

Synteza i właściwości spektralne nowych pochodnych azadipirometenu

mgr Aleksandra Pawska¹, dr Barbara Wicher², dr Michał Kryjewski¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

² Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

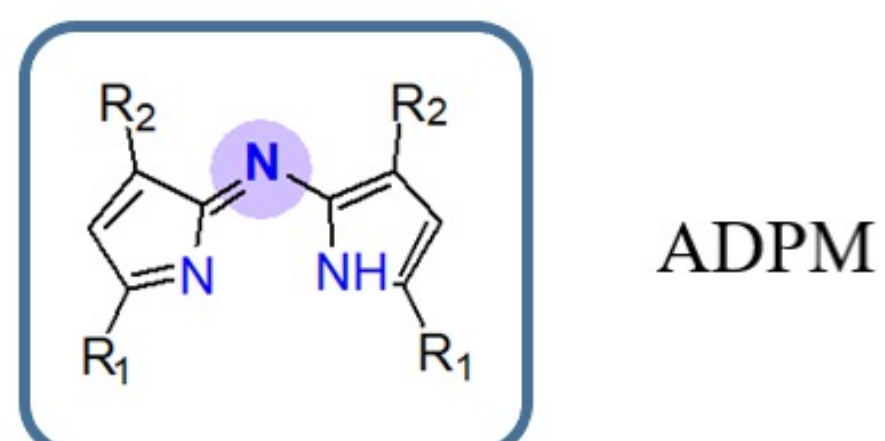
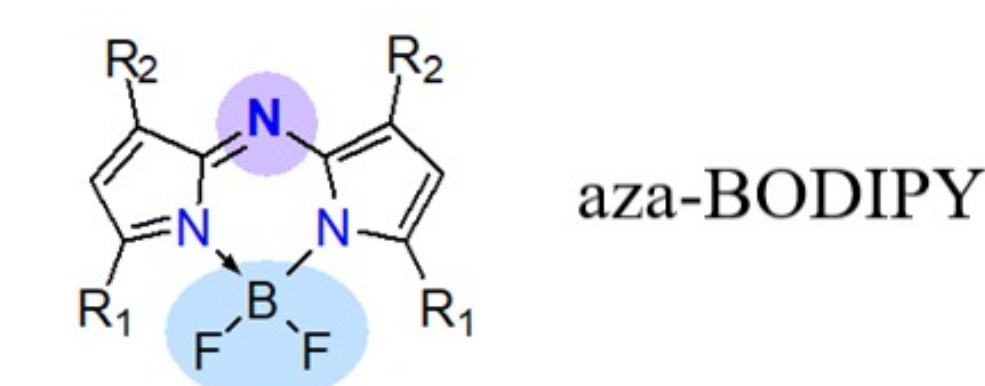
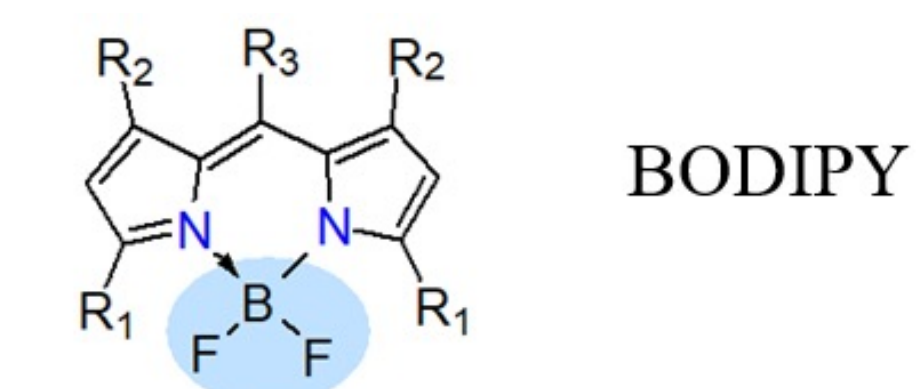
WPROWADZENIE

Azadipirometeny (ADPMs) są związkami intensywnie badanymi ze względu na ich właściwości spektralne. Charakteryzują się silną absorpcją w zakresie światła widzialnego i bliskiej podczerwieni. ADPM służą jako ligandy w reakcjach kompleksowania z BF_3 ,

tworząc aza-BODIPY.

Tworzą również kompleksy z różnymi kationami metali, takimi jak Zn, Co, Ni, Rh, Pt i Pd. Przyciągają uwagę ze względu na możliwość zastosowania w terapii fotodynamicznej (PDT), która jest obiecującą strategią terapeutyczną, szczególnie w leczeniu raka.

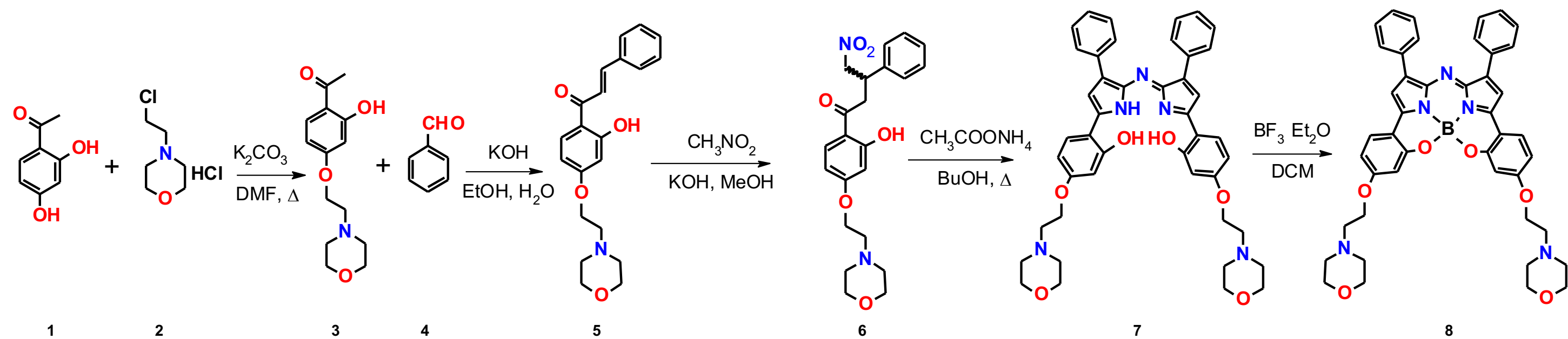
W PDT, fotouczulacz (PS) jest podawany pacjentowi, a po naświetleniu generuje reaktywne formy tlenu (ROS), niszczące komórki rakowe.



Ryc. 1. BODIPY, aza-BODIPY and ADPM

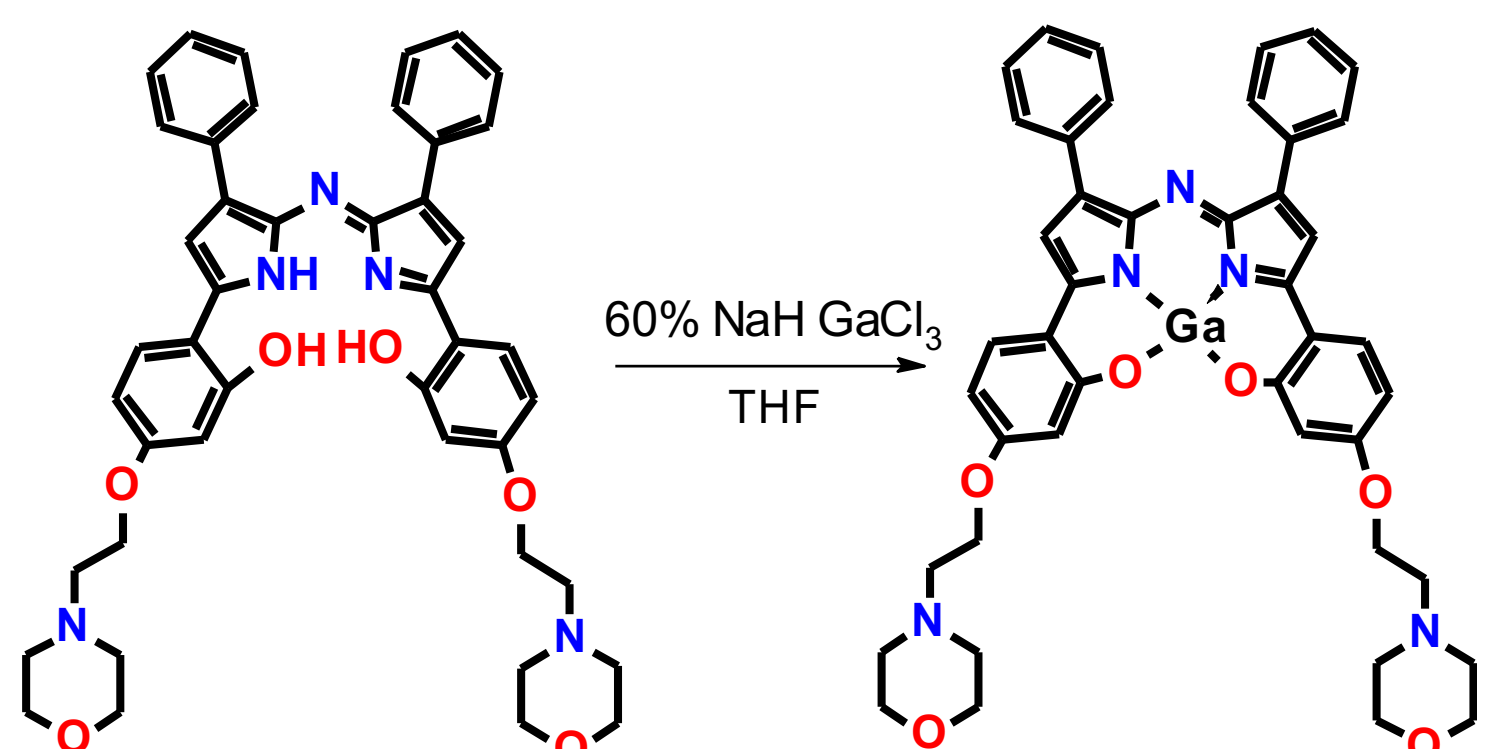
SYNTEZA

Syntezę rozpoczęto od reakcji alkirowania 2',4'-hydroksyaceto-fenonu (1) przy użyciu 4-(2-chloroetylo)morfoliny (2). Uzyskany związek 3 poddano reakcji kondensacji z benzaldehydem (4) otrzymując pochodną chalkonu (5). W reakcji addycji Michaela nitrometanu do chalkonu 5 otrzymano związek 6, który użyto do otrzymania pochodnej azadipirometenu 7. Azadipirometen 7 poddano reakcji z trifluorkiem boru, otrzymując docelowy związek z grupy aza-BODIPY 8.



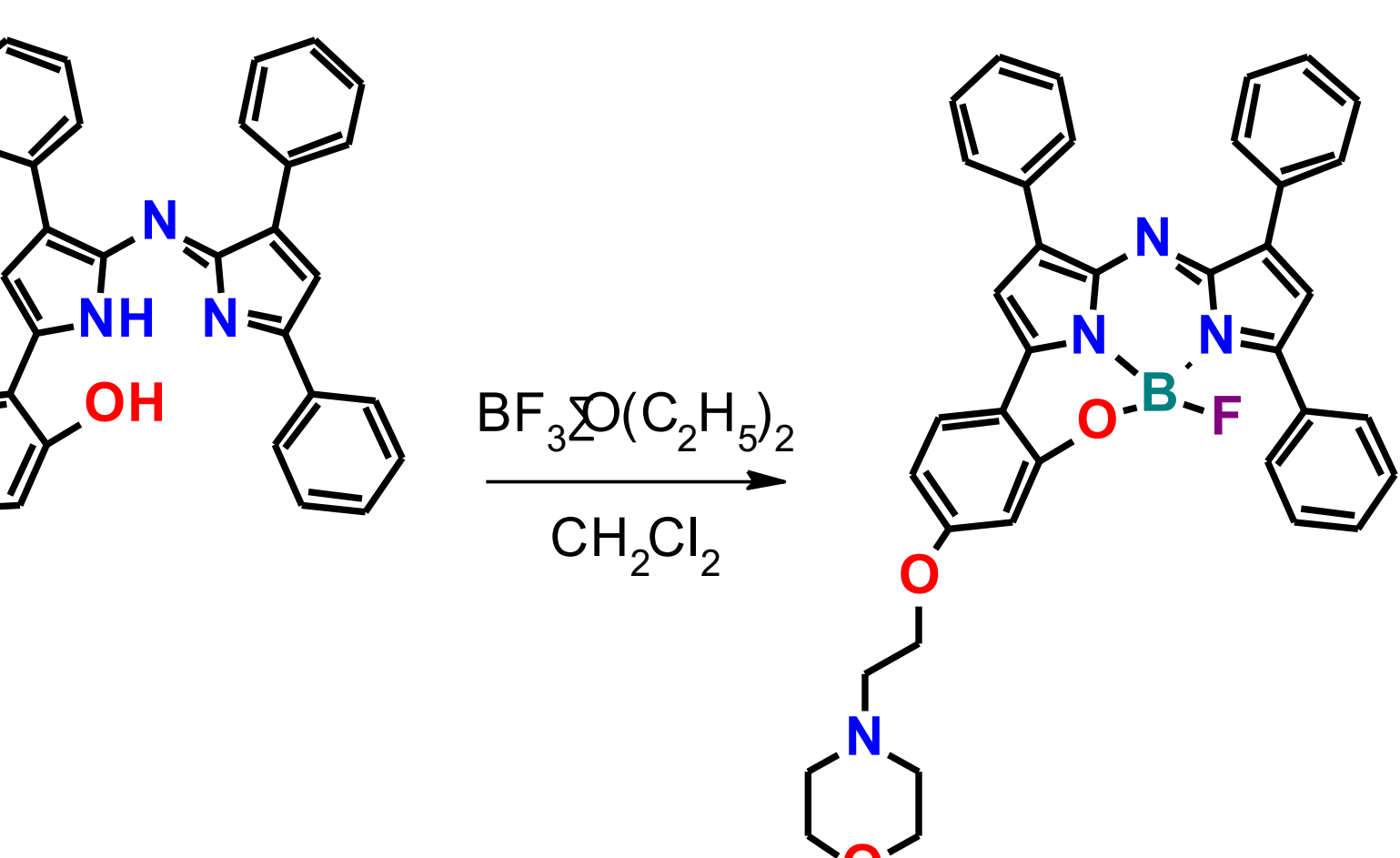
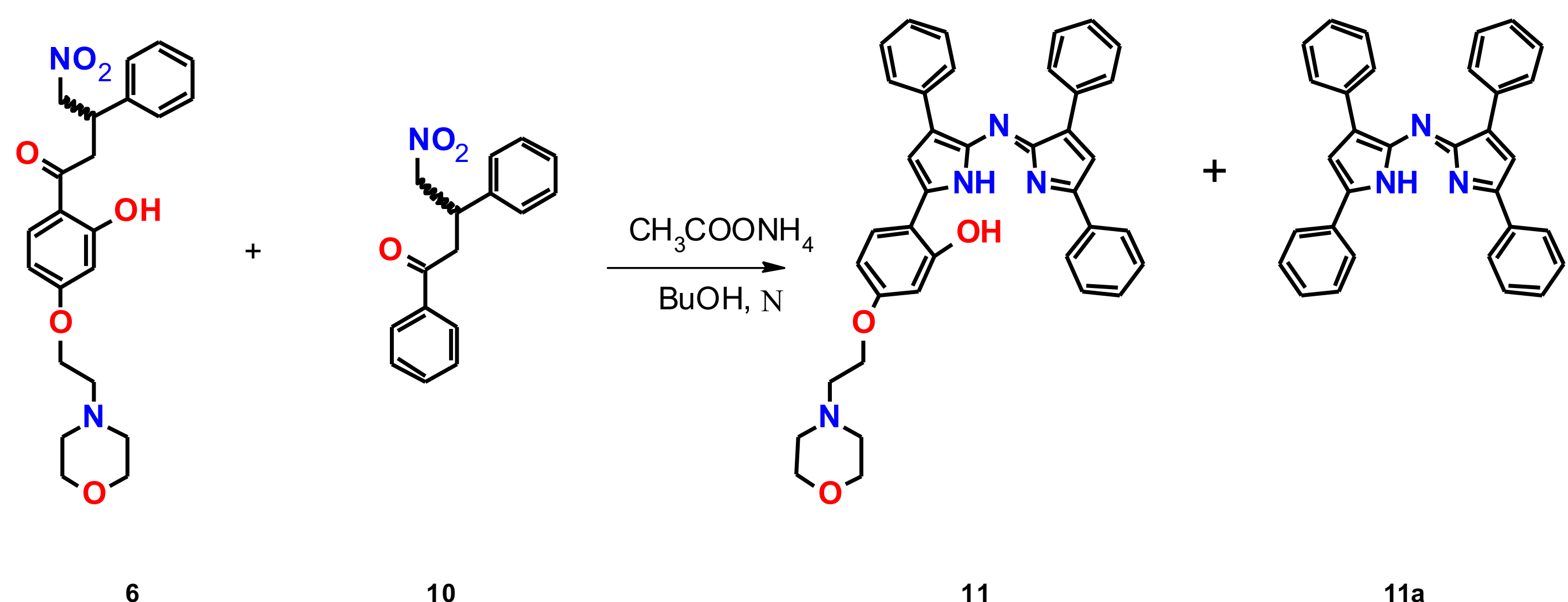
Ryc. 2. Schemat syntezy ADPM oraz aza-BODIPY

ADPM (7) poddano następnie reakcji z GaCl_3 otrzymując docelową galową pochodną (9).



Ryc. 3. Reakcja ADPM (7) z GaCl_3

Uzyskaną wcześniej (synteza ADPM (7)), w wyniku addycji Michaela pochodną 1,3-difenylobutan-1-olu (6) wykorzystano do otrzymania nowej pochodnej ADPM (11). Została ona poddana reakcji kondensacji z związkiem 10, znanym z literatury, w obecności octanu amonu, w wyniku czego otrzymano docelową pochodną ADPM oraz jako produkt uboczny niepodstawiony analog 11a. Związek 11 poddano kondensacji z BF_3 otrzymując pożądany związek z grupy aza-BODIPY.



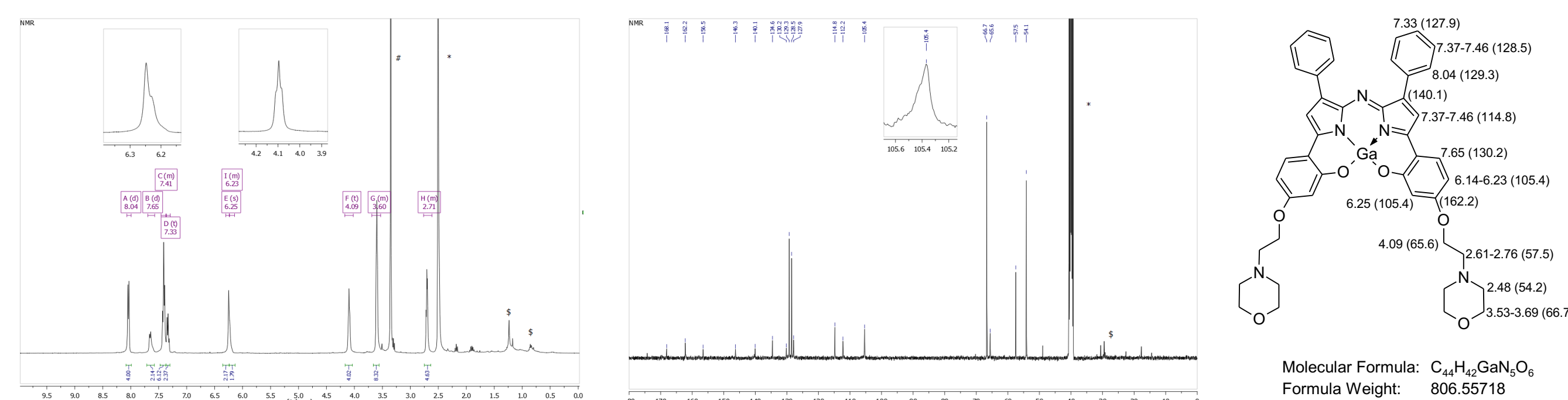
Ryc. 4. Synteza ADPM II (11) oraz aza-BODIPY II (12)

CEL BADAŃ

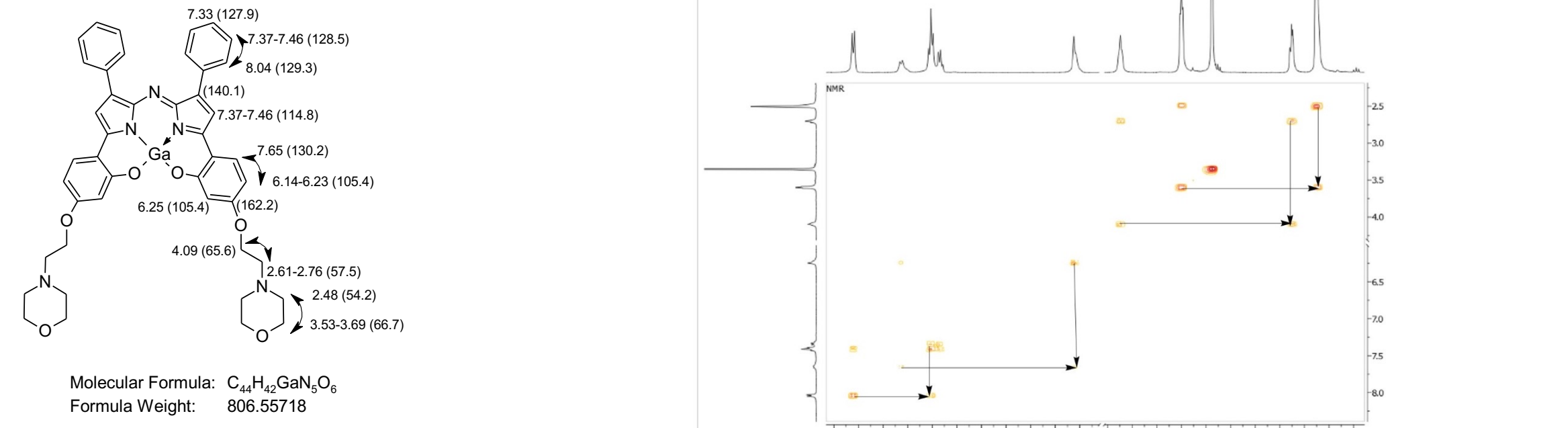
Celem badań było uzyskanie, w wyniku kilkietapowej syntezy, ADPM oraz pochodnych, zawierających grupy -OH w pozycjach *orto* podstawników proksymalnych. Następnie, w wyniku kompleksowania z użyciem BF_3 uzyskanie aza-BODIPY.

ANALIZA STRUKTURALNA

Tożsamość strukturalna wszystkich związków została potwierdzona z wykorzystaniem techniki NMR. Ponadto przeprowadzono też analizę 2D NMR (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H ROESY, ^1H - ^{13}C HSQC, oraz ^1H - ^{13}C HMBC).



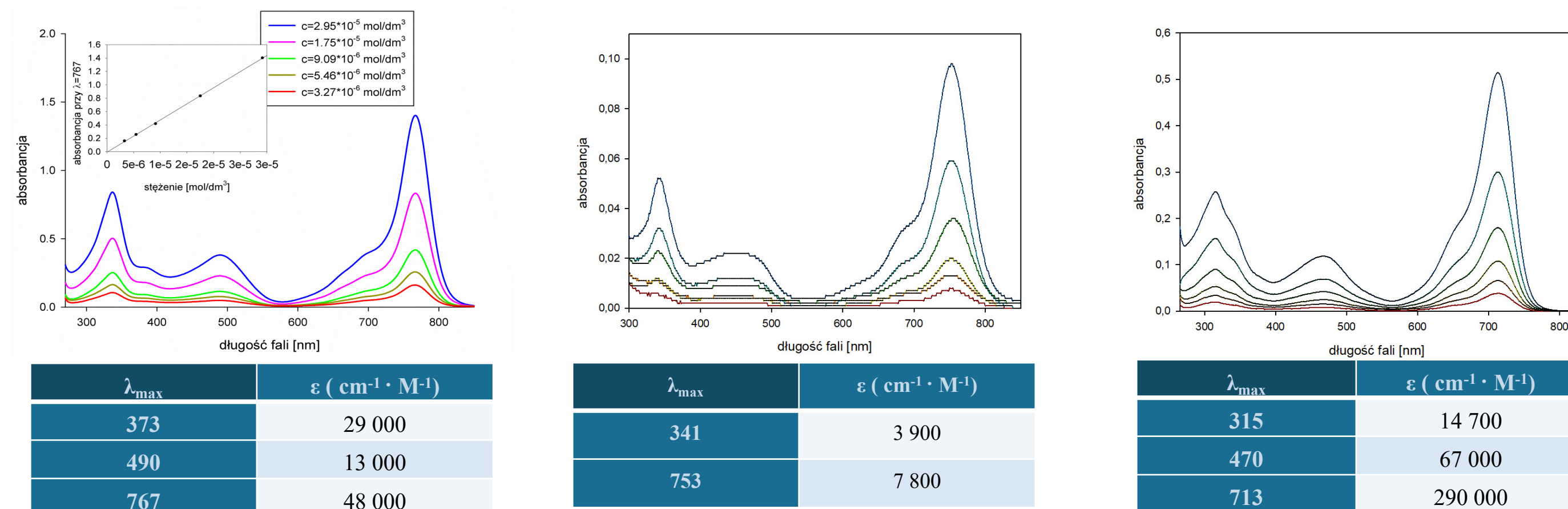
Ryc. 5. Analiza spektralna ^1H , ^{13}C związku 9



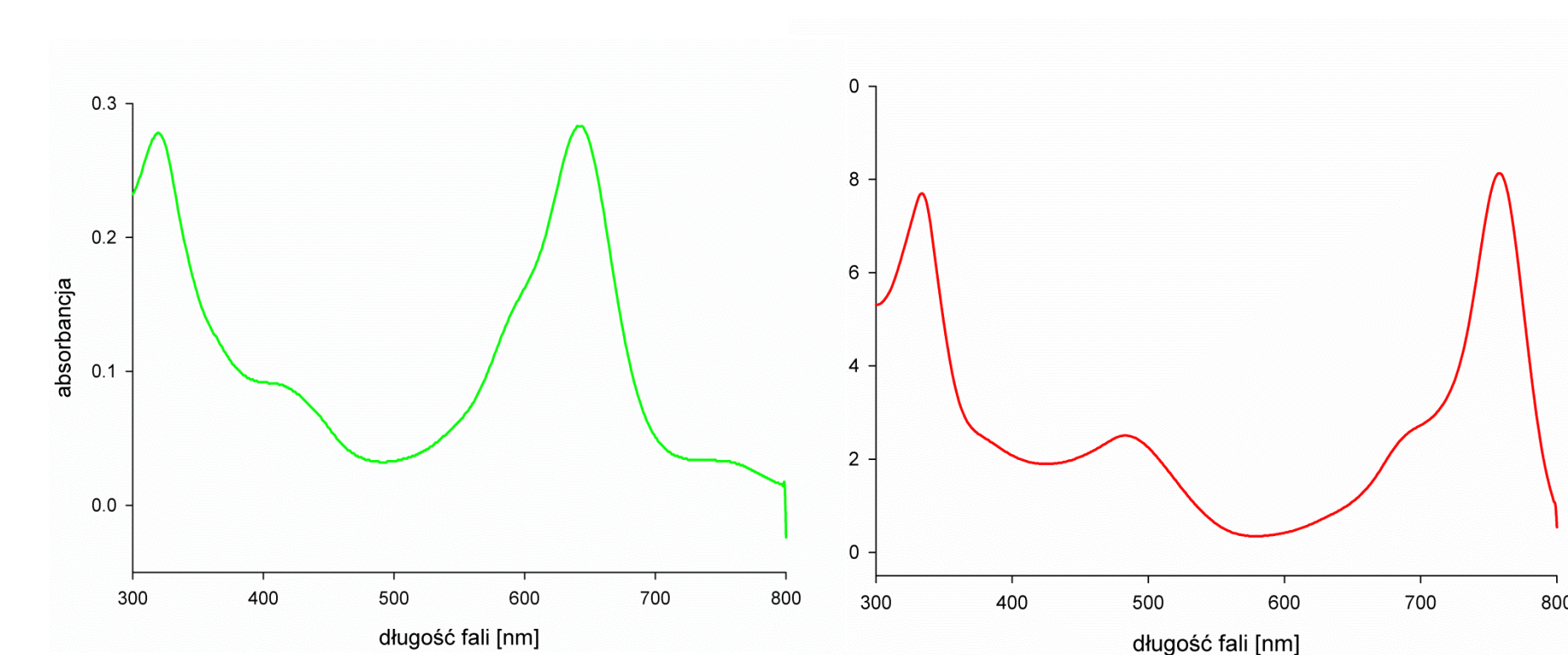
Ryc. 6. Analiza ^1H - ^1H COSY związku 9

WŁAŚCIWOŚCI SPEKTRALNE

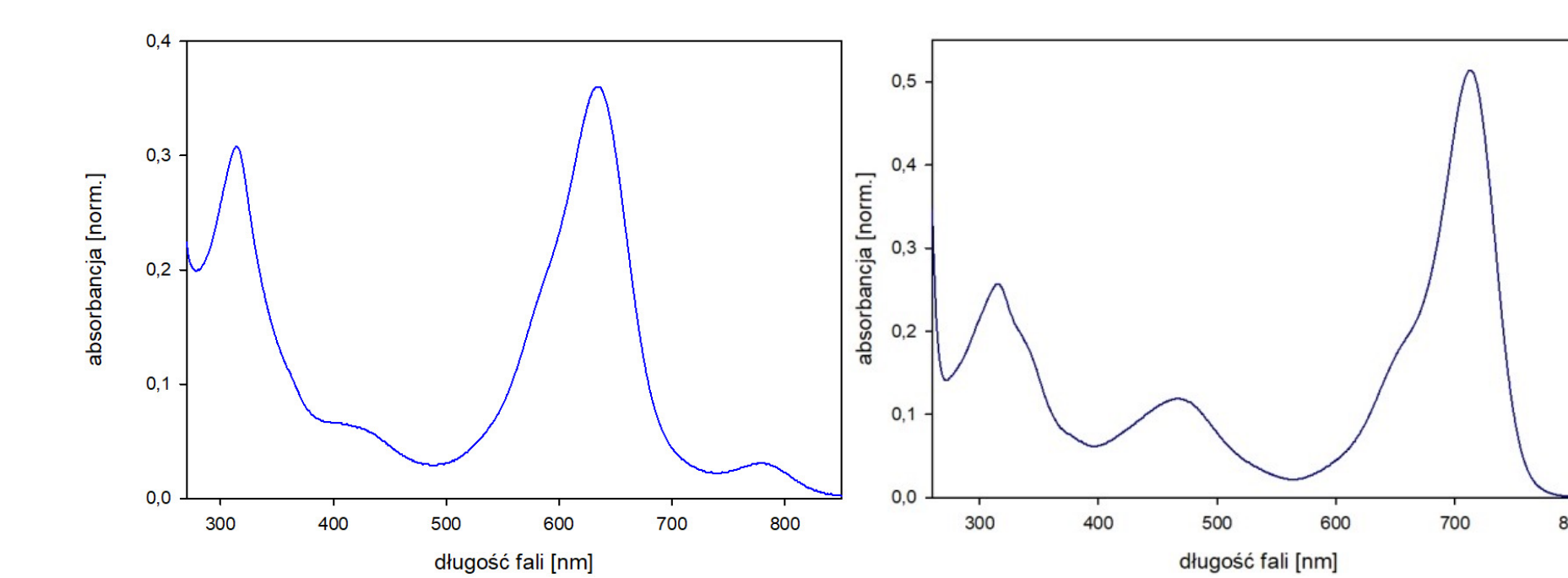
Dla związków 8, 9, 12 przeprowadzono weryfikację zgodności z prawem Lamberta-Beera dla serii rozcieńczeń.



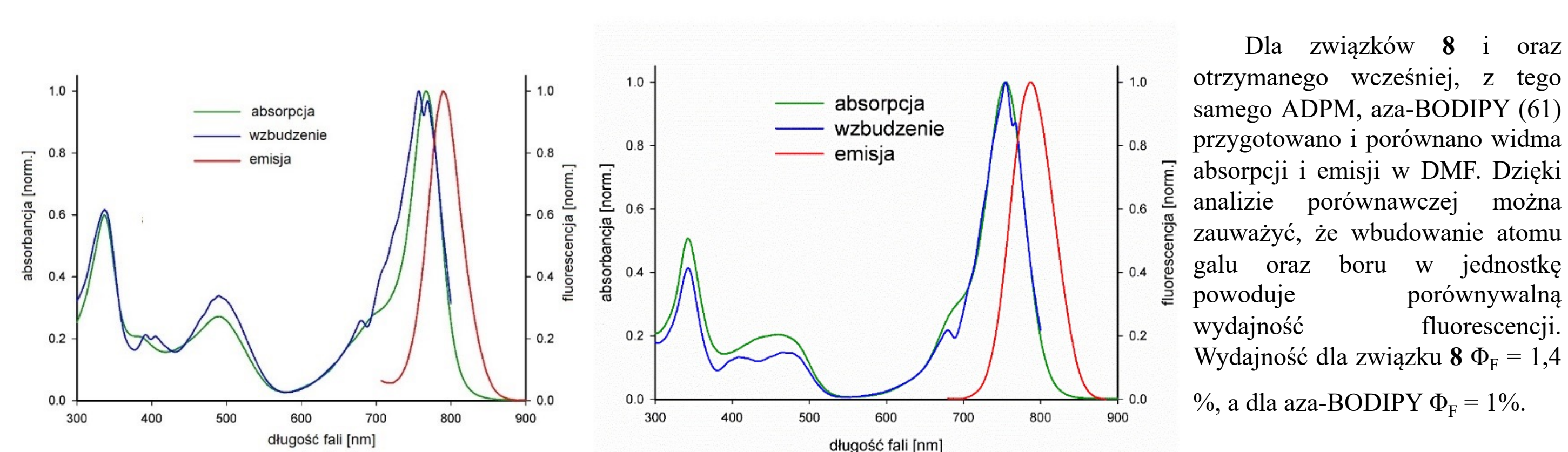
Ryc. 7. Widma UV-VIS dla różnych stężeń w DMF, dla związków 8, 9, 12



Ryc. 8. Widmo UV-VIS związków 7 i 8 w DCM



Ryc. 9. Widmo UV-VIS związków 11 i 12 w DMF



Ryc. 10. Widmo absorpcji i emisji dla związku 9 (po lewej stronie) oraz aza-BODIPY 8 (po prawej stronie).

Dla ADPM 7 i aza-BODIPY 8 oraz ADPM 11 i aza-BODIPY 12 przeprowadzono analizę porównawczą widm UV-VIS.

Wbudowanie atomu boru w jednostkę azadipirometenu powoduje silne, batochromowe przesunięcie długofalowego pasma absorpcji – dla 7 w DCM $\lambda_{\text{max}} = 642$ nm, natomiast dla związku 12 $\lambda_{\text{max}} = 758$ nm. Przesunięcie maksimum absorpcji związku 8 w rejon bliskiej podczerwieni jest korzystne z punktu widzenia potencjalnych zastosowań w terapii fotodynamicznej czy diagnostyce.

Maksimum absorpcji dla związku 11 w DMF występuje przy $\lambda_{\text{max}} = 634$ nm, natomiast dla związku 12 $\lambda_{\text{max}} = 713$ nm. Analogicznie batochromowe przesunięcie maksimum absorpcji w związku 12 spowodowane jest obecnością atomu boru i również jest korzystne z punktu widzenia potencjalnego.

Dla związków 8 i oraz otrzymanego wcześniej, z tego samego ADPM, aza-BODIPY (61) przygotowano i porównano widma absorpcji i emisji w DMF. Dzięki analizie porównawczej można zauważyć, że wbudowanie atomu galu oraz boru w jednostkę powoduje porównywalną wydajność fluorescencji. Wydajność dla związku 8 $\Phi_F = 1,4$ %, a dla aza-BODIPY $\Phi_F = 1$ %.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Awuah S.G., You Y. Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy. RSC Advances 2 (2012) 11169
- [2] Yuan G., O. Shea D.F. Azadipyrromethenes: from traditional dye chemistry to leading edge applications. Chem. Soc. Rev. 45 (2016) 3846.