UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Aplicação da química de sais de diazônio na modificação estrutural dos fluoróforos do tipo BODIPY

Shaiani Maria Gil de Melo

Ribeirão Preto 2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Aplicação da química de sais de diazônio na modificação estrutural dos fluoróforos do tipo BODIPY

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientada: Shaiani Maria Gil de Melo

Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Ribeirão Preto 2016



AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Melo, Shaiani Maria Gil

Aplicação da química de sais de diazônio na modificação estrutural dos fluoróforo do tipo BODIPy. Ribeirão Preto, 2016. 121 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Emery, Flavio da Silva

1. BODIPY. 2. Sais de diazônio. 3. Nitrosilação. 4. Fluoróforos

FOLHA DE APROVAÇÃO

Shaiani Maria Gil de Melo

Aplicação da química de sais de diazônio na modificação estrutural dos fluoróforos do tipo BODIPY

> Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestra em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Aprovado em:

Banca E	xaminadora
---------	------------

Prof. Dr	
Instituição:	Assinatura:
Prof. Dr	
Instituição:	Assinatura:
Prof. Dr	
Instituição:	Assinatura:

Dedicatória

Aos meus pais e irmãos.

Agradecimentos

À minha família.

Ao Prof. Flavio da Silva Emery pela orientação e emprenho para com meu crescimento pessoal e intelectual.

Aos membros do laboratório QHETEM, pelo apoio e companheirismo durante esse período.

Aos meus amigos Luciana Coitinho, Fernando Fumagali e Rita Bianchi que não mediram esforços em me apoiar e fazer meus dias mais agradáveis.

Agradeço ao Prof. Pedro Bezerra de Moraes pelo fundamental apoio nesse período.

Agradeço aos professores, técnicos e funcionários da FCFRP que me ajudaram direta ou indiretamente no desenvolvimento desse trabalho.

À FAPESP pela bolsa concedida e financiamento do projeto (processo nº 2014/18973-8, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

A CAPES e CNPQ pelo financiamento de projetos no Laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal.

Você não sabe o quanto eu caminhei para chegar até aqui, Percorri milhas e milhas antes de dormir, eu não cochilei. A Estrada – Cidade Negra

RESUMO

MELO, S. M. G. Aplicação da química de sais de diazônio na modificação estrutural dos fluoróforo do tipo BODIPy 2016. 121f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

BODIPYs são compostos fluorescentes que possuem uma ampla gama de aplicações tecnológicas em diversas áreas do conhecimento, recebendo considerável destaque na literatura, tanto do ponto de vista fotoquímico, quanto sintético. Entretanto, a reatividade química desses fluorórofos ainda não é totalmente compreendida. Neste sentido, neste trabalho utilizou-se a química de sais de diazônio aplicada aos BODIPYs, explorando uma série de perspectivas para diversificação estrutural desses fluoróforos. Como estratégias para a obtenção do BODIPY funcionalizado com o grupo diazo foram testados três diferentes métodos, que envolvem a utilização de NOBF4, NaNO₂/HCl e NaNO₂/HBF4. O método que envolve a utilização de compostos nitrosilados. Quando utilizado NaNO₂/HCl, o composto diazotado foi obtido *in situ*, seguido pela reação de acoplamento diazóico. Com o método que envolve o uso de NaNO₂/HBF₄ foi possível obter melhores rendimentos para as reações de acoplamento diazóico, e abriu a possibilidade de novas explorações química dos sais de diazônio-BODIPY.

Palavras-chave: BODIPY, Sais de diazônio, Nitrosilação, Fluoróforos

ABSTRACT

MELO, S. M. G. **Diazonium salts chemistry applied to BODIPY fluorophores**. 2016. 121f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

BODIPYs are fluorescent compounds which have a wide range of technological applications in different areas of knowledge. They have remarkable presence in the literature because of their synthetic and photochemical properties. However, the chemical reactivity of these fluorophores are not fully known. Considering this, our study applied the diazonium salts chemistry to BODIPYs aiming to explore the structure diversification of these fluorophores. Three different methods were used to obtain the diazo derivatives of BODIPYs: NOBF4, NaNO₂/HCl and NaNO₂/HBF4. The method using the NOBF4 instead of afford the diazotized compound as expected, a nitrosylated compound was obtained. When NaNO₂/HCl was used, the diazotized compound was obtained *in situ*, followed by diazo coupling reactions. The best yields diazo coupling reactions were obtained when NaNO₂/HBF4 was used. The reactions described in our work showed new possibilities of chemical tractability of BODIPY compounds.

Keywords: BODIPY, Diazonium salts, Nitrosilation, Fluorophores

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do diagrama de Jablonski	3
Figura 2. Estruturas de alguns compostos fluorescentes intrínsecos	4
Figura 3. Estruturas de algumas sondas fluorescentes extrínsecas	4
Figura 4. Núcleo do BODIPY.	5
Figura 5. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 22 apresentado	o em preto e
o espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 14 em vermelho	19
Figura 6. Espectro de Absorção e Emissão dos compostos 46 e 47 em hexano	
Figura 7. Os espectros de fluorescência do composto 50 com o aumento da conce	ntração de
NaHS . O gráfico inserido mostra o aumento	
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) do composto 24	
Figura 9. Escopo da reação de diazotação utilizando NaNO2/HBF4 seguido por aco	oplamento
diazóico	40
Figura 10. Emissão observada sob luz negra dos compostos 27, 23, 25, 30 e 29	42
Figura 12. Absorção e emissão do composto 31 apresentado em vários solventes	43

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Métodos sintéticos para a obtenção de diversos padrões estruturais de BOI	DIPYs.
	6
Esquema 2. Funcionalizações do BODIPYs.	8
Esquema 3. Formação do sal nitrosônio	9
Esquema 4. Exemplos de exploração química dos sais de diazônio	10
Esquema 5. Formação do derivado diazóico	11
Esquema 6. Possíveis explorações químicas a partir da obtenção do sal diazônio-BODI	IPY13
Esquema 7. Diazotação do BODIPY seguido por possíveis explorações	15
Esquema 8. Síntese de BODIPYs aminados.	16
Esquema 9. Síntese do meso-amino-dipirrometano 17	17
Esquema 10. Síntese de 3-aminofenil-BODIPY 20.	17
Esquema 11. Nitrosilação direta ao composto 14	19
Esquema 12. Síntese do composto 1, 3, 5, 7 e 8-pentametil-BODIPY	
Esquema 13. Síntese de 1, 3, 5, 7-tetrametil-BODIPYs	23
Esquema 14. Síntese do composto 3, 5-dimetil-BODIPY 39.	23
Esquema 15. Proposta mecanistica da reação de nitrosilação direta ao BODIPY	27
Esquema 16. Nitrosilação direta ao BODIPY 18	
Esquema 17. Nitrosilação direta ao BODIPY 39.	
Esquema 18. Estabilização do intermediário reacional da nitrosilação direta do BODIP	Y30
Esquema 19. Nitrosilação direta ao composto 49	
Esquema 20. Tentativa de diazotação e acoplamento diazo para a obtenção do compost	to 23.33
Esquema 21. Diazotação e acoplamento diazo ao 3-aminofenil-BODIPY 20	
Esquema 22. Diazotação de 14 utilizando NaNO ₂ /HBF ₄ seguido pelo acoplamento dia:	zóico.
Esquema 23. Mecanismo proposto para a formação dos azo-BODIPYs	41
Esquema 24. Obtenção do composto 31 por meio de arilação radicalar direta	
Esquema 25. Proposta mecanistica para formação de 31	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização da reação de nitrosilação direta ao BODIPY.	22
Tabela 2. Nitrosilação direta em 1, 3, 5, 7-tetrametil-BODIPYs.	24
Tabela 3. Dados de RMN 1H, 13C e HMBC para o composto 48	29
Tabela 4. Otimização da diazotação utilizando NaNO2/HCl e acoplamento diazo	37
Tabela 5. Dados fotofísicos do composto 31	43
Tabela 6. Dados fotofísicos dos compostos nitrosilados e alguns materias de partida	62
Tabela 7. Dados fotofísicos dos azo-BODIPYs e do composto 14	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
Abs	Absorbância
EtOAc	Acetato de Etila
MeCN	Acetonitrila
TFA	Ácido trifluoracético
Amb.	Ambiente
BODIPY	Borodipirrometeno
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
J	Constante de Acoplamento
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
HMBC	Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação
HSQC	Correlação Heteronuclear Única Quântica
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dupleto
dd	duplo-dupleto
Em	Emissão
Eq.	Equivalentes
MS	Espectrometria de massas
HMRS	Espectrometria de massas de alta resolução
EtOH	Etanol
FeCp ₂	Ferrroceno
Fapesp	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
ESI	Ionização por eletronspray
MeOH	Metanol
m	Multipleto
q	Quadrupleto
m/z	Relação massa/carga
RMN	Ressoância Magnética Nuclear
S	Simpleto
Temp.	Temperatura
THF	Tetraidorfurano
TMS	Tetrametilsilano
TEA	Trietilamina
t	Tripleto

LISTA DE SÍMBOLOS

- λ_{ex} Comprimento de onda de excitação
- δ Deslocamento Químico
- rendimento quântico

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE ESQUEMAS	İV
LISTA DE ADDEVIATUDAS E SICILAS	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	V1
LISTA DE SIMBOLOS	VII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Sondas fluorescentes e BODIPYs	2
1.2. Cátion nitrosônio NO ⁺ envolvendo a reação de Diazotação	8
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivos gerais	13
2.2. Objetivos específicos	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1. Diazotação aplicada aos BODIPYs	15
3.1.1. Preparação dos materiais de partida aminados	15
3.1.2. Estudo de Diazotação utilizando tetrafluoroborato de nitrosila NOBF ₄ – Inesperada formação de BODIPYs-nitrosados	18
3.2. Estudo do escopo da Nitrosilação de BODIPYs: Reação com BODIPYs 1, 3, 5, tratrametilados	7 22
3.2.1. Regioquímica da nitrosilação direta ao BODIPY.	27
3.2.2. Propriedades fotofisicas e analíticas de BODIPYs nitrosilados	31
3.3. Diazotação e acoplamento diazo utilizando NaNO2/HCl,	32
3.3.1. Diazotação e acoplamento diazo utilizando NaNO2/HBF4	39
3.3.2. Propriedades fotofisicas dos corantes azo-BODIPYs	41
3.3.3. Arilação radicalar direta com diazo-BODIPY	42
4. CONCLUSÕES	45
 CONCLUSÕES EXPERIMENTAL 	45 47
 CONCLUSÕES	45 47 48
 CONCLUSÕES	45 47 48 49
 CONCLUSÕES	45 47 48 49 64

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Sondas fluorescentes e BODIPYs

A fluorescência é a luminescência emitida por corpos frios após excitação por fótons de fontes luminosas, sendo um dos diversos processos fotofísicos que podem ocorrer em moléculas no estado eletrônico excitado. As moléculas nesse estado são caracterizadas pela presença de um elétron em um nível energético mais alto do que o observado na molécula em seu estado fundamental. Na fluorescência, o retorno do elétron excitado ao estado fundamental é acompanhado de liberação de fótons. Embora todos os compostos químicos possam absorver energia eletromagnética, apenas uma pequena parcela tem estados eletrônicos excitados e, dentre eles, apenas alguns liberam energia na forma de fluorescência.¹ Compostos fluorescentes que possuem essas características são rotineiramente chamados de fluoróforos.²

Tal fenômeno pode ser representado pelo diagrama de Jablonski, que leva o nome de seu autor. Esse tipo de diagrama de níveis energéticos é utilizado como modelo para explicar os processos físicos que ocorrem no fenômeno de fotoluminescência. Com a absorção de um fóton, a espécie fluorescente passa de um estado singleto não excitado (estado S0) para um dos níveis vibracionais de um estado singleto excitado (níveis S1, S2), num processo que ocorre na ordem de 10⁻¹⁵ segundos. A fluorescência resulta do retorno ao estado fundamental que ocorre na ordem de 10⁻⁹ segundos. Processos não radiativos de conversão interna e relaxação vibracional ocorrem na ordem de 10⁻¹² segundos, de maneira que a transição radiativa da fluorescência ocorre a partir do nível vibracional 0 do estado S1. Na fosforescência, antes da transição radiativa, ocorre um cruzamento inter-sistemas levando a espécie química a um estado tripleto, cuja transição radiativa ocorre na ordem de 10⁻³



Figura 1. Representação do diagrama de Jablonski. Estão mostrados: absorção com excitação aos níveis S1 (roxo) e S2 (azul); emissão de fluorescência a partir do nível S1 (verde); e emissão de fosforescência a partir do nível T1 (vermelho). Transições não radiativas estão mostradas na forma de setas tracejadas pretas. ⁵

Nos últimos anos houve um notável crescimento na utilização de fluorescência nas ciências biológicas. Fluorescência é agora uma metodologia dominante, usada extensivamente em diversas areas como na biotecnologia, citometria de fluxo, diagnósticos médicos, sequenciamento de DNA, ciências forense, análise genética, entre outros, o que mostra sua multidisciplinaridade. Além de ser um método altamente seletivo, a espectroscopia por fluorescencia é um método mais barato em comparação a outros disponíveis, e além do mais, não há mais a necessidade da utilização de materias radioativos que eram anteriormente utilizados na maioria das análises bioquímicas.⁶

Os compostos fluorescentes são as ferramentas mais importantes na fluorescência, e nesse sentido, o desenvolvimento de diversas classes de espécies fluorescentes foram fundamentais para disseminação da fluorescência como parâmetro analítico.⁷ Os fluoróforos são divididos em duas categorias gerais, intrínseca e extrínseca. Fluoróforos intrínsecos são aqueles que ocorrem naturalmente, ou seja, endógenos, como triptofano (Trp), tirosina (Tyr), fenilalanina (Phe) e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) (Figura 2).^{7, 1}



Figura 2. Estruturas de alguns compostos fluorescentes intrínsecos.

Entretanto, como na maioria das vezes o analito de interesse não possui fluorescência intrínseca, se faz necessária a aplicação de fluoróforos para realização de ensaios baseados em fluorescência, nesse caso, as sondas fluorescentes extrínsecas são utilizadas. ^{1,7} Dentre a vasta diversidade de moléculas fluorescentes conhecidas atualmente, as pequenas moléculas orgânicas aromáticas recebem grande destaque, tanto sob o ponto de vista de diversidade estrutural, quanto em relação ao grande número de publicações.⁸ Dentre essas moléculas, temos as cumarinas, fluoresceínas, cianinas e rodaminas, fluoróforos que possuem papel fundamental nesse seguimento (Figura 3). ^{1,7}



Figura 3. Estruturas de algumas sondas fluorescentes extrínsecas.

Dentre as pequenas moléculas fluorescentes com maior destaque estão os borodipirrometenos, que são compostos contendo o núcleo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno, mais conhecidos pelo acrônimo "BODIPY". ⁹ Os BODIPYs foram relatados pela primeira vez na literatura no final da década de 1960 por Treibs e Kreuzer, ¹⁰ que ao realizarem estudos sintéticos para obtenção de porfirinas e dipirrina utilizando pirróis como material de partida, , obtiveram uma nova classe de compostos com alta emissão de fluorescência, os BODIPYs. Embora conhecidos desde esta época, foi apenas em 1987, com a publicação de uma patente² que esses compostos começaram a se destacar como ferramentas

tecnológicas. Estruturalmente, os BODIPYs possuem um núcleo formado por duas unidades pirrólicas unidas por uma ponte metino que estão complexadas, através do par de elétrons não ligantes do nitrogênio pirrólico, a um grupo difluoroboril (Figura 4).



Figura 4. Núcleo do BODIPY.

Os BODIPYs têm desempenhado um papel fundamental no desenvolvimento de sonda fluorescente, o que se deve às suas ótimas características químicas e fotofísicas, como: a) Absorção e fluorescência na região do visível e próximo ao infravermelho, de acordo com sua característica estrutural; b) altos rendimentos quânticos, explicado pela rigidez em sua estrutura complexada com difluoroboril; c) estabilidade em meio biológico; d) rara formação do estado triplete; e) fácilidade sintética e; e) fotoestabilidade. Tais propriedades fazem jus a sua ampla aplicabilidade como sondas fluorescentes, sensores de cátions e ânions e sensibilizadores para células, entre outras.^{7, 11}

A síntese dos BODIPYs é baseada na condensação de derivados pirrólicos, sendo possível a obtenção de derivados simétricos ou assimétricos, de acordo com as respectivas unidades pirrólicas utilizadas. BODIPYs *meso*-substituídos podem ser obtidos a partir da reação de unidades pirrólicas com aldeídos aromáticos, cloretos ácidos ou anidridos cíclicos (Esquema 1, rota a). A reação de unidades pirrólicas com aldeído aromático, em meio ácido, resulta na formação de um dipirrometano *meso*-substituído, método usualmente conhecido como método de Lindsey. A oxidação do dipirrometano à dipirrina, normalmente é realizada com DDQ ou cloranil , que pode ser convertida ao BODIPY numa reação de complexação com BF₃·Et₂O, em meio básico. ^{12; 13}

Diferentemente da rota citada anteriormente, a reação com anidrido cíclico (Esquema 1, rota b) ou cloreto de acila (Esquema 1, rota c) geralmente não demanda a utilização de um ácido para catalisar a reação. Outra diferença está no fato de que com essas abordagens, observa-se a formação direta da dipirrina, que após complexação com BF_3 ·Et₂O, em meio básico, dá origem ao BODIPY.^{14,15}

Outra rota explorada para síntese de BODIPYs se baseia na utilização de unidades pirrólicas formiladas ou aciladas na posição α do anel. O ataque nucleofílico de uma outra unidade pirrólica, geralmente na presença de cloreto de fosforila (POCl₃), resulta na formação da dipirrina que é por fim convertida ao BODIPY após complexação com BF₃·Et₂O (Esquema 1, rota d). ¹⁶A vantagem dessa abordagem está na possibilidade de sintetizar BODIPYs assimétricos, ou seja, com diferentes substituintes em cada unidade pirrólica.

Mais recentemente, uma rota baseada na autocondensação de unidades pirrólicas formiladas para a síntese de BODIPYs foi descoberta (Esquema 1, rota e). Foi demonstrado que a partir da reação de dois equivalentes de 2-formil pirróis com 1 equivalente de POCl₃ é possível gerar BODIPYs simétricos, sem substituição na posição *meso*. Essa observação é considerada inesperada por se basear no ataque do carbono α formilado de uma das unidades pirrólicas sobre a carbonila de um segundo 2-formil pirrol.¹⁷



Esquema 1. Métodos sintéticos para a obtenção de diversos padrões estruturais de BODIPYs.

As diversas aplicações dos corantes BODIPY são também consequência da combinação de suas excelentes propriedades físico-químicas com a sua versatilidade sintética. Essa versatilidade química permite funcionalizações químicas em todas as posições do núcleo

borodipirrometano. Essa característica implica na diversificação de suas propriedades fotofísicas, permitindo a obtenção das características espectrais específicas para cada grupo funcional introduzido.⁷ Atualmente, existem diversos métodos de modificação química do núcleo BODIPY, que são aplicados para funcionalização e diversificação fotofísica.

Essas modificações podem decorrer tanto da diversificação do material de partida e de intermediários reacionais, quanto da exploração direta de todas as posições do núcleo de sua estrutura. As modificações diretas do núcleo BODIPY são abordagens mais recentes, e nesse sentido o conhecimento da reatividade de cada posição é requisito importante para a determinação e escolha da estratégia reacional a ser utilizada. Visto que as posições 2 e 6 são conhecidas como sendo as mais nucleofílicas do núcleo BODIPY, elas são aplicadas em reações de substituição eletrofílicas,¹⁸ como por exemplo sulfonação,¹⁹ nitração,²⁰ ou halogenação.^{21,22}

Já as posições 3 e 5 são mais deficiente em elétrons²³ por ficarem próximas a um nitrogênio carregado positivamente, com isso permitindo reações de substituições nucleofílicas. Nessas posições também são exploradas algumas reações de acoplamento cruzado como reação de Sonogashira²³ reação de Suzuki²⁴ e arillação radicalar direta utilizando sais de diazônio. ²⁵ Além disso, já foi demonstrado que a ativação da ligação C – H dessas posições, utilizando catalisadores de paládio e brometos aromáticos, permite a inserção de substituintes aromáticos nessas posições do anel.²⁶ Quanto à modificações direta nas posições 1 e 7, não há muitos relatos muitos relatos na literatura, no entanto é sabido que a reatividade dessas posições é similar as posições 3 e 5, sendo que reações de halogenações já foram relatadas.

Além das modificações nos carbonos do anel BODIPY, o centro borônico também pode ser explorado para modificação molecular de BODIPYs. A reação de BODIPYs com reagentes de Grignard é um método eficiente para substituição dos átomos de flúor ligados ao boro por grupos alquílicos ou arílicos. Já em reação de BODIPYs com derivados etinillitiados, o átomo de boro pode ser substituído por um grupo benzoetinil.²⁷ Outros nucleófilos de oxigênio também podem ser utilizados para substituição dos átomos de flúor dos BODIPYs, formando espécies conhecidas como O-BODIPYs.²⁸



Esquema 2. Funcionalizações do BODIPYs.

Considerando a ampla aplicabilidade dessa classe de fluoróforos, e que sua reatividade química ainda não é totalmente compreendida, nesse trabalho foram propostos novos métodos de modificações estruturais para a obtenção de novos padrões estruturais para BODIPYs, bem como novos parâmetros de fluorescência. Para tal, foi aplicada a química de sais de diazônio, abordagem inédita para esses compostos.

1.2. Cátion nitrosônio NO⁺ envolvendo a reação de Diazotação

O grupo óxido nítrico (monóxido de nitrogênio, NO), já é conhecido nos campos da medicina e bioquímica. No entanto, a sua aplicação na síntese orgânica é bastante limitada devido à escassa informação disponível, tanto sobre o comportamento químico do NO quanto na dificuldade encontrada em controlar a sua reatividade.²⁹ As diferentes reatividades da molécula do óxido nítrico surgem devido a sua capacidade de se apresentar de três diferentes formas, NO⁺, NO e NO⁻. ³⁰

Nesse trabalho, foi estudada a forma do cátion NO⁺, cuja formação implicou em duas espécies de reações, nitrosilação e diazotação. O cátion nitrosônio, muitas vezes apresentado na forma de sal (NO⁺X⁻), cujo contra-íon proporciona a esse cátion melhor estabilidade. No entanto, sua manipulação deve ser em baixas temperaturas e livre de água para que não seja hidrolisado.³¹ A obtenção do sal de nitrosônio envolve a formação do ácido nitroso, que é decorrente da reação de nitrito com ácido, que, após um equilíbrio ácido-base leva à formação do íon nitrosônio, que na presença do contra-íon forma o respectivo sal (Esquema 3). O sal de nitrosônio também pode ser facilmente encontrado comercialmente, como por exemplo, na forma de tetrafluoroborato de nitrosila (NOBF₄), que é conhecido por apresentar certa estabilidade e solubilidade em solvente orgânico, como a acetonitrila.





Atualmente, são descritas diversas reações que implicam a utilização do sal nitrosônio como eletrófilo da reação. É o caso para a adição eletrofílica em alcenos, para a formação de oximas, isoxazolinas e em reacões com imidazois.^{31, 32} Além disso, estes sais são conhecidos pelo seu alto poder oxidante, por serem aplicados nas sínteses de metais de transição organometálicos,³³ ou como agentes de nitrosilação na formação do sal de diazônio. Em especial, as química de sais de diazônio recebem grande destaque nesse sentido, essa química foi desenvolvida por Johnn Peter Griess, em 1858, por meio de estudos de reações de aminas aromáticas com nitrito, na presença de ácido^{34,35}. Como discutido acima, é necessária a manipulação desses compostos em temperaturas baixas, em torno de 0-10°C, sendo dificilmente isolados.³⁶ Sua versatilidade sintética é muito utilizada na química orgânica, seja em reações de acoplamento para a formação de corantes azo, ou ainda em acoplamento cruzado catalisado por paládio, envolvendo sal de arenodiazônio.^{35; 37; 38} Tal reatividade, ainda permite várias outras reações como a Reação de Sandmeyer, ^{39,40} que possibilita a substituição do grupo diazo por uma variedade de outros grupamentos funcionais, a reação de Balz-Schiemann que é a fluorinação a partir da decomposição do sal arildiazônio tetrafluoroborato⁴¹ e reações de acoplamento entre carbonos, como a reação de Heck-Matsuda.42,40,43



Esquema 4. Exemplos de exploração química dos sais de diazônio.

Os íons arenodiazônio reagem com compostos aromáticos eletronicamente ativados, como fenóis e arilaminas para produzir compostos difenilazo, também conhecidos como corantes azo. Essa substituição eletrofílica aromática ocorre em geral na posição *para* ao grupo doador de elétrons do anel, podendo ocorrer, dependendo do caso, na posição *orto*, e sendo frequentemente chamada de reação de acoplamento diazo.⁴⁴ Os corantes azo representam uma importante classe de corantes na indústria. A facilidade de obtenção sintética e o baixo custo foram os grandes responsáveis para que essa classe de compostos ocupasse o lugar de outros corantes, como os corantes antraquinônicos. Com sua diversificação estrutural é possível obter cromóforos com cores brilhantes e intensas.⁴⁵ Tais compostos são intensamente coloridos devido a conjugação dos dois anéis aromáticos ligados por um grupo azo, isso fornece um sistema estendido de deslocalização de elétrons π e permite a absorção da luz na região do visível.⁴⁶



Esquema 5. Formação do derivado diazóico.

Desse modo, esse trabalho propôs estudar a reatividade química de BODIPYs e desenvolver uma biblioteca de novos compostos fluorescentes visando aplicar a química de sais de diazônio em BODIPYs, para explorar uma série de perspectivas para diversificação estrutural destes fluoróforos

2. OBJETIVOS

2.1.Objetivos gerais

O objetivo deste trabalho foi desenvolver novos métodos de modificação química de BODIPYs, estudando novas estratégias de funcionalização destes fluoróforos, visando modulação fotofísica.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. O estabelecimento de rotas sintéticas para obtenção de BODIPYs funcionalizados com o grupo diazônio;
- 2.2.2. Estratégias de exploração da reatividade química de sais de diazônio de BODIPYs, visando à preparação de novos sistemas cromofóricos, baseados em corantes azóicos (Esquema 6).



Esquema 6. Possíveis explorações químicas a partir da obtenção do sal diazônio-BODIPY.

2.2.3. Estudo fotofísico dos compostos inéditos sintetizados.

MELO, S. M. G.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Diazotação aplicada aos BODIPYs.

A meta inicial desse trabalho envolveu a definição de um método eficiente para a reação de diazotação em BODIPYs. Para tal, foram testados três métodos de diazotação, envolvendo a utilização de NOBF₄, NaNO₂/HCl e NaNO₂/HBF₄. Em paralelo com o estudo de diazotação, exploramos a reatividade já conhecida para os sais de diazônio, aplicando-as aos BODIPYs funcionalizados com tal grupo (Esquema 7).



Esquema 7. Diazotação do BODIPY seguido por possíveis explorações.

3.1.1. Preparação dos materiais de partida aminados

A primeira parte de nosso projeto consistiu em preparar BODIPYs e derivados aminados para posteriores reações de diazotação, utilizando métodos já descritos na literatura e previamente estabelecidos no laboratório.

A obtenção dos compostos **14**, **15** e **16** se deu pelo método de Lindsey ^{12, 13} que envolve a condensação de pirróis (composto **1** ou **5**) com aldeídos aromáticos. Nesta etapa do trabalho foram utilizados *p*-nitro-benzadeídos substituídos (compostos **2** e **8**), em reação catalisada por ácido trifluoroacético (TFA), para obtenção dos compostos **3** e **9**. Especificamente para o caso do composto **6**, a reação de formação do dipirrometano foi catalisada por ácido clorídrico (HCl). Após a reação de acoplamento das respectivas unidades pirrólicas, foi realizada a oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), seguida de complexação



com BF₃. OEt_2 , catalisado por trietilamina (TEA), para fornecer os BODIPYs **11**, **12** e **13**, respectivamente (Esquema 8).

Esquema 8. Síntese de BODIPYs aminados.

A obtenção de **11**, com 34-48% de rendimento, foi confirmada por comparação de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) com as amostras padrões existentes em nosso laboratório⁴⁷. A estrutura do composto **12**, com 42% de rendimento, foi confirmada por comparação dos dados obtidos pela análise do espectro de RMN de ¹H (Anexo 1) com os dados existentes na literatura⁴⁸ e padrões disponíveis no laboratório. A comprovação da estrutura de **13**, obtido com 41% de rendimento, se deu por análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray de baixa resolução (MS-ESI) (Anexo 2).

Para obtenção dos compostos aminados, foi realizada a hidrogenação catalítica dos compostos **11**, **12** e **13**, visando a redução da função nitroaromática, que forneceu os compostos **14**, **15** e **16**, em rendimentos de 85-95% ⁴⁷, 94% ⁴⁸ e 80%⁴⁹, respectivamente (Esquema 8). Tais compostos foram confirmados por análises de RMN de ¹H, em comparação com os dados descritos na literatura (ANEXOS 3, 4 e 6).

Visando comparar a reatividade de anilinas de dipirrometanos e BODIPYs frente aos métodos de diazotação, foi planejada a síntese do composto **17**. Para tal, o dipirrometano **6** foi obtido a partir da condensação da unidade pirrólica **5** com o 4-nitro-benzaldeído **2**, em meio ácido. A hidrogenação catalítica de **6**, forneceu o composto **17**⁵⁰, com 85% de rendimento. Não foi realizada a caracterização espectroscópicas dos compostos **6** e **17**, todavia esses compostos foram comparados por análise de CCD com padrões existentes no laboratório (Esquema 9).



Esquema 9. Síntese do meso-amino-dipirrometano 17.

Visando a diversificação estrutural para estudos de diazotação, foi planejado o desenvolvimento do BODIPY **20**. Neste caso, diferentemente dos compostos anteriores, a anilina está na posição 3 do anel pirrólico do sistema BODIPY, e não na posição *meso*, como nos compostos **14**, **15**, **16** e **17**. Visando a síntese de **20**, foi obtido o composto **19** a partir de uma reação de arilação radicalar direta²⁵, utilizando como precursor o composto **18**, que fora obtido seguindo a metodologia clássica de obtenção de BODIPYs descrita anteriormente. A obtenção de **19**, com 25% de rendimento, foi comprovada por análise do espectro de RMN de ¹H (Anexo 8) em comparação com o descrito na literatura²⁵. A hidrogenação catalítica de **19** forneceu **20**, com 89% de rendimento (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese de 3-aminofenil-BODIPY 20.

Análise do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, $DMSOd_6$ - Anexo 9) do composto 20 confirma a estrutura proposta. Neste espectro é possível observar os sinais dos hidrogênios do anel aromático acoplado à posição 3 do núcleo dipirrometeno, apresentando um dupleto referente aos hidrogênios em *meta* à amina em 7,97 ppm (J = 8,9 Hz, 2H), e os hidrogênios em *orto* a amina em 6,67 ppm (d, J = 8,9 Hz, 2H). Em comparação ao espectro do composto nitrado **19** (Anexo 8), tais sinais se apresentam mais blindados devido ao efeito doador de elétrons da amina nessa posição. São também observados o sinal do hidrogênio da posição 1 localizado em 6,51 ppm (dd, J = 3,9, 2,1 Hz, 1H), o sinal do hidrogênio da posição 2 localizado em 7,12 ppm (d, J = 4.8 Hz, 1H), bem como os sinais dos hidrogênios da posição 5 localizado em 7,73 ppm (s, 1H), o sinal do hidrogênio da posição 6 localizado em 6,99 ppm (d, J = 4.8 Hz, 1H), e por fim, o sinal referente ao hidrogênio da posição 7 localizado em 6,64 ppm (d, J = 3,1 Hz, 1H). Ademais, os sinais dos hidrogênios do anel aromático ligado na posição 8 do núcleo BODIPY apresentam deslocamento químico em 7,65 – 7,54 ppm (m, 5H), e o sinal dos hidrogênios da amina em 6,24 ppm (s, 2H). A estrutura foi confirmada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray ESI-MS (anexo 12) de alta resolução do composto **20**.

3.1.2. Estudo de Diazotação utilizando tetrafluoroborato de nitrosila NOBF₄ – Inesperada formação de BODIPYs-nitrosados

Inicialmente, foi adotado o método de diazotação com tetrafluoroborato de nitrosila (NOBF₄), visando os estudos de funcionalização dos compostos aminados, anteriormente preparados⁵¹. A escolha do método se deu pela facilidade sintética, uma vez que, conforme a literatura, utilizando um único reagente de simples manuseio, é possível obter o produto de interesse. Sendo assim, o composto **14** foi submetido à reação de diazotação, na presença de NOBF₄ (Esquema 11).

De maneira geral, o mecanismo de nitrosação mediado por NOBF₄ envolve o ataque nucleofílico de aminas ao íon nitrosônio dando origem ao sal de diazônio (BODIPY **21**). Entretanto, inesperadamente nos estudos realizados com o BODIPY **14**, tal reação resultou no composto nitrosilado **22**, obtido com 55% de rendimento. Tal estrutura foi sugerida por análise do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ - Figura 5), no qual foi observado o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios das posições 2 e 6, em comparação ao espectro do BODIPY **14**, que apresenta um sinal em 6 ppm, referentes a estes hidrogênios. A nitrosilação ao composto **14** foi comprovada através da análise de espectrometria de massas de baixa resolução (Anexo 64). Esse resultado nos levou a estudar mais detalhadamente a reatividade de BODIPYs frente ao NOBF₄.



Esquema 11. Nitrosilação direta ao composto 14.



Figura 5. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **22** apresentado em preto e o espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **14** em vermelho.

Tendo como base os dados acima citados, buscamos encontrar as condições ótimas para a reação de nitrosilação em BODIPY, a fim de definir a metodologia mais adequada e

melhorar o rendimento reacional. Para tal, foi sintetizado o composto **32** para ser utilizado como substrato, pela sua facilidade sintética e boa estabilidade.

A síntese de **32**, foi alcançada a partir da reação do 2,4-dimetilpirrol com cloreto de acetila, seguido da complexação com BF3•Et₂O na presença de trietilamina (TEA), com rendimento de 75% (Esquema 12). Sua obtenção foi comprovada por análise comparativa de CCD, com os padrões já existentes no laboratório.



Esquema 12. Síntese do composto 1, 3, 5, 7 e 8-pentametil-BODIPY.

Para o estudo de otimização reacional, algumas das variáveis utilizadas anteriormente foram estudadas, como solventes, temperatura e atmosfera. Os dados são demonstrados na Tabela 1. Para todos os casos, o tempo reacional foi definido de acordo com o acompanhamento do consumo total do reagente, por meio de CCD. Estudos foram iniciados com a variação de solventes com características polares e apróticos. Inicialmente, foi utilizado dicloroetano como solvente, no qual o BODIPY 32 apresentou boa solubilidade e foi totalmente consumido em 40 minutos. Porém, sob esta condição, foi observada a formação de uma mistura reacional complexa, da qual foi possível isolar o produto desejado 33, em 25% de rendimento. (Tabela 1, Entrada 1). Utilizando o 1,4-Dioxano, a mistura reacional alternou banho de gelo e temperatura ambiente, em função do ponto de congelamento deste solvente. Neste experimento, o tempo de consumo total do material de partida foi observado com 35 minutos, fornecendo 33, em 27% de rendimento (Tabela 1, Entrada 2). Ao utilizar DMF como solvente, não foi observada a formação do produto por meio de análise de CDD, mesmo aumentando o tempo reacional para 2 horas (Tabela 1, Entrada 3). Por outro lado, quando utilizado acetona, foi possível observar por CCD o consumo total dos reagentes em 15 minutos de reação, com rendimento de 31% para formação de 33 (Tabela 1, Entrada 4). A utilização de THF levou a um tempo de consumo total dos reagentes de 40 minutos, para uma reação com 30% de rendimento para formação de 33 (Tabela 1, Entrada 5). Por fim, ao utilizar acetonitrila houve o consumo do material de partida em 10 minutos, obtendo-se 33 com 64% de rendimento (Tabela 1, Entrada 6). Como observado, a utilização de acetonitrila como solvente se mostrou melhor tanto no tempo reacional de 10 minutos quanto no
rendimento reacional de 64% para a obtenção de **33**, em comparação aos solventes que foram apresentados anteriormente.

Mantendo a acetonitrila como solvente, foram estudadas as outras variáveis. Quando estudado a influência da temperatura, foi observado que sob temperatura ambiente, houve uma redução do rendimento para 36% de **33** (Tabela 1, Entrada 7). A diminuição da temperatura para -48°C, levou a um acréscimo do tempo de consumo total do material de partida para 15 minutos, com ligeiro aumento de rendimento de **33** (Tabela 1, Entrada 8). Considerando que a diminuição da temperatura não apresentou melhora significativa do rendimento, para os experimentos seguintes foi mantida a temperatura de -5°C. Por fim, ao submeter à reação em atmosfera ambiente, observou-se um decaimento no rendimento para 47% de **33** (Tabela 1, Entrada 9).Com base nesses dados, pode-se concluir que a condição favorável observada para a reação de nitrosilação em BODIPY foi a da entrada 6, que utiliza acetonitrila como solvente, a temperatura de -5°C, em atmosfera de nitrogênio.

A estrutura do composto **33** foi confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ – Anexo 34) e comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray ESI-MS de alta resolução, sendo a massa calculada para $[M+H]^+ C_{14}H_{17}BF_2N_3O^+$: 292,1427 (m/z), e o observado experimentalmente em 292.1428 (m/z) (anexo 36).

$ \begin{array}{c c} & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & $								
Entrada	Solvente	Temperatura ^c	Atmosfera	Tempo^b	Produto % ^a			
1	Dicloroetano	$-5 - 0^{\circ}C$	N_2	45 min.	33 25%			
2	1,4-Dioxano	$-5 - 0^{\circ}C$	N_2	35 min.	33 27%			
3	(DMF)	$-5 - 0^{\circ}C$	N_2	2 horas.	33 0%			
4	Acetona	$-5 - 0^{\circ}C$	N_2	15 min.	33 31%			
5	(THF)	$-5 - 0^{\circ}C$	N_2	40 min.	33 30%			
6	(MeCN)	$-5 - 0^{\circ}C$	N_2	10 min.	33 64%			
7	(MeCN)	Amb.	N_2	10 min.	33 36%			
9	(MeCN)	-41°C	N_2	15 min.	33 68%			
8	(MeCN)	-5 –0°C	Amb.	10 min.	33 47%			

Tabela 1. Otimização da reação de nitrosilação direta ao BODIPY.

ī.

Foi utilizado 1,5 equivalentes de NOBF₄ em todas as reações. ^aRendimento foi calculado a partir do produto isolado. ^bO tempo foi variado de acordo com a observação de consumo de **32**. ^cA temperatura -5-0°C foi obtida através de banho de gelo/Alcool Etilico, e a temperatura -41°C foi obtida através de banho de gelo seco/Acetonitrila. Todas as reações foram realizadas com 50 mg de **32**.

3.2. Estudo do escopo da Nitrosilação de BODIPYs: Reação com BODIPYs 1, 3, 5, 7 tratrametilados

Após estabelecimento da condição ótima para a reação de nitrosilação direta ao BODIPY **33**, foi avaliado o escopo da reação para outros padrões estruturais de BODIPYs. Nesse sentido, compostos 1,3,5,7-tetrametil-BODIPYs *meso*-substituídos foram sintetizados através do método de Lindsey, assim como descrito anteriormente. O composto **34**⁵², contendo benzonitrila na posição *meso* do BODIPY, foi sintetizado com 35% de rendimento. O composto **37**⁵³ contendo ácido benzoico na posição *meso* do BODIPY foi obtido com 65% de rendimento. O composto **36**⁵⁴ contendo o anel benzeno na posição *meso* do BODIPY, foi obtido com 31% de rendimento e por fim, o composto **35**⁵⁵ contendo o metoxibenzeno na posição *meso* do BODIPY foi obtido com 40% de rendimento (Esquema 12). A comprovação de tais compostos foi por análise comparativa de CCD com os padrões existentes no laboratório.



^{*}Obtido a partir da biblioteca de fluoróroros do tipo BODIPY do Laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal.

Esquema 13. Síntese de 1, 3, 5, 7-tetrametil-BODIPYs.

O BODIPY dimetilado assimétrico **39** foi sintetizado com 45% de rendimento, a partir da condensação do 2,4-dimetilpirrol com o 2-formil pirrol na presença de POCl₃, seguido da complexação com BF3•Et2O, na presença de trietilamina (TEA) (Esquema 14). Sua obtenção foi comprovada por análise comparativa de CCD com os padrões já existentes no laboratório.



Esquema 14. Síntese do composto 3, 5-dimetil-BODIPY 39.

As reações de nitrosação foram realizadas de acordo com o método estabelecido anteriormente, para os BODIPYs sintetizados acima (**34-38**).



Tabela 2. Nitrosilação direta em 1, 3, 5, 7-tetrametil-BODIPYs.

Foi utilizado 1,5 equivalentes de NOBF₄ para **42**, **43**, **44** e **44**. 2 equivalentes de NOBF₄ para **40** e **41**. MeCN, -5-0 °C, N₂ e 10 min. O rendimento foi calculado a partir do produto isolado.

O estudo de nitrosilação direta dos 1,3,5,7-tetrametil-BODIPYs, foi iniciado com o composto **38**⁵⁶. Nessa reação, foi formado o produto **40** com 45% de rendimento. A confirmação estrutural de **40** se deu por análise do espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd₆ - Anexo 37), na qual é possível observar os sinais dos hidrogênios ligados ao anel aromático da posição 8 em 7,54 ppm (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 2H) e 7,46 ppm (t, J = 8,7 Hz, 2H), o simpleto do hidrogênio da posição 6 ligado ao anel pirrólico em 6,57 ppm (s, 1H) e os sinais das metilas em 2,73 ppm (s, 3H), 2,59 ppm (s, 3H), 1,60 ppm (s, 3H) e 1,44 ppm (s, 3H). Foi confirmada a introdução do grupo nitrosil por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray ESI-MS de alta resolução do composto **40** (Anexo 39), sendo a

massa calculada para $[M+H]^+$ C₁₉H₁₈BF₃NO₃⁺: 372,1490 (m/z), e o pico observado de 372,1459 (m/z). Sob as mesmas condições, porém com maior concentração de NOBF₄ (2 equivalentes), também foi observada a formação do composto dissubstituído **41** com 10% de rendimento. A estrutura de **41** foi confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃ - Anexo 40), no qual é possível observar os sinais dos hidrogênios ligados ao anel aromático da posição 8 do núcleo BODIPY em 7,37 – 7,28 ppm (m, 4H) e hidrogênios das metilas em 2,92 ppm (s, 6H), 1,76 ppm (s, 6H), no entanto, não é possível observar os sinais referentes aos hidrogênios das posições 2 e 6, ligados aos anéis pirrólicos.

A próxima reação envolveu o composto 37^{53} , em cuja reação foi possível observar a formação do composto 42 com 55% de rendimento. A estrutura de 42 foi confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSOd₆- Anexo 41), no qual foi possível observar os hidrogênios ligados ao anel aromático da posição 8 em 8,14 ppm (d, J = 8.2 Hz, 2H) e 7,60 ppm (d, J = 8.3 Hz, 2H), o hidrogênio das posições 6 ligado ao pirrol em 6,58 ppm (s, 1H) e os hidrogênios das metilas em 2,73 ppm (s, 3H), 1,56 ppm (s, 3H), 1,40 ppm (s, 3H) e 1,22 ppm (s, 3H). A comprovação de 42 se deu por análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray de baixa resolução (MS-ESI - Anexo 42).

A reação com o composto 34^{52} acarretou na formação de 43 com 58% de rendimento. Tal estrutura foi confirmada através da análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ – Anexo 43), na qual é possível observar os sinais dos hidrogênios do anel aromático da posição 8 em 7,89ppm (d, J = 8,3 Hz, 2H) e 7,51 ppm (d, J = 8,4 Hz, 2H), um singleto referente ao hidrogênio da posição 6 ligado ao pirrol em 6,29 ppm (s, 1H) e os sinais dos hidrogênios das metilas em 2,95 ppm (s, 3H), 2,67 ppm (s, 3H), 1,69 ppm (s, 3H) e 1,44 ppm (s, 3H). A estrutura de 43 foi comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução, sendo o calculado para [M+H]⁺ C₂₀H₁₈BF₂N₄O⁺: 379,1536 (m/z), e o pico observado experimentalmente de 379,1538 (m/z) (Anexo 45).

Na reação com o composto **35**, foi possível observar a obtenção do composto **44** com 46% de rendimento. Sua estrutura foi confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ – Anexo 46) apresentando os sinais dos hidrogênios do anel aromático da posição 8 em 7,19 – 713 ppm (m, 2H) e 7,09 – 7,02 ppm (m, 2H), um singleto referente ao hidrogênio da posição 6 ligado ao pirrol em 6,20 ppm (s, 1H), o sinal da metoxila do anel aromático da posição 8 apresentado em 3,89 ppm (s,3H) e os sinais dos hidrogênios das metilas em 2,85 ppm (s, 3H), 2,63 ppm (s, 3H), 1,71 ppm (s, 3H) e 1,49 ppm (s, 3H). Sua

estrutura foi comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução sendo o calculado para $[M+H]^+$ C₂₀H₂₀BF₂N₃O₂⁺: 384,1689 (m/z), e o pico observado em 384,1658 (m/z) (Anexo 48).

Por fim, o último composto dessa etapa do estudo foi o BODIPY **36**, sua reação forneceu o composto **45** com 93% de rendimento. Sua estrutura pode ser confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ – Anexo 49), no qual é possível observar os sinais dos hidrogênios do anel aromático da posição 8 em 7,59 – 749 ppm (m, 3H) e 7,33 – 7,27 ppm (m, 2H), um singleto referente ao hidrogênio da posição 6 ligado ao pirrol em 6,25 ppm (s, 1H), e os sinais dos hidrogênios das metilas em 2,97 ppm (s, 3H), 2,65 ppm (s, 3H), 1,69 ppm (s, 3H) e 1,46 ppm (s, 3H). A estrutura de **45** foi comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução sendo o calculado para $[M+K]^+$ C₁₉H₁₈BF₂N₃OK⁺: 392,1143 (m/z), e o pico observado de 392,1359 (m/z) (Anexo 51).

Foi observado com essas reações a reprodutibilidade do método de nitrosilação direta aos diferentes 1,3,5,7-tetrametil-BODIPYs, além do mais, a nitrosilação não sofreu influência significativa do substituinte da posição *meso* em seu rendimento reacional, entretanto, para o composto **45**, cujo apresenta o grupo fenila na posição *meso* do BODIPY foi obtido com 93%. (Tabela 2). Ao analisar os efeitos eletrônicos causados pela inserção do grupo nitroso aos BODIPYs, foi observado nos espectros de RMN a desblindagem dos átomos do núcleo BODIPY causado pelo efeito 'retirador de elétrons' do grupo nitrosil.

Visando a compreensão do processo reacional de nitrosilação direta de BODIPY, alguns materiais de partida (**14**, **32** e **39**) reagidos anteriormente com NOBF₄, foram expostos as condições de NaNO₂/HCl, método também rotineiramente utilizado para nitrosilação de anéis aromáticos. ⁵⁷ No entanto, para nenhum dos casos foi observado a formação do produto nitrosilado.

Com base nos dados relatados e no conhecimento de reatividade de BODIPYs, é possível destacar que as posições 2 e 6 de BODIPYs, em geral, são conhecidas como as mais ricas em elétrons e com maior capacidade de reagir por meio de substituições eletrofilicas. Já as posições 3 e 5 são conhecidas como passíveis a reações de substituições nucleofílicas, apesar de haver relatos de substituições eletrofílicas nessas posições.²⁰ É sabido na química orgânica a eletrofilicida do grupo nitrosônio, bem como, substituições eletrofílicas utilizando o mesmo, desse modo foi proposto um mecanismo de reação aos BODIPYs onde após o ataque eletrofílico do anel pirrólico, seguido pela formação de um estado de transição, onde é

formado um anel de seis membros, apresentando a formação da ligação entre o oxigênio e o boro, bem como a quebra da ligação entre o boro e o fluor, a formação da ligação entre flúor e hidrogênio e a quebra da ligação entre hidrogênio e carbono. Resultando no composto nitrosilado. (Esquema 15).



Esquema 15. Proposta mecanistica da reação de nitrosilação direta ao BODIPY.

3.2.1. Regioquímica da nitrosilação direta ao BODIPY.

A fim de se estudar o comportamento da nitrosilação direta do BODIPY, e investigar se a reação ocorreria em diferentes padrões estruturais de BODIPYs, bem como se haverá preferência de posição para ocorrer à reação, foi realizado um estudo utilizando BODIPYs não metilados na unidade dipirrometeno (Esquema 15).

Nesse sentido, o estudo foi iniciado utilizando o BODIPY **18.** Esta reação forneceu dois principais compostos, **46** obtido com 30% de rendimento e **47** obtido com 11% de rendimento (Esquema 16), os quais foram isolados e tiveram sua estrutura elucidada por RMN de ¹H. Suas estruturas foram confirmadas pelo deslocamento típico dos hidrogênios das posições 3 e 5 dos BODIPYs, que costumam se apresentar na região de 8 ppm, e pelos valores de *J* dos hidrogênios das posições 2 e 6. O espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd₆ - Anexo -52) do composto **46** apresentou um simpleto com o deslocamento de 8,80 ppm (s, 1H) referente ao hidrogênio da posição 6, e o sinal do hidrogênio da posição 2 que apresentou deslocamento em 7,06 ppm (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H). Já o espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd₆ – Anexo 54) do composto **47** apresentou um simpleto com deslocamento de 8,80 ppm (s, 1H) referente ao hidrogênio da posição 3, além de um simpleto com deslocamento de 7,01 ppm (s, 1H) referente ao hidrogênio da posição 3, além de um dupleto localizado em 7,01 ppm (d, J = 4.6 Hz, 1H) referente ao hidrogênio da posição 2.

As estruturas de **46** e **47** foram comprovadas por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução, onde para o composto **46** foi calculado para $[M+K]^+$ C₁₅H₁₀BF₂N₃OK⁺: 336,0517, e o pico observado de 336,0719

(m/z) (Anexo 56), e para o composto **47** sendo calculado para $[M+K]^+ C_{15}H_{10}BF_2KN_3O^+$: 336,0517, e o pico observado de 336,0719 (m/z) (Anexo 57). Portanto, pode-se observar que houve nitrosilação nas posições 2 e 3, porém, por meio do cálculo de rendimento dos compostos isolados, foi observado que houve maior preferência de nitrosilação na posição 2.



Esquema 16. Nitrosilação direta ao BODIPY 18.

O método de nitrosilação direta foi também aplicado ao BODIPY **39**, o qual apresenta uma estrutura assimétrica, diferentemente dos compostos utilizados anteriormente. Tal reação forneceu o composto **48** com 58% de rendimento (Esquema 176). Sua estrutura foi confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMDOd₆ – Anexo 58), no qual é possível observar o sinal do hidrogênio ligado a posição 2 localizado em 6,72 ppm (s, 1H), o sinal do hidrogênio da posição 8 localizado em 7,98 ppm (s, 1H), o hidrogênio da posição 7 localizado em 7,02 ppm (d, J = 4.1 Hz, 1H), e o hidrogênio da posição 6 observado em 7,29 ppm (d, J = 4.1 Hz, 1H), e os sinais das metilas observados em 2,65 ppm (s, 3H) e 2.34 ppm (s, 3H). Sua estrutura foi comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray ESI-MS de alta resolução (Anexo 59). A nitrosilação na posição 5 foi comprovada a partir dos espectros de RMN bidimensionais *Heteronuclear single quantum correlation* (HSQC) e *Heteronuclear multiple-bond correlation* (HMBC) (Tabela 3).



Esquema 17. Nitrosilação direta ao BODIPY 39.

Tabela 3. Dados de RMN 1H, 13C e HMBC para o composto 48.

Número	$\delta_{\rm H}(J \text{ em Hz})$	δc	HMBC	-
1 CH ₃	2,35 (s)	11,18	C-1, C-2, C-3, C-1a	•
1		142,12		
2	6,72 (s)	126,20	C-1, C-1a, C-3	H2G H H
3 CH ₃	2,65 (s)	15,83	C-2, C-1, C-3	1a 8 7a 7
3		173,77		Here and the second sec
5		146,75		$\frac{1}{3}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{4}{3}$ $\frac{1}{5}$
6	7,29 (d)	115,16	C-7, C-7a, C-5	H ₃ C F F NO
7	7,02 (d)	121,74	C-6, C-7a, C-5	HMBC - 48
8	7,98 (s)	125,36	C-7, C-7a, C-1,	
			C1a	
7a		133,51		
1 ^a		150,54		

Foi observado que há preferência para a nitrosilação nas posições 3 e 5 do BODIPY, tal preferência pode ser explicada pela análise dos intermediários reacionais formados. Nesse sentido, ao representar a nitrosilação ocorrendo nas posições 1 e 7, observa-se duas prováveis estruturas canônicas, onde em uma delas ocorre a formação de um corbocation na posição 7a, que divido sua alta instabilidade inviabiliza que a nitrosilação ocorra nessas posições. Quando a nitrosilação ocorre nas posições 2 e 6, apresenta uma única estrutura canônica formadas, que ao comparar a nitrosilação nas posições 3 e 5, que existe um número maior de estruturas canônicas formadas que estabilizam o intermediário, explicando a maior preferência de nitrosilação nessas posições, como o observado experimentalmente. (Esquema 18).



Esquema 18. Estabilização do intermediário reacional da nitrosilação direta do BODIPY.

Outro BODIPY submetido ao método de nitrosilação direta foi o composto **49**, tal composto apresenta sua faixa espectral descolada para o vermelho, diferentemente dos compostos apresentados anteriormente. Essa reação forneceu o produto **50** com 77% de rendimento. Sua estrutura foi confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (Anexo 60) (Esquema 19) e comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução foi calculado para $[M+K]^+$ C₂₁H₁₄BF₂N₃OK⁺: 412,0835, e o pico observado de 412,1014 (m/z) (Anexo 62).



Esquema 19. Nitrosilação direta ao composto 49.

Novamente, quando a reação de nitrosilação foi submetida em BODIPYs que possuem as posições 2, 3, 5 e 6 livres, a substituição ocorrerá preferencialmente nas posições 3 e 5, que puderam ser observadas nos compostos **47**, **48** e **50**, interessantemente, não há quase relatos na literatura de substituições eletrofílicas nessas posições, uma vez que são conhecidas como posições mais eletrofilicas em comparação com as posições 2 e 6.

3.2.2. Propriedades fotofisicas e analíticas de BODIPYs nitrosilados

Após os estudos sintéticos e desenvolvimento de pequena biblioteca de BODIPYs nitrosilados, foi realizado um estudo espectroscópico destes fluoróforos. Na parte experimental é apresentada tabela contendo os resultados da caracterização fotofísica em hexano, acetonitrila, THF e metanol.

A nitrosação de BODPYs levou à redução de rendimentos quânticos de fluorescência, possivelmente devido à adição de uma nova via de decaimento não radiativo. Como esperado, o rendimento quântico de fluorescência foi ainda menor para BODIPYs não metilados, em virtude da rotação livre do *meso*-substituinte que leva à deterioração não radiativa do estado excitado. Entretanto, no que se refere ao comprimento de onda do pico da emissão, em todos os casos, a nitrosilação pouco teve influência quando comparado ao fluoróforo não-funcionalizado. Ao analisar os resultados nos diferentes solventes, não foi observado influencia significativa no desvio batocrômico e hipsolocrômico, no entanto, em solventes mais apolares testados, como THF e hexano, mostraram maior rendimento quantico.

Interessantemente, nos compostos **47** que apresenta o grupo nitrosil na posição 3, e **46** no qual o grupo nitrosil está localizado na posição 2 do núcleo BODIPY, foi observada a influência da posição de substituição nos espectros de absorção e emissão. Nestes casos, para o composto **47** foi observado pequeno desvio batocrômico, diferentemente do composto **46** que apresentou pequeno desvio hipsocrômico (Figura 6).



Figura 6. Espectro de Absorção e Emissão dos compostos 46 e 47 em hexano.

Inspirado na estrutura de nitroso-cumarina útil como sensor de sulfeto, recentemente publicado⁵⁸, foi testada a fluorescência de BODIPY **50** na presença de hidrossulfureto de sódio (NaHS). Uma solução de **50** (20 uM), em PBS pH 7,4 com DMSO (10%) como co-solvente, foi tratado com diferentes concentrações de NaHS e um aumento relevante na emissão foi observada. Um aumento progressivo da intensidade de emissão do composto **50**, de acordo com o aumento da concentração de NaHS, até atingir seu plato aumentando 6 vezes a fluorescencia com 150 equivalentes de NaHS (Figura 7).



composto 50 com o aumento da concentração de NaHS. O gráfico inserido mostra o aumento de seis vezes na emissão após a adição de 80 eq.

500 600 700 Wavelength (nm)

3.3. Diazotação e acoplamento diazo utilizando NaNO2/HCl,

Com base nos resultados inesperados das experiências anteriores com o BODIPY **14** reagindo com o NOBF₄, que levou à nitrosilação do núcleo pirrólico deste fluoróforo, se fez necessário buscar outro método para a diazotação. Nesse sentido, foi utilizado nitrito de sódio em ácido clorídrico NaNO₂/HCl^{59,60} como método de estudo. Partindo do princípio que sais de diazônio são instáveis, em geral estes são preparados *in situ* e utilizados como intermediários reacionais para diversos tipos de reações.⁴⁴ Uma reação comum nesse contexto é o acoplamento diazóico, reação muito utilizada no preparo de corantes azo.⁶¹ Sendo assim, nessa etapa do projeto juntamente com o estudo de diazotação em BODIPYs, foram estudados as reações de acoplamento diazóico dos produtos formados. Vale ressaltar que foi realizado um estudo prévio envolvendo diazotação, bem como acoplamento diazóico em diferentes anilinas, a fim de compreender melhor o método adotado nessa etapa.

A primeira tentativa de obtenção do corante azo-BODIPY envolveu a formação do composto **23** (Esquema 19). Nesse caso, o composto **14** foi utilizado como material de partida

MELO, S. M. G.

da reação de diazotação, que envolve a formação do intermediário **21** seguido do acoplamento diazóico utilizando anilina não substituída. Tal reação resultou na formação do composto **24** obtido com 7% de rendimento, sem consumo total do material de partida. A eliminação de N_2 , que gera o produto **24**, ocorre com muita facilidade em reações desse tipo devido à alta instabilidade do sal de diazônio⁶²



Esquema 20. Tentativa de diazotação e acoplamento diazo para a obtenção do composto 23.

A estrutura de **24** foi sugerida por meio da análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO*d*₆ - Figura 8), na qual é possível observar os sinais dos hidrogênios ligados ao anel aromático da posição 8 em 7,58 ppm (m, J = 8,4, 4,1 Hz, 3H) e 7,38 ppm (dd, J = 1,79, 7,31 Hz, 2H), o sinal dos hidrogênios das posições 2 e 6 ligados às unidades pirrólicas em 6,18 ppm (s, 2H), e os sinais dos hidrogênios das metilas em 2,45 (s, 6H) e 1,34 ppm (s, 6H). A estrutura de **24** foi confirmada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray ESI-MS de alta resolução (Anexo 13). Apesar do resultado indesejado, essa informação foi muito valiosa, uma vez que nos indicou que ° composto **14** foi diazotado.



Figura 8. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) do composto 24.

Com base nos dados anteriormente descritos, que indicou a formação do sal de diazônio seguido de eliminação de N₂, foi realizado um estudo metodológico da diazotação, visando direcionar a reação ao acoplamento diazóico. Inicialmente, foram variados os diferentes solventes, uma vez que é necessária a solubilização de NaNO₂ e do BODIPY utilizado. Outra variável estudada foi o tempo reacional da etapa de diazotação (Tabela 4).

Inicialmente, o estudo para obtenção do composto **23** partindo de **14** (Tabela 4, Entrada 1) foi realizado utilizando acetonitrila como solvente. O tempo reacional para a etapa de diazotação foi de 30 minutos, porém, sob estas condições foi observada a formação de uma mistura complexa de difícil purificação nessa reação, conforme por análise de CCD, inviabilizando a utilização de acetronitrila como solvente. Este mesmo comportamento reacional foi observado quando foi utilizado acetona como solvente (Tabela 4, Entrada 2). Posteriormente, foi utilizado metanol como solvente, mantendo 30 minutos reacionais (Tabela 4, Entrada 3). Neste caso, houve a formação de um produto mais apolar que o material de partida, cuja análise comparativa por CCD sugeriu ser o mesmo produto da eliminação de N₂ **24**. Novamente, este resultado indicou a formação inicial do diazônio, que seria eliminado antes da reação de acoplamento acontecer. Neste sentido, foi mantido o metanol como solvente, e o tempo reacional foi reduzido para 10 minutos, com o propósito do sal diazônio formado reaja com o anel ativado antes que ocorra a eliminação de N₂ (Tabela 4, Entrada 4). Nesta reação foram observadas a formação do produto da eliminação **24**, juntamente com vestígios do material de partida, entretanto, tal reação acarretou a formação do composto **23** com 25% de rendimento. A estrutura de **23** foi confirmada por análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd₆ - Anexo 14), visto que o espectro apresenta os sinais dos hidrogênios referentes aos anéis aromáticos da posição 8, sinais estes fundamentais para a comprovação da obtenção de **23**, com seus deslocamentos em 7,74 – 7,24 ppm (m, 8H), um simpleto referente aos hidrogênios das posições 2 e 6 ligados aos anéis pirrólicos em 6,20 ppm (s, 2H) e os sinais dos hidrogênios das metilas em 2,46 ppm (s, 6H).

O resultado inicial positivo para a obtenção de **23** motivou a continuação do estudo. Para a reação seguinte, sob as mesmas condições descritas anteriormente, foi utilizado a *p*anisidina para o acoplamento diazóico. Neste caso, foi obtida uma mistura de produtos complexa, da qual foi possível separar o produto **24** com 6% de rendimento (Tabela 4, Entrada 5). O rendimento mais baixo foi inesperado em função desta anilina ter maior densidade eletrônica, o que deveria favorecer a reação de acoplamento.

Ao utilizar a m-anisidina (Tabela 4, Entrada 6), novamente foi obtida uma mistura de difícil purificação, porém, nesse caso foi possível isolar dois compostos. O primeiro composto 24 proveniente da possível eliminação de N₂, conforme análise de CCD, e o composto 25, obtido com 14% de rendimento, que teve sua estrutura confirmada pela análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO d_6 - Anexo 15). Neste espectro foi possível observar os hidrogênios ligados aos anéis aromáticos da função diazo introduzida na posição 8 do BODIPY. Os dois dupletos referentes aos hidrogênios do anel A são localizados em 7,47 ppm (d, J = 8,5 Hz, 2H) e 7,83 ppm (d, J = 8,5 Hz, 2H). Além disso, em relação ao anel B, são encontrados sinais em 7,60 ppm (d, J = 8,9 Hz, 1H) referentes ao hidrogênio em meta ao metoxi e amina, o hidrogênio em meta ao metoxi e orto a anilina localizado em 6,32 ppm (d, J = 2,1 Hz, 1H) e o hidrogênio em orto ao metoxi e anilina localizado em 6,25 ppm (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H). Com relação ao núcleo borodipirrometeno, o sinal dos hidrogênios ligados nas posições 2 e 6 dos anéis pirrólicos é encontrado em 6,20 ppm (s, 2H), o sinal do hidrogênio da amina em 5,76 ppm (s, 1H), os sinais dos hidrogênios do metoxi em 3,88 ppm (s, 3H) e os sinais dos hidrogênios das metilas em 2,46 ppm (s, 6H) e 1,43 ppm (s, 6H). A estrutura de 25 foi confirmada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução (Anexo 16).

A reação seguinte se deu pela modificação do substrato BODIPY, utilizando o composto **15** não-metilado como material de partida (Tabela 4, Entrada 7). Porém, neste caso não houve formação do BODIPY desejado ou de eliminação de N₂, sob as condições estabelecidas anteriormente. O método também foi aplicado ao composto **16** (Tabela 4, Entrada 8), utilizando a anilina não-substituída como anel ativado. Nesta reação, foi observada a formação do composto **26** com 28% de rendimento, o qual através da análise do espectro de RMN de ¹H foi constatado que se tratava do composto provido da eliminação de N₂. No espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSO*d*₆) (Anexo 17) do composto **26** é possível observar os sinais dos anéis aromáticos em 7,56 – 7,49 ppm (m, 1H), 7,19 ppm (dd, J = 11,1, 5,2 Hz, 2H) e 7,14 ppm (t, J = 7,4 Hz, 1H), o sinal dos hidrogênios ligados às unidades pirrólicas em 6,14 ppm (s, 2H), o sinal dos hidrogênios do grupamento metoxi em 3,76 ppm (s, 3H) e os sinais referentes aos hidrogênios das metilas em 2,44 ppm (s, 6H) e 1,38 ppm (s, 6H).



Tabela 4. Otimização da diazotação utilizando NaNO₂/HCl e acoplamento diazo.

Entrada Material de partida		Anilina	Condições ^a		Produto		
	R ¹	R ²	R ³	Nº	Solvente	Tempo ^b	(%) ^c
1	Н	Me	Н	14	MeCN	30 min.	d
2	Н	Me	Н	14	Acetona	30 min.	d
3	Н	Me	Н	14	MeOH	30 min.	24 (7%)
4	Н	Me	Н	14	MeOH	10 min.	23 (25%), 24 (13%)
5	Н	Me	<i>p</i> -OMe	14	MeOH	10 min.	24 (6%)
6	Н	Me	<i>m</i> -OMe	14	MeOH	10 min.	25 (14%), 24 (13%)
7	Н	Н	Н	15	MeOH	10 min.	d
8	OMe	Me	Н	16	MeOH	10 min.	26 (28%)

^aNaNO₂ 1 equivalente, HCl 1 equivalente. Temperatura -5-0°C em ambas as etapas. O anel ativado é adicionado ao meio reacional após 10-30 min. ^bTempo reacional anterior a adição do anel ativado. Após a adição do anel ativado a reação permanece sob as mesmas condições por 30 min. ^cRendimento dos produtos isolados. ^dNão foi possível a identificação de nenhum produto.

A inserção de substituintes nas posições 3 e 5 do BODIPY sabidamente resultam em modificações nas características fotofísicas destes compostos, desse modo estão sendo relatadas diversas estratégias químicas para modificações dessa posição. ^{63, 23} Desta maneira propomos a inserção de derivados diazóicos nessas posições, utilizando o mesmo método de diazotação e acoplamento diazo descrito anteriormente.

Para essa reação foi utilizado o composto **20**, que depois da reação de diazotação, foi reagida diretamente com a anilina não substituída, resultando na formação de dois principais compostos, o composto diazo **27** obtido com 7% de rendimento, e o composto fruto da

eliminação de N₂ 28, obtido com 20% de rendimento (Esquema 21). Entretanto, não houve consumo total do composto 20, sob estas condições. A análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃ - Anexo 20) foi possível determinar a estrutura de 27. O espectro de RMN de ¹H apresentam os sinais dos hidrogênios ligados ao anel aromático na posição 8 em 7,57 – 7,52 ppm (m, 2H) e 7,60 ppm (d, J = 6,0 Hz, 3H). Já os sinais dos hidrogênios ligados aos dois anéis aromáticos na posição 3, sinais estes fundamentais para a confirmação da estrutura de 27, apresentam deslocamento químico em 8,12 ppm (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 ppm (d, J =8,6 Hz, 2H), 7,90 ppm (d, J = 8,7 Hz, 3H) e 6,95 ppm (d, J = 8,2 Hz, 2H). Ademais, os sinais dos hidrogênios das posições 1, 7, 2, 6 e 5, ligados aos anéis pirrólicos apresentam deslocamento químico em 7,00 ppm (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,90 ppm (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,77 ppm (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,55 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,54 ppm (s, 1H) e um sinal em 7,60 ppm, que está encoberto pelo sinal dos hidrogênios do anel aromático. Nessa reação também foi observada a obtenção do composto proveniente da eliminação de N₂ 28, e vestígios do material de partida. A confirmação da estrutura de 28 foi realizada por análise do espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd₆ - Anexo 22), que apresentou os sinas referentes aos hidrogênios dos anéis aromáticos das posições meso e 3 em 7,99 - 7,95 ppm (m, 2H), 7,68 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 3H), 7,65 - 7,60 ppm (m, 2H), 7,55 - 7,52 ppm (m, 3H) e os sinaisreferentes aos hidrogênios das posições 1, 7, 2, 6 e 5 ligados aos anéis pirrólicos em 8,03 ppm (s, 1H), 7,07 ppm (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,98 ppm (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,95 ppm (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,68 ppm (dd, J = 4,1, 1,8 Hz, 1H). Por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução (Anexo 21) foi confirmada a estrutura do composto 27.



Esquema 21. Diazotação e acoplamento diazo ao 3-aminofenil-BODIPY 20.

3.3.1. Diazotação e acoplamento diazo utilizando NaNO2/HBF4.

As dificuldades encontradas na diazotação de BODIPYs utilizando NaNO₂/HCl, como seus baixos rendimentos e sua decomposição para os compostos decorrentes da eliminação de N₂, direcionou à busca de outro método que fosse mais eficiente para esta funcionalização específica de BODIPYs. É sabido que a estabilidade dos sais de diazônio aromáticos está diretamente ligado a seu contra-íon, que nesse caso é o [BF4]⁻, conhecido por apresentar bons resultados para estas reações. ⁶² Sendo assim, nas reações seguintes foi utilizado ácido tetrafluorobórico (HBF4) com nitrito de sódio (NaNO₂), formando o íon nitrosil [NO]⁺ com o contra-íon tetrafluoroboreto [BF4]⁻, que reagido com o BODIPY **14** levou à formação do intermediário **21** diazotado, que foi precipitado em solução aquosa concentrada de tetrafluoroborato de sódio (NaBF4). A partir daí, o produto isolado foi reagido ao acoplamento diazóico com anilina não-substituída, resultando no composto **23** com 77% de rendimento (esquema 21). Sua estrutura foi determinada por análise por análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ – Anexo 23). Por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução (Anexo 25) foi confirmada a estrutura do composto **23**, comparativamente ao descrito anteriormente nesta dissertação

O método baseado na utilização de NaNO₂/HBF₄, se mostrou mais eficiente para a diazotação do BODIPY **14**, além da melhora do rendimento para a obtenção do composto **23**, esse método também apresenta a vantagem da possibilidade de isolar sal diazônio-BODIPY, através da precipitação com solução de NaBF₄ facilitando o manuseio e possibilidade de explorar outras reações envolvendo o sal de diazônio-BODIPY.



Esquema 22. Diazotação de 14 utilizando NaNO₂/HBF₄ seguido pelo acoplamento diazóico.

Ao utilizar NaNO₂/HBF₄ no processo de diazotação do BODIPY 14, se mostrou mais eficiente comparado aos outros métodos aqui testados. Nesse sentido, este método foi aplicado a outros BODIPYs com diferentes padrões estruturais, apresentando bons rendimentos reacionais (Figura 9). Nesse sentido, para a obtenção do composto 25 com 84% de rendimento, foi realizada a diazotação do BODIPY 14, seguido pelo acoplamento diazóico com a meta-anisidina. A estrutura de 25 foi determinada por análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ - Anexo 26) e comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução (anexo 28). Para a obtenção do composto 27 com 55% de rendimento, foi realizada a diazotação do composto 20, seguido pelo acoplamento com anilina não substituída, sua formação comprovada pela análise comparativa por CCD com padrão reacional do composto 27 sintetizado anteriormente pelo método utilizando NaNO2/HCl. Para a tentativa de obtenção do composto 29, foi realizada a diazotação do composto 14, seguida de adição do anel ativado 4-Etilanilina, todavia não foi observada a formação do composto desejado. Para a obtenção do composto 30 com 57% de rendimento, foi realizada a diazotação do composto 15, seguido pelo acoplamento diazóico utilizando anilina não-substituída. A estrutura de 30 foi sugerida por análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃- Anexo 29) e foi comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray MS-ESI de alta resolução (anexo 30).



***Condições reacionais**: NaNO₂ 1 equivalente, HBF₄ 1 equivalente. Temperatura -5-0°C em ambas as etapas. O anel ativado é adicionado ao meio reacional após 10. Após a adição do anel ativado a reação permanece sob as mesmas condições por 30 min. Rendimento dos produtos isolados.

Figura 9. Escopo da reação de diazotação utilizando NaNO₂/HBF₄ seguido por acoplamento diazóico

O mecanismo proposto para reação de diazotação foi baseado no mecanismo já descrito na literatura para reações com anilinas^{44; 64}. O processo reacional se inicia com a formação do íon nitrosônio a partir de uma reação equilíbrio ácido base de NaNO₂ e H-A, seguido pelo ataque nucleofílico do nitrogênio da amina ao [NO]⁺, que após desidratação fornece o composto diazotado. Sais de diazônio são representados com agente eletrofílicos, que quando reagidos com anéis ricos em elétrons como anilinas e fenóis, em condições alcalinas, dão origem ao composto azo decorrente de uma substituição eletrofílica. Tal reação é conhecida como acoplamento diazo ou acoplamento diazóico. É possível obsevar que o controle de pH é de extrema importância, tanto na etapa de diazotação, na qual é necessário um pH ácido, e na etapa de acoplamento, onde se faz necessário que o pH esteja alcalino (Esquema 23).



Esquema 23. Mecanismo proposto para a formação dos azo-BODIPYs.

3.3.2. Propriedades fotofisicas dos corantes azo-BODIPYs

Após os estudos sintéticos foi realizado um estudo espectroscópico de alguns dos fluoróforos sintetizados a partir da aplicação dos novos métodos de modificação química de

BODIPYs desenvolvidos. Na parte experimental está mostrada uma tabela contendo os resultados da caracterização fotofísica em hexano, acetonitrila, THF e metanol.

O estudo fotofísico dos compostos azo-BODIPYs não mostrou grande alteração no deslocamento do espectro de absorção e emissão, no entanto, para os compostos 23 e 29, foi observado um pequeno acréscimo no rendimento quântico quando comparado aos dados do composto 14, por outro lado, foi observado para o composto 25 um decréscimo da sua fluorescência (Figura 10).



Figura 10. Emissão observada sob luz negra dos compostos 27, 23, 25, 30 e 29.

3.3.3. Arilação radicalar direta com diazo-BODIPY

Os bons resultados apresentados para o método de diazotação, por meio de NaNO₂/HBF₄, abriu a possibilidade de explorar a versatilidade química já conhecida dos sais de diazônio em BODIPYs.

Uma importante reação utilizando de sais de diazônio com BODIPYs é a arilação radicalar direta²⁵, essa reação utiliza sais de arildiazônio para o acoplamento com BODIPYsna presença de ferroceno. Neste estudo aqui apresentado, o processo é reverso, pois o sal de diazônio-BODIPY é utilizado no processo de arilação.

Nesse sentido, visando avaliar a efetividade deste reagente para o método, foi proposta a obtenção do composto **31.** A rota foi iniciada com a diazotação do composto **14**, que forneceu o sal diazônio-BODIPY, que após reagir com o BODIPY **18** na presença de ferroceno, fornceu o composto **31** com 17% de rendimento (Esquema 24). A estrutura do composto **31**, foi sugerida por meio da análise do espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃-

Anexo 31) e comprovada por meio da análise de espectrometria de massas por ionização por eletrospray ESI-MS de alta resolução sendo o calculado para $[M+Na] + C_{34}H_{28}B_2F_4N_4Na^+$: 613,2323, e o pico observado experimentalmente foi 623,2350 (m/z) (anexo 33). Apesar da obtenção do composto desejado (**31**), o baixo rendimento sugere a necessidade de otimização para essa reação, entretanto, esse resultado obtido é de grande importância no estudo dos BODIPYs funcionalizados com diazo, abrindo mais uma porta para estudos futuros.



Esquema 24. Obtenção do composto 31 por meio de arilação radicalar direta.

O composto **31** foi caracterizado espectroscópicamente. Para tal, o estudo fotofísico foi realizado em quatro solventes diferentes, hexano, acetonitrila, THF e metanol (Figura 11). Nestes estudos, de maneira geral, foi possível observar um pequeno acréscimo da fluorescência para o composto **31** em comparação com os dados do composto **18**, bem como um desvio batocrômico do composto **31** deslocando o espectro para a região do vermelho (Tabela 5).

Comp./ Solv	λ (nm)		$\Phi_{ m fl}$		1	
	abs	em			***	
31				4	8,0	
MeOH	499	510	0,03	naliza	0.6	
$C_{6}H_{14}$	502	552	0,26	a norn		
THF	502	513	0,01	missi	0,4	
MeCN	499	509	0,009	X	0,2	
18 ²⁵					200	
Tolueno	504	518	0,062			

Tabela	5.	Dados	fotofísicos	do	composto	31.
I abcia	\sim .	Dauos	10101151005	uv	composito	U I.



Figura 11. Absorção e emissão do composto 31 apresentado em vários solventes.

O mecanismo proposto para a obtenção do composto **31** foi baseado no mecanismo já descrito na literatura²⁵. Neste processo, via um mecanismo radicalar, primeiramente é formado o radical do sal diazônio-BODIPY por meio da reação com ferroceno, e então o segundo radical formado do BODIPY **18**. Seguido pela substituição homolítica aromática radicalar do radical BODIPY **18** e do radical BODIPY formado com a eliminação de N₂ (Esquema 25).



Esquema 25. Proposta mecanistica para formação de 31.

4. CONCLUSÕES

O presente trabalho teve como objetivo definir um método eficiente para a reação de diazotação em BODIPYs e com isso explorar a reatividade já conhecida para os sais de diazônio. Para tal, foram testados três métodos de diazotação, envolvendo a utilização de NOBF₄, NaNO₂/HCl e NaNO₂/HBF₄. O método que utiliza NOBF₄ se mostrou ineficiente para a o objetivo proposto. Entretanto, observamos que a reatividade de BODIPYs diversos frente ao NOBF₄ resultou na obtenção de produtos de nitrosilação do anel pirrólico, e tais compostos se mostraram sondas eficientes apresentando o aumento da fluorescência na presença de sulfeto. É interessante destacar que a nitrosilação de pirróis é pouco explorada na literatura e, neste estudo foi possível obter estes produtos de forma eficiente. Ao utilizar NaNO₂/HCl, seguido pela reação de acoplamento diazóico, foi possível a obtenção de compostos azo-BOPIPYs, porém apresentando algumas limitações como baixo rendimento e difícil manuseio. Ao estudarmos a diazotação por meio da utilização de NaNO₂/HBF₄ obteve-se o produto proveniente da reação de acoplamento diazo, com melhora significativa de rendimento e com a possibilidade de precipitação e isolamento do sal de diazônio-BODIPY em etapas anteriores à obtenção do produto final. Concluindo, a utilização de NaNO₂/HBF₄ se mostrou mais eficiente na diazotação de BODIPYs que os outros métodos testados, e esse resultado abriu a possibilidade de explorar a versatilidade já conhecida dos compostos sais de diazônio, aplicando-as aos BODIPYs.Neste trabalho foram sintetizados 17 produtos inéditos na literatura, sendo 12 BODIPYs nitrosilados, 4 compostos diazo e 1 provenientes de arilação de BODIPYdiazónio.

5. EXPERIMENTAL

5.1. Materiais

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de 1H) e os de Carbono-13 (RMN de 13C) foram registrados utilizando os seguintes equipamentos e especificações, espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX500 - Ultra Shield (R), com magneto de 11,74 T e sonda multinuclear de detecção inversa (1H: 500,13 MHz e 13C: 125,77 MHz) para tubos de 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm-1). Espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 - Ultra Shield (R), com magneto de 9,4T e sonda multinuclear de detecção inversa (1H: 400 MHz e 13C: 101 MHz) para tubos de 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm-1). Espectrômetro BRUKER® - Modelo Fourier 300 -Ultra Shield®, com magneto de 7,05 T, e Sonda Dual de detecção direta (1H: 300,83 MHz e 13C: 75,48 MHz) para tubos de 5mm de diâmetro, com sistema de lock de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm-1). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, sl= simpleto largo, d=dupleto, t= tripleto, q= quadrupleto, quin= quintupleto, dd= duplo dupleto, ddd= duplo duplo dupleto, dt= duplo tripleto, m= multipleto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de alta resolução, necessitando de calibração interna, antes de realizar as análises. Usa-se para calibração interna uma solução de NA-TFA a 10mg/ml(TOF). O modelo utilizado foi um ultrOTOFQ - ESI-TOF Mass Spectrometer, de Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA, sob essas condições: Bomba de Infusão, Fluxo 300µl/h. O modo de detecção foi positivo e negativo para as amostras. Também foram obtidos através de CG/EM, modelo QP-2010, Shimatsu, coluna DB-5MS (30m x 0.25mm x 0.25um). As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em CCD., foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254nm). Aparelhagem laboratorial:

- Agitador magnético: Corning PC-320
- Balanças: Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S
- Bomba de alto vácuo: Precision Model D 150

- Evaporador rotatório: Büchi R-210

- Luz ultravioleta: Spectroline CM-10

- Ponto de fusão: Marconi MA 381

Os solventes utilizados nos processos de síntese, extração e purificação foram devidamente separados e encaminhados para o centro de tratamento de resíduos. Solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados, conforme métodos usuais descritos na literatura.(Wiemer, 1989) Todos os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich Brazil LTDA.

5.2. Metodologia sintética

Método geral para obtenção de 1, 3, 5, 7-Tetrametil-BODIPYs.

A uma solução de 2,4 dimetilpirrol (206 μ L; 2,0 mmol) em 200 mL de DCM, à temperatura ambiente sob agitação e atmosfera inerte, foi adicionadaa espécie de aldeído aromático (1,0 mmol) e 40 μ L de ácido trifluoroacético. Após 1,5 hora sob agitação à temperatura ambiente, foi adicionado TEA (140 μ L; 1mmol) e DDQ (226 mg; 1,0 mmol) dissolvido em 200 mL de DCM. Após 2 horas sob agitação à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o produto obtido dissolvido em DCM (200 mL), extraído três vezes com 200 mL de uma solução 0.1 M de NaOH(aq). As fases orgânicas foram coletadas, secas com sulfato de magnésio e filtradas. A dipirrina foi purificada por cromatografia em coluna de sílica (EtOAc) e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi dissolvido em 100 mL de DCM, seguido da adição de TEA (1,4 mL; 10 mmol) e BF3•Et2O (1,3 mL; 10 mmol). Após 1 hora sob agitação à temperatura ambiente, o solvente foi evaporado e o produto desejado foi

isolado por cromatografia em coluna de sílica clássica.



O composto **11** com 34-48% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 9:1 – 3:1). Sólido laranja escuro. Não foram realizadas análises espectroscópicas, no entanto, sua obtenção foi observada por comparação por CCD com padrões existentes no laboratório.



O composto **13** com 31% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 8:2 – 3:1). Sólido. Espectrometria de massas por ionização por eletrospray ESI-MS de baixa resolução, com a massa calculada em 400 (m/z) referente à massa esperada ao composto protonado.



O composto **36** com 31% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 8:2). Sólido. Não foram realizadas análises espectroscópicas, no entanto, sua obtenção foi observada por comparação por CCD com padrões existentes no laboratório.



O composto **35** com 40% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 8:2). Sólido. Não foram realizadas análises espectroscópicas, no entanto, sua obtenção foi observada por comparação por CCD com padrões existentes no laboratório.



O composto **34** com 35% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 9:1 – 3:1). Sólido laranja. Não foram realizadas análises espectroscópicas, no entanto, sua obtenção foi observada por comparação por CCD com padrões existentes no laboratório.



O composto **37** com 65% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 1:1). Sólido roxo. **RMN** de ¹H (**500 MHz, DMSOd**₆) 8,10 ppm (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 ppm (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,20 ppm (s, 2H), 2,45 ppm (s, 6H), 1,33 ppm (s, 6H).

Método geral para obtenção para o composto dipirrometano 6.

A uma solução de ácido clorídrico (0,4 mL) em água destilada (180 mL), foi adicionado pirrol



(6 eq.). A solução foi agitada durante 15 minutos sob atmosfera inerte. A espécie de aldeído aromático (1 eq.) foi adicionada gota a gota, e a solução permaneceu 16 horas sob agitação em atmosfera inerte. A solução leitosa resultante foi filtrada sob vácuo, obtendo-se um sólido, a partir do qual o dipirrometano foi purificado por meio de cromatografia de coluna (Hexano/DCM 1:1) obtido com 87% de rendimento.

Método geral a obtenção de BODIPYs sem as metilas nas posições 1, 3, 5, 7-meso substituídos.

A uma solução de ácido clorídrico (0,4 mL) em água destilada (180 mL), foi adicionado pirrol (6 eq.) e a solução foi agitada durante 15 minutos sob atmosfera inerte. A espécie de aldeído aromático (1 eq.) foi adicionado gota a gota e a solução permaneceu 16 horas sob agitação em atmosfera inerte. A solução leitosa resultante foi filtrada sob vácuo obtendo-se um sólido acinzentado, a partir do qual o dipirrometano foi purificado por meio de cromatografia de coluna (Hexano/DCM 1:1). Após evaporação do solvente o produto obtido foi dissolvido em THF (200 mL), seguido pela adição lenta de DDQ (1 eq.) dissolvido THF, e agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Após evaporação do solvente o resíduo foi dissolvido em éter dietílico (400 mL) e extraiu-se a solução obtida com solução aquosa de HCl 0,1 M (5 x 200 mL). As frações orgânicas foram recolhidas, o solvente foi parcialmente evaporado até ser obtido 50 mL da solução em DCM. TEA (7 eq.) e BF3•Et2O (7eq.) são adicionados e após 1 hora de agitação à temperatura ambiente a solução é vertida em éter dietílico (200 ml), extraída com água (3 x 200 mL) e seca com MgSO4. O composto desejado foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de clássica.



O composto **18** com 39% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 9:1 – 3:1). Sólido. Não foram realizadas análises espectroscópicas, no entanto, sua obtenção foi observada por comparação por CCD com padrões existentes no laboratório.



O composto **12** com 42% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 9:1 – 3:1). Sólido. **RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd**₆). 8,42 ppm (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,23 ppm (s, 2H), 7,96 ppm (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,04 ppm (d, J = 4,1 Hz, 2H), 6,72 ppm (d, J = 4,0 Hz, 2H).

Método geral para a redução de compostos nitrados

A uma solução do composto nitrado em 8 mL de uma solução de DCM/EtOH (1:3 v/v) à temperatura ambiente sob atmosfera de H₂ adicionou-se de paládio sobre carvão (10% p/p; 27 mg; 0,025 mmol). Após 50 min. ou a conversão total, a solução é filtrada em resina celite seguida de lavagem da resina com solvente acetato de etila. O produto desejado oi obtido após



purificação por cromatografia em coluna de sílica clássica.

O composto **14** com 85-95% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 7:3). Sólido laranja. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl**₃). 7,01 ppm (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,79 ppm (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,97 ppm (s, 2H), 2,54 ppm (s, 6H), 1,49 ppm (s, 6H).



O composto **16** com 80% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 7:3). Sólido. **RMN de** ¹**H (300 MHz, CDCl**₃) 8,41 ppm (ddd, J = 8,3, 5,5, 2,6 Hz, 1H), 8,18 ppm (dd, J = 8,0, 2,6 Hz, 1H), 7,07 ppm (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,97 ppm (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 ppm (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,56 ppm (s, 6H), 1,49 (d, J = 5,4 Hz, 6H).



O composto **20** com 89% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / DCM, 4:1 – 1:3). Sólido roxo. **RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd**₆) 7,97 ppm (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,67 ppm (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,73 ppm (s, 1H), 7,12 ppm (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,99 ppm (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,64 ppm (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,51 ppm (dd, J = 3,9, 2,1 Hz, 1H), 7,65 – 7,54 ppm (m, 5H), 6,24

ppm (s, 2H). **RMN de ¹³C (101 MHz, DMSOd**₆) δ 152,45, 139,79, 137,42, 133,84, 133,52, 132,32, 132,24, 130,33, 130,11, 128,50, 124,87, 122,38, 117,06, 116,40, 113,35, 39,52. **RMN de ¹³C DEPT (101 MHz, DMSOd**₆ δ 137,41, 133,53, 132,24, 130,33, 130,11, 128,50, 124,86, 122,38, 116,41, 113,34.



O composto **15** com 94% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 9:1 – 3:1). Sólido. %. **RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd**₆). 7,96 ppm(s, 2H), 7,48 ppm (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 ppm (d, J = 3,8 Hz, 2H), 6,76 ppm (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,65 ppm (dd, J = 4,1, 2,0 Hz, 2H), 6,30 ppm (s, 2H). **RMN de ¹³C (101 MHz, DMSOd**₆) δ 153,44, 148,20, 141,34, 133,77, 133,29, 130,52, 120,38, 117,97, 113,60. **RMN de ¹³C (101 MHz, DMSOd**₆ - **DEPT**) δ 141,34, 133,77, 130,51, 120,37, 117,97, 113,60.

Método geral para arilação radicalar direta.

A uma solução do composto a ser arilado (1eq.) em acetona (5 mL) à temperatura ambiente, sob agitação, adicionou-se uma espécie de sal de diazônio (1,2 eq.). Após agitar à temperatura ambiente por 2 minutos adicionou-se ferroceno (0,02 eq.) pré-dissolvido em acetona (1 mL) gota a gota no decorrer de 30 minutos. Após completada a adição da solução de ferroceno a solução permaneceu 30 minutos sob agitação à temperatura ambiente sendo posteriormente vertida em 100 mL de éter dietílico, extraída 3 veze com água, seca sob sulfato de magnésio e



filtrada. Após purificação em cromatografia de coluna o produto desejado foi obtido.

O composto **19** com 25% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14}/DCM , 4:1 – 1:1). Sólido rosa. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** 8,36 – 8,30 ppm (m, 2H) e 8,14 – 8,07 ppm (m, 2H), 7,66 – 7,52 ppm (m, 5H), 7,94 ppm (s, 1H), 6,99 ppm (t, J = 4,2 Hz, 2H), 6,71 ppm (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,60 ppm (d, J = 3,4 Hz, 1H).



O composto **31** com 17% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14}/DCM , 4:1 – 1:1). Sólido rosa. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl**₃) 8,12 ppm (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 ppm (s, 1H), 7,69 – 7,51 ppm (m, 5H), 7,44 ppm (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 ppm (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,92 ppm (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,79 ppm (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,57 ppm (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,02 ppm (s, 2H), 2,59 ppm (s, 6H), 1,51 ppm (s, 6H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl**₃) δ 158,62, 155,68, 146,06, 143,28, 143,14, 140,96, 137,20, 136,47, 134,40, 134,37, 133,97, 132,96,

132,67, 131,26, 131,24, 130,60, 130,54, 130,47, 130,46, 130,43, 130,28, 130,24, 130,19, 128,45, 128,02, 121,37, 120,54, 118,58, 14,65, 14,58. **ESI-MS** de alta resolução sendo calculado para [M+Na] ⁺ C34H28B2F4N4Na+: 613,2323 (m/z), e o pico observado de 623,2350 (m/z).

Método para obtenção do composto 1, 3, 5, 7, 8-Pentametil-BODIPY.

A uma solução de 2,4-dimetilpirrol (206 μ L; 2,0 mmol) em 50 mL de DCM a uma temperatura de aproximadamente 25°C, sob agitação, adicionou-se vagarosamente cloreto de acetila (370 μ L, 5,2 mmol). Após 0,5 hora agitando à temperatura ambiente a reação foi aquecida até alcançar refluxo. Após duas horas sob refluxo a temperatura foi diminuída até temperatura ambiente e TEA (4 mL; 22,5 mmol) foi adicionada. Após 30 minutos agitando à temperatura ambiente adicionou-se BF3•Et₂O (4 mL; 32,4 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Por fim a solução é vertida em 100 mL de Et2O, a solução extraída com água (3 x 200 mL), a fase orgânica seca com sulfato de magnésio. O produto desejado foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (Hexano / EtOAc 9:1).



O composto **32** com 75% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica ((C_6H_{14} / EtOAc 9:1). Sólido. Não foram realizadas análises espectroscópicas, no entanto, sua obtenção foi observada por comparação por CCD com padrões existentes no laboratório.

Método para obtenção do composto 1, 3-Dimetil-BODIPY.

A uma solução de 2,4-dimetilpirrol (1,2 eq.) e 2-formilpirrol (1eq.) em 200 mL de DCM a uma temperatura de aproximadamente -10°C, sob agitação, adicionou-se vagarosamente POCl₃ (1 eq.). O sistema foi mantido sob agitação na mesma temperatura por 2 horas, seguido

pela adição de TEA (2,8 mL; 20 mmol) e BF3•Et₂O (2,5 mL; 20 mmol). Após 1,5 hora sob agitação à temperatura ambiente, a reação foi extraída com água (3 x 200 mL), a fase orgânica seca com sulfato de magnésio e o produto desejado foi após purificação por cromatografia em coluna de sílica clássica (hexano / EtOAc 4:1).



O composto **39** com 45% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 9:1). Sólido. Não foram realizadas análises espectroscópicas, no entanto, sua obtenção foi observada por comparação por CCD com padrões existentes no laboratório.

Método geral para nitrosilação direta em BODIPYs.

A uma solução de BODIPY (1 eq.) em 5 mL de acetonitrila, sob agitação constante, banho de gelo e atmosfera inerte. Seguido pela adição de NOBF₄ (1,5 eq.). Após 0,5 hora de reação, lavar com água destilada e extrair 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e filtrada. Após purificação por cromatografia em coluna obteve-se o produto desejado.



O composto **33** com 64% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 8:2). Sólido. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl**₃) 6,30 ppm (s, 1H), 2,80 ppm (s, 3H), 2,70 ppm (d, J = 3,0 Hz, 6H), 2,59 ppm (s, 3H), 2,49 ppm (s, 3H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl**₃) δ 162,50, 147,69, 146,87, 143,69,

138,88, 135,91, 132,04, 128,22, 125,16, 18,08, 17,69, 15,14, 14,38, 14,16, 12,38. **HRMS** (**ESI**): calculado para $C_{14}H_{16}BF_2N_3O^+$, $[M + H]^+$: 292.1427, encontrado: 292.1428.



O composto **42** com 55% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 1:1). Sólido. **RMN de ¹H (300 MHz, DMSOd**₆) 8,14 ppm(d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 ppm (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,58 ppm (s, 1H), 2,73 ppm (s, 3H), 1,56 ppm (s, 3H), 1,40 ppm (s, 3H), 1,22 (s, 3H). **LRMS (ESI)**: calculado $C_{20}H_{18}BF_2N_3O_3 [M + H]^+$: 398 Encontrado: 398.



O composto 44 com 46% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 8:2). Sólido. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl**₃) 7,19 - 7,13 ppm (m, 2H), 7,09 -7,02 ppm (m, 2H), 6,20 ppm (s, 1H), 3,89 ppm (s, 3H), 2,85 ppm (s, 3H), 2,63 ppm (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,49 ppm (s, 3H). ¹³C NMR (75 **MHz, CDCl**₃) δ 164,08, 160,76, 149,15, 148,90, 143,99, 139,08, 139,03, 135,52, 134,90, 129,04, 127,54, 125,62, 124,81, 115,04, 77,25, 55,43, 15,35, 14,34, 12,60. HRMS (ESI): calculado para

 $C_{20}H_{20}BF_2N_3O_2^+$, $[M + H]^+$: 384.1689, Encontrado: 384.1658.



O composto 40 com 45% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 8:2). Sólido. **RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd**₆) 7,54 ppm (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 2H), 7,46 ppm (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,57 ppm (s, 1H) 2,73 ppm (s, 3H), 2,59 ppm (s, 3H), 1,60 ppm (s, 3H), 1,44 ppm (s, 3H). **RMN de** ¹³C (101 MHz, DMSOd₆) δ 165,48, 164,16, 161,70, 149,02, 147,39, 142,52, 138,33, 134,97, 133,04, 130,45, 130,36, 129,19, 129,15, 126,49, 125,80, 116,88, 116,66, 15,01, 14,82, 13,84, 11,91. HRMS (ESI): calculado para

 $C_{19}H_{17}BF_3N_3O^+$, $[M + H]^+$: 372.1490, encontrado: 372.1459.



O composto 41 com 10% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 8:2). Sólido. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃)** 7,37 – 7,28 ppm (m, 4H), 2,92 ppm (s, 6H), 1,76 ppm (s, 6H).



O composto 43 com 58% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 8:2). Sólido. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl**₃) 789 ppm(d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 ppm (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.29 ppm (s, 1H), 2.95 ppm (s, 3H), 2.67 ppm (s, 3H), 1,69 ppm (s, 3H), 1,44 ppm (s, 3H). ¹³C NMR (75 **MHz, CDCl**₃) δ 166,02, 164,96, 147,77, 141,90, 138,54, 135,16, 133,31, 129,06, 127,47, 125,89, 117,74, 114,17, 15,53, 15,33, 12,93,
11,20. **HRMS (ESI)** $[M + H]^+$ calculado para $C_{20}H_{17}BF_2N_4O^+$: 379.1536, encontrado 379.1538.



O composto **45** com 93% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 8:2). Sólido. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl3)** 7,59 – 7,49 ppm(m, 3H), 7,33 – 7,27 ppm (m, 2H), 6,25 ppm (s, 1H), 2,97 ppm (s, 3H), 2,65 ppm (s, 3H), 1,69 ppm (s, 3H), 1,46 ppm (s, 3H). ¹³C **NMR (75 MHz, CDCl3)** δ 165,35, 164,80, 148,86, 148,67, 144,92, 135,75, 133,64, 129,85,

129,62, 128,35, 127,60, 125,25, 111,75, 15,41, 15,08, 12,89, 10,94. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₉H₁₈BF₂N₃OK⁺, [M + K]⁺: 392,1143, encontrado: 392,1359.



O composto **50** com 77% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄/DCM, 3:1). Sólido rosa. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl**₃) 8,11 – 8,02 ppm (m, 2H), 7,68 – 7,50 ppm (m, 8H), 7,17 ppm (dd, J = 5,9, 4,7 Hz, 2H), 6,96 ppm (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,62 ppm (d, J = 4,4 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl**₃) δ 168,92, 149,56, 145,33, 140,34, 136,42, 134,13, 132,92, 132,05, 131,12, 130,60, 130,55, 130,33, 130,26, 130,20, 128,86,

128,74, 126,84, 124,03, 115,29. **HRMS (ESI)**: calculado para $C_{21}H_{14}BF_2N_3OK^+$, $[M + K]^+$: 412.0835, encontrado: 412,1034.



O composto **46** com 30% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido. **RMN de** ¹H (**400 MHz, DMSOd**₆) 8,80 ppm (s, 1H), 7,73 (ddt, J = 5,2, 4,3, 1,6 Hz, 3H), 7,68 – 7,62 ppm (m, 2H), 7,41 ppm (dd, J = 4,7, 0,9 Hz, 1H), 7,34 ppm (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7,06 ppm (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 6,83 ppm (d, J = 4,5 Hz, 1H). **RMN de** ¹³C (**101 MHz, DMSOd**₆) δ 156,29,

148,85, 147,87, 137,85, 137,36, 134,05, 13.931, 131,72, 130,97, 128,83, 126,04, 125,47, 115,22. **HRMS (ESI):** calculado para $C_{15}H_{10}BF_2N_3OK^+$, $[M + K]^+$: 336,0517, encontrado: 336,0719.



O composto **47** com 11% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido. **RMN de** ¹**H** (**400 MHz, DMSOd**₆) 8., ppm (s, 1H), 8,69 ppm (s, 1H), 7,75 ppm (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 3H), 7,70 – 7,63 ppm (m, 2H),

7,41 ppm (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,25 ppm (s, 1H), 7,01 ppm (d, J = 4,6 Hz, 1H). **RMN de** ¹³**C** (**101 MHz, DMSOd**₆) δ 154,16, 148,39, 141,12, 137,48, 137,10, 135,03, 131,94, 131,84, 131,27, 130,82, 129,01, 124,05, 120,92. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₅H₁₀BF₂N₃OK⁺, [M + K]⁺: 336,0517, encontrado: 336,0719.



O composto **48** com 58% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido. RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd₆) 7,98 ppm (s, 1H), 7,29 ppm (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,02 ppm (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,72 ppm (s, 1H), 2,65 ppm (s, 3H), 2,34 ppm (s, 3). **HRMS (ESI):** calculado para [M +

K]⁺.C₁₁H₁₀BF₂N₃OK⁺: 288,0517 (m/z), encontrado: de 288,0723 (m/z).

Método geral para diazotação in situ de BODIPYs utilizando NaNO₂/HCl seguido por acoplamento diazóico.

A uma solução de BODIPY aminado (1 eq.) em 10 mL de metanol, sob agitação constante e banho de gelo/álcool etílico. Adicionou-se vagarosamente solução de HCl (1eq.) em 1 mL de água destilada. Após 5 minutos, sob as mesmas condições adicionou-se uma solução de nitrito de sódio (1 eq.) em 1 mL de água destilada. Após 10 minutos de reação, adicionar uma solução do anel ativado (1 eq.) solubilizado em 2 ml de metanol e 0,5 mL de solução concentrada de NaOH. Após 0,5 hora de reação sob as mesmas condições, o pH foi equilibrado para forma neutra, lavar com água destilada e extrair 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi seca no sulfato de magnésio e após a purificação por cromatografia em coluna obteve-se o produto desejado.



O composto **23** com 25% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido vermelho. **RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd**₆) 12,67 ppm (s, 1H), 7,74 – 7,24 ppm (m, 8H), 6,20 ppm (s, 2H), 2,46 ppm (s, 6H), 1,46 ppm (s, 6H).



O composto **25** com 14% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C_6H_{14} / EtOAc 7:3). Sólido vermelho. **RMN de ¹H NMR (300 MHz, DMSOd**₆) 7,83 ppm (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 ppm (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 ppm (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,32 ppm (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,25 ppm (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 6,20 ppm (s, 2H), 5,76 ppm (s, 1H), 3,88 ppm (s, 3H), 2,46 ppm (s, 6H), 1,43 ppm (s, 6H). **HRMS-ESI** M+H+] calculado para $C_{26}H_{27}BF_2N_5O^+$: 474,2271 (m/z), e observado de 474,2271 (m/z).



 NH_2

O composto **27** com 7% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido rosa. **RMN de ¹H (500 MHz, CDCl**₃) 8,12 ppm (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,98 ppm (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 ppm (d, J = 8,7 Hz, 3H), 7,60 ppm (d, J = 6,0 Hz, 3H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 7,00 ppm (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,95 ppm (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 ppm (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,77 ppm (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,55 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,54 ppm (s, 1H). **HRMS-ESI** calculado para C₂₇H₂₀BF₂N₅: 463,1780, e observado 463,127.

Método geral para diazotação de BODIPYs utilizando NaNO₂/HBF₄ seguido por acoplamento diazóico.

A uma solução de BODIPY aminado (1 eq.) em 10 mL de metanol, sob agitação constante e banho de gelo/álcool etílico. Adicionou-se vagarosamente solução de HBF₄ (1eq.) em 1 mL de água destilada. Após 5 minutos, sob as mesmas condições adicionou-se uma solução de nitrito de sódio (1 eq.) em 1 mL de água destilada. Após 10 minutos de reação, adicionar 10 mL de solução concentrada de NaBF₄ e filtrar e lavando o precipitado com solução de NaBF₄ concentrada. Dissolver o precipitado em 10 mL de metanol sob agitação constante e banho de gelo/álcool etílico, adicionar uma solução do anel ativado (1 eq.) solubilizado em 2 ml de metanol e 0,5 mL de solução concentrada de NaOH. Após 0,5 hora de reação sob as mesmas condições, o pH foi equilibrado para forma neutra, lavar com água destilada e extrair 3 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi seca no sulfato de magnésio e após a purificação por cromatografia em coluna obteve-se o produto desejado.



O composto **23** com 77% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido vermelho. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** 7,55 ppm (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,42 ppm (dt, J = 15,6, 8,0 Hz, 4H), 7,27 ppm (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 ppm (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,00 ppm (s, 2H), 2,57 ppm (s, 6H), 1,49 ppm (s, 6H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 155,62, 155,54, 155,46, 155,35, 143,11, 143,05, 143,03, 141,33, 141,13, 131,57, 131,55, 130,25, 129,38, 129,32, 129,24, 129,20, 129,11, 129,07, 128,35, 128,24, 121,31, 118,31, 77,25, 14,71, 14,69, 14,64, 0,02. **HRMS-ESI** calculado para [M+H⁺] C₂₅H₂₃BF₂N₅⁺: 442,2015 (m/z), e observado 442,1996



O composto **25** com 84% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido. **RMN de ¹H** (**300 MHz, CDCl₃**) 7,99 ppm (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 ppm (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 ppm (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,36 – 6,28 ppm (m, 2H), 6,00 ppm (s, 2H), 4,01 ppm (s, 3H), 2,58 ppm (s, 6H), 1,46 ppm (s, 6H). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃**) δ 159,59, 155,57, 153,50, 152,08, 143,23, 141,30, 135,86, 134,94, 131,33, 128,78, 123,25, 121,28, 118,61, 107,62, 97,61, 77,24, 56,13, 14,71, 14,63, 0,02. **HRMS-ESI** calculado para [M+H⁺] C₂₆H27BF₂N₅O⁺: 474,2277 (m/z) e observado 474,2262 (m/z).



O composto **30** com 57% de rendimento, foi obtido após purificação por cromatografia em coluna de sílica (C₆H₁₄ / EtOAc 7:3). Sólido. **RMN de ¹H** (**300 MHz, CDCl**₃) 7,95 ppm (s, 1H), 7,62 ppm (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,47 ppm (m, 2H), 7,43 ppm (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 ppm (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,57 ppm (dd, J = 4,0, 1,5 Hz, 1H). **HRMS-ESI** calculado para [M+H] $^{+}$ C₂₁H₁₆BF₂N₅⁺: 388,1534 e observado 388,1530.

Caracterização fotofísica.

Neste projeto as propriedades fotofísicas e analíticas de alguns dos fluoróforos sintetizados foram estudadas. Espectros de absorção e de emissão de fluorescência foram obtidos respectivamente em espectrofotômetro e espectrofluorímetros. A partir dos espectros obtidos foi possível

Tempo de vida de fluorescência foi obtido no sistema de espectroscopia de fluorescência resolvida no tempo EasyLifeTMV (Optical Building Blocks). Utilizou-se solução diluída de sílica coloidal para determinação da função de resposta do instrumento. O tempo de vida de fluorescência foi obtido a partir de curvas monoexponenciais de decaimento construídas no software que acompanha o aparelho a partir dos dados obtidos experimentalmente para cada composto. Todas as curvas de decaimento tinham parâmetros estatísticos dentro do proposto pelo fabricante: estatística qui-quadrado entre 0,9 e 1,2; parâmetro de Durbin-Watson acima de 0,7 e estatística Z acima de -1,96.

O rendimento quântico de fluorescência foi obtido através do método comparativo aplicandose a equação 1, onde ϕ_x é o rendimento quântico do composto estudado, ϕ_{st} é o rendimento quântico do padrão de fluoresceína em NaOH 0,1M ($\phi_{st} = 0.91$, $\lambda_{exc} = 470$ nm). m_x e m_{st} são as tangentes das linhas de tendência construídas a partir da plotagem da área de emissão e da absorbância no comprimento de onda de excitação para o composto e padrão, e n_x e n_{st} são os índices de refratividade dos solventes do composto e padrão.

$$\phi_x = \phi_{st} \left[\frac{m_x}{m_{st}} \right] \left[\frac{n_x}{n_{st}} \right]^2$$

Para o composto **30** o rendimento quântico de rodamina B utilizado como padrão, obtido através do método comparativo aplicando-se a equação 1, onde ϕ_x é o rendimento quântico do composto estudado, ϕ_{st} é o rendimento quântico do padrão de rodamina B em Álcool etílico e NaOH 0,1M ($\phi_{st} = 0.65$, $\lambda_{exc} = 500$ nm). m_x e m_{st} são as tangentes das linhas de tendência construídas a partir da plotagem da área de emissão e da absorbância no comprimento de onda de excitação para o composto e padrão, e n_x e n_{st} são os índices de refratividade dos solventes do composto e padrão.

$$\phi_x = \phi_{st} \left[\frac{m_x}{m_{st}} \right] \left[\frac{n_x}{n_{st}} \right]^2$$

Comp./ Solv	λ(nm)		Φ_{fl}	Comp./ Solv	λ (nm)		Φ_{fl}
	abs	em			abs	em	
43				18 ²⁵			
MeOH	490	509	0,05	Tolueno	504	518	0,062
C_6H_{14}	498	509	0,17	46			
THF	494	511	0,25	MeOH	482	506	0,004
MeCN	489	508	0,13	$C_{6}H_{14}$	490	508	0,006
35 ⁵⁵				THF	487	508	0,007
DCM	500	510	0,80	MeCN	482	504	0,003
44				47			
MeOH	486	503	0,02	MeOH	504	527	0,04
C_6H_{14}	495	503	0,20	$C_{6}H_{14}$	508	520	0,05
THF	492	506	0,34	THF	508	528	0,07
MeCN	488	502	0,07	MeCN	482	528	0,06
36 ⁶⁵				38 tese			
DMSO	502	517	0,55	MeOH	499	510	0,55
45				C6H14	501	513	0,56
MeOH	487	503	0,03	DCM	502	514	0,75
C_6H_{14}	495	504	0,36	MeCN	498	510	0,66
THF	491	506	0,60	40			
MeCN	485	504	0,12	MeOH	487	503	0,03
37 ⁶⁶				$C_{6}H_{14}$	495	504	0,32
DMF	488	512	0,51	THF	491	508	0,37
42				MeCN	487	504	0,11
MeOH	471	508	0,14	50			
C_6H_{14}	502	513	0,05	MeOH	503	563	0,02
THF	499	513	0,41	C_6H_{14}	507	563	0,04
MeCN	497	510	0,18	THF	532	563	0,03
3267				MeCN	505	562	0,03
MeCN	492	505	0,79				
33							
MeOH	482	507	0,02				
C_6H_{14}	492	512	0,60				
THF	487	509	0,46				
MeCN	482	509	0,50				
39 ⁶⁷							
MeCN	491	504	0,93				
48							
MeOH	461	512	0,004				
C_6H_{14}	497	506	0,14				
THF	465	514	0,08				
MeCN	464	518	0,17				

Tabela 6. Dados fotofísicos dos compostos nitrosilados e alguns materias de partida.

Comp./ Solv	λ(nm)		Φ_{fl}	Comp./ Solv	λ (nm)		Φ_{fl}
	abs	em			abs	em	
14 ⁵				25			
MeOH	496	512	0,002	MeOH	499	513	0,002
C_6H_{14}	500	514	0,47	C_6H_{14}	501	512	0,009
DCM	499	515	0,31	THF	501	511	0,003
MeCN	495	511	0,001	MeCN	498	509	0,001
23				30			
MeOH	498	510	0,03	MeOH	497	571	0,008
C_6H_{14}	502	512	0,18	C_6H_{14}	500	514	0,009
THF	501	518	0,22	THF	497	571	0,001
MeCN	498	511	0,06	MeCN	500	515	0,009
29				27			
MeOH	497	508	0,12	MeOH	529	553	0,13
C_6H_{14}	501	511	0,11	C_6H_{14}	530	556	0,29
THF	499	520	0,23	THF	534	556	0,19
MeCN	497	508	0,13	MeCN	528	559	0,13

Tabela 7. Dados fotofísicos dos azo-BODIPYs e do composto 14.

Teste qualitativo do BODIPY 50 na presença de NaHS.

Inicialmente foi preparado 45 mL de uma solução aquosa de PBS (pH 7,4), utilizando 10 mmol de Na₂HPO₄ e 2 mmol de NaH₂PO₄. Foi adicionado junto a essa solução, 5 mL de DMSO, obtendo-se um volume final de 50 mL de PBS. Uma segunda solução foi preparada, contendo 3,73 mg do BODIPY **50** em 1 mL de DMSO. Posteriormente, 100 uL do BODIPY **50** solubilizado em DMSO foi adicionado a solução de PBS previamente preparada, obtendo-se uma solução de BODIPY com concentração de 20 uM. Posteriormente, foi preparado uma solução aquosa de NaHS, com 28 mg de NaHS em 10 mL de água, obtendo-se uma solução de SO mM. O ensaio de fluorescência foi realizado com o aumento gradativo de 10 em 10 equivalentes da concentração de NaHS sob a solução do BODIPY, até atingir o platô na emissão de fluorescência, que foi observado com 150 equivalente da solução NaHS. Esse ensaio foi utilizado excitação em 480 nm e o comprimento de onda da emissão em 500-800 nm.

6. REFERÊNCIAS

- ¹ LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. 3rd edition. New York, USA: Springer Science+Business Media, 2006.
- ² HAUGLAND, R. P.; KANG, H. C. Chemically reactive dipyrrometheneboron difluoride dyes: Google Patents 1988.
- ³ KASTEN, F. H. Chapter two Introduction to Fluorescent Probes: Properties, History and Applications. In: MASON, W. T. (Ed.). **Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity (Second Edition)**. London: Academic Press, 1999. p.17-39. ISBN 08924473.
- PLOEM, J. S. Chapter one Fluorescence Microscopy. In: MASON, W. T. (Ed.).
 Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity (Second Edition).
 London: Academic Press, 1999. p.3-13. ISBN 08924473.
- ⁵ REZENDE, L. C. D. Síntese, Caracterização e aplicações de fluoróforos derivados do BODIPY. 2016. 41 Tese (Doutorado). Ciências Farmacêuticas Universidade de São Paulo
- ⁶ KOWADA, T.; MAEDA, H.; KIKUCHI, K. BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells. Chemical Society Reviews, v. 44, n. 14, p. 4953-4972, 2015. ISSN 0306-0012. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1039/C5CS00030K >.
- ⁷ LAKSHMI V, S. R., RAVIKANTH M. Functionalized boron-dipyrromethenes and their applications. **Browse Journals,** v. 6, p. 1-24, 2016.
- ⁸ UENO, T.; NAGANO, T. Fluorescent probes for sensing and imaging. **Nat Meth,** v. 8, n. 8, p. 642-645, 2011. ISSN 1548-7091. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.1663</u> >.
- ⁹ TREIBS, A.; KREUZER, F. H. DI- AND TRI-PYRRYLMETHENE COMPLEXES WITH DI-FLUORO BORON. Annalen Der Chemie-Justus Liebig, v. 718, n. DEC, p. 208-&, 1968 1968. ISSN 0075-4617. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1968C332600018 >.
- ¹⁰ HAUGLAND, R. P. J. C., OR), KANG, HEE C. (EUGENE, OR). Chemically reactive dipyrrometheneboron difluoride dyes. United States: Molecular Probes, Inc. (Eugene, OR) 1988.
- ¹¹ BOENS, N.; LEEN, V.; DEHAEN, W. Fluorescent indicators based on BODIPY. **Chemical Society Reviews,** v. 41, n. 3, p. 1130-1172, 2012. ISSN 0306-0012. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/C1CS15132K</u> >.

- ¹² LEE, C.-H.; S. LINDSEY, J. One-flask synthesis of meso-substituted dipyrromethanes and their application in the synthesis of trans-substituted porphyrin building blocks. **Tetrahedron,** v. 50, n. 39, p. 11427-11440, 1994. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402001892826</u> >.
- ¹³ WAGNER, R. W.; LINDSEY, J. S. Boron-dipyrromethene dyes for incorporation in synthetic multi-pigment light-harvesting arrays. **Pure and Applied Chemistry**, v. 68, n. 7, p. 1373-1380, 1996. ISSN (online) 1365-3075, (print) 0033-4545.
- ¹⁴ WANG, D. et al. Carboxyl BODIPY Dyes from Bicarboxylic Anhydrides: One-Pot Preparation, Spectral Properties, Photostability, and Biolabeling. **The Journal of Organic Chemistry,** v. 74, n. 20, p. 7675-7683, 2009. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jo901149y</u> >.
- ¹⁵ KIM, H. et al. Synthesis and spectroscopic properties of a new 4-bora-3a,4a-diaza-sindacene (BODIPY[registered sign]) dye. **Chemical Communications**, n. 18, p. 1889-1890, 1999. ISSN 1359-7345. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/A905739K</u> >.
- ¹⁶ WAN, C.-W. et al. Anthracene–BODIPY Cassettes: Syntheses and Energy Transfer. **Chemistry – A European Journal,** v. 9, n. 18, p. 4430-4441, 2003. ISSN 1521-3765. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/chem.200304754</u> >.
- ¹⁷ WU, L.; BURGESS, K. A new synthesis of symmetric boraindacene (BODIPY) dyes.
 Chemical Communications, n. 40, p. 4933-4935, 2008. ISSN 1359-7345.
 Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/B810503K</u> >.
- ¹⁸ ZHU, S. et al. Functionalization of BODIPY dyes at 2,6-positions through formyl groups. **RSC Advances,** v. 3, n. 14, p. 4793-4800, 2013. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/C3RA22610G</u> >.
- ¹⁹ WORIES, H. J. et al. A novel water-soluble fluorescent probe: Synthesis, luminescence and biological properties of the sodium salt of the 4-sulfonato-3,3',5,5'tetramethyl-2,2'-pyrromethen-1,1'-BF2 complex. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas,** v. 104, n. 11, p. 288-291, 1985. ISSN 0165-0513. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/recl.19851041104</u> >.
- ESNAL, I. et al. Nitro and amino BODIPYS: crucial substituents to modulate their photonic behavior. **RSC Advances,** v. 3, n. 5, p. 1547-1556, 2013. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/C2RA22916A</u> >.

- JIAO, L. et al. Regioselective Stepwise Bromination of Boron Dipyrromethene (BODIPY) Dyes. The Journal of Organic Chemistry, v. 76, n. 24, p. 9988-9996, 2011. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jo201754m</u> >.
- ORTIZ, M. J. et al. Synthesis and functionalization of new polyhalogenated BODIPY dyes. Study of their photophysical properties and singlet oxygen generation. **Tetrahedron,** v. 68, n. 4, p. 1153-1162, 2012. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402011018254</u> >.
- ²³ WANG, H. et al. Functionalization of 3,5,8-Trichlorinated BODIPY Dyes. **The Journal of Organic Chemistry,** v. 79, n. 21, p. 10342-10352, 2014. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jo501969z</u> >.
- RACHFORD, A. A. et al. Boron Dipyrromethene (Bodipy) Phosphorescence Revealed in [Ir(ppy)2(bpy-C=C-Bodipy)]+. Inorganic Chemistry, v. 49, n. 8, p. 3730-3736, 2010. ISSN 0020-1669. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1021/ic901996u >.
- ²⁵ VERBELEN, B. et al. Radical C□H Arylation of the BODIPY Core with Aryldiazonium Salts: Synthesis of Highly Fluorescent Red-Shifted Dyes. Angewandte Chemie International Edition, v. 54, n. 15, p. 4612-4616, 2015. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/anie.201410853</u> >.
- ²⁶ _____. Direct palladium-catalysed C-H arylation of BODIPY dyes at the 3- and 3,5positions. **Chemical Communications,** v. 48, n. 73, p. 9129-9131, 2012. ISSN 1359-7345. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/C2CC34549H</u> >.
- ²⁷ ULRICH, G.; ZIESSEL, R.; HARRIMAN, A. The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed. Angewandte Chemie International Edition, v. 47, n. 7, p. 1184-1201, 2008. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/anie.200702070</u> >.
- ZHANG, S. et al. A BODIPY-based fluorescent dye for mitochondria in living cells, with low cytotoxicity and high photostability. Organic & Biomolecular Chemistry, v. 11, n. 4, p. 555-558, 2013. ISSN 1477-0520. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1039/C2OB26911B >.
- ²⁹ EIKAWA, M.; SAKAGUCHI, S.; ISHII, Y. A New Approach for Oxygenation Using Nitric Oxide under the Influence of N-Hydroxyphthalimide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 13, p. 4676-4679, 1999. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jo9824060</u> >.

- ³⁰ ADDISON, C. C.; LEWIS, J. The chemistry of the nitrosyl group (NO). **Quarterly Reviews, Chemical Society,** v. 9, n. 2, p. 115-149, 1955. ISSN 0009-2681. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/QR9550900115</u> >.
- ³¹ HUGHES, M. N. Relationships between nitric oxide, nitroxyl ion, nitrosonium cation and peroxynitrite. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics,** v. 1411, n. 2–3, p. 263-272, 1999. ISSN 0005-2728. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272899000195</u> >.
- ³² ITOH, T. et al. Reaction of Nitric Oxide with Amines. **The Journal of Organic Chemistry,** v. 62, n. 11, p. 3582-3585, 1997. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jo962101e</u> >.
- ³³ CONNELLY, N. G.; DAVIES, J. D. The nitrosonium ion, NO+, and its versatility in transition metal organometallic synthesis. **Journal of Organometallic Chemistry,** v. 38, n. 2, p. 385-390, 1972. ISSN 0022-328X. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022328X00833410</u> >.
- ³⁴ HEINES, S. V. Peter Griess—Discoverer of diazo compounds. Journal of Chemical Education, v. 35, n. 4, p. 187, 1958. ISSN 0021-9584. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ed035p187</u> >.
- ³⁵ NGUYEN, N. H.; COUGNON, C.; GOHIER, F. Deprotection of Arenediazonium Tetrafluoroborate Ethers with BBr3. **The Journal of Organic Chemistry,** v. 74, n. 10, p. 3955-3957, 2014/08/19 2009. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jo8027906</u> >.
- ³⁶ ZAREI, A. One-pot, efficient, and regioselective syntheses of 1,4-disubstituted 1,2,3triazoles using aryldiazonium silica sulfates in water. **Tetrahedron Letters,** v. 53, n. 38, p. 5176-5179, 2012. ISSN 0040-4039. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403912012658 >.
- ³⁷ TAYLOR, R. H.; FELPIN, F.-X. Suzuki–Miyaura Reactions of Arenediazonium Salts Catalyzed by Pd(0)/C. One-Pot Chemoselective Double Cross-Coupling Reactions†. Organic Letters, v. 9, n. 15, p. 2911-2914, 2014/08/19 2007. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ol0712733</u> >.
- ³⁸ OGER, N. et al. Using Aryl Diazonium Salts in Palladium-Catalyzed Reactions under Safer Conditions. **Organic Process Research & Development,** v. 18, n. 12, p. 1786-1801, 2014. ISSN 1083-6160. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/op500299t</u> >.

- ³⁹ HODGSON, H. H. The Sandmeyer Reaction. Chemical Reviews, v. 40, n. 2, p. 251-277, 2014/08/19 1947. ISSN 0009-2665. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1021/cr60126a003 >.
- ⁴⁰ SIGEEV, A. S. et al. Cu(I)/Cu(II)/TMEDA, new effective available catalyst of sandmeyer reaction. Russian Journal of Organic Chemistry, v. 48, n. 8, p. 1055-1058, 2012. ISSN 1070-4280. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1134/S1070428012080040 >.
- ⁴¹ CRESSWELL, A. J. et al. Beyond the Balz–Schiemann Reaction: The Utility of Tetrafluoroborates and Boron Trifluoride as Nucleophilic Fluoride Sources. Chemical Reviews, v. 115, n. 2, p. 566-611, 2015/01/28 2015. ISSN 0009-2665. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/cr5001805</u> >.
- ⁴² CALLONNEC, F. O. L.; FOUQUET, E.; FELPIN, F. O.-X. Unprecedented Substoichiometric Use of Hazardous Aryl Diazonium Salts in the Heck-Matsuda Reaction via a Double Catalytic Cycle. Organic Letters, v. 13, n. 10, p. 2646-2649, 2014/08/19 2011. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ol200752x</u> >.
- ⁴³ HUANG, Y. M. Synthesis, Photoisomerization and Thermo-Optic Property of Azo Optically Active Polymer. **Materials Science Forum**, v. 663-665, p. 41-44, 2010.
- ⁴⁴ MERINO, E. Synthesis of azobenzenes: the coloured pieces of molecular materials. **Chemical Society Reviews,** v. 40, n. 7, p. 3835-3853, 2011. ISSN 0306-0012. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1039/C0CS00183J >.
- ⁴⁵ SATAM, M. A.; RAUT, R. K.; SEKAR, N. Fluorescent azo disperse dyes from 3-(1,3-benzothiazol-2-yl)naphthalen-2-ol and comparison with 2-naphthol analogs. Dyes and Pigments, v. 96, n. 1, p. 92-103, 2013. ISSN 0143-7208. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143720812002136 >.
- ⁴⁶ BAFANA, A.; DEVI, S. S.; CHAKRABARTI, T. Azo dyes: past, present and the future. Environmental Reviews, v. 19, n. NA, p. 350-371, 2016/01/18 2011. ISSN 1181-8700. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1139/a11-018</u> >.
- ⁴⁷ CUNHA DIAS DE REZENDE, L. et al. Synthesis, Photophysical Properties and Solvatochromism of Meso-Substituted Tetramethyl BODIPY Dyes. Journal of Fluorescence, v. 24, n. 1, p. 257-266, 2014. ISSN 1053-0509. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1007/s10895-013-1293-8</u> >.
- ⁴⁸ MALATESTI, N. et al. Isothiocyanato Boron Dipyrromethenes—The First BODIPY Analogues of Fluorescein Isothiocyanate. **Photochemistry and Photobiology**, v. 82,

n. 3, p. 746-749, 2006. ISSN 1751-1097. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1562/2005-01-10-RA-769</u> >.

- ⁴⁹ SHIE, J.-J. et al. An Azido-BODIPY Probe for Glycosylation: Initiation of Strong Fluorescence upon Triazole Formation. Journal of the American Chemical Society, v. 136, n. 28, p. 9953-9961, 2014/07/16 2014. ISSN 0002-7863. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ja5010174</u> >.
- ⁵⁰ KLEIN, J. H. et al. Stepwise versus pseudo-concerted two-electron-transfer in a triarylamine-iridium dipyrrin-naphthalene diimide triad. n. 1463-9084 (Electronic),
- ⁵¹ HUBBARD, A.; OKAZAKI, T.; LAALI, K. K. Halo- and Azidodediazoniation of Arenediazonium Tetrafluoroborates with Trimethylsilyl Halides and Trimethylsilyl Azide and Sandmeyer-Type Bromodediazoniation with Cu(I)Br in [BMIM][PF6] Ionic Liquid§. **The Journal of Organic Chemistry,** v. 73, n. 1, p. 316-319, 2008/01/01 2008. ISSN 0022-3263. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1021/jo701937e >.
- ⁵² DESCALZO, A. B. et al. Phenanthrene-Fused Boron–Dipyrromethenes as Bright Long-Wavelength Fluorophores. **Organic Letters,** v. 10, n. 8, p. 1581-1584, 2008. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ol800271e</u> >.
- ⁵³ NEPOMNYASHCHII, A. B. et al. Synthesis, Photophysics, Electrochemistry and Electrogenerated Chemiluminescence of PEG-Modified BODIPY Dyes in Organic and Aqueous Solutions. **The Journal of Physical Chemistry C,** v. 117, n. 11, p. 5599-5609, 2013. ISSN 1932-7447. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jp312166w</u> >.
- ⁵⁴ WANG, M. et al. Story of an Age-Old Reagent: An Electrophilic Chlorination of Arenes and Heterocycles by 1-Chloro-1,2-benziodoxol-3-one. Organic Letters, v. 18, n. 9, p. 1976-1979, 2016. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00547</u> >.
- ⁵⁵ DONURU, V. R. et al. Near-infrared emissive BODIPY polymeric and copolymeric dyes. **Polymer,** v. 51, n. 23, p. 5359-5368, 2010. ISSN 0032-3861. Disponível em: < <u>http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386110007974</u> >.
- ⁵⁶ ALAMIRY, M. A. H. et al. The fluorine effect: photophysical properties of borondipyrromethene (bodipy) dyes appended at the meso position with fluorinated aryl groups. **RSC Advances**, v. 2, n. 11, p. 4944-4950, 2012. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1039/C2RA20219K</u> >.
- ⁵⁷ HALL, M. J. et al. A Modular Synthesis of Unsymmetrical Tetraarylazadipyrromethenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 14, p.

5571-5578, 2005. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/jo050696k</u> >.

- ⁵⁸ RENAULT, K.; SABOT, C.; RENARD, P.-Y. Fast-Responsive Nitroso-Based Turn-On Probe for Hydrogen Sulfide. European Journal of Organic Chemistry, v. 2015, n. 36, p. 7992-7996, 2015. ISSN 1099-0690. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201501140</u> >.
- ⁵⁹ BUTLER, R. N. Diazotization of heterocyclic primary amines. **Chemical Reviews,** v. 75, n. 2, p. 241-257, 2014/08/19 1975. ISSN 0009-2665. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/cr60294a004</u> >.
- ⁶⁰ OKANO, M.; OGATA, Y. Kinetics of the Diazotization of Anilines. Journal of the American Chemical Society, v. 75, n. 21, p. 5175-5177, 1953. ISSN 0002-7863. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ja01117a007</u> >.
- ⁶¹ SHENG, M.; FRURIP, D.; GORMAN, D. Reactive chemical hazards of diazonium salts. **Journal of Loss Prevention in the Process Industries,** v. 38, p. 114-118, 2015. ISSN 0950-4230. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950423015300292 >.
- ⁶² ROGLANS, A.; PLA-QUINTANA, A.; MORENO-MAÑAS, M. Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. Chemical Reviews, v. 106, n. 11, p. 4622-4643, 2006. ISSN 0009-2665. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/cr0509861</u> >.
- ⁶³ BOENS, N.; VERBELEN, B.; DEHAEN, W. Postfunctionalization of the BODIPY Core: Synthesis and Spectroscopy. **European Journal of Organic Chemistry,** v. 2015, n. 30, p. 6577-6595, 2015. ISSN 1099-0690. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201500682</u> >.
- ⁶⁴ MERINO, E. Synthesis of azobenzenes: the coloured pieces of molecular materials. n. 1460-4744 (Electronic),
- ⁶⁵ VÁZQUEZ-ROMERO, A. et al. Multicomponent Reactions for de Novo Synthesis of BODIPY Probes: In Vivo Imaging of Phagocytic Macrophages. Journal of the American Chemical Society, v. 135, n. 43, p. 16018-16021, 2013. ISSN 0002-7863. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1021/ja408093p</u> >.
- ⁶⁶ KONDO, M. et al. Coordinatively Immobilized Monolayers on Porous Coordination Polymer Crystals. **Angewandte Chemie International Edition,** v. 49, n. 31, p. 5327-5330, 2010. ISSN 1521-3773. Disponível em: < http://dx.doi.org/10.1002/anie.201001063 >.

⁶⁷ HUYNH, A. M. et al. Monofluorination and Trifluoromethylation of BODIPY Dyes for Prolonged Single-Molecule Detection. ChemPhysChem, v. 17, n. 3, p. 433-442, 2016. ISSN 1439-7641. Disponível em: < <u>http://dx.doi.org/10.1002/cphc.201500869</u>
 >.

7. ANEXOS





ANEXO. 2. Espectrometria de massas ESI-MS do composto 13.





ANEXO. 3. RMN de 1 H (400 MHz, CDCl₃) do composto 14.

ANEXO. 4. RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd₆) do composto 15.





ANEXO. 5. RMN de 13 C (101 MHz, DMSOd₆) do composto **15**.

ANEXO. 6. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSOd₆) DEPT do composto **15**.





ANEXO. 7. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **16**.

ANEXO. 8. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **19**.





ANEXO. 9. RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd₆) do composto **20**.

ANEXO. 10. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSOd₆) do composto 20.





ANEXO. 11. RMN de ¹³C DEPT (101 MHz, DMSOd₆) do composto 20.

ANEXO. 12. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 20.





ANEXO. 13. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 24.

ANEXO. 14. . Espectro de RMN de 1 H (500 MHz, DMDOd₆) do composto 23.





ANEXO. 15. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMDOd₆) do composto 25.

ANEXO. 16. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 25.





ANEXO. 17. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd₆) do composto 26.

ANEXO. 18. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) do composto **24** da entrada 4 da tabela 1.





ANEXO. 19. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSOd₆) do composto **24** da 5 entrada da tabela 2.

ANEXO. 20, Espestro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 27.





ANEXO. 21. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 27.

ANEXO. 22. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd₆) do composto 28.





ANEXO. 23. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 23.







ANEXO. 25. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 23.

ANEXO. 26. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 25.





ANEXO. 27. RMN de 13 C (75 MHz, CDCl₃) do composto 25.







ANEXO. 29. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 30.

ANEXO. 30. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 30.





ANEXO. 31. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **31**.

ANEXO. 32. RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **31**.





ANEXO. 33. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 31.

ANEXO. 34. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 33.





ANEXO. 35. RMN de ¹³C MHz, CDCl₃) do composto **33**.

ANEXO. 36. RMN de ¹H (500 MHz, DMSOd₆) do composto 37.





ANEXO. 37. RMN de 1H (400 MHz, DMSOd6) do composto 40.

ANEXO. 38. Espectro de RMN de 13C (101 MHz, DMDOd6) do composto 40.




ANEXO. 39. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 30.

ANEXO. 40. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 41.





ANEXO. 41. RMN de ¹H (300 MHz, DMSOd₆) do composto 42.

ANEXO. 42. Espectrometria de massas ESI - MS do composto 42.





ANEXO. 43. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 43.

ANEXO. 44. RMN de ¹H 75 MHz, CDCl₃) do composto 43.





ANEXO. 45. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 43.

ANEXO. 46. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 44.





ANEXO. 47. RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 44.

ANEXO. 48. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 44.





ANEXO. 49. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 45.

ANEXO. 50. RMN de ¹³C 75 MHz, CDCl₃) do composto 45.





ANEXO. 51. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 45.

ANEXO. 52. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) do composto 46.







ANEXO. 54. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSOd₆) do composto 47.





ANEXO. 55. RMN de ¹³C (101 MHz, DMSOd₆) do composto 47.

ANEXO. 56. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 46.





ANEXO. 57. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 47.

ANEXO. 58. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 48.





ANEXO. 59. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 48.

ANEXO. 60. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ do composto 50.





ANEXO. 61. RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **50.**







ANEXO. 63. Espectrometria de massas HRMS-ESI para o composto 48.

ANEXO. 64. Massas de baixa resolução composto 22.





ANEXO. 65 Mapa de contornos HMBC (¹H - ¹³C) obtido em DMSOd₆ a 500 MHz para o composto 48.