含不同取代吲哚修饰的方酸菁衍生物的合成及光学性能的研究

张碧玮 袁展翔 徐建兴 籍少敏* 霍延平* 梁亮*

(广东工业大学轻工化工学院 广州 510006)

摘要 通过缩合反应合成了四个含不同取代吲哚修饰的方酸菁衍生物(SQ、DISQ、MeSQ、DIMEQ)。方酸菁衍生物是一种D-A-D构型的染料,由方酸与两个富电子基团通过共轭连接而成。化合物结构通过¹H NMR, ¹³C NMR和高分辨质谱进行表征。同时,对于它们的紫外-可见吸收、荧光发射、荧光量子产率、荧光寿命及单线态氧量子产率等光物理性质也做了研究。结果显示,在二氯甲烷溶液中, SQ、DISQ、MeSQ和DIMEQ的吸收波长在600~700 nm,发射波在620~800 nm,均在近红外区域。在应用方面,4个方酸菁衍生物敏化单线态氧性能被研究,其中DISQ获得最高的单线态氧量子产率(6%),是DIMEQ的2倍(3%),可能因为N-氢取代分子相比N-甲基取代分子,更有利于分子的系间窜跃。结合单晶结构和理论计算证明分子内N—H···O作用力有利于分子的系间窜跃,表明分子DISQ可以作为光动力治疗的潜在药物。

关键词 方酸菁衍生物; 三重态; 单线态氧; 系间窜跃

Synthesis and Optical Properties of Different Substituted-Indole-Modified Squaraine Derivatives

Zhang, Biwei Yuan, Zhanxiang Xu, Jianxing Ji, Shaomin*
Huo, Yanping* Liang, Liang*

(School of Chemicals Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006)

Abstract Four squaraine derivatives SQ, DISQ, MeSQ and DIMEQ with different substitution indole modifications were synthesized through condensation reaction. Squaraine derivative is one kind of D-A-D configuration dyes, which is formed by connecting squaraine with two electron-rich groups through conjugation. The squaraine derivatives were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and high resolution mass spectrometry. The photophysical properties of these squaraine derivatives were studied, such as UV-visible absorption, fluorescence emission, fluorescence quantum yield, fluorescence lifetimes, singlet oxygen quantum yields, and so on. The results showed that, SQ, DISQ, MeSQ and DIMEQ showed stronger absorption band at 600~700 nm and emission band at 620~800 nm in dichloromethane, which were in near-infrared filed. These four squaraine derivatives were used for singlet oxygen generation, and the highest singlet oxygen quantum yield (6%) was observed for DISQ, which is twice as high as that of DIMEQ (3%). It is proposed that iodine-substituted and N-hydrogen-substituted molecules are more conducive to intersystem crossing than N-methyl substituted molecules. In addition, It is confirmed that the intramolecular N—H···O force is beneficial to the intersystem crossing of molecules by combining single crystal structure and theoretical calculations. It showed that DISQ could be used as a potential drug for photodynamic therapy.

Keywords squaraine derivatives; triplet state; singlet oxygen; intersystem crossing

近年来,有机染料,特别是近红外有机染料的发展和得到了广泛的关注,它们被应用于光电子器件^[1]、化学/生物传感^[2-3]、生物探针^[4]及光动力治疗^[5-11]等领域的研究。与无机荧光材料相比,有机近红外染料因为其良好的光物理性能,应用前景更加广泛。通常,

它们的强吸收主要集中在远红光和近红外区(780~1100 nm),在生物样品的荧光检测中,可以避免蛋白质等的自身散射和荧光背景干扰;在肿瘤光动力治疗中,可以达到更深的组织穿透效果;在多种溶剂,特别是缓冲液中有很好的吸收和发射,有很强的光化学稳定性。常见

* Corresponding authors. E-mail: smji@gdut.edu.cn; yphuo@gdut.edu.cn; liangl@gdut.edu.cn

Received February 20, 2020; revised April 28, 2020; published online June 11, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21975053, 21975055).

国家自然科学基金(Nos. 21975053, 21975055)资助项目。

的近红外荧光染料可以分为以下几类: 菁染料^[12-15]、含四吡咯基团的近红外荧光染料^[16]、咕吨类荧光染料^[17]、噻嗪类和噁嗪类近红外荧光染料^[18]、二氟化硼-二吡咯甲烷荧光染料^[19-22]等。

方酸菁染料作为一类近红外菁染料, 自 1959 年 Cohen^[23]合成以来, 由于其独特的构型和优良的光化学稳定性, 在理论研究和实际应用中一直备受关注。方酸菁染料具有共振稳定的两性离子结构, 是由方酸与两个富电子部分缩合形成的供体-受体-供体(D-A-D)骨架结构^[24]。因此, 研究者们可以通过改变供体结构, 从而调节方酸菁染料的光学性能。

由于吡咯基团相对其他供电子基团, 其摩尔消光系数大、荧光性能良好、最大吸收波长可调谐范围大、分子平面性更强、易于合成并且有相对较高的稳定性^[25-26]; 此外, 吡咯中含有 N 元素, 可以进行支链修饰。因此, 我们设计合成了含不同取代吡咯修饰的 **SQ**、**DISQ**、**MeSQ** 和 **DIMeSQ** 四个方酸菁衍生物。如图 1 所示, 方酸菁衍生物通过在方酸母核 1,3-位引入吡咯结构, 形成 D-A-D 构型; 然后在吡咯结构上引入不同的碘取代、*N*-氢取代或 *N*-甲基取代, 对比重原子效应和分子内 N—H⋯O 作用力对分子系间窜跃的影响。通过测试发现, 所有化合物在二氯甲烷溶液中均具有强的近红外吸收性。此外, 通过单线态氧量子产率测试发现, 分子 **DISQ** 可获得最高的单线态氧量子产率。结合单晶结构解析和理论计算证明, 分子内 N—H⋯O 作用力更有利于分子的系间窜跃, 表明分子 **DISQ** 可以作为光动力治疗的潜在光敏剂。

1 结果与讨论

1.1 D-A-D 型方酸菁衍生物的结构设计与合成策略

对于有机光敏剂而言, 提高单线态氧产生效率的关键在于提高分子单重态至三重态的系间窜跃。而主要策略集中在以下两点: 第一, 引入重原子以增强光敏剂自旋-轨道耦合作用; 第二, 降低分子最低单重态(S_1)至最低三重态(T_1)之间的能级差(ΔE_{st})。如图 1 所示, 在分子设计方面, 由于吡咯基团相对其他供电子基团, 具有摩尔消光系数大、荧光性能良好、最大吸收波长可调谐范围大、分子平面性强、易于合成和较高的稳定性等优点^[25-26]; 而且, 吡咯中含有 N 元素, 可以进行支链修饰。因此, 向方酸母核的 1,3-位引入吡咯结构, 然后在吡咯结构上引入不同的碘取代、*N*-氢取代或 *N*-甲基取代得到 1,3-对称型的方酸菁衍生物。本工作分子设计的目的主要有两点: 第一, 通过在吡咯结构上引入碘元素, 可以形成重原子效应, 以增强光敏剂自旋-轨道耦合作用, 从而增大 $S_0 \rightarrow T_1$ 吸收跃迁和 $S_1 \rightarrow T_1$ 体系间窜跃的几率,

- (1) Synthesized D-A-D type indole-modified squaraine derivatives through condensation
- (2) Strong NIR-absorption in dichloromethane
- (3) The heavy element I modifies the molecule, which is good for intersystem crossing
- (4) Intramolecular N—H⋯O force is beneficial to intersystem crossing

图 1 方酸菁衍生物的分子设计、结构关系以及主要影响因素
Figure 1 Molecular design, structural relationship and main influencing factors of squaraine derivatives

即增加了 T_1 态粒子的布局数, 有利于促进分子系间窜跃; 第二, 在吡咯结构上引入 N—H 取代, 可以形成分子内 N—H⋯O 作用力, 有利于稳定分子中心受体结构, 造成电荷分离程度减小, 因而使 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁能级降低, 使其吸收带的最大吸收波长向长波方向移动, 有利于 S_1 态的形成, 从而促进了分子的系间窜跃。在分子合成策略方面, 如 Scheme 1 所示, 其主要步骤包括吡咯结构的构筑和与方酸连接两部分。第一部分吡咯结构的构筑主要包括三步: 第一步, 将不同取代苯胺与亚硝酸钠在酸性介质中进行重氮化反应, 生成重氮盐。再用还原剂氯化亚锡还原生成重氮苯磺酸盐, 经酸析, 生成苯胍盐酸盐。最后用碱液中和制得不同取代苯胍。第二步, 通过 Fischer 吡咯合成法, 将不同取代苯胍与等当量的酮, 在酸中加热、回流得到苯腈。其在酸催化下进行重排、消除氨, 从而得到吡咯化合物。第三步, 采用碘甲烷作为甲基化试剂得到甲基化吡咯。第二部分与方酸连接, 是以方酸和两倍物质的量的不同取代吡咯作为反应物, 正丁醇和甲苯作为反应溶剂, 在回流条件下, 用 Dean-stark 分水分离器分离出反应中生成的水。随着反应的不断进行, 反应溶液颜色逐渐变深, 反应完成时, 产物会在反应液中析出, 得到四个具有近红外吸收的含不同取代吡咯修饰的方酸菁衍生物(**SQ**、**DISQ**、**MeSQ**、**DIMeSQ**)。中间体 **2** 按照文献^[27]中的方法制备, 最终产物和中间体 **3**、**4** 按照文献^[28]中的方法制备, 最终产物通过核磁

共振与质谱进行表征。

图式 1 目标化合物 SQ、DISQ、MeSQ 和 DIMeSQ 的合成
Scheme 1 Synthesis of target compounds SQ、DISQ、MeSQ and DIMeSQ

1.2 紫外-可见吸收与荧光发射光谱研究

首先,我们对化合物的吸收和发射光谱进行了测试。通过吸收光谱(图 2a 和表 1)可以看出,所有化合物在 360 nm 处均有一个弱的吸收,这是典型的吡啶吸收谱带;在 525~720 nm 之间具有一个强吸收带,是典型的方酸菁染料吸收谱带。分子 SQ、DISQ、MeSQ 和 DIMeSQ 的最大吸收波长分别是 655、666、633 和 644 nm,所对应的摩尔消光系数分别为 2.13×10^5 、 1.80×10^5 、 1.80×10^5 和 $1.78 \times 10^5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$,由此可以证明所有化合物均具有强的近红外吸收性能。其中分子 DISQ 和 DIMeSQ 与分子 SQ 和 MeSQ 相比,最大吸收峰都红移了 11 nm,说明碘取代对激发态性能起到一定的调控作用,能促进吸收波长红移。分子 SQ 和 DISQ 与 MeSQ 和 DIMeSQ 相比,最大吸收峰也都红移了 22 nm,说明 N-氢取代相对于 N-甲基取代,由于分子内形成

N—H···O 作用力,稳定了分子受体 A;同时,密度泛函理论计算结果显示, N—H···O 作用增加了分子平面性,造成分子电荷分离程度减小,从而使 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁能级降低,吸收带的最大吸收波长向长波方向移动。由此可见, N-氢取代或碘取代均能明显促进吸收波长红移,有益于分子对光的捕获。

图 2 分子在二氯甲烷中的(a)紫外-可见吸收光谱与(b)荧光发射光谱

Figure 2 (a) UV-Vis absorption spectra and (b) fluorescence emission spectra of compounds in dichloromethane
 $c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

从它们的荧光发射光谱来看(图 2b),所有化合物的荧光发射光谱都有相似的形状,而且发射波谱与吸收波谱呈镜像关系,它们均具有较小的 Stokes 位移,分别是 25、30、26 和 20 nm,这说明光激发过程中,分子结构变化是可以忽略的。其中分子 DISQ 与 SQ 相比最大发射峰红移了 16 nm,分子 DIMeSQ 与 MeSQ 相比最大发射峰红移了 5 nm,说明碘取代能对基态作用,使发射波长红移。分子 SQ 相对 MeSQ 最大发射峰红移了 21 nm,分子 DISQ 相对 DIMeSQ 最大发射峰红移了 32 nm,同

表 1 化合物的基本光物理性能
Table 1 Photophysical parameters of compounds

Compd.	$\lambda_{\text{abs}}^a/\text{nm}$	$\lambda_{\text{abs}}^b/\text{nm}$	$\Delta\nu^c/(\text{nm}/\text{cm}^{-1})$	$\varepsilon^d/(10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$	$\Phi_f^e/\%$	τ^f/ns	$\Phi_{\Delta}^g/\%$
SQ	360, 655	680	25/561	2.13	42	3.44	4
DISQ	363, 666	696	30/647	1.80	23	1.12	6
MeSQ	361, 633	659	26/623	1.80	50	3.75	2
DIMeSQ	361, 644	664	20/467	1.78	31	1.46	3

^a The maximum absorption wavelength; ^b the maximum emission wavelength; ^c Stokes shift; ^d molar extinction coefficient; ^e fluorescence quantum yield; ^f fluorescence lifetime; ^g singlet oxygen quantum yield.

样说明由于氢键的作用, 使激发态和基态溶剂重组很小, 即分子在溶液中容易形成聚集态, 意味着分子 $S_1 \rightarrow S_0$ 过程中, 溶剂的驰豫时间较长, 分子基态能级不稳定性增加, 从而表现出发射光谱的红移. 因此, *N*-氢取代或碘取代均能明显促进发射光谱红移.

1.3 荧光量子产率 Φ_f 与荧光寿命 τ

荧光量子产率 Φ_f 与荧光寿命 τ 测试结果均见表 1 所示, 分子 SQ、DISQ、MeSQ 和 DIMeSQ 的荧光量子产率 Φ_f 在 20%~50% 之间, 分别是 42%、23%、50% 和 31%. 其中分子 DISQ 与 SQ 相比荧光量子产率 Φ_f 降低了 19%, DIMeSQ 与 MeSQ 相比荧光量子产率 Φ_f 降低了 19%, 说明碘取代对荧光量子产率 Φ_f 的影响很大, 表明碘取代有利于方酸分子的系间窜跃. 分子 SQ 和 DISQ 相对分子 MeSQ 和 DIMeSQ, 荧光量子产率 Φ_f 均降低了 8%, 说明由于氢键作用的影响, 荧光量子产率 Φ_f 减小. 证明碘取代和 *N*-氢取代分子相比 *N*-甲基取代分子更有利于分子的系间窜跃.

通过测试荧光寿命(图 3)可以得到, 分子 SQ、DISQ、MeSQ 和 DIMeSQ 的荧光寿命 τ 分别为 3.44、1.12、3.75 和 1.46 ns. 分子 SQ 对比 DISQ 荧光寿命 τ 长了 2.32 ns, 分子 MeSQ 对比 DIMeSQ 荧光寿命 τ 长了 2.29 ns, 这与荧光量子产率测试结果相对应, 进一步证明了, 碘取代有利于增大方酸分子的 $S_0 \rightarrow T_1$ 吸收跃迁和 $S_1 \rightarrow T_1$ 体系间窜跃的几率.

1.4 敏化单线态氧

众所周知, 三重态光敏剂可以敏化氧气产生单线态氧, 从而杀死癌细胞或肿瘤组织^[5-11]. 我们利用 1,3-二苯基异苯并呋喃作为单线态氧捕获剂, 测试了分子 SQ、DISQ、MeSQ 和 DIMeSQ 的敏化单线态氧能力(图 4). 测试发现, 分子 DISQ 随着光照时间的增加, 1,3-二苯基异苯并呋喃 415 nm 处的吸光度降低最为明显. 通过公式计算出它们在二氯甲烷溶液中的单线态氧量子产率 Φ_{Δ} 分别为 4%、6%、2% 和 3%. 分子 DISQ 和 DIMeSQ 与分子 SQ 和 MeSQ 相比, 单线态氧量子产率 Φ_{Δ} 分别提高了 2% 和 1%. 进一步暗示碘取代增强了方酸分子自旋-轨道耦合作用, 从而增大了 $S_0 \rightarrow T_1$ 吸收跃迁和 $S_1 \rightarrow$

T_1 体系间窜跃的几率, 即增加了 T_1 态粒子的布局数, 有

图 3 分子在二氯甲烷中的荧光寿命图

Figure 3 Fluorescence lifetime spectrum of the compounds in dichloromethane

$$c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$$

利于促进分子系间窜跃. 其中分子 DISQ 的单线态氧量子产率是 DIMeSQ 的 2 倍, 可能由于分子内 $N-H\cdots O$ 和重元素碘共同作用的结果. 通过对比 Danaboyina 等^[29]文献中报道的苯修饰-方酸化合物的单线态氧量子产率($<0.1\%$), 进一步说明我们分子设计的方法是可行的. 我们考虑在之后的研究中, 对分子 DISQ 进行进一步肿瘤靶向基团修饰, 并且采用纳秒瞬态吸收光谱进行三重态寿命测试和飞秒瞬态吸收光谱测试能量转化过程, 确定分子 DISQ 可以作为光动力治疗的潜在药物.

1.5 晶体结构的描述

单晶 X 射线衍射数据表明, 化合物 DISQ 为中性, 属于单斜晶系, 空间群是 $P2_1$ 、 $Z=2$, 晶体结构参数列于表 2(数据存于英国剑桥数据中心, CCDC 号为 1973449). 从图 5、图 6 可知, 化合物 DISQ 的分子结构中心轴对称, 且接近理想平面形结构. 其中分子内 $N-H\cdots O$ 距离为 0.189 nm, 与高斯计算结果, 分子 SQ 和 DISQ 分子内 $N-H\cdots O$ 距离 0.177 nm 相近, 进一步证明分子内存在 $N-H\cdots O$ 作用力, 这与理论计算和测试结果一致.

图 4 分子 SQ (a), DISQ (b), MeSQ (c) 和 DIMeSQ (d) 在二氯甲烷中吸收光谱随时间变化

Figure 4 Absorption spectrum changes over time of molecules SQ (a), DISQ (b), MeSQ (c) and DIMeSQ (d) in dichloromethane $c = 1.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

图 5 化合物 DISQ 的晶胞结构

Figure 5 Molecular structure of compound DISQ

图 6 化合物 DISQ 的 N—H···O 作用力(白色虚线)的二维图形

Figure 6 Two-dimensional graph of the N—H···O force (white dotted line) of the compound DISQ

1.6 理论计算

首先, 通过密度泛函理论计算, 对化合物 SQ、DISQ、MeSQ 和 DIMeSQ 的构型进行了研究, 发现 4 个化合物都近似平面结构, 如图 7 所示. 其中分子 SQ

图 7 (a) SQ, (b) DISQ, (c) MeSQ 和 (d) DIMeSQ 分子的优化结构

Figure 7 Optimized structures of (a) SQ, (b) DISQ, (c) MeSQ, and (d) DIMeSQ

表 2 化合物 **DISQ** 的 X 射线衍射数据
Table 2 X ray diffraction data for compound **DISQ**

Empirical formula	C ₂₆ H ₂₂ I ₂ N ₂ O ₂
Formula weight	648.25
Temperature/K	293(2)
Crystal system	triclinic
Space group	<i>P</i> -1
<i>a</i> /nm	0.98488(9)
<i>b</i> /nm	0.98904(10)
<i>c</i> /nm	1.46689(17)
$\alpha/^\circ$	73.786(10)
$\beta/^\circ$	77.375(9)
$\gamma/^\circ$	63.135(10)
Volume/nm ³	1.2168(2)
<i>Z</i>	2
$\rho_{\text{calcd}}/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	1.769
μ/mm^{-1}	2.610
<i>F</i> (000)	628.0
Crystal size/mm ³	0.12×0.11×0.1
Radiation	Mo K α ($\lambda=0.71073$ nm)
2 θ range for data collection/ $^\circ$	4.664 to 49.998
Index ranges	$-11\leq h\leq 8$, $-11\leq k\leq 11$, $-17\leq l\leq 13$
Reflections collected	8092
Independent reflections	4276 [<i>R</i> _{int} =0.0420, <i>R</i> _{sigma} =0.0782]
Data/restraints/parameters	4276/0/293
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.151
Final <i>R</i> indexes [<i>I</i> ≥2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ =0.0865, <i>wR</i> ₂ =0.2132
Final <i>R</i> indexes [all data]	<i>R</i> ₁ =0.1184, <i>wR</i> ₂ =0.2290
Largest diff. peak/hole/(e ⁺ ·Å ⁻³)	1.53/−0.89

和 **DISQ** 内存在分子内 N—H···O 作用力, 且分子 **SQ** 和 **DISQ** 的二面角为 0°, 分子 **MeSQ** 和 **DIMeSQ** 的二面角分别为 1°和 13°, 这与紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱结果一致, 由于分子内 N—H···O 作用, 增加了分子平面性, 促进了吸收和发射光谱红移。再根据前线分子轨道分布图(图 8), 这 4 个分子的 HOMO 轨道和 LUMO 轨道存在着明显的电子云重叠, 因此具有电子耦合能力, 这也与紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱结果一致。进一步证明了, 光激发的过程中, 分子结构的变化是可以忽略的。

2 结论

在本工作中, 通过多步合成的方法, 合成了 4 个不同取代吡啶修饰的方酸菁衍生物。方酸菁衍生物是通过在方酸母核 1,3-位引入吡啶结构, 并在吡啶结构上引入不同的碘取代、*N*-氢取代或 *N*-甲基取代, 得到四个 D-A-D 构型的染料, 化合物结构通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS 等进行了表征。研究发现, 这 4 种化合物都具有强的近红外吸收性, 且碘取代分子由于重原子效应, 增

图 8 **SQ**、**DISQ**、**MeSQ** 和 **DIMeSQ** 前线分子轨道分布图
Figure 8 Selected frontier molecular orbitals of **SQ**、**DISQ**、**MeSQ** and **DIMeSQ**

强了光敏剂自旋-轨道耦合作用, 从而增大 $S_0 \rightarrow T_1$ 吸收跃迁和 $S_1 \rightarrow T_1$ 体系间窜跃的几率, 即增加了 T_1 态粒子的布局数, 有利于促进分子系间窜跃; *N*-氢取代分子由于分子内 N—H···O 作用力存在, 有益于稳定分子中心受体结构, 造成电荷分离程度减小, 因而 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁能级降低, 使其吸收带的最大吸收波长向长波方向移动, 有利于 S_1 态的形成, 从而促进了分子的系间窜跃。因此, 具有碘取代和 *N*-H 取代协同作用的分子 **DISQ**, 表现出良好的光物理化学性质, 具有多样性的应用潜能, 如可被应用于光动力治疗光敏剂等。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

AVANCE-400 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司); TSQ Endura 超高效液相色谱串联三重四级杆质谱联用仪(美国 Thermo Fisher 公司); UV-2700 紫外可见分光光度计(日本岛津有限公司); FLS980 稳态瞬态荧光光谱仪(英国 Edinburgh 公司); 万分之一电子天平(上海天美天平仪器有限公司)。

实验药品: 4-碘苯胺、苯肼、亚硝酸钠、二水氯化亚锡、3-甲基-2-丁酮、碘甲烷、3,4-二羟基-3-环丁烯-1,2-二酮、1,3-二苯基异苯并呋喃、亚甲基蓝、氢氧化钠、无水硫酸钠(分析纯, 上海安耐吉化学技术有限公司)。实验溶剂: 盐酸、冰乙酸、正丁醇、甲苯、乙醚、石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷(分析纯, 天津市大茂化学试剂厂)。

3.2 方酸菁衍生物及其中间体的合成方法

中间体 **2b** 按照文献[27]中的方法合成: 将 4-碘苯胺 (4380 mg, 20 mmol) 溶解在 25 mL 20% 盐酸中, 并置于 150 mL 圆底烧瓶, 冷却至 0 °C。同时称取亚硝酸钠

(1448 mg, 21 mmol)溶解在 30 mL 水中, 将亚硝酸钠水溶液于 20 min 内缓慢滴加入上述反应液中, 将该反应液于 0 °C 下搅拌 1.5 h 后. 称取二水氯化亚锡(11282 mg, 50 mmol)溶解在 15 mL 冰浓盐酸中, 并在 5 min 内滴加入反应液中, 将得到的悬浮液于 0 °C 下继续搅拌 1 h. 反应结束后, 将浅棕色沉淀物过滤并用水洗涤三次, 然后将该固体粗产物溶于二氯甲烷中, 以氢氧化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干. 所得到的粗产物利用柱层析提纯, 淋洗剂为[V(乙酸乙酯): V(石油醚) = 1 : 10], 得到 **2b** 棕色粉末 3100 mg, 产率 66%. m.p. 104.6~108.8 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 150.82, 137.77, 114.33, 80.31.

中间体 **3a** 按照文献[28]中的方法合成: 在氮气氛围下, 将苯肼(8002 mg, 74 mmol)和 3-甲基-2-丁酮(7648 mg, 88 mmol)溶解在 40 mL 冰乙酸中, 120 °C 下搅拌 3 h. 反应结束后冷却至室温, 真空除去溶剂, 得到深红色油状液体粗产物. 将粗产物溶于乙酸乙酯中, 以水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干. 所得到的粗产物利用柱层析提纯, 淋洗剂为[V(乙酸乙酯): V(石油醚) = 1 : 5], 得到 **3a** 浅黄色油状物 8288 mg, 产率 70%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25~7.21 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 188.15, 153.48, 145.57, 127.60, 125.16, 121.30, 119.86, 53.60, 23.09, 15.37.

中间体 **3b** 按照文献[28]中的方法合成: 与合成 **3a** 的方法相同, 浅黄色油状物 1118 mg, 产率 79%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.56~7.49 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.18 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 188.37, 153.21, 148.10, 136.64, 130.62, 121.77, 90.04, 53.99, 22.91, 15.33.

中间体 **4a** 按照文献[28]中的方法合成^[28]: 将中间体 **3a** (796 mg, 5.0 mmol)和碘甲烷(851 mg, 6.0 mmol)置于装有磁力搅拌棒的 50 mL 微波反应容器中, 固定好反应容器, 并在 135 °C 下微波辐射 20 min. 反应结束后, 将粗产物用乙醚洗涤三次, 过滤并干燥, 所需产物不需要进一步纯化, 得到 **4a** 浅粉红色固体 686 mg, 产率 48%. m.p. 258.8~262.6 °C.

中间体 **4b** 的合成: 用类似于合成 **4a** 的方法合成 **4b**, 得到 **4b** 红棕色固体 858 mg, 产率 57%. m.p. 248.6~253.0 °C.

方酸衍生物 **SQ** 的合成: 在氮气氛下, 将方酸(114 mg, 1.0 mmol)置于装有 Dean-Stark 分水器的双颈烧瓶中, 并溶解在 10 mL 正丁醇和 10 mL 甲苯的混合溶液中,

将反应液于 115 °C 下搅拌 3 h 后. 称取中间体 **3a** (602 mg, 2.0 mmol)溶解在 2 mL 正丁醇和 6 mL 甲苯的混合溶液中, 并逐滴加入至上述反应液中, 115 °C 下继续搅拌 4 h. 反应结束后冷却至室温, 减压旋转蒸发除去溶剂. 将得到的粗产物利用柱层析提纯, 淋洗剂为[V(乙酸乙酯): V(石油醚) = 1 : 1], 得到 **SQ** 褐色固体粉末 206 mg, 产率 52%. m.p. 278.6~282.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.68 (d, *J* = 119.0 Hz, 2H), 7.31~7.24 (m, 4H), 7.21~7.05 (m, 4H), 5.49 (d, *J* = 29.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 183.41, 175.75, 175.04, 141.92, 138.99, 128.28, 123.20, 122.47, 122.35, 111.50, 85.93, 48.70, 26.64; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₄N₂O₂ [M+H]⁺ 397.1903, found 397.1838.

方酸衍生物 **DISQ** 的合成: 用类似于合成 **SQ** 的方法合成, 得到绿色固体粉末 446 mg, 产率 69%. m.p. 267.6~270.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.72 (d, *J* = 128.9 Hz, 2H), 7.63~7.49 (m, 4H), 6.92 (dd, *J* = 19.9, 8.1 Hz, 2H), 5.48 (d, *J* = 33.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 183.26, 175.70, 175.09, 141.59, 141.48, 137.18, 131.53, 113.37, 113.17, 86.50, 86.09, 53.45, 48.75, 26.61; HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₂I₂N₂O₂ [M+H]⁺ 647.9771, found 647.9836.

方酸衍生物 **MeSQ** 的合成: 用类似于合成 **SQ** 的方法合成, 得到蓝色固体粉末 219 mg, 产率 76%. m.p. 298.5~302.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (dd, *J* = 16.6, 7.4 Hz, 4H), 7.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.57 (s, 6H), 1.76 (s, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 179.38, 170.99, 143.04, 127.85, 123.87, 122.25, 109.27, 86.82, 86.78, 49.26, 27.05; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₈N₂O₂ [M+H]⁺ 425.2216, found 425.2151.

方酸衍生物 **DIMeSQ** 的合成: 用类似于合成 **SQ** 的方法合成, 得到红棕色固体粉末 219 mg, 产率 36%. m.p. 287.3~292.2 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69~7.61 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 1.73 (s, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 179.23, 170.94, 142.71, 132.77, 130.34, 129.58, 100.17, 86.25, 85.84, 54.01, 49.31, 27.02; HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₆I₂N₂O₂ [M+H]⁺ 677.0103, found 677.0084.

3.3 光谱测试方法

将待测物 **SQ**、**DISQ**、**MeSQ** 和 **DIMeSQ** 配制成 1.0 × 10⁻³ mol·L⁻¹ 溶液, 溶剂为二氯甲烷. 测试浓度一般为 1.0 × 10⁻⁵ mol·L⁻¹, 具体见标注.

紫外-可见吸收光谱测定: 首先将装有溶剂的双通比色皿放入 UV2700 光谱仪中, 进行空白测试, 再对化

合物进行测试. 荧光发射光谱测定: 将装有溶液的四通比色皿放入 FLS980 稳态瞬态光谱仪中, 选择合适的激发波长和狭缝, 进行测试.

荧光寿命测定: 将装有溶液的四通比色皿放入 FLS980 稳态瞬态光谱仪中, 选择合适的测试范围、激发波长和狭缝, 进行测试.

荧光量子产率的测定: 根据紫外可见吸收光谱的吸光度 A 来调整浓度, 使测试溶液在激发波长处的吸光度在 0.1 左右. 首先将装有溶剂的比色皿放入 FLS980 稳态瞬态光谱仪的积分球内, 选择合适的激发波长, 得到空白的光谱图. 然后将装有溶液的比色皿置于积分球内, 直接进行测试得到溶液的光谱图. 利用机器自带的软件处理数据得到溶液的绝对荧光量子产率.

单线态氧量子产率的测定: 以 1,3-二苯基异苯并呋喃作为单线态氧清除剂, 根据紫外-可见吸收光谱的吸光度 A 来调整浓度, 使测试溶液在激发波长处的吸光度在 0.1 左右, 清除剂 1,3-二苯基异苯并呋喃 415 nm 处吸光度在 1.0 左右, 利用激发波长光照射样品, 在不同照射时间下测定紫外-可见吸收光谱, 根据 415 nm 处吸光度的变化来计算单线态氧量子产率, 具体通过公式(1)计算, 以亚甲基蓝作为标准物($\Phi_{\Delta}=0.57$, 二氯甲烷).

$$\Phi_{\text{sam}} = \Phi_{\text{std}} \left(\frac{1-10^{-A_{\text{std}}}}{1-10^{-A_{\text{sam}}}} \right) \left(\frac{k_{\text{sam}}}{k_{\text{std}}} \right) \left(\frac{\eta_{\text{sam}}}{\eta_{\text{std}}} \right) \quad (1)$$

其中“sam”和“std”分别代表待测样品和标准品. Φ , A , k 和 η 分别代表单线态氧量子产率, 激发波长处的吸光度, 1,3-二苯基异苯并呋喃的吸光度随时间变化的斜率以及测量溶剂的折射率.

3.4 晶体结构测试方法

以二氯甲烷-正己烷为溶剂, 配制适量化合物 **DISQ** 的饱和溶液, 在室温下缓慢挥发, 约两周后析出绿色单晶用于结构测定. 晶体的 X 射线数据是在室温下由 Bruker SMART 1000 CCD 衍射仪收集, 数据处理使用 SAINT+程序包, 对 1958 个 [$I > 2\sigma(I)$] 的可观察点用直接法解析, 用全矩阵最小二乘法对 220 个参数进行修正. 对非氢原子采用各向异性热参数, 对氢原子采用各向同性热参数.

3.5 理论计算方法

本工作计算结果使用了 Gaussian 09W 软件, 基态的计算使用了密度泛函理论(DFT)方法对分子 **SQ**、**DISQ**、**MeSQ** 和 **DIMeSQ** 进行计算. 计算采用混合泛函 B3LYP 方法, 分子 **SQ** 和分子 **MeSQ** 采用 6-31G(d,p) 基组, 分子 **DISQ** 和分子 **DIMeSQ** 采用 GENECIP 基组, 其中重元素 I 使用了 LANL2DZ 基组, C、H、O、N 等小原子使用了 6-31G(d,p)基组.

辅助材料(Supporting Information) 中间体及其最终产物表征谱图、高斯计算数据. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Yao, Y.; Liang, Y.; Shrotriya, V.; Xiao, S.; Yang, Y. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 3979.
- [2] Gao, F.; Feng, X.; Tham, H. P.; Zhang, R.; Zhang, Y.; Liu, S.; Zhao, L.; Zheng, Y.; Zhao, Y. *Small* **2016**, *12*, 5239.
- [3] Liu, C. H.; Li, Y. H.; Qi, F. P.; Long, L. P.; Yang, R. H. *Sci. Sin. Chim.* **2017**, *47*, 1015 (in Chinese).
(刘长辉, 李银辉, 齐凤佩, 龙立平, 杨荣华, 中国科学: 化学, **2017**, *47*, 1015.)
- [4] Wu, B.; Li, Y.; Zhan, C.; Zeng, F.; Wu, S. *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 9359.
- [5] Atchison, J.; Kamila, S.; Nesbitt, H.; Logan, K. A.; Nicholas, D. M.; Fowley, C.; Davis, J.; Callan, B.; McHale, A. P.; Callan, J. F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2009.
- [6] Jiao, L.; Song, F.; Cui, J.; Peng, X. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9198.
- [7] Li, L.; Chen, W.; Tian, Y.; Chen, H.; Yin, J. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1689.
- [8] Shi, C. H.; Wu, J. B.; Pan, D. F. *J. Biomed. Opt.* **2016**, *21*, 50901.
- [9] Yoon, H. Y.; Koo, H.; Choi, K. Y.; Lee, S. J.; Kim, K.; Kwon, I. C.; Leary, J. F.; Park, K.; Yuk, S. H.; Park, J. H.; Choi, K. *Biomaterials* **2012**, *33*, 3980.
- [10] Chinnathambi, S.; Shirahata, N. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2019**, *20*, 337.
- [11] Tian, Y.; Zheng, L.; Lu, G. M. *J. Clin. Radiol.* **2012**, *31*, 897 (in Chinese).
(田迎, 郑玲, 卢光明, 临床放射学杂志, **2012**, *31*, 897.)
- [12] Bruijns, B. B.; Tiggelaar, R. M.; Gardeniers, J. G. E. *Anal. Biochem.* **2016**, *511*, 74.
- [13] Rapozzi, V.; Beverina, L.; Salice, P.; Pagani, G. A.; Camerin, M.; Xodo, L. E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2188.
- [14] Lim, S. H.; Thivierge, C.; Nowak-Sliwinska, P.; Han, J.; Bergh, H.; Wagnieres, G.; Burgess, K.; Lee, H. B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2865.
- [15] Saha, P. C.; Chatterjee, T.; Pattanayak, R.; Das, R. S.; Mukherjee, A.; Bhattacharyya, M.; Guha, S. *ACS Omega* **2019**, *4*, 14579.
- [16] Obata, M.; Hirohara, S.; Tanaka, R.; Kinoshita, I.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Tanihara, M.; Yano, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2747.
- [17] Fu, P.; Zhang, C.; Zhang, W. D.; Liu, R. H.; Xu, X. K. *J. Pharm. Pract.* **2005**, (1), 6 (in Chinese).
(傅芄, 张川, 张卫东, 柳润辉, 徐希科, 药学实践杂志, **2005**, (1), 6.)
- [18] Schneeweis, A. P. W.; Hauer, S. T.; Reiss, G. J.; Müller, T. J. J. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 3582.
- [19] Huang, L.; Li, Z.; Zhao, Y.; Yang, J.; Yang, Y.; Pendharkar, A. I.; Zhang, Y.; Kelmar, S.; Chen, L.; Wu, W.; Zhao, J.; Han, G. *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1604789.
- [20] Wang, Z.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4492.
- [21] Hussain, M.; El-Zohry, A. M.; Gobeze, H. B.; Zhao, J.; D'Souza, F.; Mohammed, O. F. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 6081.
- [22] Kandrashkin, Y. E.; Wang, Z.; Sukhanov, A. A.; Hou, Y.; Zhang, X.; Liu, Y.; Voronkova, V. K.; Zhao, J. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 4157.
- [23] Cohen, M.; Turnbull, D. *J. Chem. Phys.* **1959**, *5*, 1164.
- [24] Sreejith, S.; Carol, P.; Chithra, P.; Ajayaghosh, A. *J. Med. Chem.* **2008**, *18*, 264.

- [25] Li, C. L.; Wang, L. Y.; Sun, G. F.; Zhang, Z. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 442 (in Chinese).
(李春兰, 王兰英, 孙国峰, 张祖训, 有机化学, **2006**, *26*, 442.)
- [26] Zhang, D. J.; Chu, Z. Y.; Xing, X.; Cheng, H. F. *Mater. Rep.* **2010**, *11*, 74 (in Chinese).
(张东玖, 楚增勇, 邢欣, 程海峰, 材料导报, **2010**, *11*, 74.)
- [27] Jordan, A.; Sukanta, K.; Heather, N.; Kieran, A. L.; Dean, M. N.; Colin, F.; James, D.; Bridgeen, C.; Anthony, P. M.; John, F. C. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2009.
- [28] Serpe, L.; Ellena, S.; Barbero, N.; Foglietta, F.; Prandini, F.; Gallo, M. P.; Levi, R.; Barolo, C.; Canaparo, R.; Visentin, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *113*, 187.
- [29] Danaboyina, R.; Abraham, J.; Nese, C.; Nadukkudy, V.; Suresh, D.; Manapurathu, V. *Photochem. Photobiol.* **1997**, *65*, 783.

(Fan, Y.)