

И. Е. Толпыгин^{а*}, Ю. В. Ревинский^а, А. Г. Стариков^б,
А. Д. Дубоносов^а, В. А. Брень^б, В. И. Минкин^{а,б}

ЭФФЕКТИВНЫЕ pH-СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ 1-(АНТРАЦЕН-9-ИЛМЕТИЛ)-1*H*-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-АМИНА

Алкилированием бензимидазол-2-амина 9-хлорметилантраценом синтезирован 1-(антрацен-9-илметил)-1*H*-бензимидазол-2-амин, на основе которого получен ряд азометинов. Проведённые спектральные исследования 9-антрилметилпроизводных бензимидазола выявили их высокую хемосенсорную активность по отношению к катионам водорода. Квантовохимическое исследование полученных структур показало, что они обладают высоким сродством к протону и могут рассматриваться в качестве аналогов "протонных губок".

Ключевые слова: азометины, бензимидазол-2-амины, флуоресцентные хемосенсоры, квантовохимические расчёты.

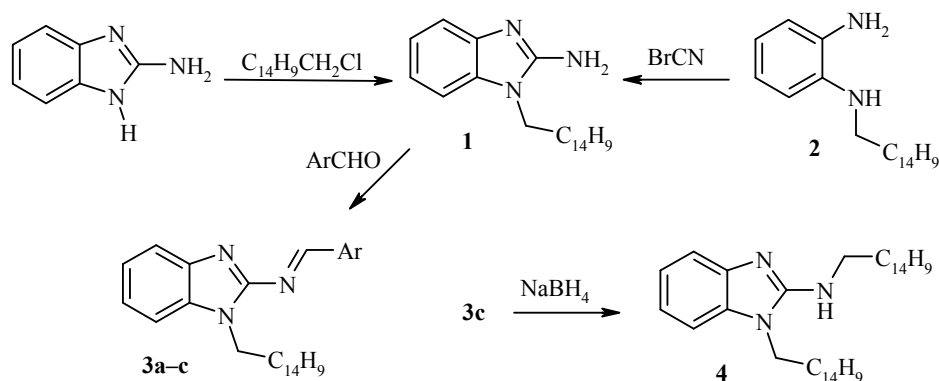
Фотодинамические сенсорные системы, содержащие в составе рецепторного фрагмента разнообразные гетероциклические производные, могут быть использованы не только для обнаружения катионов, но и в качестве высокоэффективных сенсоров на биологически важные анионы моно- и полиосновных органических кислот [1]. Наиболее перспективны – рецепторы с π -донорным полиазагетероароматическим фрагментом. Преимуществом таких хемосенсоров является возможность их использования при исследовании биологических объектов.

Наличие бензимидазол-2-аминного фрагмента со свободной аминной функцией и высокоосновным гуанидиновым центром придаёт молекулам свойства эффективных многоцентровых комплексонов и существенно расширяет возможности их целенаправленной модификации и применения [2–6]. Ранее нами были показаны возможности синтеза и использования 1-(антрацен-9-ил)-2-(пиридин-2-ил)- и 2-[(антрацен-9-илметил)амино]-1-[2-(пирролидин-1-ил)этил]бензимидазолов в качестве хемосенсоров на катионы H^+ и Hg^{2+} [7, 8].

В настоящей работе был получен 1-(антрацен-9-илметил)-1*H*-бензимидазол-2-амин (**1**) алкилированием бензимидазол-2-амина 9-хлорметилантраценом в щелочных условиях. Данную реакцию можно проводить в различных полярных растворителях (спиртах, ацетонитриле и др.), однако приемлемые синтетические выходы достигались только при использовании систем ДМФА–KOH и *t*-BuOH–*t*-BuOK. Бензимидазол **1** был также получен при взаимодействии диамина **2** с бромцианом в бутаноле [9, 10], но в этом случае выход продукта циклизации составляет всего 20–25% и реакция сопровождается частичным осмолением. В спектре ЯМР 1H амина **1** присутствуют характерные сигналы NH_2 и CH_2 групп.

С целью модификации исходного рецепторного фрагмента была проведена конденсация соединения **1** с 2-гидроксиафталин-1-карбальдегидом

и пиридин-2-карбальдегидом, содержащих дополнительные центры координации, с образованием соответствующих азометинов **3a,b**. Для изучения возможности использования эффекта мономер-эксиплекс при обнаружении поллютантов ионного типа [11, 12] получен имин **3c**, который был восстановлен боргидридом натрия в смеси этанол–ДМФА до бифлуорофорного производного **4**.



a $Ar = 2$ -гидроксинафталин-1-ил; **b** $Ar =$ пиридин-2-ил; **c** $Ar =$ антрацен-9-ил

Образование азометинов сопровождается слабopольным сдвигом сигнала протонов CH_2 группы и появлением сигнала протона фрагмента $CH=N$ в спектрах ЯМР 1H . В случае соединения **4** наблюдаются соответствующие сигналы протонов группы NH (триплет) и двух CH_2 групп (дублет и синглет).

Оценку сенсорной способности соединений **1**, **3a,b** и **4** по отношению к катионам H^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} проводили по данным спектров флуоресценции в ацетонитриле в области локальной люминесценции антрацена (365–370 нм). Расчёт относительного изменения интенсивности флуоресценции проводили по соотношению I/I_0 (где I_0 – исходная интенсивность флуоресценции раствора соединения, I – интенсивность флуоресценции раствора соединения после добавления пятикратного мольного избытка катиона) (рис. 1). Протонирование бензимидазолов **1**, **3b** и **4** трифторуксусной кислотой приводит к ингибированию PET (Photoinduced Electron Transfer) эффекта [1] и существенному росту интенсивности флуоресценции – в 390, 760 и 320 раз соответственно. В нейтральной среде данные соединения проявляют сенсорную активность по отношению к ионам Zn^{2+} ($I/I_0 = 60, 60$ и 90) и Cd^{2+} ($I/I_0 = 30, 20$ и 80 соответственно). Другие катионы не вызывают значимых изменений интенсивности флуоресценции. В случае имина **3a** исходная флуоресценция отсутствует; она появляется только при добавлении катионов H^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} .

В спектрах испускания соединения **4**, содержащего два флуорофора, отсутствует полоса, отвечающая внутримолекулярному эксимеру, что указывает на отсутствие взаимодействия между антраценовыми фрагментами. Однако добавление ионов Hg^{2+} к раствору амина **4** приводит к появлению новой широкой полосы в области 470–600 нм, которую можно

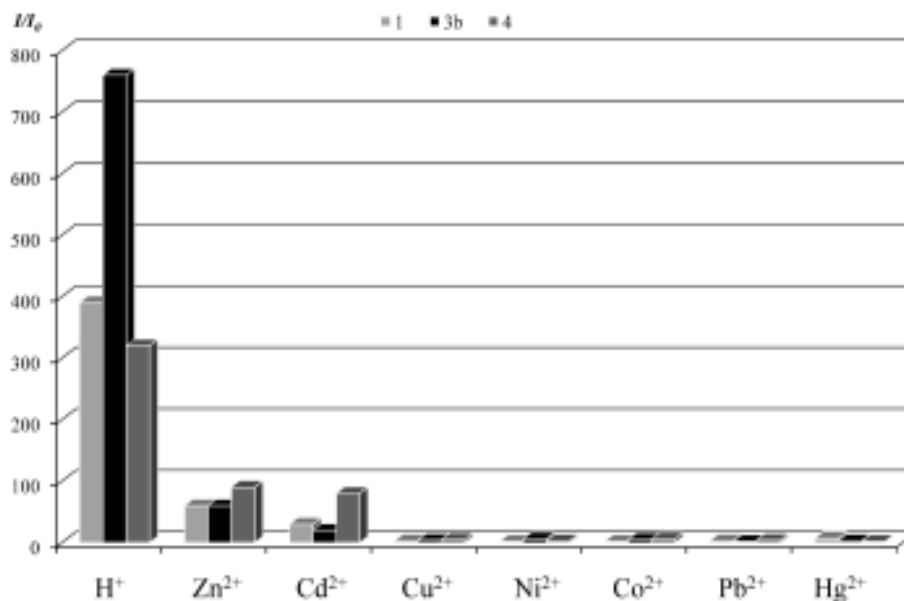


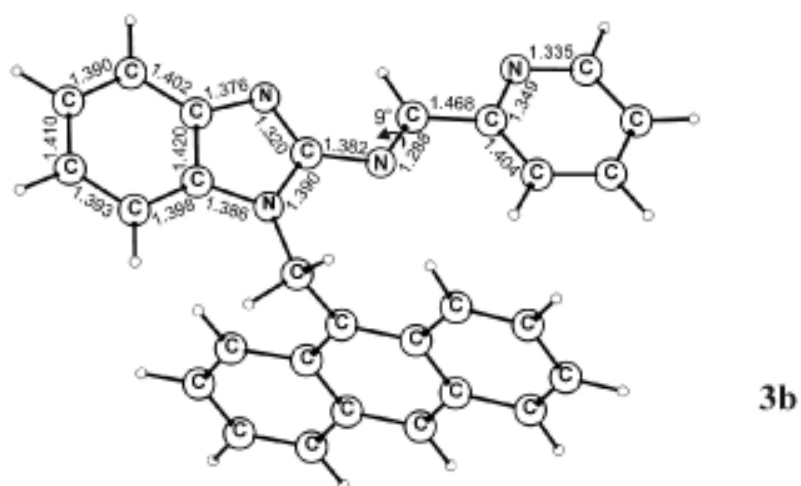
Рис. 1. Относительное изменение интенсивности флуоресценции (I/I_0) соединений **1**, **3b**, **4** в ацетонитриле ($c = 5.0 \times 10^{-6}$ моль/л) в присутствии различных катионов ($c = 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л)

отности к образованию эксимера в результате конформационной перестройки структуры сенсора и комплексообразования.

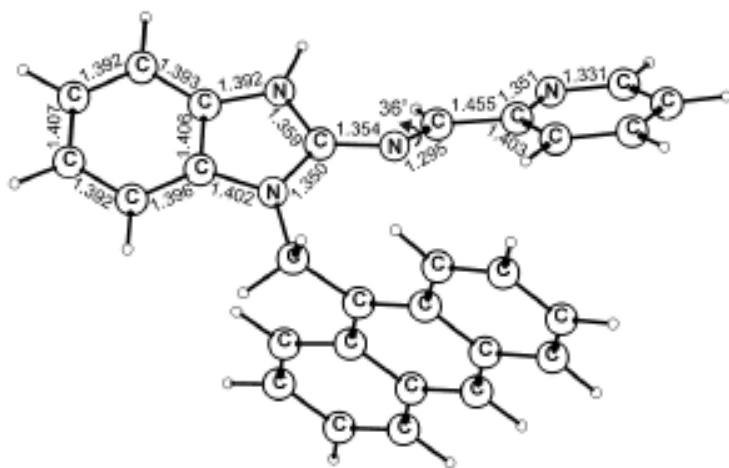
В случае соединений **1**, **3a,b** добавление катионов ртути(II) приводит к изменению структуры спектра флуоресценции с образованием новой полосы при 444–447 нм (одиночный сигнал вместо характерных для антрацена трёх индивидуальных максимумов в области 390–440 нм), и увеличению интенсивности флуоресценции относительно исходных соединений.

С целью изучения строения сопряжённых кислот полученных соединений было проведено квантовохимическое исследование структуры имина **3b**. Расчёты показывают, что протонирование атома азота имидазольного кольца не отражается на взаимной ориентации бензимидазольного и пиридинового фрагментов, однако приводит к изменению внутримолекулярных связей. В первую очередь это отражается на выравнивании длин связей атома углерода, связанного с тремя атомами азота. Так, расстояние C–N между азотом аминогруппы и атомом углерода сокращается с 1.382 до 1.354 Å, что позволяет говорить об изменении порядка связи (рис. 2). Участие неподелённой пары электронов атома азота в образовании рассматриваемой связи подтверждается его уплощением в структуре **3bA**.

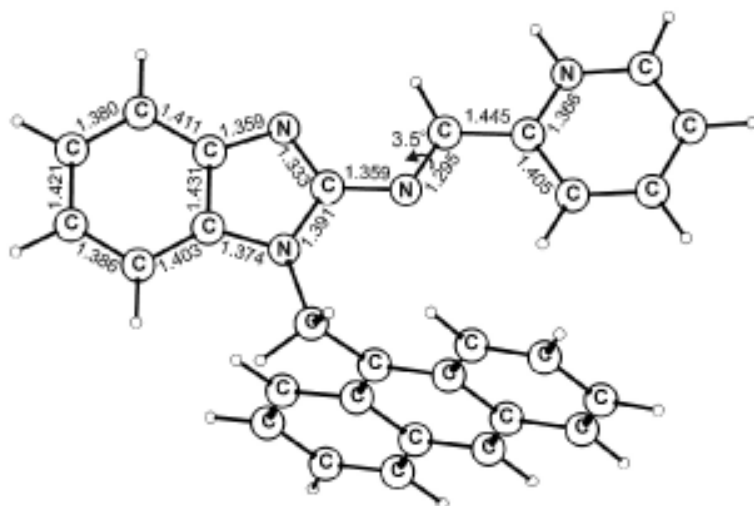
Вычисленное как разность полных энергий оптимизированных структур **3b** и **3bA** сродство к протону (табл. 1) составляет 254.4 ккал/моль. Это значение превышает экспериментальное значение сродства для 1,8-бис(диметиламино)нафталина (245.9 ккал/моль) [13] и позволяет рассматривать такую систему, как "протонную губку" [14]. Рассмотрение протонирования по бензимидазольному и пиридиновому фрагментам молекулы показало, что отвечающая первому случаю структура **3bA** на 7.7 ккал/моль предпочтительнее структуры **3bB**.



3b



3bA



3bB

Рис. 2. Геометрические характеристики структур **3b**, **3bA**, **3bB**, вычисленные методом DFT B3LYP/6-31G(d, p)

Таблица 1

Полная энергия ($E_{\text{полн}}$), сродство к протону (РА) и разность энергий протонированных форм (ΔE) в структурах **3b**, вычисленные методом DFT B3LYP/6-31G(d, p)

Структура	$E_{\text{полн}}$, ат. ед.	РА, ккал/моль	ΔE , ккал/моль
3b	-1298.081272	0.0	–
3bA	-1298.486704	-254.4	0.0
3bB	-1298.474386	-246.7	7.7

Таблица 2

Полная энергия ($E_{\text{полн}}$), сродство к протону (РА) и разность энергий протонированных форм (ΔE), в структуре **3b**, вычисленные методом DFT B3LYP/6-31G(d, p) с учётом влияния растворителя (ацетонитрил)

Структура	$E_{\text{полн}}$, ат. ед.	РА, ккал/моль	ΔE , ккал/моль
3b	-1298.090718	0.0	–
3bA	-1298.486704	-284.2	0.0
3bB	-1298.535922	-279.4	4.8

С целью оценки влияния растворителя на относительную устойчивость различных форм соединения **3b** были проведены расчёты неспецифической сольватации. Их результаты с использованием ацетонитрила в качестве растворителя приведены в табл. 2. Сравнение полученных результатов с данными табл. 1 показывает, что сольватация понижает относительные энергии различных форм и приводит к заметному повышению значений сродства к протону, что хорошо согласуется с данными работы [15].

Таким образом, синтезированные производные 1-(антрацен-9-илметил)-1*H*-бензимидазол-2-амин проявили высокую сенсорную активность по отношению к ионам H^+ , а 1-(антрацен-9-илметил)-*N*-(пиридин-2-илметилен)-1*H*-бензимидазол-2-амин (**3b**) обладающий высоким сродством к протону, позволяет рассматривать его в качестве аналога "протонных губок" и может быть использован в качестве эффективного флуоресцентного рН хемосенсора

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Specord IR-75 в вазелиновом масле. Электронные спектры поглощения зарегистрированы на спектрофотометре Varian Cary 100, спектры люминесценции измерены на спектрофлуориметрах Hitachi 650-60 и Varian Eclipse. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Varian Unity 300 (300 МГц) в CDCl_3 (соединения **1**, **3b** и **4**) или DMSO-d_6 (соединения **3a,c**). В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы растворителя (7.25 и 2.50 м. д., соответственно). Температуры плавления определяли в стеклянных капиллярах на приборе ПТП (М). Полноту протекания реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ (пластины Silufol UV-254, элюент – хлороформ, проявление парами иода во влажной камере).

1-(Антрацен-9-илметил)-1*H*-бензимидазол-2-амин (1). А. К раствору 2.7 г (20 ммоль) бензимидазол-2-амина в 40 мл сухого ДМФА добавляют 1.7 г (30 ммоль) порошкообразного КОН и перемешивают 15–20 мин. Затем, продолжая перемешивание, к полученной суспензии небольшими порциями в течение 30 мин добавляют 5.0 г (22 ммоль) 9-хлорметилантрацена. Смесь нагревают 2 ч на кипящей водяной бане при перемешивании, охлаждают и разбавляют 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси бутанол–ДМФА, 3:1. Выход 4.2 г (64%), т. пл. 289–290 °С (т. пл. 190 °С [16]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH_2), 1460 ($\text{C}=\text{N}$), 1360 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.16 (2H, с, NH_2); 6.07 (2H, с, CH_2); 7.00–7.65 (8H, м, H Ar); 8.08 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.24 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.59 (1H, с, H Ar). Найдено, %: С 81.65; Н 5.33; N 13.02. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 81.71; Н 5.30; N 12.99.

Б. К раствору 5.0 г (38 ммоль) бензимидазол-2-амина в 80 мл *t*-BuOH, добавляют 6.3 г (56 ммоль) *t*-BuOK, перемешивают 15 мин. Затем в течение 20–30 мин добавляют раствор 9.3 г (41 ммоль) 9-хлорметилантрацена в 100 мл *t*-BuOH. Смесь кипятят 1.5–2 ч при перемешивании, охлаждают, разбавляют 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают. Выход: 9.3 г (76%), т. пл. 290–291 °С (ДМФА). Спектральные данные совпадают с данными вещества, полученного по методу А.

В. Растворяют 1.5 г (5 ммоль) 1-*N*-(антрацен-9-илметил)бензол-1,2-диамина (2) [12] в 100 мл бутанола при нагревании до 80–90 °С, смесь охлаждают до 40–50 °С и при интенсивном перемешивании добавляют 1.0 г (10 ммоль) бромциана. Раствор сильно темнеет. Перемешивание продолжают 6 ч при 40–50 °С, упаривают в вакууме до объема 25–30 мл и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют при нагревании в смеси этанол–ДМФА, 2:3, и добавляют раствор Na_2CO_3 до pH 9–10. Суспензию оставляют остывать на 2–3 ч при периодическом перемешивании, охлаждают до 5–10 °С, выпавшее вещество отфильтровывают и сушат при 110–115 °С. После двукратной кристаллизации из смеси бутанол–ДМФА, 3:1, в присутствии активированного угля получают 0.4 г (25%) амина **1**, т. пл. 288–289 °С (ДМФА). Спектральные данные совпадают с данными вещества, полученного по методу А.

1-(Антрацен-9-илметил)-2-(арилметилен)амино-1*H*-бензимидазолы 3а–с (общая методика). К раствору 0.32 г (1 ммоль) амина **1** в 30 мл бутанола последовательно прибавляют несколько капель уксусной кислоты и 1 ммоль соответствующего альдегида. Полученный раствор нагревают 30 мин, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

1-(Антрацен-9-илметил)-*N*-[(2-гидроксинафт-1-илметилен)амино]-1*H*-бензимидазол-2-амин (3а). Получают из соединения **1** и 2-гидроксинафталин-1-карбальдегида. Выход 87%, т. пл. 294–295 °С (бутанол–ДМФА, 3:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400 (ОН), 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1460 ($\text{C}=\text{N}$), 1385 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.18–8.80 (21H, м, CH_2 , H Ar); 10.62 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 13.80 (1H, уш. с, ОН). Найдено, %: С 83.04; Н 4.83; N 8.87. $\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 83.00; Н 4.85; N 8.80.

1-(Антрацен-9-илметил)-*N*-(пиридин-2-илметилен)-1*H*-бензимидазол-2-амин (3б). Получают из соединения **1** и пиридин-2-карбальдегида. Выход 81%, т. пл. 251–252 °С (бутанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1467 ($\text{C}=\text{N}$), 1387 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.55–8.85 (19H, м, CH_2 , H Ar); 9.65 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$). Найдено, %: С 81.48; Н 4.88; N 13.64. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 81.53; Н 4.89; N 13.58.

1-(Антрацен-9-илметил)-*N*-(антрацен-9-илметилен)-1*H*-бензимидазол-2-амин (3с). Получают из соединения **1** и антрацен-9-карбальдегида. Выход 88%, т. пл. 320–321 °С (бутанол–ДМФА, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1460 ($\text{C}=\text{N}$), 1380 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.60–9.15 (24H, м, CH_2 , H Ar);

10.94 (1H, с, CH=N). Найдено, %: С 86.91; Н 4.93; N 8.16. C₃₇H₂₅N₃. Вычислено, %: С 86.86; Н 4.93; N 8.21.

Антрацен-9-илметил(1-антрацен-9-илметил-1H-бензимидазол-2-ил)амин (4). К раствору 0.5 г (1 ммоль) азометина **3c** в 30 мл смеси ДМФА–этанол, 3:1, при перемешивании добавляют 0.2 г (5 ммоль) NaBH₄ в течение 20 мин. Перемешивание продолжают 30 мин, реакцию смесь разбавляют 100 мл воды, избыток боргидрида разлагают разбавленной уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход 0.5 г (91%), т. пл. 265–266 °С (бутанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1580 (C=N), 1460 (C=N), 1380 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.72 (1H, т, *J* = 5.2, NH); 5.13 (2H, д, *J* = 5.2, CH₂); 5.85 (2H, с, CH₂); 6.86–7.68 (16H, м, H Ar); 7.73–8.02 (5H, м, H Ar); 8.32 (1H, с, H Ar). Найдено, %: С 86.57; Н 5.25; N 8.18. C₃₇H₂₇N₃. Вычислено, %: С 86.52; Н 5.30; N 8.18.

Методика проведения расчётов. Все расчёты были проведены с использованием программы Gaussian03 [17] методом теории функционала плотности [18] (B3LYP/6-31G(d, p)). Для нахождения стационарных точек на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) проводилась полная оптимизация геометрии молекулярных структур с расчётом силовых постоянных. Структуры, относящиеся к энергетическим минимумам на ППЭ, находились методом наискорейшего спуска (движением по градиентной линии) из седловой точки до соседней стационарной точки (седловой или минимума) [19]. Влияние растворителя учитывалось путём проведения одноточечных расчётов геометрии, полученных при оптимизации в газовой фазе с использованием модели поляризационного континуума (IEFPCM) [20]. Графические изображения молекулярных структур, представленные на рисунках, получены при помощи программы ChemCraft [21], в качестве входных параметров для которой использованы соответствующие декартовы координаты атомов, полученные в квантовохимических расчётах.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (грант № П 678).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Брень, *Успехи химии*, **70**, 1152 (2001).
2. H. S. Kim, K. S. Moon, D. O. Jang, *Supramol. Chem.*, **18**, 97 (2006).
3. J. Kang, H. S. Kim, D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6079 (2005).
4. H. J. Jung, N. Singh, D. Y. Lee, D. O. Jang, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5555 (2009).
5. N. Singh, D. O. Jang, *Org. Lett.*, **9**, 1991 (2007).
6. K. S. Moon, N. Singh, G. W. Lee, D. O. Jang, *Tetrahedron*, **63**, 9106 (2007).
7. И. Е. Толпыгин, В. П. Рыбалкин, Е. Н. Шепеленко, Л. Л. Попова, Ю. В. Ревинский, А. В. Цуканов, О. И. Дмитриева, А. Д. Дубоносов, В. А. Брень, В. И. Минкин, *ЖОрХ*, **44**, 562 (2008).
8. И. Е. Толпыгин, В. А. Анисимова, Ю. В. Ревинский, А. Д. Дубоносов, В. А. Брень, В. И. Минкин, Пат. РФ 2371434; *Б. И.*, № 30 (2009).
9. L. N. Jungheim, T. A. Shepherd, W. A. Spitzer, M. J. Tebbe, WO Pat. Appl. 199746237.
10. M. Bashir, D. G. I. Kingston, R. J. Carman, R. L. Van Tassell, T. D. Wilkins, *Heterocycles*, **31**, 1333 (1990).
11. Z. Lin, S. Priyadarshy, A. Bartko, D. H. Waldeck, *J. Photochem. Photobiol. A*, **110**, 131 (1997).
12. И. Е. Толпыгин, В. П. Рыбалкин, Е. Н. Шепеленко, Н. И. Макарова, А. В. Метелица, Ю. В. Ревинский, А. В. Цуканов, А. Д. Дубоносов, В. А. Брень, В. И. Минкин, *ЖОрХ*, **43**, 390 (2007).

13. Y. K. Lau, P. P. S. Saluja, P. Kebarle, R. W. Alder, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7328 (1978).
14. А. Ф. Пожарский, *Успехи химии*, **67**, 3 (1998).
15. K. Ghosh, T. Sena, A. Patra, *New J. Chem.*, **34**, 1387 (2010).
16. V. A. Ozeryanskii, A. A. Milov, V. I. Minkin, A. F. Pozharskii, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 1453 (2006).
17. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision E.01*, Gaussian, Wallingford CT, 2004.
18. W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, **140**, A1133 (1965).
19. Р. М. Миняев, *Успехи химии*, **63**, 11, 939 (1994).
20. J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct.*, **464**, 211 (1999).
21. <http://www.chemcraftprog.com>

^aНаучно-исследовательский институт
физической и органической химии
Южного федерального университета,
ул. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: tolpygin@ipoc.sfedu.ru

Поступило 17.02.2011

^bЮжный научный центр РАН,
ул. Чехова, 41, Ростов-на-Дону 344010, Россия
e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru