

АНОТАЦІЯ

Чумак А.Ю. Флуоресцентні зонди та сенсори на основі похідних 1,3,5-триарилпіразоліну і 3-гідроксихромону. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія (Галузь знань 10 – Природничі науки). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2022.

Дисертаційна робота присвячена синтезу та визначенню фотофізичних властивостей деяких нових похідних 1,3,5-триарил-2-піразоліну і 3-гідроксихромону та встановленню можливості їх використання як флуоресцентних зондів та хемосенсорних сполук. Застосування органічних похідних для якісного і кількісного визначення аналітів різної природи, а також для моніторингу біологічних процесів на молекулярному рівні, засновано на принципі зміни флуоресцентних характеристик молекули-зонду під впливом свого найближчого оточення (перемикання флуоресценції). Незважаючи на досить велику кількість вже відомих сенсорних сполук, пошук нових та хімічна модифікація існуючих класів флуоресцентних зондів з метою вдосконалення їх чутливості та розширення сфери практичного застосування, визначення їх фотофізичних характеристик, залишаються актуальними завданнями сучасної синтетичної органічної та фізико-органічної хімії.

Дослідження флуоресценції похідних 1,3,5-триарил-(гетарил)-2-піразоліну розпочалися ще у середині двадцятого століття. В наш час 1,3,5-триарил-(гетарил)заміщені піразолінові сполуки, завдяки своїм флуоресцентним властивостям, використовуються у різних галузях аналітичної, екологічної, супрамолекулярної хімії, а також біофізики та молекулярної біології.

Головною особливістю похідних 3-гідроксихромону є процес перенесення протона у електронно-збудженому стані. Він обумовлює формування двохсмугових спектрів випромінювання, які пов'язані з

співіснуванням у електронно-збудженому стані так званих «нормальної» і (фото)таутомерної форм, що здатні динамічно перебудовуватися одна в одну. Завдяки цьому реалізується сучасний і перспективний принцип раціометричної флуоресцентної детекції, який полягає у формуванні приладо-незалежного аналітичного сигналу - співвідношення інтенсивностей двох добре розділених смуг у спектрі випромінювання сенсорної сполуки. Він все частіше застосовується в останні роки для хімічного зондування, екологічного, біофізичного та медичного аналізу, тощо.

Під час виконання дисертаційної роботи вперше було синтезовано ряд нових похідних 1,3,5-триарил-(гетарил)-2-піразоліну, а саме: 1-(2-піридил)-3,5-дифеніл-2-піразолін, 1-(2-піридил)-3-(2-гідроксифеніл)-5-феніл-2-піразолін, 1-(8-гідроксихіноліл)-3,5-дифеніл-2-піразолін, 1-(8-гідроксихіноліл)-3-(2-гідроксифеніл)-5-феніл-2-піразолін, 1-(2-піридил)-3-(2-бензтіазоліл)-5-феніл-2-піразолін, 1-(2-піридил)-3-(2-бензімідазоліл)-5-феніл-2-піразолін. Також, вперше було синтезовано похідну 3-гідроксихромону: 2-(1-етил-1Н-бензімідазол-2-іл)-3-гідрокси-4Н-хромен-4-он.

В дисертаційній роботі приділяється особлива увага флуоресцентним сенсорам та зондам на основі комплексоутворюючих сполук нового типу - "розумних лігандів". У нових похідних 2-піразоліну, завдяки наявності додаткових гетероциклічних фрагментів та орто-гідроксизаміщеного бензольного кільця, сформовано декілька потенційних центрів зв'язування полізарядних катіонів металів різної природи. При цьому одночасна кооперативна координація двох іонів може бути виключеною, оскільки потенційні центри зв'язування катіонів містять загальний структурний елемент – атом нітрогену піразолінового циклу. Наявність гідроксильної групи в орто-положенні 3-фенільного ядра обумовлює можливість реалізації реакції фотоперенесення протона – основи сучасних раціометричних флуоресцентних методик аналізу.

Були визначені спектральні та фотофізичні характеристики синтезованих похідних піразоліну в серії розчинників різної полярності та

протонодонорної здатності. Положення довгохвильової смуги поглинання 1-(2-піридил)-3,5-дифеніл-2-піразоліну практично не залежить від фізико-хімічних характеристик розчинника, що свідчить про невелику величину дипольного моменту цієї сполуки в основному стані. В той же час, положення спектру флуоресценції помітно регулюється природою середовища. Була показана лінійна за своєю природою залежність Стоксового зсуву від полярності розчинника, причому дані для протонодонорного метанолу не випадали із загальної залежності. Аналогічну поведінку продемонстрував також 1-(8-гідроксихіноліл)-3,5-дифеніл-2-піразолін. Було зазначено відсутність додаткових смуг випромінювання у спектрі флуоресценції останньої сполуки, що вказує на відсутність реакції фотоперенесення протона, не дивлячись на наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку у 8-гідроксихіноліновому фрагменті.

Введення орто-гідроксильної групи в бензольне кільце в положенні 3 піразолінового циклу: (1-(2-піридил)-3-(2-гідроксифеніл)-5-феніл-2-піразолін та 1-(8-гідроксихіноліл)-3-(2-гідроксифеніл)-5-феніл-2-піразолін) приводить до появи додаткової довгохвильової смуги в спектрі флуоресценції, яка обумовлена перебігом адіабатичної фотохімічної реакції внутрішньомолекулярного перенесення протона гідроксильної групи на атом нітрогену у положенні 2 піразолінового циклу.

Було досліджено спектральні характеристики 1-(2-піридил)-3-(2-бензотіазоліл)-5-феніл-2-піразоліну та 1-(2-піридил)-3-(2-бензімідазоліл)-5-феніл-2-піразоліну в полярних розчинниках близької діелектричної проникності - апротонному ацетонітрилі та протонодонорному метанолі. Звертають на себе увагу високі квантові виходи флуоресценції досліджуваних сполук, які не знижуються навіть у полярних розчинниках. Перехід від ацетонітрильного до метанольного розчинів спричиняє незначні зміни у спектрах поглинання, довгохвильовий зсув яких у таких умовах не перевищує 2 нм. В той самий час, спектри флуоресценції сполук, що розглядаються, більш суттєво реагують на утворення їх молекулами водневих зв'язків з

розчинником: смуги флуоресценції дещо уширюються і демонструють батохромний зсув до 400 cm^{-1} ($\sim 10 \text{ nm}$).

Також нами було проведено дослідження комплексоутворення піразолінових похідних з іонами важких металів. Для 3-арилпохідних дослідження було проведено на якісному рівні, насамперед з метою виявлення спектральних ефектів при взаємодії з солями двохзарядних катіонів кадмію, ртуті, свинцю та барію, які вводилися у взаємодію з розчинами флуорофорів в ацетонітрилі у вигляді ацетатних солей. Додавання іонів усіх чотирьох важких металів, що тестувалися, призводило до помітного гасіння флуоресценції 3-фенілпохідних, при цьому практично не змінювалось положення максимуму флуоресценції, за винятком пари 1-(8-гідроксихіноліл)-3,5-дифеніл-2-піразолін / солі Ba^{2+} .

Орто-гідроксифенілпохідні при взаємодії з металами, що досліджуються, за винятком ртуті, дуже незначно знижують інтенсивність флуоресценції. Причиною цього явища може бути висока швидкість реакції фотоперенесення протона, внаслідок чого катіони важких металів не встигають дифундувати з об'єму розчину до електронно-збудженої нормальної форми. Ефект іонів Hg^{2+} кардинально відрізняється від такого для інших розглянутих металів. Наявність у розчині солей ртуті веде не тільки до різкого падіння квантового виходу випромінювання, також помітно змінюється співвідношення інтенсивностей смуг нормальної та фототаутомерної форм. Останній ефект може бути використаним для розробки методик раціометричного флуоресцентного визначення сполук ртуті.

Для 3-гетероарильних похідних було здійснено квантово-хімічне моделювання їх комплексів з солями двохзарядних металів різної природи, виявлені певні ознаки перемикання природи сайтів зв'язування катіонів, що дозволило умовно класифікувати обговорювані сполуки як «розумні ліганди». Проведено спектрофотометричне та спектрофлуориметричне титрування у ацетонітрильному розчині нітратом кадмію та ацетатом ртуті. При додаванні солей кадмію та ртуті спостерігався довгохвильовий зсув смуг

поглинання, який супроводжувався також і невеликим зменшенням їх інтенсивності. У випадку іонів кадмію не було зареєстровано суттєвого гасіння флуоресценції за рахунок ефекту важкого атома. Таким чином, більш довгохвильова флуоресценція кадмієвих комплексів проявлялася у спектрах випромінювання на фоні смуги незв'язаного ліганду. У подібному випадку при проведенні аналізу з'являється можливість застосування принципу раціометричної флуоресцентної детекції. При взаємодії з іонами Hg^{2+} головною особливістю спектрів випромінювання було ефективне і майже повне гасіння флуоресценції.

Дослідження електронних спектрів поглинання, флуоресценції та фотофізики 2-(1-етил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-гідрокси-4H-хромен-4-ону було проведено в серії розчинників різної полярності: апротонних (гексан, 1,2-дихлоретан, тетрагідрофуран, ацетонітрил) та протондонорному етанолі. При цьому чітко проявлялася тонка коливальна структура довгохвильової смуги поглинання у гексані, ця особливість залишалась майже незмінною у полярних/протонних розчинниках. Як і у випадках інших сполук сімейства флавонолів, спостерігалися дві добре розділені смуги флуоресценції, які належать до нормальної та фототаутомерної форм. Високі квантові виходи близько ~ 0.5 є типовими для неї в середовищі низької та середньої полярності. У полярних і особливо в протонних розчинниках була виявлена тенденція до зниження загальної ефективності флуоресценції. В усіх досліджених розчинниках реакція перенесення протона в електронно-збудженому стані проходить досить ефективно з константою швидкості $\sim 10^{11} \text{ c}^{-1}$. Було зроблено висновок, що швидка реакція фотоперенесення протона в даному випадку відіграє роль фактору, який збільшує загальний квантовий вихід флуоресценції. Зниження квантового виходу флуоресценції в полярних апротонних розчинниках може бути пояснено певним уповільненням реакції перенесення протона в збудженому стані в більш полярному оточенні.

На наступному етапі роботи було зосереджено увагу на похідній флавонолу з сильним електроноакцепторним замісником - нітрогрупою. 4'-

нітрофлавонол вже був синтезований раніше, однак досліджувалась лише його біологічна активність. До цього часу не було жодної інформації стосовно вимірювання електронних спектрів поглинання, флуоресценції та визначення особливостей молекулярної фотофізики 4'-нітрофлавонолу. Спектри поглинання та флуоресценції цієї сполуки в гексані характеризуються більш-менш вираженою коливальною структурою, яка відображає жорстку молекулярну конфігурацію як в основному, так і у збудженому стані. В інших розчинниках коливальна структура є менш вираженою. В усіх випадках смуга випромінювання нормальної форми не була виявлена через високу ефективність безвипромінювального процесу інтеркомбінаційної конверсії із залученням триплетних $n\pi^*$ станів нітрогрупи, який є загальновизнаним фактором гасіння флуоресценції ароматичних нітропохідних. Положення спектрів поглинання і флуоресценції 4'-нітрофлавонолу є майже нечутливими до полярності розчинника. Квантові виходи флуоресценції вказаної сполуки є досить низькими (найвище значення, яке було визначено в гексані, становить близько 3%) та демонструють чітку тенденцію до подальшого зниження в більш полярному оточенні.

Практичне значення одержаних результатів: синтезовані похідні 1,3,5-триарил-(гетарил)-2-піразоліну, зважаючи на їх спектральні характеристики та здатність до комплексоутворення з катіонами важких металів, можуть бути використаними у спектрофотометричному та/або спектрофлуориметричному аналізі цих металів-токсикантів у природних зразках. Чутливість синтезованих піразолінових похідних до іонів кадмію є достатньо високою (утворені комплекси не руйнуються додаванням до їх розчинів трилону Б) і знаходиться на рівні кращих зразків відомих флуоресцентних хемосенсорних сполук на кадмій. Досліджені похідні 3-гідроксихромону, завдяки високій чутливості до природи їх мікрооточення, можуть бути використані як зонди для оцінки фізико-хімічних параметрів середовища.

Ключові слова: Органічний синтез, 2-піразолін, 3-гідроксихромон, водневий зв'язок, спектри поглинання та

флуоресценції, сольватохромізм, реакція перенесення протона в електронно-збудженому стані, квантово-хімічне моделювання, TD-DFT, молекулярна структура, комплексоутворення