	~ 5	318-320
8	20	етанол, 15	45-55 °С, 10 хв	+	73	~ 5	318-320
9	80	етанол, 25	45-55 °С, 10 хв	+	70	~ 5	318-320
10	1	ацетонітрил, 2	Δ, 10 хв	-	47	10	314-316

З даних табл.1 випливає, що тривале кип'ятіння вихідних реагентів у будь-якому з досліджуваних розчинників сприяє накопиченню у реакційному середовищі гетероароматичної похідної **5**. Зменшити її утворення дозволяє проведення циклоконденсації у середовищі етанолу при температурі 45-55 °С і перемішуванні. Завдяки більшій розчинності порівняно із піразоло[3,4-*b*]хінолін-5-оном **4**, сполука **5** залишається у фільтраті після вилучення цільового продукту. Втім як домішка певна її кількість потрапляє і до осаду речовини **4**. Для вилучення її, а також супутніх речовин, на кшталт вихідних, аміну **1**, дикетону **3** та продукту окиснення ненасиченого альдегіду **2** – цинамової кислоти, випробувано декілька способів очистки: перекристалізація з *n*-бутанолу, 2-пропанолу та промивка розчинниками на фільтрі. З-за низької розчинності сполуки **4** у спиртах (табл. 2) для перекристалізації потрібні великі об'єми цих розчинників та тривале кип'ятіння, що також веде до часткового перетворення дигідропохідної **4** на гетероароматичну сполуку **5**. Втрати досліджуваної субстанції при цьому наближаються до 30 %.

Найбільш прийнятним методом видалення супутніх домішок є фільтрування осаду сполуки **4** з теплої реакційної суміші і промивання його на фільтрі декількома порціями гарячого етанолу до одержання безбарвного фільтрату.

Для атестації біологічно активної сполуки **4** LV-2418 були використані традиційні фармакопейні методи [13]: визначення температури плавлення, вивчення розчинності в розчинниках різної полярності, ІЧ- та УФ-спектроскопія, розроблено методики контролю супутніх домішок, а також оцінено кількісний вміст основної речовини в синтезованих зразках.

Експериментальна частина

Методика синтезу 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-піразоло[3,4-b]хінолін-5(4H,6H,9H)-ону (LV-2418).

До розчину еквімолярних кількостей 3-фенілпроп-2-еналю **2** та 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону **3** в етанолі додають 3-метил-5-амінопіразол також в еквімолярній кількості і витримують при температурі 45-55 °С та перемішуванні 10-15 хв. Осад, що утворився, відфільтровують і промивають на фільтрі гарячим етанолом до безбарвного фільтрату.

Визначення розчинності сполуки LV-2418. Для вивчення здатності речовини розчинятися брали наважку 50 мг, поміщали у конічну колбу і додавали розчинник порціями за допомогою бюретки. Аналіз проводили за кімнатної температури. Результати наведено у табл. 2.

Таблиця 2. Вивчення розчинності сполуки LV-2418.

Розчинник	Приблизна кількість розчинника, необхідна для розчинення 1 г LV-2418, мл	Описовий термін розчинності
Етанол	420	Мало розчинна
Метанол	300	Мало розчинна
Розчин гідроксиду калію в етанолі 0,5 моль/л	32	Помірно розчинна
Розчин хлористоводневої кислоти в етанолі 0,1 моль/л	70	Помірно розчинна
ДМСО	70	Помірно розчинна
ДМФА	30	Розчинна
Хлороформ	3450	Дуже мало розчинна

Температуру плавлення визначали капілярним методом [13] на приладі ПТП за допомогою термометрів ТЛ-6 з ціною поділки 0,1 °С. Речовину висушували у сушильній шафі при температурі 105 °С, розтирали і поміщали у капілярну трубку до одержання згущеного стовпчика заввишки від 4 до 6 мм. Капіляр поміщали у камеру, повітря в якій нагрівалося електричною спіраллю зі швидкістю 1 град/хв. Температура плавлення LV-2418 становить 318-320 °С.

Ідентифікація. Для ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів зазвичай використовують спектрофотометрію в інфрачервоній і ультрафіолетовій областях спектру [13]. ІЧ-спектр сполуки у таблетках КВг зареєстрований на спектрофотометрі Specord-M 82 у діапазоні хвильових чисел від 3700 до 700 см⁻¹. Найбільш характеристичним є поглинання у інтервалі 3153–2958 (суперпозиція розширеної смуги асоційованої групи NH та фрагментів CH₂, CH₃ циклогексанового кільця), а також карбонільної групи при 1584 см⁻¹.

УФ-спектр речовини LV-2418 в етанолі реєстрували за допомогою спектрофотометру Shimadzu UV-2450 у кюветах з товщиною шару 1 см в інтервалі від 200 до 350 нм. Цей спектр має два максимуми поглинання за довжин хвиль 256 і 335 нм та мінімуми за довжин хвиль 228 і 292 нм (рис.1). Визначені коефіцієнти молярного поглинання для двох максимумів становлять відповідно 22600 і 15700 л/моль·см.

Випробування на хроматографічну чистоту зразків сполуки LV-2418.

При розробці методики аналізу сполуки LV-2418 методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) постала задача отримати хроматограми з ефективним розділенням піків основної речовини та вихідних реагентів або побічних продуктів як можливих домішок:

домішка **A** – 5,5-диметилциклогексан-1,3-діон;

домішка **B** – 3-фенілпроп-2-енова кислота (цинамова кислота - можливий побічний продукт реакції);

домішка **C** – 3-фенілпроп-2-еналь (цинамовий альдегід);

домішка **D** – 5-аміно-3-метил-1H-піразол;

домішка **E** – 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(6H)-он (можливий побічний продукт реакції).

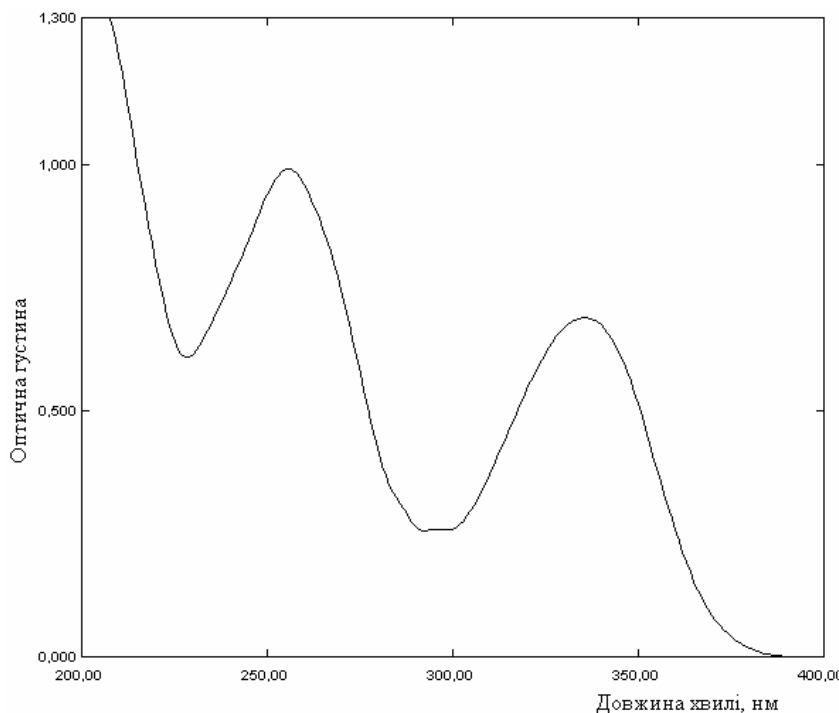


Рисунок 1. Спектр поглинання розчину сполуки LV-2418 в етанолі ($C = 4.4 \cdot 10^{-5}$ моль/л).

Як модифікатори рухомої фази застосовували метанол, ацетонітрил, лаурилсульфат натрію; рН водної частини рухомої фази варіювали від 2.7 до 8.5. Найкращого розділення досягли для суміші ацетонітрилу і водного розчину фосфорної кислоти з рН 3.45.

Приготування випробовуваного розчину. Наважку 0.100 г зразка сполуки LV-2418 поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, додавали 70 мл суміші ацетонітрил – водний розчин фосфорної кислоти з рН 3.45 у співвідношенні 41:59 (рухома фаза), доводили до мітки тим же розчинником, перемішували.

Приготування розчинів порівняння домішок. Наважки по 0.025 г робочих стандартних зразків домішок поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у рухомій фазі, доводили об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішували. У мірну колбу місткістю 50 мл поміщали 1 мл одержаного розчину, додавали 0.2 мл випробовуваного розчину, доводили об'єм розчину рухомою фазою до позначки та перемішували. Одержані розчини фільтрували через фільтр мембранний поліамідний. Розчини використовували свіжоприготованими.

Хроматографували декілька разів по 20 мкл розчину порівняння на рідинному хроматографі Agilent 1200 з УФ-детектором за таких умов:

- колонка сталева, розміром 250×4.0 мм, заповнена силікагелем октилсилільним ендкепованим для хроматографії із розміром часток 5 мкм. Прийнятна колонка: Nucleosil 100-5 C18;
- рухома фаза: ацетонітрил – розчин фосфорної кислоти у воді з рН=3.45 (41:59);
- швидкість рухомої фази 1.0 мл/хв;
- температура колонки 40 °С;
- детектування за довжини хвилі 250 нм.

Проводили ідентифікацію піків домішок за допомогою інформаційної хроматограми (рис. 2) та табл. 3.

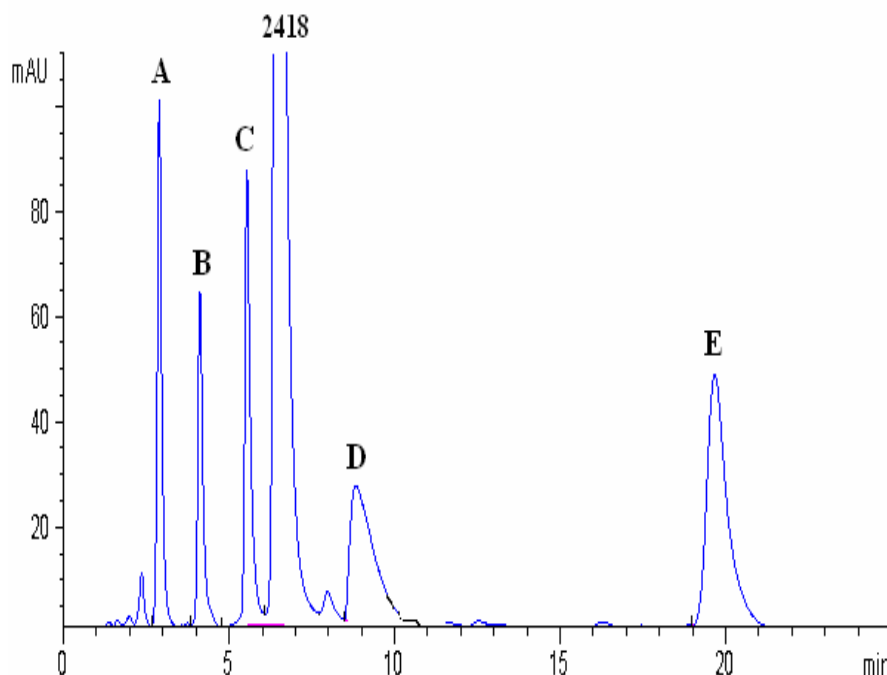


Рисунок 2. Інформаційна хроматограма для ідентифікації піків можливих домішок у зразках сполуки LV-2418.

Таблиця 3. Інформаційні дані для ідентифікації піків домішок у зразках сполуки LV-2418.

Назва домішки	Час утримування	
	приблизний, хв	відносний
Домішка А (5,5-диметилциклогексан-1,3-діон)	2.891	0.45
Домішка В (цинамова кислота)	4.119	0.64
Домішка С (цинамовий альдегід)	5.540	0.86
Домішка D (5-аміно-3-метил-1H-піразол)	8.834	1.37
Домішка Е (7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-піразоло[3,4- <i>b</i>]хінолін-5(6H)-он)	19.672	3.04
сполука LV-2418	6.468	1

Придатність хроматографічної системи оцінювали за такими показниками:

- коефіцієнт розділення піків домішки С та сполуки LV-2418 має бути не менше 1.8;
- коефіцієнт симетрії піку кожної домішки має бути не більше 1.5;
- ефективність хроматографічної колонки, яку розраховано за піком кожної домішки, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок.

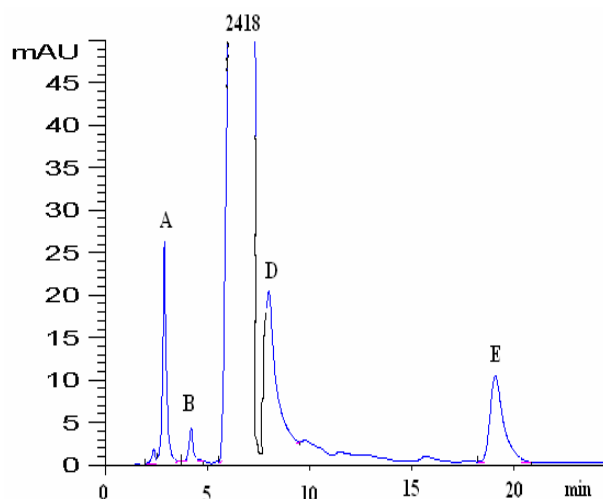
Поперемінно хроматографували по п'ять разів по 20 мкл розчинів порівняння і випробовуваного. На хроматограмах випробовуваного розчину середня площа піка кожної домішки не має перевищувати середню площу відповідного піка на хроматограмах розчину порівняння (не більше 0.5 % кожної домішки). За допомогою розробленої методики проаналізовано 5 зразків LV-2418, одержаних за різних умов синтезу і очистки. Результати оцінки сумарної кількості домішок для кожного зразка за площами піків методом внутрішньої нормалізації наведено у табл. 4.

На рис. 3 подано хроматограму речовини з дослід № 5 (див. табл. 4), з якої видно, що крім основної сполуки зразок містить домішки А, В, D, Е, загальна кількість яких складає 2 %. Отже вміст основної речовини 98 % є прийнятним для застосування синтезованого піразолохіноліну LV-2418 у фармакологічних дослідженнях.

Таблиця 4. Результати визначення сумарної кількості домішок у зразках сполуки LV-2418

Дослід №	Умови синтезу	Спосіб очистки	Сума домішок, %
1	Бутанол, кип'ятіння	Кристалізація з бутанолу	9.2
2	2-пропанол, кип'ятіння	Кристалізація з 2-пропанолу	1.35
3	Ацетонітрил, кип'ятіння	Промивка ацетонітрилом на фільтрі	2.8
4	Етанол, перемішування (45-55°C)	Промивка етанолом на фільтрі	4.6
5	Етанол, перемішування (45-55°C)	Відмивка гарячим етанолом на фільтрі	2.00

Розроблені методики синтезу і очистки 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2*H*-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4*H*,6*H*,9*H*)-ону дозволяють одержувати цю біологічно активну сполуку належної якості (не менше 98 % вмісту основної речовини), яку підтверджено методом ВЕРХ.

**Рисунок 3.** Хроматограма розчину речовини LV-2418 (зразок № 5)

Література

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. S64-S71.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
3. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 32-38.
4. Bays H. E., Chapman R. H., Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 737-747.
5. Stewart P. M. Tissue-specific Cushing's syndrome uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 // *Clin. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 142-146.
6. Fotsch C., Wang M. Blockade of glucocorticoid excess at the tissue level: inhibitors of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a therapy for type 2 diabetes // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 4851-4857.
7. Hughes K. A., Webster S. P., Walker B. R. 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) inhibitors in type 2 diabetes mellitus and obesity // *Expert Opin. Investig. Drugs*. – 2008. – Vol. 17. – P. 481-496.

8. Webster S. P., Pallin T. D. 11- β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as therapeutic agents // *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1407-1422.
9. Boyle C. D., Boyle C. D., Kowalski T. J. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents // *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2009. – Vol. 19. – P. 801-825.
10. Ge R., Huang Y., Liang G., Li X. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17. – P. 412-422.
11. Земляная Н.И., Бородин В.В., Мусатов В.И., Шишкина С.В., Софронов Д.С., Липсон В.В. Циклоконденсации 3-алкилпирозол-5-аминов с 3-арилпроп-2-енальми и циклическими 1,3-дикетонами // *Журнал орг. химии.* – 2017. – Т.53. – С. 576-585.
12. Красова Н.С., Гладких О.І., Лещенко Ж.А., Тижненко Т.В., Опалейко Ю.А., Зубатюк Т.О., Ліпсон В.В., Полторак В.В. Ефект потенційного інгібітора 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу на функціонально-метаболичні показники шурів з експериментальним цукровим діабетом // *Ендокринологія.* – 2014. – Т.19. – С.314.
13. *Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”.* – 1-е вид. – Х. : PIPEГ, 2001. – 556 с.

References

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. S64-S71.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6th edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
3. Day C. Metabolic syndrome, or what you will: definitions and epidemiology // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 32-38.
4. Bays H. E., Chapman R. H., Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys // *Int. J. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P. 737-747.
5. Stewart P. M. Tissue-specific Cushing's syndrome uncovers a new target in treating the metabolic syndrome – 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 // *Clin. Med.* – 2005. – Vol. 5. – P. 142-146.
6. Fotsch C., Wang M. Blockade of glucocorticoid excess at the tissue level: inhibitors of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 as a therapy for type 2 diabetes // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 4851-4857.
7. Hughes K. A., Webster S. P., Walker B. R. 11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) inhibitors in type 2 diabetes mellitus and obesity // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2008. – Vol. 17. – P. 481-496.
8. Webster S. P., Pallin T. D. 11- β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as therapeutic agents // *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1407-1422.
9. Boyle C. D., Boyle C. D., Kowalski T. J. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents // *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2009. – Vol. 19. – P. 801-825.
10. Ge R., Huang Y., Liang G., Li X. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors as promising therapeutic drugs for diabetes: status and development // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17. – P. 412-422.
11. Zemlyanaya N.I., Borodina V.V., Musatov V.I., Shishkina S.V., Sofronov D.S., Lipson V.V. Cyclocondensations of 3-alkylpyrazol-5-amines with 3-arylprop-2-enals and cyclic 1,3-diketones / *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 53. – P. 582-591.
12. Krasova N.S., Gladkih A.I., Leschenko J.A., Tizhnenko T.V., Opaleiko J.A., Zubatuk T.A., Lipson V.V., Poltorack V.V. Efect potenciynogo ingibitora 11-beta-gidroksisteroiddegidrogenazi 1 tipu na funkcionalno-metabolichni pokazniki schuriv z eksperimentalnim cukrovim diabetom // *Endokrinologiya.* – 2014. – Т.19. – С.314.
13. *Derjavna Farmakopeya Ukrai`ni / Derjavne pi`dprie`mstvo “Naukovo-ekspertniy farmakopeyniy centr”.* – 1-е вид. – H. : RI'REG, 2001. – 556 s.

Поступила до редакції 6 вересня 2017 р.

Н.И. Земляная, С.В. Кравченко, Л.Е. Никишина, В.В. Липсон. Синтез и анализ качества субстанции 7,8-дигидро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5(4H,6H,9H)-она – нового биологически активного соединения с комплексным антидиабетическим действием.

Разработаны способ получения потенциального ингибитора фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа – 7,8-дигидро-3,7,7-триметил-4-стирил-2H-пиразоло[3,4-*b*]хинолин-5(4H,6H,9H)-она и хроматографические методики контроля сопутствующих примесей и количественного содержания основного вещества в образцах субстанции, предназначенных для расширенного фармакологического изучения специфических антидиабетических свойств в эксперименте у животных с моделями сахарного диабета 2-го типа, сопровождающихся ожирением.

Ключевые слова: трехкомпонентная циклоконденсация, 3-метил-пиразол-5-амин, 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 3-фенилпроп-2-еналь, аналитическая аттестация, растворимость, хроматографическая чистота, антидиабетическая активность.

N.I. Zemlyanaya, S.V. Kravchenko, L.Eu. Nikishina, V.V. Lipson. Synthesis and analysis of the quality of the substance of 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-styryl-2H-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(4H,6H,9H)-one – a new biologically active compound with complex antidiabetic action.

A method for the synthesis of potential inhibitor of the enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 – 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-styryl-2H-pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-5(4H,6H,9H)-one, methods for the control of concomitant impurities and the quantitative content of the main substance in the samples of the compound intended for an expanded pharmacological study of specific antidiabetic properties in experimental animal models of type 2 diabetes mellitus accompanied by obesity were developed.

Keywords: three-component cyclocondensation, 3-methylpyrazol-5-amine, 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione, 3-phenylprop-2-enal, analytical quality assessment, solubility, chromatographic purity, antidiabetic activity.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

УДК 547.7/8

**ПОИСК НОВЫХ ЛЮМИНОФОРОВ С ЗАДАНЫМИ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ И ХИМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ
XIII. СОПОЛИМЕРЫ АКРИЛАМИДА И АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
С 3-АРИЛ-1-ФЕНИЛ-5-(2-ФУРИЛ)-2-ПИРАЗОЛИНАМИ**

А.П. Шкумат, Ю.С. Иванова

Синтезирован ряд водорастворимых сополимеров акриламида, акриловой кислоты и 3-арил-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолинов, обладающих люминесцентными свойствами. При сополимеризации использовались полярные апротонные растворители с $t_{\text{кип}}$ выше 70°C (диоксан, этилацетат) и инициаторы радикальной полимеризации (перекись бензоила, динитрил азобисизомаляной кислоты). 3-Арил-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолины [арил: 4-бифенилил, 4-бромфенил-, 4-хлорфенил-, 4-(N-ацетиламино)фенил-, 2-тиенил-] имеют собственную флуоресценцию. Спектральные исследования комплексно подтверждают образование сополимеров. Анализ ИК-спектров сополимеров показывает наличие структурных фрагментов: $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $\text{CH}_3\text{CO}-$, $-\text{CH}$, $-\text{CH}_2-$ и ароматических систем. Совместный анализ спектров поглощения и флуоресценции исходных соединений и сополимеров указывает на сохранение в процессе синтеза хромофорных систем, которые отвечают за длинноволновые переходы $S_0 \rightarrow S_1$ и флуоресценцию в мономерах и в полученных полимерных соединениях.

Ключевые слова: синтез, акриламид, полиакриламид, акриловая кислота, полиакриловая кислота, сополимеры, 3-арил-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолины, люминофоры, ИК-спектры, электронные спектры поглощения и флуоресценции.

Настоящим сообщением мы продолжаем [1–5] публикацию результатов исследования водорастворимых люминесцирующих полимеров – производных полиакриламида (ПАА) и полиакриловой кислоты (ПАК), которые могут использоваться в качестве оптических отбеливающих агентов в производстве бумаги, рабочих добавок к промышленным образцам ПАА, частично гидролизованного ПАА или ПАК с целью высокоэффективного и надежного контроля содержания ПАА или ПАК в рабочих смесях, их остаточного количества в сточных водах и т.д. Следует отметить, что исследования ПАА, ПАК все время расширяются [6–11].

Соединения, содержащие фурановый цикл, представляют для наших исследований значительный интерес, так как с их помощью можно модифицировать строение полимеров ввиду того, они могут вступать в реакции полимеризации и сополимеризации с акриламидом (АА) и акриловой кислотой (АК) посредством связей 2-3 и 4-5, а с большей вероятностью 2-5, как диена.

С целью получения новых сополимеров - производных ПАА и ПАК, водорастворимых и флуоресцирующих, мы выбрали ряд фурановых аналогов трифенил-2-пиразолина, соединений, которые имеют собственную интенсивную флуоресценцию и которые потенциально могут вступать в указанные сополимеризации: 3-(2-тиенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолин, 3-(4-бифенилил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолин, 3-(4-бромфенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолин, 3-(4-хлорфенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолин, 3-(4-N-ацетиламино/фенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолин (соединения 1.1 - 1.5).

Сополимеры были получены методом осадительной сополимеризации акриламида и фурановых мономеров (ФМ) - соединения 2.1 - 2.5, акриловой кислоты и ФМ - соединения 3.1 - 3.5 и акриламида, акриловой кислоты и ФМ - соединения 4.1 - 4.5, с учетом предыдущего опыта [1–5], в среде апротонных растворителей (диоксан, этилацетат, метилэтилкетон и др.) (схема 1), как правило при температуре кипения растворителя. Лучшими инициаторами для указанных процессов были традиционные инициаторы радикальной полимеризации - динитрил азобисизомаляной кислоты (ДАК) и перекись бензоила (ПБ). Очистка конечных продуктов - сополимеров, проводилось путем переосаждения их из водных растворов ацетоном или спиртами (метанолом, этанолом).

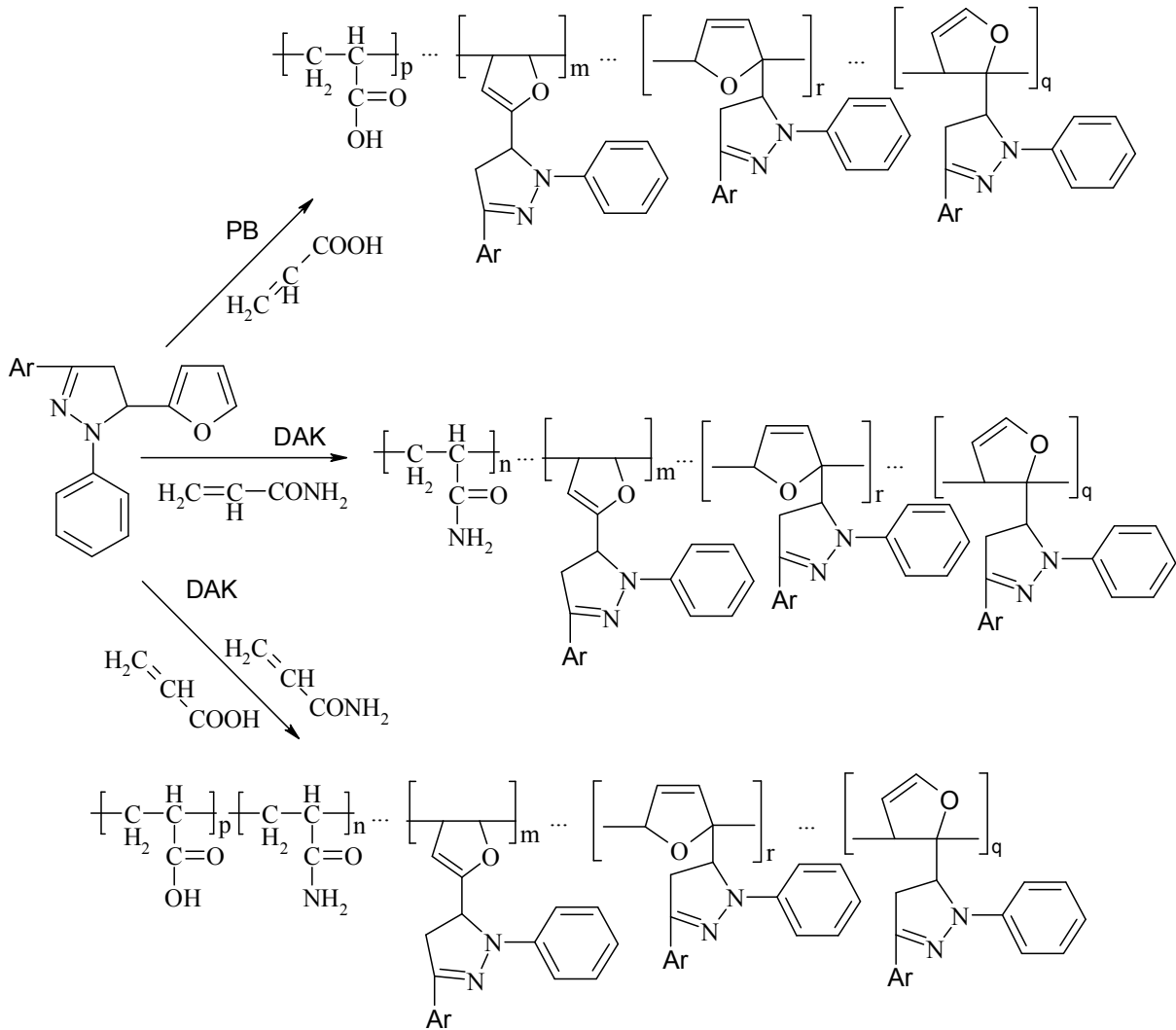


Схема 1. Схема синтеза сополимеров ПАА – ФМ, ПАК – ФМ і ПАА-ПАК-ФМ

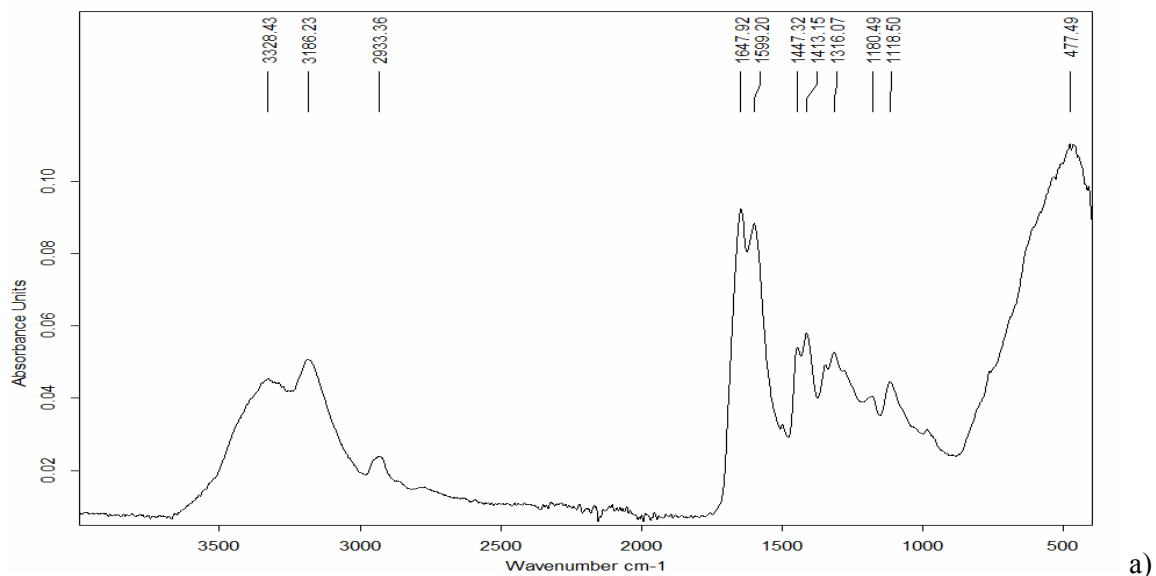
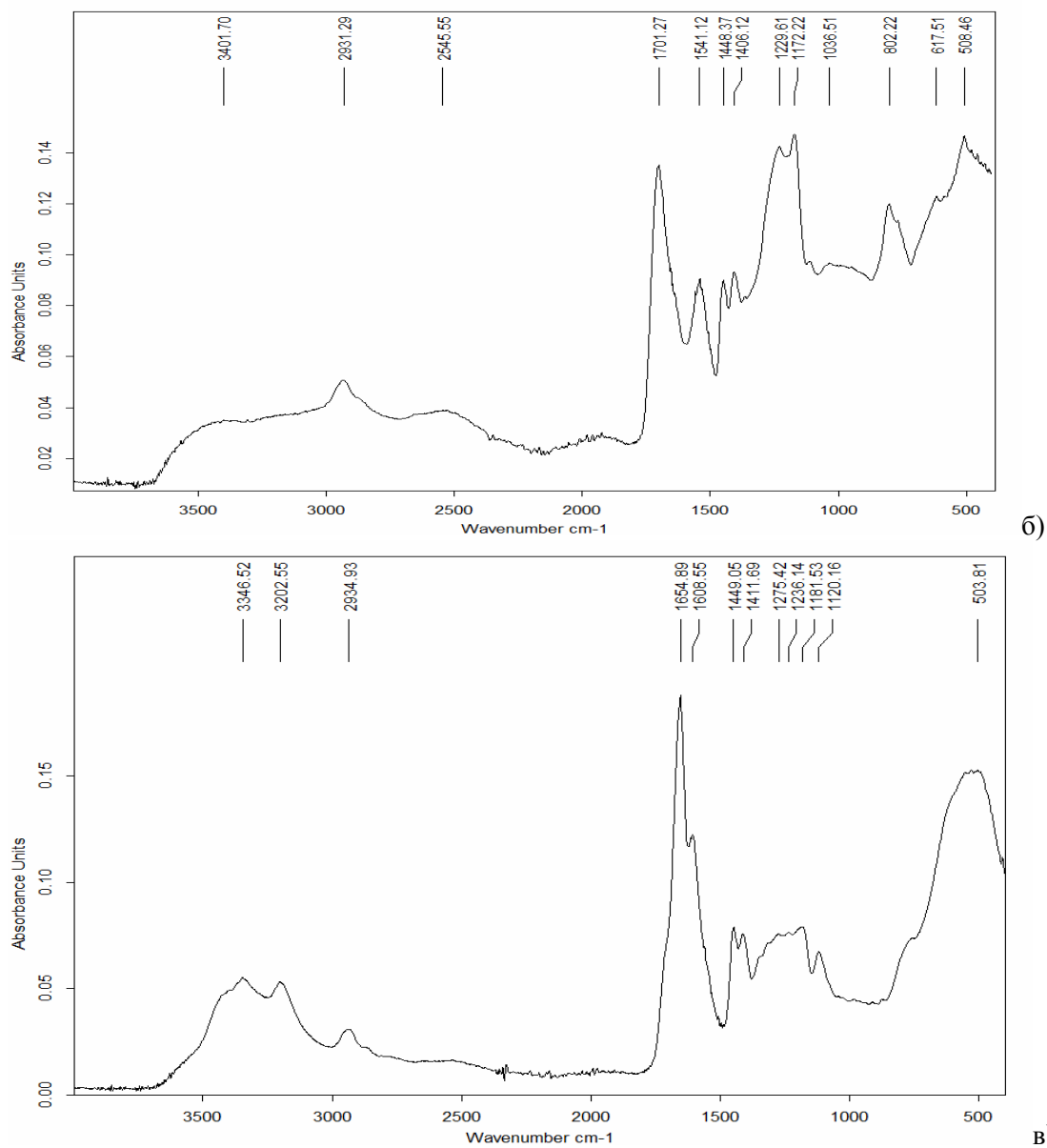


Рисунок 1. ИК-спектры сополимеров 3-(4-бифенилил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина с АА (а), АК (б) и АА-АК (в) для сравнения.



Продолжение рисунка 1.

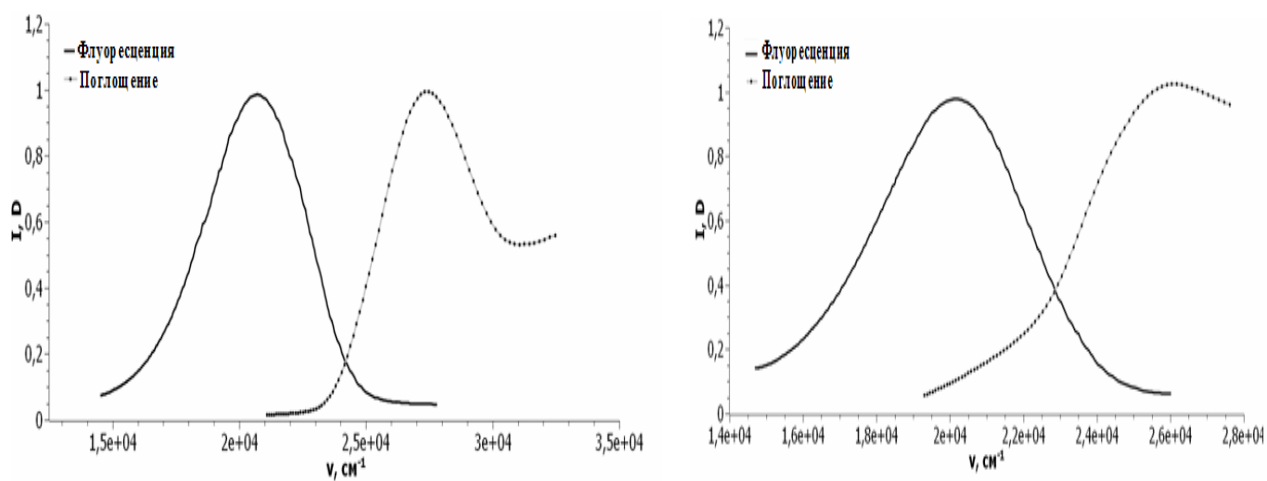


Рисунок 2. Спектры поглощения и флуоресценции 3-(4-хлорфенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина (а) и сополимера АА – 3-(4-хлорфенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина (б)

Таблица 1. Спектральные характеристики 3-Аг-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолинов и сополимеров АК i АА с элементарными звеньями 3-Аг-1-фенил-5-(4,5-дигидро-2-фурил)-2-пиразолина, 3-Аг-1-фенил-5-(2,3-дигидро-2-фурил)-2-пиразолина та 3-Аг-1-фенил-5-(2,5-дигидро-2-фурил)-2-пиразолина

Соед.	Аг	Максимум полосы поглощения λ_{\max} , нм (ν , см^{-1})	Максимум полосы флуоресценции λ_{\max} , нм (ν , см^{-1})	Стоксово смещение $\Delta\nu$, см^{-1}	Выход η , %
3-Аг-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолины (спиртовые растворы)					
1.1	2-тиенил	382 (26100)	487 (20500)	5600	94
1.2	4-бифенилил	382 (26200)	477 (21000)	5200	94
1.3	4-бромфенил	378 (26400)	476 (21000)	5400	87
1.4	4-хлорфенил	364 (27400)	478 (21000)	6400	75
1.5	4-(N-ацетиламино)фенил	368 (27000)	475 (21100)	5900	97
Сополимеры АА – 3-Аг-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолины (водные растворы)					
2.1	2-тиенил	378 (26400)	505 (19800)	6600	86
2.2	4-бифенилил	398 (25100)	505 (19800)	5300	92
2.3	4-бромфенил	390 (25600)	487 (20500)	5100	92
2.4	4-хлорфенил	392 (25500)	499 (20000)	5500	80
2.5	4-(N-ацетиламино)фенил	372 (26900)	495(20200)	6700	80
Сополимеры АК – 3-Аг-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолины (водные растворы)					
3.1	2-тиенил	386 (25900)	481 (20800)	5100	75
3.2	4-бифенилил	388 (25800)	502 (20000)	5800	92
3.3	4-бромфенил	386 (25900)	477 (21000)	4900	96
3.4	4-хлорфенил	386 (26000)	466 (21500)	4500	83
3.5	4-(N-ацетиламино)фенил	392 (25500)	498.5 (20000)	5500	73
Сополимеры АА – АК – 3-Аг-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолины (водные растворы)					
4.1	2-тиенил	396 (25200)	478 (20900)	4300	83
4.2	4-бифенилил	368 (27200)	468 (21400)	5800	80
4.3	4-бромфенил	374 (26700)	471 (21200)	5500	83
4.4	4-хлорфенил	380 (26300)	488 (20500)	5800	82
4.5	4-(N-ацетиламино)фенил	388 (25800)	470 (21300)	4500	85

Полученные образцы сополимеров – вещества белого, светло-желтоватого и бледно-оранжевого цветов, которые легко растворимы в воде и обладают флуоресценцией как в твердом состоянии, так и в растворах. Для контроля чистоты полученных сополимеров (возможно загрязнение сополимеров исходными люминофорами) микропробы их водных растворов наносили на пластинки «Silufol UV-254», пластинки сушили и хроматографировали. На ТСХ пластинке сополимеры оставались на линии старта, а возможные флуоресцентные и другие органические загрязнения перемещались по хроматографической пластинке в зависимости от выбранного растворителя (бензол, толуол и их смеси с полярными растворителями для оптимизации Rf).

ИК-спектры сополимеров 3-(4-бифенилил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина с АА (а), АК (б) и АА-АК (в), для сравнения их друг с другом представлены на рис. 1. Подтверждением строения полученных сополимеров являются данные ИК-спектров (интенсивные пики в области 1610 - 1750 см^{-1} отвечает – CONH_2 , – COOH , CH_3CO – группам, в области ≈ 2500 - 3600 см^{-1} интенсивные структурированные полосы поглощения обусловлены валентными колебаниями – CH <, – CH_2 – групп полимерной цепи, CH – групп ароматических систем, свободных гидроксильных, карбоксильных и аминогрупп и множеством образованных водородных связей разных типов. В ИК-спектрах также проявляются деформационные колебания – CH <, – CH_2 – групп (1440 - 1455 см^{-1}) и значительное количество полос, предопределенных наличием указанных групп в полимерной цепи сополимеров, а также ароматических и гетероциклических радикалов (в том числе и в области 1400 - 1610 см^{-1}). Полосы поглощения последних наложены на более интенсивные, соответствующие полимерной цепи и мало информативны несмотря на то, что общее содержание ФМ может достигать 20 %.

Совместимое рассмотрение электронных спектров поглощения и спектров флуоресценции спиртовых растворов исходных люминофоров (в воде они не растворимы, а для спиртовых, в какой-то мере, имеем влияние растворителя, приближенное по сольватирующей способности к водной среде) и водных растворов сополимеров, содержащих флуоресцирующие фрагменты (табл. 1), показывает, что в цепочке макромолекул содержатся фрагменты, отвечающие за поглощение и люминесценцию полученных образцов. Поглощающие и флуоресцирующие в видимой области спектра боковые группы (1-фенил-3-арил/тетарил/-4,5-дигидропиразол-5-илы), которые во время синтеза целенаправленно нами вводились в тот или другой сополимер, поглощают и излучают в тех же областях спектра, что и исходные 2-пиразолины. Безусловно, при анализе спектров поглощения нужно было иметь в виду, что поглощение боковых групп -фрагментов люминофоров наблюдается на фоне поглощения полимерной матрицы - ПАА, ПАК или сополимера ПАА-ПАК, и, как правило, полосы поглощения люминофоров находятся на склоне полосы сильного поглощения самого высокомолекулярного соединения (см. рис. 2).

Анализируя спектры поглощения и люминесценции и данные таблицы 1 можно констатировать, что в процессе синтеза возможное окисление 2-пиразолинового цикла до пиразольного не прошло, так как в спектрах флуоресценции мы не наблюдаем более коротковолновой полосы соответствующего пиразола (область 27000 см^{-1} [15]); для полученных соединений характерное нормальное значение Стоксового сдвига ($4300 - 6700\text{ см}^{-1}$).

Положения максимумов полос поглощения и люминесценции растворов сополимеров в воде отличается от таковых для исходных 2-пиразолинов (спиртовые растворы). Как правило, наблюдается батохромное смещение полос поглощения и батофлорное смещения полос люминесценции, сопровождающееся некоторым уширением полос люминесценции, благодаря росту полярности среды (при переходе от спиртовых растворов к водным), а также различному влиянию среды (растворителя) и элементарных звеньев различного строения $[-\text{CH}_2-\text{CHR}_1-, -\text{CH}_2-\text{CHR}_2]$, где $\text{R}_1 = -\text{CONH}_2$, $\text{R}_2 = -\text{COOH}$, элементарные звенья 3-Аг-1-фенил-5-(4,5-дигидро-2-фурил)-2-пиразолина, 3-Аг-1-фенил-5-(2,3-дигидро-2-фурил)-2-пиразолины та 3-Аг-1-фенил-5-(2,5-дигидро-2-фурил)-2-пиразолина), а также из-за различного конформационного и конфигурационного (неупорядоченного) строения в сегментах макромолекулы и, в целом, различных сегментов полимерной цепи высокомолекулярных соединений при нахождении поглощающих систем в различных частях полимерного клубка или глобулы.

Экспериментальная часть

ИК-спектры полимеров измеряли в диапазоне $4000-400\text{ см}^{-1}$, 32 сканирования с разрешением 4 см^{-1} на спектрометре ALPHA производства Bruker, измерительный модуль ALPHA-P (для измерений Нарушенного Полного Внутреннего Отражения), Кристалл-алмаз.

Электронные спектры поглощения измеряли для водных растворов на спектрофотометре «Hitachi-3210», спектры флуоресценции – на спектрофотометре «Hitachi 850» (длина волны возбуждения выбирались в максимуме полосы поглощения изучаемого соединения).

Исходные реагенты очищали непосредственно перед экспериментом (акриловую кислоту перегонкой в присутствии инертного газа, фурфурол – перегонкой с водяным паром), синтез полиакриловой кислоты, полиакриламида проводили согласно методикам из предыдущих сообщений [1–5]. Растворители использовали квалификации «хч», «чда». Необходимые для синтеза 2-пиразолинов 1-арил-3-(2-фурил)-2-пропен-1-оны получали конденсацией Кляйнена-Шмидта, 3-Аг-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолины взаимодействием синтезированных фурановых аналогов халконов с фенилгидразином-основанием в условиях основного катализа подобно указаниям, описанным С.В.Цукерманом [16]. Чистоту полученных продуктов на всех стадиях синтеза проверяли методом ТСХ на пластинках «Silyfol UV-254».

Синтез сополимеров 2.1-2.5, 3.1-3.5 и 4.1-4.5 проводили методом осадительной сополимеризации в среде апротонных растворителей с $t_{\text{кип}}$ выше $70\text{ }^\circ\text{C}$ (диоксан, этилацетат и др.), используя инициаторы радикальной полимеризации (перекись бензоила, ДАК). Полученные сополимеры переосаждали из водных растворов ацетоном, чистота сополимеров проверялась ТСХ на наличие остаточных количеств люминофоров.

Выводы

1. Синтезированы сополимеры производные акриловой кислоты, акриламида, и фурановых аналогов трифенил-2-пиразолина, имеющих флуоресцентные свойства. Показано, что одним из путей модификации структуры макромолекул полиакриламида, полиакриловой кислоты, сополимеров АА и АК является введение на стадии сополимеризации мономеров, с заранее заданными физико-химическими свойствами. Оптимальным методом синтеза сополимеров акриламида и акриловой кислоты с фурановыми мономерами является осадительная сополимеризация в среде апротонных растворителей (диоксан, этилацетат), вызываемая инициаторами радикальной полимеризации (перекись бензоила, ДАК). Синтез протекает в не гомогенных условиях и без упорядочения положения структурных звеньев в полимерной цепи.

2. Проведен ресинтез 3-(2-тиенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина, 3-(4-бифенилил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина, 3-(4-бромфенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина, 3-(4-хлорфенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина, 3-(4-/N-ацетиламино/фенил)-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолина – ряда фурановых мономеров, которые имеют собственную флуоресценцию и вступают в сополимеризацию с акриламидом и акриловой кислотой.

3. Высокмолекулярные соединения ПАА - ФМ, ПАК - ФМ и ПАА-ПАК-ФМ, полученные осадительной сополимеризацией акриламида (АА) и фурановых мономеров (ФМ), акриловой кислоты (АК) и фурановых мономеров и акриламида, акриловой кислоты и фурановых мономеров в разных соотношениях (оптимально в среде полярных апротонных растворителей) при иницировании пероксидом бензоила или динитрилом азобисизомасляной кислоты, сохраняют водорастворимость, присущую ПАА или ПАК, и имеют флуоресценцию в области $19800-21500\text{ см}^{-1}$ и нормальный стоксов сдвиг ($4300 - 6700\text{ см}^{-1}$).

4. Проведенные спектральные исследования (электронные спектры поглощения и флуоресценции, ИК-спектры) комплексно подтверждают образование выше отмеченных полимерных соединений. Анализ ИК-спектров полимеров подтверждает наличие структурных фрагментов: $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $\text{CH}_3\text{CO}-$, $-\text{CH}<$, $-\text{CH}_2-$, ароматических систем. Совместимый анализ спектров поглощения и флуоресценции исходных соединений и сополимеров указывает на сохранение в процессе синтеза хромофорных систем, которые отвечают за длинноволновые переходы $S_0 \rightarrow S_1$ и флуоресценцию в мономерах, и в полученных полимерных соединениях.

Литература

1. Shkumat A. P. Copolymers of acrylamide, N-substituted amids of maleinic acid and adducts of maleic acid - 1,3-diaryl-5-(furyl)-2-pyrazolines. International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2006), Kharkiv, Ukraine, October 2-7, 2006 / Book of Abstracts – P. 214.
2. Шкумат А.П. Поиск новых люминофоров с заданными физико-химическими свойствами. VIII. Водорастворимые сополимеры акриламида и N-замещенных амидов малеиновой кислоты //Вісник Харківського національного університету. 2011. № 976. Хімія. Вип. 20(43). – с. 74-83.
3. Шкумат А.П. Поиск новых люминофоров с заданными физико-химическими свойствами. IX. Новые водорастворимые сополимеры акриламида // Вісник Харківського національного університету. 2012. № 1026. Хімія. Вип. 21(44). – с. 126-133.
4. Шкумат А. П., Пустоварова Ю.Ю. Поиск новых люминофоров с заданными физико-химическими свойствами. XI. Новые синтезы сополимеров на основе полиакриламида//Вісник Харківського національного університету. 2014. № 1136. Серія "Хімія". Вип. 24 (47) – с. 89-100.
5. Шкумат А. П., Семенченко В.В. Поиск новых люминофоров с заданными физико-химическими свойствами. XII. N-замещенные полиакриламида и сополимеры N- гетарилзамещенных акриламида, гетарилакрилатов, акриламида и акриловой кислоты // Вісник Харківського національного університету. – 2016. – вип. 27(50). – С. 60-71.
6. Human identification analysis to forensic purposes with two mitochondrial markers in polyacrilamide mini gel / Luciana Caenazzo, Francesca Ceola, Elena Ponzano, Enrico Novelli // Forensic Science International: Genetics Supplement Series. – 2008. Vol. 1, N 1. – P. 266-268.

7. Acrylamide. TA:IARS Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, -2010.- Vol. 60.- R 389-433.
8. The multiplicative model for cancer risk assessment: applicability to acrylamide / Paulsson B, Granath F, Grawe J, Ehrenberg L, Tornqvist M. // *Cancerogenesis*.- 2009. -Vol. 22, № 5.-P 917-9.
9. Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male / Tyl R.W., Marr M.C., Myers C.B., Floss W.P. // *Report Toxicol.* -2010. - Vol. 14, № 2- P 147-57
10. Polyacrylamide in Agriculture and Environmental Land Management / R.E. Sojka, D.L. Bjorneberg, J.A. Entry [et al.] // *Advances in Agronomy.* - 2007. Vol 92, P. 75-162.
11. Owen A.T. The preparation and ageing of acrylamide acrylate copolymer flocculant solutions // A.T. Owen, P.D. Fawell, J.D. Swift // *International Journal of Mineral Processing.* – 2007. – Vol. 84, N 1 – 4. – P. 3 – 14. 608 с.
12. Smith E. A. Acrylamide and polyacrylamide: a review of production, use, environmental fate and neurotoxicity / E. A. Smith, E. W. Oehme // *IARS Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans.* - 2012.- Vol. 100A.- P. 389-433.
13. The multiplicative model for cancer risk assessment: applicability to acrylamide / Paulsson B, Granath F, Grawe J, Ehrenberg L, Tornqvist M. // *Cancerogenesis*.- 2011. — Vol. 22, № 5.— P. 917-9
14. Nanoparticle-based assays in automated flow systems: A review / Marieta L.C. Passosa, Paula C.A.G. Pintoa [et al.] // *Analytica Chimica Acta.* – 2015. – Vol. 889, N 19. – P. 22-34.
15. Орлов В.Д., Шкумат А.П., Котляр В.Н. Окислительные процессы в ряду производных 2-пиразолинов//Вісник Харківського національного університету. 1999. № 437. Хімія. Вип. 3(26). – с. 99-102.
16. Цукерман С.В. Исследование в ряду гетероциклических аналогов халконов и их винилогов. – Дис. докт. хим. наук. – Ростов-на-Дону. 1972. – 299 с.; Лаврушин В.Ф., Цукерман С.В., Буряковская Е.Г. Синтез фурановых аналогов производных 1,3,5-трифенилпиразолинов//ХГС. – 1965. - № 3. – С. 323-327

References

1. Shkumat A. P. Copolymers of acrylamide, N-substituted amids of maleinic acid and adducts of maleic acid - 1,3-diaryl-5-(furyl)-2-pyrazolines. International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2006), Kharkiv, Ukraine, October 2-7, 2006 / *Book of Abstracts* – P. 214.
2. SHkumat A.P. Poisk novykh ljuminoforov s zadannymi fiziko-khimicheskimi svojjstvami. VIII. Vodorastvorimye sopolimery akrilamida i N-zameshhennykh amidov maleinovojj kisloty //Vistnik KHarkivs'kogo nacional'nogo universitetu. 2011. № 976. KHimija. Vip. 20(43). - s. 74-83.
3. SHkumat A.P. Poisk novykh ljuminoforov s zadannymi fiziko-khimicheskimi svojjstvami. IKN. Novye vodorastvorimye sopolimery akrilamida // Vistnik KHarkivs'kogo nacional'nogo universitetu. 2012. № 1026. KHimija. Vip. 21(44). - s. 126-133.
4. SHkumat A. P., Pustovarova JU.JU. Poisk novykh ljuminoforov s zadannymi fiziko-khimicheskimi svojjstvami. KHI. Novye sintezi sopolimerov na osnove poliakrilamida/Vistnik KHarkivs'kogo nacional'nogo universitetu. 2014. № 1136. Serija "KHimija". Vip. 24 (47) - c. 89-100.
5. SHkumat A. P., Semenchenko V.V. Poisk novykh ljuminoforov s zadannymi fiziko-khimicheskimi svojjstvami. KHII. N-zameshhennye poliakrilamida i sopolimery N- getarilzameshhennykh akrilamidu, getarilakrilatov, akrilamida i akrilovojj kisloty / Vistnik KHarkivs'kogo nacional'nogo universitetu. - 2016. - vip. 27(50). - S. 60-71.
6. Human identification analysis to forensic purposes with two mitochondrial markers in polyacrylamide mini gel / Luciana Caenazzo, Francesca Ceola, Elena Ponzano, Enrico Novelli // *Forensic Science International: Genetics Supplement Series.* – 2008. Vol. 1, N 1. – P. 266-268.
7. Acrylamide. TA:IARS Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, -2010.- Vol. 60.- R 389-433.
8. The multiplicative model for cancer risk assessment: applicability to acrylamide / Paulsson B, Granath F, Grawe J, Ehrenberg L, Tornqvist M. // *Cancerogenesis*.- 2009. -Vol. 22, № 5.- P 917-9.
9. Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male / Tyl R.W., Marr M.C., Myers C.B., Floss W.P. // *Report Toxicol.* -2010. - Vol. 14, № 2- P 147-57

10. Polyacrylamide in Agriculture and Environmental Land Management / R.E. Sojka, D.L. Bjerneberg, J.A. Entry [et al.] // *Advances in Agronomy*. - 2007. Vol 92, P. 75-162.
11. Owen A.T. The preparation and ageing of acrylamide acrylate copolymer flocculant solutions // A.T. Owen, P.D. Fawell, J.D. Swift // *International Journal of Mineral Processing*. - 2007. - Vol. 84, N 1 - 4. - P. 3 - 14. 608 с.
12. Smith E. A. Acrylamide and polyacrylamide: a review of production, use, environmental fate and neurotoxicity / E. A. Smith, E. W. Oehme // *IARS Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. - 2012.- Vol. 100A.- P. 389-433.
13. The multiplicative model for cancer risk assessment: applicability to acrylamide / Paulsson B, Granath F, Grawe J, Ehrenberg L, Tornqvist M. // *Carcinogenesis*.- 2011. — Vol. 22, № 5.— P. 917-9
14. Nanoparticle-based assays in automated flow systems: A review / Marieta L.C. Passosa, Paula C.A.G. Pintoa [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. - 2015. - Vol. 889, N 19. - P. 22-34.
15. Orlov V.D., SHkumat A.P., Kotljар V.N. Okislitel'nye processy v rjadu proizvodnykh 2-pirazolinov//*Vistnik KHarkivs'kogo nacional'nogo universitetu*. 1999. № 437. KHimija. Vip. 3(26). - s. 99-102.
16. TSukerman S.V. Issledovanie v ryadu geterociklicheskih analogov halkonov i ih vinilogo. - Dis. dokt. him. nauk. - Rostov-na-Donu. 1972. - 299 s.; Lavrushin V.F., TSukerman S.V., Buryakovskaya E.G Sintezy furanovykh analogov proizvodnykh 1,3,5-trifenilpirazolinov // *HGS*. - 1965. - № 3. - S. 323-327

Поступила до редакції 12 жовтня 2017 р.

А.П. Шкумат, Ю.С. Іванова. Пошук нових люмінофорів із заданими фізико-хімічними і хімічними властивостями. XIII. Кополімери акриламідів і акрилової кислоти з 3-арил-1-феніл-5-(2-фурил)-2-піразолінами.

Синтезовано ряд водорозчинних кополімерів акриламідів, акрилової кислоти і 3-арил-1-феніл-5-(2-фурил)-2-піразолінів, що мають люмінесцентні властивості. Під час кополімеризації використовувалися полярні апротонні розчинники з $t_{\text{кип}}$ вище 70°C (діоксан, етилацетат) і ініціатори радикальної полімеризації (перекис бензоїлу, динітрил азобісізомаєвної кислоти). 3-Арил-1-феніл-5-(2-фурил)-2-піразоліни [арил: 4-бифеніл, 4-бромфеніл-, 4-хлорфеніл-, 4-(N-ацетиламіно)феніл-, 2-тієніл-] мають власну флуоресценцію. Спектральні дослідження комплексно підтверджують утворення кополімерів. Аналіз ІЧ-спектрів кополімерів показує наявність структурних фрагментів: $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $\text{CH}_3\text{CO}-$, $-\text{CH}<$, $-\text{CH}_2-$ і ароматичних систем. Сумісний аналіз спектрів поглинання і флуоресценції вихідних сполук і кополімерів вказує на збереження в процесі синтезу хромофорних систем, які відповідають за довгохвильові переходи $S_0 \rightarrow S_1$ і флуоресценцію в мономерах і в отриманих полімерних сполуках.

Ключові слова: синтез, акриламід, поліакриламід, акрилова кислота, поліакрилова кислота, кополімери, 3-арил-1-феніл-5-(2-фурил)-2-піразоліни, люмінофори, ІЧ-спектри, електронні спектри поглинання і флуоресценції.

A.P. Shkumat, U.S. Ivanova. The search of new luminophores with predetermined physicochemical and chemical properties. XIII. Copolymers of acrylamide and acrylic acid with 3-aryl-1-phenyl-5-(2-furyl)-2-pyrazolines.

A number of water-soluble copolymers with luminescent properties has been synthesized based on acrylamide, acrylic acid and 3-aryl-1-phenyl-5-(2-furyl)-2-pyrazolines. Polar aprotic solvents with boiling temperature above 70°C (dioxane, ethyl acetate) and several initiators of radical polymerization (benzoyl peroxide, azobisisobutyric acid dinitrile) were used for copolymerization. 3-Aryl-1-phenyl-5-(2-furyl)-2-pyrazolines [aryl: 4-biphenyl, 4-bromo-phenyl-, 4-chlorophenyl-, 4-N-acetylamino)phenyl)-, 2-thienyl-] possess intrinsic fluorescence. The formation of copolymers is confirmed by spectral studies. The analysis of IR-spectra of copolymers indicates the presence of the following structural fragments: $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, $\text{CH}_3\text{CO}-$, $-\text{CH}<$, $-\text{CH}_2-$, as well as of the aromatic systems. The comparative analysis of absorption and fluorescence spectra of initial compounds and copolymers shows that the chromophoric systems, which are responsible for the long-wave $S_0 \rightarrow S_1$ transitions and the fluorescence in monomers and synthesized polymers, are preserved in the process of synthesis.

Keywords: synthesis, acrylamide, polyacrylamide, acrylic acid, polyacrylic acid, copolymers, 3-aryl-1-phenyl-5-(2-furyl)-2-pyrazoline, IR spectra, luminophores, absorption and fluorescence spectra.

УДК 541.13

РАСТВОРИМОСТЬ БЕНЗОАТА КАЛИЯ И ГОМОАССОЦИАЦИЯ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В АЦЕТОНЕ, СОДЕРЖАЩЕМ 5 МОЛЬНЫХ ПРОЦЕНТОВ ДМСО**С.Т. Гога, Ю.В. Холин, Н.В. Ефимова, Ю.В. Исаенко*, Н.О. Мчедлов-Петросян**

На основании данных о влиянии добавок бензойной кислоты (НА) на растворимость бензоата калия (КА) при 25°C в ацетоне, содержащем 5 мольных процентов ДМСО, проведен поиск адекватной модели, описывающей равновесия в диапазоне начальных концентраций кислоты 0.015–0.50 моль/л. С использованием программы CLINP получены следующие оценки параметров равновесий. Показатель произведения растворимости КА: $pK_{sp} = 8.38$ ($s = 0.18$); логарифм константы образования продукта гомоассоциации – комплексного аниона HA_2^- : $\log K_{HA_2}^f = 4.14$ ($s = 0.21$); логарифм константы образования димера кислоты $(HA)_2$: $\log K_{dim} = 0.73$ ($s = 0.37$). В расчётах использовалось определённое ранее значение pK_a бензойной кислоты, равное 14.03.

Ключевые слова: бензоат калия бензойная кислота, ацетон, диметилсульфоксид, растворимость, произведение растворимости, гомоассоциация, димеризация.

Введение

В серии предыдущих работ [1–4] были исследованы ионные равновесия в ацетоне, содержащем 5 мольных % ДМСО. Оба этих растворителя относятся к так называемым полярным, не являющимся донором водородной связи (полярные НДВС-растворители). При этом ацетон является протофобным (катионофобным), а ДМСО – прототфильным (катионофильным) [5]. Поэтому следовые количества воды, так или иначе попадающие в буферные системы в ацетоновых растворах в экспериментальных условиях, приводят к гидратации ионов водорода. В результате такой пересольватации протона в ацетоне возникает система, в которой ион лиония представляет смесь сольватов протонов неопределённого состава. В то же время, с учётом заметной основности ДМСО, превышающей основность воды [6], вышеупомянутая система представляет собой ацетоновую среду, в которой ион H^+ сольватирован молекулами диметилсульфоксида.

В наших цитированных работах выше [1–4] при помощи кондуктометрического, потенциометрического и спектрофотометрического методов определены константы диссоциации ряда солей и кислот, а также значения $pK_{H^+}^*$ серии буферных кислот. Вместе с тем, обнаружилось, что процессы гомоассоциации, т.е. образование комплексов кислоты с её анионом, HA_2^- , типичные для полярных НДВС-растворителей (или, иначе, полярных «апротонных») [5,7], в рассматриваемом растворителе протекают с более сложной стехиометрией. Поэтому было поставлено специальное исследование с использованием стандартного для таких случаев приёма: определения растворимости соли органической кислоты в присутствии различных концентраций этой же кислоты [7]. В качестве кислоты была выбрана бензойная, в качестве соли: бензоат калия.

Экспериментальная часть

Ацетон, диметилсульфоксид, бензойную кислоту и бензоат калия готовили к работе как описано в [1,3,4].

Растворимость бензоата калия в присутствии бензойной кислоты определяли методом изотермического насыщения в условиях термостатирования при температуре 25 °С (точность термостатирования 0.2 °С). Для каждой концентрации бензойной кислоты насыщение растворов проводили параллельно в четырех герметично закрытых пробирках. В пробирки вносили бен-

* Колледж Национального фармацевтического университета

© Гога С.Т., Холин Ю.В., Ефимова Н.В.,
Исаенко Ю.В., Мчедлов-Петросян Н.О., 2017

goga@karazin.ua

зоат калия и добавляли раствор бензойной кислоты, после этого пробирки помещали в воздушный термостат. После трех часов перемешивания содержимого пробирок производилось отстаивание в течение двух часов. Специальные опыты показали, что такого промежутка времени достаточно для установления равновесия. Концентрацию насыщенных растворов бензоата калия определяли по концентрации иона калия, перешедшего в раствор, методом атомно-абсорбционной фотометрии.

Измерение содержания калия проводили на атомно-абсорбционном спектрофотометре Selmi C115МП при длине волны 765 нм. Градуировка проводилась по водным растворам.

Результаты и обсуждение

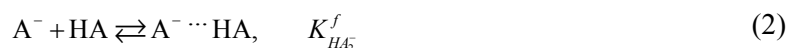
Результаты определения растворимости представлены в Таблице 1. Рост растворимости соли по мере увеличения начальной концентрации кислоты очевиден.

Таблица 1. Зависимость концентрации калия в насыщенном растворе от начальной концентрации бензойной кислоты (экспериментальные данные)

$c(\text{HBz}), \text{ моль/л}$	$c(\text{K}^+), \text{ моль/л}$	$c(\text{HBz}), \text{ моль/л}$	$c(\text{K}^+), \text{ моль/л}$
0	$(6.5 \pm 0.3) \cdot 10^{-5}$	$9.00 \cdot 10^{-2}$	$(2.02 \pm 0.03) \cdot 10^{-3}$
$1.50 \cdot 10^{-2}$	$(7.9 \pm 1.2) \cdot 10^{-4}$	$1.00 \cdot 10^{-1}$	$(2.05 \pm 0.04) \cdot 10^{-3}$
$2.00 \cdot 10^{-2}$	$(6.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$	$1.50 \cdot 10^{-1}$	$(1.77 \pm 0.03) \cdot 10^{-3}$
$2.50 \cdot 10^{-2}$	$(1.5 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$	$2.00 \cdot 10^{-1}$	$(2.49 \pm 0.11) \cdot 10^{-3}$
$3.00 \cdot 10^{-2}$	$(1.54 \pm 0.17) \cdot 10^{-3}$	$2.50 \cdot 10^{-1}$	$(1.99 \pm 0.02) \cdot 10^{-3}$
$4.00 \cdot 10^{-2}$	$(1.83 \pm 0.16) \cdot 10^{-3}$	$3.00 \cdot 10^{-1}$	$(2.92 \pm 0.21) \cdot 10^{-3}$
$5.00 \cdot 10^{-2}$	$(1.55 \pm 0.17) \cdot 10^{-3}$	$3.50 \cdot 10^{-1}$	$(2.71 \pm 0.11) \cdot 10^{-3}$
$6.00 \cdot 10^{-2}$	$(1.93 \pm 0.14) \cdot 10^{-3}$	$4.00 \cdot 10^{-1}$	$(3.30 \pm 0.11) \cdot 10^{-3}$
$7.00 \cdot 10^{-2}$	$(2.14 \pm 0.24) \cdot 10^{-3}$	$4.50 \cdot 10^{-1}$	$(2.59 \pm 0.22) \cdot 10^{-3}$
$8.00 \cdot 10^{-2}$	$(2.14 \pm 0.19) \cdot 10^{-3}$	$5.00 \cdot 10^{-1}$	$(3.75 \pm 0.02) \cdot 10^{-3}$

Обработка результатов проводилась при помощи программы CLINP [8]. Необходимое в расчётах термодинамическое значение pK_a бензойной кислоты, равное 14.03, было определено ранее [4]. Коэффициенты активности ионов рассчитывали по уравнению Дебая–Хюккеля; относительная диэлектрическая проницаемость данного смешанного растворителя составляет 22.19 при 25°C [4]. Значение растворимости бензоата калия без добавок бензойной кислоты определялось нами многократно и составило $6.47 \cdot 10^{-5}$ моль/л ($\pm 5\%$). Отсюда показатель произведения растворимости этой соли в ацетоне, содержащем 5 мольн. % ДМСО, составил $pK_{sp} = 8.38$ ($s = 0.18$).

Далее, была предпринята попытка интерпретировать увеличение растворимости путём введения в рассмотрение второго равновесия (модель I):



(при этом экспериментальная точка для концентрации кислоты 0.02 моль/л была отброшена как промах). При обработке данных при малых концентрациях бензойной кислоты, $c \leq 0.1$ моль/л, такая модель неплохо описывает эксперимент (рис. 1). При оценке относительных стандартных отклонений равновесных концентраций иона K^+ 15%, модель адекватна эксперименту: $\chi^2_{\text{эсп}} = 14.4$, что меньше критического значения для 10 степеней свободы $\chi^2_{\text{крит}} = 18.3$. Рассчитанные оценки параметров: $pK_{sp} = 8.38$ ($s = 0.16$), $\log K_{\text{HA}_2}^f = 4.07$ ($s = 0.16$).

Но прогнозирование результатов при более высоких концентрациях показывает наличие систематических отклонений рассчитанных значений растворимости от измеренных. На рис. 1 представлены аппроксимация моделью значений логарифма растворимости, измеренных при $c \leq 0.1$ моль/л, и прогноз растворимости при более высоких c .

Поэтому была проведена обработка зависимости растворимости бензоата калия от концентрации бензойной кислоты в интервале начальных концентраций HA для всего эксперимен-

тально изученного интервала ($0 \leq c \leq 0.5$ моль/л). Были испробованы различные схемы равновесий; наиболее удачной оказалась модель, отличающаяся от предыдущей учётом димеризации кислоты (модель II), поскольку прогноз по модели I даёт завышенные оценки растворимости при высоких концентрациях кислоты:

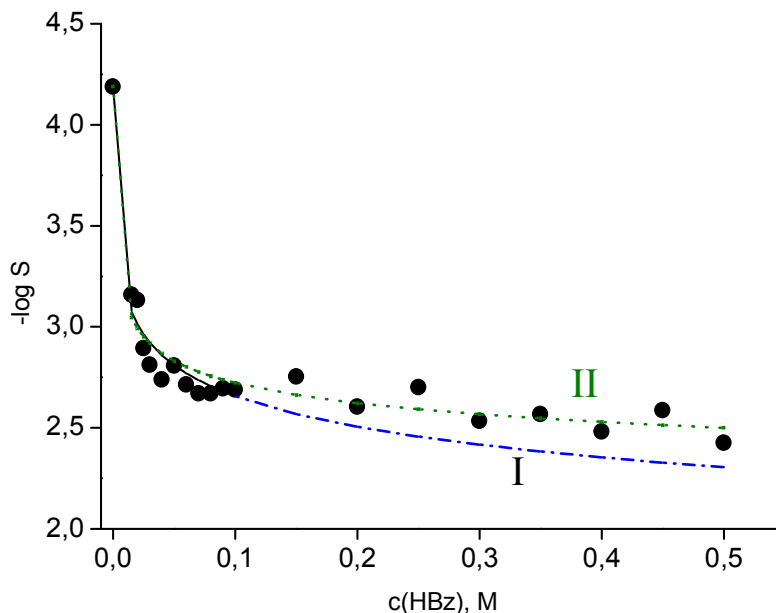


Рисунок 1. Зависимость растворимости КА (S) от $c(\text{HA})$. Точки – экспериментальные значения. I – расчет по модели I ($c(\text{HBz}) \leq 0.1$ моль/л – аппроксимация, $c(\text{HBz}) > 0.1$ моль/л – прогноз), II – аппроксимация измеренных значений растворимости моделью II.

Модель адекватна эксперименту при оценке относительных стандартных отклонений равновесных концентраций ионов K^+ 15%: $\chi^2_{\text{эксп}} = 27.2$, что меньше критического значения для 17 степеней свободы $\chi^2_{\text{крит}} = 27.6$.

Рассчитанные оценки параметров таковы: $pK_{\text{sp}} = 8.38$ ($s = 0.18$), $\log K_{\text{HA}_2}^f = 4.14$ ($s = 0.21$), $\log K_{\text{dim}} = 0.73$ ($s = 0.37$). Равновесные концентрации реагентов в растворах приведены в табл. 2.

Таблица 2. Равновесные концентрации реагентов (моль/л)

$c(\text{HBz})$	Молекулярные и ионные формы					
	HBz	Bz^-	H^+	K^+	HBz_2^-	$(\text{HBz})_2$
0	0	$6.46 \cdot 10^{-5}$	0	$6.46 \cdot 10^{-5}$	0	0
$1.50 \cdot 10^{-2}$	$1.18 \cdot 10^{-2}$	$4.65 \cdot 10^{-6}$	$2.37 \cdot 10^{-11}$	$8.99 \cdot 10^{-3}$	$8.94 \cdot 10^{-4}$	$1.14 \cdot 10^{-3}$
$2.00 \cdot 10^{-2}$	$1.52 \cdot 10^{-2}$	$4.10 \cdot 10^{-6}$	$3.46 \cdot 10^{-11}$	$1.02 \cdot 10^{-3}$	$1.02 \cdot 10^{-3}$	$1.89 \cdot 10^{-3}$
$2.50 \cdot 10^{-2}$	$1.84 \cdot 10^{-2}$	$3.73 \cdot 10^{-6}$	$4.60 \cdot 10^{-11}$	$1.12 \cdot 10^{-3}$	$1.12 \cdot 10^{-3}$	$2.75 \cdot 10^{-3}$
$3.00 \cdot 10^{-2}$	$2.14 \cdot 10^{-2}$	$3.46 \cdot 10^{-6}$	$5.76 \cdot 10^{-11}$	$1.21 \cdot 10^{-3}$	$1.20 \cdot 10^{-3}$	$3.72 \cdot 10^{-3}$
$4.00 \cdot 10^{-2}$	$2.69 \cdot 10^{-2}$	$3.09 \cdot 10^{-6}$	$8.12 \cdot 10^{-11}$	$1.35 \cdot 10^{-3}$	$1.35 \cdot 10^{-3}$	$5.89 \cdot 10^{-3}$
$5.00 \cdot 10^{-2}$	$3.19 \cdot 10^{-2}$	$2.83 \cdot 10^{-6}$	$1.05 \cdot 10^{-10}$	$1.47 \cdot 10^{-3}$	$1.47 \cdot 10^{-3}$	$8.30 \cdot 10^{-3}$
$6.00 \cdot 10^{-2}$	$3.66 \cdot 10^{-2}$	$2.65 \cdot 10^{-6}$	$1.29 \cdot 10^{-10}$	$1.58 \cdot 10^{-3}$	$1.58 \cdot 10^{-3}$	$1.09 \cdot 10^{-2}$
$7.00 \cdot 10^{-2}$	$4.10 \cdot 10^{-2}$	$2.50 \cdot 10^{-6}$	$1.53 \cdot 10^{-10}$	$1.67 \cdot 10^{-3}$	$1.67 \cdot 10^{-3}$	$1.37 \cdot 10^{-2}$
$8.00 \cdot 10^{-2}$	$4.51 \cdot 10^{-2}$	$2.38 \cdot 10^{-6}$	$1.77 \cdot 10^{-10}$	$1.75 \cdot 10^{-3}$	$1.75 \cdot 10^{-3}$	$1.66 \cdot 10^{-2}$
$9.00 \cdot 10^{-2}$	$4.90 \cdot 10^{-2}$	$2.29 \cdot 10^{-6}$	$2.00 \cdot 10^{-10}$	$1.83 \cdot 10^{-3}$	$1.82 \cdot 10^{-3}$	$1.96 \cdot 10^{-2}$
$1.00 \cdot 10^{-1}$	$5.27 \cdot 10^{-2}$	$2.20 \cdot 10^{-6}$	$2.23 \cdot 10^{-10}$	$1.90 \cdot 10^{-3}$	$1.89 \cdot 10^{-3}$	$2.27 \cdot 10^{-2}$
$1.50 \cdot 10^{-1}$	$6.94 \cdot 10^{-2}$	$1.92 \cdot 10^{-6}$	$3.37 \cdot 10^{-10}$	$2.17 \cdot 10^{-3}$	$2.17 \cdot 10^{-3}$	$3.92 \cdot 10^{-2}$

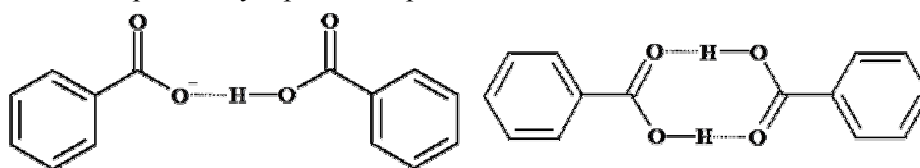
Продолжение таблицы 2.

$2.00 \cdot 10^{-1}$	$8.36 \cdot 10^{-2}$	$1.75 \cdot 10^{-6}$	$4.46 \cdot 10^{-10}$	$2.39 \cdot 10^{-3}$	$2.38 \cdot 10^{-3}$	$5.70 \cdot 10^{-2}$
$2.50 \cdot 10^{-1}$	9.63E-02	$1.63 \cdot 10^{-6}$	$5.51 \cdot 10^{-10}$	$2.56 \cdot 10^{-3}$	$2.56 \cdot 10^{-3}$	$7.56 \cdot 10^{-2}$
$3.00 \cdot 10^{-1}$	$1.08 \cdot 10^{-1}$	$1.54 \cdot 10^{-6}$	$6.52 \cdot 10^{-10}$	$2.71 \cdot 10^{-3}$	$2.71 \cdot 10^{-3}$	$9.47 \cdot 10^{-2}$
$3.50 \cdot 10^{-1}$	$1.18 \cdot 10^{-1}$	$1.47 \cdot 10^{-6}$	$7.51 \cdot 10^{-10}$	$2.84 \cdot 10^{-3}$	$2.84 \cdot 10^{-3}$	$1.14 \cdot 10^{-1}$
$4.00 \cdot 10^{-1}$	$1.28 \cdot 10^{-1}$	$1.41 \cdot 10^{-6}$	$8.47 \cdot 10^{-10}$	$2.96 \cdot 10^{-3}$	$2.95 \cdot 10^{-3}$	$1.34 \cdot 10^{-1}$
$4.50 \cdot 10^{-1}$	$1.38 \cdot 10^{-1}$	$1.36 \cdot 10^{-6}$	$9.42 \cdot 10^{-10}$	$3.06 \cdot 10^{-3}$	$3.06 \cdot 10^{-3}$	$1.55 \cdot 10^{-1}$

Сравнение логарифмов растворимости, вычисленных по моделям I и II и измеренных концентраций ионов K^+ , приведено на рис. 1.

Далее, были испытаны модели, учитывающие образование частиц $(HA)_2A^-$, а также ионных ассоциатов анионов с ионами калия. Однако дальнейшее усложнение схемы равновесий не позволяет добиться лучшего описания экспериментальных данных.

Таким образом, в достаточно широком интервале начальных концентраций бензойной кислоты образуются лишь две комплексные частицы, HA_2^- и $(HA)_2$, причём в обоих случаях логично предположить решающую роль водородных связей:



В таблице 3 найденное нами значение $K_{HA_2}^f$ сопоставлено с литературными данными из обзорной статьи Кольтгофа [5].

 Таблица 3. Значения $K_{HA_2}^f$ для бензойной кислоты в НДВС-растворителях

Растворитель	Относительная диэлектрическая проницаемость [9]	$K_{HA_2}^f$, л/моль
Диметилсульфоксид [5]	46.45	$\sim 6 \cdot 10^1$
<i>N,N</i> -Диметилформамид [5]	36.71	$2.5 \cdot 10^2$
Ацетонитрил [5]	35.94	$4 \cdot 10^3$
Ацетон с 5 мольн. % ДМСО	22.19 [4]	$1.4 \cdot 10^4$

Согласно существующим представлениям, движущей силой гомоассоциации является дефицит водородных связей в НДВС-растворителе; в результате сольватация аниона кислоты происходит путём ассоциации с молекулами самой кислоты [5]. Но катионофильность диметилформамида и особенно диметилсульфоксида приводит к тому, что молекулы этих растворителей конкурируют с анионами A^- за взаимодействие с молекулами HA . В результате гомоассоциация ослабляется.

Ацетон хотя и относится, как и ацетонитрил, к протофобным растворителям, но всё же несколько более основен, судя по донорным числам Гутмана и значениям протонного сродства [2]. Более высокое значение $K_{HA_2}^f$ в случае исследованного нами растворителя, содержащего ещё и добавку основного диметилсульфоксида, мы объясняем существенно более низким значением относительной диэлектрической проницаемости, что в целом должно способствовать процессам ассоциации ионов и молекул.

Литература

1. Ionic equilibria of tetramethylammonium 2,4-dinitrophenolate, tetraethylammonium picrate, and sodium salicylate in acetone–DMSO mixed solvent (mol. ratio 95 : 5). Conductance and ion association / D. Yu. Filatov, S. T. Goga, V. G. Panchenko, N. O. Mchedlov–Petrossyan // Вісник Харківського національного університету. – 2007. – Вип. 15 (38), № 770. – С. 263–267.

2. Кислотно-основное равновесие в смеси протопобного и протопфильного полярных НДС–растворителей: сольватация протона диметилсульфоксидом в ацетоне / Н. О. Мchedlov-Петросян, Д. Ю. Філатов, С. Т. Гога, А. В. Лебедь // Доповіди Національної академії наук України. – 2008. – № 9. – С. 119–123.
3. Ионные равновесия пикриновой кислоты, хлороводорода и бензоата калия в смеси ацетона с ДМСО (мольное соотношение 95 : 5) / Д. Ю. Филатов, С. Т. Гога, А. В. Лебедь, П. В. Ефимов, Н. О. Мchedlov-Петросян // Вісник Харківського національного університету. – 2008. – Вип. 16 (39), № 820. – С. 262–267.
4. Ionic equilibrium in mixtures of protophobic and protophilic polar non-hydrogen bond donor solvents: Acids, salts, and indicators in acetone containing 5 mol % DMSO / N. O. Mchedlov-Petrossyan, D. Yu. Filatov, S. T. Goga and A. V. Lebed // J. Phys. Org. Chem. – 2010. – 23, No. 5. – P. 418–430.
5. Kolthoff I. M. Acid-Base Equilibria in Dipolar Aprotic Solvents / Anal. Chem. 1974. – 46, No. 13. – P. 1992–2003.
6. Kolthoff I. M., Ikeda S. Polarographic and acid properties of thorium perchlorate in acetonitrile // J. Phys. Chem. – 1961. – 65, No 6. – P. 1020–1026.
7. I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni, S. Bhowmik Acid-Base Properties of Mono- and Dinitrophenols in Acetonitrile // J. Amer. Chem. Soc. – 1966. – 88, no. 23. – P. 5430-5439.
8. D. Konyaev, S. Myerniy, Y. Kholin, CLINP Program, <http://www-chemo.univer.kharkov.ua/kholin/clinp.html>.
9. C. Reichardt, T. Welton / Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. - Weinheim: Wiley-VCH. - 2011. - 692 p.

References

1. D. Yu. Filatov, S. T. Goga, V. G. Panchenko, N. O. Mchedlov-Petrossyan // Vi'snik Harki'vs'kogo naci'on'al'nogo uni'versitetu. – 2007. – Vol. 15 (38), N 770. – P. 263–267.
2. N. O. Mchedlov-Petrossyan, D. YU. Fi'latov, S. T. Goga, A. V. Lebed' // Dopovi'di' Naci'on'al'noi` akademi'i` nauk Ukraї`ni. – 2008. – N 9. – P. 119–123. (Rus.)
3. D. YU. Filatov, S. T. Goga, A. V. Lebed', P. V. Efimov, N. O. Mchedlov-Petrossyan // Vi'snik Harki'vs'kogo naci'on'al'nogo uni'versitetu. – 2008. – Vol. 16 (39), N 820. – P. 262–267. (Rus.)
4. N. O. Mchedlov-Petrossyan, D. Yu. Filatov, S. T. Goga and A. V. Lebed // J. Phys. Org. Chem. – 2010. – Vol. 23, N 5. – P. 418–430.
5. Kolthoff I. M. / Anal. Chem. 1974. – Vol. 46, N 13. – P. 1992–2003.
6. Kolthoff I. M., Ikeda S. // J. Phys. Chem. – 1961. – Vol. 65, N 6. – P. 1020–1026.
7. I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni, S. Bhowmik // J. Amer. Chem. Soc. – 1966. – Vol. 88, N. 23. – P. 5430-5439.
8. D. Konyaev, S. Myerniy, Y. Kholin, CLINP Program, <http://www-chemo.univer.kharkov.ua/kholin/clinp.html>.
9. C. Reichardt, T. Welton / Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry. – Weinheim: Wiley-VCH. – 2011. – 692 p.

Поступила до редакції 2 листопада 2017 р.

С.Т. Гога, Ю.В. Холин, Н.В. Ефимова, Ю.В. Исаенко, М.О. Мchedlov-Петросян. Розчинність бензоату калію і гомоасоціація бензойної кислоти в ацетоні, що містить 5 мольних відсотків ДМСО.

На підставі даних про вплив добавок бензойної кислоти (НА) на розчинність бензоату калію (КА) при 25°C в ацетоні, що містить 5 мольних відсотків ДМСО, проведено пошук адекватної моделі, яка описує рівноваги в діапазоні початкових концентрацій кислоти 0.015 – 0.50 моль/л. З використанням програми CLINP отримані наступні оцінки параметрів рівноваг. Показник добутку розчинності КА: $pK_{sp} = 8.38$ ($s = 0.18$); логарифм константи утворення продукту гомоасоціації - комплексного аніону HA_2^- : $\log K_{HA_2}^f = 4.14$ ($s = 0.21$); логарифм константи утворення димера кислоти $(HA)_2$:

$\log K_{\text{dim}} = 0.73$ ($s = 0.37$). У розрахунках використовувалося знайдене раніше значення pK_a бензойної кислоти, що дорівнює 14.03.

Ключові слова: бензоат калію, бензойна кислота, ацетон, диметилсульфоксид, розчинність, добуток розчинності, гомоасоціація, димеризація.

S.T. Goga, Yu.V. Kholin, N.V. Efimova, Yu.V. Isaenko, N.O. Mchedlov-Petrosyan. Solubility of potassium benzoate and homoassociation of benzoic acid in acetone containing 5 mole percent DMSO.

The solubility of potassium benzoate was studied in a mixed solvent acetone–DMSO, molar ratio 95 : 5, at 25°C without and with addition of benzoic acid (0.015 to 0.50 mol L⁻¹). In search for an adequate equilibrium model for fitting the experimental data, the CLINP program was applied. Following values of equilibrium constants were estimated: the indices of the solubility product for KA, $pK_{\text{sp}} = 8.38$ ($s = 0.18$); the logarithm of the formation constant of HA₂⁻, $\log K_{\text{HA}_2}^f = 4.14$ ($s = 0.21$); the logarithm of the dimerization constant of benzoic acid, (HA)₂: $\log K_{\text{dim}} = 0.73$ ($s = 0.37$). The $pK_a = 14.03$ value of benzoic acid in this solvent, determined and reported previously, was used in the calculations.

Keywords: potassium benzoate, benzoic acid, acetone, dimethylsulfoxide, solubility, solubility product, homoassociation, dimerization.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

УДК 543.552+54.062+615.074+544.72

НОВІ ЕЛЕКТРОХІМІЧНІ СЕНСОРИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ДОФАМІНУ В ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТАХ

**А.Б. Ткаченко, Д.М. Верютіна, А.І. Кузьміна, Ю.І. Чуйко, М.О. Оніжук,
О.С. Ткаченко, Р.В. Сухов, М.О. Колосов, А. В.Пантелеймонов**

На основі органо-кремнеземного матеріалу із іммобілізованими фосфоновими групами та сорбованими іонами Cu^{2+} і Fe^{3+} створено електроди для визначення дофаміну. Для електрохімічних вимірювань використано метод диференціально-імпульсної вольтамперометрії. Виявлено, що поверхневі комплекси Cu^{2+} та Fe^{3+} із фосфоновими групами проявляють електрокаталітичну дію на процес окиснення дофаміну.

З використанням отриманих сенсорів розроблено процедури визначення вмісту дофаміну в лікарських препаратах. Діапазон лінійності градуувального графіка становить $0.005 - 1.38 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ (для електроду із іонами Cu^{2+}) та $0.006 - 0.65 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ (для електроду із іонами Fe^{3+}), чутливість 9.1 та $19.2 \text{ мА} \cdot \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$, відповідно, а межа виявлення $0.002 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$. Електрохімічні сенсори демонструють високу селективність та стабільність.

Процедури апробовано на комерційних фармацевтичних об'єктах. Правильність результатів аналізу підтверджено незалежним методом.

Ключові слова: електрохімічний сенсор, органо-кремнеземний матеріал, фосфонові групи, дофамін, вольтамперометрія.

Вступ

Дофамін (рис. 1), представник групи катехоламінів, має властивості адренергічних речовин. Застосовується в медичній практиці при шоківих станах різної етіології [1], у випадках дуже низького кров'яного тиску, серцебиття [2]. Контроль якості медичних препаратів, що включають дофамін, є необхідним етапом їх виробництва в фармацевтичній промисловості. Поява нових ліків, лікарських форм зумовлює необхідність розробки відповідних процедур визначення або модифікацію вже існуючих.

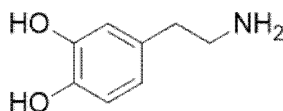


Рисунок 1. Структурна формула дофаміну

Одним із швидких і дешевих методів сучасного аналізу є вольтамперометрія [3,4]. Розробка нових робочих електродів дозволяє розширити коло аналітів і межі визначення в цьому методі. Особливий інтерес викликає моніторинг вмісту органічних речовин у фармацевтичних препаратах, харчових продуктах і сировині, біологічних середовищах [4-7].

Важливим розділом сучасного хімічного матеріалознавства є синтез гібридних органо-кремнеземних матеріалів, що мають практичне застосування в електрохімічному аналізі, а саме є основою для створення робочих електродів [8]. Такі електроди дозволяють визначати концентрації речовин в межах мікро- та наномоль л^{-1} , володіють високими чутливістю та селективністю по відношенню до досліджуваних речовин.

В даній роботі новосинтезований органо-кремнеземний матеріал з іммобілізованими фосфоновими групами та сорбованими іонами Cu^{2+} та Fe^{3+} був використаний для виготовлення електрохімічних сенсорів для визначення дофаміну.

Експериментальна частина

Вихідні реагенти. Для синтезу органо-кремнеземних матеріалів використовували без попереднього очищення такі реагенти: 3-амінопропілтриетоксисилан (АПТЕС), тетраетоксисилан (ТЕОС) (Merck, >98%), диетилфосфіт, дихлорметан, ацетон, 4-(N,N-диметил)амінопіридин (ДМАП) та цеоліти СаА і NaА (всі ХімЛаборРеактив, >98%).

Під час синтезу матеріалів та проведення експериментів використовували такі розчинники: толуол (ХімЛаборРеактив, 99.5%), етанол (Дубов'язівський спиртовий завод, 96%) та бідистильовану воду.

В електрохімічних вимірюваннях використовували: чистий графіт (Aldrich, 99.99%) для виготовлення диск-таблеток електродів; дофамін-гідрохлорид (ХімЛаборРеактив, 99%) для приготування розчинів аналітів; $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ та $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (ХімЛаборРеактив, 98%), як донор електроактивної частинки при модифікуванні електродів; KCl (ХімЛаборРеактив, 99%) для підтримування постійної іонної сили.

Хлорна кислота (ХімЛаборРеактив, 70%) була стандартизована за методикою [9]. Безводні розчини мурашиної та оцтової кислот (обидві ХімЛаборРеактив, 98%) використовували для потенціометричного титрування.

Стандартний буферний розчин (pH=6.86) був приготований розчиненням відповідного фіксаналу в бідистильованій воді; pH робочих розчинів регулювали додаванням розчину NaOH або HCl (всі ХімЛаборРеактив, 99%).

Розчин NaCl , NaSO_3 , аскорбінової кислоти та глюкози (ХімЛаборРеактив, всі 99%) готували розчиненням точної наважки в 1 М розчині KCl .

Синтез матеріалу. Матеріал $\text{SiO}_2 \sim \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ добули методом золь-гель синтезу за такою схемою (рис. 2). Синтез проводили в атмосфері аргону. Суміш ацетону (29 ммоль, 1.7 г), цеолітів (5 г) та 50 мл толуолу перемішували за кімнатної температури упродовж 10 хв, після чого додавали АПТЕС (3 г, 13.6 ммоль) і перемішували упродовж 12 год за кімнатної температури. Далі відфільтровували через тонкий шар (1 см) SiO_2 для видалення цеолітів та промивали дихлорметаном. Після видалення розчинника при зниженому тиску отримали темно-жовту рідку сполуку. Суміш отриманої сполуки (3.5 г, 13.4 ммоль), диетилфосфіту (3.7 г, 26.8 ммоль) та 4-(N,N-диметил)амінопіридину (0.16 г, 1.3 ммоль) перемішували при температурі водяної бані 100°C упродовж 5 год. Надлишок диетилфосфіту видаляли при зниженому тиску. Отриману коричневу рідину (5.35 г, 100%) використовували як органічний модифікатор. Далі, суміш із 20 мл етанолу, 20 мл ТЕОС, 10 мл H_2O нагрівали до 50°C і перемішували упродовж 15 хв. Далі додавали 1.5 мл органічного модифікатора і продовжували перемішування упродовж 45 хв. Потім додавали 1 мл 25%-го розчину NH_3 та продовжували перемішування 1.5 год до випадіння білого порошку. Далі отриманий порошок відфільтровували через лійку Бюхнера, промивали 20 мл H_2O та висушували до постійної маси при 90°C в сушильній шафі. Білий порошок (масою 1 г) суспендували в 10 мл розчину конц. HCl , а потім кип'ятили упродовж 10 год. Далі суміш охолоджували до кімнатної температури та нейтралізували 5%-вим розчином NaOH до pH 7-7.5. Осад відфільтровували через лійку Бюхнера та промивали водою. Отриманий матеріал висушували у сушильній шафі при 80°C до постійної маси.

Прилади та методи вимірювання. Для вимірювання pH використовували коло з переносом, що містило скляний електрод ЕС-10603 з водневою функцією («Вимірювальна техніка»), хлорсрібний електрод порівняння ЕВЛ-1М3 (Гомельський завод вимірювальних приладів) та сольовий місток, заповнений насиченим розчином KNO_3 в агар-агарі. Значення pH реєстрували за допомогою лабораторного іоніміру U-160 Ми («Вимірювальна техніка»). Стандартні відхилення не перевищували 0.03 pH, а величина суспензійного ефекту не перевищувала 0.1 pH.

Електрохімічні вимірювання проводили на потенціостаті / гальваностаті Р-30І (ЕлІнс) з використанням трьохелектродної схеми: електроду порівняння (насичений хлорсрібний електрод), допоміжного електроду (платиновий дріт) та робочого електроду. Використовували метод диференціально-імпульсної вольтамперометрії (ДІВ). Вимірювання здійснювали в діапазоні потенціалів від -0.2 до 1.0 В відносно хлорсрібного електроду порівняння з такими характерис-

тиками: величина імпульсу – 50 мВ, крок на кожному імпульсі – 10 мВ, тривалість імпульсу – 0.4 с, інтервал між імпульсами – 0.9 с.

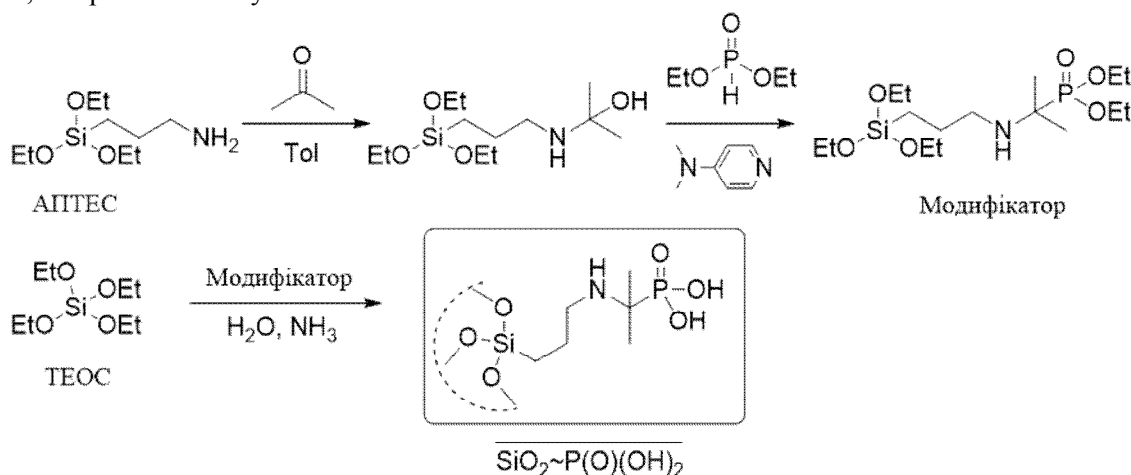


Рисунок 2. Схема синтезу органо-кремнеземного матеріалу

Метод потенціометричного титрування використовували для визначення концентрації дофамін гідрохлориду в лікарських препаратах. 0.150 г субстанції розчиняють у 10 мл безводної мурашиної кислоти, додають 50 мл безводної оцтової кислоти і титрують 0.1 М розчином хлорної кислоти потенціометрично. 1 мл 0.1 М розчину хлорної кислоти відповідає 18.96 мг дофамін гідрохлориду [10].

Виготовлення робочих електродів. Робочий електрод виготовляли таким чином. Суміш із рідких за масою порцій (по ~ 30 мг) порошкоподібного графіту та органо-кремнеземного матеріалу (див. далі) ретельно перемішували в агатовій ступці, потім спресовували в таблетки під тиском 12.13 МПа. Отриманий диск-таблетку розміром 5 мм в діаметрі та ~ 2 мм товщиною витримували в рідкому парафіні упродовж 10 хв для видалення адсорбованих газів. Запарафінований диск-таблетку приклеювали на кінець скляної трубки (5 мм в діаметрі, 150 мм довжиною) і залишали на 24 год для висихання клею. Електрохімічний контакт здійснювався за допомогою мідного дроту, який розміщувався всередині скляної трубки і з'єднувався з таблеткою через графітовий порошок. Перед кожним експериментом поверхню робочих електродів активували шліфувальним папером. Всі вимірювання проводили при кімнатній температурі (20°C) в 1 М розчині KCl.

Було виготовлено три різні електроди: з чистого матеріалу $\text{SiO}_2 \sim \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ (SiPON/C) та два з матеріалу на поверхні якого шляхом сорбції закріплено іони Cu^{2+} (SiPON/Cu/C) і іони Fe^{3+} (SiPON/Fe/C).

Іони Cu^{2+} та Fe^{3+} на поверхні матеріалу $\text{SiO}_2 \sim \text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ закріплювали таким чином. ~0.05 г матеріалу суспендували в 25 мл водного розчину CuSO_4 (1.5 ммоль l^{-1}) або FeCl_3 (0.8 ммоль l^{-1}), рН яких підтримувалося на рівні 5.8 ± 0.2 (для розчину Cu^{2+}) та 1.9 (для розчину Fe^{3+}) за допомогою розчину HCl (2 моль $\cdot \text{l}^{-1}$). Системи перемішували на шейкері впродовж 72 год. Далі тверду фазу відфільтровували і висушували при кімнатній температурі, а залишкову концентрацію іонів металів у розчинах визначали за допомогою комплексометричного титрування розчином Трилону Б відповідно до методик [9]. Поверхнева концентрація іонів становила 0.3 ммоль г^{-1} для Cu^{2+} та 0.07 ммоль г^{-1} Fe^{3+} .

Результати та їх обговорення

Електрокаталітичне окиснення дофаміну на електродах. На рис. 3 наведено вольтамперограмні криві електродів SiPON/C, SiPON/Cu/C і SiPON/Fe/C в 1 М розчині KCl (рН 6.6) за відсутності та в присутності ~0.1 ммоль l^{-1} дофаміну.

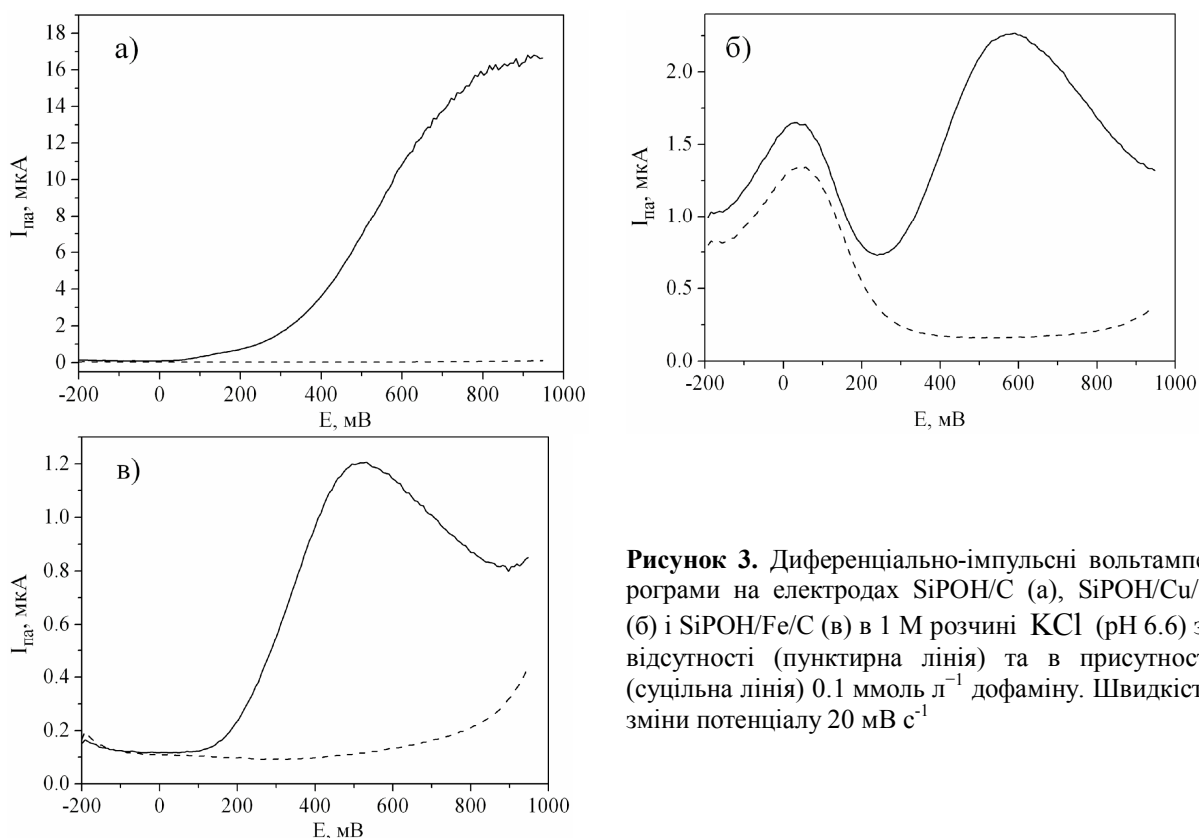


Рисунок 3. Диференціально-імпульсні вольтамперограми на електродах SiPOH/C (а), SiPOH/Cu/C (б) і SiPOH/Fe/C (в) в 1 М розчині KCl (рН 6.6) за відсутності (пунктирна лінія) та в присутності (суцільна лінія) 0.1 ммоль л⁻¹ дофаміну. Швидкість зміни потенціалу 20 мВ с⁻¹

На кривій електрода SiPOH/C (рис. 3а) при додаванні дофаміну сила струму різко збільшується на ділянці високих потенціалів, проте така смуга не має чіткого максимуму та не може бути використана як аналітичний сигнал. Тому, далі цей електрод не використовували.

Як видно з рис. 3б та 3в, при введенні в систему дофаміну на кривих вольтамперограм з'являються піки з максимум при 600мВ для SiPOH/Cu/C та при 500мВ для SiPOH/Fe/C, які відповідають електрохімічному окисненню дофаміну. Отже, обидва електроди є чутливими до дофаміну.

Порівнюючи вольтамперограми трьох електродів в розчинах дофаміну, можна виявити, що поверхневі комплекси іонів Cu²⁺ та Fe³⁺ із іммобілізованими фосфоновими групами проявляють електрокаталітичну дію на процес окиснення дофаміну.

Варто відзначити, що присутність піка на кривій для SiPOH/Cu/C обумовлене процесом окиснення іонів Cu⁺ до Cu²⁺.

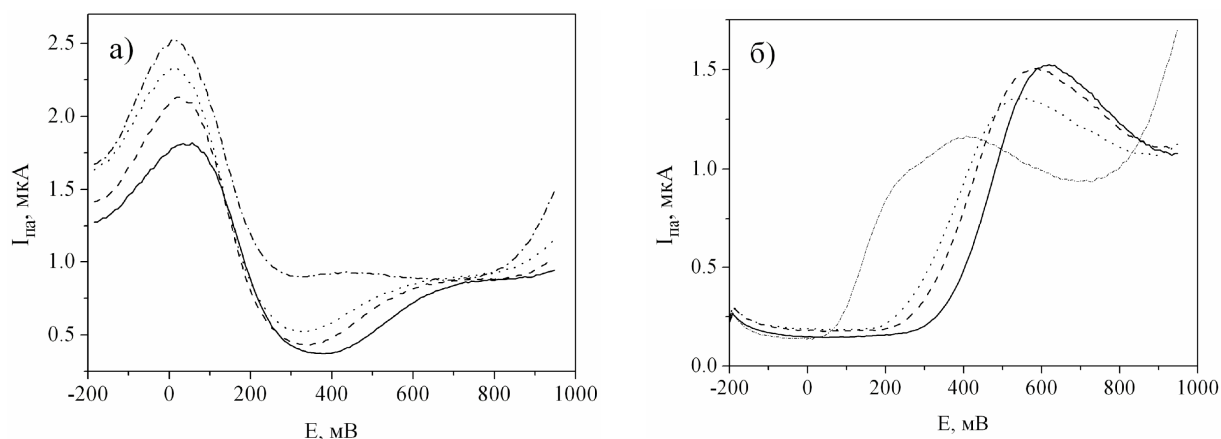


Рисунок 4. Диференціально-імпульсні вольтамперограми на електродах SiPOH/Cu/C (а) і SiPOH/Fe/C (б) в 1 М розчині KCl з рН 3.43 (суцільна лінія), 4.42 (штрихова лінія), 5.15 (пунктирна лінія), 7.12 (штрих-пунктирна лінія). Концентрація дофаміну 1·10⁻⁵ моль л⁻¹ для SiPOH/Cu/C і 1·10⁻⁴ моль л⁻¹ для SiPOH/Fe/C

Як видно з вольтамперограм, в слабколужних розчинах не вдається зафіксувати чіткий аналітичний сигнал на обох електродах. Отже, електроди не є придатними для використання в таких середовищах.

На вольтамперограмах для слабкокислих розчинів пік окиснення дофаміну має чітку форму, що дозволяє використовувати його як аналітичний сигнал, а розчини – як такі, що є оптимальними для визначення дофаміну. Оскільки інтенсивність та форма аналітичного сигналу на електродах в слабкокислих розчинах та в розчині KCl (рис. 4) співпадають, то далі для спрощення експерименту вимірювання проводили лише в розчині KCl.

Процедура визначення дофаміну. Для побудови калібрувальних графіків було проведено низку вимірювань. За допомогою електродів записували вольтамперометричну криву в 25 мл 1 М розчину KCl. Далі в систему послідовно вводили декілька порцій аліквоти робочого розчину дофаміну (по 0.05 мл кожна). Після додавання кожної порції аліквоти систему перемішували 20 с та реєстрували вольтамперограму (рис. 5а та 6а). Калібрувальний графік (рис. 5б та 6б) будували у координатах «I - C(доф.), моль л⁻¹», де I – величина сили струму в максимумі піку окиснення, а C(доф.) – концентрація дофаміну в розчині.

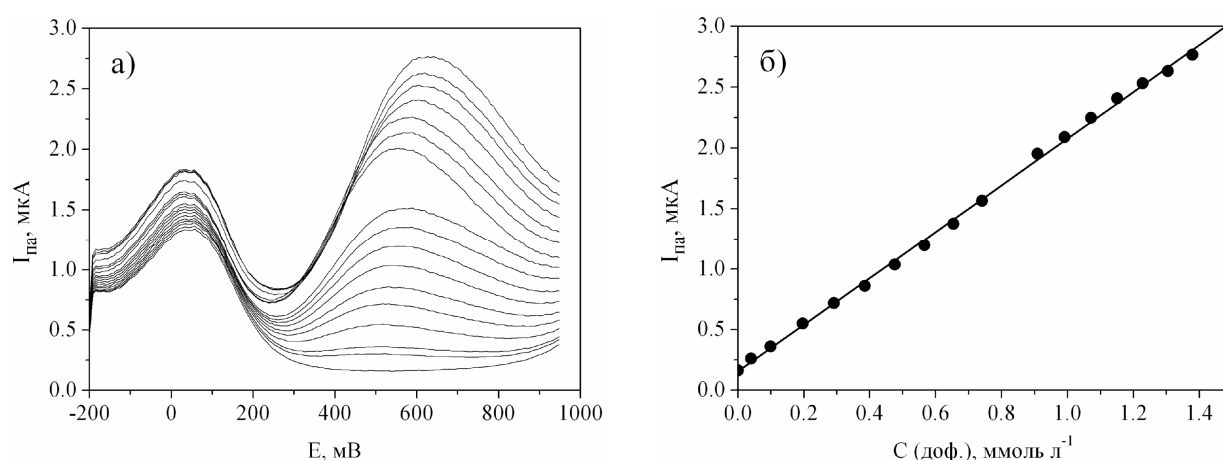


Рисунок 5. а) Диференціально-імпульсні вольтамперограми на електроді SiPON/Cu/C для розчинів, що містять від 0.04 до 1.38 ммоль л⁻¹ дофаміну. б) калібрувальний графік

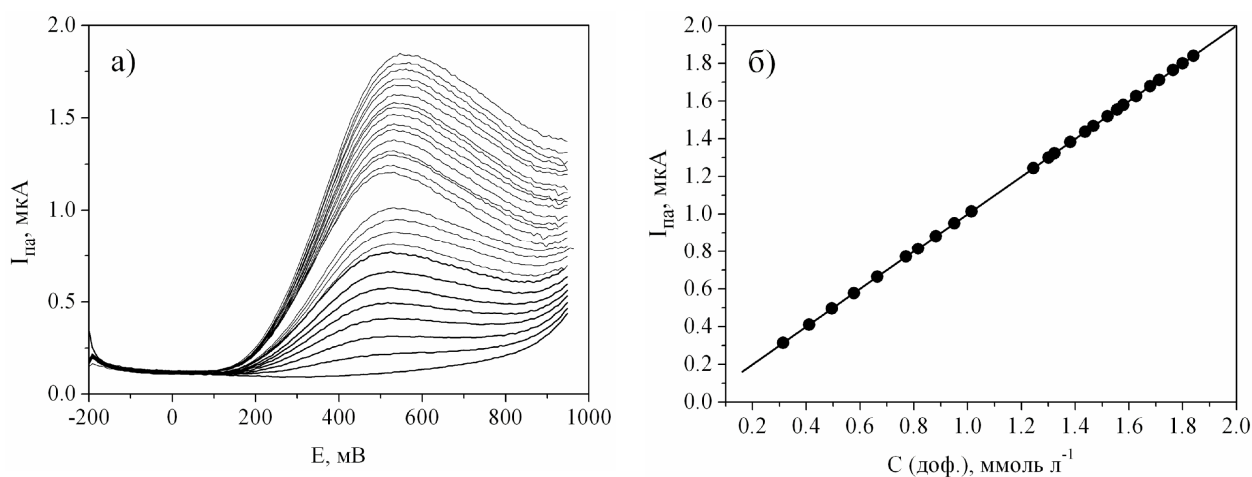


Рисунок 6. а) Диференціально-імпульсні вольтамперограми на електроді SiPON/Fe/C для розчинів, що містять від 0.03 до 0.65 ммоль л⁻¹ дофаміну. б) калібрувальний графік

Повторюваність (П, %) [12] визначали з п'яти експериментів, проведених в один день, в одній і тій же електрохімічній комірці з однаковими розчинами, що містили 10⁻⁴ моль л⁻¹ дофаміну.

Відтворюваність (В, %) [12] процедури визначали за допомогою низки експериментів з п'ятьма різними електродами приготовленими за однією і тією ж методикою.

Розраховані метрологічні параметри процедури визначення дофаміну наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Метрологічні характеристики процедури визначення дофаміну з (n=3, P=0.95)

Електрод	Діапазон лінійності, ммоль л ⁻¹	МВв, ммоль л ⁻¹	Чутливість, нА л мкмоль ⁻¹	П, %	В, %
SiPOH/Cu/C	0.005 - 1.38	0.002	9.1	1.3	5.1
SiPOH/Fe/C	0.006 - 0.65	0.002	19.2	1.4	5.1

Вплив різних іонів та речовин на визначення дофаміну. Було встановлено, що на аналітичний сигнал на електродах не впливають такі кратні кількості речовин: натрій хлорид та натрій сульфід (≤ 1000), глюкоза (≤ 800) та аскорбінова кислота (≤ 50).

Правильність процедури визначення дофаміну. Готували серію розчинів із вмістом дофаміну 0.09, 0.22, та 0.60 ммоль л⁻¹. Електрохімічні вимірювання проводили як описано вище. Вміст дофаміну знаходили за калібрувальним графіком. Результати визначення наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Результати перевірки правильності процедури визначення дофаміну за допомогою електродів (n = 3, P = 0.95).

Введено доф., ммоль л ⁻¹	Електрод SiPOH/Cu/C		Електрод SiPOH/Fe/C	
	Знайдено доф., ммоль л ⁻¹	Правильність, %	Знайдено доф., ммоль л ⁻¹	Правильність, %
0.09	0.089 ± 0.001	99 ± 1	0.091 ± 0.001	101 ± 1
0.22	0.221±0.001	100±1	0.220±0.004	100±1
0.60	0.599±0.001	99±1	0.589±0.001	98±2

Електрохімічне визначення дофаміну в медичних препаратах. Для визначення вмісту дофаміну в препаратах «Дофамін-Дарниця» (ЗАТ «Фармацевтична фірма» Дарниця) та «Dopamine» (Ogion Corporation) використали метод стандартних добавок.

1.25 мл аліквоти препарату перенесли в мірну колбу, об'ємом 25мл, і доводили до мітки 1М розчином KCl. Приготовані розчини використовували як робочі.

Встановлено, що допоміжні компоненти, соляна кислота та натрій метабісульфіт (який у водних розчинах перетворюється на натрій сульфід) не впливають на аналітичний сигнал при електрохімічному окисненні дофаміну на електродах.

Результати визначення дофаміну в ліках за розробленою процедурою корелюють із даними потенціометричного титрування (табл. 3). Оскільки, визначення дофаміну у субстанції стандартним методом вимагає використання хлорної та безводних мурашиної і оцтової кислот, оцтового ангідриду, які є токсичними та шкідливими для організму, а останній є прекурсором, то розроблена нами процедура є більш безпечною та доступною.

Таблиця 3. Результати визначення дофаміну в лікарських препаратах.

Метод	«Дофамін-Дарниця»		«Dopamine»	
	C _{заявлено} , г л ⁻¹	C _{виявлено} , г л ⁻¹	C _{заявлено} , г л ⁻¹	C _{виявлено} , г л ⁻¹
Електрохімічне визначення SiPOH/Cu/C SiPOH/Fe/C	40.00	39.8 ± 0.2	40.00	39.6 ± 0.2
		40.0 ± 0.2		39.9 ± 0.2
Потенціометричне титрування		39.7 ± 0.2		39.5 ± 0.1

Висновки

На основі органо-кремнеземного матеріалу із іммобілізованими фосфоновими групами та з сорбованими іонами Cu²⁺ і Fe³⁺ створено електрохімічні сенсори для визначення дофаміну. Розроблені процедури характеризується такими метрологічними характеристиками: діапазон лінійності 0.005 - 1.38 ммоль л⁻¹, межа виявлення 2 мкмоль л⁻¹, відтворюваність та повторюваність становлять ~5 та ~1.35 %, відповідно. Процедури верифіковано за допомогою методу «введено-знайдено», відносне стандартне відхилення не перевищує 1 %. Виявлено, що визначенню не заважають такі іони та речовини (кратні кількості): натрій хлорид (≤ 1000), глюкоза (≤ 800)

та аскорбінова кислота (≤ 50). Процедури апробовано на лікарських препаратах. Результати співпадають із даними потенціометричного титрування.

Литература / References

1. J.R. Walters, D.N. Ruskin, K.A. Allers, D.A. Bergstrom // In Trends in Neurosciences. – 2000. 23. – P. S41 S47
2. S.I. Bhayat, H.M. Gowda, M. Eisenhut // World Journal of Clinical Pediatrics. – 2016. – 5. – P. 212 222
3. Y. Lu, X. Liang, Ch. Niyungeko, J. Zhou, J. Xu, G. Tian // Talanta. – 2018. – 178. – P. 324 – 338
4. H. Tian, Y. Li, H. Shao, H.-Z. Yu // Analytica Chimica Acta. – 2015. – 855. – P. 1 12
5. G. Herzog, V. Beni // Analytica Chimica Acta. – 2013. – 769. – P. 10 21
6. Y. Zhang, Q. Wan, N. Yang // Electrochimica Acta. – 2017. – 231. – P. 300 308
7. Z. Mofidi, P. Norouzi, S. Seidi, M.R. Ganjali // Analytica Chimica Acta. – 2017. – 972. – P. 38–45
8. M.M. Collinson // Trends in Analytical Chemistry. – 2002. – 42. – P. 31–39
9. J.S. Fritz, G.H. Schenk // Quantitative analytical chemistry. – 1987. – 5th ed. Prentice Hall NJ. – 690 p
10. World Health Organization // European Pharmacopoeia. – 2010. – 7th ed. WHO Press.
11. L.A. Currie // Pure and Applied Chemistry. – 1995. – 67. – P. 1699–1723
12. O. Tkachenko, A. Rahim, A. Baraban, R. Sukhov, I. Khristenko, Y. Gushikem, Y. Kholin // Journal of Sol-Gel Science and Technology. 2013. – 67. P. 145–154

Поступила до редакції 10 листопада 2017 р.

А.Б. Ткаченко, Д.М. Верютіна, А.І. Кузьміна, Ю.І. Чуйко, Н.О. Оніжук, О.С. Ткаченко, Р.В. Сухов, М.А. Колосов, А.В. Пантелеймонов. Новые электрохимические сенсоры для определения дофамина в лекарственных препаратах.

На основе органо-кремнеземного материала с иммобилизованными фосфоновыми группами и сорбированными ионами Cu^{2+} и Fe^{3+} созданы электроды для определения дофамина. Для электрохимических измерений использован метод дифференциально-импульсной вольтамперометрии. Обнаружено, что поверхностные комплексы Cu^{2+} и Fe^{3+} с фосфоновыми группами проявляют электрокаталитическое действие на процесс окисления дофамина.

С использованием полученных сенсоров разработаны процедуры определения содержания дофамина в лекарственных препаратах. Диапазон линейности калибровочного графика составляет $0.005 - 1.38 \text{ ммоль л}^{-1}$ (для электрода с ионами Cu^{2+}) и $0.006 - 0.65 \text{ ммоль л}^{-1}$ (для электрода с ионами Fe^{3+}), чувствительность 9.1 и $19.2 \text{ мА л моль}^{-1}$, соответственно, а предел обнаружения $0.002 \text{ ммоль л}^{-1}$. Электрохимические сенсоры демонстрируют высокую селективность и стабильность.

Процедуры апробировано на коммерческих фармацевтических объектах. Правильность результатов анализа подтверждено независимым методом.

Ключевые слова: электрохимический сенсор, органо-кремнеземный материал, фосфоновые группы, дофамин, вольтамперометрия.

A.B. Tkachenko, D.M. Veriutina, A.I. Kuzmina, Yu.I. Chuiko, M.O. Onizhuk, O.S. Tkachenko, R.V. Sukhov, M.O. Kolosov, A.V. Panteleimonov. New electrochemical sensors for dopamine determination in drugs.

The electrodes based on silica-organic materials with immobilized phosphonic groups and sorbed ions of Cu^{2+} and Fe^{3+} were created for dopamine determination. The technique of differential pulse voltammetry was used for electrochemical measurements. It was found, that surface complexes of Cu^{2+} or Fe^{3+} and phosphonic groups have electrocatalytic effect on dopamine oxidation.

The procedures for dopamine content determination in medicine using the obtained sensors were developed. The analytical range is 0.005 - 1.38 mmol L⁻¹ (for electrode with Cu²⁺ ions) and 0.006 - 0.65 mmol L⁻¹ (for electrode with Fe³⁺ ions), sensitivity – 9.1 and 19.2 mA L mol⁻¹, correspondingly, and limit of detection - 0.002 mmol L⁻¹. Electrochemical sensors show high selectivity and stability.

The procedures tested on commercial pharmaceutical facilities. The measurement trueness was confirmed by independent methods.

Keywords: electrochemical sensors, silica-organic material, phosphonic groups, dopamine, voltammetry.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

ХРОНИКА
ИЗМАЙЛОВСКИЕ ЧТЕНИЯ / IZMAILOV ACADEMIC READING

Мероприятия, посвященные памяти выдающегося физико-химика, профессора, члена-корреспондента АН УССР Николая Аркадьевича Измайлова, проходят в Харьковском университете с периодичностью в пять лет. Измайловские чтения, состоявшиеся 16 ноября текущего года на химическом факультете, были посвящены 110-летию со дня рождения учёного.

После краткого вступительного слова заведующего кафедрой физической химии Н. О. Мчедлова-Петросяна вниманию собравшихся были предложены два фильма. Первый из них, созданный в 2007 году, был посвящён описанию жизненного пути и творчества Н. А. Измайлова, второй представлял собой интервью, взятое в 2002 году у доктора химических наук, профессора МГУ Виктории Николаевны Измайловой, в котором она отвечала на вопросы о своём отце как человеке и учёном.

Затем был заслушан доклад "*Электролиты для литий-ионных аккумуляторов со сплаво-образующими анодами: проблемы, достижения, перспективы*", который сделал кандидат химических наук С. П. Куксенко (Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины, Киев) от своего имени и от имени доктора химических наук, профессора Ю. А. Тарасенко.

Доклад вызвал оживлённую дискуссию, в которой участвовали проф. В. И. Лебедь, О. Н. Калугин, Н. О. Мчедлов-Петросян, а также проф. В. И. Рыбаченко (Институт физико-органической химии и углехимии имени Л. М. Литвиненко НАН Украины).

Наряду с преподавателями и сотрудниками химического факультета и НИИ Химии, как действующими, так и бывшими, на чтениях присутствовали студенты старших курсов химического факультета.

Н. О. Мчедлов-Петросян

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ОТАРА ПЕТРОВИЧА МЧЕДЛОВА-ПЕТРОСЯНА



Мы сеем дни на ситах памяти:
уходят мелочь, пыль на дно;
и так легко нам по годам идти,
неся заветное зерно.

О. П. Мчедлов-Петросян

В этом году исполнилось 100 лет со дня рождения Заслуженного деятеля науки УССР, Заслуженного изобретателя УССР, Лауреата Государственной премии Украины в области науки и техники, лауреата премии имени Н. С. Курнакова АН СССР, член-корреспондента Академии наук Грузинской ССР, доктора технических наук, профессора Отара Петровича Мчедлова-Петросяна – крупного специалиста в области физико-химии и технологии силикатов, масштабного, разностороннего, доброго Человека.

С нашим университетом его связывали многолетняя работа в специализированном совете по защите диссертаций, участие в работе ГЭК в качестве председателя, но главное – глубокий интерес к физико-химическим основам технологических процессов, которыми он занимался, к фундаментальной университетской науке и людям, вовлеченным в эту науку.

В монографии "Термодинамика силикатов" (написанной совместно с учениками В. И. Бабушкиным и Г. М. Матвеевым и изданной в период 1962 - 1985 годов четырежды на русском языке, дважды на немецком и по одному разу на английском и китайском) по сути заложены основы последовательного физико-химического подхода к изучению силикатных систем. О. П. был одним из пионеров использования методов термического анализа в химии и технологии строительных материалов. Стремясь максимально использовать фундаментальное знание в своих исследованиях, он привлекал положения и методы кристаллографии и кристаллохимии, теории твердофазных реакций, электрохимии, физико-химической механики, механики сплошных сред и ряда других дисциплин. Недюжинный интеллект и разносторонние познания позволили ему выстроить все это в последовательный систематический подход к изучению и совершенствованию сложных систем и процессов, которыми он занимался*. Со временем этот подход стал визитной карточкой его школы.

Для меня, привыкшего четко разграничивать прикладные и фундаментальные исследования, встреча с таким человеком была новым неожиданным опытом, границы которого еще более расширились, когда я узнал, что Отар Петрович пишет мудрые лаконичные стихи, из которых мне особенно понравились портреты, а также переводит с немецкого, английского и грузинского. Ему довелось встречаться со многими интересными людьми, и он с удовольствием рассказывал об этих встречах. Среди них Анна Андреевна Ахматова, Петр Александрович Ребиндер (один из оппонентов по докторской диссертации), Петер Тиссен, Петр Петрович Будников ... Жаль, что замысел написать об этих встречах остался не реализованным†. О. П. стремился к общению, расширяющему горизонты, и сам всегда был открыт для общения. Он умел находить общий язык с людьми науки и культуры, с технологами и промышленниками. Без назиданий и

* Подробнее об основных направлениях научной деятельности О. П. можно прочитать в статье А.В. Ушерова-Маршака "Физико-химическая эпоха строительного материаловедения. Харьковская научно-технологическая школа". *Строительные материалы*. 2017. № 8 (751). С. 49-54.

† Исключение составляют воспоминания о встрече с А. А. Ахматовой. *Universitates*. 2003. № 1.с. 80-81.

нотаций, мягко и ненавязчиво он задавал очень высокую планку уровня культуры, научных исследований и человеческих взаимоотношений.

Отар Петрович Мчедлов-Петросян родился 3 октября 1917 года в г. Тифлис (Тбилиси). С 1926 по 1928 гг. проживал в Германии (Берлин, Дрезден) с отчимом, П. П. Петросяном, находившимся там на учёбе. Отсюда – свободное владение немецким языком; даже стихи писал по-немецки. С 1929 года жил и учился в Тбилиси. В 1935 окончил 107-ю среднюю школу, в 1940 – Грузинский Политехнический институт, в 1946 – аспирантуру по кафедре технологии силикатов. Защитил кандидатскую диссертацию «Исследование реакции сульфат бария + глинозем и получение огнеупорного цемента» (руководитель: профессор А. И. Августиник). После защиты работал ассистентом на кафедре и заместителем декана химико-технологического факультета. В 1947 перешёл в лабораторию огнеупоров Института металлов и горного дела АН Грузинской ССР (старший научный сотрудник). В 1952 году поступил в заочную докторантуру АН СССР. И с этого же года начинается харьковский период жизни О. П.

*Мне снятся горы в зареве утра,
над городом, где промелькнуло детство,
и юность прожита, и где я был вчера.
Шумит листва деревьев по соседству...
Украинской ночью сменена жара ...
Вокруг большой и незнакомый город,
и в окнах тот же, или новый свет?
А силуэт разрушенных соборов
о близком прошлом может дать ответ
без длинных или страшных разговоров.*

Первым местом работы в Харькове стал ХИИТ (старший преподаватель, доцент, заведующий кафедрой строительных материалов (1955-1976 гг)).

Уже в 1953 г. О. П. защитил в Институте физической химии АН СССР диссертацию на соискание учёной степени доктора химических наук «Физико-химические свойства серпентинита и получение вяжущих и огнеупоров на его основе». Однако в соответствии с тогдашними нормами (или веяниями) ВАК в конце концов присвоил ему в 1954 году степень доктора технических наук;

в том же году он получил звание профессора. В 1957 году был избран членом-корреспондентом Академии строительства и архитектуры УССР, в которой состоял вплоть до её ликвидации в 1963 году; в 1974 году – членом-корреспондентом АН Грузинской ССР.

Параллельно с работой в ХИИТе О.П. руководил двумя лабораториями: лабораторией гидротехнического бетона и физико-химии и коррозии бетона НИИ «УкрВОДГЕО» Академии строительства и архитектуры УССР (1958 - 1962) и лабораторией физико-химических исследований Института ЮЖГИПРОЦЕМЕНТ (с 1964 г).

В 1976 году О.П. переходит на работу в Харьковский инженерно-строительный институт (ныне – Харьковский государственный технический университет строительства и архитектуры). Здесь он до 1991 года заведовал кафедрой физико-химической механики и технологии бетона, а с 1991 года и до своей смерти работал профессором этой кафедры. С этим периодом связано создание двух исследовательских центров. В 1976 году О.П. организовал учебно-научно-производственный центр «ХИСИ – Южгипроцемент – Харьковский ДСК № 1», выполнявший calorиметрические исследования для строительных лабораторий Москвы, Ленинграда, Киева, Харькова, Тбилиси, Баку, Еревана и Вильнюса, а в 1977 г. – лабораторию разработки и исследования эффективных строительных материалов Министерства промышленности строительных материалов УССР.

*Уже себя не мыслю я без Харькова
в любимой и большой моей стране,
и шумного, и пыльного, и жаркого,
но близкого и дорогого мне.*

*Здесь замыслы мои пришли к свершению.
Здесь я учил и научился жить.
И здесь меня проверили сомнения,
к чему стремиться и кого любить.*

*И если величавей и красивее
есть города, и в них бывать я рад,
ты, сделавший мудрее и счастливее
меня, мне дорог точно старший брат.*

Как и многим другим крупным ученым, Отару Петровичу предлагали переехать в Киев. Мог бы быть еще и киевский период жизни, но он от переезда отказался.

*Я поезда любил,
и меньше - пароходы.
Со страхом в небе плыл;
И все любил народы.
Объездил целый свет,
Не пристраюсь к валюте.
Плохих народов нет,
Но есть плохие люди.*

Научная школа О. П. насчитывает 17 докторов наук, под его руководством защищены 95 кандидатских диссертаций[‡]. Он опубликовал, самостоятельно и в соавторстве с учениками, 12 монографий (многие из которых переиздавались и переводились на немецкий, английский и китайский языки) и более 500 научных работ; получил 76 авторских свидетельств и патентов.

Обладая огромным авторитетом в научном сообществе, О. П. постоянно вел научно-организационную работу. На протяжении 20 лет руководил городским семинаром «Научные основы технического прогресса в технологии строительных материалов» в Харьковском Доме техники; был членом комиссии по термографии АН СССР, членом редколлегии журналов «Цемент», «Строительные материалы и конструкции», «Техника и технология силикатов», 'Silikattechnik' (ГДР), 'il Cemento' (Италия) и ряда других. В 1974 г. являлся генеральным секретарем VI Международного Конгресса по химии цемента (Москва); в 1980 г. – вице-президентом научного комитета VII Конгресса (Париж) и в 1986 – членом оргкомитета VIII Конгресса (Рио де Жанейро). Вообще, он много ездил, активно участвовал в работе научных конференций, оппонировал. Жизнь О. П. оборвалась 3 октября 1997 года, вскоре после возвращения с очередного конгресса IBAUSIL (Веймар), постоянным участником которого он был тридцать лет.

А.И. Коробов

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 29 (52), 2017

[‡] Подробнее об этом в статье А. М. Плугін, А. А. Плугін. До 100-річчя О. П. Мчедлова-Петросяна. Збірник наукових праць Українського державного університету залізничного транспорту. 2017. Випуск 171. С. 4-11.

**ПАМ'ЯТИ ПРОФЕССОРА В.Д. ОРЛОВА
(14.08.1941 – 14.12.2017)**



14 декабря 2017 года не стало Валерия Дмитриевича Орлова, выдающегося ученого-химика, доктора химических наук, профессора, заслуженного профессора Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, заслуженного деятеля науки и техники Украины, декана химического факультета с 1990 по 2006 год, заведующего кафедры органической химии с 1990 по 2015 год, Учителя, Наставника, человека, безгранично преданного науке, кафедре органической химии, химическому факультету и Каразинскому университету.

Валерий Дмитриевич известен в Украине и далеко за ее пределами как основатель Харьковской научной школы *химии азотсодержащих гетероциклических соединений*, Председатель одноименной международной научной конференции ХАГ, которая проводилась по его инициативе и под его непосредственным руководством на протяжении 18 лет, с 1997 по 2015 год. Число научных публикаций Валерия Дмитриевича перевалило далеко за 500, более двухсот из них представлены в международных наукометрических базах. Он является автором двух монографий, трех учебников, наиболее известный из которых –

уникальный университетский курс «Медицинская химия», а также нескольких учебных пособий. В.Д. Орлов воспитал 36 кандидатов и 5 докторов наук, будучи главой специализированного Совета по защите диссертаций, дал путевку в жизнь многочисленным соискателям научных степеней в области органической, физической и аналитической химии. Был членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Украины (ВАК, позже – Департамента аттестации кадров Министерства образования), научного совета МОН, научно-методической и учебно-методической комиссий МОН Украины, академиком АН Высшей школы Украины.

Научные интересы Валерия Дмитриевича включали химию α,β -ненасыщенных карбонильных соединений – аналогов халкона с гетероароматическими заместителями: селенофеном, тиофеном, исследование стереохимических особенностей моно- и бис-арилденцикланонов, а также новых гетероциклических систем, образующихся при их взаимодействии с азотистыми би- и полинуклеофилами. Основой развитого им научного направления стали работы 1979-1980 годов, посвященные образованию 1,1а-дигидроазирино[1,2-а]хиноксалинов и 2,4-диарил-1Н-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинов на основе производных халкона и ортофенилендиамин. Впоследствии под руководством В.Д. Орлова его учениками были получены азиридиновые, азольные и азиновые системы, исследовано их строение, физико-химия, конформационные и таутомерные равновесия, реакционная способность, выявлены корреляции строение-свойства. Отдельное внимание уделялось частично гидрированным конденсированным гетероциклическим соединениям, среди которых были обнаружены многочисленные биологически активные вещества и уникальные фотохромные материалы.

Приняв на себя руководство факультетом и кафедрой в 1990 году, Валерий Дмитриевич сумел достойно провести их через последующие непростые для университета десятилетия. Он

прилагал много усилий для сохранения и усиления кадрового состава факультета; важным шагом и большой заслугой в этом было воссоздание им в начале 90-х специализированного докторского Совета. Огромным авторитетом пользовался Валерий Дмитриевич в деканском корпусе нашего университета; довольно долго был его неформальным лидером. Он много работал в различных министерских и университетских комиссиях, охотно и конструктивно откликался на просьбы о помощи в решении различных административных вопросов. Неизменно поддерживал все формы работы с одаренными школьниками и студентами (олимпиады, турниры, МАН, студенческое научное общество), заложив этим добрую и прочную традицию на химическом факультете.

Плодотворная научная, педагогическая и административная деятельность Валерия Дмитриевича Орлова были отмечены медалями «Відмінник освіти України», почетным знаком «Научное партнерство» (2004), медалью имени В.Н. Каразина (2011), Золотой медалью А.Н.Коста (2012), Почетным знаком Харьковского областного совета «Слобожанська слава» (2016), званиями «Заслуженный профессор Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна» (2001), «Заслуженный діяч науки і техніки України» (2002) «Почетный доктор НТК «Институт монокристаллов»» (2011).

Валерий Дмитриевич всегда был для многочисленных коллег и учеников образцом эрудиции, трудолюбия, целеустремленности и оптимизма, которые он сохранил вплоть до своих самых последних дней.

Орлов Валерий Дмитриевич родился 14 августа 1941 года в г. Серяджиус (Литва) в семье военнослужащего. Окончив в 1958 году среднюю школу в городе Балтийск Калининградской области, поступил на химический факультет Харьковского государственного университета, посвятив ему всю свою жизнь. После окончания учебы в университете (1963), а затем и аспирантуры (1965), он работал на химическом факультете и в Институте химии Харьковского государственного университета, пройдя все ступеньки карьерного роста от должности инженера (1965-1969), старшего научного сотрудника (1969-1971), доцента (1971-1988), профессора (1988-1990, 2015-2017), заведующего кафедры органической химии (1990-2015). Был деканом химического факультета с 1990 по 2006 год. В 1969 году защитил кандидатскую диссертацию «Селенофеновые аналоги халкона», в 1986 – докторскую «Стереохимия, реакционная способность и физико-химические свойства α,β -непредельных кетонов и образующихся на их основе азотсодержащих гетероциклов». В 1976 году проходил стажировку в США у проф. Алана Хигера в университете Пенсильвании, в дальнейшем сотрудничал с коллегами из Германии, Польши, Франции. Многочисленные ученики Валерия Дмитриевича Орлова успешно работают в Украине, США, Австралии, Канаде, Никарагуа, Колумбии, Вьетнаме, Китае.

Information about authors

1,5-diaryl-3-benzimidazolyl-2-pyrazolines and pyrazoles – novel fluorescent dyes of pyrazoline family

[V.N. Kotlyar](#)^{*}, [V.D. Orlov](#)[†], [O.V. Grygorovych](#)[‡], [O.O. Kolomoitsev](#)^{*}, [D.V. Nikolaievskiy](#)^{*}, [A.O. Doroshenko](#)[†]

^{*} V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, Department of Materials Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

[†] V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, Department of Organic Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

[‡] V.N. Karazin Kharkiv National University, Research Institute for Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

Molecular dynamics simulations of silver nanoparticles of cubic and bipyramidal shape

[M.M. Blazhynska](#)^{*}, [A.V. Kyrychenko](#)^{*}, [O.N. Kalugin](#)^{*}

^{*} V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

Two-stage one-pot interaction of acyclic β -ketoesters, DMFDMA and 2-cyanomethylbenzimidazole

[M.A. Vodolazhenko](#)^{*†}, [A.Ye. Mykhailenko](#)^{*}, [N.Yu. Gorobets](#)^{*‡}, [S.M. Desenko](#)^{*‡}

^{*} SSI "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, 60 Nauky Ave., 61001 Kharkiv, Ukraine

[†] Kharkiv National Medical University, Department of Medical and Bioorganic Chemistry, 4 Nauky Ave., Building A, 61022 Kharkiv, Ukraine

[‡] V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, Department of Organic Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

Influence of tetrabutylammonium bromide and sodium bromide on acid-base properties of thymol blue in water-ethanol medium

[E.A. Reshetnyak](#)^{*}, A.I. Rysukhina^{*}, [N.N. Kamneva](#)^{*}, K.V. Goloviznina^{*}

^{*} V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

Synthesis and analysis of the quality of the substance of 7,8-dihydro-3,7,7-trimethyl-4-styryl-2H-pyrazolo[3,4-b]quinolin-5(4H,6H,9H)-one – a new biologically active compound with complex antidiabetic action

[N.I. Zemlyanaya](#)^{*}, S.V. Kravchenko[†], [L.Eu. Nikishina](#)[†], [V.V. Lipson](#)^{*}

^{*} State Institution Danilevskii Institute for Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Laboratory for Synthesis of Antidiabetic Substances, 10 Alchevsky St., 61002 Kharkiv, Ukraine

[†] State Institution Danilevskii Institute for Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Laboratory of Analytical and Physical-Chemical Research, 10 Alchevsky St., 61002 Kharkiv, Ukraine

The search of new luminophores with predetermined physicochemical and chemical properties. XIII. Copolymers of acrylamide and acrylic acid with 3-aryl-1-phenyl-5-(2-furyl)-2-pyrazolines

[A.P. Shkumat](#)^{*}, Yu.S. Ivanova^{*}

^{*} V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, Department of Materials Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

Solubility of potassium benzoate and homoassociation of benzoic acid in acetone containing 5 mole percent DMSO

[S.T. Goga*](#), [Yu.V. Kholin*](#), N.V. Efimova*, Yu.V. Isaenko†, [N.O. Mchedlov-Petrosyan*](#)

* V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

† College of National pharmaceutical university, 18 Nevsky str., 61140 Kharkiv, Ukraine

New electrochemical sensors for dopamine determination in drugs

[A.B. Tkachenko*](#), [D.M. Veriutina*](#), [A.I. Kuzmina*](#), [Yu.I. Chuiko†](#), [M.O. Onizhuk*](#), [O.S. Tkachenko*](#), [R.V. Sukhov‡](#), [M.O. Kolosov§](#), [A.V. Panteleimonov*](#)

* V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, Department of Materials Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

† V.N. Karazin National University, Educational Center for Quality Management and Monitoring of the Educational Process, Quality Management of Education, 4 Svobody Sq., 61022 Kharkiv, Ukraine

‡ V.N. Karazin National University, School of physics and energy, Department of informational technologies in physical and energetical systems, 6 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine

§ V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, Department of Organic Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

Інформація про авторів

1,5-диарил-3-бензімідазоліл-2-піразоліни і піразоли – нові флуоресцентні барвники піразолінової серії.

[В.М. Котляр*](#), [В.Д. Орлов†](#), [О.В. Григорович‡](#), [О.О. Коломійцев*](#), [Д.В. Миколаєвський*](#), А.О. Дорошенко†

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

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

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

Молекулярно-динамічне моделювання наночастинок срібла кубічної та біпірамідальної форми

[М.М. Блажинська*](#), [О.В. Кириченко*](#), [О.М. Калугін*](#)

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

Двостадійна однореакторна взаємодія ациклічних β-кетоестерів, ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолу

[М.О. Водолаженко*†](#), [А.С. Михайленко*](#), [М.Ю. Горобець*‡](#), [С.М. Десенко*‡](#)

* «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, відділ органічної та біоорганічної хімії пр. Науки, 60, Харків 61001, Україна

† Харківський національний медичний університет, Кафедра медичної та біоорганічної хімії пр. Науки, 4, Харків 61022, Україна

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

Вплив тетрабутиламоній броміду і натрій броміду на кислотно-основні властивості тимолового синього в водно-етанольному середовищі

[О.О. Решетняк*](#), А.І. Рисухіна*, [Н.М. Камнева*](#), К.В. Головізнана*

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

Синтез та аналіз якості субстанції 7,8-дигідро-3,7,7-триметил-4-стирил-2Н-піразоло[3,4-*b*]хінолін-5(4Н,6Н,9Н)-ону – нової біологічно активної сполуки з комплексною антидіабетичною дією

[Н.І. Земляна*](#), С.В. Кравченко†, [Л.Є. Нікішина†](#), [В.В. Ліпсон*](#)

* Державна установа «Інститут проблем ендокринної паталогії ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», лабораторія синтезу антидіабетичних сполук, вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна

† Державна установа «Інститут проблем ендокринної паталогії ім. В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень, вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна

Пошук нових люмінофорів із заданими фізико-хімічними і хімічними властивостями. XIII. Кополімери акриламіда і акрилової кислоти з 3-арил-1-феніл-5-(2-фурил)-2-піразолінами

[А.П. Шкумат*](#), Ю.С. Іванова*

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

Розчинність бензоату калію і гомоасоціація бензойної кислоти в ацетоні, що містить 5 мольних відсотків ДМСО

[С.Т. Гога*](#), [Ю.В. Холін*](#), Н.В. Єфімова*, Ю.В. Ісаєнко†, [М.О. Мчедлов-Петросян*](#)

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

† Коледж Національного фармацевтичного університету, вул. Олександра Невського, 18, Харків, 61140, Україна

Нові електрохімічні сенсори для визначення дофаміну в лікарських препаратах

[А.Б. Ткаченко*](#), [Д.М. Верютіна*](#), [А.І. Кузьміна*](#), [Ю.І. Чуйко†](#), [М.О. Оніжук*](#), [О.С. Ткаченко*](#), [Р.В. Сухов‡](#), [М.О. Колосов§](#), [А.В. Пантелеймонов*](#)

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

† Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Навчальний центр менеджменту якості та моніторингу освітнього процесу Управління якості освіти, майдан Свободи 4, Харків, 61022, Україна

‡ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, фізико-енергетичний факультет, кафедра інформаційних технологій у фізико-енергетичних системах, майдан Свободи 6, Харків, 61022, Україна

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

Информация про авторов

1,5-диарил-3-бензимидазоліл-2-піразолины и пиразолы – новые флуоресцентные красители пиразолинового ряда

[В.Н. Котляр*](#), [В.Д. Орлов†](#), [А.В. Григорович‡](#), [А.О. Коломойцев*](#), [Д.В. Николаевский*](#), [А.О. Дорошенко†](#)

* Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, кафедра химического материаловедения, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

† Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, кафедра органической химии, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

‡ Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, НИИ химии, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

Молекулярно-динамическое моделирование наночастиц серебра кубической и бипирамидальной формы

[М.М. Блажинская*](#), [А.В. Кириченко*](#), [О.Н. Калугин*](#)

* Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина.

Двухстадийное одnoreакторное взаимодействие ациклических β -кетоефиров, ДМФДМА и 2-цианометилбензимидазола

[М.А. Водолаженко*†](#), [А.Е. Михайленко*](#), [Н.Ю. Горобец*‡](#), [С.М. Десенко*‡](#)

* «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, отдел органической и биорганической химии пр. Науки, 60, Харьков 61001, Украина

† Харьковский национальный медицинский университет, кафедра медицинской и биорганической химии пр. Науки, 4, Харьков 61022, Украина

‡ Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, кафедра органической химии, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

Влияние тетрабутиламмоний бромида и натрия бромида на кислотно-основные свойства тимолового синего в водно-этанольной среде

[Е.А. Решетняк*](#), А.И. Рисухина*, [Н.Н. Камнева*](#), Е.В. Головизнина*

* Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина.

Синтез и анализ качества субстанции 7,8-дигидро-3,7,7-триметил-4-стирил-2Н-пиразоло[3,4-b]хинолин-5(4Н,6Н,9Н)-она – нового биологически активного соединения с комплексным антидиабетическим действием

[Н.И. Земляная*](#), С.В. Кравченко†, [Л.Е. Никишина†](#), [В.В. Липсон*](#)

* Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», лаборатория синтеза антидиабетических веществ, ул. Алчевских, 10, Харьков, 61002, Украина

† Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», лаборатории аналитических и физико-химических исследований, ул. Алчевских, 10, Харьков, 61002, Украина

Поиск новых люминофоров с заданными физико-химическими и химическими свойствами XIII. Сополимеры акриламида и акриловой кислоты с 3-арил-1-фенил-5-(2-фурил)-2-пиразолинами

[А.П. Шкумат*](#), Ю.С. Иванова*

* Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, кафедра химического материаловедения, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

Растворимость бензоата калия и гомоассоциация бензойной кислоты в ацетоне, содержащем 5 мольных процентов ДМСО

[С.Т. Гога*](#), [Ю.В. Холин*](#), Н.В. Ефимова*, Ю.В. Исаенко†, [Н.О. Мчедлов-Петросян*](#)

* Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина.

† Колледж Национального фармацевтического университета, ул. Александра Невского, 18, Харьков, 61140, Украина

Новые электрохимические сенсоры для определения дофамина в лекарственных препаратах

[А.Б. Ткаченко*](#), [Д.М. Верютина*](#), [А.И. Кузьмина*](#), [Ю.И. Чуйко†](#), [Н.О. Онижук*](#), [О.С. Ткаченко*](#), [Р.В. Сухов‡](#), [М.А. Колосов§](#), [А.В. Пантелеймонов*](#)

* Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, кафедра химического материаловедения, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

† Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, учебный центр менеджмента качества и мониторинга учебного процесса Управления качеством образования, пл. Свободы 4, Харьков 61022, Украина

‡ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, физико-энергетический факультет, кафедра информационных технологий в физико-энергетических системах, , площадь Свободы 6, Харьков, 61022, Украина

§ Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, химический факультет, кафедра органической химии, пл. Свободы, 4, Харьков, 61022, Украина

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.

ЭТИЧЕСКИЕ НОРМЫ ПУБЛИКАЦИИ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ИХ НАРУШЕНИЯ. Редакционная коллегия делает все возможное для соблюдения этических норм, принятых международным научным сообществом, и для предотвращения любых нарушений этих норм. Такая политика является необходимым условием плодотворного участия журнала в развитии целостной системы знаний в области химии и смежных областях. Эта деятельность редакционной коллегии опирается, в частности, на рекомендации Комитета по этике научных публикаций (Committee of Publication Ethics), а также на ценный опыт авторитетных международных журналов и издательств. Представление статьи на рассмотрение подразумевает, что она содержит полученные авторами новые нетривиальные научные результаты, которые ранее нигде не публиковались. Каждую статью рецензируют минимум два эксперта, которые имеют все возможности свободно высказать мотивированные критические замечания относительно уровня и ясности изложения представленного материала, его соответствия профилю журнала, новизны и достоверности результатов. Рекомендации рецензентов являются основанием для принятия окончательного решения о публикации статьи. Статья, в случае принятия к опубликованию, размещается в открытом доступе; авторские права сохраняются за авторами. При наличии каких-либо конфликтов интересов (финансовых, академических, личных и т.д.) участники процесса рецензирования должны сообщить об этом редколлегии. Любые спорные вопросы, связанные с возможным плагиадом или фальсификацией результатов, внимательно рассматриваются редакционной коллегией, равно как споры об авторстве и целесообразность дробления результатов на небольшие статьи. В случае подтверждения плагиада или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.

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 - 500 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 500 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>.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ. Журнал публикует статьи на русском, английском и украинском языках. К публикации принимаются: обзоры (по согласованию с редколлегией); оригинальные статьи, объем 6-10 журнальных страниц; краткие сообщения, объем до 3 журнальных страниц. Помимо обычного списка литературы, в статье обязательно должен быть второй список, все ссылки которого даны латиницей. Правила подготовки этого списка приведены в разделе «Транслитерация» на сайте журнала. Оба списка должны быть полностью идентичны. При рецензировании статей один из критериев - наличие ссылок на публикации последних лет. Статья обязательно должна содержать резюме на русском, украинском и английском языках. Во всех трех необходимо указать название статьи, фамилии авторов и ключевые слова. Ориентировочный объем резюме - 500 знаков (без учета заглавия и ключевых слов). Редакция принимает электронный (MS Word) и два распечатанных (для харьковчан) текста рукописи. Адреса указаны в разделе «Контакты» на сайте журнала. Сопроводительное письмо к статье, исправленной в соответствии с замечаниями рецензента, должно содержать ответы на все замечания. Подается электронный и один распечатанный (для харьковчан) вариант. Прошедшие рецензирование и принятые к публикации рукописи, оформленные в соответствии с правилами для авторов, принимаются в формате doc (не docx) по электронной почте (chembull@karazin.ua). Распечатанный вариант не требуется. Более подробная информация размещена на сайте журнала <http://chembull.univer.kharkov.ua>.

© Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна, оформлення, 2017

Наукове видання

Вісник
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

Серія «Хімія»
Вип. 29 (52)
Збірник наукових праць
Українською, російською та англійською мовами.

Технічний редактор:

А.Б. Захаров

Підписано до друку «27» грудня 2017. Формат 60x84/8.
Ум.-друк. арк. 11,5 Обл.-вид. арк. 13,4.
Тираж 100 пр. Ціна договірна.

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

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09