

Новые флуорогенные хемосенсоры бензимидазольного ряда

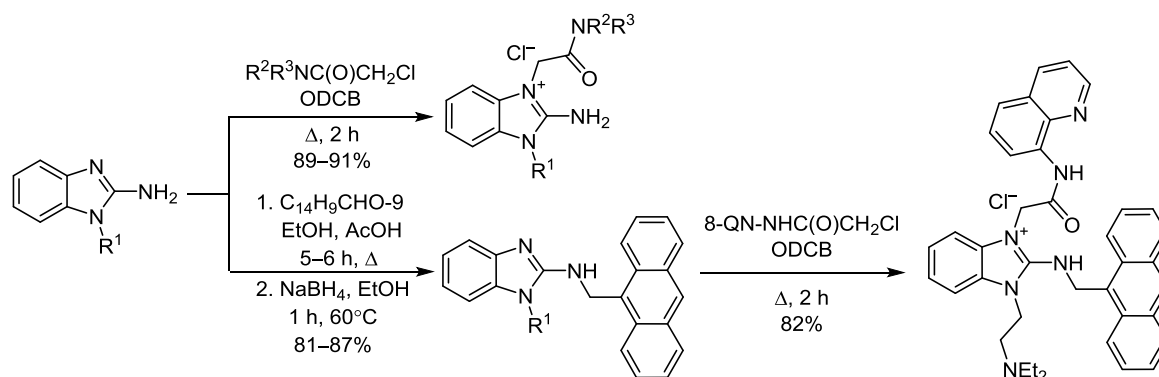
Карина С. Тихомирова^{1*}, Иван Е. Толпыгин¹, Андрей Г. Стариков², Мария А. Казьмина¹

¹ Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: tikhomirova_ks@mail.ru

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

Поступило 23.11.2016

Принято 22.12.2016



Синтезированы новые 1-замещенные *N*-(антрацен-9-илметил)-1*H*-бензимидазол-2-амины и 1,2,3-тризамещенные хлориды 1*H*-бензимидазолия, содержащие антраценовый флуорофор. Производные бензимидазол-2-амина проявляют высокую хемосенсорную активность по отношению к катионам H^+ , а в нейтральных средах – к катионам Zn^{2+} и Cd^{2+} . Хинолин-содержащий хлорид бензимидазолия обладает свойствами флуорогенного сенсора анионов F^- и CN^- .

Ключевые слова: амиды, антрацен, бензимидазол, анионы, катионы, флуоресценция, хемосенсоры, четвертичные соли.

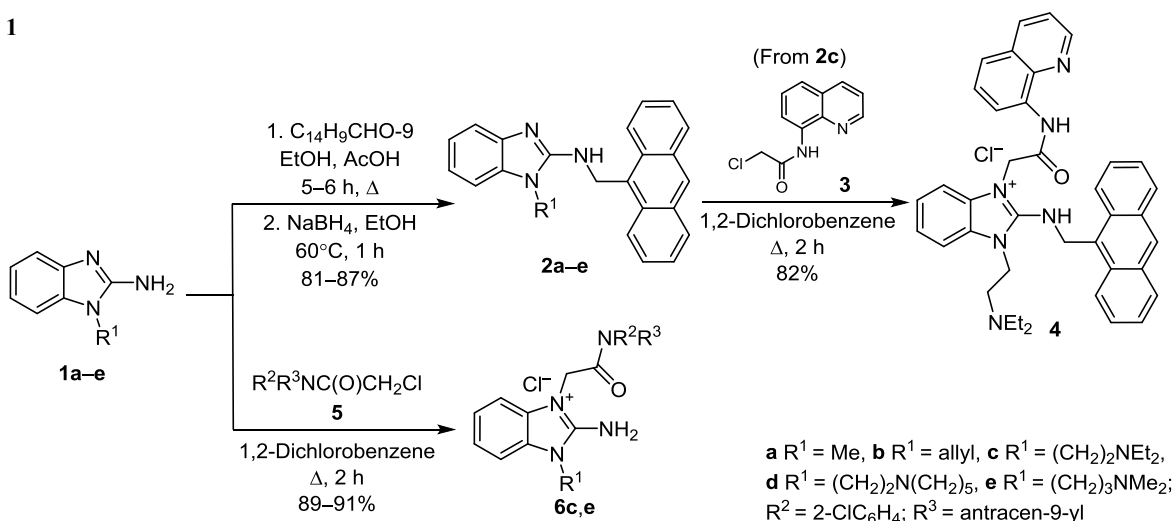
Органические хемосенсоры представляют собой молекулярные или супрамолекулярные системы, позволяющие получать информацию о качественном и количественном содержании конкретных ионов или молекул в исследуемых образцах.¹ Хемосенсоры широко применяются в биологии, медицинской диагностике, при оценке состояния окружающей среды.² Флуоресцентные ионохромные соединения превосходят другие типы хемосенсоров (колориметрические, потенциометрические и др.) благодаря высокой чувствительности, универсальности, легкости выполнения анализа, возможности одновременного использования ряда спектральных параметров (интенсивность, бато- и гипсохромные сдвиги полос, квантовый выход и время жизни флуоресценции) для оценки свойств аналита.

Одним из распространенных синтетических блоков биологически важных молекул и препаратов является бензимидазольный фрагмент,³ также входящий в структуры разнообразных лигандных систем, флуорогенных и хромогенных хемосенсоров,⁴ OLED-материалов,⁵ активных палладиевых катализаторов для реак-

ций кросс-сочетания.⁶ Наличие электронодонорного пиридинового атома азота, способного к комплексообразованию, и возможность структурных модификаций с участием нескольких активных центров придают универсальность бензимидазольному фрагменту при конструировании на его основе эффективных хемосенсорных систем.⁷ Ранее нами была продемонстрирована возможность использования производных бензимидазол-2-амина и его гидрированного аналога в качестве эффективных рецепторов катионов H^+ , Zn^{2+} и анионов F^- , а также антрацена – в качестве флуорофорного сигнального фрагмента.⁸

Задача настоящей работы – синтез и исследование новой серии хемосенсоров, содержащих в качестве рецепторного фрагмента высокоосновные 1-алкил- и 1-(диалкиламино)алкил-1*H*-бензимидазол-2-амины, а также их соответствующие четвертичные соли. Конденсацией бензимидазолов **1a–e** с антрацен-9-карбальдегидом и восстановлением образующихся иминов $NaBH_4$ в EtOH были получены амины **2a–e** (схема 1). Образование аминов **2a–e** сопровождается появлением

Схема 1



в спектрах ЯМР ^1H сигнала протонов группы CH_2 (дублет в области 5.51–5.68 м. д.) и протонов антраценового фрагмента. Соединение **2c** было модифицировано введением дополнительной хелатирующей группы на основе хинолин-8-амина с образованием соли **4**, содержащей несколько возможных центров координации: заряженный аминобензимидазольный каркас, хинолиновый фрагмент, 2-диэтиламиноэтильную и амидную группы. Антраценовый флуорофор был также введен в состав исходных бензимидазольных аминов **1c,e** при взаимодействии с *N*-(антрацен-9-илметил)-2-хлор-*N*-(2-хлорфенил)ацетамидом (**5**). В полученных солеобразных продуктах **6c,e** роль мостика между антрильным флуорофором и рецептором играет ацетамидный фрагмент. Кватернизация аминов **1c,e** и **2c** сопровождается появлением характерных дополнительных сигналов протонов ароматических фрагментов и групп CH_2CO в спектрах ЯМР ^1H .

Исследование сенсорных свойств соединений **2a,b** показало их высокую чувствительность по отношению к ионам водорода. Амины **2a,b** при возбуждении светом с $\lambda_{\text{возб}}$ 350 нм проявляют в MeCN флуоресценцию антраценового типа (три индивидуальных максимума в области 390–440 нм и плечо при 460–470 нм), интенсивность которой существенно снижена вследствие PET-эффекта (Photoinduced Electron Transfer).^{1c,g} Добавление трифторуксусной кислоты к растворам этих соединений в MeCN блокирует данный эффект и приводит к увеличению относительной интенсивности флуоресценции в 45 и 75 раз соответственно (рис. 1).

Наличие диалкиламиноалкильного заместителя в бензимидазольном цикле соединений **2c–e** должно усиливать тушение исходной флуоресценции за счет переноса электронной плотности с атома азота диалкиламиногруппы на антрацен (синергетический PET-эффект, рис. 2).^{1c,g}

Как правило, такие соединения обладают повышенной чувствительностью к pH раствора. Добавление трифторуксусной кислоты к растворам аминов **2c–e** в MeCN приводит к резкому росту интенсивности флуоресценции их растворов в 960, 1090 и 1400^{8c} раз

соответственно (рис. 1). Возрастание чувствительности к pH раствора при переходе от диэтиламинового производного **2c** к пиперидиновому **2d** симбатно значениям основности соответствующих диалкиламинов (pK_a диэтиламина 10.98, pK_a пиперидина 11.22).⁹

С целью изучения влияния диалкиламиноалкильных заместителей на хемосенсорные свойства соединений **2c–e** было проведено квантово-химическое исследо-

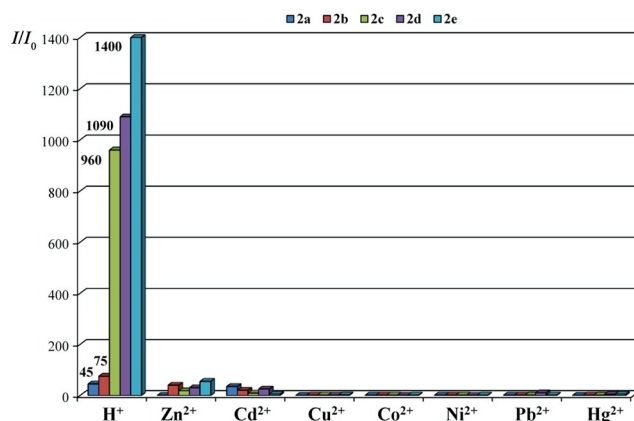


Рисунок 1. Изменение относительной интенсивности флуоресценции соединений **2a–e** ($c = 5 \times 10^{-6}$ М) в MeCN при добавлении различных катионов ($c = 2.5 \times 10^{-5}$ М), $\lambda_{\text{возб}}$ 350 нм, $\lambda_{\text{набл}}$ 415 нм.

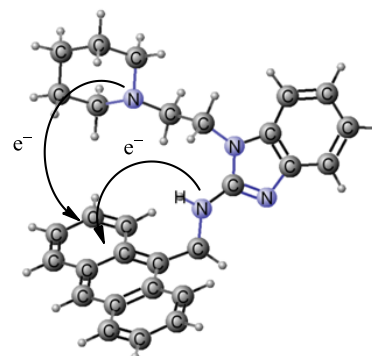


Рисунок 2. Схема возможного PET-эффекта на примере молекулы амина **2d**.

вание структуры и устойчивости соединения **2d** и его сопряженных кислот. В отличие от метил- и аллил-содержащих аминов **2a,b**, в молекуле 2-пиперидиноэтильного производного **2d** присутствуют два конкурентных высокоосновных центра протонирования – атомы азота бензимидазола и пиперидина. Антрильный (сигнальный) и гетероциклический (рецепторный) фрагменты молекулы **2d**, соединенные метиленовым спейсером, расположены во взаимоперпендикулярных плоскостях (рис. 3). Атом азота аминогруппы NH имеет пирамидальное строение и находится в состоянии sp^3 -гибридизации.

Наиболее энергетически выгодным вариантом оказывается протонирование по пиридиновому атому азота имидазольного цикла с образованием сопряженной кислоты **2dA** (рис. 3, табл. 1). Этот процесс приводит к значительному выравниванию длин связей N–C в гуанидиновом фрагменте, но не затрагивает расположение сигнального и рецепторного фрагментов. Расстояние C–N сокращается с 1.379 до 1.334 Å, а длина связи C=N увеличивается с 1.314 до 1.355 Å, что позволяет говорить об изменении порядка связи. Кроме того, наблюдается существенное уплощение конфигурации пирамидального атома азота аминогруппы. Протонирование по пиперидиновому атому азота, приводящее к сопряженной кислоте **2dB**, является на 13.7 ккал/моль менее предпочтительным (табл. 1). Проведенные расчеты подтверждают предположение о преимущественной роли переноса электронной плотности (РЕТ-эффекте) с атома азота диалкиламиногруппы на антрацен в проявляемом хемосенсорном эффекте.

Учет влияния растворителя приводит к заметному повышению сродства молекулы **2d** к протону (табл. 1), что коррелирует с ранее полученными данными.¹⁰ Сольватация существенно понижает разность энергий сопряженных кислот **2dA** и **2dB** практически до возможности установления прототропного равновесия между ними.

В нейтральной среде соединения **2a–e** проявляют также заметную хемосенсорную активность по отношению к катионам Zn^{2+} и Cd^{2+} в противоположность катионам других d-металлов (рис. 1).

Хлориды бензимидазолия **4** и **6c,e**, обладающие солеобразной структурой, проявляют принципиально иной комплекс хемосенсорных свойств, в сравнении с нейтральными молекулами **2c,e**, для которых, как было показано выше, взаимодействие с катионами вызывало значительный СНЕФ-эффект (Chelation-Enhanced Fluorescence).^{1g} Четвертичная соль **4** проявляет существенно меньшую чувствительность по отношению к ионам водорода, а ее взаимодействие с катионами Cu^{2+} и Hg^{2+} приводит к ярко выраженному СНЕQ-эффекту (Chelation-Enhanced Fluorescence Quenching),^{1g} и практически полностью тушит исходную флуоресценцию (табл. 2, рис. 4a). Большинство анионов также проявляют СНЕQ-эффект, однако в случае анионов CN^- и F^- он сопровождается появлением новых широких длинноволновых полос испускания в области 450 и

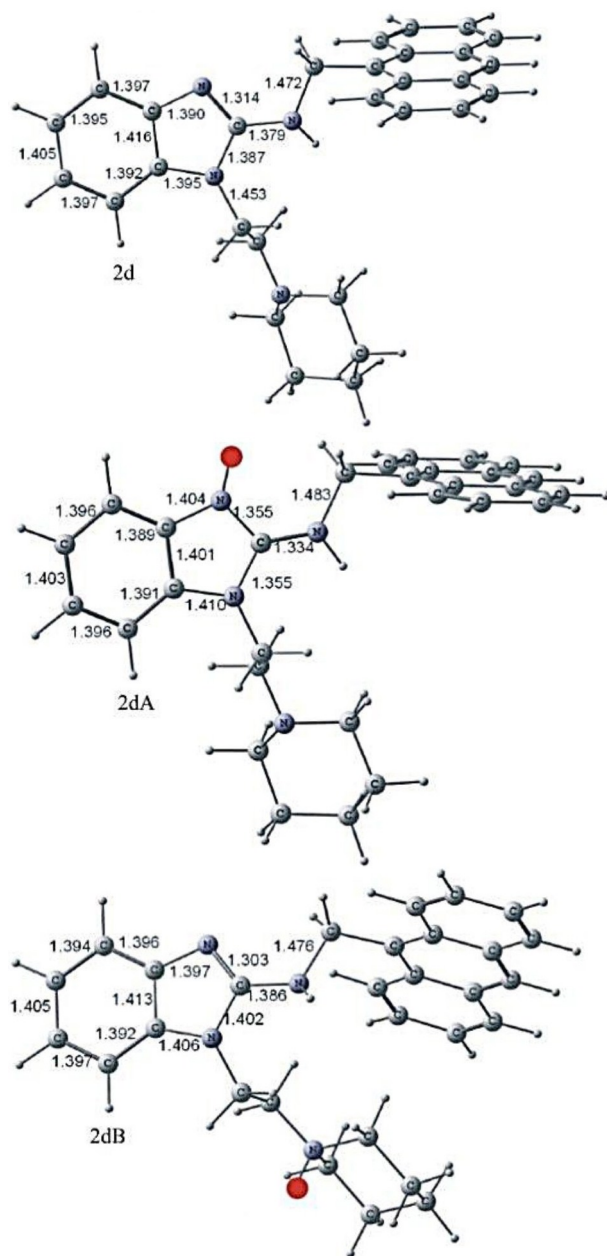


Рисунок 3. Геометрические характеристики структур **2d**, **2dA** и **2dB**, рассчитанные методом DFT B3LYP/6-31G(d,p). Длины связей приведены в Å.

Таблица 1. Полная энергия ($E_{\text{полн.}}$), сродство к протону (РА), разность энергий протонированных форм (ΔE) в структурах **2d**, **2dA** и **2dB**, вычисленные методом DFT B3LYP/6-31G(d,p) без учета и с учетом влияния растворителя (MeCN)

Структура	$E_{\text{полн.}}$, а. е. м.	РА, ккал/моль	ΔE , ккал/моль
2d	-1342.236579	0.0	
2dA	-1342.647946	-258.1	0.0
2dB	-1342.626122	-244.4	13.7
2d*	-1342.244727	0.0	
2dA*	-1342.705237	-289.0	0.0
2dB*	-1342.697629	-284.2	4.8

* С учетом влияния MeCN.

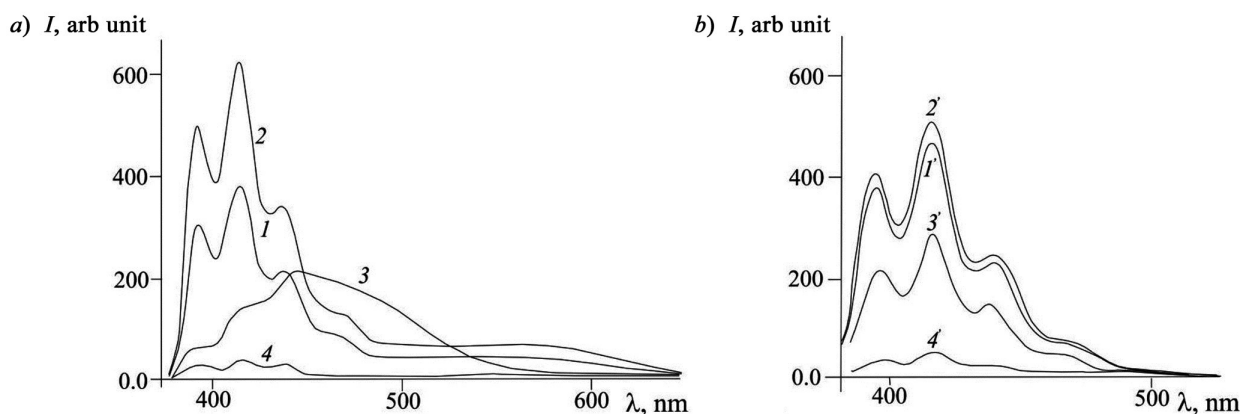


Рисунок 4. Спектры флуоресценции в MeCN ($c 5 \times 10^{-6}$ моль/л, $\lambda_{\text{возб}}$ 350 нм) солей **4** (a) и **6c** (b) до (кривые 1 и 1') и после добавления катионов H^+ (кривые 2 и 2'), Hg^{2+} (кривые 3 и 3') и аниона CN^- (кривые 4 и 4') ($c 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л).

Таблица 2. Изменение относительной интенсивности флуоресценции (I/I_0) соединений **4** и **6c, e** в MeCN ($c 5 \times 10^{-6}$ моль/л)*

Соединение	Катионы						Анионы			
	H^+	Mg^{2+}	Zn^{2+}	Cd^{2+}	Cu^{2+}	Hg^{2+}	F^-	H_2PO_4^-	CN^-	AcO^-
4	1.67	1.33	1.22	0.89	0.09	0.09	0.18	0.24	0.36	0.39
6c	1.11	1.06	1.05	0.97	0.99	0.54	0.04	0.06	0.06	0.06
6e	1.09	1.05	1.09	1.00	1.00	0.61	0.03	0.05	0.05	0.08

* При добавлении катионов ($c 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л) и анионов ($c 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л), $\lambda_{\text{возб}}$ 350 нм, $\lambda_{\text{набл}}$ 415 нм

500 нм (рис. 4a), что может быть использовано для детектирования этих ионов.

Соли **6c, e** демонстрирует еще более низкую чувствительность по отношению к ионам водорода. Катионы металлов также незначительно влияют на интенсивность испускания, однако ионы Hg^{2+} проявляют заметный СНЕФ-эффект (табл. 2, рис. 4b). Взаимодействие анионов с солями **6c, e** во всех случаях приводит к тушению исходной флуоресценции.

Таким образом, новые флуоресцентные хемосенсоры на основе *N*-(антрацен-9-илметил)-1*H*-бензимидазол-2-аминов проявляют высокую хемосенсорную активность по отношению к катионам H^+ , а в нейтральных средах – к катионам Zn^{2+} и Cd^{2+} . Хинолинсодержащий хлорид бензимидазолия обладает свойствами флуорогенного хемосенсора анионов F^- и CN^- .

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Varian Excalibur 3100 FT-IR методом нарушенного полного внутреннего отражения с использованием кристалла ZnSe. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометрах Varian Unity 300 (300 МГц, соединения **2a**, **3–5**, **6c, e**) и Bruker Avance 600 (600 МГц, остальные соединения). Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance 600 (150 МГц). В качестве растворителей использованы CDCl_3 (для соединений **2a**, **3**, **5**) и $\text{DMSO}-d_6$ (для остальных соединений), в качестве внутреннего стан-

дарта использованы остаточные сигналы CHCl_3 и DMSO (δ 7.26 м. д. и 2.49 м. д. соответственно). Спектры флуоресценции записаны на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse. Масс-спектры зарегистрированы на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010SE с системой прямого ввода пробы образца в ионный источник (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе Analytik Jena multi EA 5000. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП(М). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ (пластины Silufol U-254, элюент CHCl_3 , проявление парами иода во влажной камере). Для приготовления растворов использован MeCN спектроскопической чистоты, перхлораты d-металлов и тетрабутиламмониевые соли (Aldrich). Амины **1a–e** получены по известным методикам,¹⁵ амин **2e** – по методике.^{8c}

Синтез *N*-(антрацен-9-илметил)-1*H*-бензимидазол-2-аминов **2a–d** (общая методика). К раствору 2.06 г (10 ммоль) антрацен-9-карбальдегида и 10 ммоль соответствующего 1*H*-бензимидазол-2-амин **1a–d** в 60–70 мл EtOH, добавляют 2–3 капли ледяной AcOH и кипятят в течение 5–6 ч. Затем при перемешивании и нагревании (50–60 °С; в случае выпадения осадка добавляют 5–10 мл ДМФА) в течение 15–20 мин добавляют 1.30 г (35 ммоль) NaBH_4 . Раствор продолжают перемешивать в течение 1 ч, затем разбавляют 100 мл H_2O и избыток NaBH_4 нейтрализуют добавлением 2–3% AcOH. Смесь охлаждают до 5 °С и через 1.5–2 ч выпавший осадок амина **2a–d** отфильтровывают, промывают холодной H_2O и холодным MeOH, сушат на воздухе. Кристаллизуют из подходящего растворителя.

***N*-(Антрацен-9-илметил)-1-метил-1*H*-бензимидазол-2-амин (**2a**)**. Выход 2.9 г (87%), оранжевый крупнокристаллический осадок, т. пл. 257–258 °С (PhH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (NH), 1460 (C=C), 1360 (C–N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.33 (3H, с, CH_3); 4.18 (1H, т, $J = 4.5$, NH); 5.68 (2H, д, $J = 4.5$, CH_2); 7.00–7.28 (3H, м, H Ar); 7.42–7.60 (4H, м, H Ar); 7.64 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar); 8.06 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.37 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 8.51 (1H, с, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):

337 [M]⁺ (21), 191 [C₁₄H₉CH₂]⁺ (100). Найдено, %: С 81.80; Н 5.72; N 12.48. C₂₃H₁₉N₃. Вычислено, %: С 81.87; Н 5.68; N 12.45.

1-Аллил-N-(антрацен-9-илметил)-1H-бензимидазол-2-амин (2b). Выход 3.1 г (85%), светло-желтый волокнистый осадок, т. пл. 228–229 °С (*n*-BuOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3335 (NH), 1465 (C=C), 1360 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.56 (2H, д, *J* = 4.8, CH₂); 4.85 (1H, д, *J* = 17.3) и 4.96 (1H, д, *J* = 10.2, =CH₂); 5.54 (2H, д, *J* = 4.6, CH₂); 5.64–5.75 (1H, м, CH); 6.91 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 6.96–7.03 (2H, м, H Ar, NH); 7.08 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 7.36 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.46–7.55 (4H, м, H Ar); 8.09 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.42 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.60 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 39.5; 43.3; 107.8; 115.2; 116.0; 118.5; 120.4; 124.7; 125.1; 126.1; 127.2; 128.7; 130.0; 130.3; 131.1; 132.9; 134.7; 142.7; 154.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 363 [M]⁺ (14), 191 [C₁₄H₉CH₂]⁺ (100), 41 [CH₂=CHCH₂]⁺ (38). Найдено, %: С 82.70; Н 5.76; N 11.54. C₂₅H₂₁N₃. Вычислено, %: С 82.62; Н 5.82; N 11.56.

N-(Антрацен-9-илметил)-1-[2-(диэтиламино)этил]-1H-бензимидазол-2-амин (2c). Выход 3.6 г (85%), бежевые мелкокристаллический осадок, т. пл. 167–168 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3325 (NH), 1460 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.32 (6H, т, *J* = 7.7, 2CH₃); 1.99 (4H, к, *J* = 7.7, 2CH₂); 2.42 (2H, т, *J* = 4.6, CH₂); 3.86 (2H, т, *J* = 4.6, CH₂); 5.51 (2H, д, *J* = 5.4, CH₂); 6.92 (1H, т, *J* = 8.1, H Ar); 6.99 (1H, т, *J* = 8.1, H Ar); 7.13 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.33 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.47–7.56 (4H, м, H Ar); 7.62 (1H, т, *J* = 5.4, NH); 8.09 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.41 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.60 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.6; 38.8; 39.5; 46.5; 52.4; 107.4; 115.3; 118.5; 120.2; 124.4; 125.1; 126.2; 127.3; 128.8; 130.0; 130.1; 131.1; 135.1; 142.6; 155.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 422 [M]⁺ (6), 191 [C₁₄H₉CH₂]⁺ (38), 86 [Et₂NCH₂]⁺ (100). Найдено, %: С 79.52; Н 7.20; N 13.28. C₂₈H₃₀N₄. Вычислено, %: С 79.58; Н 7.16; N 13.26.

N-(Антрацен-9-илметил)-1-[2-(пиперидин-1-ил)-этил]-1H-бензимидазол-2-амин (2d). Выход 3.5 г (81%), светло-желтый мелкокристаллический осадок, т. пл. 174–175 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3320 (NH), 1460 (C=C), 1360 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.10–0.20 (4H, м, 2CH₂); 0.40–0.65 (2H, м, CH₂); 1.78–2.06 (4H, м, 2CH₂); 2.36–2.52 (2H, м, CH₂); 3.77–3.93 (2H, м, CH₂); 5.67 (2H, д, *J* = 3.6, CH₂); 6.94–7.08 (2H, м, H Ar); 7.18 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.38 (1H, д, *J* = 7.7, H Ar); 7.51–7.70 (5H, м, H Ar, NH); 8.11 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.43 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.63 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.2; 24.2; 39.0; 39.9; 54.0; 58.2; 107.5; 115.2; 118.5; 120.3; 124.4; 125.1; 126.2; 127.4; 128.8; 129.8; 130.3; 131.1; 135.1; 142.6; 155.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 434 [M]⁺ (7), 191 [C₁₄H₉CH₂]⁺ (28), 98 [(CH₂)₅NCH₂]⁺ (100). Найдено, %: С 80.10; Н 6.98; N 12.92. C₂₉H₃₀N₄. Вычислено, %: С 80.15; Н 6.96; N 12.89.

N-(Хинолин-8-ил)-2-хлорацетамид (3). К раствору 8.65 г (60 ммоль) хинолин-8-амина в 50 мл сухого PhMe, содержащего 7.3 мл (90 ммоль) сухого пиридина, при перемешивании добавляют раствор 5.7 мл

(72 ммоль) свежеперегнанного хлорацетилхлорида в 25 мл сухого PhMe. Полученный раствор кипятят в течение 1–1.5 ч, охлаждают до 5 °С, выпавший осадок гидрохлорида пиридина отфильтровывают и промывают на фильтре PhMe (3 × 10 мл). Фильтрат промывают водой (4 × 25 мл), сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Выход 9.5 г (72%), белый мелкокристаллический осадок, т. пл. 133–134 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3174 (NH), 1674 (C=O), 1641 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 4.31 (2H, с, CH₂); 7.40–7.63 (3H, м, H Ar); 8.17 (1H, д, *J* = 8.3, H Ar); 8.68–8.80 (1H, м, H Ar); 8.83–8.91 (1H, м, H Ar); 10.90 (1H, с, NH). Найдено, %: С 59.95; Н 4.04; Cl 16.00; N 12.80. C₁₁H₉ClN₂O. Вычислено, %: С 59.88; Н 4.11; Cl 16.07; N 12.70.

N-(Антрацен-9-илметил)-2-хлор-N-(2-хлорфенил)-ацетамид (5). К раствору 6.20 г (30 ммоль) антрацен-9-карбальдегида в 70 мл *n*-BuOH, добавляют 0.1 мл ледяной AcOH и 3.5 мл (33 ммоль) 2-хлоранилина. Смесь кипятят в течение 4 ч, упаривают в вакууме до объема 20–25 мл и охлаждают до 10–15 °С с выдержкой 3–4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH и сушат на воздухе. Полученный 1-(антрацен-9-илметил)-N-(2-хлорфенил)метанинимин перекристаллизовывают из PhMe. Выход 8.7 г (92%), ярко-желтые волокнистые кристаллы, т. пл. 178–179 °С (PhMe). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1628 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.14–7.23 (2H, м, H Ar); 7.28–7.46 (2H, м, H Ar); 7.50–7.65 (4H, м, H Ar); 8.07 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 8.64 (1H, с, H Ar); 8.77 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar); 9.61 (1H, с, CH). Найдено, %: С 79.81; Н 4.55; Cl 11.15; N 4.49. C₂₁H₁₄ClN. Вычислено, %: С 79.87; Н 4.47; Cl 11.22; N 4.44.

К раствору 6.32 г (20 ммоль) 1-(антрацен-9-илметил)-N-(2-хлорфенил)метанинимина в 50 мл смеси EtOH–DMFA, 2:1 при нагревании до 50–60 °С и перемешивании постепенно добавляют 1.90 г (50 ммоль) NaBH₄. Смесь перемешивают при данной температуре в течение 1 ч, потом разбавляют 200 мл горячей H₂O и избыток боргидрида разлагают добавлением разбавленной AcOH. Суспензию охлаждают до 5–10 °С с выдержкой 4–5 ч, осадок N-(антрацен-9-илметил)-2-хлоранилина отфильтровывают и перекристаллизовывают из *n*-BuOH. Выход 5.1 г (81%), желтый мелкокристаллический осадок, т. пл. 144–145 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3261 (NH), 1617 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.93 (1H, т, *J* = 5.2, NH); 5.14 (2H, д, *J* = 5.2, CH₂); 7.10–7.21 (2H, м, H Ar); 7.25–7.37 (2H, м, H Ar); 7.46–7.58 (4H, м, H Ar); 8.05 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 8.20 (1H, д, *J* = 9.0, H Ar); 8.51 (1H, с, H Ar). Найдено, %: С 79.27; Н 5.15; Cl 11.25; N 4.33. C₂₁H₁₆ClN. Вычислено, %: С 79.36; Н 5.07; Cl 11.16; N 4.41.

Растворяют 4.75 г (15 ммоль) N-(антрацен-9-илметил)-2-хлоранилина в 50 мл сухого толуола, добавляют 2.4 мл (30 ммоль) сухого пиридина и при интенсивном перемешивании добавляют раствор 1.6 мл (20 ммоль) свежеперегнанного хлорацетилхлорида в 10 мл сухого PhMe. Реакционную смесь кипятят в течение 2.5–3 ч, потом охлаждают до 5 °С, выпавший осадок гидрохлорида пиридина отфильтровывают и промывают на

фильтре PhMe (2 × 5 мл). Фильтрат промывают водой (2 × 20 мл), сушат над Na₂SO₄ и растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из *n*-BuOH и получают ацетамид **5**. Выход 4.9 г (84%), бледно-зеленый крупнокристаллический осадок, т. пл. 157–159 °С (*n*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1671 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 4.07 (2H, с, CH₂); 6.11 (2H, с, CH₂); 7.12–7.25 (2H, м, H Ar); 7.30–7.41 (2H, м, H Ar); 7.50–7.63 (4H, м, H Ar); 8.07 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.23 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.55 (1H, с, H Ar). Найдено, %: C 70.15; H 4.41; Cl 17.89; N 3.50. C₂₃H₁₇Cl₂NO. Вычислено, %: C 70.06; H 4.35; Cl 17.98; N 3.55.

Синтез ацетамидов 4, 6с,е (общая методика). Соответствующий амин **1с,е** или **2с** (3.0 ммоль) растворяют в 10 мл *орто*-дихлорбензола, нагревают до 80–90 °С и добавляют 1.30 г (3.3 ммоль) *N*-(антрацен-9-илметил)-2-хлор-*N*-(2-хлорфенил)ацетамида (**5**) (в случае аминов **1с,е**) или 2-хлор-*N*-(хинолин-8-ил)ацетамида (**3**) (в случае амина **2с**). Полученный раствор кипятят в течение 2 ч. Потом реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и тщательно промывают на фильтре сухим ацетоном. Кристаллизуют из смеси *n*-BuOH–ДМФА, 4:1.

Хлорид 2-[(антрацен-9-илметил)амино]-1-[2-(диэтиламино)этил]-3-[2-оксо-2-(хинолин-8-иламино)этил]-1H-бензимидазол-3-ия (4). Выход 1.6 г (82%), светло-коричневый мелкокристаллический осадок, т. пл. >240 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3321, 3212 (NH), 1686 (C=O), 1655 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.83 (6H, т, *J* = 6.9, 2CH₃); 2.65 (2H, т, *J* = 6.3, CH₂); 3.30 (4H, к, *J* = 6.9, 2CH₂); 4.30 (2H, т, *J* = 6.3, CH₂); 5.41 (2H, с, CH₂); 5.84 (2H, д, *J* = 6.8, CH₂); 7.15–8.05 (13H, м, H Ar, NH); 8.21 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 8.50 (2H, д, *J* = 8.8, H Ar); 8.74–8.83 (2H, м, H Ar); 8.85–8.92 (1H, м, H Ar); 11.53 (1H, с, NH). Найдено, %: C 72.90; H 6.04; Cl 5.60; N 13.00. C₃₉H₃₉ClN₆O. Вычислено, %: C 72.82; H 6.11; Cl 5.51; N 13.07.

Хлорид 2-амино-3-{2-[(антрацен-9-илметил)(2-хлорфенил)амино]-2-оксоэтил}-1-[2-(диэтиламино)этил]-1H-бензимидазол-3-ий (6с). Выход 1.7 г (91%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. >220 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3310, 3194 (NH₂), 1683 (C=O), 1662 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (6H, т, *J* = 6.7, 2CH₃); 2.72 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂); 3.41 (4H, к, *J* = 6.7, 2CH₂); 4.27 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂); 4.55 (2H, с, CH₂); 6.15 (2H, с, CH₂); 7.05–7.87 (12H, м, H Ar); 8.14 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.40 (2H, д, *J* = 8.7, H Ar); 8.68 (1H, с, H Ar); 9.88 (2H, с, NH₂). Найдено, %: C 68.92; H 6.03; Cl 11.37; N 11.25. C₃₆H₃₇Cl₂N₅O. Вычислено, %: C 69.00; H 5.95; Cl 11.31; N 11.18.

Хлорид 2-амино-3-{2-[(антрацен-9-илметил)(2-хлорфенил)амино]-2-оксоэтил}-1-[3-(диметиламино)пропил]-1H-бензимидазол-3-ия (6е). Выход 1.6 г (89%), оранжево-красные кристаллы, т. пл. >200 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3294, 3178 (NH₂), 1680 (C=O), 1652 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.48 (6H, с, 2CH₃); 1.58–1.73 (4H, м, 2CH₂); 4.01 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂); 4.65 (2H, с, CH₂); 6.08 (2H, д, *J* = 5.3, CH₂); 7.12–

7.95 (12H, м, H Ar); 8.24 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.48 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.57 (1H, с, H Ar); 10.11 (2H, с, NH₂). Найдено, %: C 68.70; H 5.83; Cl 11.49; N 11.37. C₃₅H₃₅Cl₂N₅O. Вычислено, %: C 68.62; H 5.76; Cl 11.57; N 11.43.

Квантово-химические расчеты выполнены с использованием программы Gaussian 09¹¹ методом в рамках теории функционала плотности (B3LYP/6-31G(d,p)).¹² Для нахождения стационарных точек на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) проводилась полная оптимизация геометрии молекулярных структур с расчетом 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).¹³ Влияние растворителя учитывалось путем проведения одноточечных расчетов геометрий, полученных при оптимизации в газовой фазе, с использованием модели поляризованного континуума (IEFPCM).¹⁴

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-33-00439 мол. а).

Список литературы

- (a) Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Micheloni, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 170. (b) Santos-Figueroa, L. E.; Moragues, M. E.; Climent, E.; Agostini, A.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3489. (c) Dean, K. M.; Qin, Y.; Palmer, A. E. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Res.* **2012**, 1823, 1406. (d) Carter, K. P.; Young, A. M.; Palmer, A. E. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4564. (e) Liu, Z.; He, W.; Guo, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1568. (f) Gale, P. A.; Howe, E. N. W.; Wu, X. *Chem* **2016**, 1, 351. (g) *Chemosensors: Principles, Strategies, and Applications*; Wang, B.; Anslyn, E. V., Eds.; Wiley: Hoboken, 2011.
- (a) Dutta, M.; Das, D. *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2012**, 32, 113. (b) Kim, H. N.; Ren, W. X.; Kim, J. S.; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3210. (c) Quang, D. T.; Kim, J. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6280. (d) Zhou, Y.; Zhang, J. F.; Yoon, J. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5511. (e) Wang, F.; Wang, L.; Chen, X.; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4312. (f) Obare, S. O.; De, C.; Guo, W.; Haywood, T. L.; Samuels, T. A.; Adams, C. P.; Masika, N. O.; Murray, D. H.; Anderson, G. A.; Campbell, K.; Fletcher, K. *Sensors* **2010**, 10, 7018.
- (a) Bansal, Y.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 6208. (b) Barot, K. P.; Nikolova, S.; Ivanov, I.; Ghate, M. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 1421. (c) Keri, R. S.; Hiremathad, A.; Budagumpi, S.; Nagaraja, B. M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, 86, 19.
- (a) Ghosh, K.; Sarkar, T. *Supramol. Chem.* **2011**, 23, 435. (b) Ghosh, K.; Tarafdar, D.; Samadder, A.; Khuda-Bukhsh, A. R. *RSC Adv.* **2014**, 4, 58530. (c) Lee, D. Y.; Singh, N.; Satyender, A.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6919. (d) Ghosh, K.; Kar, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 254.
- (a) Kulhánek, J.; Bureš, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 25. (b) Hung, W.-Y.; Chi, L.-C.; Chen, W.-J.; Chen, Y.-M.; Chou, S.-H.; Wong, K.-T. *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 10113.
- (a) Zhang, L.; Wu, J.; Shi, L.; Xia, C.; Li, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3897. (b) Xi, C.; Wu, Y.; Yan, X. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3842. (c) Dogan, O.; Demir, S.;

- Ozdemir, I.; Cetinkaya, B. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25, 163.
7. (a) Téllez, F.; López-Sandoval, H.; Castillo-Blum, S. E.; Barba-Behrens, N. *ARKIVOC* **2008**, (v), 245. (b) Alamgir, M.; Black, D. S. C.; Kumar, N. In *Bioactive Heterocycles III (Top. Heterocycl. Chem.)*; Tareq, M.; Khan, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 2007, vol. 9, p. 87. (c) Grimmett, M. R. *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*, Meth-Cohn, O.; Katritzky, A., Eds.; Academic Press: London, 1997.
8. (a) Tolpygin, I. E.; Revinskii, Yu. V.; Starikov, A. G.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 47, 1230. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 1491.] (b) Bren, V. A.; Tolpygin, I. E.; Tihomirova, K. S.; Popova, O. S.; Bren, Zh. V.; Revinskii, Yu. V.; Dubonosov, A. D.; Minkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50, 1665. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1814.] (c) Tolpygin, I. E.; Rybalkin, V. P.; Shepelenko, E. N.; Popova, L. L.; Revinskii, Yu. V.; Tsukanov, A. V.; Dmitrieva, O. I.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 557. [*Журн. орган. химии* **2008**, 562.] (d) Tolpygin, I. E.; Bren, V. A.; Dubonosov, A. D.; Minkin, V. I.; Rybalkin, V. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 1364. [*Журн. орган. химии* **2003**, 1435.] (e) Tolpygin, I. E.; Anisimova, V. A.; Dubonosov, A. D.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. RU Patent 2443690.
9. Hall, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5441.
10. Ozeryanskii, V. A.; Milov, A. A.; Minkin, V. I.; Pozharskii, A. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1453.
11. 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. A., Jr.; 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 D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2013.
12. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133.
13. Minyaev, R. M. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, 63, 883. [*Учен. химии* **1994**, 939.]
14. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1999**, 464, 211.
15. (a) Guida, X.; Jianhua, H.; Xiaomin, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1080. (b) Da Settimo, A.; Da Settimo, F.; Marini, A. M.; Primofiore, G.; Salerno, S.; Viola, G.; Via, L. D.; Magno, S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 685.