

SÍNTESE DE DERIVADOS DE BODIPY UTILIZANDO TRISSELENETO DE DINITRILA (TSD)

NICOLE MIDORI N. WASHIO¹; KETHELYN MACHADO²; EDER J. LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas – nicolemnw@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – kethelynmachado1@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – lenardao@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

BODIPY (*boron-dipyrromethene*) (Fig. 1) é um corante conhecido por emitir fluorescência e ter diversas aplicações em diferentes áreas, como na medicina, para detecção de tumores (MALANKAR, 2023) e na ciência de materiais, como sensores (LOUDET, 2007). Sua estrutura possibilita modificações devido a presença dos anéis pirrólicos conjugados, que estabilizam esse composto por coordenação com o BF₂ em diferentes posições, como meso, α e β . Quando funcionalizados com grupos organosselênio, o BODIPY torna-se um sensor promissor para metais, como Cu(II) e Hg(II), formaldeído (HCHO) e superóxido (O₂•-) (HE et al., 2014; CAO et al., 2018; SHELAR et al., 2024).

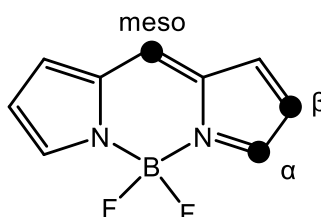


Figura 1. Posições de modificações do BODIPY.

Por outro lado, o trisseleneto de dinitrila (TSD) é uma fonte de selênio eletrofílico, sendo essa característica atribuída à polarização da ligação Se-CN. A introdução de um grupo SeCN em uma molécula orgânica é interessante do ponto de vista sintético, pois esse grupamento é versátil, podendo ser facilmente convertido em outras espécies de selênio por reações redox (RAI et al., 2021; CASTRO-GODOY et al., 2024).

Além disso, considerando o papel chave do elemento selênio em processos biológicos importantes, como a regulação do estresse oxidativo pela glutathione peroxidase (GPx), enzima que contém selênio no seu sítio ativo, a síntese de moléculas de baixo peso molecular com atividade mimética da GPx é interessante (ANGHINONI et al., 2023)

Assim, neste trabalho descrevemos os resultados preliminares na modificação química do BODIPY **1** com trisseleneto de dinitrila (TSD) **2** como eletrófilo, visando a síntese de derivados de BODIPY funcionalizados com o grupo selenocianato **3**. Uma vez preparados os selenocianatos, pretende-se estudar suas propriedades químicas e fotofísicas, visando sua possível utilização como sensor para aplicações em materiais avançados.

2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio, foram adicionados BODIPY **1** (0,25 mmol), trisseleneto de dinitrila (TSD) **2** (0,25 mmol) e FeCl_3 (1 equiv.) como catalisador, TBAB (15 mol%) como aditivo e acetato de etila (AcOEt) (1 mL) como solvente. A reação foi agitada durante 1 hora a 50 °C. Após decorrido o tempo de reação, o solvente foi evaporado e o produto **3** purificado por placa preparativa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Iniciou-se o estudo visando a síntese do derivado selenilado **3**, reagindo BODIPY **1** (0,25 mmol), trisseleneto de dinitrila (TSD) **2** (0,5 mmol), FeCl_3 (2 equiv.), TBAB (15 mol%) em AcOEt (1 mL), em diferentes tempos reacionais (Tabela 1, entradas 1 a 3). Assim, fixou-se o tempo de 1 hora para as reações posteriores. Em seguida, a estequiometria entre BODIPY **1** e TSD **2** foi avaliada nas proporções de 1:1 e 2:1. Na proporção 1:1, obteve-se um rendimento de 58%, enquanto o excesso de BODIPY levou à formação de apenas 20% do produto **3** (Tabela 1, entradas 4 e 5). Dessa forma, as reações posteriores foram conduzidas utilizando a proporção 1:1. Quando utilizado 1 equivalente de FeCl_3 , o rendimento do produto **3** foi de 55% (Tabela 1, entrada 6) e, portanto, essa quantidade foi estabelecida para as reações seguintes.

Posteriormente, diferentes catalisadores foram testados, mas nenhum superou o desempenho do FeCl_3 (Tabela 1, entradas 7 a 10). A ausência do aditivo TBAB resultou na formação de 43% do produto, confirmando sua importância na reação (Tabela 1, entrada 11). Outros sais, como Na_2CO_3 , NaBr e KBr , foram avaliados em tempos prolongados até o consumo do BODIPY **1**, porém o TBAB manteve-se como o melhor aditivo (Tabela 1, entradas 12 a 14). A reação também foi realizada utilizando diferentes solventes, classificados como verdes, como dimetilcarbonato (DMC) e etanol (EtOH), mas nenhum apresentou desempenho superior ao do acetato de etila (AcOEt) (Tabela 1, entradas 15 e 16).

Além disso, foi realizada a geração *in situ* do TSD na presença de DMSO, porém não houve formação do produto desejado (Tabela 1, entrada 17). Diferentes temperaturas foram avaliadas, incluindo refluxo e temperatura ambiente, sendo que a reação a 50 °C proporcionou o melhor rendimento (Tabela 1, entradas 18 e 19). Por fim, a reação foi conduzida sob irradiação com luz LED azul (50 W), resultando apenas em traços do produto **3** (Tabela 1, entrada 20).

Portanto, a melhor condição reacional foi obtida conforme a entrada 6 (Tabela 1): BODIPY **1** (0,25 mmol) e TSD **2** (0,25 mmol), TBAB (15 mol%) e FeCl_3 (1 equiv.) em AcOEt (1 mL), a 50 °C por 1 hora, com rendimento de 55% do produto **3**.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.^a

Entrada	Catalisadores	Aditivos	Tempo (h)	Solventes	Temp. (°C)	Rend. (%) ^b
1 ^c	FeCl ₃	TBAB	23	AcOEt	50	25
2 ^c	FeCl ₃	TBAB	3	AcOEt	50	29
3 ^c	FeCl ₃	TBAB	1	AcOEt	50	20
4 ^d	FeCl ₃	TBAB	1	AcOEt	50	58
5 ^e	FeCl ₃	TBAB	1	AcOEt	50	20
6^f	FeCl₃	TBAB	1	AcOEt	50	55
7	FeBr ₃	TBAB	1	AcOEt	50	50
8	AlCl ₃	TBAB	1	AcOEt	50	48
9	ANO	TBAB	1	AcOEt	50	-
10	CuBr ₂	TBAB	1	AcOEt	50	traços
11	FeCl ₃	-	1	AcOEt	50	43
12	FeCl ₃	Na ₂ CO ₃	23	AcOEt	50	40
13	FeCl ₃	NaBr	23	AcOEt	50	23
14	FeCl ₃	KBr	3	AcOEt	50	50
15	FeCl ₃	TBAB	1	DMC	50	38
16	FeCl ₃	TBAB	1	EtOH	50	-
17 ^g	FeCl ₃	TBAB	1	DMSO	50	-
18	FeCl ₃	TBAB	1	AcOEt	77	traços
19	FeCl ₃	TBAB	1	AcOEt	t.a.	-
20 ^h	FeCl ₃	TBAB	1	AcOEt	-	traços

^a Uma mistura de BODIPY **1** (0,25 mmol), TSD **2** (0,25 mmol), FeCl₃ (1 equiv.) e TBAB (15 mol%) em AcOEt (1 mL) como solvente foi agitada a 50 °C por 1 hora. O produto **3** foi isolado por placa preparativa. ^b Rendimento isolado obtido após purificação por placa preparativa (Hexano/AcOEt = 30:70). ^c A reação foi realizada com 0,5 mmol de TSD **2** e 2 equiv. de FeCl₃. ^d Reação usando 0,25 mmol de TSD **2**. ^e Reação usando 0,5 mmol de **1**. ^f Reação usando 1 equiv. de FeCl₃. ^g TSD gerado *in situ*. ^h Reação conduzida sob irradiação de luz LED azul (50 W) utilizando uma mistura de FeCl₃ e TBAB (30 mol%).

Ainda, com base na metodologia de Arguello e colaboradores (CASTRO-GODOY, 2024), foi possível gerar o disseleneto **4**, obtido através de uma reação de oxirredução do selenocianato **3**. Nessa reação, foram utilizados 2 equivalentes de Rongalite como redutor em uma mistura DMF/H₂O como solvente, durante 30 minutos, levando a 92% do disseleneto **4** desejado (Fig. 2).

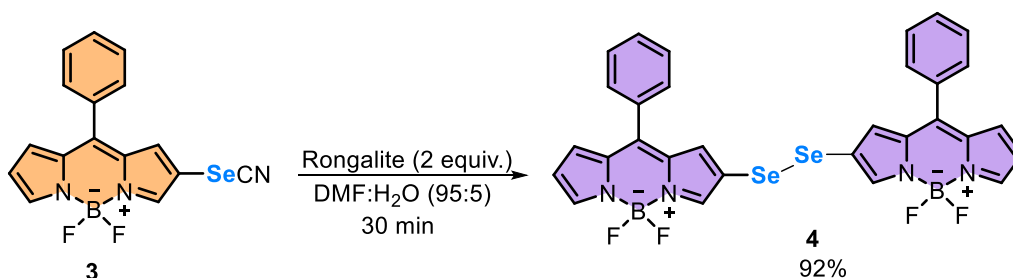


Figura 2. Síntese do disseleneto **4** a partir do produto **3**.

Observou-se que o produto **4** não apresenta emissão de fluorescência. Com base em trabalhos anteriores (DA ROSA et al., 2024), o composto foi submetido a uma reação na presença de H₂O₂ (1 equivalente) e DCM como solvente. Verificou-se que o respectivo disselenóxido **5** obtido apresenta emissão de fluorescência, sugerindo o potencial do disseleneto **4** como sonda promissora para a detecção de agentes oxidantes.

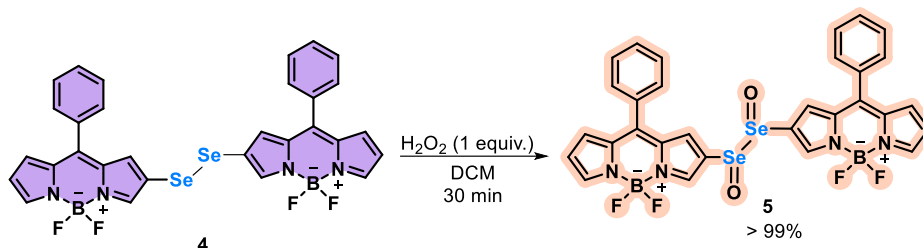


Figura 3. Síntese do disselenóxido **5** a partir do disseleneto **4**.

4. CONCLUSÕES

Foi desenvolvido um método para obtenção do BODIPY funcionalizado com selenocianato, uma molécula inédita com potencial para gerar novos derivados para futuros estudos fotofísicos. Como aplicação inicial do novo derivado preparado, foi sintetizado o disselenetos de bis(BODIPY), bem como o disselenóxido derivado. A melhor condição desenvolvida para o preparo do selenocianato de BODIPY será estendida a outros derivados do BODIPY, para futuro estudo de suas aplicações.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANGHINONI, J. M; BIRMANN, P. T; DA ROCHA, M. J; GOMES, C. S; DAVIES, M. J; BRUNING, C. A; SAVEGNAGO, L; LENARDÃO, E. J. Recent advances in the synthesis and antioxidant activity of low molecular mass organoselenium molecules.
- MALANKAR, G. S; SHELAR, D. S; MANIKANDAN, M; PATRA, M; MANJARE, S. T. Synthesis of selenium-based BODIPY sensor for imaging of Cu(II) in living HeLa cells. **Journal of Molecular Structure**. V, 1281, n.135118, 2023.
- LOUDET, A; BURGESS, K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties. **Chemical Reviews**, v.107, n.11, p.4891-4932, 2007.
- CAO, T.; GONG, D. Y; HAN, S. C; IQBAL, A; QIAN, J; LIU, W; QIN, W. W; GUO, H. BODIPY-based fluorescent sensor for imaging of endogenous formaldehyde in living cells. **Talanta**, v.189, p 274-280, 2018.
- SHELAR, D. S; MALANKAR, G. S; SALUNKHE, S. S; MANIKANDAN, M.; CHAVAN, A. D; PINJARI, R. V; PATRA, M; BUTCHER, R. J; MANJARE, S; T. Synthesis and characterization of organoselenium based BODIPY and its application in living cells. **Bioorganic Chemistry**, v. 150, p. 107568, 2024.
- HE, X.; ZENG, Z.; ZHANG, Y.; LI, Y.; LI, X.; LI, J.; ZHANG, H.; LI, J. A novel BODIPY-based colorimetric and fluorometric dual-mode chemosensor for Hg²⁺ and Cu²⁺. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v.192, p.29–37, 2014.
- RAI, V.; SORABAD, G. S.; MADDANI, M.R. Efficient and direct selenocyanation of ketene dithioacetals using malononitrile-SeO₂ under transition-metal-free conditions. **Chemistry Select**, v. 6, p.6468–6471, 2021.
- CASTRO-GODOY, W. D.; HEREDIA, A. A.; BOUCHET, L. M.; ARGÜELLO, J. E. Synthesis of selenium derivatives using organic selenocyanates as masked selenols: chemical reduction with Rongalite as a simpler tool to give nucleophilic selenides. **ChemPlusChem**, v.89, n.8, p. e202400183, 2024.