

Aza-dipirrometén színezékek szintézise és fotofizikai vizsgálata

Synthesis and photophysical investigation of aza-dipyrrromethane dyes

KISS Etelka

kissetus99@gmail.com

Babeş-Bolyai Tudományegyetem, Kémia és Vegyészmérnöki kar

Vezető tanára: Dr. BRÉM Balázs

Kivonat

A kutatómunka során számos aza-dipirrometén vegyület szintézise valósult meg, az első lépésként a kiindulási anyagoknak használt kalkonok előállítására került sor. A nitro származékok szintézisét aromás kalkon vegyületekből kiindulva, Michael addíciós reakcióval valósítottuk meg. Az aza-dipirrin váz kialakítására egy kondenzációs reakciót alkalmaztunk. A ligandumot $BF_3 \cdot Et_2O$ komplexáltuk, majd az aza-BODIPY vegyületet tovább funkcionalizáltuk (karbaldehyd és bróm származékká). Az így előállított vegyületek fotofizikai tulajdonságait vizsgáltuk, és tanulmányoztuk különböző oldószerek hatását az abszorpciós maximumra.

Kulcsszavak: NIR-színezékek, aza-Bodipy, fotofizikai tulajdonság, szolvatokrómia

1. BEVEZETŐ

1.1. NIR fluoreszcens molekulák

Az elmúlt pár évben előtérbe került magas hatékonyságú szerves származékok előállítása és biológiai alkalmazása fluoreszcenciás és fotoakusztikus képalkotásban, valamint fototerápiában. A bioapplikáció egy fontos feltétele a mély behatolás, amely könnyen elérhető a közeli infravörös spektrumban abszorbeáló és fluoreszkáló jelzőmolekulákkal [1]. A NIR fluoreszcens molekulák előnyei a minimális háttérzaj (mivel a biomolekulák elnyelése és autofluoreszcenciája a NIR régióban nagyon alacsony), valamint az alacsony fényterhelés [2]. Az eltérő bioapplikációk eltérő fotofizikai tulajdonságokat igényelnek, például a fluoreszcenciás képalkotáshoz a magas kvantum hatásfok előnyös, viszont fotoakusztikus képalkotásban, fototerápiában hátrányos.

Jelenleg a *cianin*, *rodamin* és *bór-dipirrometén komplex* (BODIPY) vegyületek a legígéretesebb szerves anyagok biológiai alkalmazás szempontjából, viszont számos hátránnyal is rendelkeznek.

A cianin festékek például alacsony kvantum hatásfokkal és alacsony fototermális stabilitással rendelkeznek, és nehezen funkcionalizálhatók.

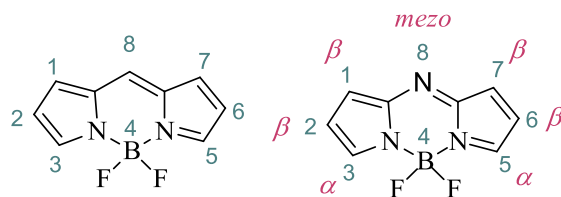
A rodamin színezékeknek ezzel szemben magas a kvantum hatásfokuk, viszont optikailag instabilak.

A BODIPY színezékek jó fotostabilitással és kvantum hatásfokkal rendelkeznek, a BODIPY váz könnyen funkcionalizálható, és ezáltal további kedvező fotofizikai tulajdonságok érhetőek el. A legtöbb BODIPY jelzőmolekula abszorpciós maximuma 700 nm alatt marad, amely kedvezőtlen lehet biológiai alkalmazásokban a korlátozott behatolási hatékonyság miatt. O'Shea és munkatársai 2002-ben írták le elsőként részletesen az aza-bór-dipirrometén váz szintézisét. Az így előállított molekula nemcsak megtartja a kiváló termotabilitását, hanem jelentős vöröseltolódás is jellemzi az abszorpciós és fluoreszcenciás maximumot a BODIPY színezékekhez képest [3]. Az aza-BODIPY váz két, nitrogénen keresztül kapcsolt, konjugált rendszert alkotó pirrol gyűrűből áll.

Ezek a szerkezeti analógok kevésbé népszerűek, mint a BODIPY színezékek, annak ellenére, hogy nagyobb hullámhosszon abszorbeálnak és fluoreszkálnak, vörös eltolódásúak a BODIPY-khez képest (90-100 nm) [4]. Elektron-szegény szerkezetek, alacsony HOMO és LUMO szintekkel, kis tiltott sávval és látható vörös, vagy közeli infravörös spektrumban érvényesülő optikai tulajdonságokkal rendelkeznek [5]. Abszorpciós sávjuk a közeli infravörös spektrumig terjed (300-600 nm között), és a 660-700 nm közötti vörös sávban sugároznak 40%-ot meghaladó kvantum hatásfokkal [6].

A BODIPY vázon levő elektronakceptor csoportok eltérő hatással vannak a fotofizikai tulajdonságokra. Például a nitril csoport bevezetése 8-as pozícióba (1. ábra) vöröseltolódáshoz vezet; a 2-es, 6-os pozícióban a

nitril vagy bróm szubsztituens kisebb hatással van az abszorpció és emisszió hullámhosszra, viszont a kvantum hatásfokot jelentősen befolyásolja. Általában a 8-as pozícióba elektron donor szubsztituens bevezetése nem befolyásolja annyira a fotofizikai tulajdonságokat, míg a 2-es és 6-os pozíciók szubsztitúciója térkitöltő donor funkció csoporttal jelentős vöröseltolódást eredményez, minél kiterjedtebb konjugációt alakít ki a bevezetett szubsztituens, annál erősebbet.



1. ábra
A BODIPY és aza-BODIPY váz

Az aza-dipirrometének 1, 3, 5 és 7-es pozíciókban proximális (α -szubsztituált) és disztális (β -szubsztituált) aril csoportokat tartalmazhat. Ha mindkét proximális aromás csoporton donor atom van, a vegyület négyfogú ligandummá válik ^[7]. A 2-es, 6-os pozíciók elektrofil támadásra alkalmasak, megvalósítható többek között halogénezés, szulfonálás, nitrálás, Vilsmeier-Haack formilezés, vagy palládium-katalizált szén-hidrogén aktiválás ^[8].

2. AZA-BODIPY FESTÉKEK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS FUNKCIONALIZÁLÁSA

2.1. Előállítás

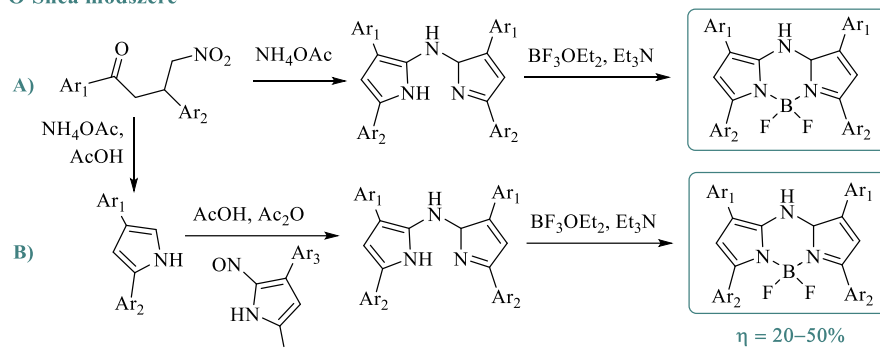
Az aza-BODIPY-k előállítására három általános eljárásról számolnak be (2. ábra).

Elsőként O'Shea és kutatócsoportja írtak le szimmetrikusan és nem szimmetrikusan funkcionizált aza-BODIPY-k előállítását lehetővé tevő módszert ^[3]. A kalkonok nitro-metán adduktjait alakítják ki, reagáltatva ammónium-sóval, majd komplexálva bórtrifluoriddal szimmetrikus aza-dipirrometénekhez jutnak. A módszer előnye, hogy egyszerű, és enyhe reakciókörülmények között véghezvihető; hátránya viszont, hogy a globális konverzió elég alacsony (20–50%).

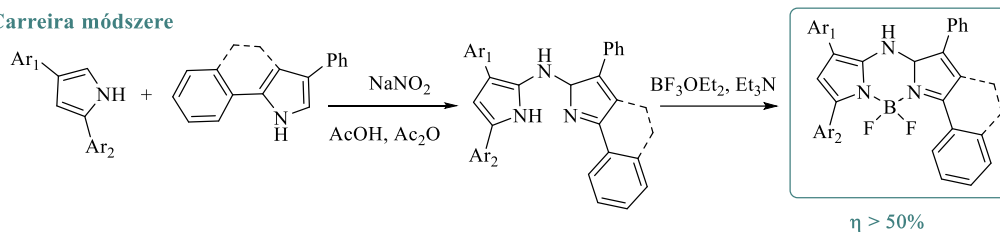
Carreira és munkatársai szubsztituált pirrolszármazékok közvetlen ciklizációját valósították meg. Ezzel a módszerrel nagyobb globális termelést (>50%) tudtak elérni, és kondenzált pirrol vegyületek felhasználása is lehetővé vált, kiterjedtebb konjugációt eredményezve.

Lukyanets és kutatócsoportja egy harmadik eljárásról számoltak be, amelyben ftalonitril és aril-magnéziumbromid közötti Grignard-reakcióval, majd ezt követő komplexálással állítottak elő főként szimmetrikus aza-BODIPY-ket (10–30%) ^[1].

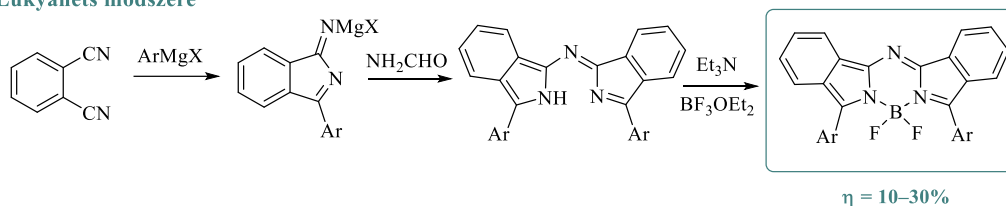
O'Shea módszere



Carreira módszere



Lukyanets módszere



2. ábra
Aza-BODIPY váz szintézise

3. KUTATÓMUNKA KIVITELEZÉSE, EREDMÉNYEK KIÉRTÉKELÉSE

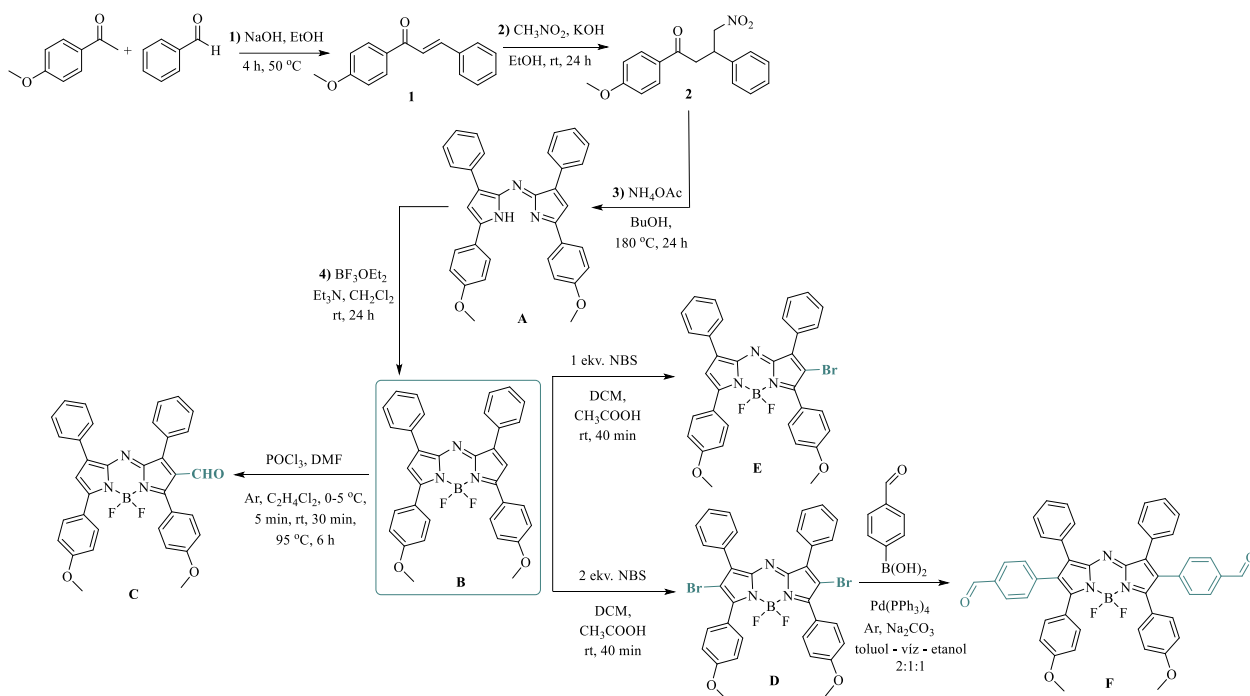
3.1. A vegyületek szintézise

Az alapvegyületet négy lépéses reakciósorozattal állítottuk elő (4. ábra). 1) A kalkont 4-metoxi-acetofenon és benzaldehid Claisen-Schmidt kondenzációjával valósítottuk meg (92%), amelyet 2) nitrometán Michael-addíciója követett (46%). A 3)-as gyűrűzárási lépésben a kiinduló vegyület ammónium-acetáttal butanolban reflux alatt főztük 24 órán keresztül, kék színű szilárd termék keletkezett 36%-os hatásfokkal. A 4)-es lépés a komplexképzés volt, amely bór-trifluorid-eterát hozzáadagolásával valósult meg argon atmoszférában, diklórmétán és trietil-amin elegyében. A fémes csillogású zöld aza-BODIPY vegyület magas termeléssel (89–92%) volt kinyerhető.

Az aza-BODIPY váz kialakításával lehetővé vált különböző funkciós csoportok bevitele a 2-es, 6-os pozíciókba, illetve a fotofizikai tulajdonságokra gyakorolt hatásának tanulmányozása.

A C vegyület előállítását Vilsmeier-Haack formilezési reakcióval valósult meg. A formilező ágensek hozzáadása argon atmoszférában valósult meg, jégfürdővel ellátott gömblombikban. A reakcióelegyhez 30 perc kevertetés után adagoltuk hozzá a kiinduló aza-dipirrometén komplexet 1,2-diklóretánban feloldva, majd hat órán keresztül 95 °C-on kevertettük, és feldolgozást követően közepes hatásfokkal izoláltuk a terméket.

A D és E bromidokat hasonló módszerrel állítottuk elő. A kiinduló anyagot diklórmétán és ecetsav elegyében oldottuk, amelyhez N-bróm-szukcinimidet (NBS) adagoltunk, és kevertettük a reakció végbemenetelig. Vékonyréteg-kromatográfiai vizsgálat alapján a kiinduló anyag mindkét esetben 40 perc után elfogyott. A D dibromozott vegyület esetében 2 ekvivalens, míg az E vegyület esetében 1 ekvivalens NBS került a reakcióelegybe. A termékeket magas termeléssel tudtuk izolálni, és további tisztítás nélkül felhasználtuk a további reakciókban.

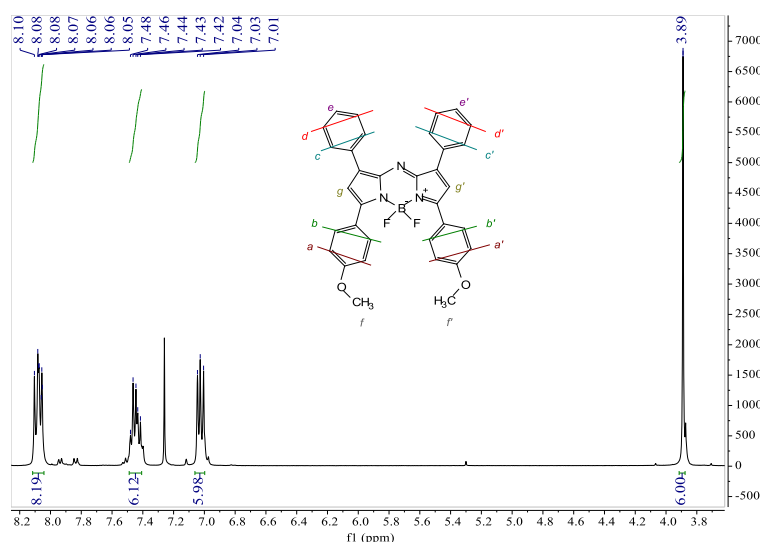


4. ábra
Aza-BODIPY váz funkcionálizálása

Az **F** származék előállítását a **D** vegyület 4-formil-fenil-boronsavval való Suzuki-keresztkapcsolásával valósítottuk meg tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium (0) katalizátor (Pd(PPh₃)₄) jelenlétében toluol – víz – etanol elegyben. Argon atmoszférában dolgoztunk, mivel a katalizátorkomplex levegőre érzékeny. A nyers-terméket oszlopkromatográfiai eljárással tisztítottuk.

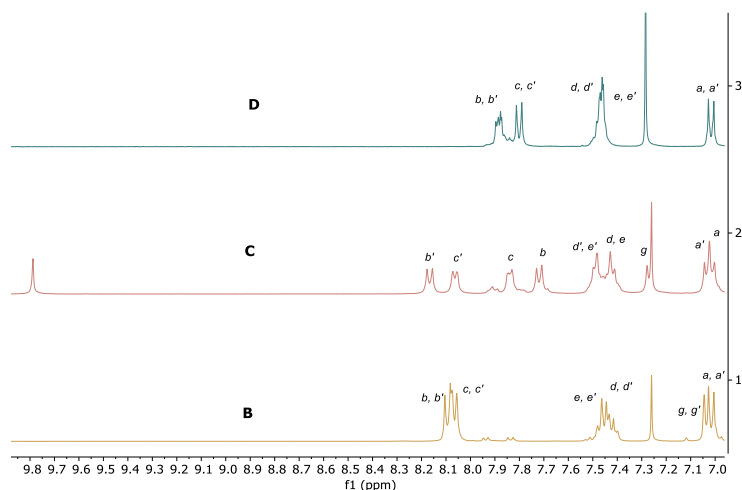
3.2. A vegyületek szerkezetének és fotofizikai tulajdonságainak a vizsgálata

Az előállított vegyületek szerkezetvizsgálata NMR, mono-, és kétdimenziós (¹H, ¹³C, COSY, HMQC), FT-IR, UV-Vis, fluoreszcencia- illetve tömegspektroszkópiás (HRMS) módszerekkel történt. Az **B** vegyület ¹H-NMR spektrumában (5. ábra), a metoxi csoport protonjai (f, f') 3,89 ppm-nél szingletként jelennek meg a spektrumban. A metoxi csoport elektronküldő jellegének köszönhetően az aromás protonok közül az a, a' protonok a legárnyékoltabbak, 7,01–7,04 ppm között adnak jelet. A pirrolikus protonok jelei 7 ppm körül szinglet jelet adnak, a mi esetünkben a g, g' szingletje átfedődik az a, a' aromás protonok dublettjével, amely tripletthez hasonló jelet eredményez. 7,42–7,48 ppm között adnak jelet a monoszubsztituált fenil csoportok protonjai (d, d' és e, e'). A pirrolikus gyűrűkhöz közelebbi protonok az aril gyűrűkön szintén a szakirodalomnak megfelelő eltolódásúak (8,05 – 8,10 ppm között), a kiterjedt konjugáció miatt kevésbé árnyékoltak, és nagyobb eltolódásoknál jelennek meg.



5. ábra
A **B** vegyület $^1\text{H-NMR}$ spektruma (400 MHz, CDCl_3)

A vizsgált aza-BODIPY-k esetében hasonló $^1\text{H-NMR}$ spektrumot kapunk: a formil analóg esetén (**C**) a pirrolikus proton a 6-os pozícióban 7,28 ppm-nél jelentkezik. Mivel nem szimmetrikus származékról van szó, ebben az esetben jól elkülönülnek a fenil csoportok jelei (6 ábra). Az a, a' protonok ebben az esetben két külön dublett jelet adnak, amelyek egymásra tevődnek. A karbonil proton 9,8 ppm-nél szinglet jelet ad. A (**D**) dibrom-származék esetén nincs jele pirrolikus protonnak, amely a reakció sikeres végbemenetelét igazolja.



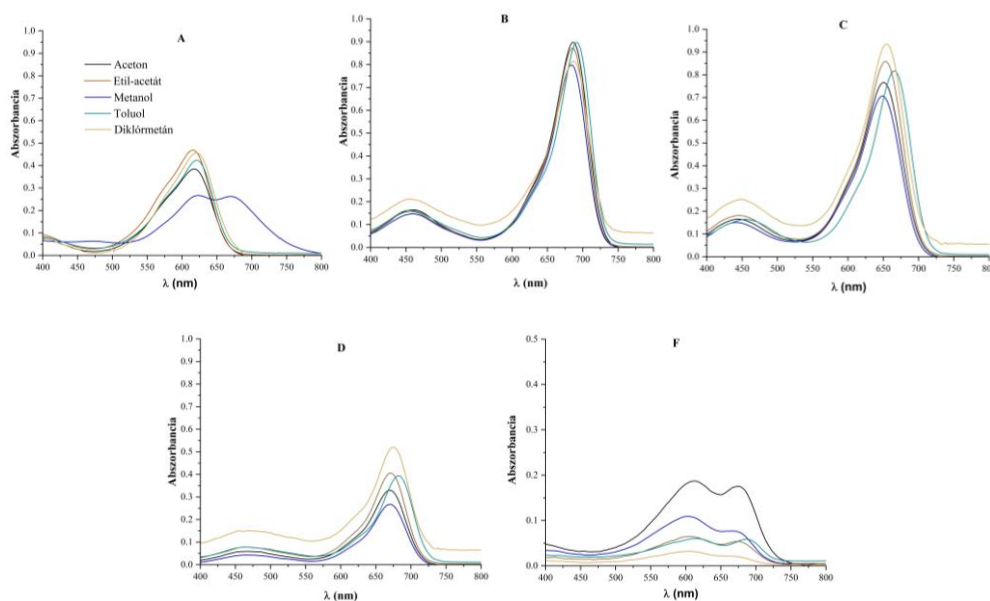
6. ábra
A **B**, **C**, **D** vegyületek $^1\text{H-NMR}$ spektrumainak összehasonlítása (400 MHz, CDCl_3)

3.3. Fotofizikai tulajdonságok vizsgálata

Az **A–F** vegyületek UV-VIS abszorpciós spektrumát diklórmetán ($6 \cdot 10^{-6}$ M) oldatban vizsgáltuk (1. táblázat). Az UV-tartományban (310 és 318 nm között) a $\pi \rightarrow \pi^*$ átmenetre jellemző elnyelési csúcs jelenik meg az **A**, **B**, **C**, **E** vegyületek esetében. Az aza-BODIPY származékok jellegzetes abszorpciós sávja látható tartományban, 654 és 679 nm között található. A ligandumhoz (**A**) viszonyítva a bórdifluorid-komplex (**B**) abszorpciós maximuma 66 nm-es vöröseltolódással jelentkezik.

A 2-es, 6-os pozícióban funkcionáliszt analógok (**C**, **D**, **E**) az alapkomplexhez képest kismértékű hipsochróm eltolódással jelentek meg. A 4-formil-fenil csoportok bevétele a 2-es, 6-os pozíciókba (**F**) 3 nm-es batokróm eltolódást eredményezett a **D** dibrom-származékhoz képest, viszont a **B** alapkomplexhez képest 8

nm-es kékeltolódással jellemezte. A vegyületek abszorpciós spektrumát különböző polaritású oldószerben vizsgáltuk (7. ábra). Az **A**, **B**, **C**, **E** vegyületek esetében metanolban volt legkisebb intenzitása az elnyelési csúcsnak. A **C** és **D** vegyület esetében adott koncentráció mellett a diklórmetánban felvett spektrumhoz viszonyítva a többi szolvensben hipokróm eltolódást észleltünk.



7. ábra

Az **A**, **B**, **C**, **D**, **F** polimetilén származékok UV-Vis spektrumai különböző oldószerekben ($6 \cdot 10^{-6}$ M)

A szolvens polaritás hatására nem volt számottevő a batokróm eltolódás, csak toluolban volt észlelhető 8 – 10 nm-es vöröseltolódás diklórmetánhoz viszonyítva a **C**, **E**, **F** vegyületek esetében.

1. táblázat: Aza-BODIPY származékok abszorpciós maximuma diklórmetánban

Vegyület	λ_{absz} (nm)	ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$)	λ_{em} (nm)	Stokes-eltolódás (cm^{-1})
A	318/ 621	58095	–	–
B	313/460/ 687	94527	720	648
C	313/449/ 654	97638	700	1005
D	466/ 675	132823	711	750
E*	310/456/ 678	123283	–	–
F	611/ 679	26325	715	742

*fluoreszcens tulajdonsága nem volt vizsgálva

4. KÖVETKEZTETÉSEK

Négylépéses reakciósorozattal megvalósítottuk a **B** aza-BODIPY alapvegyület szintézisét. A 2-es, 6-os pozíciók funkcionálásával négy származékot (**C**, **D**, **E**, **F**) nyertünk. A nyert vegyületek szerkezetvizsgálatnak céljából 1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^{11}B -NMR és ^{19}F -NMR méréseket végeztünk. A fotofizikai tulajdonságok meghatározása érdekében felvettük az abszorpciós és fluoreszcenciás spektrumokat. A 2-es, 6-os pozíciók funkcionálása kismértékű kékeltolódáshoz vezetett. A használt oldószer polaritása nincs számottevő hatással az abszorpciós maximum eltolódására, az intenzitást viszont kis mértékben befolyásolja; a legnagyobb abszorbancia intenzitás diklórmetánban volt tapasztalható. A fluoreszcencia intenzitás a 2-es, 6-os pozíciókban szubsztituálatlan **B** vegyület esetében volt a legnagyobb.

5. IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] Shi Z., Han X., Hu W., Bai H., Peng B., Ji L., Fan Q., Li L., Huang W., Bioapplications of small molecule Aza-BODIPY: From rational structural design to: From vivo investigations, *Chemical Society Reviews*, **2020**, 49(21), 7533–7567.
- [2] Jokic T., Borisov S. M., Saf R., Nielsen D. A., Kühn M., Klimant I., Highly photostable near-infrared fluorescent pH indicators and sensors based on BF₂-chelated tetraarylazadipyrrromethene dyes, *Analytical Chemistry*, **2012**, 84(15), 6723–6730.
- [3] Killoran J., Allen L., Gallagher J. F., Gallagher W. M., O'Shea D. F., Synthesis of BF₂ chelates of tetraarylazadipyrrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behaviour., *Chem. Comm.*, **2002**, 317(17), 1862–1863.
- [4] Priefer R., Griffiths J. R., Ludwig J. N., Skelhorne-Gross G., Greene S. R., Synthesis of Aza-BODIPY Boron Difluoride PDT Agents to Promote Apoptosis in HeLa Cells, *Letters in Organic Chemistry*, **2011**, 8(6), 368–373.
- [5] Jiang R., Yang X., Wu D., Copper(II)-promoted oxidative C-H/C-H cross-coupling for rapid access to aza-BODIPY-indole derivatives with broad optical absorption, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2017**, 15(33), 6888–6891.
- [6] Amin A. N., El-Khouly M. E., Subbaiyan N. K., Zandler M. E., Fukuzumi S., D'souza F., A novel BF₂-chelated azadipyrrromethene–fullerene dyad: Synthesis, electrochemistry and photodynamics. *Chemical Communications*, **2012**. 48, 206–208.
- [7] Deligonul N., Gray T. G., Azadipyrrromethene complexes of d⁸ metal centers: Rhodium(I), iridium(I), palladium(II), and platinum(II), *Inorganic Chemistry*, **2013**, 52(22), 13048–13057.
- [8] Jiao L., Yu C., Li J., Wang Z., Wu M., Hao E., β-formyl-BODIPYs from the Vilsmeier-Haack reaction, *The Journal of Organic Chemistry*, **2009**, 74(19), 7525–7528.