

УДК 543.4:535.37

КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТОНИРОВАНИЯ ДИАМИНОВ БИСБЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

Некрасова Л.П.

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья» Минздрава России, Москва, e-mail: laranekrasova@gmail.com

Определены константы ионизации и изучены спектральные эффекты протонирования симметричных диаминов бисбензимидазольного ряда. Показано, что наличие метиленового мостика в молекуле бисбензимидазола приводит к увеличению значения первой константы ионизации и существенному различию основности атомов азота бензимидазольных циклов. Протонирование бензимидазольных циклов приводит к bathochromному сдвигу спектров поглощения, а протонирование аминогрупп – к гипсохромному. Замена метиленового мостика на фенильное кольцо изменяет характер спектральных эффектов протонирования в молекуле 1,4-бис(6-аминобензимидазол-2) бензола. В отличие от 6-амино-2-фенилбензимидазола, по мере увеличения кислотности среды наблюдается монотонное гипсохромное смещение спектров поглощения. Константы ионизации бензимидазольных циклов близки между собой вследствие делокализации протона по π -системе монокациона бисбензимидазола. Более близкие значения констант ионизации аминогрупп фенильных колец в молекуле бис(4'-амино-2-фенилбензимидазол-5) метана свидетельствуют о разобщающем действии метиленового мостика на π -систему молекулы.

Ключевые слова: константы ионизации, аминопроизводные, спектры поглощения, протонирование, бисбензимидазолы

ACID-BASIC PROPERTIES AND SPECTRAL EFFECTS OF PROTONING DYMINES OF BISBENZIMIDAZOL RANGE

Nekrasova L.P.

Federal State Organisation «Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: laranekrasova@gmail.com

The ionization constants are determined and the spectral effects of protonation of symmetrical diamines of the bisbenzimidazole series are studied. It is shown that the presence of a methylene bridge in the bisbenzimidazole molecule leads to an increase in the value of the first ionization constant, and to a significant difference in the basicity of nitrogen atoms of benzimidazole rings. The protonation of benzimidazole rings results in a bathochromic shift of the absorption spectra, and the protonation of the amino groups with a hypochromic shift. The replacement of the methylene bridge by the phenyl ring changes the nature of the spectral effects of protonation in the molecule 1,4-bis(6-aminobenzimidazolyl-2) benzene. Unlike 6-amino-2-phenylbenzimidazole, as the acidity of the medium increases, a monotonic hypsochromic shift of the absorption spectra is observed. The ionization constants of benzimidazole rings are close to each other due to delocalization of the proton from the π -system of bisbenzimidazole monocation. Closer ionization values of the amino groups of the phenyl rings in the molecule of bis(4'-amino-2-phenylbenzimidazolyl-5) methane indicate the uncoupling action of the methylene bridge on the π -system of the molecule.

Keywords: ionization constants, amino derivatives, absorption spectra, protonation, bisbenzimidazoles

Ядро бензимидазола содержится во многих биологически активных соединениях [1, 2], в том числе витамине В₁₂. В настоящее время известно 89 производных бензимидазола, используемых в качестве лекарственных средств [3]. Благодаря способности специфически связываться с определенными последовательностями нуклеотидов находят применение в медицине при лечении онкологических и инфекционных заболеваний [4]. Диамины фенилбензимидазольного ряда используются в качестве мономеров для получения полимеров с ценными термомеханическими свойствами [5]. Процессы поликонденсации протекают с участием протонированных форм этих соединений. Проявление физиологической активности также связано с присутствием имидазольно-

му кольцу протонаакцепторными свойствами. Поэтому данные о кислотно-основных свойствах соединений фенилбензимидазольного ряда необходимы для понимания закономерностей процессов, протекающих с их участием. Ранее нами были определены константы ионизации моно- и диаминофенилбензимидазолов и изучены спектры поглощения и флуоресценции нейтральных молекул и их протонированных форм [6]. В последнее время в качестве перспективных препаратов рассматриваются бисбензимидазолы [4]. В этой работе представлены данные о спектрально-люминесцентных свойствах ряда бисбензимидазолов с различными заместителями. Настоящая работа посвящена определению констант ионизации диаминов бисбензимидазолов и иссле-

дованию их электронных спектров поглощения в водных растворах.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования были 1,4-ди-(6-диаминобензимидазол-2) бензол (ДАБИБ) и ди-(4'-амино-2-фенилбензимидазол-5) метан (ДАФБИМ). Константы ионизации исследованных соединений определяли спектрофотометрическим методом в буферных растворах с постоянной ионной силой $\mu = 0,01$. Буферные растворы готовили в соответствии с [7]. В случае низких значений pK_a ($< 2,5$) определение проводили при $\mu = 0,1$. Заданную кислотность создавали 0,5 М соляной кислотой, для поддержания постоянной ионной силы использовали хлорид калия. pH измеряли с помощью pH-метра марки pH-340, предварительно откалиброванного по трем стандартным растворам. Для измерения pH использовали ионселективный стеклянный электрод ЭСЛ-63-06. В качестве электрода сравнения служил вспомогательный хлорсеребряный электрод ЭВЛ-1М3.1. Погрешность определения pH составляла $\pm 0,02$ ед. pH. Спектры поглощения измеряли на спектрофотометрах «Perkin-Elmer-554» и «PU-8800 Unicam» в кварцевых кюветках с толщиной поглощающего слоя 1 см относительно растворов, содержа-

щих все компоненты, кроме исследуемого вещества. Растворы соляной кислоты готовили из стандарт-титров, все использованные соли имели квалификацию х.ч.

Результаты исследования и их обсуждение

Бисбензимидазолы имеют интенсивные полосы поглощения в ближней УФ-или видимой области спектра. Спектры поглощения этих соединений зависят от кислотности среды, что свидетельствует о присоединении протона и образовании протонированных форм этих соединений. Протоноакцепторными центрами этих молекул являются пиридиновый атом гетероцикла и аминогруппы фенильного кольца и бензимидазольного цикла. Ранее было показано, что первым центром протонирования в молекулах аминопроизводных фенилбензимидазола является пиридиновый атом азота гетероцикла [8]. На рис. 1 представлены спектры поглощения ДАФБИМ при различных pH растворов.

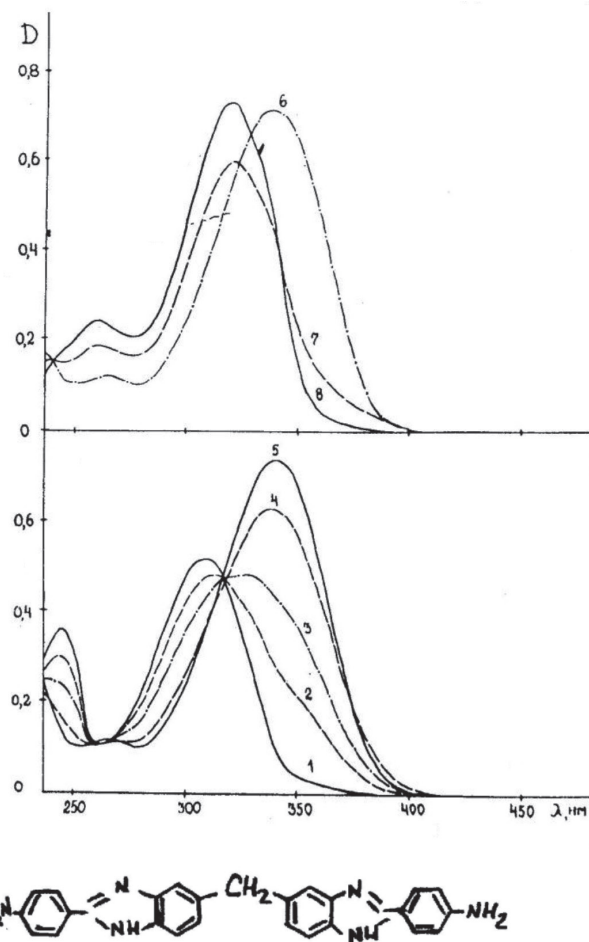


Рис. 1. Спектры поглощения водных растворов ДАФБИМ при различных pH растворов: 1 – 0,1; 2 – 1,1; 3 – 1,5; 4 – 2,1; 5 – 3,3; 6 – 4,4; 7 – 6,7; 8 – 10,7. $C = 1,19 \times 10^{-5}$ М; $T = 20^\circ\text{C}$

Наблюдаемые спектральные эффекты при увеличении кислотности среды совпадают с обнаруженными ранее закономерностями для моно- и диаминопроизводных фенилбензимидазола. Спектр поглощения раствора с $\text{pH} \geq 10,7$ (кривая 8) принадлежит нейтральной форме. По мере уменьшения pH наблюдается батохромный сдвиг полосы поглощения, связанный с протонированием атомов азота бензимидазольных циклов. В кислой среде (кривые 5–1) имеет место протонирование аминогрупп и наблюдается обратный эффект – гипсохромное смещение полос поглощения, обусловленное связыванием неподеленных пар электронов аминогрупп и выключение их из цепи сопряжения.

Принципиально иная картина изменения спектров поглощения при образовании катионных форм имеет место для молекулы ДАБИБ (рис. 2). В этом случае имеет место монотонное гипсохромное смещение по

мере присоединения протонов ко всем центрам протонирования (табл. 1).

Константы ионизации исследуемых соединений определяли спектрофотометрическим методом. Для предварительной оценки pK_a и нахождения областей доминирующего существования равновесных частиц строили зависимость оптической плотности от pH раствора. Из полученных зависимостей следует, что стандартная методика определения pK_a не пригодна (рис. 3). Для осложненных случаев смешанные константы ионизации ступенчатых равновесий могут быть рассчитаны совокупно с коэффициентами молярного погашения равновесных частиц [6]. Для определения констант ионизации исследуемых соединений необходимо решение систем линейных уравнений различного вида, полученных из уравнений закона сохранения массы, закона действующих масс и закона Бугера – Ламберта – Бера.

Таблица 1

Максимумы полос поглощения молекулярных и катионных форм бисбензимидазолов

Соединение	$\lambda_{\text{макс.}} (\epsilon \cdot 10^{-3})$				
	B	BH ⁺	BH ₂ ²⁺	BH ₃ ³⁺	BH ₄ ⁴⁺
ДАФБИМ	319 (60,3)	340	345	330	310 (47,3)
ДАБИБ	371 (44,9)	364	357	338	329 (47,1)

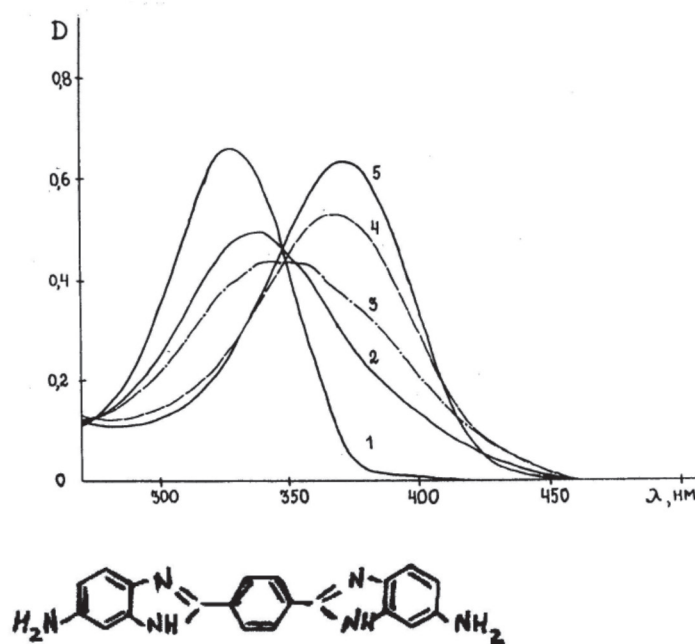


Рис. 2. Спектры поглощения водных растворов ДАБИБ при различных pH растворов: 1 – 1,1; 2 – 2,8; 3 – 4,0; 4 – 5,8; 5 – 9,0. $C = 1,40 \times 10^{-5} \text{ M}$; $T = 20^\circ \text{C}$

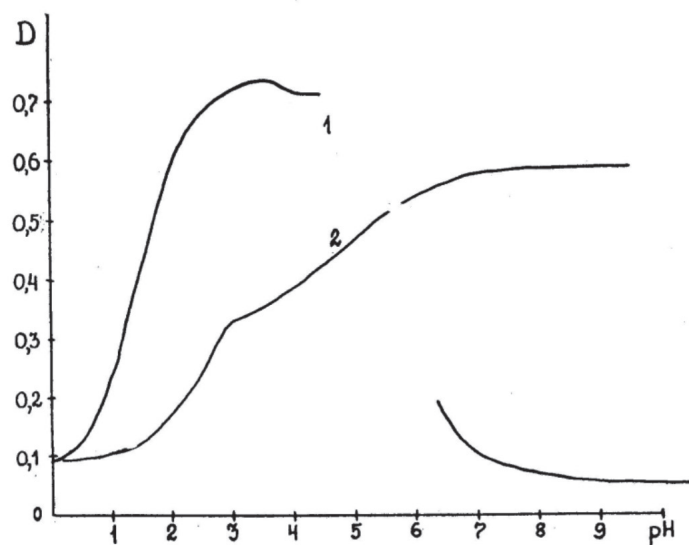


Рис. 3. Зависимости оптической плотности от pH растворов: 1 – ДАФБИМ ($\lambda = 340$ нм), 2 – ДАБИВ ($\lambda = 370$ нм)

Для расчета K_a выбирали оптимальные длины волн и значения pH, когда в растворе присутствуют только 2 равновесные частицы. Определение числа компонентов в растворе проводили по методу Уоллеса – Каца [9]. Значения диагональных элементов считали нулевыми при условии $D < 2s$, где D – оптическая плотность, s – стандартное отклонение единичного измерения. Значения K_a получали путем решения уравнений вида

$$Ah_i K_j^{-1} \cdot \varepsilon_{BH_j} - D_i h_i K_j^{-1} = D_i - A\varepsilon_{BH_{j-1}}, \quad (1)$$

$$Ah_i^{-1} K_j \cdot \varepsilon_{BH_{j-1}} - D_i h_i^{-1} K_j = D_i - A\varepsilon_{BH_j}. \quad (2)$$

В случае многоступенчатой ионизации и близких констант использовали уравнения, учитывающие 2 степени ионизации и присутствие 3 равновесных частиц:

$$K_{j-1}^{-1} \cdot h_i \cdot D_{BH_{j-1}} + (D_{BH_j} \cdot h_i^2 \cdot K_{j-1}^{-1} - D_i h_i^2 K_{j-1}^{-1}) K_j^{-1} = D_i + D_i h_i K_{j-1}^{-1} - D_{BH_{j-2}}, \quad (3)$$

$$K_{j-1}^{-1} \cdot h_i \cdot D_{BH_{j-1}} + (D_{BH_j} \cdot h_i^2 \cdot K_{j-1}^{-1} - D_i h_i^2 - D_i h_i^2 K_{j-1}^{-1}) K_j^{-1} = D_i - D_{BH_{j-2}}, \quad (4)$$

где j – количество протонов, присоединенных к основанию, K_j – j -ступенчатая константа ионизации сопряженной кислоты BH_j^{j+} , h_i – активность водородных ионов i -раствора, D_i – оптическая плотность i -раствора, A – исходная концентрация исследуемого соединения, ε_{BH_j} и $\varepsilon_{BH_{j-1}}$ – коэффициенты молярного поглощения $(j-1)$ – протонированного основания и его сопряженной кислоты; D_{BH_j} , $D_{BH_{j-1}}$

и $D_{BH_{j-2}}$ – оптические плотности растворов, содержащих только индивидуальные формы исследуемых соединений.

Вид системы уравнений для расчета pK_a выбирали с учетом определения числа равновесных частиц, присутствующих в растворе путем анализа матрицы оптических плотностей. Системы уравнений составляли таким образом, чтобы $\Delta D \geq 0,5$; $\Delta pH \geq 0,3$.

Термодинамические величины pK_a^T вычисляли по уравнению Дебая – Хьюккеля:

$$pK_a^m = pK_a - n \cdot 0,505 \mu^{1/2} \text{ при } \mu = 0,01,$$

$pK_a^m = pK_a - n \cdot 0,505 \mu^{1/2} (1 + 1,6 \mu^{1/2})^{-1}$ при $\mu = 0,1$, где μ – ионная сила раствора, $n = j^2 - (j-1)^2$.

Определение pK_a соединений бисбензимидазольного ряда представляет определенные трудности в силу особенностей спектров поглощения молекулярных, моно- и дипротонированных форм (рис. 1, 2), а также близких значений pK_a гетероциклов. По этой причине константы ионизации имидазольного цикла были оценены приблизительно, а константы ионизации аминогрупп были получены с точностью 0,04–0,14, в то время как полученные таким же методом ранее константы ионизации моно- и диамина фенилбензимидазола были рассчитаны с точностью 0,02–0,03 ед.

Из спектров поглощения и зависимости D от pH можно примерно оценить интервал протонирования атома азота имидазольных циклов в бисбензимидазолах. Разрыв на зависимости оптической плотности от pH ха-

рактирует область низкой растворимости, в которой измерения спектров поглощения не проводилось из-за выпадения в осадок исследуемого соединения. То есть в интервале от 4,4 до 6,7 единиц рН наблюдается образование малорастворимой формы соединения – дикатиона ДАФБИМ, в которой оба атома азота бензимидазольных циклов находятся в протонированной форме.

фенильного кольца несколько больше повышает основность имидазольного цикла, чем аминогруппа бензимидазольного фрагмента. Аминогруппа бензимидазольного цикла заметно сильнее по своей протоноакцепторной способности, чем аминогруппа фенильного кольца (табл. 1). Близкие значения pK_a аминогруппы бензимидазольного цикла в 5-аминобензимидазоле, ФАБИ и ДАФБИ

Таблица 2

Константы ионизации некоторых азолов и их аминопроизводных

Соединение	pK_a имидазольного цикла	pK_a аминогруппы БИ-цикла	pK_a аминогруппы фенильного кольца
имидазол	6,95 [1]; 7,05 [10]	–	–
2-фенилимидазол	6,48 [10]	–	–
бензимидазол	5,53 [10]	–	–
2-фенилбензимидазол	5,23 [11]	–	–
5-аминобензимидазол	6,11 [10]	3,07 [10]	–
ФАБИ	5,84 [6]	3,00 [6]	–
АФБИ	5,94 [6]; 5,05 [12]	–	1,36 [6]; 1,40 [13]
ДАФБИ	6,43 [6];	3,12[6]; 3,02 [13]	1,02 [6];
ДАБИБ	$\geq 5,7$ < 6	pK_{a3} 3,99 pK_{a4} 1,84	–
ДАФБИМ	$\sim 5,8$ $\sim 7,5$	–	pK_{a3} 2,03 pK_{a4} 0,88

Примечание. Погрешность определения pK_a ДАБИБ и ДАФБИМ 0,04 – 0,14.

Среди ароматических азотсодержащих гетероциклических соединений имидазол является одним из самых сильных оснований. В гистидиновой единице полипептидной цепи имидазольная группа – самое сильное основание, а катион имидазолия – самая сильная кислота, обнаруженные в заметной концентрации при физиологических значениях рН. Аннелирование имидазола приводит к сильному снижению его основности. Так, pK_a бензимидазола (БИ) составляет только 5,53 [10], в то время как значение pK_a имидазола равно 6,95 [10]. 2-фенилбензимидазол (ФБИ) является гораздо более слабым основанием, чем незамещенный имидазол. Введение аминогрупп в молекулу ФБИ приводит к повышению его основности, что следует связать с увеличением электронной плотности на третичном атоме азота БИ-цикла [6]. Повышение основности БИ-цикла имеет место и при 5-аминозамещении в молекуле БИ [10]. В табл. 2 представлены значения pK_a аминопроизводных бензимидазольного ряда. Как видно из представленных данных влияние аминогруппы бензимидазольного цикла и фенильного кольца на основность имидазольного цикла в молекуле ДАФБИ примерно аддитивно [132]. Аминогруппа

свидетельствуют о незначительном влиянии фенильного фрагмента на основность аминогруппы бензимидазольного цикла. В свою очередь, влияние бензимидазольного фрагмента на основность аминогруппы фенильного кольца велико. Если pK_a анилина равно 4,58 [1], то в АФБИ эта величина составляет 1,36. С другой стороны, наличие аминогруппы в фенильном кольце не оказывает существенного влияния на основность аминогруппы бензимидазольного цикла, что может быть объяснено ослаблением электронного эффекта заместителя гетероциклической группировкой. Небольшое уменьшение pK_a аминоруппы фенильного кольца ДАФБИ по сравнению с pK_a аминоруппы фенильного кольца АФБИ связано с наличием в дикатионе ДАФБИ электроноакцепторной $^+NH_3$ – группы.

Более сложная картина изменения кислотно-основных свойств имеет место у диаминнов бисбензимидазолов. Так, в ДАФБИМ наблюдается сильное повышение основности первого атома бензимидазольного цикла (самое высокое значение первой константы ионизации среди всех исследованных соединений). Присоединение второго протона затруднено вследствие наличия положительного заряда у монокатиона ДАФБИМ. Разность

pK_{a1} и pK_{a2} составляет около двух порядков. В молекуле ДАБИБ pK_{a1} и pK_{a2} ДАБИБ близки между собой (табл. 2), что, вероятно, связано с делокализацией протона по единой π -системе молекулы. В пользу данного предположения свидетельствуют и изменения электронных спектров поглощения при протонировании молекулы ДАБИБ.

Однако на расщепление значений pK_a аминогрупп метиленовый мостик и фенольное кольцо оказывают противоположное влияние. Так, в молекуле ДАФБИМ pK_a аминогрупп имеют более близкие значения, чем в молекуле ДАБИБ.

Список литературы

1. Общая органическая химия. Т. 8. – М.: Химия, 1985. – 751 с.
2. Мамедов В.А., Муртазина А.М. Реакции рециклизации, протекающие с образованием бензимидазолов // Успехи химии. – 2011. – Т. 80. – № 5. – С. 419–442.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна. Изд. 16. 2016. – 1216 с.
4. Сибирцев В.С. Флуоресцентные ДНК-зонды: исследование механизмов изменения спектральных свойств и особенностей практического применения // Биохимия. – 2007. – Т. 72. – Вып. 8. – С. 1090–1106.
5. Сверхвысокомолекулярные полимеры [Под ред. Чиффери А., Уорда И.]. – Л.: Химия. 1983. – 120 с.
6. Некрасова Л.П., Нурмухаметов Р.Н., Шапиро И.О. Константы ионизации и электронные спектры кислотно-основных форм аминопроизводных фенилбензимидазола // Журн. физ. химии. – 1988. – Т. 62. – № 1. – С. 88–93.
7. Perrin D.D. Buffers of low ionic strength for spectrophotometric pK Determinations // Australian J. Chem. – 1963. – V. 16. – № 4. – P. 572–578.
8. Спектры поглощения и флуоресценции молекулярной и протонированных форм 6,4'-диамино-2-фенилбензимидазола / Нурмухаметов Р.Н., Семенова Л.И., Некрасова Л.П., Барашков Н.Н. // Журн. физ. химии. – 1988. – Т. 62. – № 1. – С. 82–87.
9. Бернштейн И.Я., Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. – Л.: Химия. 1986. – 199 с.
10. Физические методы в химии гетероциклических соединений [Под ред. Катрицкого А.Р.]: Пер. с англ. М-Л.: Химия. 1968. – 658 с.
11. Walba H., Iseensee R.W. Acidity Constants of Some Arilimidazoles and their Cations // J. Organ. Chem. – 1961. – V. 26. – № 11. – P. 2789–2791.
12. Mishra A.K., Dogra S.K. Effect of Solvents and pH on the Spectral Behavior of 2-(p-Aminophenyl)benzimidazole // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1985. – V. 58. – № 12. – P. 3587–3592.
13. Рудая Л.И., Квитко И.Я., Порай-Кошиц Б.А. Реакционная способность азолов // Журн. органич. химии. – 1972. – Т. 8. – Вып. 1. – С. 13–16.