

Dicetopirrolopirróis – pigmentos e corantes versáteis

Vítor A. S. Almodôvar e Augusto C. Tomé*

Departamento de Química e QOPNA, Universidade de Aveiro
actome@ua.pt

Diketopyrrolopyrroles – versatile pigments and dyes – *Diketopyrrolopyrroles represent a class of brilliant red high performance organic pigments that have exceptional light, heat and environmental stability. Their N-substituted derivatives are strongly fluorescent compounds. These compounds have application in several areas, namely as pigments for paints, in cosmetics, in photovoltaic applications, as fluorescent probes, or as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer.*

Os dicetopirrolopirróis são uma classe de pigmentos orgânicos, tipicamente de cor vermelho brilhante, que apresentam excecional estabilidade fotoquímica, térmica e ambiental. Os seus derivados N-substituídos são altamente fluorescentes. Estes compostos têm aplicação, ou potencial aplicação, em áreas muito diversificadas, nomeadamente como pigmentos para tintas, na cosmética, em aplicações fotovoltaicas, como sondas fluorescentes, ou como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica de vários tipos de cancro.

1. Introdução

Os dicetopirrolopirróis (DPP) [1] são sistemas bicíclicos formados por duas unidades fundidas de γ -lactama. Tipicamente apresentam grupos aromáticos nas posições 3 e 6 (Fig. 1). Foram descobertos por acaso por Farnum e colaboradores em 1974 [2] mas só começaram a despertar alguma curiosidade a partir da segunda metade da década de 1980, após o início da sua comercialização como pigmentos para tintas e para colorir plásticos e fibras. O rápido sucesso destes pigmentos orgânicos deveu-se, em grande medida, à facilidade da sua síntese e à conjugação das seguintes propriedades: elevada saturação (pureza da cor) e brilho, grande poder de tingimento (capacidade de coloração) e grande estabilidade térmica, fotoquímica e ambiental [3]. Os 3,6-difenil-DPP são tipicamente vermelhos ou alaranjados (Fig. 2) mas podem ter outras cores, dependendo dos substituintes nos grupos fenilo. Por exemplo, o DPP representado na Fig. 3 é azul [4].

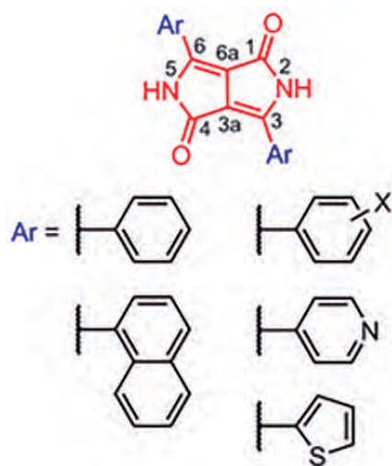


Figura 1 — Estrutura geral, numeração e exemplos típicos de dicetopirrolopirróis.

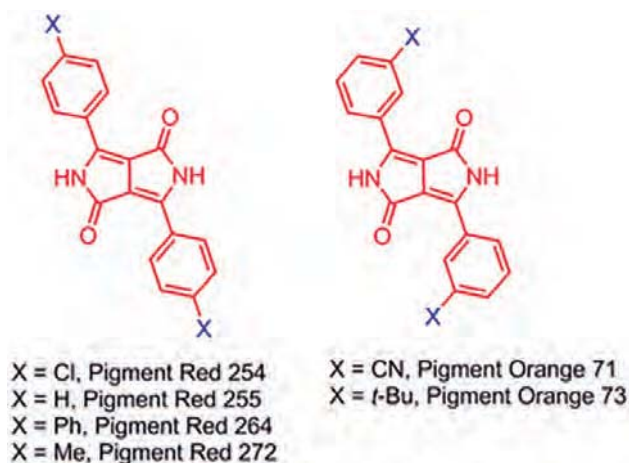


Figura 2 — Exemplos de pigmentos vermelhos e cor de laranja produzidos pela Ciba Specialty Chemicals.

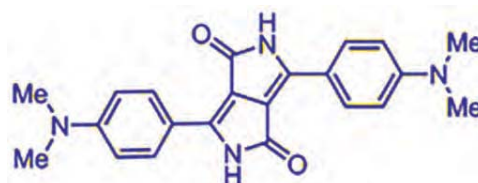


Figura 3 — Exemplo de um DPP azul, uma cor invulgar para este tipo de compostos.

Os DPP são insolúveis em água e nos solventes orgânicos mais comuns, apresentam pontos de fusão elevados e são muito estáveis termicamente. Por exemplo, o pigmento Red 255 (Ar = C_6H_5) tem ponto de fusão superior a 350 °C e é estável até 420 °C, e o pigmento Red 254 (Ar = 4-ClC₆H₄) é estável até aos 500 °C [5]. Estas propriedades devem-se, em grande medida, à formação de arranjos supramoleculares lineares através do estabelecimento de pontes de hidrogénio intermoleculares (Fig. 4) [6]. Estes pigmentos (materiais insolúveis) podem ser convertidos

facilmente em corantes (compostos solúveis) por simples alquilação ou acilação dos grupos NH, impedindo, desse modo, a formação de pontes de hidrogénio (Esquema 1). Os DPP alquilados, além de serem solúveis em solventes orgânicos comuns, são compostos altamente fluorescentes com desvios de Stokes até 70 nm e rendimentos quânticos de fluorescência até 0,95 [7].

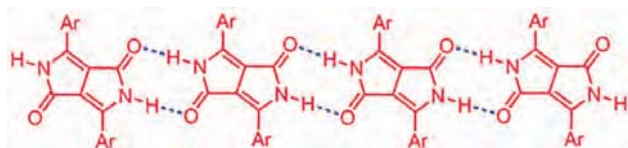
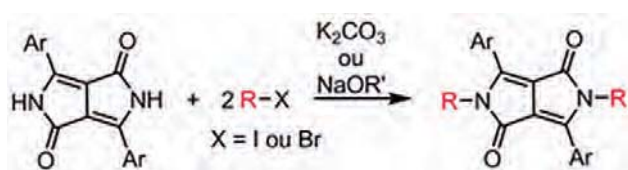
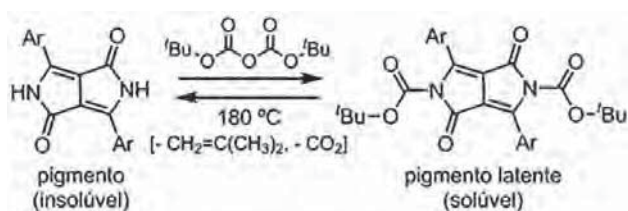


Figura 4 — Ligações de hidrogénio entre moléculas de DPP.



Esquema 1 — N-alquilação dos DPP.

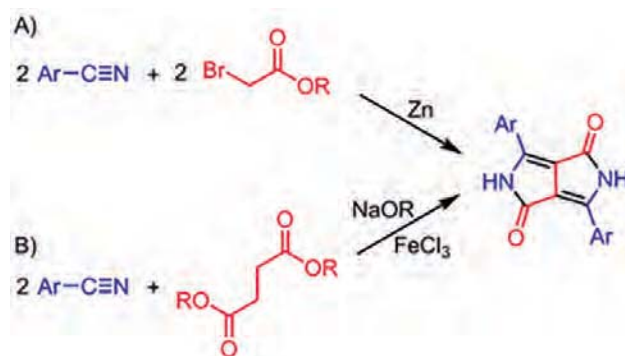
Os investigadores da Ciba-Geigy descobriram que era possível converter os pigmentos em corantes solúveis e posteriormente voltar a formar o pigmento original por simples aquecimento (Esquema 2) [6,8]. O método consiste em introduzir grupos *t*-butiloxicarbonilo (BOC) e posteriormente provocar a sua remoção por aquecimento a 180 °C, como tinha sido descrito para indóis e pirróis [9]. A introdução dos grupos BOC altera radicalmente a cor (passam de vermelho a amarelo) e a solubilidade dos DPP. Por exemplo, enquanto que o pigmento Red 255 (Ar = Ph) é praticamente insolúvel em ciclopentanona à temperatura ambiente (< 1 mg por litro), a solubilidade do seu derivado (BOC)₂DPP é de 120 g por litro.



Esquema 2 — Conversão reversível de pigmentos em pigmentos latentes.

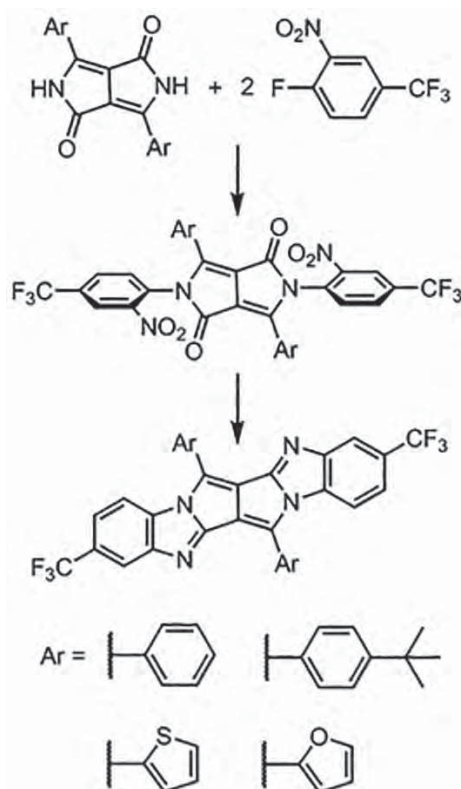
2. Síntese de DPP e modificação estrutural

Existem várias vias sintéticas para os DPP [1]. O método desenvolvido acidentalmente por Farnum [2] (Esquema 3A) é relativamente simples mas os DPP são obtidos com rendimentos muito baixos. Esse método foi usado pela Ciba-Geigy para sintetizar diversos DPP e patentear a sua utilização como pigmentos [11]. No entanto, para que a sua produção fosse economicamente viável, a Ciba-Geigy teve que desenvolver, e patentear [12], um novo método de síntese destes compostos. Esse método envolve a condensação de nitrilos aromáticos com succinatos de dialquila em condições básicas (Esquema 3B) e é, ainda hoje, o método mais conveniente e mais usado.



Esquema 3 — Vias de síntese de DPP.

Os DPP possuem vários centros de reatividade e podem, portanto, ser sujeitos a diversas modificações estruturais dependendo da aplicação pretendida. Por exemplo, os átomos de oxigénio e de nitrogénio dos grupos amida podem reagir com eletrófilos enquanto que os átomos de carbono dos grupos carbonilo e os sistemas α,β -insaturados do biciclo podem reagir com nucleófilos [10]. Os anéis aromáticos nas posições 3 e 6 são também um bom alvo para vários tipos de transformações: podem ser funcionalizados diretamente (bromação ou sulfonação, por exemplo) ou os substituintes nesses anéis podem ser usados para diversos tipos de reações. Uma das modificações mais frequentes é a alquilação dos grupos NH (Esquema 1) [13]. A arilação também é possível mas são raros os casos descritos na literatura. No esquema 4 apresenta-se um exemplo de N-arilação em que os compostos obtidos foram usados para sintetizar derivados policíclicos com sistemas π alargados [14].



Esquema 4 — N-arilação de DPP e posterior modificação química.

3. Aplicações

Embora os DPP tenham sido introduzidos no mercado como pigmentos para tintas e para corar plásticos e fibras, rapidamente surgiram novas patentes destes materiais para outras aplicações, nomeadamente na área da tecnologia (*toners* para impressão a cores, por exemplo) e da cosmética [15]. Atualmente os estudos com estes compostos têm-se centrado no desenvolvimento de materiais adequados para aplicações fotovoltaicas, para serem usados como sondas fluorescentes para reconhecimento de espécies químicas biologicamente relevantes, ou em terapia fotodinâmica de vários tipos de cancro. Estes assuntos são discutidos resumidamente nos pontos seguintes.

A título de curiosidade, pode-se dizer que o DPP mais “famoso” é o pigmento Red 254, também conhecido por *Ferrari Red* (Fig. 5). Este pigmento deve a sua alcunha ao facto de ter sido utilizado em todos os automóveis vermelhos da Ferrari entre 2000 e 2002 e em todos os modelos Alfa Romeo, BMW, Corvette, Volkswagen GTI e Lexus SC 430 de 2000 a 2006 [16]. Também não deixa de ser curioso que o *Ferrari Red* seja usado em tatuagens [17]!



Figura 5 — Pigmento Red 254 (ou *Ferrari Red*).

3.1. DPP para células solares sensibilizadas por corantes

As células solares sensibilizadas por corantes (DSSC, do inglês *dye-sensitized solar cells*) são encaradas como uma possível alternativa às atuais células solares baseadas em silício. Apesar da eficiência de conversão de energia das DSSC ainda ser relativamente baixa ($PCE < 15\%$) ($PCE = \text{power conversion efficiency}$), a sua facilidade de construção e baixo custo de produção são vantagens fortemente competitivas.

Os DPP, devido à sua elevada estabilidade ambiental (principalmente a fotoestabilidade) e capacidade de transferência de carga, têm vindo a ter algum protagonismo nesta área, principalmente a partir de 2010 [18–21]. Apesar dos estudos com DPP serem ainda recentes, as eficiências de conversão de energia de DSSC obtidas com alguns compostos deste tipo situam-se já no intervalo 8–10% (Fig. 6) [18].

3.2. DPP como sondas fluorescentes

Em 2010, Tian e colaboradores verificaram que os derivados mono-*N*-alquilados dos DPP atuam como quimiossensores seletivos para iões fluoreto [22]. Na presença desses iões ocorre a transferência do próton ligado ao nitrogénio para o ião fluoreto, o que provoca alterações significativas nas propriedades óticas do DPP: a cor da solução passa de laranja para vermelho e a fluorescência muda de

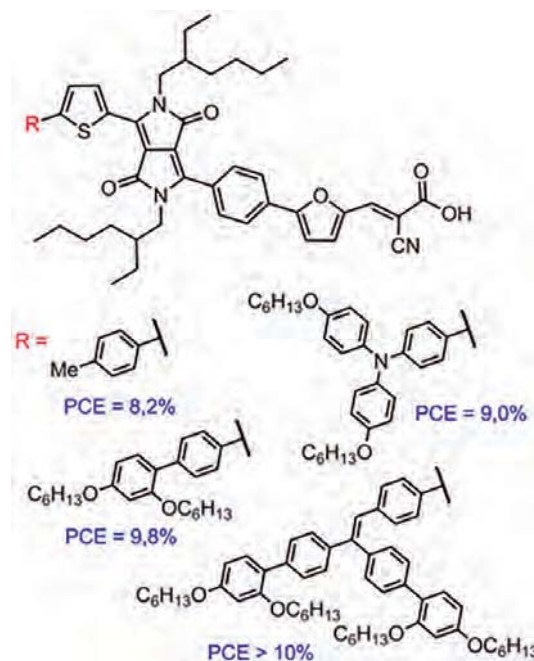


Figura 6 — Derivados de DPP e respetivas eficiências de conversão em DSSC.

amarelo para vermelho. A partir da publicação desse trabalho, têm sido usados muitos derivados de DPP como sondas fluorescentes para o reconhecimento de espécies químicas biologicamente relevantes, incluindo aniões, cатиões, espécies reativas de oxigénio, tióis e gases [23–26].

Num artigo recente [27] mostra-se que os DPP representados na Fig. 7 apresentam uma grande seletividade para os iões $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ relativamente a outros aniões nucleófilos. Esses compostos foram usados como sondas colorimétricas e fluorescentes para a deteção de $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ mitocondrial em células cancerígenas (células HepG2), demonstrando assim o seu potencial para detetar iões ou pequenas moléculas em organelos.

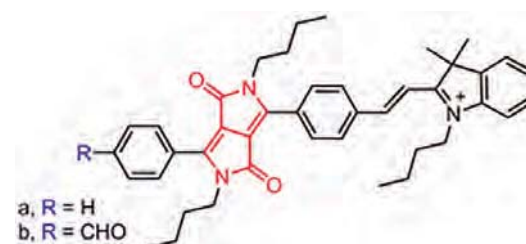


Figura 7 — Derivados de DPP para deteção de $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ mitocondrial em células cancerígenas.

3.3. DPP em terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT) é um método para o tratamento de cancro que, por ser seletivo e causar menos efeitos secundários do que outras modalidades terapêuticas, tem vindo a atrair muita atenção. Resumidamente, esse tipo de tratamento baseia-se na administração de um fotosensibilizador que, depois de se localizar seletivamente no tumor, e por irradiação com luz visível de comprimento de onda adequado, gera espécies reativas de oxigénio (ROS) que levam à destruição do tumor. Estudos recentes *in vitro* e *in vivo* têm mostrado que os DPP são excelentes fotosensibilizadores para PDT [28–31]. Shi e colaboradores

mostraram que mesmo um DPP extremamente simples pode ser um excelente fotossensibilizador para PDT. Por exemplo, estudos com o composto representado na Fig. 8 indicaram que ele tem grande potencial para aplicação clínica na terapia de cancro [29].

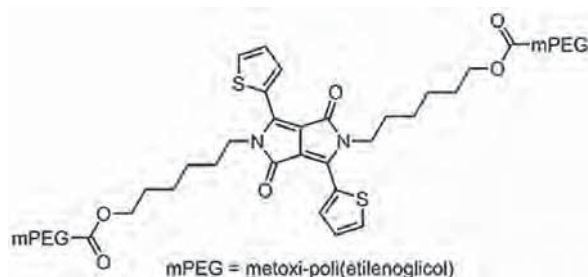


Figura 8 — DPP usado com fotossensibilizador em PDT.

Num outro exemplo recente, o DPP representado na Fig. 9 foi usado como fotossensibilizador em terapia sinérgica fotodinâmica/fototérmica guiada por imagem fotoacústica [31]. Por imagem fotoacústica foi possível verificar que esse composto, previamente organizado em nanopartículas dispersas em solução aquosa, acumula seletivamente no tumor no intervalo de 2 h, e que após irradiação com laser (660 nm, 1,0 W/cm²), pode gerar, simultaneamente, calor e ROS e inibir fortemente o crescimento do tumor.

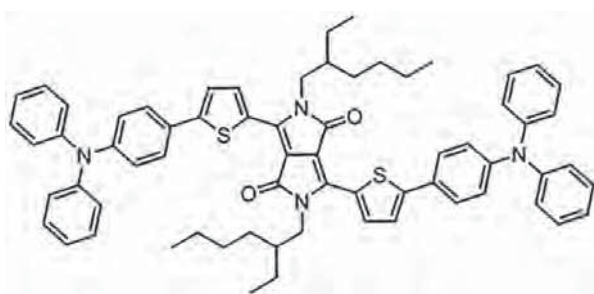


Figura 9 — DPP para terapia sinérgica fotodinâmica/fototérmica.

Além das aplicações discutidas nos pontos anteriores, os DPP têm potencial aplicação noutras áreas, nomeadamente na eletrónica [32], como corantes para lasers [33,34], ou na produção de transístores orgânicos de efeito de campo (OFETs) [35,36]. Atendendo às propriedades invulgaes dos DPP, é expectável que se continue a encontrar novas aplicações para estes compostos.

Referências e notas

- [1] Dicitopirrollopirrol é o nome vulgar do sistema bicíclico que, de acordo com as normas de nomenclatura da IUPAC, deve ser designado por 2,5-di-hidropirrol[3,4-c]pirrol-1,4-diona.
- [2] D.G. Farnum, G. Mehta, G.G.I. Moore, F.P. Siegal, *Tetrahedron Lett.* (1974) 2549–2552.
- [3] A. Iqbal, M. Jost, R. Kirchmayr, J. Pfenninger, A. Rochat, O. Wallquist, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **97** (1988) 615–643.
- [4] A. Rochat, L. Cassar, A. Iqbal, Patente US4579949 (1986).
- [5] R. Lenz, O. Wallquist, *Surface Coatings Int. Part B: Coatings Trans.* **85** (2002) 19–26.
- [6] J.S. Zambounis, Z. Hao, A. Iqbal, *Nature* **388** (1997) 131–132.
- [7] T. Potrawa, H. Langhals, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1075–1078.
- [8] J.S. Zambounis, Z. Hao, A. Iqbal, Patente US5484943 (1996).
- [9] V.H. Rawal, M.P. Cava, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 6141–6142.
- [10] M. Grzybowski, D.T. Gryko, *Adv. Opt. Mater.* **3** (2015) 280–320.
- [11] A. Iqbal, L. Cassar, Patente US4415685 (1983).
- [12] A.C. Rochat, L. Cassar, A. Iqbal, Patente EP94911 (1983).
- [13] J. Lucarelli, M. Lessi, C. Manzini, P. Minei, F. Bellina, A. Pucci, *Dyes Pigments* **135** (2016) 154–162.
- [14] W. Yue, S.-L. Suraru, D. Bialas, M. Müller, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 6159–6162.
- [15] F. Bugnon, Patente WO33795 (2000).
- [16] http://blog.cleveland.com/pdextra/2007/10/pollock_cuts.html (acedido em 22-01-2018).
- [17] H. Petersen, K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **50** (2016) 44–66.
- [18] J.-H. Yum, T.W. Holcombe, Y. Kim, K. Rakstys, T. Moehl, J. Teuscher, J.H. Delcamp, M.K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *Sci. Rep.* **3** (2013) 2446.
- [19] W. Li, K.H. Hendriks, M.M. Wienk, R.A.J. Janssen, *Acc. Chem. Res.* **49** (2016) 78–85.
- [20] A. Tang, C. Zhan, J. Yao, E. Zhou, *Adv. Mater.* **29** (2017) 1600013.
- [21] T.T.T. Pham, S.K. Saha, D. Provost, Y. Farre, M. Raissi, Y. Pellegrin, E. Blart, S. Vedraine, B. Ratier, D. Aldakov, F. Odobel, J. Bouclé, *J. Phys. Chem. C* **121** (2017) 129–139.
- [22] Y. Qu, J. Hua, H. Tian, *Org. Lett.* **12** (2010) 3320–3323.
- [23] M. Kaur, D. H. Choi, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 58–77.
- [24] X. Yang, Y. Li, Z. Zhao, Y. Ding, Y. Zhang, X. Liu, Y. Cui, G. Sun, G. Zhanga, M. Yan, *New J. Chem.* **41** (2017) 5055–5060.
- [25] L. Wang, S. Zhuo, D. Cao, *J. Fluoresc.* **27** (2017) 1587–1594.
- [26] S. Zhang, T. Sun, D. Xiao, F. Yuan, T. Li, E. Wang, H. Liu, Q. Niu, *Spectrochim. Acta, A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **189** (2018) 594–600.
- [27] J. Wang, Y. Hang, H. Tan, T. Jiang, X. Qu, J. Hua, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **346** (2017) 265–272.
- [28] J. Schmitt, V. Heitz, A. Sour, F. Bolze, H. Ftouni, J.-F. Nicoud, L. Flamigni, B. Ventura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 169–173.
- [29] H. Shi, W. Sun, Q. Wang, *ChemPlusChem* **81** (2016) 515–520.
- [30] Y. Cai, Q. Tang, X. Wu, W. Si, W. Huang, Q. Zhang, X. Dong, *ChemistrySelect* **1** (2016) 3071–3074.
- [31] Y. Cai, P. Liang, Q. Tang, X. Yang, W. Si, W. Huang, Q. Zhang, X. Dong, *ACS Nano* **11** (2017) 1054–1063.
- [32] A.R. Rabindranath, Y. Zhu, I. Heim, B. Tieke, *Macromolecules* **39** (2006) 8250–8256.
- [33] M. Fukuda, K. Kodama, H. Yamamoto, K. Mito, *Dyes Pigments* **63** (2004) 115–125.
- [34] S. Mula, D. Hablot, K.K. Jagtap, E. Heyer, R. Ziessel, *New J. Chem.* **37** (2013) 303–308.
- [35] C. Wang, Y. Qin, Y. Sun, Y.-S. Guan, W. Xu, D. Zhu, *ACS Appl. Mater. Inter.* **7** (2015) 15978–15987.
- [36] H. Bronstein, Z. Chen, R.S. Ashraf, W. Zhang, J. Du, J.R. Durrant, P.S. Tuladhar, K. Song, R. Watkins, Y. Geerts, M.M. Wienk, R. Janssen, T. Anthopoulos, H. Sirringhaus, M. Heeney, I. McCulloch, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 3272–3275.