

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.03.089>

УДК 535.34:544.164:547.97

І.П. Шаранов, <https://orcid.org/0000-0002-4327-2482>

Ю.Л. Сломінський, <https://orcid.org/0000-0003-2449-4044>

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

E-mail: illyasharanov@gmail.com

Вплив електроноакцепторних замісників у мезо-положенні поліметинового хромофора на спектри поглинання індогептаметинціанінових барвників

Представлено академіком НАН України О.О. Іщенком

Розроблено методи синтезу і досліджено спектральні властивості нових індогептаметинціанінів з електроноакцепторними замісниками в мезо-положенні поліметинового ланцюга з жорстко фіксованою конформацією поліметиленовими містковими угрупованнями. Показано, що ці барвники інтенсивно поглинають світло у практично важливому ближньому інфрачервоному діапазоні спектра. Виявлено та інтерпретовано методом неемпіричної квантової хімії DFT-B3LYP неординарні спектральні ефекти мезо-етилтіо-групи. Синтезовані барвники характеризуються негативною сольватохромією. Вивчено вплив природи замісників при атомі нітрогену гетерозалишків на спектри поглинання індогептаметинціанінів.

Ключові слова: індогептаметинціанінові барвники, поліметиновий хромофор, електроноакцепторні замісники, мезо-положення, нітрогеновмісні гетероцикли.

Останнім часом велика увага приділяється питанням хімії та фізичним методам дослідження ціанінових барвників, а саме гептаметинціанінам, які містять функціональні замісники в мезо-положенні. Це зумовлено їх здатністю інтенсивно поглинати світло у ближньому інфрачервоному діапазоні спектра [1—3]. Зацікавленість у цих сполуках пояснюється їх широким використанням у нелінійній оптиці, молекулярній електроніці, медицині та інших актуальних у наш час хімічних, фізичних та біологічних розділах науки [4—6]. Змінити забарвлення поліметинових барвників можна кількома способами, одним з яких є введення замісників у певне положення поліметинового ланцюга. Вплив електронної природи замісника та його положення в хромофорі на спектральні властивості ціанінових барвників підпорядковується правилу Ферстера—Дьюара—Нотта [7, с. 119—126]. Так, введення акцепторних замісників у мезо-положення поліметинового ланцюга дає можливість зміщувати смуги поглинання ціанінових барвників батохромно, не змінюючи при цьому довжину поліметинового ланцюга. Використання

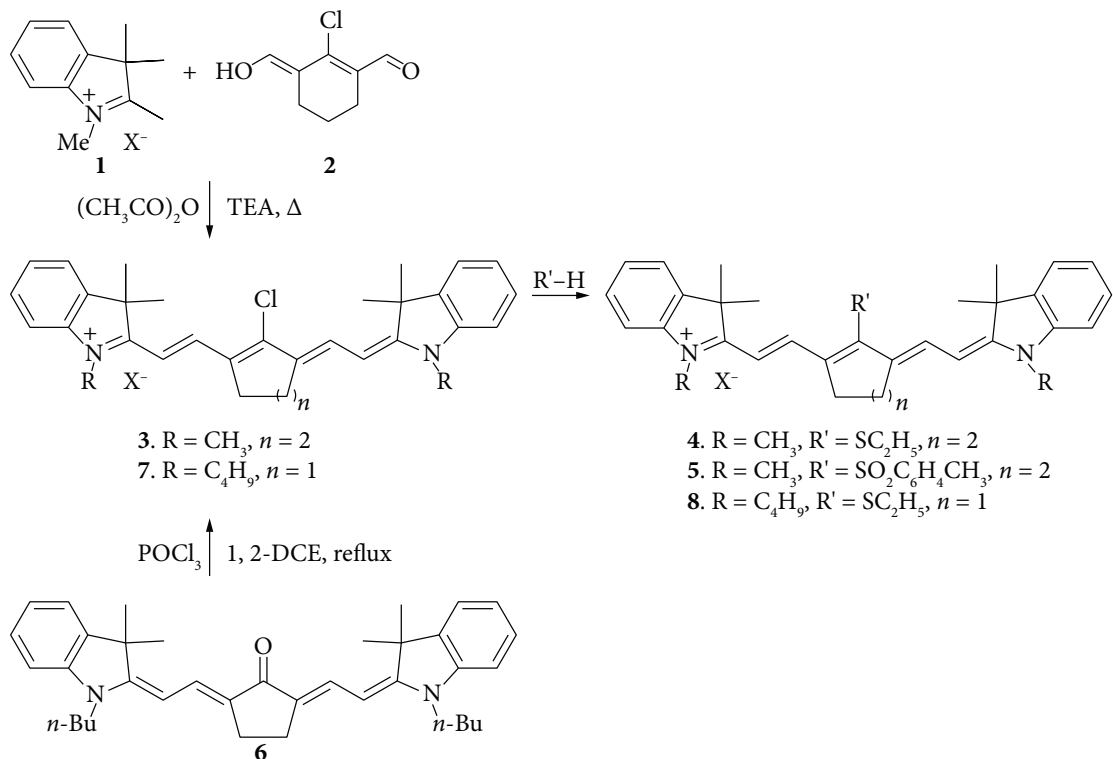
Ц и т у в а н н я: Шаранов І.П., Сломінський Ю.Л. Вплив електроноакцепторних замісників у мезо-положенні поліметинового хромофора на спектри поглинання індогептаметинціанінових барвників. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 3. С. 89—95. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.03.089>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

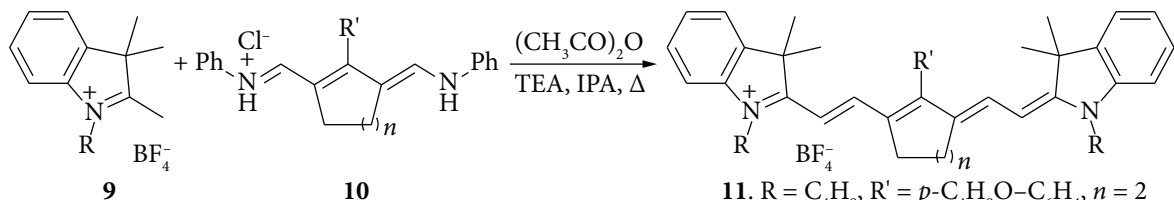
мезо-заміщених індогептаметинціанінів як флуоресцентних зондів і рН-індикаторів є актуальним, оскільки такі барвники мають великі стоксові зсуви, яскраво виражену сольватохромію та спектральні властивості, що лежать в ближньому інфрачервоному діапазоні спектра [8, 9].

Обговорення результатів. Отже, поглинання індогептаметинціанінів невід’ємно залежить від природи замісника, особливо в мезо-положенні поліметинового хромофору. Нами проведено синтез серії ціанінових барвників з акцепторними замісниками в мезо-положенні, що зумовило істотні зміни в їх спектральних властивостях. Введення циклічних угруповань, таких як “поліметиленові містки”, пояснюється утворенням постійної конформації синтезованих барвників для більш жорсткої структури та стабільності в середовищах різної полярності [10]. Для посилення останнього ефекту і покращення спектральних властивостей отриманих індогептаметинціанінів додатково проведено та досліджено заміну алкільних замісників на фенільні біля атома азоту індоленінових гетерозалишків.

Синтез мезо-заміщених трикарбоціанінових барвників з триметиленовим містковим угрупованням у поліметиновому ланцюзі проведено конденсацією 1,2,3,3-тетраметил-3H-індолю тетрафлуороборату **1** з біс-альдегідом **2** в оцтовому ангідриді за наявності триетиламіну. З отриманого мезо-хлорозаміщеного барвника **3** одержано індотрикарбоціаніни **4** та **5** з іншими акцепторними замісниками в мезо-положенні поліметинового хромофора. Для синтезу мезо-заміщених індогептаметинціанінів з п’ятичленим циклом (диметиленовим містковим угрупованням) у поліметиновому ланцюзі розроблено інший синтетичний підхід. За модифікованих умов реакції Вільсмаера відбувається заміна атома кисню в мезо-положенні кетоціаніну **6** з утворенням мезо-хлорозаміщеного індогептаметинціаніну **7**. Взаємодія останнього з етантіолом, аналогічно барвнику з триметиленовим містковим угрупованням **3**, супроводжується нуклеофільним заміщенням атома хлору з утворенням барвника **8**.



У свою чергу, утворення незаміщених та мезо-арилзаміщених індогептаметинціанінів **11**—**17** відбувається в одну стадію реакцією четвертинних солей типу **9** з відповідними імінієвими солями будови **10**.



11. R = C₄H₉, R' = *p*-C₄H₉O-C₆H₄, n = 2

12. R = CH₃, R' = C₆H₅, n = 2

13. R = CH₃, R' = H, n = 2

14. R = CH₃, R' = C₆H₅, n = 1

15. R = C₄H₉, R' = C₆H₅, n = 1

16. R = C₆H₅, R' = C₆H₅, n = 1

13. R = CH₃, R' = H, n = 1

З табл. 1 видно, що акцепторні замісники у трикарбоціанінових барвниках з триметиленовим містковим угрупованням **3**—**5**, **11** та **12** обумовлюють батохромний зсув смуги поглинання, зміщуючи їх максимуми на 12—86 нм у етанолі і на 4—84 нм у дихлорометані, відносно незаміщеного індогептаметинціаніну **13**, що узгоджується з правилом Ферстера—Дьюара—Нотта. Аналогічна ситуація спостерігається і у випадку барвників з диметиленовим містковим угрупованням та акцепторними замісниками в мезо-положенні **7**, **8** та **14**—**17**. Їх максимуми поглинання також зміщуються у довгохвильову область відносно незаміщеного барвника **17** на 2—30 нм в етанолі і на 3—24 нм у дихлорометані.

Таблиця 1. Характеристики довгохвильових смуг поглинання барвників **3**—**5**, **7**, **8** та **11**—**17** у розчинниках різної полярності

Барвник	R ₁	R ₂	X ⁻	n	λ ^a _{макс} , нм (ε · 10 ⁻⁴ , л/(моль · см))		Δλ, нм (Δν, см ⁻¹) [*]	
					EtOH	CH ₂ Cl ₂	EtOH	CH ₂ Cl ₂
3	CH ₃	Cl	ClO ₄ ⁻	2	780 (25,7)	786 (38,4)	32 (548)	26 (435)
4	CH ₃	SC ₂ H ₅	BF ₄ ⁻	2	780 (27,8)	787 (36,35)	32 (548)	27 (451)
5	CH ₃	SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	BF ₄ ⁻	2	834 (17,47)	844 (25,77)	86 (1379)	84 (1310)
11	C ₄ H ₉	<i>p</i> -C ₄ H ₉ O-C ₆ H ₄	BF ₄ ⁻	2	762 (34,5)	767 (38,7)	14 (245)	7 (120)
12	CH ₃	C ₆ H ₅	BF ₄ ⁻	2	760 (29,56)	764 (35,69)	12 (211)	4 (69)
13	CH ₃	H	BF ₄ ⁻	2	748 (28,15)	760 (37,99)	—	—
7	C ₄ H ₉	Cl	ClO ₄ ⁻	1	808 (23,69)	815 (31,11)	22 (346)	17 (261)
8	C ₄ H ₉	SC ₂ H ₅	ClO ₄ ⁻	1	816 (21,53)	822 (24,5)	30 (468)	24 (366)
14	CH ₃	C ₆ H ₅	BF ₄ ⁻	1	788 (32,98)	794 (36,23)	2 (32)	-4 (-63)
15	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	BF ₄ ⁻	1	795 (32,87)	801 (38,8)	9 (144)	3 (47)
16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	BF ₄ ⁻	1	802 (30,96)	808 (34,94)	16 (254)	10 (155)
17	CH ₃	H	BF ₄ ⁻	1	786 (28,25)	798 (37,12)	—	—

^{*}Різниця λ^a_{макс}, нм та ν^a, см⁻¹ між мезо-заміщеними індогептаметинціанінами і незаміщеними барвниками **13** та **17**.

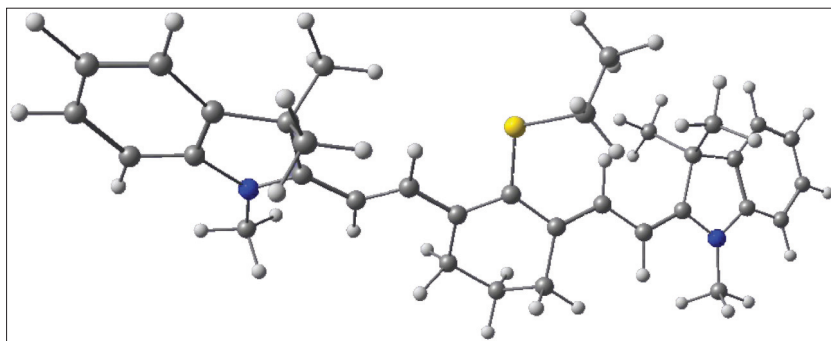


Рис. 1. Просторова будова поворотного ізомеру індогептаметинціаніну **4**, розрахована методом DFT-B3LYP

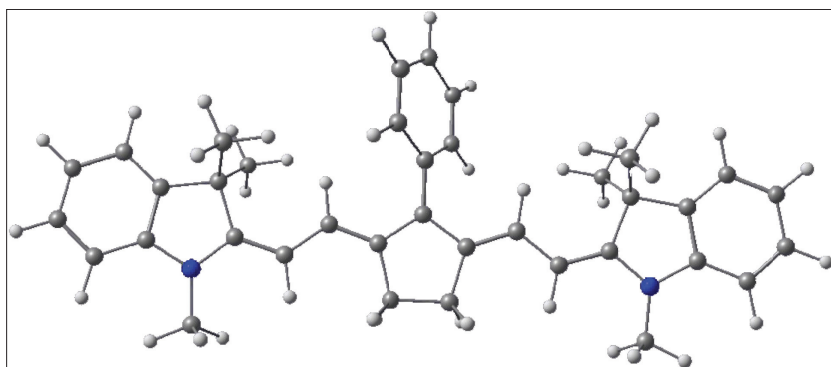


Рис. 2. Просторова будова молекули **14**, розрахована методом DFT-B3LYP. Для спрощення розрахунків замість *n*-бутильних груп біля атома азоту використано метильні

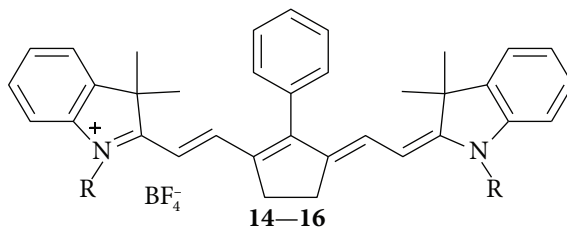
Окремо слід розглянути замісники, що неординарно впливають на спектральні властивості отриманих трикарбоціанінових барвників. Так, *мезо*-етилтіо-група у індогептаметинціанінів як з триметиленовим (**4**), так і з диметиленовим містковим угрупованням (**8**), спричинює значний батохромний зсув смуги поглинання на 30—32 нм у спирті та на 24—28 нм у дихлорометані. Електроноакцепторний ефект сірки пояснюється наявністю в неї вільної $3d$ -орбіталі, на яку атом сірки приймає електрони в збудженому стані барвника. При цьому стеричні фактори практично не впливають на смуги поглинання *мезо*-етилтіотрикарбоціанінів **4** та **8**. Це пояснюється тим, що спряження за участю d -орбіталей малочутливе до кута повороту замісника [7].

Однак треба зауважити, що під час синтезу барвника **4** утворюється ще один ізомер внаслідок повороту між β -атомом вуглецю поліметинового ланцюга і триметиленовим містковим угрупованням (рис. 1). Утворення двох ізомерів зі співвідношенням 2 : 1 підтверджується результатами ^1H -ЯМР спектроскопії.

Незвичайний ефект зумовлює фенільна група у барвника з диметиленовим містковим угрупованням **14**: смуга поглинання зміщується на 2 нм у довгохвильову область у спирті і на 4 нм у короткохвильову область у дихлорометані. Треба зауважити, що, по-перше, електронна будова поліметинів змінюється в середовищах різної полярності. По-друге, просторові утруднення, що впливають на кути повороту певних зв'язків поліметинового ланцюга, у такого типу симетричних барвників спричиняють у більшості випадків батохромні зсуви смуги поглинання [7, 11]. Тобто в даному випадку такий ефект можна пояснити стеричним впливом фенільної групи на поліметиновий хромофор, а також її спряженням з останнім завдяки специфічному куту повороту навколо зв'язку в *мезо*-положенні, що порушує копланарність хромофору (рис. 2).

За результатами порівняння смуг поглинання індогептаметинціанінів з триметиленовим і диметиленовим містковим угрупованням (див. табл. 1) встановлено істотну негативну сольватохромію, яка характерна для цього типу ціанінових барвників. Такий ефект обумовлений специфічною сольватацією, яка відбувається за рахунок електростатичних взаємодій розподіленого заряду катіона з диполями молекул розчинника, де саме нуклеофільна сольватація має найбільший внесок [11].

Вплив зміни замісників біля атома нітрогену індоленінових гетерозалишків на спектральні властивості трикарбоціанінових барвників розглянуто на прикладі мезо-фенілзаміщених індогептаметинціанінів з диметиленовим містковим угрупованням **14—16**.



Зі спектральних даних, наведених у табл. 2, видно, що смуги поглинання трикарбоціанінових барвників з фенільним замісником біля атома нітрогену батохромно зміщені відносно аналогічних *N*-алкіл гептаметинціанінів. Зазначимо, що фенільний замісник різко знижує схильність до самоагрегації і підвищує фото- та хімічну стабільність. Це обумовлює застосування таких барвників як флуоресцентних міток ближньої інфрачервоної області [12]. Такі набуті властивості трикарбоціанінів можна пояснити кількома факторами. По-перше, введення *N*-фенільних замісників надає молекулі барвника підвищену жорсткість з точки зору внутрішньомолекулярних вібронних взаємодій, а також запобігає міжмолекулярним взаємодіям з розчинниками, киснем та іншими молекулами, що зменшує безвипромінювальні процеси дезактивації збудженого стану.

Висновки. Розроблено методи синтезу нових мезо-заміщених індотрикарбоціанінів з ди- та триметиленовими містковими угрупованнями в γ, γ' -положеннях поліметинового ланцюга. Показано, що введення електроноакцепторних замісників у мезо-положення дає можливість цілеспрямовано змінювати кольоровість цих барвників, не змінюючи при цьому довжину поліметинового ланцюга. Досліджено нетривіальний “акцепторний” ефект сірки в індотрикарбоціанінах з мезо-етилтіозамісником у поліметиновому хромофорі і бу-

Таблиця 2. Характеристики довгохвильових смуг поглинання барвників **14—16** у розчинниках різної полярності

Барвник	R	$\lambda_{\text{макс}}^a$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-4}$ л/(моль · см))		$\Delta\lambda$, нм ($\Delta\nu$, см $^{-1}$) [*]	
		EtOH	CH ₂ Cl ₂	EtOH	CH ₂ Cl ₂
14	CH ₃	788 (32,98)	794 (36,23)	2 (32)	-4 (-63)
15	C ₄ H ₉	795 (32,87)	801 (38,8)	9 (144)	3 (47)
16	C ₆ H ₅	802 (30,96)	808 (34,94)	16 (254)	10 (155)

^{*}Різниця $\lambda_{\text{макс}}^a$, нм та ν^a , см $^{-1}$ між мезо-заміщеними індогептаметинціанінами та незаміщеним барвником **17**.

дову поворотного ізомеру барвника 4 за допомогою неемпіричних квантово-хімічних розрахунків. Розглянуто спектральні ефекти в трикарбоціанінів від заміни алкільного замісника на фенільний біля атома азоту індоленінових гетерозалишків. Синтезовані індогептаметинціанінові барвники мають негативну сольватохромію і підвищену фото- та хімічну стабільність. Вони інтенсивно поглинають світло у “терапевтичному вікні” інфрачервоного діапазону спектра.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Bricks J.L., Kachkovskii A.D., Slominskii Y.L., Gerasov A.O., Popov S.V. Molecular design of near infrared polymethine dyes: a review. *Dyes Pigm.* 2015. **121**. P. 238—255. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.05.016>
2. Feng L., Chen W., Ma X., Liu S.H., Yin J. Near-infrared heptamethine cyanines (Cy7): from structure, property to application. *Org. Biomol. Chem.* 2020. **18**. P. 9385—9397. <https://doi.org/10.1039/d0ob01962c>
3. Mohammad I., Stanford C., Morton M.D., Zhu Q., Smith M.B. Structurally modified indocyanine green dyes. Modification of the polyene linker. *Dyes Pigm.* 2013. **99**. P. 275—283. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.05.001>
4. Ishchenko A.A. Photonics and molecular design of dye-doped polymers for modern light-sensitive materials. *Pure Appl. Chem.* 2008. **80**, № 7. P. 1525—1538. <https://doi.org/10.1351/pac200880071525>
5. Zhang D., Zou J., Chen W., Yiu S.-M., Tse M.-K., Luo J., Jen A.K.-Y. Efficient, stable, and scalable push-pull heptamethines for electro-optics. *Chem. Mater.* 2022. **34**, № 8. P. 3683—3693. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.1c04339>
6. Luo S., Zhang E., Su Y., Cheng T., Shi C. A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging. *Biomaterials*, 2011. **32**: 7127-7138. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.024>
7. Ильченко А.Я. Основы теории цветности органических красителей. Киев: Наук. думка, 2012. 264 с.
8. Peng X., Song F., Lu E., Wang Y., Zhou W., Fan J., Gao Y. Heptamethine cyanine dyes with a large Stokes shift and strong fluorescence: a paradigm for excited-state intramolecular charge transfer. *J. Am. Chem. Soc.* 2005. **127**, № 12. P. 4170—4171. <https://doi.org/10.1021/ja043413z>
9. Li Y., Zhou Y., Yue X., Dai Z. Cyanine conjugates in cancer theranostics. *Bioact. Mater.* 2021. **6**, № 3. P. 794—809. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.009>
10. Górecki T., Patonay G., Strekowski L., Chin R., Salazar N. Synthesis of novel near-infrared cyanine dyes for metal ion determination. *J. Heterocycl. Chem.* 1996. **33**, № 6. P. 1871—1876. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330652>
11. Ищенко А.А. Строение и спектрально-люминесцентные свойства полиметиновых красителей. Киев: Наук. думка, 1994. 231 с.
12. Polymethine compounds with long stokes shifts and their use as fluorescent labels: pat. WO 2016/189287 A1. IPC C07D 401/06, G01N 33/533, C09B 23/06, C07H 19/14, G01N 33/58, C07H 19/10. Publ. 01.12.2016.

Надійшло до редакції 03.04.2023

REFERENCES

1. Bricks, J. L., Kachkovskii, A. D., Slominskii, Y. L., Gerasov, A. O. & Popov, S. V. (2015). Molecular design of near infrared polymethine dyes: a review. *Dyes Pigm.*, 121, pp. 238-255. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.05.016>
2. Feng, L., Chen, W., Ma, X., Liu, S. H. & Yin, J. (2020). Near-infrared heptamethine cyanines (Cy7): from structure, property to application. *Org. Biomol. Chem.*, 18, pp. 9385-9397. <https://doi.org/10.1039/d0ob01962c>
3. Mohammad, I., Stanford, C., Morton, M. D., Zhu, Q. & Smith, M. B. (2013). Structurally modified indocyanine green dyes. Modification of the polyene linker. *Dyes Pigm.*, 99, pp. 275-283. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.05.001>
4. Ishchenko, A. A. (2008). Photonics and molecular design of dye-doped polymers for modern light-sensitive materials. *Pure Appl. Chem.*, 80, No. 7, pp. 1525-1538. <https://doi.org/10.1351/pac200880071525>

- Zhang, D., Zou, J., Chen, W., Yiu, S.-M., Tse, M.-K., Luo, J., & Jen, A. K.-Y. (2022). Efficient, stable, and scalable push-pull heptamethines for electro-optics. *Chem. Mater.*, 34, No. 8, pp. 3683-3693. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.1c04339>
- Luo, S., Zhang, E., Su, Y., Cheng, T. & Shi, C. (2011). A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging. *Biomaterials*, 32, pp. 7127-7138. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.06.024>
- Ilchenko, A. Y. (2012). Fundamentals of the theory of chromaticity of organic dyes. Kyiv: Naukova dumka (in Russian).
- Peng, X., Song, F., Lu, E., Wang, Y., Zhou, W., Fan, J. & Gao, Y. (2005). Heptamethine cyanine dyes with a large Stokes shift and strong fluorescence: a paradigm for excited-state intramolecular charge transfer. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, No. 12, pp. 4170-4171. <https://doi.org/10.1021/ja043413z>
- Li, Y., Zhou, Y., Yue, X. & Dai, Z. (2021). Cyanine conjugates in cancer theranostics. *Bioact. Mater.*, 6, No. 3, pp. 794-809. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.009>
- Górecki, T., Patonay, G., Strekowski, L., Chin, R. & Salazar, N. (1996). Synthesis of novel near-infrared cyanine dyes for metal ion determination. *J. Heterocycl. Chem.*, 33, No. 6, pp. 1871-1876. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570330652>
- Ishchenko, A. A. (1994). Structure and spectral-luminescent properties of polymethine dyes. Kyiv: Naukova dumka (in Russian).
- Pat. WO 2016/189287 A1, IPC C07D 401/06, G01N 33/533, C09B 23/06, C07H 19/14, G01N 33/58, C07H 19/10, Polymethine compounds with long stokes shifts and their use as fluorescent labels, Romanov, N. & Wu, X. Publ. 01.12.2016.

Received 03.04.2023

I.P. Sharanov, <https://orcid.org/0000-0002-4327-2482>

Y.L. Slominskii, <https://orcid.org/0000-0003-2449-4044>

Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

E-mail: illyasharanov@gmail.com

THE EFFECTS OF ELECTRON-WITHDRAWING GROUPS
IN THE MESO-POSITION OF THE POLYMETHINE CHROMOPHORE
ON THE ABSORPTION SPECTRA OF INDOHEPTAMETHINECYANINE DYES

The synthesis and spectral properties of a series of indoheptamethinecyanine dyes with electron-withdrawing groups in the *meso*-position with rigidly fixed polymethine chromophore have been investigated. The obtained data indicate that the synthesized dyes exhibit high intensity spectral properties that are located in the practically important near-infrared range. The unusual spectral properties of the *meso*-ethylthio group have been analyzed by DFT-B3LYP methods. The obtained dyes also show notable negative solvatochromism. Additionally, the influence of the substituents with different electron effects at the nitrogen atoms of the heterocycles on the absorption spectra of indoheptamethinecyanines has been studied.

Keywords: indoheptamethinecyanine dyes, polymethine chromophore, electron-withdrawing substituents, *meso*-position, nitrogen-containing heterocycles.