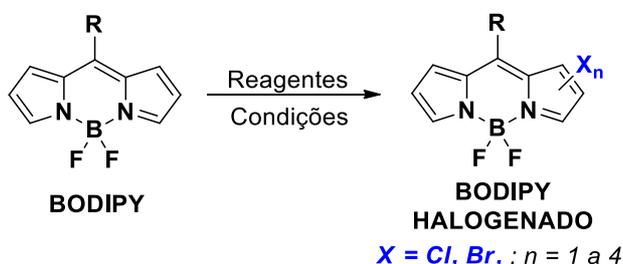


Graphical Abstract



Schematic reproduction of the synthesis of different halogenated bodipys, which can be used as precursors to obtain BODIPY's with different functional groups.

PREPARAÇÃO DE BODIPY'S CLORADOS

Felipe Wodtke^{1*}, Alcindo A. Dos Santos¹

¹ – Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP

felipewod@usp.br

Resumo: BODIPY's são compostos fluorescentes com altos rendimentos quânticos, que recentemente têm merecido grande atenção em função de diversas aplicações, que vão desde células solares híbridas, até sondas detectoras de diferentes analitos e eventos biológicos complexos. Estratégias de funcionalização desses núcleos são desejáveis para que se possa construir dispositivos altamente seletivos e capazes de atender as demandas fotofísicas para as aplicações planejadas. Dentre as diferentes estratégias de cloração de BODIPY's, foram investigadas, a utilização de TCCA em diclorometano e acetato de etila. Os estudos mostraram que empregando 1,1 equivalente deste reagente permitiu a preparação do BODIPY diclorado em 72% de rendimento em apenas 1 hora de reação. Observou-se também que ao utilizar 2,2 equivalentes de TCCA o produto tetraclorado foi obtido em 52% de rendimento, no mesmo tempo reacional.

Palavras-chave: BODIPY, Ácido tricloroisocianúrico, Halogenação de BODIPY's.

Preparation of chlorinated BODIPY's

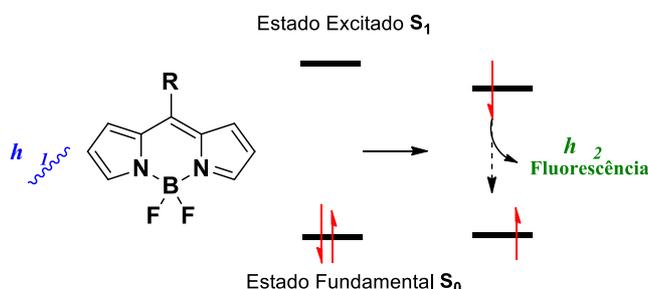
Abstract: BODIPY's are fluorescent compounds with high quantum yields, and recently such compounds have received several applications, ranging from hybrid solar cells to sensor probes for different analytes and complex biological events. Functionalization strategies of these compounds are desirable to build highly selective devices capable of meeting the photophysical demands for the planned applications. Among the different chlorination strategies of BODIPY's, the use of TCCA in dichloromethane and ethyl acetate were investigated. Studies showed that employing 1.1 equivalent of this reagent allowed the preparation of dichlorinated BODIPY in 72% yield in just 1 hour of reaction. It was also observed that by using 2.2 equivalents of TCCA, the tetrachlorinated product was obtained within 52% yield, at the same reaction time.

Keywords: BODIPY, Trichlorocianuric Acid, Halogenation of BODIPY's.

Introdução

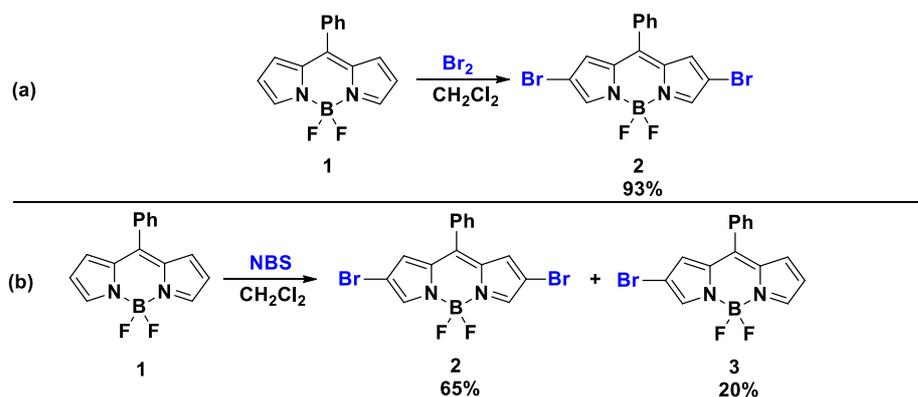
Os 4,4-Difluoro-4-boro-3a,4a-diaza-*s*-indacenos (BODIPY's) são compostos orgânicos cromóforos, de abrangente absorção de energia na região do visível e do ultravioleta e emissão de fluorescência, com rendimentos quânticos (Φ) consideravelmente altos. Na figura 1 está apresentado um esquema simplificado do fenômeno da fluorescência. O BODIPY no estado fundamental (S_0), ao ser submetido a uma radiação $h\nu_1$ passa ao seu estado excitado S_1 . O elétron em S_1 permanece neste estado por um tempo muito curto (de 10^{-10} a 10^{-7} segundos), e ao retornar para o estado fundamental, S_0 emite um fóton, $h\nu_2$. A emissão de fótons da transição radiativa $S_1 \rightarrow S_0$ é a fluorescência, propriamente dita.¹

Figura 1. Representação do fenômeno de fluorescência em um BODIPY, genérico.



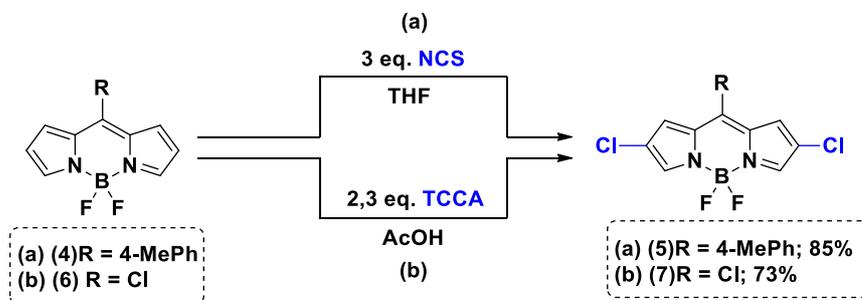
O fenômeno de fluorescência e o comprimento de onda de emissão é altamente dependente da natureza estrutural do fluoróforo e com isso, estratégias de preparação e funcionalização desses compostos são altamente desejáveis. Uma abordagem comum de introdução de grupos funcionais em compostos orgânicos é pela utilização dos derivados halogenados correspondentes, que permitem reações de substituição, acoplamento e ativação de ligações C-X ($X = \text{halogênio}$). Uma série de estratégias e reagentes permitem a halogenação direta de compostos orgânicos e as relacionadas a espécies eletrofílicas de halogênio estão entre as mais versáteis e poderosas. Em 2011, Jiao e col., reportaram a bromação do BODIPY **1** empregando 3 equivalentes de Br_2 , levando ao produto dibromado (**2**) em excelente rendimento (93%)², como apresentado no Esquema 2a. Já em 2016, Prasannan e col. demonstraram que ao utilizar *N*-bromosuccinimida (NBS) como fonte de Br^+ , em diclorometano e temperatura ambiente³ o BODIPY dibromado **2** é obtido em 65% de rendimento, juntamente com o mono-bromado (**3**), em 20% de rendimento, conforme Esquema 2b.

Figura 2. (a) Preparação de BODIPY's 2,6-dibromados via B₂. (b) Reação de BODIPY com NBS e formação de mistura de produtos mono- e di-bromados nas posições 2 e 6.



Para a cloração destes cromóforos, de forma análoga à bromação, é bastante comum a utilização de *N*-clorosuccinimida (NCS). Ao se reagir o BODIPY **4** com 3 equivalentes de NCS, os autores obtiveram o produto diclorado (**5**) em 85% de rendimento⁴ (Esquema 3). O mesmo produto (**7**) foi formado em 73% de rendimento⁵, ao se utilizar ácido tricloroisocianurico (TCCA) em ácido acético.

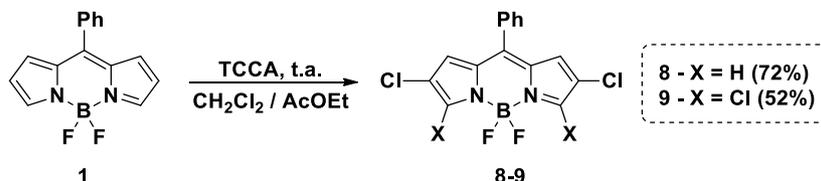
Figura 3. Cloração de BODIPY's via NCS e TCCA



Diante destes relatos de literatura, empregamos condições experimentais adequadas para preparar uma série de halogeno-BODIPY's à fim de utilizá-los como precursores na síntese de calcogeno-BODIPY's, destinados a atuarem como sondas de analitos ambientais e biológicos. Neste trabalho apresentaremos nossos resultados no tocante a preparação de BODIPY's clorados, sob diferentes condições experimentais.

Sessão Experimental

Esquema 1. Preparação de BODIPY's clorados via TCCA



Síntese do BODIPY diclorado 8: Em um balão de 25 mL adicionou-se o composto **1** (58 mg, 0,21 mmol), seguido de CH_2Cl_2 (10 mL) e AcOEt (5 mL). Em seguida, foi adicionado o TCCA (56 mg, 0,24 mmol, 1,1 eq.) e deixou-se sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi monitorada por CCD e ao final da conversão, a reação foi finalizada pela adição de água e salmoura (2 mL). A mistura bifásica foi separada e a fase aquosa, foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10mL). As fases orgânicas foram reunidas e seca com MgSO_4 . Por fim o solvente foi removido por evaporação. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica, empregando como sistema eluente, uma solução 95:5 de hexano:acetato de etila, levando ao produto diclorado (**8**) em 72 % de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz, TMS): δ 6.84 (s, 2H); 7.51-7.57 (m, 4H); 7.63 (m, 1H); 7.82 (s, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz, TMS): δ 128.6; 128.7; 128.8; 128.9; 128.9; 130.4; 131.5; 132.8; 142.2.

Síntese do BODIPY tetraclorado 9: Em um balão de 25 mL adicionou-se o composto **1** (58 mg (0,21 mmol)) e dissolveu-o em CH_2Cl_2 (10 mL) e AcOEt (5 mL). Em seguida, foi adicionado o TCCA (112 mg (0,48 mmol – 2.2 eq.)) e deixou-se reagir por 1 hora. Por fim, a reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3x 10mL) e H_2O com NaCl, secou-se com MgSO_4 e rotaevaporou-se o solvente. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica, com eluente (95:5 Hex: AcOEt), com um rendimento de 52 %.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz, TMS): δ 6.90 (s, 2H); 7.47-7.49 (m, 2H); 7.53-7.57 (m, 2H); 7.61-7.64 (m, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz, TMS): δ 112.0; 128.9; 130.3; 131.5; 131.6; 131.7; 134.8; 135.2; 142.7.

Resultados e Discussão

Ao empregarmos as condições experimentais descritas neste trabalho, pudemos preparar BODIPY perclorados (**8**, X = H; **9**, X = Cl) sob condições experimentais amenas e com apenas 1,1 e 2,2 equivalente de TCCA, respectivamente. É importante observar que para nossas pretensões, a substituição de ácido acético, como descrito pelos autores⁵, por acetato de etila (solvente biodegradável) e diclorometano, permitiu a preparação de núcleos BODIPY mais funcionalizados, em apenas uma etapa reacional e em ótimos rendimentos. Inicialmente, realizamos a reação com 2,3

equivalentes de TCCA, conforme o procedimento experimental da literatura, contudo apesar do produto desejado ter sido formado, devida a baixa solubilidade de TCCA em diclorometano, o tempo de reação requerido foi bastante superior (> 4 horas). Ao se realizar a reação em uma mistura de acetato de etila e CH_2Cl_2 , (AcOEt 1:2 CH_2Cl_2), resultou maior solubilidade do TCCA, com concomitante diminuição de tempo requerido para formação do produto diclorado em mesma ordem de rendimento.

Conclusões

Diferentemente do reportado em literatura para cloração de BODIPY, sob as condições que empregamos, fomos capazes de preparar BODIPY's di- e tetraclorados simétricos. Do ponto de vista experimental, tanto a estequiometria, quanto a composição da mistura de solventes empregados, permitiram obter produtos com maior grau de funcionalização, com maior aproveitamento atômico, por parte do TCCA. Os produtos clorados foram devidamente caracterizados e empregados em reações subsequentes para preparar BODIPY's estruturalmente mais complexos funcionalizados tanto com átomos de cloro, quanto enxofre, selenio e telúrio, sendo que os átomos de cloro serviram como agentes de direcionamento das reações de calcogenação realizadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES pela bolsa concedida (88887.343036/2019-00), à FAPESP pelo suporte financeiro (2018/24434-3) e ao Instituto de Química da USP pela estrutura de pesquisa e suporte para a realização deste trabalho.

Referências

1. Loudet, A.; Burgess, K. *Chemical Reviews*, **2007**, 4891-4932;
2. Jiao, L. et al. *Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 9988-9996;
3. Prasannan, D. et al. *RSC Advances*, **2016**, 80808;
4. Duran-Sampedro, G. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 6335-6350;
5. Zhao, N. et al. *Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 8377-8383.