

УДК 661.14:543.426

## **Синтез новых препаратов BODIPY из стерически затрудненных пирролов и изучение их фотофизического поведения в растворе, в наночастицах полистирола и в твердой фазе**

**Р. Меалле-Рено, Ж. Клавье, С. Дюма-Верд, С. Бадре, Е. Ю. Шмидт, А. И. Михалева, Ш. Лапран, Р. Пансю, П. Одебер, Б. А. Трофимов**

*РАШЕЛЬ МЕАЛЛЕ-РЕНО (R. MEALLET-RENAULT) — доктор философии по химии, профессор Национального центра научных исследований Франции (CNRS). Область научных интересов: спектроскопические исследования органических нанообъектов и сенсоров. E-mail rachel.meallet@ppsm.ens-cachan.fr*

*ЖИЛЬ КЛАВЬЕ (G. CLAVIER) — доктор философии по химии, старший научный сотрудник CNRS. Область научных интересов: синтез новых органических флуорофоров и их наносборка. E-mail gclavier@ppsm.ens-cachan.fr*

*СЕСИЛЬ ДЮМА-ВЕРД (C. DUMAS-VERDES) — доктор философии по химии, профессор CNRS. Область научных интересов: синтез новых органических флуорофоров. E-mail Cecile.DUMAS@ppsm.ens-cachan.fr*

*СОФИ БАДРЕ (S. BADRE) — доктор философии по химии, CNRS. Область научных интересов: изучение флуоресценции органических нанообъектов. Email Sophie.BADRE@ppsm.ens-cachan.fr*

*ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА ШМИДТ — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН). Область научных интересов: химия пирролов. E-mail lschmidt@irioch.irk.ru*

*АЛЬБИНА ИВАНОВНА МИХАЛЕВА — доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель группы пиррольных соединений лаборатории неперехватных гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН. Область научных интересов: химия пирролов. Email mikh@irioch.irk.ru*

*ШАНТАЛЬ ЛАПРАН (C. LAPRENT) — доктор философии по химии, профессор Института Лавуазье (UMR-CNRS, Франция). Область научных интересов: синтез и физикохимическое изучение органических нанообъектов. Email larpent@chimie.uvsq.fr*

*РОБЕРТ ПАНСЮ (R. PANSU) — доктор философии по химии, директор исследовательского центра CNRS. Область научных интересов: флуоресцентная спектроскопия нанообъектов. Email pansu@ppsm.ens-cachan.fr*

*ПЬЕР ОДЕБЕР (P. AUDEBERT) — доктор философии по химии, профессор, лаборатория PPSM CNRS. Область научных интересов: синтез органических флуорофоров и наночастиц и изучение их электрохимического поведения. Email Pierre.AUDEBERT@ppsm.ens-cachan.fr*

*БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ ТРОФИМОВ — доктор химических наук, профессор, академик РАН, директор ИрИХ СО РАН. Область научных интересов: химия ацетиленов, гетероциклических соединений, органических соединений фосфора, серы, селена, теллура. E-mail boris\_trofimov@irioch.irk.ru*

664033 Иркутск, ул. Фаворского, д. 1, ИрИХ СО РАН, 3952-51-14-31, 3952-41-93-46.

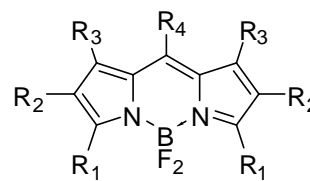
PPSM, ENS Cachan, CNRS, UniverSud, 61 av President Wilson, F-94230 CACHAN, France

### Введение

Флуоресцентная спектроскопия — метод исследования структуры и динамики, как живых, так и неживых систем. Своим успехом она обязана большой чувствительности излучения флуорофоров к их ближайшему окружению [1]. Флуоресценцию можно использовать для высокоточных исследований физико-химических и биохимических процессов. Технические возможности метода позволяют получать спектры отдельной молекулы [2]. Метод флуоресценции применяют в аналитических исследованиях в области биохимии [3], медицинской химии [4], и окружающей среды [5].

Популярность этой спектроскопии привела к расширению класса органических и неорганических флуорофоров. Они могут быть использованы разнообразными способами, чаще всего — в качестве метки [6]. Однако, в данном случае возникают некоторые ограничения, связанные с тушением флуоресценции и уменьшением квантового выхода. Были развиты такие альтернативные подходы как, например, использование дендримеров [7], которые до сих пор являются довольно дорогостоящими, флуоресцентных полимеров [8], цеолитов [9] или сфер активированного латекса, а также неорганических нанокристаллов (квантовых точек) [10]. Использование органических кристаллов или пигментов [11], в принципе, очень привлекательный метод, так как позволяет формировать высокую локальную концентрацию флуорофора и получать ультраяркие объекты [12], но, к сожалению, лишь малая доля флуорофоров способна образовывать излучающие кристаллы. Действительно, агрегирование подавляет флуоресценцию [13] за счет взаимодействия между электронными облаками молекул, которое делает более вероятными безызлучательные переходы [14].

В течение нескольких лет мы стремились синтезировать разные флуоресцирующие кристаллы, чтобы получить новые излучающие производные 4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацена, более известного как коммерческий препарат BODIPY®. Эти хромофоры и, в особенности, их полизамещенные производные обладают оптимальными спектральными характеристиками (высокий квантовый выход флуоресценции, высокая



BODIPY

стабильность при облучении) [15], при этом их синтез из производных пиррола весьма прост [16]. Наш подход основан на использовании нанокристаллов или дисперсий латексных наночастиц BODIPY и направлен на получение сверхчувствительных флуоресцентных сенсоров.

Показано, что тушение флуоресценции в твердой фазе можно ограничить или избежать, если флуорофоры находятся на некотором расстоянии друг от друга [17]. Поэтому мы синтезировали пространственно затрудненные пирролы, которые стали основой для дальнейшего получения производных BODIPY, способных образовывать флуоресцирующие кристаллы. Эти соединения также могут быть введены в структуры полимерных наночастиц [18] без риска тушения флуоресценции при агрегации. К тому же, введение заместителей в пиррольное кольцо смещает спектр поглощения этих производных в область более низкой энергии [19].

В этой работе мы представляем синтез пирролов со стерически затрудненными заместителями на основе реакции Трофимова и их последующую трансформацию в BODIPY. Далее приводятся более подробно фотофизические свойства в растворе и в твердой фазе.

### Синтез BODIPY

Синтез BODIPY был осуществлен в три этапа: конденсация альдегида с двумя молекулами пиррола, окисление, комплексообразование с трифторидом бора (схема 1). Промежуточные продукты не выделялись.

Бургесс с соавторами [20] предложили новый способ, заменив альдегид хлорангидридом (схема 2). Геометрия молекул рассчитана квантово-химически для структур с минимальной энергией в газовой фазе.

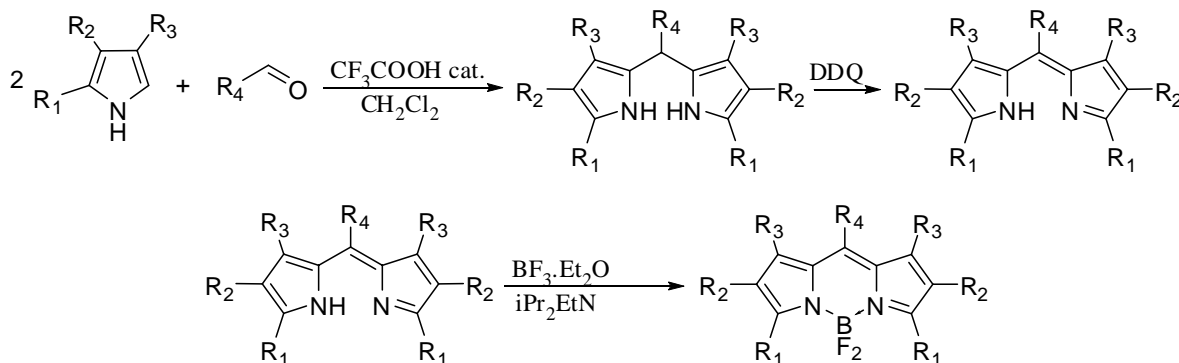


Схема 1. Синтез BODIPY конденсацией пиррола с альдегидом (DDQ — дицианодихлорбензохинон)

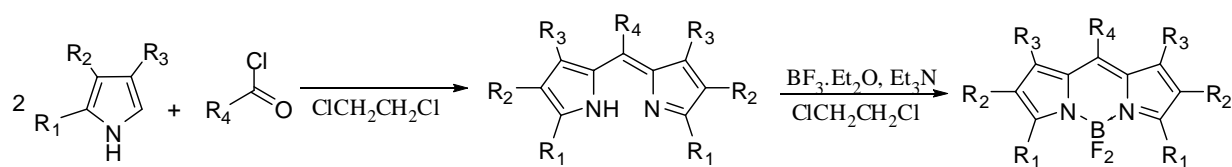


Схема 2. Синтез BODIPY по Бургессу конденсацией пиррола с хлорангидридом

Этот метод не требует выделения промежуточного индана и стадии окисления добавлением DDQ (дицианодихлорбензохинон), что является большим преимуществом, так как исключается возможность образования нежелательных побочных продуктов. Метод требует продолжительного нагревания (24 ч с перемешиванием в растворителе), но выход реакции в целом значительно выше.

Первое производное BODIPY (MB) было получено реакцией конденсации криптопиррола с мезитилальдегидом (схема 3) с выходом 70% [21].

Фотофизические свойства полученного производного в твердой фазе оказались не вполне удовлетворительными (см. ниже). Тогда был осуществлен синтез пирролов с более объемными заместителями по реакции Трофимова (конденсация оксимов с ацетиленом в сверхсосновой среде — схема 4) [22]. Эта реакция позволяет получать неограниченный ряд пирролов из оксимов ацильных производных и ацетилена.

В данной работе были использованы два ароматических соединения: мезитилен и [2.2]парацикофан. Трудности возникли на стадии синтеза оксима этилмезитилкетона. Оказалось, что этилмезитилкетон (**1**) проявляет очень низкую реакционную способность по отношению к гидросиламину. Оксимирование кипячением кетона с гидрохлоридом гидросиламина в различных условиях, включая микроволновую активацию, оказалось неэффективным. «Летаргическое оксимирование» (в течение 8 месяцев) позволило получить его оксим (**2**) с выходом только 30% (схема 5).

Была также использована другая схема получения этого оксима (схема 6): по реакции мезитилмагнийбромида (**4**) с пропионитрилом с образованием соответствующего имина, оксимирование которого дает оксим (общий выход ~40%). Весь синтез может быть осуществлен за два дня.

В 5-ацетил[2.2]парацикофане стерические препятствия выражены менее ярко. В этом случае оксим мож-

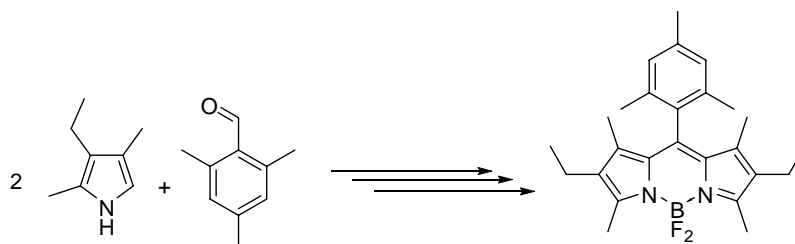


Схема 3. Синтез MB

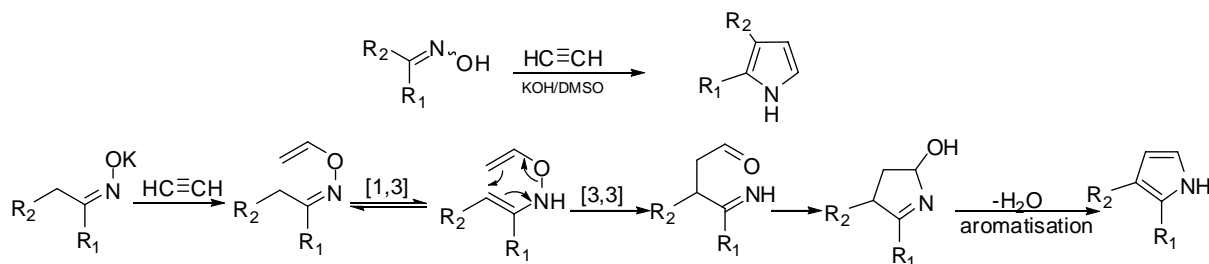


Схема 4. Реакция Трофимова

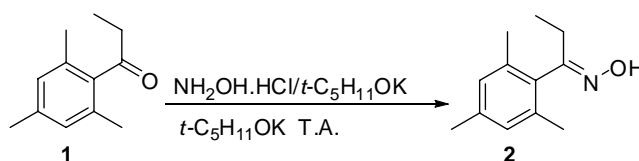


Схема 5. «Летаргическая» реакция получения оксима этилмезитилкетона

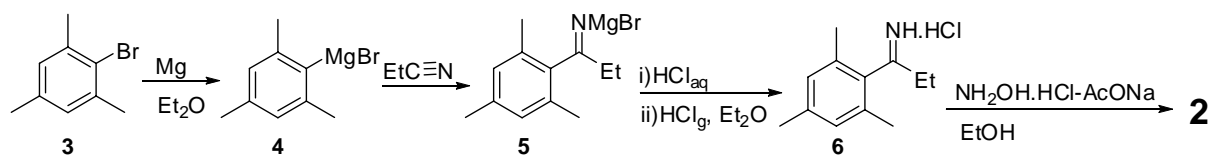


Схема 6. Альтернативная схема получения этилмезитилоксима

но получить прямым оксимированием кетона гидроксиламином без труда и с хорошим выходом (97%).

Синтез пирролов был осуществлен по реакции оксимов с ацетиленом в присутствии сверхоснования гидроксид калия/диметилсульфоксид. В случае оксима этилмезитилкетона при атмосферном давлении ацетилена соответствующий пиррол получен с выходом 23%. В тех же условиях выход пиррола из оксима 5-ацетил[2.2]парациклофана не превышал 10—15%. Этот результат можно объяснить деоксимированием оксима в условиях реакции. Был предложен альтернативный подход, согласно которому первоначально получают безводный оксимат цезия, затем в присутствии ацетилена проводят реакцию при давлении 14 атм и получают пиррол с общим выходом 41% [23].

Аналогично был синтезирован BODIPY TMB конденсацией 2-мезитил-3-метилпиррола с мезитилальдегидом с выходом 45%.

#### Молекулярное моделирование

Два полученных производных BODIPY были смоделированы (рис. 1) методом DFT (метод функционала плотности) [24]. Для обеих молекул центральный индацен является плоским, а циклы мезитильных групп, заключенные между метильными группами в позициях 2 и 6, располагаются по отношению к нему под углом 90°. Таким образом, ароматические системы служат хорошими объемными заместителями, не нарушающими тонкую структуру центрального фрагмента BODIPY. Результаты согласуются с данными работы [25], в которой показано, что стерические затруднения, связанные с заместителем R<sub>4</sub> в молекуле BODIPY, значительно влияют на флуоресцентные свойства BODIPY.

Сравнение двух структур показывает, что наличие трех объемных заместителей в молекуле TMB должно ограничивать возможность межмолекулярных взаимо-

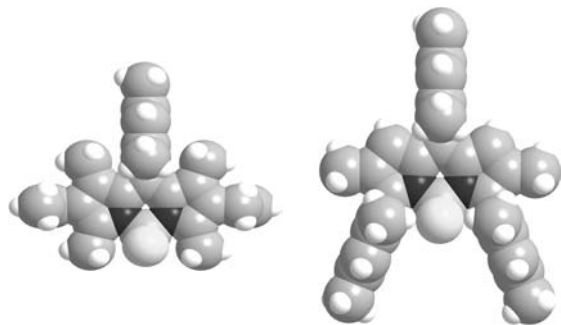


Рис. 1. Структуры MB и TMB, полученные минимизацией в газовой фазе по методу B3LYP/6-31G\*(d)

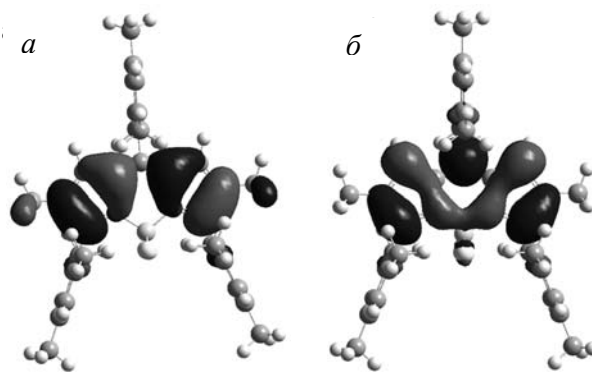


Рис. 2. Орбитали OH (a) и BV (б) молекулы TMB

действий. Можно ожидать, что фотофизические свойства TMB в твердой фазе будут более удовлетворительными, чем в случае MB. Переход  $S_0 \rightarrow S_1$  происходит в молекуле BODIPY между орбиталями HO и BV (рис. 2) [26]. В случае TMB эти две орбитали локализованы в центральном индацене и никак не связаны с ароматическими кольцами периферийных частей молекулы. Подобный результат наблюдается и для MB. Наличие заместителей не влияет на положение полос поглощения и излучения производных MB и TMB.

#### Спектрометрические исследования

##### Флуоресценция в растворе

Спектры адсорбции и флуоресценции MB и TMB представлены на рис. 3. Максимумы поглощения находятся при 526 нм и 543 нм и соответствуют переходу  $S_0 \rightarrow S_1$ . Имеется также другая полоса поглощения в области 350 нм, которая обусловлена  $S_0 \rightarrow S_2$  переходом. Максимумы полос излучения ( $S_1 \rightarrow S_0$ ) соответствуют 535 нм и 556 нм для MB и TMB, соответственно. Смещение максимума в область более длинных волн связано с индуктивным эффектом мезитильных групп. Такой вид спектров характерен для всех молекул семейства BODIPY. Молекулярные коэффициенты экстинкции MB и TMB и квантовый выход флуоресценции довольно высоки (табл. 1).

Спектры возбуждения совпадают со спектрами поглощения. Время жизни флуоресценции в дихлорметане ~6 нс ( $\pm 0,1$ ). Оба флуорофора стабильны при световом облучении (никаких изменений не наблюдалось при световом воздействии 200 мВт·см<sup>-2</sup>).

Ранее был изучен BODIPY, молекула которого содержала в положении 4 пиррольного кольца 4'-иод-

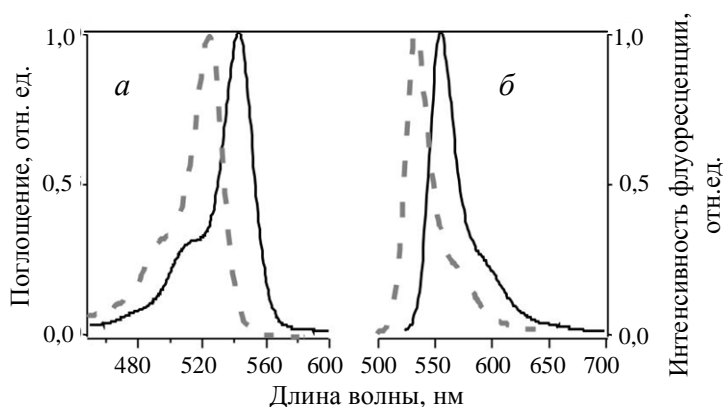


Рис. 3. Спектры поглощения (а) и излучения (б) в дихлорметане: пунктир — MB; сплошная линия — TMB

(0,2 в  $\text{CHCl}_3$ ), поскольку вращение фенильных групп приводит к появлению безызлучательных переходов. Блокирование такого вращения позволяет существенно повысить квантовый выход [25, 27]. В молекуле TMB вращение мезитильных групп вокруг связи С—арил заторможено. Этим можно объяснить наблюдаемый высокий квантовый выход флуоресценции.

### Активирование наночастиц полистирола

Мы поместили молекулы MB в шарики полимера (рис. 4). Эти частицы являются носителями цикламных групп (L), расположенных как на поверхности, так и в центре, которые связываются с ионами Zn(II), Cu(II), Ni(II) (табл. 2). Латекс, диаметром в 15 нм, стабилен в водной суспензии в присутствии поверхностно-активного вещества (бромид додецилтриметил аммония — от 15 до 0,05% по массе).

Цвет шариков зависит от природы иона металла, находящегося в растворе (рис. 5). В водном растворе шарики бесцветны, но если добавить, к примеру, ионы меди 2+, то они становятся окрашенными в сине-фиолетовый цвет.

Шарики были пропитаны молекулами MB набуханием в дихлорметане. Органический растворитель раскры-

### Характеристики спектров поглощения и флуоресценции в дихлорметане:

$$\chi^2 (\text{MB}) = 1,058; \chi^2 (\text{TMB}) = 0,969$$

Производное BODIPY	Максимум поглощения, $\lambda_{\text{адс}}$ , нм	Максимум флуоресценции, $\lambda_{\text{изл}}$ , нм	Коэффициент экстинкции, $\epsilon$ , л/(моль·см)	Время жизни, $\tau$ , нс	Квантовый выход, $\Phi_f$
MB	526	535	58000	6,10	0,72
TMB	543	556	80000	6,30	0,90

фенильный заместитель. Свойства этого BODIPY в хлороформе очень схожи со свойствами MB. Бурхарт с соавторами [27] синтезировали аналог TMB с 4'-иодфенильным заместителем в 4-ом положении и фенильной группой в положении 1, однако этот BODIPY имеет существенно меньший квантовый выход флуоресценции

Таблица 1

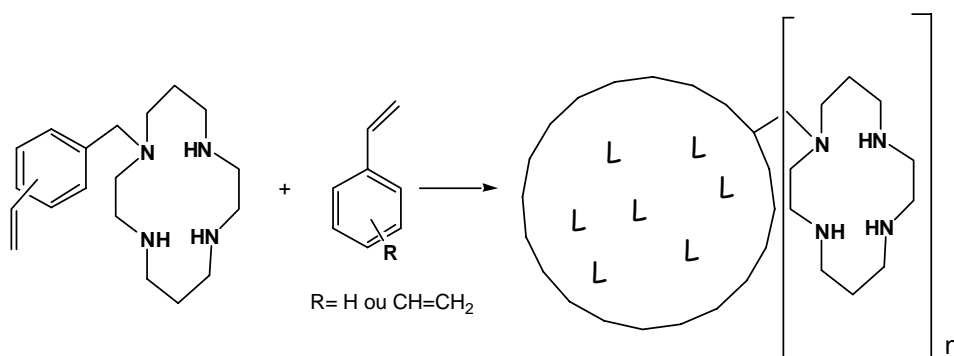


Рис. 4. Схема синтеза наночастиц полистирола с цикламными группами

Таблица 2

### Константы ассоциации циклама с ионами металлов

Показатель	Cu(II)	Ni(II)	Zn(II)	Co(II)	Cd(II)
Константа ассоциации K	$10^{27}$	$10^{20}$	$10^{20}$	$10^{13}$	$10^{11}$
Цвет шариков в растворе	Сине-фиолетовый	Сине-зеленый	бесцветный	—	бесцветный

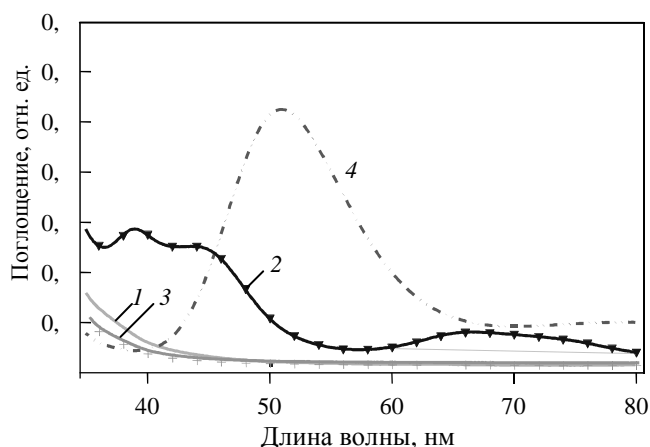


Рис. 5. Спектры поглощения цикламов:

1 — свободные лиганды цикламов; 2 — комплексы циклам-никель; 3 — циклам-цинк; 4 — циклам-медь

ваит наночастицы, гидрофобный флуорофор избегает водной среды и проникает в шарики, которые сужаются при упаривании растворителя. При этом спектроскопические свойства МВ изменяются незначительно ( $\lambda_{\text{адс}} = 528,5$  нм,  $\lambda_{\text{изл}} = 540$  нм, квантовый выход флуоресценции 0,77). Показано, что в один шарик можно поместить 70—80 молекул МВ без особых изменений его размера и цвета. При большем внедрении (до 110 молекул МВ в шарик), стабильность систем уменьшается (за несколько месяцев происходит потеря окраски). Также были отмечены сдвиг спектров поглощения и излучения в область более длинных волн, уменьшение времени жизни и квантового выхода флуоресценции, что свидетельствует об образовании неизлучающих агрегатов.

Образцы, содержащие 75 молекул флуорофора на шарик, селективны по отношению к ионам  $\text{Cu(II)}$ . Действительно, только эти ионы способны погасить флуоресценцию (рис. 6), порог обнаружения ионов меди таким образом составляет величину порядка 1 нмоль/л (0,03 иона меди на шарик).

Ионы никеля и цинка не влияют на флуоресценцию. Такая селективность может быть объяснена переносом энергии от флуорофора к окрашенному комплексу, поскольку спектр комплекса циклам-медь заметно перекрывается со спектром излучения МВ.

Анализ спектральных данных показывает, что внутри частиц флуорофор может находиться в двух различных состояниях. Флуоресценция 80% молекул хромофора тушится комплексом циклам-медь, оставшиеся 20% сохраняют свои первоначальные свойства. Это позволяет утверждать, что 20% молекул флуорофора располагаются в самом центре частиц. С другой стороны, тушение флуоресценции очень эффективно (9% тушения при концентрации ионов 5 нмоль/л), что можно объяснить эффектом антенны (скачок энергии при переходе Фростера) между молекулами BODIPY, заключенными внутри частицы. Этот вывод был подтвержден измерениями анизотропии флуоресценции.

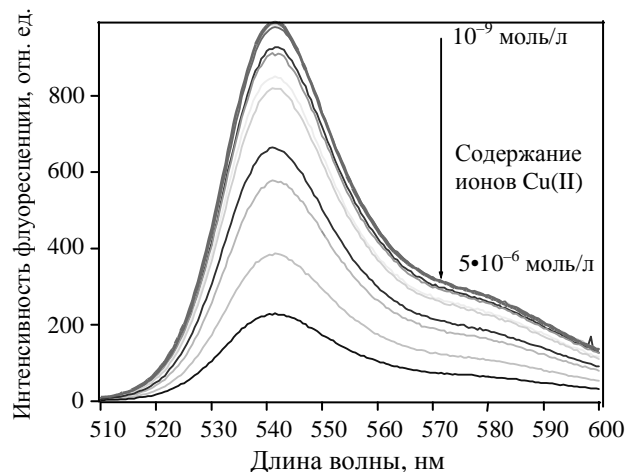


Рис. 6. Спектр флуоресценции нанолатекса, содержащего молекулы МВ в присутствии ионов  $\text{Cu}^{2+}$

Благодаря внедрению в наночастицы молекул семейства BODIPY, нам удалось улучшить чувствительность колориметрического нанодатчика на ионы  $\text{Cu}^{2+}$ .

Мы также поместили молекулы ТМВ внутрь наночастиц, поверхность которых модифицирована цикламными группами [28]. Спектроскопические свойства полученных частиц не отличаются от свободных молекул ТМВ ( $\lambda_{\text{адс}} = 545$  нм,  $\lambda_{\text{изл}} = 559$  нм,  $\tau_{\text{F}} = 7$  нс), однако не удастся внедрить более 40 молекул в один шарик, при этом наблюдается снижение растворимости красителя вне матрицы. Молекулы ТМВ имеют более крупные размеры (около  $15 \times 10 \times 5$  Å), чем молекулы МВ (около  $10 \times 10 \times 5$  Å), полимер имеет другую структуру, если лиганд циклам пришит только к поверхности и не содержится внутри шариков. По этим причинам одна частица нанолатекса связывает большее число молекул МВ, чем молекул ТМВ. Проводятся эксперименты по исследованию тушения флуоресценции ТМВ ионами металлов.

Как уже отмечалось выше, наблюдалось образование агрегатов при большом содержании молекул МВ в одном шарике, что следовало из изменения некоторых параметров флуоресценции. Проведено изучение свойств МВ и ТМВ в аморфных пленках и в кристаллическом порошке.

### Аморфные пленки

Аморфные пленки МВ и ТМВ можно получить быстрым выпариванием растворителя. Рассмотрение флуоресцентных свойств показывает наличие капелек величиной в несколько микрометров, находящихся на расстоянии нескольких нанометров друг от друга.

На рис. 7 представлены спектры поглощения и излучения пленки ТМВ. По сравнению с раствором в дихлорметане, спектр поглощения шире, и максимум смещен в область более длинных волн ( $\Delta\lambda = +10$  нм). Спектры флуоресценции содержат два максимума: при  $569 \pm 4$  нм и при  $619 \pm 2,9$  нм (табл. 3). Общий спад флуоресценции

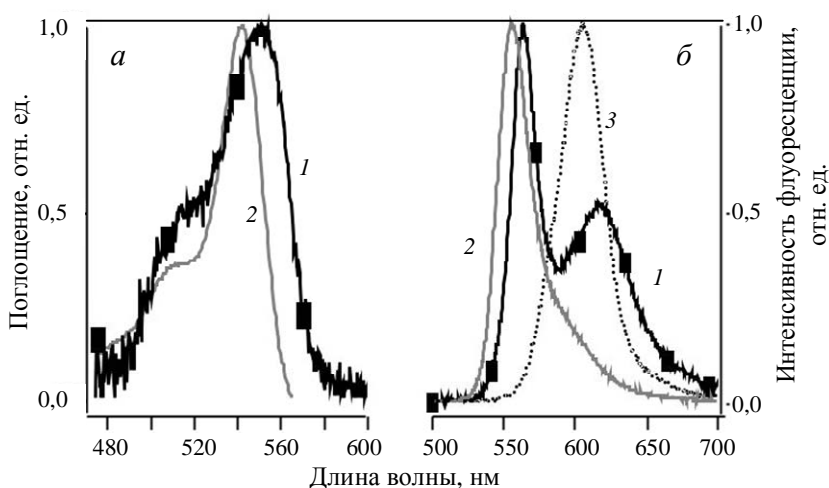


Рис. 7. Спектры поглощения (а) и излучения (б) ТМВ:

1 — в пленке; 2 — в растворе дихлорметана; 3 — в монокристалле

происходит мультиэкспоненциально, наблюдаемое время жизни значительно ниже, чем в случае мономерных молекул в растворе (от 0,5 до 1,5 нс).

Согласно модели агрегирования Каша [28], в агрегатах типа J диполи молекул имеют противоположную ориентацию (рис. 8): имеет место разрешенный переход из основного состояния на более низкий энергетический уровень. В нижней части рисунка представлена схема ориентации диполей в основном и высшем возбужденном состояниях флуорофора. Спектр поглощения смещен в область более длинных волн, релаксация происходит быстрее, и время жизни меньше, чем в случае мономера в растворе. В первую область поглощения вносят вклад мономерные молекулы ТМВ, а вторая определенно является следствием образования агрегатов типа J.

Мы стремились уменьшить «вклад мономера» ( $\lambda_{изл.} \sim$

Таблица 3

Спектральные данные для аморфных пленок и кристаллического порошка

Объект	$\lambda_{адс}, \text{нм}$	$\lambda_{изл}, \text{нм}$	$\langle \tau \rangle, \text{нс}$
МВ пленка	542	562	1,36
		635	
		739 (пик)	
МВ порошок	542	608	1,28
		739	
ТМВ пленка	553	569	0,5—1,5
		619	
ТМВ порошок	—	598	1,77
ТМВ монокристалл	—	608	9,5* [1,087]

\* моноэкспоненциальное уменьшение,  $\chi^2$  в скобках

569 нм) в формирование изображений за время жизни флуоресценции агрегатов ( $\lambda_{изл.} \sim 619 \text{ нм}$ ) (рис. 9), для чего были использованы фильтры для «выделения» областей доступных длин волн.

«Вклад мономера» (фильтр с максимумом пропускания 560 нм) можно наблюдать на рис. 9б — однородное изображение для всего образца как по интенсивности, так и по времени жизни. Следует отметить, что время жизни для мономера намного меньше, чем в случае общего выхода флуоресценции (весь спектр длин волн, рис. 9а). Вероятно, мономер монотонно уменьшает излучение — происходит «тушение» флуоресценции.

«Вклад агрегата» (фильтр с максимумом 619 нм): не одинаков по интенсивности для всего образца (рис. 9в), — агрегат не однороден;

время жизни больше, чем в случае мономера.

Совокупность этих данных, говорит о том, мономер является здесь основной формой. Как показывает визуализация интенсивности, он распределен однородно, излучение его тушится вследствие образования агрегатов.

Спектр поглощения пленок МВ шире, чем в случае мономерных молекул и сдвинут в область более длинных волн (табл. 3). На спектрах флуоресценции имеется широкая полоса с максимумом в области  $562 \pm 3,5 \text{ нм}$  (в некоторых случаях есть еще уширение при 635 нм) и полоса при  $739,5 \pm 1 \text{ нм}$ . Время жизни в среднем равно  $1,36 \pm 0,07 \text{ нс}$ . Таким образом, можно предположить образование агрегатов типа J и для аморфных пленок.

### Монокристаллы

Для образцов кристаллического порошка были получены спектры флуоресценции. По сравнению с аморфными пленками, описанными выше, спектры флуорес-

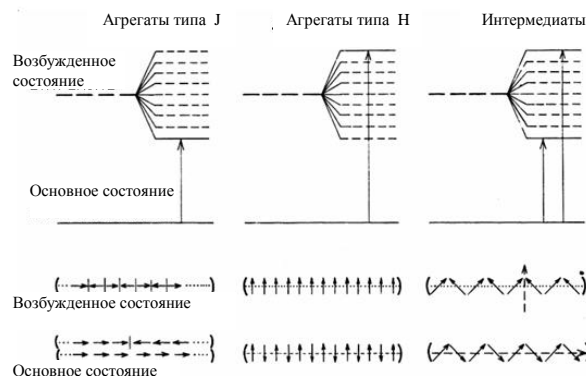


Рис. 8. Диаграмма областей эксимера и схематическое представление ориентации диполей в различных типах агрегатов [29]

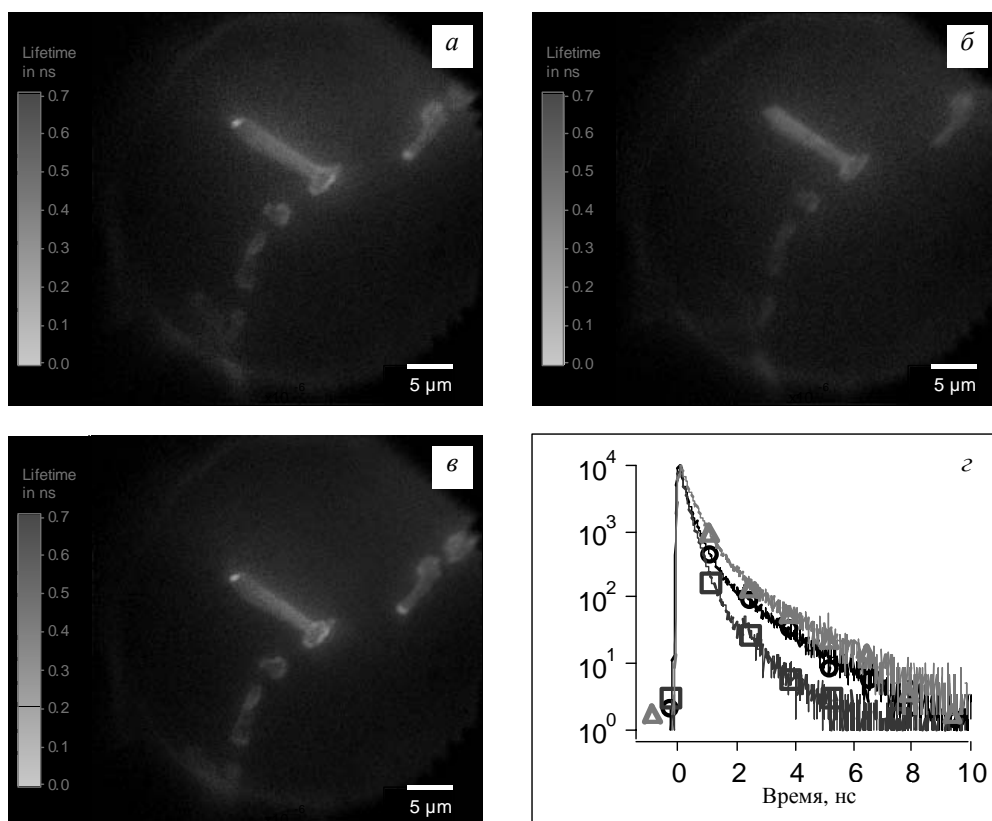


Рис. 9. Изображения аморфных пленок ТМВ:

*a* — весь спектр длин волн; *b* — вклад мономера; *c* — вклад агрегата; *d* — спад флуоресценции соответственно для изображения:  $\bullet$  - *a*;  $\square$  - *b*;  $\triangle$  - *c*.

ценции ТМВ гораздо шире и содержат только один максимум в области 598 ( $\pm 12$  нм). Спад мультиэкспоненциальный, время жизни в среднем  $1,77 \pm 0,8$  нс. В случае МВ наблюдаются две полосы: одна при 608  $\pm 16$  нм и вторая при  $739,5 \pm 1$  нм. Спад также мультиэкспоненциальный, время жизни  $1,28 \pm 0,23$  нс.

Возможным также оказалось получение микрокристаллов ТМВ выпариванием концентрированного рас-

твор в дихлорметане. На рис. 10 показано изображение флуоресцирующего кристалла размером 50 мкм. Интенсивность флуоресценции и время жизни одинаковы для всего образца. Спад может быть описан как моноэкспоненциальный при времени жизни 9,5 нс. Максимум флуоресценции соответствует длине волны  $608 \pm 3$  нм. Ввиду того, что кристалл сильно поглощает, оказалось невозможным зарегистрировать поглощения, однако, можно предположить, что спектр флуоресценции кристалла соответствует спектру излучения агрегата.

ТМВ с объемными заместителями было получено с целью подавления тушения флуоресценции за счет  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия. Для микрокристаллов полученного соединения наблюдался единственный пик в спектре излучения. Спектр флуоресценции для раствора соединения смещен на 50 нм в область более длинных волн, что соответствует образованию агрегатов. К сожалению, не удалось получить кристаллы МВ, однако данные спектроскопии показывают, что для пленок и кристаллического порошка имеют место две полосы излучения.

Интересно также отметить, что при разрушении микрокристалла ТМВ происходит тушение флуоресценции. Это является весомым аргументом в пользу того, что переход от молекулярного кристалла к порошку приводит к тушению флуоресценции.

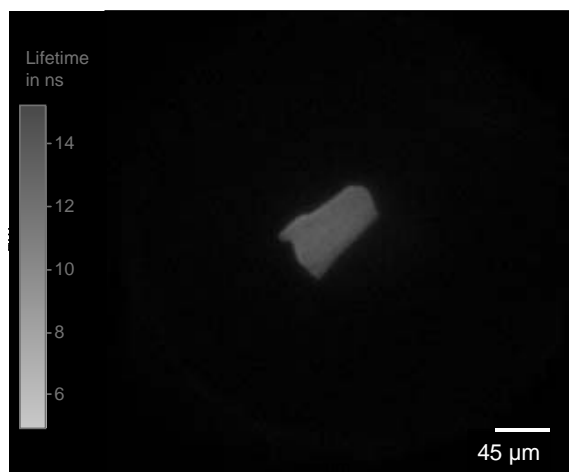


Рис. 10. Флуоресценция кристалла ТМВ



### Заклучение

С использованием реакции Трофимова получены новые пространственно затрудненные производные BODIPY. Этот метод синтеза позволяет увеличить разнообразие производных семейства BODIPY. Одно из таких производных (МВ) — водорастворимое и чувствительное к содержанию ионов меди в концентрации порядка 1 нмоль/л, легло в основу композиции флуоресцентного наносенсора. Изучение оптических свойств МВ и ТМВ в твердой фазе позволило установить, что наличие в пирроле таких объемных заместителей, как мезитильные группы, приводит к существенным последствиям, в отличие от алкильных радикалов. Ароматические заместители способствуют формированию кристаллической структуры ТМВ.

Поведение ТМВ в твердом состоянии схоже с его поведением в растворе, что, однако, не наблюдается в случае МВ. Тем не менее, наличие повреждений в твердом состоянии приводит к заметному уменьшению его излучающей способности. Для решения этой проблемы мы разрабатываем новые варианты BODIPY с более объемными заместителями. Мы стремимся найти простую формулу и эффективно получать наноансамбли флуорофоров. Целью работы является получение сверхчувствительных флуоресцентных наносенсоров для определения *in vivo* таких биологически важных катионов, как межклеточный кальций или специфических молекул, например, АТФ.

### ЛИТЕРАТУРА

- Valeur B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. 1st ed. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.
- a) Steinmeyer R., Noskov A., Krasel C., Weber I., Dees C., Harms G.S. *J. Fluorescence*, 2005, v. 15, p. 707; b) Houston J.P., Ke S., Wang W., Li C., Sevick-Muraca E.M. *J. Biomed. Optics*, 2005, v. 10, p. 054010.
- Lansing Taylor D., Waggoner A.S., Lanni F., Murphy R.F., Birge R.R. (Eds), *Applications of Fluorescence in the Biomedical Sciences*, Alan R. Liss, New York, 1986.
- Rettig W., Strehmel B., Schrader S., Seifert H. (Eds) *Applied Fluorescence in Chemistry, Biology and Medicine*. Berlin: Springer, 1999.
- Goldberg M.C. (Ed.) *Luminescence Applications in Biological, Chemical, Environmental, and Hydrological Sciences*, American Chemical Society. Washington, 1989.
- Slavik J. *Fluorescence Microscopy and Fluorescent Probes*. New York: Plenum Press, 1999, v. 2.
- Newkome G.R., Moorefield C.R., Vögtle F. *Dendrimers and Dendrons*. Wiley-VCH Verlag, 2002.
- a) Sperling L.H. *Introduction to physical polymer science*. 2nd ed. New York: Wiley, 1992; b) Hoyle C.E., Torkelson J.M. Eds *Photophysics of polymers*. American Chemical Society: Washington, 1987.
- Pauchard M., Huber S., Méallet-Renault R., Maas H., Pansu R.B., Calzaferri G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, v. 40, p. 2839—2842.
- Kalt H., Hetterich Eds M. *Optics of Semiconductors and Their Nanostructures*. Springer, 2004, v. 146.
- Substance colorée (d'origine minérale, organique ou métallique), généralement insoluble, qui colore la surface sur laquelle on l'applique, sans la pénétrer (extrait de: Le Petit Robert dictionnaire de la langue française).
- Laurent G., Ha Duong T., Méallet-Renault R., Pansu R. In: *Nanophotonics: Integrating Photochemistry, Optics, and Nano/BioMaterials Studies*. Eds. H. Masuhara, S. Kawata. Elsevier, 2004, p. 89.
- Shirai K., Matsuoka M., Fukunishi K. *Dyes and Pigments*, 1999, v. 42, p. 95.
- Förster T. *Fluoreszenz Organischer Verbindung*. Göttingen, Vandenhoeck and Ruprecht, 1951, p. 166—175.
- a) Ullrich G., Ziesel R. *J. Org. Chem.*, 2004, v. 69, p. 2070; b) Costela A., Garcia-Moreno I., Gomez C., Sastre R., Amat-Guerri F., Liras M., Arbeloa F.L., Prieto J.B., Arbeloa I.L. *J. Phys. Chem. A*, 2002, v. 106, p. 7736.
- Kollmansberger M., Rurack K., Resh-Genger U., Daub J. *J. Phys. Chem. A*, 1998, v. 102, p. 10211.
- a) Jakubiak R., Bao Z., Rothberg L. *Synt. Met.*, 2000, v. 114, p. 61; b) Langhals, H., Ismael, R., Yuruk, O. *Tetrahedron*, 2000, v. 56, p. 5435.
- Méallet-Renault R., Pansu R.B., Amigoni-Gerbier S., Larpent C. *Chem. Commun.*, 2004, v. 20, p. 2344.
- Chen J., Burghart A., Derecskei-Kovacs A., Burgess K. *J. Org. Chem.*, 2000, v. 65, p. 2900.
- a) Burghart A., Kim H., Welch M. B., Thoresen L. H., Reibenspies J., Burgess K., Bergstrom F., Johansson L.B.-A. *J. Org. Chem.*, 1999, v. 64, p. 7813; b) Chen, J., Burghart A., Derecskei-Kovacs A., Burgess K. *J. Org. Chem.*, 2000, v. 65, p. 2900.
- Méallet-Renault R., Héroult A., Vachon J.J., Pansu R.B., Amigoni-Gerbier S., Larpent C. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2006, v. 5, p. 300.
- a) Trofimov B.A. In: *Adv. Heterocycl. Chem. Ed. Katritzky Acad. Press, Inc. San Diego*, 1990, v. 51, p. 177—301; b) Trofimov B.A. In: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. P. 2, v. 48, Pyrroles. Ed. R.A. Jones. Wiley: New York, 1992, p. 131—298.
- Schmidt E.Y., Zorina N.V., Zaitsev A.B., Mikhaleva A.I., Vasil'tsov A.M., Audebert P., Clavier G., Méallet-Renault R., Pansu R.B. *Tetrahedron Lett.*, 2004, v. 45, p. 5489.
- Gaussian 03, Revision C.02, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- Kee H.L., Kirmaier C., Yu L., Thamyongkit P., Youngblood W.J., Calder M.E., Ramos L., Noll B.C., Bocian D.F., Scheidt W.R., Birge R.R., Lindsey J.S., Holten D. *J. Phys. Chem. B*, 2005, v. 109, p. 20433.
- Banuelos Prieto J., Lopez Arbeloa F., Martinez Martinez V., Lopez Arbeloa I. *Chem. Phys.*, 2004, v. 296, p. 13.
- Kim H., Burghart A., Welch M.B., Reibenspies J., Burgess K. *Chem. Commun.*, 1999, p. 1889.
- Kasha M. *Radiat. Res.*, 1963, v. 20, p. 55.