



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2022년 2월  
석박사학위 논문

암모늄이 적용된 세포-이미징용  
BODIPY 염료의 합성 및 분광학적  
분석

조선대학교 대학원

화학과

정우경

# 암모늄이 적용된 세포-이미징용 BODIPY 염료의 합성 및 분광학적 분석

Synthesis and photophysical investigation of  
ammonium-functionalized BODIPY Dyes for cell-imaging  
application

2022년 2월 25일

조선대학교 대학원

화학과

정우경

# 암모늄이 적용된 세포-이미징용 BODIPY 염료의 합성 및 분광학적 분석

지도교수 김 호 중

이 논문을 이학석사학위신청 논문으로 제출함.

2021년 10월

조선대학교 대학원

화 학 과

정 우 경

## 정우경의 석사학위논문을 인준함

위원장    조선대학교    교수    이 범 규    (인)

위    원    조선대학교    교수    류    설    (인)

위    원    조선대학교    교수    김 호 중    (인)

2021년 12월

조 선 대 학 교 대 학 원

## TABLE OF CONTENTS

---

<b><u>1. Introduction</u></b>	.....1
<b><u>2. Experiment</u></b>	6
2.1 Generals	6
2.2 Synthesis	7
2.2.1 Synthesis of compound 1,4 and 7	13
2.2.2 Synthesis of compound 2,5 and 8	13
2.2.3 Synthesis of compound 3, 6 and 9	13
2.2.4 Synthesis of 2,6-TMA OMe	14
2.2.5 Synthesis of 2,6-TMA NO <sub>2</sub>	14
2.2.6 Synthesis of 2,6-TMA H	14
2.2.7 Synthesis of compound 10,11 and 12	15
2.2.8 Synthesis of DS-TMA OMe	15
2.2.9 Synthesis of DS-TMA NO <sub>2</sub>	15
2.2.10 Synthesis of DS-TMA H	15
<b><u>3. Results and Discussion</u></b>	16
3.1 Measurements	16
3.2 Synthesis and Characterization	16
3.2.1 Synthesis of BODIPY derivatives	16
3.2.2 Characterization of BODIPY derivatives	17
3.3 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )	18
3.4 UV-vis/UV-PL	20
3.5 NMR	34
3.6 Mass spectrometry(MS)	55
<b><u>4. Conclusion</u></b>	57

## 5.Reference

## LIST OF TABLES

---

Table 1. 2,6-TMA OMe의 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )	18
Table 2. 2,6-TMA NO <sub>2</sub> 의 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )	18
Table 3. 2,6-TMA H의 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )	18
Table 4. DS-TMA OMe의 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )	19
Table 5. DS-TMA NO <sub>2</sub> 의 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )	19
Table 6. DS-TMA H의 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )	19
Table 7. 2,6-TMA OMe의 흡수 및 방출 파장	23
Table 8. 2,6-TMA NO <sub>2</sub> 의 흡수 및 방출 파장	25
Table 9. 2,6-TMA H의 흡수 및 방출 파장	27
Table 10. DS-TMA OMe의 흡수 및 방출 파장	29
Table 11 DS-TMA NO <sub>2</sub> 의 흡수 및 방출 파장	31
Table 12. DS-TMA H의 흡수 및 방출 파장	33



## LIST OF SCHEMES

---

Scheme 1. Synthesis of 2,6-TMA OMe	7
Scheme 2. Synthesis of 2,6-TMA NO <sub>2</sub>	8
Scheme 3. Synthesis of 2,6-TMA H	9
Scheme 4. Synthesis of DS-TMA OMe	10
Scheme 5. Synthesis of DS-TMA NO <sub>2</sub>	11
Scheme 6. Synthesis of DS-TMA H	12

## LIST OF FIGURE

Figure 1. 산소 소모 PDT의 세포 용해 활성	5
Figure 2. 광역학치료의 작용원리	5
Figure 3. 2,6-TMA BODIPY에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	20
Figure 4. DS-TMA BODIPY에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	20
Figure 5. 2,6-TMA OMe에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	20
Figure 6. 2,6-TMA NO <sub>2</sub> 에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	20
Figure 7. 2,6-TMA H에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	20
Figure 8. DS-TMA OMe에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	21
Figure 9. DS-TMA NO <sub>2</sub> 에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	21
Figure 10. DS-TMA H에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기	21
Figure 11. 2,6-TMA OMe의 흡수스펙트럼	22
Figure 12. 2,6-TMA OMe의 방출스펙트럼	22
Figure 13. 2,6-TMA NO <sub>2</sub> 의 흡수스펙트럼	24
Figure 14. 2,6-TMA NO <sub>2</sub> 의 방출스펙트럼	24
Figure 15. 2,6-TMA H의 흡수스펙트럼	26
Figure 16. 2,6-TMA H의 방출스펙트럼	26
Figure 17. DS-TMA OMe의 흡수스펙트럼	28
Figure 18. DS-TMA OMe의 방출스펙트럼	28
Figure 19. DS-TMA NO <sub>2</sub> 의 흡수스펙트럼	30
Figure 20. DS-TMA NO <sub>2</sub> 의 방출스펙트럼	30
Figure 21. DS-TMA H의 흡수스펙트럼	32
Figure 22. DS-TMA H의 방출스펙트럼	32
Figure 23. <sup>1</sup> H NMR of compound 1	34
Figure 24. <sup>1</sup> H NMR of compound 2	35
Figure 25. <sup>1</sup> H NMR of compound 3	36
Figure 26. <sup>1</sup> H NMR of compound 4	39
Figure 27. <sup>1</sup> H NMR of compound 5	40
Figure 28. <sup>1</sup> H NMR of compound 6	41
Figure 29. <sup>1</sup> H NMR of compound 7	44

Figure 30.	$^1\text{H}$ NMR of compound 8	45
Figure 31.	$^1\text{H}$ NMR of compound 9	46
Figure 32.	$^1\text{H}$ NMR of 2,6-TMA OMe	37
Figure 33.	$^{13}\text{C}$ NMR of 2,6-TMA OMe	38
Figure 34.	$^1\text{H}$ NMR of 2,6-TMA $\text{NO}_2$	42
Figure 35.	$^{13}\text{C}$ NMR of 2,6-TMA $\text{NO}_2$	43
Figure 36.	$^1\text{H}$ NMR of 2,6-TMA H	47
Figure 37.	$^{13}\text{C}$ NMR of 2,6-TMA H	48
Figure 38.	$^1\text{H}$ NMR of compound 10	49
Figure 39.	$^1\text{H}$ NMR of compound 11	51
Figure 40.	$^1\text{H}$ NMR of compound 12	53
Figure 41.	$^1\text{H}$ NMR of DS-TMA OMe	50
Figure 42.	$^1\text{H}$ NMR of DS-TMA $\text{NO}_2$	52
Figure 43.	$^1\text{H}$ NMR of DS-TMA H	54
Figure 44.	2,6-TMA OMe의 MS (Range : 50-3000	55
Figure 45.	2,6-TMA OMe의 MS (Range : 700-1000 m/z)	56
Figure 46.	왼쪽부터 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA $\text{NO}_2$ , 2,6-TMA H	58
Figure 47	왼쪽부터 DS-TMA OMe, DS-TMA $\text{NO}_2$ , DS-TMA H	58

## ABSTRACT

### PDT and cell-imaging efficiency of tertiary amine-water soluble BODIPY

- PDT and cell-imaging efficiency depending on the conjugated  
site of BODIPY of tertiary amine -

Jeong Woo Kyeong

Advisor : Prof. Kim, Ho-Joong, Ph.D,  
Department of Chemistry,  
Graduate School of Chosun University

PDT is a non-invasive treatment for various cancers. It is a form of phototherapy that involves light activation of the PS to generate reactive oxygen species (ROS) that lead to cell death. A new 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diazas-indacene (BODIPY) derivatives were designed as a singlet-oxygen photosensitizer (PS) for use as a photodynamic therapy (PDT) agents, and its photophysical properties were characterized. So we synthesized BODIPYs which tertiary amines as PS were conjugated different sites of BODIPY for different reasons. And also synthesized as a water-soluble because most BODIPYs are hydrophobic. Each of characters of tertiary amines were different. The tertiary amines conjugated at 2,6-position of BODIPY affected PDT enhancement and another tertiary amines conjugated at distryl position of BODIPY were applied dyes emitting in the red region. As a result, the BODIPYs what we synthesized had a great water solubility and showed great PDT efficiency as a PS.

# 1. Introduction

암은 높은 사망률, 쉬운 재발, 높은 침입 및 전이 능력 때문에 여전히 인간의 건강에 가장 큰 위협으로 남아 있다. 비록 지난 몇 년 동안 많은 노력이 있었지만, 암을 물리치려면 아직 멀었다. 모든 치료 요법들 중에서, 미국 식품의약국 (FDA)에 의해 임상적으로 승인된 광역학요법(PDT)은 신생물과 비 악성 질환을 치료하기 위한 가장 효과적인 옵션들 중 하나입니다. PDT에는 광감각제(PS), 산소 및 빛을 포함한 세 가지 필수 구성 요소가 있습니다.[2] 광역학 요법(PDT)은 병든 조직을 국소적으로 제어하기 위한 방법이며 종양학 및 비생리학 치료 환경에서 사용됩니다. 수술, 방사선 치료, 화학 요법과 다른 작용 메커니즘으로 PDT는 다양한 이점을 제공합니다. 여기에는 심부종양에 대해서도 치료의 비침습적 특성, 다른 치료와 결합할 수 있는 능력, 적은 누적 독성, 수술 불가능한 암 치료, 공간적 사용 및 치료의 일시적 제어가 포함됩니다. 신체에 세포독성의 고유한 메커니즘에 대한 내성이 없거나 경험에서 얻게 되는 내성 메커니즘이 없기 때문에 PDT를 항바이러스 효능을 손상시키지 않고 반복적으로 적용할 수 있습니다. PDT에는 광감광제(PS), 특정 파장의 빛 및 처리할 조직의 분자 산소 등 세 가지 필수 요소가 필요합니다. 이러한 성분들만으로는 이상적으로 독성이 없지만, 결합으로 작용하면 활성산소종(ROS)이 생성되며, 이로 인해 세포 손상이 심해져 세포 사멸이나 괴사로 이어집니다. 일단 PS를 투여하고 악성 조직에 국소화 시킨 후, PS는 조직의 방사선 조사를 통해 빛에 의해 활성화됩니다. 즉, PS는 빛의 흡수에 의해 단일 바닥 상태( $S^0$ )에서 들뜬 단일 상태( $S^1$ )가 됩니다. 광감각제는 내부 변환(IC), 비복사 프로세스 또는 빛의 방출(발광)을 통해 이완되고 바닥 상태로 돌아갈 수 있습니다. 시스템 간 교차(ISC)라고 불리는 세 번째 경로는 들뜬 삼중항 상태( $T^1$ )로 이어지며, 따라서 들뜬 전자의 스핀이 반전됩니다. 긴 수명  $T^1$  에서 광감각제는 양자 선택 규칙에 의해 금지되지만 하나의 복사(인광)와 하나의 비방사(IC/ISC)의 두 가지 경로에 걸쳐 다시  $S^0$ 으로 이완될 수 있습니다. 또는 광감각제는 에너지를 분자 삼중 t 산소( $^3 O_2$ )로 전달하여 PDT 처리 중 생성된 모든 활성 산소 중에서 산화 스트레스를 유도하는 주요 작용제인 고반응 단일 산소( $^1 O_2$ )를 형성합니다.

다.

현재 PDT의 제한은 주로 클리닉에서 사용되는 PS의 장파장 흡수율 부족과 소수성 상호작용에 의한 생체 내 응집으로 인한 PS의 세포 흡수 감소에 기인합니다. 조직을 통한 빛의 투과율은 파장이 증가함에 따라 증가합니다. 헤모글로빈과 멜라닌과 같은 내생 발색단은 650 nm 이하의 가시 스펙트럼에서 높은 흡수율을 갖습니다. 또한 800 nm 이상의 파장을 가진 단일 광자의 흡수는 일반적으로 삼중 산소를 들뜨게 할 충분한 에너지를 제공하지 않습니다. 따라서 PS는 가능한 광치료적 파장(650nm와 800nm 사이)에서 빛을 흡수해야 합니다. 또한 PS는 화학적 안정성이 높아야 하며 광독성 지수(어두울 때  $PI=IC_{50}/\text{조명시 } IC_{50}$ )가 높아야 합니다. 이는 빛으로 조사했을 때 독성이 강해야 하지만 빛을 조사하지 않았을 때는 독성이 낮아야 한다는 것을 의미합니다. 광독성이 높으려면 광감각제가 조사된 파장에서 높은 몰 소멸 계수를 가져야 합니다. 소멸 계수는 방사된 에너지의 양을 ROS 생성에 사용할 수 있는 정도를 정의하기 때문입니다. 다중성이 다른 순수 스핀 상태(예: 단일 t, 삼중 t) 사이의 전환 원칙적으로 스핀 선택 규칙에 의해 금지됩니다. 하지만, 그것들은 원자번호 Z가 높은 원자의 존재에 의해 활성화 될 수 있어 이 현상은 무거운 원자 효과로 알려져 있습니다.

BODIPY는 널리 알려져 있고 발색단으로 사용되지만 PDT에 적용하기에 이상적인 특성을 보입니다. 그들은 높은 화학적 안정성을 가지고 있으며 높은 몰 소멸 계수와 날카로운 들뜸과 방출 스펙트럼을 보여주고 있습니다. 이들의 광물리학적 특성은 BODIPY 코어의 합성 기능화 가능성에 따라 미세 조정될 수 있습니다. BODIPY는 체외 및 체내 연구를 통해 다수의 다른 종양 세포에 대해 작용할 수 있으며 대부분의 경우 어둠 속에서 낮은 독성을 보이는 것으로 나타났습니다.[1]

이번 연구는 BODIPY 코어의 2,6-위치, 3,5-위치에서 기능화를 집중적으로 조사하였습니다. BODIPY 염료의 3,5-위치는 친핵성 치환, Knoevenagel 반응 및 Pd-촉매 교차 결합에 의해, 2,6-위치에서 Pd-촉매 교차 결합 및 친전자성 치환에 의해 발생합니다. 그러나 이러한 기능화

방법은 거의 치환 반응 및 Pd 촉매 교차 결합 반응에 국한되며 일부 BODIPY 염료는 특별한 반응 조건이 필요합니다.[3]

BODIPY의 개발에서의 해결해야 할 과제는 높은 PDT능력입니다. 대부분의 BODIPY의 2,6-위치 경우 BODIPY 중심의 친전자성 위치에서 디할로겐화에 의해 BODIPY의 ISC 비율이 증가됩니다. 따라서 2005년 이후 다이요오드화 및 다이브로미네이션은 BODIPY 시스템으로 무거운 원자 효과를 유도하는 표준 방법이 되어 매우 높은 단일t 산소 양자 수율을 초래하는 효과를 위해 많이 사용했습니다.[1] BODIPY 2,6-위치에서 무거운 원자 효과를 유도하는 방법 외에도 생성된 BODIPY 염료의 광학적 특성 및 형광 양자 수율은 2,6-위치의 작용기에 크게 의존합니다. 다른 그룹을 가진 2,6-위치에서 BODIPY 염료의 기능화는 들뜬 발색단에 대한 메소 위치의 전자가 풍부한 페닐 부분으로부터 형광 방출 파장의 효과적인 조정, BODIPY 발색단의 HOMO 에너지 수준의 상당한 변조 및 형광 양자 수율의 조정을 허용합니다.[3]

또한 특성 대역을 600-700nm 또는 근적외선(NIR) 영역으로 확장하기 위해 상당한 노력이 수행되었습니다. BODIPY 중심의 C3 및 C5 위치에 있는 메틸 양성자는 상대적으로 산성이기 때문에, BODIPY 염료의 C3 및 C5 위치에 위치한 산성 양성자의 존재는 결합 골격이 적색편이 흥분 및 방출 파장으로 확장될 기회를 만듭니다. 이러한 목적을 위해 가장 일반적으로 사용되는 합성 접근법은 일반적으로 Knoevenagel 유형 반응에서 BODIPY를 아릴 알데히드와 반응하여 이중 결합을 형성합니다. C3 및 C5 위치에서 BODIPY 코어의 결합 확장 외에도 meso 위치에서 BODIPY 백본의 유도화로 결합의 확장을 유도할 수 있습니다. 이를 고려하여 최근 광물리학적 특성이 뛰어난 메소 대체 BODIPY 염료의 구성에 대한 몇 가지 합성 접근법이 보고되어져왔습니다. 모노 또는 다이스트릴 BODIPY 시스템에서 종종 관찰되는 것은 들뜬 시 분자 내 전하 전달 상태(ICT 상태)의 형성입니다. 따라서 전자는 전자 공여체로부터 전자 수용체 잔류물로 전달되어 극성이 매우 강한 종이 됩니다. 이러한 전하 전달은 빛의 흡수를 통해 직접 발생하거나 흥분 후 피코초 시간 범위에서 발생할 수 있습니다. 극성 용매는 극성 상태를 안정화하므로 용매 극성이 증가함에 따라 ICT 상태에 대한

직접적인 접근성이 더욱 높아집니다. ICT 상태는 '약한 방사성'이며 대부분 전하 재조합에 의해 비방사성 붕괴하므로 수용체 잔기의 형광을 부분적으로 완화시킵니다. Stryl 타입 대체제로 흔히 접하는 것은 전자가 풍부 Dimethylaniline이며, 이러한 시스템에서 aniline donor는 전자를 BODIPY 수용체로 전달합니다. Aniline 치환기는 다른 stryl 치환기보다 흡수 스펙트럼의 적색 편이를 크게 유발하며, 이는 극성 용매에서 ICT 상태의 큰 안정화로 설명될 수 있습니다. Deniz 등의 높은 pH에서 관찰된 blue shift는 양성자화된 aniline 치환기의 전자 수여 특성 감소의 결과라고 설명할 수 있습니다.

최근에는 BODIPY의 ICT 상태가 단일 산소 양자 수율에 미치는 영향이 관심이 되고 있습니다. 2016년, Epelde-Elezcano 등은 ICT 상태의 형성과 해당 상태의 비방사성 비활성화가 ISC와 들뜬 삼중항 상태로 경쟁하여 단일 산소 수율을 효과적으로 감소시킨다는 개념을 도입했습니다. 특히 극성 용매에서는 ICT 상태가 강하게 안정되고 T<sup>1</sup>에 도달할 확률이 낮기 때문에 낮은 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> 생산이 관찰되었습니다.[1]

이와 같이 PDT능력과 셀 이미징 능력에서 효율적일 뿐 아니라 생체내 환경에 맞는 수용성 BODIPY를 합성함과 더불어 광물리적 특성을 보고하며 새로운 광감각제를 입증하였습니다.



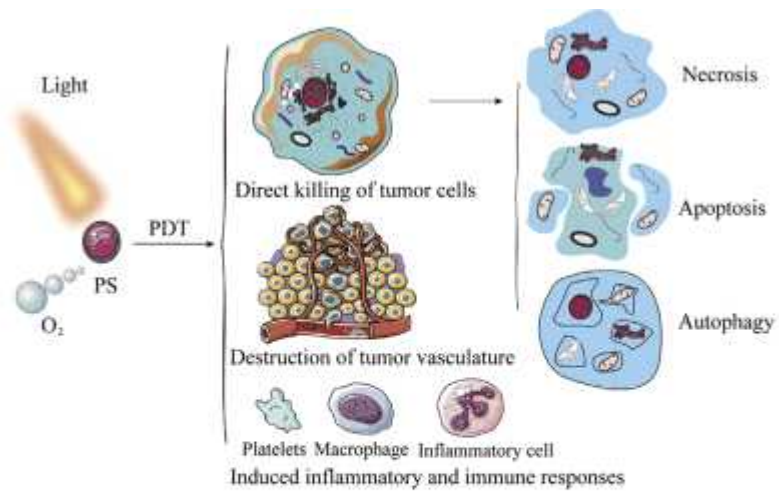


Figure 1. 산소 소모 PDT의 세포 용해 활성. (출처: reference[2])

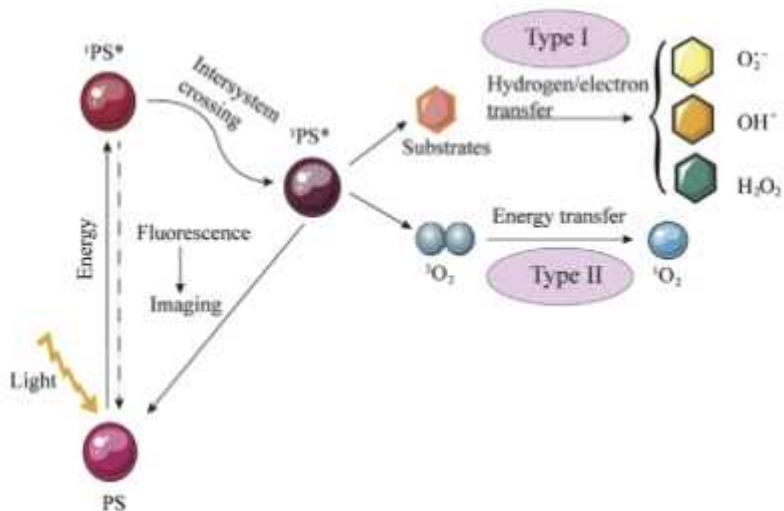


Figure 2. 광역학치료의 작용원리(출처: reference[2])

## 2. Experiment

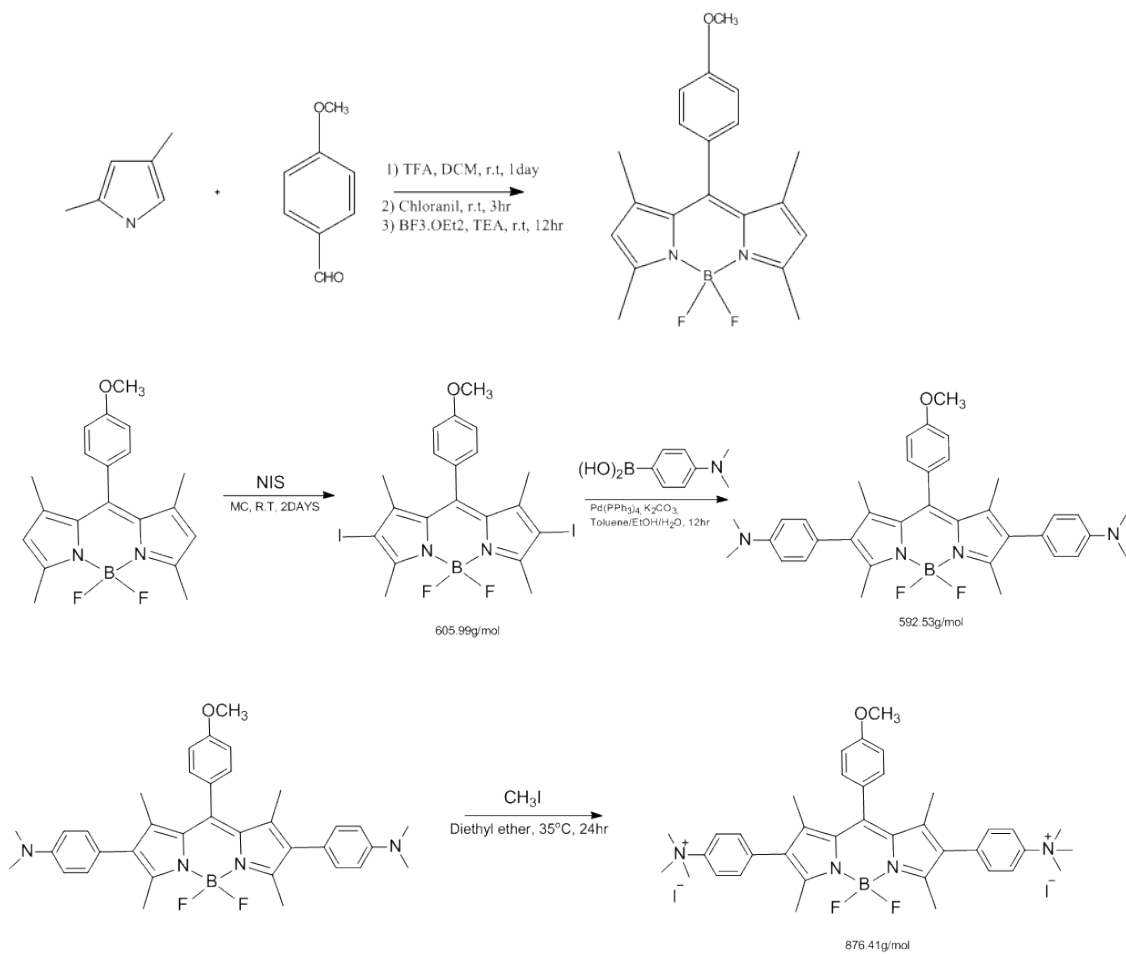
### 2.1 Generals

본 실험은 아르곤 기체 하에서 진행되었으며, potassium carbonate ( $K_2CO_3$ ), Triethylamine, Magnesium sulfate anhydrous, iodomethane, benzaldehyde는 DAEJUNG에서 구매하였다. Trifluoroacetic acid, 4-(dimethylamino)-benzaldehyde, Boron trifluoride diethyl etherate, piperidine, N-iodosuccinimide는 SIGMA ALDRICH에서 구매하였다. 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, 2,4-dimethylpyrrole 97%, 4-Nitrobenzaldehyde, P-Chloranil, 4-Dimethylamino benzene boronic acid는 Alfa Aesar에서 구매하였다.

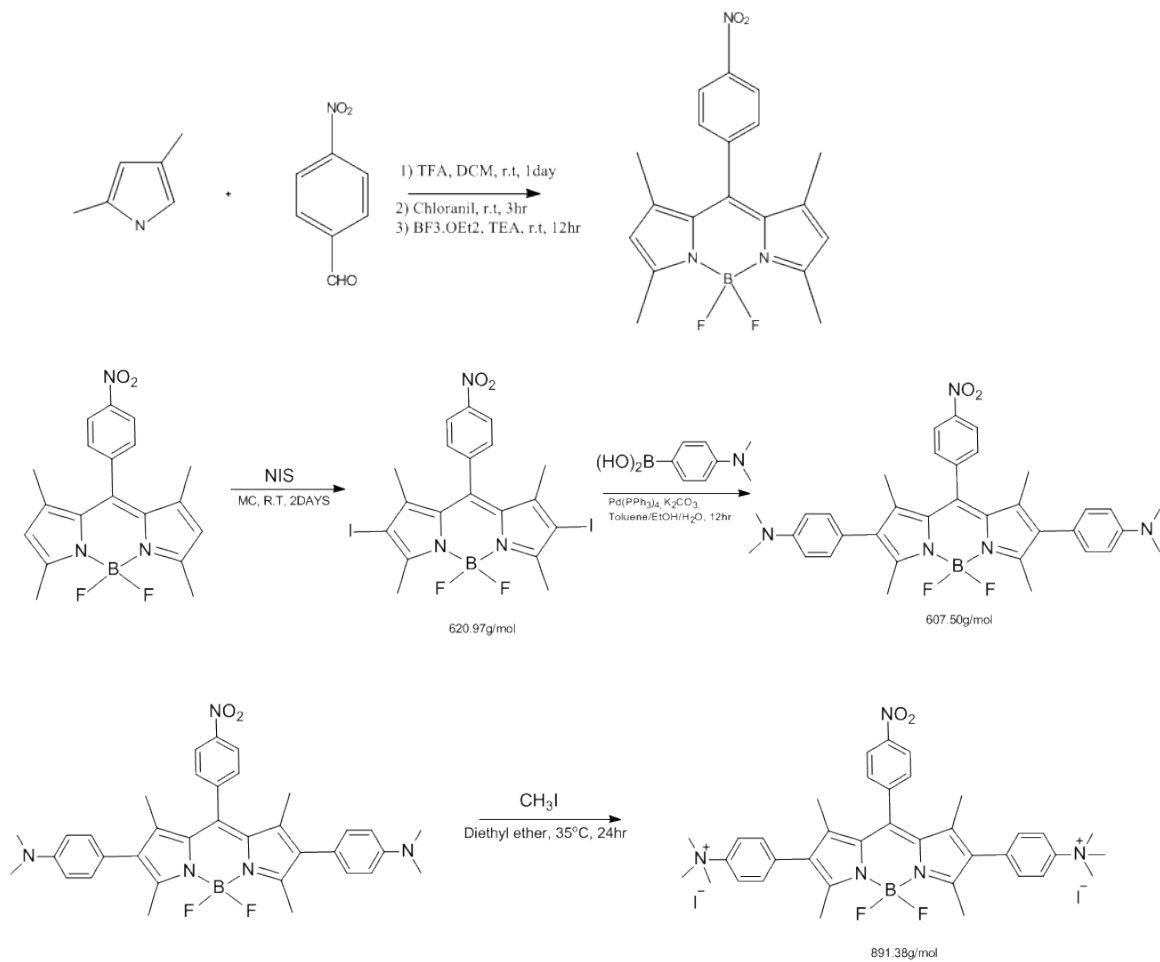
P-Anisaldehyde,  $Pd(PPh_3)_4$ 는 TCI에서 구매하였다.

분자 구조의 Nuclear Magnetic Resonance(NMR) Spectrometry 분석은 JEOL oxford YH300 spectrometer ( $^1H$  NMR - 300MHz,  $^{13}C$  NMR - 75MHz)를 이용하여 얻었으며, NMR 용매 chloroform-d 와 methanol-d는 Cambridge Isotope Laboratories, Inc에서 구매했고 정제 없이 사용하였다. NMR peak의 화학적 이동은 part per million ( $\delta$  ppm)으로 얻었다.

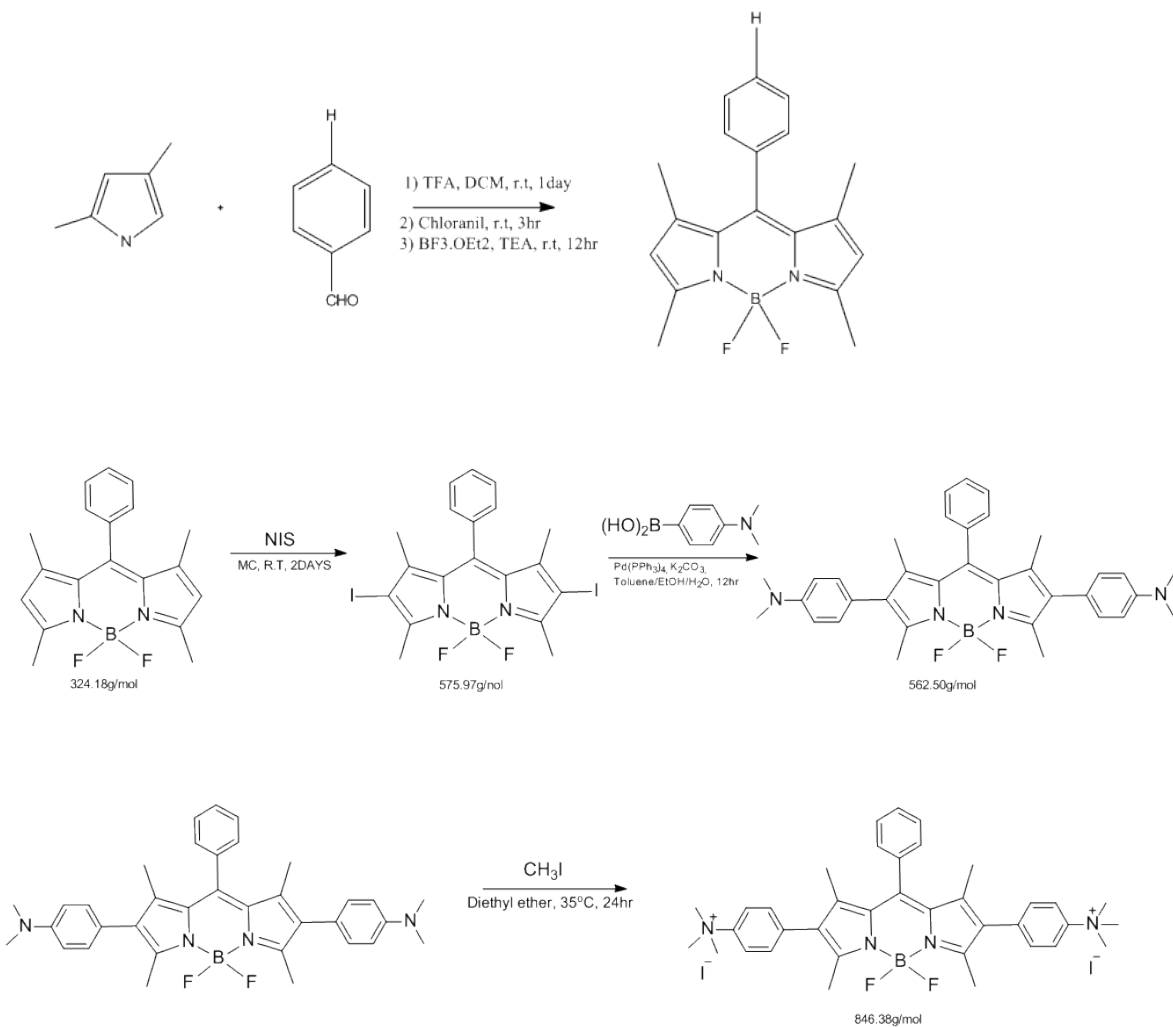
## 2.2 Synthesis



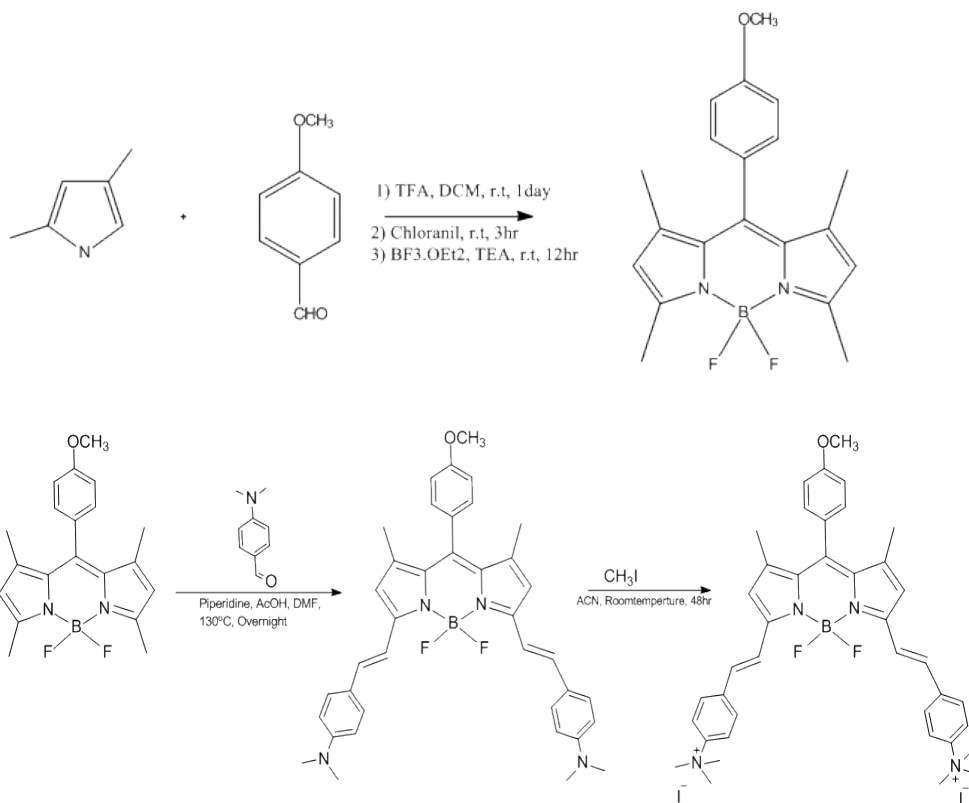
Scheme 1. Synthesis of 2,6-TMA OMe



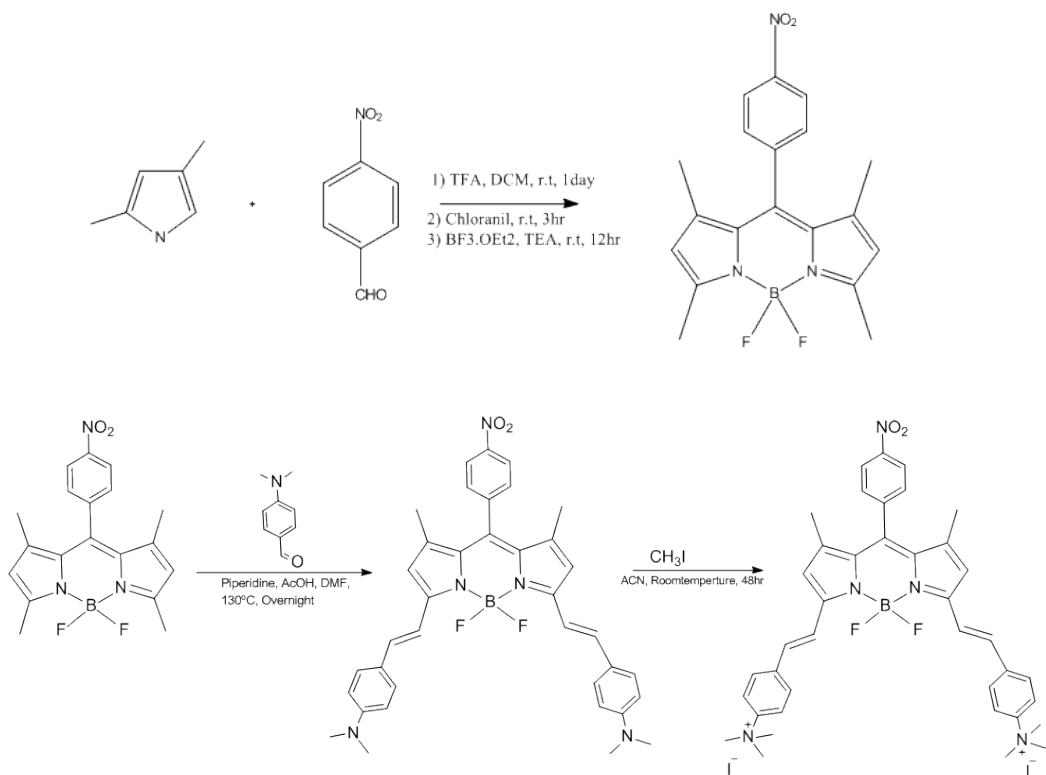
Scheme 2. Synthesis of 2,6-TMA NO<sub>2</sub>



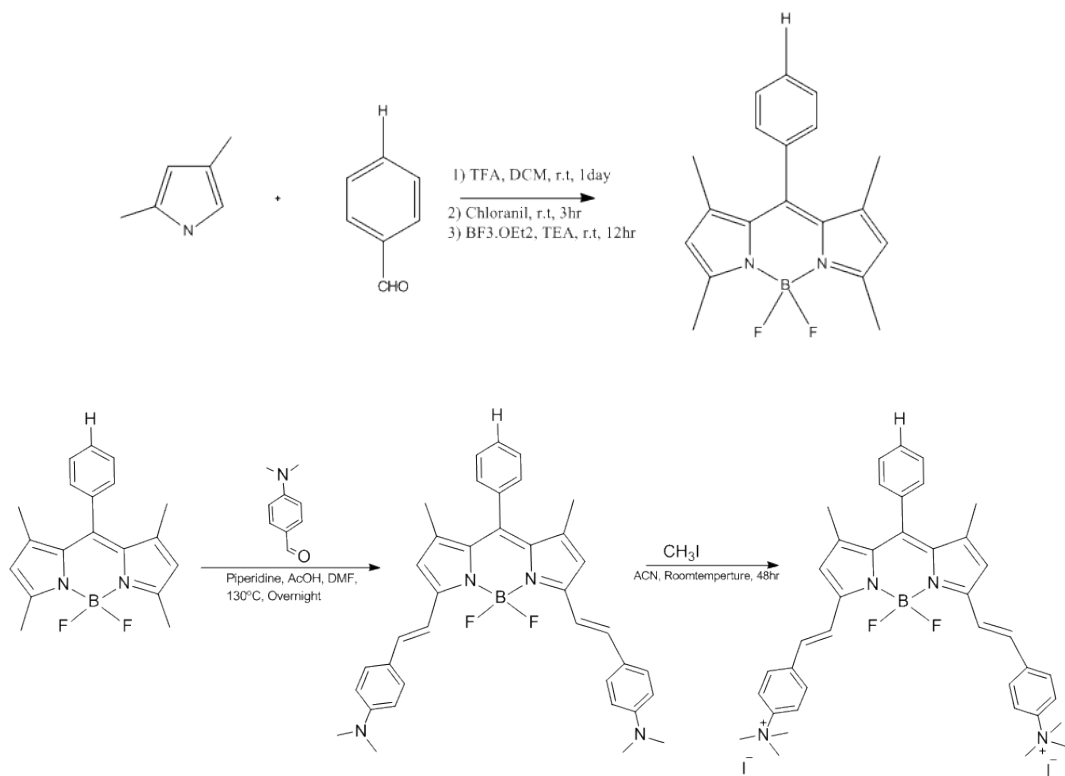
Scheme 3. Synthesis of 2,6-TMA H



Scheme 4. Synthesis of DS-TMA OMe



Scheme 5. Synthesis of DS-TMA NO<sub>2</sub>



Scheme 6. Synthesis of DS-TMA H



### 2.2.1 Synthesis of compound 1, 4 and 7

아르곤가스 하에서 MC(130ml)에 2,4-dimethylpyrrole(0.6g 0.013mol)과 P-Anisaldehyde(0.43g 0.0031mol)을 녹여준다. 소량의 Trifluoroacetic acid를 넣어준 후 하루 동안 실온에서 교반하여 준다. DMC에 녹인 P-Chloranil(0.8g 0.0032mol)을 주사기를 이용하여 ice-bath에서 첨가하고 4시간동안 실온에서 교반한다. Triethylamine(4ml)를 주사기를 이용하여 천천히 주입하고 1시간동안 실온에서 교반 후 Boron trifluoride diethyl etherate( $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ , 4ml)를 ice-bath에서 한 방울씩 천천히 떨어뜨려준다. 첨가 후 ice-bath를 제거하고 실온에서 overnight동안 교반을 유지한다. 반응이 끝난 후 MC와  $\text{H}_2\text{O}$ 을 이용하여 3번의 추출을 해준다. 유기용매인 MC층을 받아서  $\text{MgSO}_4$ 로 물을 흡수시켜 제거 한 후 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 제거하여준다. 주황색의 compound를 위해 column chromatography(MC:Hx=1:2)를 하여 정제해준다. (Yield : 18%). Compound 3, 5는 p-anisaldehyde 대신 4-Nitrobenzaldehyde, benzaldehyde를 첨가하여 위와 같은 방법으로 실험하였다.

### 2.2.2 Synthesis of compound 2, 5 and 8

아르곤가스 하에 compound 1(0.2g 0.54mmol)을 50ml 둥근 플라스크에 넣고 MC에 N-iodosuccinimide(NIS, 0.45g 2.0mmol)를 녹인 solution을 한 방울씩 천천히 떨어뜨려준 후 24시간 교반시킨다. MC를 이용해 추출을 2번 한 후 유기층을 받아  $\text{MgSO}_4$ 로 물을 흡수시켜 제거 한 후 회전증발기를 이용하여 용매를 제거한다. 붉은색의 compound를 얻기 위해 소량의 MC를 이용해 재결정을 한 후 필터로 compound를 걸러 다시 회전증발기를 이용해 모아준다. (Yield: 88%)

### 2.2.3 Synthesis of compound 3, 6 and 9

아르곤가스 하에서 compound 2(0.11g 0.17mmol)를 100ml 둥근 플라스크에 넣고 4-Dimethylamino benzene boronic acid를 넣어준 후 소량의 toluene/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1)에 녹인다.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.24g 1.7mmol)를 넣고

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.008g 0.007mmol)를 다 넣은 후 남은 용매를 넣어준다. 80℃에서 20시간 동안 reflux 해준다. 상온에서 식힌 후 MC를 이용해 추출을 3번 해준 후 유기용매만을 모아 MgSO<sub>4</sub>를 이용해 물을 흡수 시켜 제거해준다. 남은 용매들을 회전 증발기를 이용해 제거한 후 MC를 이용해 재결정을 한다. Compound를 모아 다시 회전증발기에 용매를 제거시키고 보라색 compound를 얻기 위해 column chromatography(MC:Hx=1:1)를 하여 정제해준다. (Yield : 30% ).

### 2.2.4 Synthesis of 2,6-TMA OMe

아르곤가스 하에 compound 3( 0.045g )를 distilled acetonitrile에 녹인 후 2ml의 iodomethane을 넣어준다. 실온에서 이를 동안 교반 후 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 제거하여준다. Column chromatography (MC:MeOH=25:1)를 이용하여 정제해준다.(Yield: 80%)

### 2.2.5 Synthesis of 2,6-TMA NO<sub>2</sub>

아르곤가스 하에 compound 6( 0.050g )를 distilled acetonitrile에 녹인 후 2ml의 iodomethane을 넣어준다. 실온에서 이를 동안 교반 후 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 제거하여준다. Column chromatography (MC:MeOH=25:1)를 이용하여 정제해준다.(yield: 89%)

### 2.2.6 Synthesis of 2,6-TMA H

아르곤가스 하에 compound 9( 0.062g )를 distilled acetonitrile에 녹인 후 2ml의 iodomethane을 넣어준다. 실온에서 이를 동안 교반 후 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 제거하여준다. Column chromatography (MC:MeOH=25:1)를 이용하여 정제해준다.(Yield: 92%)

### 2.2.7 Synthesis of compound 10,11 and 12

아르곤가스 하에 compound 1( 0.1g 0.283mmol)을 50ml r.b.f에 넣어 7ml DMF로 녹인 후 4-(Dimethyl)amino benzaldehyde(0.15g 1.0mmol)을 넣는다. 주사

기를 이용해 0.3ml piperidine, 0.3ml Acetic acid를 천천히 넣어준다. 130°C에서 overnight 동안 reflux 해준다. 상온에서 식힌 후 MC로 추출 3번을 한다. 유기층만을 모아 MgSO<sub>4</sub>를 이용해 물을 흡수시켜 제거해 준 후 회전 증발기를 이용해 용매를 제거한다. 초록색 compound를 얻기 위해 column chromatography(MC:Hx=1.5:1)을 이용해 정제해준다. (Yield : 10% )

## 2.2.8 Synthesis of DS-TMA OMe

아르곤가스 하에 compound 10( 0.24g )을 Dimethylformamide에 녹인 후 2ml의 iodomethane을 넣어준다. 40°C에서 3일동안 교반 후 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 제거하여준다. 소량의 MeOH를 이용해 재결정을 해준다.(Yield: 87%)

## 2.2.9 Synthesis of DS-TMA NO<sub>2</sub>

아르곤가스 하에 compound 11( 0.34g )을 Dimethylformamide에 녹인 후 2ml의 iodomethane을 넣어준다. 40°C에서 3일동안 교반 후 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 제거하여준다. 소량의 MeOH를 이용해 재결정을 해준다.(Yield: 82%)

## 2.2.9 Synthesis of DS-TMA H

아르곤가스 하에 compound 12( 0.35g )을 Dimethylformamide에 녹인 후 2ml의 iodomethane을 넣어준다. 40°C에서 3일동안 교반 후 회전증발기를 이용하여 남아있는 용매를 제거하여준다. 소량의 MeOH를 이용해 재결정을 해준다.(Yield: 89%)

## 3.Results and Discussion

### 3.1 Measurements

$^1\text{H}$  NMR과  $^{13}\text{C}$  NMR 데이터는 JEOL oxford YH300-300MHz spectrometer를 통해 얻었다. Mass Spectrometry(MS)는 한국기초과학지원연구원 최정훈 담당자가 기기 SYNAPT G2(Waters, U.K)를 이용해서 측정하였다.

### 3.2 Synthesis and Characterization

#### 3.2.1 Synthesis of BODIPY derivatives

BODIPY를 핵심 core로 하는 광역학 치료를 위한 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA NO<sub>2</sub>, 2,6-TMA H, DS-TMA OMe, DS-TMA NO<sub>2</sub>, DS-TMA H를 합성하였다. BODIPY core 양쪽 2,6-위치에 4-Dimethylamino benzene boronic acid 원자 2개가 포함된 BODIPY 유도체 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA NO<sub>2</sub>, 2,6-TMA H를 합성하였고, dimethylaminobenzaldehyde를 distyryl인 1,7-위치에 합성한 DS-TMA OMe, DS-NO<sub>2</sub>, DS-TMA H를 최종적으로 합성하였다. 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA NO<sub>2</sub>, 2,6-TMA H, DS-TMA OMe, DS-TMA NO<sub>2</sub>, DS-TMA H분자들의 용해도 증가 및 미토콘드리아에 대한 표적지향성을 높이기 위해 각 dimethylamino에 양이온성이 4차암모늄을 도입시켰다. Compound 1,4,7을 이용해 BODIPY core 양쪽 2,6-위치에 halogen 원자 N-iodosuccinimide를 이용해 친전자성 반응을 보내 compound 2, compound 5, compound 8을 합성하였다. Compound 2, 5, 8 4-dimethylamino benzene boronic acid를 이용해 suzuki반응을 보내 각각 compound 3, compound 6, compound 9를 합성하였다. NIR영역에서 흡수가 일어나도록 하기 위해 4-dimethylaminobenzaldehyde, compound 1, 4, 7 과 Knoevenagel반응을 보내 각각 compound 10, 11, 그리고 12를 합성하였다. 최종적으로, compound 3, 6, 9, 10, 11, 그리고 12를 각각 iodomethane과의 methylation 반응을 통해 양이온성의 4차 암모늄 염을 생성하여 미토콘드리아

이미징을 할 수 있는 최종결과물 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA NO<sub>2</sub>, 2,6-TMA H, DS-TMA OMe, DS-TMA NO<sub>2</sub>, DS-TMA H를 합성하였다. 얻어진 화합물은 <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy와 <sup>13</sup>C NMR Spectroscopy로 반응 여부를 확인하였고 결과적으로 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA NO<sub>2</sub>, 2,6-TMA H, DS-TMA OMe, DS-TMA NO<sub>2</sub>, DS-TMA H 모두 H<sub>2</sub>O에 녹는 것을 확인하였다. 또한 UV-vis/UV-PL 측정 결과 DS-TMA OMe, DS-TMA NO<sub>2</sub>, DS-TMA H는 NIR부근에서 흡수 및 방출이 일어나는 것을 확인하였다.

### 3.2.1 Characterization of BODIPY derivatives

Phenyl의 메조 위치에 있는 Methoxy는 전자 주개인 치환기로 phenyl의 전자를 BODIPY로 주게 된다. 이것은 Methoxyphenyl(MPh)에 HOMO-1이 위치해있고 대조적으로 LUMO는 BODIPY(BDP)에 위치되어있으므로 이는 Charge-Transfer(CT), [BDP •<sup>+</sup> - MPh •<sup>-</sup>]을 일으키는 Photoinduced electron transfer(PeT)가 발생하여 photoexcitation에 의해 들뜬상태의 단일항 생성을 암시할 수 있다. 이 과정은 삼중항 상태의 형성을 효율적으로 높일 수 있으며, Phenyl(H)기와 비교한다면 OMe기의 상당한 증가를 확인할 수 있다.

NO<sub>2</sub>의 전자 끌개 나이트로 그룹은 전자 수용자로서 nitrophenyl(NPh)를 야기하고 반면에 BODIPY가 전자 주개 역할을 하게 되는데, 이를 통해 HOMO와 LUMO는 BODIPY와 nitrophenyl 각각에 위치되어짐을 입증한다. 그러므로 NO<sub>2</sub>에서는 PeT가 OMe와 다르게 [BDP •<sup>-</sup> - NPh •<sup>+</sup>]를 일으키는데 이 CT 상태는 단일항과 삼중항 들뜬 상태 사이에 위치한다. 이 결과는 NO<sub>2</sub>에서 PeT의 존재를 확실하게 확인할 수 있다. 그러나 이 화합물의 매우 낮은 수치가 반영됨과 같이 효율적인 삼중항 상태 형성을 이끌어 내지 못한다.

BODIPY 중심의 메조-치환기의 전자적 특성들 중 특히 적용 가능한 전자-주개 그룹의 도입은 일중항 산소 형성의 효율성을 제어하기 위해 미세 조정될 수 있다. 이 결과들로 인해 BODIPY의 OMe 치환기는 암을 위한 치료학적 물질로 사용될 수 있음을 확인 할 수 있다.

### 3.3 Fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )

2,6-TMA OMe	fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )
MeOH	61.8
H <sub>2</sub> O	23.8

Table 1. 2,6-TMA OMe의 fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )

2,6-TMA NO <sub>2</sub>	fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )
MeOH	3.1
H <sub>2</sub> O	0.2

Table 2. 2,6-TMA NO<sub>2</sub> 의 fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )

2,6-TMA H	fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )
MeOH	62.9
H <sub>2</sub> O	0.8

Table 3. 2,6-TMA H의 fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )

DS-TMA OMe	fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )
MeOH	50.2
H <sub>2</sub> O	0.2

Table 4. DS-TMA OMe의 fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )

DS-TMA NO <sub>2</sub>	fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )
MeOH	8.8
H <sub>2</sub> O	0.3

Table 5. DS-TMA NO<sub>2</sub> 의 fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )

DS-TMA H	fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )
MeOH	21.6
H <sub>2</sub> O	0.1

Table 6. DS-TMA H의 fluorescence quantum yield ( $\Phi_F$ )

### 3.3 UV-vis / UV-PL

UV lamp는 TN-4LC를 이용하였으며 농도는  $2\ \mu\text{M}$ 로 측정하였다. 아래의 사진은 MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$  각각 용매에 염료를 녹였을 때 모습이다. UV를 조사하였을 때 MeOH 환경에서는 yellow, red emission 하는 것을 알 수 있다. 또한  $\text{H}_2\text{O}$ 의 환경에서는 quenching 되어 형광이 약해진 것을 확인 할 수 있다. 이는 우리 몸과 가장 비슷한 성질인 물에 잘 녹는 수용성 합성체임을 확인 할 수 있다.

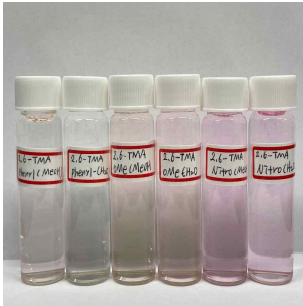


Figure 3. 2,6-TMA BODIPY 전체 용매별 사진(왼쪽)



Figure 4. DS-TMA BODIPY에 전체 용매별 사진(오른쪽)

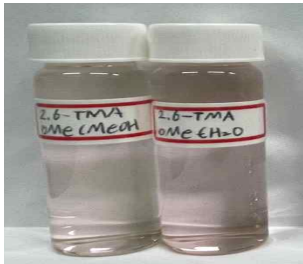


Figure 5. 2,6-TMA OMe에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기

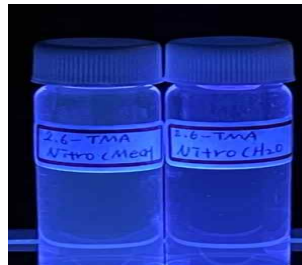


Figure 6. 2,6-TMA  $\text{NO}_2$  에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기





Figure 7. 2,6-TMA H에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기



Figure 8. DS-TMA OMe에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기



Figure 9. DS-TMA NO<sub>2</sub> 에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기



Figure 10. DS-TMA H에 UV를 조사하였을 때 용매별 형광세기

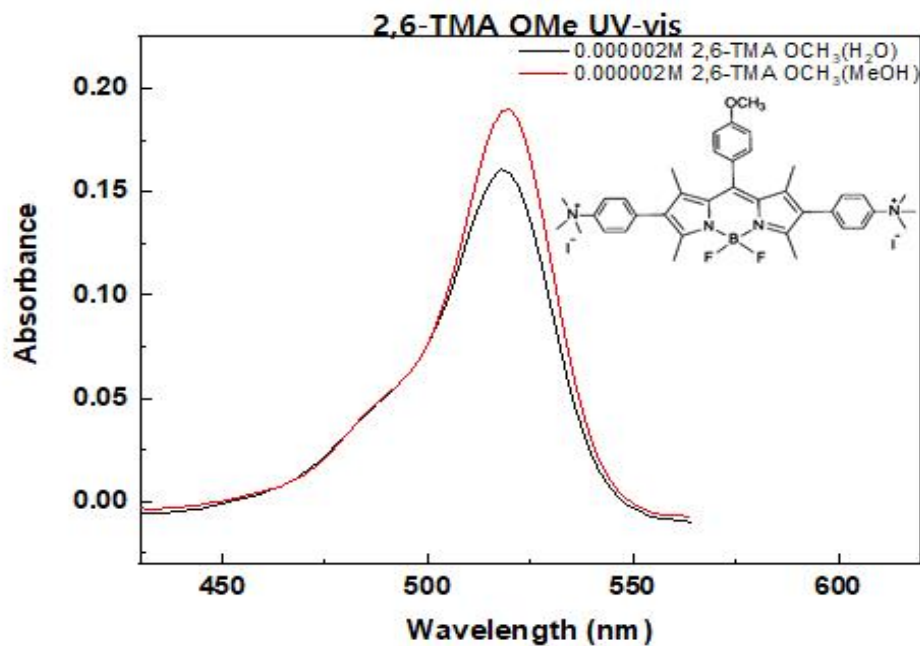


Figure 11. 2,6-TMA OMe의 흡수스펙트럼

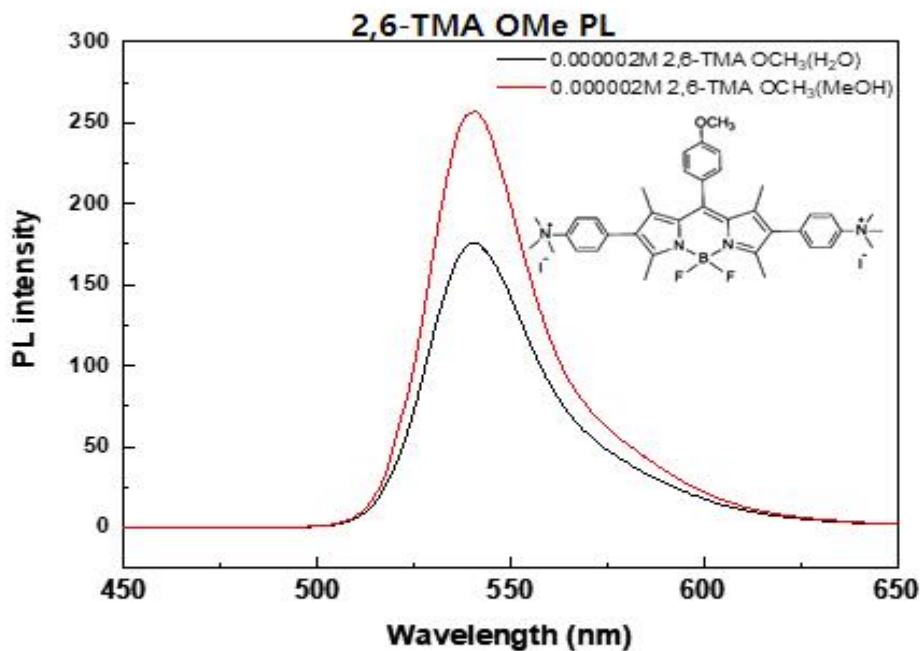


Figure 12. 2,6-TMA OMe의 방출스펙트럼

**2,6-TMA OMe**

종류	$\lambda_{abs}/nm$	$\lambda_{Em}/nm$	$\lambda_{Ex}$
MeOH	520nm	540nm	257.4
H <sub>2</sub> O	518nm	541nm	176.4

Table 7. 2,6-TMA OMe의 흡수 및 방출 파장

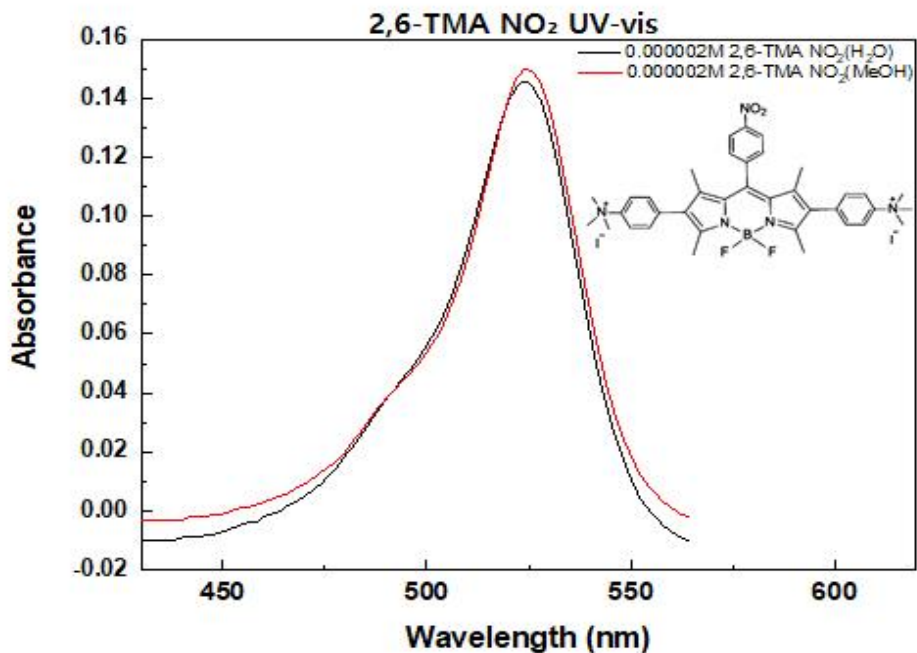


Figure 13. 2,6-TMA NO<sub>2</sub> 의 흡수스펙트럼

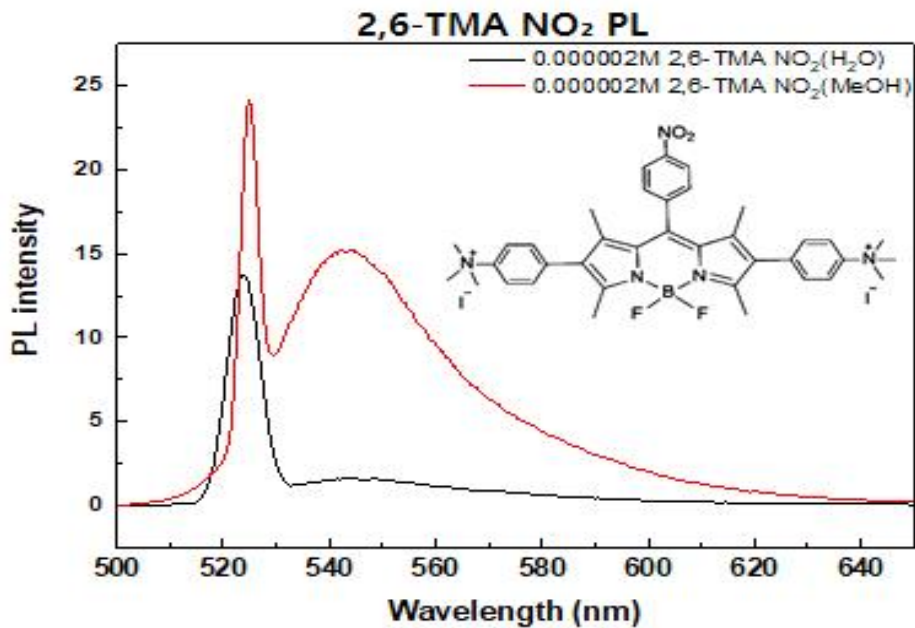


Figure 14. 2,6-TMA NO<sub>2</sub> 의 방출스펙트럼

**2,6-TMA NO<sub>2</sub>**

종류	$\lambda_{abs}/nm$	$\lambda_{Em}/nm$	$\lambda_{Ex}$
MeOH	524nm	525nm	24.23
H <sub>2</sub> O	524nm	524nm	13.76

Table 8. 2,6-TMA NO<sub>2</sub> 의 흡수 및 방출 파장

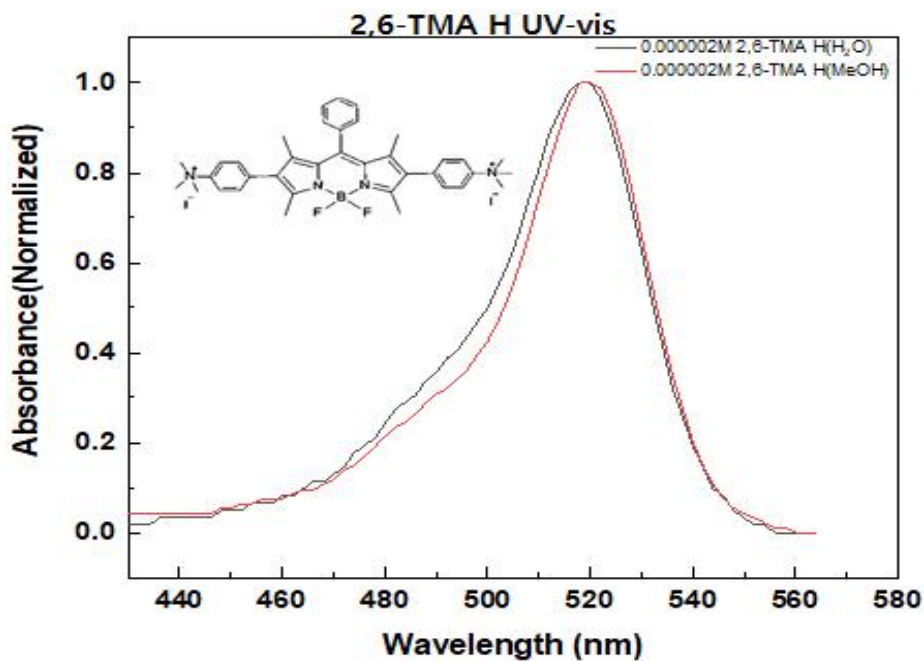


Figure 15. 2,6-TMA H의 흡수스펙트럼(Normalized)

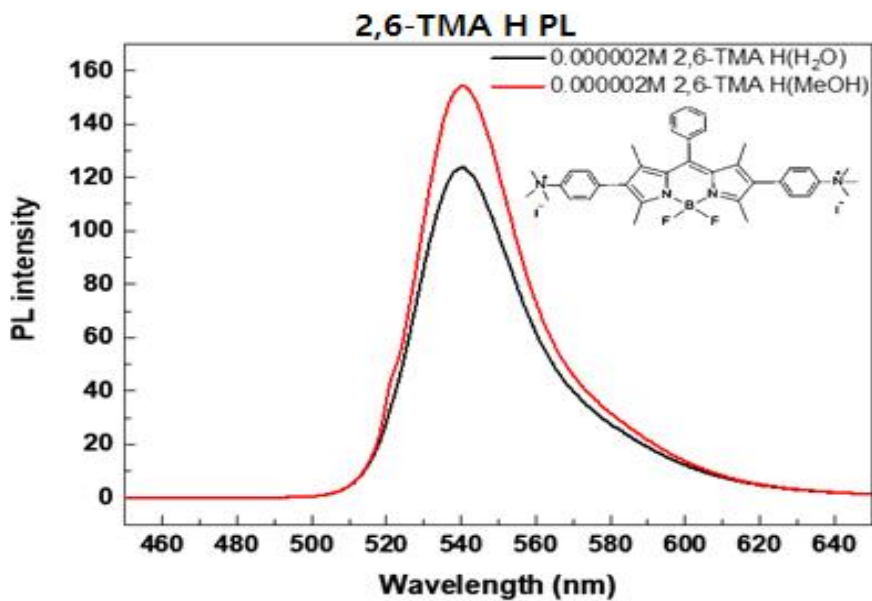


Figure 16. 2,6-TMA H의 방출스펙트럼

**2,6-TMA H**

종류	$\lambda_{abs}/nm$	$\lambda_{Em}/nm$	$\lambda_{Ex}$
MeOH	520nm	540nm	154.6
H <sub>2</sub> O	520nm	540nm	123.7

Table 9. 2,6-TMA H의 흡수 및 방출 파장

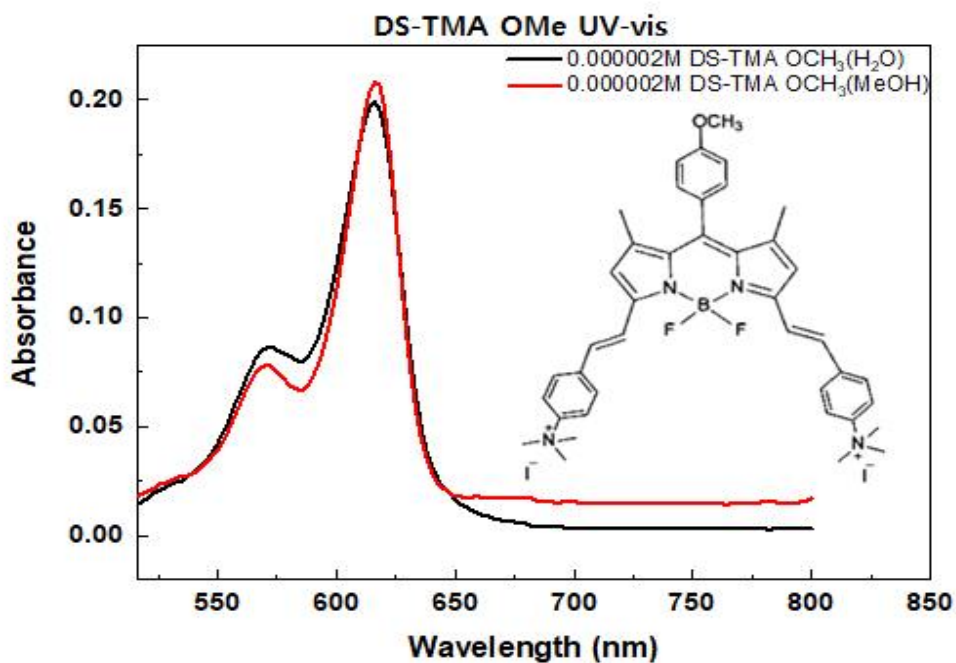


Figure 17. DS-TMA OMe의 흡수스펙트럼

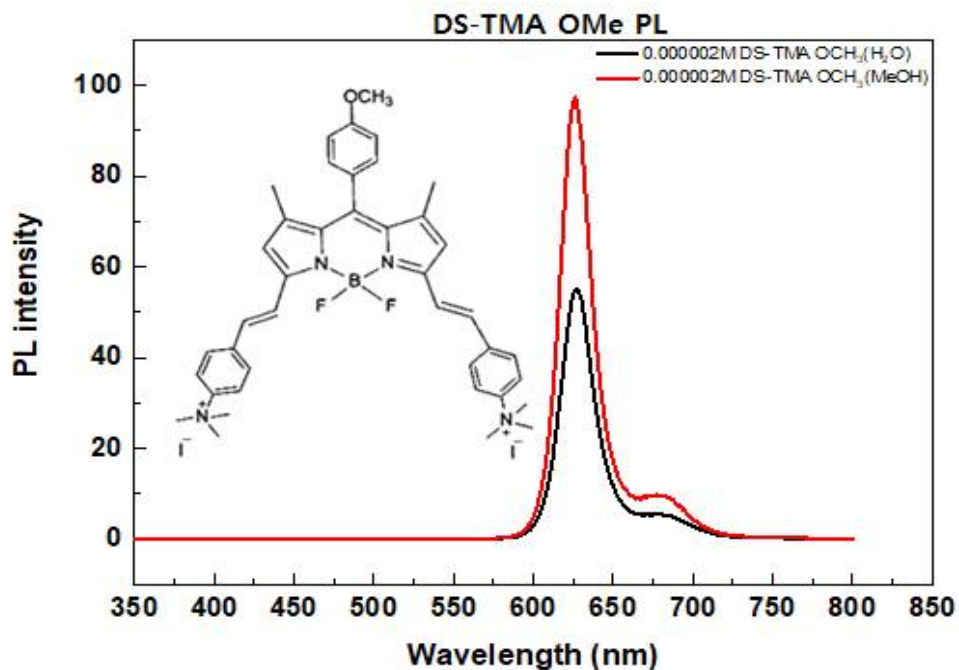


Figure 18. DS-TMA OMe의 방출스펙트럼



**DS-TMA OMe**

종류	$\lambda_{abs}/nm$	$\lambda_{Em}/nm$	$\lambda_{Ex}$
MeOH	620nm	627nm	55
H <sub>2</sub> O	616nm	627nm	98

Table 10. DS-TMA OMe의 흡수 및 방출 파장

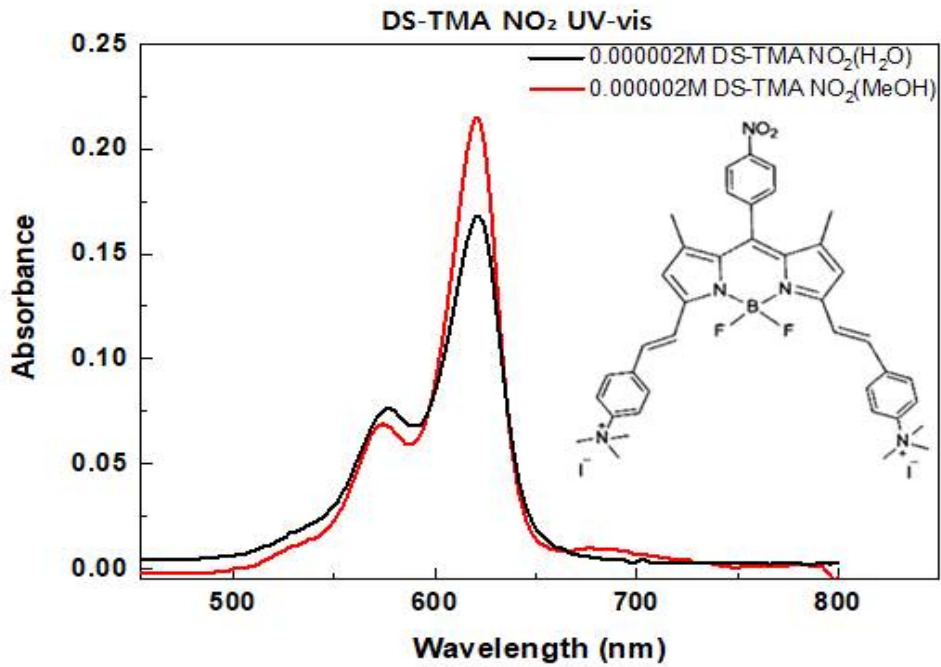


Figure 19. DS-TMA NO<sub>2</sub> 의 흡수스펙트럼

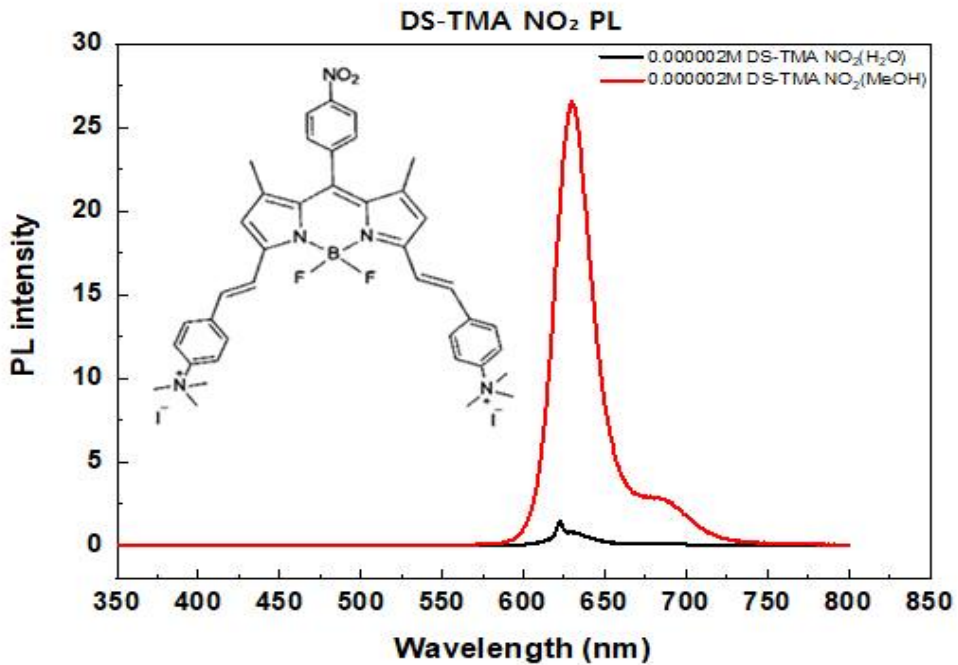


Figure 20. DS-TMA NO<sub>2</sub> 의 방출스펙트럼

**DS-TMA NO<sub>2</sub>**

종류	$\lambda_{abs}/nm$	$\lambda_{Em}/nm$	$\lambda_{Ex}$
MeOH	622nm	630nm	27
H <sub>2</sub> O	622nm	623nm	1.44

Table 11. DS-TMA NO<sub>2</sub> 의 흡수 및 방출 파장

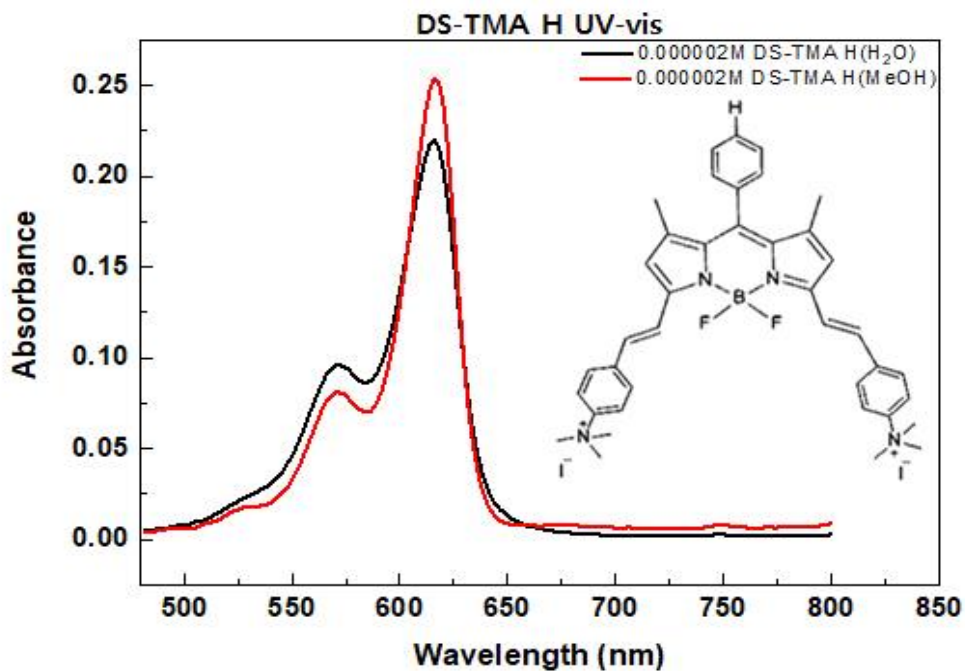


Figure 21. DS-TMA H의 흡수스펙트럼

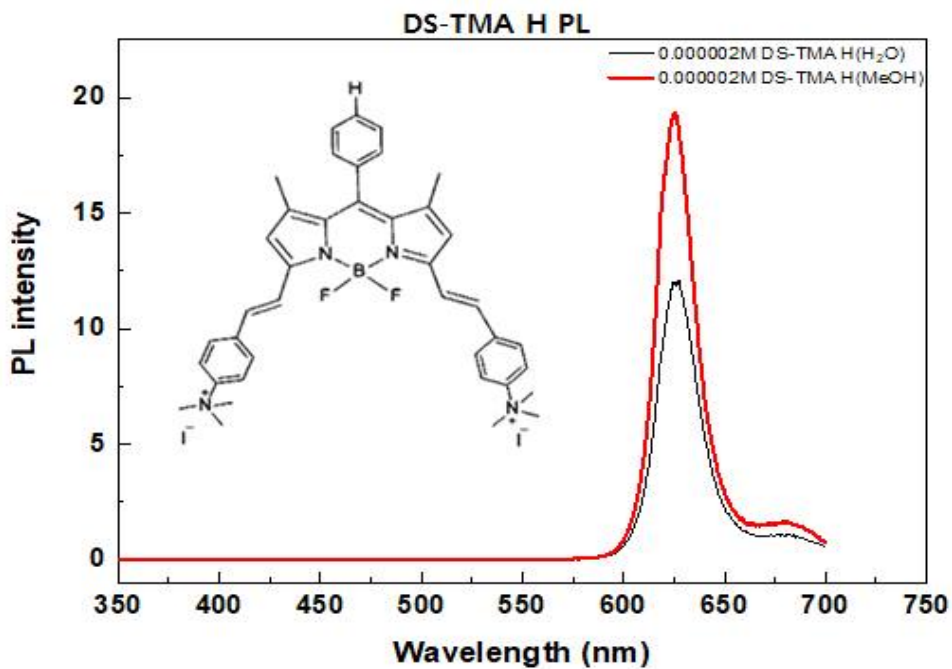


Figure 22. DS-TMA H의 방출스펙트럼

**DS-TMA H**

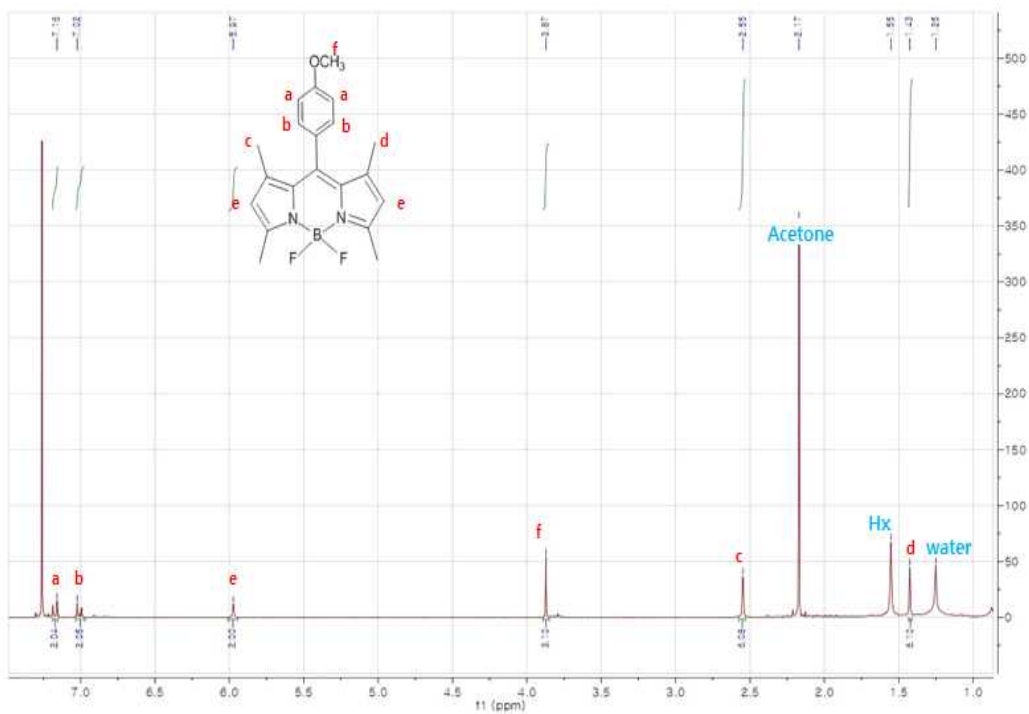
종류	$\lambda_{abs}/nm$	$\lambda_{Em}/nm$	$\lambda_{Ex}$
MeOH	618nm	625nm	20
H <sub>2</sub> O	618nm	627nm	12

Table 12. DS-TMA H의 흡수 및 방출 파장

### 3.4 NMR

각 compound의  $^1\text{H}$  NMR을 나타냈으며 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA  $\text{NO}_2$ , 2,6-TMA H, DS-TMA OMe, DS-TMA  $\text{NO}_2$ , DS-TMA H의 경우에는  $^1\text{H}$  NMR 과  $^{13}\text{C}$  NMR을 보여주고 있다.

#### Compound 1



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.18 ( d , 2H ), 7.02 ( d , 2H ), 5.97 ( t , 2H ) 3.87 ( s , 3H), 2.55 ( m , 6H ), 1.43 ( s , 6H )

Figure 23.  $^1\text{H}$  NMR of compound 1

## Compound 2

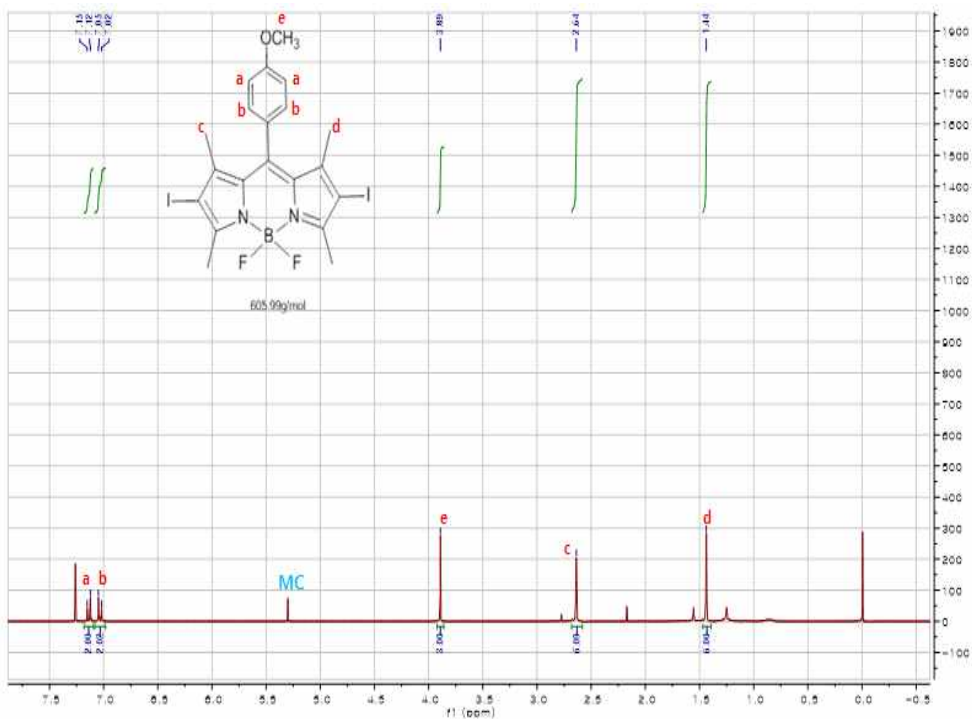


Figure 24.  $^1\text{H NMR}$  of compound 2

## Compound 3

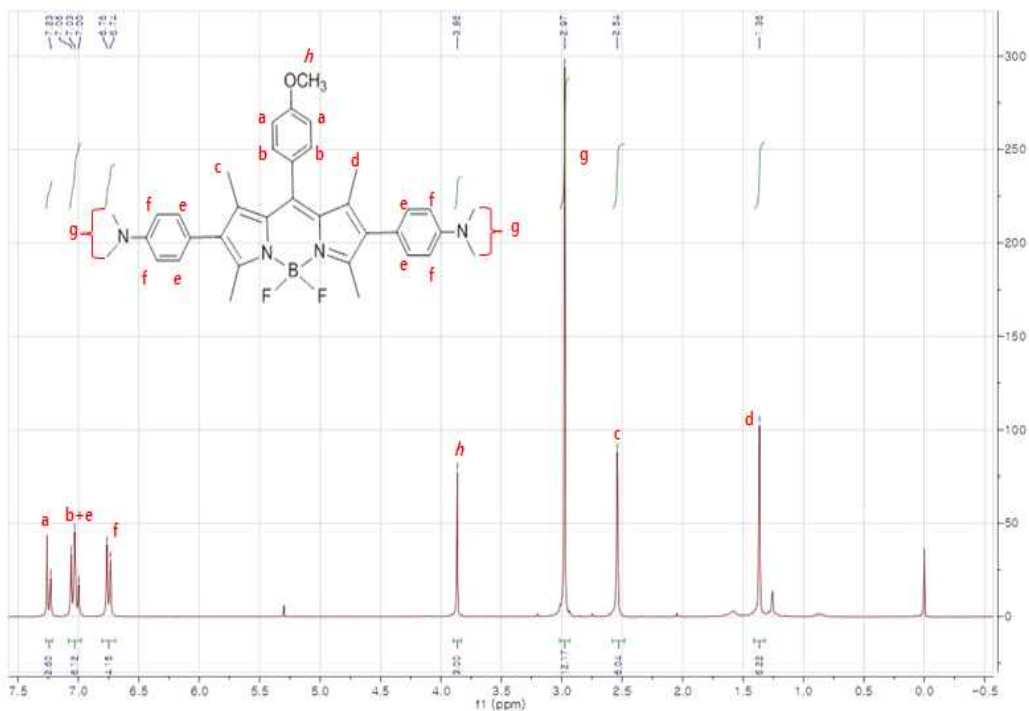
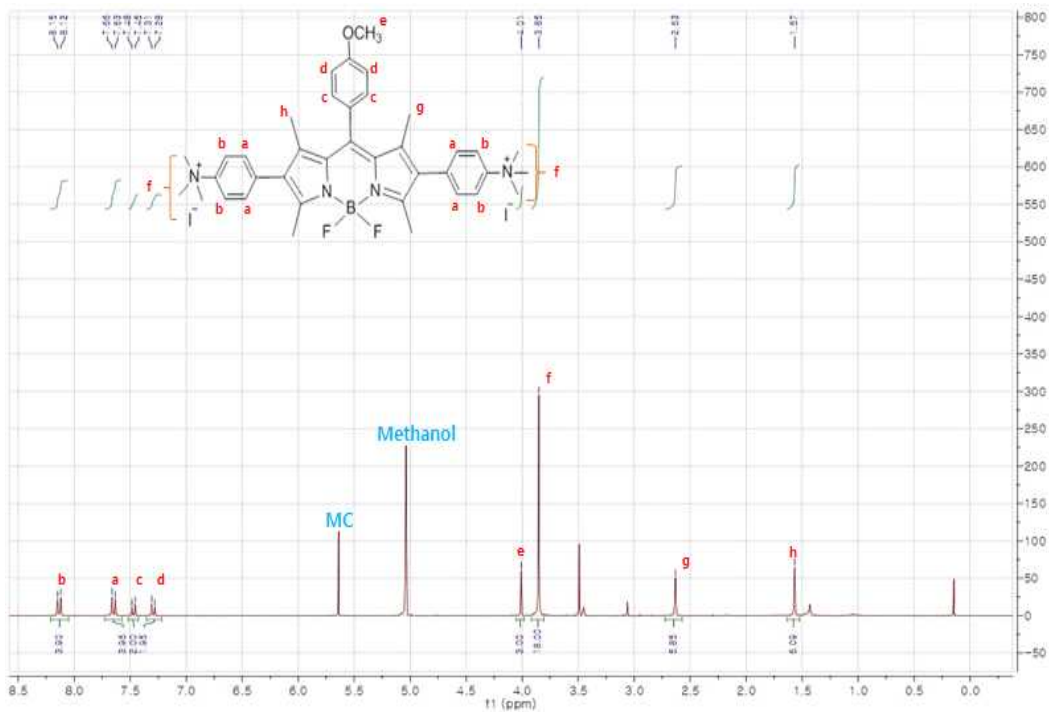


Figure 25. <sup>1</sup>H NMR of compound 3



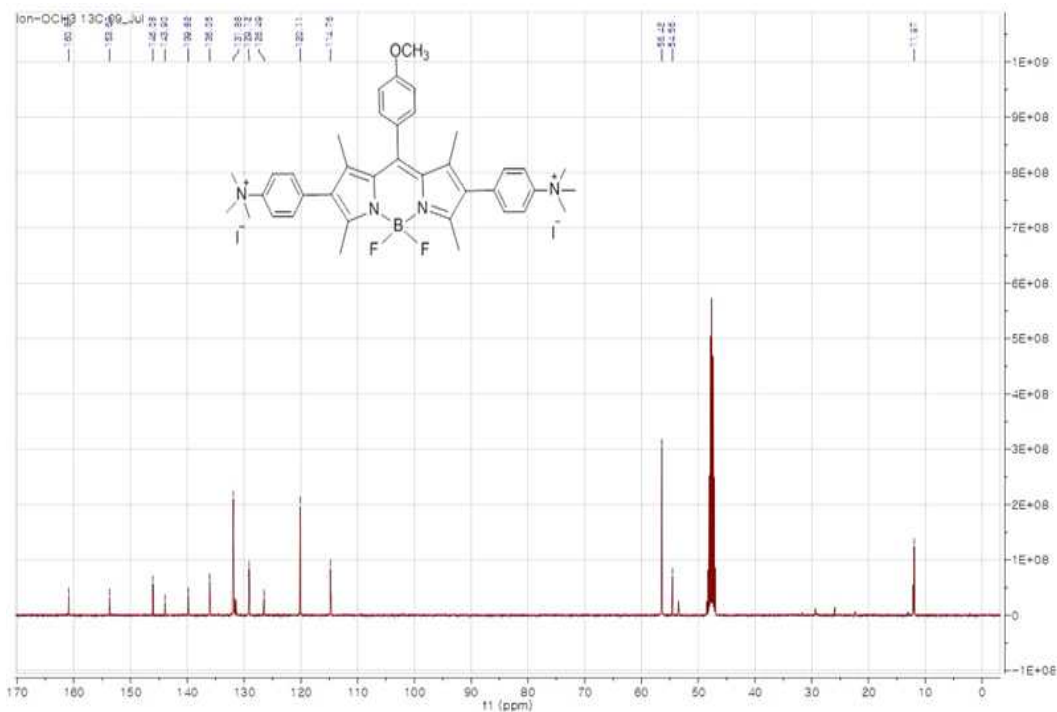
## 2,6-TMA OMe ( $^1\text{H}$ )



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.15–8.12 ( d , 4H ), 7.06–7.63 ( d , 6H ), 7.48–7.45 ( d , 2H ), 7.31–7.29 ( d , 2H ), 4.01 ( s , 3H ), 3.85 ( s , 18H ), 2.63 ( m , 6H ), 1.57 ( m , 6H )

Figure 32.  $^1\text{H}$  NMR of 2,6-TMA OMe

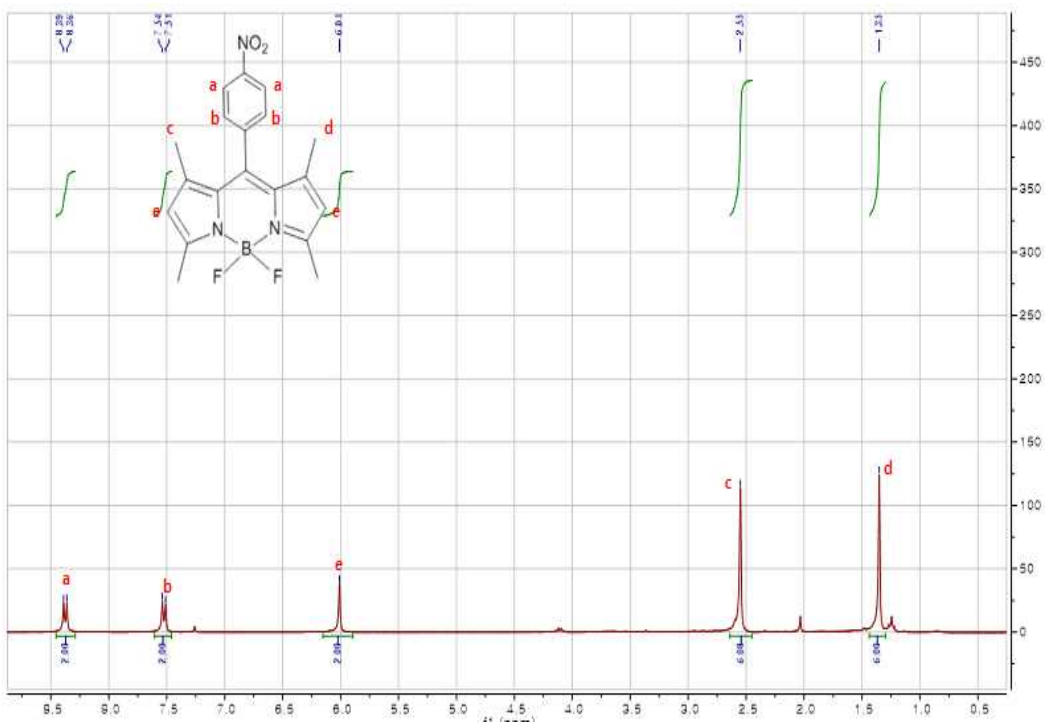
## 2,6-TMA OMe ( $^{13}\text{C}$ )



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.23 ( d , 2H ), 7.08–7.00 ( d , 6H ), 6.76–6.74 ( s , 4H ) 3.86 ( s , 3H ), 2.97 ( s , 12H), 2.54 ( s , 6H ), 1.36( s , 6H )

Figure 33.  $^{13}\text{C}$  NMR of 2,6-TMA OMe

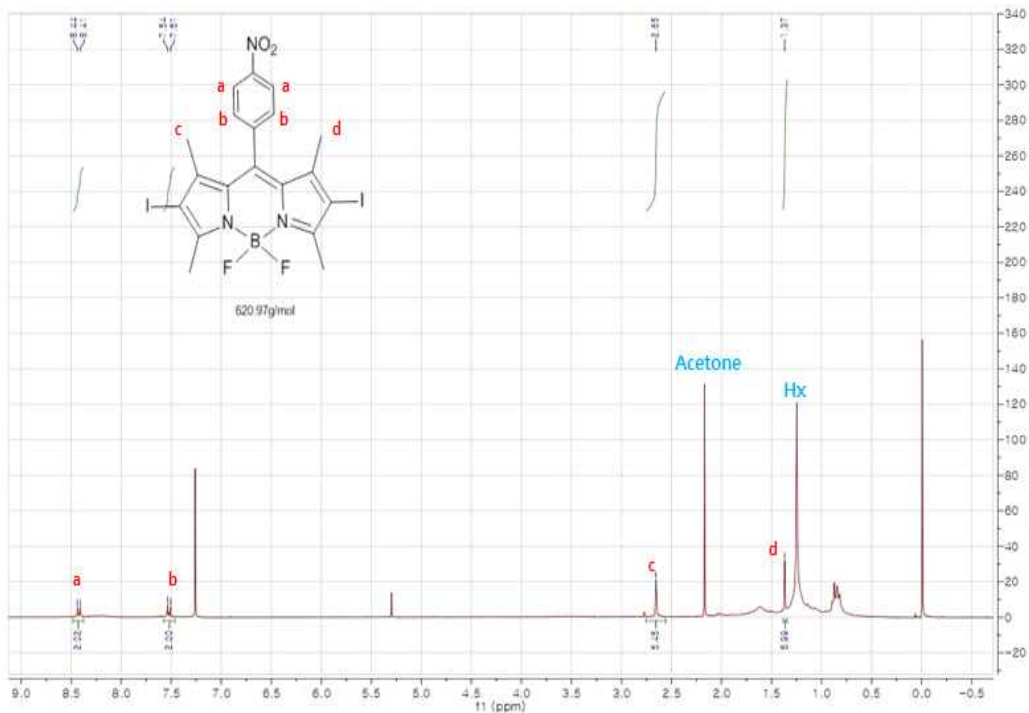
## Compound 4



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.39–8.26 ( d , 2H ), 7.54–7.51 ( d , 2H ), 6.01 ( s , 2H ), 2.55( s , 6H), 1.35( s , 6H )

Figure 26. <sup>1</sup>H NMR of compound 4

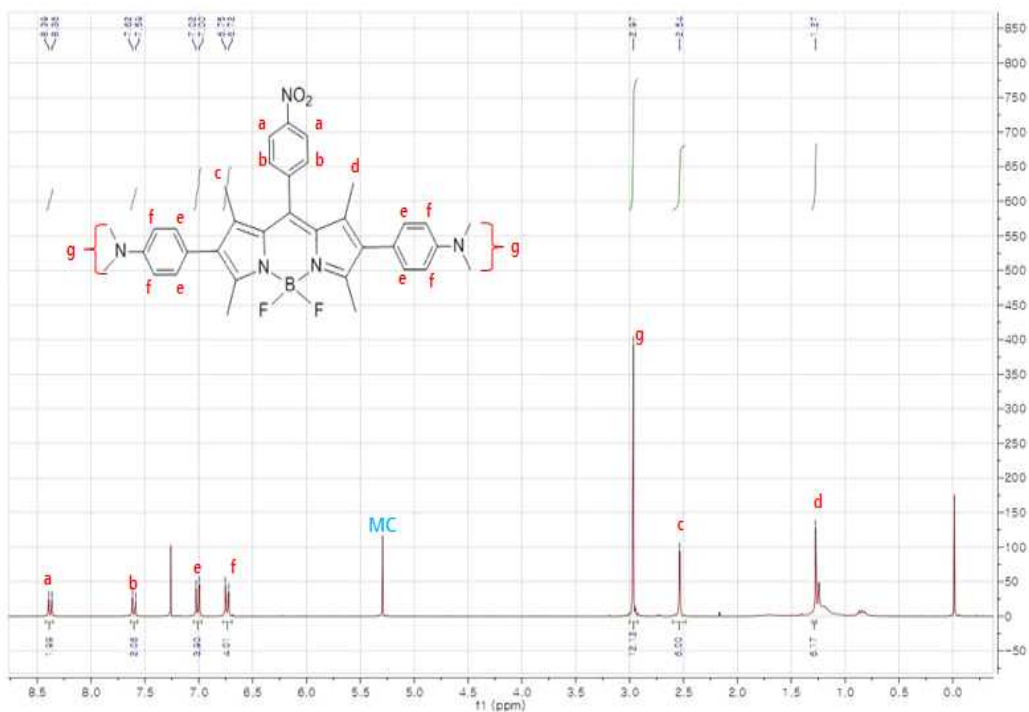
## Compound 5



$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.44–8.41 ( d , 2H ), 7.54–7.51 ( d , 2H ), 2.65 ( s , 6H ), 1.37 ( s , 6H )

Figure 27.  $^1\text{H NMR}$  of compound 5

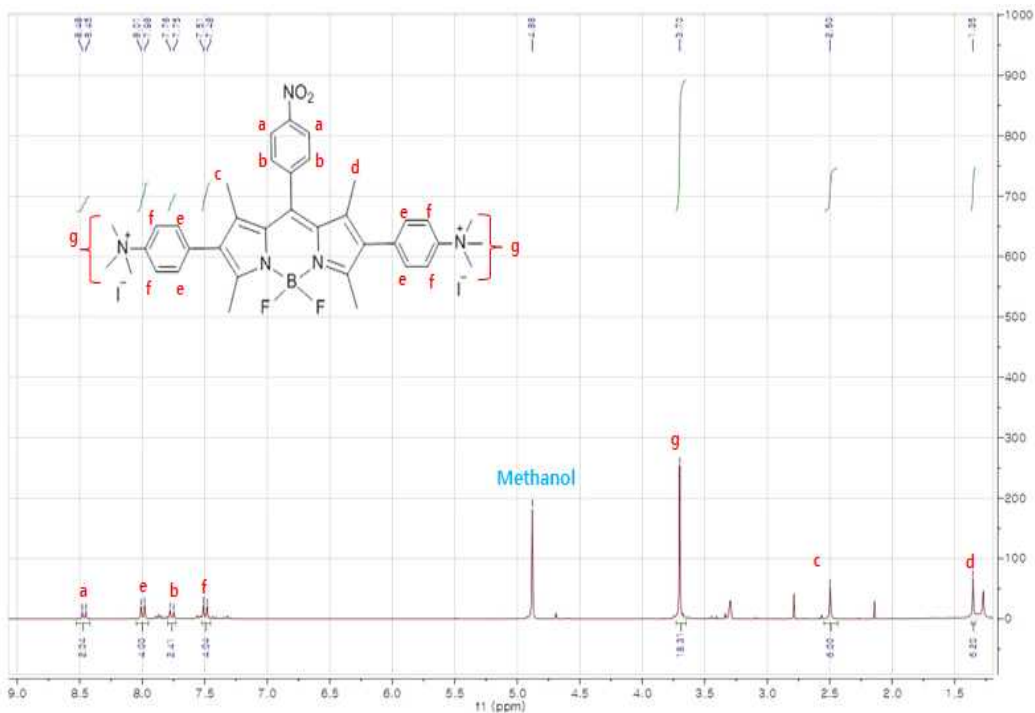
## Compound 6



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.39–8.36 ( d , 2H ), 7.62–7.59 ( d , 2H ), 7.02–7.00 ( d , 4H ), 3.00 ( s , 12H ) 2.54 ( s , 6H ), 1.27 ( s , 6H )

Figure 28.  $^1\text{H}$  NMR of compound 6

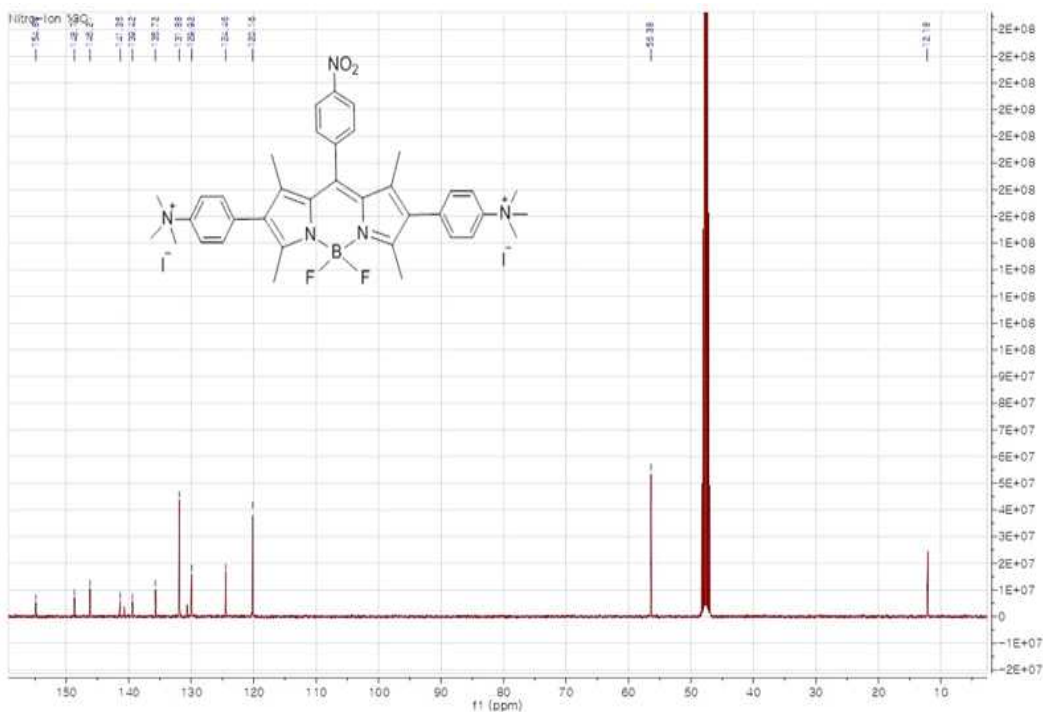
## 2,6-TMA NO<sub>2</sub> (<sup>1</sup>H)



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.48-8.45 ( d , 2H ), 8.01-7.98 ( d , 4H ), 7.78-7.75 ( d , 2H ), 7.51-7.48 ( d , 4H ), 3.70 ( s , 18H ) 2.49 ( s , 6H ), 1.35 ( s , 6H )

Figure 34. <sup>1</sup>H NMR of 2,6-TMA NO<sub>2</sub>

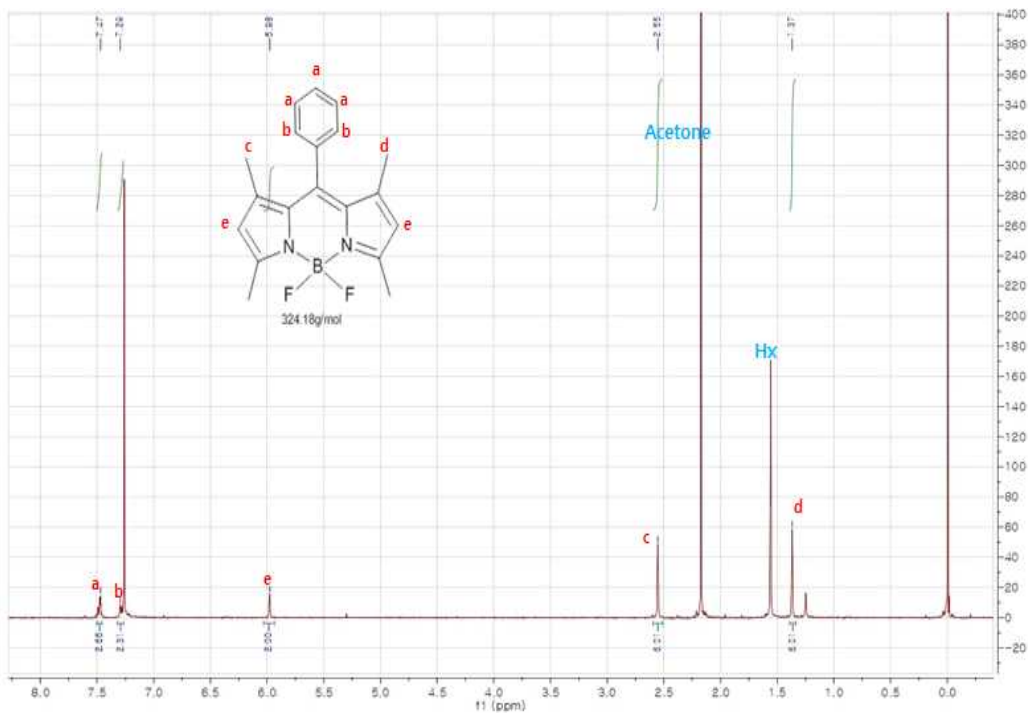
## 2,6-TMA NO<sub>2</sub> (<sup>13</sup>C )



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.48-8.45 ( d , 2H ), 8.01-7.98 ( d , 4H ), 7.78-7.75 ( d , 2H ), 7.51-7.48 ( d , 4H ), 3.70 ( s , 18H ) 2.49 ( s , 6H ), 1.35 ( s , 6H )

Figure 35. <sup>13</sup>C NMR of 2,6-TMA NO<sub>2</sub>

## Compound 7

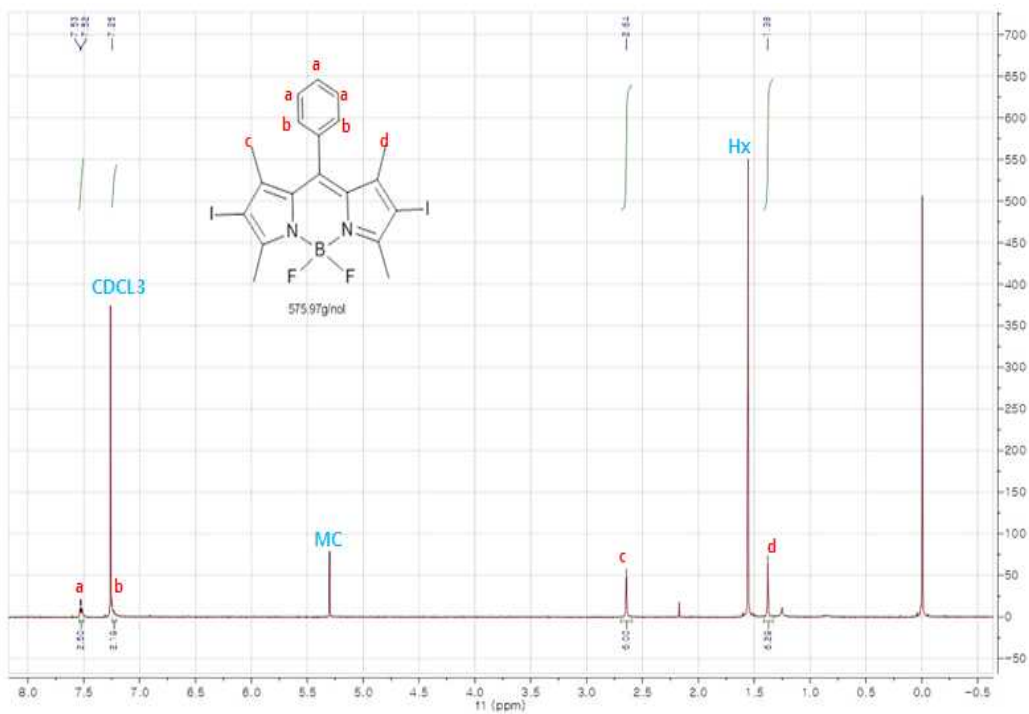


$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.74 ( d , 3H ), 7.29 ( d , 2H ), 5.98 ( s , 2H ) 2.55 ( s , 6H ), 1.37 ( s , 6H )

Figure 29.  $^1\text{H NMR}$  of compound 7



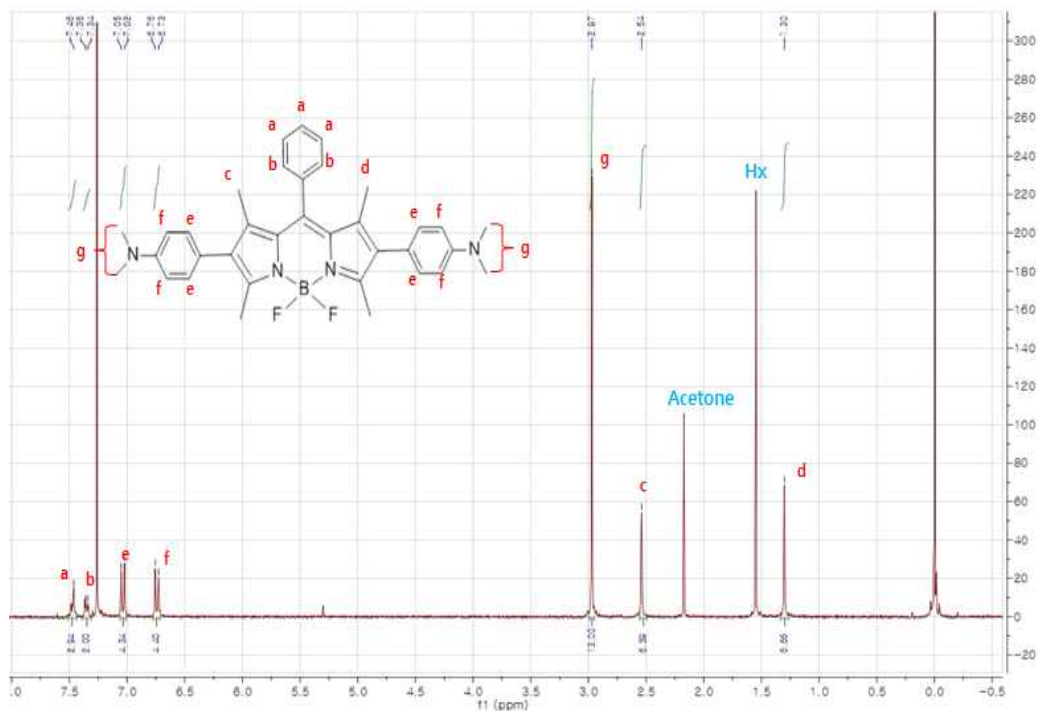
## Compound 8



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.53 ( d , 3H ), 7.25 ( d , 2H ), 2.64 ( s , 6H ), 1.38 ( s , 6H )

Figure 30. <sup>1</sup>H NMR of compound 8

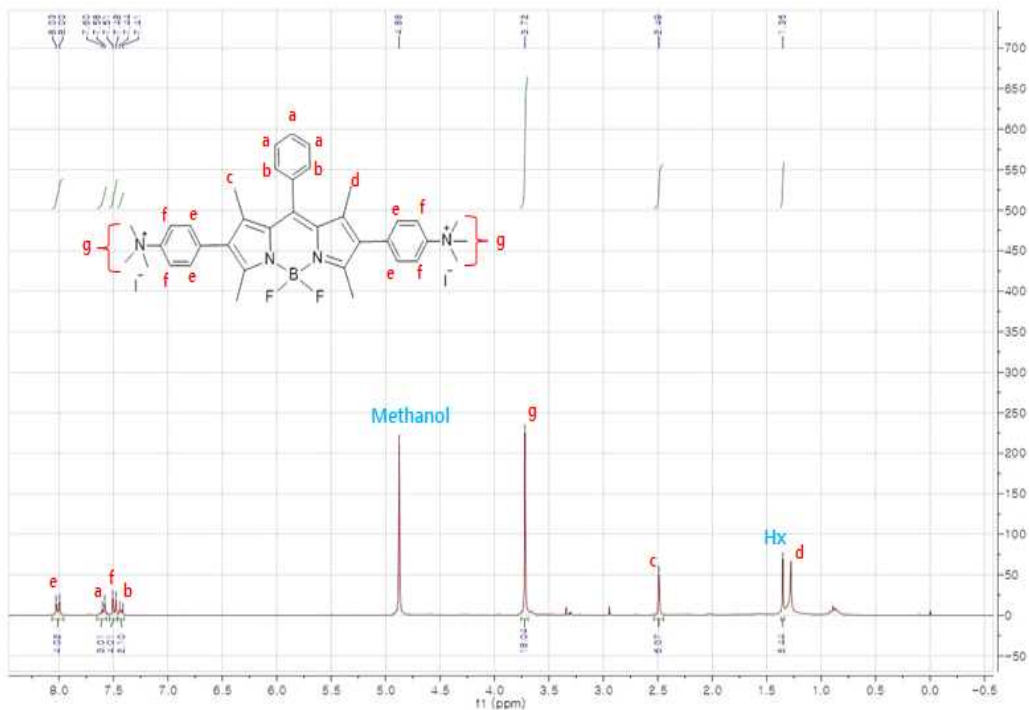
## Compound 9



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.46 ( d , 3H ), 7.36–7.34 ( d , 2H ), 7.05–7.02 ( d , 4H ), 6.76–6.73 ( d , 4H ), 2.97 ( s , 12H ), 2.54 ( s , 6H ), 1.30 ( s , 6H )

Figure 31. <sup>1</sup>H NMR of compound 9

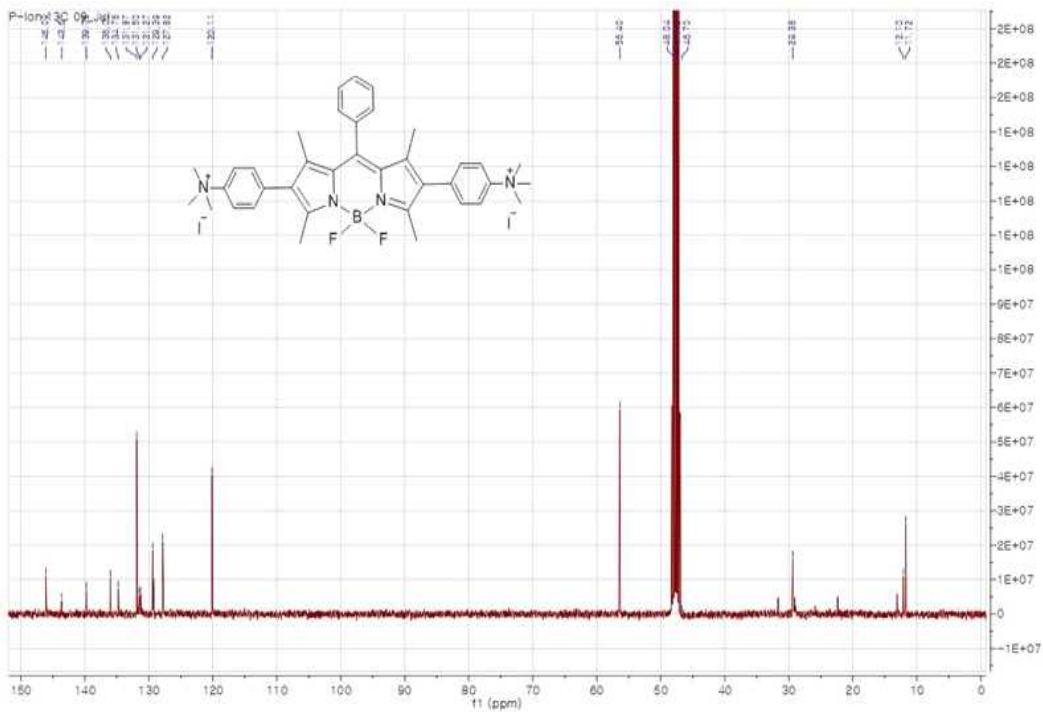
## 2,6-TMA H ( $^1\text{H}$ )



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.03-8.00 ( d , 4H ), 7.60-7.58 ( d , 3H ), 7.51-7.48 ( d , 4H ), 7.44-7.41 ( d , 2H ), 3.72 ( s , 12H ) 2.49 ( s , 6H ), 1.35 ( s , 6H )

Figure 36.  $^1\text{H}$  NMR of 2,6-TMA H

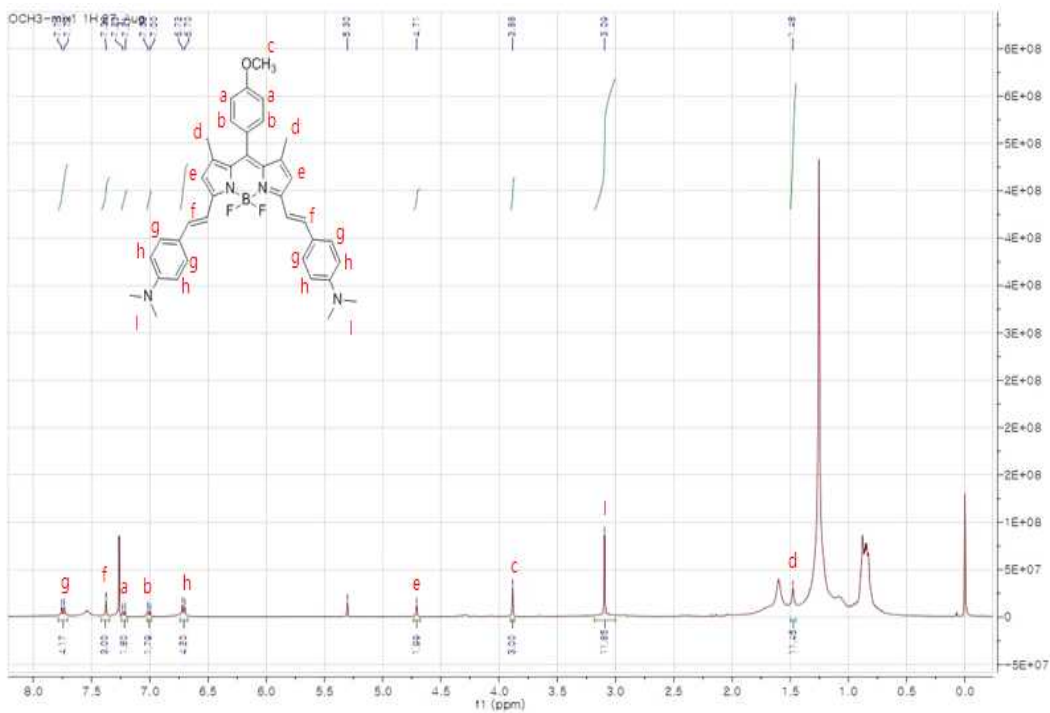
## 2,6-TMA H ( $^{13}\text{C}$ )



$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.06 ( d , 2H ), 6.80 ( d , 2H ), 3.03 ( s , 6H ) 2.59 ( s , 6H ), 1.50 ( s , 6H )

Figure 37.  $^{13}\text{C}$  NMR of 2,6-TMA H

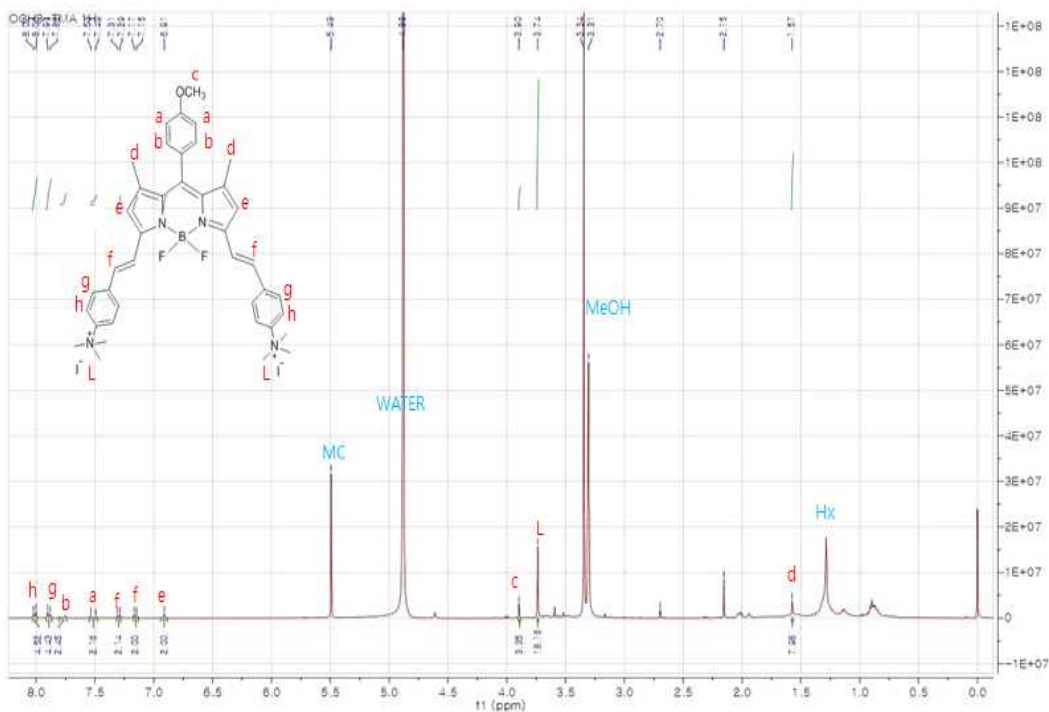
## Compound 10



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.76–7.74 ( d , 4H ), 7.39 ( d , 4H ), 7.23–7.21 ( d , 2H ) 7.02–7.00 ( d , 2H ), 6.72–6.70 ( d , 4H ), 4.71( d , 2H ), 3.88 ( s , 12H ), 1.48 ( s , 6H )

Figure 38. <sup>1</sup>H NMR of compound 10

## DS-TMA OMe(<sup>1</sup> H)



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.02–8.00 ( d , 4H ), 7.90–7.88 ( d , 4H ), 7.53–7.49 ( d , 2H ), 7.31–7.29 ( d , 2H ), 7.17–7.15 ( d , 2H ), 6.91 ( d , 2H ), 3.90( s , 3H ), 3.74( s , 18H ), 1.57( s , 6H )

Figure 41. <sup>1</sup>H NMR of DS-TMA OMe

## Compound 11

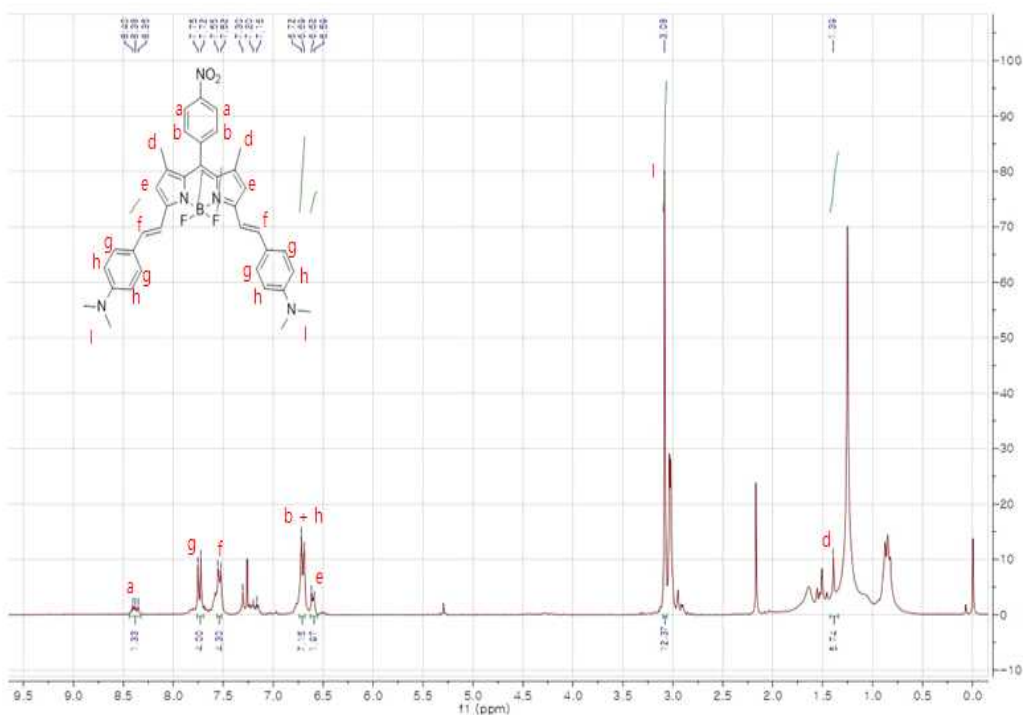
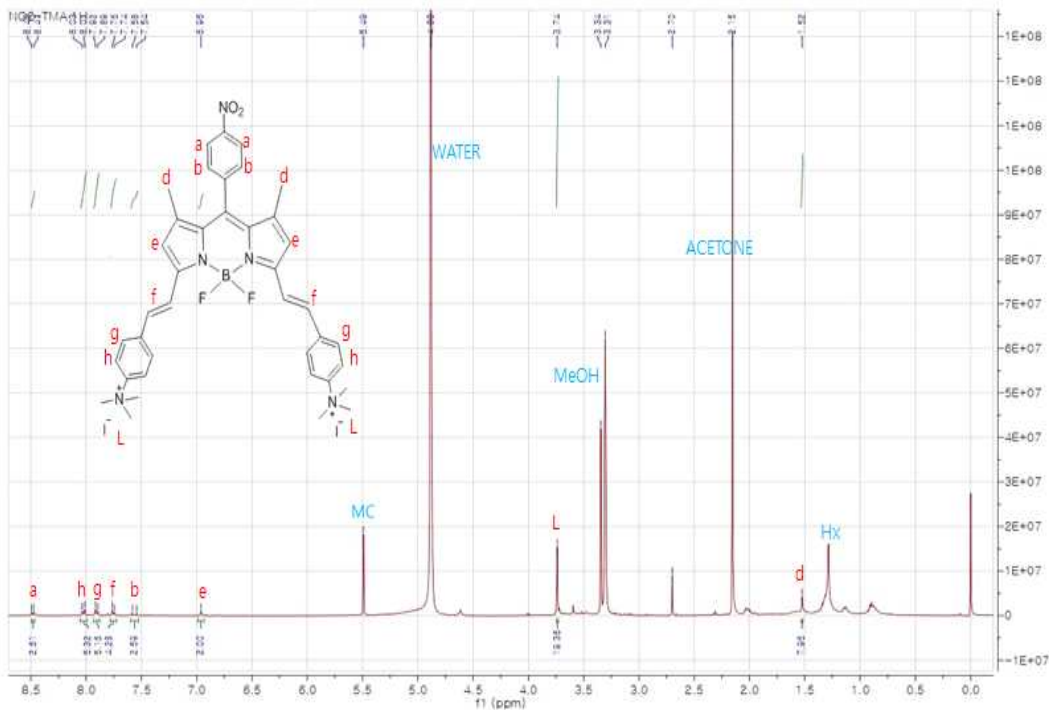


Figure 39. <sup>1</sup>H NMR of compound 11

## DS-TMA NO<sub>2</sub> (<sup>1</sup>H)



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.49-8.47 ( d , 2H ), 8.03-8.01 ( d , 4H ), 7.92-7.89 ( d , 4H ), 7.76-7.74 ( d , 4H ), 7.58-7.54 ( d , 2H ), 6.96 ( d , 2H ), 3.74( s , 18H ), 1.52 ( s , 6H )

Figure 42. <sup>1</sup>H NMR of DS-TMA NO<sub>2</sub>



## Compound 12

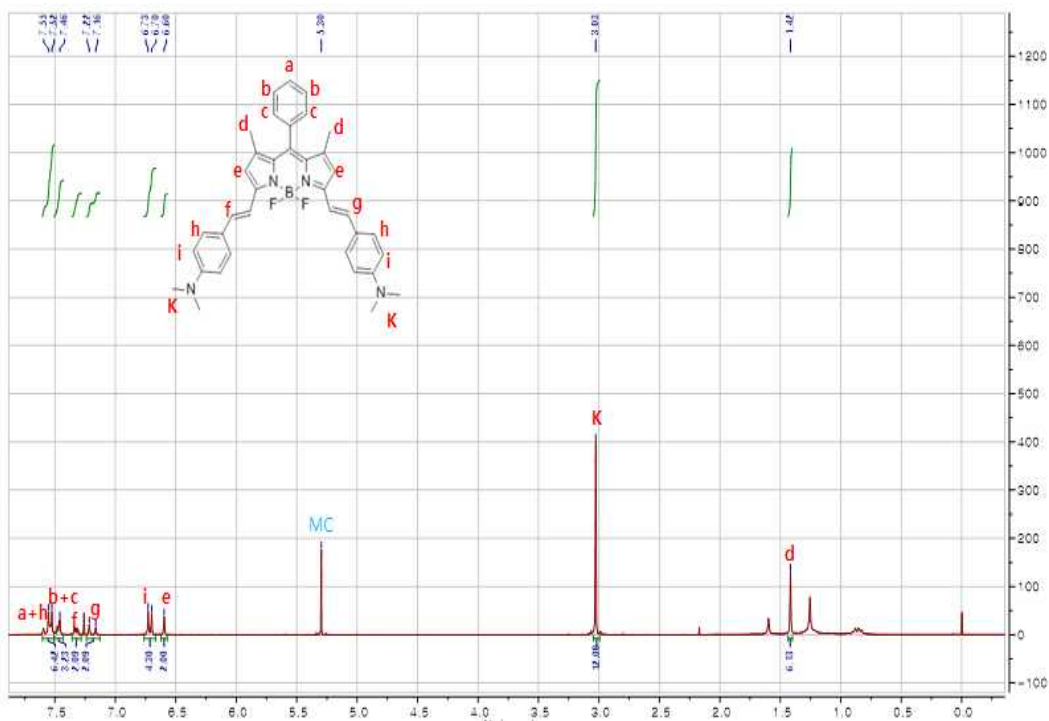
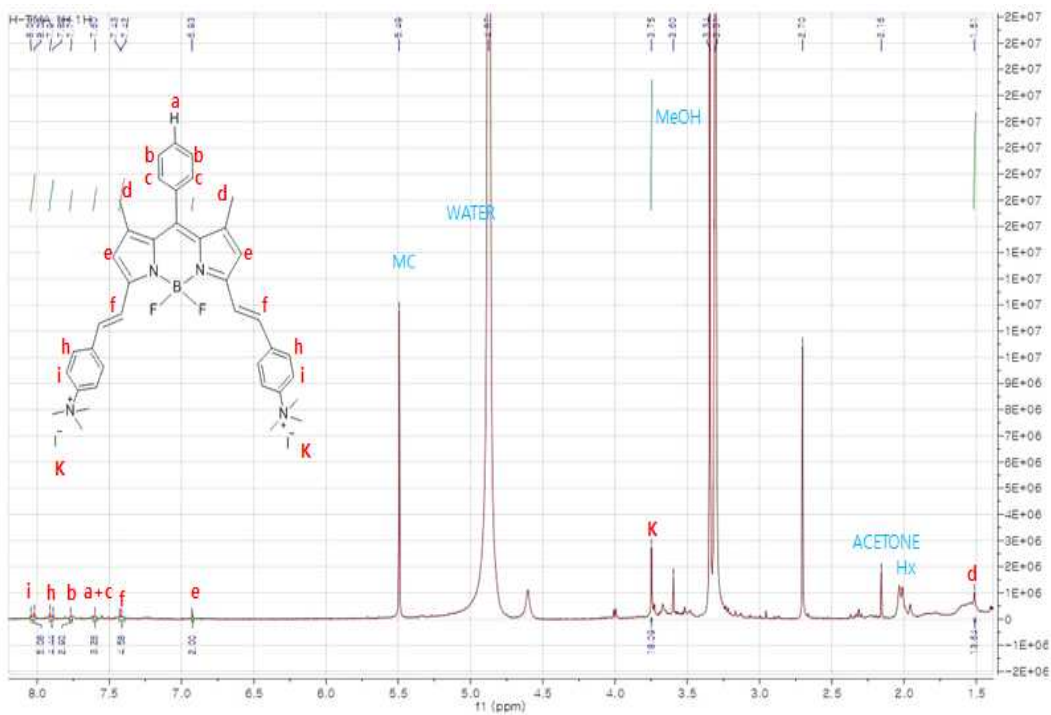


Figure 40.  $^1\text{H NMR}$  of compound 12

## DS-TMA H(<sup>1</sup>H)



<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.04-8.02 ( d , 4H ), 7.91-7.88 ( d , 4H ), 7.77 ( d , 2H ), 7.60 ( d , 3H ), 7.43-7.42 ( d , 2H ), 6.93 ( d , 2H ), 3.75 ( s , 18H ), 1.51 ( s , 6H )

Figure 43. <sup>1</sup>H NMR of DS-TMA H

### 3.5 MASS SPECTROMETRY(MS)

분석기기 SYNAPT G2(Water, U.K)를 이용해서 측정하였다. 다음 Figure들은 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA NO<sub>2</sub>, 2,6-TMA H, DS-TMA OMe, DS-TMA NO<sub>2</sub>, DS-TMA H의 측정 결과를 보여주고 있다.

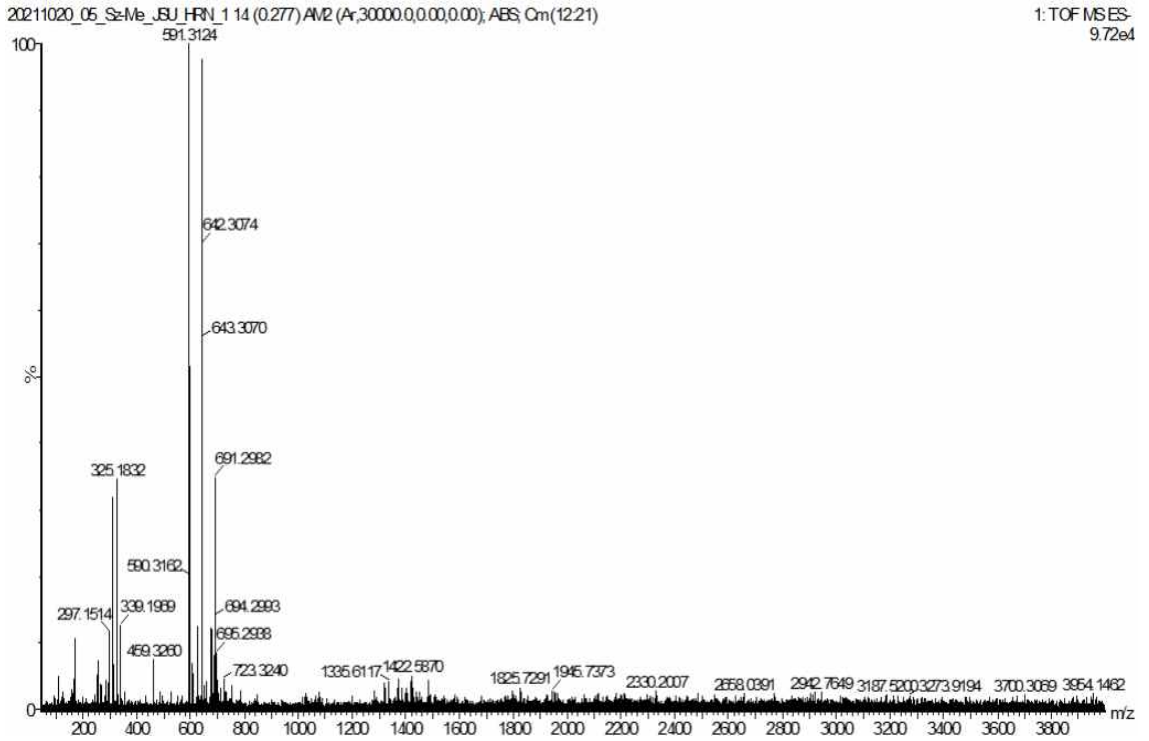


Figure 44. 2,6-TMA OMe의 MS (Range : 50-3000 m/z)

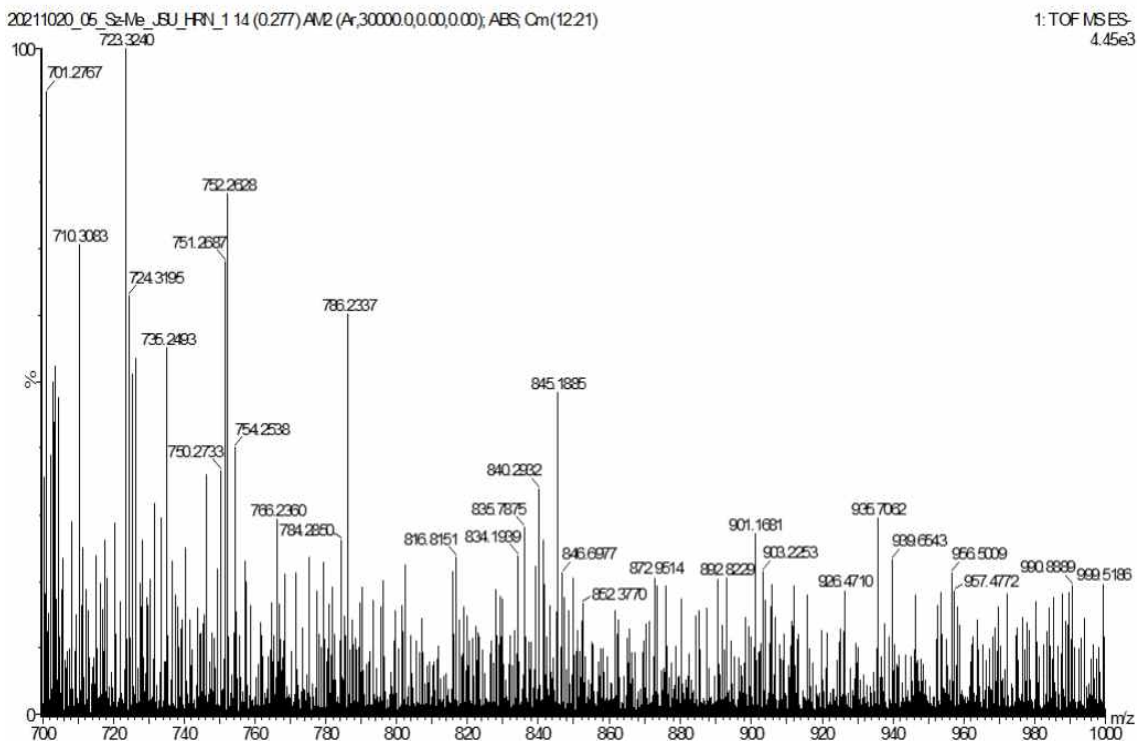


Figure 45. 2,6-TMA OMe의 MS (Range : 700-1000 m/z)

## 4. Conclusion

종양 저산소증은 PDT를 적용할 때 주요 제한 사항 중 하나로 알려져 있다. 저산소증은 대부분의 종양의 좋지 않은 예후, 내성, 악성 진행 및 전이를 유발한다. 또한 저산소증은 종양 면역을 억제하는 종양 억제 기질 세포를 유발한다. PDT는 유망한 종양 치료를 위한 전자 또는 에너지 전달에 의한 비침습적이고 효과적인 종양 치료 방식이다. PDT는 종양 저산소증을 악화시키는 산소 소모 과정이다. 따라서 저산소증과 PDT의 메커니즘을 이해하고 종양 절제를 위한 효율적인 약물 전달 전략을 개발하는 것이 중요하다. 나노 의약품 전달 시스템의 적용은 PDT를 향상시키기 위해 저산소증을 조절하는 우수한 기술이다. 따라서 산소 운반체, 산소 발생, 세포 내 소기관 표적 및  $O_2$  독립 전략과 같은 PDT를 향상시키기 위해 종양 저산소증을 조작하는 최근의 효과적인 전략뿐만 아니라 저산소증에 반응하는 화학 요법 약물을 합성했다. 이러한 모든 접근 방식은 종양 세포의 산소 공급을 촉진하고 종양 파괴를 증가시킨다.

BODIPY 유도체를 생체 내에 사용하기 위해서는 수용성 환경에서 용해도가 우수해야 하며 피부 침투를 위해서는 650~800nm에서 일어나야 한다. 따라서, 수용성 환경에서 이용하기 위해 Dimethylamine과 iodomethane의 반응으로 4차암모늄 염을 도입하여 수용성을 높이고 Knoevenagel 반응을 통해 distyryl BODIPY 유도체를 합성하였다. 이 논문은 사차암모늄이온의 BODIPY 합성 위치를 다르게 하여 각 위치에 따른 형광발광분석과 Photo dynamic therapy(PDT)분석을 하였다. 그리고 각 BODIPY의 메조 위치-치환기를 OMe,  $NO_2$ , H와 같이 다르게 하여 치환기마다 보이는 형광발광의 차이와 PDT능력 또한 비교하였다.

BODIPY의 2,6-위치에 합성된 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA  $NO_2$ , 2,6-TMA H는 UV-VIS과 UV-PL을 통하여 525nm에서 520nm 사이의 흡광도를 가짐을 확인하였고 방출정도는 각 치환기에 따라 2,6-TMA OMe는 541nm, 2,6-TMA  $NO_2$  는 523nm, 그리고 2,6-TMA H는 540nm임을 보아 방출정도 차이를 확인 할 수 있다. BODIPY의 1,7-위치에 합성된 DS-TMA OMe, DS-TMA  $NO_2$ , DS-TMA H 또한 UV-VIS과 UV-PL을 통하여 616nm에서 622nm 사이의 흡광도를 가짐을 확인하였고 방출정도는 각 DS-TMA OMe는 627nm, DS-TMA  $NO_2$  는 622nm, 그리고 DS-TMA H는 627nm임을 보아 각 방출정도의 차이를 확인 할 수 있다. 이는 각 치환기의 전자 주개, 끌개 특징에 따라 발생하는 계간교차시스템의 차이에 따라 달라짐을 확인할 수 있다.

**2,6-TMA BODIPY**

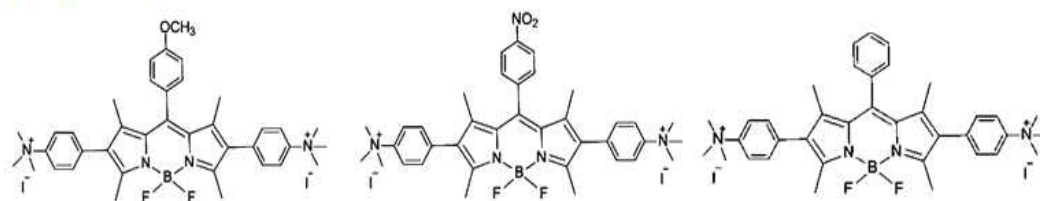


Figure 46. 왼쪽부터 2,6-TMA OMe, 2,6-TMA NO<sub>2</sub> , 2,6-TMA H

**DS-TMA BODIPY**

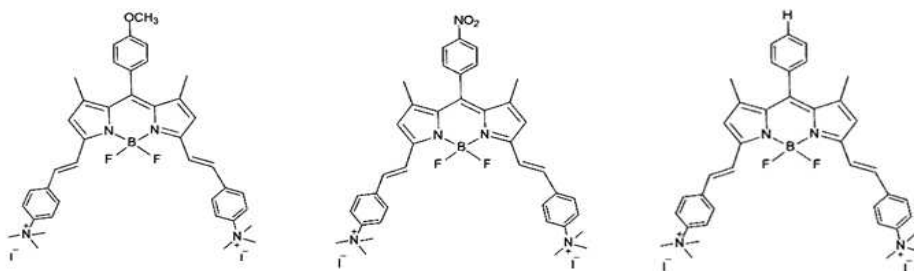


Figure 47. 왼쪽부터 DS-TMA OMe, DS-TMA NO<sub>2</sub> , DS-TMA H

## 5. Reference

- [1] Kim, B., Sui, B., Yue, X., Tang, S., Tichy, M. G., & Belfield, K. D. (2016). In Vitro Photodynamic Studies of a BODIPY-Based Photosensitizer. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(1), 25-28.
- [2] Sun, Y., Zhao, D., Wang, G., Wang, Y., Cao, L., Sun, J., ... He, Z. (2020). Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.
- [3] Zhu, S., Bi, J., Vegesna, G., Zhang, J., Luo, F.-T., Valenzano, L., & Liu, H. (2013). Functionalization of BODIPY dyes at 2,6-positions through formyl groups. *RSC Advances*, 3(14), 4793.
- [4] Lin, H., Chen, J., Zhang, Y., Ulla, A., Liu, J., Lin, F., ... Huang, M. (2018). Enhanced anti-microbial effect through cationization of a mono-triazatricyclodecane substituted asymmetric phthalocyanine. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 189, 192-198.
- [5] Keleş, T., Barut, B., Yıldırım, S., Yalçın, C. Ö., & Biyiklioglu, Z. (2021). Synthesis of water-soluble BODIPY dyes and investigation of their DNA interaction properties and cytotoxicity/phototoxicity. *Applied Organometallic Chemistry*.
- [6] Liu, S., Yang, D., Liu, Y., Pan, H., Chen, H., Qu, X., & Li, H. (2019). A dual-channel and fast-response fluorescent probe for selective detection of HClO and its applications in live cells. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 126937.

- [7] Niu, S. L., Massif, C., Ulrich, G., Ziessel, R., Renard, P.-Y., & Romieu, A. (2011). Water-solubilisation and bio-conjugation of a red-emitting BODIPY marker. *Org. Biomol. Chem.*, 9(1), 66-69.
- [8] Niu, S. L., Ulrich, G., Ziessel, R., Kiss, A., Renard, P.-Y., & Romieu, A. (2009). Water-Soluble BODIPY Derivatives. *Organic Letters*, 11(10), 2049-2052.
- [9] Padruitt, R., Babu, V., Klingler, S., Kalt, M., Schumer, F., Anania, M. I., ... Spingler, B. (2020). Highly Phototoxic Transplatin-modified Distyryl-BODIPY Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *ChemMedChem*.
- [10] Chen, Y., Wan, L., Zhang, D., Bian, Y., & Jiang, J. (2011). Modulation of the spectroscopic property of Bodipy derivates through tuning the molecular configuration. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 10(6), 1030.
- [11] Baruah, M., Qin, W., Flors, C., Hofkens, J., Vallée, R. A. L., Beljonne, D., ... Boens, N. (2006). Solvent and pH Dependent Fluorescent Properties of a Dimethylaminostyryl Borondipyrromethene Dye in Solution. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(18), 5998-6009.
- [12] Sun, Y., Zhao, D., Wang, G., Wang, Y., Cao, L., Sun, J., ... He, Z. (2020). Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.
- [13] 김용석, 정현민. *Polymer Science and Technology*, Vol.22, No.4, 370-374, August, 2011



[14] Li, W., Wang, L., Sun, T., Tang, H., Bui, B., Cao, D., ... Chen, W. (2021). Characterization of nanoparticles combining polyamine detection with photodynamic therapy. *Communications Biology*, 4(1).

[15] Türkoğlu, G., Kayadibi Koygun, G., Yurt, M. N. Z., Demirok, N., & Erbas Cakmak, S. (2020). Self-Reporting Heavy Atom-Free Photodynamic Therapy Agents. *Organic & Biomolecular Chemistry*.

[16] Prij, A., Vannay, L., & Corminboeuf, C. (2017). Fluorescence Quenching in BODIPY Dyes: The Role of Intramolecular Interactions and Charge Transfer. *Helvetica Chimica Acta*, 100(6), e1700093.

[17] Shilei Zhu,<sup>a</sup> Nethaniah Dorh,<sup>a</sup> Jingtuo Zhang,<sup>a</sup> Giri Vegesna,<sup>a</sup> Haihua Li,<sup>b</sup> Fen-Tair Luo,<sup>c</sup> Ashutosh Tiwaria\* and Haiying Liua\* Highly Water-soluble Neutral Near-infrared Emissive BODIPY Polymeric Dyes