

4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑 的合成及其荧光性质

沈珠英^{1,2}, 王炳祥^{1,2}, 沈永森³, 周耀明¹, 沈健^{1,2,3}, 胡宏纹³

(1. 南京师范大学化学与环境科学学院, 210097, 江苏, 南京)

(2. 江苏省生物医药功能材料工程研究中心, 210097, 江苏, 南京)

(3. 南京大学化学系, 210093, 江苏, 南京)

[摘要] 合成了一系列 4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑类化合物, 测量了它们乙醇溶液的紫外/可见吸收光谱和荧光光谱并计算出各自的荧光量子效率. 对化合物(5a~5m)的吸收光谱和荧光光谱进行了比较分析, 发现化合物(5a~5m)在 200~400 nm 范围内, 都有 3 或 3 个以上较强的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 电子跃迁紫外吸收峰, 化合物(5b, 5c, 5i)在 360~440 nm 区域有较强的荧光发射峰和较高的荧光量子效率. 研究了化合物(5a~5m)分子中不同取代基对荧光光谱和荧光量子效率的影响, 认为 4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑环上的 -CN 和 -CO₂Et 具有较好的荧光助色作用, 而 -COPh、-COMe 则对分子的荧光具有猝灭作用. 发现荧光量子效率较好的化合物(5b, 5c, 5i)可进一步修饰成为探针化合物或用于与 DNA 等生物大分子相互作用机理的研究.

[关键词] 4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑, 荧光光谱, 荧光量子效率

[中图分类号] O632.32, [文献标识码] A, [文章编号] 1001-4616(2005)02-0055-04

Synthesis and Fluorescence Properties of 4H-Pyrrolo[1,2-a]Benzimidazoles

Shen Zhuoying^{1,2}, Wang Bingxiang^{1,2}, Shen Yongmiao³,
Zhou Yaoming¹, Shen Jian^{1,2,3}, Hu Hongwen³

(1. School of Chemistry and Environment Science, Nanjing Normal University, 210097, Nanjing, China)

(2. Jiangsu Research Center of Biomedical Functional Materials Engineering, 210097, Nanjing, China)

(3. Department of Chemistry, Nanjing University, 210093, Nanjing, China)

Abstract : A series of 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles are synthesized, the UV and fluorescence spectra of 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles (5a~5m) are measured, and their fluorescence quantum yields are determined. The UV and fluorescence spectra of the heading compounds are analysed and compared, it is found that compounds (5b, 5c, 5i) have strong fluorescence in the region 360~440 nm with high fluorescence quantum yields and the fluorescence quantum yields increase if cyano group or ester group is introduced into the 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole ring, and the presence of acetyl or benzoyl as substituent in 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole results in fluorescence quenching. The 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole (5b, 5c, 5i) which have high fluorescence quantum yields are shown to be useful fluorophores used in the construction of probe compounds or used to study the interaction mechanism of pyrrolobenzimidazoles with DNA.

Key words : 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole, fluorescence spectrum, fluorescence quantum yield

0 引言

有机荧光物质已广泛应用于荧光染料、颜料. 随着人们对荧光化合物电子光谱及光物理行为的深入研究,

收稿日期: 2004-09-08.

基金项目: 江苏省教育厅自然科学基金(04KJ0150103)、南京师范大学学生科学基金(2004XK011)资助项目.

作者简介: 沈珠英,女,1980—,硕士研究生,主要从事物理化学有机化学的学习与研究. E-mail: njshenzhuoying@163.com

通讯联系人: 王炳祥,1964—,副教授,主要从事有机化学的教学与研究. E-mail: wangbingxiang@njnu.edu.cn

特别是对荧光化合物的分子结构、周围环境给化合物光谱和发光强度带来的影响及规律的认识,使人们在利用荧光化合物分子作为探针检测各种不同体系的状态变化或某种反应历程及其动态学等方面,都有了很大的改观。荧光化合物可作为探针研究多种问题,近年来新发展起来的荧光化学敏感器使荧光探针在方法和应用上有了很大的提高和扩充,它不仅在药理学、生理学研究方面有重要价值,而且在环境科学、信息科学方面也有独到的贡献。根据不同用途,要求有机化合物除了具有荧光性还需要具有某些特别的性质,如分子识别、高的稳定性等其它特定的物理性质^[1-2]。研究有机化合物分子结构与荧光性质的关系有助于我们更好地对有机荧光化合物分子进行结构修饰和性质认识,尤其是一些具有生物活性的小分子,研究它们的电子光谱及光物理行为可以为我们进一步研究它们与生物大分子的相互作用奠定基础。

4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑(4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles, PBIs)(母环结构式见图1)是一类氮杂三环化合物,近年来 PBIs 作为一类活性很强的新型抗肿瘤化合物倍受人们关注^[3-6];另外, PBIs 作为一种常用的染料添加剂已被广泛应用于各行业^[7-8]。虽然苯并咪唑(Benzimidazole, Bim)的荧光特性报道较多^[9-10],但有关吡咯并[1,2-a]

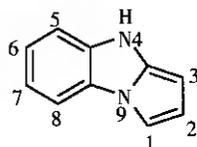


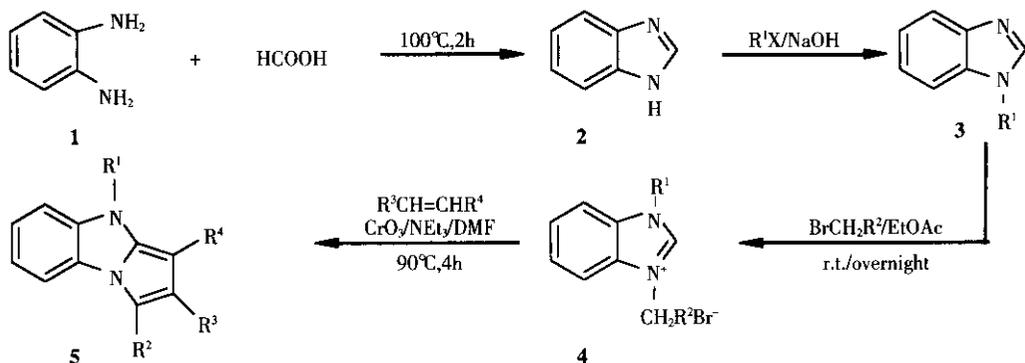
图 1 4H-Pyrrolo[1,2-a]benzimidazole 的结构式

苯并咪唑类化合物荧光性质的报道较少。研究该类化合物分子结构与荧光性质的关系有助于我们进一步研究它们与 DNA 生物大分子相互作用的机理,并且根据实际需要合成新的化合物,进行药物活性筛选,对寻找和开发新的低毒高效的抗肿瘤药物具有十分重要的意义;也可以选择荧光性能好的化合物进一步合成为探针化合物。

本文合成了十三个不同取代的 4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑类衍生物,测试了它们各自的紫外光谱和荧光光谱,计算了它们的荧光量子效率,比较了它们的荧光性质,发现了上述 4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑类有机化合物分子结构与荧光性质之间的某些关系。

1 实验部分

熔点用显微熔点测定仪测定,温度未作校正;核磁共振用 Bruker 公司 AN-400 型仪测定, DMSO 为溶剂, TMS 为内标;红外光谱用 Nicolet Nexus 670 型仪测定, KBr 压片; 1-取代苯并咪唑(3)参考文献[11]合成; 鎊盐(4)及目标化合物(5)参考文献[12]合成,合成的化合物的熔点和光谱数据与文献[12]相符(见表1),其余试剂均为分析纯,部分试剂使用前经过处理。紫外光谱用 Varian 公司的 Cary50 紫外可见光谱仪,荧光光谱用 Varian 公司 Cary Eclipse 荧光光谱仪。溶剂为优级纯乙醇经过实验室进一步精馏,溶剂在使用前经过空白检测。化合物相对荧光量子效率测量以硫酸奎宁为标准物,参考文献[13]测量,测得各化合物数据见表2。目标化合物(5)的合成路线如下:



3 R¹ = CH₃, CH₂Ph. 4 R¹ = CH₃, CH₂Ph; R² = CPh, CO₂Et, COCH₃.

5 R¹ = CH₃, CH₂Ph; R² = CPh, COOEt, COCH₃; R³ = H, CO₂Et; R⁴ = CO₂Me, CN, CO₂Et.

2 结果与讨论

通过对不同取代的 4H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑类化合物(5a~5m)的荧光性质进行研究,我们发现:上述化合物(5a~5m)在 200~400 nm 范围内,都有三个或三个以上较强的 π→π* 电子跃迁紫外吸收峰(见图2,图3),其最大吸收波长在 327~370 nm 范围内(见表2)。从荧光光谱实验结果我们发现,上述化合物的最大发

射波长在 360 ~ 440 nm 范围内, PBI_s 分子中的不同取代基对它们的荧光最大发射波长有明显的影响但没有简单的加和性. 取代基对 PBI_s 的荧光发射相对量子效率有明显的影响, 且存在一定的规律(见表 2).

表 1 化合物(5a~5m)的实验数据

Compound	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m. p./°C	m. p./°C ^[12]
5a	Me	CO ₂ Et	H	CO ₂ Me	144 ~ 146	144 ~ 145
5b	Me	CO ₂ Et	H	CN	198 ~ 199	197 ~ 198
5c	Me	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CO ₂ Et	123 ~ 124	124 ~ 125
5d	Me	COMe	H	CO ₂ Me	176 ~ 178	176 ~ 178
5e	Me	COMe	H	CN	222 ~ 224	224 ~ 225
5f	Me	COMe	CO ₂ Et	CO ₂ Et	119 ~ 120	118 ~ 119
5g	Me	COPh	H	CO ₂ Me	182 ~ 184	183 ~ 184
5h	Me	COPh	CO ₂ Et	CO ₂ Et	137 ~ 139	138 ~ 139
5i	CH ₂ Ph	CO ₂ Et	H	CN	176 ~ 178	176 ~ 178
5j	CH ₂ Ph	COMe	H	CO ₂ Me	167 ~ 168	168 ~ 169
5k	CH ₂ Ph	COMe	CO ₂ Et	CO ₂ Et	153 ~ 155	153 ~ 155
5l	CH ₂ Ph	COPh	H	CN	186 ~ 188	186 ~ 188
5m	CH ₂ Ph	COPh	CO ₂ Et	CO ₂ Et	196 ~ 198	197 ~ 198

表 2 化合物(5a~5m)的紫外光谱和荧光光谱数据

Compound	Absorbance		Emission		Φ
	λ_{\max}/nm	λ_{\max}/nm	λ_{\max}/nm	λ_{\max}/nm	
5a	247.24	293.37	329.30	363.23	0.15
5b	241.32	277.07	327.12	362.15	0.46
5c	247.98	291.02	332.11	435.45	0.59
5d	251.37	295.15	344.31		
5e	245.02	284.28	341.14	380.61	0.01
5f	250.74	294.05	347.74		
5g	243.62	295.41	362.0		
5h	254.0	296.52	369.30		
5i	242.80	277.07	327.12	361.38	0.50
5j	252.42	292.28	341.92		
5k	253.57	291.71	346.03		
5l	248.94	287.26	356.41		
5m	258.29	295.78	367.92		

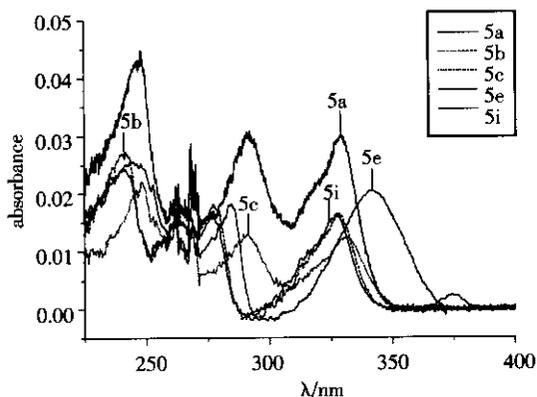


图 2 化合物 5a、5b、5c、5e、5i 的紫外光谱

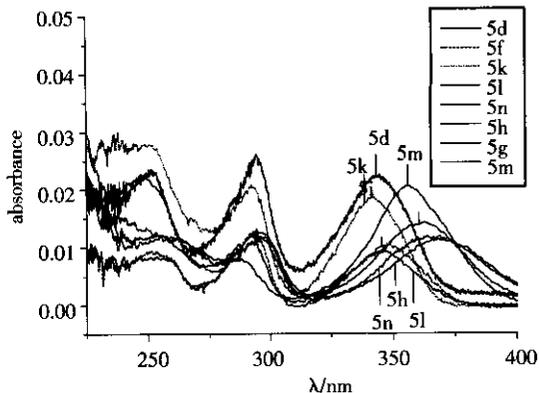


图 3 化合物 5d、5f、5k、5l、5n、5h、5g、5m 的紫外光谱

通过比较发现,对荧光性质影响最大的是 1 位上的 R² 取代基,当 R² 为酯基 -CO₂Et 时,化合物(5a、5b、5c、5i)有较强的荧光(见图 4);当 R² 为酮基 -COPh 或 -COMe 时,化合物(5d~5h、5j~5m)基本无荧光发射;R³ 是 -CO₂Et 取代时,有利于荧光的产生;当 PBI_s 环上 2 位引入 -CO₂Et 时,化合物(5c)的紫外光谱比化合物(5a、5b、5i)只有 3~5 nm 的红移,而荧光则有约 73 nm 的红移(见图 4)斯托克斯位移(Stoke's shift)达 103.34 nm,与化合物(5a、5b、5i)有明显的区别,另外量子效率也有不同程度的增加.

万方数据

从表2数据分析还可以发现,化合物(5a, 5b, 5i)的最大紫外吸收波长和最大荧光发射波长都相近,但是各自的量子效率则有较大差别。化合物(5a)与(5b)相比较,取代基 R^1, R^2, R^3 均相同,惟一不同的是3位取代基 R^4 由 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 被 $-\text{CN}$ 替换,导致荧光的量子效率由0.15增加到0.46,说明 R^4 为 $-\text{CN}$ 比 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 对荧光量子效率影响更大。化合物(5b)与(5i)相比较, R^2, R^3, R^4 均相同,4位上的取代基由 $-\text{CH}_3$ 被 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 取代,荧光量子效率有稍微提高。

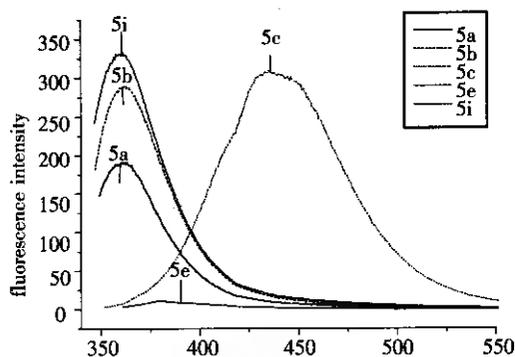


图4 化合物(5a,5b,5c,5e,5i)的荧光光谱

3 结论

当PBI_s分子中引入 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COPh}$ 时,化合物的荧光发射十分弱,分子中有氰基($-\text{CN}$)和酯基($-\text{CO}_2\text{Et}$)取代时荧光发射比较强,该结果与文献[14]报道的苯系和萘系化合物的取代基对荧光性质的影响有类似结论。取代基在PBI_s母环的取代位置对荧光发射波长有较大的影响。PBI_s化合物(5b, 5c, 5i)因具有良好的荧光特性可以作为比较好的有机荧光分子经进一步结构修饰成为探针化合物,用于与DNA等生物大分子相互作用机理研究。

[参考文献]

- [1] Bhasikuttan A C, Suzuki M, Nakashima S, *et al.* Ultrafast fluorescence detection in tris(2,2'-bipyridine) ruthenium(II) complex in solution: Relaxation dynamics involving higher excited states[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(28) 8398—8405.
- [2] Hirano T, Kikuchi K, Ueano Y, *et al.* Improvement and biological applications of fluorescein probes for zinc ZnAFs[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, 124(23) : 6555—6562.
- [3] Craig W A, Lesueur B W, Skibo E B. Design of highly active analogues of the pyrrolo[1,2-a]benzimidazole antitumor agents[J]. *J Med Chem*, 1999, 42(17) 3324—3333.
- [4] Skibo E B, Xing C G. Aziridinyl quinone antitumor agents based on indoles and cyclopent[b]indoles: structure-activity relationships for cytotoxicity and antitumor activity[J]. *J Med Chem*, 2001, 44(22) 3545—3562.
- [5] Skibo E B, Gordon S, Bess L, *et al.* Studies of pyrrolo[1,2-a]benzimidazolequinone DT-diaphorase substrate activity, topoisomerase II inhibition activity, and DNA reductive alkylation[J]. *J Med Chem*, 1997, 40(9) : 1327—1339.
- [6] Zhou R, Skibo E B. Chemistry of the pyrrolo[1,2-a]benzimidazole antitumor agents: influence of the 7-substituent on the ability to alkylate DNA and inhibit topoisomerase II[J]. *J Med Chem*, 1996, 39(21) : 4321—4331.
- [7] Libeer M J, Depoorter H, Van M G G, *et al.* Methine dyes[P]. 美国专利: US 3931156, 1976-01-06.
- [8] Inagaki Y. Polymethine dyes for optical filters[P]. 日本专利: JP 0459874, 1992-02-26.
- [9] 高宝岩, 韩蕴华, 霍建中. 苯并咪唑取代胺及其配合物光谱分析[J]. *光谱实验室*, 2001, 18(3) 307—310.
- [10] 杨一心, 杨宜康, 赵天成, 等. 苯并咪唑的三维荧光光谱与三维室温磷光光谱[J]. *光子学报*, 2002, 31(10) : 1273—1276.
- [11] Pilarski B. A new method for N-Alkylation of imidazoles and benzimidazoles[J]. *Libigs Ann Chem*, 1983, 83(6) : 1078—1080.
- [12] Wang B X, Hu J X, Zhang X C, *et al.* Oxidant promoted 1,3-dipolar cycloaddition of benzimidazolium ylides to alkenes for preparation of 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole[J]. *J Heterocyclic Chem*, 2000, 37(6) : 1533—1537.
- [13] 沈永森, 顾晓天, 冯玉英, 等. 中氮茚羧酸酯的合成和光学性能研究[J]. *南京师大学报(自然科学版)*, 2003, 26(4) : 65—68.
- [14] Ates S, Yildiz Y. Determination of the absolute quantum efficiency of the luminescence of crystalline anthracene and of meso-dimeso derivatives using photoacoustic spectroscopy[J]. *J Chem Soc, Faraday Trans I*, 1983, 79(12) 2857.

[责任编辑: 孙德泉]