

2,4,5-三苯基咪唑类化合物的合成及其双光子特性*

刘旭峰, 钟增培, 许遵乐

(中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 以 4, 4'-二甲基苯偶酰为原料合成了 3 个 2-(4-取代苯基)-4, 5-二(4-甲基苯基)咪唑系列衍生物, 对其结构进行了表征, 通过测定其光物理性质, 发现这类化合物不仅具有较高的荧光量子产率, 而且具有较大的双光子吸收截面, 是很好的双光子显微和成像以及上转换激发荧光的候选材料。

关键词: 双光子吸收; 三苯基咪唑衍生物; 构效关系

中图分类号: O626 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2005) 05-0056-04

双光子吸收是指物质分子在强光作用下同时吸收两个光子, 通过一个虚拟中间态而达到激发态过程。早在 1931 年, Maria Göper-Mayer 在理论上预言了双光子吸收的存在, 1961 年 Kaiser 等首先从试验上证明了无机晶体中存在双光子吸收过程, 1963 年 Piticolas 等首次在有机晶体中观察到双光子激发现象。随后的几十年里, 随着高峰功率的调 Q 和锁模脉冲激光的发展, 以及可调谐染料激光代替普通闪光灯作为双光子吸收光谱的可调谐光源, 双光子吸收光谱学技术也得到了较快的发展。双光子吸收以其独特的三维处理能力和极高的空间分辨本领而在生物、物理、化学、医学、微电子技术等领域, 愈来愈显示出巨大的应用潜力。有机双光子吸收材料在诸如双光子荧光显微与成像、三维光信息存储和光学微加工、频率上转换激射、光限幅、单分子检测和医学诊断等领域也展现出良好的应用前景。

曾合成了一系列苯并氮杂茛类化合物 ASBT, ASBO, ASBM^[1,2], 对其光物理特性研究发现, 发现它们具有较短的共轭链分子, 但均具有很好的双光子吸收特性, 并首次发现具有双光子诱导蓝光发射, 其中化合物 ASBM 有较大的双光子吸收截面 (180 GM) 和较高的荧光量子产率 (38%)。

基于以上的考虑, 试图设计合成与其相对应的共轭链较短的 2, 4, 5-三苯基咪唑的衍生物, 并在咪唑环 2-位苯环的对位上, 接上不同的拉电子基团 (氰基、酯基、醛基), 在咪唑环的 4, 5 位的对位上连上甲基推电子基, 组成一系列典型的 D- π -A 结构的化合物, 希望进一步观察、研究其物理光谱

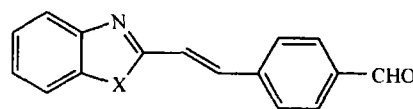


图1 苯并氮杂茛类化合物结构

Fig.1 Structures of benzoazastilbene compounds

ASBT: X = S; ASBO: X = O; ASBM: X = NH

性能特别是双光子荧光光谱与其结构的关系。2, 4, 5-三苯基咪唑衍生物显示很强的生理活性, 如抗炎活性、抗肿瘤活性^[3,4], 过往对其光学性能的研究, 只局限于作为非线性光学性能-透明性-热稳定性能综合优化的有机二阶非线性光学 (NLO) 的生色团^[5-6], 或将其氧化偶联而得到的六苯基二咪唑化合物是一种新型的光致变色材料^[7-9]。

合成了 2-(4-取代苯基)-4, 5-二(4-甲基苯基)咪唑系列衍生物, 并通过核磁共振谱、元素分析、质谱, 对其结构进行表征, 对其线性吸收、单光子荧光光谱和双光子吸收特性进行了研究, 测定了它们的荧光量子产率和双光子吸收截面, 研究了其结构与光谱特性的关系。

1 实验步骤

1.1 仪器与试剂

对苯二甲醛与 4, 4'-二甲基苯偶酰为进口试剂 (ACROS), 对氰基苯甲醛为进口试剂 (JANSSEN), 其余试剂及溶剂均为国产分析纯试剂。Varian Unity Inova-500 型 NMR 仪。德国 Elementar 公司 Vario EL 元素分析仪。薄层硅胶层析板: 60 F₂₅₄ 铝板 (美国 Merck 公司)。

* 收稿日期: 2005-03-07

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (011097)

作者简介: 刘旭峰 (1975 年生), 男, 博士; 通讯联系人: 钟增培; E-mail: ceszpz@zsu.edu.cn

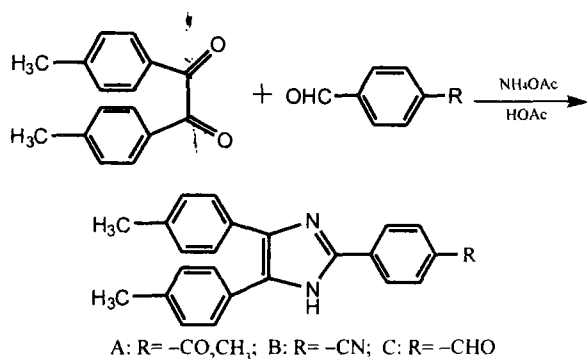


图2 标题化合物的合成

Fig.2 Synthesis of the title compound

1.2 合成步骤

1.2.1 2-(4-甲酸甲酯基苯基)-4,5-二(4-甲基苯基)咪唑(A)的制备

称取 0.200 g (0.524 mmol) 4,4'-二甲基苯偶酰、0.136 g 对甲酸甲酯基苯甲醛和 0.518 g 乙酸铵于 50 mL 的圆底烧瓶中, 加入 10 mL 冰乙酸。加热回流 3 h, 反应完成后, 旋转蒸去部分溶剂, 然后将反应混合物冷却后倒入 30 mL 冷水中, 析出白色沉淀, 抽滤, 并用冷水洗涤沉淀多次, 用无水乙醇与 DMF 的混合溶剂重结晶, 得白色固体产物 0.231 g, 收率为 69.7%。 θ_{mp} : 266 ~ 268 °C, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO, TMS) δ : 2.33(s, 6H), 3.88(s, 3H), 7.18(d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.42(d, 4H, J = 7.5 Hz), 8.05(d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.20(d, J = 9.0 Hz, 2H)。MS(FAB), m/z : 383[($M+1$)⁺, 28], 元素分析($w/\%$, 括号里的数字为计算值, $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$): C 78.38(78.51), H 5.95(5.80), N 7.04(7.32)。

1.2.2 2-(4-氰基苯基)-4,5-二(4-甲基苯基)咪唑(B)的制备

称取 0.200 g (0.573 mmol) 4,4'-二甲基苯偶酰、0.117 g 对氰基苯甲醛和 0.518 g 乙酸铵于 50 mL 的圆底烧瓶中, 加入 10 mL 冰乙酸。加热回流 3 h, 反应完成后, 旋转蒸去部分溶剂, 将反应混合物冷却后倒入 30 mL 冷水中, 有白色沉淀析出, 抽滤, 并用冷水洗涤沉淀多次, 用无水乙醇重结晶。得白色固体产物 0.276 g, 收率 93.3%。 θ_{mp} : 298 ~ 300 °C, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO, TMS) δ : 2.33(s, 6H), 7.19(d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.41(d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.91(d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.23(d, J = 8.5 Hz, 2H)。MS(FAB) m/z : 350[($M+1$)⁺, 8], 元素分析($w/\%$, 括号里的数字为计算值, $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3$): C 82.55(82.49), H 5.67(5.48), N 11.87(12.03)。

1.2.3 2-(4-甲酰苯基)-4,5-二(4-甲基苯基)咪唑(C)的制备

称取 0.300 g (0.568 mmol) 4,4'-二甲基苯偶酰、0.506 g 对苯二甲醛和 0.777 g 乙酸铵于 50 mL 的圆底烧瓶中, 加入 15 mL 的冰乙酸, 加热回流 3 h。反应完成后, 旋转蒸去部分溶剂, 然后将

反应混合物冷却后倒入 30 mL 热水中, 有白色沉淀析出, 抽滤并用热水洗涤沉淀多次, 以除去大部分未反应的对苯二甲醛。粗产物烘干后, 用硅胶柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯(体积比为 10:1)洗脱, 得 0.401 g 淡黄色固体, 收率 90.40%。 θ_{mp} 240 ~ 242 °C。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO, TMS) δ : 2.42(s, 6H), 7.13(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.43(d, J = 8.0 Hz, 4H), 8.00(d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.28(d, J = 9.0 Hz, 2H), 10.14(s, 1H)。MS(FAB) m/z : 353[($M+1$)⁺, 72]。元素分析($w/\%$, 括号里的数字为计算值, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$): C 81.52(81.79), H 5.93(5.72), N 7.66(7.95)。

2 光学实验

线性吸收光谱是由紫外到红外分光光度计(Shimadzu Uv-Vis-NIR)测得。单光子荧光光谱和荧光量子产率由荧光分光光度计(Hitachi model F4500)测得。化合物的荧光量子产率是采用稀溶液荧光比较法, 以香豆素 120 的甲醇溶液作为标准参比物(该溶液的荧光量子产率 Φ_f 定为 77%)测定的。化合物的双光子吸收截面是用双光子诱导荧光法进行测定的。双光子诱导上转换荧光的激发源为锁模飞秒钛蓝宝石激光器(Spectra-physics, Tsunami), 激光脉冲宽度为 100 fs, 重复频率为 82 Hz, 激光器的平均输出功率为 300 mW, 在试验中飞秒激光中心波长调节到 756 nm, 上转换荧光检测系统为一台光学多道分析仪。在测量中用若丹明(Rhodamine)6G 的甲醇溶液作为标准参比物, 测量了这 3 个化合物的双光子吸收截面 σ_2 。双光子吸收截面的测量装置如图 3。

3 结果与讨论

化合物 A、B、C 在浓度为 1×10^{-5} mol/L 氯仿溶液中的线性吸收谱如图 4 所示, 从图中可以看出在 500 nm 以上 3 个化合物都没有线性吸收。化合物 A、B 和 C 的波形相似, 峰值波长分别在 348.0、354.5 和 371.5 nm 这说明在 756 nm 飞秒激光激发下所发出的荧光为上转换荧光。

图 5 为化合物 A、B、C 在浓度为 1×10^{-5} mol/L 氯仿溶液中的单光子荧光光谱图, 化合物 A、B 和 C 的波形相似, 峰值波长分别在 422.2、433.4 和 492.6 nm, 半峰宽分别为 68、63.5 和 80.2 nm。这 3 个化合物的荧光量子产率是采用稀溶液荧光比较法, 以香豆素 120 的甲醇溶液作为标准参比物(该溶液的荧光量子产率 Φ_f 定为 77%)测定的。化合物 A、B、C 的荧光量子产率分别是 49.8%、45.7%、47.4%。

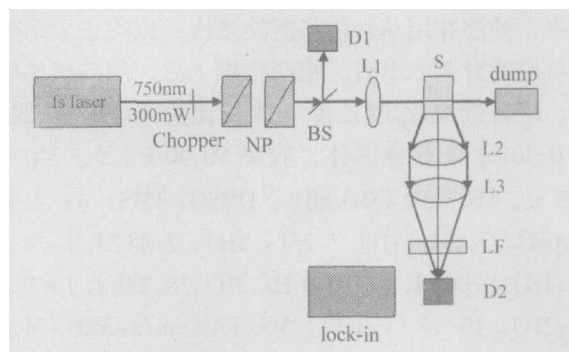


图 3 双光子诱导荧光法测量双光子吸收截面的实验装置图

Fig.3 Experimental setup of two-photon absorption cross section measurement for two-photon transmittance fluorescence

Chopper:斩波器; NP:尼科尔棱镜; BS:分束片;
L1-L3:凸透镜; S:盛有样品溶液的样品池;
Dump:挡光板; D1:功率计探头; D2:光电倍增管;
LF:液体滤光器; Lock-in:锁相放大器

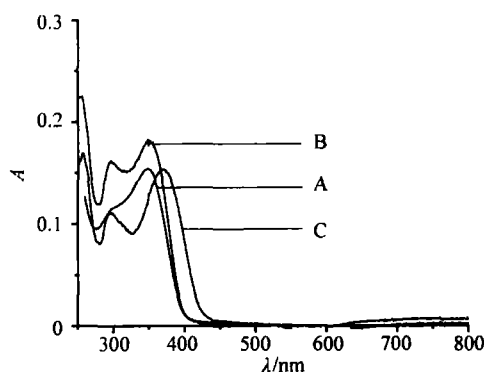


图 4 化合物 A、B 和 C 的氯仿溶液紫外吸收谱

Fig.4 Linear absorption spectra of compound A, B and C at 1×10^{-5} mol/L in chloroform

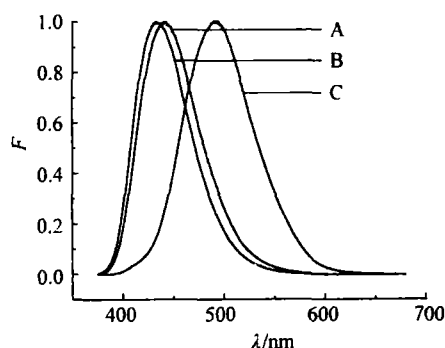


图 5 化合物 A、B 和 C 的氯仿溶液单光子荧光谱

Fig.5 Normalized single-photon induced fluorescent spectra of compound A, B and C at 1×10^{-5} mol/L in chloroform

采用飞秒双光子诱导荧光方法,以若丹明 6G 的甲醇溶液作为标准参比物,测量了它们的双光子吸收截面 σ_2 。飞秒激光的中心输出波长被调节到 756 nm,化合物 A、B、C 的双光子吸收截面分别是 48.8、104.5 和 123.8 GM。相对与以前所合成的 ASBM (750 nm 激光激发下,所测得的数据为 $\Phi = 38\%$, $\sigma_2 = 180$ GM), 缩短了分子的共轭链长度,而双光子吸收截面下降不大,并且分子的荧光量子产率有了较为明显的提高,其合成和提纯方法也较容易。

4 结 论

合成了 3 个 2-(取代苯基)-4,5-二(4-甲基苯基)咪唑衍生物,测定了这一系列具 D- π -A 结构化合物的线性吸收光谱和荧光光谱,并且用 756 nm 的飞秒激光对其进行了双光子吸收截面和荧光量子产率的测定。结果表明,3 个化合物均都具有较高的双光子吸收截面和较高的荧光量子产率,是很好的双光子显微和成像以及上转换激光荧光的候选材料。

参考文献:

- [1] HUANG Z L, LI N, LEI H, et al. Two-photon induced blue fluorescent emission of heterocycle-based organic molecule [J]. Chem Commun, 2002, 20:2400-2401.
- [2] HUANG Z L, LEI H, LI N, et al. Novel heterocycle-based organic molecules with two-photon induced blue fluorescent emission[J]. J Mater Chem, 2003, 13:708-711.
- [3] SARSHAR S, ZHANG C, MORAN E J, et al. 2, 4, 5-Trisubstituted imidazoles: nontoxic modulators of p-glycoprotein mediated multidrug resistance, part 1 [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2000, 10:2599.
- [4] 阮继武,符立梧,黄志舒,等.多芳基取代咪唑的合成及其逆转多药耐药性研究[J].高等学校化学学报, 2004, 25(5):870-875.
- [5] SANTOS J, MINTZ E A, ZEHNDER O, et al. New class of imidazoles incorporated with thiophenevinyl conjugation pathway for robust nonlinear optical chromophores[J]. Tetra Lett, 2001, 42:805.
- [6] 许祖勋,王世敏,赵雷,等.咪唑类二阶非线性光学活性分子的设计、合成及性能[J].有机化学, 2003, 23(9): 950.
- [7] 杨为华,肖国民,孔祥翔.六芳基二咪唑类化合物的合成及光致变色性能[J].应用化学, 2003, 20(4):406.
- [8] 杨为华,肖国民.新型光致变色材料的合成研究[J].精细化工, 2002, 19(3):155.
- [9] 杨为华,肖国民,刘祖锋.光致变色材料 2,2'-双(2,4-二氯苯基)-4,4',5,5'-四苯基-1,2'-联咪唑的合成研究[J].精细石油化工, 2002(4):32.

(下转第 64 页)

- occurine benzofuran aianthoidol [J]. Tetrahedron Lett, 2001, 42: 1111.
- [3] AKGUL Y Y, ANIL H. Benzofurans and another constituent from seeds of *Styrax officinalis* [J]. Phytochemistry, 2003, 63: 939.
- [4] PAULETTI P M, ARAUJO A R, YOUNG M CM, et al. nor-Lignans from the leaves of *Styrax ferrugineus* (Styracaceae) with antibacterial and antifungal activity [J]. Phytochemistry, 2000, 55: 597.
- [5] PIETER L, DYCK S V, GAO M, et al. Synthesis and biological evalution of dihydrobenzofuran lignans and related compounds as potential antitumor agents that inhibit tubulin polymerization [J]. J Med Chem, 1999, 42: 5475.
- [6] PACHER T, SEGER C, ENGELMEIER D, et al. Antifungal stilbenoids from *Stemona collinsae* [J]. J Nat Prod, 2002, 65: 820.
- [7] 庞冀燕, 汪波, 陈之朋, 等. 2-(4-氯苯基)-5-烷基-7-甲氧基苯并[*b*]呋喃类化合物的合成 [J]. 有机化学, 2003, 23(增刊): 405.
- [8] 庞冀燕, 汪波, 陈之朋, 等. 2-(4-氯苯基)-5-烷基-7-甲氧基苯并[*b*]呋喃类化合物的合成 [J]. 有机化学, 2005 (2): 176.
- [9] SCHREIBER F G, STEVENSON R. Synthesis of benzofuran *Styrax extractives* [J]. J Chem Soc Perkin I, 1976: 1514.

Synthesis and Antitumor Activities of 2, 4, 5, 7-Arylbenzo [*b*] furan Derivatives

PANG Ji-yan¹, WANG Bo¹, CAI Yu-chen², YANG Hua², XIAN Li-jian², XU Zun-le¹

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China;

2. Cancer Institute, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: A series of 2,4,5,7-Arylbenzo[*b*]furan derivatives were designed and synthesized by reduction, Vilsmeier reaction, hydrolysis and substitution reaction of 2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-5-(2-(methoxycarbonyl)ethyl)-7-methoxybenzo[*b*]furan. Their structures were fully characterized by IR, NMR, MS and element analysis. Some synthesized 2-arylbenzo[*b*]furans were evaluated in the *in vitro* human tumor cell screening. Compounds tested showed potential antitumor activity against tumor cell. Among them compound **9** exhibited significant cytotoxicity with IC₅₀ value being 1.71 μg/mL against KB-3-1 tumor cell.

Key words: 2,4,5,7-benzo[*b*]furans; synthesis; antitumor activity

(上接第 58 页)

Synthesis of 2-(4-Substituphenyl)-4,5-bis(4-methylphenyl)imidazole Derivatives and its Photophysical Characteristic of Two-photon Absorption

LIU Xu-feng, ZHONG Zeng-pei, XU Zun-le

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Three trisubstituted imidazoles were synthesized and approved by means of ¹H NMR, mass spectrometry and elemental analysis. Their linear absorption spectra and single-photon induced fluorescent spectra were measured. It was found that they have large two-photon cross-section and also have very high quantum yields.

Key words: two-photon absorption; triphenylimidazole derivatives; structure-activity relationship