



УДК 547.789

# АРИЛИДЕН-ИМИДАЗОЛОНЫ И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИЙ АНАЛОГ КАК ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СЕНСОРЫ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ<sup>1</sup>

© 2024 г. С. А. Краснова\*, \*\*, #, Э. Р. Зайцева\*, Д. И. Рудик\*, \*\*\*, Д. С. Иванов\*, \*\*\*\*, А. А. Михайлов\*, М. С. Баранов\*, \*\*\*\*\*

\* ФГБУН “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

\*\* Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 20

\*\*\* Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

\*\*\*\* Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991 Москва, ул. Ленинские горы, 1

\*\*\*\*\* Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Поступила в редакцию 29.08.2023 г.

После доработки 10.10.2023 г.

Принята к публикации 11.10.2023 г.

Синтезирована серия арилиден-имидазолонов и их ациклический аналог с комплексообразующими группами, изучены флуоресцентные свойства в различных растворителях, а также при добавлении солей различных металлов. Установлено, что два полученных соединения – гидроксиминолиден-имидазолон и дифторбензимидазолиден-имидазолон – могут выступать в роли селективных флуоресцентных сенсоров для ионов кадмия и цинка и потенциально применяться в качестве маркеров для наблюдения за внутриклеточными процессами.

*Ключевые слова:* арилиден-имидазолон, флуоресцентные сенсоры, флуоресценция

**DOI:** 10.31857/S0132342324020077, **EDN:** ONACLO

## ВВЕДЕНИЕ

Флуоресцентное мечение – один из ключевых и наиболее удобных методов анализа в биологических исследованиях. Использование такого мечения в микроскопии позволяет не только визуализировать расположение различных структур и органелл клеток, но и наблюдать за их функциональной активностью [1–3]. За последние годы было разработано множество методов маркирования живых объектов с применением флуоресцентных и флуорогенных меток, в том числе меток, основанных на различных арилиден-имидазолонах [4–9]. Некоторые из таких

веществ селективно окрашивают отдельные клеточные органеллы, например, ЭПР или митохондрии. Однако для подробного изучения физиологических процессов нередко требуется анализировать не отдельные компоненты клеток, а состав среды. В частности, важный параметр – концентрация отдельных ионов, которые влияют на функционирование ключевых регуляторных каскадов в организме [10, 11]. Так, были разработаны ионофлуорофоры – флуоресцентные хемосенсоры катионов металлов, активно применяющиеся в биологических исследованиях [12]. Многие из них построены на основе различных

<sup>1</sup> Дополнительные материалы к этой статье доступны по doi 10.31857/S0132342324020077 для авторизованных пользователей.

#Автор для связи: (тел.: +7 (964) 865-16-24; эл. почта: svetlanakr2002@mail.ru).

макромолекул: краун- и азакраун-эфиров [13, 14], криптанов [15], тетраалкиламмониевых производных [16] и других структур [17, 18]. Большое внимание также уделяется конструированию сенсоров катионов металлов с использованием гетероциклических систем. Так, российские ученые продемонстрировали, что лиганды на основе производных пиридина могут образовывать стабильные комплексы с ионами цинка [19], кадмия [20] и других тяжелых металлов, что необходимо для их детектирования, контроля содержания в крови и предотвращения интоксикации организма. Кроме того, большое внимание уделяется разработке хемосенсоров катионов кальция, измерение концентрации которых играет важную роль в клинической диагностике многих заболеваний, включая онкологические и эндокринные [21].

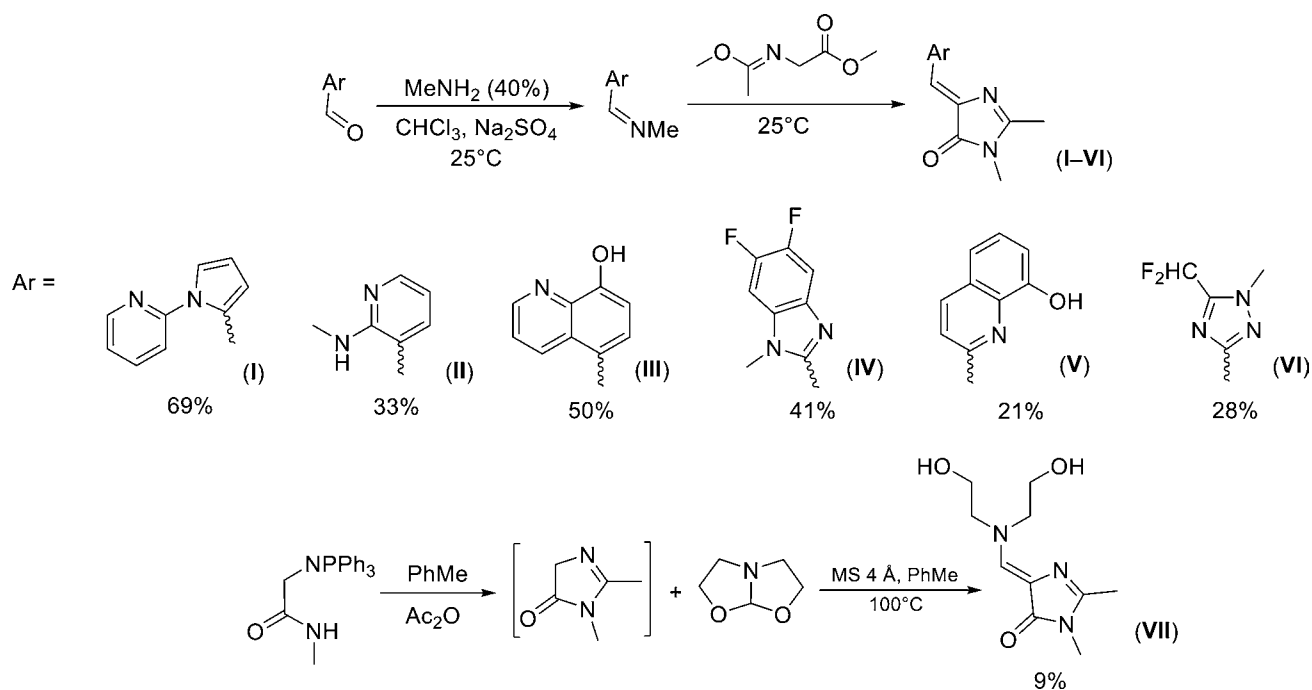
Ранее нами было показано, что арилиден-имидазолы также могут выступать в качестве селективных сенсоров, проявляющих заметную флуоресценцию при связывании с ионами цинка [22]. В свободной форме такие соединения характеризуются слабой флуоресценцией, что объясняется возможностью безызлучательного сброса энергии возбуждения за счет подвижности арилиденового фрагмента.

Однако введение в данные структуры различных комплексообразующих заместителей (примеры представлены на схеме 1) позволяет этим веществам формировать комплексы с ионами металлов, в которых такие переходы могут быть блокированы, что, в свою очередь, может приводить к возрастанию интенсивности флуоресценции.

В рамках данного исследования мы предложили новую группу арилиден-имидазолонов, в структуры которых ввели фрагменты, позволяющие использовать эти молекулы в качестве полидентатных лигандов (схема 1). Цель данной работы – изучение оптических свойств синтезированного ряда соединений и проверка возможности их применения в качестве сенсоров ионов различных металлов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Арилиден-имидазолы (I–VI) были синтезированы в две стадии по модифицированной литературной методике [23]. Сначала реакцией соответствующих ароматических альдегидов с метиламином были получены различные имины, которые затем вступали в [2+3]-циклоприсоединение с последующей рециклизацией с образованием целевых соединений (схема 1).



**Схема 1.** Схема синтеза арилиден-имидазолонов (I–VI) и их ациклического аналога (VII) с комплексообразующими функциональными группами.

Протекание реакции важно контролировать с помощью тонкослойной хроматографии, т.к. время полной конверсии сильно зависит от структуры использованного альдегида. В результате проведенного синтеза целевые соединения (I–VI) были получены с выходами 21–69%. Ациклический аналог (VII) мы синтезировали с опорой на литературную методику, основанную на использовании фосфазена, полученного из амида азидоуксусной кислоты [24] (схема 1). В данном случае выход продукта реакции (VII) оказался значительно ниже по сравнению с циклическими производными и составил 9%.

Строение синтезированных соединений было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения, спектральные данные соответствовали строению полученных соединений. Важно отметить, что во всех случаях (I–VII) преимущественно образовывался *Z*-изомер. Это было подтверждено характерным положением сигнала атома водорода кратной *экзо*-связи имидазолон в <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах (7–8 м.д.), показанным ранее для иных арилиден-имидазолонов, имеющих именно *Z*-конфигурацию [25]. Более того, хорошо известно, что данный изомер наиболее термодинамически стабилен. Так, в проведенных ранее исследованиях [25] было отмечено, что при комнатной температуре арилиден-имидазолон в большинстве случаев существуют исключительно в виде *Z*-изомеров и лишь иногда находятся в равновесной смеси с небольшим количеством *E*-изомера. Получение же чистых *E*-изомеров сопряжено с заметными техническими трудностями и может быть достигнуто либо при интенсивном облучении светом [25], либо при воздействии сильных кислот [26].

Далее были исследованы оптические свойства полученного ряда арилиден-имидазолонов и их ациклического аналога (табл. 1, а также табл. S1 и рис. S1.1–S1.7 в дополнительных материалах). Мы установили, что максимумы поглощения находятся в области 330–438 нм, а максимумы испускания – в области 421–555 нм. Заметной флуоресценцией отличались лишь соединения (II) и (VI), причем наибольшее значение квантового выхода флуоресценции имел арилиден-имидазолон (VI) с дифторметильной группой (схема 1).

Для всех полученных соединений мы изучили возможность образования флуоресцентных комплексов с ионами металлов. Для этого к растворам соединений (I–VII) в ацетонитриле добавляли растворы различных солей в воде. Изучение оптических свойств полученных смесей показало, что добавление ионов во многих случаях приводит к небольшому изменению формы и положения спектров (рис. 1, а также табл. S2 и рис. S2.1–S2.7 в дополнительных материалах). Тем не менее интенсивность флуоресценции данных растворов практически во всех случаях оказалась незначительной (табл. 2, а также табл. S2 в дополнительных материалах). Более того, для соединений (II) и (VI) при добавлении ионов металлов, напротив, наблюдалось выраженное гашение флуоресценции. Однако для соединений (III) и (IV), практически не проявлявших флуоресценцию в свободной форме, при связывании с катионами Cd<sup>2+</sup> и Zn<sup>2+</sup> наблюдалось заметное усиление флуоресценции (рис. 1, а также табл. S2 в дополнительных материалах). При этом такой же реакции на ионы других металлов не наблюдалось.

**Таблица 1.** Оптические свойства полученных соединений (I–VII) в ацетонитриле

Соединение	Максимум поглощения, нм	Коэффициент поглощения, M <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup>	Максимум испускания, нм	Квантовый выход флуоресценции, %
(I)	386	32 000	445	<0.05
(II)	435	17 500	520	0.63
(III)	390	20 000	497	<0.05
(IV)	352	31 500	456	<0.05
(V)	370	7500	518	<0.05
(VI)	345	9000	436	3.03
(VII)	335	13 000	~433	<0.05

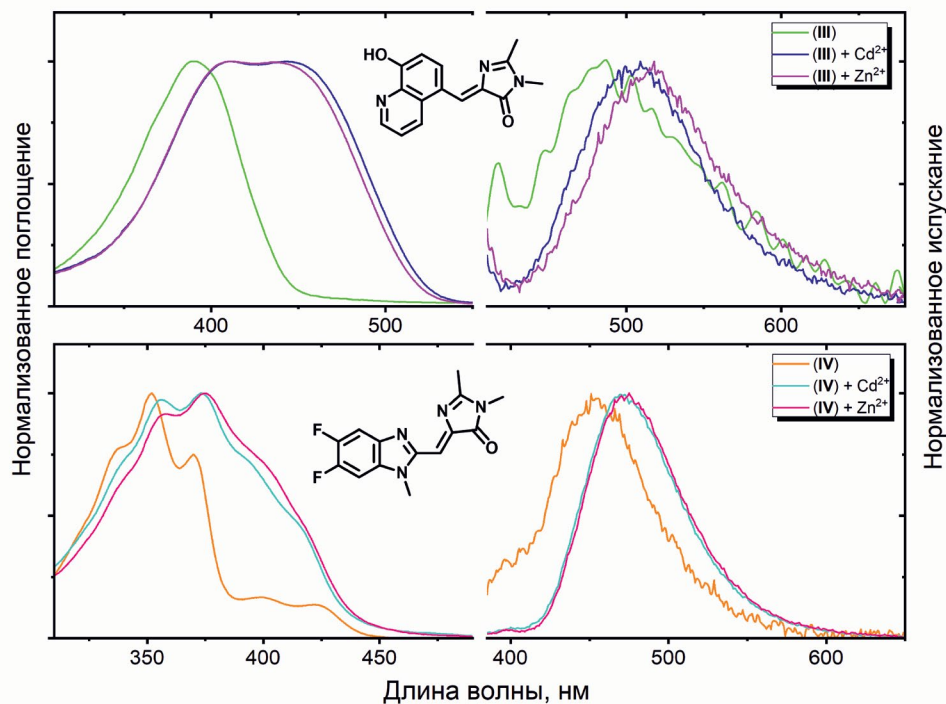


Рис. 1. Спектры поглощения и испускания соединений (III) и (IV) в смеси MeCN–H<sub>2</sub>O в свободной форме и при добавлении ионов Cd<sup>2+</sup> и Zn<sup>2+</sup>.

Таблица 2. Оптические свойства комплексов соединений (III) и (IV) с ионами Cd<sup>2+</sup> и Zn<sup>2+</sup>

Комплекс	Максимум поглощения, нм	Коэффициент поглощения, М <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup>	Максимум испускания, нм	Квантовый выход флуоресценции, %	K <sub>D</sub> , мкМ
(III) + Cd <sup>2+</sup>	410	17 500	509	5.5	5.8 ± 0.6
(III) + Zn <sup>2+</sup>	412	17 500	518	4.2	6.9 ± 1.7
(IV) + Cd <sup>2+</sup>	374	15 000	470	7.5	15.2 ± 5.8
(IV) + Zn <sup>2+</sup>	375	15 000	475	6.3	27.7 ± 7.5

Титрование соединений (III) и (IV) солями Cd(OAc)<sub>2</sub> и Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> позволило рассчитать константы связывания арилиден-имидазолонов как полидентатных лигандов с соответствующими ионами (табл. 2, а также рис. S3.1–S3.4 в дополнительных материалах). Полученные значения позволяют предположить, что при добавлении растворов солей к синтезированным соединениям произошло образование комплексов, которое повлекло за собой усиление интенсивности флуоресценции.

Таким образом, мы обнаружили, что арилиден-имидазолы (III) и (IV) могут выступать в качестве сенсоров ионов кадмия и цинка и, как следствие,

применяться во флуоресцентной микроскопии для их детектирования.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Материалы и методы.** Коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. Для колоночной хроматографии применяли силикагель Kieselgel 60 (Merck, Германия). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле 60 F254 на стеклянных пластинах (Merck, Германия). Визуализацию осуществляли УФ-светом (254 или 312 нм) и проявляли KMnO<sub>4</sub>. Все операции с чувствительными к влаге и кислороду воздуха веществами

проводили в атмосфере сухого аргона с использованием стандартной техники Шлэнка.

Спектры ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $J$ , Гц) регистрировали на спектрометре Avance III NMR (700 МГц; Bruker, США) при 303 К. Химические сдвиги приведены относительно остаточных пиков  $\text{CDCl}_3$  (7.27 м.д. для  $^1\text{H}$  и 77.0 м.д. для  $^{13}\text{C}$ ) или  $\text{DMSO}-d_6$  (2.51 м.д. для  $^1\text{H}$  и 39.5 м.д. для  $^{13}\text{C}$ ), внутренний стандарт –  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Температуры плавления определяли на приборе SMP 30 (Stuart Scientific, Великобритания) и дополнительно не корректировали. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе AB Sciex TripleTOF 5600+ (Sciex, Сингапур) с ионизацией методом электроспрея (ESI). Измерения проводили в режиме положительных или отрицательных ионов, диапазон  $m/z$  50–3000. Напряжение на капилляре составляло 5.5 кВ в режиме регистрации положительных ионов и 4.5 кВ в режиме регистрации отрицательных ионов. Внешнюю или внутреннюю калибровку проводили с помощью раствора ESI Tuning Mix (Agilent, США). Шприц использовали для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде (скорость подачи 30 мкл/мин). В качестве газа-носителя применяли сухой азот, его выходную температуру устанавливали на 180°C.

**Общая методика синтеза (Z)-5-(арилиден)-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов (I–VI).** К раствору соответствующего ароматического альдегида (5 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (25 мл) добавляли 40%-ный раствор метиламина в изопропанол (0.87 мл, 10 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (5 г). Смесь перемешивали в течение 48 ч при 25°C, фильтровали от  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривали. К полученному продукту добавляли метил-(Z)-2-((1-метоксиэтилиден)амино)ацетат (1.13 г, 7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24–72 ч при 25°C. Протекание реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии в смеси растворителей  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –EtOH (100 : 5), наблюдали исчезновение бесцветного пятна с меньшим  $R_f$  и образование цветного пятна продукта с большим  $R_f$ . По достижении полной конверсии проводили выделение продукта. При получении соединений (I–IV) образовывался осадок, его отфильтровывали, промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 5 мл), сушили при пониженном давлении. В случае соединений (V) и (VI) осадок не образовывался, поэтому раствор упаривали, а получившийся продукт очищали

колоночной хроматографией на силикагеле ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –EtOH, 100 : 5).

**Синтез (Z)-5-((бис(2-гидроксиэтил)амино)метил)-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она (VII).** К раствору *N*-метил-2-((трифенил- $\lambda^5$ -фосфанилиден)амино)ацетамида (1 г, 2.87 ммоль, 1 экв.) в безводном толуоле (20 мл) в атмосфере аргона добавляли  $\text{As}_2\text{O}$  (271 мкл, 2.87 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч до полного растворения. Далее добавляли молекулярные сита 4 Å (2 г) и тетрагидро-7aH-оксазол[2,3-*b*]оксазол (231 мг, 2 ммоль, 0.7 экв.). Смесь грели в масляной бане при 100°C в течение 3 ч, фильтровали от молекулярных сит, растворитель упаривали. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –EtOH, 100 : 5), после чего дополнительно перекристаллизовывали (гексан– $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 : 10).

**Спектральные характеристики синтезированных соединений (I–VII).** **(Z)-2,3-диметил-5-((1-пиридин-2-ил)-1H-пиррол-2-ил)метил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (I).** Оранжевый порошок (918 мг, 69%), т. пл. 185–187°C.  $^1\text{H}$ -ЯМР (700 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.33 (с, 3H), 3.06 (с, 3H), 6.48 (м, 1H), 7.19 (с, 1H), 7.49 (дд,  $J$  7.5, 4.9, 1.0, 1H), 7.51 (дд,  $J$  2.7, 1.7, 1H), 7.58 (д,  $J$  8.0, 1H), 7.63 (дд,  $J$  3.8, 1.3, 1H), 8.06 (тд,  $J$  7.7, 1.9, 1H), 8.63 (ддд,  $J$  4.8, 1.9, 0.8, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (176 МГц,  $\text{CDCl}_3-d_6$ ): 15.5, 26.5, 112.3, 116.4, 118.9, 120.9, 122.2, 126.2, 128.5, 135.0, 138.6, 149.5, 151.3, 160.0, 170.2. HR-MS (ESI)  $m/z$ : найдено 267.1240 (рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}^+$ ,  $[M + \text{H}]^+$  267.1240).

**(Z)-2,3-Диметил-5-((2-(метиламино)пиридин-3-ил)метил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (II).** Темно-оранжевый порошок (378 мг, 33%), т. пл. 178–180°C.  $^1\text{H}$ -ЯМР (700 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.35 (с, 3H), 2.88 (д,  $J$  4.4, 3H), 3.11 (с, 3H), 6.59 (дд,  $J$  7.5, 4.7, 1H), 7.04 (с, 1H), 8.09 (дд,  $J$  4.7, 1.8, 1H), 8.30 (уш. д,  $J$  4.2, 1H), 8.40 (дд,  $J$  7.6, 1.7, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 15.3, 26.3, 28.1, 111.7, 113.3, 121.4, 136.8, 141.6, 150.4, 157.3, 162.1, 169.0. HR-MS (ESI)  $m/z$ : найдено 231.1240 (рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}^+$ ,  $[M + \text{H}]^+$  231.1240).

**(Z)-5-((8-Гидроксихинолин-5-ил)метил)-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (III).** Коричнево-зеленый порошок (668 мг, 50%), т. пл. 247–249°C.  $^1\text{H}$ -ЯМР (700 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.38 (с, 3H), 3.13 (с, 3H), 7.24 (д,  $J$  8.3, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.67 (дд,  $J$  8.6, 3.9, 1H), 8.79 (дд,  $J$  8.8, 1.1, 1H), 8.92

(дд,  $J$  3.9, 1.3, 1H), 9.05 (д,  $J$  8.3, 1H), 10.49 (уш. с, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (176 МГц, DMSO- $d_6$ ): 15.3, 26.2, 111.8, 118.6, 120.4, 122.7, 128.2, 131.8, 133.4, 137.7, 138.3, 148.2, 155.7, 163.6, 169.7. HR-MS (ESI)  $m/z$ : найдено 268.1061 (рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2^+$ ,  $[M + \text{H}]^+$  268.1081).

**(Z)-5-((5,6-Дифтор-1-метил-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)метил)-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (IV)**. Светло-желтый порошок (595 мг, 41%), т. пл. 192–194°C.  $^1\text{H}$ -ЯМР (700 МГц, DMSO- $d_6$ ): 1.70 (с, 3H), 2.83 (с, 3H), 2.88 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 5.89 (с, 1H), 7.60 (дд,  $J$  11.2, 7.5, 1H), 7.69 (дд,  $J$  10.9, 7.2, 1H), 8.65 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (151 МГц, DMSO- $d_6$ ): 23.8, 24.2, 29.7, 47.4, 79.1, 98.0 (д,  $J$  23.1), 98.3, 104.8 (д,  $J$  20.2), 130.6 (д,  $J$  11.5), 137.9 (д,  $J$  10.6), 140.1, 146.5 (дд,  $J$  238.5, 17.31), 146.5 (дд,  $J$  236.6, 15.39), 154.0 (д,  $J$  1.9) 162.0. HR-MS (ESI)  $m/z$ : найдено 291.1053 (рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}^+$ ,  $[M + \text{H}]^+$  291.1052).

**(Z)-5-((8-Гидроксихиолин-2-ил)метил)-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (V)**. Коричневый порошок (280 мг, 21%), т. пл. 198–200°C.  $^1\text{H}$ -ЯМР (700 МГц, DMSO- $d_6$ ): 2.43 (с, 3 H), 3.14 (с, 3 H), 7.11 (дд,  $J$  7.6, 1.1, 1H), 7.16 (с, 1H), 7.39 (дд,  $J$  8.2, 1.0, 1H), 7.48 (т,  $J$  7.8, 1 H), 8.37 (д,  $J$  8.6, 1H), 8.89 (д,  $J$  8.8, 1H), 9.76 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (176 МГц, DMSO- $d_6$ ): 15.5, 26.4, 111.5, 117.4, 123.6, 124.2, 127.8, 128.8, 136.0, 138.5, 141.9, 151.4, 153.5, 166.9, 170.0. HR-MS (ESI)  $m/z$ : найдено 268.1083 (рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2^+$ ,  $[M + \text{H}]^+$  268.1081).

**(Z)-5-((5-(Дифторметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (VI)**. Коричневый порошок (357 мг, 28%), т. пл. 140–142°C.  $^1\text{H}$ -ЯМР (700 МГц, DMSO- $d_6$ ): 2.35 (с, 3H), 3.09 (с, 3H), 4.04 (с, 3H), 6.70 (с, 1H), 7.44 (т,  $J$  51.8, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (176 МГц, DMSO- $d_6$ ): 15.3, 26.3, 36.6, 107.9 (т,  $J$  236.6), 112.3, 141.5, 148.4 (т,  $J$  28.1), 156.7, 167.0, 169.9. HR-MS (ESI)  $m/z$ : найдено 256.1011 (рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}^+$ ,  $[M + \text{H}]^+$  256.1004).

**(Z)-5-((бис(2-Гидроксиэтил)амино)метил)-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (VII)**. Бежевый порошок (100 мг, 9%), т. пл. 135–137°C.  $^1\text{H}$ -ЯМР (700 МГц, DMSO- $d_6$ ): 2.13 (с, 3H), 3.01 (с, 3H), 3.44 (т,  $J$  4.8, 2H), 3.57 (кв,  $J$  5.0, 2H), 3.64 (кв,  $J$  3.8, 2H), 3.94 (т,  $J$  5.5, 2H), 4.81 (т,  $J$  5.2, 2H), 6.95 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (176 МГц, DMSO- $d_6$ ): 14.6, 25.8, 51.4, 59.0,

59.1, 59.2, 113.1, 139.5, 147.8, 168.7. HR-MS (ESI)  $m/z$ : найдено 228.1343 (рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3^+$ ,  $[M + \text{H}]^+$  228.1343).

**Оптические свойства арилиден-имидазолонов (I–VI) и их ациклического аналога (VII)**. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Cary 100 Bio (Varian, США), спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Varian, США). Для эксперимента с ионами металлов использовали следующие соли:  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{AcOLi}$ ,  $\text{Cd}(\text{AcO})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ ,  $\text{NiSO}_4$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$ ,  $\text{Co}(\text{AcO})_2$ . Для изучения связывания стоковые растворы соединений (I–VII) в DMSO (10 мМ) разбавляли смесью ацетонитрил–вода (1 : 1, концентрации 20–50 мкМ), после чего регистрировали спектры поглощения и испускания без добавления ионов металлов. Далее готовили новые растворы соединений (I–VII) в ацетонитриле с концентрациями 40–100 мкМ соответственно. Водные растворы различных солей разбавляли до тех же концентраций, после чего смешивали их с растворами соединений (I–VII) в ацетонитриле в соотношении 1 : 1 и регистрировали спектры поглощения и флуоресценции.

**Титрование соединений (III) и (IV) солями кадмия и цинка**. Константы связывания определяли спектрофлуориметрическим титрованием соединений (III) и (IV) растворами солей  $\text{Cd}(\text{AcO})_2$  и  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  различной начальной концентрации (0.1, 1, 10 и 80 мкМ) на приборе Tecan Infinite 200 Pro M Nano (Tecan, США). Концентрация хромофоров составляла 0.1 мкМ. Анализ проводили с использованием программного обеспечения Origin 8.6 (<https://www.originlab.com/>). Константы диссоциации ( $K_D$ ), приведенные в табл. 2, рассчитывали методом наименьших квадратов. Данные представляли собой среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия арилиден-имидазолонов и их ациклический аналог с комплексобразующими группами, а также исследованы оптические свойства полученных соединений. Установлено, что выраженным разгоранием флуоресценции при смешивании с солями  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{AcOLi}$ ,  $\text{Cd}(\text{AcO})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ ,  $\text{NiSO}_4$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{BaCl}_2$  и  $\text{Co}(\text{AcO})_2$  отличались практически не флуоресцирующие в свободном виде соединения (III) и (IV). При этом единственными катионами с таким эффектом оказались

$Cd^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ . Соединение (IV) обладает большей интенсивностью флуоресценции в составе комплексов, тогда как соединение (III), напротив, лучше связывается с ионами металлов.

Таким образом, полученные арилиден-имидазолы (III) и (IV) – перспективные флуоресцентные сенсоры ионов кадмия и цинка, которые потенциально могут быть использованы в качестве селективных красителей для наблюдения за функциональной активностью живых клеток в ходе биологических исследований.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-73-10004).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов исследований.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Klementieva N.V., Snopova L.B., Prodanets N.N., Furman O.E., Dudenkova V.V., Zagaynova E.V., Lukyanov K.A., Mishin A.S. // Anticancer Res. 2016. V. 36. P. 5287–5294. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11100>*
2. *Povarova N.V., Petri N.D., Blokhina A.E., Bogdanov A.M., Gurskaya N.G., Lukyanov K.A. // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. P. 1503. <https://doi.org/10.3390/ijms18071503>*
3. *Plamont M.A., Billon-Denis E., Maurin S., Gauron C., Pimenta F.M., Specht C.G., Shi J., Quérard J., Pan B., Rossignol J., Moncoq K., Morellet N., Volovitch M., Lescop E., Chen Y., Triller A., Vríz S., Le Saux T., Jullien L., Gautier A. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. V. 113. P. 497–502. <https://doi.org/10.1073/pnas.1513094113>*
4. *Ermakova Y.G., Bogdanova Y.A., Baleeva N.S., Zaitseva S.O., Guglya E.B., Smirnov A.Y., Zagudaylova M.B., Baranov M.S. // Dyes Pigm. 2019. V. 170. P. 107550. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.107550>*
5. *Ermakova Y.G., Sen T., Bogdanova Y.A., Smirnov A.Y., Baleeva N.S., Krylov A.I., Baranov M.S. // J. Phys. Chem. Lett. 2018. V. 9. P. 1958–1963. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.8b00512>*
6. *Baleeva N.S., Myannik K.A., Yampolsky I.V., Baranov M.S. // Eur. J. Org. Chem. 2015. V. 26. P. 5716–5721. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500721>*
7. *Collot M., Kreder R., Tatarets A.L., Patsenker L.D., Melya Y., Klymchenko A.S. // Chem. Commun. 2015. V. 51. P. 17136–17139. <https://doi.org/10.1039/C5CC06094J>*
8. *Perfilov M.M., Zaitseva E.R., Smirnov A.Yu., Mikhaylov A.A., Baleeva N.S., Myasnyanko I.N., Mishin A.S., Baranov M.S. // Dyes Pigm. 2022. V. 198. P. 110033. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.110033>*
9. *Olsen S., Baranov M.S., Baleeva N.S., Antonova M.M., Johnson K.A., Solntsev K.M. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2016. V. 18. P. 26703–26711. <https://doi.org/10.1039/C6CP02423H>*
10. *Davie E.W., Fujikawa K., Kisiel W. // Biochemistry. 1991. V. 30. P. 10363–10370. <https://doi.org/10.1021/bi00107a001>*
11. *Dascal N. // Trends Endocrinol. Metab. 2001. V. 12. P. 391–398. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00475-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00475-1)*
12. *Bren V.A. // Russ. Chem. Rev. 2001. V. 70. P. 1017–1036. <https://doi.org/10.1070/RC2001v070n12ABEH000667>*
13. *Kubo K., Sakurai T. // Heterocycles. 2000. V. 52. P. 945. <https://doi.org/10.3987/REV-99-SR3>*
14. *Valeur B. // Coord. Chem. Rev. 2000. V. 205. P. 3–40. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)00246-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00246-0)*
15. *Ghosh P., Bharadwaj P.K., Roy J., Ghosh S. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. P. 11903–11909. <https://doi.org/10.1021/ja9713441>*
16. *Hirano T., Kikuchi K., Urano Y., Higuchi T., Nagano T. // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. P. 12399–12400. <https://doi.org/10.1021/ja002467f>*
17. *Iwamoto K., Araki K., Fujishima H., Shinkai S. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1992. V. 1992. P. 1885. <https://doi.org/10.1039/P19920001885>*
18. *Kubo Y., Obara S., Tokita S. // Chem. Commun. 1999. V. 1999. P. 2399–2400. <https://doi.org/10.1039/A908001E>*

19. *Shabunina O.V., Starnovskaya E.S., Shaitz Ya.K., Kopchuk D.S., Sadieva L.K., Kim G.A., Taniya O.S., Nikonov I.L., Santra S., Zyryanov G.V., Charushin V.N.* // *J. Photochem. Photobiol. A.* 2021. V. 408. P. 113101.  
<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.113101>
20. *Kopchuk D.S., Slepukhin P.A., Kovalev I.S., Khasanov A.F., Taniya O.S., Shabunina O.V., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N.* // *Polyhedron.* 2016. V. 110. P. 235–240.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.02.047>
21. *He H., Jenkins K., Lin C.* // *Anal. Chim. Acta.* 2008. V. 611. P. 197–204.  
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.01.059>
22. *Baranov M.S., Lukyanov K.A., Borissova A.O., Shamir J., Kosenkov D., Slipchenko L.V., Tolbert L.M., Yampolsky I.V., Solntsev K.M.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. V. 134. P. 6025–6032.  
<https://doi.org/10.1021/ja3010144>
23. *Baleeva N.S., Baranov M.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2016. V. 52. P. 444–446.  
<https://doi.org/10.1007/s10593-016-1909-4>
24. *Zaitseva S.O., Golodukhina S.V., Baleeva N.S., Levina E.A., Smirnov A.Y., Zagudaylova M.B., Baranov M.S.* // *ChemistrySelect.* 2018. V. 3. P. 8593–8596.  
<https://doi.org/10.1002/slct.201801349>
25. *Voliani V., Bizzarri R., Nifosi R., Abbruzzetti S., Grandi E., Viappiani C., Beltram F.* // *J. Phys. Chem. B.* 2008. V. 112. P. 10714–10722.  
<https://doi.org/10.1021/jp802419h>
26. *Bozhanova N.G., Baranov M.S., Sarkisyan K.S., Gritcenko R., Mineev K.S., Golodukhina S.V., Baleeva N.S., Lukyanov K.A., Mishin A.S.* // *ACS Chem. Biol.* 2017. V. 12. P. 1867–1873.  
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00337>

## Arylidene-Imidazolones and Their Acyclic Analogue as Fluorescent Sensors of Metal Ions

**S. A. Krasnova\*<sup>\*,\*\*,#</sup>, E. R. Zaitseva\*, D. I. Rudik\*<sup>\*,\*\*\*</sup>, D. S. Ivanov\*<sup>\*,\*\*\*\*</sup>,  
A. A. Mikhaylov\*, and M. S. Baranov\*<sup>\*,\*\*\*\*\*</sup>**

<sup>#</sup> *Phone: +7 (964) 865-16-24; e-mail: svetlanakr2002@mail.ru*

<sup>\*</sup> *Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS,  
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia*

<sup>\*\*</sup> *National Research University Higher School of Economics,  
ul. Myasnitskaya 20, Moscow, 101000 Russia*

<sup>\*\*\*</sup> *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,  
ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198 Russia*

<sup>\*\*\*\*</sup> *M. Lomonosov Moscow State University,  
ul. Leninskiye Gory 1, Moscow, 119991 Russia*

<sup>\*\*\*\*\*</sup> *Pirogov Russian National Research Medical University,  
ul. Ostrovitianova 1, Moscow, 117997 Russia*

We report about a series of methylene-imidazolones with complexing groups. The fluorescent properties of these compounds were studied in various solvents as well as in the presence of different salts. We discovered that two of the synthesized substances – hydroxyquinolidene-imidazolone and difluorobenzimidazolide-imidazolone – can be used as selective fluorescent sensors for cadmium and zinc ions and potentially as markers for monitoring intracellular processes.

*Keywords: arylidene-imidazolones, fluorescent sensors, fluorescence*