

В. А. Брень¹, И. Е. Толпыгин^{1*}, К. С. Тихомирова¹,
О. С. Попова¹, Ж. В. Брень¹, Ю. В. Ревинский²,
А. Д. Дубоносов², В. И. Минкин¹

ИОНАКТИВНЫЕ ИМИНЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ 1-*R*-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-АМИНА

Конденсацией 1-*R*-бензимидазол-2-аминов с *транс*-5-[2-(антрацен-9-ил)винил]-2-гидроксибензальдегидом получены новые ионактивные имины, обладающие эффективными хромогенными и флуорогенными свойствами. Данные сенсоры проявляют способность к внутримолекулярному переносу протона в возбуждённом состоянии и могут быть использованы в качестве селективных аналитических реагентов на фторид-ионы.

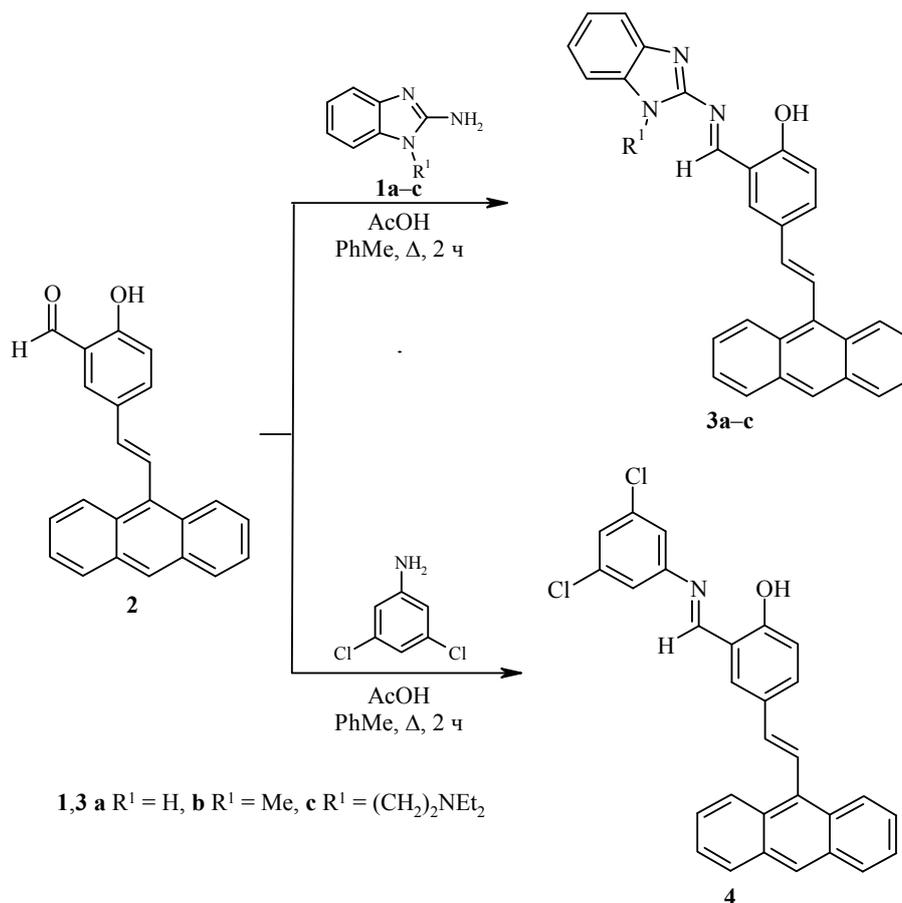
Ключевые слова: амины, анионы, бензимидазолы, *o*-гидроксиазометины, катионы, стираны, аномальный Стоксов сдвиг, флуоресценция, хемосенсоры.

Гетероциклические флуорогенные и хромогенные хемосенсоры используются для визуализации нейтральных и ионных структур с высокой степенью селективности [1, 2]. Необходимость создания подобных хемосенсоров, прежде всего, связана с важной ролью исследуемых аналитов в биохимических процессах.

Рецепторная часть ряда хемосенсоров для детектирования анионов представлена таутомерным фрагментом, способным к внутримолекулярному переносу протона в возбуждённом состоянии (ESIPT – excited state intramolecular proton transfer) [2–4]. Контроль геометрии комплексообразующего узла и направленное образование водородных связей позволяют селективно определять анионы различного типа. Примерами подобных фотодинамических систем могут служить бензимидазолы и их производные [5–8]. Ранее мы сообщали о возможности использования (антрацен-9-илметил)замещённых бензимидазолов в качестве эффективных сенсоров pH [9, 10].

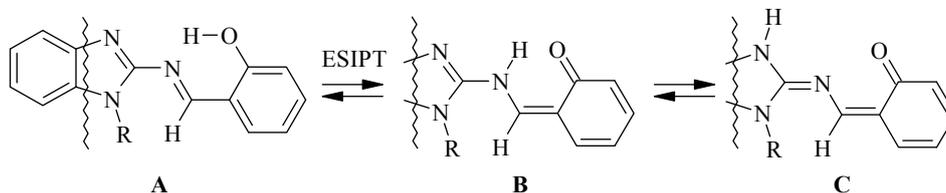
В настоящей работе в качестве прекурсоров рецепторного и флуорофорного фрагментов исследуемых хемосенсоров были использованы 1-*R*-бензимидазол-2-амины **1a–c** и *транс*-5-[2-(антрацен-9-ил)винил]-2-гидроксибензальдегид **2**. Последний получен конденсацией хлорида 3-формил-4-гидроксибензилтрифенилфосфония и антрацен-9-карбальдегида в условиях реакции Виттига (*t*-BuOH/*t*-BuOK) с выходом 42%. В результате его дальнейшего взаимодействия с аминами **1a–c** синтезированы соответствующие имины **3a–c** (схема 1). С целью изучения роли бензимидазольного фрагмента в проявлении ионактивных свойств также было получено соединение **4** на основе 3,5-дихлоранилина, у которого бензимидазольный фрагмент отсутствует.

Образование иминов сопровождается исчезновением сигнала протонов группы NH₂ и появлением сигнала протона фрагмента CH=N в спектрах ЯМР ¹H. *транс*-Конфигурация фрагментов при связи C=C подтверждается значением КССВ винильных протонов – 16.5 Гц.



В спектрах флуоресценции соединений **3a–c** (MeCN, $\lambda_{\text{возб}}$ 390 нм) присутствуют две широкие полосы в области 400–550 и 550–700 нм с $\lambda_{\text{макс}}$ 443, 639 (соединение **3a**); 427, 644 (соединение **3b**); 474, 635 нм (соединение **3c**); в случае альдегида **1** (474 нм) и азометина **4** (475 нм) – вторая полоса отсутствует. Молекулы **3a–c** могут существовать в виде трёх таутомерных форм **A**, **B**, **C** (схема 2). Наиболее устойчивой является форма **A**. Длинноволновая полоса флуоресценции с аномальным Стоксовым сдвигом (АСС) связана, по-видимому, с переносом протона O→N в возбуждённом состоянии [2, 4].

Схема 2



Исследование хемосенсорных свойств соединений **2**, **3a–c**, и **4** по отношению к катионам H⁺, Zn²⁺, Cd²⁺, Cu²⁺ и Hg²⁺ и анионам F⁻, H₂PO₄⁻, CN⁻ и AcO⁻ проводили при помощи методов электронной спектроскопии.

Добавление солей металлов к растворам соединений **2**, **3a–c**, и **4** не оказывает существенного влияния на спектры поглощения. Протонирование

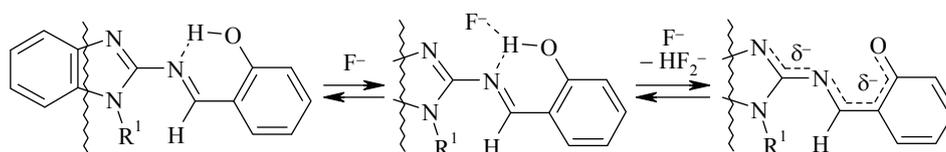
этих соединений трифторуксусной кислотой в растворе приводит к увеличению интенсивности флуоресценции в области коротковолнового максимума и к полному в случае иминов **3a–c** исчезновению длинноволнового максимума испускания, что является подтверждением природы возникновения длинноволновой флуоресценции с АСС вследствие процесса ESIPT, так как при протонировании блокируется азотный центр, участвующий в переносе протона O→N. Замена метиленового мостика [1, 8, 9], соединяющего рецептор и флуорофор, на стирильный приводит к резкому снижению чувствительности полученных сенсоров к катионам (таблица).

Синтезированные соединения также были исследованы на анионную активность по отношению к ионам F⁻, CN⁻, H₂PO₄⁻ и AcO⁻. Добавление соответствующих тетрабутиламмониевых солей к растворам соединений **2**, **3a–c** и **4** приводит к появлению в спектрах поглощения широкой полосы при 450–550 нм, а в случае взаимодействия азометинов **3a–c** с анионами F⁻ окраска раствора изменяется с бледно-жёлтой на оранжевую (λ_{макс} 505 нм) (рисунок, *a*). В этом прослеживается аналогия с другими системами, проявляющими эффект ESIPT [11, 12].

Симбатные изменения при воздействии анионов – батохромное смещение максимума со значительным увеличением его интенсивности – наблюдается и в спектрах флуоресценции соединений **3a–c** (рисунок, *b*, таблица). При этом наибольший эффект отмечается для ионов F⁻. В случае исходного альдегида **2** и азометина **4**, не содержащего бензимидазольного цикла, добавление анионов также вызывает сдвиг максимума флуоресценции, однако изменения её интенсивности незначительны. Такое спектральное поведение свидетельствует о значительной роли бензимидазольного фрагмента в проявлении хемосенсорной активности иминов **3a–c**.

Наблюдаемая селективность по отношению, в частности, к анионам фтора связана, вероятно, с их способностью образовывать прочный комплекс с протоном, участвующим в переносе O→N (схема 3).

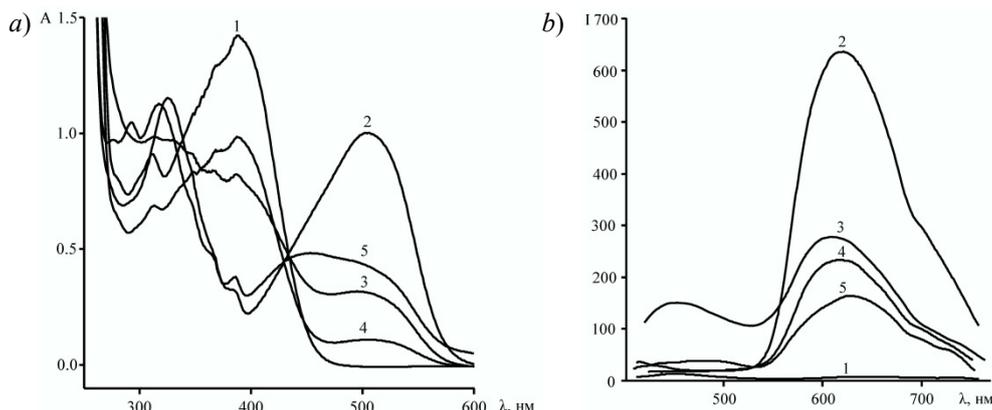
Схема 3



Относительное изменение интенсивности ($I_{\text{макс}}/I_0$) и $\lambda_{\text{макс}}$ (нм) флуоресценции соединений **2**, **3a–c**, **4** ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/л, $\lambda_{\text{возб}}$ 390 нм) в MeCN при добавлении катионов ($2.5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) или анионов ($2.5 \cdot 10^{-5}$ моль/л)*

Соединение	H ⁺	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Cu ²⁺	Hg ²⁺	F ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	CN ⁻	AcO ⁻
2	0.9 / 473	0.9 / 475	1.0 / 474	1.0 / 479	1.0 / 474	0.8 / 637	0.7 / 637	0.9 / 637	0.9 / 473
3a	7.6 / 474	1.2 / 443	1.1 / 443	2.0 / 440	4.8 / 441	27.0 / 649	1.3 / 630	5.0 / 528	4.3 / 461
3b	2.5 / 422	7.5 / 416	1.5 / 419	3.2 / 479	4.5 / 472	48.0 / 621	17.5 / 613	12.0 / 633	21.0 / 602
3c	3.0 / 445	4.0 / 475	1.5 / 474	4.0 / 483	3.5 / 475	26.0 / 624	7.0 / 617	13.0 / 630	12.0 / 600
4	1.3 / 472	0.9 / 475	1.0 / 474	1.0 / 479	1.0 / 474	1.7 / 414	0.9 / 611	1.3 / 633	1.2 / 462

* Анионы (An⁻) добавлены в виде солей NBu₄⁺An⁻, катионы – в виде перхлоратов



a) Спектры поглощения ($c \cdot 5 \cdot 10^{-6}$ моль/л) и b) флуоресценции ($c \cdot 5 \cdot 10^{-6}$ моль/л, $\lambda_{\text{возб}} 390$ нм) соединения **3b** (1) при добавлении анионов F^- (2), AcO^- (3), $H_2PO_4^-$ (4) и CN^- (5) ($c \cdot 2.5 \cdot 10^{-5}$ моль/л)

Таким образом, ионактивные имины **3a–c** могут быть использованы в качестве эффективных хромогенных и флуорогенных хемосенсоров на фторид-ионы и в меньшей степени на другие анионы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Varian Excalibur 3100 FTIR методом нарушенного полного внутреннего отражения с использованием кристалла ZnSe. Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на спектрометре Varian Unity 300 (300 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (δ 7.25 м. д.). Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре Varian Cary 100, спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse. Масс-спектры ионизации электронным ударом зарегистрированы на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010SE с системой прямого ввода пробы образца (энергия ионизации 70 эВ). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Analytik Jena multi EA 5000. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП (М). Полноту протекания реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ (пластины Silufol UV-254, элюент $CHCl_3$, проявление парами иода во влажной камере).

транс-5-[2-(Антрацен-9-ил)винил]-2-гидроксibenзальдегид (2). Растворяют 4.32 г (10 ммоль) 3-формил-4-гидроксibenзилтрифенилфосфоний хлорида [13] и 2.06 г (10 ммоль) антрацен-9-карбальдегида в 100 мл *t*-BuOH, добавляют 2.40 г (25 ммоль) *t*-BuOK и при перемешивании кипятят в течение 4 ч. Затем смесь упаривают на ротационном испарителе в вакууме до объема 30–40 мл, охлаждают до 20–25 °С, разбавляют 100 мл холодной воды и подкисляют 34 % раствором HCl до pH 2–3. Охлаждают до 5–10 °С и через 30 мин выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и дважды кристаллизуют из минимального количества бензола. Выход 1.36 г (42%). Т. пл. 160–161 °С (бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (OH), 1662 (C=O), 1580, 1372 (C=C), 964 (*транс*-CH=CH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.93 (1H, д, $J = 16.5$, CH винил); 7.11 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.46–7.57 (4H, м, H Ar); 7.94–8.15 (5H, м, CH винил, H Ar); 8.30–8.37 (2H, м, H Ar); 8.55 (1H, с, H Ar); 10.33 (1H, с, CH); 10.93 (1H, с, OH). Спектр флуоресценции (MeCN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 474. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[M]^+$ (100), 295 $[M-CHO]^+$ (18), 202 (32). Найдено, %: C 85.25; H 4.87. $C_{23}H_{16}O_2$. Вычислено, %: C 85.16; H 4.97.

4-[транс-2-(Антрацен-9-ил)винил]-2-[(бензимидазол-2-ил)имино]метил]-фенол (3a). К раствору 0.27 г (2 ммоль) амина **1a** в 15 мл толуола последовательно добавляют 2–3 капли уксусной кислоты и 0.65 г (2 ммоль) альдегида **2**. Полученный раствор кипятят в течение 2 ч, упаривают досуха, остаток кристаллизуют из 1-BuOH.

Выход 0.71 г (81%). Т. пл. 245–246 °С (1-BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3321 (NH), 3250 (OH), 1610 (C=N), 1443 (C=N), 1377 (C=C), 970 (*транс*-CH=CH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.96 (1H, д, $J = 16.5$, CH винил); 7.10–7.22 (3H, м, H Ar); 7.43–7.62 (5H, м, H Ar); 7.95–8.12 (4H, м, CH винил, H Ar); 8.30–8.41 (4H, м, H Ar); 8.56 (1H, с, H Ar); 9.74 (1H, с, CH); 12.26 (1H, с, OH); 12.81 (1H, с, NH). Спектр флуоресценции (MeCN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 443. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 439 $[\text{M}]^+$ (42), 422 $[\text{M-OH}]^+$ (100). Найдено, %: C 82.05; H 4.91; N 9.27. $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 81.98; H 4.82; N 9.56.

4-[*транс*-2-(Антрацен-9-ил)винил]-2-{{(1-метилбензимидазол-2-ил)имино}-метил}фенол (**3b**) получают аналогично методике получения соединения **3a** из амина **1b** [14] и альдегида **2**. Выход 79%. Т. пл. 258–259 °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3270 (OH), 1610 (C=N), 1453 (C=N), 1380 (C=C), 972 (*транс*-CH=CH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, CH_3); 6.91 (1H, д, $J = 16.5$, CH винил); 7.16 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.22–7.50 (7H, м, H Ar); 7.70–7.88 (4H, м, CH винил, H Ar); 7.97–8.04 (2H, м, H Ar); 8.31–8.36 (2H, м, H Ar); 8.40 (1H, с, H Ar); 9.67 (1H, с, CH); 12.65 (1H, с, OH). Спектр флуоресценции (MeCN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 427. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 453 $[\text{M}]^+$ (80), 436 $[\text{M-OH}]^+$ (100), 146 (18). Найдено, %: C 82.02; H 5.20; N 9.35. $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 82.10; H 5.11; N 9.27.

4-[*транс*-2-(Антрацен-9-ил)винил]-2-{{[1-(2-диэтиламиноэтил)бензимидазол-2-ил]имино}метил}фенол (**3c**) получают аналогично методике получения соединения **3a** из амина **1c** [15] и альдегида **2**. Выход 72%. Т. пл. 189–190 °С (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (OH), 1618 (C=N), 1447 (C=N), 1364 (C=C), 975 (*транс*-CH=CH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.95 (6H, т, $J = 7.1$, 2CH_3); 2.58 (4H, к, $J = 7.1$, 2CH_2); 2.84 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 4.37 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 6.91 (1H, д, $J = 16.5$, CH винил); 7.16 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.22–7.51 (7H, м, H Ar); 7.70–7.87 (4H, м, CH винил, H Ar); 7.98–8.05 (2H, м, $J = 8.7$, H Ar); 8.32–8.37 (2H, м, H Ar); 8.40 (1H, с, H Ar); 9.68 (1H, с, CH); 12.59 (1H, с, OH). Спектр флуоресценции (MeCN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 474. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 538 $[\text{M}]^+$ (20), 86 $[\text{CH}_2\text{NEt}_2]^+$ (100). Найдено, %: C 80.35; H 6.26; N 10.45. $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 80.27; H 6.36; N 10.40.

4-[*транс*-2-(Антрацен-9-ил)винил]-2-{{(3,5-дихлорфенил)имино}метил}фенол (**4**) получают аналогично методике получения соединения **3a** из 3,5-дихлоранилина и альдегида **2**. Выход 93%. Т. пл. 185–186 °С (1-BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (OH), 1604 (C=N), 1445 (C=N), 1370 (C=C), 969 (*транс*-CH=CH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.95 (1H, д, $J = 16.5$, CH винил); 7.10 (1H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.50–7.58 (7H, м, H Ar); 7.95–8.14 (5H, м, H Ar, CH винил); 8.34–8.38 (2H, м, H Ar); 8.56 (1H, с, H Ar); 9.05 (1H, с, CH); 12.45 (1H, с, OH). Спектр флуоресценции (MeCN), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л): 475. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 467 $[\text{M}]^+$ (100), 202 (40). Найдено, %: C 74.29; H 4.17; Cl 15.22; N 3.05. $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 74.37; H 4.09; Cl 15.14; N 2.99.

Работа выполнена в рамках реализации Проектной части Госзадания в сфере научной деятельности (проект № 4.88.2014/К).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chemosensors: Principles, Strategies, and Applications*, B. Wang, E. V. Anslyn (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 2011.
2. J. Wu, W. Liu, J. Ge, H. Zhang, P. Wang, *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 3483 (2011).
3. J. E. Kwon, S. Y. Park, *Adv. Mater.*, **23**, 3615 (2011).
4. J. Zhao, S. Ji, Y. Chen, H. Guo, P. Yang, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14**, 8803 (2012).
5. S. Goswami, S. Maity, A. K. Das, A. C. Maity, T. K. Mandal, S. Samanta, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 5232 (2013).
6. P. Zhang, B.-B. Shi, T.-B. Wei, Y.-M. Zhang, Q. Lin, H. Yao, X.-M. You, *Dyes Pigments*, **99**, 857 (2013).

7. M. J. Kim, H. Sharma, N. Singh, D. O. Jang, *Inorg. Chem. Commun.*, **36**, 96 (2013).
8. M. Ishida, P. Kim, J. Choi, J. Yoon, D. Kim, J. L. Sessler, *Chem. Commun.*, **49**, 6950 (2013).
9. I. E. Tolpygin, Yu. V. Revinskii, A. G. Starikov, A. D. Dubonosov, V. A. Bren, V. I. Minkin, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1230 (2012). [*Химия гетероцикл. соединений*, 1491 (2011).]
10. I. E. Tolpygin, V. A. Anisimova, J. V. Revinskij, A. D. Dubonosov, V. A. Bren, V. I. Minkin, RU Pat. Appl. 2371434. (2009).
11. T. Mutai, H. Sawatani, T. Shida, H. Shono, K. Araki, *J. Org. Chem.*, **78**, 2482 (2013).
12. G.-Y. Li, G.-J. Zhao, Y.-H. Liu, K.-L. Han, G.-Z. He, *J. Comput. Chem.*, **31**, 1759 (2010).
13. E. V. Braude, M. A. Gal'bershtam, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **15**, 173 (1979). [*Химия гетероцикл. соединений*, 207 (1979).]
14. Y. Kikugawa, *Synthesis*, 124 (1981).
15. M. Di Braccio, G. Grossi, M. G. Signorello, G. Leoncini, E. Cichero, P. Fossa, S. Alfei, G. Damonte, *Eur. J. Med. Chem.*, **62**, 564 (2013).

¹ НИИ физической и органической химии
Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: ietolpygin@sfedu.ru

Поступило 6.11.2014

² Южный научный центр РАН,
пр. Чехова, 41, Ростов-на-Дону 344006, Россия
e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru