

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

RODRIGO BRITO DE MELLO

Síntese e reatividade de fluoróforos do tipo BODIPY

Ribeirão Preto
2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

RODRIGO BRITO DE MELLO

Síntese e reatividade de fluoróforos do tipo BODIPY

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos naturais e sintéticos

Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Ribeirão Preto
2021

MELLO, R.B.

Síntese e reatividade de fluoróforos do tipo BODIPY

Espaço de **2,5 cm**
reservado para
etiqueta de
localização da
biblioteca

DOUTORADO
FCFRPUSP
2021

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.

Mello, Rodrigo Brito

Síntese e reatividade de fluoróforos do tipo BODIPY, 2021.
108 p.: il.;30cm.

Tese de Doutorado, 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. Fluorescência. 3. Fusão de ciclos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: Rodrigo Brito de Mello

Título do trabalho: Síntese e reatividade de fluoróforos do tipo BODIPY

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos naturais e sintéticos.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

(Dedico à todas as circunstâncias negativas, pessoas e fantasmas que se puseram a minha frente)

A meus pais. Eles deram seu melhor.
Às minhas irmãs, companheiras de jornada.
Ao Prof. Flavio Emery, que me apoiou, quando nem mesmo eu o teria feito.
Aos amigos que fiz no laboratório QHETEM.
A minha namorada, quem esteve comigo nos momentos mais difíceis e me deu
forças e propósito para seguir.

Agradecimento

Nós criamos os Deuses para poder imita-los.

Marcelo Gleiser

Epígrafe

RESUMO

MELLO, R.B. **Síntese e reatividade de fluoróforos do tipo BODIPY**. 2021. 108 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Sondas químicas apresentam cada vez mais importância e destaque na comunidade científica por possibilitarem a elucidação de sistemas químicos e biológicos. Dentre as sondas químicas, as baseadas no núcleo BODIPY são consideradas uma das mais importantes e versáteis. A busca por sondas cada vez mais adequadas a cada tipo de analito impulsiona pesquisas na área. Nesta busca, uma das principais modificações estruturais é a extensão de conjugação, que tende a diminuir a energia necessária para excitação da sonda e aumento de brilho, barateando custos dos equipamentos de detecção e minimizando danos às células, quando utilizada em experimentos in vivo. Dentre os diversos tipos de extensão de conjugação, a fusão de anéis ao núcleo BODIPY se mostra especialmente eficiente na obtenção de derivados com características fotofísicas mais adequadas para a utilização dessas sondas nos seus diversos papéis. A tese mostra a síntese e otimização de produção de uma nova sonda do tipo BODIPY fundida ao heterocíclico quinolina e produção de uma biblioteca de derivados. É constatado que a fusão causa aumento do brilho e energia de excitação / emissão. Ao estender a conjugação do novo núcleo o brilho e a energia de excitação / emissão diminuem, contudo, ao se inserir grupos retiradores de elétrons ao fragmento adicionado, o brilho volta a aumentar sem aumentar a energia de absorção emissão.

Palavras-chave: 1. BODIPY. 2. Fluorescência. 3. Quinolino-BODIPY.

ABSTRACT

Mello, R.B. **Synthesis and reactivity of BODIPY fluorophores**. 2021. 108f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Chemical probes are of increasing importance and prominence in the scientific community as they enable the elucidation of chemical and biological systems. Among the chemical probes, those based on the BODIPY nucleus are considered one of the most important and versatile. The search for more and more suitable probes for each type of analyte stimulates research in the area. In this search, one of the main structural modifications is the extension of conjugation, which tends to decrease the energy required for excitation of the probe and increase brightness, making detection equipment cheaper and minimizing damage to cells, when used in in vivo experiments. Among the various types of conjugation extension, the fusion of rings to the BODIPY nucleus is especially efficient in obtaining derivatives with photophysical characteristics more suitable for the use of these probes in their different roles. The thesis shows the synthesis and production optimization of a new probe of the BODIPY type fused to the heterocyclic quinoline and production of a library of derivatives. It is verified that the fusion causes an increase in brightness and in the excitation and emission energy. Extending the conjugation of the new nucleus, brightness and the excitation / emission energy reduces, however, inserting electron withdrawing groups to the added fragment, the brightness increases again, without increasing the energy of absorption / emission.

Keywords: 1. BODIPY. 2. Fluorescence. 3. Fusion of cycles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	01
Figura 2	02
Figura 3	04
Figura 4	05
Figura 5	06
Figura 6	26
Figura 7	28
Figura 8	29
Figura 9	30
Figura 10	31
Figura 11	33
Figura 12	34
Figura 13	35
Figura 14	36
Figura 15	37
Figura 16	38
Figura 17	39
Figura 18	40
Figura 19	42
Figura 20	44
Figura 21	45
Figura 22	55
Figura 23	55
Figura 24	56
Figura 25	57
Figura 26	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	26
Tabela 2	28
Tabela 3	31
Tabela 4	34
Tabela 5	35
Tabela 6	36
Tabela 7	37
Tabela 8	37
Tabela 9	39
Tabela 10	40
Tabela 11	42
Tabela 12	44
Tabela 13	45
Tabela 14	50
Tabela 15	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	3
Esquema 2	7
Esquema 3	8
Esquema 4	9
Esquema 5	9
Esquema 6	10
Esquema 7	11
Esquema 8	12
Esquema 9	12
Esquema 10	13
Esquema 11	14
Esquema 12	15
Esquema 13	15
Esquema 14	16
Esquema 15	17
Esquema 16	17
Esquema 17	18
Esquema 18	19
Esquema 19	20
Esquema 20	21
Esquema 21	22
Esquema 22	23
Esquema 23	49
Esquema 24	49
Esquema 25	50
Esquema 26	52
Esquema 27	52
Esquema 28	53
Esquema 29	54

LISTA DE ABREVIATURAS

BODIPY - 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno

NIR – Near infra-red – faixa de comprimento de onda próxima ao infravermelho.

RMN – Ressonância magnética nuclear.

EMAR (IES) - Espectrometria de massas de alta resolução com ionização por eletrospray.

CCD – cromatografia em camada delgada.

t.a. – temperatura ambiente.

DMA – dimetilacetamida.

p-DCB – *p*-diclorobenzeno.

DMF – dimetilformamida.

DMSO – dimetilsulfóxido.

Atm – atmosfera.

Fc – ferroceno.

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de figuras	iii
Lista de tabelas	iv
Lista de esquemas	v
Lista de abreviaturas	vi
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	47
3. MATERIAIS E MÉTODOS	48
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5. CONCLUSÕES	60
6. EXPERIMENTAL	61
6. REFERÊNCIAS.....	73
ANEXO(S).....	80

INTRODUÇÃO

SONDAS FLUORESCENTES: O NÚCLEO BODIPY.

A estrutura molecular típica de um indicador fluorescente é constituída por um fragmento de reconhecimento de analito, denominado na literatura como grupo quelante, sítio de coordenação, receptor ou ligante, ligado a um fragmento fluorescente que traduz a ligação entre o grupo quelante e o analito em emissão ou modificação ou até mesmo a extinção da fluorescência previamente emitida (BOENS; LEEN; DEHAEN, 2012).

Podem ser encontrados na literatura diversos tipos de pequenas moléculas utilizadas experimentalmente como indicadores fluorescentes (figura 1), como as sondas biarsênicas (ZHANG; CAMPBELL; TING *et al*, 2002), sondas baseadas no núcleo BODIPY, antraceno, cumarínico, rodamina, fluoresceína, cianina entre outras (CHAN; DODANI; CHANG, 2012).

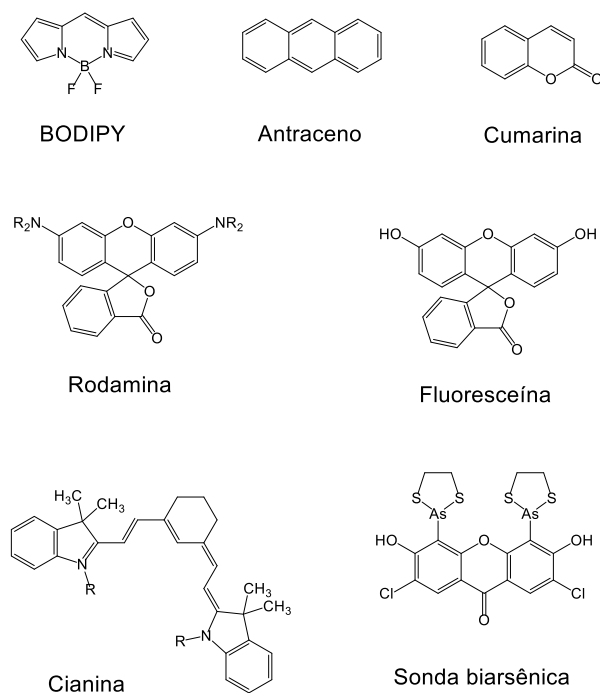


Figura 1: Pequenas moléculas utilizadas como indicadores fluorescentes.

No entanto, nenhuma das classes de fluoróforos de pequenas moléculas satisfaz completamente os requerimentos que se esperam de uma “sonda perfeita”. Ao planejar o uso de sondas fluorescentes empregadas no imageamento de células vivas, sondas carregadas negativamente, caso típico da fluoresceína, possui baixíssima permeabilidade pelas membranas celulares. Ao contrário da fluoresceína, a rodamina é uma sonda catiônica, e consegue permear as membranas celulares facilmente e acessar o interior das células, contudo, sua característica hidrofóbica tende a fazer com que ela se concentre nas mitocôndrias e a se ligar não especificamente à proteínas e lipídeos (JOHNSON; WALSH; CHEN, 1980). Quando alvo do estudo são tecidos, fluoróforos baseados em cianinas se apresentam como uma alternativa viável por trabalharem com faixas de comprimento de onda do infravermelho próximo (*near infra-red* - NIR). Esse tipo de onda eletromagnética pode penetrar nos tecidos sem causar danos ou causar espalhamento da luz (ESCOBEDO; RUSIN; LIM; *et al*, 2010). Contudo, cianinas apresentam baixa fotoestabilidade, comparado com sondas do tipo rodamina. Em comparação aos outros grupos, os corantes baseados no núcleo BODIPY atrai muitos estudos devido sua relativa alta fotoestabilidade, carga total neutra, alto rendimento quântico, e estreitos espectros de absorção e emissão (figura 2). (KOWADA; MAEDAB; KIKUCHI, 2015), (LOUDET; BURGESS, 2007), (ULRICH; ZIESSEL; HARRIMAN, 2008), (LU; MACK; YANGA; *et al*, 2014), (Ni; Wu, 2014).

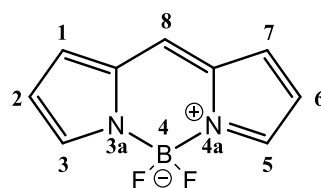
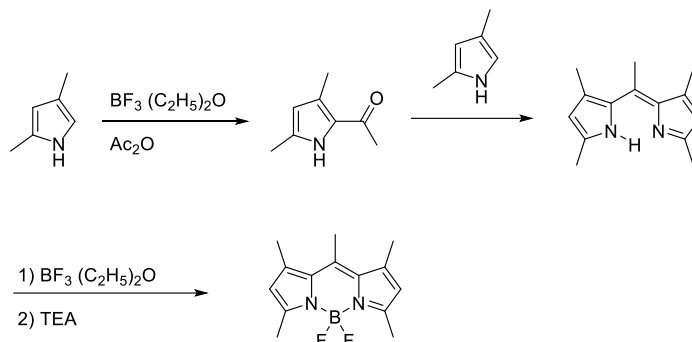


Figura 2: Fórmula estrutural do núcleo BODIPY. As posições 3 e 5 são denominadas, na literatura, como posições α , posições 2 e 6, posições β e posição 8 posição meso.

Embora o primeiro exemplo desse grupo tenha sido reportado em 1968 por Treibs e Kreuser (TREIBS; KREUZER, 1968) (esquema 1), fluoróforos do tipo BODIPY só começaram a ser utilizados na última década do século vinte,

ganhando popularidade desde então, atraindo pesquisadores e elevando, assim, o número de publicações e patentes relacionadas ao composto.



Esquema 1: Primeira síntese do Núcleo BODIPY demonstrada por Treibs e Kreuser em 1968.

Sondas baseadas no núcleo BODIPY apresentam diversas características que justificam sua ampla utilização. Como exemplo, BODIPYs apresentam boa estabilidade frente à luz e outros componentes químicos, alto coeficiente de absorção molar e rendimento quântico, bandas de emissão estreitas e de alta intensidade, boa solubilidade, resistência à auto-agregação em solução. Contudo, BODIPY's tradicionais possuem dois pontos negativos, a sua faixa de absorção e emissão abaixo de 600 nm, portanto, fora da faixa de infravermelho próximo (700-2000 nm) e sua hidrofobicidade (KOWADA; MAEDAB; KIKUCHI, 2015) (FAN; LU; YU *et al*, 2019) (HE, 2014).

A faixa de infravermelho próximo é a faixa ideal para estudos em tecidos vivos pois consegue penetrar mais profundamente nos tecidos sem causar danos e ainda evitar a interferência da fluorescência das próprias estruturas da amostra biológica. Ondas eletromagnéticas de comprimentos de onda menores podem ionizar estruturas celulares, destruindo a amostra. (PIATKEVICH; SUBACHA; VERKHUSHA, 2013) (CHERNOV; REDCHUK; OMELINA *et al*, 2017) (GUO; PARK; YOON *et al*, 2014) (XIANG; CHENG; MA *et al*, 2013) (BOENS; LEEN; DEHAEN; WANG *et al.*, 2012).

Contudo, sondas baseadas no núcleo BODIPY são versáteis o suficiente para que suas propriedades espectroscópicas e fotofísicas possam ser manipuladas com o objetivo de modificar a faixa de absorção e fluorescência da sonda para o NIR, através de funcionalizações em reações pós-sintéticas ou até mesmo através da síntese de análogos previamente modificados.

BODIPY'S COM NÚCLEO FUNDIDO

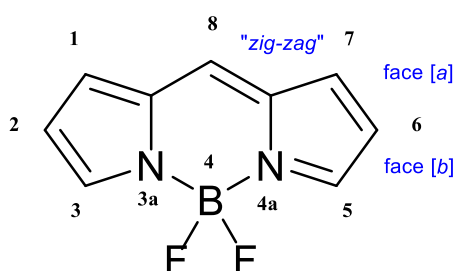
Como mencionado anteriormente, propriedades do BODIPY como absorção, comprimento de onda de emissão e absorção e hidrofobicidade podem ser alteradas através de modificações estruturais. O aumento do comprimento de onda de absorção e emissão, denominado como desvio para o vermelho (Red-shift) na literatura, foram alcançados através de substituição de grupos conjugados nas posições 2/6, 3/5 e posição 8, fusão de anéis à porção pirrólica do núcleo BODIPY e a substituição do carbono da posição meso por um átomo de nitrogênio para a formação do aza-BODIPY (Liu; Ma; She *et al.*, 2019) (figura 3).

Substituições no anel

Posição 8
PEG, -CONH, -COOH

Posições 3,5
PEG, ArCHO

Posições 2,6
Alil, Ar, SO₃Na



Alterações do anel

Fusão de ciclos aromáticos na porção pirról

Face [b], face [a],
porção "zig-zag"

Aza-BODIPY

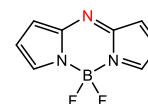


Figura 3: Principais modificações do núcleo BODIPY.

Modificações na posição 8 tendem a ter pouco impacto nos comprimentos de onda de absorção e emissão e é mais utilizada para melhorar o perfil de

hidrosolubilidade do núcleo. Substituição de grupos conjugados às posições 2/6 conferem ao BODIPY resultante um aumento no brilho da sonda e algum desvio para o vermelho (*red-shift*, desvio batocrômico, ou aumento do comprimento de onda de absorção e emissão), contudo, esse desvio não se mostra tão satisfatório quanto inserções de grupos conjugados nas posições 3/5 (LIU; MA; SHE *et al.*, 2019). Apesar da substituição de grupos conjugados produzirem derivados com desvio para o vermelho significativo, em algum grau, a rotação da ligação que liga o grupo conjugado ao núcleo principal limita o desvio e o aumento de brilho (LIU; MA; SHE *et al.*, 2019), uma vez que decaimento do estado excitado não radiativo da sonda aumenta. Com a finalidade de contornar esse limite, estratégias de extensão de sistema π conjugado por fusão de anéis se mostra especialmente eficiente por conferir rigidez à sonda, impedindo a rotação da porção inserida. (BOENS; LEEN; DEHAEN; WANG *et al.*, 2012).

São encontrados na literatura quatro tipos diferentes de fusão, denominadas como fusão [a], fusão [b], fusão da porção "zig-zag" e a fusão envolvendo o átomo de boro (figura 4).

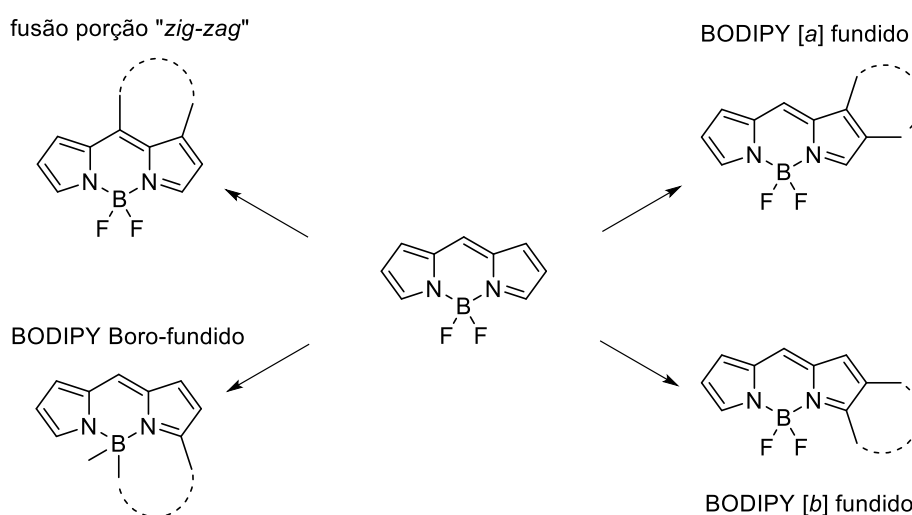


Figura 4: Tipos de fusão de anéis aplicados ao núcleo BODIPY.

Existem diversas estratégias para a fusão de ciclos e heterociclos à núcleos BODIPY. Tais estratégias, bem como as modificações produzidas pelas fusões

são listadas e discutidas no próximo tópico e estão organizadas por tipos de reação.

ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS DE FUSÃO DE CICLOS E HETEROCICLOS AO NÚCLEO BORODIPIRROMETENO.

Na última década, diversas técnicas foram empregadas com o objetivo de produzir núcleos do tipo BODIPY fundidos a ciclos e heterociclos. As abordagens para a obtenção desses se dividem em dois grandes grupos:

1. Previamente à síntese de BODIPY – síntese do fluoróforo a partir de pirróis fundidos a outros anéis;
2. Posterior à síntese do BODIPY – estratégia de ciclização direta nas diferentes faces do núcleo borodipirrometeno (figura 5).

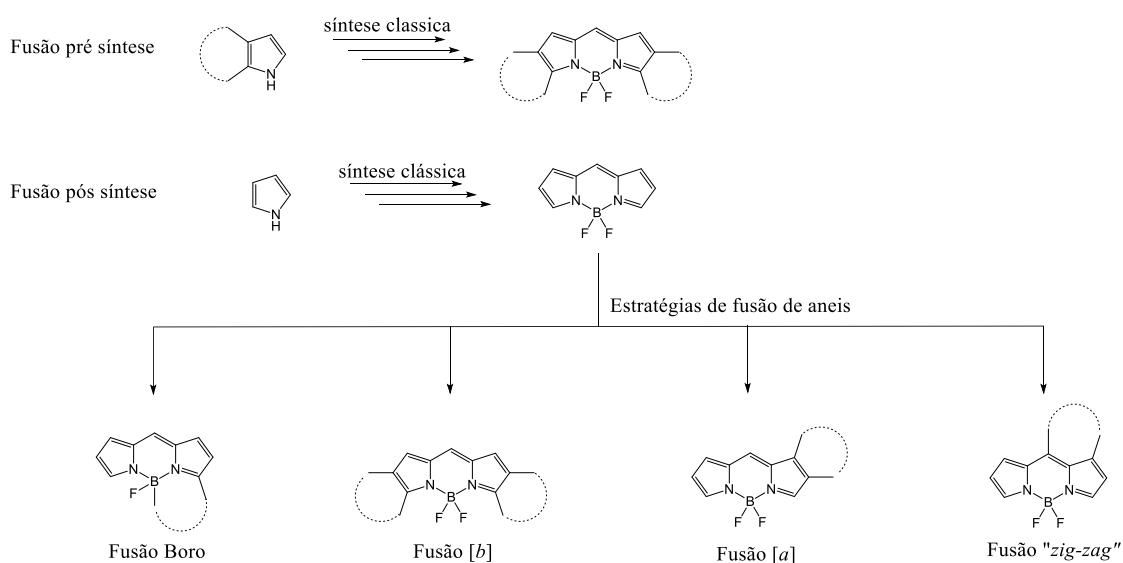
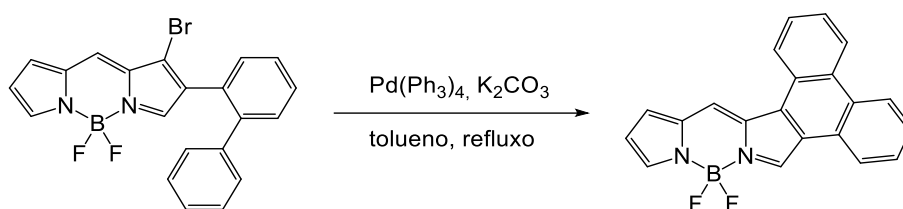


Figura 5: Estratégias de fusão de anéis ao núcleo BODIPY.

Nesta revisão, será discutida esta segunda abordagem, descrevendo os impactos desta estratégia de ampliação do espaço químico de BODIPY's sobre as características fotofísicas.

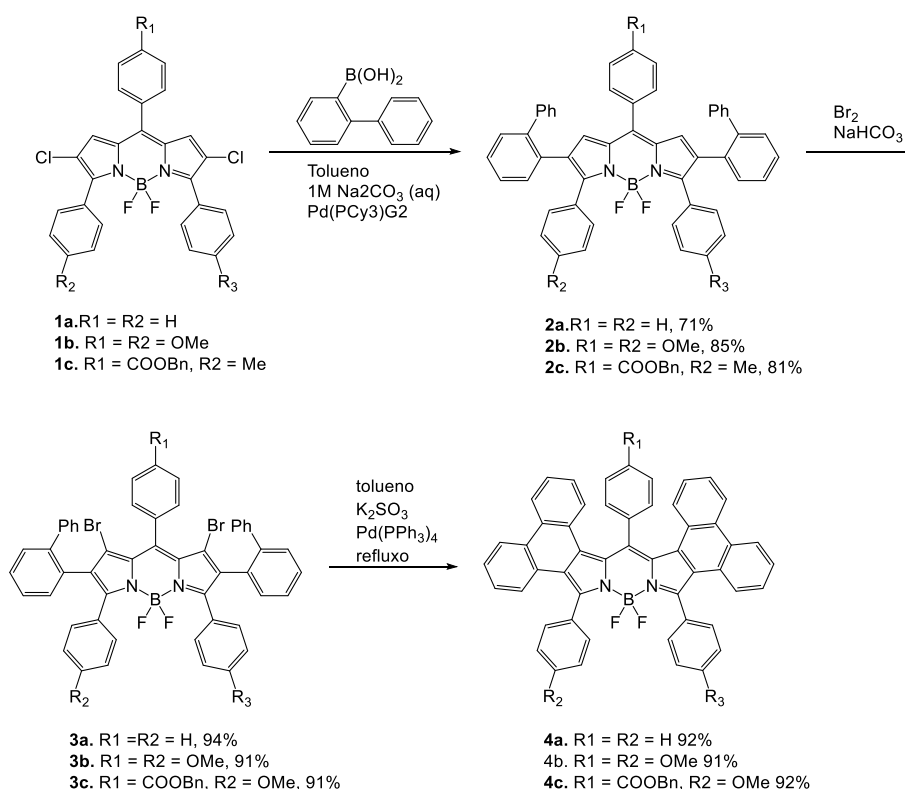
CICLIZAÇÕES VIA ACOPLAMENTO CRUZADO

Dentre as estratégias de ciclização, as mais comumente encontradas na literatura são as ciclizações via acoplamento cruzado, utilizando diversos catalisadores, mas, principalmente aqueles de paládio. Essas reações, geralmente, são mais brandas, não requerendo o uso de bases fortes e nem temperaturas extremas. As reações tendem a serem rápidas, em torno de duas horas, e os rendimentos costumam variar entre 60-90%, dependendo das características eletrônicas dos substituintes ligados ao núcleo principal. O esquema 2 apresenta as condições gerais usualmente encontradas para as reações de ciclização. Nestes casos, o núcleo borodipirrometeno previamente halogenado em posição vicinal a grupo arila, reage via ciclização intramolecular para gerar a fusão na face [a] do núcleo BODIPY a núcleo fenantreno.



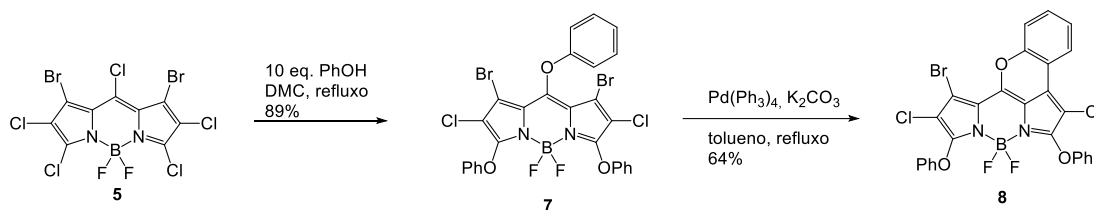
Esquema 2: Representação do procedimento geral das ciclizações produzidas através de acoplamento catalisado por paládio.

Em 2017, Zhao e colaboradores usaram abordagem semelhante em BODIPY's meso-substituídos para sintetizar BODIPY's fundidos a núcleos fenantrênicos. Neste caso específico, produziu sistemas simétricos e assimétricos, fundidos ao núcleo fenantreno, em presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, em altos rendimentos (91-92%) (Esquema 3) (ZHAO; XUAN; ZHOU *et al.*, 2017).



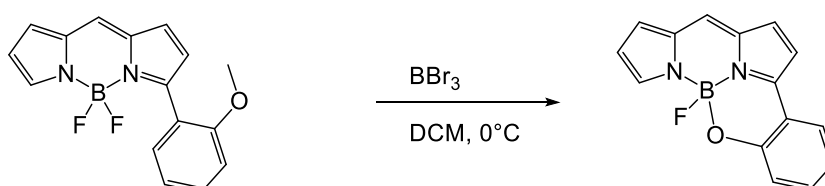
Esquema 3: Síntese dos BODIPYs [a] fenantreno fundidos **4a-c**.

Ainda em 2017, o grupo de Zhao fez o tratamento do BODIPY **5** com fenol em presença de carbonato de potássio produzindo o derivado trissubstituído **7** (ZHAO; XUAN; FRONCZEK *et al.*, 2017). A ciclização intramolecular catalisada por Pd (0) do BODIPY **7** produziu o BODIPY aril fundido **8** em 64% de rendimento, como mostrado no esquema 4. Esta reação apresenta a heterociclização rumo à fusão envolvendo a face “zig-zag”, explorando a reatividade da posição C-1 do núcleo borodipirrometeno, pouco explorada na literatura. A fusão entre o núcleo borodipirrometeno e o núcleo cromeno é um exemplo de restrição conformacional que leva a mudanças fotofísicas importantes em BODIPYs. Via de regra, restrições conformacionais levam a um aumento do brilho da sonda, uma vez que dificulta o decaimento não radiativo, restando a emissão de fótons, via radiativa, como principal via de decaimento.



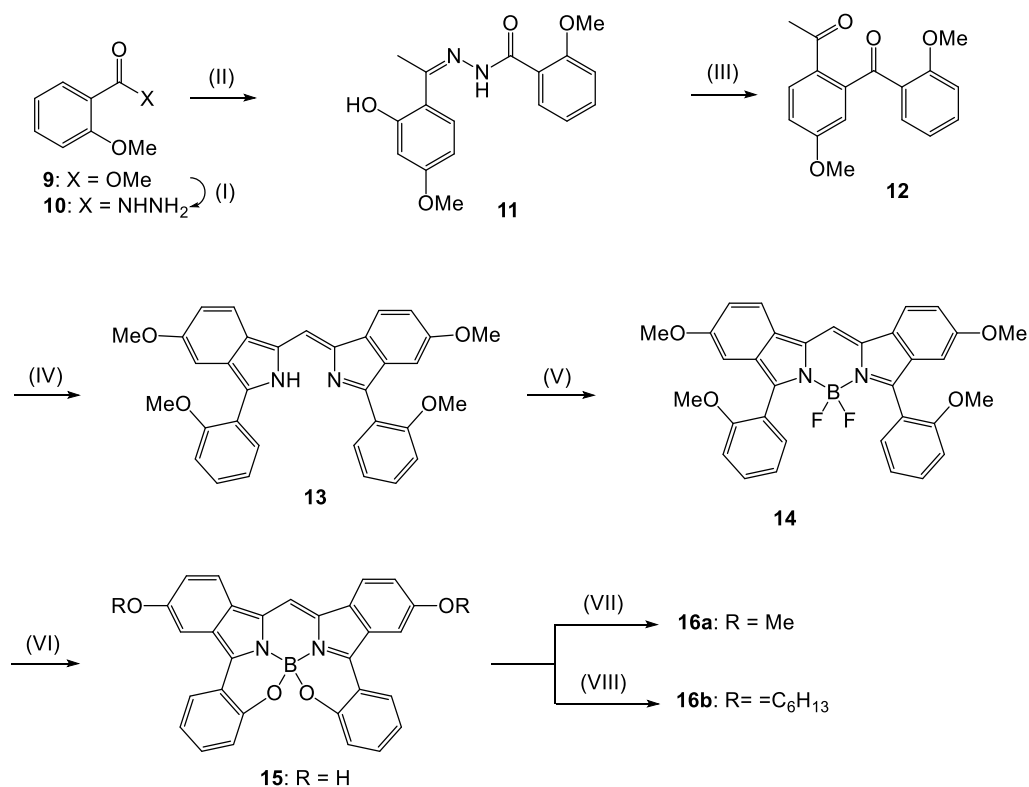
Esquema 4: ciclização intramolecular catalisada por Pd(0) do BODIPY 5.

Uma segunda estratégia utilizada para a obtenção de derivados BODIPY com ciclos aromáticos fundidos envolve a desalquilação de grupos alcoxi em grupo aril na posição α do núcleo borodipirrometeno, seguido de heterociclização, em processo mediado por BBr_3 . A ciclização requer que o grupo a ser desalquilado esteja *orto* à ligação do aril ao borodipirrometeno. Nestes casos, a ciclização envolve a ligação do oxigênio do fenolato ao átomo de boro do BODIPY, com eliminação de flúor formando fuso boro. Os rendimentos ficam em torno de 60% com a formação de diversos subprodutos. (Esquema 5).



Esquema 5: Procedimento geral de formação de heterocíclico utilizando BBr_3 .

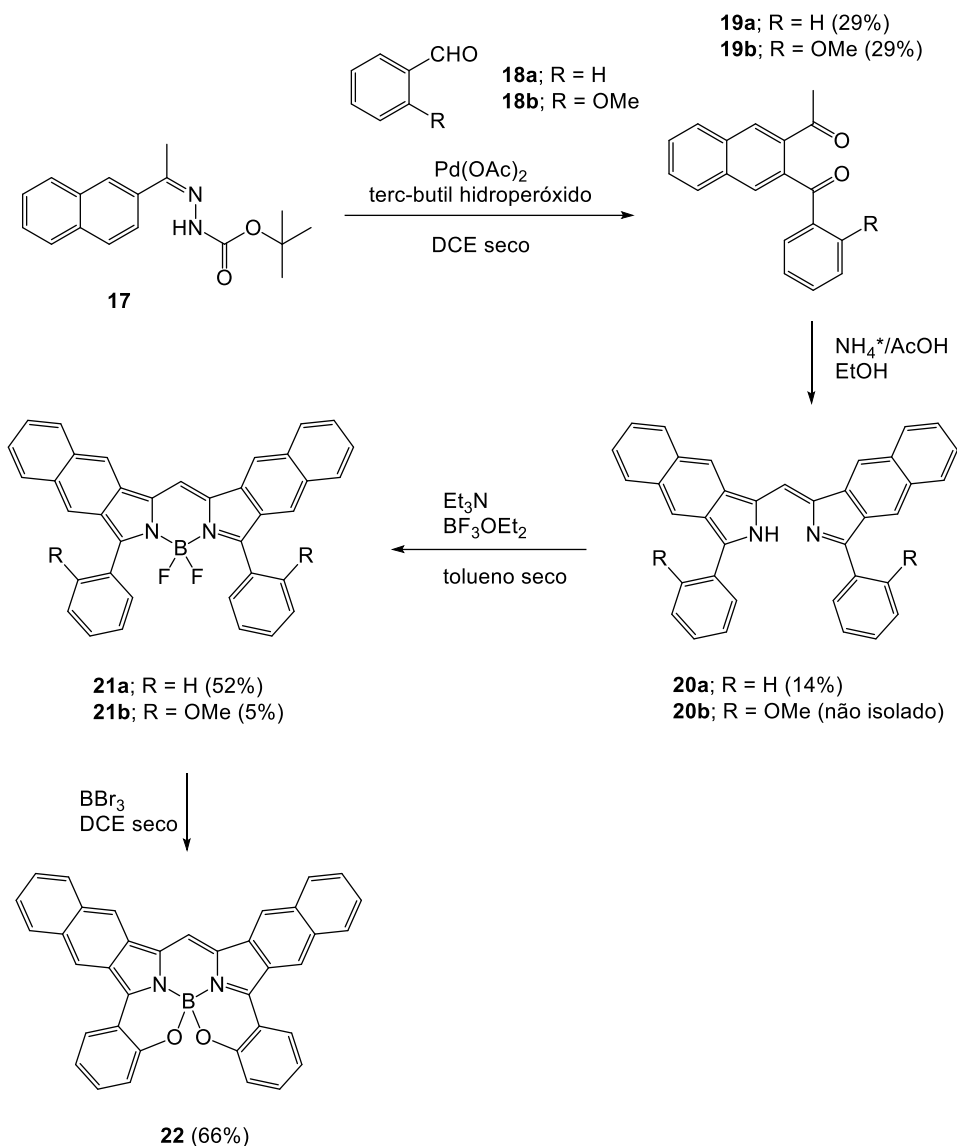
Um exemplo da utilização dessa estratégia foi realizado por Kubo e colaboradores em 2010 (KUBO; MINOWA; SHODA; TAKESHITA, 2010). A rota sintética para o derivado ciclizado **16** é mostrada no esquema 6. A demetilação de **14** usando BBr_3 possibilitou a ciclização espontânea para produzir benzo[1,2,3]oxazaborinina **15**. Subsequente alquilação e arilação de **15**, levou à formação de **16a** e **16b**, mais solúveis em solventes orgânicos.



Reagentes e condições: (I) $\text{N}_2\text{H}_4\text{H}_2\text{O}$, EtOH seco, refluxo, 4h, (94%); (II) 1-(2-hidróxi-4-metóxi-fenil)etanona, EtOH seco, refluxo, 44h, (86%); (III) $\text{Pd}(\text{OAc})_4$, THF, t.a., 2h, (87%); (IV) NH_4OH , AcOH, MeOH, t.a., 48h, (24%); (v) $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, Et_3N , tolueno seco, 80°C , 1,5h, (91%); (VI) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C -t.a., 72h, (66%); (VII) MeI, K_2CO_3 , DMF seco, 50°C , 36h, (59%); (VIII) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{I}$, NaH, DMF seco, t.a., 2h, (39%).

Esquema 6: Rota sintética para a formação dos compostos **9a** e **9b**.

Yamazawa e colaboradores, em 2016, utilizaram o mesmo procedimento para produzir uma fusão boro em BODIPYs fundidos a naftalenos na face [a]. O processo de ciclização intramolecular de **21b** com BBr_3 gerou **22** com 66% de rendimento (esquema 7) (YAMAZAWA; NAKASHIMA; SUDA *et al.*, 2016).

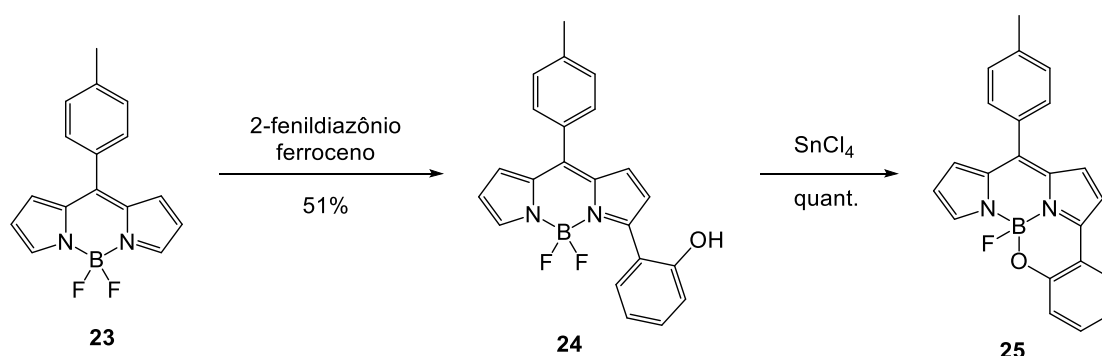


Esquema 7: síntese do 2,3-nafto BODIPY fundido.

É importante mencionar que nestes dois exemplos de ciclização com BBr_3 , somente são descritos sistemas simétricos, nos quais os dois átomos de flúor na unidade BF_2 do BODIPY são substituídos in situ.

Em 2017, Sirbu e colaboradores utilizaram uma abordagem diferente para a síntese do BODIPY assimétrico **25**. Após formação do BODIPY **24**, as reações de ciclização ao núcleo oxazaborinina foram testadas com BBr_3 e AlCl_3 que, diferentemente dos exemplos anteriores, não foram satisfatórias. Neste caso, os autores utilizaram SnCl_4 , e um orto fenol, em detrimento ao usual metoxi, levando à formação de **25** em rendimento quantitativo e alta pureza. O sucesso

desta metodologia possibilitou a obtenção de **25** a partir de **23** em *one-pot* (esquema 8) (SIRBU; BENNISTON; HARRIMAN, 2017).



Esquema 8: Rota sintética de obtenção de **25**.

PIRIDONAS

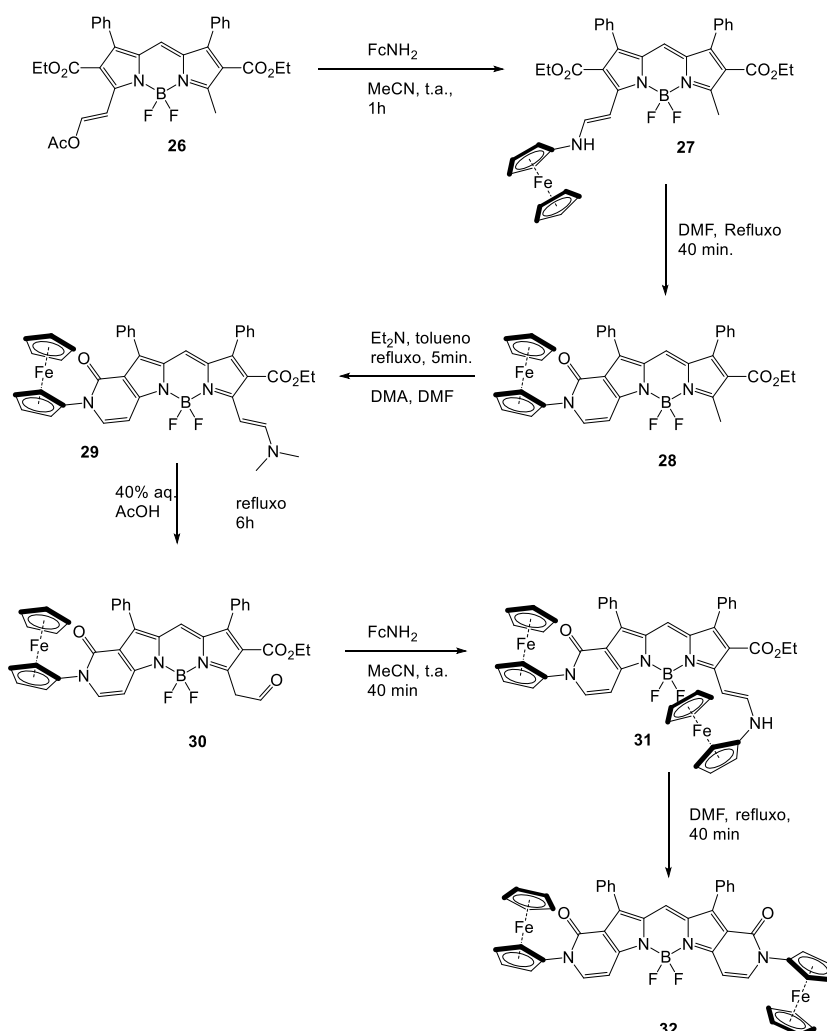
É recorrente na literatura o uso de BODIPY's com fragmento enamina substituída na posição α do núcleo BODIPY e um fragmento éster na posição β , adjacente à posição da enamina, para a formação de anel piridona na face [b] do núcleo principal por substituição nucleofílica ao derivado de ácido (Esquema 9).



Esquema 9: Esquema geral de obtenção de derivados BODIPY piridona fundidos.

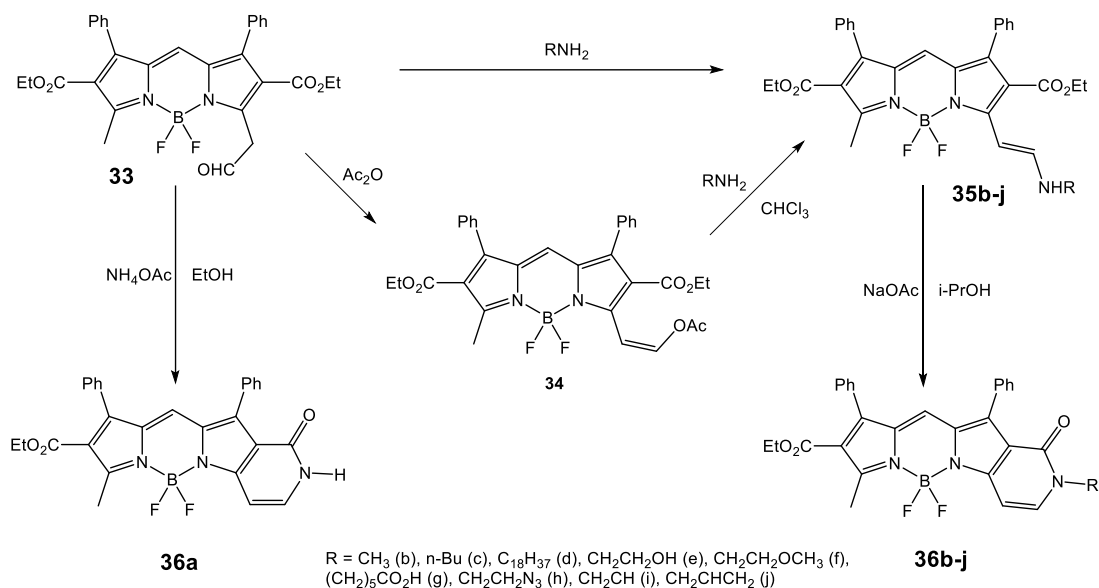
As reações tendem a não produzir muitos subprodutos e apresentar bons rendimentos, com tempos reacionais que variam entre 1 e 2 horas. Vale ressaltar que não foram encontrados exemplos cujo as posições do BODIPY envolvidas na ciclização não sejam as posições α e β .

ZATSIKHA e colaboradores, prepararam BODIPY's mono e di N-ferrocenil-2-piridona utilizando reações de ciclização ferroceno – enamina (Esquema 10). O BODIPY ferroceno-enamina, passa por ciclização intramolecular espontânea quanto submetido a refluxo de DMF para formação do BODIPY mono-ferrocênico **28**. O composto **28** foi convertido em enamina **29**, que passa por uma acidólise com ácido acético para a formação do BODIPY aldeído **30**. Esse aldeído pode ser convertido em enamina di-ferroceno que, finalmente, passa por uma nova ciclização intramolecular para formar o BODIPY bi-fundido alvo **32** (ZATSIKHA; DIDUKH; BLESENER *et al.*, 2017).



Esquema 10: síntese do BODIPY **28** e **32**.

Outro exemplo, produzido pelo grupo de Zatsikha, inicia a rota sintética com a adição de um excesso de amina primária alifática à uma solução de aldeído **33** produzindo o composto de partida **35** que, com a adição de quantidades catalíticas de NaOAc, produz os derivados [b] ciclizados **36b-j** em 1 e 1,5 horas e altos rendimentos (84 – 92%) (ZATSIKHA; YAKUBOVSKIY; SHANDURA *et al.*, 2013) (esquema 11).

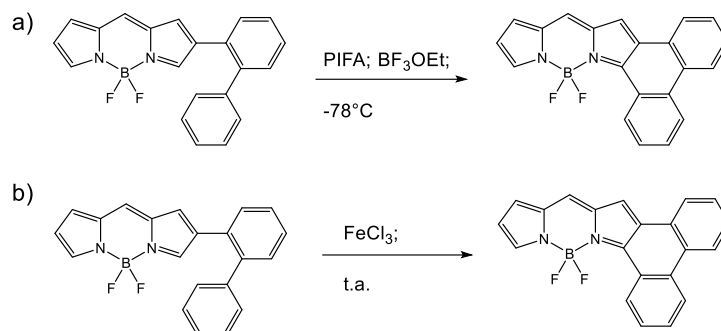


Esquema 11: rota sintética para BODIPY piridona **36a-j**.

CICLIZAÇÃO OXIDATIVA UTILIZANDO PIFA

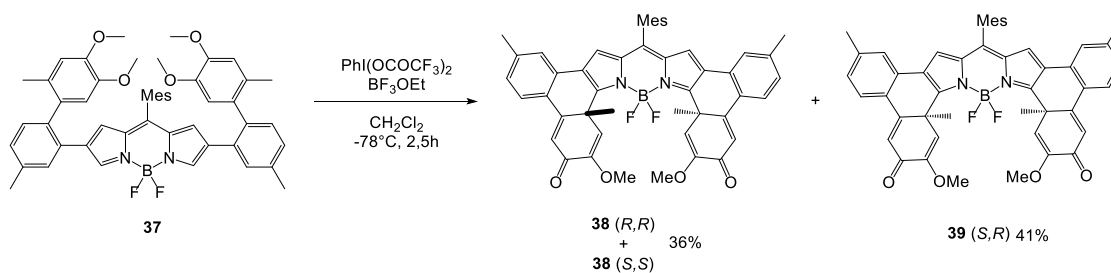
As ciclizações oxidativas são as mais empregadas em fusões envolvendo o núcleo BODIPY. Mesmo sendo o procedimento mais comum este apresenta, na maioria dos casos, rendimentos de medianos a baixos (20~60%).

As reações de oxidação, em geral, utilizam dois tipos de precursores, um BODIPY substituído na posição α ou β por uma bifenila ou com um diaril fundido, ligado à posição meso. Dois tipos de agentes oxidantes são utilizados, PIFA e cloreto de ferro (Esquema 12), sendo que o primeiro requer a utilização de BF₃.OEt e manutenção da temperatura da reação em -78° C.



Esquema 12: a) procedimento geral de oxidação por PIFA; b) procedimento geral de oxidação por FeCl_3 .

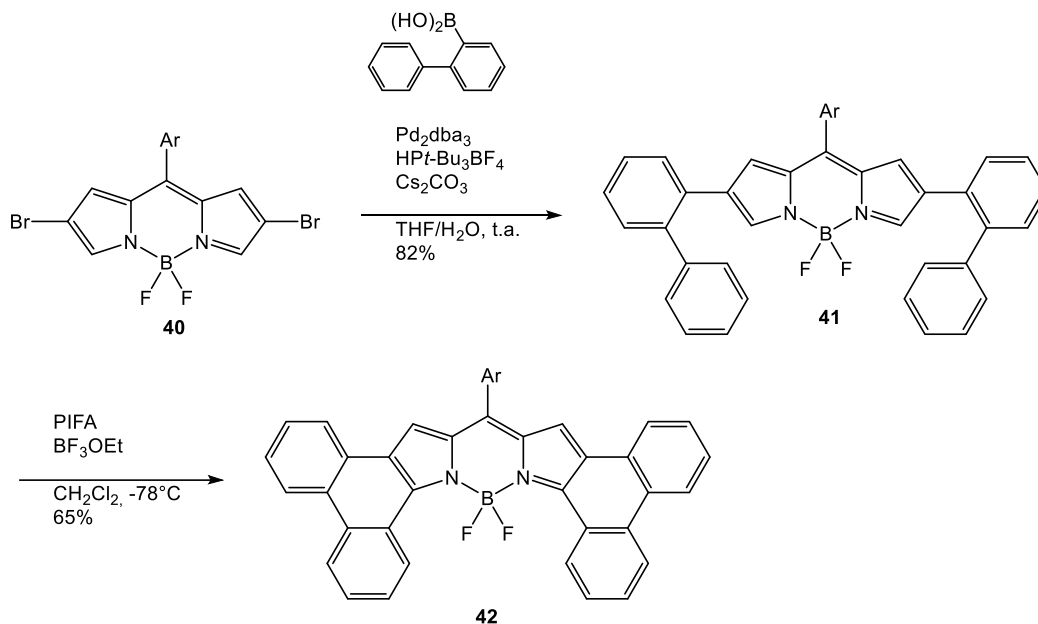
Utilizando a ciclização intramolecular oxidativa por PIFA, Gobo e colaboradores, em 2016, oxidaram o composto **37** para a obtenção dos compostos **38** e **39** em mistura racêmica, com 36% de rendimento. Os carbonos da bifenila ligados pela ciclização se tornam carbonos sp^3 , portanto, centros assimétricos. Como resultado, o BODIPY **38** possui dois carbonos assimétricos com a mesma configuração absoluta. O composto meso correspondente **39** possui dois carbonos assimétricos com configuração oposta e foi obtido com 41% de rendimento (GOBO; YAMAMURA; NAKAMURA *et al.*, 2016) (Esquema 13).



Esquema 13: síntese da mistura racêmica de **38** e do composto **39**.

Hyashi, em 2012, sintetizou o BODIPY bifenila-fundido **42** seguindo a rota sintética de formação apresentada no esquema 14. O acoplamento de Suzuki Miyaura de 2,6 dibromo BODIPY **40** com ácido 2-bifenilborônico produziu bifenil BODIPY **41** em 82% de rendimento. A ciclização oxidativa de **41** por PIFA e

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a -78°C produziu o BODIPY bifeníl-fundido **42** em 65% de rendimento (esquema 14) (HAYASHI; OBATA; TAMARU *et al.*, 2012).

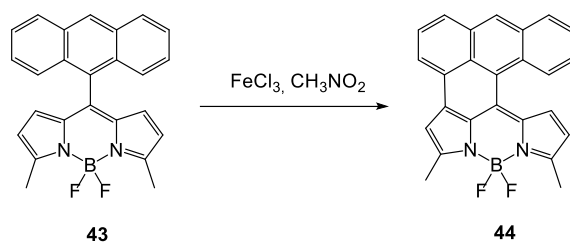


$\text{Ar} = 2,4,6\text{-trimetilfenil}$, $\text{PIFA} = [\text{bis}(\text{trifluoroacetóxi})\text{iodo}]\text{-benzeno}$.

Esquema 14: Síntese do BODIPY bifeníl-fundido.

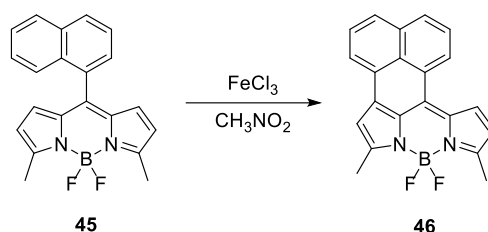
CICLODESIDROGENAÇÃO OXIDATIVA POR FeCl_3

Utilizando FeCl_3 para obter o derivado fundido através de ciclização molecular oxidativa, Yang e colaboradores realizaram, em 2016, a ciclização do BODIPY **43**, fundindo o grupo antraceno à região “zig-zag” do BODIPY utilizando reação de ciclodesidrogenação oxidativa mediada por FeCl_3 formando o BODIPY fundido à um antraceno assimétrico **44** com 21% de rendimento (YANG; LIU; ZHOU *et al.*, 2016) (Esquema 15).



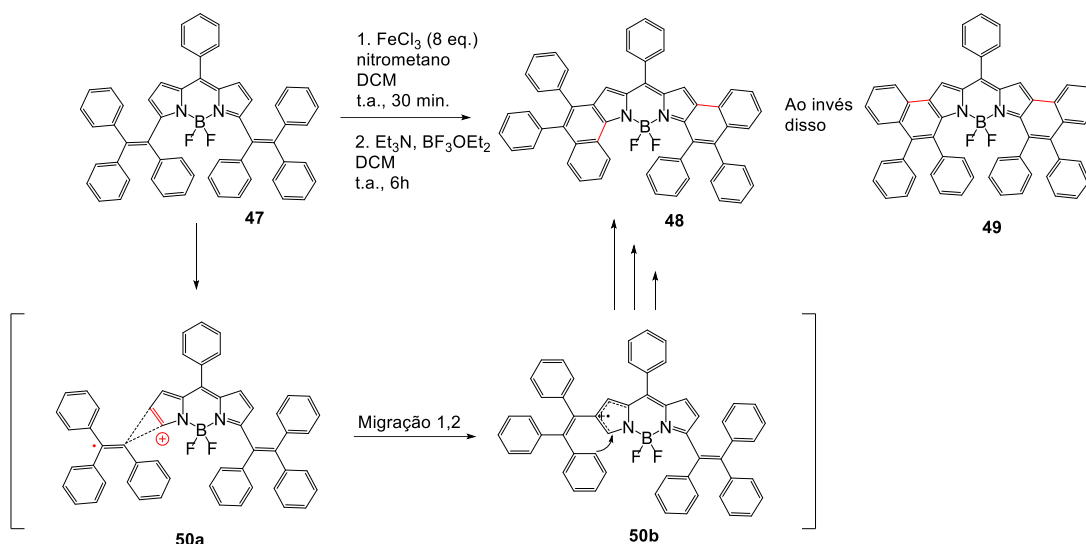
Esquema 15: síntese do BODIPY 44.

Yang e colaboradores realizaram em 2015 a síntese do composto **46** naftaleno-fundido (esquema 16). BODIPY **46** foi sintetizado pela oxidação de **45** com FeCl_3 com 31 % de rendimento (YANG; LIU; MA; LIU *et al.*, 2015).



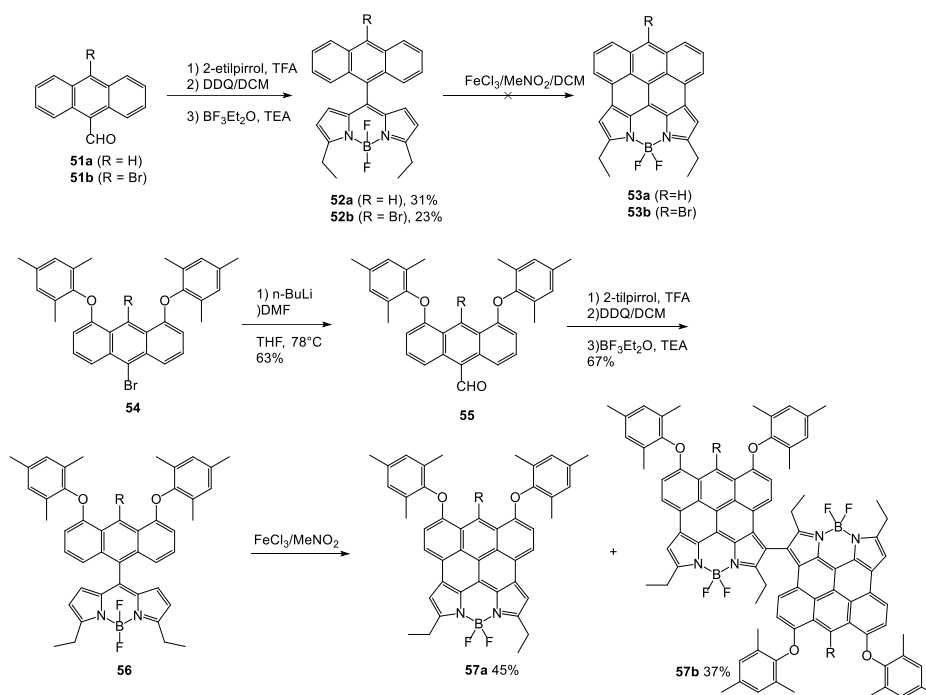
Esquema 16: Síntese do bodipy 46.

Para aumentar o desvio para o vermelho da absorção e da emissão do BODIPY **47** Chua e colaboradores realizaram, em 2015, uma reação do tipo Scholl usando FeCl_3 numa tentativa de estender a conjugação pela fusão de dois anéis fenil ao núcleo BODIPY (esquema 17). A reação não teve o resultado esperado, a molécula alvo da síntese é a molécula **49**, contudo, a síntese resultou na molécula **48**. A hipótese dos autores é que isso tenha se dado devido à uma migração 1,2, resultando no derivado **48** (CHUA; HUANG; XU *et al.*, 2015)



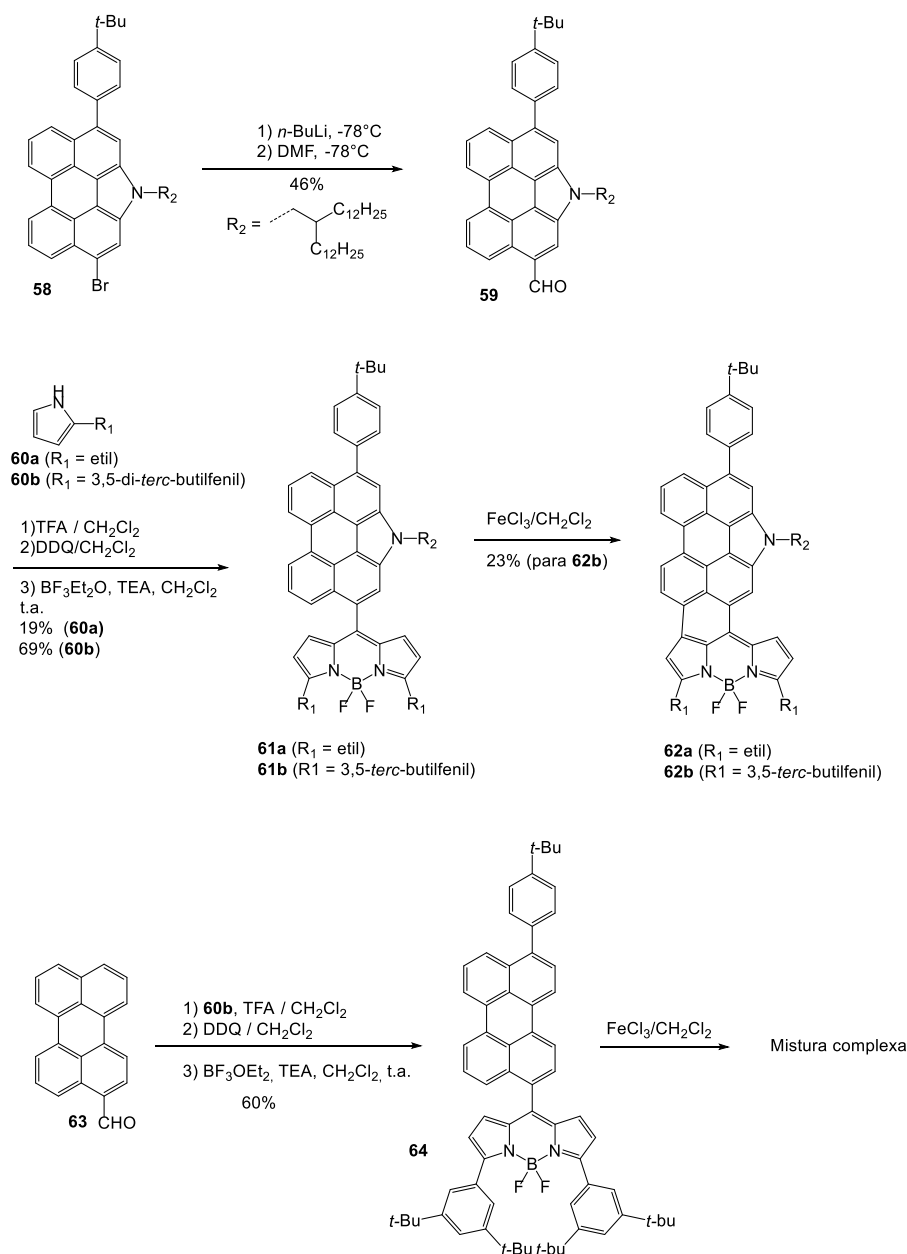
Esquema 17: reação de Sholl de **47** e mecanismo proposto para o produto inesperado **48**.

Como mostrado no esquema 18, Zeng e colaboradores sintetizaram, em 2011, três corantes antraceno-BODIPY's **52a**, **52b** e **56** e os submeteram à uma reação de ciclodeidrogenação oxidativa mediada por FeCl₃ para gerar os sistemas π-fundidos. O tratamento de **52a** e **52b** com excesso de FeCl₃ não produziram as moléculas alvo **53a** ou **53b**. Essa falha pode ser devido à relativa baixa reatividade das posições 1,8 da unidade antraceno. Para solucionar esse problema, dois potentes doadores de elétrons 2,4,6-trimetilfenoxi foram introduzidos na porção antraceno no precursor **56**. Composto **69** foi tratado com excesso de FeCl₃, produzindo o BODIPY fundido desejado **57a** com 45% de rendimento. Enquanto isso, o dímero **57b** também foi obtido com 37% de rendimento o qual é produto de acoplamento intermolecular oxidativo de **57a** na posição β do anel pirrolico. Graças a presença dos volumosos grupos 2,4,6-trimetilfenoxi, **57a** e **57b** mostraram boa solubilidade em solventes orgânicos, como tolueno, DCM e THF (ZENG; JIAO; HUANG; HUANG *et al.*, 2011).



Esquema 18: rota sintética para os compostos **57a** e **57b**.

Em 2011, Cloreto de ferro (III) já era um conhecido como agente oxidante brando, tinha se mostrado efetivo em promover ciclodeidrogenação de muitos oligofenilenos ramificados em hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Nesse ano, Jiao demonstrou a fusão de anel intramolecular de **61a** usando FeCl_3 como oxidante para produzir **62a**. Contudo, a purificação se mostrou complexa devido à forte agregação dos produtos, apesar da presença do volumoso 4-terc-butilfenil e cadeias alifáticas ramificadas ligadas à unidade perileno N-anelada. Tal problema foi amenizado pela introdução de um volumoso grupo 3,5-di-terc-butilfenil à posição meso das porfirinas. Seguindo a mesma linha, a estrutura do composto alvo foi modificada, ligando dois 3,5-di-terc-butilfenil diretamente no núcleo BODIPY (**62b**). O pirrol substituído com 3,5-di-terc-butilfenil **60b** foi preparado e utilizado na condensação catalisada por ácido com **59**. O composto **61b** foi então obtido com um rendimento de 69% em três etapas, através da mesma rota sintética de **61a**. A ciclização oxidativa do precursor **61b** foi realizada em FeCl_3 em diclorometano para produzir o composto desejado **62b** em 23% de rendimento. O composto tem boa solubilidade e não apresenta forte agregação em solução, possibilitando a separação e caracterização (Esquema 19) (JIAO; HUANG; WU, 2011).

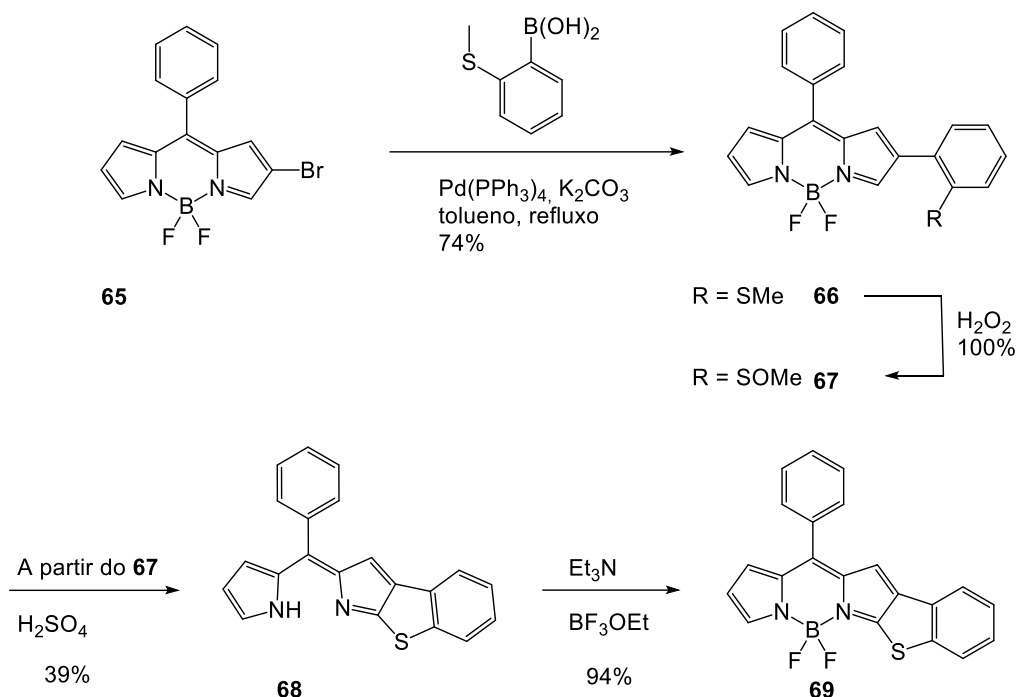


Esquema 19: Esquema sintético de formação de **62a** e **62b** e tentativa de fusão de anéis de **64**.

CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR INDUZIDA POR ÁCIDO

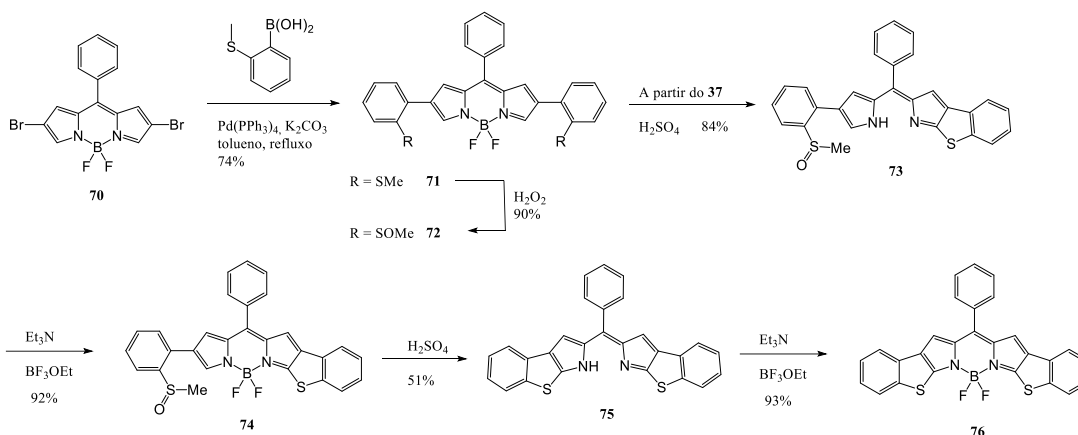
A ciclização intramolecular catalisada por ácido possui poucos exemplos de sua utilização. O único exemplo encontrado foi produzido por Sun e colaboradores, em 2016, na síntese do corante **69**. A síntese explora a ciclização intramolecular induzida por ácido do **67** (esquema 20). O fechamento

do anel do **67** foi realizado utilizando H_2SO_4 concentrado. Inesperadamente, o derivado dipirrina benzotieno [b] fundido **68** foi obtido ao invés do **69** indicando desborilação durante o curso da ciclização (SUN; GUO; ZHAO, 2016).



Esquema 20: Rota sintética de formação do derivado **69**.

A ciclização ocorreu apenas na posição α do núcleo BODIPY. A complexação de **68** com $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ocorreu em rendimento praticamente quantitativo (94%). Uma vez verificada a efetividade do método através do sucesso da preparação do derivado **69** assimétrico, composto com um anel benzotieno foi preparada a síntese do composto simétrico **76** substituído por dois anéis benzotienos, usando **72** como precursor principal (Esquema 21).



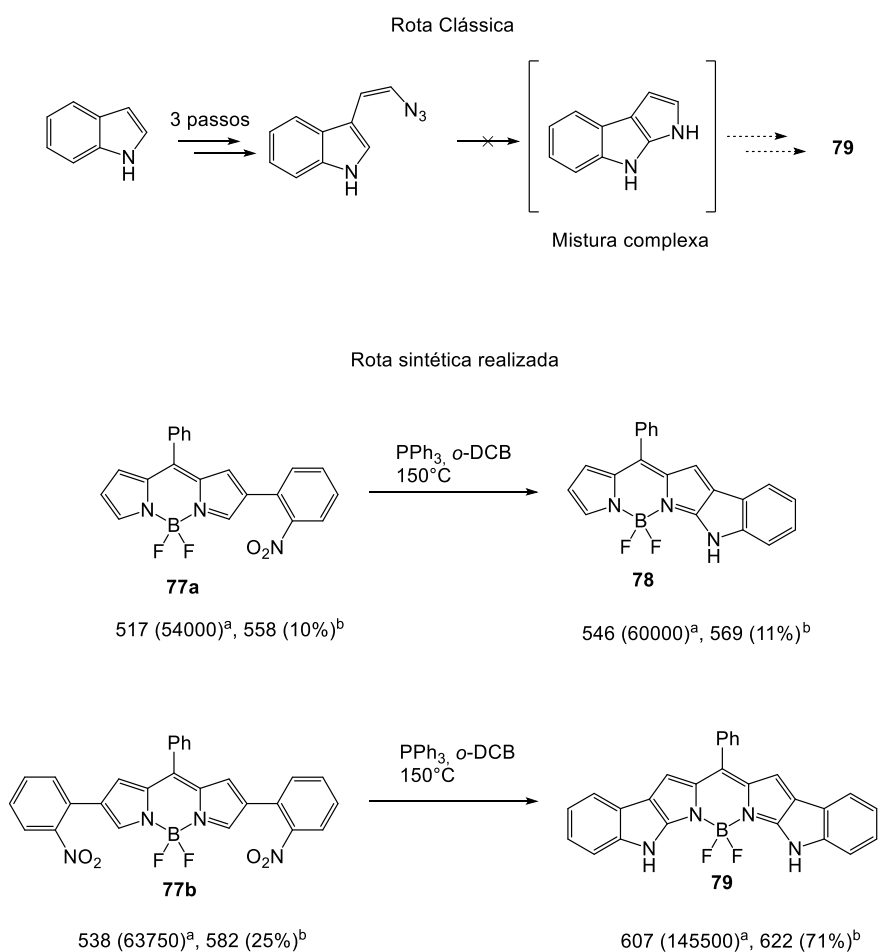
Esquema 21: Rota sintética de formação do composto **76**.

Em presença de ácido sulfúrico concentrado apenas um dos anéis é formado no primeiro passo. Similarmente à primeira reação, BF_2 também foi removido e o benzotieno foi fundido ao anel pirrol nesse passo reacional, formando a dipirrina benzotieno [b] fundida assimétrica **73**. A dificuldade no fechamento simultâneo dos dois anéis benzotienos está, possivelmente, ligado à formação do intermediário catiônico, causado pelo ataque do primeiro grupo sulfinil protônico. A formação do intermediário catiônico diminui a reatividade da substituição eletrofílica do núcleo BODIPY, assim, suprimindo o ataque do segundo grupo sulfinil protônico. Subsequentemente, a complexação de **73** com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ gerou **74**, o qual foi finalmente transformado em **76** via ciclização induzida por H_2SO_4 e descomplexação assim como subsequente complexação com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

CICLIZAÇÃO COM PPh_3 “reação de Cadogan”

A ciclização utilizando a reação de Cadogan também foi pouco empregada com o objetivo de se obter derivados BODIPY's de núcleos fundidos e surgiu como uma alternativa para a preparação de BODIPY's baseados em pirróis fundidos a indóis, uma vez que este foi descrito como não sendo estáveis o suficiente para serem purificados, portanto, impossibilitando a rota sintética clássica de formação de BODIPY's por condensação catalisada por ácido de Lewis para a formação de **78** e **79** (esquema 21). A metodologia desenvolvida por Luo e colaboradores, em 2014, providenciou um rápido acesso a BODIPY's fundidos

à multi-anéis. Seguindo da arilação direta C-H os grupos orto-nitro em 2(6)-fenil do BODIPY foram usados para formar, regioseletivamente, ligações C-N via ciclização redutiva intramolecular (reação de Cadogan) **77a** e **77b** foram transformados no BODIPY's indol [b] fundidos **78** e **79** em 65% e 31% respectivamente (LUO; WU; LI *et al.*, 2014).



^a λ_{abs} (nm) com ϵ_{max} ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) em parênteses. ^b λ_{em} (nm) com ϕ_f em parênteses.

Esquema 22: síntese BODIPY indol-fundido.

PROPRIEDADES ESPECTROSCÓPICAS

As reações de fusão de anéis ao núcleo BODIPY impactam diretamente nas propriedades fotofísicas do mesmo. A fusão promove uma extensão do sistema π conjugado de maneira mais eficiente em comparação à extensão de conjugação por uma ligação simples. Isso se deve ao fato de que, na extensão por ligação simples, o sistema acoplado ao núcleo gira em relação ao plano do núcleo, diminuindo o tempo de alinhamento / superposição dos orbitais p puros dos dois sistemas conjugados, diminuindo assim a eficiência da conjugação. Na extensão por fusão de anéis o novo sistema acoplado ao núcleo BODIPY permanece no mesmo plano do núcleo principal, tornando essa extensão mais eficiente.

O segundo ponto em que a fusão de anéis ao núcleo BODIPY se mostra uma estratégia de extensão de conjugação mais interessante em comparação à extensão de conjugação por ligação simples é a rigidez molecular. Corantes fluorescentes, quando absorvem energia eletromagnética, devolvem essa energia para o ambiente de diversas formas, dentre elas, e a desejada para que esse fluoróforo seja o mais brilhante possível, é a emissão de fótons. Contudo, se a estrutura molecular for maleável, parte da energia absorvida será desprendida na forma de rotação de ligação, diminuindo a energia direcionada para a emissão de fótons e, conseqüentemente, diminuindo o brilho do fluoróforo. Em se tratando de um fluoróforo, cuja o grupo extensor seja ligado através de uma ligação simples, parte da energia absorvida pela molécula será devolvida para o ambiente na forma de movimento através da rotação da ligação simples, diminuindo a parcela de energia direcionada para emissão de fótons, diminuindo, assim, o brilho.

Contudo, a fusão de anéis traz características indesejadas, como a diminuição da solubilidade. Isso se deve ao fato de que há um aumento da planaridade molecular que otimiza interações eletrostáticas intermoleculares, aumentando a agregação das mesmas e dificultando a solvatação por solventes. Entretanto esse efeito é menos pronunciado em sondas com estruturas moleculares menores.

Na sequência será mostrada uma série de exemplos e comparações fotofísicas entre BODIPY's fundidos à heterociclos e ciclos aromáticos e não aromáticos e

seus precursores não ciclizados onde é possível observar as principais mudanças fotofísicas apresentadas em decorrência desse tipo de modificação estrutural. As reações de produção das moléculas apresentadas nessa seção foram apresentadas e discutidas na seção reações.

Zhao e colaboradores, em 2017, avaliaram as propriedades espectroscópicas dos BODIPY's **1a-4a**, **1b-4b** e **1c-4c** em clorofórmio. Os resultados foram compilados na tabela 1 e as estruturas das moléculas estão dispostos na figura 6. Todos os BODIPY's analisados apresentaram intensa absorção na região do vermelho e do vermelho próximo (NIR) do espectro ($\lambda_{\text{absmáx}} = 566\text{--}658\text{ nm}$, $\log \epsilon > 4.5$). A introdução de grupamentos bifenila nas posições 2,6 dos BODIPY's **2a-c** causaram um desvio batocrômico tanto na absorção (13–18 nm) quanto na emissão (8–30 nm) e aumentaram significativamente o rendimento quântico dos mesmos. Contudo, um moderado desvio para o azul e diminuição de brilho foram observados depois da introdução dos grupamentos bromo nas posições 1,7. O grupo atribuiu o fato ao aumento do ângulo diedro (12°-13°) entre os grupamentos 2,6-bifenil e ao efeito do átomo pesado com halogênios substituídos nas posições 1,7 do núcleo BODIPY.

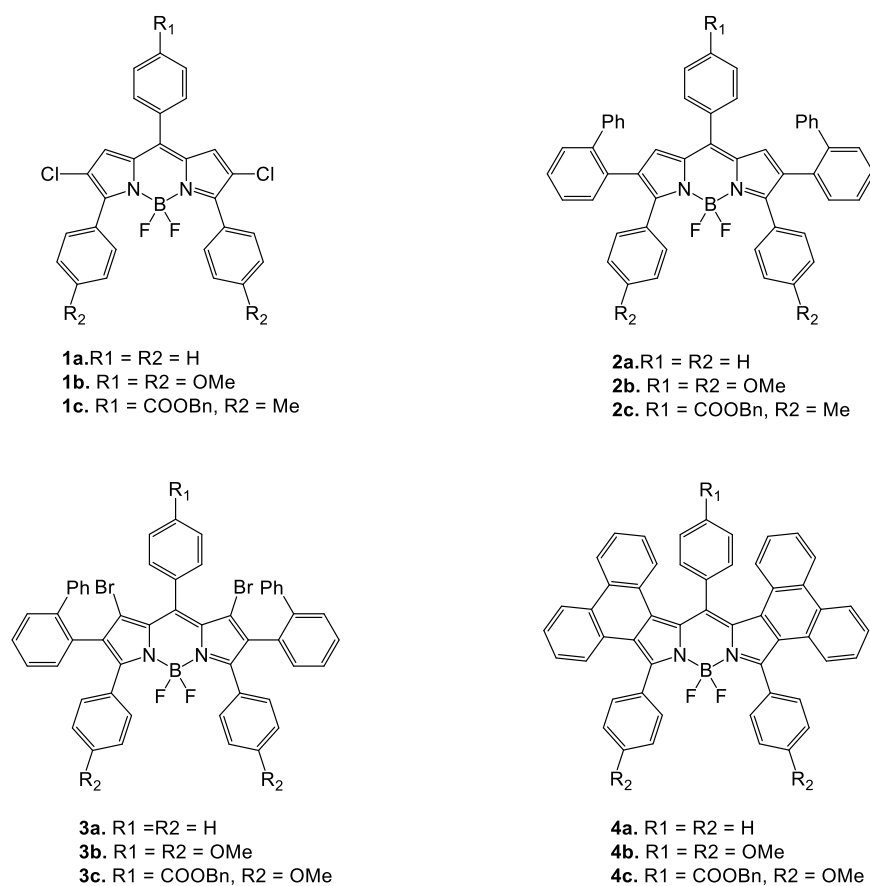


Figura 6: Estruturas moleculares de **1 a-c**, **2 a-c**, **3 a-c** e **4 a-c**.

BODIPY	$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$	Log ϵ	$\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$	Φ_f	DE (nm)
1a	566	4,78	597	0,23	31
2a	584	4,83	617	0,61	33
3a	567	4,87	603	0,19	36
4a	642	4,94	671	0,37	29
1b	581	4,68	621	0,29	30
2b	595	4,79	629	0,62	34
3b	587	4,78	626	0,43	39
4b	642	4,76	678	0,30	36
1c	594	4,71	638	0,08	44
2c	607	4,58	649	0,21	42
3c	593	4,53	633	0,35	40
4c	658	4,81	701	0,18	43

Tabela 1: Propriedades espectroscópicas em CH_2Cl_2 em temperatura ambiente.

A ciclização intramolecular dos BODIPY's **3a-c** produziram os correspondentes BODIPY [a]fenantrenofundidos **4a-c**, com altos desvios para o vermelho tanto nos espectros de absorção (55–75 nm) quanto nos de emissão (52–68 nm), devido à extensão do sistema π -conjugado. Dentre todos os BODIPY's, **1c-4c** apresentaram as bandas de absorção e emissão mais desviadas para o vermelho ocasionados pela diminuição da diferença de energia HOMO-LUMO, juntamente com um alto desvio de Stokes, presume-se que seja devido à grande diferença de momento de dipolo entre os estados excitado e não-excitado. Por outro lado, eles apresentaram baixo rendimento quântico, provavelmente induzido por uma transferência de carga interna (TCI). Por exemplo, como mostrado na figura 6, BODIPY **4c**, possui 2 grupos doadores de elétrons nas posições 3,5 e um grupo retirador de elétrons na posição 8, este exibiu 16 e 30 nm nos espectros de absorção e emissão, respectivamente, e um decréscimo de duas vezes no rendimento quântico, comparado com **4a**. (ZHAO; XUAN; ZHOU *et al.*, 2017)

Comparando com **5**, Zhao e colaboradores observaram que os BODIPY's **6** e **7** (figura 7), carregando um grupamento 8-fenóxi, exibiram um desvio para o azul de 14 e 13 nm, respectivamente (Tabela 2), nas bandas de absorção, provavelmente devido ao caráter doador de elétrons desse grupo que, geralmente, aumenta a energia do LUMO, aumentando, assim, a diferença de energia HOMO-LUMO. Os desvios para o azul nas bandas dos espectros de emissão foram ligeiramente maiores, 19 nm e 16 nm, respectivamente, e o desvio de Stokes estava dentro do esperado para corantes do tipo BODIPY. Por outro lado, um desvio para o azul surpreendentemente alto tanto nas bandas do espectro de absorção (74 nm) quanto nas de emissão (68 nm) foram observadas para o BODIPY **8** em comparação a **5**. Esses resultados foram causados pela ciclização intramolecular do grupo 8-fenoxi de **7**, levando à um núcleo BODIPY π -estendido com uma estrutura praticamente planar e um sistema mais conjugado em **8**, com um acoplamento de elétrons mais eficiente do grupo fenóxi com o núcleo BODIPY. De fato, a fusão meso (8)- β -(7) induziu desvios para o azul na ordem de 52-61 nm na absorção e na emissão, comparado com o precursor não ciclizado **3**. O rendimento quântico dos BODIPY's polihalogenados **5** e **6** foram baixos devido ao efeito do átomo

pesado, particularmente, os átomos de bromo nas posições 1,7. É interessante observar que o BODIPY **7** com grupos fenóxi nas posições 3,5,8 mostra um drástico aumento no rendimento quântico, essa observação está de acordo com observações anteriores com BODIPYs tri substituídos nas posições 3,5,8. O BODIPY **8** mostrou o mais alto rendimento quântico, como antecipado, devido à perda do átomo de bromo “átomo pesado” e à rigidez induzida pela ciclização intramolecular (tabela 2) (ZHAO; XUAN; FRONCZEK *et al.*, 2017).

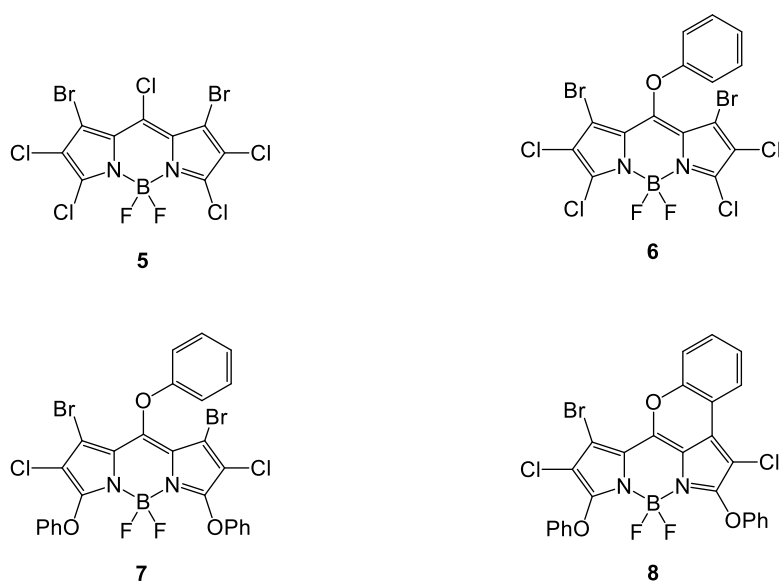


Figura 7: fórmulas estruturais dos compostos **5-8**.

BODIPY	λ_{abs} (nm)	Log ϵ	λ_{em} (nm)	Φ_f^a	SS ^b
5	546	4,87	560	0,18	14
6	532	4,69	541	0,05	9
7	533	5,10	544	0,68	11
8	472	4,48	492	0,99	20

^aRodamina B (0,40 em metanol) foi usado para **5**; rodamina 6G (0,95 em metanol) foi usado para **6** e **7**; fluoresceína 0,90 em 0,1N NaOH) foi usado para **8**. ^bDesvio de Stokes.

Tabela 2: Propriedades espectroscópicas dos BODIPYs 5-8 em temperatura ambiente em DCM.

Kubo e colaboradores analisaram as características óticas do anisol-anelado **14** e observaram que o composto absorve luz visível em 654 nm ($\epsilon = 8.67 \times$

$104 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) em THF (Figura 8). Para o grupo a anelação anisol do esqueleto carbônico do BODIPY foi vantajosa, produzindo corantes capazes de absorver comprimentos de ondas maiores, a banda de absorção de **14** não chega a atingir a região do infra-vermelho próximo. Contudo, modificações adicionais baseadas na formação de anel B-O intramolecular levou a um desvio batocrômico significativo no espectro de absorção. Como resultado, **16a** absorve na região NIR tendo um comprimento de onda de 746 nm em THF ($\epsilon = 8.29 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Adicionalmente, o derivado **16b** exibiu propriedades de absorção similar em 748 nm em THF ($\epsilon = 8.34 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (KUBO; MINOWA; SHODA *et al.*, 2010).

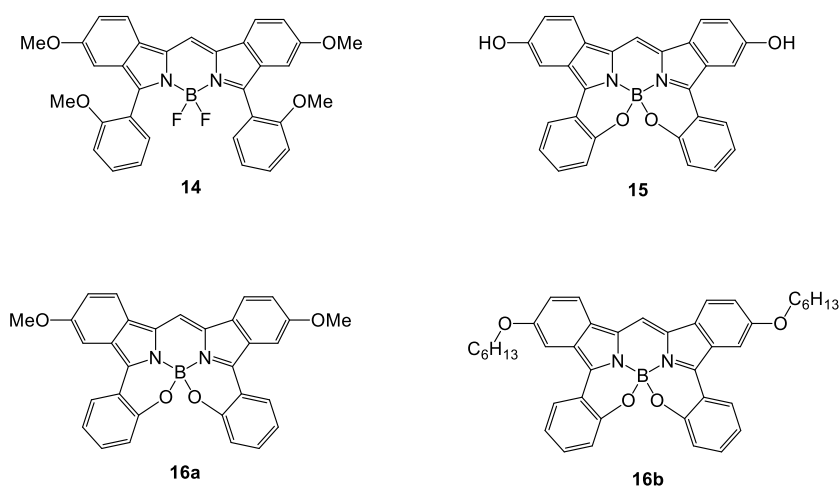


Figura 8: Fórmulas estruturais dos compostos 14-16.

Yamazawa e colaboradores produziram e avaliaram os parâmetros fotofísicos dos compostos **21a**, **21b**, **22** e um **padrão** comparativo listados na figura 9 e os dados estão dispostos na tabela 3. O corante **21a** é amarelo e absorveu luz próximo ao infravermelho (NIR) em 761 nm com um relativamente alto valor de ϵ de $1,08 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Notavelmente um importante desvio batocrômico de 121 nm em comparação ao **padrão** foi observado devido à benzo-ciclição. A substituição do benzeno com anisol na posição 3 do anel 2H-benzo[f]isindol levou à produção de **21b** com valor de λ_{max} de 738 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 1.37 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Embora os 23 nm de desvio hipsocrômico relativo à **21a**, um aumento de 1,3 vezes no valor de ϵ foi observado, o que implica que um substituinte

adicional no anel fenil na posição 3 ativa uma regulação fina das propriedades óticas. Foi verificado que **22** absorve luz NIR em λ_{max} 830 nm em THF, mostrando um grande desvio batocrômico de 190 nm comparado ao derivado **padrão**. Isso é devido à efetiva π -extensão baseado na benzo-ciclização e na imobilização da conformação coplanar. O Espectro de fluorescência foi também medido em THF (tabela 3). Os pigmentos **21a** e **21b** emitem em NIR com valor de λ_{em} de 782 e 760 nm, respectivamente, com um pequeno desvio de Stokes ($\Delta S = 350\text{--}400\text{ cm}^{-1}$). Isso é, possivelmente, devido à sua estrutura rígida e é consistente com a tendência observada para suas propriedades de absorção com expansão π baseado na fusão de anel. Embora todos eles possam ser usados como fluoróforo NIR, os rendimentos quânticos foram muito menores quando comparados ao composto **padrão**, o grupo atribuiu o fato à desativação não-radiativa que aumenta à medida que a diferença de energia diminui. O efeito do solvente nos espectros de absorção e fluorescência foram investigados para o composto **21a** e não foi observada nenhuma variação com o aumento de polaridade do benzeno ao DMF. Contudo, o rendimento quântico foi fracamente sensível à mudança da polaridade dos solventes do benzeno ($\Phi_F = 21\%$) ao DMF ($\Phi_F = 14\%$). Para **22** uma baixa emissão de fluorescência em 832nm ($\Phi_F = 1.3\%$) foi observada quando excitado em 720 nm. O pequeno desvio de Stokes (29 cm^{-1}) sugere a estrutura conformacionalmente restrita de **22**. Resultados similares foram encontrados para **21b** e **22**. Contudo, a baixa solubilidade de **22** em benzeno impediu as medições (YAMAZAWA; NAKASHIMA; SUDA *et al.*, 2016).

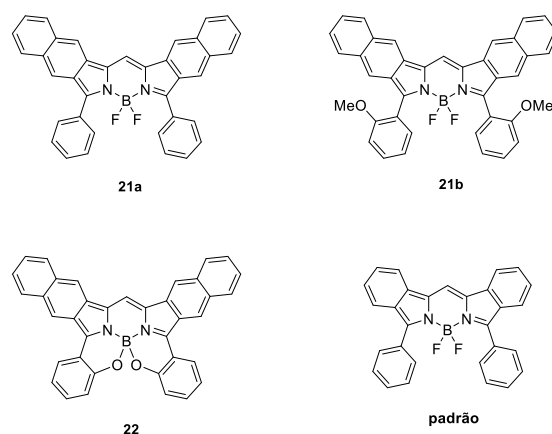


Figura 9: Fórmulas estruturais dos compostos...

BODIPY	solvente	λ_{\max} (nm)	ϵ^a	$\Delta\lambda^b$ (nm)	λ_{em}^c (nm)	Δ_s^d (cm ⁻¹)	Φ_f (%)
21a	THF	761	1,08	121	782	353	16
	C ₆ H ₆	765	1,13	125	785	333	21
	CH ₂ Cl ₂	762	1,17	122	785	385	16
	DMF	764	1,00	124	788	399	14
21b	THF	738	1,37	98	760	392	29
22	THF	830	0,962	190	832	29	1,3
padrão	THF	640	1,07		662	519	57

^a Coeficiente de extinção molar, em 10⁵ M⁻¹ cm⁻¹. ^b $\Delta\lambda = \lambda_{\max} - \lambda_{\max}$ de **padrão**. ^c $\lambda_{ex} = 720$ nm para **21a** e **22**. $\lambda_{ex} = 700$ nm para **21b**. $\lambda_{ex} = 600$ nm para **padrão**. ^d $\Delta_s = (1/\lambda_{\max}) - (1/\lambda_{em})$.

Tabela 3: espectros de absorção e fluorescência dos BODIPYs **21a**, **21b**, **22** e **padrão**.

Sirbu e colaboradores, ao produzirem os compostos **23**, **24** e **25**, mostrados na figura 10, observaram que, ao contrário do que se espera para BODIPY's com núcleos fundidos, o derivado ciclizado apresenta boa solubilidade em solventes orgânicos resultando em uma solução laranja avermelhada. O pico de absorção do composto ciclizado ocorreu em 561 nm quando em solução de metiltetrahidrourano (MTHF). O composto ciclizado apresentou coeficiente de absorção molar (ϵ_{\max}) de 83185 M⁻¹ cm⁻¹. Apresentou, também, um pico estreito de absorção (λ_{abs}) em 561 nm em solução de metiltetrahidrourano (MTHF) correspondente à primeira transição π, π^* . O coeficiente de absorção molar (ϵ_{\max}) foi de 83185 M⁻¹ cm⁻¹. A fluorescência é prontamente observada em solução de MTHF, sua emissão máxima apareceu em (λ_{flu}) 587 nm. O desvio de Stokes (DS = 790 cm⁻¹) foi relativamente grande e sugeriu alguma mudança estrutural acompanhando a excitação. O rendimento quântico (Φ_f) do derivado foi de 0,1 (SIRBU; BENNISTON; HARRIMAN, 2017).

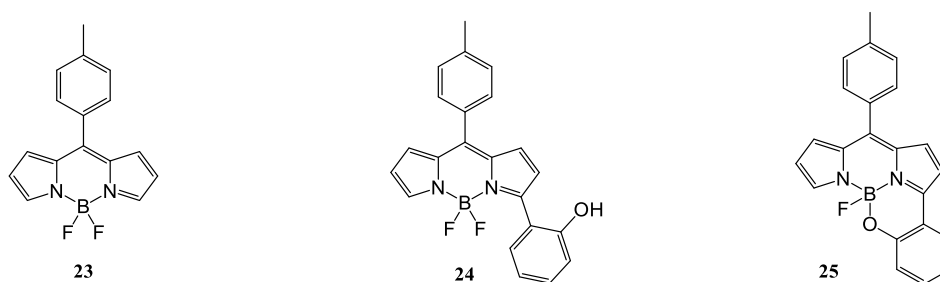


Figura 10: fórmulas estruturais dos compostos **23-25**.

Zatsikha e colaboradores produziram e analisaram a atividade ótica dos compostos **28** – **32** (figura 11). Como esperado para o núcleo BODIPY, a baixa energia de transição π - π^* ocasiona um desvio para o vermelho de 552 nm no bodipy **26** para 581 nm no bodipy **28** e 651 nm no bodipy **32** nos espectros de UV-Vis. Isso é indicativo de conjugação do fragmento 2-piridona com o sistema π do núcleo BODIPY. É interessante que, ao contrário dos antigos dados sobre conjugados de BODIPY-ferroceno com grupos ferroceno ligados ao núcleo via ligante α -vinil, o espectro de UV-Vis dos BODIPY's **28** e **32** não possuem uma ampla e intensa banda “metal-to-ligand charge transfer” (MLCT) na região do infravermelho próximo. A banda de baixa energia no BODIPY's **28** e **32** é levemente alargada comparada com a mesma banda nos BODIPY's sem modificações, que pode ser indicativo de sobreposição entre as bandas MLCT e π - π^* em **28** e **32**. Alternativamente, a intensidade da banda de MLCT dos BODIPY's **28** e **32** poderiam ser pequenas, portanto, difíceis de se observar se sua energia está perto da energia de transição π - π^* . O espectro de UV-Vis dos BODIPY's intermediários **27**, **29**, **30** e **31** se correlacionam bem com a tendência observada nos BODIPY's alvos **28** e **32**. Por exemplo, o maior pico de absorção em 592 nm em **27** é próximo a esse mesmo pico em **28** (581 nm). BODIPY's com sistemas π mais extensos (**29**, **30** e **31**) tem sua maior banda de absorção ente 651 e 652 nm, o que é indistinguível do observado em **32** (651 nm). Mais importante, a presença do fragmento ferroceno pode ser claramente observado nos intermediários **27**, **29**, **30** e **31**. Os espectros UV-Vis de todos esses compostos possuem uma clara, larga e intensa banda de MLCT que são próximos em energia à transição π - π^* (ZATSIKHA; DIDUKH; BLESENER *et al.*, 2017).

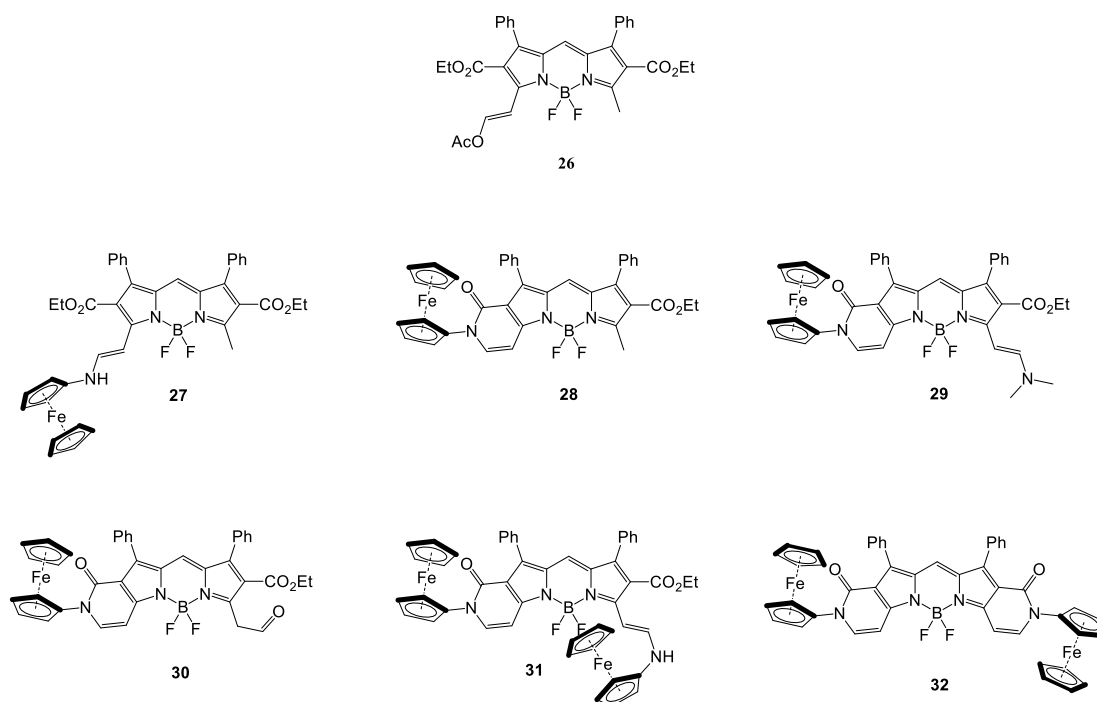


Figura 11: Fórmulas estruturais dos compostos **27-32**.

O grupo de Zatsikha, em 2013 produziu e caracterizou opticamente os compostos **35b-j** e **36a-j**, mostrados na figura 12 e na tabela 4. Os intermediários enaminas **35b-j** absorveram por volta de 620 nm, mas esses compostos são virtualmente destituídos de fluorescência. É consenso na literatura de BODIPY's que grupos amino terminais conjugados, como regra, leva à extinção de fluorescência. As características espectroscópicas das piridonas **36a-j** são representadas na tabela 4. Todos esses compostos apresentam parâmetros espectroscópicos semelhantes e são fluoróforos brilhantes. Nota-se, também, que adicionalmente ao alto rendimento quântico eles demonstram boa estabilidade fotoquímica. Suas soluções em concentração espectral foram estocadas por dois meses sob luz solar difusa sem alterações (ZATSIKHA; YAKUBOVSKIY; SHANDURA *et al.*, 2013).

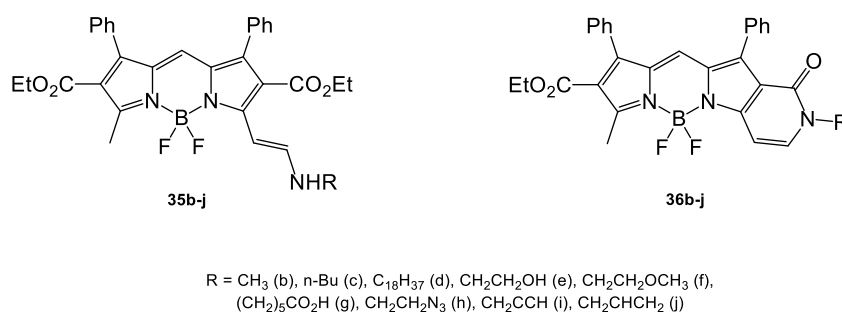


Figura 12: Fórmulas estruturais dos compostos **35b-j** e **36b-j**.

BODIPY	λ_{abs} , nm ($\epsilon \cdot 10^{-3}$, M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ_{em} , nm (ϕ_f)
36a	578 (105)	603 (0,97)
36b	586 (95)	614 (0,73)
36c	588 (100)	618 (0,86)
36d	588 (85)	618 (0,81)
36e	584 (89)	614 (0,84)
36f	586 (118)	617 (0,95)
36g	588 (80)	617 (0,88)
36h	582 (88)	612 (0,91)
36i	579 (91)	607 (0,82)
36j	584 (98)	612 (0,80)

Tabela 4: Propriedades fotofísicas dos corantes em diclorometano.

O grupo de Gobo avaliou as propriedades óticas dos compostos **37**, **38** e **39**. Suas fórmulas estruturais estão dispostas na figura 13 e os dados fotofísicos na tabela 5. A absorção máxima de **38** e **39** foram 614 e 598 nm respectivamente, as quais foram desviadas para comprimentos de onda mais longos do que os do BODIPY **37** (580 nm). A fluorescência máxima de **38** e **39** foram de 641 e 633 nm, respectivamente, também foram desviados para comprimentos de onda mais longos em comparação aos do composto **37** (627 nm). Esses dados sugerem a deslocalização mais efetiva dos elétrons do sistema π das moléculas **38** e **39**.

A partir de uma análise de raio X, foi observado que a estrutura de **38** é mais planar em comparação à molécula **39**. A maior planaridade da molécula **38** foi considerada como sendo a razão pelo maior deslocamento para o vermelho, tanto na absorção quanto na fluorescência e pelo maior coeficiente de

absorção. O rendimento quântico de fluorescência (Φ_f) de **38** e **39** foram também investigados e eles foram de 0,73 e 0,61 para **38** e **39**, respectivamente (tabela 5). O alto rendimento quântico se deve, provavelmente, à rigidez de seus esqueletos (GOBO; YAMAMURA; NAKAMURA *et al.*, 2016).

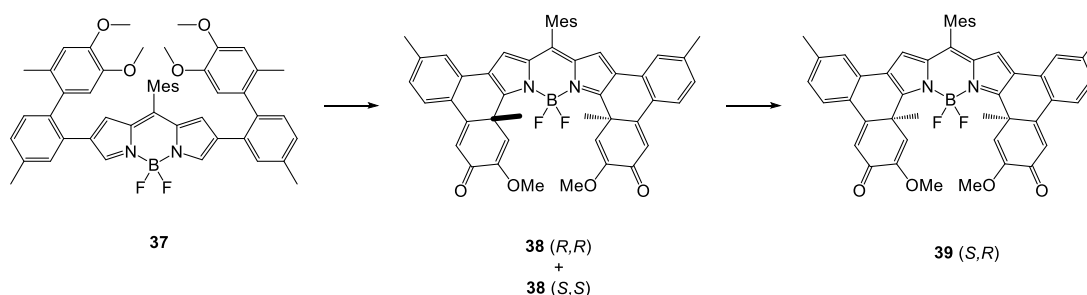


Figura 13: Fórmula estrutural dos compostos **37-39**.

BODIPY	λ_{\max} (nm)	ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{flu} (nm)	Φ_f
38	614	10×10^4	641	0,73
39	598	$6,8 \times 10^4$	633	0,61
37	580	$4,3 \times 10^4$	627	0,58

Tabela 5: Absorções UV-vis máxima (λ_{\max}), emissão de fluorescência máxima (λ_{flu}) e rendimento quântico (Φ_f) excitados em 550 nm em CHCl_3 dos BODIPYs **37-39**.

Hayashi e colaboradores analisaram opticamente os compostos **41** e **42**, mostrados na figura 14, e os resultados obtidos foram dispostos na tabela 6. A tabela mostra os dados de absorção e emissão do BODIPY fundido **42**, o qual exibe um substancial desvio para o vermelho em comparação ao bifênol BODIPY **41** devido ao decréscimo do intervalo entre HOMO – LUMO. BODIPY **42** mostrou intensa banda de absorção em 673 nm com alto coeficiente de absorção ($\epsilon = 1.4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). O rendimento quântico de **42** é alto, apesar do pequeno intervalo entre HOMO-LUMO.

($\Phi = 0.51$). O baixo rendimento quântico de **41** pode ser devido à transferência de carga parcial de **41** (HAYASHI; OBATA; TAMARU *et al.*, 2012).

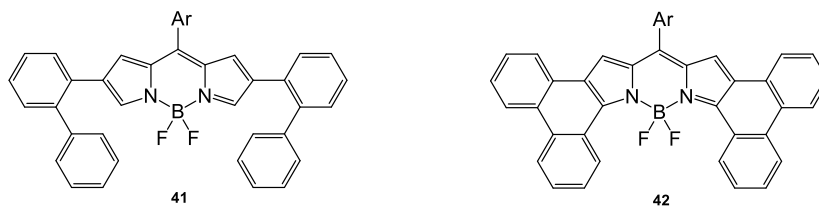


Figura 14: Fórmulas estruturais dos compostos **41** e **42**.

BODIPY	λ_{\max} (nm)	ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	ϕ_f
41	573	$4,8 \times 10^4$	616	0,58
42	673	$1,4 \times 10^4$	692	0,51

Tabela 6: propriedades óticas dos BODIPYs em solução.

O grupo de Yang realizou a caracterização fotofísica dos compostos mostrados na figura 15 e os dados coletados foram dispostos na tabela 7. O BODIPY **44** emitiu uma forte e vermelha fluorescência com um rendimento quântico de 40% e possui um desvio de Stokes alargado de 1425 cm^{-1} (53 nm) em CHCl_3 .

O espectro de absorção e emissão do BODIPY **43** é similar à um núcleo BODIPY típico, sugerindo que o grupo antraceno contribui muito pouco com a extensão do sistema π conjugado devido ao arranjo quase perpendicular que o grupo antraceno adquire em relação ao núcleo BODIPY. Os espectros de absorção e a emissão do BODIPY **44** são mais largos quando comparado ao BODIPY **43**. O espectro de emissão do BODIPY **44** apresentou um notável desvio para o vermelho (mais de 110 nm) com λ_{em} máximo de 637 nm, indicando que o BODIPY **44** pode ser um bom candidato para bio-imagens fluorescentes saturadas em vermelho (tabela 7).

Além do mais, é notável que o desvio de Stokes aumentou de 294 cm^{-1} (8 nm) do BODIPY **43** para 1425 cm^{-1} do BODIPY **44**, talvez, pela formação de um dímero e a desimetriação do BODIPY **44**. O rendimento quântico (40% em clorofórmio) do BODIPY **44** é muito maior que os 0,4% apresentado pelo BODIPY **43**. Isso pode ser atribuído à inibição da livre rotação do grupamento antraceno e, conseqüentemente à menor perda de energia não radioativa (Tabela 7) (YANG; LIU; ZHOU *et al.*, 2016).

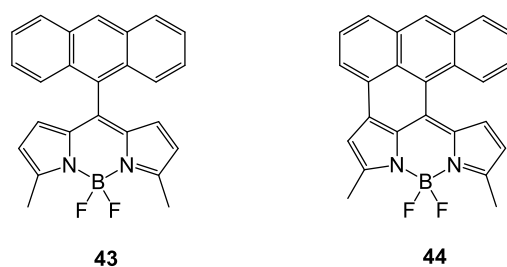


Figura 15: Fórmulas estruturais dos compostos **43** e **44**.

BODIPY	solvente	λ_{abs} (nm)	ϵ ($M^{-1} cm^{-1}$)	λ_{em} (nm)	SS (cm^{-1})	Φ_f
43	Hexano	516	66,600	528	440 (12 nm)	0,03
	THF	517	52,100	528	403 (11 nm)	0,002
	DCM	518	55,000	528	366 (10 nm)	0,001
	Clorofórmio	518	78,200	526	294 (8 nm)	0,004
	Metanol	517	63,700	527	367 (10 nm)	0,001
	DMSO	519	26,100	529	364 (10 nm)	0,002
44	Hexano	583	11,000	637	1454 (54 nm)	0,48
	THF	584	11,400	637	1425 (53 nm)	0,48
	DCM	583	23,000	638	1479 (55 nm)	0,45
	Clorofórmio	584	35,500	637	1425 (53 nm)	0,40
	Metanol	583	16,100	637	1454 (54 nm)	0,10
	DMSO	584	24,400	639	1386 (52 nm)	0,03

Tabela 7: Propriedades fotofísicas dos BODIPYs **43** e **44** em solventes diversos.

Yang e colaboradores caracterizaram a fotofísica onde puderam ser observadas diferenças significantes nos espectros dos BODIPYS **45** e **46** (Figura 16). Os dados estão expostos na tabela 8.

BODIPY	solvente	λ_{abs} (nm)	$E M^{-1} cm^{-1}$	$\lambda_{em}(nm)$	Φ_f	SS (nm)
45	CHCl ₃	516	88600	524	0,39	8
46	CHCl ₃	579	32400	635	0,44	56
46	Hexano	571	46000	634	0,55	63

Tabela 8: Dados de emissão e absorção dos BODIPYS.

Os espectros de absorção e emissão de **45** são muito similares aos espectros de outros meso fenil BODIPY's, sugerindo que o grupo naftaleno contribui muito pouco com a expansão do sistema π -conjugado devido à configuração

praticamente perpendicular entre o naftaleno e o núcleo bodipy. Ao contrário do derivado **45**, **46** apresenta sinais fortes e largos nos espectros de absorção e emissão. Um aparente batocromismo é verificado tanto na absorção quanto na emissão de **46**. Comparado com o derivado **45** o espectro de **46** exibe um forte desvio para o vermelho (acima de 110 nm) com λ_{abs} maior que 634 nm, indicando que **46** é um bom candidato para bioimagens fluorescentes saturadas em vermelho. Adicionalmente o desvio de Stokes aumentou de 8 nm para 56 nm, talvez, pela formação de dímero e desimetrização da molécula **46**. O rendimento quântico (44% em clorofórmio) de **46** foi um pouco maior do que o do composto **45** (39% em clorofórmio). Isso pode ser atribuído à inibição da rotação do grupo meso o que leva a menor perda de energia por decaimento não radioativo (YANG; LIU; MA *et al.*, 2015).

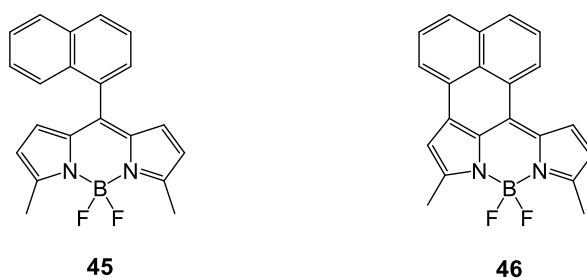


Figura 16: Fórmulas estruturais dos compostos **45** e **46**.

Chua e colaboradores, após terem produzido os compostos **47** e **48** (Figura 17), fizeram a caracterização fotofísica dos compostos. O BODIPY **48**, produto da reação de Sholl sofreu um desvio para o vermelho significativo na absorção máxima (674 nm) e na emissão (757 nm) em comparação ao seu precursor **47** devido ao aumento da extensão do sistema conjugado (tabela 9) (CHUA; HUANG; XU *et al.*, 2015).

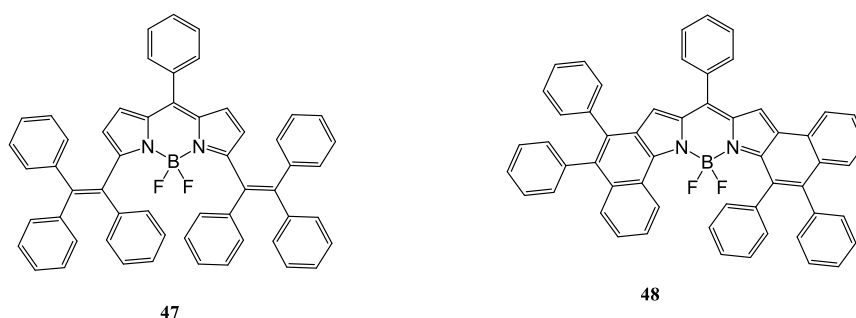


Figura 17: Fórmulas estruturais do compostos **47** e **48**.

BODIPY	λ_{abs} (nm)	ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹	λ_{em} (nm)	Φ_f	Δ_s cm ⁻¹
47	579	31504	636	0,0013	175438
48	674	57631	757	-	120482

Tabela 9: propriedades ópticas de absorção e emissão dos BODIPYs **47** e **48**.

O grupo de Zeng, produziu e caracterizou fotofisicamente os compostos **56**, **57a** e **57b** (Figura 18). O espectro de absorção de **56** em DCM apresentou bandas características de BODIPY e antraceno, enquanto os compostos fundidos **57a** e **57b** exibiram um desvio batocrômico significativo. Composto **57a** mostra absorção máxima em 301 nm (coeficiente de extinção molar $\epsilon = 21800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) e 401 nm ($\epsilon = 8700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) no UV-vis e uma ampla banda de absorção localizada entre 500 e 930 nm com máxima em 606 ($\epsilon = 7200 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 650 ($\epsilon = 11300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 760 ($\epsilon = 5600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), e 826 nm ($\epsilon = 5700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). O dímero **57b** apresentou um espectro de absorção similar com comprimentos de onda levemente desviados para o vermelho quando comparado ao derivado **57a**, com máxima em 304 ($\epsilon = 29000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 401 ($\epsilon = 13700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 613 ($\epsilon = 11600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 660 ($\epsilon = 13800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), 773 ($\epsilon = 12400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), e 835 nm ($\epsilon = 14800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). O pequeno desvio para o vermelho pode ser explicado pelo grande ângulo de torção entre as duas subunidades de BODIPY em **57b** induzido pela repulsão estérica. É interessante observar que, os espectros de absorção e emissão de **57a** e **57b** exibem óbvia dependência de solvente. Conforme os solventes foram trocados de hexano para o tolueno, THF, DMC e metanol, tanto os espectros de absorção e emissão mostram gradualmente um desvio para o azul. Esse efeito solvatocrômico negativo incomum pode estar

relacionado à H-agregação do cromóforo em diferentes solventes (tabela 10) (ZENG; JIAO; HUANG *et al.*, 2011).

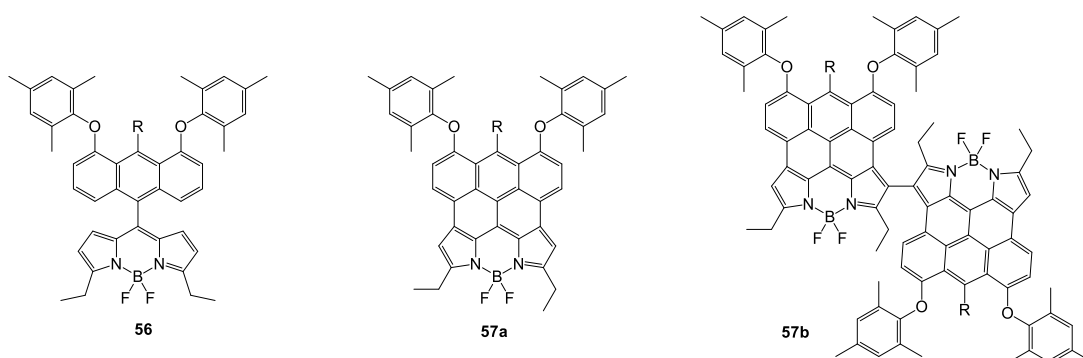


Figura 18: Estruturas moleculares dos compostos **56**, **57a** e **57b**.

BODIPY	solvente	λ_{abs} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	ϕ
57a	hexano	891	6692	925.1022	<1%
		796	5983		
		660	11958		
		400	10417		
	tolueno	867	6128	924	<0,8%
		784	5800		
		658	11300		
		403	8633		
	THF	848	6192	923	<0,6%
		772	6000		
		655	11692		
		400	9725		
	DCM	826	5700	915	<0,6%
		760	5600		
		650	11300		
400		8700			
MeOH	830	5642	911	<3%	
	759	5608			
	649	11050			
	400	9125			
	400	9125			
57b	hexano	891	20711	924.1027	<3%
		796	13000		
		665	14556		
		401	19933		
	tolueno	878	18044	927	<3%
		790	12622		

	664	15800		
	404	16933		
THF	860	17178	920	<3%
	779	12911		
	660	16667		
	401	18467		
DCM	843	14800	911	<0,6%
	773	12400		
	660	13800		
	401	13700		
MeOH	843	10822	908	<0,4%
	771	8933		
	655	11667		
	400	13844		

Tabela 10: Propriedades fotofísicas dos compostos **57a** e **57b** em diferentes solventes.

Jiao e colaboradores, após terem produzido os compostos **61a-b** e **62a-b** qualificaram as características fotofísicas dos compostos. O espectro de absorção de **61b** em tolueno mostraram bandas características de BODIPY's e perilenos N-anelados enquanto o composto fundido **62b** demonstrou um significativo desvio batocrômico da absorção máxima em comparação com **61b** (figura 19). O composto **62b** apresentou bandas de absorção intensificada com a absorção máxima em 670 nm ($\epsilon = 91000\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) juntamente com um ombro em 780 nm. O comportamento de absorção de **62b** é praticamente independente da polaridade do solvente. O corante **62b** em diferentes solventes exibiu duas bandas distintas de emissão (banda 1 localizada em 700 e 758 nm e banda 2 entre 790 e 860 nm). Sob o aumento da polaridade dos solventes, do hexano para o tolueno e clorofórmio, a banda 1 aumentou em relação à banda 2 sucessivamente. A banda 1 pôde ser marcada como pertencendo à banda de fotoluminescência original enquanto a banda 2, nos comprimentos de onda maiores foi atribuída à formação de agregados de moléculas de corante em solução, o que é corroborado pelo fato de que a intensidade da banda 2 em relação à banda 1 nos espectros de emissão aumentou sucessivamente conforme a concentração do corante aumentou. Muitos sistemas π altamente conjugados preferem formar agregados em solventes não polares via interação π - π , tal dependência de solvente do

espectro de fotoluminescência pode ser explicado pelos diferentes graus de agregação em diferentes solventes. O espectro de excitação de **62b** dos dois principais picos de fluorescência demonstram que mesmo o espectro de absorção de **62b** é uma superposição de monômeros e agregados. Também vale ressaltar que o corante **62b** em tolueno exibe emissão com máximo em 830 nm, o qual é a emissão máxima NIR mais longa já observada em todos os derivados de BODIPY's. Um, relativamente, baixo rendimento quântico (0,8%) foi observado para **62b** em tolueno, principalmente devido a auto agregação em solução. Evidentemente, outros fatores como a mudança de conformação das moléculas excitadas e fraca transferência de carga intramolecular fotoinduzida do perileno N-anelado para o núcleo BODIPY também contribuíram para diminuição do rendimento quântico (Tabela 11) (JIAO; HUANG; WU, 2011).

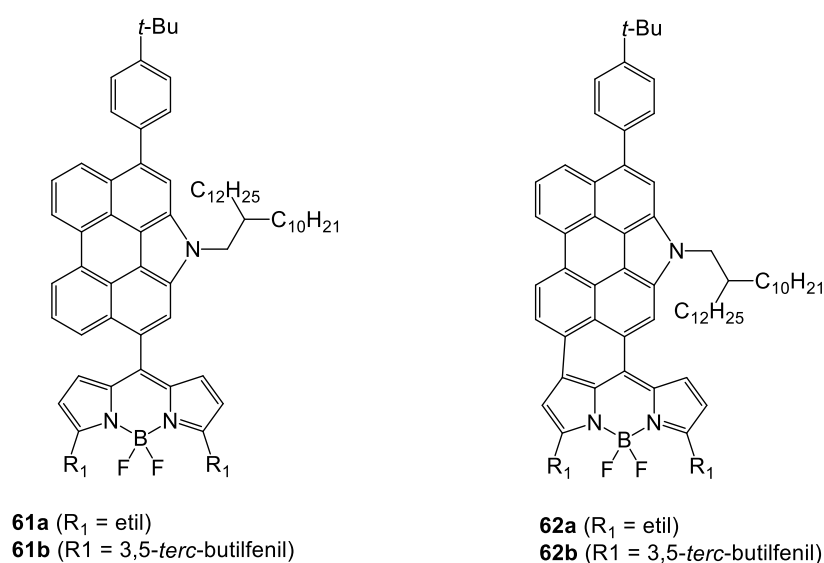


Figura 19: Estruturas moleculares dos compostos **61a-b** e **62a-b**.

Solvente	banda I λ_{em} (nm)	banda II λ_{em} (nm)	ϕ (%)
Hexano	720	827	<0,3
Tolueno	742	830	0,82
Clorofórmio	732	828	0,85

Tabela 11: dados espectroscópicos de fotoluminescência em diferentes solventes do composto **62b**

Sun e colaboradores observaram que os BODIPY's **69** e **76** (Figura 20) são sólidos intensamente coloridos com um brilho metálico. Suas propriedades fotofísicas foram primeiramente caracterizadas em ciclohexano. Os dados relacionados são resumidos na Tabela 12. Para elucidar o efeito da benzotieno- [b] -fundido, as propriedades fotofísicas de outros compostos, incluindo os não ciclizados **66**, **71**, e o núcleo central do BODIPY, também foram medidos para comparação. Em ciclohexano, o núcleo BODIPY exibe uma intensa e estreita banda de absorção a 501 nm com uma banda de absorção mais fraca em comprimentos de onda mais curtos, que são clássicos dos corantes BODIPY. A substituição de 2-(metiltio) fenil na posição β do **66** desviou a absorção para 528 nm. A absorção é mais deslocada para o vermelho a 560 nm com a introdução de outro grupo 2- (metiltio) fenil no **71**. O batocromismo significativo de absorção de BODIPY para **66** e mais **71** sugere a extensão eficiente da conjugação induzida pela introdução de 2- (metiltio) fenil. Foi observado que a estrutura fina dos espectros de absorção se perde em **66** e **71**, isso pode ser em decorrência da vibração livre do grupo 2- (metiltio) fenil. Mais notavelmente, um desvio substancial para o vermelho foi observado na absorção com tieno-fundidos não ciclizados para os ciclizados, que foi acompanhado pela recuperação da estrutura fina em absorção. Os desvios para o vermelho da absorção de **66** para **69** e de **71** para **76** são de 34 e 54 nm, respectivamente. Assim, a absorção de **76** (616 nm) já está na região vermelha. Além disso vale ressaltar que a capacidade de absorção do **69** e **76** aumenta bastante em comparação com o BODIPYs conformacionalmente irrestritos correspondentes ($\log \epsilon = 4,66$ para **66**, 5,09 para **69**, 4,68 para **71** e 5,20 para **76**). Para fins de comparação e avaliação de parâmetros fotofísicos os compostos foram comparados com o meso-fenil BODIPY (SUN; GUO; ZHAO, 2016).

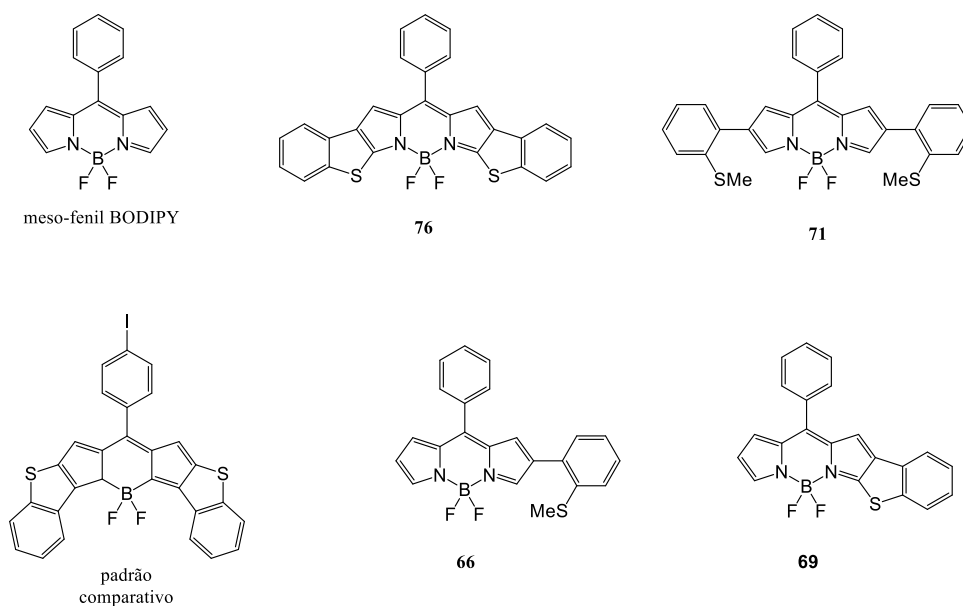


Figura 20: Estruturas de **76**, **71**, **66**, **69**, meso-fenil BODIPY e do padrão comparativo..

Composto	λ_{abs} (nm)	Log ϵ	λ_{em} (nm)	Φ_f	$\Delta\lambda$ (nm)
meso-fenil BODIPY	501	4,87	521	0,025	20
66	528	4,66	598	0,16	70
71	562	4,68	621	0,28	59
69	562	5,09	584	0,24	22
76	616	5,20	630	0,69	14
padrão comparativo	658	4,73	673	0,05	15

Tabela 12: dados dos espectros de absorção e fluorescência.

Luo e colaboradores, após terem sintetizado, avaliaram as características fotofísicas dos compostos **77a**, **77b**, **78** e **79** (Figura 21). Composto **79** possui um desvio para o vermelho significativo na absorção e na emissão máximas ($\lambda_{\text{abs}} = 607$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 622$ nm). Um grande coeficiente de extinção molar ϵ_{max} ($145\,500$ M⁻¹ cm⁻¹) e alto rendimento quântico ϕ_f (71%) de **79** o qualificaria como um corante fluorescente vermelho brilhante / NIR (Tabela 13) (LUO; WU; LI *et al.*, 2014).

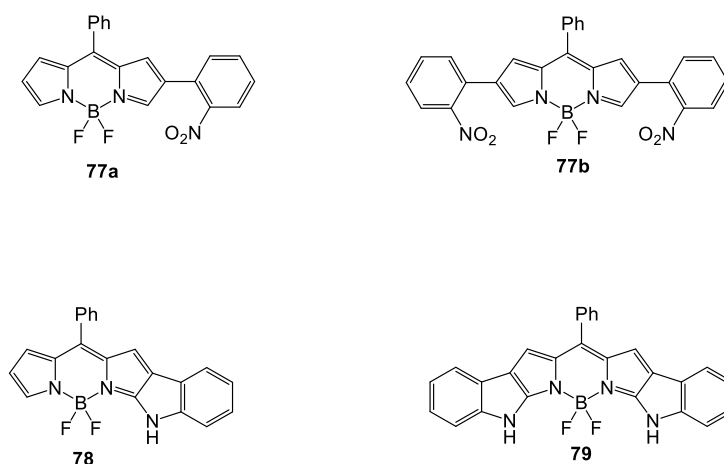


Figura 21: Estruturas moleculares dos compostos **77a-b**, **78** e **79**.

BODIPY	λ_{abs} (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	Φ^{a}	SS^{b}
77a	517	54000	558	0,10	41(1421)
77b	538	63750	582	0,25	44(1405)
78	546	60000	569	0,11	23(740)
79	607	145500	622	0,71	15(397)

^a Rendimento quântico absoluto; ^b Desvio de Stokes em nm = $\lambda_{\text{em}} - \lambda_{\text{abs}}$. Os valores convertidos em números de ondas estão entre parênteses.

Tabela 13: Dados espectroscópicos dos corantes medidos em CH_2Cl_2 .

CONCLUSÃO DA INTRODUÇÃO

Fusão de anéis para atingir uma extensão de sistema π -conjugado é uma estratégia poderosa para se adquirir propriedades interessantes como emissão vermelha/NIR, aumento do brilho da sonda, aumento da foto e químio-estabilidade, contudo, a síntese de BODIPY multi-anelados fundidos é uma tarefa desafiadora principalmente devido aos inconvenientes, ou até mesmo, indisponíveis precursores.

No decorrer da última década surgiram diversas rotas sintéticas para a obtenção de derivados BODIPY's fundidos a anéis aromáticos e heteroaromáticos, contudo, a maioria das referências encontradas a cerca desse assunto ainda dão preferência a ciclizações oxidativas, mesmo está

apresentando fracos rendimentos e frequentemente apresentando resultados inesperados.

Contudo, novas metodologias apareceram no decorrer do tempo e se tornaram promissoras para a obtenção desse tipo de sonda química, ainda que precisem de maiores estudos e mais exemplos de sua utilização para se verificar a amplitude do escopo dessas reações.

Levando-se em consideração as publicações abordadas nessa revisão as estratégias de ciclização intramolecular apresentaram modificações de drásticas nas características fotofísicas dos BODIPY's envolvidos. Os compostos ciclizados, via de regra apresentam, em comparação aos respectivos precursores não ciclizados, um forte desvio batocrômico dos comprimentos de onda de absorção e emissão, aumento na absorvidade molar, aumento do rendimento quântico e do brilho. Essas mudanças são atribuídas à diversas características que são trazidas com a ciclização, como:

- 1- O aumento da rigidez molecular, que impede que a molécula emita a energia absorvida através de vibração ou rotação de ligações, obrigando a molécula a emitir a energia através de emissão de fótons, o que conseqüentemente aumenta o brilho.
- 2- Extensão de conjugação mais eficiente, uma vez que a anelação restringe a conformação molecular de maneira que otimiza a sobreposição dos orbitais p para uma deslocalização de carga mais eficiente. Em BODIPY's sem essa restrição conformacional a absorção de fótons pode fazer com que as ligações rotacionem e os orbitais p percam a sobreposição.
- 3- Melhor distribuição da energia dos orbitais homo-lumo, o que diminui a diferença de energia entre os orbitais de fronteira favorecendo a fluorescência das sondas ciclizadas.
- 4- Foto e químico estabilidade das sondas ciclizadas.

Contudo, algumas características não tão apreciadas advém da ciclização, como o aumento da auto-agregação em solução, consequência do aumento da planaridade e da maior interação π - π intermolecular das sondas conformacionalmente restritas.

Apenas uma das referências apresenta uma tentativa de pós modificação do núcleo ciclizado, porém, sem resultados positivos, possivelmente devido ao aumento da químio-estabilidade.

Uma única exceção à essa regra foi observada com o derivado que envolveu a heterociclicização (oxigênio) entre as posições 8,1. Nesse caso houve aumento de rendimento quântico e fluorescência como nos casos anteriores, contudo, o comprimento de onda de absorção e emissão, tiveram um desvio hipsocrômico, e não batocrômico, como visto nos outros exemplos. Nenhuma hipótese foi levantada a cerca dessa diferença, uma vez que, outras heterociclicizações envolvendo tanto oxigênio quanto enxofre e nitrogênio em posições que não envolviam a posição meso tiveram desvio batocrômico e não hipsocrômico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Desenvolvimento de uma nova rota sintética para novos núcleos BODIPY e exploração químico-sintética do núcleo desenvolvido.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo específico 1: Desenvolvimento de rota sintética para a produção de núcleo BODIPY comum heterocíclico quinolina fundido à sua estrutura e otimização das condições reacionais de obtenção.

Objetivo específico 2: Desenvolvimento racional de biblioteca de análogos visando o estudo da reatividade do novo núcleo e estudo das mudanças das características fotofísicas desencadeadas pelos diferentes substituintes.

Objetivo específico 3: Estudar as modificações das propriedades fotofísicas desencadeadas pelas modificações estruturais dos análogos desenvolvidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

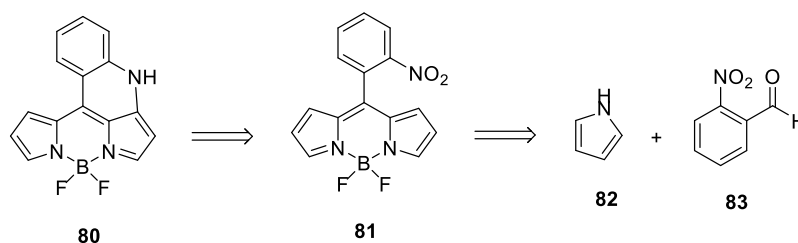
Os reagentes foram obtidos da empresa Sigma-Aldrich Brasil Ltda. (São Paulo, SP-Brasil). Foram utilizados estoques locais de solventes e tratados conforme protocolos estabelecidos de purificação. As fórmulas estruturais dos núcleos foram definidas por ^{13}C -RMN 75 MHz e ^1H -RMN 300 MHz em um sistema Espectrômetro BRUKER® - Modelo Fourier300 – Ultra Shield®, com magneto de 7,05 T, e Sonda Dual de detecção direta (^1H : 300,83 MHz e ^{13}C : 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) fabricado por Bruker Daltonics® (Billerica, MA, USA), e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR-IES) em um espectrômetro de massas de ionização por eletrospray ultrarolTOFQ-ESI-TOF fabricado por Bruker Daltonics® (Billerica, MA, USA).

PARÂMETROS FOTOFÍSICOS

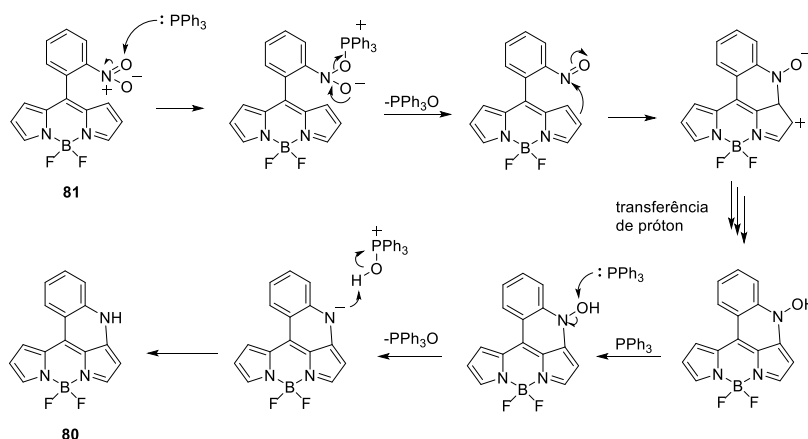
Os espectros de absorção foram conduzidos em um espectrômetro Agilent 8453 UVvisible em temperatura ambiente utilizando os solventes descritos anteriormente. Os espectros de fluorescência de estado fundamental foram realizados em um espectrofluorímetro Shimadzu RF5301PC com lâmpada de xênon arc como fonte de luz. O rendimento quântico foi obtido por método comparativo (WILLIAMS; WINFIELD; MILLER, 1983) em fluoresceína em 0,1 M NaOH(aq) como padrão ($\phi=0.91$, $\lambda_{\text{exc}}=470$ nm) (RESCH-GENGER; DEROSE, 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obtenção da sonda quinolino-BODIPY fundido **80** foi planejada de acordo com a retrosíntese representada no esquema 22, onde o núcleo alvo é obtido por ciclização intramolecular redutiva, “reação de Cadogan” (esquema 23) (CADOGAN; MACKIE, 1964) de 8-*orto*-nitrobenzeno BODIPY **81**, que é obtido, por sua vez, através da síntese clássica do BODIPY, que consiste na condensação catalisada por TFA de pirrol **82** e *orto*-nitro-benzaldeído **83** seguida de oxidação com DDQ e complexação com BF₃ em condições básicas.



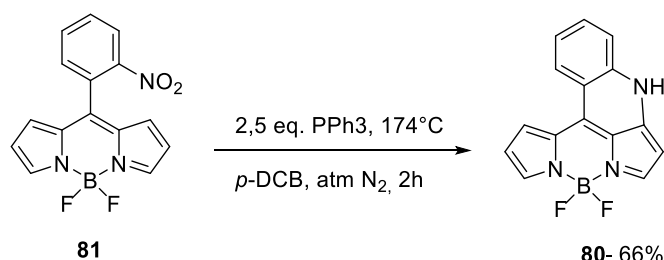
Esquema 23: análise retrosintética de **80**.



Esquema 24: Proposta mecanística para a formação de **80** “Reação de Cadogan”.

O derivado **81** foi submetido a refluxo em *p*-diclorobenzeno em presença de trifetilfosfina. A formação do composto alvo foi verificada, no entanto, a

conversão não foi completa. A reação foi então realizada em tubo selado e atmosfera inerte, resolvendo o problema de consumo parcial, levando à formação do composto **80** com rendimento de 66% (esquema 24).



Esquema 25: Ciclização de **81** em quinolino-BODIPY fundido **80**.

O composto apresentou aumento significativo de brilho em relação ao produto de partida, apresentando brilho verde azulado intenso.

Após a obtenção do alvo molecular, a reação foi otimizada (tabela 14). Os parâmetros, solvente e temperatura foram sistematicamente alterados a fim de avaliar o tempo de consumo do material de partida e os rendimentos.

Tabela 17: Estudo de otimização para obtenção de **80**.

Solventes	Tempo (h)	Temp. (°C)	rendimento (%)
DMF	1	153	30
DMSO	1	190	5
p-DCB	5	174	66
DMA	24	25	s/c
DMA	24	40	s/c
DMA	24	80	s/c
DMA	24	120	5
DMA	0,5	165	75

*s/c = sem converção.

É possível notar que o melhor rendimento foi obtido quando se utilizou a dimetilacetamida (DMA) como solvente. O solvente p-diclorobenzeno é sólido

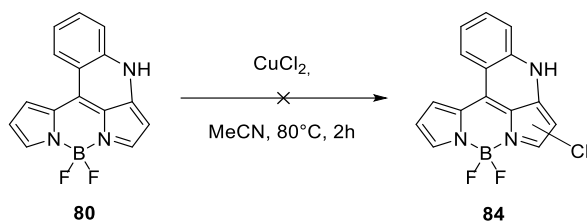
em temperatura ambiente e pode ter influenciado a diminuição do rendimento, pois torna difícil o manuseio do meio reacional. A dimetilformamida (DMF) possui um ponto de ebulição mais baixo e a temperatura influencia diretamente na formação do produto. Em contraste, o dimetilsulfóxido (DMSO) tem um ponto de ebulição muito alto de 190 ° C, eventualmente degradando o material de partida e quaisquer produtos gerados na reação.

Uma vez verificado o melhor desempenho do DMA como solvente e observando que a degradação do produto aumenta com o aumento da temperatura, o parâmetro do solvente foi fixado e foi feita uma varredura de temperatura.

As temperaturas crescentes, 25, 40, 80, 120 e 165 ° C, foram testadas. Somente após 120 ° C ocorreu a ciclização, entretanto, com apenas 5% de rendimento e sem conversão total do produto de partida, mesmo após 24 horas. A temperatura total de conversão foi atingida em 165 ° C, com o rendimento caindo a partir dessa temperatura, possivelmente devido a processos de degradação. Mesmo sendo a temperatura ótima, ainda é possível verificar a presença de subprodutos da degradação.

Para estudar a reatividade do núcleo desenvolvido e produzir uma biblioteca de derivados, foram testados dois tipos de modificação clássica do BODIPY.

A primeira modificação é a mono-halogenação (Zhou et al. 2015). A halogenação foi escolhida como a primeira opção de modificação porque permite modificações posteriores, como substituições nucleofílicas aromáticas e acoplamentos cruzados catalisados por paládio como Heck, Suzuki ou Sonogashira (Boens *et al.* 2012). Para tanto, o núcleo foi submetido a refluxo com CH₃CN na presença de CuCl₂ (esquema 26), porém o composto de partida permaneceu inerte.



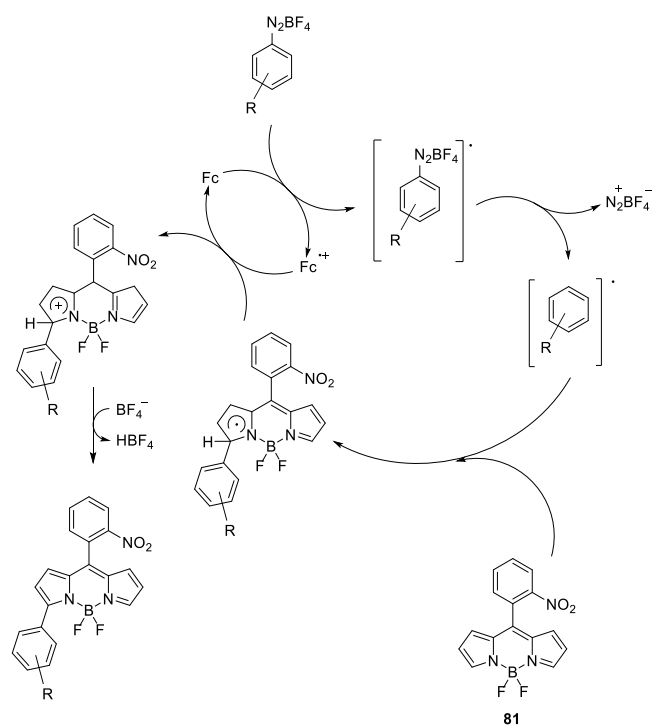
Esquema 26: Tentativa de halogenação do núcleo quinolino-BODIPY.

Uma segunda tentativa foi a de inserir um grupo tiocianato na porção pirrólica do núcleo quinolino-BODIPY (esquema 27). Essa modificação foi objeto de estudos anteriores em nosso grupo (de Rezende et al. 2015) onde foi desenvolvido um protocolo a cerca desse tipo de funcionalização em núcleos do tipo BODIPY, porém o núcleo se mostrou inerte em condições de tiocianação.



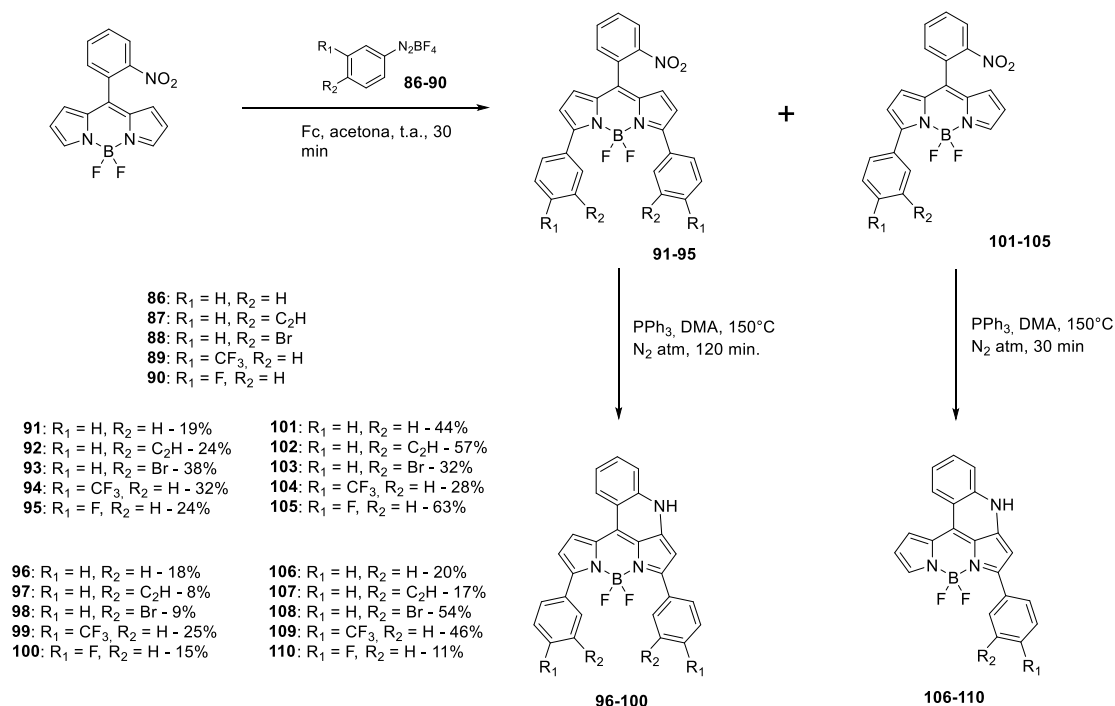
Esquema 27: Tentativa de tiocianação do núcleo Quinolino-BODIPY.

Observando a baixa reatividade do núcleo principal **80**, alterações estruturais de pré-ciclicação foram feitas no derivado BODIPY **81**, seguido de ciclicação para produzir uma biblioteca de derivados de **80**. A reação de arilação C-H radicalar (DIXIT; SIDDIQUI; MUNEEER *et al.*, 2016) (Esquema 28) foi escolhido como uma estratégia de derivação.



Esquema 28: Mecanismo proposto para arilação radicalar C-H de **81**.

A arilação radicalar C-H é uma reação de etapa única, com economia atômica e promove uma extensão do sistema conjugado π , conseqüentemente, um desvio batocrômico das bandas de absorção / emissão, atacando o principal problema com sondas fluorescentes do tipo BODIPY, as bandas de absorção / emissão com comprimentos de ondas menores as “NIR”. Uma série de arilações usando sais de diazônio foi feita a fim de construir a biblioteca de derivados, seguidos de ciclização redutiva (Reação de Cadogan) (VERBELEN; BOODTS; HOFKENS *et al.*, 2015) (Esquema 29).



Esquema 29: Biblioteca de derivados do núcleo Quinolino-BODIPY fundido.

A reação de arilação radicalar C-H foi planejada para produzir compostos diarilados, entretanto, observou-se a formação de uma mistura de compostos diarilados, monoarilados e não arilados.

Os compostos di e monoarilados foram isolados e submetidos a condições de ciclização. Observou-se que a arilação diminui a reatividade e o rendimento da reação de ciclização. Os derivados diarilados levaram 120 minutos para que a ciclização se completasse, um acréscimo de 90 minutos comparado com a ciclização o composto não arilado. Nenhuma das ciclizações dos compostos arilados atingiu o mesmo rendimento apresentado pelo composto não substituído, ficando entre os traços até 54%.

No caso dos monoarilados uma questão ainda surge a respeito do isômero formado na reação. Havia a possibilidade da formação de dois isômeros durante a ciclização do composto monoarilado, ilustrados na figura 22.

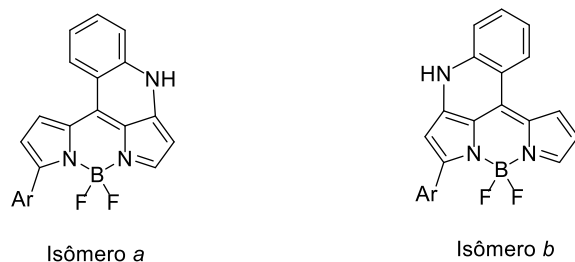


Figura 22: Possíveis isômeros formados pela ciclização reductiva a partir dos derivados monoarilados.

Inicialmente pensou-se que o isômero *a* seria preferencialmente formado, uma vez que, de maneira geral, a arilação reduziu a reatividade da reação de Cadogan, tornando plausível a ideia de que a reação de ciclização ocorreria do lado oposto à arilação.

Para definir qual isômero foi formado começou-se analisando o RMN do precursor **81**. Doulain (DOULAIN; GOZE; BODIO *et al.*, 2016) atribuiu os sinais dos hidrogênios da molécula de acordo com a figura 23.

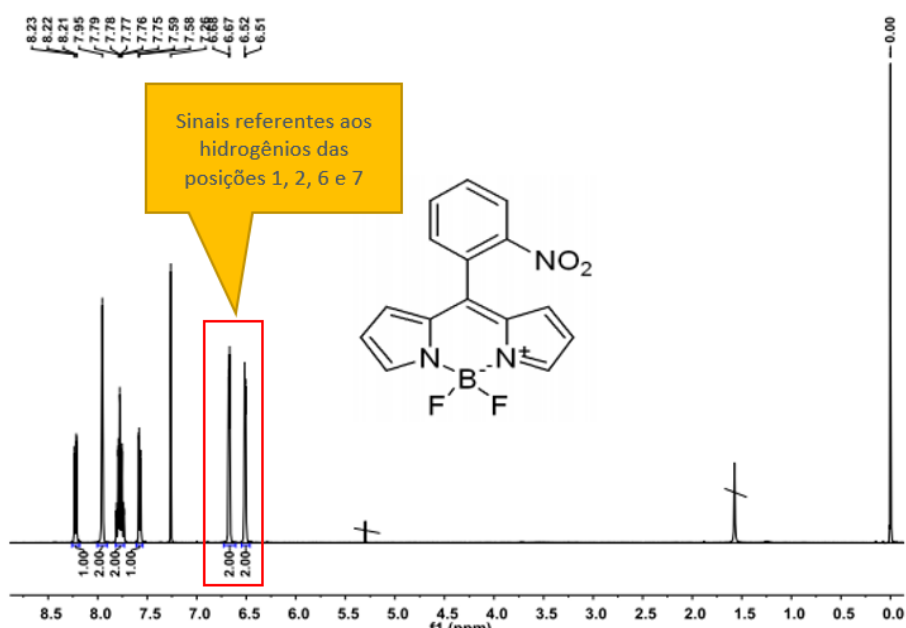


Figura 23: Atribuição dos hidrogênios das posições 1, 2, 6 e 7.

Essas atribuições tornaram possível a atribuição dos hidrogênios do derivado monoarilado **101** (Figura 24)

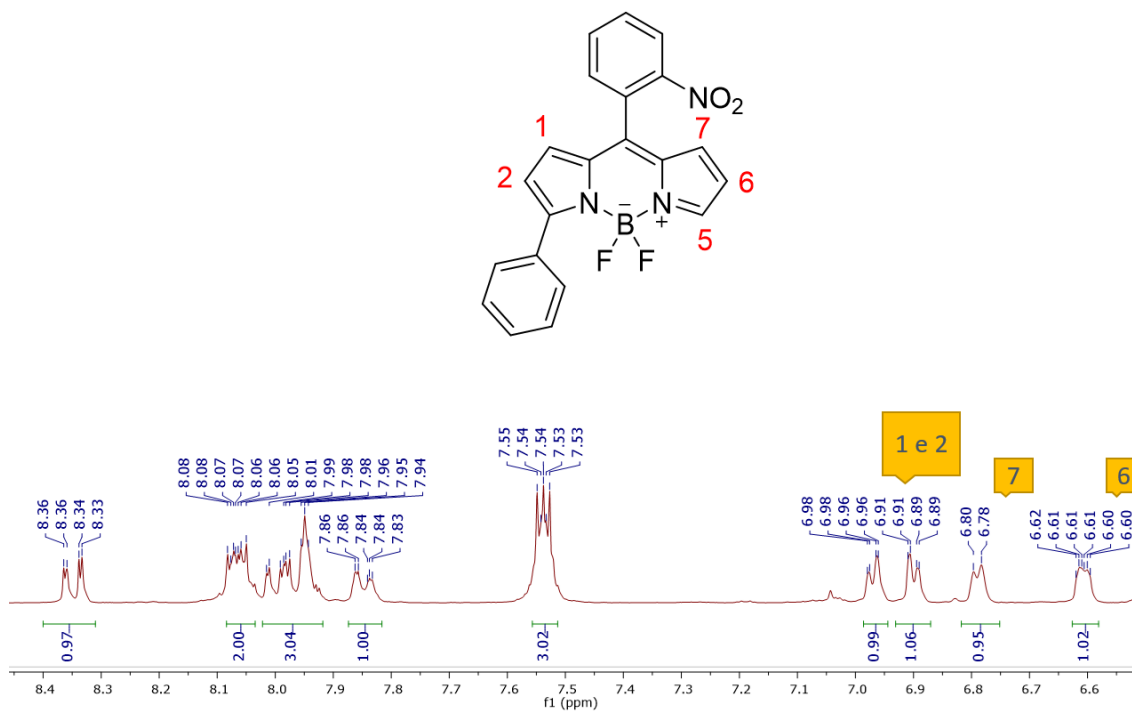


Figura 24: Atribuições dos sinais e ^1H das posições 1, 2, 5, 6 e 7 do derivado **101**.

Após de submeter o derivado **101** a condições de ciclização redutiva obtivemos o derivado **106**. Caso o isômero *a* tivesse se formado, o espectro de RMN de ^1H apresentaria dois dupletos, um referente às posições 1 e 2, e o segundo referente às posições 5 e 6 na região de 6,5 e 7 ppm, contudo, observou-se o aparecimento de um sinal simpleto em 6,80 ppm, referente ao próton da posição 2, um sinal tripleto em 6,54 ppm indicando que esse próton está acoplado com outros dois hidrogênios, confirmando a estrutura do composto **106** como sendo o isômero *b* (Figura 25).

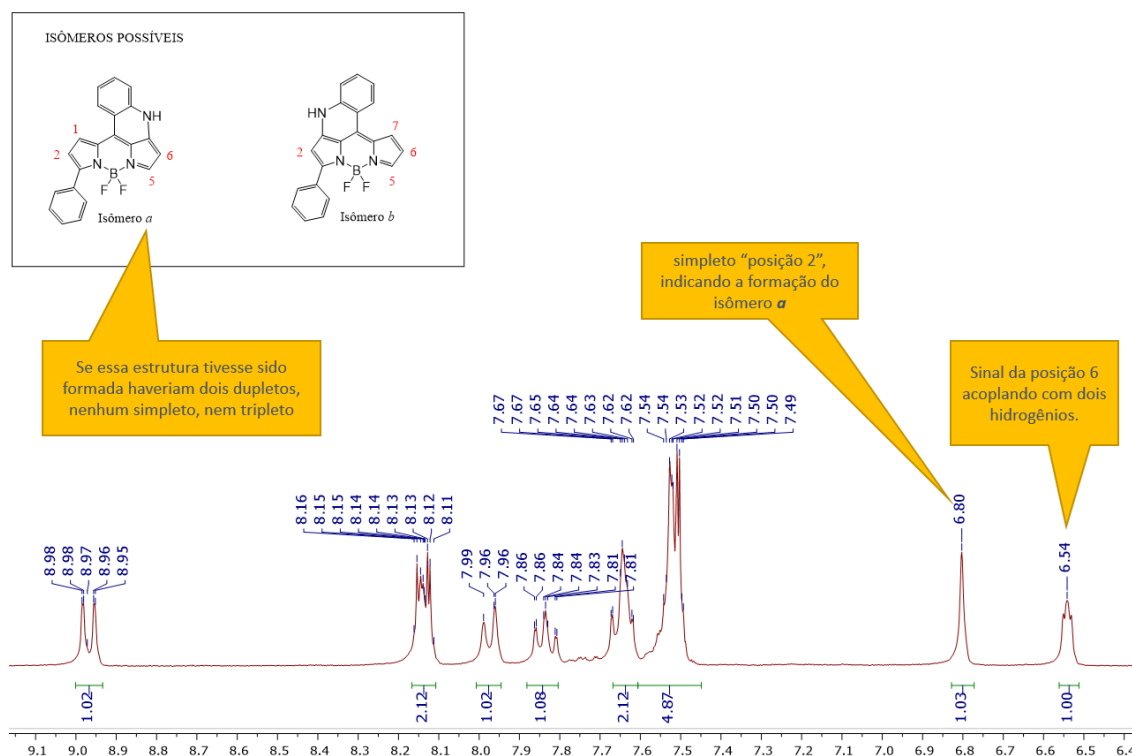


Figura 25: Espectro de RNM de ^1H de **106** confirmando a obtenção do isômero *b*.

A sonda quinolino-BODIPY **80** mostra um importante deslocamento hipsocrômico das bandas de absorção e emissão em comparação com os BODIPYs convencionais, bem como um aumento no brilho da sonda devido, provavelmente, ao aumento da rigidez da molécula que diminui o decaimento não radiativo desta, aumentando a emissão de fluorescência (WU; MACK; XIAO *et al.*, 2017). É possível verificar um alargamento da base no espectro de absorção dos derivados ciclizados em comparação para os derivados não ciclizados, referindo-se à transição S_0-S_1 . O ombro que aparece em um comprimento de onda menor que o pico principal se refere à banda vibracional 0-1, presente na maioria das sondas do tipo BODIPY (LU; MACK; YANG *et al.*) (Figura 26).

Em relação ao núcleo quinolino-BODIPY não substituído, os derivados arilados apresentaram um deslocamento batocrômico nas bandas de absorção e emissão. A sonda quinolino-BODIPY **80** tem uma banda de absorção máxima em λ_{abs} 458 nm e uma emissão máxima em λ_{em} 478 nm (WU; MACK; XIAO *et al.*, 2017), enquanto derivados diarilados mostram absorção entre λ_{abs} 485 -

489 nm e emissões em λ_{em} 542 - 548 nm, aproximando-se do comprimento de onda do NIR, sem, entretanto, alcançá-lo. É possível verificar na tabela a intensidade do deslocamento hipsocrômico causado pela ciclização redutiva “Cadogan”. Em geral, as ciclizações causam um desvio hipsocrômico de 70 ~ 80 nm na absorção máxima das sondas e 20 ~ 50 nm nos comprimentos de onda de emissão (tabela 15).

Foi observada uma diminuição no brilho ao comparar o núcleo principal não substituído **80** com os derivados arilados. O rendimento quântico de fluorescência de **80** é Φ_F 0,99 (WU; MACK; XIAO *et al.*, 2017) enquanto seu mono aril correspondente **91** tem um rendimento quântico de Φ_F 0,80, o que pode ser explicado pela ligação simples gerada pela arilação, que aumenta o decaimento não radiativo da sonda através da rotação desta ligação.

Comparativamente, sondas que possuem grupos retiradores de elétrons na porção aril apresentam brilho mais intenso, possivelmente devido ao efeito push-pull, mantendo o deslocamento batocrômico causado pelo sistema de extensão π . Este efeito é bastante pronunciado no derivado substituído com CF_3 **101** na porção arila, que apresenta um rendimento quântico de Φ_F 0,95, próximo ao rendimento quântico de fluorescência do núcleo principal **80**.

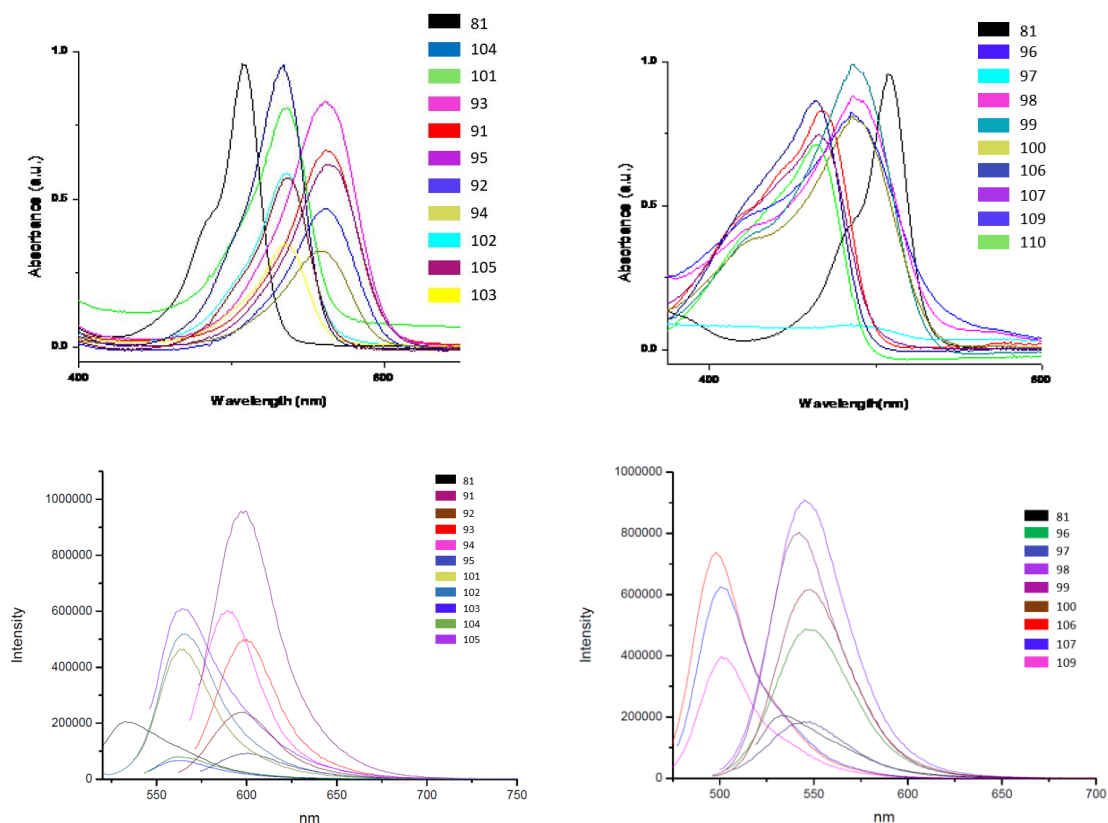


Figure 26: Espectro de absorção UV-Vis (topo) e espectro de emissão de fluorescência (abaixo) dos derivados arilados (à esquerda) e dos derivados ciclizados (à direita).

Derivados arilados

	81	91	101	92	102	93	103	94	104	95	105
$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$	507	561	536	561	534	561	534	560	534	564	537
$\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$	533	598	564	597	565	600	562	590	562	600	564

Derivados arilados ciclizados

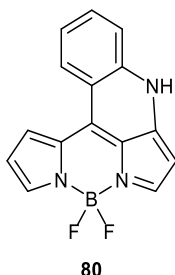
	81	106	107	109	110	96	97	98	99	100
$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$	507	464	465	468	465	485	489	486	486	485
$\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$	533	498	501	502	-	548	545	546	542	548

Tabela 15: Picos de absorção (λ_{abs}) e emissão de fluorescência (λ_{em}) máxima os derivados arilados (acima) e seus correspondentes ciclizados (abaixo).

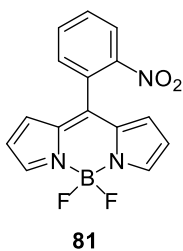
CONCLUSÃO

Um protocolo otimizado para a produção do derivado quinolino-BODIPY **80** foi alcançado, produzindo uma sonda fluorescente com brilho intenso, contudo, com comprimentos de absorção e emissão abaixo do considerado ideal “NIR”. Uma biblioteca de derivados foi produzida com o intuito de aproximar os comprimentos de onda de absorção e emissão ao infravermelho próximo. Conforme planejado, esses derivados apresentam um desvio para o vermelho significativo, porém, devido à diminuição da rigidez molecular, as sondas derivadas apresentaram uma diminuição no brilho. Também foi descoberto que grupos de retiradores de elétrons substituídos na porção aril das sondas foram capazes de recuperar o brilho perdido da sonda devido à diminuição da rigidez, mantendo o desvio batocrômico.

EXPERIMENTAL

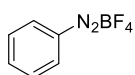


(313 mg 1 mmol) de Bodipy-nitro foi dissolvido em um vial contendo 2 ml de DMA. Em seguida foi adicionado (2,5 mmol, 2,5 eq., 655,25 mg) de PPh₃ e o meio reacional foi colocado sob agitação constante e a temperatura elevada a 165°C por 1 hora, quando foi verificado o consumo total do produto de partida e formação do novo produto por cromatografia em camada delgada. O meio reacional foi vertido em água, o produto extraído utilizando clorofórmio (3x) e o clorofórmio lavado com água destilada (3X). A fase orgânica foi seca utilizando sulfato de magnésio, filtrada, e o produto purificado utilizando coluna cromatográfica clássica (eluente DCM/EtOAc 4:1). ¹H NMR (300 MHz, Acetona) δ 8.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 1H), 7.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.2, 6.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, Acetona) δ 142.44, 139.01, 137.62, 131.73, 131.47, 127.81, 125.38, 120.31, 119.16, 119.14, 117.86, 114.07, 114.01, 96.36, 96.33. EMAR (IES): Calculado para C₁₅H₁₀BF₂N₃, [M + K]⁺: 319,0495, obtido: 319,0647 “ANEXO 2”.



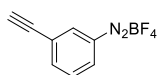
2-Nitrobenzaldeído (2,0 g, 13,2 mmol, 1,0 eq.) foi dissolvido em pirrol destilado (23 mL, 331 mmol, 25,0 eq.). Adicionou-se TFA (100 µL, 1,3 mmol, 0,1 eq.) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi parada por adição de NaOH 0,1 M (45 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (50 mL) e lavou-se três vezes com água destilada (3 x 100 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. 5-(2-nitrofenil) dipirrometano (3.21 g, 12 mmol, 1.0 eq.) foi dissolvido em diclorometano (150 mL). Uma solução de DDQ (2.73 g, 13 mmol, 1.0 eq.) em diclorometano (100 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Trietilamina (10 mL, 72 mmol, 6.0 eq.) foi adicionado à mistura e o meio reacional mantido em agitação por 1 hora. Eterato de trifluoreto de boro (13.3 mL, 108 mmol, 9.0 eq.) foi adicionado gota a gota e o meio reacional agitado por mais 2 horas. Lavar com água (4x), lavar solução saturada de NaCl (1x), secar com sulfato de sódio, filtrar, evaporar. Coluna

cromatográfica flash grande eluente DCM/Hex 50-70%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 – 8.19 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.57 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H). EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 336,0726, obtido: 336,0740 “ANEXO 1”.



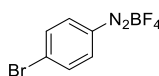
86

4mmol de anilina (360 μl) foi colocado em um balão em banho de gelo. Em seguida foi adicionado 1,2 ml de HBF_4 50% aq. Uma solução de 280 mg de NaNO_2 (4mmol) em 1ml de água destilada foi preparada e adicionada ao meio reacional lentamente, no decorrer de 10 minutos. O meio reacional foi mantido a 0°C por meia hora. Ao término, foi adicionado uma solução aquosa saturada de tetrafluorborato de sódio até aparecimento de precipitado que foi separado por filtração em funil de buchner produzindo o sal, um pó branco com 92% de rendimento.



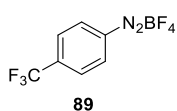
87

4mmol da anilina (468,6 μl) foi colocado em um balão em banho de gelo. Em seguida foi adicionado 1,2 ml de HBF_4 50% aq. Uma solução de 280 mg de NaNO_2 (4mmol) em 1ml de água destilada foi preparada e adicionada ao meio reacional lentamente, no decorrer de 10 minutos. O meio reacional foi mantido a 0°C por meia hora. Ao término, foi adicionado uma solução aquosa saturada de tetrafluorborato de sódio até aparecimento de precipitado que foi separado por filtração em funil de buchner produzindo o sal, um pó branco com 87% de rendimento.

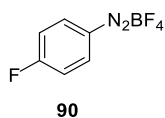


88

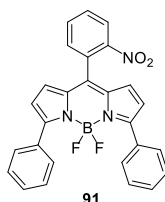
4mmol da anilina (688 mg) foi colocado em um balão em banho de gelo. Em seguida foi adicionado 1,2 ml de HBF_4 50% aq. Uma solução de 280 mg de NaNO_2 (4mmol) em 1ml de água destilada foi preparada e adicionada ao meio reacional lentamente, no decorrer de 10 minutos. O meio reacional foi mantido a 0°C por meia hora. Ao término, foi adicionado uma solução aquosa saturada de tetrafluorborato de sódio até aparecimento de precipitado que foi separado por filtração em funil de buchner produzindo o sal, um pó branco com 83% de rendimento.



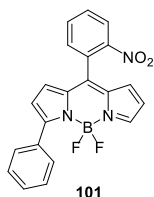
4mmol da anilina (645 mg) foi colocado em um balão em banho de gelo. Em seguida foi adicionado 1,2 ml de HBF_4 50% aq. Uma solução de 280 mg de NaNO_2 (4mmol) em 1ml de água destilada foi preparada e adicionada ao meio reacional lentamente, no decorrer de 10 minutos. O meio reacional foi mantido a 0°C por meia hora. Ao término, foi adicionado uma solução aquosa saturada de tetrafluorborato de sódio até aparecimento de precipitado que foi separado por filtração em funil de buchner produzindo o sal, um pó branco com 68% de rendimento.



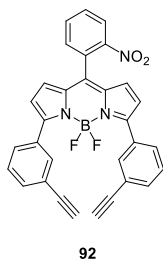
4mmol da anilina (445 mg) foi colocado em um balão em banho de gelo. Em seguida foi adicionado 1,2 ml de HBF_4 50% aq. Uma solução de 280 mg de NaNO_2 (4mmol) em 1ml de água destilada foi preparada e adicionada ao meio reacional lentamente, no decorrer de 10 minutos. O meio reacional foi mantido a 0°C por meia hora. Ao término, foi adicionado uma solução aquosa saturada de tetrafluorborato de sódio até aparecimento de precipitado que foi separado por filtração em funil de buchner produzindo o sal, um pó branco com 77% de rendimento.



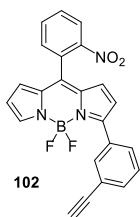
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 307 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 μl a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100 ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em hexano para o isolamento do produto diarilado com 19% de rendimento ^1H NMR (300 MHz, Acetona- d_6) δ 8.36 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.05 – 7.87 (m, 8H), 7.50 – 7.45 (m, 8H), 6.88 (dd, $J = 4.1, 2.2$ Hz, 2H), 6.81 (dt, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 159.28, 149.33, 136.04, 136.02, 133.64, 133.59, 132.92, 132.47, 131.44, 129.69, 129.53, 129.48, 129.43, 128.31, 128.21, 125.06, 121.48. EMAR (IES): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 488,1352, obtido: 488,1361 “ANEXO 3”.



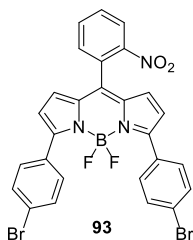
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 307 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 μ l a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100 ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em hexano para o isolamento do produto mono arilado com 44% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.35 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 8.02 – 7.92 (m, 3H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.54 (dp, J = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 6.97 (dd, J = 4.5, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.61 (dt, J = 4.3, 1.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 160.81, 149.19, 143.15, 141.55, 136.93, 133.75, 133.64, 132.69, 131.91, 131.54, 131.39, 131.36, 130.23, 129.62, 129.57, 129.51, 128.37, 128.08, 125.11, 121.65, 118.71. EMAR (IES): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 412,1039, obtido: 412,1057 “ANEXO 4”.



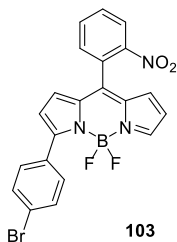
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 346 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento dos produtos diarilado em 24% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.33 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 3H), 7.93 (dddd, J = 7.6, 6.5, 3.7, 1.6 Hz, 3H), 7.85 (dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.85 (ddd, J = 15.9, 4.4, 1.3 Hz, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6) δ 158.84, 149.95, 136.96, 134.44, 133.74, 133.63, 133.50, 133.45, 133.40, 132.32, 130.68, 130.63, 130.57, 129.37, 128.85, 125.90, 123.24, 122.48, 122.45, 122.43, 83.52, 79.76, 79.74. EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{18}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 536,1352, obtido: 536,1386 “ANEXO 5”.



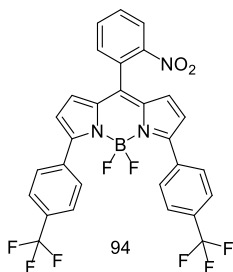
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 346 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento dos produtos monoarilados em 57% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.35 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.19 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 4H), 7.86 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 158.81, 149.13, 144.21, 142.12, 136.78, 134.04, 133.71, 133.25, 132.68, 132.41, 131.64, 131.11, 129.89, 128.85, 128.74, 127.96, 125.15, 123.01, 122.59, 121.35, 119.28, 82.80, 79.07 EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 436,1039, obtido: 436,1055 “ANEXO 6”.



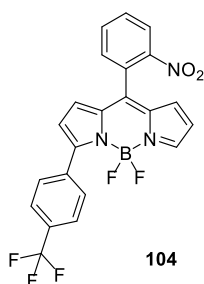
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 433 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento do produto diarilado em 38% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.07 – 7.87 (m, 7H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 157.46, 149.19, 141.36, 136.30, 134.39, 133.72, 132.87, 132.60, 132.09, 132.03, 131.96, 131.64, 130.19, 130.08, 128.45, 128.40, 128.35, 128.03, 125.19, 121.82, 121.77. “ANEXO 7”.



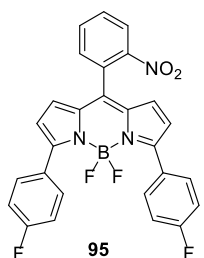
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 433 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento do produto monoarilado em 33% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 3H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 157.85, 149.12, 144.65, 142.36, 136.77, 134.17, 133.71, 132.76, 132.67, 131.99, 131.65, 130.96, 130.28, 129.18, 128.39, 127.93, 125.17, 121.89, 121.30, 119.44. EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BBrF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 490,0144, obtido: 490,0188 “ANEXO 8”



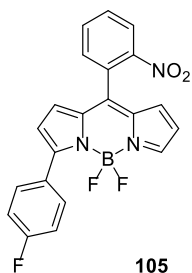
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 645 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento do produto diarilado em 32% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.39 (s, 2H), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.99 (ddt, J = 21.6, 14.0, 7.4 Hz, 3H), 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 157.44, 149.16, 141.79, 136.42, 133.77, 133.16, 133.04, 132.86, 131.70, 130.35, 129.98, 129.30, 127.97, 126.32, 125.24, 122.41, 121.79. EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{16}\text{BF}_8\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 624,1100, obtido: 624,1133 “ANEXO 9”.



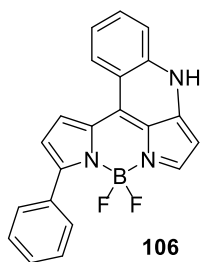
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 645 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento do produto monoarilado em 29% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 0H), 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.93 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 4.1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 157.60, 149.11, 145.04, 142.63, 136.76, 134.32, 133.73, 133.11, 132.97, 132.66, 131.69, 130.92, 130.40, 129.97, 129.50, 129.39, 127.90, 126.35, 126.07, 125.19, 121.14, 119.66. EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{BF}_5\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 480,0913, obtido: 480,0970 “ANEXO 10”



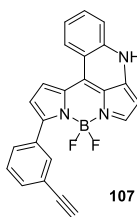
0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 336 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento do produto diarilado com 24% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.37 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 6H), 7.90 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 4.4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 165.26, 161.97, 158.08, 149.29, 140.31, 136.00, 133.64, 132.89, 131.94, 131.51, 129.69, 128.78, 128.18, 125.11, 121.47, 115.35, 115.06. EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 524,1164, obtido: 524,1187 “ANEXO 11”.



0,64 mmol (200mg) de nitro bodipy foi dissolvido em 6 ml de acetona e, em seguida foi adicionado (2,5 eq; 1,6 mmol; 336 mg) do sal tetrafluorborato de fenildiazônio correspondente. Uma solução de (60 mg, 0,32 mmol) de ferroceno em 1,28 ml de acetona foi adicionado ao meio reacional gota a gota (64 microlitros a cada 5 minutos) no decorrer de 100 min. O meio reacional foi mantido em agitação constante por 30 min. Ao final do período de reação o meio reacional foi vertido em 100ml de éter etílico, lavado com água destilada por 3 vezes, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado. A mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica flash com gradiente de concentração de 30-50% DCM em Hexano para o isolamento do produto monoarilado com 63% de rendimento. EMAR (IES) calculado para $C_{21}H_{13}BF_3N_3O_2 [M+Na]^+$: 430,0945, obtido: 430,0973 "ANEXO 12".

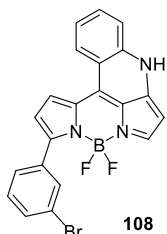


Em um vial contendo 104 mg de BODIPY (1 eq.; 0,27 mmol) foi adicionado 350 mg de trifenilfosfina (5 eq; 1,34 mmol) e 200 μ l de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 40 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente com 20% de rendimento. 1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 8.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 – 8.12 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.57 – 6.52 (m, 1H). EMAR (IES) calculado para $C_{21}H_{14}BF_2N_3 [M+Na]^+$: 380,1141, obtido: 380,1144 "ANEXO 13".

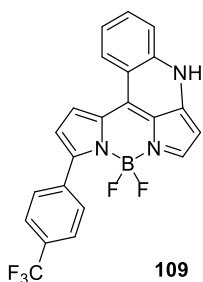


Em um vial contendo 144 mg de BODIPY (1 eq.; 0,35 mmol) foi adicionado 457 mg de trifenilfosfina (5 eq; 1,74 mmol) e 260 μ l de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 40 min.

Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente – traços do composto.

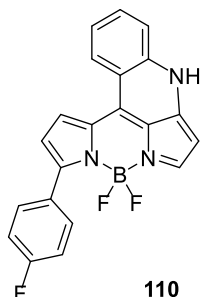


Em um vial contendo 85 mg de BODIPY (1 eq.; 0,18 mmol) foi adicionado 239 mg de trifetilfosfina (5 eq; 0,91 mmol) e 200 μ l de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 40 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente com 54% de rendimento. 1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 9.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.38 – 8.34 (m, 1H), 8.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.50 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.56 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 155.03, 149.80, 141.52, 135.10, 132.23, 132.18, 131.01, 130.55, 130.21, 128.53, 128.20, 127.06, 124.54, 119.20, 119.15, 118.23, 118.20, 118.19, 117.26, 113.54, 113.51, 96.39. “ANEXO 14”.

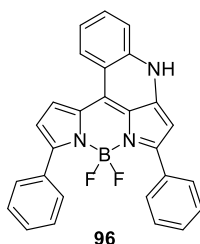


Em um vial contendo 72 mg de BODIPY (1 eq.; 0,12 mmol) foi adicionado 164 mg de trifetilfosfina (5 eq; 0,62 mmol) e 200 μ l de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 40 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente com 46% de rendimento. 1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 9.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.97 (s, 1H),

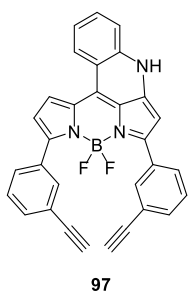
6.59 – 6.54 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 170.02, 162.97, 154.85, 143.07, 138.21, 136.64, 133.85, 133.30, 131.01, 130.57, 129.30, 127.00, 126.37, 126.22, 125.87, 124.55, 119.16, 117.24, 113.50, 96.57. (ANEXO 15).



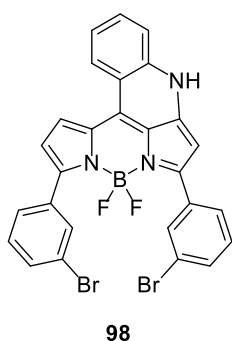
Em um vial contendo 157 mg de BODIPY (1 eq.; 0,39 mmol) foi adicionado 506 mg de trifenilfosfina (5 eq; 0,1,93 mmol) e 200 μl de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 40 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente com 40% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 9.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.68 (td, $J = 7.1, 5.8, 1.9$ Hz, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 197.40, 171.46, 165.20, 156.31, 146.42, 136.51, 135.34, 131.92, 130.77, 130.18, 126.96, 124.40, 117.85, 117.77, 117.22, 115.28, 114.99, 113.34, 95.88, 84.72. EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BF}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 398,1047, obtido: 398,1082 “ANEXO 16”.



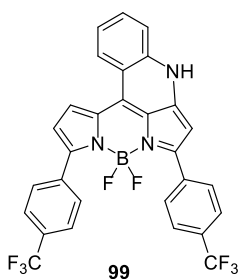
Em um vial contendo 50 mg de BODIPY (1 eq.; 0,11 mmol) foi adicionado 141 mg de trifenilfosfina (5 eq; 0,54 mmol) e 200 μl de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 120 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM / hexano 8:1 como eluente com 18% de rendimento EMAR (IES): Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{BF}_2\text{N}_3$, $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 456,1454, obtido: 456,1471 “ANEXO 17”.



Em um vial contendo 60 mg de BODIPY (1 eq.; 0,12 mmol) foi adicionado 154 mg de trifetilfosfina (5 eq; 0,58 mmol) e 200 μ l de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 120 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente. Rendimento: traços.

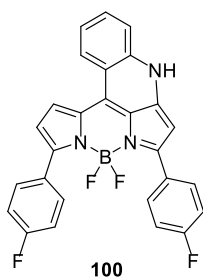


Em um vial contendo 143 mg de BODIPY (1 eq.; 0,23 mmol) foi adicionado 302 mg de trifetilfosfina (5 eq; 1,15 mmol) e 200 μ l de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 120 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente. Rendimento – traços.



Em um vial contendo 115 mg de BODIPY (1 eq.; 0,19 mmol) foi adicionado 253 mg de trifetilfosfina (5 eq; 0,96 mmol) e 200 μ l de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 120 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM : hexano 8:1 como eluente com 25% de rendimento. 1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6)

δ 9.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 – 8.25 (m, 4H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.82 – 7.61 (m, 8H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, Acetone) δ 200.82, 186.55, 169.15, 155.11, 144.25, 138.04, 136.79, 136.22, 133.83, 133.28, 132.50, 132.47, 131.03, 129.17, 128.76, 128.51, 127.78, 127.06, 126.32, 126.26, 125.88, 125.58, 124.73, 123.68, 123.63, 119.35, 117.45, 116.20, 96.88. EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{16}\text{BF}_8\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 592,1202, obtido: 592,1254 “ANEXO 18”.



Em um vial contendo 71 mg de BODIPY (1 eq.; 0,14 mmol) foi adicionado 176 mg de trifetilfosfina (5 eq; 0,71 mmol) e 200 μl de dimetilacetamida. A atmosfera do vial foi substituída por N_2 e, posteriormente, selado. A temperatura do meio reacional foi elevada à 180°C e mantida sob essa temperatura e agitação constante por 120 min. Após a verificação em CCD do consumo total do produto de partida o meio reacional foi vertido em éter etílico e a solução resultante foi lavada com água deionizada (3X), seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi isolado por coluna cromatográfica flash utilizando DCM / hexano 8:1 como eluente com 15% de rendimento. ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ 9.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 4H), 7.92 – 7.80 (m, 3H), 7.71 (dd, $J = 15.6, 5.6$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H). EMAR (IES) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{BF}_4\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 492,1266, obtido: 492,1293 “ANEXO 19”

BIBLIOGRAFIA

BOENS, N.; LEEN, V.; DEHAEN, W. Fluorescent indicators based on BODIPY (vol 41, pg 1130, 2012). *Chemical Society Reviews*, 41, n. 24, p. 8212-8212, 2012 2012.

BOENS, N.; LEEN, V.; DEHAEN, W.; WANG, L. et al. Visible Absorption and Fluorescence Spectroscopy of Conformationally Constrained, Annulated BODIPY Dyes. *Journal of Physical Chemistry A*, 116, n. 39, p. 9621-9631, Oct 4 2012.

CADOGAN, J. I. G.; MACKIE, R. K. Tervalent phosphorus compounds in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, n.3, p. 87-137, 1974.

CHAN, J.; DODANI, S.; CHANG, C. Reaction-based small-molecule fluorescent probes for chemoselective bioimaging. *Nature Chem* 4, 973–984 (2012).

CHERNOV, K.G.; REDCHUK, T.A.; OMELINA, E.S.; VERKHUSHA, V.V. Near-Infrared Fluorescent Proteins, Biosensors, and Optogenetic Tools Engineered from Phytochromes. *Chem. Rev.*, v. 117, n. 9, p. 6423–6446, Abr 2017.

CHUA, M. H.; HUANG, K. W.; XU, J. W.; WU, J. S. Unusual Intramolecular Hydrogen Transfer in 3,5-Di(triphenylethylenyl) BODIPY Synthesis and 1,2-Migratory Shift in Subsequent Scholl Type Reaction. *Organic Letters*, 17, n. 17, p. 4168-4171, Sep 2015.

DE REZENDE, L. C. D.; DE MELO, S. M. G.; BOODTS, S.; VERBELEN, B. et al. Thiocyanation of BODIPY dyes and their conversion to thioalkylated derivatives. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13, n. 21, p. 6031-6038, 2015.

DIXIT, S.; SIDDIQUI, Q. T.; MUNEER, M.; AGARWAL, N. Ferrocene catalysed C–H arylation of arenes and reaction mechanism study using cyclic voltammetry. *Tetrahedron Lett.*, v. 57, n. 37, p. 4228-4231, Set. 2016.

- DOULAIN, P.-E.; GOZE, C.; BODIO, E.; RICHARD, P.; DECRÉAU, R. A. BODIPY atropisomer interconversion, face discrimination, and superstructure appending. *Chemical Communications*, v. 52, n. 24, p. 4474–4477, 2016.
- ESCOBEDO, J.O.; RUSIN, O.; LIM, S.; STRONGIN, R.M. NIR dyes for bioimaging applications. *Curr Opin Chem Biol.*, 14, n 1, p. 64-70. Fev 2010.
- FAN, Y.; LU, M.; YU, X.; HE, M.; ZHANG, Y.; MA, X.; KOU, J.; YU, B.; TIAN, J. Targeted Myocardial Hypoxia Imaging Using a Nitroreductase-Activatable Near-Infrared Fluorescent Nanoprobe. *Anal. Chem.*, v. 91, n. 10, p. 6585–6592, Abril 2019.
- GOBO, Y.; YAMAMURA, M.; NAKAMURA, T.; NABESHIMA, T. Synthesis and Chiroptical Properties of a Ring-Fused BODIPY with a Skewed Chiral pi Skeleton. *Organic Letters*, 18, n. 11, p. 2719-2721, Jun 2016.
- GUO, Z.; PARK, S.; YOON, J.; SHIN, I. Recent progress in the development of near-infrared fluorescent probes for bioimaging applications. *Chem. Soc. Rev.*, n. 43, p. 16-29, Set 2014.
- HAYASHI, Y.; OBATA, N.; TAMARU, M.; YAMAGUCHI, S. et al. Facile Synthesis of Biphenyl-Fused BODIPY and Its Property. *Organic Letters*, 14, n. 3, p. 866-869, Feb 2012.
- HE, H. Near-infrared emitting lanthanide complexes of porphyrin and BODIPY dyes. *Coord. Chem. Rev.*, v. 273-274, p. 87-99, Ago 2014.
- JIAO, C. J.; HUANG, K. W.; WU, J. S. Perylene-Fused BODIPY Dye with Near-IR Absorption/Emission and High Photostability. *Organic Letters*, 13, n. 4, p. 632-635, Feb 2011.
- JOHNSON, L. V.; WALSH, M. L.; CHEN, L. B. Localization of mitochondria in living cells with rhodamine 123. *Proc Nati Acad Sci USA*, 77, n. 2, p. 990-994, Fev 1980

KOWADA, T. A.; MAEDAB, H.; KIKUCHI, K. BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells. *Chem. Soc. Rev.*, 44, p. 4953-4972, 2015.

KUBO, Y.; MINOWA, Y.; SHODA, T.; TAKESHITA, K. Synthesis of a new type of dibenzopyrromethene-boron complex with near-infrared absorption property. *Tetrahedron Letters*, 51, n. 12, p. 1600-1602, Mar 2010.

LIN; YANG; SHIH; HUNG et al., 2016; LYNCH; SANTANA-SANCHEZ; JAMSA; SIVONEN et al., 2015; SHI; SUN; LIU; GU et al., 2016).

LIU, M.; MA, S.; SHE, M.; CHEN, M.; WANG, Z.; LIU, P.; ZHANG, S.; LI, J. Structural modification of BODIPY: Improve its applicability. *Chin. Chem. Lett.* v. 30, n. 10, p. 1815-1824, Out 2019.

LOUDET, A.; BURGESS, K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties, *Chem. Rev.* 107, n. 11, p. 4891–4932, Out 2007.

LU, H.; MACK, J.; YANG, Y.; SHEN, Z. Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs. *Chem. Soc. Rev.*, v. 43, n. 13, p. 4778–4823, 2014.

LU, H.; MACK, J.; YANG, Y.; SHEN, Z. Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs. *Chem. Soc. Rev.* n. 43, p. 4778-4823, 2014.

LUO, L.; WU, D.; LI, W.; ZHANG, S. et al. Regioselective Decarboxylative Direct C-H Arylation of Boron Dipyrromethenes (BODIPYs) at 2,6-Positions: A Facile Access to a Diversity-Oriented BODIPY Library. *Organic Letters*, 16, n. 23, p. 6080-6083, Dec 2014.

Ni, Y.; Wu, J. Far-red and near infrared BODIPY dyes: synthesis and applications for fluorescent pH probes and bio-imaging. *Org. Biomol. Chem.*, n. 12, p. 3774-3791, 2014.

PIATKEVICH, K. D.; SUBACHA, F.V.; VERKHUSHA, V.V. Engineering of bacterial phytochromes for near-infrared imaging, sensing, and light-control in mammals. *Chem. Soc. Rev.*, n. 42, p. 3441-3452, Jan 2013.

RESCH-GENGER, U.; DEROSE, P. C. Fluorescence standards: Classification, terminology, and recommendations on their selection, use, and production IUPAC Technical Report. *Pure and Applied Chemistry*, 82, n. 12, p. 2315-2335, Dec 2010.

SIRBU, D.; BENNISTON, A. C.; HARRIMAN, A. One-Pot Synthesis of a Mono-O,B,N-strapped BODIPY Derivative Displaying Bright Fluorescence in the Solid State. *Organic Letters*, 19, n. 7, p. 1626-1629, Apr 2017.

SUN, Z. B.; GUO, M.; ZHAO, C. H. Synthesis and Properties of Benzothieno b - Fused BODIPY Dyes. *Journal of Organic Chemistry*, 81, n. 1, p. 229-237, Jan 2016.

TREIBS, A.; KREUZER, F. H. DI- AND TRI-PYRRYLMETHENE COMPLEXES WITH DI-FLUORO BORON. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig*, 718, n. DEC, p. 208+, 1968 1968.

Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed. *Angew. Chem. Int. Ed.* v. 47, n. 7, p.1184-1201, Jan 2008.

VERBELEN, B.; BOODTS, S.; HOFKENS, J.; BOENS, N.; DEHAEN, W. Radical C-H Arylation of the BODIPY Core with Aryldiazonium Salts: Synthesis of Highly Fluorescent Red-Shifted Dyes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 54, n. 15, p. 4612–4616, 2015.

WILLIAMS, A. T. R.; WINFIELD, S. A.; MILLER, J. N. RELATIVE FLUORESCENCE QUANTUM YIELDS USING A COMPUTER-CONTROLLED LUMINESCENCE SPECTROMETER. *Analyst*, 108, n. 1290, p. 1067-1071, 1983 1983.

WU, Y.; MACK, J.; XIAO, X.; LI, Z.; SHEN, Z.; LU, H. N-Bridged Annulated BODIPYs: Synthesis of Highly Fluorescent Blueshifted Dyes. *Chemistry - An Asian Journal*, v. 2, n. 17, p. 2216–2220, 2017.

XIANG, H.; CHENG, J.; MA, X.; ZHOU, X.; CHRUMAA, J. J. Near-infrared phosphorescence: materials and applications. *Chem. Soc. Rev.* n. 42, p. 6128-6185, Mai 2013.

YAMAZAWA, S.; NAKASHIMA, M.; SUDA, Y.; NISHIYABU, R. et al. 2,3-Naphtho-Fused BODIPYs as Near-Infrared Absorbing Dyes. *Journal of Organic Chemistry*, 81, n. 3, p. 1310-1315, Feb 2016.

YANG, L. T.; LIU, Y.; MA, C. P.; LIU, W. et al. Naphthalene-fused BODIPY with large Stokes shift as saturated-red fluorescent dye for living cell imaging. *Dyes and Pigments*, 122, p. 1-5, Nov 2015.

YANG, L. T.; LIU, Y.; ZHOU, X. G.; WU, Y. J. et al. Asymmetric anthracene-fused BODIPY dye with large Stokes shift: Synthesis, photophysical properties and bioimaging. *Dyes and Pigments*, 126, p. 232-238, Mar 2016.

ZATSIKHA, Y. V.; DIDUKH, N. O.; BLESENER, T.; KAYSER, M. P. et al. Preparation, Characterization, Redox, and Photoinduced Electron-Transfer Properties of the NIR-Absorbing N-Ferrocenyl-2-pyridone BODIPYs. *European Journal of Inorganic Chemistry*, n. 2, p. 318-324, Jan 2017.

ZATSIKHA, Y. V.; YAKUBOVSKIY, V. P.; SHANDURA, M. P.; DUBEY, I. Y. et al. An efficient method of chemical modification of BODIPY core. *Tetrahedron*, 69, n. 10, p. 2233-2238, Mar 2013.

ZENG, L. T.; JIAO, C.; HUANG, X. B.; HUANG, K. W. et al. Anthracene-Fused BODIPYs as Near-Infrared Dyes with High Photostability. *Organic Letters*, 13, n. 22, p. 6026-6029, Nov 2011.

ZHANG, J.; CAMPBELL, R.; TING, A.; et al. Creating new fluorescent probes for cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3, 906–918 (2002).

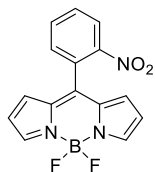
ZHAO, N.; XUAN, S. T.; FRONCZEK, F. R.; SMITH, K. M. et al. Enhanced Hypsochromic Shifts, Quantum Yield, and pi-pi Interactions in a meso,beta-Heteroaryl-Fused BODIPY. *Journal of Organic Chemistry*, 82, n. 7, p. 3880-3885, Apr 2017.

ZHAO, N.; XUAN, S. T.; ZHOU, Z. H.; FRONCZEK, F. R. et al. Synthesis and Spectroscopic and Cellular Properties of Near-IR a Phenanthrene-Fused 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenes. *Journal of Organic Chemistry*, 82, n. 18, p. 9744-9750, Sep 2017.

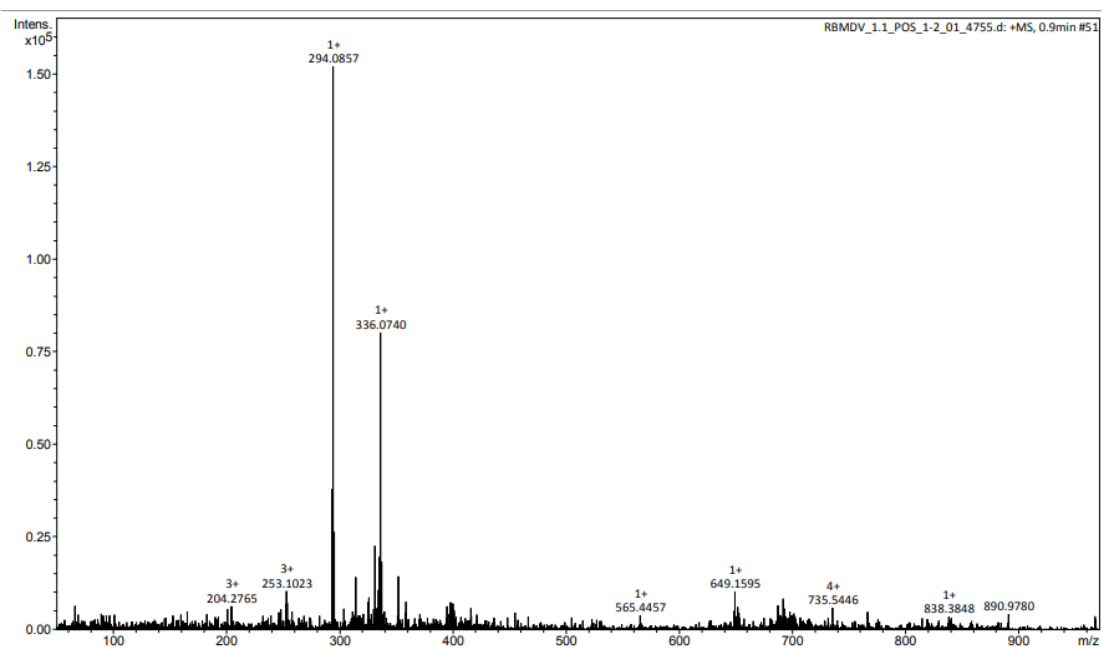
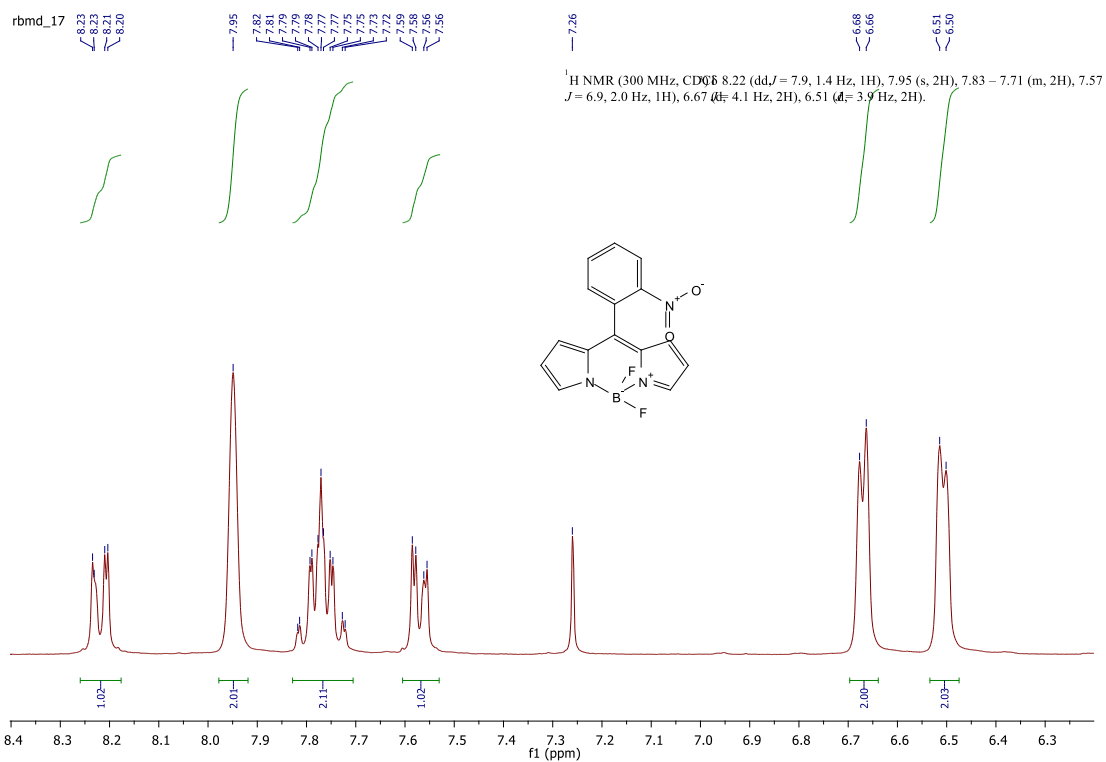
ZHOU, X.; YU, C. J.; FENG, Z. Y.; YU, Y. et al. Highly Regioselective alpha-Chlorination of the BODIPY Chromophore with Copper(II) Chloride. *Organic Letters*, 17, n. 18, p. 4632-4635, Sep 2015.

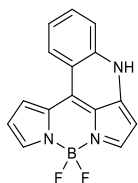
ZHU, X.; SHINOHARA, H.; HOHSAKA, T. A novel molecular biosensor system model designed by using a couple composed of a fluorescent mutant binding protein and fluorophore-labeled ligand analogue based on the FRET mechanism. *Analytical Methods*, 7, n. 23, p. 9957-9962, 2015 2015.

ANEXOS

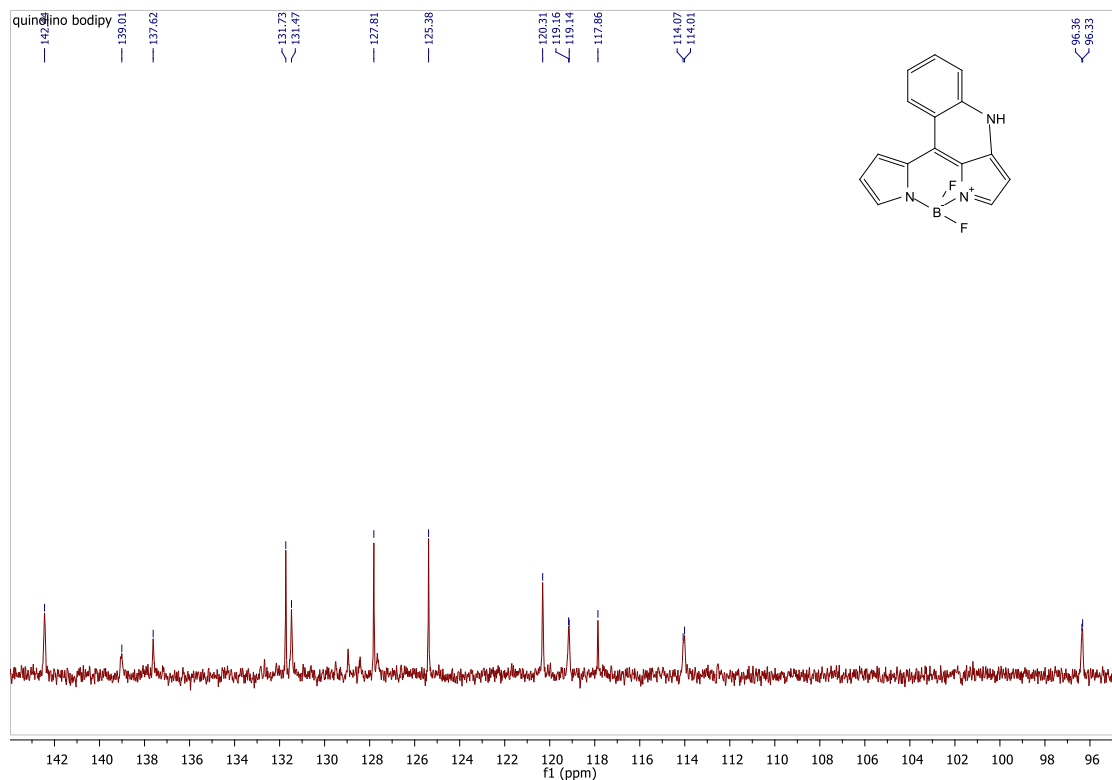
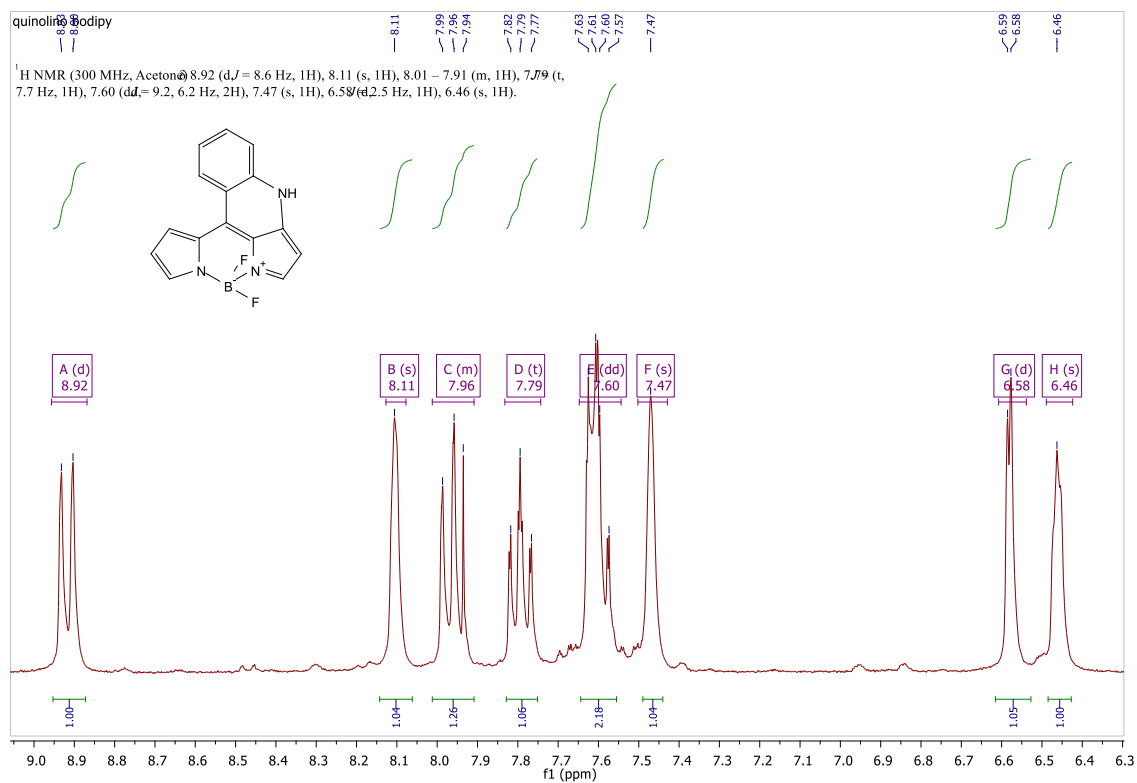


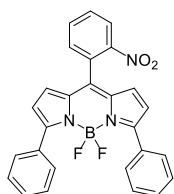
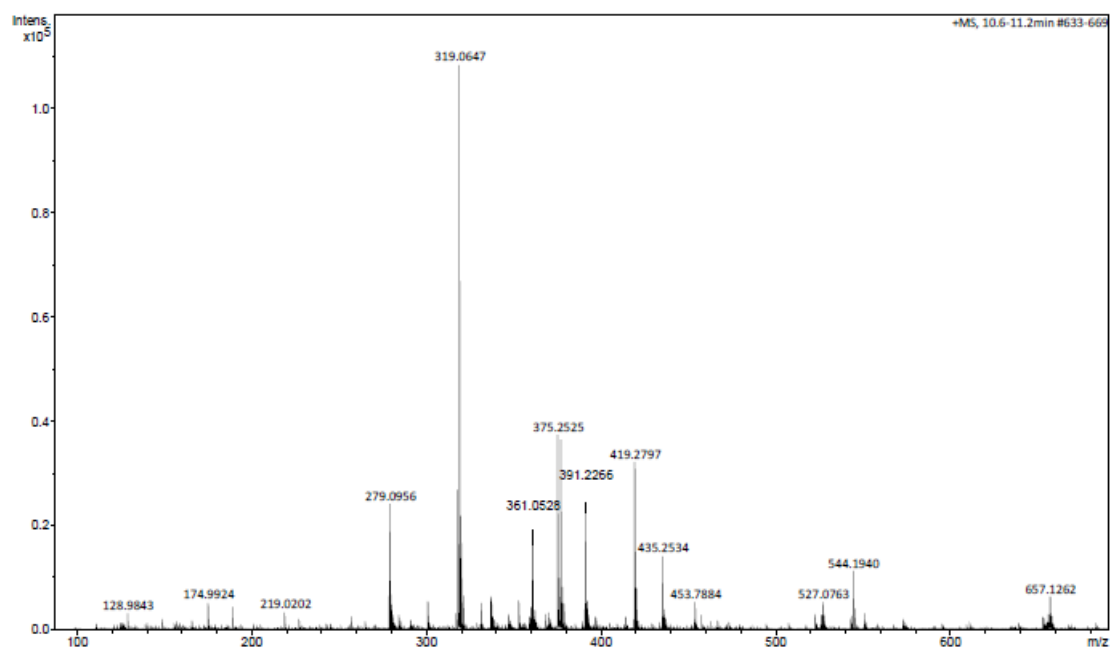
ANEXO 1: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (ESI)” de **81**.



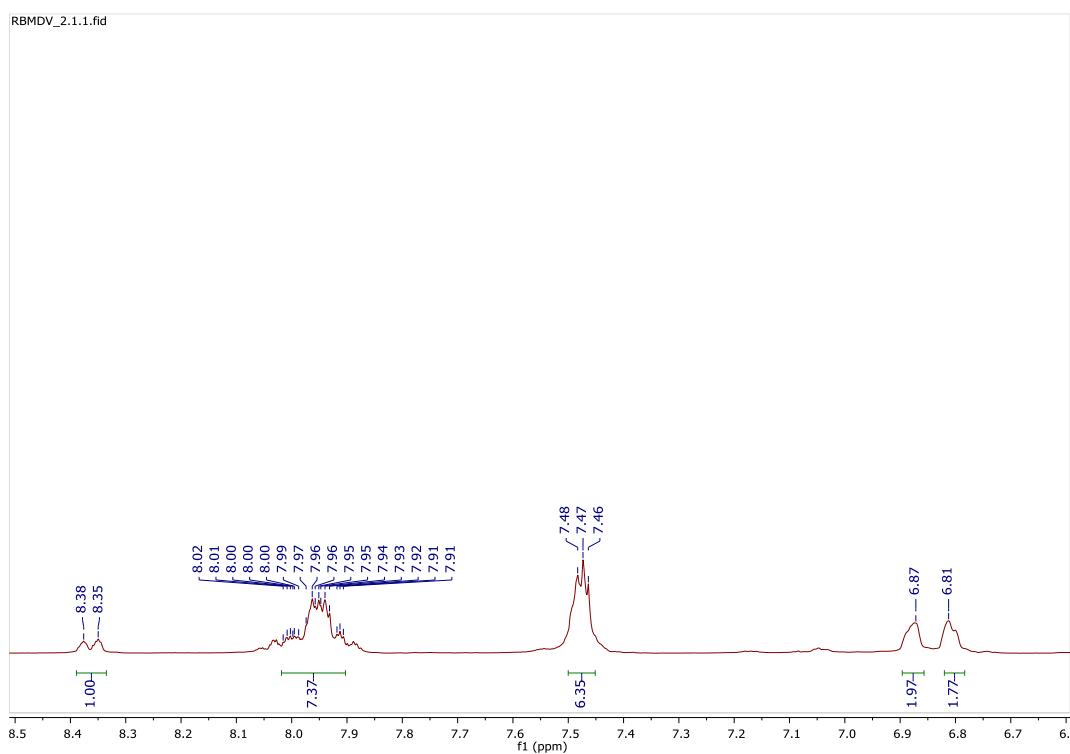


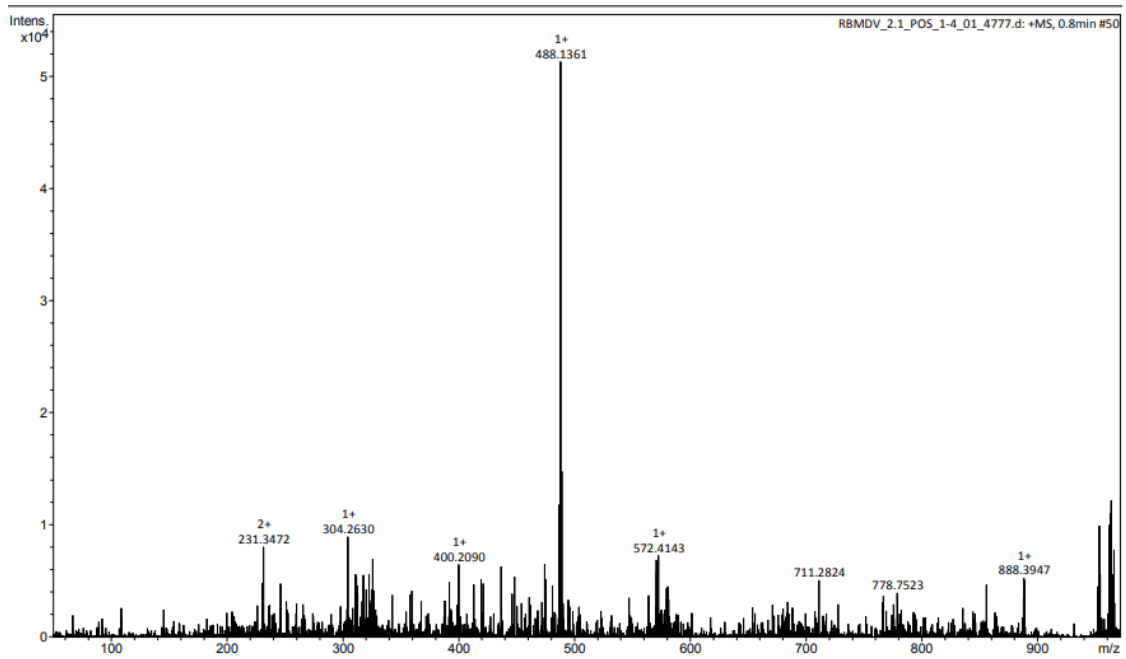
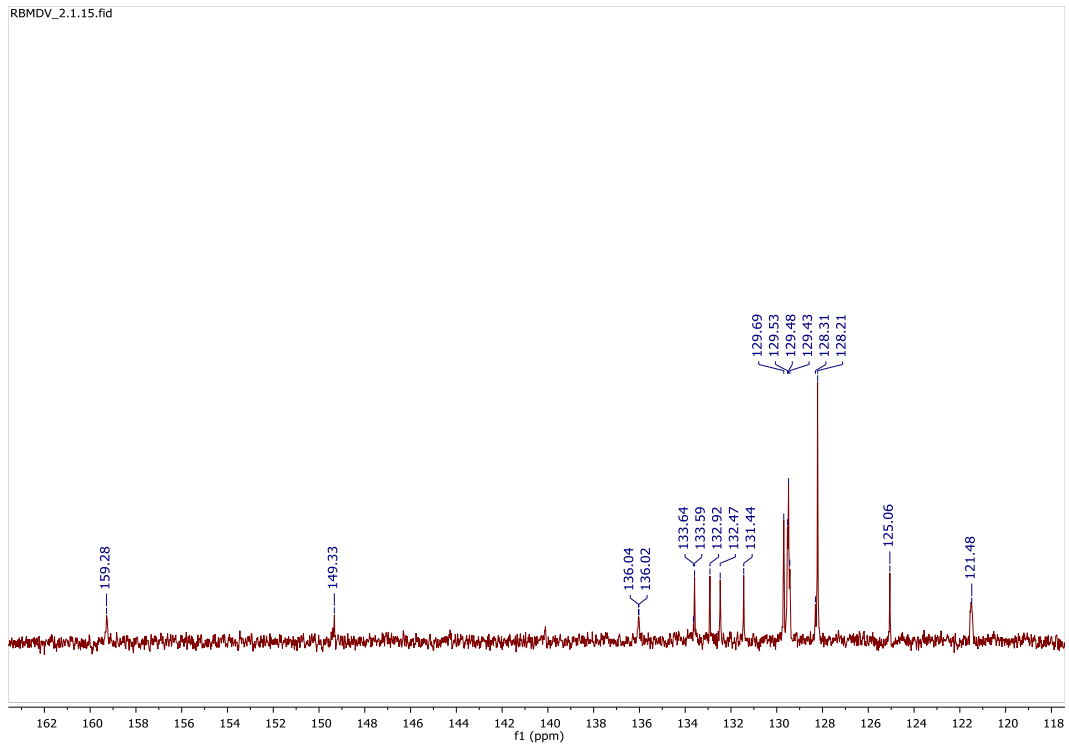
ANEXO 2: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (ESI)” de **80**.

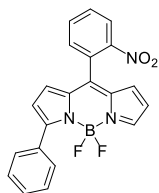




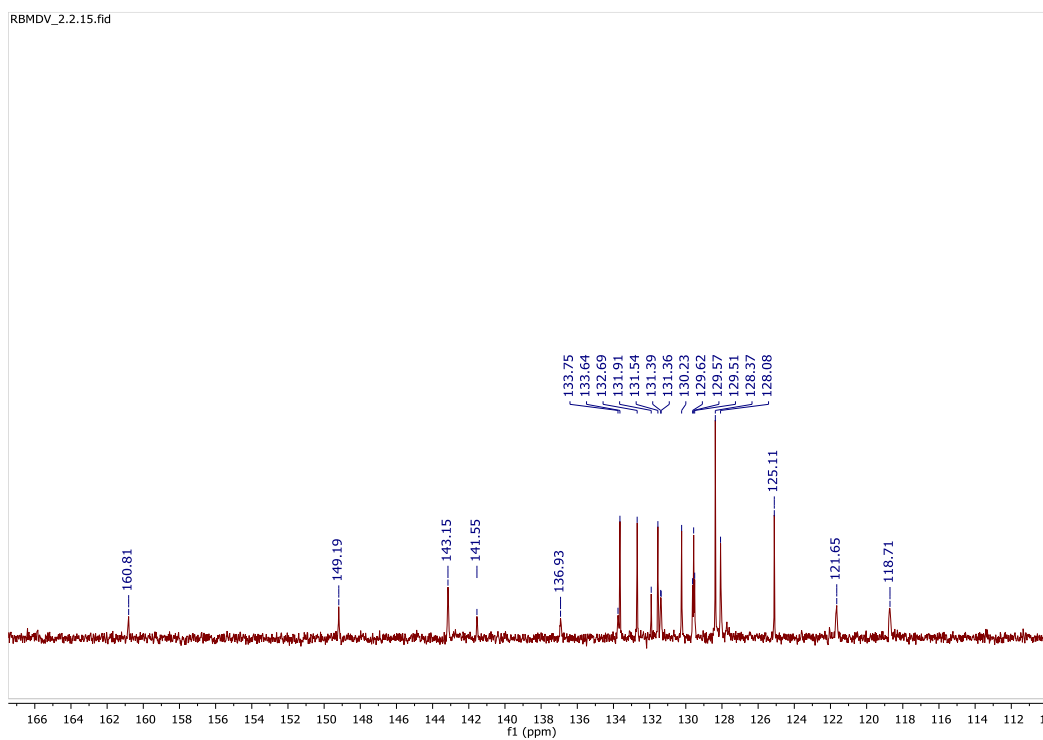
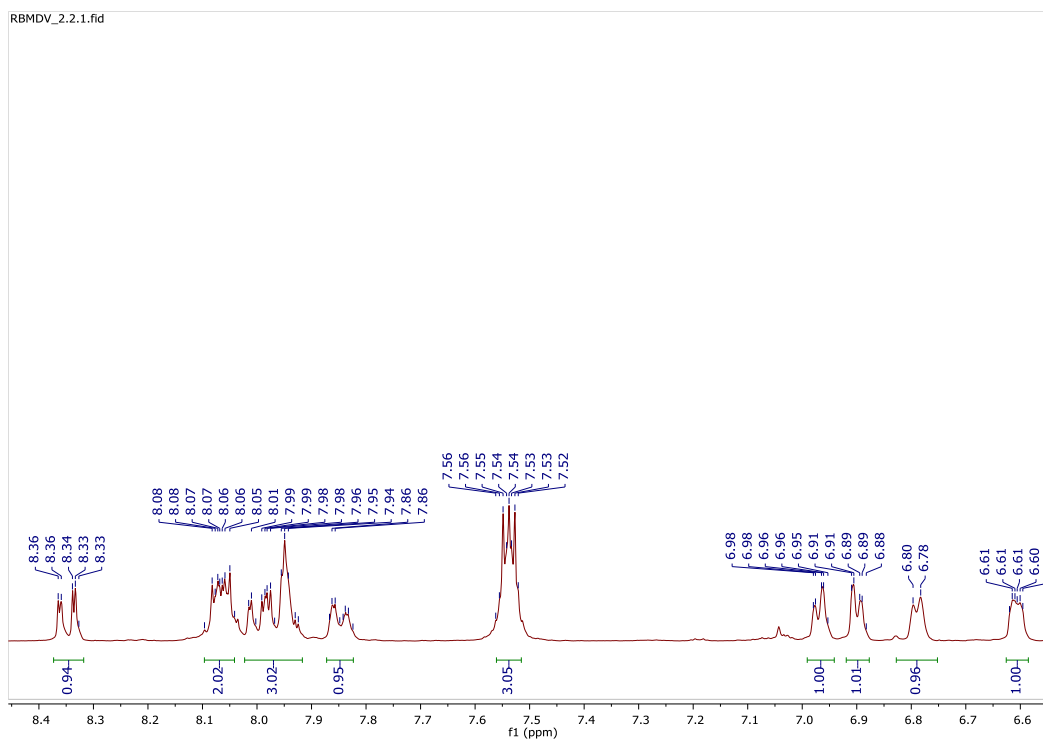
ANEXO 3: Espectros de ressonância magnética nuclear “RMN” de ¹H e ¹³C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (ESI)” de **91**.

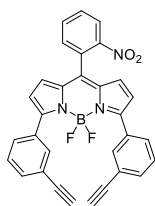
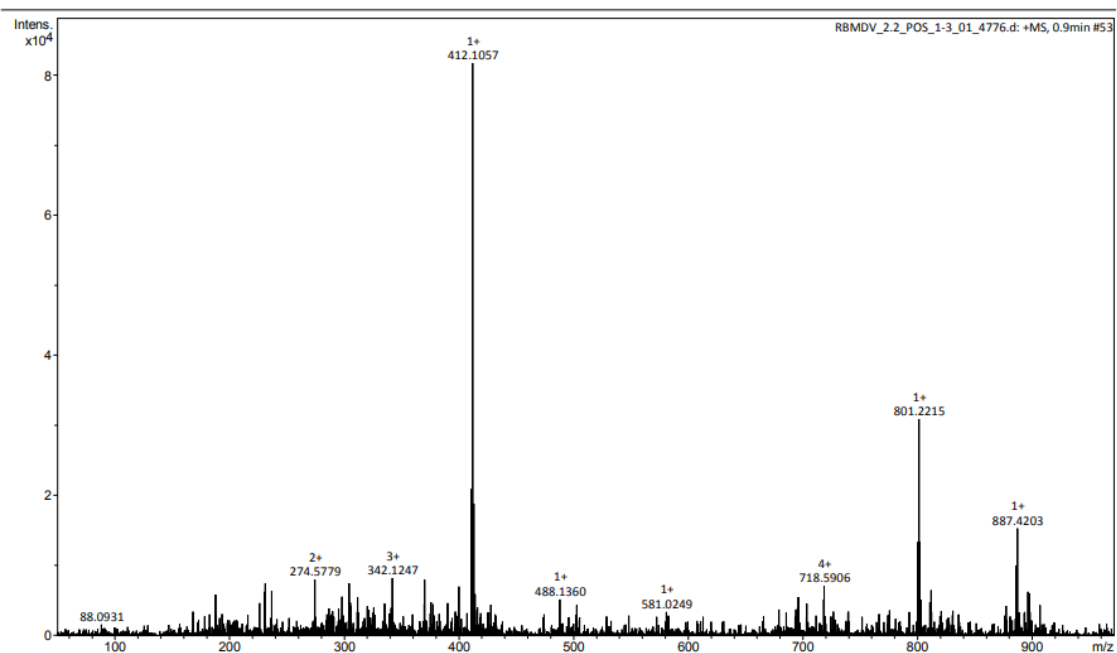




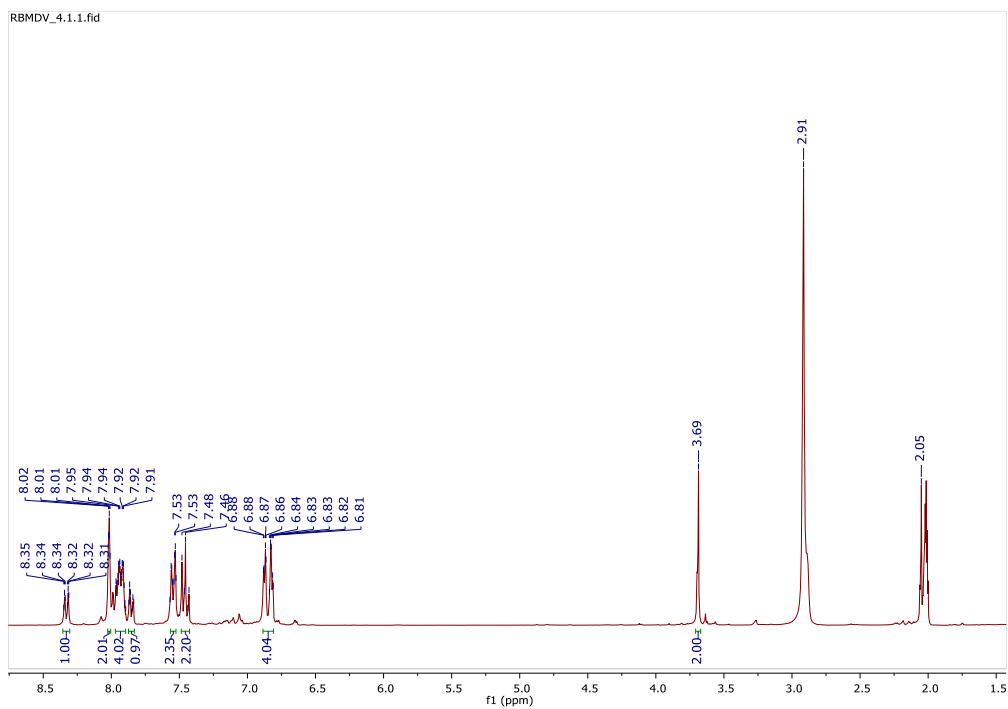


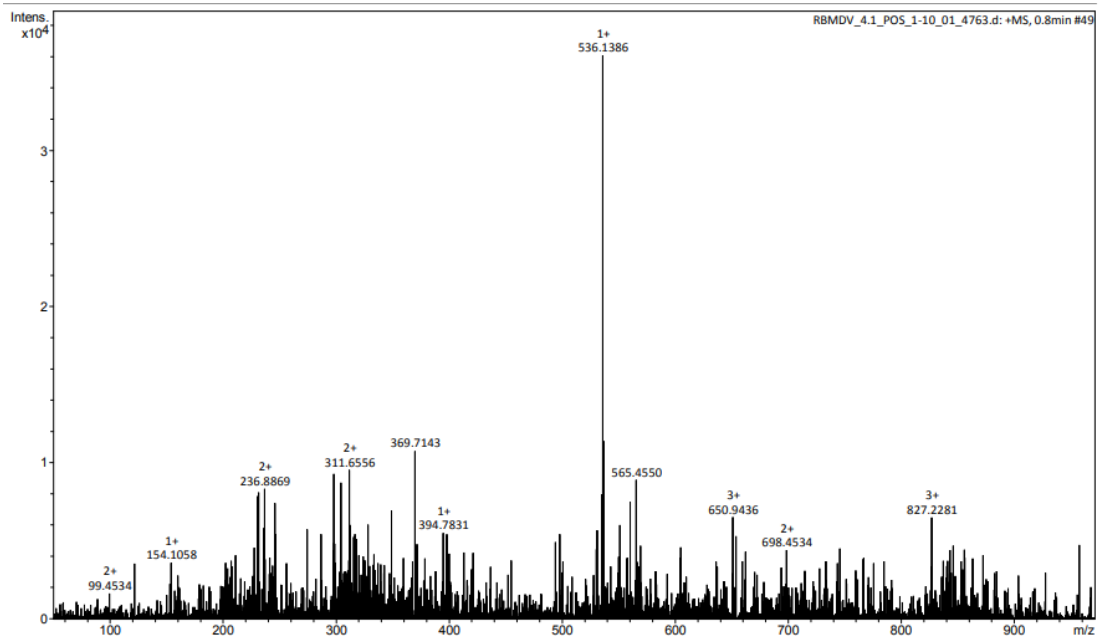
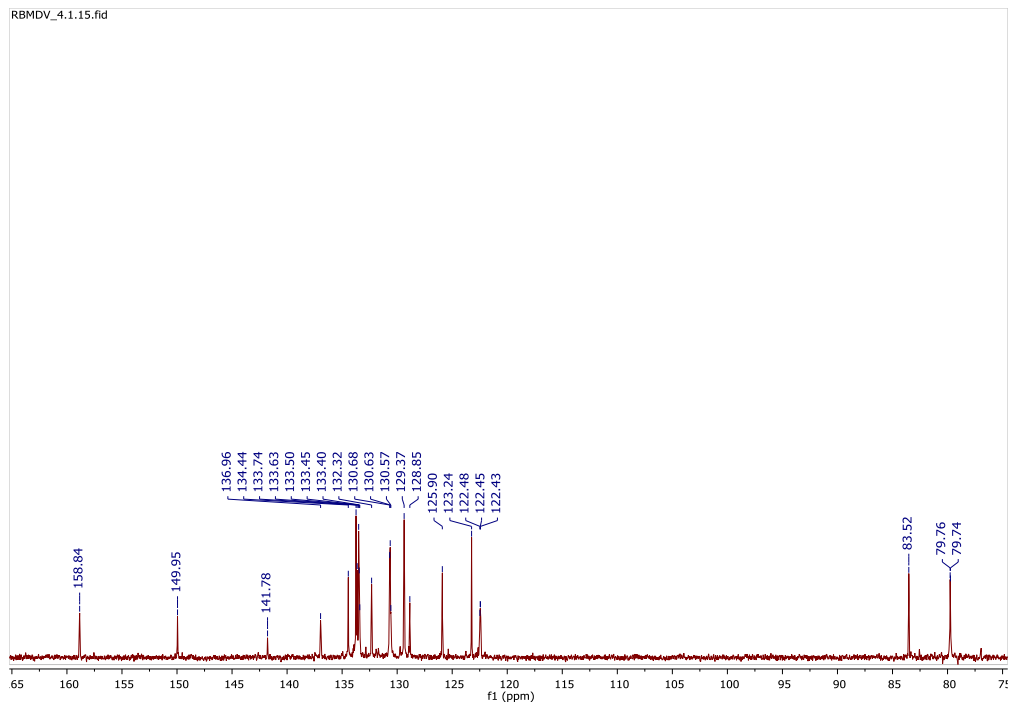
ANEXO 4: Espectro de ressonância magnética nuclear RMN de ¹H, ¹³C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (ESI)” de **101**.

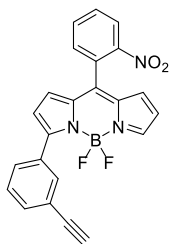




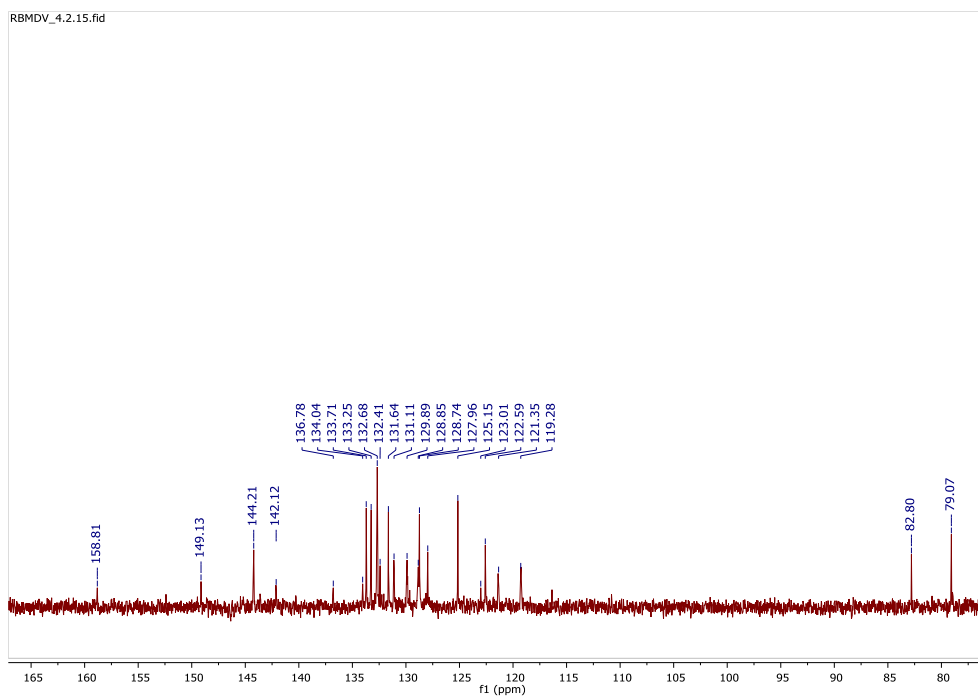
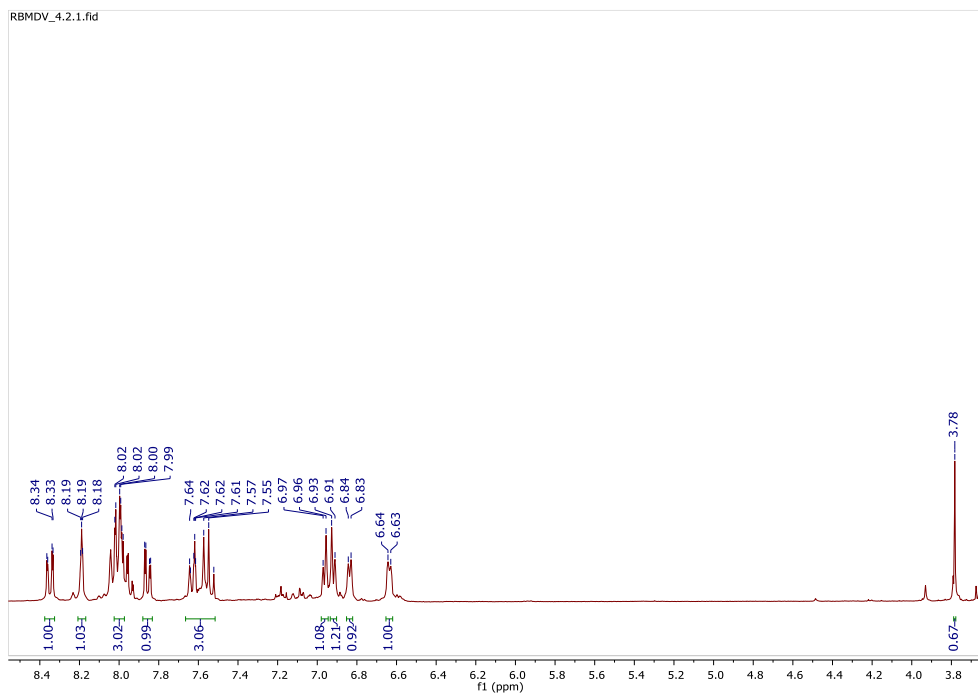
ANEXO 5: Espectros de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **92**.

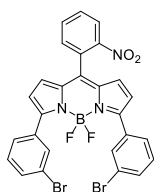
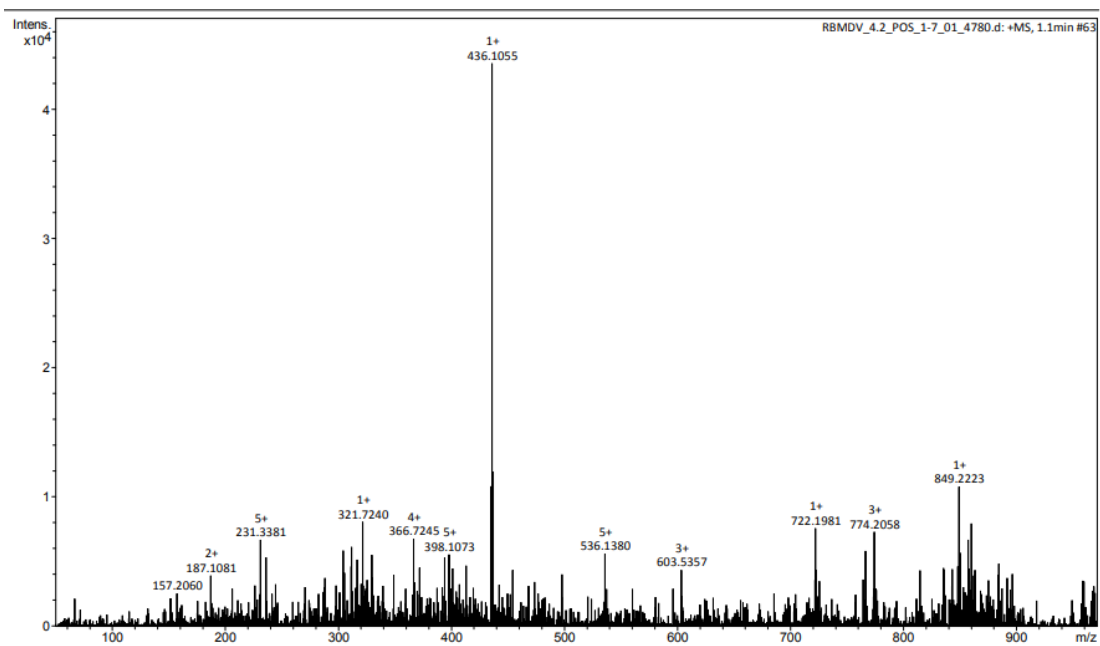




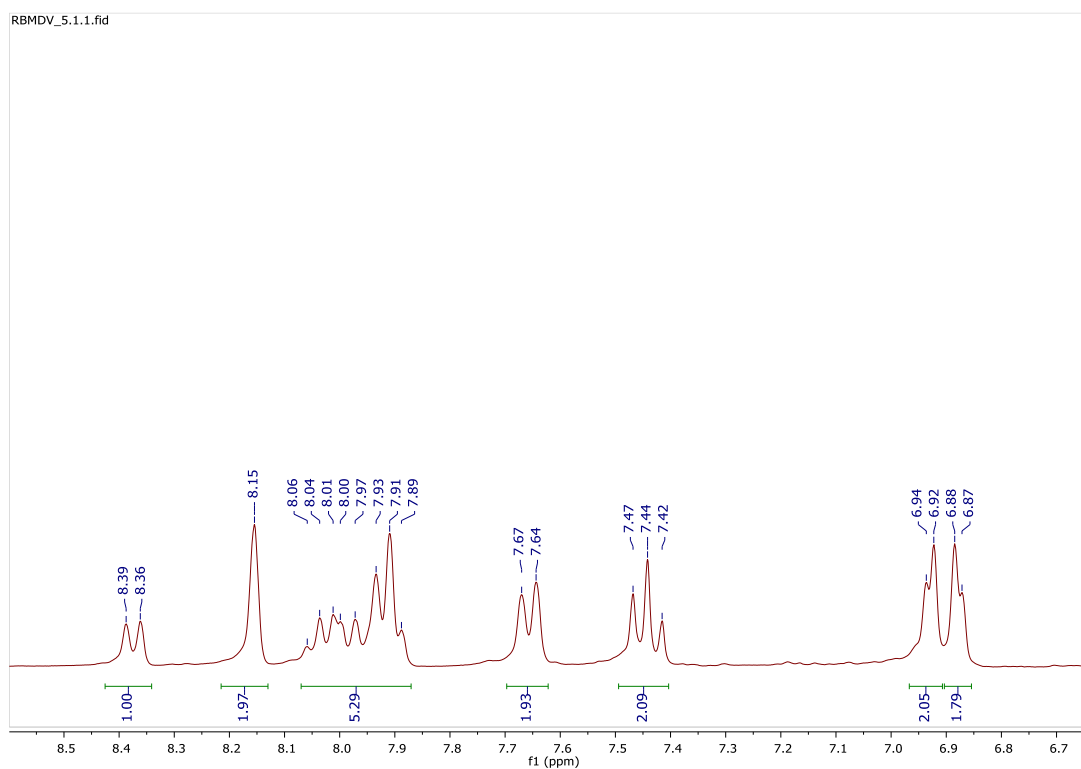


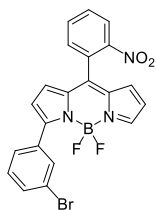
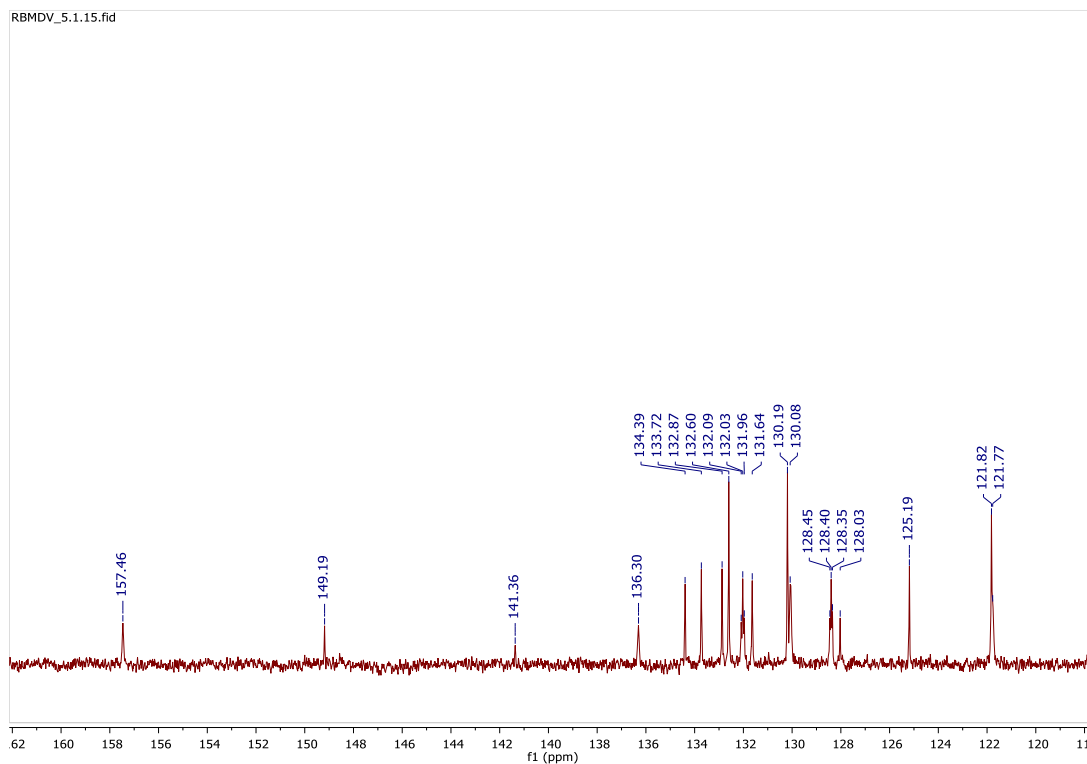
ANEXO 6: Espectros de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução de ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **102**.



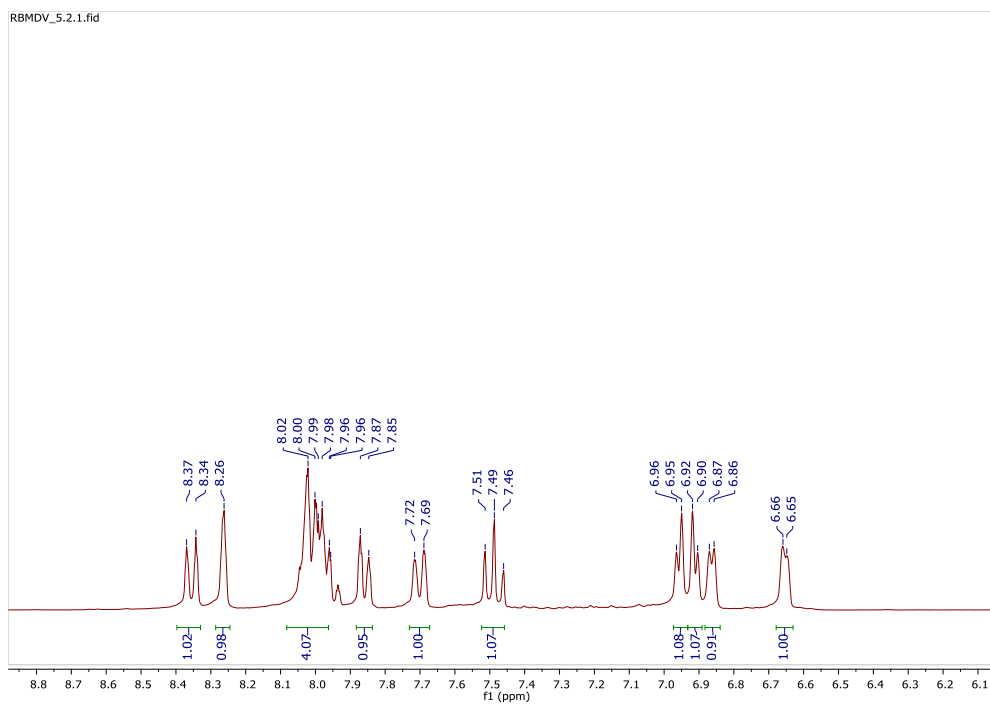


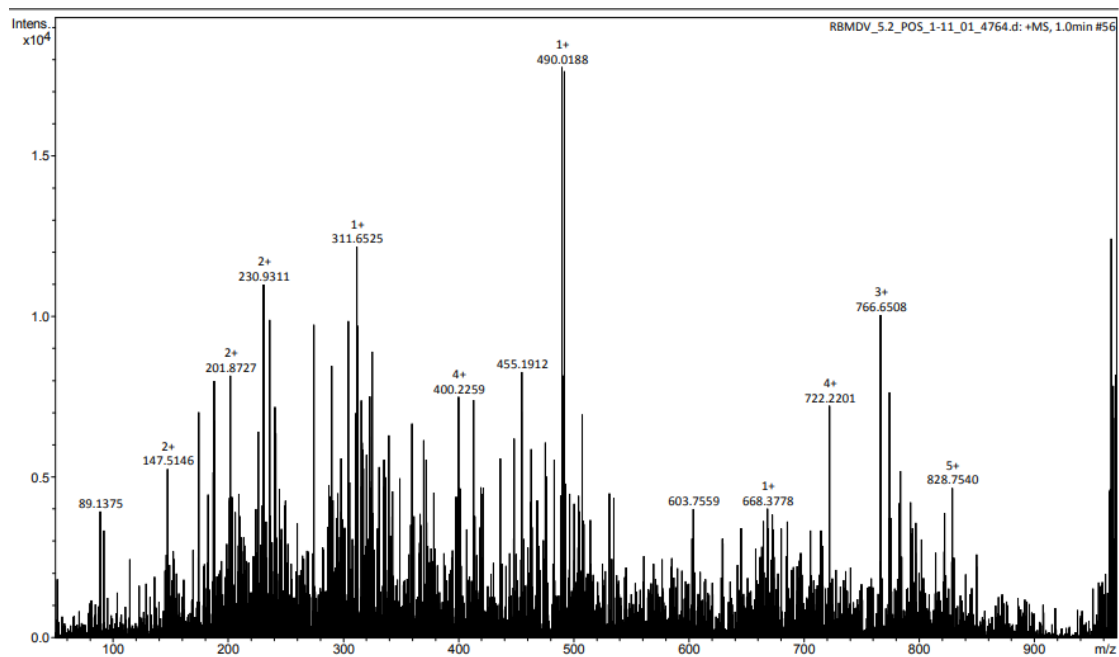
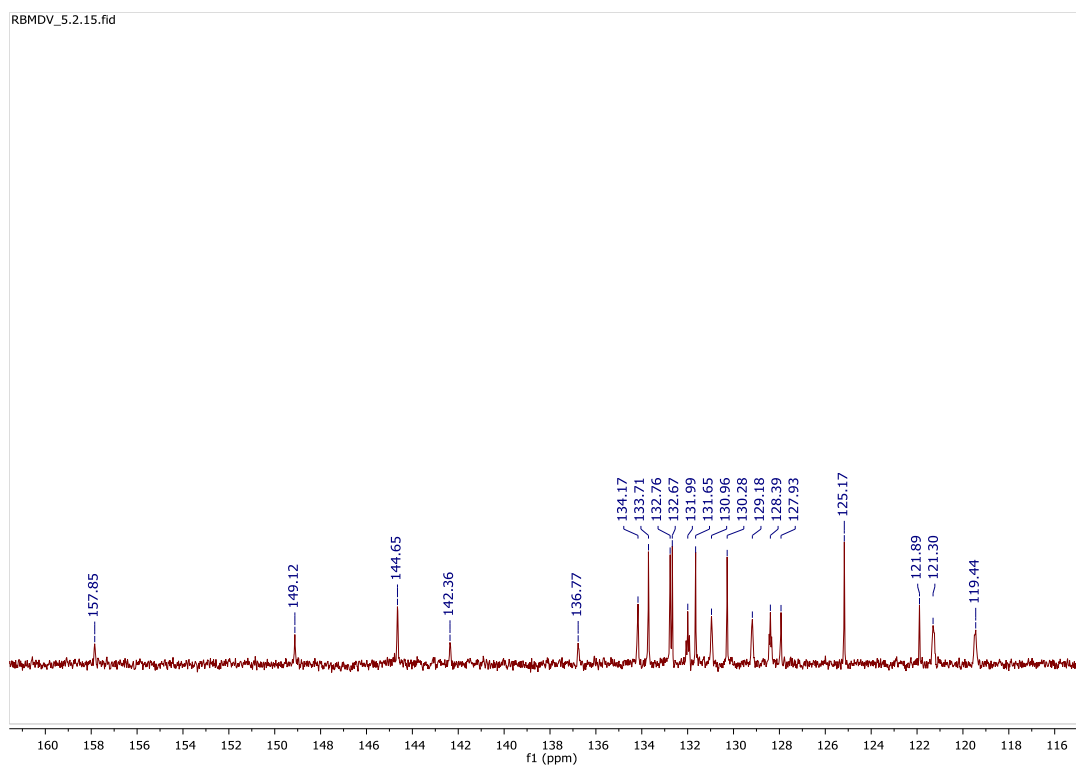
ANEXO 7: Espectros de ressonância magnética nuclear “RMN” de ¹H, ¹³C de **93**.

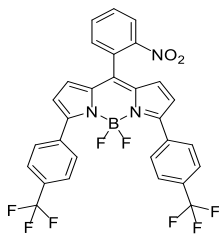




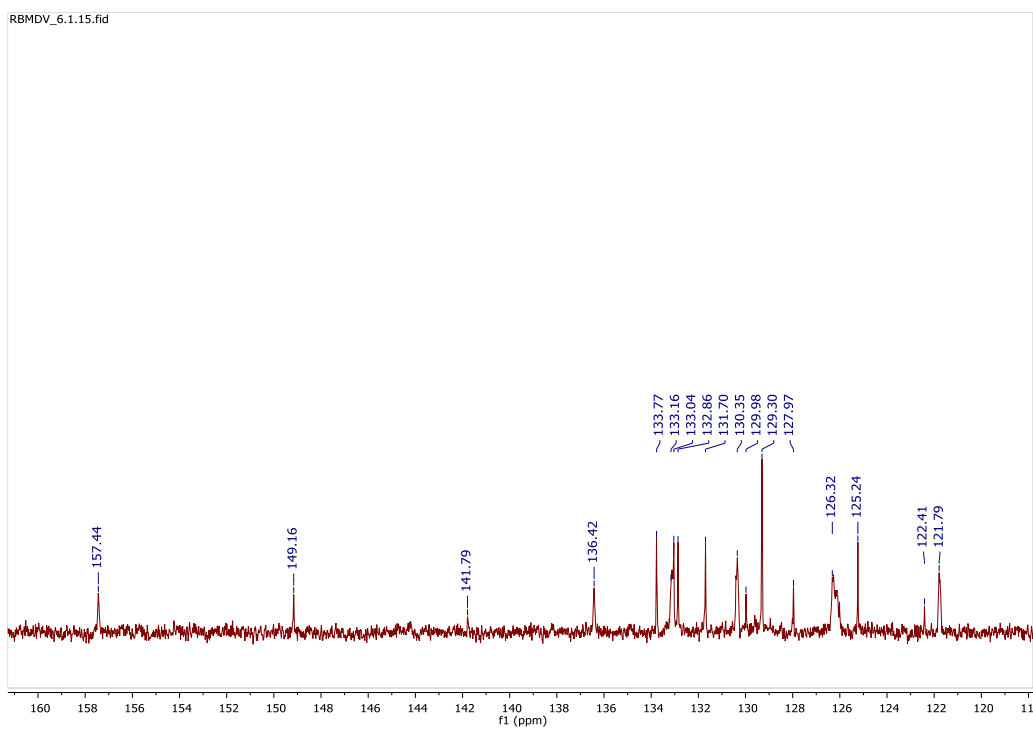
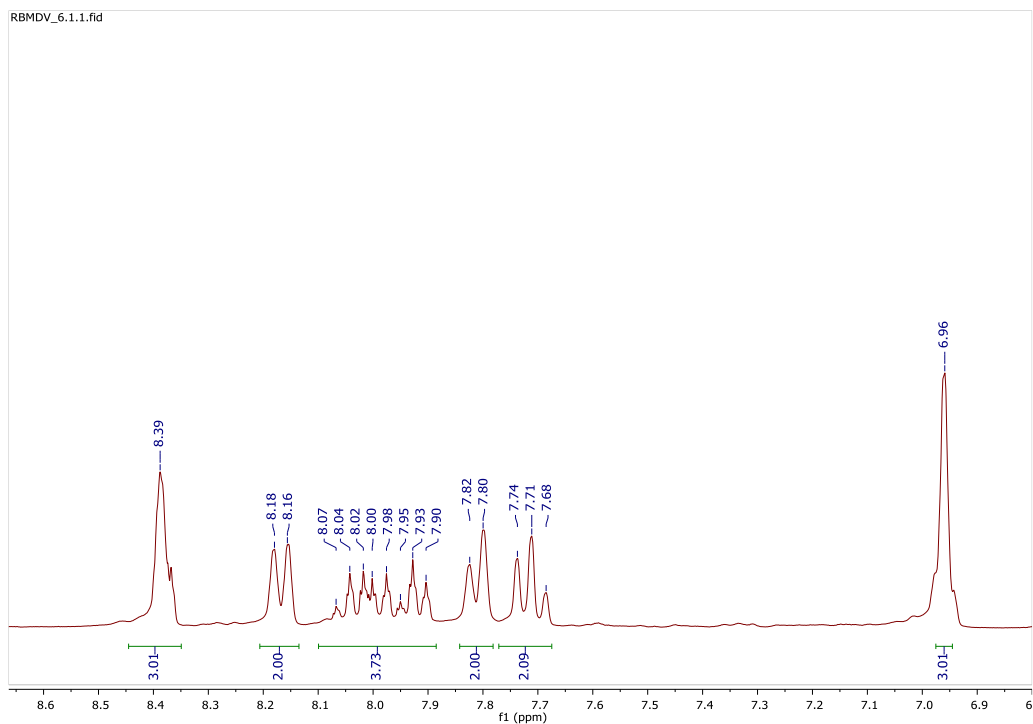
ANEXO 8: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta definição com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **103**.

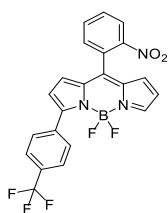
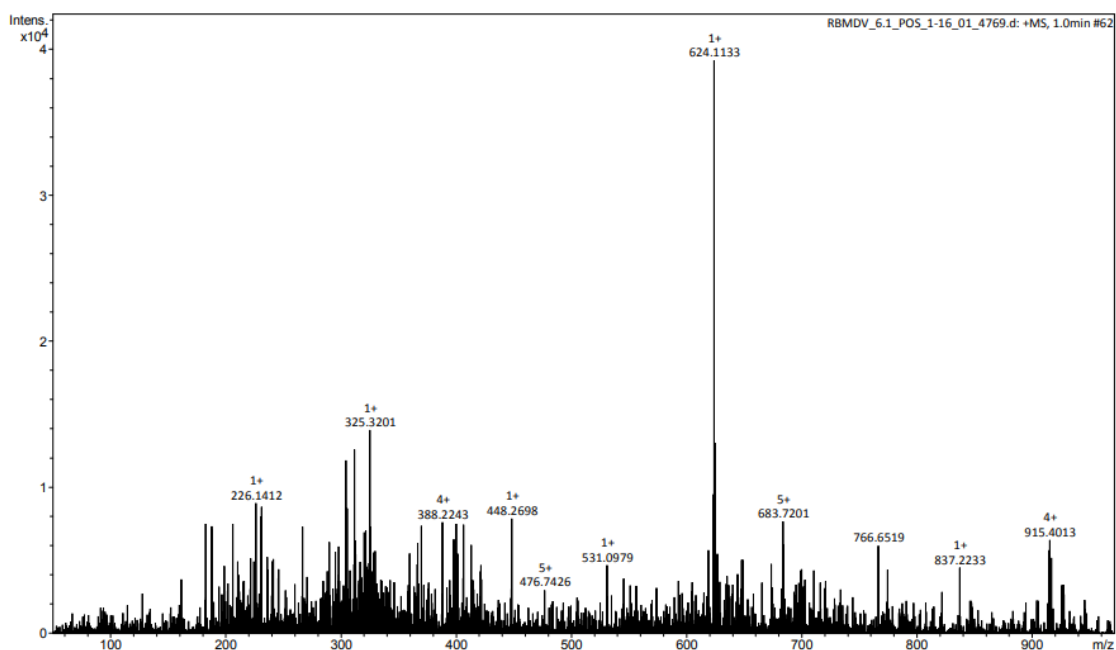




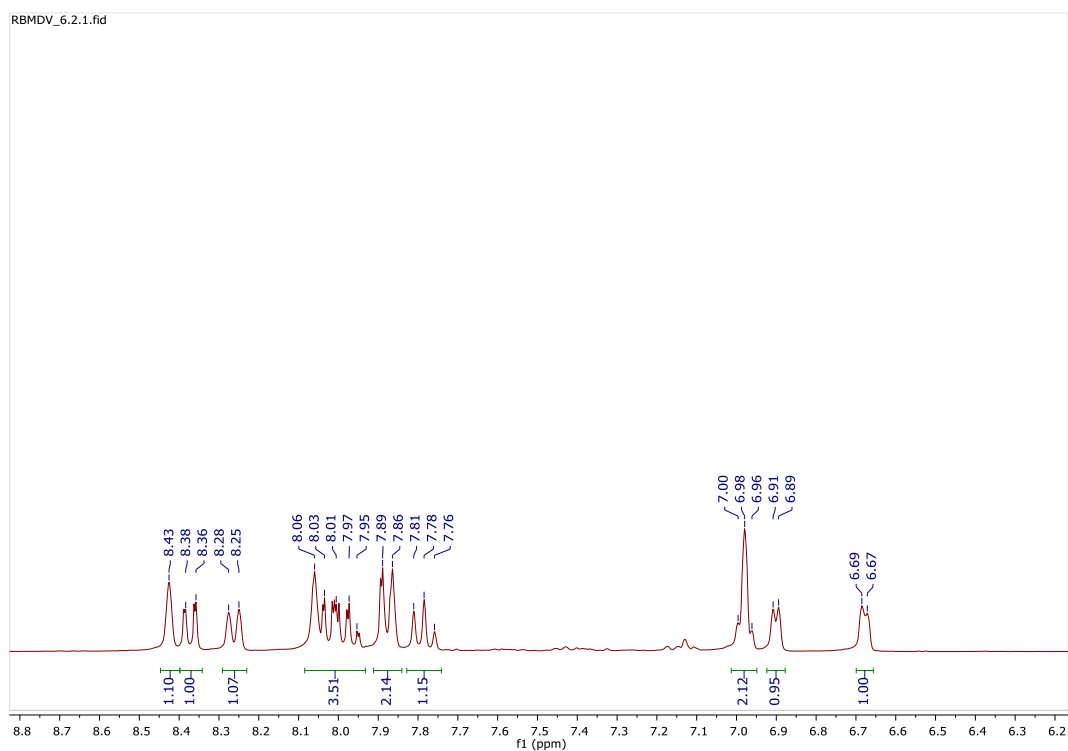


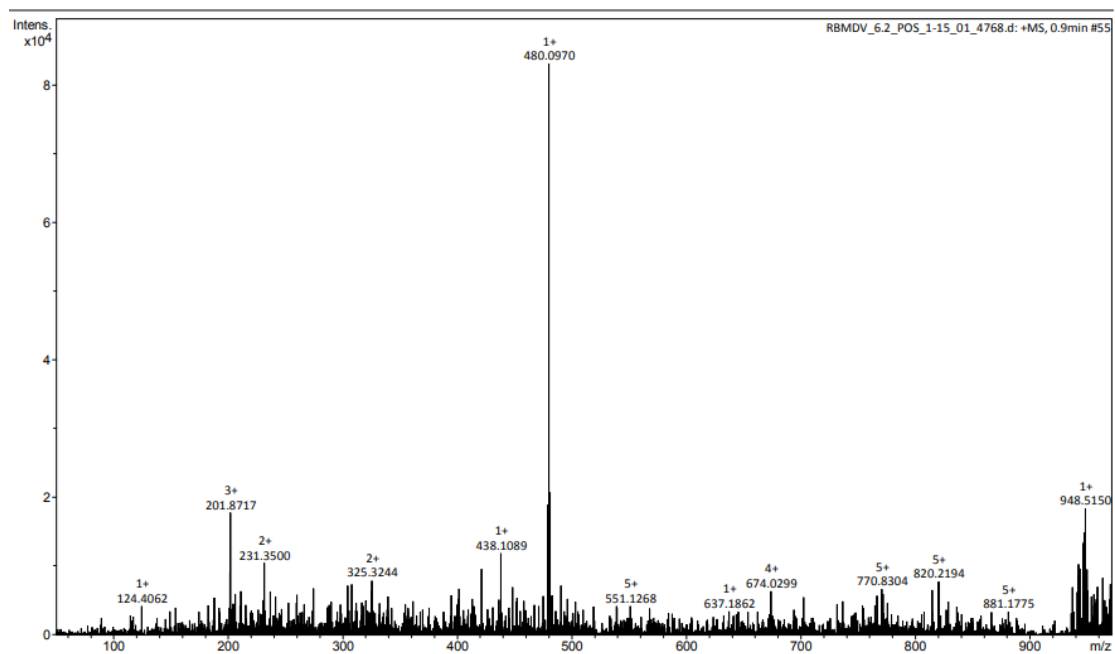
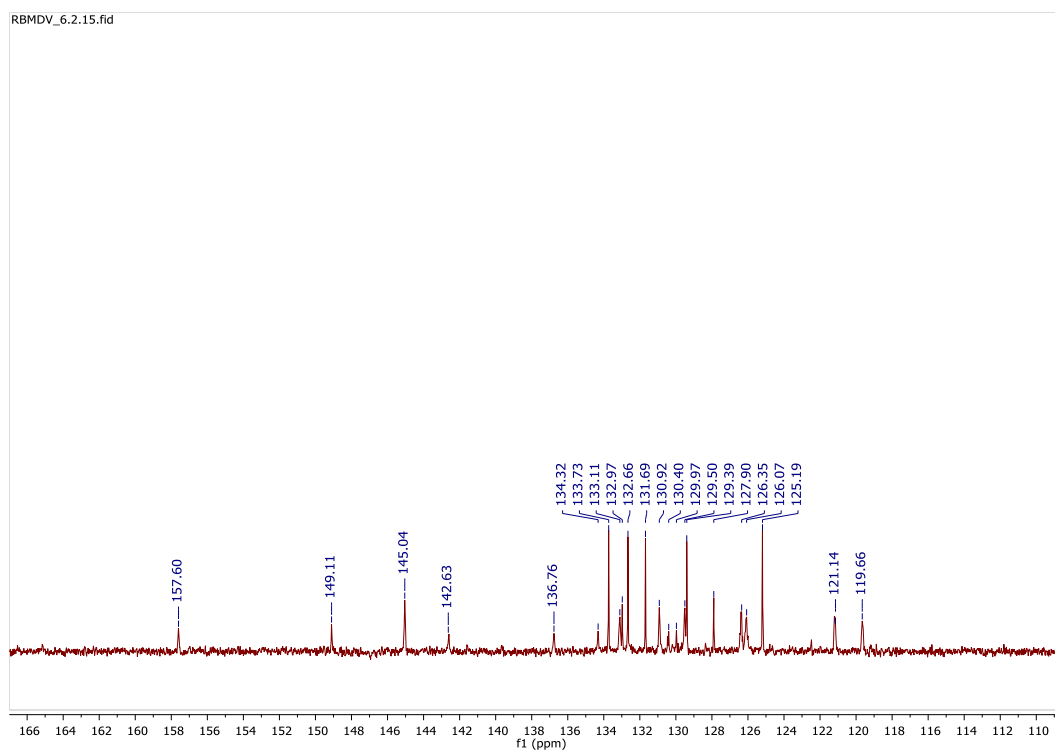
ANEXO 9: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **94**.

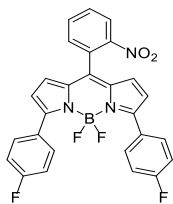




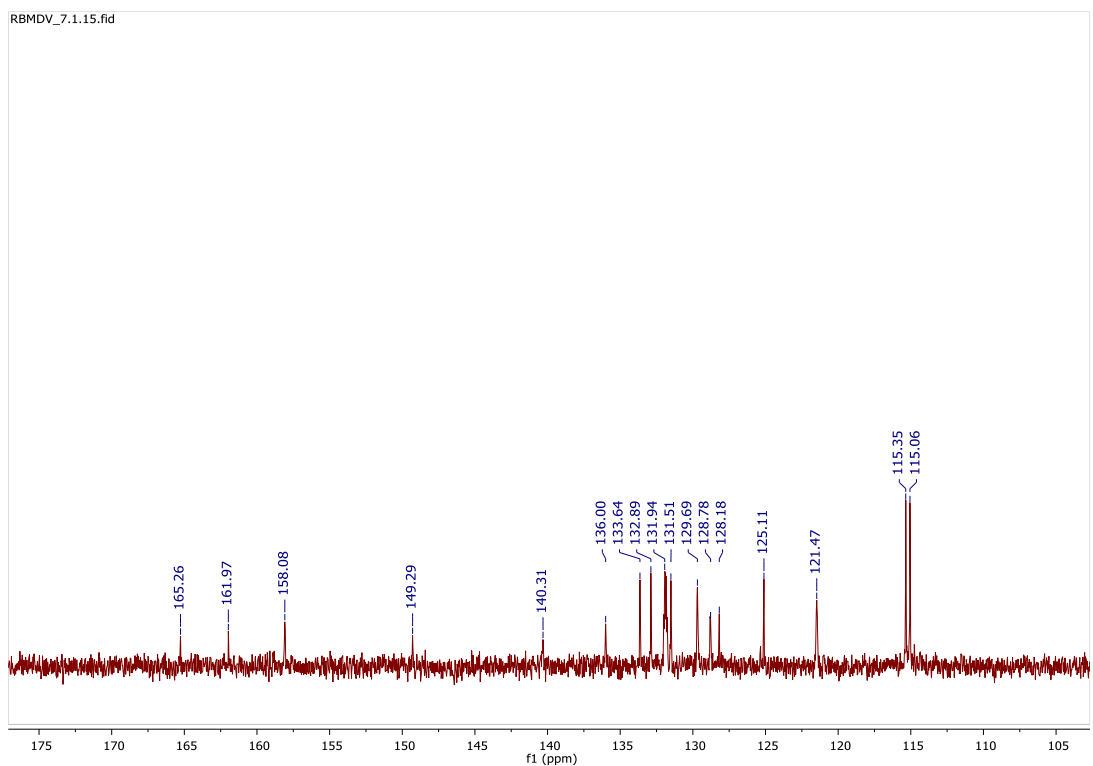
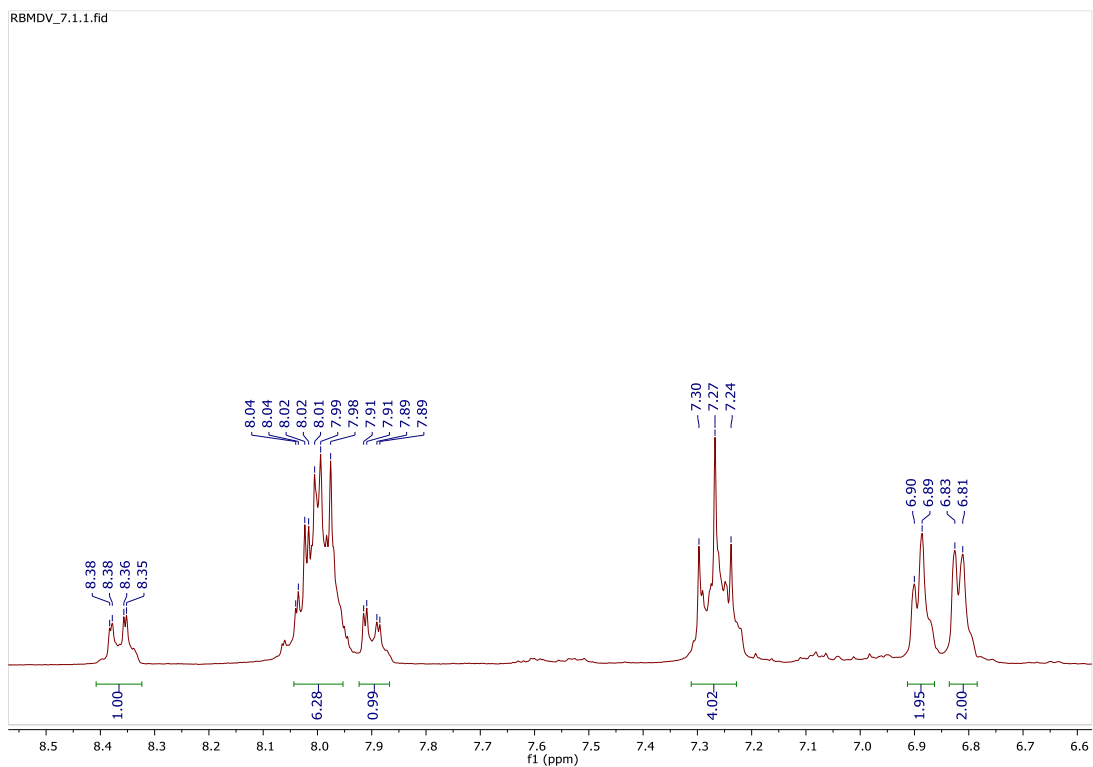
ANEXO 10: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **104**.

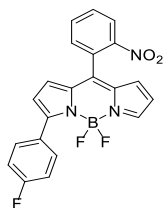
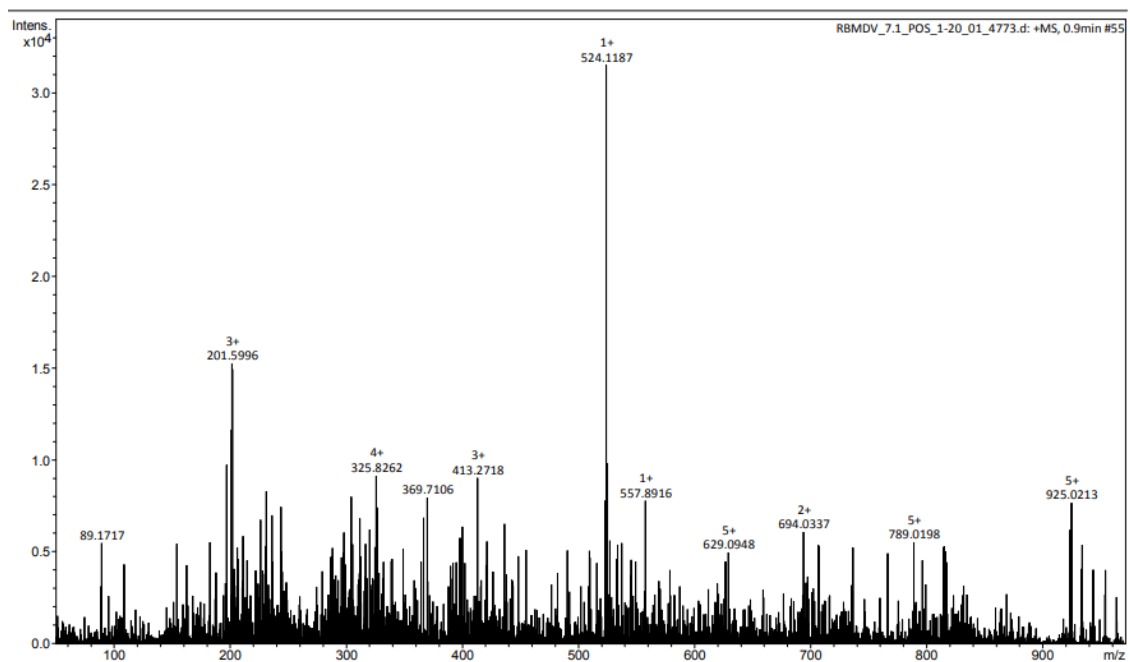




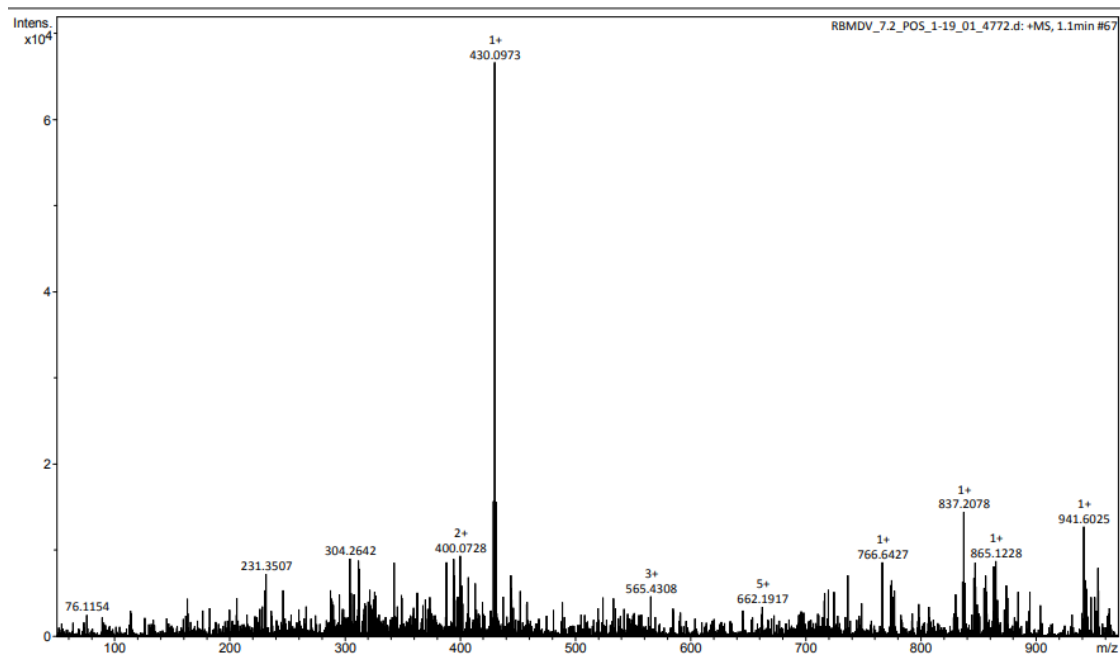


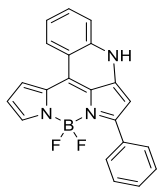
ANEXO 11: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **95**.



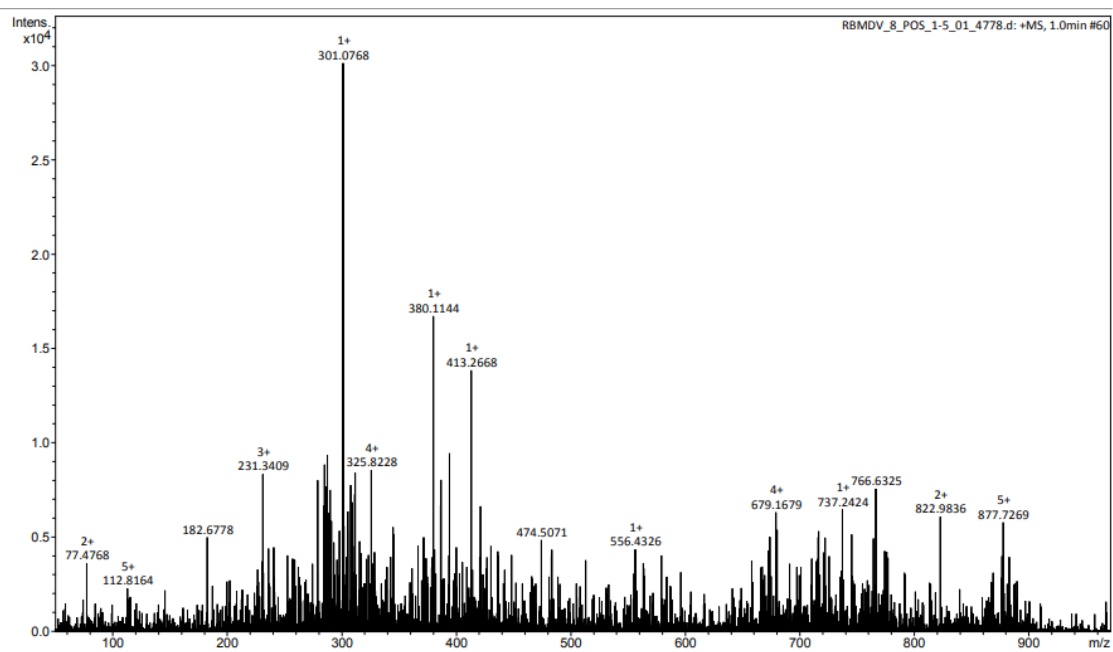
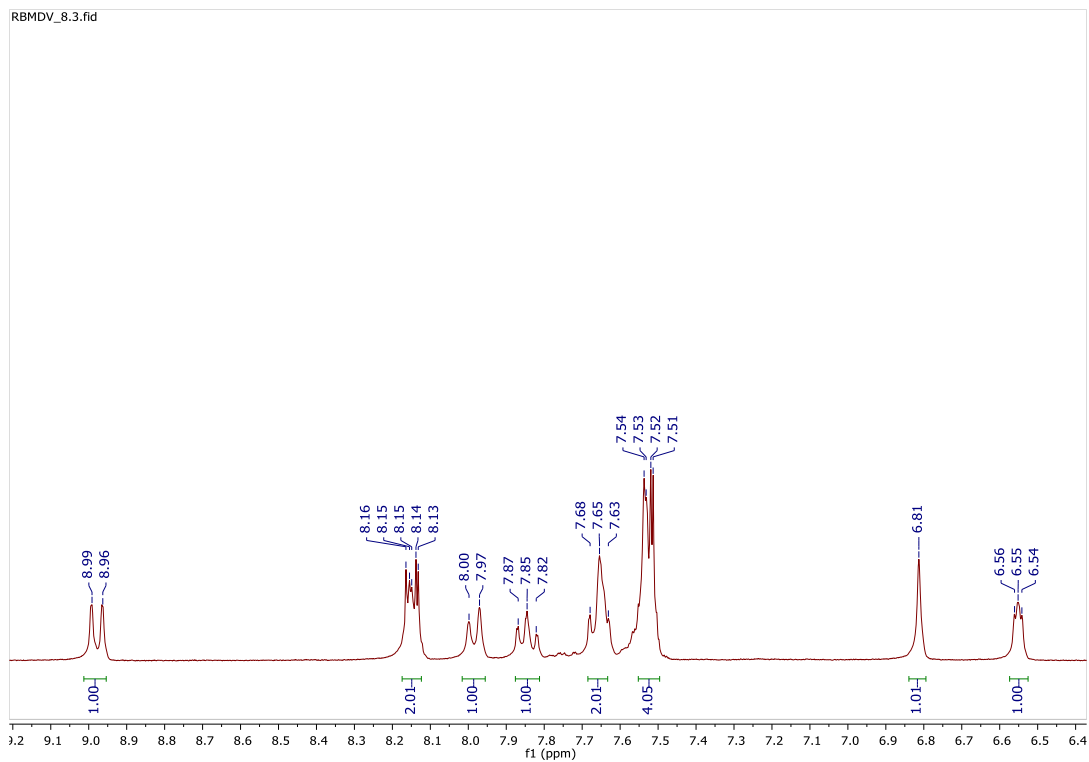


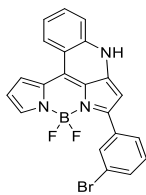
ANEXO 12: Espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **105**.



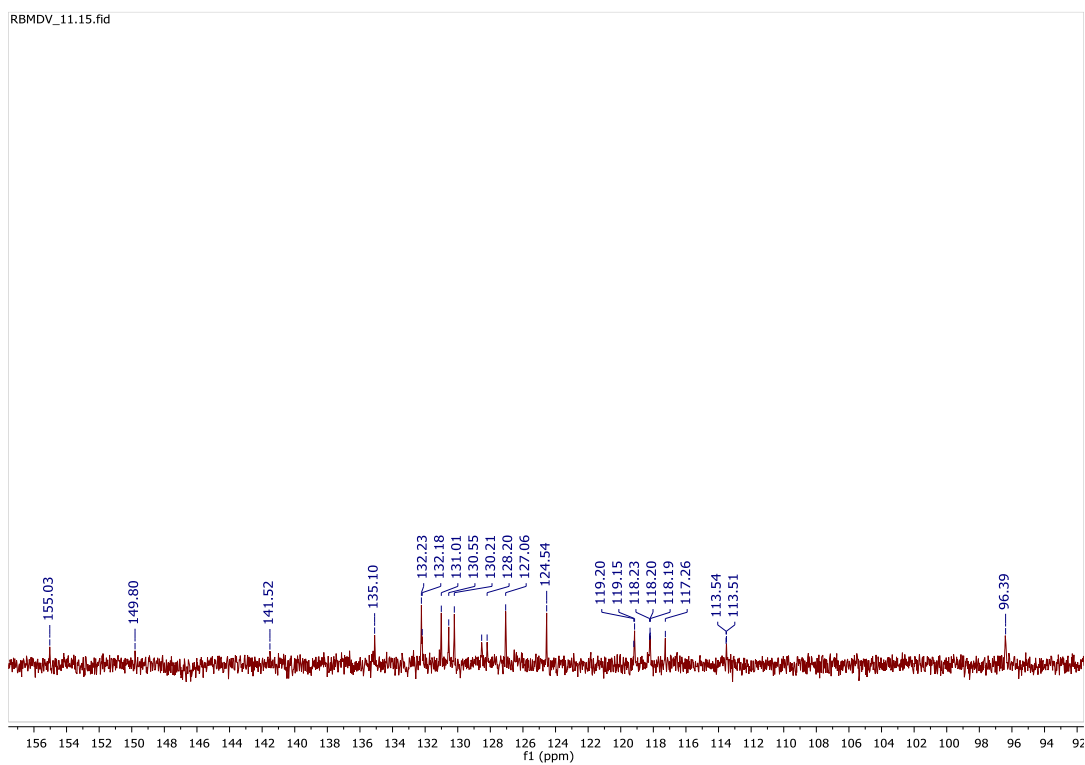
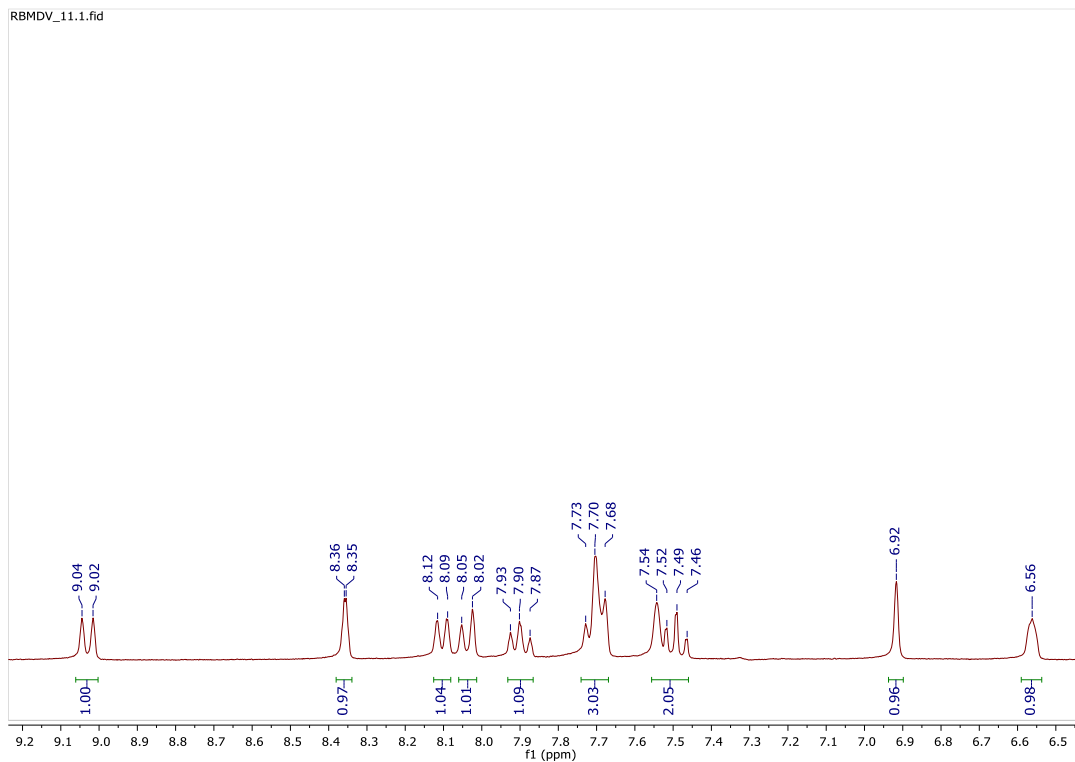


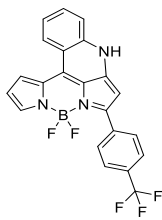
ANEXO 13: Espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **106**.



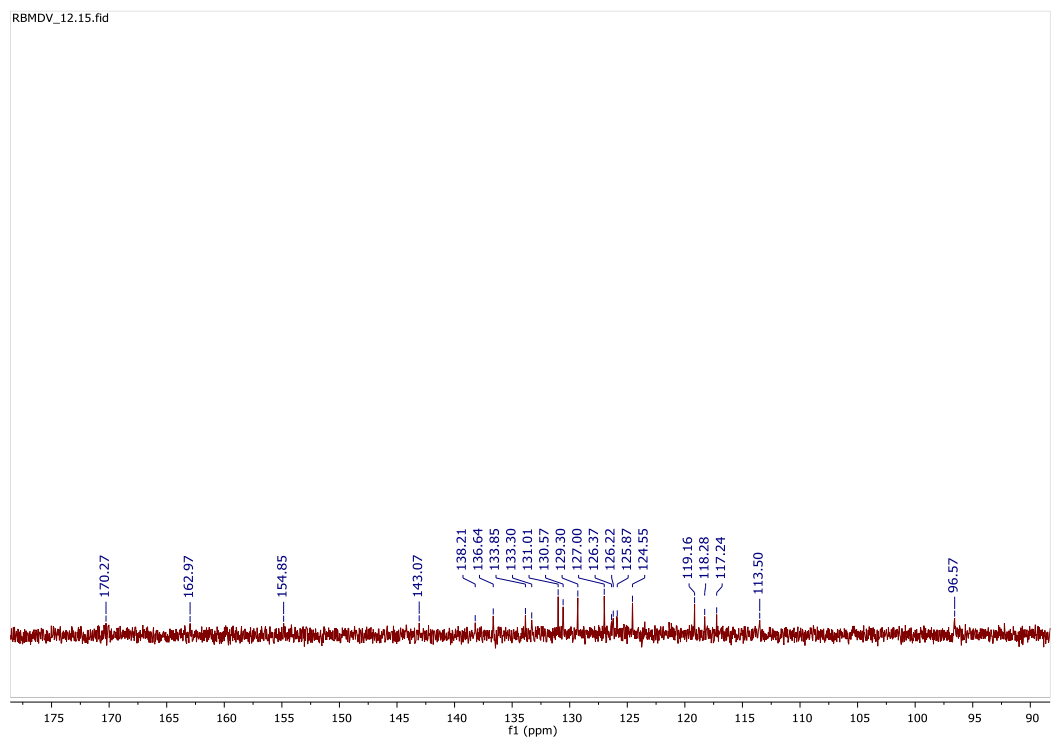
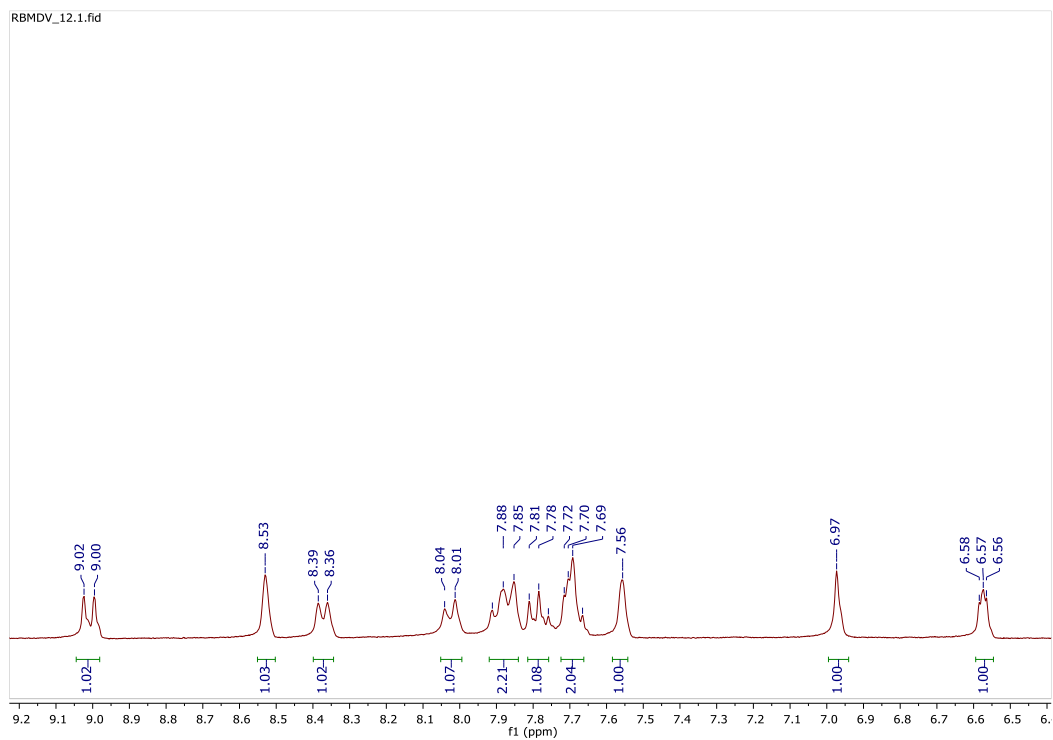


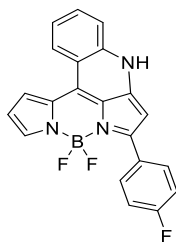
ANEXO 14: Espectro de ressonância magnética nuclear "RMN" de ^1H , ^{13}C de **108**.



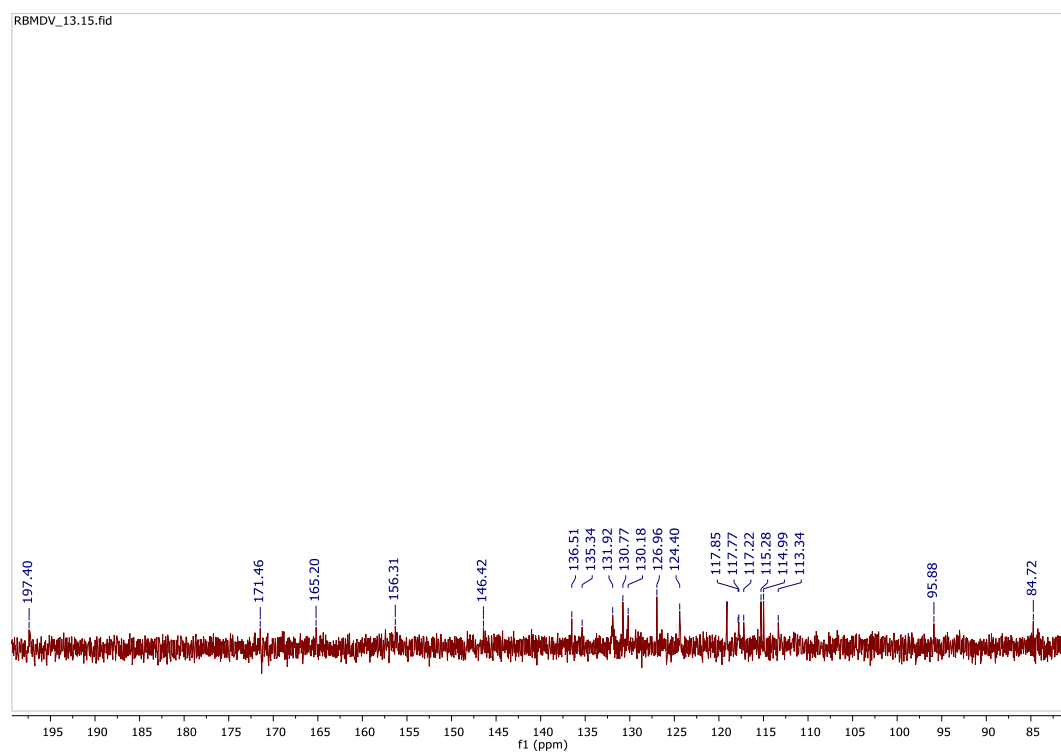
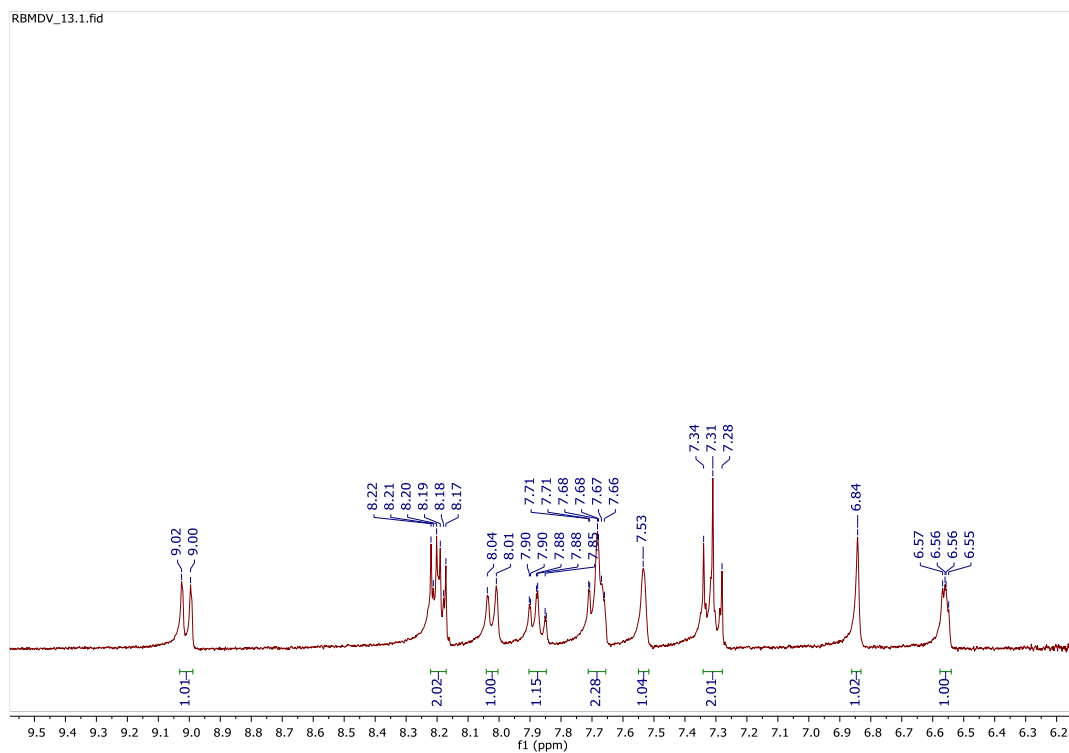


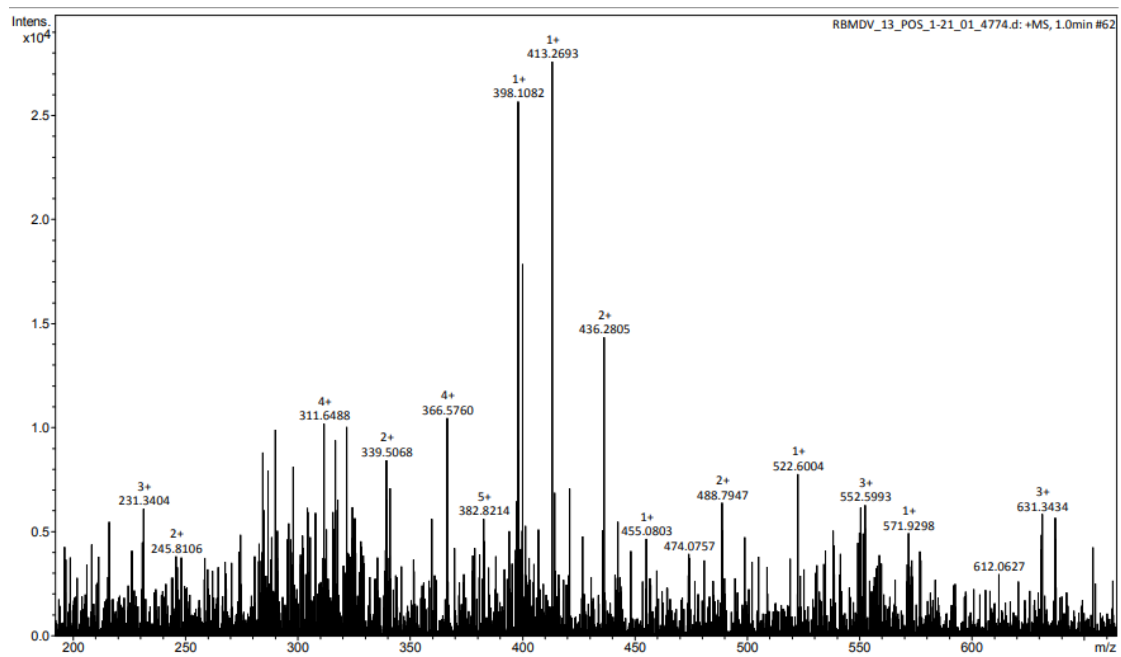
ANEXO 15: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e massas de alta definição IE de **109**.

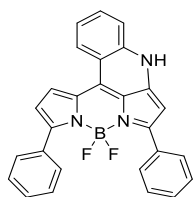




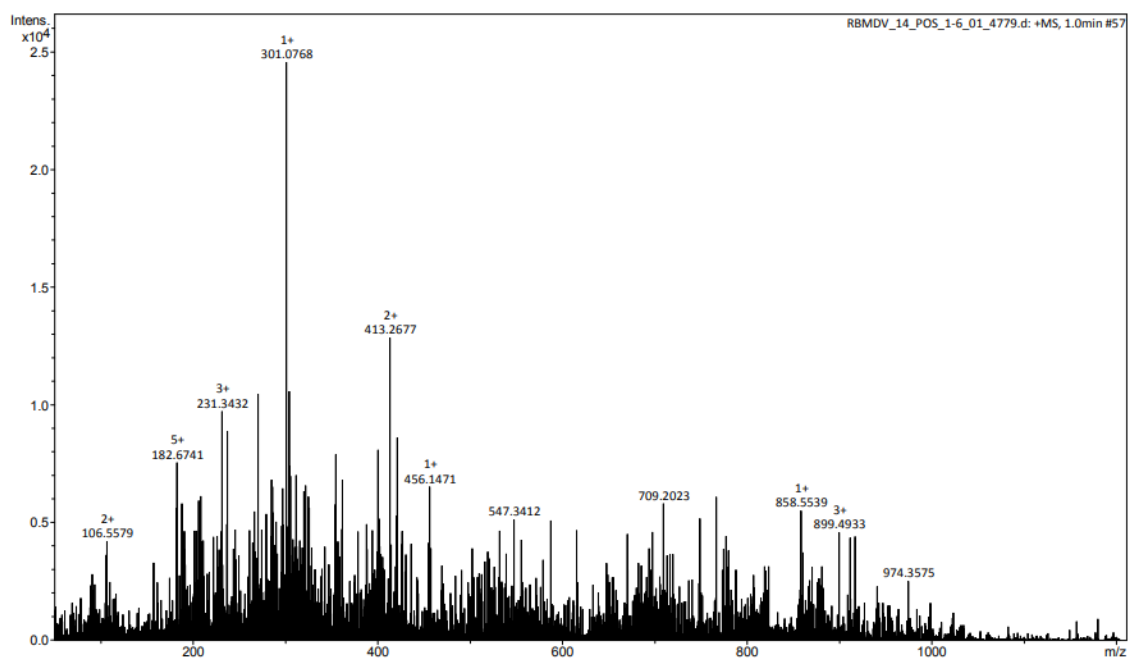
ANEXO 16: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **110**.

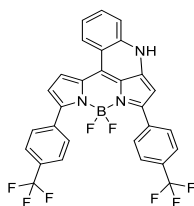




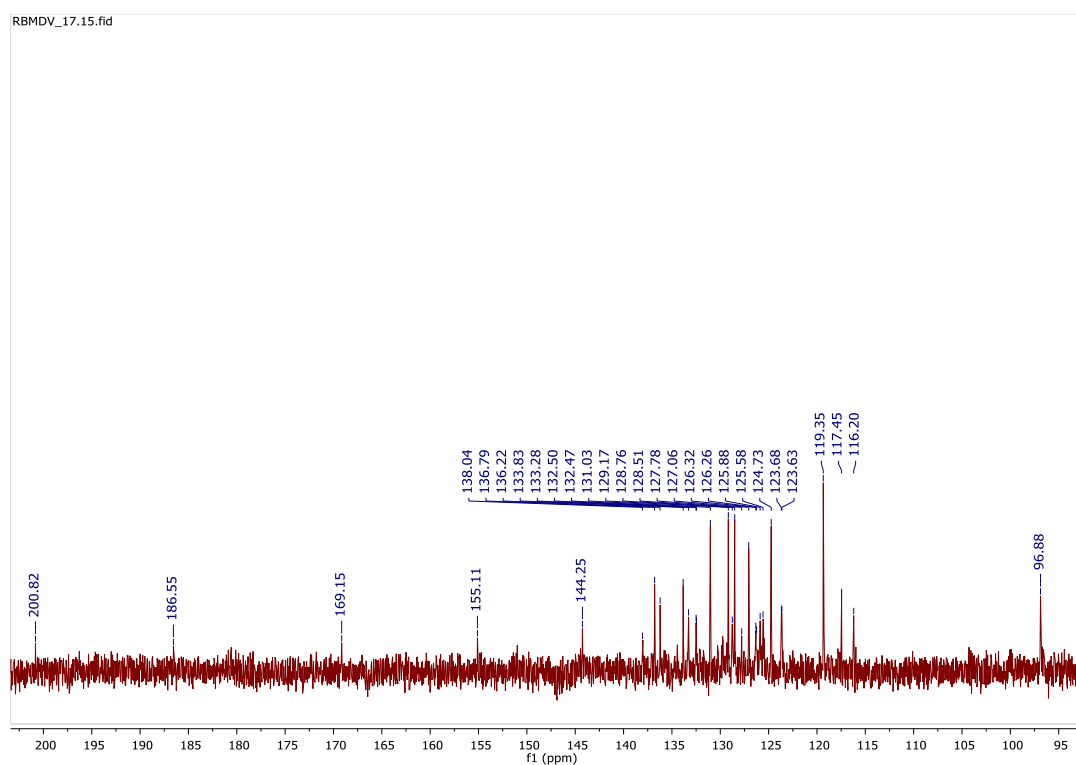
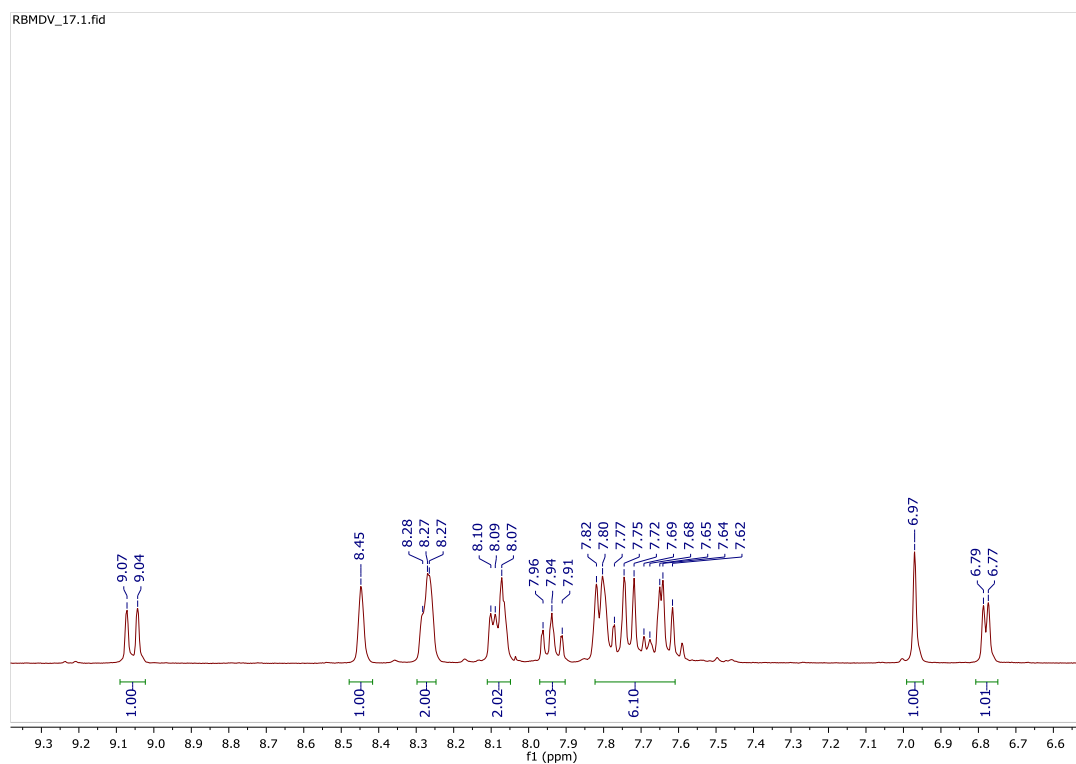


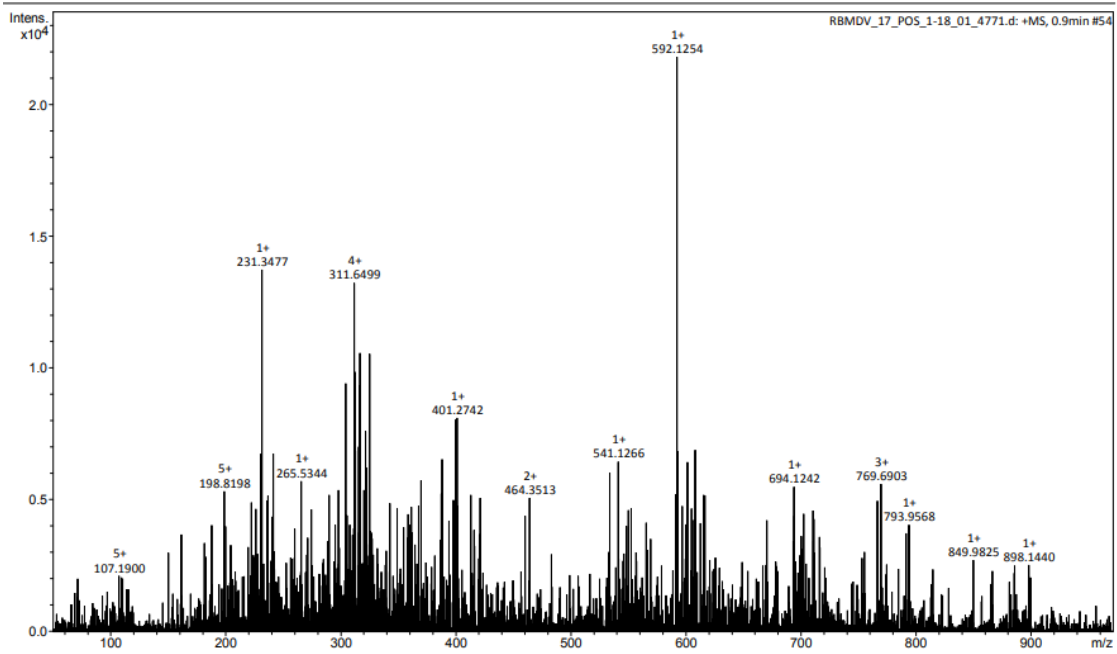
ANEXO 17: Espectro de massas de alta resolução EMAR (IES) de **96**.

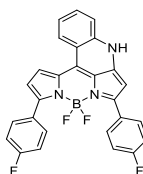




ANEXO 18: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , ^{13}C e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **99**.







ANEXO 19: Espectro de ressonância magnética nuclear “RMN” de ^1H , e espectro de massas de alta resolução com ionização por eletrospray “EMAR (IES)” de **100**.

