

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS
FOTOSENSIBILIZADORES DO TIPO FTALOCIANINAS”**

Nicholas Roberto da Silva Gobo*

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de
MESTRE EM QUÍMICA, área de
concentração: QUÍMICA ORGÂNICA

Orientador: Kleber Thiago de Oliveira

* Bolsista FAPESP

São Carlos - SP

2013

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

G575es

Gobo, Nicholas Roberto da Silva.

Estratégias sintéticas para a preparação de novos fotossensibilizadores do tipo ftalocianinas / Nicholas Roberto da Silva Gobo. -- São Carlos : UFSCar, 2013.
173 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2013.

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Ftalocianinas. 4. Fotossensibilizadores. 5. Diels-Alder. 6. 4,5-di-*tert*-butilftalonitrilo. I. Título.

CDD: 547 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Mestrado Acadêmico

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico do candidato Nicholas Roberto da Silva Gobo, realizada em 28 de fevereiro de 2013:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

Brocksom

Prof. Dr. Timothy John Brocksom

Hugo Alejandro Gallardo Olmedo

Prof. Dr. Hugo Alejandro Gallardo Olmedo

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais *Roberto e Helena*, que sempre me apoiaram e incentivaram nos estudos e na vida bem como me forneceram meios para alcançar minhas metas. Forneceram-me valores morais, ensinaram-me a responsabilidade e compromisso com o trabalho. Dedico também ao meu irmão *Michel*, familiares e amigos que sempre me apoiaram em minhas decisões.

Reflexão

A Perseverança

Se há pessoas que não estudam ou que, se estudam, não aproveitam, elas que não se desencorajem e não desistam;

Se há pessoas que não interrogam os homens instruídos para esclarecer as suas dúvidas ou o que ignoram, ou que, mesmo interrogando-os, não conseguem ficar mais instruídas, elas que não se desencorajem e não desistam;

Se há pessoas que não meditam ou que, mesmo que meditem, não conseguem adquirir um conhecimento claro do princípio do bem, elas que não se desencorajem e não desistam;

Se há pessoas que não distinguem o bem do mal ou que, mesmo que distingam, não têm uma percepção clara e nítida, elas que não se desencorajem e não desistam;

Se há pessoas que não praticam o bem ou que, mesmo que o pratiquem, não podem aplicar nisso todas as suas forças, elas que não se desencorajem e não desistam;

O que outros fariam numa só vez, elas o farão em dez, o que outros fariam em cem vezes, elas o farão em mil, porque aquele que seguir verdadeiramente esta regra da perseverança, por mais ignorante que seja, tornar-se-á uma pessoa esclarecida, por mais fraco que seja, tornar-se-á necessariamente forte.

Confúcio

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a *Deus* por ter me dado força e perseverança nos momentos de cansaço e dificuldade, para assim obter êxito nos compromissos assumidos. Agradeço também pelas dificuldades que surgiram ao longo desta caminhada, pois é graças a elas que crescemos tanto pessoalmente quanto profissionalmente.

Agradeço aos meus *pais Helena e Roberto*, por tudo o que fizeram por mim ao longo destes anos, por me fornecerem através de exemplos, valores morais essenciais para o ser humano.

Agradeço ao Professor *Kleber T. de Oliveira*, orientador e bom amigo, por todo conhecimento transferido, pela paciência, calma e bons conselhos ao longo destes anos de orientação.

Agradeço ao Professor *Timothy J. Brocksom*, que com sua vasta experiência sempre forneceu bons conselhos ao longo deste trabalho.

Agradeço aos amigos do *LQBO* que tive a oportunidade de conviver, muito obrigado pela amizade e apoio.

Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pelas análises de RMN. Agradeço aos Professores *Antônio G. Ferreira* e *Tiago Venâncio* pelas análises de RMN nos aparelhos internos e também a *Luciana* por ter realizado estas análises.

Agradeço ao Professor *Júlio Z. Schpector* pela análise de difração de raio-X.

Agradeço a Professora *Rose M. Carlos* coordenadora do Laboratório de Fotoquímica Inorgânica e Bioinorgânica (LaFIB) e a aluna de doutorado *Mariana R. Camilo* pelo auxílio nas medidas de fluorescência.

Agradeço ao Professor *Edson Rodrigues Filho*, coordenador do Grupo de Bioquímica Micromolecular de Micro-organismos (LaBioMMi) e em especial a aluna *Marília Trapp*, pelas análises de massa de alta resolução realizadas no aparelho MALDI-TOF e ao professor *Norberto P. Lopes* e ao técnico *José C. Tomaz* da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFRP) da USP – Ribeirão Preto pela análise de HRMS ESI-TOF.

Agradeço a *FAPESP* pelo apoio financeiro e pela constante atenção com que assiste à nossa pesquisa.

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1: Síntese do 3,4-di- <i>tert</i> -butiltiofeno (5).	xxii
ESQUEMA 2: reação entre o tiofeno 5 e o fumaronitrilo (6).	xxiii
ESQUEMA 3: Formação da sulfona 9 e testes reacionais para se obter 8.	xxiv
ESQUEMA 4: Tentativa de síntese do dicianoacetileno (10).	xxiv
ESQUEMA 5: Testes reacionais entre a sulfona 9 e o 2-bromofumaronitrilo (13).	xxv
ESQUEMA 6: Metodologias testadas para formação da ftalocianina 14.	xxvi
ESQUEMA 7: Alternativa sintética para obtenção do composto 14.	xxvii
SCHEME 8: Synthesis of 3,4-di- <i>tert</i> -butylthiophene (5).	xxviii
SCHEME 9: Reaction between thiophene 5 and fumaronitrile (6).	xxix
SCHEME 10: Synthesis of 9 and tests to reach 8.	xxix
SCHEME 11: Methodology for dicyanoacetylene (10).	xxx
SCHEME 12: Tests between sulfone 9 and 2-bromofumaronitrile (13).	xxx
SCHEME 13: Tested methodologies to obtain phthalocyanine 14.	xxxi
SCHEME 14: Synthetic alternative to reach 14.	xxxii
ESQUEMA 15: Proposta mecanística para formação de uma ftalocianina.	10
ESQUEMA 16: Síntese de ftalocianinas hidrossolúveis para estudos <i>in vitro</i> .	14
ESQUEMA 17: Síntese de ftalocianinas com absorção na região do infravermelho próximo.	15
ESQUEMA 18: Subproduto tipo tetrabenzotriazaporfirina 28 obtido variando-se condições reacionais.	16
ESQUEMA 19: Síntese de ftalocianinas tetrassubstituídas a partir de derivados de isoindóis.	17
ESQUEMA 20: Síntese de uma ftalocianina não-simétrica do tipo ABAC.	19
ESQUEMA 21: Síntese de ftalocianinas tipo A ₃ B via condensação estatística.	20
ESQUEMA 22: Síntese de ftalocianinas tipo A ₃ B via expansão de anel subftalocianínico.	21
ESQUEMA 23: Síntese em suporte sólido ftalocianinas substituídas com polietilenoglicol.	22
ESQUEMA 24: Síntese de ftalocianinas substituídas utilizando HMDS.	23
ESQUEMA 25: Síntese de ftalocianinas utilizando oximas.	24
ESQUEMA 26: Reação de amônio-oxidação do <i>o</i> -xileno (54).	26
ESQUEMA 27: “Rota acídica” para síntese de ftalonitrilos.	26

ESQUEMA 28: Síntese total do ftalonitrilo 69	27
ESQUEMA 29: Reação de <i>Rosenmund-von Braun</i>	28
ESQUEMA 30: Síntese de ftalonitrilos tetrassubstituídos 74	29
ESQUEMA 31: Síntese de ftalonitrilos tetrassubstituídos 80	30
ESQUEMA 32: Síntese de ftalonitrilo 81 com grupos sacadores de elétrons.....	31
ESQUEMA 33: Síntese do 4-nitroftalonitrilo (45).....	31
ESQUEMA 34: Síntese de ftalonitrilos para aplicação em ftalocianinas hidrossolúveis e de baixa agregação.	32
ESQUEMA 35: Síntese do precursor 93 para ftalocianinas com conjugação π estendida.	33
ESQUEMA 36: Procedimentos para síntese do 4- <i>tert</i> -butilftalonitrilo (96).	34
ESQUEMA 37: Metodologias sintéticas para formação do ftalonitrilo 101	35
ESQUEMA 38: Proposta inicial para síntese do ftalonitrilo 8 – monômero para a síntese de ftalocianinas de baixa agregação.....	39
ESQUEMA 39: Alternativa sintética para preparação de 8	40
ESQUEMA 40: Síntese da ftalocianina simétrica 14	40
ESQUEMA 41: Bromação da pinacolona 1 em MeOH.....	43
ESQUEMA 42: Formação do composto 3	45
ESQUEMA 43: Acoplamento redutivo intramolecular de 3	47
ESQUEMA 44: Ciclização de 3 por acoplamento redutivo intramolecular.....	48
ESQUEMA 45: Síntese de 5 em meio ácido.	50
ESQUEMA 46: Desidratação do composto 4 com CuSO ₄	52
ESQUEMA 47: Cicloadição entre composto 5 e o fumaronitrilo (6).....	53
ESQUEMA 48: Oxidação do tiofeno 5 com MCPBA.	54
ESQUEMA 49: Reação da sulfona 9 com fumaronitrilo (6) e extrusão de SO ₂	55
ESQUEMA 50: Reação entre 6 e 9 em <i>o</i> -diclorobenzeno com adição de DDQ após 32h de reação.....	57
ESQUEMA 51: Teste reacional entre 6 e 9 em nitrobenzeno.....	59
ESQUEMA 52: Testes de reação de <i>Diels-Alder</i> entre 6 e 9 em aparelho de micro-ondas – potência 300 W.....	61
ESQUEMA 53: Síntese do dicianoacetileno (10).....	62
ESQUEMA 54: Síntese do 2-bromofumaronitrilo (13).	63
ESQUEMA 55: Teste entre 9 e 13 em <i>o</i> -diclorobenzeno, aplicando-se gradiente de temperatura.	64

ESQUEMA 56: Reação entre 9 e 13 em <i>o</i> -diclorobenzeno destilado e desoxigenado.	65
ESQUEMA 57: Condições otimizadas para formação do ftalonitrilo 8	66
ESQUEMA 58: Reação “ <i>one-pot</i> ” para formação do composto 8	67
ESQUEMA 59: Teste reacional ftalocianina 14 utilizando DMAE.....	68
ESQUEMA 60: Teste reacional para formação de 14 utilizando <i>n</i> -pentanol/DBU....	70
ESQUEMA 61: Formação do derivado de isoindol 111 a partir do ftalonitrilo 8	71
ESQUEMA 62: Síntese da ftalocianina 15 em <i>n</i> -pentanol/Na ⁰	71
ESQUEMA 63: Condições reacionais otimizadas para obtenção de 14	73
ESQUEMA 64: Fotodegradação do DPBF 115 pelo oxigênio singlete.....	86
ESQUEMA 65: Síntese de ftalocianinas anfífilicas para estudo em PDT.....	108
ESQUEMA 66: Síntese de uma ftalocianina com aplicação em cristais líquidos. ...	112
ESQUEMA 67: Síntese de uma ftalocianina com 4 grupos mentil.	114

Lista de Figuras

FIGURA 1: Esquema geral da PDT.....	1
FIGURA 2: Estruturas de alguns derivados heterocíclicos utilizados em PDT.....	3
FIGURA 3: Diagrama de <i>Jablonski</i> simplificado.....	4
FIGURA 4: Estrutura de um composto ftalocianínico.....	7
FIGURA 5: Espectro visível característico de compostos ftalocianínicos.....	8
FIGURA 6: Principais monômeros usados na síntese de ftalocianinas.....	8
FIGURA 7: Representação esquemática de interações π -stacking.....	11
FIGURA 8: Diagrama de orbitais qualitativo para uma ftalocianina e seu dímero. ...	12
FIGURA 9: Estruturas gerais de ftalocianinas não simétricas.....	18
FIGURA 10: Otimização estrutural da ftalocianina 14 pelo método semi-empírico PM3.....	41
FIGURA 11: a) Cromatograma do composto 2 (condições descritas na parte experimental); b) espectro de massas de 2 obtido do composto eluído em 3,7 min.	44
FIGURA 12: a) Cromatograma do composto 3 (condições descritas na parte experimental); b) espectro de massas de 3 obtido do composto eluído em 16,9 min.	46
FIGURA 13: a) Cromatograma do composto 4 (condições descritas na parte experimental); b) espectro de massas de 4 obtido do composto eluído em 16,8 min.	50
FIGURA 14: a) Cromatograma do composto 5 (condições descritas na parte experimental); b) espectro de massas de 5 obtido do composto eluído em 12,7 min.	51
FIGURA 15: a) Cromatograma do composto 9 (condições descritas na parte experimental); b) espectro de massas de 9 obtido do composto eluído em 22,3 min.	55
FIGURA 16: a) Cromatograma do intermediário 106 (condições descritas na parte experimental). b) espectro de massas do intermediário 106 obtido do composto eluído em 18,4 min.	56
FIGURA 17: Espectro de RMN de ^1H do intermediário 106	57
FIGURA 18: a) Cromatograma da reação entre 6 e 9 em <i>o</i> -diclorobenzeno e DDQ após 22h de sua adição (condições descritas na parte experimental b) espectro de massas do intermediário 106 (14,7 min.) e do ftalonitrilo 8 (16,7 min.).	58

FIGURA 19: a) Cromatograma do meio reacional entre 6 e 8 (m/z 228 - eluído em 14,8 min.) em nitrobenzeno após 2h de reação a 145°C – início da formação de 106 (m/z 242 - eluído em 14,5 min). b) cromatograma do meio reacional após termino do consumo do intermediário 106 . Formação de 8	60
FIGURA 20: a) Cromatograma do bromofumaronitrilo (13) (condições descritas na parte experimental). b) espectro de massas do composto 13 eluído em 4,0 e 4,5 min.	64
FIGURA 21: Cromatogramas do meio reacional entre 9 e 13 . a) 1h de reação a 120°C. b) 10h de reação a 150°C – início do consumo do material de partida. c) 1h de reação a 180°C. Composto 9 eluído em 23 min. e composto 8 eluído em 25 min.	66
FIGURA 22: Estrutura molecular do composto 8 obtido por difração de raio-X.....	67
FIGURA 23: Espectro da região do visível do meio reacional para formação da ftalocianina 14 (em CH_2Cl_2) e TLC.	69
FIGURA 24: Espectro na região do visível em EtOAc do meio reacional de 8 em <i>n</i> -pentanol/ Na^0 e logo após extração.....	72
FIGURA 25: Espectro na região do visível da reação de metalação da ftalocianina $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 e TLC do monitoramento da reação – $\text{ZnPc}(t\text{-butil})_8$ 14 polaridade maior; composto 15 polaridade menor.	73
FIGURA 26: Estudo de agregação em EtOAc para ftalocianina $\text{ZnPc}(t\text{-butil})_8$ 14	77
FIGURA 27: Estudo de agregação em EtOAc para ftalocianina $\text{ZnPc}(t\text{-butil})_8$ 14 – expansão da região das bandas Q.....	78
FIGURA 28: Estudo de agregação em CHCl_3 para ftalocianina $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15	78
FIGURA 29: Estudo de agregação em CHCl_3 para ftalocianina $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 – expansão da região das bandas Q.....	79
FIGURA 30: Exemplo de reação de fotodegradação em uma ftalocianina causado pelo oxigênio no estado singlete ($^1\text{O}_2$).....	80
FIGURA 31: Fotodegradação da ftalocianina $\text{ZnPc}(t\text{-butil})_8$ 14 causado pelo oxigênio no estado singlete ($^1\text{O}_2$) em acetona.....	81
FIGURA 32: Fotodegradação da ftalocianina $\text{ZnPc}(t\text{-butil})_8$ 14 causado pelo oxigênio no estado singlete ($^1\text{O}_2$) em acetona – expansão da região das bandas Q.	82
FIGURA 33: Fotodegradação da ftalocianina $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 causado pelo oxigênio no estado singlete ($^1\text{O}_2$) em acetona.....	82

FIGURA 34: Fotodegradação da ftalocianina $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em acetona – expansão da região das bandas Q.	83
FIGURA 35: Fotodegradação da ftalocianina $ZnPc(t\text{-butil})_8$ 14 causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em THF.....	83
FIGURA 36: Fotodegradação da ftalocianina $ZnPc(t\text{-butil})_8$ 14 causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em THF – expansão da região das bandas Q.	84
FIGURA 37: Fotodegradação da ftalocianina $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em THF.....	84
FIGURA 38: Fotodegradação da ftalocianina $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em THF – expansão da região das bandas Q.	85
FIGURA 39: Decaimento da absorbância do DPBF 115 causado pela reação com 1O_2 gerado pelo padrão $ZnPc$ 113 em THF.....	88
FIGURA 40: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF 115 com o tempo causado pela reação com 1O_2 gerado pelo padrão $ZnPc$ 113 em THF.....	88
FIGURA 41: $\ln[Abs]$ do DPBF 115 x tempo do padrão $ZnPc$ 113 em THF.....	89
FIGURA 42: Decaimento da absorbância do DPBF 115 causado pela reação com 1O_2 gerado pelo composto 14 em THF.....	90
FIGURA 43: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF 115 com o tempo causado pela reação com 1O_2 gerado pelo composto 14 em THF.....	90
FIGURA 44: $\ln[Abs]$ do DPBF x tempo composto 14 em THF.	91
FIGURA 45: Decaimento da absorbância do DPBF 115 causado pela reação com 1O_2 gerado pelo composto $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 em THF.	92
FIGURA 46: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF 115 com o tempo causado pela reação com 1O_2 gerado pelo composto $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 em THF.	92
FIGURA 47: $\ln[Abs]$ do DPBF x tempo composto $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 em THF.....	93
FIGURA 48: Decaimento da absorbância do DPBF 115 causado pela reação com 1O_2 gerado pelo padrão $ZnPcF_{16}$ 118 em acetona.	94
FIGURA 49: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF 115 com o tempo causado pela reação com 1O_2 gerado pelo padrão $ZnPcF_{16}$ 118 em acetona.	95
FIGURA 50: $\ln[Abs]$ do DPBF x tempo – padrão $ZnPcF_{16}$ 118 em acetona.....	95
FIGURA 51: Decaimento da absorbância do DPBF 115 causado pela reação com 1O_2 gerado pelo composto 14 em acetona.	96
FIGURA 52: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF 115 com o tempo causado pela reação com 1O_2 gerado pelo composto 14 em acetona.	97

FIGURA 53: Ln[Abs] do DPBF x tempo composto 14 em acetona.....	97
FIGURA 54: Decaimento da absorbância do DPBF 115 causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 em acetona.....	98
FIGURA 55: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF 115 com o tempo causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 em acetona.....	99
FIGURA 56: Ln[Abs] do DPBF x tempo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 em acetona.	99
FIGURA 57: Espectro de emissão dos compostos $\text{ZnPc}(t\text{-butil})_8$ 14 , $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 e ZnPc 113 padrão.	102
FIGURA 58: Espectro de absorção e emissão da ftalocianina $\text{ZnPc}(t\text{-butil})_8$ 14 - deslocamento de Stokes = 5nm.	104
FIGURA 59: Espectro de absorção e emissão da ftalocianina $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ 15 - deslocamento de Stokes = 7 nm.	104
FIGURA 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 2	133
FIGURA 61: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 2	134
FIGURA 62: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 2	135
FIGURA 63: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 3	136
FIGURA 64: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) composto 3	137
FIGURA 65: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 3	138
FIGURA 66: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 4	139
FIGURA 67: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 4	140
FIGURA 68: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 5	141
FIGURA 69: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) - composto 5	142
FIGURA 70: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 5	143
FIGURA 71: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 9	144
FIGURA 72: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 9	145

FIGURA 73: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 9	146
FIGURA 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 8	147
FIGURA 75: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 8	148
FIGURA 76: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>) – composto 8	149
FIGURA 77: Espectro de <i>g</i> -HMBC do composto 8 em CDCl_3	150
FIGURA 78: Espectro de <i>g</i> -HMBC do composto 8 em CDCl_3 - expansão 1.	151
FIGURA 79: Espectro de <i>g</i> -HMBC do composto 8 em CDCl_3 - expansão 2.	152
FIGURA 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 15	153
FIGURA 81: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 15	154
FIGURA 82: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto 14	155
FIGURA 83: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado do hidrogênio) – composto 14	156
FIGURA 84: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 8	157
FIGURA 85: Espectro de HRMS (MALDI-TOF) – composto 15	158
FIGURA 86: Espectro de HRMS (MALDI-TOF) – composto 14	159

Lista de Tabelas

TABELA 1: Condições testadas para a síntese de 3	46
TABELA 2: Tentativas de aromatização de 4 sob refluxo e PTSA.	52
TABELA 3: Testes reacionais de 5 com fumaronitrilo (6).	53
TABELA 4: Condições reacionais testadas para formação de 14 e 15	74
TABELA 5: Coeficiente de extinção molar para compostos 14 e 15	76
TABELA 6: Parâmetros do padrão ZnPc 113 utilizado em THF.	89
TABELA 7: Parâmetros para cálculo do Φ_{Δ} - composto 14 em THF.	91
TABELA 8: Parâmetros para cálculo do Φ_{Δ} - composto $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 em THF... ..	93
TABELA 9: Parâmetros do padrão ZnPcF ₁₆ 118 utilizado em acetona.	96
TABELA 10: Parâmetros para cálculo do Φ_{Δ} - composto 14 em acetona.....	98
TABELA 11: Parâmetros de cálculo do Φ_{Δ} para o composto $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ 15 em acetona.....	100
TABELA 12: Valores calculados de Φ_{Δ} , Φ_f e deslocamento de <i>Stokes</i>	106

Sumário

<i>Dedicatória</i>	iv
<i>Reflexão</i>	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de Esquemas	viii
Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xvi
Sumário	xvii
Abreviações.....	xx
Resumo	xxii
Abstract	xxviii
1 - Introdução	1
1.1 – Terapia Fotodinâmica e os Fotossensibilizadores.....	1
1.1.1 - Mecanismo de ação do fotossensibilizador	3
1.2 – Ftalocianinas	6
1.2.1 - Breve histórico.....	6
1.2.2 – Características gerais	7
1.2.3 - Proposta mecanística de formação	9
1.2.4 - Ftalocianinas, aplicações gerais e o fenômeno agregação	10
1.2.5 - Metodologias de síntese de compostos ftalocianínicos – breve abordagem	13
1.3.– Síntese de ftalonitrilos – os blocos construtores.....	25
2 - Objetivos	37
3 - Plano de Pesquisa	39
4 - Resultados e Discussões	43
4.1 - Abordagem sintética do 3,4-di- <i>tert</i> -butiltiofeno (5).....	43
4.2 - Abordagem sintética para preparação do 4,5-di- <i>tert</i> -butilftalonitrilo (8).....	53
4.3 - Abordagens para síntese da [2,3,9,10,16,17,23,24-octa- <i>tert</i> -butilftalocianinato]zinco(II) (14).....	68
5 - Estudos fotoquímicos e fotofísicos	76
5.1 - Cálculo dos coeficientes de extinção molar (ϵ) de 14 e 15	76
5.2 - Estudos de agregação.....	77
5.3 - Estudos de fotodegradação (<i>photobleaching</i>).....	80

5.3.1 - Estudo realizado em Acetona.....	81
5.3.1.1 - Experimento em acetona para o composto 14	81
5.3.1.2 - Experimento em acetona para o composto 15	82
5.3.2 - Estudo realizado em THF.....	83
5.3.2.1 - Experimento em THF para o composto 14	83
5.3.1.2 - Experimento em THF para o composto 15	84
5.4 - Cálculo do rendimento quântico de oxigênio singlete (Φ_{Δ}).....	86
5.4.1 - Medidas realizadas em THF.....	88
5.4.1.1 – ZnPc 113 não substituída como padrão em THF.....	88
5.4.1.2 - Ftalocianina 14 em THF.....	90
5.4.1.3 - Ftalocianina 15 em THF.....	92
5.4.2 - Medidas realizadas em acetona.....	94
5.4.2.1 - Padrão em acetona – ZnPcF ₁₆ 118	94
5.4.2.2 - Ftalocianina 14 em acetona.....	96
5.4.2.3 - Ftalocianina 15 em acetona.....	98
5.5 - Cálculo do rendimento quântico de fluorescência (Φ_F).....	102
5.6 - Resumos dos parâmetros fotofísicos e fotoquímicos calculados.....	106
6 - Conclusões.....	107
7 - Perspectivas futuras.....	108
8. Apêndices.....	110
8.1 - Trabalhos realizados em colaboração.....	110
8.1.1 - Trabalho publicado no <i>Journal of Physical Chemistry B</i> - colaboração com o Professor Hugo Gallardo – Universidade Federal de Santa Catarina.....	110
8.1.2 - Trabalho publicado no <i>Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry</i> –colaboração com o grupo da professora Sonia Louro da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro e professores Osvaldo Antônio Serra e Yassuko Iamamoto – Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto.....	113
9 - Parte Experimental – Procedimentos Gerais.....	116
9.1 - Índice de Reações.....	119
9.2 - Procedimentos Experimentais.....	121
9.2.1 - Síntese do 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (2).....	121
9.2.2 - Síntese do 1,1'-tiobis(3,3-dimetilbutan-2-ona) (3).....	122
9.2.3 - Síntese do 3,4-di- <i>tert</i> -butiltetra-hidro tiofeno-3,4-diol (4).....	123
9.2.4 - Síntese do 3,4-di- <i>tert</i> -butiltiofeno (5).....	125

9.2.5 - Síntese do 1,1-dioxo-3,4-di- <i>tert</i> -butiltiofeno (9)	126
9.2.6 - Síntese do 4,5-di- <i>tert</i> -butilftalonitrilo (8).....	127
9.2.7 – Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24-octa- <i>tert</i> -butilftalocianina (15)	128
9.2.8 – Síntese da [2,3,9,10,16,17,23,24-octa- <i>tert</i> -butil-ftalocianinato]zinco(II) (14).....	130
10 – SEÇÃO DE ESPECTROS	132
11 - Referências bibliográficas	160

Abreviações

- Abs. – Absorbância.
- CIS – Cruzamento intersistema.
- CG – Cromatografia a gás.
- C₆H₄Cl₂ – *o*-diclorobenzeno.
- CG/MS – Cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massas.
- DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
- DEPT - 135 – Distortionless enhancement by polarization transfer – angle 135°.
- DIC – Di-isopropilcarbodimida.
- DIAD – Di-isopropil-azodicarboxilato
- DMAP – *N,N*-dimetilaminopiridina
- DPBF - 1,3-difenilisobenzofurano.
- DMAE – *N,N*-dimetiletanolamina.
- DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
- DMAD – Acetilenodicarboxilato.
- ϵ – Coeficiente de extinção molar.
- EROs - Espécies reativas de oxigênio .
- ¹FS - Fotossensibilizador no estado singlete.
- FID – *Flame ionization detector*.
- Fluoresc. – Fluorescência.
- Fosf. – Fosforescência.
- ³FS - Fotossensibilizador no estado triplete.
- g*-HMBC - *Heteronuclear multiple-bond correlation*.
- HPGT – *High pressure glass tube*.
- HMDS - Hexametildisilazano
- H₂Pc(*t*-butil)₈ – 2,3,9,10,16,17,23,24 octa-*tert*-butilftalocianina.
- HOMO – *Highest occupied molecular orbital*.
- LUMO - *Lowest unoccupied molecular orbital*.
- λ_{\max} – Comprimento de onda máximo (nanômetros).
- log ϵ – Logaritmo do coeficiente de extinção molar.
- [M+H]⁺ - Íon molecular protonado.
- MCPBA (*m*-CPBA) – Ácido *meta*-cloroperoxibenzóico.
- MW – *Microwave* (micro-ondas).

MALDI-TOF – *Matrix-assisted laser desorption ionization – time of flight.*

ESI-TOF – *Electron spray ionization – time of flight.*

$^1\text{O}_2$ - Oxigênio molecular no estado singleto.

$^3\text{O}_2$ – Oxigênio molecular no estado tripleto.

PDT - Terapia Fotodinâmica.

Pc – Ftalocianina.

PhNO₂ - Nitrobenzeno

PTSA - Ácido *p*-toluenossulfônico.

RMN - Ressonância magnética nuclear.

r.t. – *Room temperature.*

SOLM – *Singlet oxygen luminescence method.*

SNAr – Substituição nucleofílica aromática.

SET – *Single electron transfer.*

t.a – Temperatura ambiente.

TLC - Cromatografia em camada delgada.

TMS – Tetrametilsilano.

TMSCl – Cloreto de tetrametilsilil.

UV-Vis - Ultravioleta-visível.

ZnPc – [Ftalocianinato]zinco(II).

ZnPcF₁₆ – [Hexadecafluoroftalocianinato]zinco(II).

ZnPc(*t*-butil)₈ – [2,3,9,10,16,17,23,24 – octa-*tert*-butilftalocianinato]zinco(II).

Φ_{Δ} – *Rendimento quântico de oxigênio singleto.*

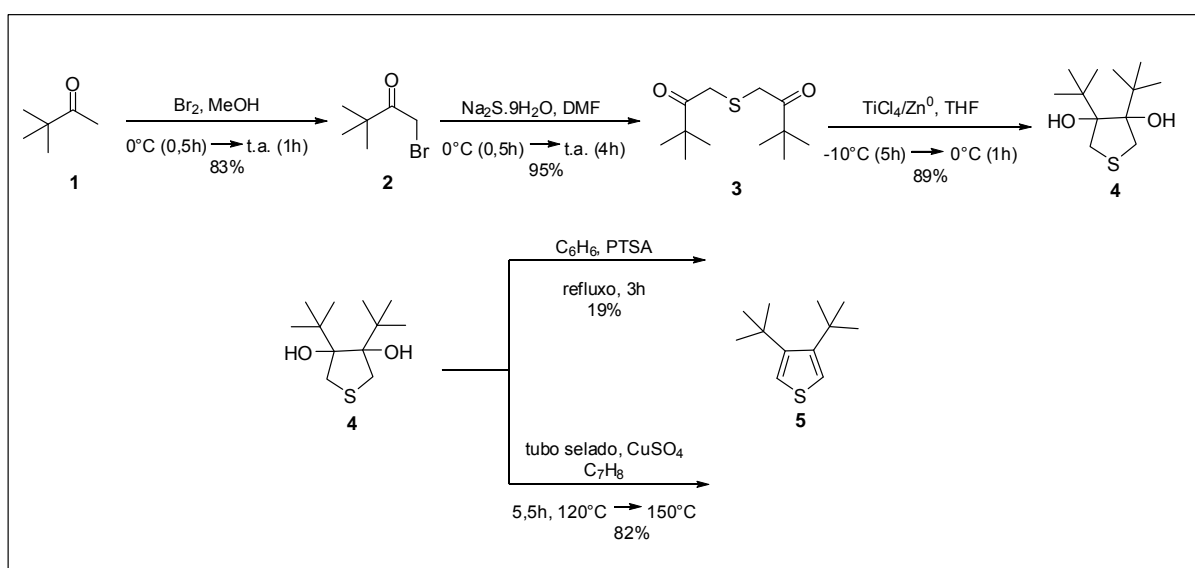
Φ_f – *Rendimento quântico de fluorescência.*

Resumo

Estratégias sintéticas para a preparação de novos fotossensibilizadores do tipo ftalocianinas

Neste trabalho foram realizados alguns estudos sobre a síntese de um novo derivado do tipo Zn-ftalocianina, contendo oito grupos *tert*-butil em suas posições periféricas. Para isso, iniciamos com a síntese de uma nova unidade monomérica - 4,5-di-*tert*-butilftalonitrilo - tendo como etapa chave a reação de *Diels-Alder* entre uma sulfona cíclica (dieno) e um dienófilo dinitrílico. Além da síntese e caracterização estrutural desta nova ftalocianina, foram realizados alguns estudos fotofísicos preliminares visando apontar algumas aplicações deste corante enquanto fotossensibilizador.

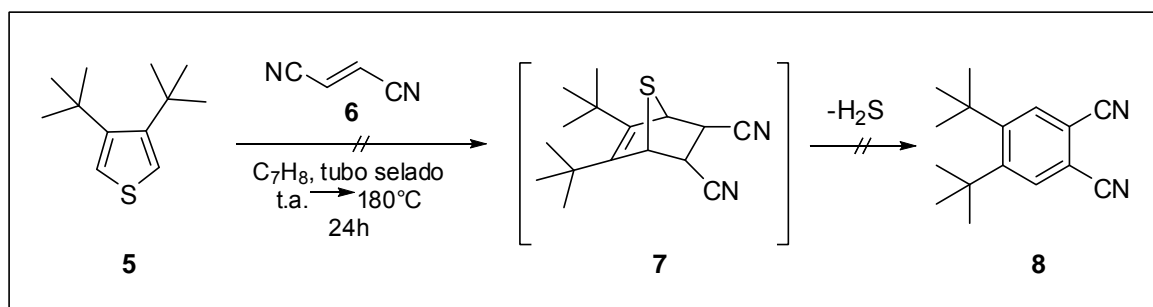
Para obter o ftalonitrilo 4,5-dissubstituído, inicialmente foi realizada a síntese do tiofeno **5**, como descrito no ESQUEMA 1.



ESQUEMA 1: Síntese do 3,4-di-*tert*-butiltiofeno (**5**).

Estabelecida a metodologia que forneceu **5** em melhor rendimento, foram realizados alguns testes de cicloadição entre o tiofeno **5** e o fumaronitrilo (**6**),

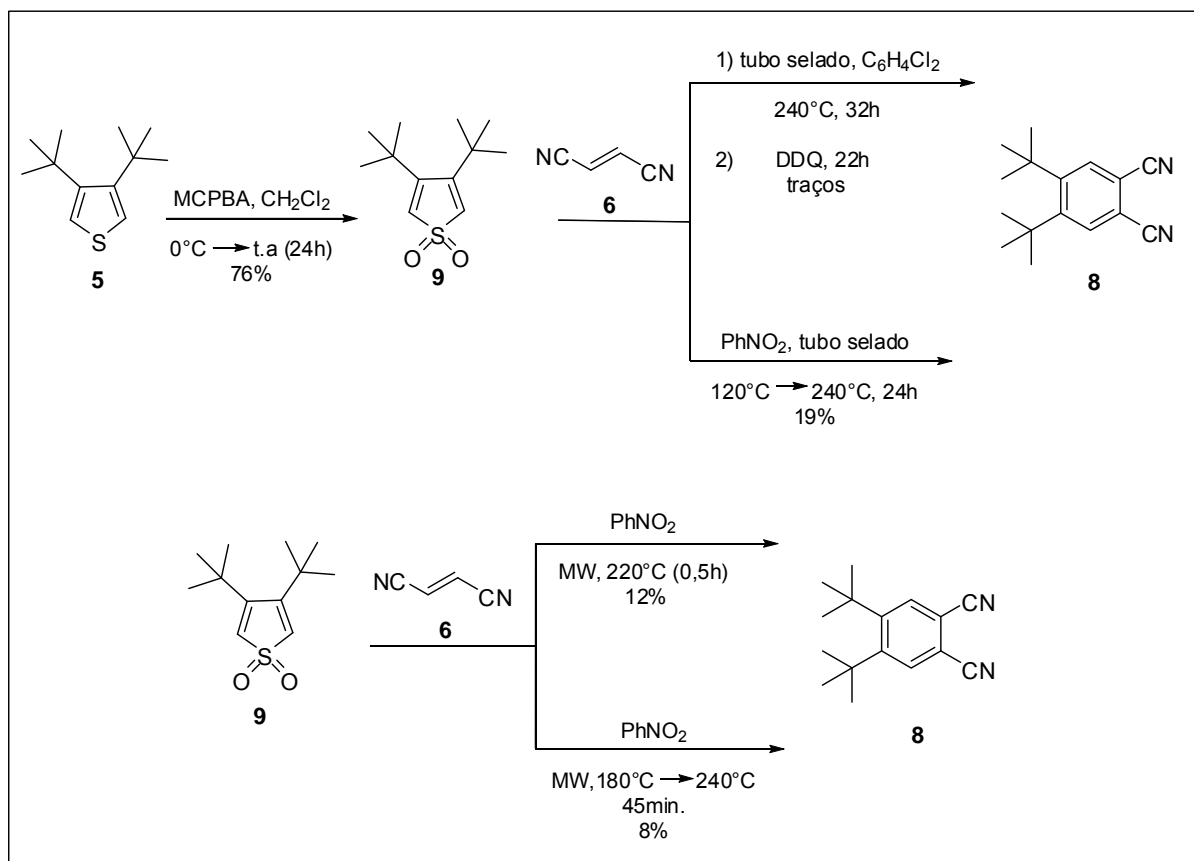
porém, como esperado, a reação não ocorreu, sendo possível recuperar os materiais de partida (ESQUEMA 2).



ESQUEMA 2: reação entre o tiofeno **5** e o fumaronitrilo (**6**).

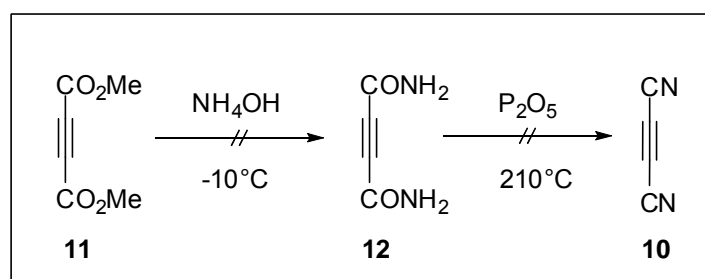
Visando aumentar a reatividade do dieno **5**, foi realizada uma oxidação para a sulfona **9** (ESQUEMA 3).

Alguns testes de cicloadição foram realizados, utilizando a sulfona **9** e o fumaronitrilo (**6**). Neste caso, o objetivo foi realizar uma reação *one-pot* com três etapas reacionais (*Diels-Alder* - eliminação queletrópica de SO_2 - oxidação). O composto **8** foi obtido, entretanto, apenas em baixos rendimentos (5-19%) (ESQUEMA 3).



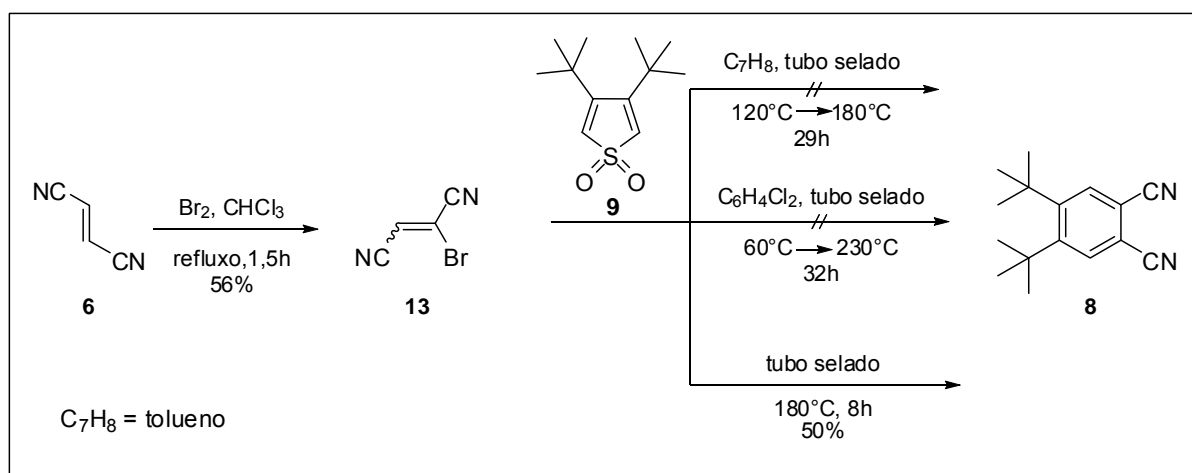
ESQUEMA 3: Formação da sulfona **9** e testes reacionais para se obter **8**.

Visando contornar os baixos rendimentos de obtenção de **8**, propusemos alguns outros dienófilos dinitrídicos. Por exemplo, o dicianoacetileno (**10**) (ESQUEMA 4), que forneceria diretamente o ftalonitrilo **8** após uma cicloadição e eliminação de SO_2 . Entretanto, o dicianoacetileno (**10**) se mostrou um composto de difícil obtenção, sendo que, em nossas mãos, não foi possível obtê-lo com o procedimento descrito na literatura.



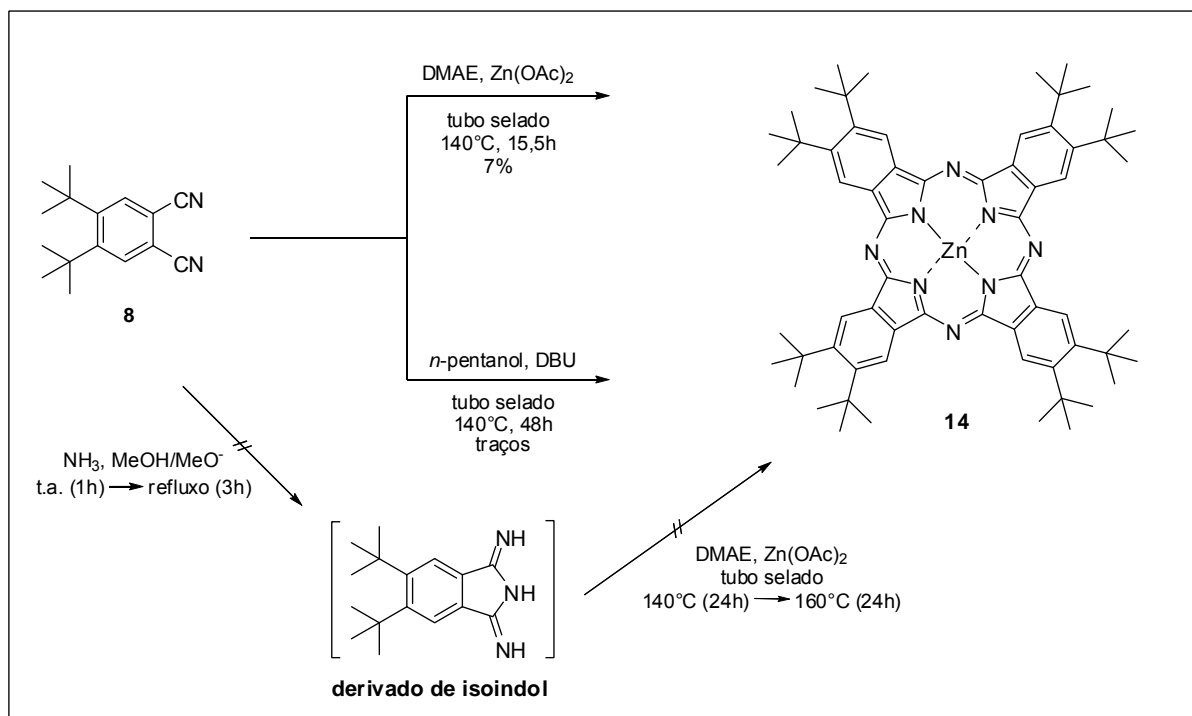
ESQUEMA 4: Tentativa de síntese do dicianoacetileno (**10**).

De acordo com a literatura, a inserção de halogênios em dienófilos dinitrídicos aumenta muito sua reatividade frente a reações de cicloadição. Assim, partindo dessa informação, foi realizada a bromação do fumaronitrilo (**6**) visando obter o dienófilo **13** (ESQUEMA 5). Após a obtenção de **13** foram realizados alguns testes fazendo reagir **13** com o dieno **9**, sendo que, na ausência de solvente, obteve-se o 4,5-di-*tert*-butilftalonitrilo (**8**) com 50% de rendimento em um processo *one-pot* de 3 etapas (*Diels-Alder* – eliminação queletrópica de SO₂ – eliminação de HBr).



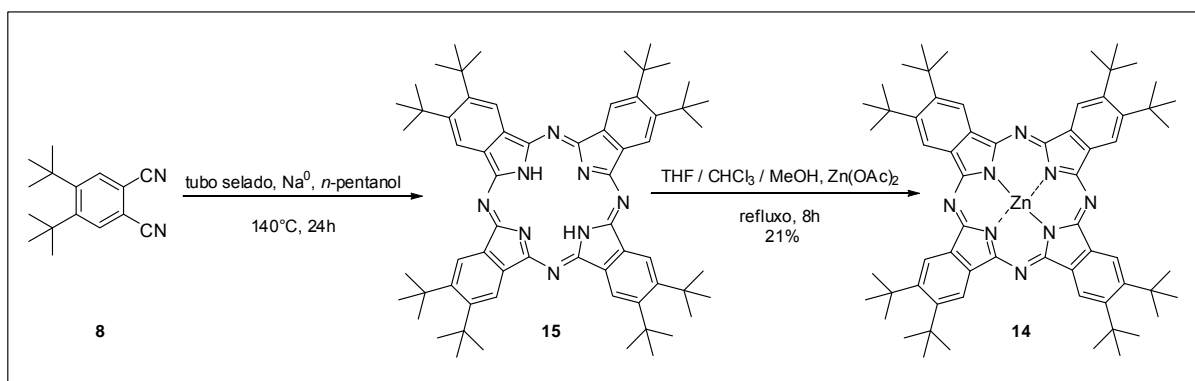
ESQUEMA 5: Testes reacionais entre a sulfona **9** e o 2-bromofumaronitrilo (**13**).

Após realizar a síntese do ftalonitrilo **8**, foram iniciados os estudos para obtenção da respectiva ftalocianina de zinco octassubstituída **14** (ESQUEMA 6). Primeiramente foram testadas algumas metodologias de uso recorrente na literatura, utilizando-se DMAE/140°C/Zn(OAc)₂, entretanto, o melhor resultado de formação **14** foi de apenas 7% de rendimento, além da formação de muitos polímeros.



ESQUEMA 6: Metodologias testadas para formação da ftalocianina **14**.

A próxima metodologia testada foi a adição do ftalonitrilo **8** em uma solução de *n*-pentanol anidro e seu respectivo alcóxido de sódio, sob aquecimento (ESQUEMA 7). Nestas condições foi obtida a ftalocianina não metalada **15** com 22% de rendimento. Quando a reação de tetramerização foi realizada e o produto reacional foi submetido à metalação com Zn(OAc)₂ sem purificação prévia, o composto **14** foi isolado com 21% de rendimento (ESQUEMA 7). Em ambos os casos estes foram os melhores resultados obtidos após a otimização dos procedimentos, sendo que rendimentos em torno de 20% são compatíveis com a maioria das sínteses descritas na literatura destes compostos.



ESQUEMA 7: Alternativa sintética para obtenção do composto 14.

Os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados utilizando-se técnicas de espectroscopia de RMN 1D e 2D, espectroscopia na região do UV-Vis, espectroscopia na região do infravermelho, espectrometria de massas de baixa e espectrometria de massas de alta resolução (ESI-TOF e MALDI-TOF).

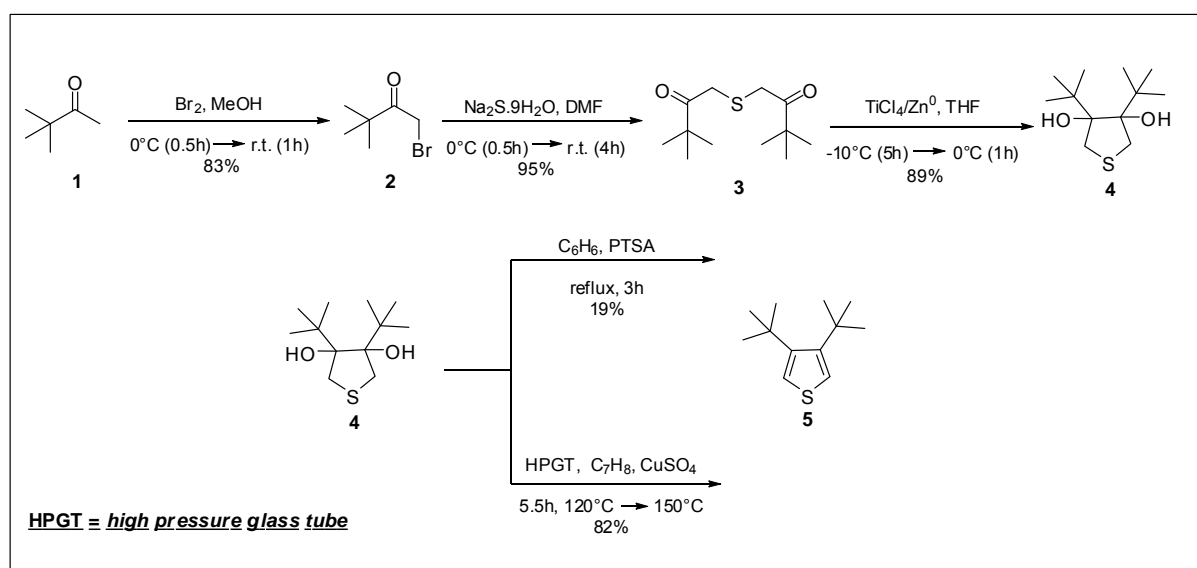
Estudos fotofísicos e fotoquímicos preliminares foram realizados (estudos de agregação, rendimento quântico de oxigênio singlete, rendimento quântico de fluorescência e *photobleaching*) para as ftalocianinas 14 e 15. Os resultados obtidos indicaram que estes novos compostos reúnem algumas das características essenciais para uso enquanto fotossensibilizador em tratamentos de lesões por terapia fotodinâmica (PDT), por exemplo, ausência de agregação em solução e produção de oxigênio singlete.

Abstract

Synthetic strategies for preparation of new photosensitizers such as phthalocyanines

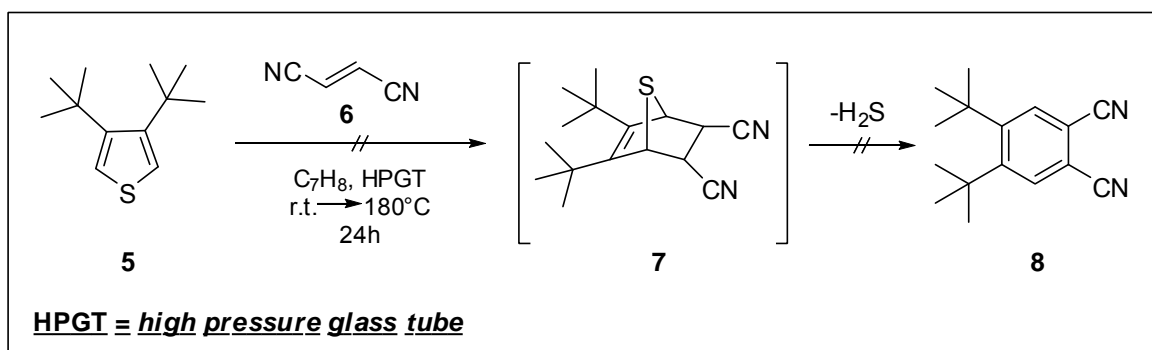
In this work some studies about the synthesis of a new Zn-phthalocyanine derivative containing 8 *tert*-butyl groups on peripheral positions were performed. In order to obtain this compound, a new monomeric unit were synthesized – 4,5-di-*tert*-butylphthalonitrile – where a *Diels-Alder* reaction between a cyclic sulfone (diene) and a dinitrile (dienophile) was the key step. Beyond the synthesis and structural characterization of this phthalocyanine, preliminary photophysical studies to verify potential applications of this compound as photosensitizer were performed.

To reach the 4,5-disubstituted phthalonitrile **8**, firstly, thiophene **5** was synthesized (SCHEME 8).

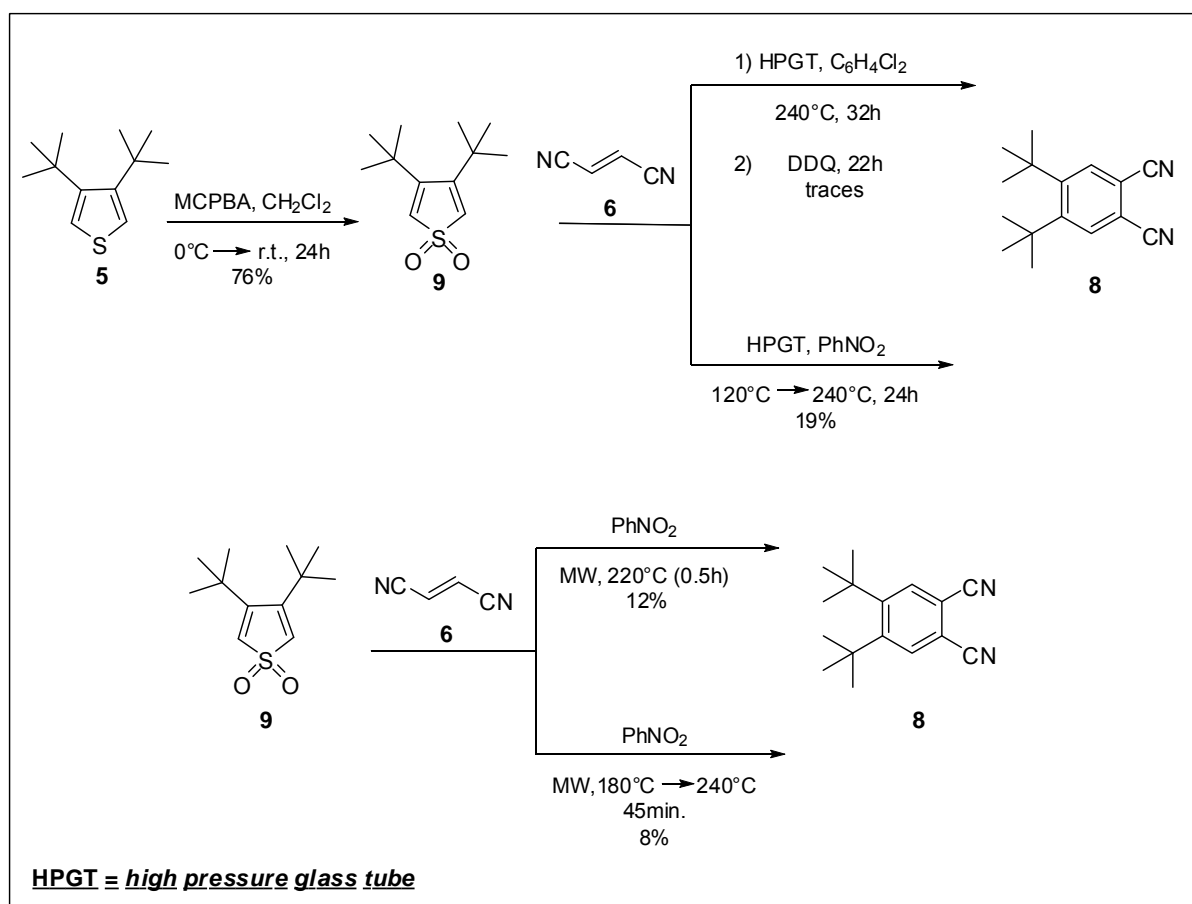


SCHEME 8: Synthesis of 3,4-di-*tert*-butylthiophene (**5**).

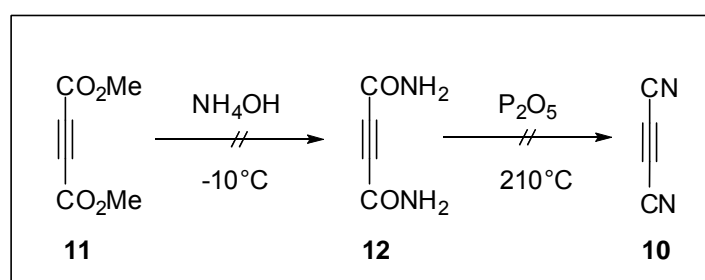
After established the methodology to provide **5** in good yield, some tests between **5** and fumaronitrile (**6**) on cycloaddition conditions were performed, however, as expected, no reaction occurred, and the starting materials were recovered (SCHEME 9).

SCHEME 9: Reaction between thiophene **5** and fumaronitrile (**6**).

Aiming at the raising diene **5** reactivity, this compound was oxidized to sulfone **9** (SCHEME 10). After that, some test between the sulfone **9** and fumaronitrile (**6**) were performed. The objective was to achieve a *one-pot* 3 steps reaction (*Diels-Alder* – SO_2 cheletropic elimination – oxidation). However compound **8** was reached only in poor yields (SCHEME 10).

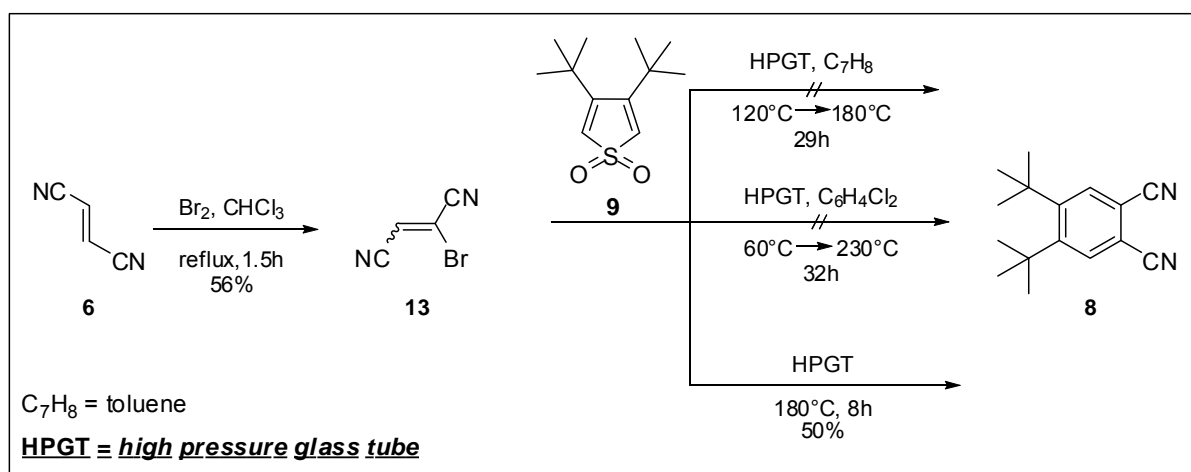
SCHEME 10: Synthesis of **9** and tests to reach **8**.

To overcome the poor yields, some dinitrilic dienophiles were proposed. For example, dicyanoacetylene **10** (SCHEME 11) could furnish the phthalonitrile **8** after a cycloaddition and SO₂ elimination. However, dicyanoacetylene (**10**) showed not to be accessible, and, in our hands, it was not possible to obtain with literature available procedures.



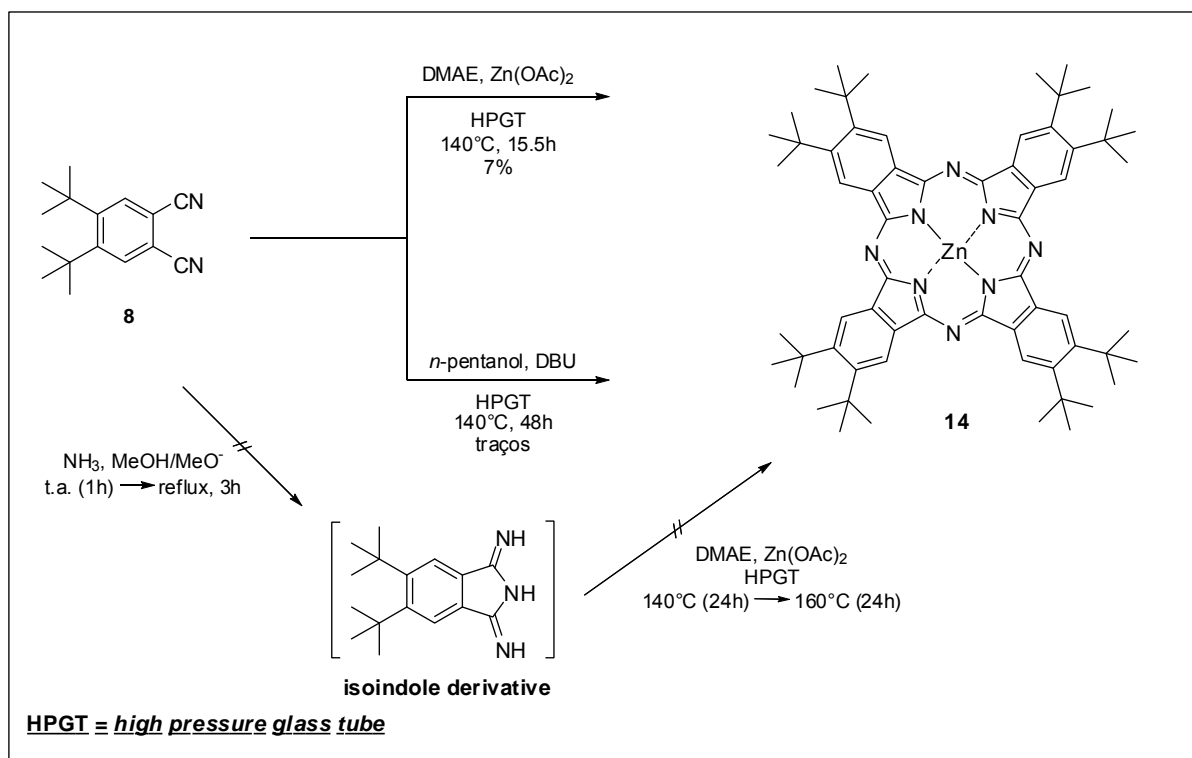
SCHEME 11: Methodology for dicyanoacetylene (**10**).

According to literature, the insertion of halogens in dinitrilic dienophiles greatly raises its reactivity for cycloaddition reactions. Then, the bromination of fumaronitrile (**6**) to obtain the dienophile **13** was performed (SCHEME 12). After compound **13** was reached, some tests with diene **9** were done. The 4,5-di-*tert*-butylphthalonitrile (**8**) was obtained in 50% yield in a solvent-free three step domino sequence (*Diels-Alder* – SO₂ cheletropic elimination – HBr elimination).



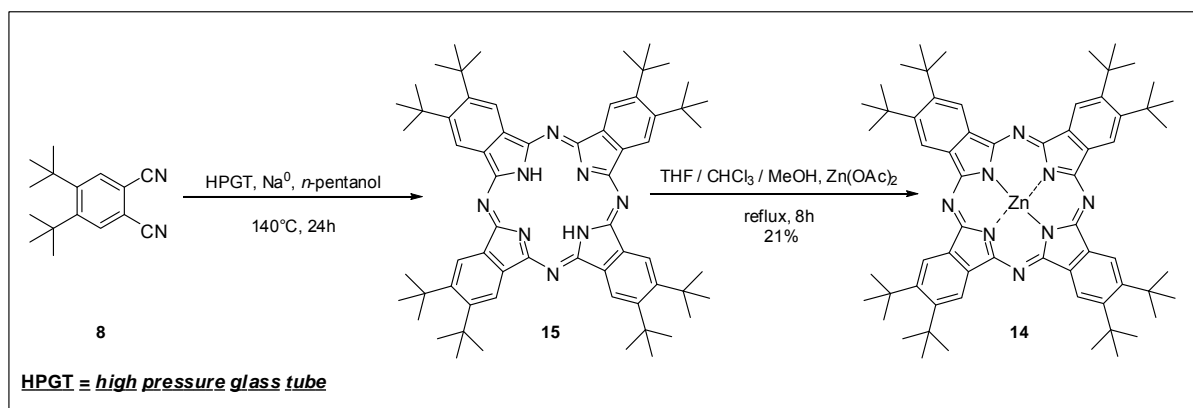
SCHEME 12: Tests between sulfone **9** and 2-bromofumaronitrile (**13**).

Studies to obtain the phthalocyanine **14** were performed (SCHEME 13). Firstly, a current methodology in literature were tested which uses DMAE/ $140^{\circ}\text{C}/\text{Zn}(\text{OAc})_2$, however the best obtained result for **14** was only 7% yield. In addition, many polymeric byproducts were observed.



SCHEME 13: Tested methodologies to obtain phthalocyanine **14**.

Another tested methodology was the addition of phthalonitrile **8** in a solution of n -pentanol and its respective alcóxide under heating. Phthalocyanine **15** was obtained in 22% yield in these conditions. When the tetramerization was performed and the crude product metallated using anhydrous $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, phthalocyanine **14** was obtained in 21% yield (SCHEME 14). In both cases these results were optimized, and the results were in agreement with the literature.

SCHEME 14: Synthetic alternative to reach **14**.

All synthesized compounds were fully characterized (1D and 2D NMR, UV-Vis, IR), HRMS (ESI-TOF for compound **8** and MALDI-TOF for compounds **14** and **15**) and low resolution mass spectroscopy (compounds **1**, **2**, **3**, **4**, **5** and **9**).

Preliminary photophysical and photochemical studies for phthalocyanines **14** and **15** were performed (aggregation studies, singlet oxygen quantum yield, fluorescence quantum yield and photobleaching). The obtained results demonstrated compounds **14** and **15** fulfill some essential requirements for PDT studies.

1 - Introdução

1.1 – Terapia Fotodinâmica e os Fotossensibilizadores

A Terapia Fotodinâmica (PDT) é uma técnica médico-terapêutica que tem se destacado no tratamento de doenças neoplásicas, e outras doenças como a degeneração macular da retina, psoríase, arteriosclerose, doenças virais (herpes), micoses, doenças bacterianas, alguns tratamentos dermatológicos, dentre outros.^{1,2}

A PDT baseia-se, fundamentalmente, na interação entre um fotossensibilizador e a luz, para produzir espécies reativas de oxigênio e induzir morte celular seletiva (FIGURA 1). Ainda, a PDT pode ser considerada uma técnica quase inócua às células saudáveis devido à seletividade obtida por características estruturais dos fármacos e veículos utilizados, além da possibilidade de realizar tratamento de regiões delimitadas aplicando-se luz apenas no local onde as lesões estão presentes. Outra característica fundamental da PDT é o uso de radiações de baixa energia (600 nm – 750 nm, a chamada “*janela terapêutica*”) tendo em vista que estas são as de maior poder de penetração nos tecidos.¹



FIGURA 1: Esquema geral da PDT.

A PDT possui vantagens com relação às terapias tradicionais existentes para o tratamento de neoplasias como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Estes tratamentos tradicionais possuem características invasivas, responsáveis pelos efeitos colaterais que surgem no organismo do paciente (depressão do sistema imunológico, infertilidade, danos à superfície epitelial, náusea e vômito) além de transtornos sociais em função de mutilações nas regiões das

lesões.^{1a} Embora a PDT ainda não possa ser utilizada em substituição à todos os procedimentos e tratamentos tradicionais, sua aplicação tem se tornado cada vez mais comum com diversas vantagens de uso, dentre as quais podem ser destacados:

- (i.) Pode ser aplicada em regiões de difícil acesso cirúrgico;
- (ii.) Pessoas idosas e/ou aquelas com organismos fragilizados frente a cirurgia, quimioterapia e radioterapia podem ser tratados;
- (iii.) Os fotossensibilizadores utilizados, individualmente, não são nocivos ao organismo, podendo ficar dias ou meses nos rins ou fígado sem causar qualquer tipo de dano a estes órgãos;
- (iv.) As substâncias ativas ou proativas tendem a se acumular mais rapidamente nas células doentes e no endotélio de vasos sanguíneos mais jovens, uma vez que o metabolismo é mais acelerado e, conseqüentemente, a taxa de divisão celular nestas células é maior quando comparadas às células sadias. Com isso, a razão entre a concentração do fotossensibilizador nas células tumorais e nas células sadias, passa a ser substancialmente maior, possibilitando, no caso da PDT, irradiar pontualmente as lesões.

Dentre as principais classes de fotossensibilizadores que são utilizados na PDT destacam-se: porfirinas, clorinas, bacterioclorinas e ftalocianinas (FIGURA 2).¹⁻⁴

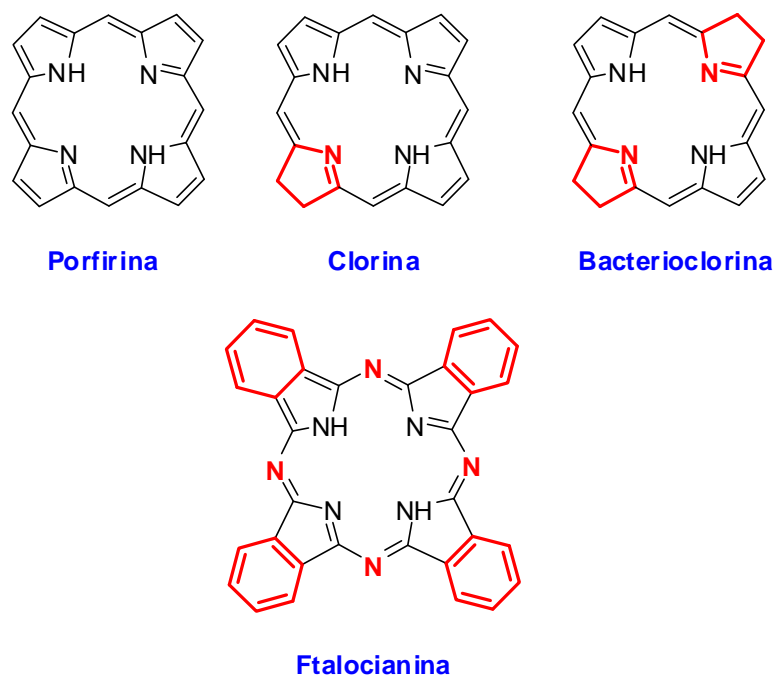


FIGURA 2: Estruturas de alguns derivados heterocíclicos utilizados em PDT.

1.1.1 - Mecanismo de ação do fotossensibilizador

Os fotossensibilizadores são o ponto chave para a PDT, pois serão eles que produzirão as espécies reativas de oxigênio (*EROs*), que irão ocasionar a **apoptose** ou **necrose** celular da área tumoral ou de microorganismos.¹⁻⁴ Basicamente, essas espécies reativas podem ser formadas de duas maneiras, sendo classificadas como reações do “Tipo I” ou reações do “Tipo II”, dependendo da origem de formação.¹⁻⁴ Em ambos os casos, são formadas pela ação do fotossensibilizador no estado excitado ($^1FS^*$) (FIGURA 3).

O fotossensibilizador que, inicialmente, se encontra no estado fundamental singlete, absorve um fóton com um comprimento de onda adequado, passando para um estado singlete excitado. Neste ponto, o fotossensibilizador pode retornar ao estado fundamental, re-emitindo esse fóton, em um fenômeno conhecido como **fluorescência** ou dissipando energia na forma de calor. Entretanto, pode sofrer um fenômeno chamado de **cruzamento intersistema** (CIS), passando do estado excitado singlete para o estado triplete ($^3FS^*$) (FIGURA 3).^{1a}

Nesse ponto, novamente ele pode retornar ao estado fundamental por dissipação de calor, ou de maneira semelhante, retornar ao estado fundamental re-emitindo esse fóton em um fenômeno conhecido como **fosforescência**. O

fotossensibilizador, estando no estado excitado triplete também pode atuar produzindo as espécies reativas de oxigênio (FIGURA 3) e, este é o fenômeno mais interessante para uso em PDT.

As reações do Tipo I consistem nas reações desse fotossensibilizador diretamente com moléculas de substrato ou com a membrana celular gerando radicais hidropoxila, peróxidos, superóxidos entre outros (FIGURA 3).¹⁻⁴

Nas reações do Tipo II, o fotossensibilizador no estado triplete pode transferir energia para o oxigênio presente no meio celular (naturalmente no estado fundamental triplete, $^3\text{O}_2$) excitando-o ao estado singlete ($^1\text{O}_2$) extremamente reativo.

Serão essas espécies as responsáveis pela morte celular. De acordo com a literatura as reações do Tipo II, prevalecem sobre as reações do Tipo I, entretanto, deve-se levar em conta que as espécies formadas pelas reações do Tipo I podem contribuir significativamente no balanço final de destruição celular (FIGURA 3).¹⁻⁴

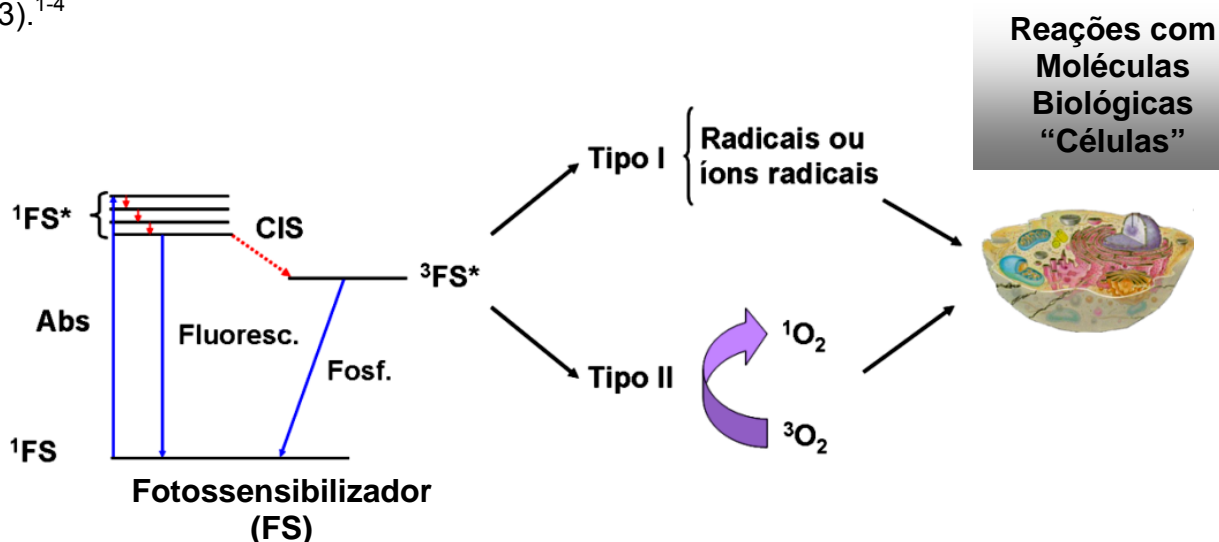


FIGURA 3: Diagrama de *Jablonski* simplificado.

Legenda:

Abs - absorção

CIS - cruzamento intersistema

^1FS - fotossensibilizador no estado singlete

$^1\text{FS}^*$ - fotossensibilizador no estado singlete excitado

$^3\text{FS}^*$ - fotossensibilizador no estado triplete

Fosf. - fosforescência

Fluoresc. - fluorescência

Além da habilidade de produção das *espécies reativas de oxigênio* (características fotofísicas adequadas), é desejado que um fotossensibilizador também possua:^{3,4}

- i) Baixa toxicidade por outras fontes luminosas diferentes do tratamento;
- ii) Acumular-se preferencialmente no tecido tumoral, em detrimento ao tecido sadio;
- iii) Baixa tendência em agregar;
- iv) Ser solúvel em meios fisiológicos e/ou formulações farmacêuticas disponíveis;
- v) Ter fotoestabilidade;
- vi) Estar quimicamente puro e possuir uma rota sintética curta e de alto rendimento.
- vii) Alta absorbância na região do infravermelho próximo e absorção mínima na região de 400-600 nm;
- viii) Curto tempo entre a administração do fármaco e a acumulação máxima nos tecidos tumorais, como também uma rápida liberação do organismo após o tratamento.

Enfim, a síntese de compostos fotossensibilizadores aplicados a PDT se desenvolveu consideravelmente ao longo das últimas décadas,^{1a} sendo que vários destes compostos já estão disponíveis para tratamentos oncológicos e outros se encontram em condições pré-clínicas de testes, contudo, a produção de um fotossensibilizador ideal ainda é um desafio principalmente do ponto de vista sintético.

1.2 – Ftalocianinas

1.2.1 - Breve histórico

O desenvolvimento de métodos em síntese orgânica está intimamente relacionado com a história das indústrias de corantes, merecendo destaque a química dos compostos aromáticos. Durante o século XIX, várias classes de corantes haviam sido sintetizadas, podendo ser citado como exemplo a malva, descoberto acidentalmente por *William Perkin* em 1856, ao tentar sintetizar o quinino (uma cura para malária).^{5b}

De maneira semelhante, em 1907 *A.V. Braun* and *J. Tcherniac*, dois funcionários da *South Metropolitan Gas Company* encontraram um subproduto azul, durante a preparação do *orto*-cianobenzamida, porém esse composto permaneceu sem caracterizações mais apuradas durante algumas décadas.⁵⁻⁷

Em 1927 *Diesbach* e *von der Weid*, da Universidade de Fribourg, na tentativa de se preparar ftalonitrilos pelo aquecimento do *orto*-dibromobenzeno e CuCN, também obtiveram um subproduto de coloração azul-esverdeada.^{5,7}

Quase ao mesmo tempo (1928) químicos da *Scottish Dyes Ltd.* (posteriormente chamada de *Imperial Chemistry Industries* - ICI) observaram a formação de traços de um composto esverdeado na ftalimida, que havia sido preparada a partir de anidrido ftálico fundido e amônia preparados em um cadinho esmaltado de ferro. Em experimentos onde o metal foi substituído, foram obtidos uma série de pigmentos e, tendo em vista o interesse comercial desses compostos enquanto corantes, tal processo foi patenteado.^{5,7}

Embora com alguns procedimentos de síntese estabelecidos, estes compostos não tinham estrutura definida. Porém, no início da década de 30, o Prof. *R. P. Linstead* do *London Imperial College* iniciou um estudo mais sistemático sobre a preparação destes compostos e, em conjunto com os estudos do Prof. *J. Monteath Robertson*, produziram o primeiro monocristal dessas moléculas orgânicas. *Linstead* nomeou esses compostos de **ftalocianinas**, remontando sua origem (*ftalo* por ser originada do anidrido ftálico, e *ciano* devido a sua coloração azul-esverdeada).^{5a} A partir desse período, as ftalocianinas ocuparam um lugar de destaque na indústria

têxtil e de corantes (pela sua estabilidade térmica, baixa solubilidade e reatividade), sendo que somente em 1935 passaram a ser disponíveis comercialmente.

1.2.2 – Características gerais

Os compostos ftalocianínicos pertencem a uma classe de políciclos aromáticos constituídos por 4 resíduos de anéis isoindólicos unidos por pontes tipo aza (FIGURA 4).⁶ São geralmente planares, com elevada conjugação eletrônica (18 elétrons π) e conseqüente absorção na região do visível (FIGURA 5), apresentando uma banda larga em torno 350 nm (transições $\pi \rightarrow \pi^*$) e, geralmente, 2 bandas na região de 600 nm – 750 nm (transições vibrônicas).⁶

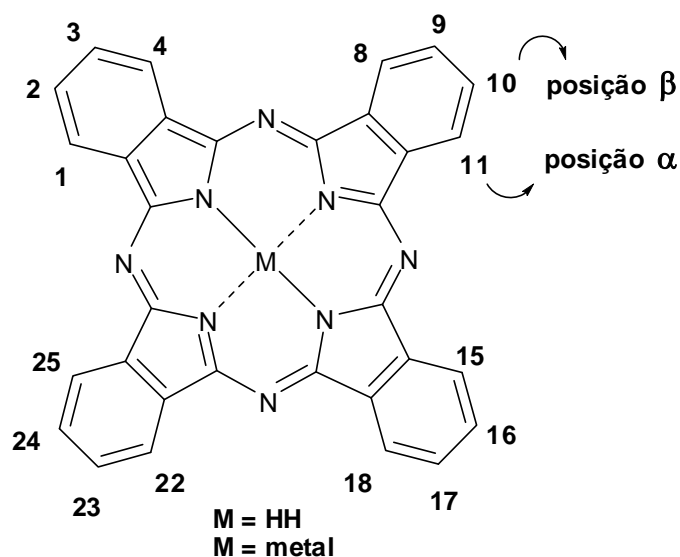


FIGURA 4: Estrutura de um composto ftalocianínico.

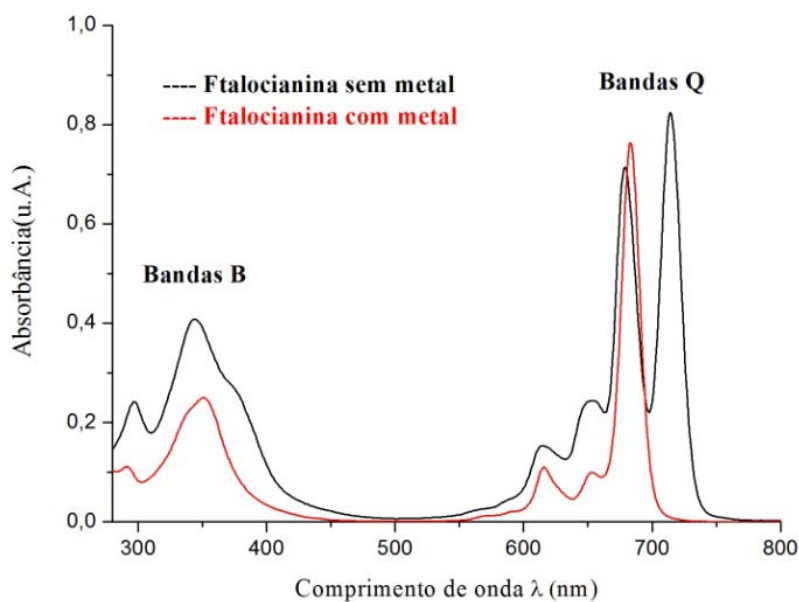


FIGURA 5: Espectro visível característico de compostos ftalocianínicos.

A síntese destes compostos, em geral, pode ser realizada através de um processo denominado ciclização de seus monômeros, geralmente derivados de ftalimidas, anidrido ftálicos, derivados de isoindóis ou ftalonitrilos (FIGURA 6).⁶

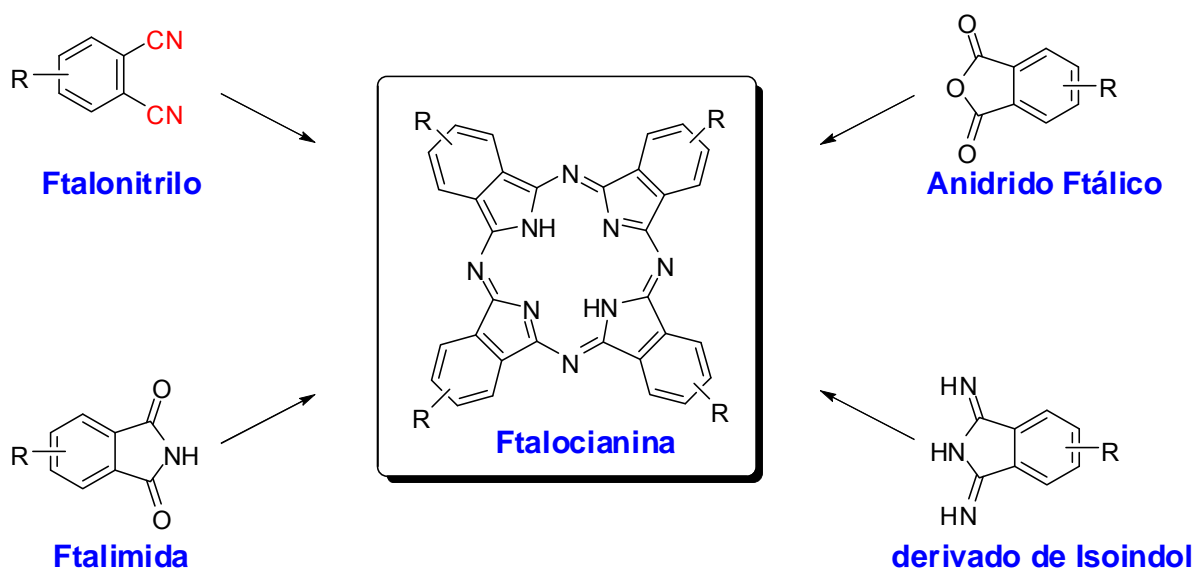


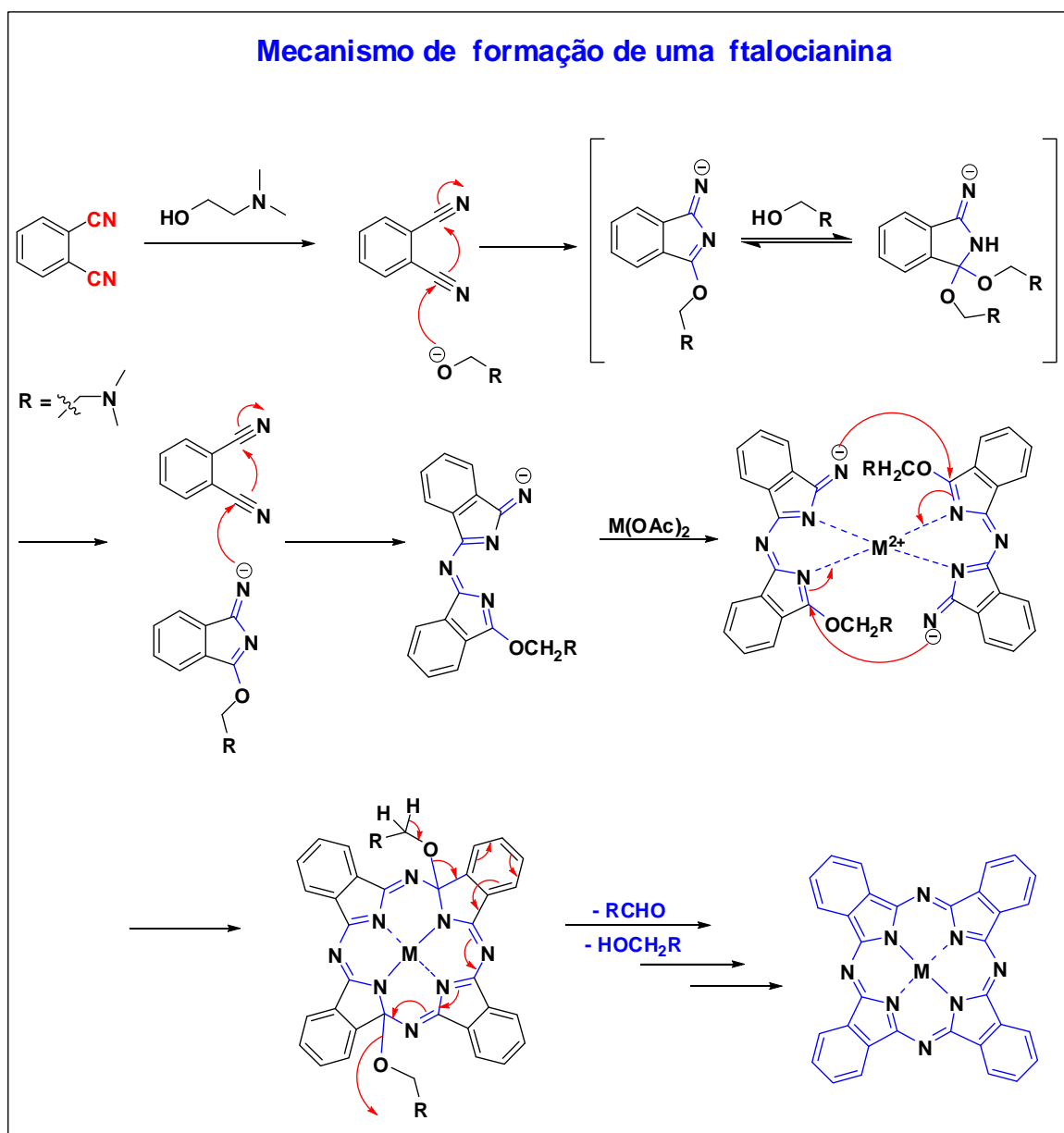
FIGURA 6: Principais monômeros usados na síntese de ftalocianinas.

1.2.3 - Proposta mecanística de formação

De acordo com a literatura,^{6,7b-d,8} para haver tetramerização e formação de uma ftalocianina, o meio reacional deve conter um nucleófilo (ESQUEMA 15), que pode ser o próprio solvente, como nos casos em que se usam *N,N*-dimetiletanolamina (DMAE)⁹ e butanol.⁸ Há também a possibilidade de uma espécie alcóxido ser gerada pela adição de uma base não nucleofílica (quinolina, (DBU) 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ou algum de seus análogos) no meio reacional.¹⁰

Considerando o ftalonitrilo como precursor, inicialmente, o alcóxido irá realizar um ataque nucleofílico no carbono de uma de suas nitrilas e, logo em seguida, uma das ligações da nitrila atacará o carbono da nitrila vicinal, formando um anel de 5 membros (ESQUEMA 15). Logo em seguida, o nitrogênio exocíclico com carga negativa, originado deste derivado isoindólico formado, fará também um ataque ao carbono nitrílico de uma segunda molécula de ftalonitrilo, formando um dímero de derivado isoindólico.^{7b-d,8}

Os compostos ftalocianínicos podem possuir metal coordenante ou não, no caso de haver um metal coordenando, nessa etapa ele servirá de matriz auxiliar à ciclotetramerização. (coordenando com os nitrogênios internos, como apresentado no ESQUEMA 15).^{7b,c} As etapas seguintes a essa coordenação com o metal, resumem-se na eliminação da base, e rearranjos de ligações formando o núcleo poliaromático, característico das ftalocianinas.^{7b-d,8}



ESQUEMA 15: Proposta mecanística para formação de uma ftalocianina.

1.2.4 - Ftalocianinas, aplicações gerais e o fenômeno agregação

Devido as suas características notáveis, as ftalocianinas possuem aplicações nas mais diversas áreas. Inicialmente as aplicações se concentraram na indústria têxtil e de tintas devido a sua estabilidade térmica, baixa reatividade e baixa solubilidade como mencionado anteriormente. Entretanto, mais recentemente

demonstram ser aplicáveis em áreas de alta tecnologia como: displays ópticos,¹¹ materiais semicondutores,¹² sensores de gás,¹³ células solares,^{6b,14} tecnologias envolvendo cristais líquidos,^{6b,15} catálise,¹⁶ terapia fotodinâmica,¹⁷ dentre outras.¹⁸

Este compostos, quando não substituídos nas posições α e β (FIGURA 4), são insolúveis em praticamente quaisquer solventes orgânicos, afetando suas propriedades ópticas e redox, limitando suas aplicações em algumas áreas de alta tecnologia.^{6,11-18} O fenômeno responsável pela sua baixa solubilidade e modificações de suas propriedades eletrônicas denomina-se agregação (FIGURA 7).¹⁹ Normalmente é caracterizado como uma associação coplanar de compostos cíclicos que possuem conjugação elevada sendo favorecidos por interações π -stacking, progredindo de monômeros para dímeros, trímeros e posteriormente para estruturas de maior ordem.¹⁹ Tal fenômeno dependerá da concentração, natureza do solvente, natureza dos substituintes, metal complexado e temperatura.¹⁹

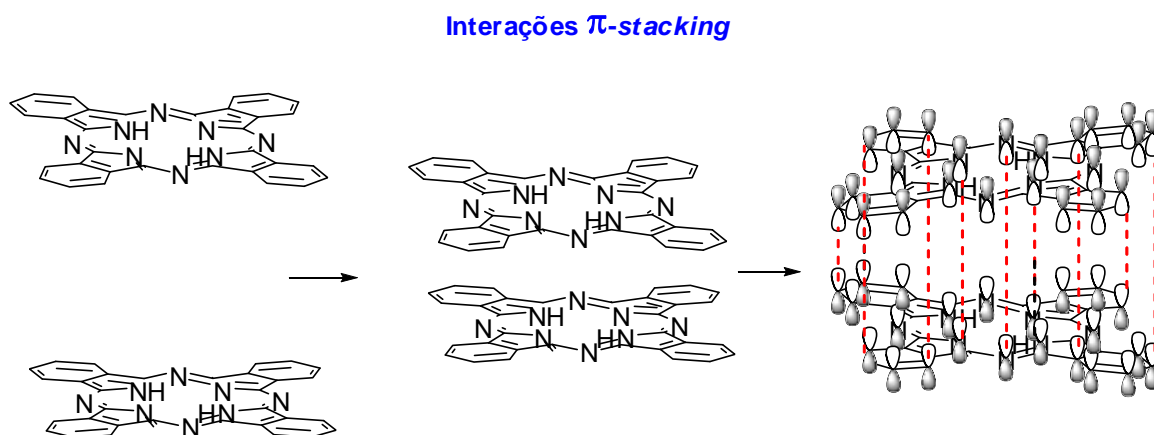


FIGURA 7: Representação esquemática de interações π -stacking.

No estado agregado, a estrutura eletrônica das ftalocianinas é perturbada, resultando em uma alteração do estado fundamental e excitado da molécula.¹⁹ Portanto, compostos ftalocianínicos que sofrem agregação, gerando dímeros ou arranjos de maior ordem, possuem menor eficiência como fotossensibilizadores, uma vez que o tempo de vida do estado excitado torna-se menor, provavelmente devido à dissipação de energia do estado excitado por processos não-radiantes (energia térmica, por exemplo) e, conseqüentemente, os rendimentos quânticos dos estados excitados serão inferiores.¹⁹

O diagrama abaixo demonstra, embora qualitativamente, o efeito na energia dos orbitais de uma ftalocianina, quando ocorre a formação de um dímero (FIGURA 8).²⁰ Como pode ser observado, ocorre perda de degenerescência dos estados excitados, sendo que, as transições de menor energia, passam a ser proibidas (FIGURA 8 - setas pontilhadas).²⁰

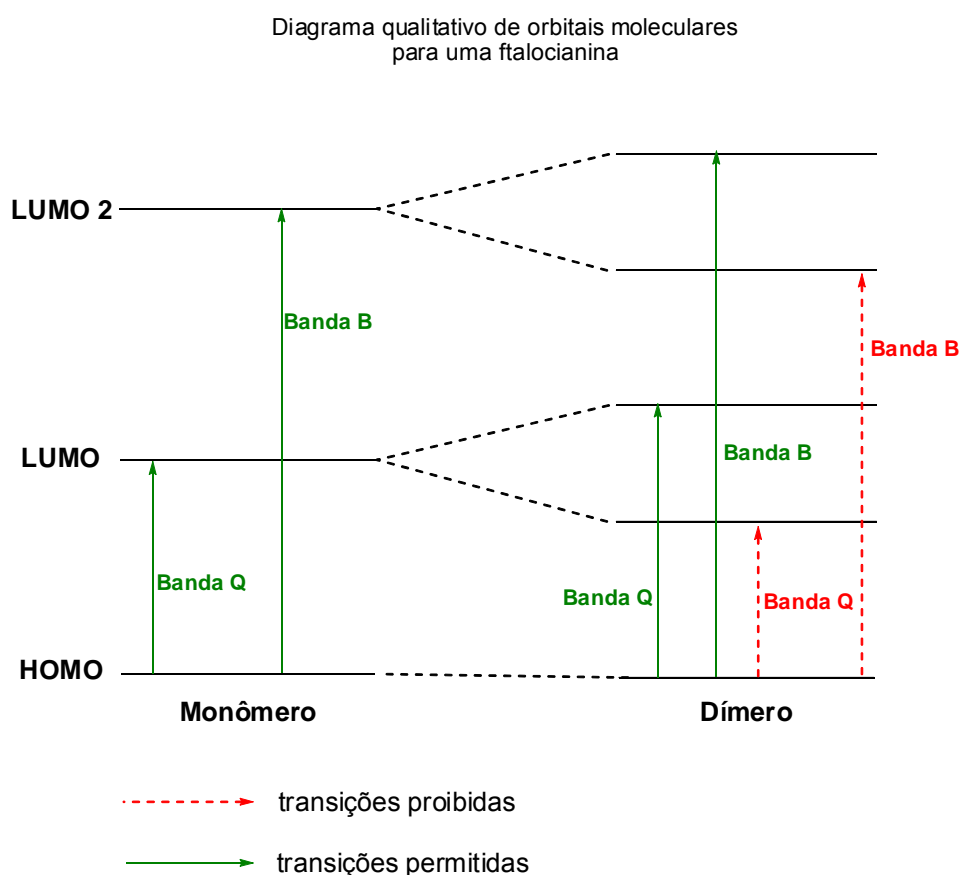


FIGURA 8: Diagrama de orbitais qualitativo para uma ftalocianina e seu dímero.

Nos agregados ftalocianínicos, a banda de absorção será deslocada para a região de comprimento de onda azul (menor comprimento de onda – deslocamento hipsocrômico), quando ocorrer interações π -stacking cofaciais (conhecidos como agregados tipo H – mais comuns) e, em contrapartida, deslocada para a região do vermelho (maior comprimento de onda – deslocamento batocrômico) quando as interações π -stacking ocorrem entre as extremidades benzênicas destas estruturas (conhecidos como agregados tipo J – menos comuns).¹⁹

Para minimizar esse problema, podem ser realizadas algumas modificações estruturais nos compostos ftalocianínicos que geralmente são de 2 tipos:^{6d}

- (i) Modificações dos substituintes nas posições α e β , como inserções de grupos volumosos, grupos hidrofílicos, entre outros;
- (ii) Alterar metal coordenante.

Embora já foram descritas ftalocianinas com mais de 70 metais coordenantes, essa estratégia possui suas limitações.^{6d}

As modificações realizadas diretamente no núcleo ftalocianínico, geralmente resultam em misturas complexas de regioisômeros que nem sempre são de fácil separação e, também, ocorrem em baixos rendimentos devido às condições drásticas exigidas.¹⁹ Atualmente, com a ascensão da química de acoplamentos cruzados, esse problema vem sendo contornado.²¹

Outra maneira de conferir modificações estruturais em ftalocianinas é realizar funcionalizações nas subunidades monoméricas (“*building blocks*”) que são utilizadas para se sintetizar estes compostos, por exemplo, a funcionalização de ftalonitrilos.^{6,7,22}

De uma maneira geral, realizando transformações funcionais adequadas nas posições periféricas (β) e/ou não-periférica (α) de ftalocianinas, consegue-se refinar suas propriedades ópticas e redox, ajustando-as de maneira eficaz para as mais variadas aplicações.^{6,7,22}

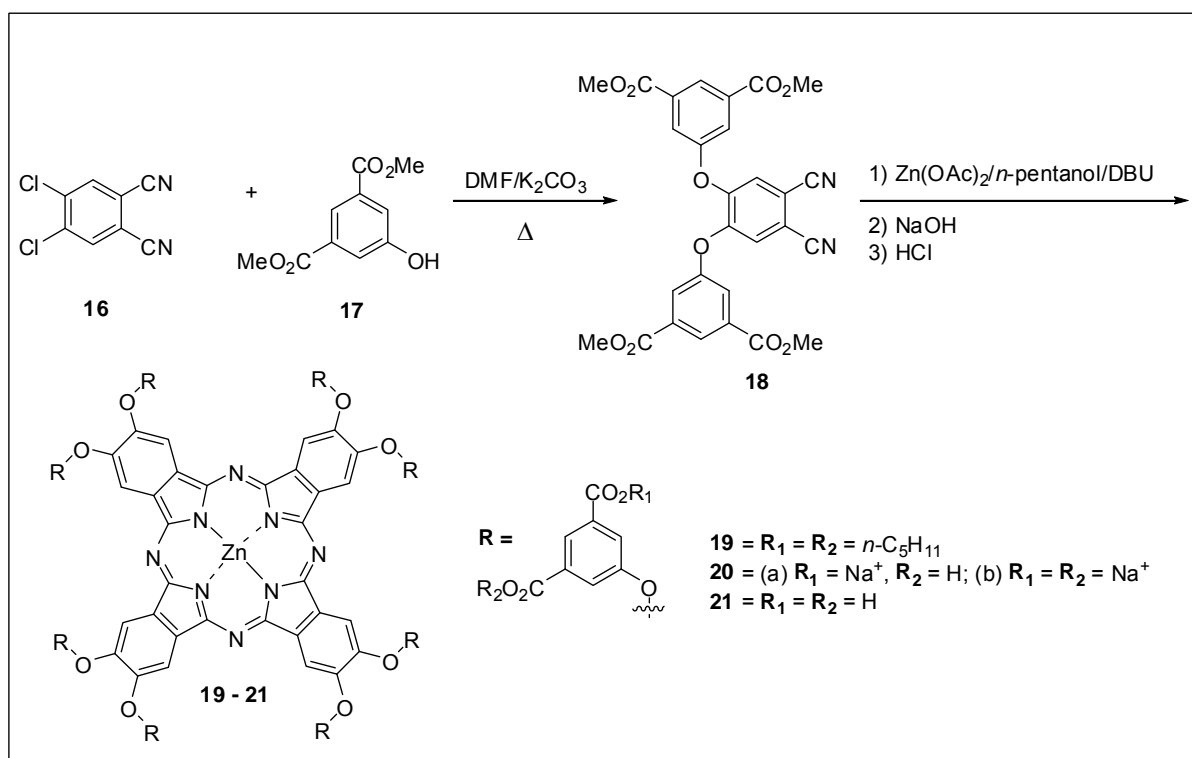
1.2.5 - Metodologias de síntese de compostos ftalocianínicos – breve abordagem

Como mencionado anteriormente, ao longo do século XX, a síntese de compostos ftalocianínicos despertou o interesse de diversos grupos de pesquisa, uma vez que se mostraram com aplicações em diversas áreas, não se limitando somente como um corante da indústria têxtil ou de impressão.^{6,9-16} Portanto, em conjunto com o crescente interesse, foram desenvolvidas ao longo deste século algumas metodologias de síntese para esses compostos. Nesta seção, serão abordadas algumas metodologias sintéticas e exemplos de síntese de ftalocianinas.

Dentre as metodologias descritas, uma amplamente conhecida e utilizada é a ciclotetramerização do ftalonitrilo em meio reacional contendo um álcool e seu respectivo alcóxido, podendo conter ou não um sal metálico, que auxiliará como “*molde*” para tetramerização.^{23a}

Em um trabalho desenvolvido por VICENTE et al. (2005) foi proposta a síntese de uma ftalocianina de baixa agregação, octassubstituída em suas posições β e aplicada em estudos celulares.^{23a}

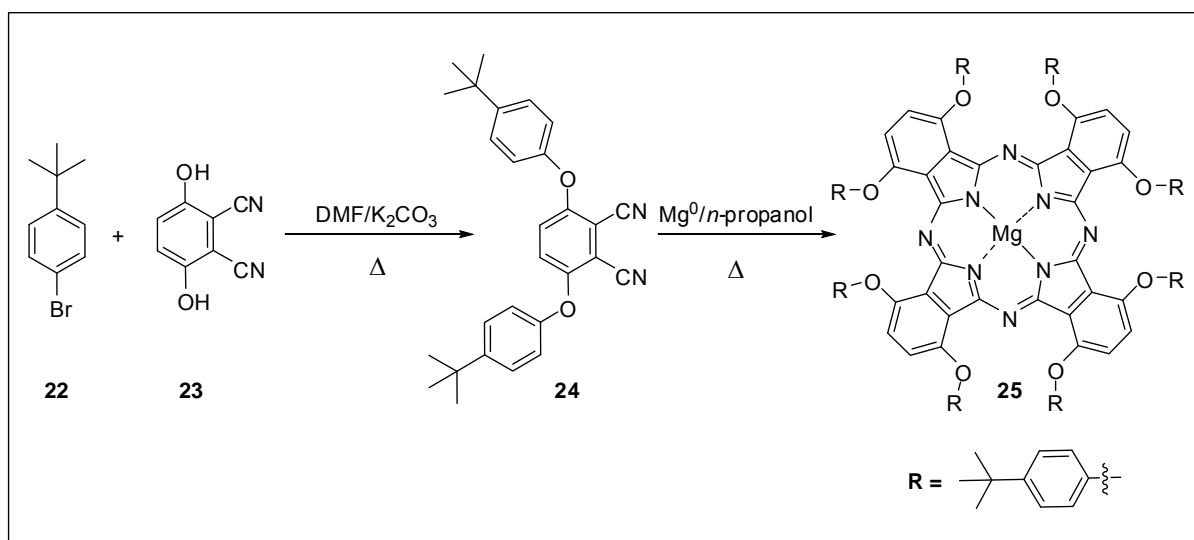
A síntese iniciou-se pela substituição nucleofílica aromática do 4,5-dicloroftalonitrilo (**16**), pelo fenol **17**, em meio de DMF/ K_2CO_3 (ESQUEMA 16). Logo em seguida, o ftalonitrilo originado foi tetramerizado em meio de *n*-pentanol/DBU (ESQUEMA 16).^{23a} Funcionalizações posteriores renderam um conjunto de ftalocianinas com diferentes substituições.



ESQUEMA 16: Síntese de ftalocianinas hidrossolúveis para estudos *in vitro*.

Os compostos foram obtidos em bons rendimentos, possuindo solubilidade em água (**20a** e **20b**) e os estudos celulares *in vitro* indicaram que alguns derivados são promissores para estudos mais avançados em PDT.^{23a}

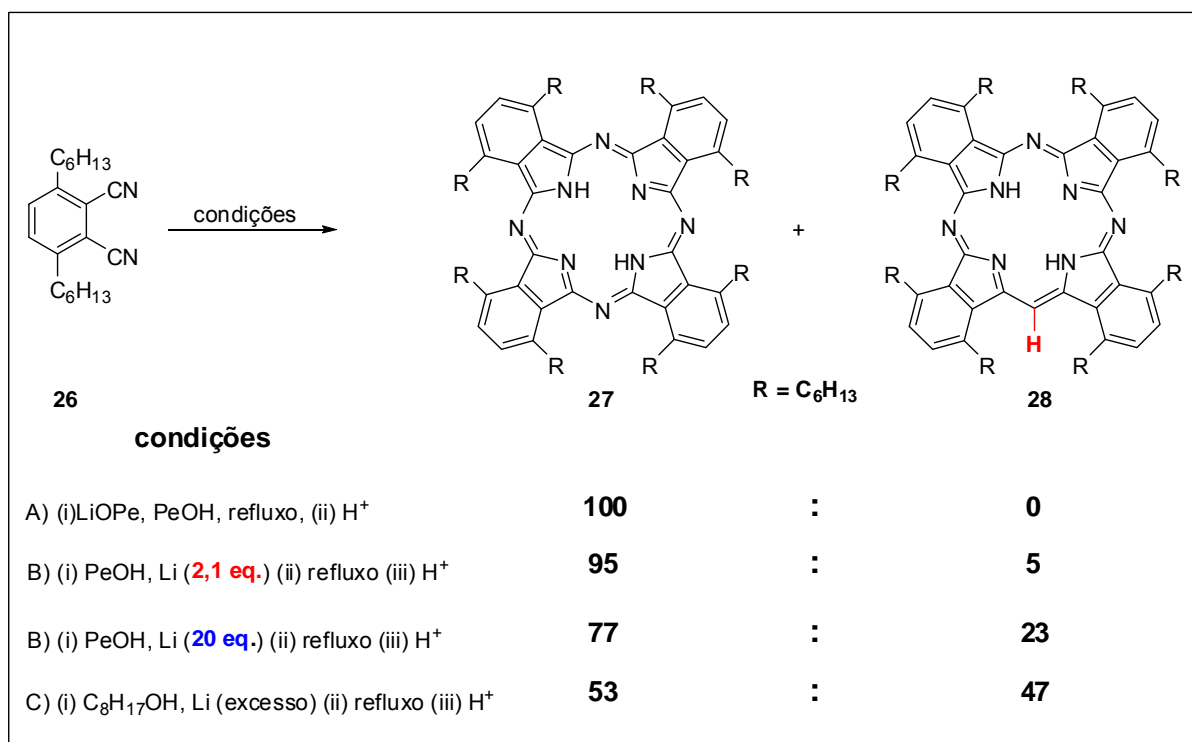
Em outro trabalho desenvolvido por KASUGA et al. (2005),^{23b} também seguindo esta metodologia (porém agora utilizando o alcóxido de propanol), foi proposta a síntese de ftalocianinas octassubstituídas em suas posições α , que apresentaram um deslocamento batocrômico de suas bandas Q (ESQUEMA 17).^{23b} Compostos fotossensibilizadores com absorção na região do infravermelho próximo são extremamente interessantes para aplicações em tecnologias de células solares, uma vez que, é nessa região que o fluxo de radiação solar é máximo.^{6b}



ESQUEMA 17: Síntese de ftalocianinas com absorção na região do infravermelho próximo.

A utilização de outros alcoóis e seus alcóxidos já foi descritas na literatura,⁶⁻⁸ sendo que um interessante estudo sistemático realizado por COOK et al.(2005) demonstrou a dependência da ordem de adição dos reagentes e da concentração do alcóxido na síntese de ftalocianinas 1,4,8,11,15,18,22,25-octassubstituídas (ESQUEMA 18).²⁴

Segundo esse estudo, a adição de um ftalonitrilo 3,6-dissubstituído **26** em uma solução contendo *n*-pentanol e seu respectivo alcóxido de lítio, tanto a temperatura ambiente quanto em refluxo, levou a formação da ftalocianina **27**, sem evidências de formação de quaisquer subprodutos do tipo tetrabenzotriazaporfirina **28** (*condições A*) (ESQUEMA 18). Entretanto, quando o alcóxido é formado em uma solução de ftalonitrilo em *n*-pentanol, um subproduto do tipo **28** é formado (*condições B*).²⁴



ESQUEMA 18: Subproduto tipo tetrabenzotriazaporfirina **28** obtido variando-se condições reacionais.

Seguindo a **condição B**, quando foi adicionado 2,1 equivalentes de lítio metálico em uma solução do ftalonitrilo em pentanol e aquecida a refluxo, a razão ftalocianina : subproduto foi de 95:5, ao passo que ao aumentar o número de equivalentes de lítio cerca de 10 vezes, a proporção de subproduto aumentou para 23%. Quando se utilizou excesso de lítio em *n*-octanol, ao invés de *n*-pentanol a razão passou para aproximadamente 1:1. Quando as mesmas condições reacionais foram aplicadas para ftalonitrilos substituídos na posição 4 e nas posições 4 e 5, não foi observado a formação desse subproduto.²⁴

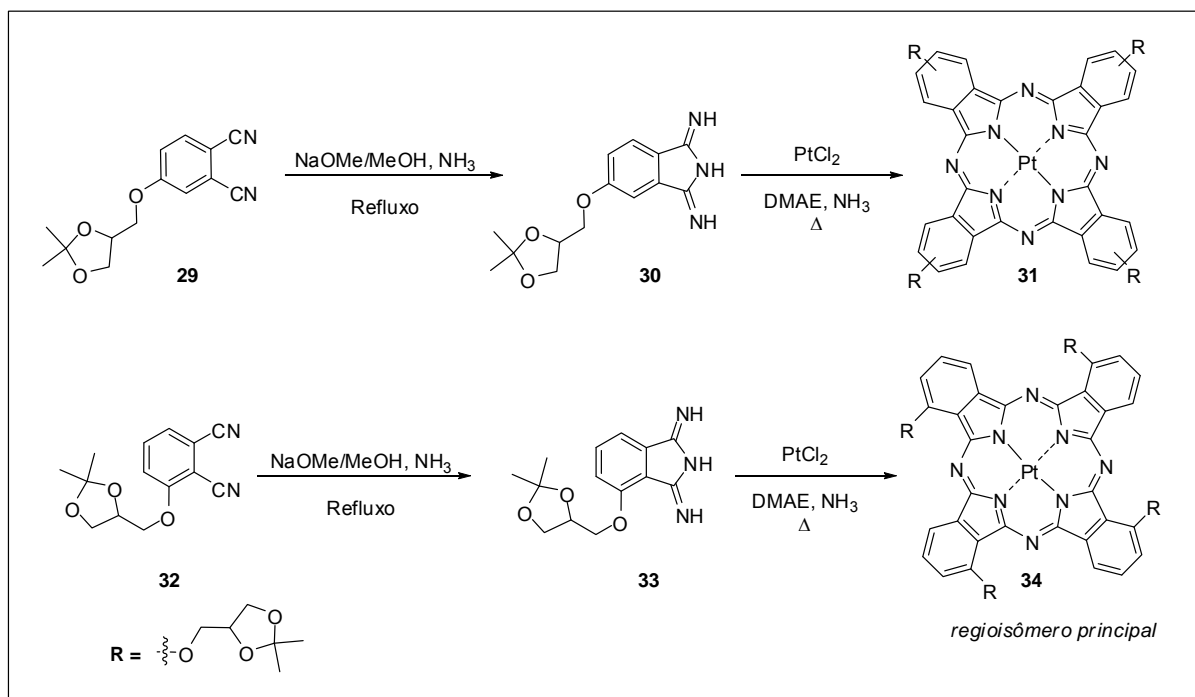
O mecanismo responsável pela formação de **28** ainda não é totalmente claro mesmo com os estudos realizados pelo grupo de COOK et.al,²⁴ sendo ainda objeto de estudo deste grupo.²⁴

A reatividade dos monômeros do tipo ftalonitrilos, frente a reações de tetramerização pode variar de acordo com os seus substituintes. Em alguns casos devido à sensibilidade do substituinte, condições drásticas não podem ser aplicadas,

em outros casos, entretanto, a reatividade pode diminuir, fornecendo rendimentos baixos na formação de compostos ftalocianínicos.²⁵

Em um trabalho desenvolvido por AHSEN et al. (2010),²⁵ onde foi realizado um estudo comparativo de propriedades fotofísicas e fotoquímicas de ftalocianinas de platina (II) e zinco(II), a baixa reatividade dos ftalonitrilos utilizados foi contornada preparando seus análogos 1,3-isoindóis (ESQUEMA 19).²⁵ Os ftalonitrilos utilizados para síntese da ftalocianina de platina(II) forneceram baixos rendimentos (< 2%), mesmo com um meio reacional com uma atmosfera saturada de gás amônia (comum em casos de baixa reatividade).²⁵

Para formação deste intermediário com uma maior reatividade, o procedimento mais difundido na literatura, é através do lento borbulhamento de gás amônia anidro em uma solução de MeONa/MeOH contendo o ftalonitrilo e levando a refluxo, sendo o fluxo de gás mantido contínuo durante todo período reacional (ESQUEMA 19).²⁵



ESQUEMA 19: Síntese de ftalocianinas tetrassubstituídas a partir de derivados de isoindóis.

Os compostos intermediários **30** e **33** foram isolados e caracterizados, sendo então, colocados em condições de ciclometamerização mantendo-se a atmosfera de amônia que, segundo os autores, aumentou a reatividade e evitou a

decomposição (hidrólise) destes compostos. Entretanto, em alguns casos, a reatividade destes compostos do tipo isoindóis para reações de hidrólise pode ser elevada, não sendo possível isolá-los e purificá-los, sendo que em alguns relatos da literatura os produtos são diretamente utilizados.²⁶

Esta mesma estratégia sintética foi aplicada para a síntese de uma ftalocianina não simétrica (ESQUEMA 20), do tipo ABAC (FIGURA 9).²⁷

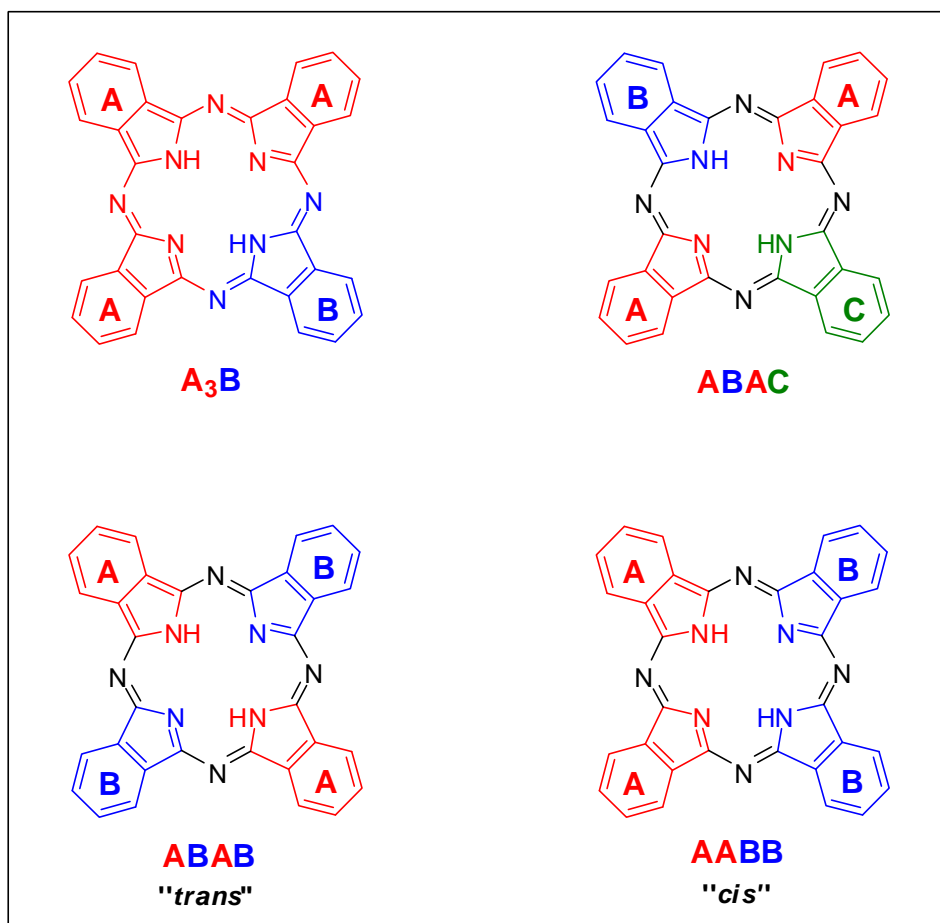
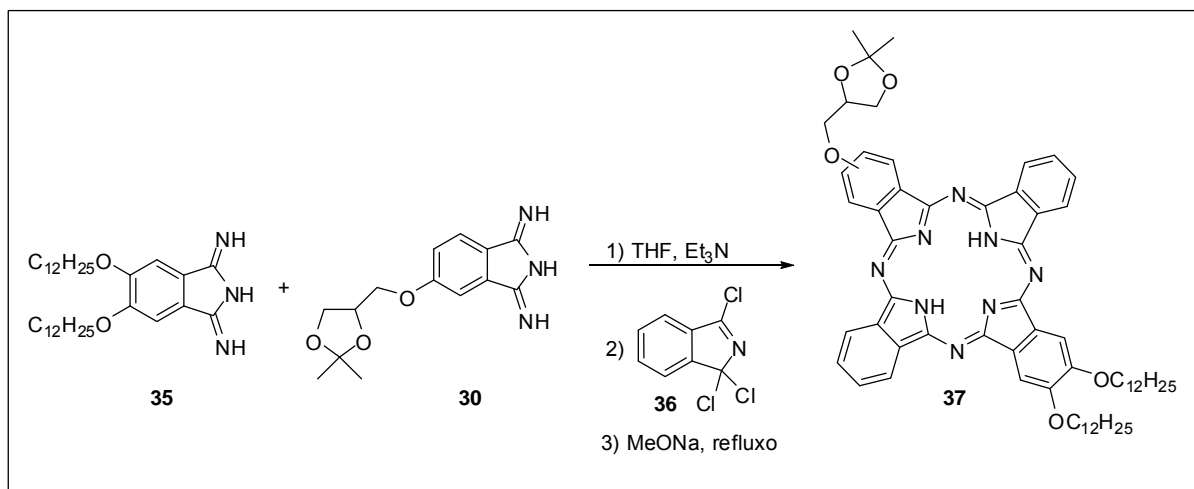


FIGURA 9: Estruturas gerais de ftalocianinas não simétricas.



ESQUEMA 20: Síntese de uma ftalocianina não-simétrica do tipo ABAC.

A estratégia apresentada neste trabalho foi utilizar um intermediário do tipo tricloroisoindol **36**, que possui reatividade específica com compostos de fórmula geral R-NH-R e desta forma sofrerá seletivamente reação cruzada com os derivados de isoindóis presentes no meio. Através deste método conseguiu-se obter a ftalocianina **37** em 9% de rendimento, um resultado muito satisfatório comparado aos obtidos por métodos de formação de ftalocianinas não simétricas por condensação estatística.²⁷

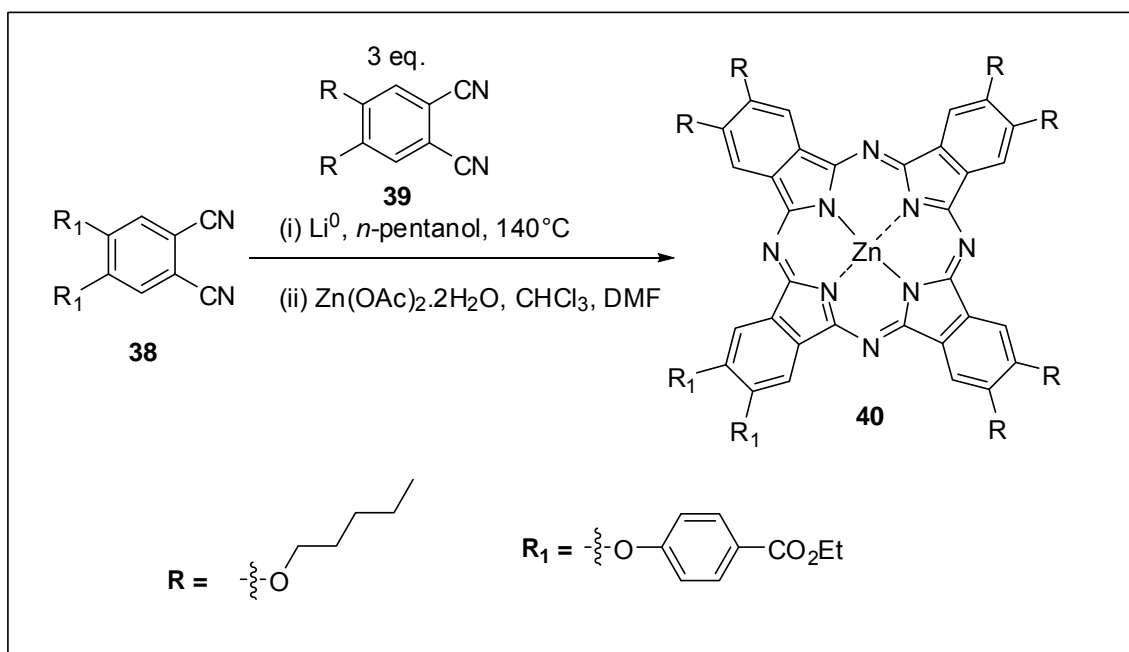
A presença de grupos diferentes no núcleo ftalocianínico pode fornecer várias características interessantes ao composto como aumento de solubilidade, reatividade, bem como propriedades ópticas e redox superiores, graças a baixa simetria apresentada pela molécula.^{6e,f}

Tendo em vista a potencial aplicabilidade de ftalocianinas não simétricas, esforços têm sido feitos para se desenvolver metodologias generalizadas para sua obtenção. Além do já mencionado tipo ABAC, ainda existem ftalocianinas não simétricas obedecendo os padrões A_3B , ABAB e A_2B_2 (FIGURA 9).^{6e,f}

Compostos apresentando o padrão ABAB e A_2B_2 são conhecidos pelas dificuldades em sua separação devido às características químicas e físicas semelhantes e, embora alguns trabalhos sobre sua síntese já tenham aparecido na literatura, metodologias sobre sínteses seletivas de cada regioisômero até o presente momento foram pouco exploradas.^{6f}

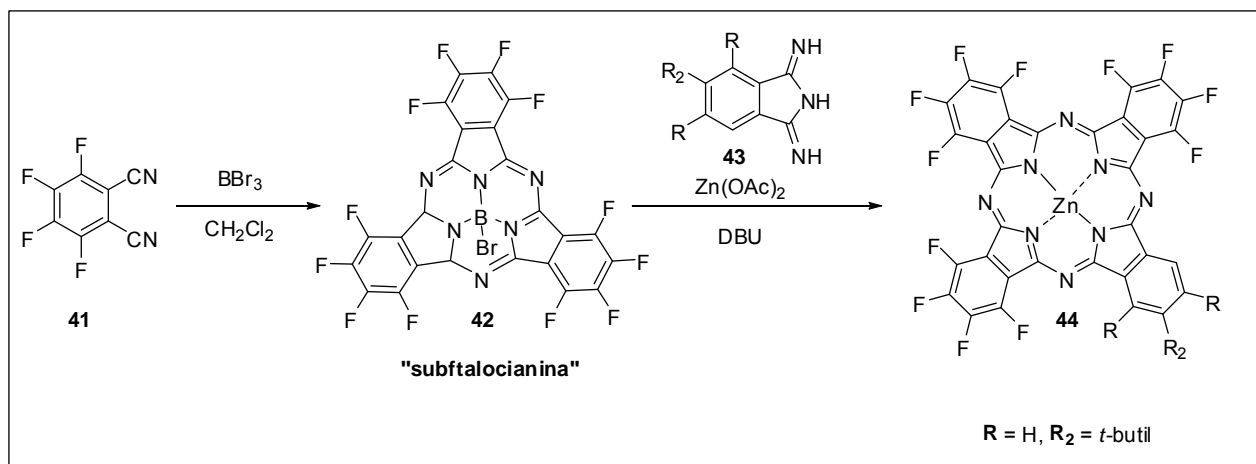
Por outro lado, ftalocianinas possuindo o padrão A_3B , foram extensamente estudadas e, ao longo dos anos, foram desenvolvidos 3 métodos principais para sua obtenção: (i) *síntese via condensação estatística*, (ii) *síntese via expansão de anéis subftalocianínicos* e (iii) *síntese utilizando matriz polimérica*.^{6e,f}

O método de síntese via condensação estatística (ESQUEMA 21) está entre os mais utilizados.^{6e,f} Consiste basicamente na mistura em proporções convenientes dos monômeros A e B desejados em proporções molares, seguido de aquecimento na presença de solvente e um sal metálico.^{6e,f} Entretanto, esse método geralmente fornece mistura (A_4 , B_4 , A_2B_2 , $ABAB$, AB_3 e A_3B), bem como a separação destes compostos se torna uma tarefa de difícil execução na maioria dos casos.^{6f,28}



ESQUEMA 21: Síntese de ftalocianinas tipo A_3B via condensação estatística.

O método de expansão de anel de uma subftalocianina se mostrou eficiente para formação de ftalocianinas do tipo A_3B (ESQUEMA 22), quando o anel subftalocianínico foi tratado com um ftalonitrilo ou um derivado de isoindol substituído.^{6f,29} Quando comparado ao método de condensação estatística, ele mostrou fornecer melhores rendimentos, maior seletividade e facilidade de purificação.^{6f}

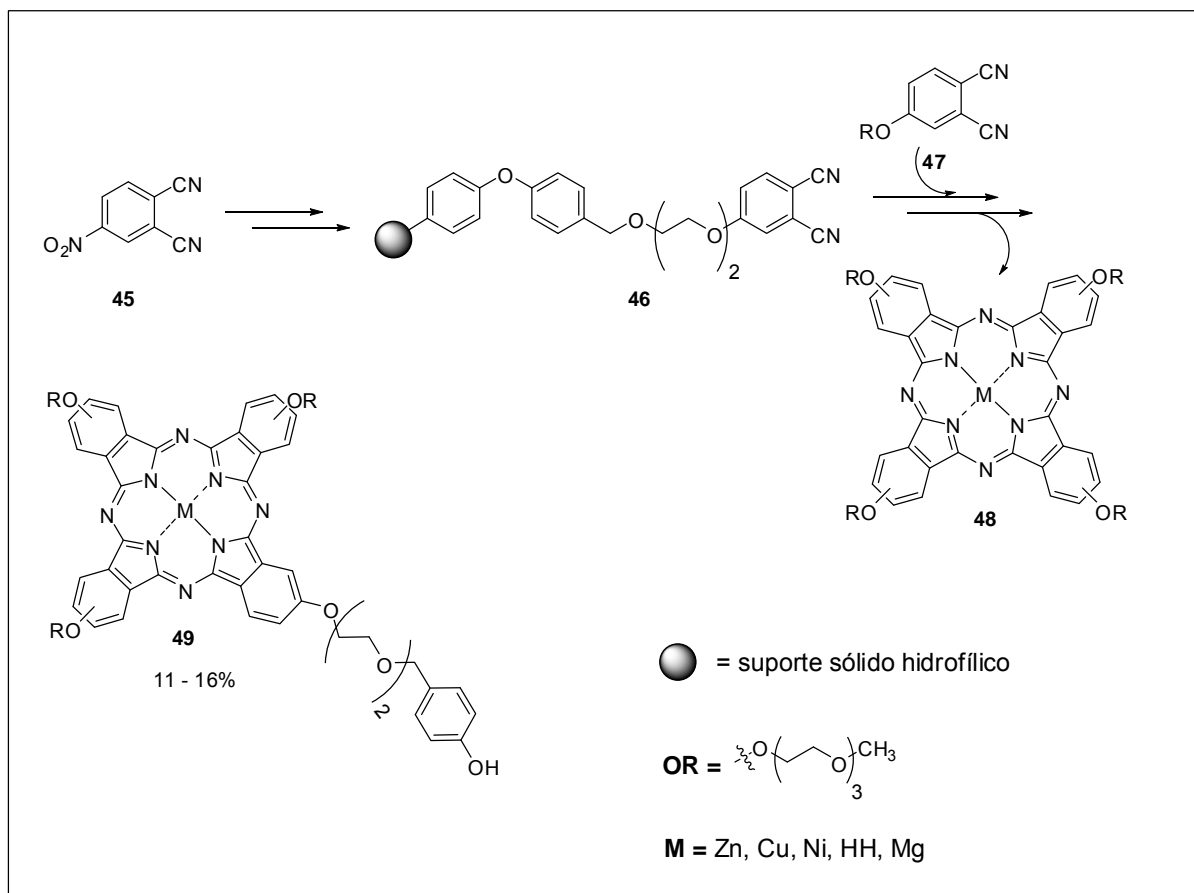


ESQUEMA 22: Síntese de ftalocianinas tipo A₃B via expansão de anel subftalocianínico.

Contudo, há algumas limitações neste método que não permitem o tornar geral como, por exemplo, a dependência de solubilidade e a natureza dos grupos substituintes. Anéis de subftalocianinas contendo grupos doadores de densidade eletrônica, geralmente levam a formação de misturas de produtos devido ao rompimento deste anel no processo de formação da ftalocianina.^{22a} Outro aspecto a ser mencionado é a alta reatividade destes sistemas subftalocianínicos frente à substituições nucleofílicas devido a presença do boro ligado a haletos, o que pode levar a formação de dímeros unidos pelos átomos de boro (ESQUEMA 22).^{6a,f}

Em um método desenvolvido por LEZNOFF et al. (1982) para formação seletiva de ftalocianinas do tipo A₃B foi utilizada uma matriz polimérica hidrofóbica e insolúvel como suporte, ligada covalentemente a um dos ftalonitrilos.³⁰ Desta forma este ftalonitrilo é reagido com excesso do outro monômero, sendo obtido o composto do tipo A₃B.^{6e,f,30} Contudo, mesmo sendo uma boa estratégia, o método não foi muito utilizado, uma vez que apresentava um prolongado tempo de purificação, utilizando *Soxhlet* para remoção do composto tipo A₄, sendo que tal remoção, nem sempre era completamente efetiva.^{6f}

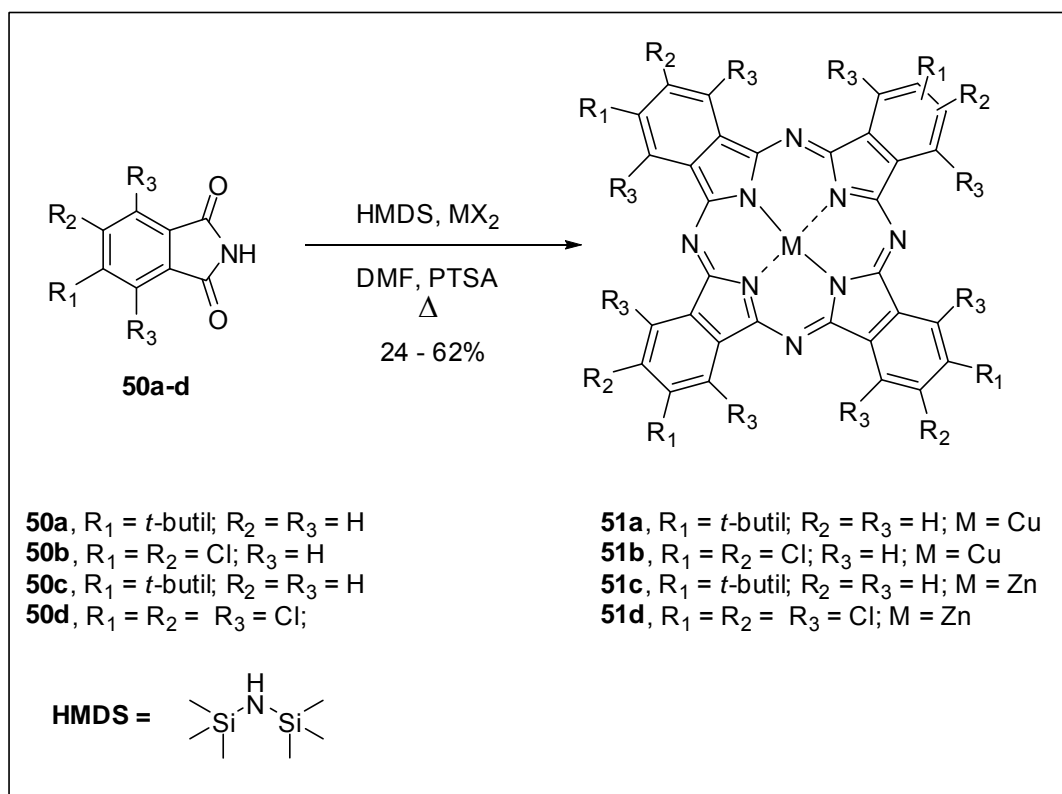
Realizando trabalhos de natureza semelhante, HAMMER et al. (2008) aprimorou este método ao se trocar a matriz hidrofóbica por uma hidrofílica, facilitando a remoção do composto A₄ por simples lavagem com solvente (BuOH/CH₂Cl₂) e a liberação do composto A₃B da matriz realizada por TFA/CH₂Cl₂ (ESQUEMA 23).^{22a}



ESQUEMA 23: Síntese em suporte sólido ftalocianinas substituídas com polietilenoglicol.

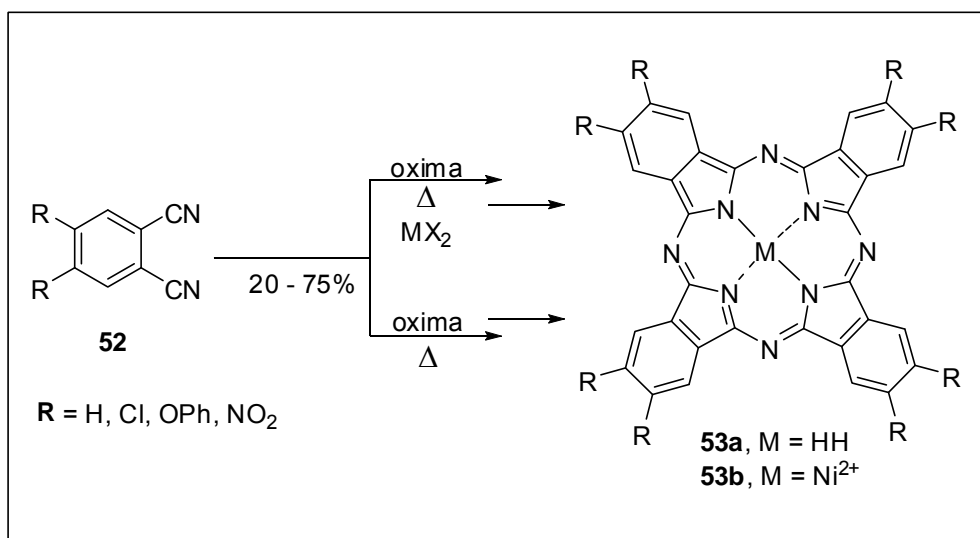
Embora muitas metodologias sobre síntese de compostos ftalocianínicos *não-simétricos* foram descritas na literatura,^{6f} metodologias gerais ainda são raras, sendo muitas delas adaptadas para determinadas situações (presença de grupos substituintes com características eletrônicas distintas).^{6f} Portanto, a exploração e desenvolvimento de novos métodos para tais compostos são um desafio sintético.⁶

Compostos ftalocianínicos gerados por derivados de ftalimidas e anidridos ftálicos classicamente são gerados por misturas destes compostos com o sal de metal coordenante e uréia fundida em condições drásticas.³¹ TORU et al. (2003) apresentou uma alternativa para este método utilizando HMDS onde a utilização de uréia não foi necessária. (ESQUEMA 24).³²



ESQUEMA 24: Síntese de ftalocianinas substituídas utilizando HMDS.

POMBEIRO et al. (2004) obteve ftalocianinas de níquel e base livre (sem metal coordenante) através de uma dupla adição de oximas em ftalonitrilos, sendo interessante destacar que o método utiliza reagentes simples, de baixo custo e estáveis a hidrólise (ESQUEMA 25).³³



ESQUEMA 25: Síntese de ftalocianinas utilizando oximas.

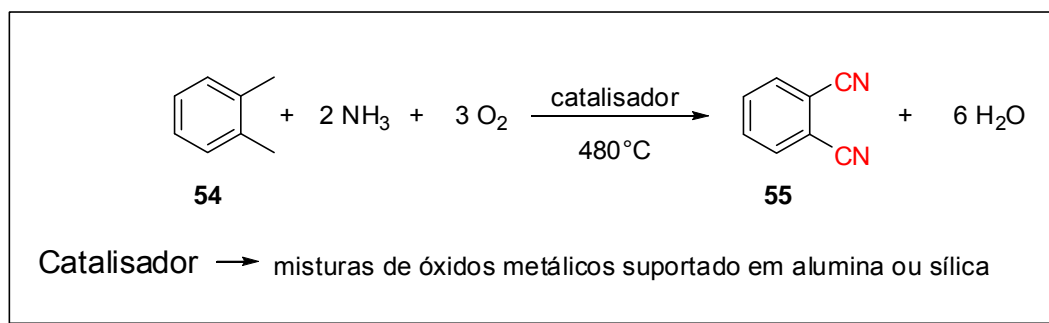
Enfim, como pode ser observado, várias metodologias sobre síntese de ftalocianinas estão descritas na literatura. Entretanto, nem todas foram abordadas nesta seção. Métodos utilizando líquidos iônicos,³⁴ ausência de solventes,^{22b} sínteses a baixa temperatura,³⁵ também merecem destaque. Estes últimos são métodos que envolvem condições brandas de reações e importantes pela sua aplicabilidade na síntese de ftalocianinas que possuem substituintes sensíveis à degradação e/ou racemização em altas temperaturas.

1.3.– Síntese de ftalonitrilos – os blocos construtores

Os ftalonitrilos (1,2-dicianobenzenos), assim como as ftalocianinas, possuem aplicações diversas, sendo precursores de diversas outras moléculas e materiais. Atualmente, sua utilização não se limita à monômeros de ftalocianinas, mas também ocupa posição notável na ciência de materiais. Resinas baseadas em polímeros de ftalonitrilos com substituintes diversos encontram aplicações como: adesivos, branqueadores, filmes (como de *Langmuir-Blodgett*), polímeros polifuncionais³⁶ (possuindo propriedades magnéticas, por exemplo) bem como condutores elétricos.

A primeira divulgação da síntese de um ftalonitrilo foi feita por PINNOW et al. (1896).³⁷ O 1,2-dicianobenzeno foi identificado como subproduto da reação entre hidrocloreto de *orto*-amidobenzonitrilo, nitrito de sódio e ácido clorídrico com os quais se pretendia sintetizar o *orto*-dicianodiazamidobenzeno. Em 1907 a síntese deste mesmo ftalonitrilo foi feita refluxando-se ftalimida em anidrido acético.³⁸

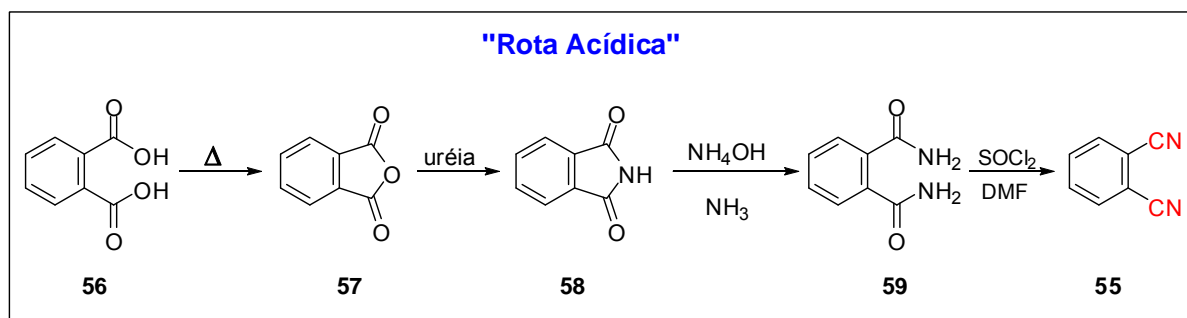
Atualmente, uma das maneiras de produzir ftalonitrilos em escala multigrama é através de uma reação conhecida como *amôniooxidação* de hidrocarbonetos (mais especificamente *o*-xilenos) como pode ser observado no ESQUEMA 26. Esta é uma reação no estado gasoso em que amônia, *o*-xileno e oxigênio são passados em um reator de leito contínuo a 480°C contendo catalisadores (misturas de óxidos metálicos como de vanádio, antimônio, crômio, e molibdênio, ferro, tungstênio, alumina ou sílica). Ftalonitrilos produzidos dessa maneira são relativamente puros, podendo ser utilizados na síntese de ftalocianinas.³⁹



ESQUEMA 26: Reação de amônio-oxidação do *o*-xileno (**54**).

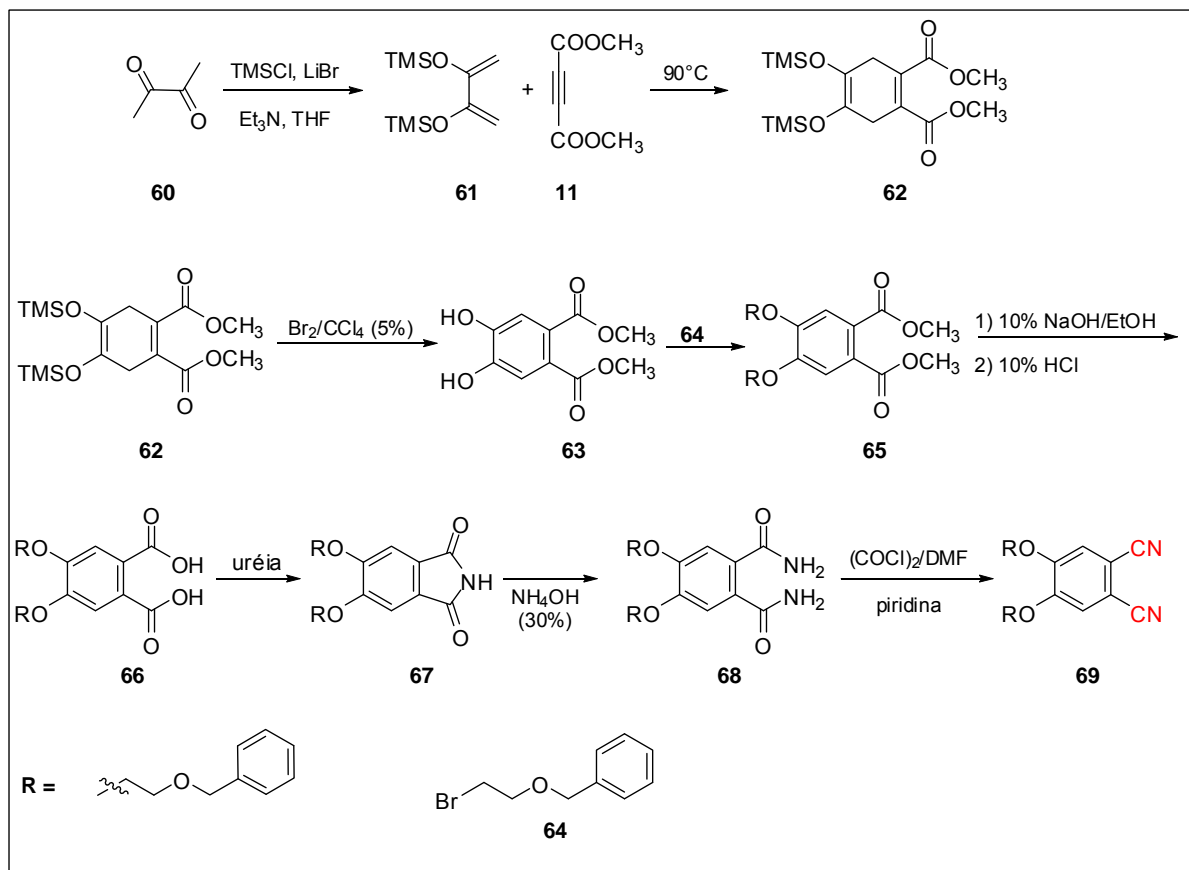
A literatura ressalta que temperaturas inferiores a 480°C devem ser evitadas para diminuir a formação de subprodutos como ftalimidas, bem como as superiores a 500°C, para que a combustão da amônia não ocorra. Como pode ser observado, as condições mencionadas acima são drásticas e relativamente inviáveis de se reproduzir em laboratórios de pequena escala.

Existem algumas maneiras clássicas de sintetizar ftalonitrilos substituídos.^{7a} A primeira delas é a “rota acídica” que remonta a sequência das seguintes transformações ácido ftálico → anidrido → imida → amida → ftalonitrilo (ESQUEMA 27).^{7a}



ESQUEMA 27: “Rota acídica” para síntese de ftalonitrilos.

Em um trabalho realizado por O'BRIEN & DRAGER (2000),¹⁰ foi desenvolvida a síntese total de um ftalonitrilo utilizado na produção de uma ftalocianina que possui propriedades desejáveis para aplicação tecnológicas envolvendo cristais líquidos (ESQUEMA 28).



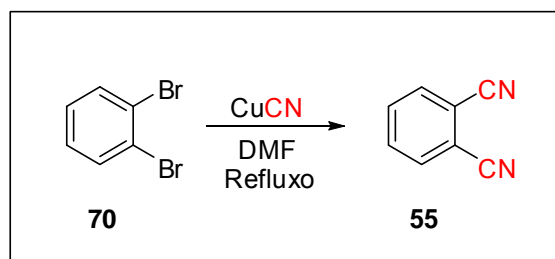
A construção do núcleo ftalonitrílico **69** partiu da 2,3-butadiona (**60**) (ESQUEMA 28). Inicialmente o composto **60** foi convertido em 2,3-bis(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (**61**) usando LiBr e cloreto de trimetilsilil (TMS-Cl).⁴⁰ Em seguida, uma reação de *Diels-Alder* entre o butadieno **61** e o dimetilacetilenodicarboxilato (**11**) resultou no derivado de ciclo-hexadieno **62**, que foi aromatizado e desprotegido com bromo líquido em tetracloreto de carbono, resultando no produto desejado **63**. Seguindo na síntese, a cadeia alcóxi, foi inserida em **63** utilizando o brometo de 2-benzyloxi-1-etila (**64**), obtendo-se **65**. A conversão do éster ftálico **65** em ftalonitrilo, seguiu-se, primeiramente pela sua saponificação, gerando o derivado do ácido ftálico correspondente **66**, depois pela conversão nas correspondentes imida **67**,

amida **68** e dinitrila **69**. O ftalonitrilo **69** sintetizado possui potencial aplicação como “*building-block*” de ftalocianinas com propriedades de cristais líquidos (mesomorfismo), característica adquirida pela inserção dos grupos alcóxi na molécula.

Este método mostra o potencial das reações de *Diels-Alder* para síntese de ftalonitrilos, uma vez que existem vários dienos que reagem com o DMAD (**11**) como dienófilo, o que leva a conclusão que se pode inserir no ftalonitrilo grupos alquila,^{41,42} haletos de alquila,⁴³ aminas,⁴⁴ compostos de silício^{45,46,47,48}, anéis externos,⁴⁹ sistemas não-simétricos,^{50,51} entre outros.

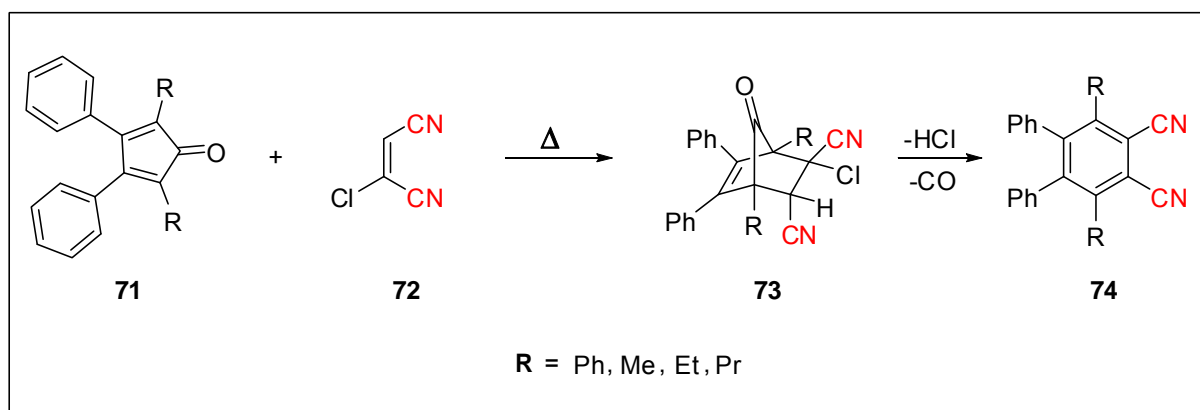
Outro método a ser destacado, é a síntese de ftalonitrilos pela reação de *Rosenmund - von Braun*, publicada primeiramente pelos químicos alemães ROSENMUND & STRUCK (1919),⁵² e depois de alguns anos aperfeiçoada por VON BRAUN & MANZ (1931).⁵³

Nestas reações, di-haletos vicinais aromáticos (geralmente 1,2-dibromobenzenos) são refluxados em solventes polares de alto ponto de ebulição (como DMF, DMSO, nitrobenzeno ou piridina) na presença de excesso de cianeto cuproso (CuCN) (ESQUEMA 29). O mecanismo provavelmente envolve a adição oxidativa do cobre ao haleto de arila, formando uma espécie de Cu (III), seguida de uma eliminação redutiva resultando no produto.⁵⁴ As condições aplicadas nesta reação (excesso de CuCN e solventes polares de alto ponto de ebulição) podem tornar o produto de difícil purificação. Outro fator a ser mencionado é que nas condições utilizadas de alta temperatura, outras reações podem ocorrer com os demais grupos funcionais presentes nos 1,2-di-haletos de partida, contribuindo para alguns casos de baixos rendimentos da reação de formação de ftalonitrilos (valores típicos entre 22-33%).^{55,56}



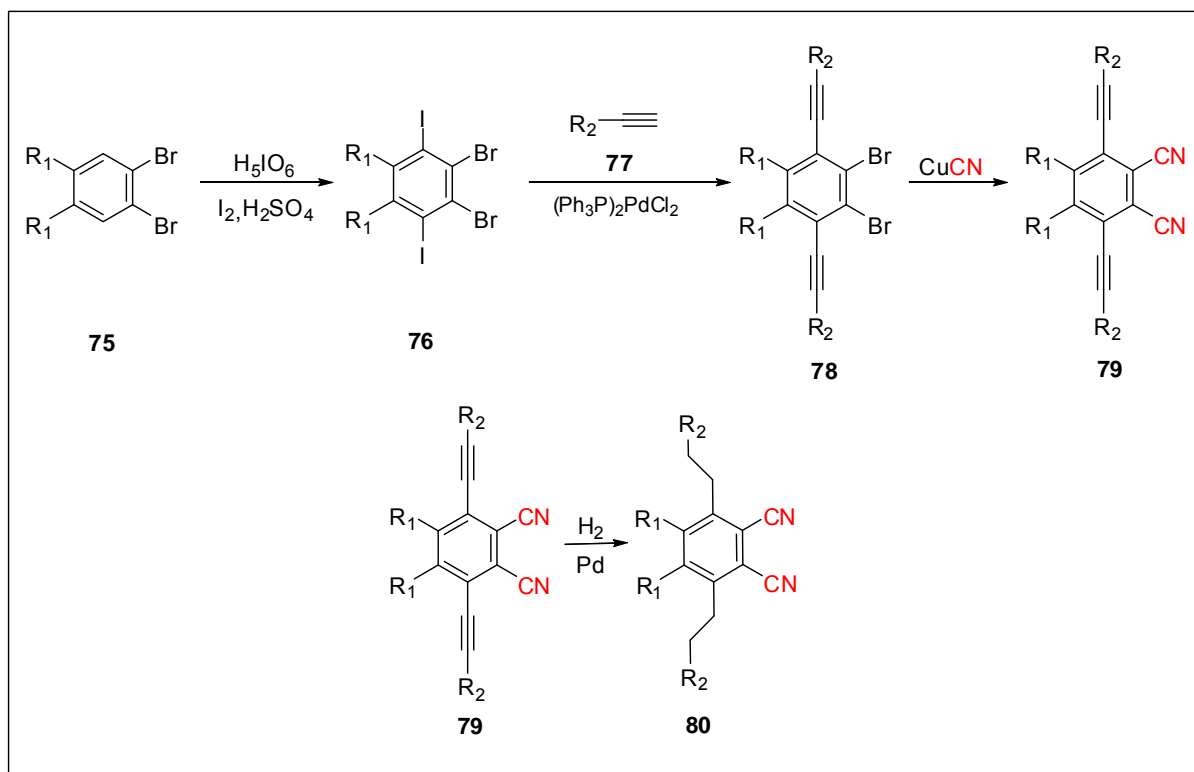
ESQUEMA 29: Reação de *Rosenmund-von Braun*.

Uma abordagem que utiliza a reação de *Diels-Alder* e que é particularmente interessante é a de LUK'YANETS et al. (1970).⁵⁷ Neste trabalho (ESQUEMA 30) os autores utilizam como precursor ciclopentadionas tetrassubstituídas **71** que podem ser construídas por condensação de α -dicetonas e cetonas com grupos CH_2 em α . A reação de *Diels-Alder* entre o composto **71** apropriado e o dienófilo **72** leva a formação de biclos intermediários **73**, que posteriormente podem ser aromatizados por bromação/eliminação ou simplesmente por aquecimento da mistura reacional formando ftalonitrilos tetrassubstituídos **74**. Os rendimentos típicos do ftalonitrilo em questão irão variar com a natureza do dieno substituído, e estão na faixa de 16-73%. Uma particularidade deste método é que permite preparar vários ftalonitrilos tetrassubstituídos tanto com grupos arila, quanto com grupos alquila a partir de ciclopentadionas disponíveis.⁵⁷

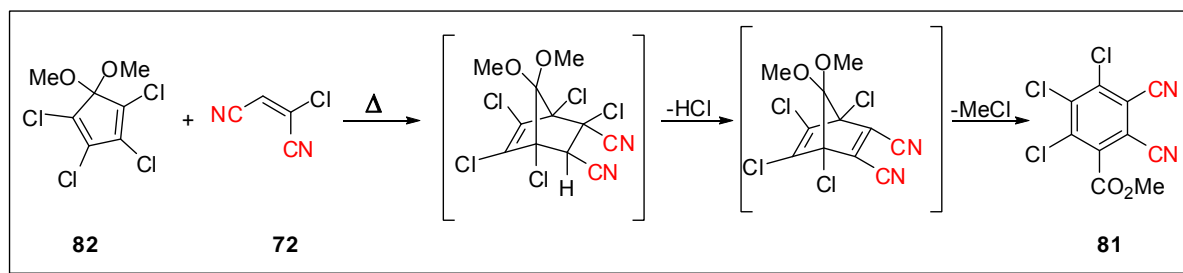


ESQUEMA 30: Síntese de ftalonitrilos tetrassubstituídos **74**.

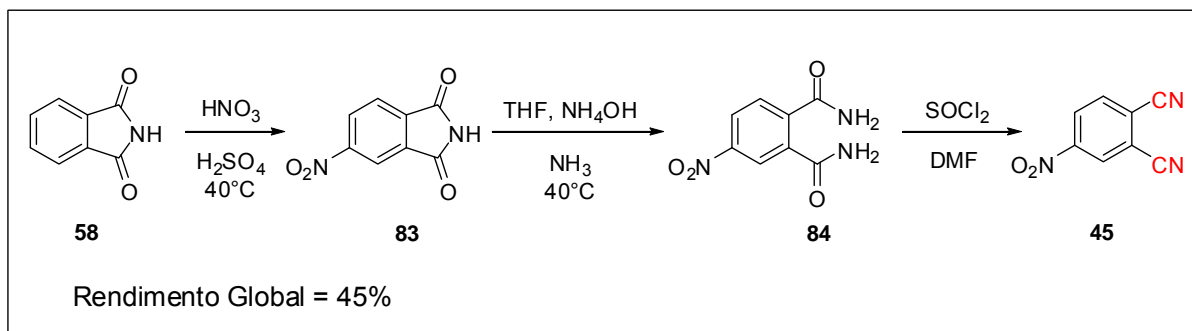
Outra metodologia sintética para se produzir ftalonitrilos tetrassubstituídos com grupos alquila foi desenvolvida por EBERHART & HANACK (1998) (ESQUEMA 31).⁵⁸ A sequência reacional começa com a iodação do 1,2-dibromo-4,5-dialquilbenzeno (**75**), com a formação do 1,2-dibromo-3,6-di-iodo-4,5-dialquilbenzeno (**76**). No passo seguinte, reações seletivas de acoplamento de *Sonogashira* entre **76** e alcinos apropriados **77** levam a formação do 1,2-dibromo-3,6-dialquil-4,5-dialquilbenzeno (**78**), que pode ser convertido no ftalonitrilo **79** através da reação de *Rosenmund-von Braun*. No último passo, são realizadas as reduções das triplas ligações, formando o produto desejado **80** (ESQUEMA 31).

ESQUEMA 31: Síntese de ftalonitrilos tetrassubstituídos **80**.

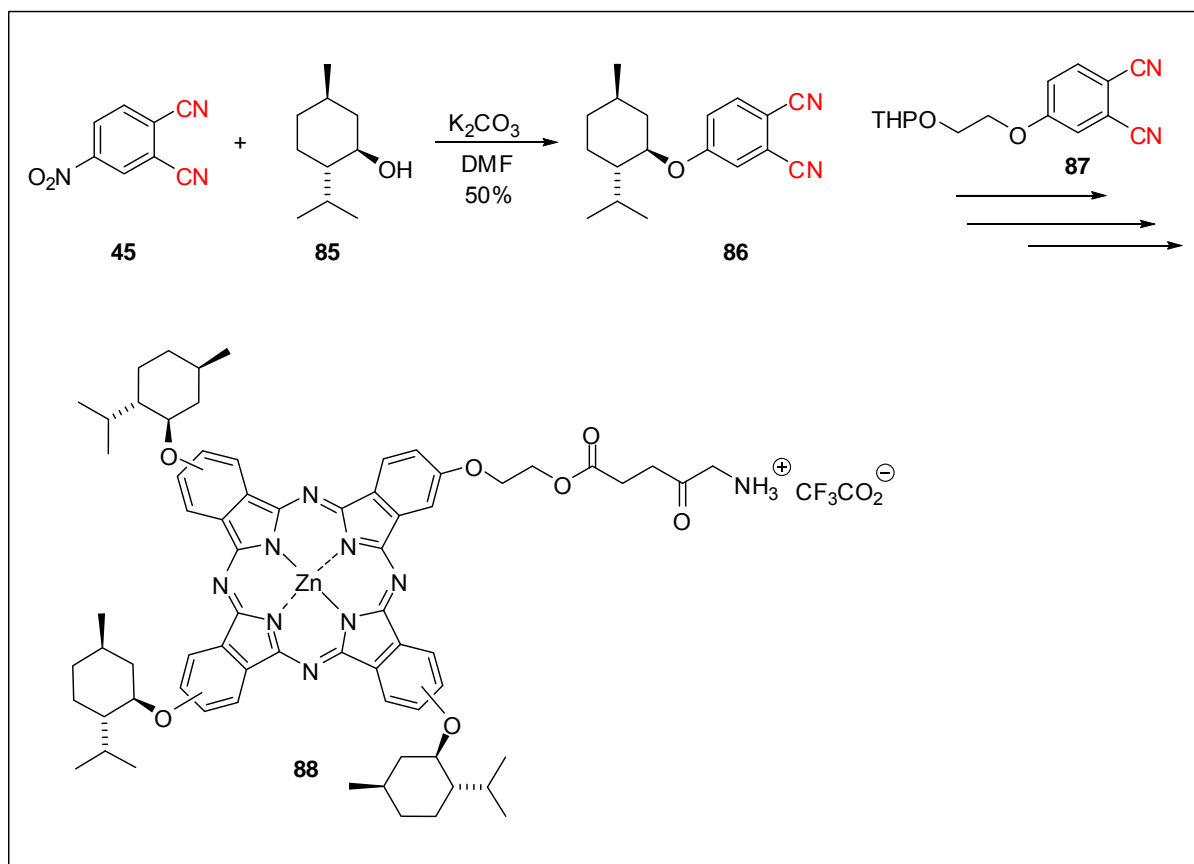
O uso de cloromaleonitrilo **72** para a preparação do metil-2,3,4-tricloro-5,6-dicianobenzoato (**81**) é um exemplo raro onde a reação de *Diels-Alder* está sendo empregada para a síntese de ftalonitrilos com grupos sacadores de elétrons (ESQUEMA 32). A reação de *Diels-Alder* de **82** com **72** leva a formação de um biciclo intermediário que pode ser aromatizado em 2 passos, gerando com isso o ftalonitrilo **81**. A relevância de **81** é evidenciada, também, observando-se que suas posições 4 e 5, contendo halogênios, são posições mais susceptíveis a funcionalizações futuras por substituição nucleofílica aromática (S_NAr).⁵⁷

ESQUEMA 32: Síntese de ftalonitrilo **81** com grupos sacadores de elétrons.

Dentre os ftalonitrilos disponíveis comercialmente, deve-se ressaltar a relevância do 4-nitroftalonitrilo (**45**) (ESQUEMA 33). O grupo nitro (NO_2) é lábil permitindo funcionalizações via reações de substituição nucleofílica aromática. Tais substituições irão gerar potenciais precursores de ftalocianinas podendo projetá-las para serem anfífilas, estericamente impedidas e com solubilidades variadas em solventes orgânicos convencionais. Basicamente, o composto **45** pode ser preparado a partir da nitração da ftalimida **58**, gerando a 4-nitroftalimida (**83**), seguido pela sua transformação em ftalamida **84** e sua aminólise gerando o 4-nitroftalonitrilo (**45**).⁵⁹

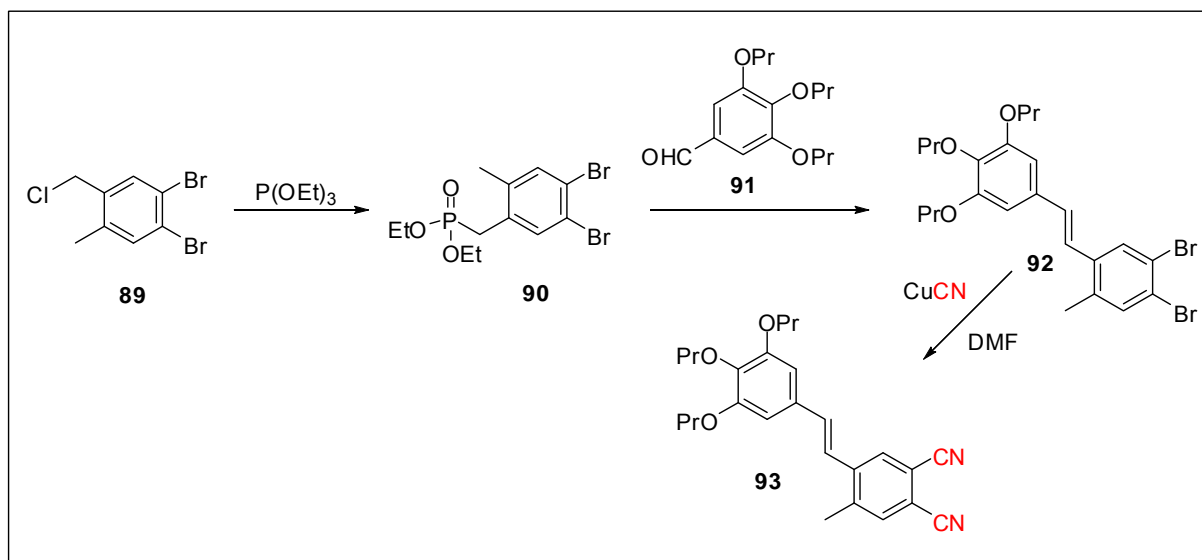
ESQUEMA 33: Síntese do 4-nitroftalonitrilo (**45**).

Nosso grupo de pesquisa realizou anteriormente sínteses envolvendo funcionalizações do ftalonitrilo **45** para síntese de ftalocianinas anfífilas e de baixa agregação (ESQUEMA 34).⁹



ESQUEMA 34: Síntese de ftalonitrilos para aplicação em ftalocianinas hidrossolúveis e de baixa agregação.

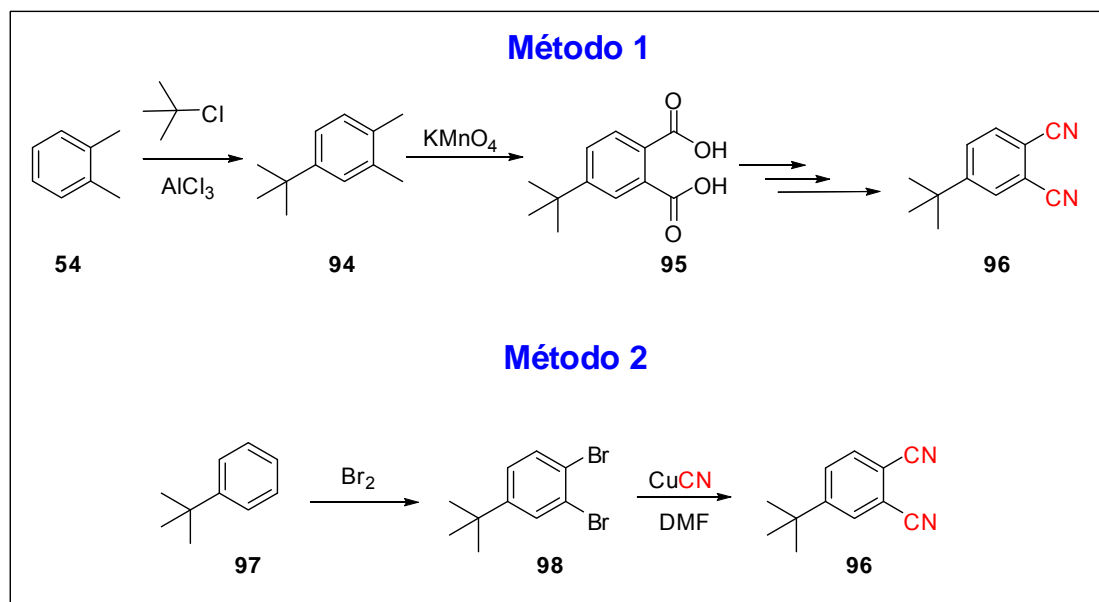
Ftalocianinas com conjugação π estendida foram relatadas por KIMURA et al.(2006/2002).^{60,61} Os ftalonitrilos alvo foram sintetizados a partir da reação de *Michaelis-Arbuzov* seguida de uma reação de *Horner-Wittig* (ESQUEMA 35).



ESQUEMA 35: Síntese do precursor **93** para ftalocianinas com conjugação π estendida.

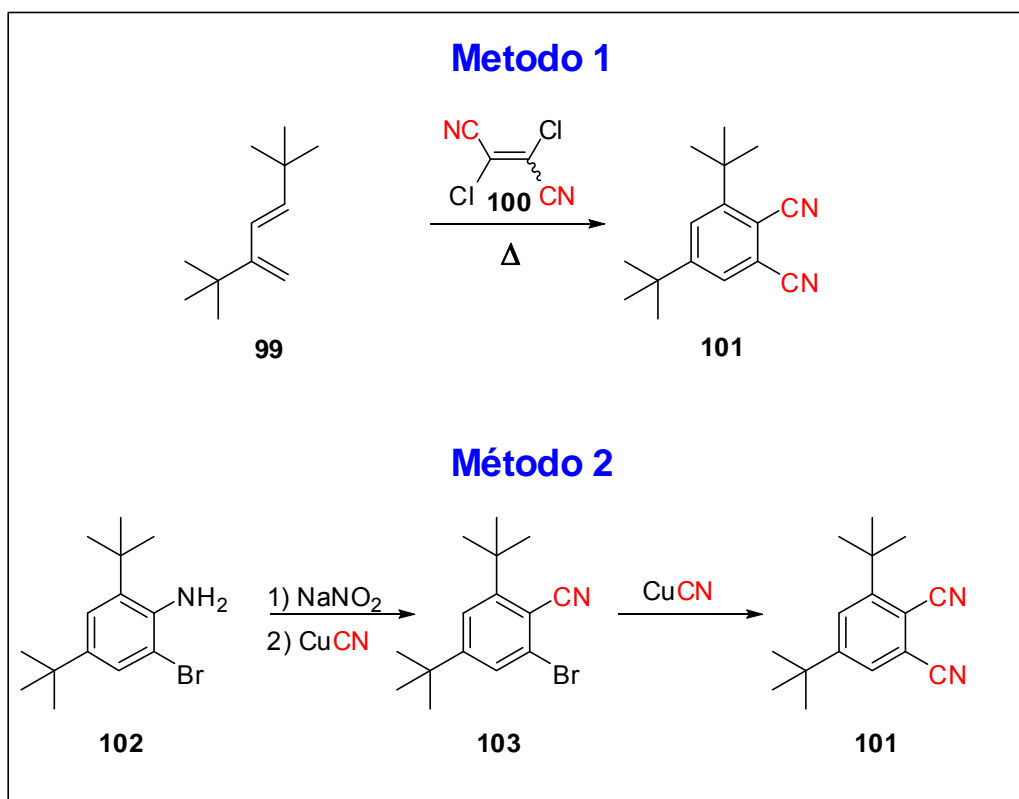
A síntese de alquilftalonitrilos contendo grupos alquílicos volumosos é rara na literatura e importante para o preparo de ftalocianinas de baixa agregação. Os grupos alquílicos volumosos dificultam o empacotamento molecular (agregação) e permitem melhores solubilidades e aplicações destes compostos em solução. Por exemplo, apenas dois métodos de síntese de *tert*-butilftalonitrilos encontram-se relatados na literatura. (ESQUEMA 36).

O primeiro deles utiliza a “rota acídica”, partindo do *o*-xileno (**54**).^{62,63} No composto **54** é feita uma reação de *Friedel-Crafts* resultando no 4-*tert*-butil-*o*-xileno (**94**), que ao ser oxidado resulta no ácido 4-*tert*-butilftálico (**95**), sendo esse o material de partida para a “rota acídica” (ESQUEMA 27). Realizando as transformações já mencionadas dessa rota, obtêm-se o 4-*tert*-butilftalonitrilo (**96**) com 25% de rendimento.

ESQUEMA 36: Procedimentos para síntese do 4-*tert*-butilftalonitrilo (**96**).

A segunda maneira encontrada é a descrita no método 2 do ESQUEMA 36,^{64,65} que consiste em uma bromação regioseletiva no *tert*-butilbenzeno (**97**), gerando **98** que, logo em seguida, é convertido no ftalonitrilo **96** por meio da reação de *Rosenmund-von Braun*.

Sínteses de ftalonitrilos contendo 2 grupos *tert*-butil já foram relatadas na literatura, entretanto, estes grupos estavam presentes nas posições 3 e 5 do ftalonitrilo. Duas metodologias são apresentadas no ESQUEMA 37.^{66,67}

ESQUEMA 37: Metodologias sintéticas para formação do ftalonitrilo **101**.

Na primeira delas,⁶⁶ desenvolvida na década de 70, foi realizada uma reação de *Diels-Alder* em alta temperatura entre o 1,3-di-*tert*-butilbutadieno (**99**) e uma mistura *E, Z* do 1,2-dicloro-1,2-dicianoeteno (**100**). Nota-se que o composto **99** não é de fácil acesso sintético. O segundo método foi desenvolvido somente 25 anos depois por HANACK & RODRIGUEZ-MORGATE (1997),⁶⁷ partindo do composto não comercial 3,5-di-*tert*-butil-2-bromoanilina (**102**) que foi convertido ao 3,5-di-*tert*-butilbromonitrila (**103**) por formação de um sal de diazônio, seguido da reação de *Sandmeyer*. O composto **103** obtido, foi transformado no ftalonitrilo **101** através da reação de *Rosenmund-von Braun*.⁶⁶

Por fim, conclui-se que há uma diversidade de métodos disponíveis para a síntese de ftalonitrilos que irão fornecer compostos ftalocianínicos com as mais diversas propriedades e aplicações. Porém, a síntese de moléculas com grupos *tert*-butil em posições vizinhas (4 e 5), como é proposto neste trabalho, até o presente momento, não havia sido relatada e representa um notável desafio sintético.

OBJETIVOS

2 - Objetivos

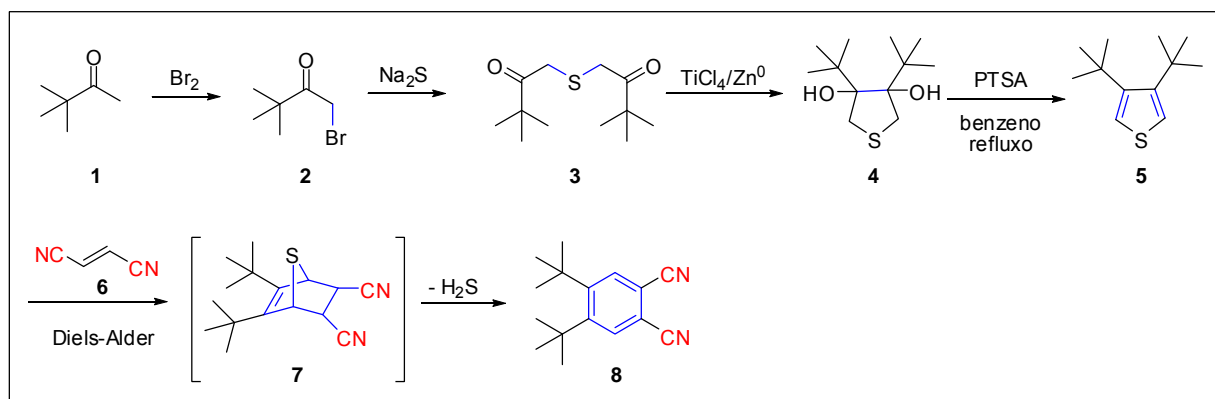
Os objetivos deste trabalho estão centrados na síntese e caracterização de novos derivados do tipo Zn-ftalocianinas, substituídas com grupos estericamente volumosos do tipo *tert*-butil em suas posições β . Pretende-se ainda ampliar os estudos sobre a preparação de ftalonitrilos substituídos nas posições 4 e 5 realizando a síntese de novas estruturas pelo uso de reações de *Diels-Alder* entre tiofenos substituídos e dienófilos dinitrídicos.

Além das sínteses e consequente ampliação do conhecimento sobre a química desta classe de macromoléculas; são desejados estudos fotofísicos preliminares visando selecionar os melhores compostos para testes fotoquímicos e biológicos posteriores - estudos de PDT.

PLANO DE PESQUISA

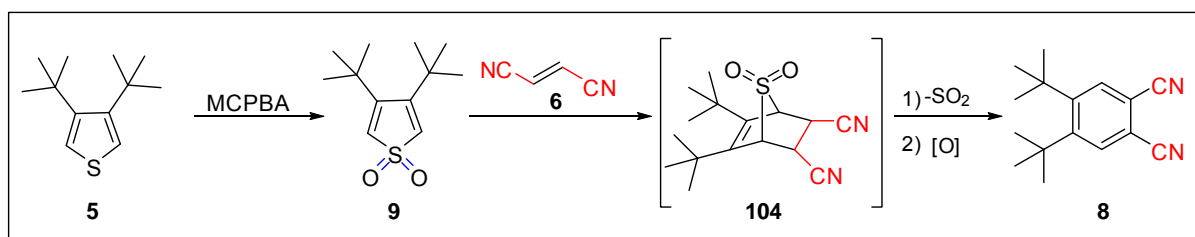
3 - Plano de Pesquisa

Os compostos ftalocianínicos têm despertado o interesse de importantes grupos de pesquisas em todo o mundo, devido às crescentes descobertas sobre as potencialidades de aplicações destes compostos enquanto corantes fotossensibilizadores. Como potenciais áreas de aplicação destas estruturas destacam-se: terapia fotodinâmica – PDT, células solares, sistemas óticos não-lineares, como corantes industriais, sensores químicos, em sistemas de armazenamento de informação, catálises e displays eletrônicos. Desta forma, este projeto foi delineado para investir esforços na síntese de novas ftalocianinas com particularidades estruturais, principalmente, compostos com substituições que favoreçam suas aplicações em terapia fotodinâmica. Para tanto, são necessárias estruturas de baixa agregação em solução, o que pode ser obtido através de ftalonitrilos substituídos com grupos volumosos nas posições 4 e 5. Assim, propusemos uma estratégia sintética para a preparação de novas ftalocianinas a partir do 4,5-di-*tert*-butilftalonitrilo (**8**) (ESQUEMA 38), cuja proposta de síntese partia da reação de *Diels-Alder* entre derivados do tipo tiofenos (dienos) e dienófilos dinitrílicos.

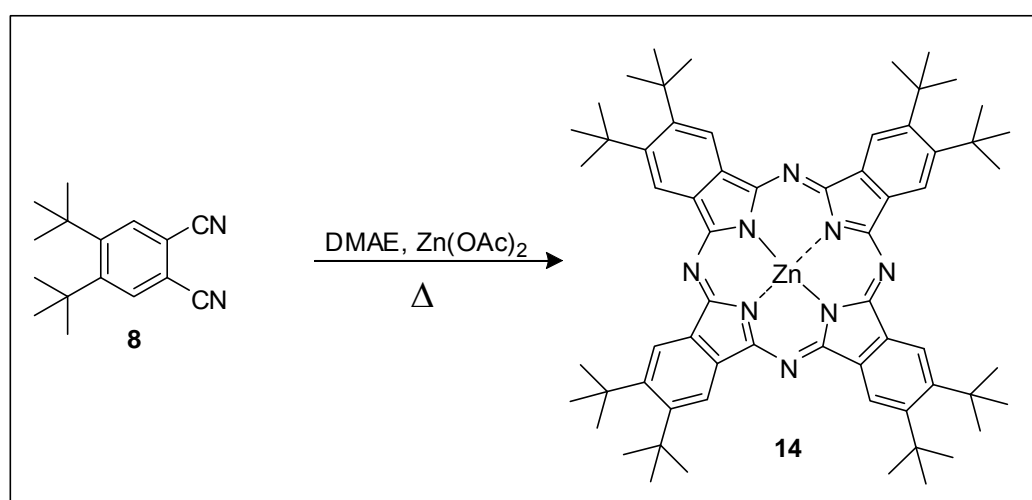


ESQUEMA 38: Proposta inicial para síntese do ftalonitrilo **8** – monômero para a síntese de ftalocianinas de baixa agregação.

Como abordagem alternativa, foi proposta ainda síntese do ftalonitrilo **8** pela reação de *Diels-Alder* entre o fumaronitrilo (**6**) e a sulfona **9** (ESQUEMA 39).

ESQUEMA 39: Alternativa sintética para preparação de **8**.

Após a preparação do monômero **8**, foi proposta a síntese de uma nova ftalocianina de baixa agregação **14** (ESQUEMA 40).

ESQUEMA 40: Síntese da ftalocianina simétrica **14**.

Além do desafio sintético de preparar uma ftalocianina *octa-tert*-butilada (com grupos *tert*-butil vicinais), a idéia de preparação de **14** é que, isento de interações π -stacking muito fortes, poderia apresentar baixa agregação em solução e boa atividade fotodinâmica enquanto fotossensibilizador (FIGURA 10), mesmo que seja necessário o uso de veículos lipossomais.

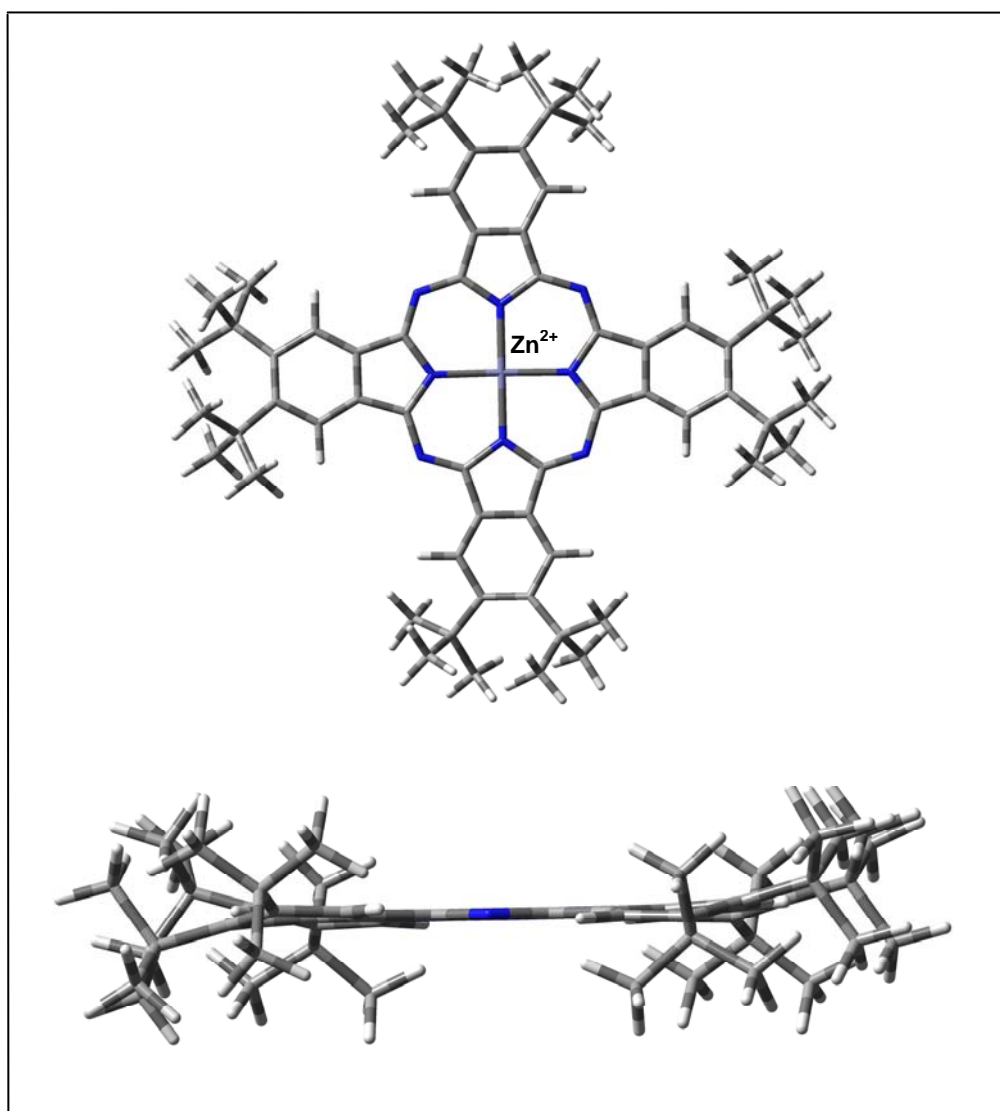


FIGURA 10: Otimização estrutural da ftalocianina **14** pelo método semi-empírico PM3.

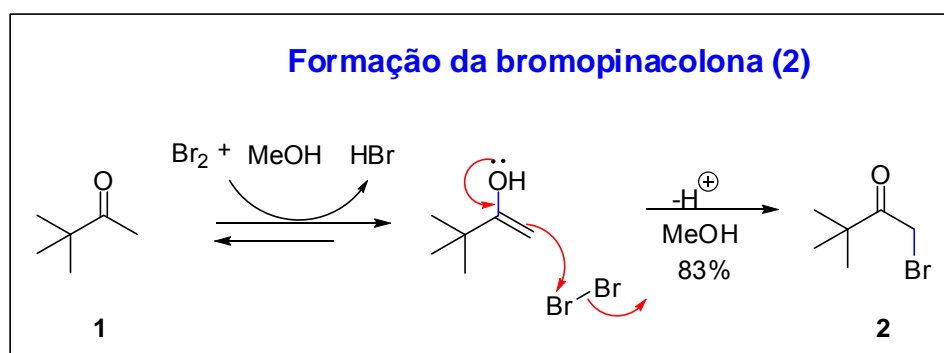
Para avaliar a potencialidade do composto **14** frente a aplicações em PDT, serão realizados alguns estudos fotofísicos e fotoquímicos preliminares dentre os quais podem-se destacar estudos de agregação, fotodegradação, medida de rendimento quântico de oxigênio singlete e rendimento quântico de fluorescência.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

4 - Resultados e Discussões

4.1 - Abordagem sintética do 3,4-di-*tert*-butiltiofeno (5)

Como mencionado no ESQUEMA 41, nossa abordagem sintética iniciou-se pela bromação da pinacolona (1). Para tanto, a reação foi realizada na presença de metanol e bromo em baixa temperatura (0°C).⁶⁸



ESQUEMA 41: Bromação da pinacolona 1 em MeOH.

As condições reacionais aplicadas, neste caso, tiveram como intuito:

- (i) Evitar formação de produtos polibromados, controlando cuidadosamente as quantidades de equivalentes de Br₂ e mantendo-se a temperatura baixa (0°C);
- (ii) A utilização de um solvente polar prótico favorece a bromação do composto 1, o que pode ser justificado pelo deslocamento do equilíbrio da forma cetona para seu respectivo enol. Nota-se que, o solvente prótico permite manter o HBr formado dissolvido e meios ácido favorecem as formas enólicas.

Em seguida, foi realizada a extração e o composto 2 foi purificado por destilação fracionada sob pressão reduzida (28 mmHg), coletando-se a fração entre 49-50°C com 83% de rendimento. As análises de RMN de ¹H e infravermelho confirmam a estrutura do produto obtido. Outra confirmação realizada foi a análise de cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (CG/MS), como pode ser visto pela FIGURA 11.

1,5h de reação

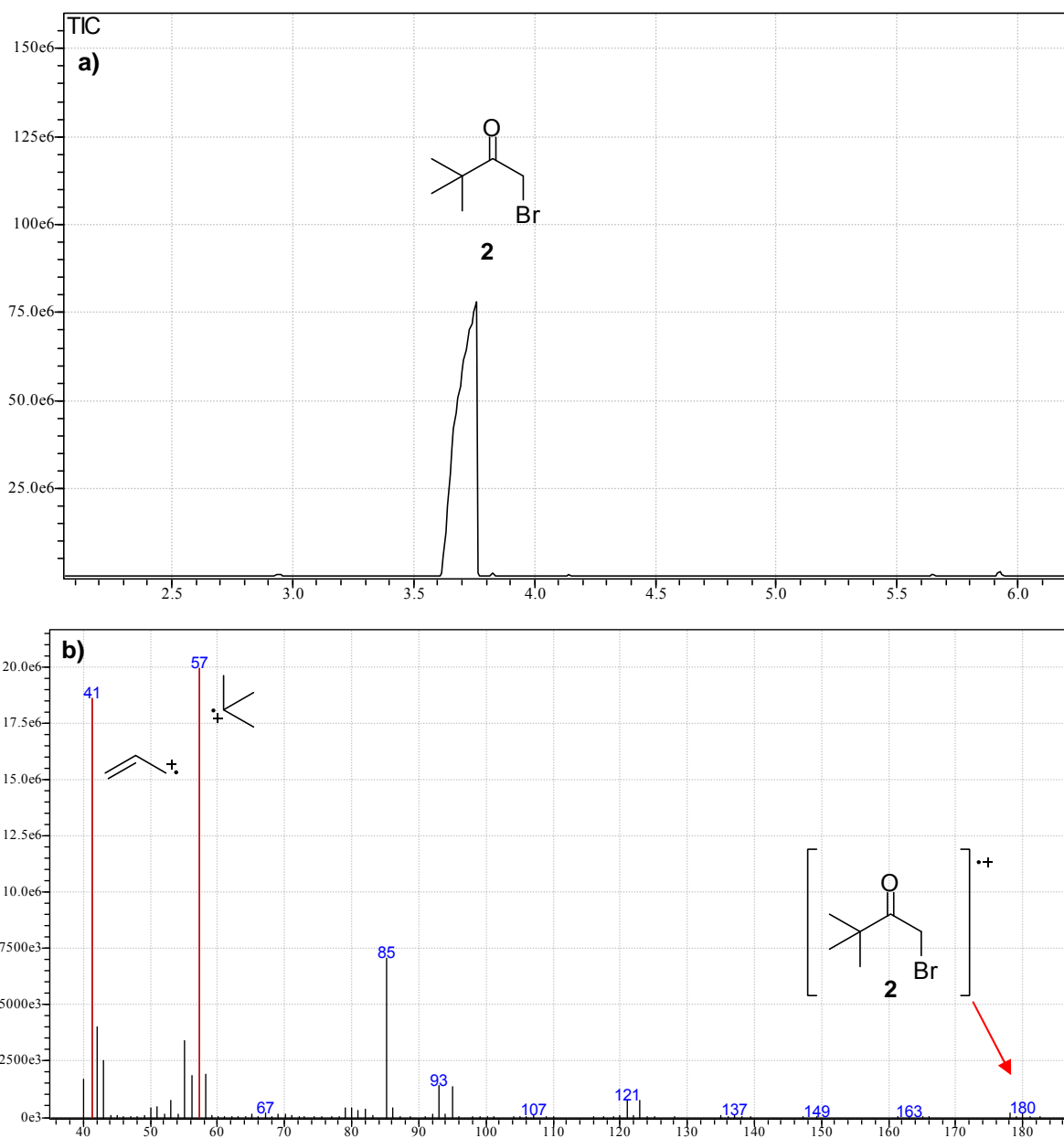
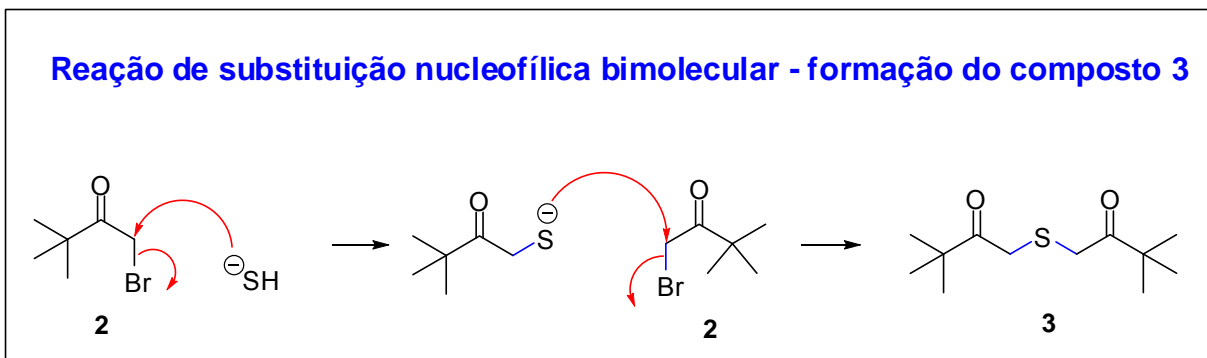


FIGURA 11: **a)** Cromatograma do composto **2** (condições descritas na parte experimental); **b)** espectro de massas de **2** obtido do composto eluído em 3,7 min.

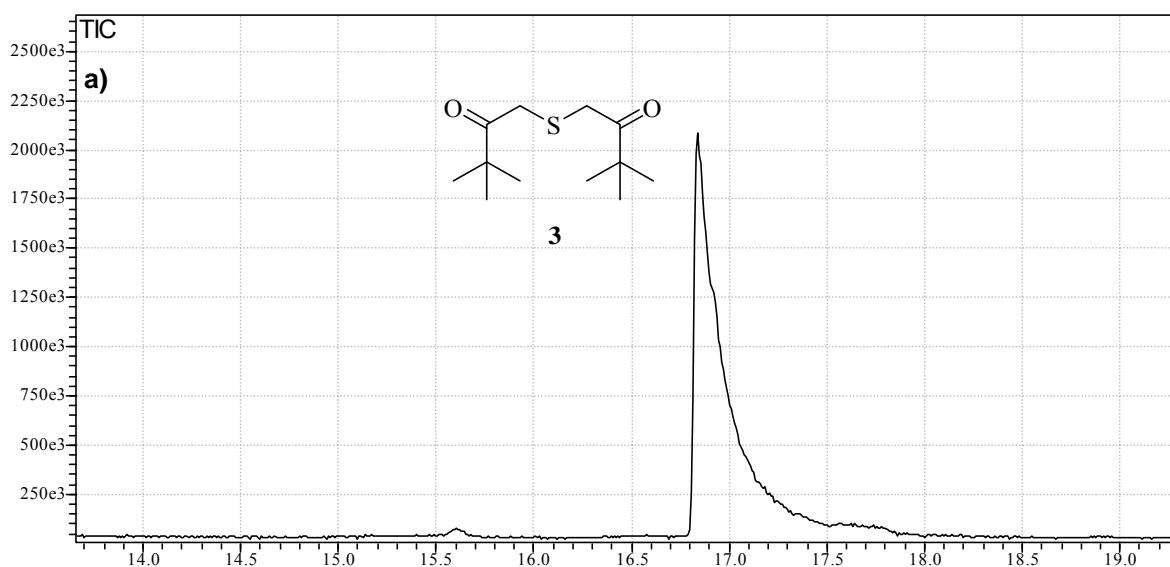
A etapa seguinte consistiu na obtenção de **3** a partir do composto **2** através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), entre o composto **2** e íons sulfeto provenientes do $Na_2S \cdot 9H_2O$ (ESQUEMA 42).



ESQUEMA 42: Formação do composto 3.

As tentativas iniciais para obtenção de **3**, foram realizadas por métodos descritos na literatura,⁶⁹ onde o composto **2** havia sido dissolvido em acetona a 0°C e, em seguida, foi adicionado lentamente uma solução aquosa de sulfeto de sódio nona-hidratado (Na₂S.9H₂O). Logo após, deixou-se a mistura reacional à temperatura ambiente por 4h. A mistura reacional foi extraída com diclorometano e, então, seguiu-se com sua purificação utilizando-se cromatografia em coluna com sílica flash (9,5:0,5 hexano: acetato de etila). Foi possível isolar um composto e, após análise de CG/MS (FIGURA 12b) e RMN de ¹H destas, chegou-se a conclusão que era o composto **3** (27%). Uma fração de menor polaridade indicou ser uma mistura de subprodutos de difícil caracterização.

4h de reação



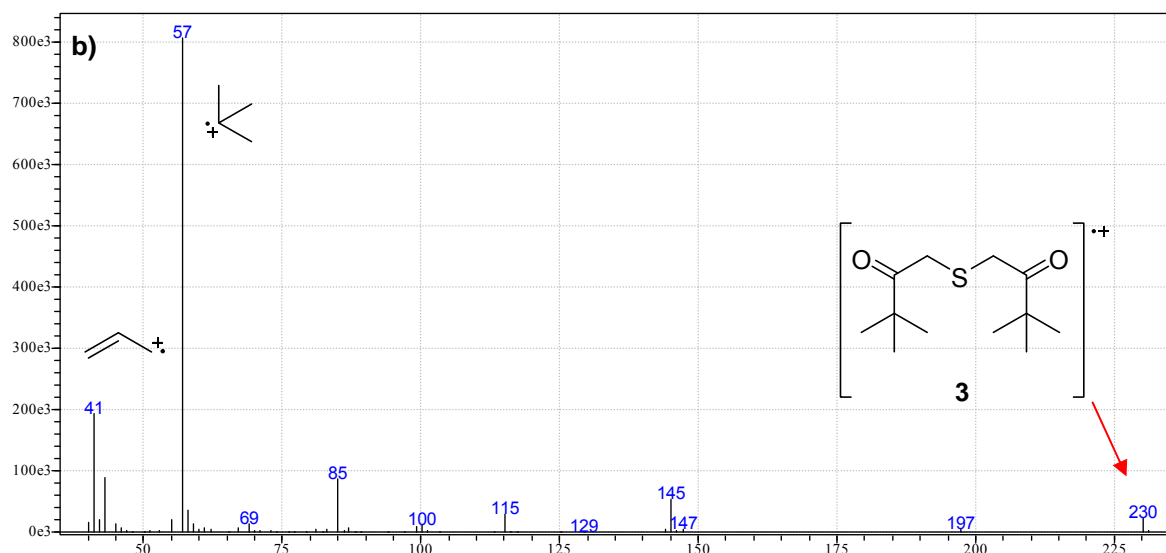


FIGURA 12: **a)** Cromatograma do composto **3** (condições descritas na parte experimental); **b)** espectro de massas de **3** obtido do composto eluído em 16,9 min.

Devido ao baixo rendimento obtido nesta etapa, resolveu-se investir esforços testando-se outras condições reacionais, resumidas na TABELA 1:

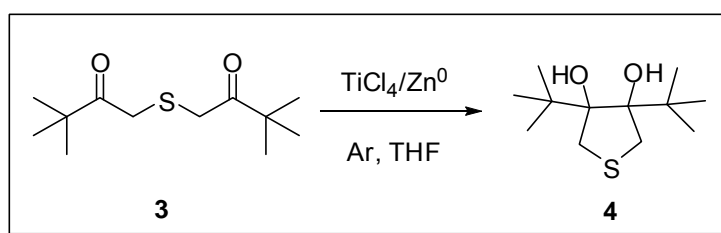
TABELA 1: Condições testadas para a síntese de **3**.

Entrada	Solvente	Concentração do substrato 2 em mol.L ⁻¹	Eq. de Na ₂ S.9H ₂ O	t (h)	Rend (%) isolado do composto 3
1	Acetona	0,33	0,5	4,0	27
2	Acetona	0,22	0,5	1,5	34
3	Acetona	0,22	0,5	1,5	34
4	DMF	0,23	0,5	4,0	73
5	DMF	0,28	0,5	4,0	76
6	DMF	0,54	0,5	4,0	95

Como pode ser observado, as melhores condições obtidas foram aquelas em que se utilizou como solvente o DMF. Nestas condições, a reação é favorecida pelo fato deste solvente ser mais polar que a acetona e mais eficiente na solvatação de cátions, o que aumenta a força do nucleófilo presente no meio. Notou-se que, conforme a concentração do substrato **3** foi aumentada, o rendimento da reação também foi maior, o que é compatível com o comportamento de uma reação que ocorre por um mecanismo bimolecular. Outro ponto importante da utilização de DMF como solvente foi que o produto **3** pôde ser isolado com excelente pureza ao

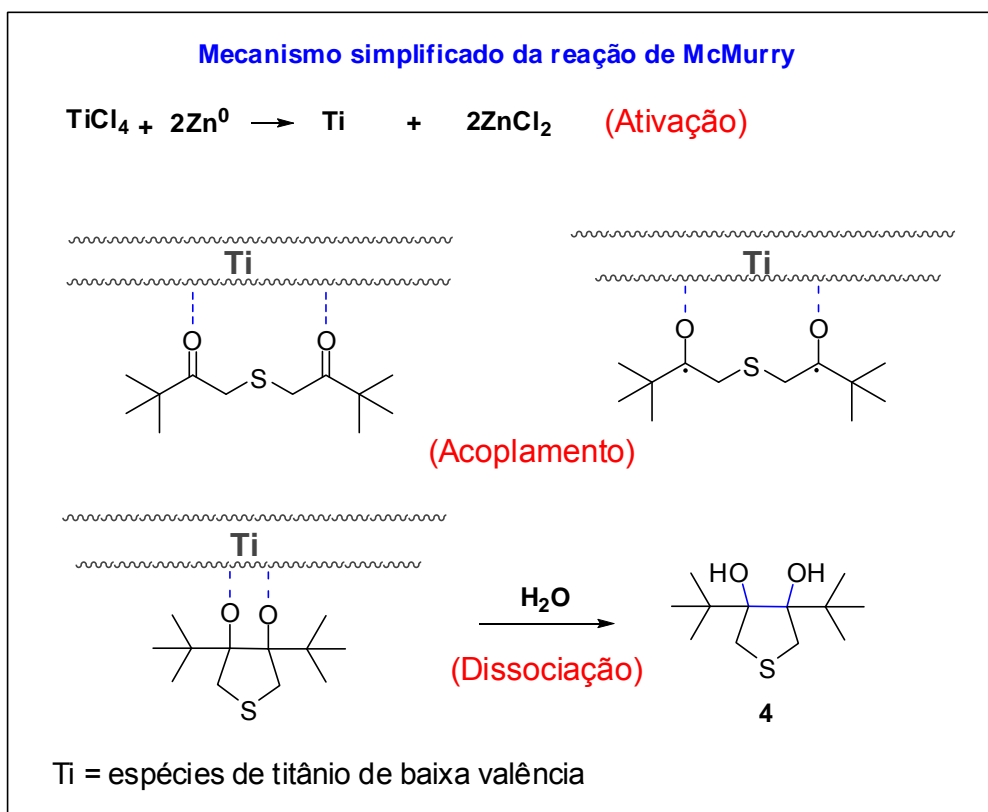
final das reação pela simples adição de água e resfriamento à $\sim 0-5^{\circ}\text{C}$, na forma de precipitado em 73-76% de rendimento (entradas 4 e 5 respectivamente). Deve ser ressaltado que o rendimento pôde ser otimizado quando o composto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash (entrada 6). Quando da realização da reação em acetona o composto **3** teve que ser necessariamente isolado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Com o composto **3** obtido, partiu-se para a próxima etapa, o acoplamento redutivo intramolecular de **3** utilizando-se TiCl_4 e Zn^0 , uma reação do tipo *Mcmurry* (ESQUEMA 43).^{69,70}



ESQUEMA 43: Acoplamento redutivo intramolecular de **3**.

Sabe-se que este procedimento utilizando TiCl_4 e Zn^0 (ESQUEMA 44), irá produzir espécies de titânio de baixa valência *in situ*, que doará um elétron imediatamente ao se coordenar com o composto carbonílico (“*single electron transfer* – SET”).⁷⁰ Nota-se que, nesta reação, são dois grupos funcionais carbonílicos a serem reduzidos. Após a formação do intermediário radicalar, ocorre uma reação de ciclização e posterior formação do diol (ESQUEMA 44).⁷⁰



ESQUEMA 44: Ciclização de **3** por acoplamento redutivo intramolecular.

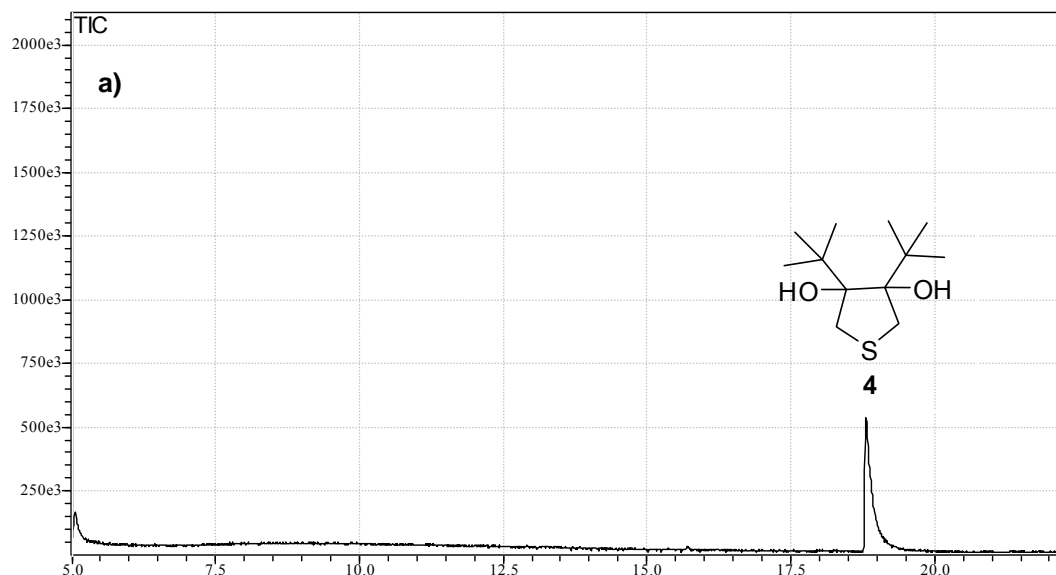
Deve-se ressaltar a semelhança dessa reação com a Reação de McMurry, cujo produto final é um alceno.⁷⁰ A diferença fundamental é resultante da temperatura onde a reação de formação de **4** é realizada. No caso da reação de McMurry clássica utilizam-se as temperaturas de refluxo do solvente empregado, conduzindo à formação do alceno. Em baixas temperaturas, não ocorre a etapa de eliminação, sendo possível isolar o diol formado. Ressaltam-se também outros cuidados reacionais que foram necessários durante a reação:

- (i) O solvente utilizado deve ser anidro e desoxigenado (uma vez que se trata de uma reação radicalar, e, portanto, oxigênio e água destroem o radical). Portanto a reação deve ser realizada sob atmosfera inerte (preferencialmente argônio);
- (ii) O reagente TiCl_4 deve ser previamente destilado (sob atmosfera de argônio) para que o excesso de HCl presente, dentre outras impurezas, sejam removidas;
- (iii) O metal de transição responsável pela redução do titânio (no caso Zn^0) deve ser previamente ativado para remoção de óxido de metal formado em sua superfície.

Tentativas de se realizar a reação de formação de **4**, sem destilar o TiCl_4 , desoxigenar o solvente ou sem se atentar aos cuidados destacados acima, resultaram no não consumo ou consumo parcial do material de partida **3** e na obtenção de **4** em rendimentos que, em nossas mãos, foram em torno de 29%. Ainda, a separação por cromatografia em coluna do produto **4** e o material de partida remanescente **3** mostrou-se complicada.

Seguindo estes cuidados, uma condição ótima foi alcançada pela adição do composto **3** em uma suspensão contendo THF (anidro e desoxigenado), zinco metálico em pó e TiCl_4 , tudo mantido à -10°C e em atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada sob agitação nesta temperatura por 5h e, então, mais 1h a 0°C . A reação foi finalizada com uma mistura de água e gelo ($0-5^\circ\text{C}$), ajustando-se o pH para 8 com Na_2CO_3 , extraindo-se com hexano e filtrando-se em celite. O composto **4** foi obtido como um único produto com 89% de rendimento e sem necessidade de purificação por cromatografia, como pode ser comprovado pelo espectro de RMN de ^1H (sessão de espectros) e CG/MS (FIGURA 13).

5h (-10°C) \rightarrow 1h(0°C)



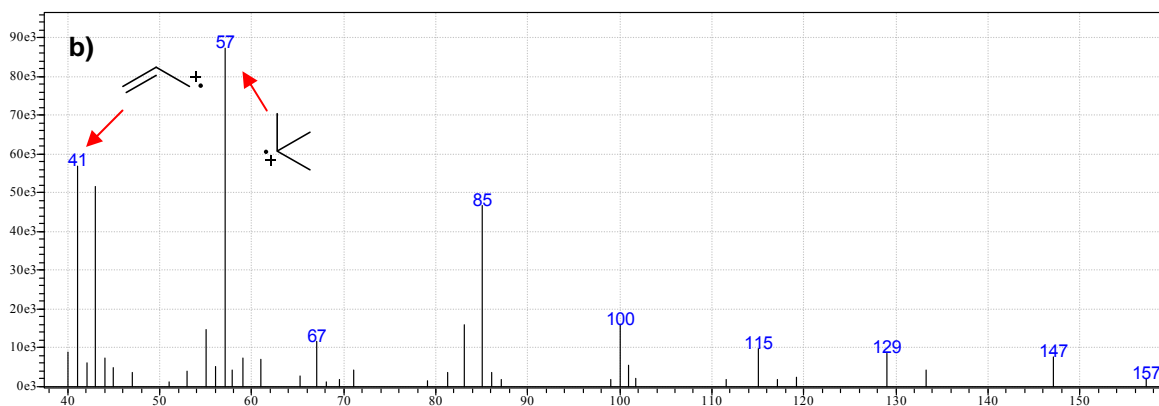
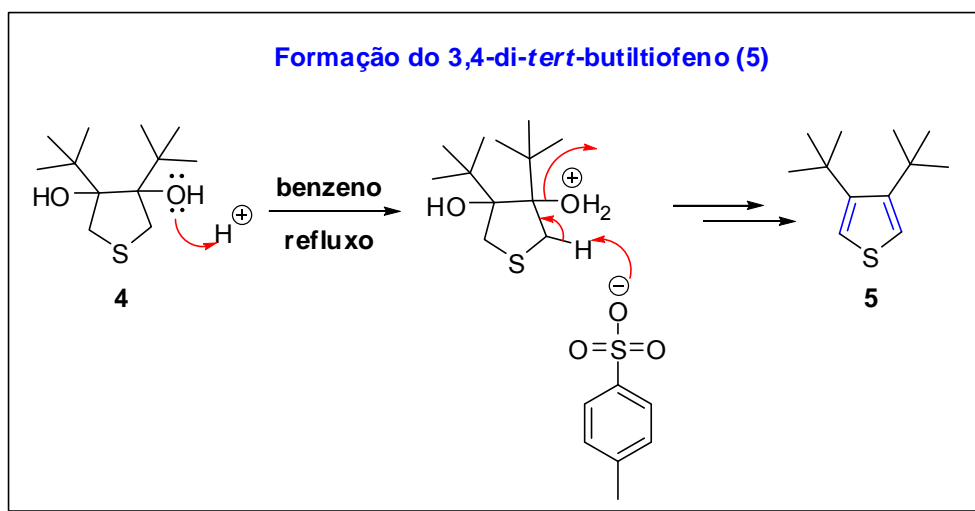


FIGURA 13: **a)** Cromatograma do composto **4** (condições descritas na parte experimental); **b)** espectro de massas de **4** obtido do composto eluído em 16,8 min.

Na etapa seguinte, procedeu-se com a desidratação do composto **4**, para assim formar o 3,4-di-*tert*-butiltiofeno (**5**). Inicialmente foi testada a reação de acordo com a literatura,⁶⁹ onde é descrita a desidratação do diol **4** com quantidades catalíticas de ácido *para*-toluenossulfônico (pKa = -2,8) em refluxo de benzeno por 3h (ESQUEMA 45).



ESQUEMA 45: Síntese de **5** em meio ácido.

O produto **5** foi extraído da mistura reacional, purificado por cromatografia em coluna (hexano) e analisado por CG/MS, RMN de ¹H e infravermelho, confirmando sua estrutura. (FIGURA 14).

3h de reação – segundo condições descritas na literatura.⁶⁹

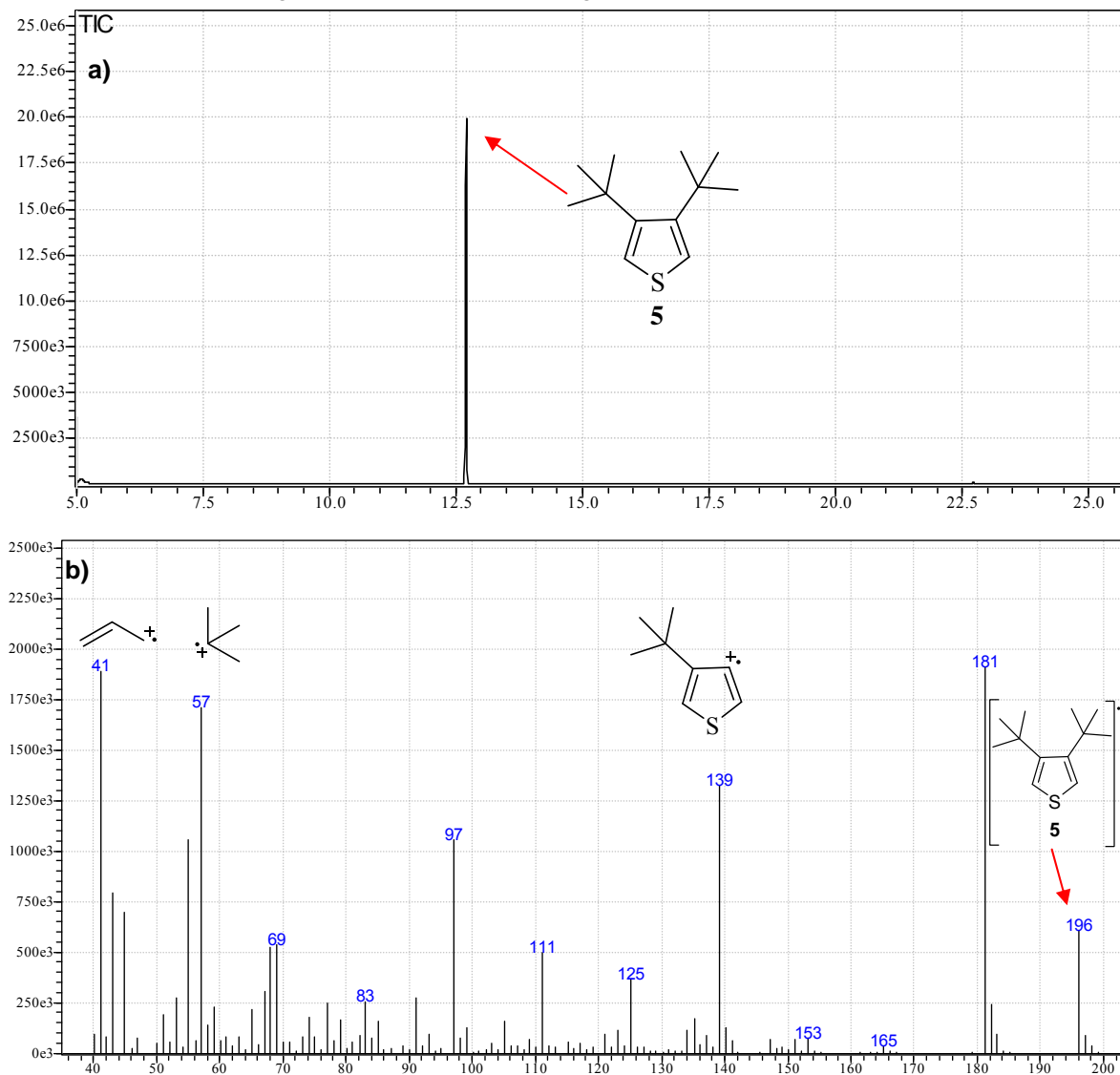


FIGURA 14: **a)** Cromatograma do composto **5** (condições descritas na parte experimental); **b)** espectro de massas de **5** obtido do composto eluído em 12,7 min.

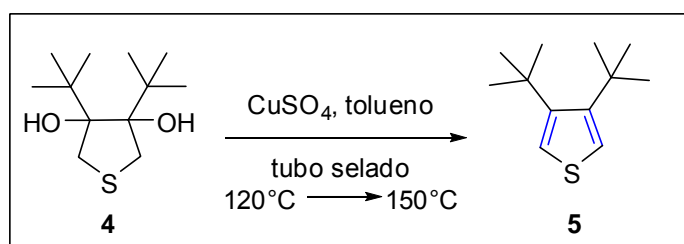
Entretanto, após alguns experimentos, o produto **5** foi obtido apenas em rendimentos de 5-19%, sendo que os demais subprodutos, supostamente muito voláteis, não puderam ser caracterizados (TABELA 2).

TABELA 2: Tentativas de aromatização de **4** sob refluxo e PTSA.

Entrada	Solvente	Concentração de substrato 4 (mol.L ⁻¹)	mmol de PTSA	t (h.)	Rend (%) de 5
1	Benzeno	0,043	0,09	3,0	traços
2	Benzeno	0,043	0,03	3,5	traços
3	Tolueno	0,043	0,03	3,5	5
4	Benzeno	0,043	0,12	3,0	19

Foi testada ainda mais uma condição de eliminação de água no composto **4** em meio ácido, utilizando-se 5,0 equivalentes molares de ácido metanossulfônico ($pK_a = -1,8$), em refluxo de tolueno, no entanto, novamente foram obtidos apenas traços de **5**.

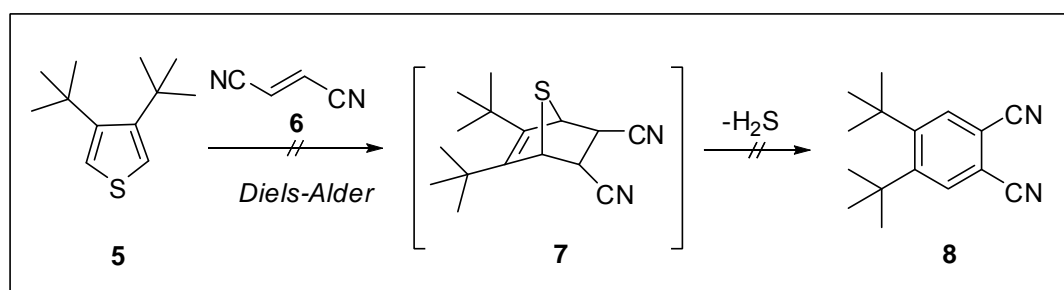
Assim, resolveu-se investir esforços numa metodologia utilizada para a síntese de dienos em reações de *Diels-Alder*, que utiliza $CuSO_4$ anidro em tolueno anidro para eliminar água (ESQUEMA 46).⁷¹

ESQUEMA 46: Desidratação do composto **4** com $CuSO_4$.

A reação foi então testada em um tubo selado, sob aquecimento em tolueno e com excesso de sulfato de cobre (II) anidro, obtendo-se o tiofeno **5** com 82% de rendimento, após sua purificação em cromatografia de coluna de sílica gel em hexano.

4.2 - Abordagem sintética para preparação do 4,5-di-*tert*-butilftalonitrilo (8)

Com o tiofeno **5** sintetizado de maneira eficiente, prosseguiu-se com os primeiros testes de reações de *Diels-Alder* entre **5** e o fumaronitrilo (**6**), realizado em tubo selado para permitir eventuais aquecimentos acima do ponto de ebulição do tolueno (ESQUEMA 47). Após vários testes realizados (TABELA 3) não foi observada nenhuma formação de aduto, recuperando-se apenas os materiais de partida.⁷²

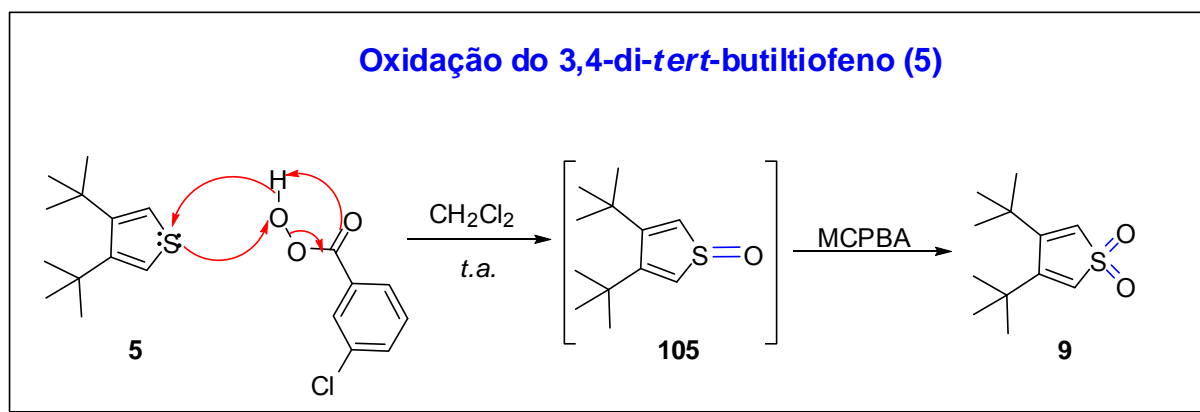


ESQUEMA 47: Cicloadição entre composto **5** e o fumaronitrilo (**6**).

TABELA 3: Testes reacionais de **5** com fumaronitrilo (**6**).

Entrada	Concentração de 5 (mM)	eq. 6	T(°C)	t (h)	Aduto de <i>Diels-Alder</i> 7 ou 8 (%)
1	51	10	<i>t.a</i>	2	---
2	51	20	140	2	---
3	51	20	150	2	---
4	51	20	160	12	---
5	51	20	180	6,5	---

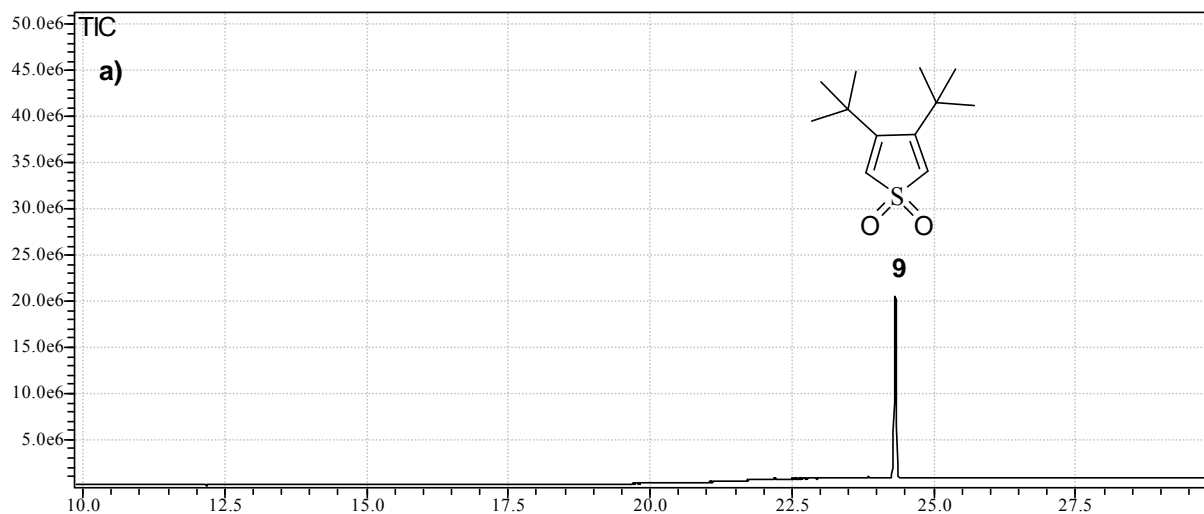
Como já há precedentes na literatura de baixa reatividade de tiofenos enquanto dienos para reações de *Diels-Alder*,⁷³ resolveu-se transformar o composto **5** na sulfona **9** (ESQUEMA 48). Derivados do tipo dieno-sulfonas possuem reatividades bem superiores aos tiofenos análogos. A preparação do composto **9** foi realizada utilizando-se ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (MCPBA) em diclorometano à temperatura ambiente.



ESQUEMA 48: Oxidação do tiofeno **5** com MCPBA.

O composto **9** foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se hexano: acetato de etila (8,5:1,5) e obtido com 76% de rendimento. A estrutura **9** foi confirmada CG/MS, RMN de ^1H e infravermelho (FIGURA 15).

24h de reação



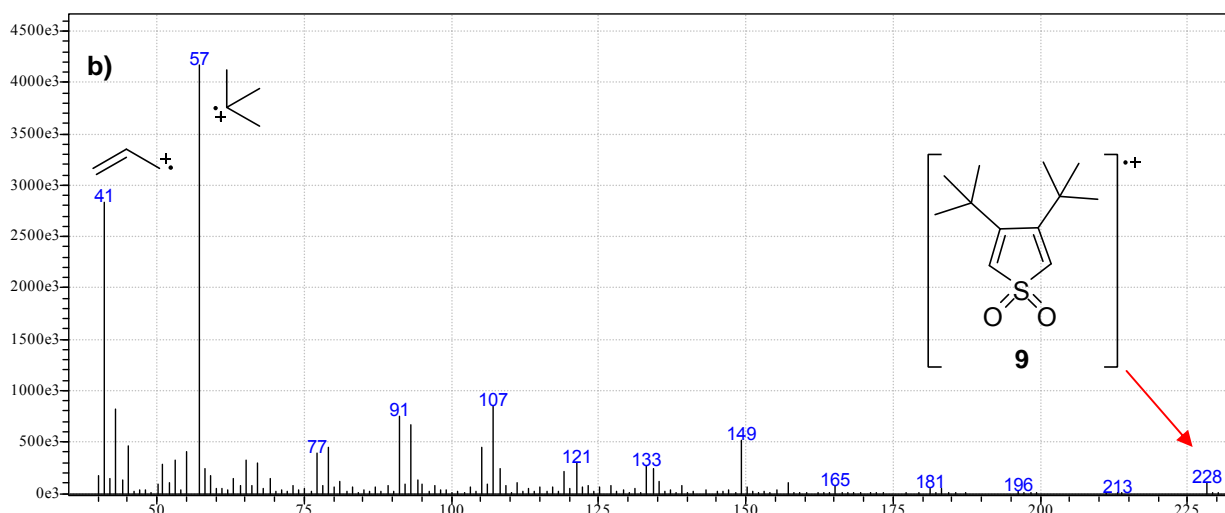
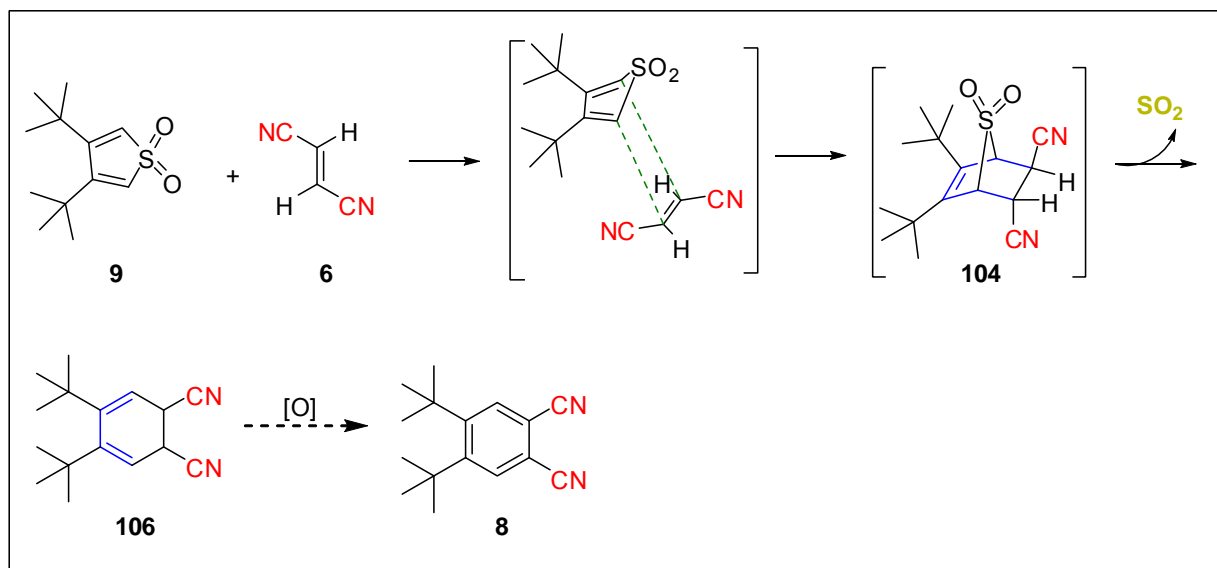


FIGURA 15: **a)** Cromatograma do composto **9** (condições descritas na parte experimental); **b)** espectro de massas de **9** obtido do composto eluído em 22,3 min.

Iniciaram-se assim os testes racionais da reação de *Diels-Alder* entre a sulfona **9** e o fumaronitrilo (**6**) (ESQUEMA 49).



ESQUEMA 49: Reação da sulfona **9** com fumaronitrilo (**6**) e extrusão de SO_2

Primeiramente, foi realizado um teste utilizando-se excesso do dienófilo **6** (10 equivalentes) em tolueno sob refluxo, porém, nestas condições o consumo do material de partida **9** mostrou-se bastante lento (após 14h), contudo, com indícios de formação de algum produto. Então, optou-se pela realização dessa reação em tubo

selado, realizando-se gradiente de temperatura (refluxo até 210°C), entretanto, o consumo do material de partida permaneceu relativamente lento. Dessa forma, optou-se pela alteração de tolueno para *orto*-diclorobenzeno como solvente, no qual, devido ao seu maior ponto de ebulição, é possível chegar a temperaturas mais elevadas em tubo selado (com segurança). Em *orto*-diclorobenzeno, ao final de 17h, todo material de partida **9** havia sido consumido. Então, o solvente foi removido sob vácuo e o produto majoritário foi isolado por cromatografia em coluna tendo como eluente hexano: acetato de etila (8,5:1,5). Análises de CG/MS (FIGURA 16) da mistura reacional e de RMN de ¹H (FIGURA 17) confirmaram a presença do intermediário **106** (ESQUEMA 50), porém, indicando a presença de impurezas (fumaronitrilo (**6**) remanescente além de outros subprodutos).

24h em tolueno + 17h em *orto*-diclorobenzeno

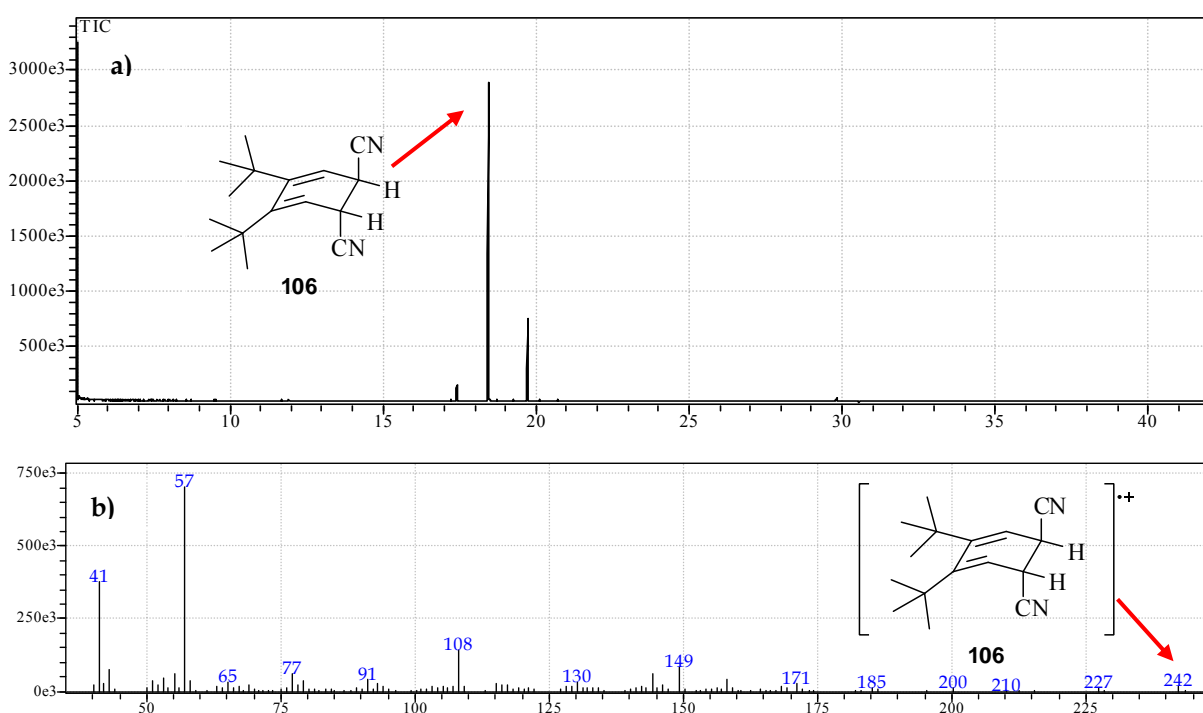


FIGURA 16: **a)** Cromatograma do intermediário **106** (condições descritas na parte experimental). **b)** espectro de massas do intermediário **106** obtido do composto eluído em 18,4 min.

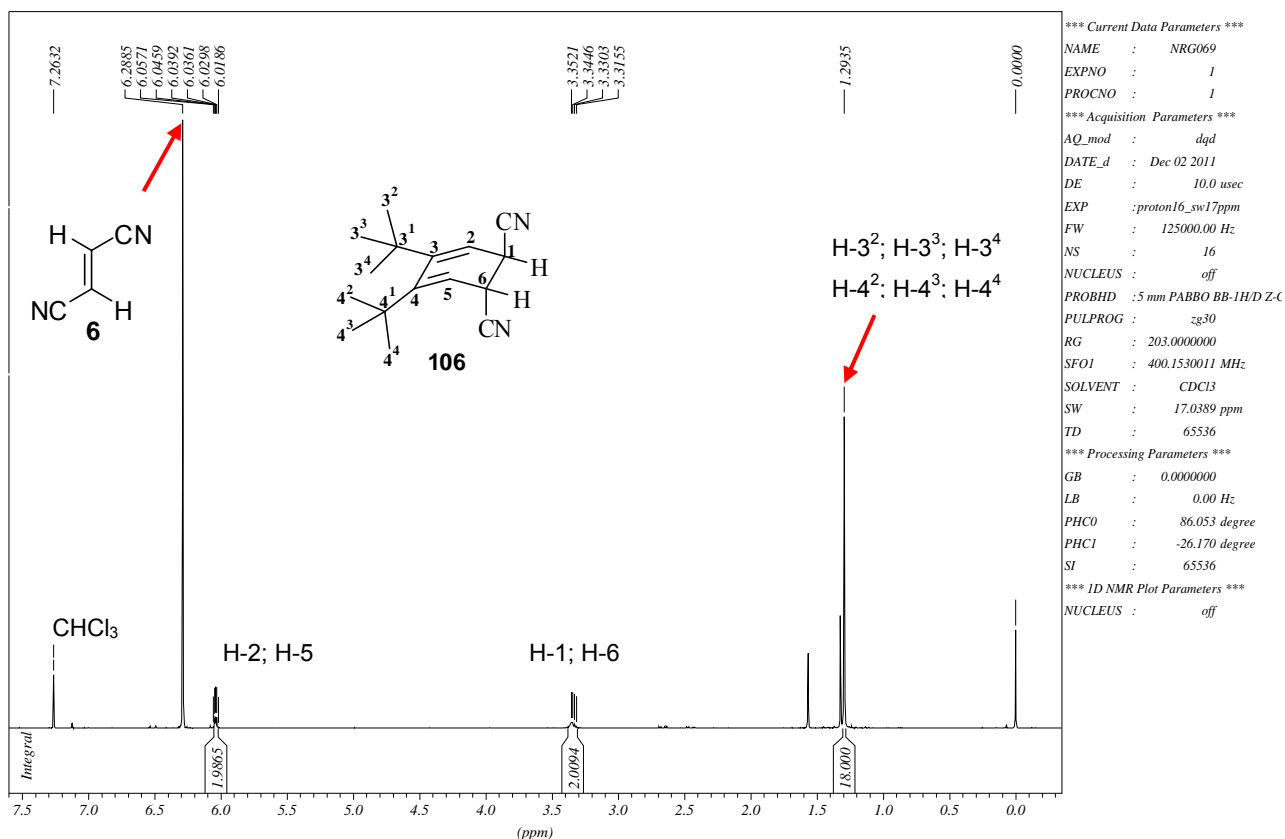
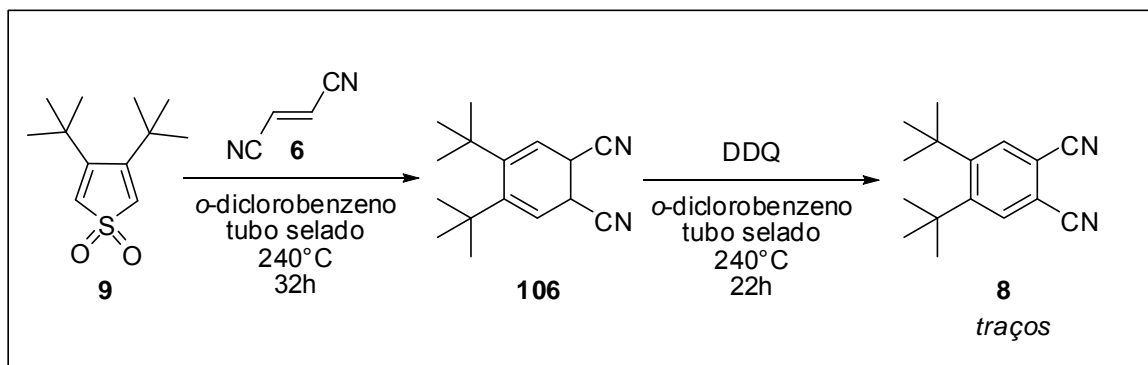


FIGURA 17: Espectro de RMN de ^1H do intermediário **106**.

Uma vez que a utilização de altas temperaturas em *orto*-diclorobenzeno e ar não havia permitido a oxidação “*one-pot*” de **106**, foi necessária a adição de um oxidante para que, após a formação do intermediário **106**, ocorresse a oxidação que levaria ao composto **8**, sendo escolhido o DDQ (ESQUEMA 50).



ESQUEMA 50: Reação entre **6** e **9** em *o*-diclorobenzeno com adição de DDQ após 32h de reação.

Entretanto, mesmo após 22h de aquecimento com a presença de DDQ, o intermediário **106** não foi completamente oxidado em **8**, como pode ser observado pelo cromatograma e espectro de massas abaixo (FIGURA 18).

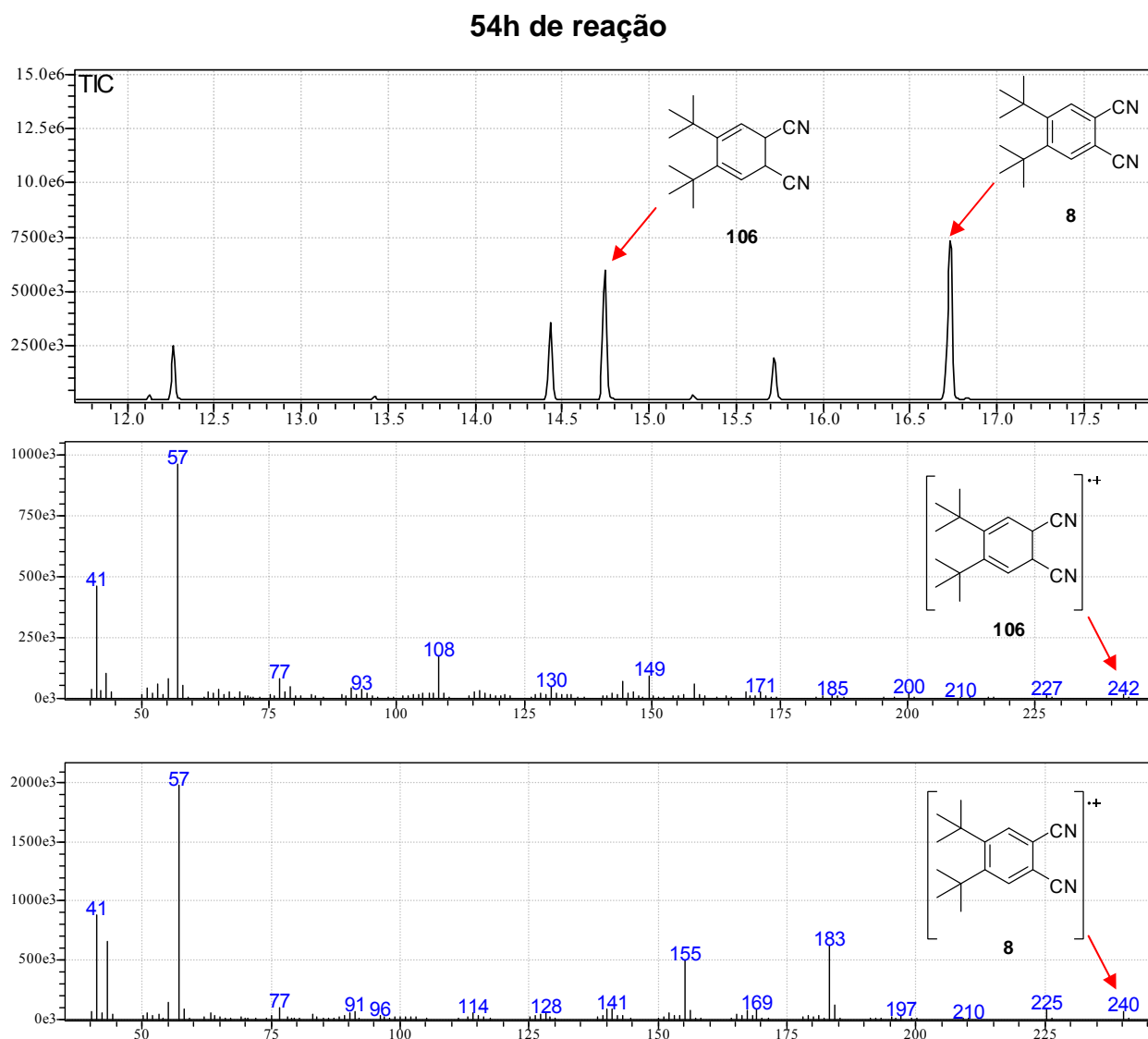
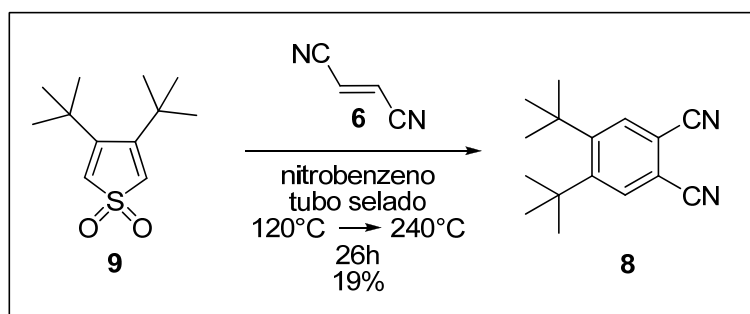


FIGURA 18: **a)** Cromatograma da reação entre **6** e **9** em *o*-diclorobenzeno e DDQ após 22h de sua adição (condições descritas na parte experimental **b)** espectro de massas do intermediário **106** (14,7 min.) e do ftalonitrilo **8** (16,7 min.).

Tendo em vista que o método acima testado não forneceu os resultados esperados, uma nova abordagem, onde ocorresse uma oxidação “one-pot” do intermediário **106**, poderia contornar os problemas de formação de

subprodutos e de apenas traços do ftalonitrilo **8**. Para tanto, optou-se pela utilização do nitrobenzeno, um solvente com conhecido poder oxidante.

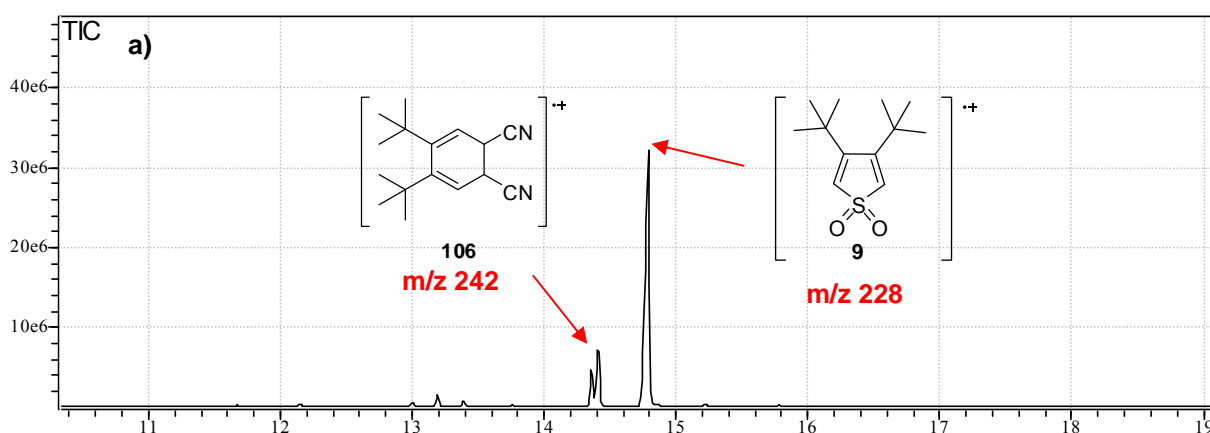
Os testes foram iniciados formando uma mistura reacional entre a sulfona **9**, 15 equivalentes de **6** e nitrobenzeno. Realizou-se gradiente de temperatura, de 120°C → 240°C, sendo a temperatura aumentada de maneira adequada frente ao progresso da reação (ESQUEMA 51). Esta reação foi acompanhada periodicamente por CG/MS (FIGURA 19).



ESQUEMA 51: Teste reacional entre **6** e **9** em nitrobenzeno.

Nestas condições, observou-se a formação do intermediário **106** a 145°C (cromatograma – FIGURA 19a) o qual foi completamente consumido a 240°C (cromatograma – FIGURA 19b). O intermediário **106** foi completamente convertido em **8** após 6h adicionais de reação a 240°C, sendo também observado a formação de alguns subprodutos (FIGURA 19b).

2h de reação



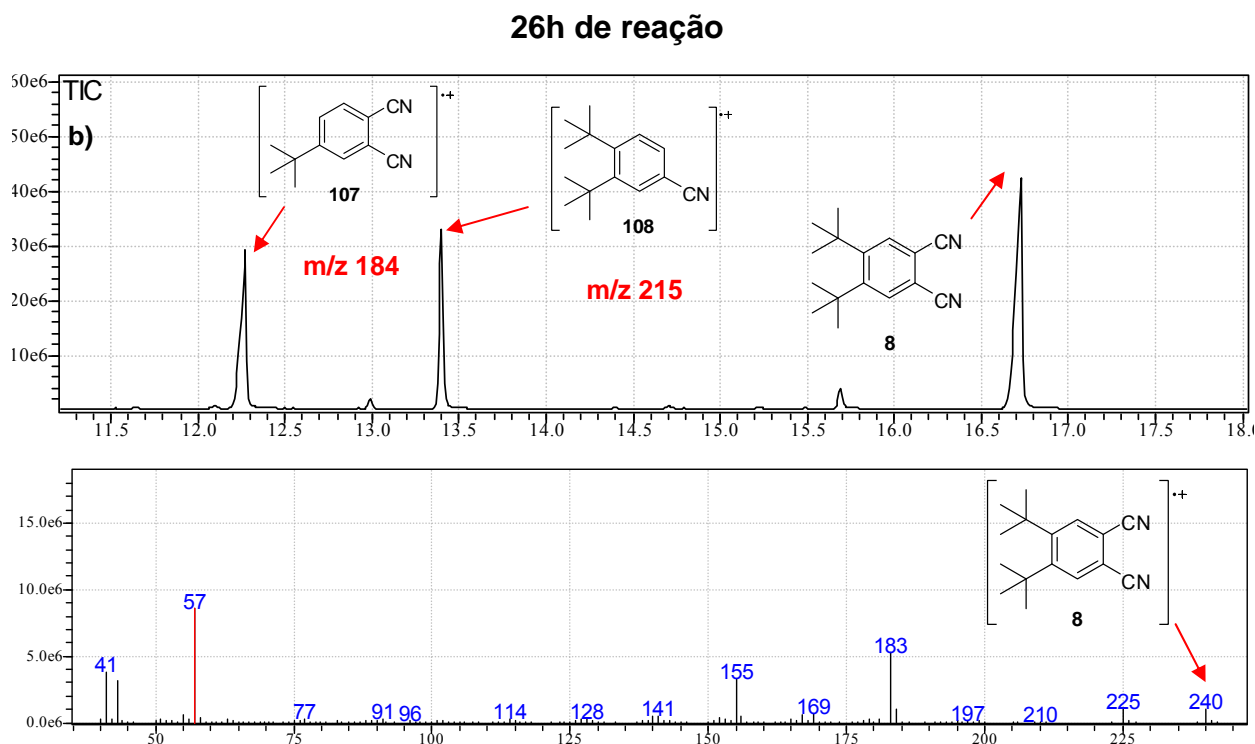
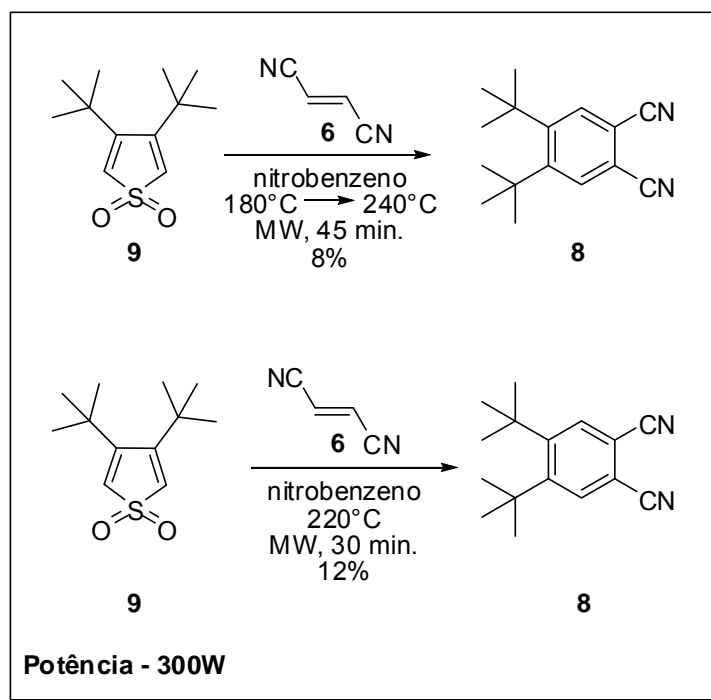


FIGURA 19: **a)** Cromatograma do meio reacional entre **6** e **8** (m/z 228 - eluído em 14,8 min.) em nitrobenzeno após 2h de reação a 145°C – início da formação de **106** (m/z 242 - eluído em 14,5 min). **b)** cromatograma do meio reacional após termino do consumo do intermediário **106**. Formação de **8**.

Ao final de 26h a reação foi interrompida, extraída e a mistura reacional purificada por cromatografia em coluna com sílica flash, utilizando gradiente de hexano (remoção de nitrobenzeno) e hexano: acetato de etila (8,5:1,5).

Como pode ser verificado pelos testes discutidos acima, temperaturas abaixo de 200°C estavam fornecendo baixas reatividades (reação lenta) e os longos períodos reacionais em temperaturas acima de 200°C estavam fornecendo muitos subprodutos e o ftalonitrilo **8** em baixo rendimento (5-19%), portanto optou-se pela realização das reações em um aparelho micro-ondas, onde a possibilidade de um aquecimento mais eficiente e a utilização de um menor tempo de reação poderia fornecer resultados melhores. Os testes estão resumidos no ESQUEMA 52.

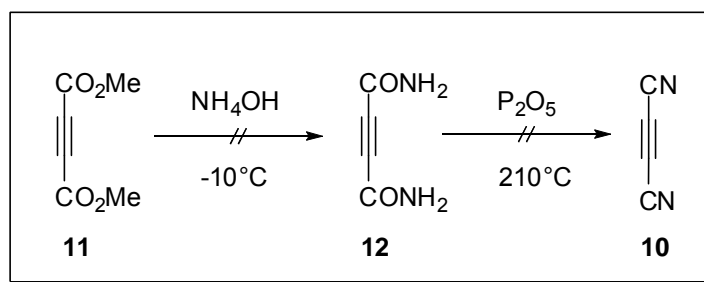


ESQUEMA 52: Testes de reação de *Diels-Alder* entre **6** e **9** em aparelho de micro-ondas – potência 300 W.

De acordo com os resultados obtidos nesse teste, chegou-se a conclusão que a alta temperatura aplicada para esta reação e a utilização de nitrobenzeno como solvente/oxidante estava sendo drástica e, com isso, fornecendo baixos rendimentos. Portanto, entendemos ser necessária a mudança de estratégia para se chegar em **8**.

Outra alternativa sintética para se realizar a reação “*one-pot*” da sulfona **9** gerando o ftalonitrilo **8**, seria a utilização do dicianoacetileno (**10**), um dienófilo muito reativo que, segundo a literatura, sofre cicloadições até com benzeno como dieno.⁷⁴ Portanto, esforços foram investidos na síntese desse dienófilo, segundo procedimentos disponíveis na literatura.⁷⁵

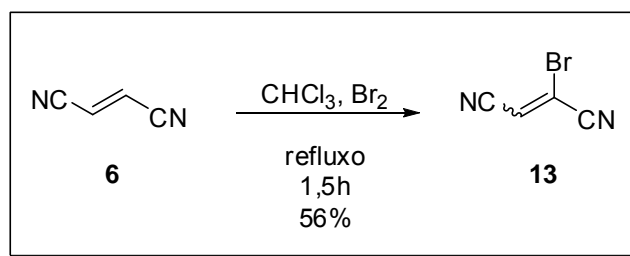
Neste procedimento,⁷⁵ está descrita uma adição lenta de DMAD (**11**) em uma solução concentrada de hidróxido de amônio a baixa temperatura (-10°C) ficando sob agitação nessa temperatura por 2h (ESQUEMA 53).

ESQUEMA 53: Síntese do dicianoacetileno (**10**).

Ao iniciar a adição do DMAD (**11**), foi observada a formação de um precipitado branco. O mesmo foi isolado e prosseguimos com a desidratação, utilizando P_2O_5 em meio de sílica flash e aquecimento sob vácuo (utilizou-se um sistema de destilação horizontal - *Kugelrohr*). Entretanto, foi observada apenas a degradação de todo o material orgânico não sendo possível isolar nenhum produto.

A literatura descreve que a inserção de halogênios em dienófilos altera a reatividade frente reações de cicloadições havendo exemplos de cicloadições entre uma mistura *E/Z* 1,2-dicianoetenos clorados análogos e dienos do tipo ciclopentadieno e *Z*-butadienos (ESQUEMA 30, ESQUEMA 32 e ESQUEMA 37).^{57,63,66} Essas dinitrilas cloradas não são comerciais e suas sínteses envolvem borbulhamento de gás cloro em uma solução contendo succinonitrila.^{57,63,66} Em paralelo foi encontrado um procedimento,⁷⁶ onde a síntese do *Z*-bromofumaronitrilo (**13**) encontrava-se descrita. Uma vez que a síntese de **13** não envolvia reagentes no estado gasoso, optou-se pela utilização deste procedimento. Destacamos que o bromofumaronitrilo (**13**) foi proposto não apenas em função da melhor reatividade deste quando comparado ao fumaronitrilo (**6**), mas também pelo fato de que o intermediário gerado pela reação de *Diels-Alder* entre **9** e **13** poderia sofrer extrusão de SO_2 e ter HBr eliminado num único “*pot*” rendendo o produto desejado **8** e evitando as condições drásticas de oxidação.

Assim, o composto **13** foi sintetizado pela adição lenta de bromo líquido, em uma solução do fumaronitrilo (**6**) em clorofórmio e refluxo por 1,5h (ESQUEMA 54).

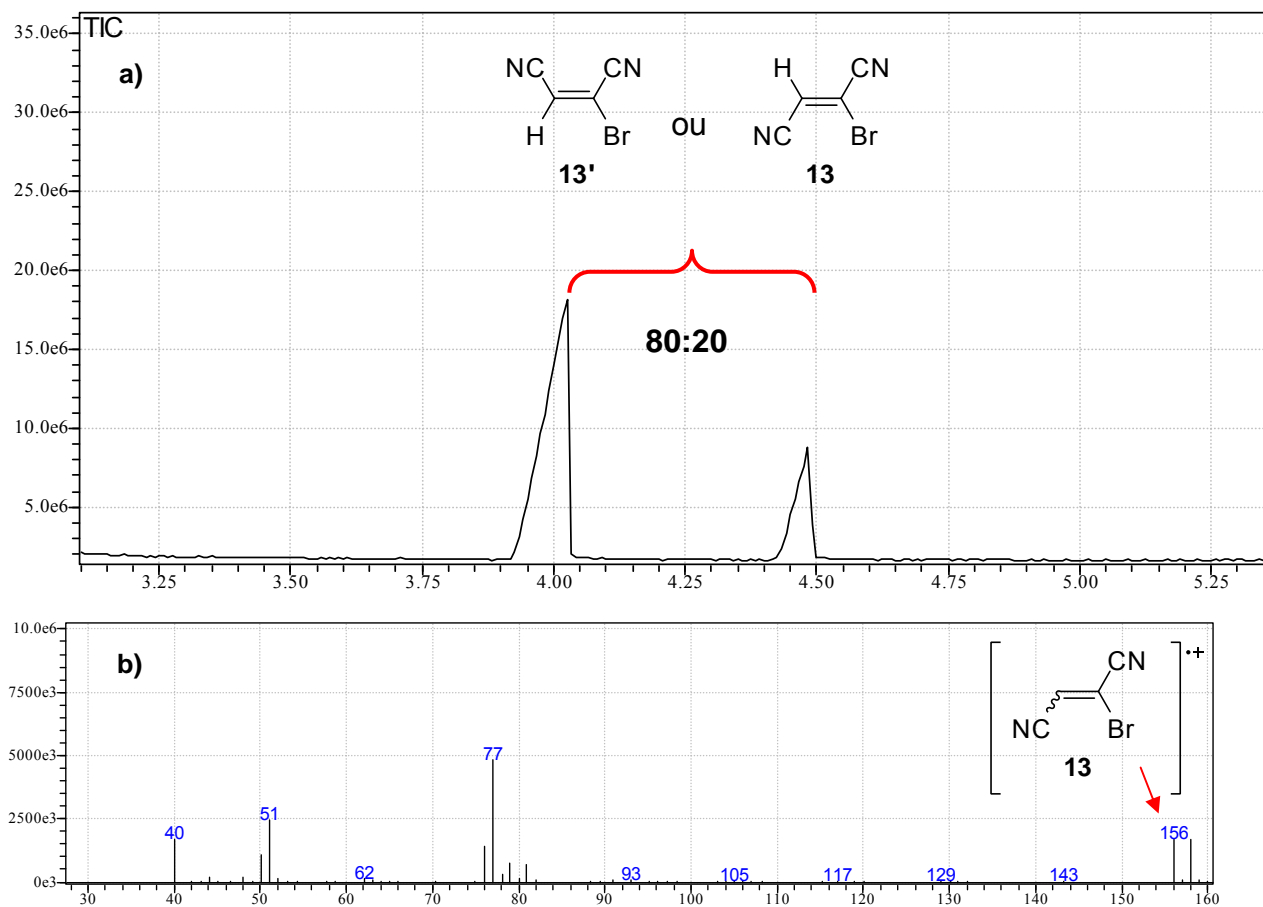


ESQUEMA 54: Síntese do 2-bromofumaronitrilo (**13**).

Ao término, o solvente foi removido sob vácuo, e o composto purificado por destilação horizontal (*Kugelrohr*) recolhendo-se a fração entre 70-100°C, um óleo de coloração laranja. Com a destilação remove-se resíduos de HBr e subprodutos formados.

A análise por CG/MS do produto reacional indicou a presença de uma mistura *E/Z* de bromofumaronitrilos (FIGURA 20).

1,5h de reação



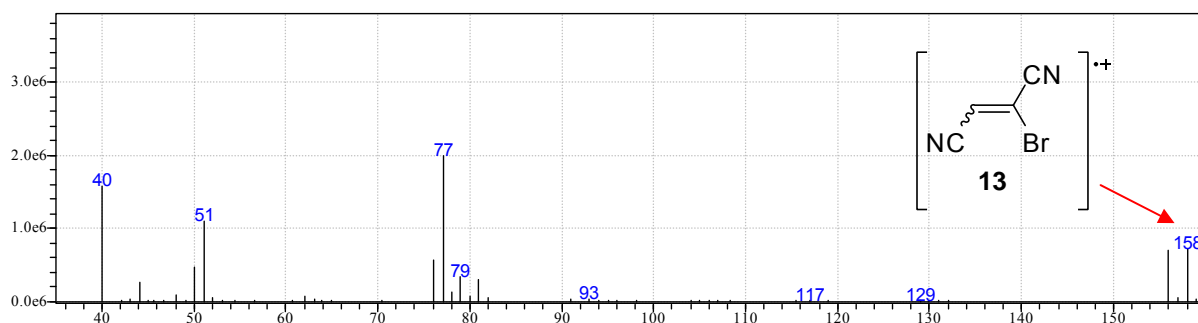
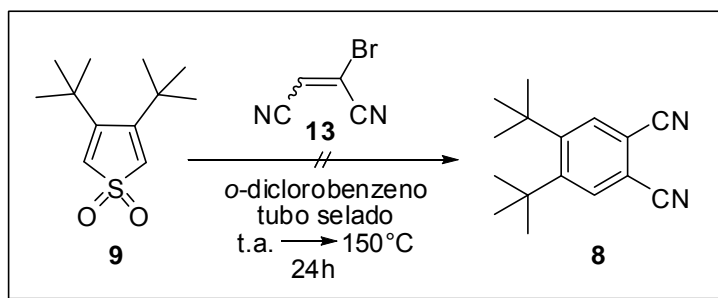


FIGURA 20: **a)** Cromatograma do bromofumaronitrilo (**13**) (condições descritas na parte experimental). **b)** espectro de massas do composto **13** eluído em 4,0 e 4,5 min.

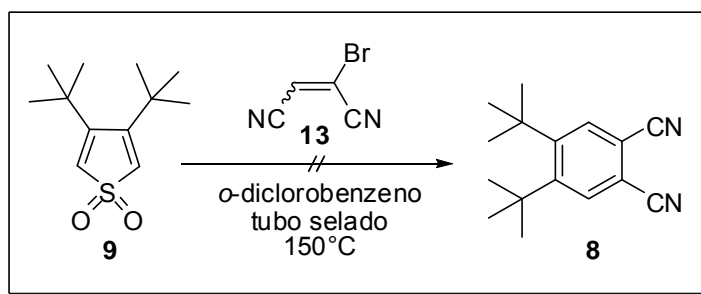
Uma análise de RMN de ^1H também indicou a ocorrência de mistura *E/Z*, o que não representa nenhum problema para os propósitos da reação de *Diels-Alder* desejada.

Desta forma, iniciaram-se os testes para reações de cicloadição entre o composto **13** e a sulfona **9**. Baseando-se no fato de que a inserção do bromo no fumaronitrilo (**6**) poderia provocar um aumento na reatividade deste composto como dienófilo, o primeiro teste foi realizado em condições brandas, tendo *ortho*-diclorobenzeno como solvente, 10 equivalentes do composto **13** e utilizando-se temperatura ambiente (ESQUEMA 55).



ESQUEMA 55: Teste entre **9** e **13** em *o*-diclorobenzeno, aplicando-se gradiente de temperatura.

O monitoramento ao longo do período reacional foi feito por TLC, e esta não indicou formação de produto **8**. Outro teste realizado foi aquecimento utilizando este mesmo solvente, destilado e desoxigenado, para com isso remover possíveis interferentes do meio reacional (ESQUEMA 56).

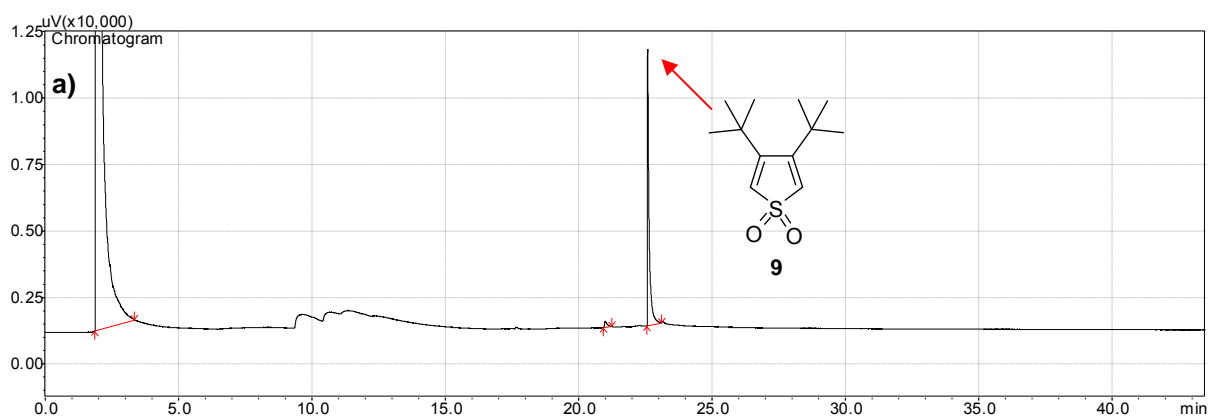


ESQUEMA 56: Reação entre **9** e **13** em *o*-diclorobenzeno destilado e desoxigenado.

Nestas condições não foi observado o consumo de **9**. Alguns outros testes reacionais foram realizados sem sucesso. Apenas começamos a observar a degradação de **13** quando do aquecimento prolongado. Com o intuito de evitar a degradação de **13**, optou-se pela realização da reação sem solvente (10 equivalentes do dienófilo **13**), uma vez que já é conhecido que certas reações de *Diels-Alder* a presença de solventes não é necessária ou mesmo prejudica a reação.⁷²

A reação foi monitorada por TLC e CG, verificando-se que a 150°C houve o início do consumo do material de partida **9**, tendo sido completado seu consumo a 180°C (1h) (FIGURA 21).

1h de reação a 120°C



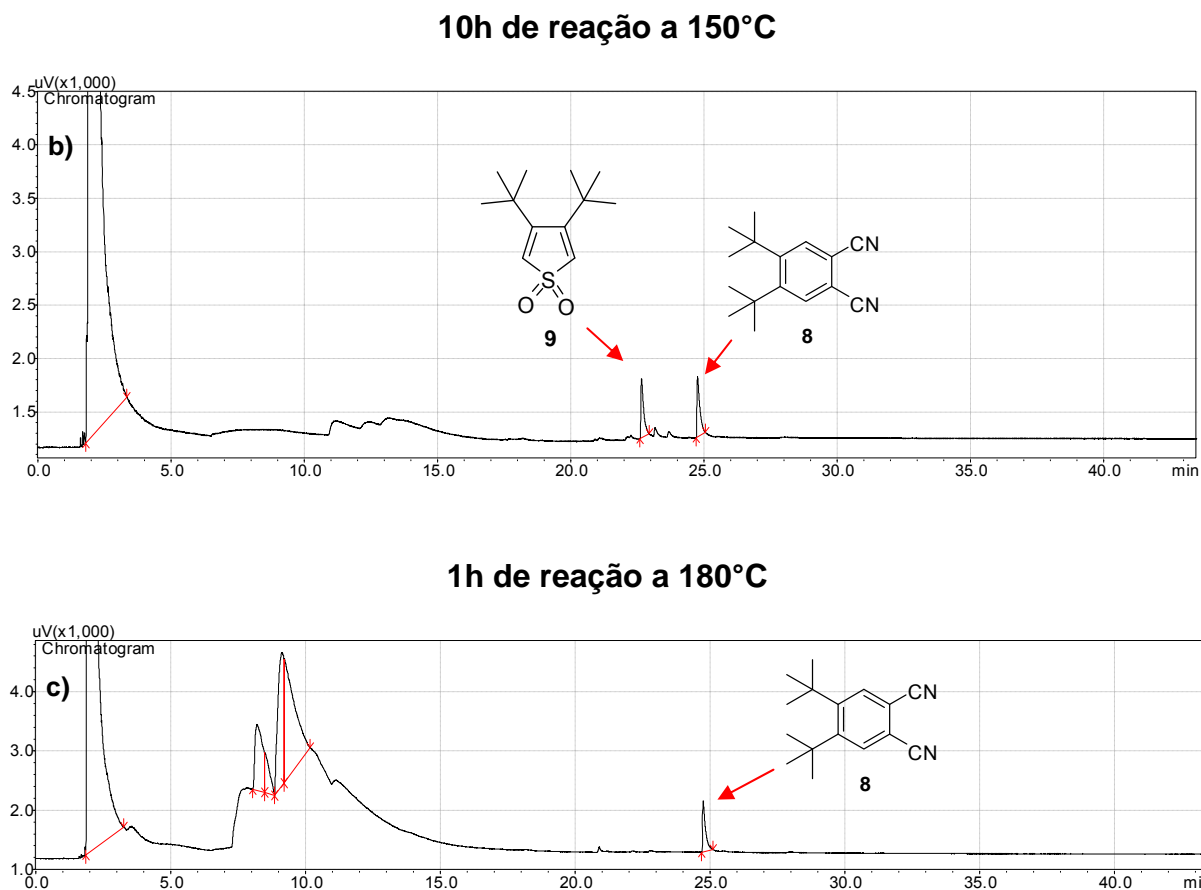
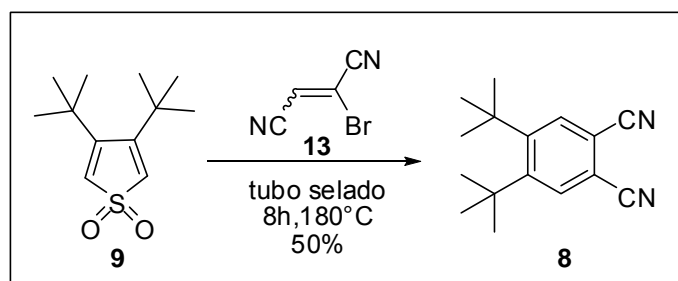
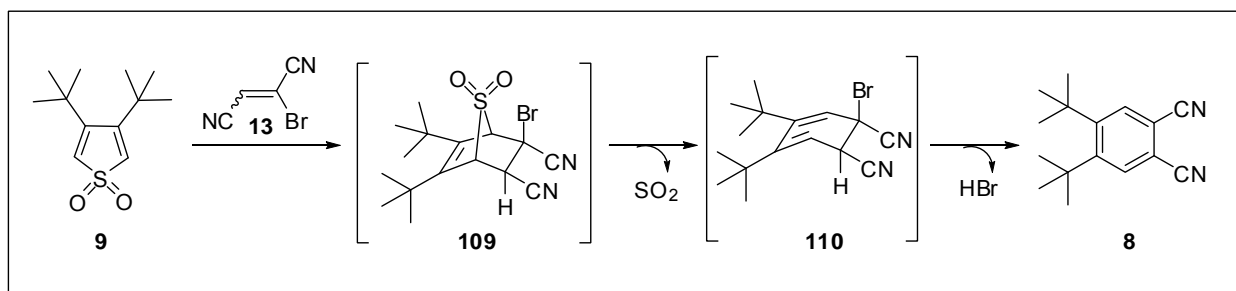


FIGURA 21: Cromatogramas do meio reacional entre **9** e **13**. **a)** 1h de reação a 120°C. **b)** 10h de reação a 150°C – início do consumo do material de partida. **c)** 1h de reação a 180°C. Composto **9** eluído em 23 min. e composto **8** eluído em 25 min.

Tendo estabelecido a melhor temperatura para realização da reação conseguiu-se estabelecer uma condição ótima (ESQUEMA 57) e o produto **8** foi isolado com 50% de rendimento através de uma reação “one pot” de 3 etapas (ESQUEMA 58).



ESQUEMA 57: Condições otimizadas para formação do ftalonitrilo **8**.



ESQUEMA 58: Reação “one-pot” para formação do composto **8**.

O composto **8** foi completamente caracterizado RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT-135, *g*-HMBC, HRMS (ESI-TOF) (seção de espectros), inclusive por difração de raio-X (FIGURA 22).

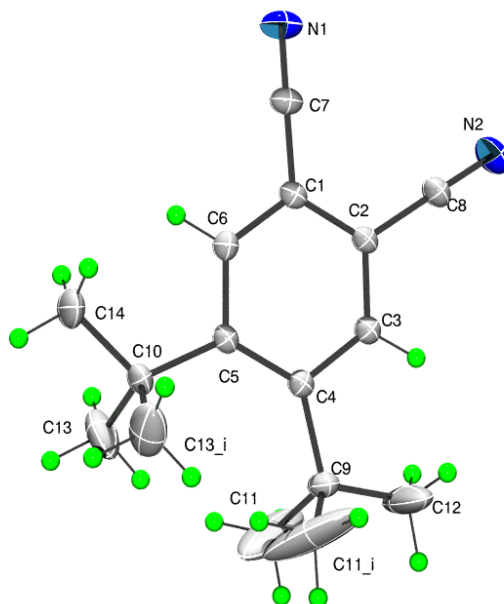
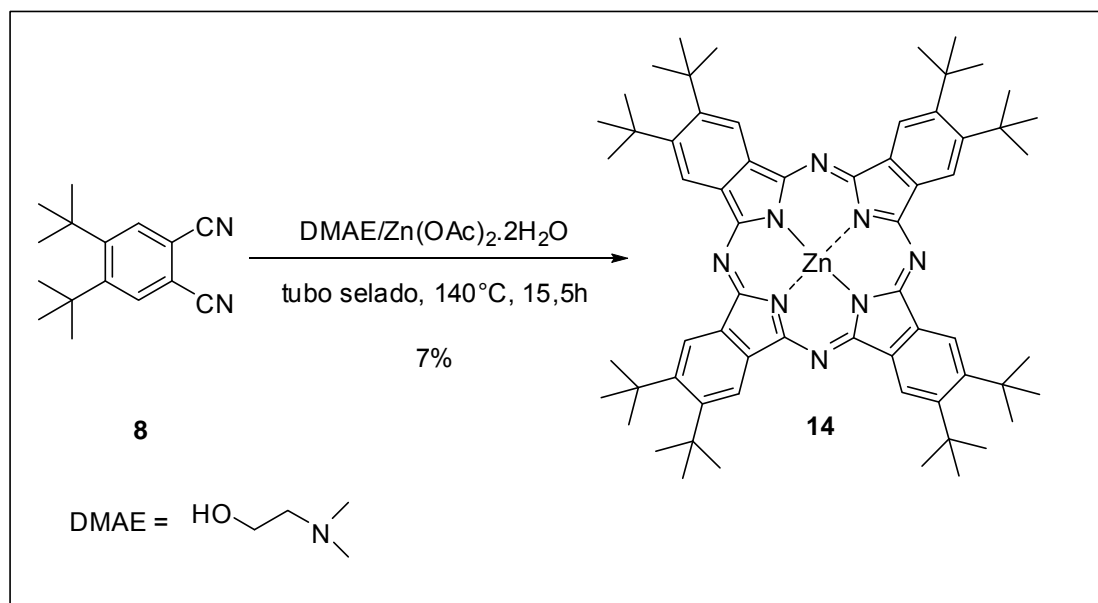


FIGURA 22: Estrutura molecular do composto **8** obtido por difração de raio-X.

Portanto, estabelecidas as condições em que **8** foi obtido com rendimento global de 22%, iniciaram-se os testes de formação da ftalocianina **14** desejada.

4.3 - Abordagens para síntese da [2,3,9,10,16,17,23,24-octa-*tert*-butilftalocianinato]zinco(II) (14)

Os testes de ciclotetramerização foram iniciados fazendo reagir uma solução do ftalonitrilo **8** em DMAE/ $Zn(OAc)_2$, um procedimento já utilizado pelo grupo, e que havia se demonstrado eficiente (ESQUEMA 59).^{9,15,77}



ESQUEMA 59: Teste reacional ftalocianina **14** utilizando DMAE.

Contudo, apesar do monitoramento por espectroscopia na região do UV-Vis e a TLC confirmarem a formação de uma ftalocianina (FIGURA 23), o meio reacional não havia adquirido coloração verde (característico de condições de tetramerização), mas sim um coloração escura, comum quando da formação de subprodutos poliméricos de ftalocianinas.

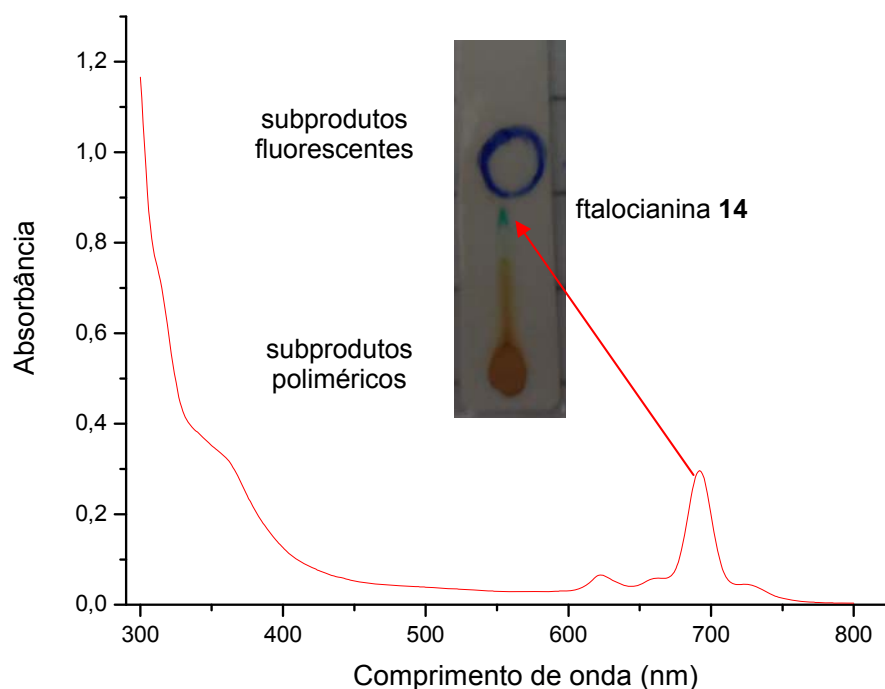
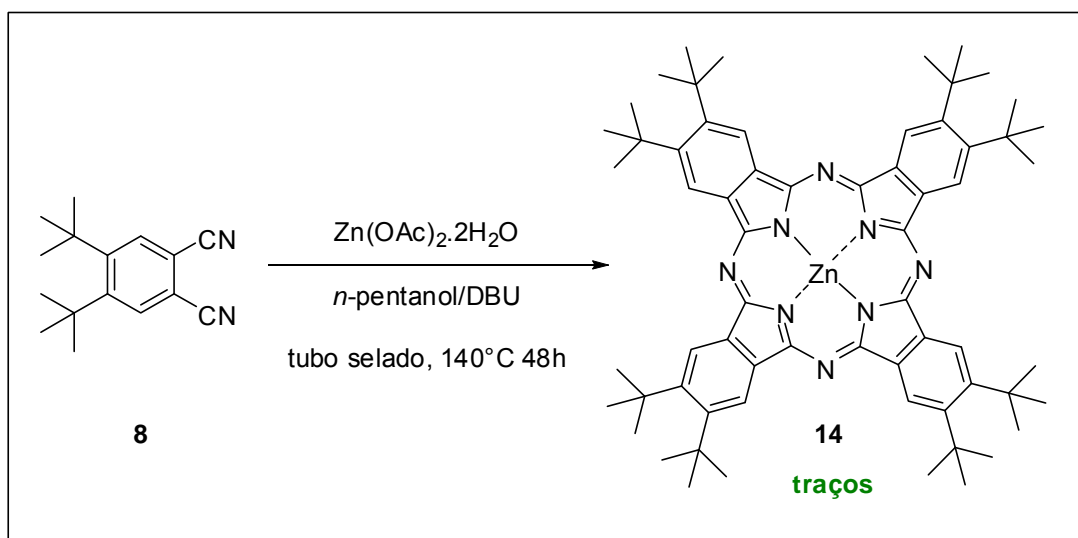


FIGURA 23: Espectro da região do visível do meio reacional para formação da ftalocianina **14** (em CH_2Cl_2) e TLC.

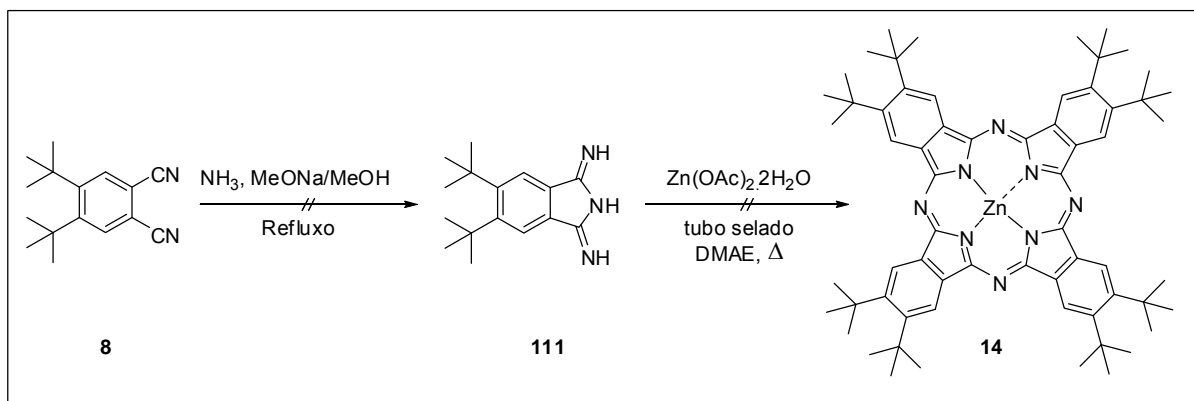
Como mencionado anteriormente, a formação de compostos ftalocianínicos pode ser influenciada pelo tipo de álcool/alcóxido utilizado. Portanto, outra abordagem sintética foi testada, envolvendo o aquecimento de uma solução do ftalonitrilo **8** em *n*-pentanol ($\text{pK}_a = 21$) com quantidade catalítica de DBU ($\text{pK}_a = 12$) (base que permite a formação do alcóxido de *n*-pentanol) e $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como fonte de metal coordenante para tetramerização (ESQUEMA 60).

De maneira semelhante ao método anterior, a reação foi monitorada por UV-Vis e TLC e, novamente, houve formação de subprodutos poliméricos e de traços de ftalocianina.

ESQUEMA 60: Teste reacional para formação de **14** utilizando *n*-pentanol/DBU.

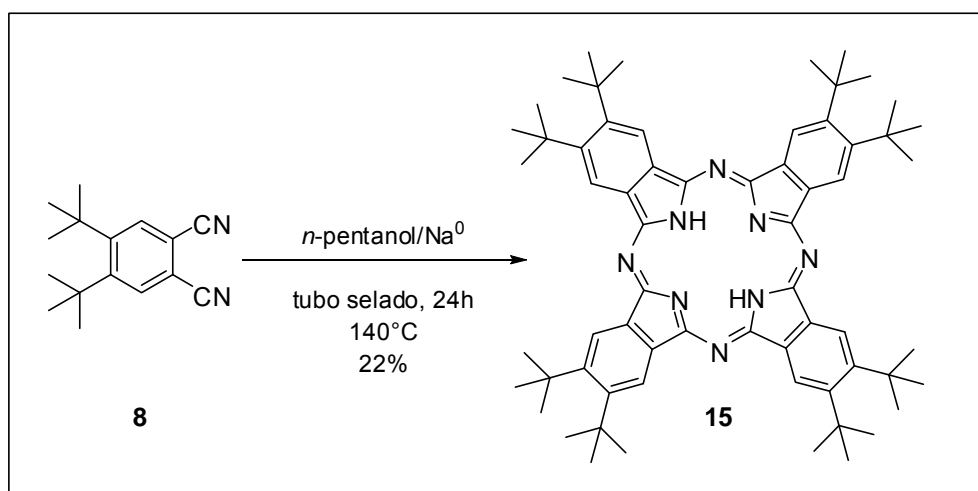
Como descrito anteriormente, precursores do tipo isoindóis são conhecidos por serem mais reativos frente a reações de ciclotetramerização, quando comparados com seus respectivos ftalonitrilos, sendo uma estratégia utilizada quando estes apresentam baixa reatividade.²⁵ Assim, resolvemos investir nesta metodologia.

Para tanto, tentou-se reproduzir exatamente como descrito na literatura, fazendo borbulhar amônia anidra em uma solução de NaOMe/MeOH contendo o ftalonitrilo **8**, seguido de refluxo (ESQUEMA 61).^{25,26} O metanol foi evaporado e o intermediário reativo **111** colocado para reagir nas condições de tetramerização, entretanto, a ftalocianina **14** não foi obtida.



ESQUEMA 61: Formação do derivado de isoindol **111** a partir do ftalonitrilo **8**.

Frente aos resultados obtidos pelas metodologias testadas, optou-se por seguir outros procedimentos, geralmente utilizado para síntese de ftalocianinas sem metal coordenante (“base livre”). O método consiste em adicionar o ftalonitrilo em uma solução previamente formada de *n*-pentanol anidro e seu respectivo alcóxido de sódio (ESQUEMA 62).⁷⁸



ESQUEMA 62: Síntese da ftalocianina **15** em *n*-pentanol/ Na^0 .

Neste método, aproximadamente 40 min. após a adição do ftalonitrilo **8** e aquecimento (140°C), a solução adquiriu coloração verde intensa, característica de um composto ftalocianínico. O espectro de UV-Vis confirmou a formação de **15** (FIGURA 24).

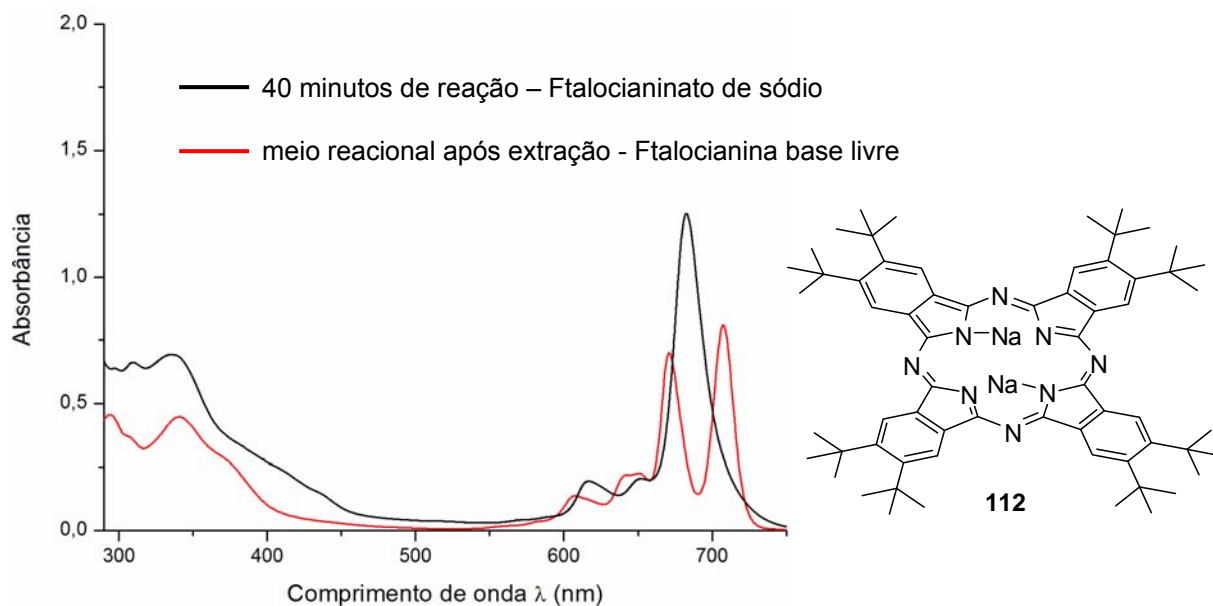


FIGURA 24: Espectro na região do visível em EtOAc do meio reacional de **8** em *n*-pentanol/Na⁰ e logo após extração.

Como pode ser observado, o espectro é característico de uma ftalocianina contendo metal (FIGURA 5), o que pode ser justificado por uma fraca coordenação com os íons sódio do meio reacional, sendo que ao ser extraído, a água remove os íons sódio coordenantes e o espectro apresentado passa a ser de uma ftalocianina sem metal (FIGURA 24 – curvas em vermelho).

Como esta metodologia se mostrou eficiente para formação da ftalocianina, foram estudadas condições para otimização de sua obtenção, que estão resumidas na TABELA 4. Logo em seguida foi realizada a inserção de zinco como metal coordenante (FIGURA 25 e ESQUEMA 63).⁷⁹

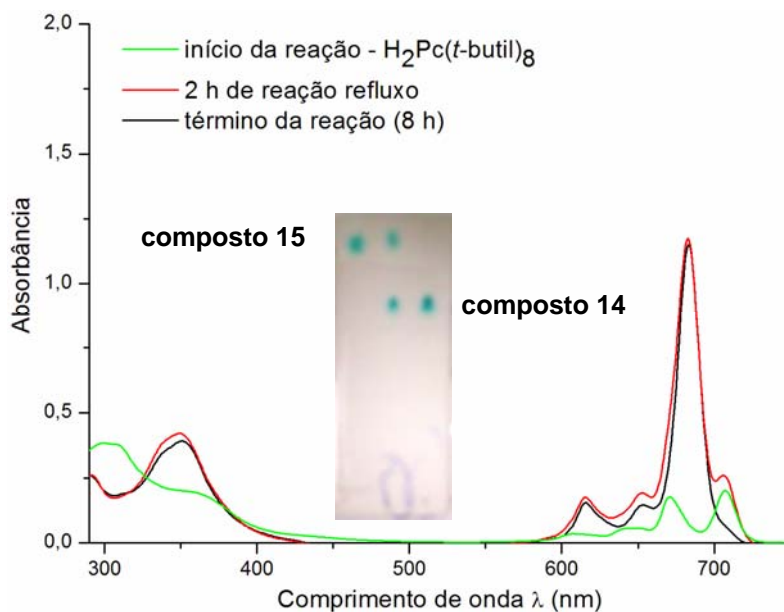
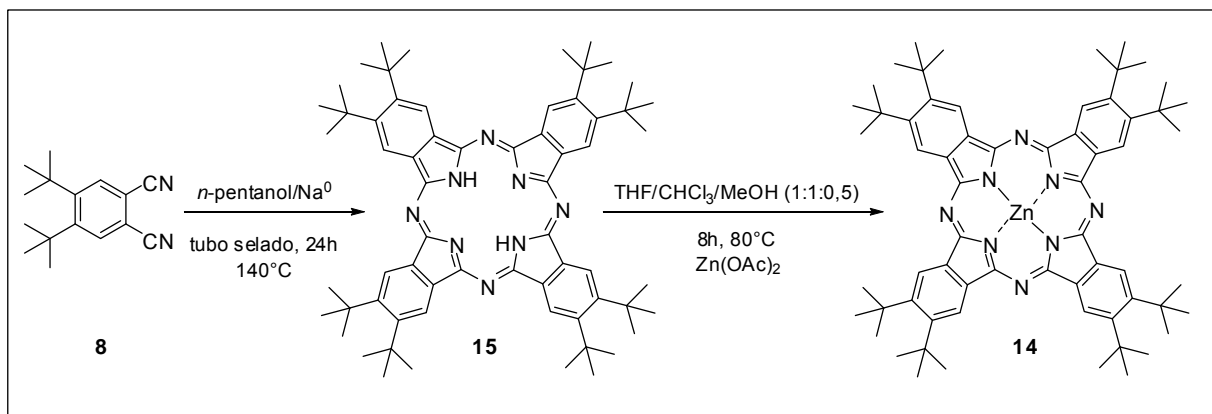


FIGURA 25: Espectro na região do visível da reação de metalação da ftalocianina $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ **15** e TLC do monitoramento da reação – $ZnPc(t\text{-butil})_8$ **14** polaridade maior; composto **15** polaridade menor.



ESQUEMA 63: Condições reacionais otimizadas para obtenção de **14**.

TABELA 4: Condições reacionais testadas para formação de **14** e **15**.

Entrada	[8] (M)	Eq. Zn(OAc) ₂	t (h)	R (%) – (Produto)
1	0,21	---	2	9 (15)
2	0,21	---	24	22 (15)
3	0,21	2	2	7 (14)
4	0,21	10	24	21 (14)
5	0,21	6,5	48	14 (14)

Assim, a ftalocianina **14** foi obtida com sucesso e em rendimentos condizentes com a química destes compostos e com grande parte da literatura para ftalocianinas alquiladas,^{23a,78} sendo completamente caracterizada por RMN de ¹H, ¹³C e por HRMS–MALDI TOF (seção de espectros). Em nossos estudos reunimos quantidades suficientes tanto da ftalocianina **14** quanto **15**, que nos permitiu iniciar os testes fotofísicos e fotoquímicos para avaliar as propriedades destes compostos enquanto fotossensibilizadores.

ESTUDOS FOTOQUÍMICOS E FOTOFÍSICOS

5 - Estudos fotoquímicos e fotofísicos

Nesta seção estão descritos alguns estudos fotoquímicos (fotodegradação, cálculo do coeficiente de extinção molar, cálculo do rendimento quântico de produção de oxigênio singlete e testes de agregação) e estudos fotofísicos (rendimento quântico de fluorescência).

Esses parâmetros são úteis para avaliar as características físico-químicas dos compostos e, com isso inferir sobre a eficiência para sua aplicação em estudos mais avançados, bem como indicar alternativas para potencializar suas propriedades.

5.1 - Cálculo dos coeficientes de extinção molar (ϵ) de **14** e **15**

As primeiras caracterizações realizadas foram a partir dos espectros de UV-Vis, obtendo-se os valores dos coeficientes de extinção molar para as ftalocianinas **14** e **15**, levando em consideração as bandas B e Q (TABELA 5). Para cada valor de épsilon (ϵ), um mínimo de 4 valores de absorbância em diferentes concentrações foram utilizadas.

TABELA 5: Coeficiente de extinção molar para compostos **14** e **15**.

14	λ (nm)	351	616	653	683	
	Log(ϵ)	4,63	4,31	4,27	5,05	
15	λ (nm)	297	345	653	679	714
	Log(ϵ)	4,51	4,75	4,55	4,98	5,00

Para o cálculo do ϵ molar da ftalocianina **14**, o solvente utilizado foi acetato de etila, uma vez que este composto se mostrou sensível a meios ácidos como clorofórmio. No caso do composto **15** o solvente utilizado foi o clorofórmio já que este composto não apresentou problemas de degradação e sua solubilidade é mais acentuada neste solvente.

5.2 - Estudos de agregação

A agregação normalmente é descrita como uma associação coplanar de anéis, progredindo de monômeros para dímeros ou complexos de maior ordem. Este fenômeno no estado sólido é fundamental para determinadas propriedades dos compostos ftalocianínicos, entretanto, em solução, ele atua diminuindo a eficiência do fotossensibilizador para produção de oxigênio singlete (FIGURA 26).^{6,19,20}

Para realização deste experimento, concentrações diferentes dos compostos **14** e **15** foram preparadas e as absorbâncias foram medidas. Para o composto **14** os estudos foram realizados em acetato de etila para o composto **14**, e em CHCl_3 para o composto **15**.

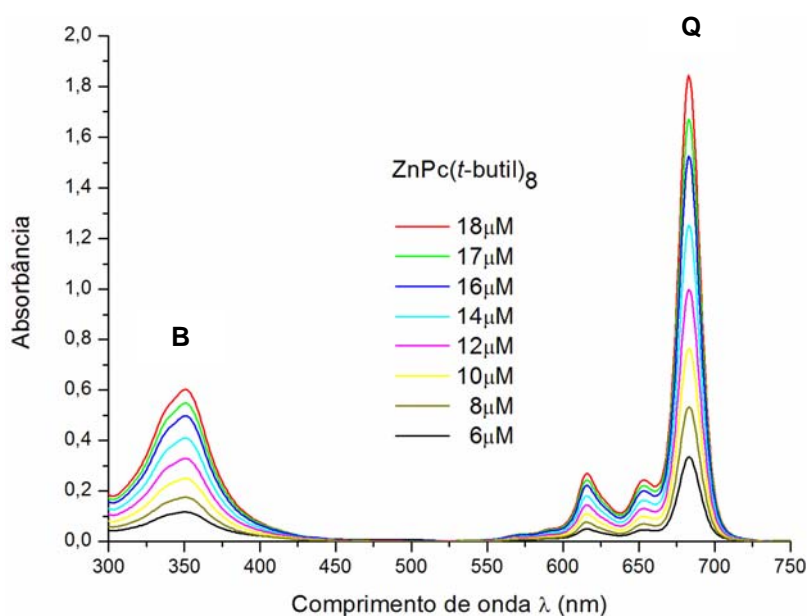


FIGURA 26: Estudo de agregação em EtOAc para ftalocianina ZnPc(*t*-butil)₈ **14**.

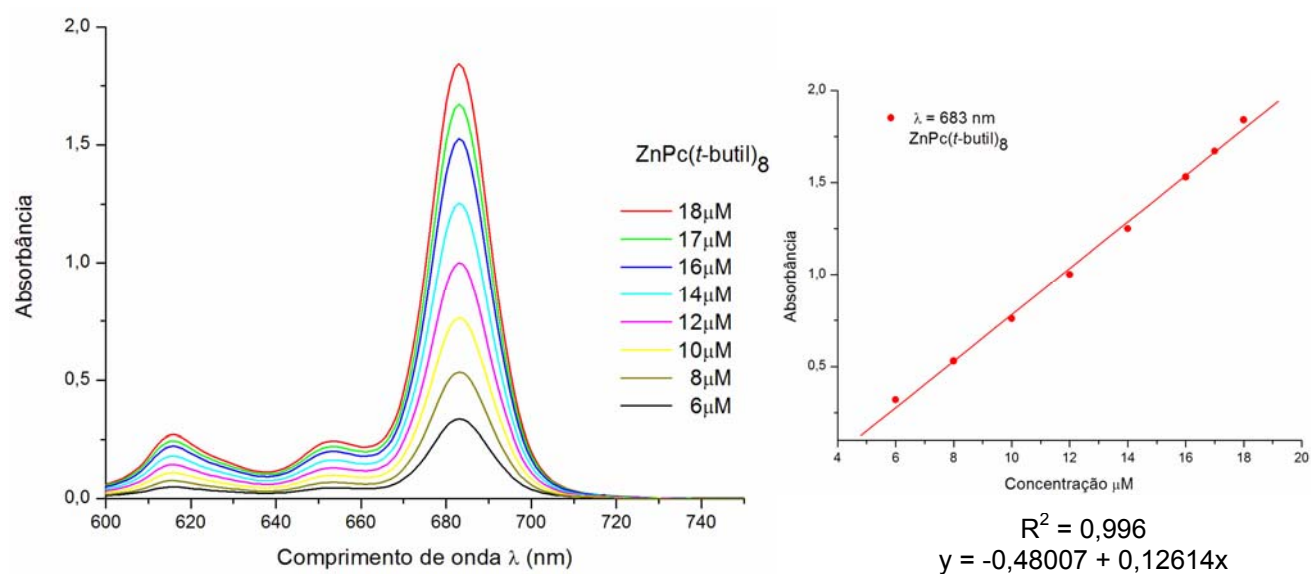


FIGURA 27: Estudo de agregação em EtOAc para ftalocianina ZnPc(*t*-butil)₈ 14 – expansão da região das bandas Q.

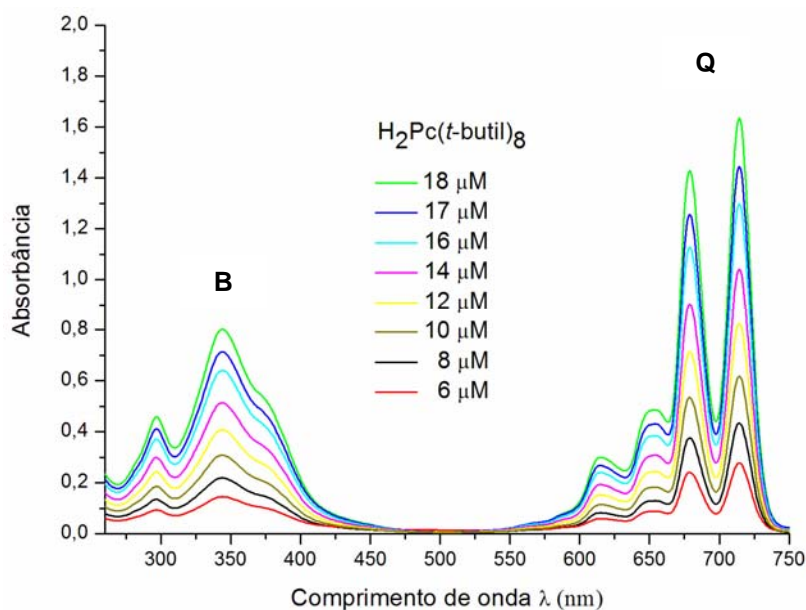


FIGURA 28: Estudo de agregação em CHCl₃ para ftalocianina H₂Pc(*t*-butil)₈ 15.

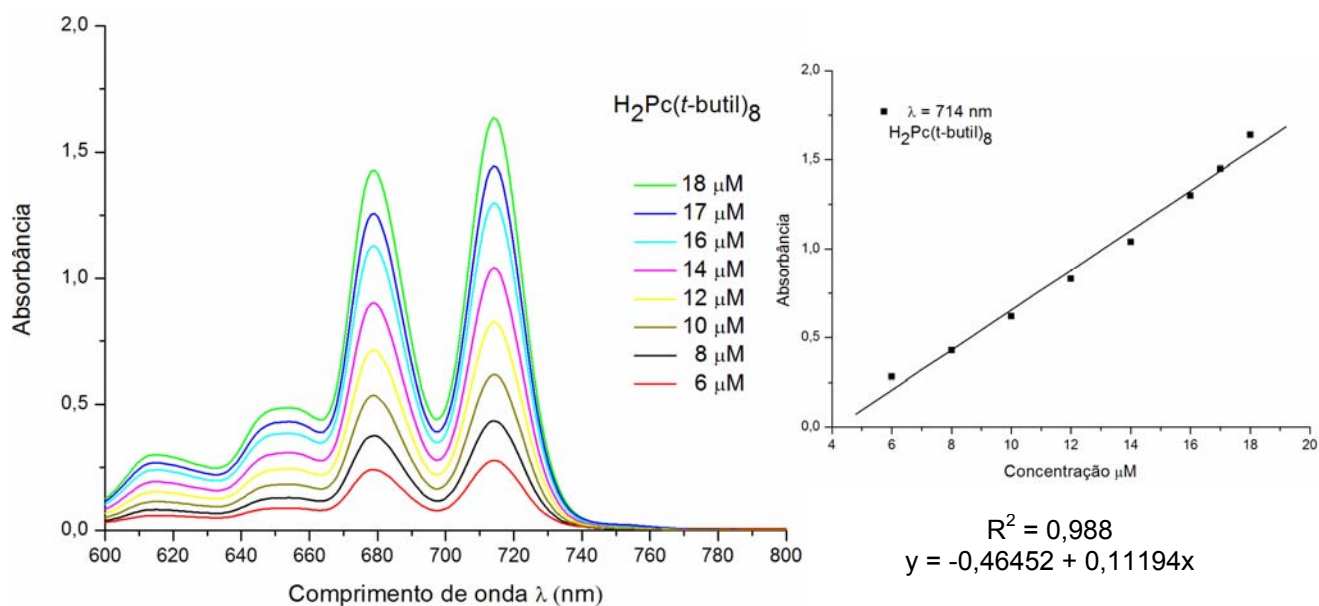


FIGURA 29: Estudo de agregação em CHCl_3 para ftalocianina $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ **15** – expansão da região das bandas Q.

Como pode ser observado pelos espectros da região do visível apresentados nas figuras acima, no intervalo de concentrações em que o experimento foi realizado, pode ser demonstrado que não ocorre agregação para ambas as ftalocianinas, sendo a que ausência desse fenômeno pode ser constatada, pelo fato de não ter ocorrido deslocamentos de bandas do espectro para região de comprimento de onda azul, o que é característico quando ocorre agregação cofacial (tipo H). Também, não há deslocamentos das bandas do espectro para a região do vermelho, característicos quando ocorrem interações entre compostos aromáticos pelas suas extremidades (agregado do tipo J).^{19,20}

Portanto, conclui-se que a inserção de grupos volumosos como *tert*-butil na periferia destes compostos (posições β), foi eficiente para evitar a formação de dímeros, e/ou agregados de maior ordem neste intervalo de concentrações. Destaca-se que estes intervalos de concentração estão dentro daqueles utilizados em tratamentos por PDT.

5.3 - Estudos de fotodegradação (*photobleaching*)

O *photobleaching* consiste na degradação do fotossensibilizador, causada pelo oxigênio no estado singleto; trata-se de uma auto degradação do fotossensibilizador pela ação do oxigênio singleto que ele mesmo produz (FIGURA 30).¹⁹ Caracteriza-se, basicamente pelo decréscimo nas intensidades das bandas B e Q das ftalocianinas sem ocorrer deslocamento de seus máximos ou haver a formação de novas bandas na região do visível (característico de processos que envolvem alguma fototransformação).¹⁹ Portanto, essas medidas podem auxiliar em estudos de estabilidade dos fotossensibilizadores, especialmente os que tem possibilidade de aplicação em fotocatalise.¹⁹

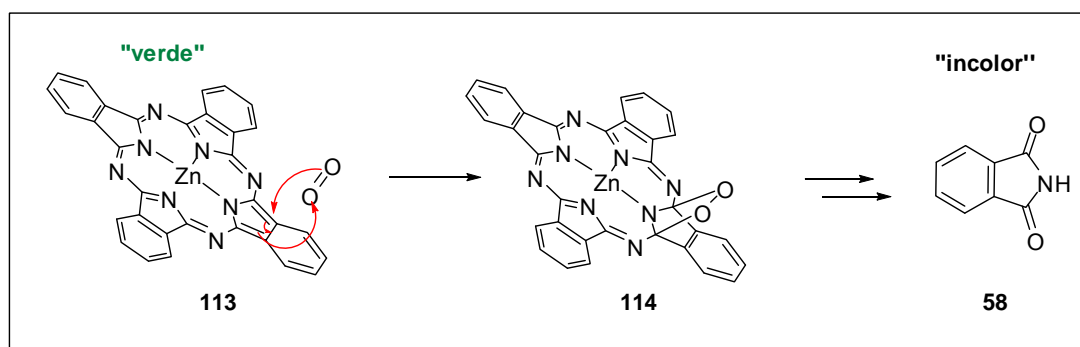


FIGURA 30: Exemplo de reação de fotodegradação em uma ftalocianina causado pelo oxigênio no estado singleto (¹O₂).

Este fenômeno está intrinsecamente relacionado com a estrutura, concentração do fotossensibilizador, natureza do solvente e intensidade da luz.¹⁹ Neste trabalho, o estudo de fotodegradação foi realizado em dois solventes (THF e acetona) para se comparar seu efeito frente à degradação dos fotossensibilizadores sintetizados. Os demais parâmetros foram mantidos constantes para cada caso.

No experimento, uma solução do fotossensibilizador no solvente é preparada de forma que a absorção da banda mais intensa (no caso a banda Q) fique entre 1,0 - 1,5. Com a solução preparada, mede-se a absorbância inicial, e logo em seguida, irradia-se a cubeta de quartzo contendo a solução (*laser* a 661 nm, 50 mW de potência) em intervalos regulares (1 min.), sendo a absorbância medida ao término de cada irradiação. O experimento deve ser realizado em um ambiente

com ausência de fontes externas de luz, e devido ao do *laser*, a utilização de óculos de proteção é necessária.

5.3.1 - Estudo realizado em Acetona

5.3.1.1 - Experimento em acetona para o composto 14

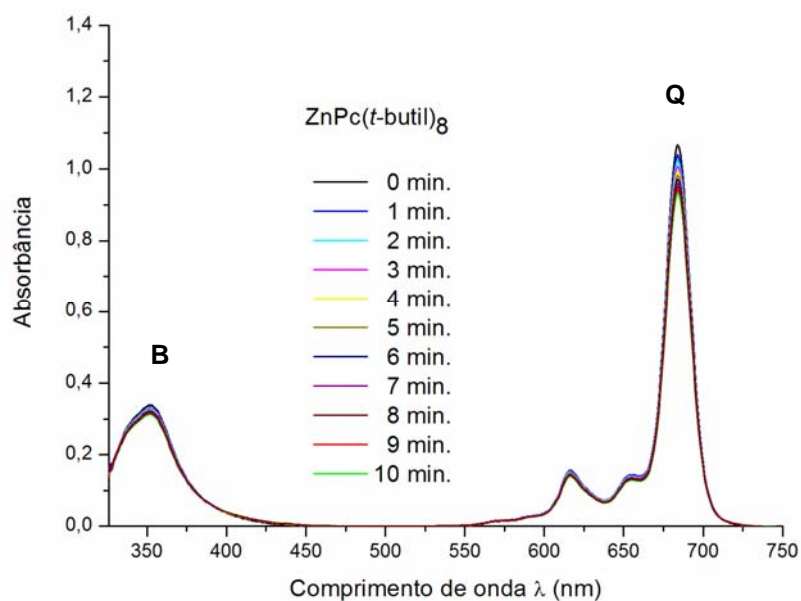


FIGURA 31: Fotodegradação da ftalocianina ZnPc(*t*-butil)₈ **14** causado pelo oxigênio no estado singlete (¹O₂) em acetona.

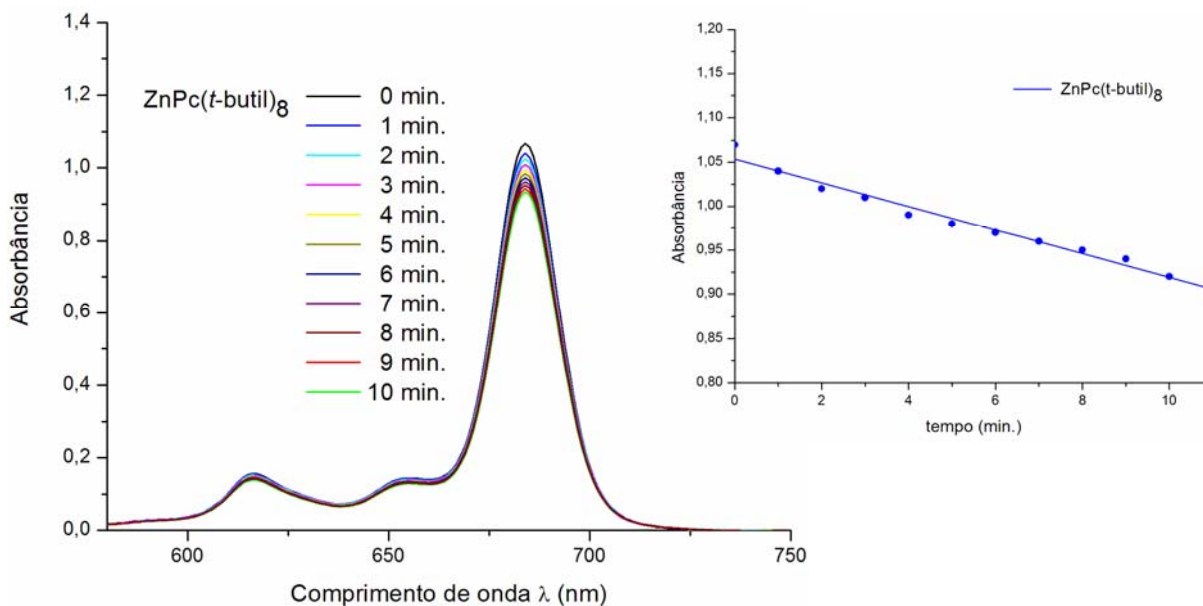


FIGURA 32: Fotodegradação da ftalocianina ZnPc(*t*-butil)₈ **14** causado pelo oxigênio no estado singlete (¹O₂) em acetona – expansão da região das bandas Q.

5.3.1.2 - Experimento em acetona para o composto 15

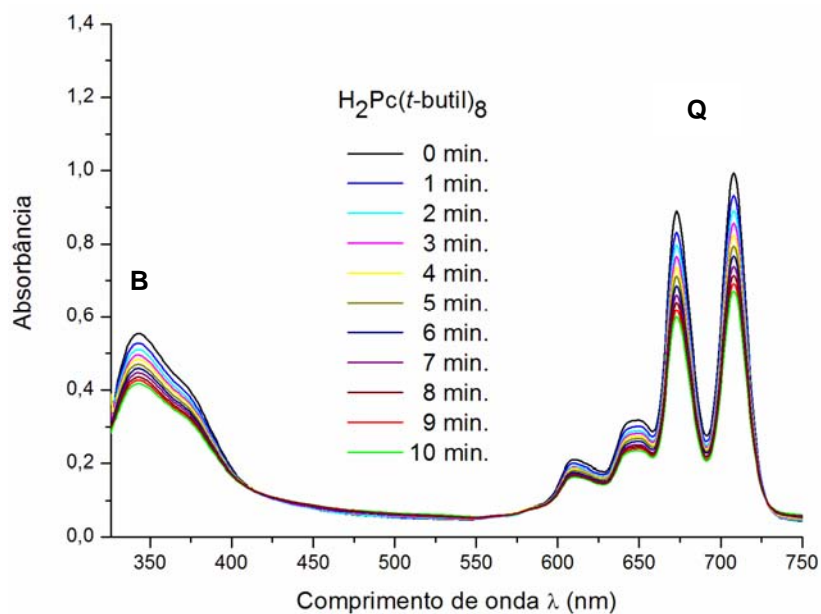


FIGURA 33: Fotodegradação da ftalocianina H₂Pc(*t*-butil)₈ **15** causado pelo oxigênio no estado singlete (¹O₂) em acetona.

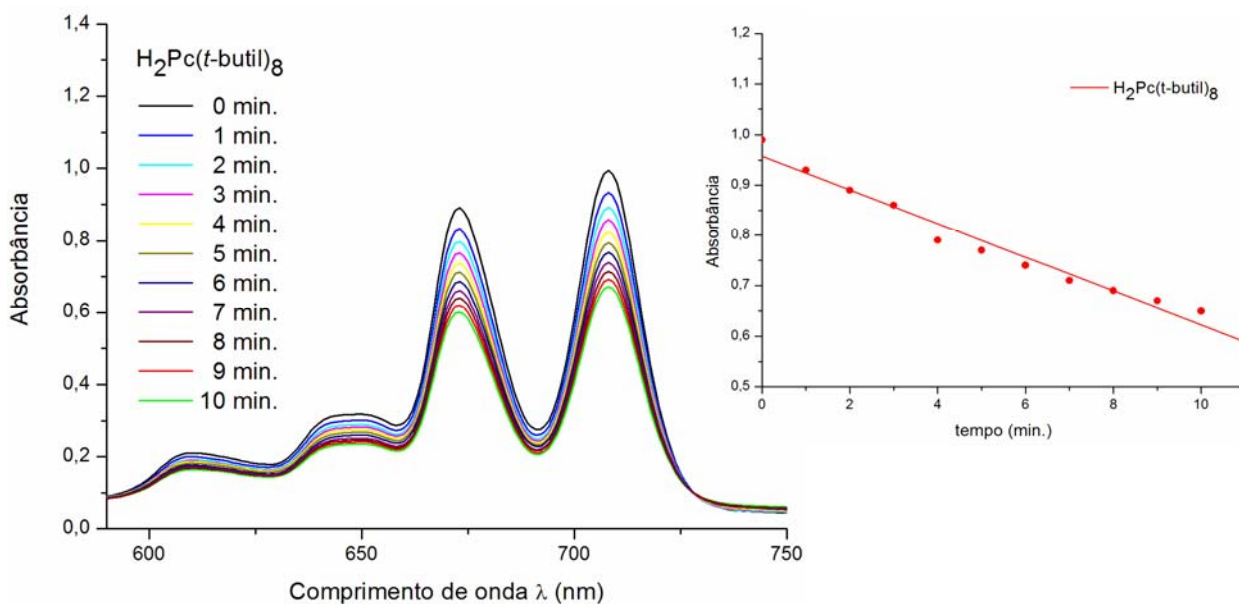


FIGURA 34: Fotodegradação da ftalocianina $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ **15** causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em acetona – expansão da região das bandas Q.

5.3.2 - Estudo realizado em THF

5.3.2.1 - Experimento em THF para o composto **14**

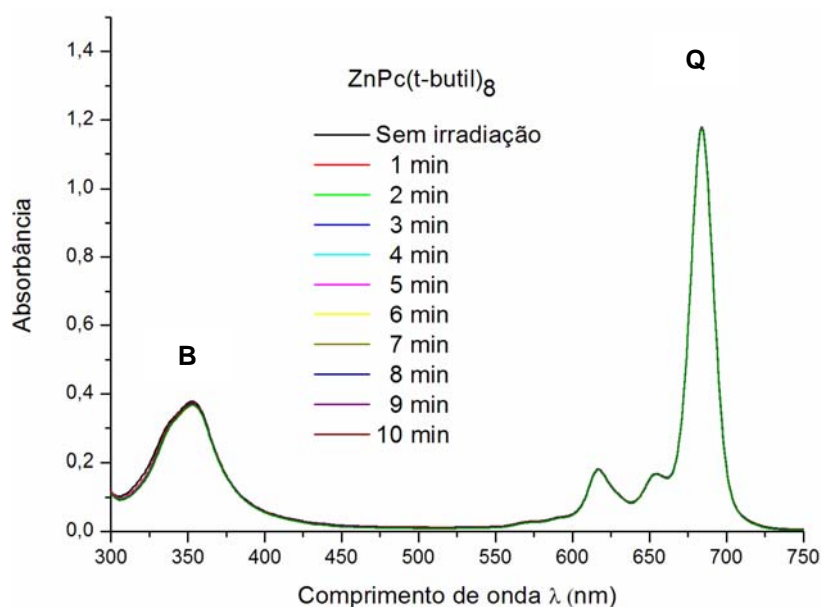


FIGURA 35: Fotodegradação da ftalocianina $ZnPc(t\text{-butil})_8$ **14** causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em THF.

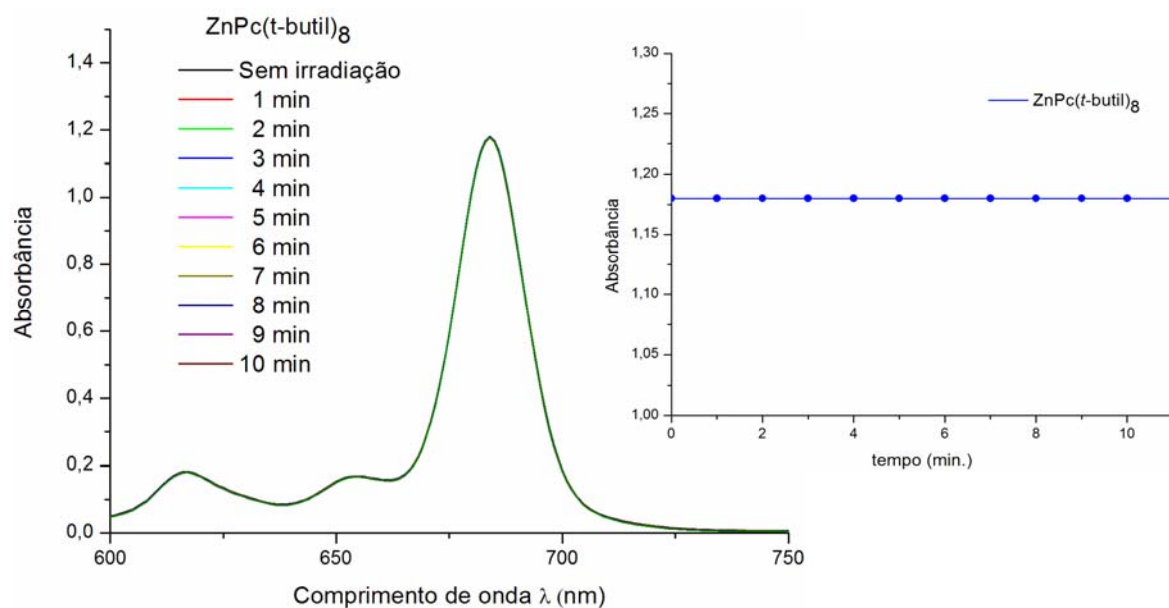


FIGURA 36: Fotodegradação da ftalocianina ZnPc(*t*-butil)₈ **14** causado pelo oxigênio no estado singlete (¹O₂) em THF – expansão da região das bandas Q.

5.3.1.2 - Experimento em THF para o composto 15

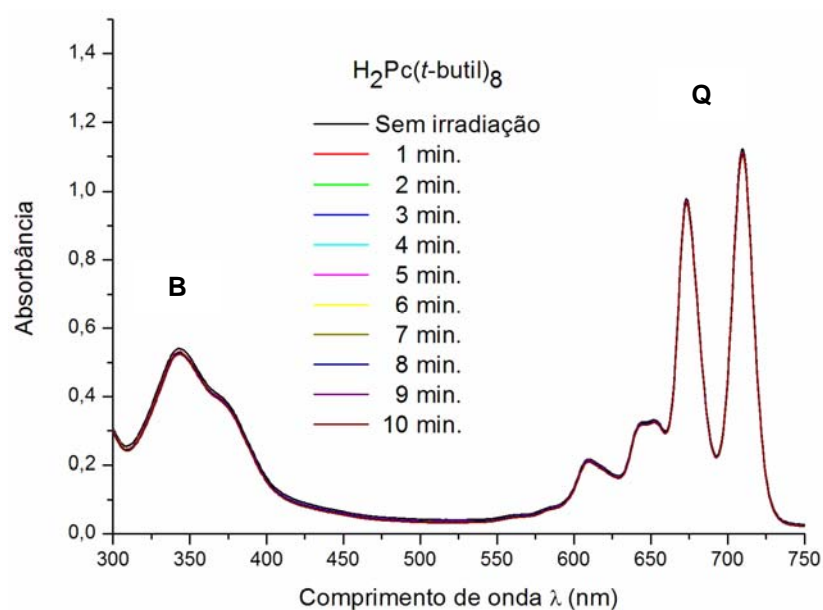


FIGURA 37: Fotodegradação da ftalocianina H₂Pc(*t*-butil)₈ **15** causado pelo oxigênio no estado singlete (¹O₂) em THF.

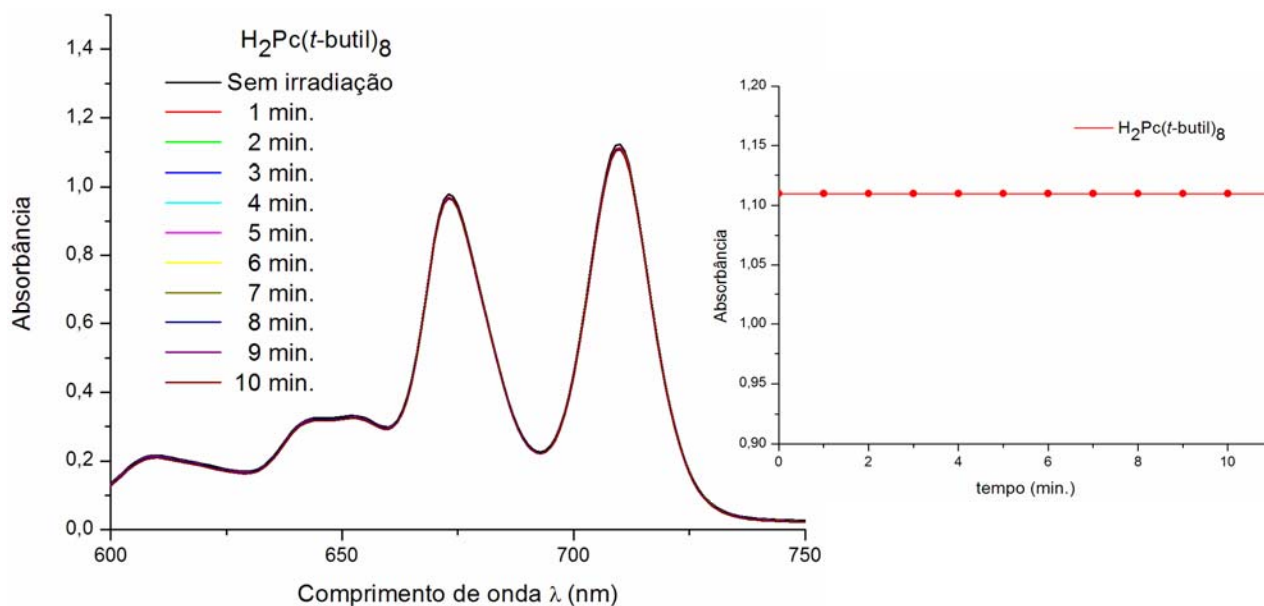


FIGURA 38: Fotodegradação da ftalocianina $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ **15** causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2) em THF – expansão da região das bandas Q.

Como pode ser observado pelas figuras apresentadas acima, o solvente, de fato, possui influência na fotodegradação destes corantes. Quando utilizou-se acetona como solvente, a fotodegradação ocorreu em uma maior taxa, quando comparado com o experimento realizado em THF. Também pode ser verificado que a inserção do metal, formando o complexo de ftalocianina, foi essencial para sua estabilidade frente à fotodegradação em ambos os casos comprovado pelo fato da queda na absorbância da banda Q ser menor. Outro fator a ser destacado nos gráficos acima é que, mesmo com o decréscimo na intensidade das absorbâncias não surgiram outras bandas na faixa de comprimento de onda analisado e, caracterizando a ausência de fototransformações.

Portanto, conclui-se que mesmo ocorrendo fotodegradação em um dos solventes, processo relativamente comum para moléculas em um meio que ocorre formação de oxigênio singlete, elas se mostraram relativamente estáveis em relação as demais reações passíveis de ocorrer para condições fotoquímicas (fototransformações).

5.4 - Cálculo do rendimento quântico de oxigênio singlete (Φ_{Δ})

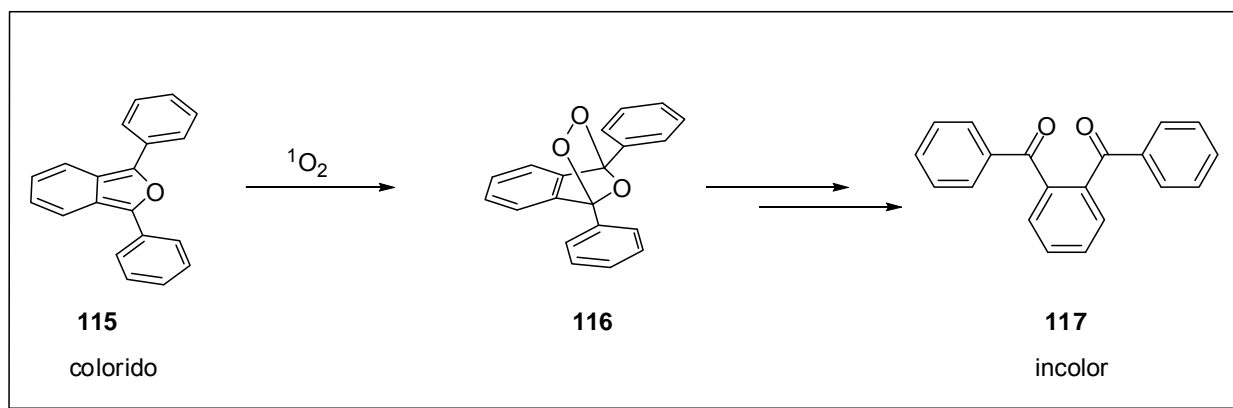
Esse parâmetro fotoquímico é o principal fator na escolha do fotossensibilizador frente às reações fotocatalíticas, exprimindo basicamente a quantidade de oxigênio singlete gerado por *quanta* de luz absorvido.

Dois métodos são conhecidos e utilizados para medida desse parâmetro, sendo que ambos os meios fornecem valores comparáveis.⁸⁰

- (i) método direto SOLM (*singlet oxygen luminescence method*);
- (ii) método indireto utilizando supressores químicos.

Em nossos estudos, o rendimento quântico de oxigênio singlete foi medido pelo método indireto, que consiste no monitoramento do decréscimo da banda de absorvância do DPBF **115** em 410 nm,⁸¹ um conhecido supressor químico de oxigênio singlete, através de procedimentos descritos na literatura.⁸²

O decréscimo da absorvância do DPBF **115** é devido reação de fotodegradação ocorrida pelas espécies de oxigênio singlete gerada pela irradiação do fotossensibilizador (ESQUEMA 64).^{19,81} Isso isolará o sistema π do DPBF, formando o *o*-dibenzoilbenzeno (**117**) que não absorve na região do visível.⁸¹



ESQUEMA 64: Fotodegradação do DPBF **115** pelo oxigênio singlete.

Neste trabalho, as medidas foram realizadas em dois solventes (THF e acetona), para que dessa forma fosse avaliada a diferença de comportamento dos fotossensibilizadores quanto à produção de oxigênio singlete nestes dois meios. Abaixo é descrito o procedimento seguido para o experimento realizado em THF.

Em uma cubeta de quartzo, 1,5 mL de uma solução do composto **14** em THF, com uma banda Q em aproximadamente 0,4 de absorvância é diluída para 3 mL com uma solução do DPBF (1,38 mg, 5,10 mmol, em 50 mL de THF, 100 mM). A concentração final do supressor químico é importante para evitar reações secundárias induzidas pelo DPBF **115** com a geração de oxigênio singlete. Esta diluição fará com que a absorvância da banda Q fique em 0,2 aproximadamente. Depois da diluição, a absorvância inicial é medida. Então, a cubeta contendo esta solução foi irradiada com um laser (em 661 nm e 50 mW de potência), em intervalos de 3 segundos, e o espectro de absorvância medido após cada irradiação. Os experimentos foram realizados em uma sala escura.⁸²

Em um gráfico de absorvância por tempo, pode ser verificado que esse fenômeno se trata de um decaimento exponencial de primeira ordem.

A taxa **R** de produção de oxigênio singlete, foi obtida traçando-se um gráfico de logaritmo neperiano (ln) da absorvância contra o tempo, para se obter uma reta na qual o coeficiente angular é o valor de **R**. O rendimento quântico de oxigênio singlete (Φ_{Δ}) foi calculado, utilizando a expressão abaixo:

$$\Phi_{\Delta} = \frac{\Phi_{\Delta}^{\text{std}} \cdot R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{std}}}{R_{\text{std}} \cdot I_{\text{abs}}}$$

Onde:

- $\Phi_{\Delta}^{\text{std}}$ = rendimento quântico de oxigênio singlete da ftalocianina padrão, ($\Phi_{\Delta}^{\text{std}} = 0,53$ em THF);⁸³
- **R** e **R_{std}** = taxa de fotodegradação do composto e do padrão respectivamente, que é o mesmo que a velocidade de formação de oxigênio singlete para composto e padrão respectivamente.
- **I_{abs}** e **I_{abs}^{std}** = taxa de absorção de luz do composto e do padrão ZnPc **113**, respectivamente.

5.4.1 - Medidas realizadas em THF

5.4.1.1 – ZnPc 113 não substituída como padrão em THF

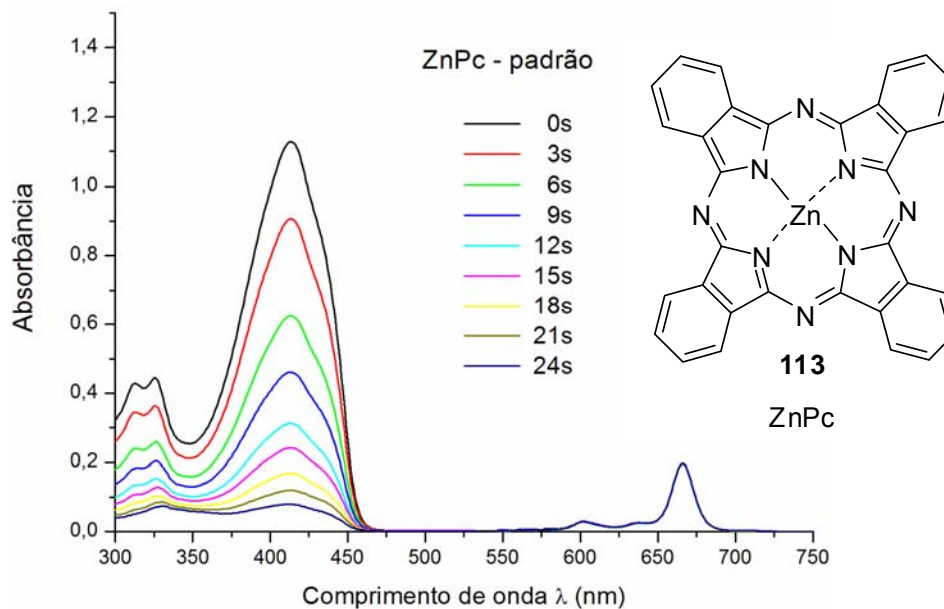


FIGURA 39: Decaimento da absorbância do DPBF **115** causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo padrão ZnPc **113** em THF.

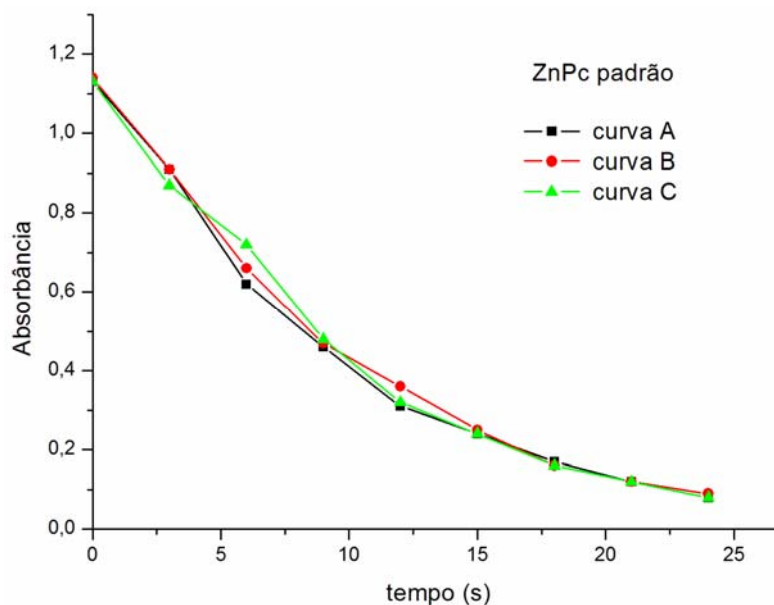


FIGURA 40: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF **115** com o tempo causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo padrão ZnPc **113** em THF.

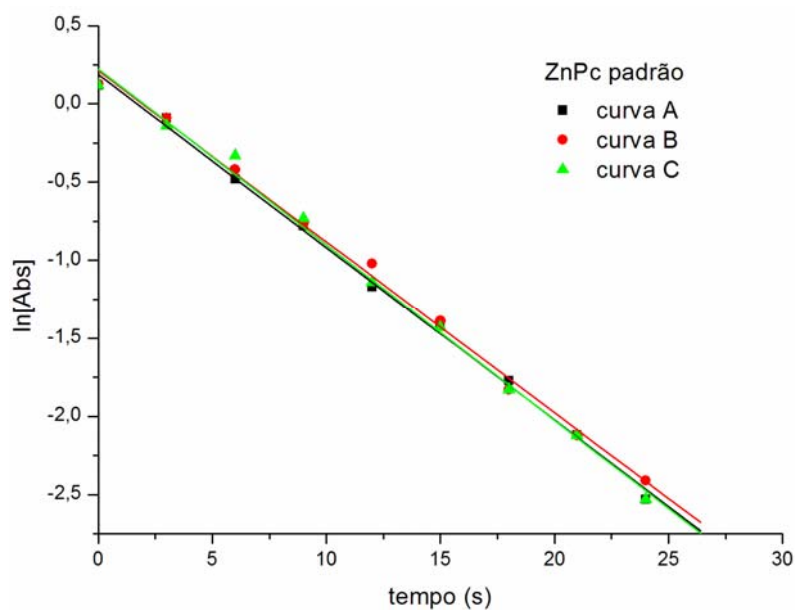


FIGURA 41: Ln[Abs] do DPBF 115 x tempo do padrão ZnPc 113 em THF.

TABELA 6: Parâmetros do padrão ZnPc 113 utilizado em THF.

Curva A

Equação da reta $\rightarrow y = 0,18911 - 0,11067x$

$R^2 = 0,998$

Taxa de fotodegradação $R_a = 0,11067$

Curva B

Equação da reta $\rightarrow y = 0,21222 - 0,10944x$

$R^2 = 0,996$

Taxa de fotodegradação $R_b = 0,10944$

Curva C

Equação da reta $\rightarrow y = 0,22378 - 0,11244x$

$R^2 = 0,994$

Taxa de fotodegradação $R_c = 0,11244$

$R_{\text{médio}} = 0,11085$

$\Phi_{\Delta} = 0,53$ (valor de referência obtido na literatura).⁸³

5.4.1.2 - Ftalocianina 14 em THF

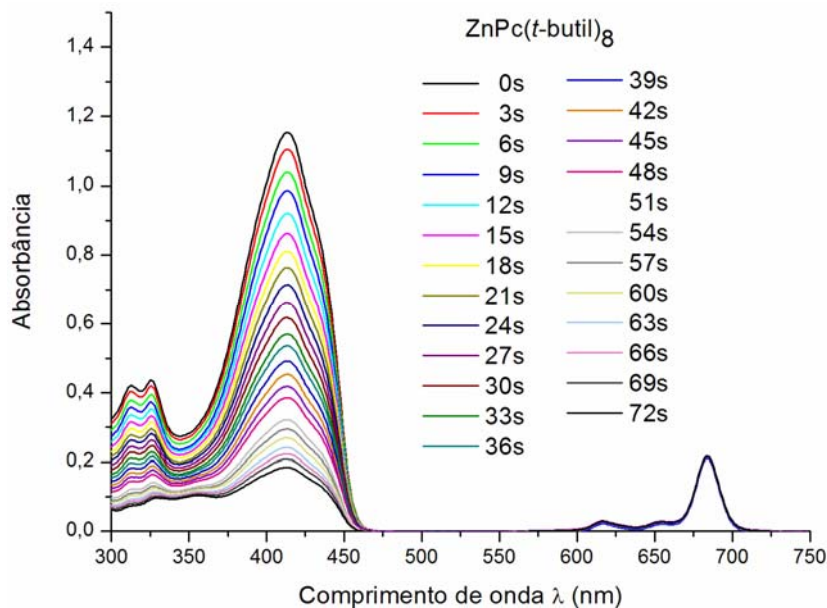


FIGURA 42: Decaimento da absorvância do DPBF **115** causado pela reação com ¹O₂ gerado pelo composto **14** em THF.

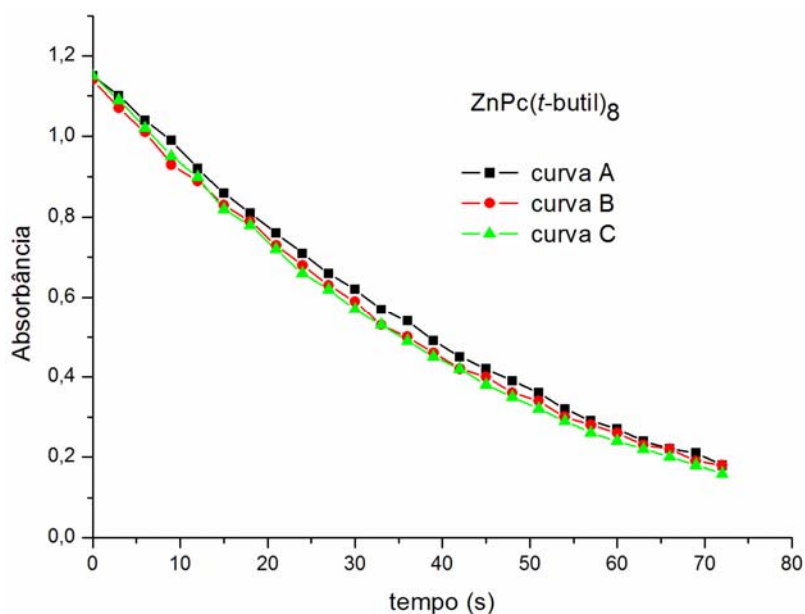


FIGURA 43: Decaimento exponencial da absorvância do DPBF **115** com o tempo causado pela reação com ¹O₂ gerado pelo composto **14** em THF.

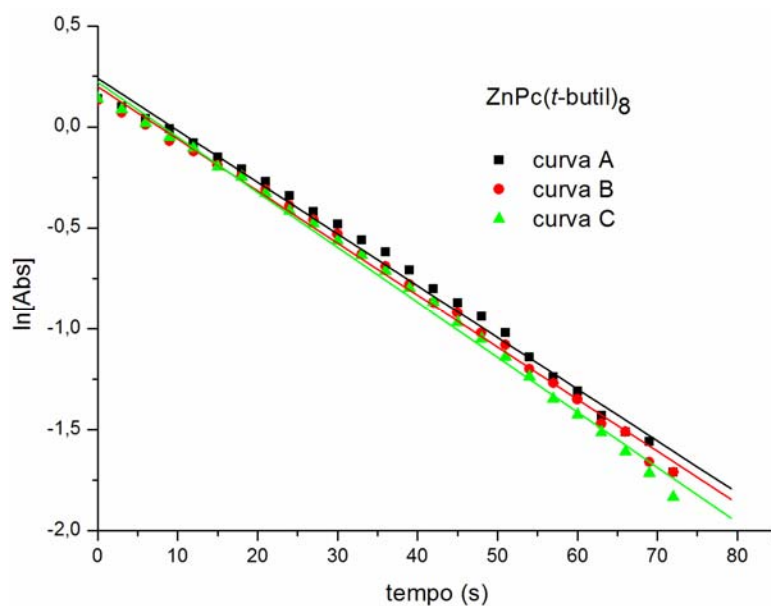


FIGURA 44: Ln[Abs] do DPBF x tempo composto **14** em THF.

TABELA 7: Parâmetros para cálculo do Φ_{Δ} - composto **14** em THF.

Curva A

Equação da reta $\rightarrow y = 0,23982 - 0,02566x$

$R^2 = 0,992$

Taxa de fotodegradação $R_a = 0,02566$

Curva B

Equação da reta $\rightarrow y = 0,19868 - 0,02581x$

$R^2 = 0,996$

Taxa de fotodegradação $R_b = 0,02581$

Curva C

Equação da reta $\rightarrow y = 0,22171 - 0,02727x$

$R^2 = 0,996$

Taxa de fotodegradação $R_c = 0,02727$

$R_{\text{médio}} = 0,02625$

$\Phi_{\Delta} = 0,13.$

5.4.1.3 - Ftalocianina 15 em THF

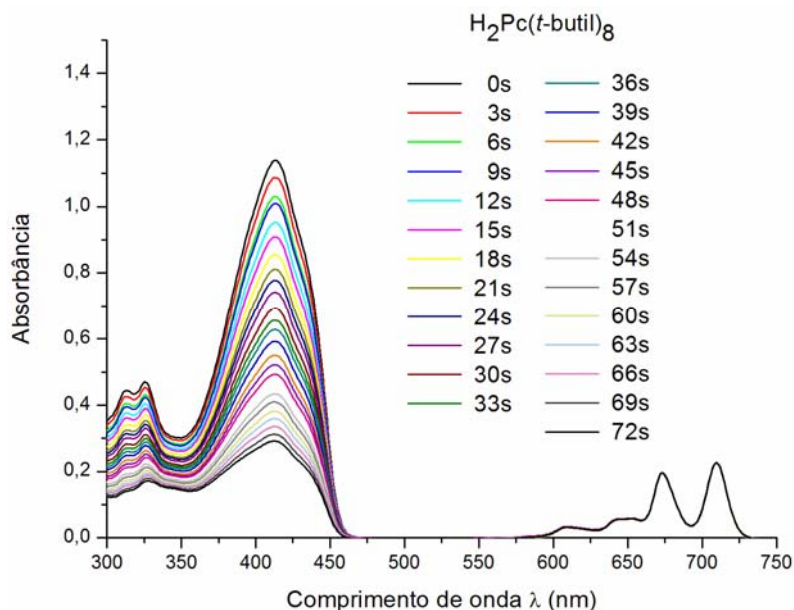


FIGURA 45: Decaimento da absorvância do DPBF **115** causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ **15** em THF.

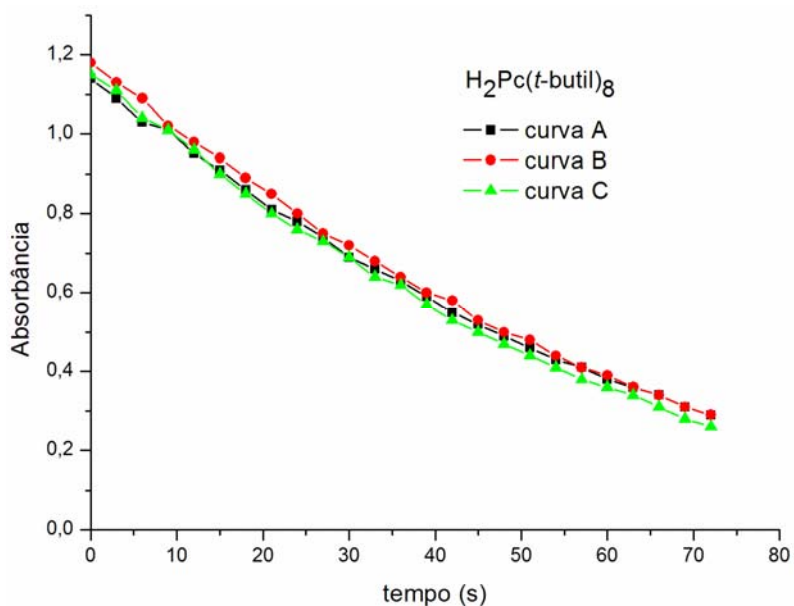


FIGURA 46: Decaimento exponencial da absorvância do DPBF **115** com o tempo causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ **15** em THF.

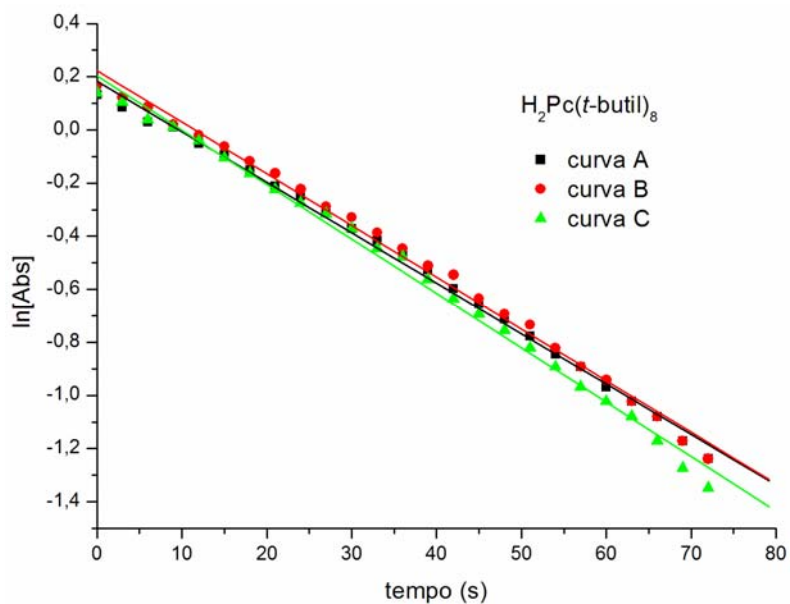


FIGURA 47: Ln[Abs] do DPBF x tempo composto H₂Pc(t-butil)₈ **15** em THF.

TABELA 8: Parâmetros para cálculo do Φ_{Δ} - composto H₂Pc(t-butil)₈ **15** em THF.

Curva A

Equação da reta $\rightarrow y = 0,18206 - 0,01898x$

$R^2 = 0,996$

Taxa de fotodegradação $R_a = 0,01898$

Curva B

Equação da reta $\rightarrow y = 0,22316 - 0,01945x$

$R^2 = 0,994$

Taxa de fotodegradação $R_b = 0,01945$

Curva C

Equação da reta $\rightarrow y = 0,20341 - 0,02047x$

$R^2 = 0,994$

Taxa de fotodegradação $R_c = 0,02047$

$R_{\text{médio}} = 0,01963$

$\Phi_{\Delta} = 0,09.$

5.4.2 - Medidas realizadas em acetona

O experimento foi conduzido de maneira análoga ao anterior, entretanto utilizando-se outra ftalocianina como padrão – ZnPcF₁₆. **118** O valor de (Φ_{Δ}) para este padrão em acetona é de 0,13.⁸⁴

5.4.2.1 - Padrão em acetona – ZnPcF₁₆ **118**

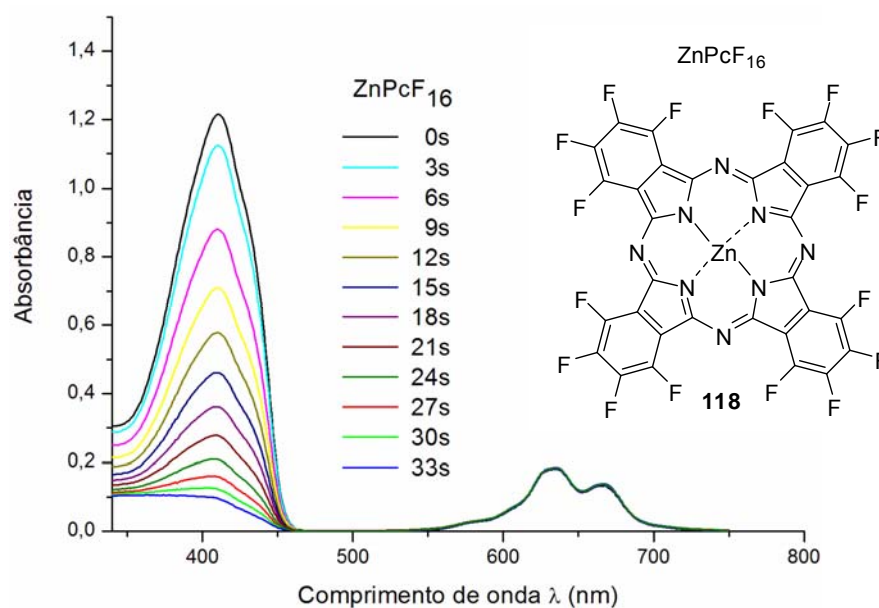


FIGURA 48: Decaimento da absorbância do DPBF **115** causado pela reação com ¹O₂ gerado pelo padrão ZnPcF₁₆ **118** em acetona.

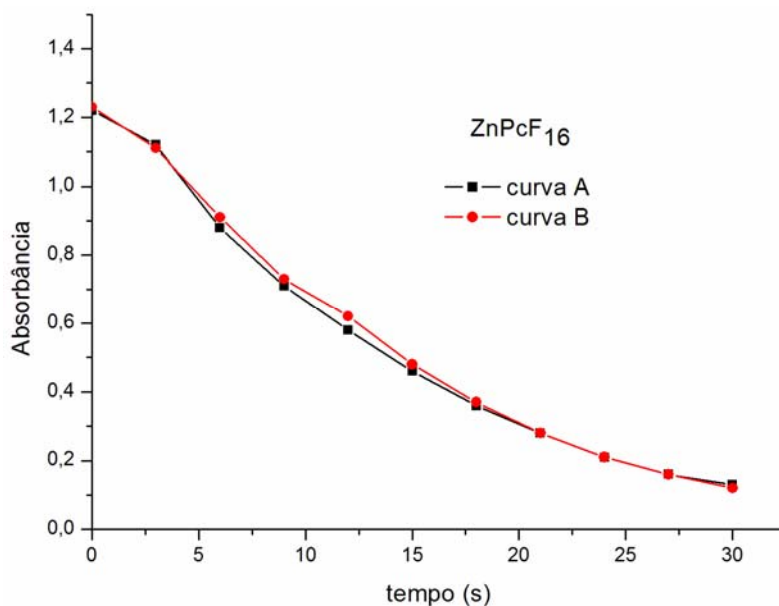


FIGURA 49: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF **115** com o tempo causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo padrão ZnPcF₁₆ **118** em acetona.

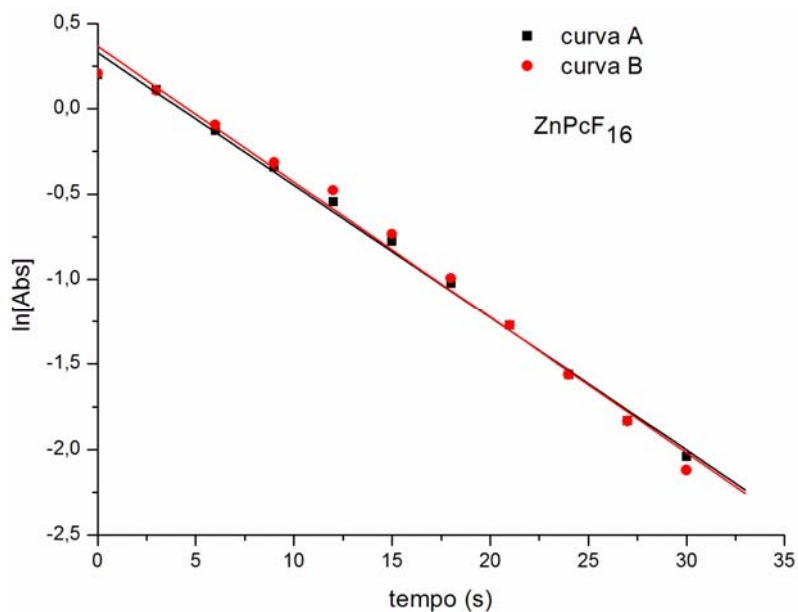


FIGURA 50: Ln[Abs] do DPBF x tempo – padrão ZnPcF₁₆ **118** em acetona.

TABELA 9: Parâmetros do padrão ZnPcF₁₆ **118** utilizado em acetona.

Curva A

Equação da reta → $y = 0,32723 - 0,07763x$

$R^2 = 0,994$

Taxa de fotodegradação $R_a = 0,07763$

Curva B

Equação da reta → $y = 0,36518 - 0,07944x$

$R^2 = 0,989$

Taxa de fotodegradação $R_b = 0,07944$

$R_{\text{médio}} = 0,07854$

$\Phi_{\Delta} = 0,13$ (valor de referência obtido na literatura).⁸⁴

5.4.2.2 - Ftalocianina 14 em acetona

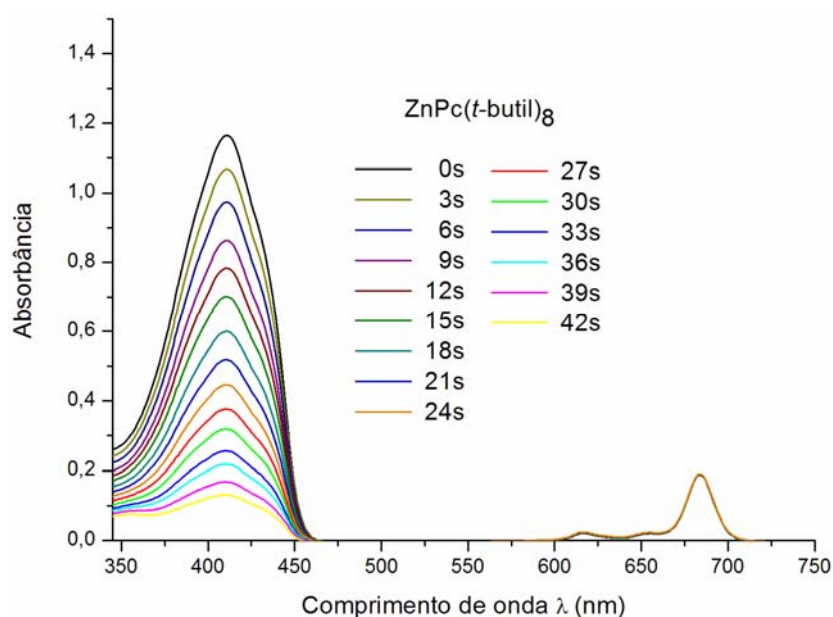


FIGURA 51: Decaimento da absorbância do DPBF **115** causado pela reação com ¹O₂ gerado pelo composto **14** em acetona.

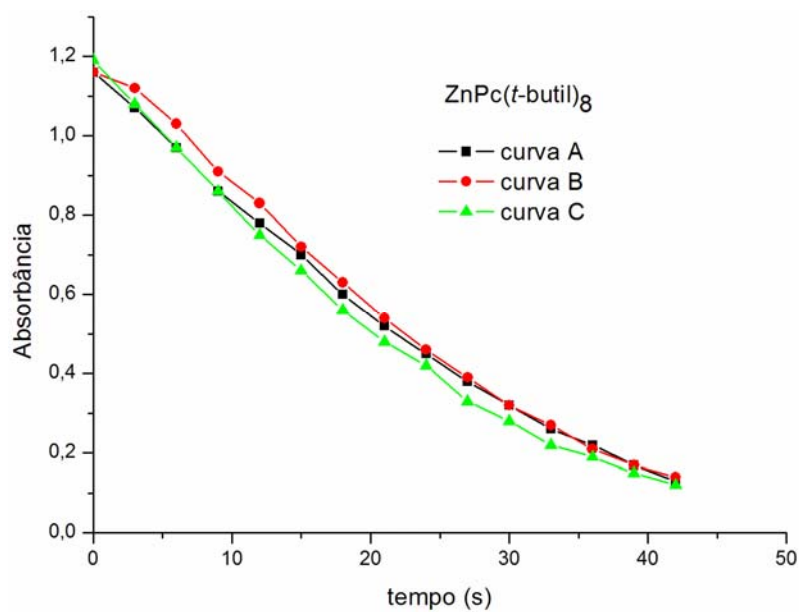


FIGURA 52: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF **115** com o tempo causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto **14** em acetona.

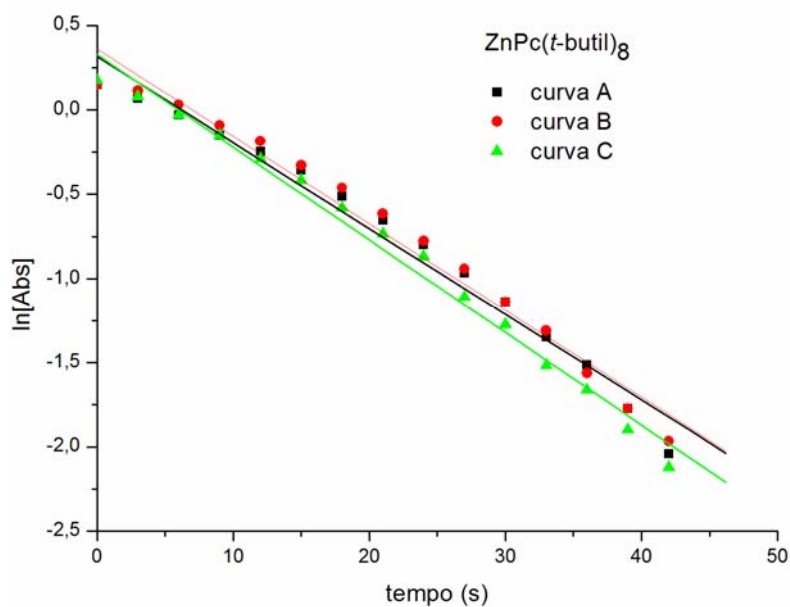


FIGURA 53: $\ln[\text{Abs}]$ do DPBF x tempo composto **14** em acetona.

TABELA 10: Parâmetros para cálculo do Φ_{Δ} - composto **14** em acetona.

Curva A

Equação da reta $\rightarrow y = 0,31431 - 0,05088x$

$R^2 = 0,978$

Taxa de fotodegradação $R_a = 0,05088$

Curva B

Equação da reta $\rightarrow y = 0,35894 - 0,05157x$

$R^2 = 0,978$

Taxa de fotodegradação $R_b = 0,05157$

Curva C

Equação da reta $\rightarrow y = 0,32745 - 0,05493x$

$R^2 = 0,986$

Taxa de fotodegradação $R_c = 0,05493$

$R_{\text{médio}} = 0,05246$

$\Phi_{\Delta} = 0,09.$

5.4.2.3 - Ftalocianina 15 em acetona

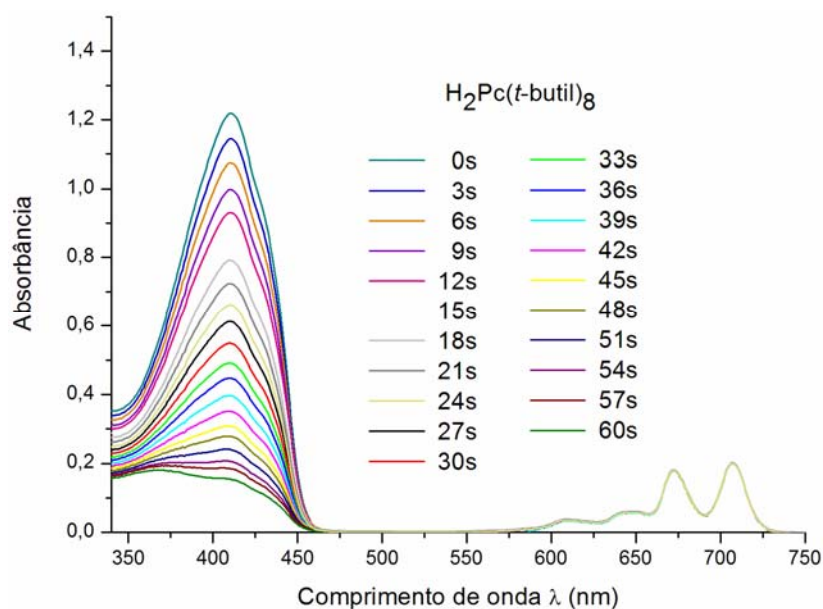


FIGURA 54: Decaimento da absorvância do DPBF **115** causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ **15** em acetona.

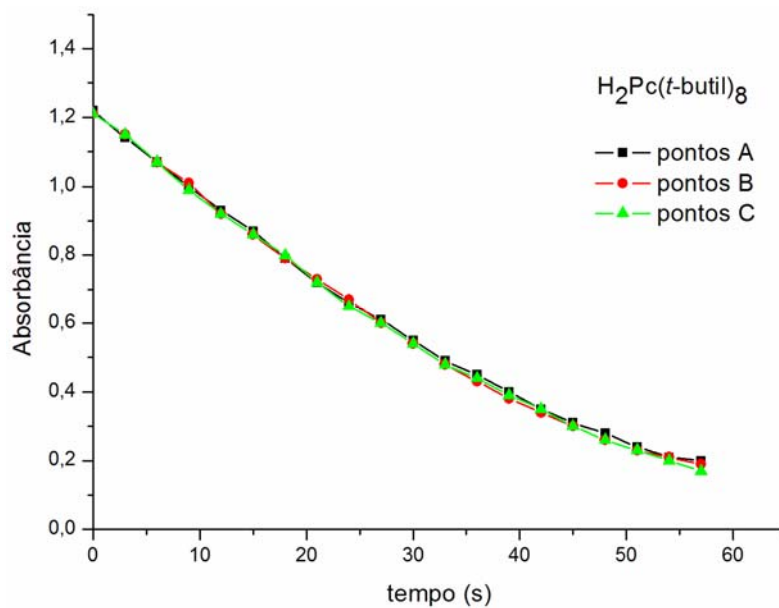


FIGURA 55: Decaimento exponencial da absorbância do DPBF **115** com o tempo causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ **15** em acetona.

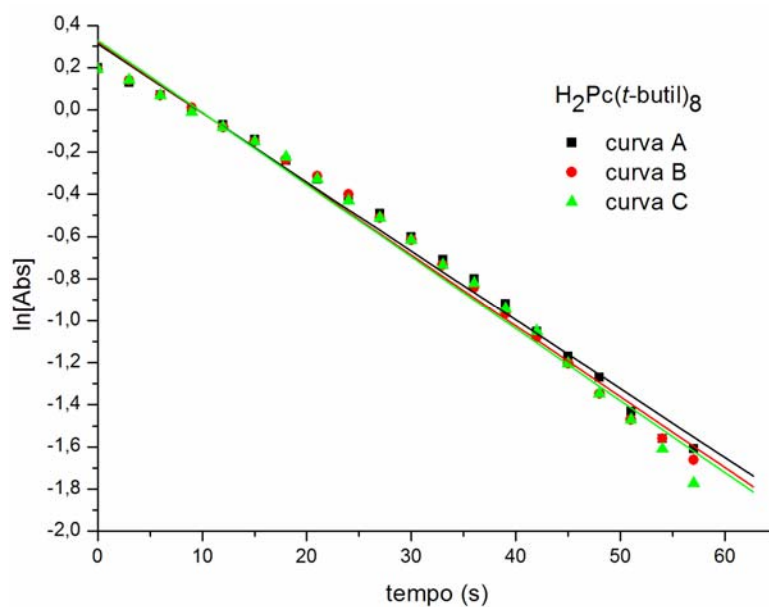


FIGURA 56: $\ln[\text{Abs}]$ do DPBF x tempo composto $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-butil})_8$ **15** em acetona.

TABELA 11: Parâmetros de cálculo do Φ_{Δ} para o composto $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ **15** em acetona.

Curva A

Equação da reta $\rightarrow y = 0,31171 - 0,03271x$

$R^2 = 0,989$

Taxa de fotodegradação $R_a = 0,03271$

Curva B

Equação da reta $\rightarrow y = 0,32127 - 0,03368x$

$R^2 = 0,989$

Taxa de fotodegradação $R_b = 0,03368$

Curva C

Equação da reta $\rightarrow y = 0,32916 - 0,03419x$

$R^2 = 0,985$

Taxa de fotodegradação $R_c = 0,03419$

$R_{\text{médio}} = 0,03353$

$\Phi_{\Delta} = 0,06.$

Como pode ser observado pelos valores encontrados de Φ_{Δ} para os compostos, nota-se que ftalocianinas possuindo um metal coordenante possuem valores superiores de rendimento quântico de oxigênio singlete, uma vez que é conhecido que a inserção de metais, diamagnéticos como zinco, favorecem o cruzamento intersistema e, com isso, aumento na produção de oxigênio singlete.

Outro fator a ser destacado, embora haja diversas exceções,^{9,19,85} é que em alguns casos, ftalocianinas de zinco não substituídas possuem valores de Φ_{Δ} maiores que compostos substituídos. Isso pode ser explicado pelo fato de grupos substituintes agirem como supressores de oxigênio singlete. Por outro lado, as ftalocianinas contendo grupos substituintes, mesmo possuindo um Φ_{Δ} relativamente menor, têm menor tendência a estarem agregadas nas concentrações utilizadas em suas aplicações, tendo com isso, uma eficiência maior, quando comparadas aos seus análogos não substituídos.

Os valores encontrados para os compostos **14** e **15** são condizentes com exemplos da literatura para ftalocianinas com grupos alquílicos nas posições periféricas. Vale lembrar que o Φ_{Δ} depende de vários fatores (alguns dos quais, devido ao escopo do projeto não foram estudados) como rendimento quântico de

fluorescência, rendimento quântico do estado tripleto, grupos substituintes (serem doadores ou captadores de densidade eletrônica), o tipo de metal coordenante, a presença de ligantes em posições axiais, tempo de vida do estado tripleto, agregação, tempo de vida do oxigênio singleto nos solventes e, portanto, uma explicação generalizada para seus valores pode levar a conclusões errôneas.^{19,86}

5.5 - Cálculo do rendimento quântico de fluorescência (Φ_F)

Essa medida informa a relação entre a quantidade de moléculas que realmente fluorescem e de moléculas que foram realmente excitadas.¹⁹

O rendimento quântico de fluorescência (Φ_F) foi medido pelo método comparativo (método do padrão secundário). A FIGURA 57 mostra o espectro de emissão dos compostos **14**, **15** e da ftalocianina de zinco padrão ZnPc (parâmetros de análise descritos na seção experimental).⁸²⁻⁸⁷

Para experimentos de medida de Φ_f , a absorvância dos compostos utilizados deve ficar abaixo de 0,1 para que seja evitado o efeito de reabsorção e re-emissão. Neste experimento, as absorções das ftalocianinas **14** e **15** foram de 0,05 e 0,03 respectivamente, como descrito em procedimentos semelhantes da literatura.⁸²⁻⁸⁷

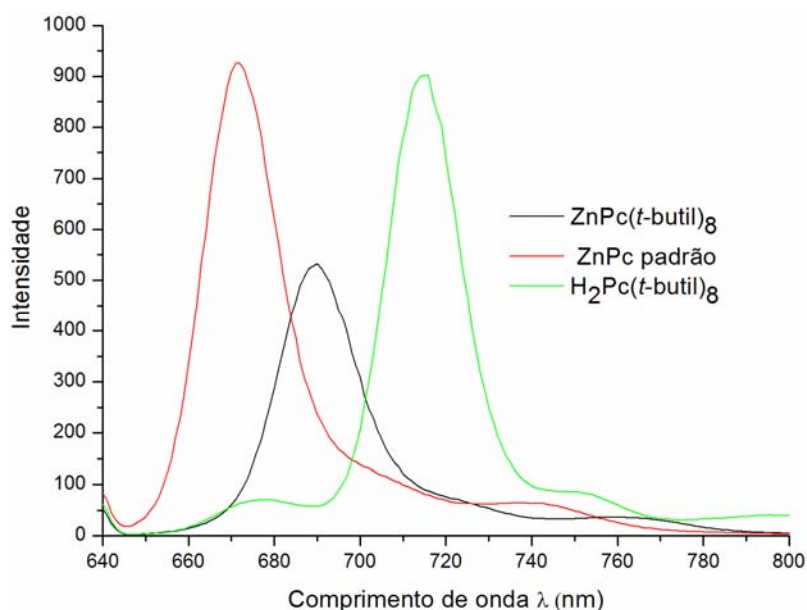


FIGURA 57: Espectro de emissão dos compostos ZnPc(*t*-butil)₈ **14**, H₂Pc(*t*-butil)₈ **15** e ZnPc **113** padrão.

O rendimento quântico de fluorescência Φ_f pode ser calculado pela expressão abaixo:

$$\Phi_f = \frac{\Phi_{std} F A_{std} n^2}{F_{std} A n_{std}^2}$$

Onde:

- Φ_{std} → rendimento quântico de fluorescência do padrão (ZnPc **113**–0,25 em THF);⁸⁷
- **F** e **F_{std}** = áreas abaixo da curva de emissão do composto e do padrão respectivamente;
- **A** e **A_{std}** = absorbâncias do composto e do padrão respectivamente;
- **n** e **n_{std}** = índice de refração dos solventes utilizados para o composto e para o padrão.

Com os espectros de emissão dos compostos medidos, é possível calcular o rendimento quântico de fluorescência.

O valor de Φ_f depende de fatores como a viscosidade e índice de refração do solvente, temperatura, presença de metal coordenante, ocorrência de agregação, presença de impurezas entre outros.⁸⁸ Dentre os fatores mencionados acima a ocorrência de agregação ocupa papel de destaque, uma vez que compostos agregados não fluorescem.

Os valores encontrados foram de 0,15 para a ftalocianina **14** e de 0,42 para ftalocianina **15**. Esses valores são típicos para Zn-ftalocianinas octassubstituídas em posições periféricas, sendo que normalmente valores de Φ_f para ftalocianinas não contendo metal são maiores para experimentos realizados em THF.^{19,86a}

Um fator que pode ser observado nas FIGURA 58 e FIGURA 59 abaixo ao serem colocadas em um mesmo eixo de coordenadas o espectro de absorção e de emissão dos compostos **14** e **15**, constata-se que a emissão ocorre em comprimentos de onda maiores e, portanto, emitindo um fóton de menor energia que o fornecido na excitação.

Esse fenômeno é denominado de deslocamento de Stokes e pode ser calculado pela diferença entre o máximo do comprimento de onda da absorbância da banda Q e o máximo da banda de emissão dos compostos **14** e **15** (FIGURA 58 e FIGURA 59).

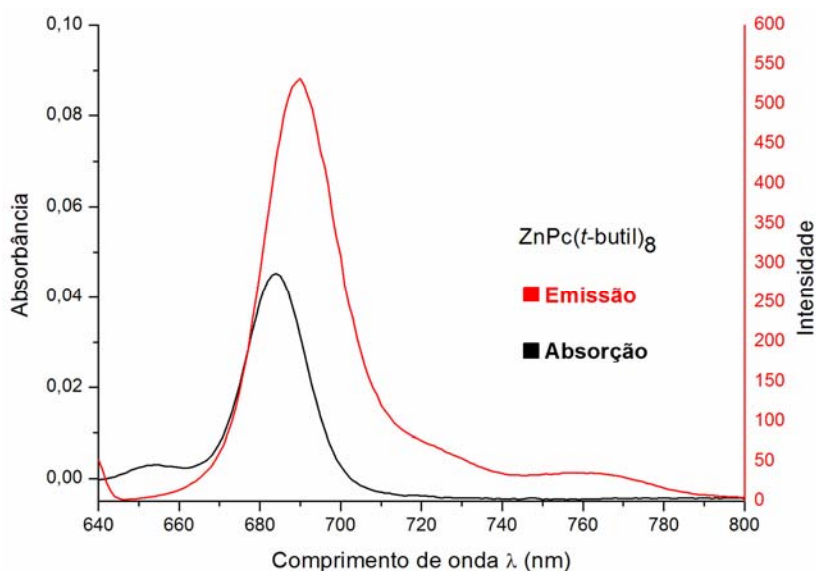


FIGURA 58: Espectro de absorção e emissão da ftalocianina $ZnPc(t\text{-butil})_8$ **14** - deslocamento de Stokes = 5 nm.

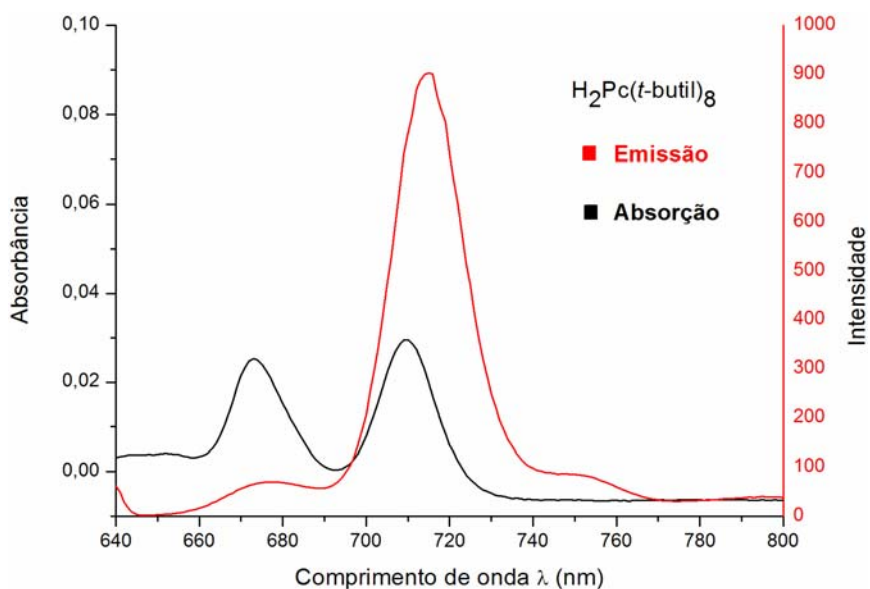


FIGURA 59: Espectro de absorção e emissão da ftalocianina $H_2Pc(t\text{-butil})_8$ **15** - deslocamento de Stokes = 7 nm.

Uma explicação para o deslocamento de *Stokes* está nas interações que ocorrem entre as moléculas no estado excitado com o solvente, como a solvatação e consequente decaimento para níveis de energia vibracional menores, ocasionando a emissão de fótons de menor energia.⁸⁸

5.6 - Resumos dos parâmetros fotofísicos e fotoquímicos calculados

Os resultados obtidos nos estudos fotofísicos e fotoquímicos estão resumidos na TABELA 12:

TABELA 12: Valores calculados de Φ_{Δ} , Φ_f e deslocamento de Stokes.

Composto	Φ_{Δ}	Φ_f	Deslocamento Stokes (nm)
14 (THF) ^a	0,13	0,15	5
15 (THF) ^a	0,09	0,42	7
14 (acetona) ^b	0,09	---	---
15 (acetona) ^b	0,06	---	---

^apadrão utilizado ZnPc **113** não substituída, para $\Phi_f(0,25)$ ⁸⁷, para $\Phi_{\Delta}(0,53)$ ⁸³

^bpadrão utilizado ZnPcF₁₆, **118** para $\Phi_{\Delta}(0,13)$ ⁸⁴

6 - Conclusões

O 4,5,di-*tert*-butilftalonitrilo (**8**) foi sintetizado em 6 etapas com rendimento global de 22%, destacando que a última etapa consiste em uma reação dominó envolvendo 3 reações em sequência.

A estratégia inicialmente proposta neste projeto de transferência grupos *tert*-butil vizinhos presentes em derivado de tiofeno para um anel benzênico pela reação de *Diels-Alder* foi, de fato, eficiente.

A estrutura de **8** foi completamente caracterizada por RMN de ^1H , ^{13}C , 2D (*g*-HMBC), HRMS (ESI-TOF) e difração de raio-X.

Esse ftalonitrilo **8**, foi utilizado como monômero para síntese de duas ftalocianinas contendo 8 grupos *tert*-butil em suas posições periféricas (compostos **14** e **15**). Estes fotossensibilizadores também foram completamente caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C e HRMS (MALDI-TOF).

Os grupos volumosos na periferia destes compostos ftalocianínicos se mostraram eficientes para diminuir fenômenos como a agregação e aumentar sua solubilidade. Os parâmetros fotofísicos e fotoquímicos estudados para estes compostos se mostraram condizentes com valores observados na literatura para compostos desta natureza.

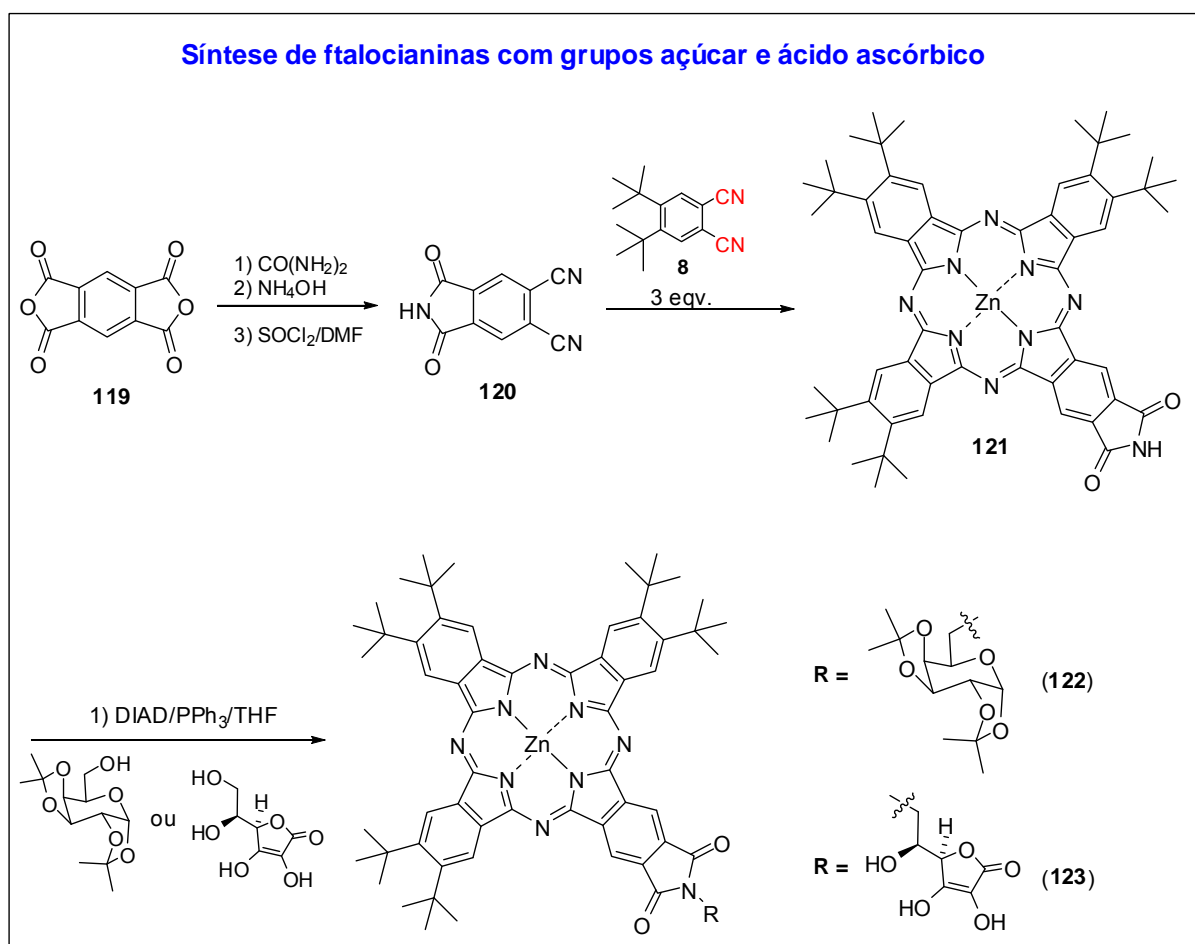
O ftalonitrilo **8** poderá ser utilizado, no futuro, como um promissor bloco de construção para síntese de ftalocianinas não simétricas de baixa agregação.

Os resultados desse trabalho foram reunidos e publicados no *European Journal of Organic Chemistry* (EurJoc).⁸⁹

7 - Perspectivas futuras

Como perspectivas futuras, é proposto aqui, a utilização do ftalonitrilo **8** como monômero para síntese de ftalocianinas não simétricas (ESQUEMA 65). O 4,5-di-*tert*-butilftalonitrilo (**8**) se mostrou promissor para síntese de ftalocianinas de baixa agregação e de maior solubilidade, podendo ser utilizado para refinar propriedades fotofísicas e fotoquímicas dos compostos ftalocianínicos, ampliando as possibilidades de sua aplicação

Visando aplicações em PDT é proposta a síntese e funcionalizações de algumas das ftalocianinas anfífilas (ESQUEMA 65).



ESQUEMA 65: Síntese de ftalocianinas anfífilas para estudo em PDT.

As ftalocianinas **122** e **123** deverão reunir características essenciais para aplicação em PDT, como a baixa agregação por conter grupos volumosos do tipo *tert*-butil em sua estrutura, e anfífilicidade devido à presença do de grupos

açúcares em **122** e ácido ascórbico em **123**. Ainda, os grupos do tipo açúcar e ácido ascórbico deverão facilitar a incorporação destes compostos em tecidos devido ao reconhecimento celular destes grupos (*“target molecules”*).

8. Apêndices

8.1 - Trabalhos realizados em colaboração

8.1.1 - Trabalho publicado no *Journal of Physical Chemistry B* - colaboração com o Professor Hugo Gallardo – Universidade Federal de Santa Catarina

O grupo coordenado pelo Prof. Hugo Gallardo do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, tem como parte de sua linha de pesquisa o estudo de moléculas com propriedades de cristais líquidos. Seu trabalho envolve síntese e caracterização de compostos que apresentem mesofases e o estudo de suas propriedades físico-químicas.

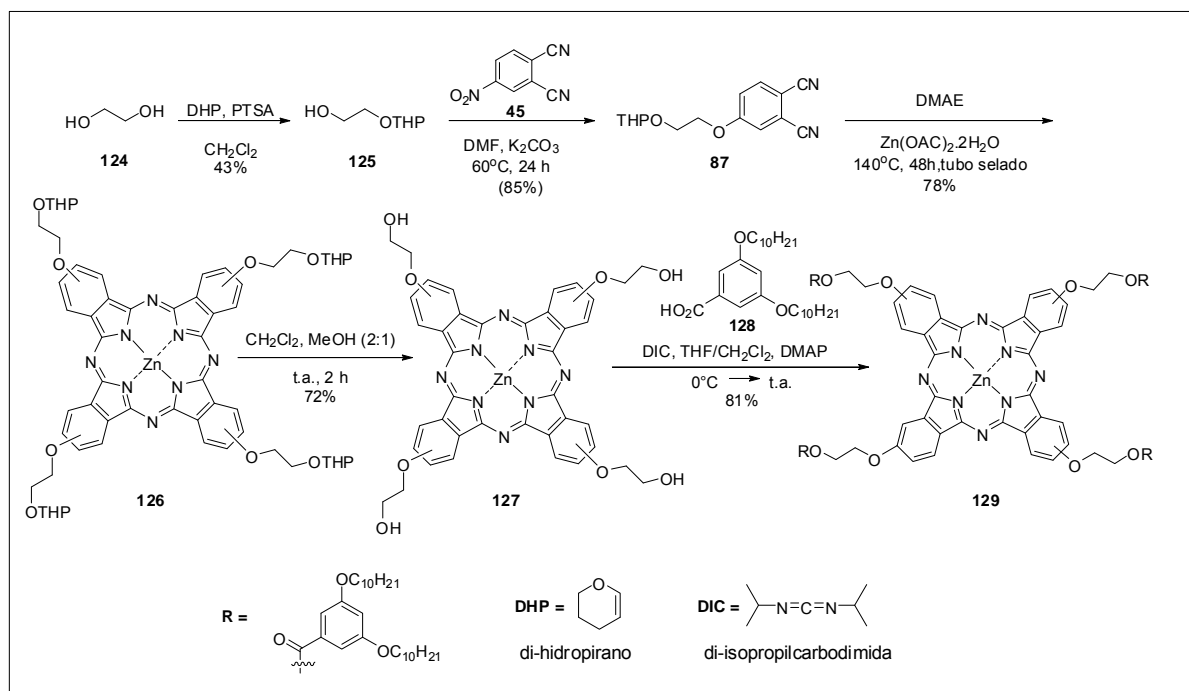
O cristal líquido é um estado da matéria que possui propriedades intermediárias de um sólido e um líquido. Desta forma, combina a fluidez e mobilidade de um estado líquido, com a anisotropia óptica e elétrica de um estado sólido.⁹⁰

Os cristais líquidos estão presentes desde os mostradores de calculadoras, relógios digitais, forno de micro-ondas, aparelhos televisores com tela plana, células solares e outros dispositivos de alta tecnologia.⁹⁰

Os compostos ftalocianínicos podem ser modulados para aplicação nestas tecnologias variando suas substituições periféricas e/ou o metal coordenante. A inserção de cadeias alquílicas flexíveis em posições periféricas representa exemplos típicos de mesofases discóticas organizando-se com um empacotamento colunar ao longo do qual o transporte de cargas é acelerado. A presença de heteroátomos nas cadeias alquílicas substituintes mostraram ter influência na condutividade dessas mesofases, bem como a temperatura de transição para cristais líquidos. Pode ser destacada neste aspecto, a presença de grupos alcóxi.^{6b,15} Tais substituintes, além de melhorar a solubilidade destes compostos, evitam desordens morfológicas nas estruturas supramoleculares, o que, frequentemente, causam defeitos estruturais que podem atuar como centros de recombinação de cargas, ocasionando o baixo desempenho desses compostos para aplicação nestes dispositivos.^{6b}

Recentemente, publicamos em parceria com o grupo do Prof. Hugo alguns resultados promissores de uma ftalocianina possuindo ésteres aromáticos de cadeias longas com propriedades de cristais líquidos que exibiram potencial aplicação em dispositivos óptico-eletrônicos. Deve-se mencionar que mesmo em temperatura ambiente essa ftalocianina apresentou propriedades de cristais líquidos (ESQUEMA 66).

Para se chegar a essa ftalocianina com propriedades de cristais líquidos, inicialmente, foi realizada a funcionalização do 4-nitroftalonitrilo (**45**) (ESQUEMA 66). A funcionalização escolhida foi inserir o etilenoglicol **124** que, primeiramente, foi monoprottegido com DHP fornecendo o álcool protegido **125**. Logo em seguida foi realizada a substituição nucleofílica aromática entre o álcool monoprottegido e o 4-nitroftalonitrilo (**45**) utilizando K_2CO_3 e DMF como solvente resultando em **87**. O passo seguinte é a ciclotetramerização do ftalonitrilo **87** em DMAE em tubo selado, utilizando como metal coordenante o zinco, fornecendo a ftalocianina **126** (ESQUEMA 66). A proteção do álcool se faz importante nesta etapa, uma vez que, nas condições reacionais aplicadas, evitará com que ocorram reações de polimerização entre ftalonitrilos, caso estivessem com as funções hidroxilas livres. Logo em seguida, a ftalocianina **126** teve suas funções alcoóis desprotegidas por PTSA em CH_2Cl_2 e metanol gerando a ftalocianina desprotegida **127**. A próxima etapa, consistiu na esterificação das 4 funções alcoóis da ftalocianina **127** com o ácido aromático **128**. Destaca-se neste ponto a necessidade da utilização de um método brando de esterificação devido a presença das funções hidroxila nesta ftalocianina e a presença de funções éter no ácido **128**. Por isso, foi escolhido o método descrito por STEGLICH & NEISES (1978),⁹¹ onde se utiliza DIC e DMAP como catalisador, não havendo necessidades de aquecimento e ácidos como catalisadores, onde ftalocianinas funcionalizadas geralmente são sensíveis. A esterificação do composto **127** com **128** resultou na ftalocianina **129**.



ESQUEMA 66: Síntese de uma ftalocianina com aplicação em cristais líquidos.

O composto **129** foi devidamente caracterizado por RMN de ^1H , HRMS e difração de raios-X, e suas propriedades de cristais líquidos foram analisadas.^{15,90}

Os resultados obtidos nesse trabalho se mostraram promissores e foram publicados recentemente no *Journal of Physical Chemistry B*.¹⁵

8.1.2 - Trabalho publicado no Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry –colaboração com o grupo da professora Sonia Louro da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro e professores Osvaldo Antônio Serra e Yassuko Iamamoto – Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto

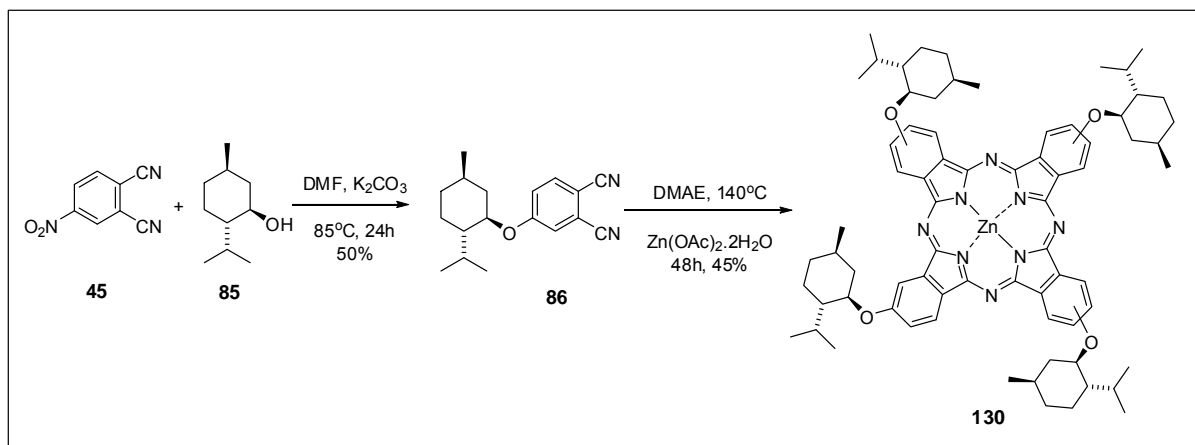
O grupo da professora Sonia Louro do Departamento de Física da PUC – Rio tem como parte de sua linha de pesquisa a Biofísica Molecular e utilizando técnicas espectroscópicas investiga a interação entre fármacos com biomembranas como também de radicais livres em sistemas biológicos.

Os compostos ftalocianínicos por terem uma intensa absorção na região onde se encontra a janela terapêutica da PDT, são potenciais fotossensibilizadores a serem utilizados nesta técnica. Entretanto, por terem uma conjugação estendida, sofrem o fenômeno da agregação. Esse fenômeno altera completamente suas propriedades eletrônicas e sua solubilidade de maneira a torná-los inviáveis para esta aplicação. Contudo, estratégias sintéticas de inserção de grupos volumosos, hidrofílicos e/ou lipofílicos visam contornar ambos os problemas, fazendo com que estes compostos se tornem solúveis em meios aquosos e/ou em formulações farmacêuticas injetáveis. Essas estratégias se mostraram eficientes para diversos casos, entretanto, mesmo solúveis, tais compostos ftalocianínicos ainda podem se apresentar agregados.

Uma forma utilizada para contornar esse problema é o encapsulamento destas moléculas em micelas, possibilitando que a molécula do fotossensibilizador esteja presente na sua forma monomérica. Além de melhorar sua solubilidade, o envolvimento destes compostos em micelas, facilitaria a incorporação destes compostos em células devido às características lipofílicas das micelas.⁷⁷

Neste trabalho foram estudadas as propriedades físico-químicas de uma ftalocianina tetra-substituída em suas posições β com o L-mentol (**85**), um grupo volumoso que evitaria a agregação molecular e tornaria a ftalocianina solúvel em solventes orgânicos comuns (ESQUEMA 67).

O L-mentol (**85**) foi inserido no 4-nitroftalonitrilo (**45**) utilizando K_2CO_3 em DMF, fornecendo o ftalonitrilo **86**. O composto **86**, em condições de ciclometamerização forneceu a ftalocianina **130**.



ESQUEMA 67: Síntese de uma ftalocianina com 4 grupos mentil.

A ftalocianina **130** foi obtida em bom rendimento e devidamente caracterizada (1H -RMN e HRMS – MALDI-TOF).

Os estudos das propriedades físico-químicas desta ftalocianina **130** foram realizados pelo grupo da Professora Sonia Louro, consistindo no teste da incorporação desta ftalocianina **130** em micelas de diferentes surfactantes (iônicos e não iônicos), detergentes e alguns copolímeros e, logo em seguida, realizar medidas do rendimento quântico de oxigênio singlete, rendimento quântico de fluorescência e *photobleaching*. Foram obtidos bons resultados o que os tornou promissores para aplicação na PDT.⁷⁷

Os resultados foram reunidos e recentemente publicado no *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*.⁷⁷

PARTE EXPERIMENTAL

9 - Parte Experimental – Procedimentos Gerais

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados num espectrômetro do tipo *Bruker Avance 400* a 400,15 MHz, e 100,04MHz, respectivamente, utilizando CDCl_3 como solvente sendo o TMS a referência interna. Os deslocamentos químicos estão apresentados em partes por milhão, δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, s.l= singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, quint= quintupeto, d.d = duplo dubleto, d.d.d = duplo duplo dubleto, d.d.d.d = duplo duplo duplo dubleto, d.d.d.d.d = duplo duplo duplo duplo dubleto, d.d.t.d. = duplo duplo triplo dubleto, d.t = duplo tripleto, d.d.t = duplo duplo tripleto, d.d.d.t = duplo duplo duplo tripleto, d.t.t = duplo triplo tripleto, d.q = duplo quadrupeto, d.d.q = duplo duplo quadrupeto, t.t = triplo tripleto, t.d.d = triplo duplo dubleto, dqint= duplo quintupeto, q.q = quadruplo quadrupeto, m = multipeto.), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

As análises de espectroscopia de correlação ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) (RMN-2D) foram realizadas no espectrômetro tipo *Bruker Avance 400*, de acordo com a necessidade durante a atribuição dos compostos. Foi utilizada a técnica $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ g-HMBC.

As análises de massa de baixa resolução e os cromatogramas foram realizados em um equipamento GCMS QP5000 *Shimadzu*[®]. Coluna capilar: GC OPTIMA[®] 5 (5% fenil, 95% dimetilpolisiloxano), diâmetro interno 0,25 mm, espessura do filme 0,25 μm , comprimento de 30 metros – MACHEREY-NAGEL[®]. Temperaturas: - injetor 280°C. Coluna com programação de temperatura, de 70°C por 5 minutos e 10°C/minutos até 240°C, permanecendo nesta temperatura por 20 minutos. Detector 280°C. Gás de Arraste: Hélio. Fluxo de 2,5 mL/min. Pressão: 154.8 kPa. Taxa de *split*: 7. Injeção: 1 μL . Espectrômetro de Massas: ionização por impacto.

Os cromatogramas foram realizados em um equipamento G-17a Gas Chromatograph *Shimadzu*[®]. Coluna capilar: HP-5-MS[®] 5 (5% fenil, 95% dimetilpolisiloxano), diâmetro interno 0,25 mm, espessura do filme 0,25 μm , comprimento de 30 metros – *Agilent*[®]. Temperaturas: - injetor 280°C. Coluna com

programação de temperatura, de 70°C por 6,5 minutos e 10°C/minutos até 240°C, permanecendo nesta temperatura por 20 minutos. Detector 280°C. Gás de Arraste: N₂/Ar. Fluxo de 1,26 mL/min. Pressão: 100 kPa. Taxa de *split*: 36. Injeção: 1 µL. Espectrômetro de Massas: ionização por impacto. Tipo de detector: FID.

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em equipamentos do tipo ESI-TOF para o composto **8** e MALDI-TOF para as ftalocianinas **14** e **15**.

As cromatografias em sílica flash foram realizadas utilizando sílica get *aldrich*[®] (230–400 mesh) e as cromatografias em camada delgada (TLC) foram realizadas em placas de alumínio de 1 mm de espessura e 20 × 20 cm, impregnadas com sílica gel 60 da *Merck*[®] contendo indicador de fluorescência F₂₅₄. Todos os solventes utilizados foram purificados de acordo com as necessidades seguindo procedimentos descritos na literatura.⁹² Os reagentes foram utilizados na sua maioria da forma como foram adquiridos diretamente das empresas *Aldrich*[®].

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro *BOMEM Hartmann & Braun MB Series*, em celas de KBr para líquidos (filme) e pastilhas de KBr para sólidos.

As medidas de fusão foram determinadas em um aparelho digital da Microquímica Ind. e Com. LTDA, modelo MQAPF – 301.

Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo *Büchi*.

Para a destilação horizontal empregou-se um aparelho de destilação horizontal *Kugelrohr Büchi* modelo GKR–50. As temperaturas registradas referem-se à temperatura do forno elétrico.

As medidas de UV-Vis. foram realizadas em um espectrofotômetro de feixe duplo da *Perkin-Elmer* Lambda 25. Foram utilizadas cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico com 2 faces polidas.

As irradiações feitas para cálculo de rendimento quântico de oxigênio singlete e *photobleaching* foram realizadas em um laser em 661 nm de comprimento de onda em um aparelho tipo OPTO[®] LASER DE DIODO 810 nm FTC em modo PDT/iPDT da OPTO Eletrônica S/A.

Os espectros de emissão de fluorescência foram medidos em um espectrofluorímetro *SHIMADZU* RF-5301_{PC} utilizando uma cubeta de quartzo de 1

cm de caminho óptico com 4 faces polidas. Os parâmetros de análise foram: alta sensibilidade, resolução de 1 nm, velocidade de scanning rápida, fenda óptica de 5/10; varredura do espectro: 640-900 nm e comprimento de onda de excitação 630 nm.

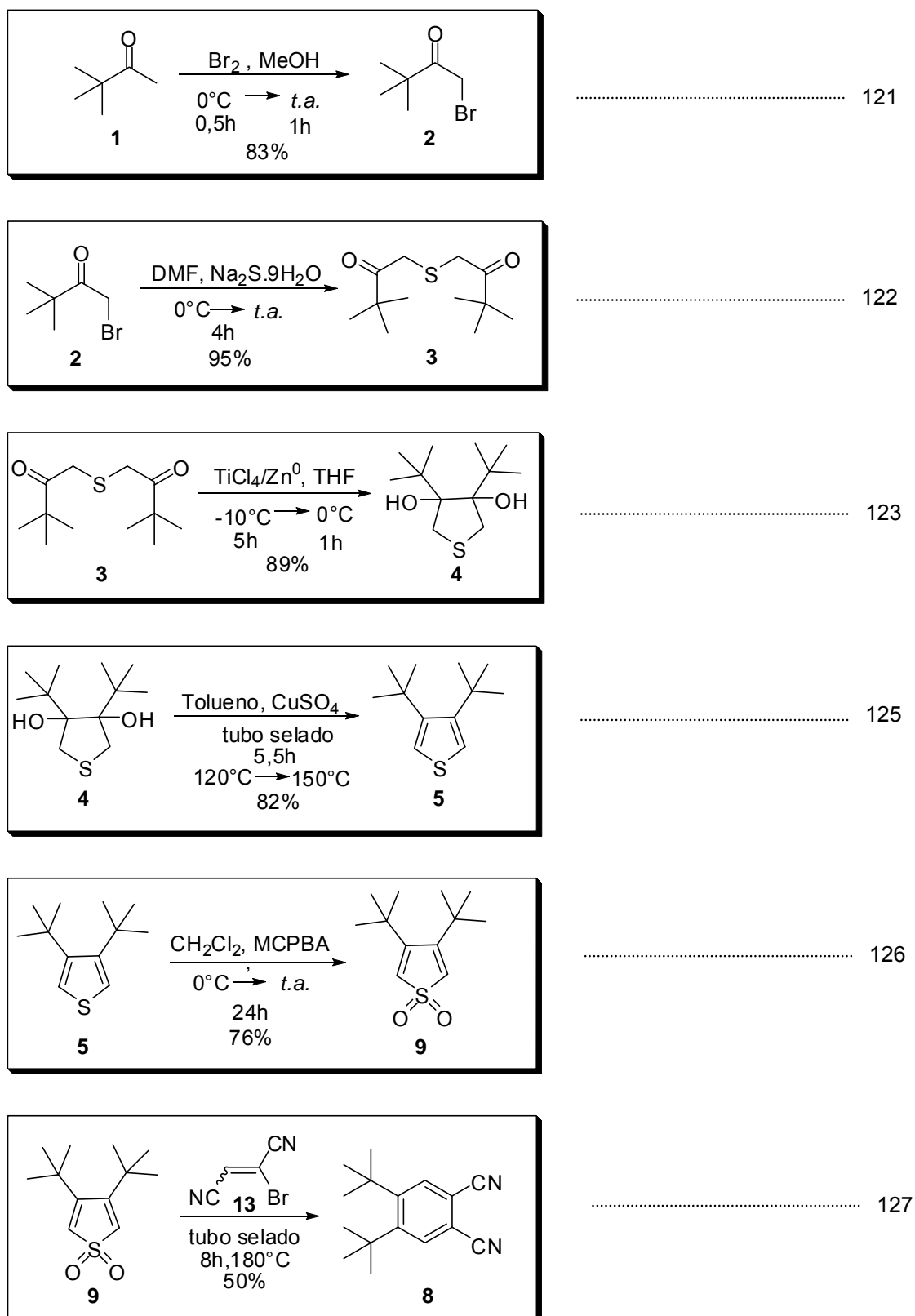
Os testes reacionais realizados no reator micro-ondas foram feitos em um aparelho da marca CEM, modelo DISCOVER, utilizando para isso tubos reacionais próprios do aparelho.

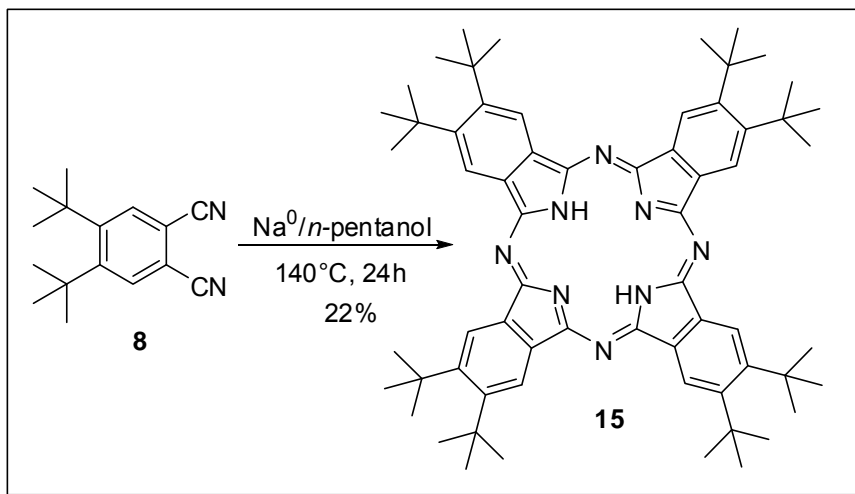
A análise de raio-X foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEXII Duo com radiação Mo(K α) a temperatura ambiente. A estrutura foi resolvida por métodos diretos,⁹³ e refinada com matriz completa em F².⁹⁴

Os solventes e reagentes foram utilizados como adquiridos e purificados em casos específicos por procedimentos descritos na literatura.⁹⁵

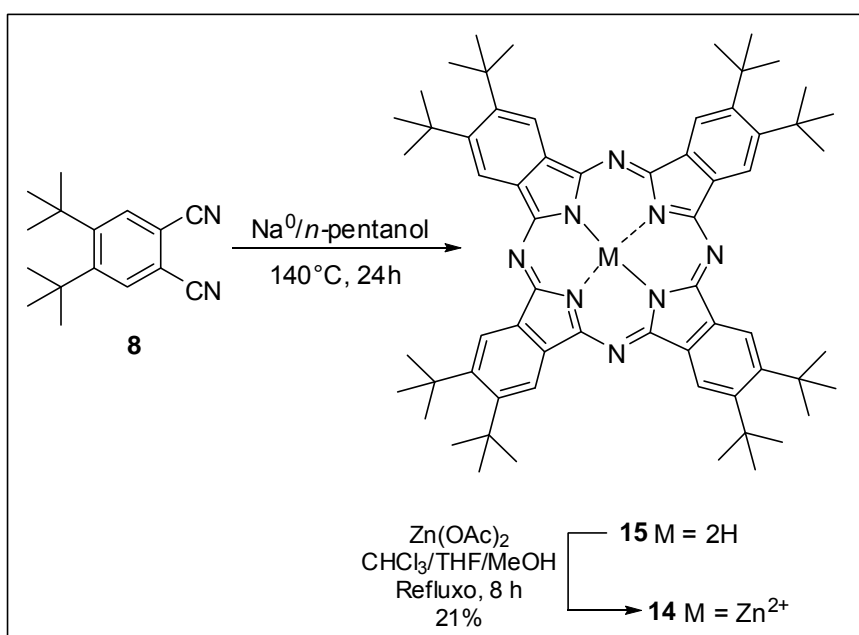
Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

9.1 - Índice de Reações





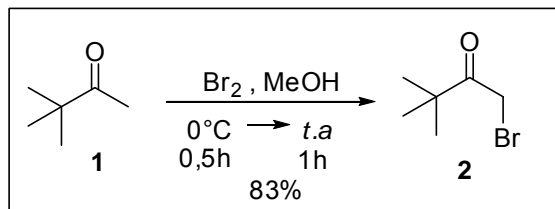
128



130

9.2 - Procedimentos Experimentais

9.2.1 - Síntese do 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (2)



Foram dissolvidos 21,60 g (0,21 mol) de pinacolona 1 em 120 mL de metanol. Em seguida, a mistura reacional foi colocada em banho de gelo e prosseguiu-se com a adição lenta de Br_2 (10,8 mL, 33,75 g, 0,21 mol). A temperatura reacional foi cuidadosamente monitorada e mantida a 0°C durante toda a adição. Ao término da adição, deixou-se a mistura reacional sob agitação por 0,5h no banho de gelo e, logo em seguida, o resfriamento foi removido deixando-se a mistura reacional sob agitação e à temperatura ambiente por 1h. Após esse período, a reação foi finalizada pela adição de água (100 mL) extraíndo-se com diclorometano (2 x 200 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada, removendo-se o solvente sob vácuo. A mistura reacional foi purificada por destilação fracionada utilizando-se um sistema do tipo “*short path*” coletando-se a fração na temperatura de $49\text{-}50^\circ\text{C}$ de um líquido incolor.

Rendimento: 83%. (31,24 g, 0,17 mol).

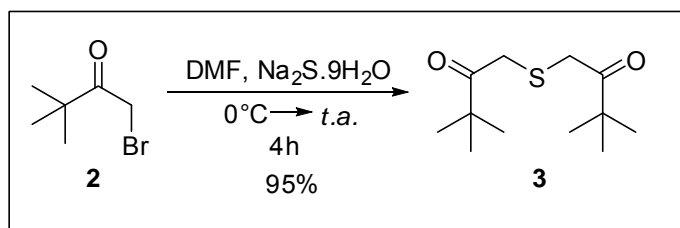
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400,15 MHz) δ (ppm): 1,24 (s, 9H); 4,21 (s, 2H).

RMN – ^{13}C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 26,5; 31,8; 44,0; 205,9.

IV: ν_{max} (KBr): 684 cm^{-1} ; 1153 cm^{-1} ; 1226 cm^{-1} ; 1367 cm^{-1} ; 1394 cm^{-1} ; 1719 cm^{-1} ; 2871 cm^{-1} ; 2969 cm^{-1} .

MS: m/z (intensidade relativa): $[\text{M}^{+\cdot}]$ 180 (0,33); 178 (0,34); 85 (11,62); 57 (100); 41 (62).

9.2.2 - Síntese do 1,1'-tiobis(3,3-dimetilbutan-2-ona) (3)



A uma mistura contendo 25 mL de DMF destilado e 2,42 g do composto **2** (13,50 mmol) mantida à 0° C, foi realizada a adição durante aproximadamente 15 minutos de Na₂S·9H₂O (1,35 g, 5,61 mmol) finamente triturado. Após a adição, o resfriamento foi removido e a mistura reacional deixada sob agitação à temperatura ambiente por 4h. Ao término deste período, a reação foi extraída com tolueno (3 x 100 mL) e água (30 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash com hexano:acetato de etila (9,5:0,5) fornecendo um sólido branco como produto **3**.

Rendimento: 95% (1,22 g, 5,30 mmol)

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 1,19 (s, 18H,); 3,54 (s, 4H).

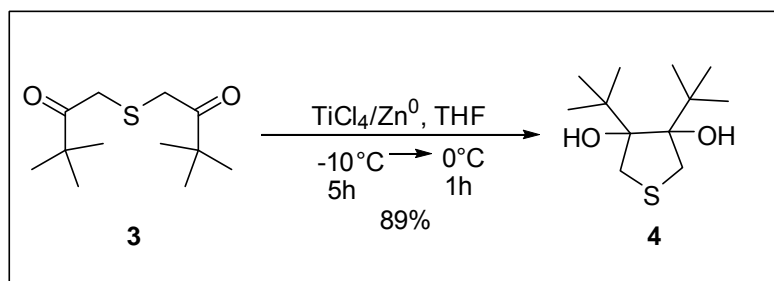
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 26,6; 35,9; 44,2; 210,3.

IV: ν_{max} : (KBr): 1297 cm⁻¹; 1364 cm⁻¹; 1698 cm⁻¹; 2964 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M⁺] 230 (3); 85 (10); 57 (100); 41 (25).

Ponto de Fusão obtido: 51-52°C; Literatura: 53-54°C.⁹⁶

9.2.3 - Síntese do 3,4-di-*tert*-butiltetra-hidrotiofeno-3,4-diol (4)



Inicialmente foi preparada uma suspensão contendo 1,21 g (18,46 mmol) zinco em pó, previamente ativado e 12 mL de THF anidro e desoxigenado. Nesta suspensão foi adicionado TiCl₄ destilado (1,2 mL, 2,07 g, 10,92 mmol) levando-se a mistura reacional à -10°C, sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se lentamente uma solução do composto **3** (461 mg, 2,00 mmol dissolvidos em 8 mL de THF anidro e desoxigenado). A mistura reacional foi deixada sob agitação à -10° C por 5h e, em seguida, por mais 1h a 0°C. Após este período, a reação foi finalizada adicionando-se gelo à mistura reacional (50 mL) e o pH foi ajustado para ~ 8 com uma solução saturada de Na₂CO₃. Logo em seguida, adicionou-se 300 mL de hexano e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente até a coloração da mistura se alterar de roxo para branco. Após isso, a mistura reacional foi filtrada sob vácuo com celite[®] 545, o filtrado foi seco com Na₂SO₄ anidro, e o solvente removido sob vácuo, fornecendo o produto **4** devidamente puro.

Rendimento: 89% (414,8 mg, 1,78 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 1,24 (s, 18H); 2,80; 3,28 (d, 4H, J₂ =12,3 Hz); 3,32 (s, 2H).

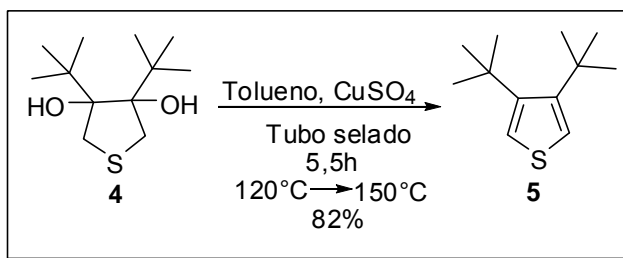
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04MHz) , δ (ppm): 28,4; 37,5; 38,3; 91,0.

IV: ν_{max} : (KBr): 1001 cm⁻¹; 2880 cm⁻¹; 2960 cm⁻¹; 3410 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M⁺] 85 (54); 67 (12); 57 (100); 43 (62).

Ponto de Fusão obtido: 108-109°C; **Literatura:** 108,5-110°C.⁶⁹

9.2.4 - Síntese do 3,4-di-*tert*-butiltiofeno (5)



Em um tubo selado contendo 4 mL de tolueno anidro, foram adicionados 100 mg (0,43 mmol) do composto **4** e 225 mg (1,41 mmol) de CuSO₄ anidro. A mistura reacional foi aquecida de 120°C até 150°C. O tempo reacional foi de 5,5h. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob vácuo em um funil de placa sinterizada com celite[®] 545, concentrada e purificada por cromatografia em coluna com sílica flash tendo hexano como eluente. O produto **5** foi obtido como um sólido branco.

Rendimento: 82% (69,3 mg, 0,35 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15MHz) δ (ppm): 1,19 (s, 18H); 7,16 (s, 2H).

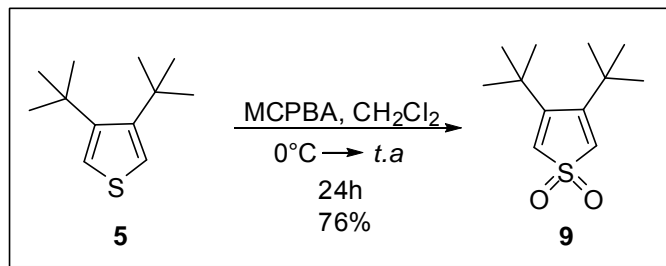
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04MHz) , δ (ppm): 31,6; 35,7; 127,5; 156,8.

IV: ν_{max} : (KBr): 1362 cm⁻¹; 1388 cm⁻¹; 2918 cm⁻¹; 2960 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M⁺] 196 (32); 181 (100); 139 (69); 111 (26); 97 (55); 57 (90); 41 (99).

Ponto de Fusão: obtido: 41-42°C; Literatura: 43,0-43,5°C.⁶⁹

9.2.5 - Síntese do 1,1-dioxo-3,4-di-*tert*-butiltiofeno (9)



A uma solução de 70 mg do composto **5** (0,36 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂ à 0°C foram adicionados lentamente 302 mg (1,75 mmol) de MCPBA~70 % dissolvidos em 5 mL de CH₂Cl₂. Após esta adição, o resfriamento foi removido deixando-se a mistura reacional sob agitação à temperatura ambiente por 24h. Após esse período, a mistura reacional foi diluída em diclorometano (100 mL), lavada com solução 0,1 mol/L de NaHSO₃ (100 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (100 mL). A fase orgânica foi então seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo. A mistura reacional foi purificada por cromatografia em coluna com sílica flash (hexano : acetato de etila – 8,5:1,5). O produto **9** foi obtido como um sólido branco.

Rendimento: 76% (61,50 mg, 0,27 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz), δ (ppm): 1,39 (s, 18H); 6,44 (s, 2H).

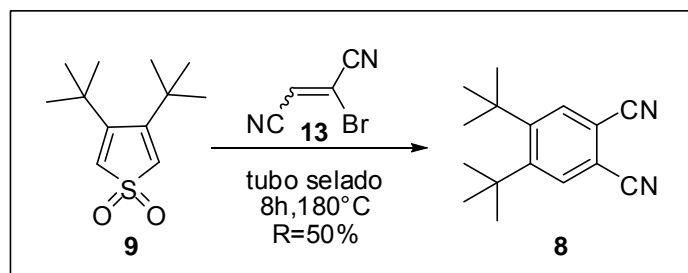
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 31,5; 35,7; 127,5; 156,8.

IV: ν_{max} : (KBr): 1133 cm⁻¹; 1293 cm⁻¹; 1369 cm⁻¹; 1396 cm⁻¹; 2881 cm⁻¹; 2922 cm⁻¹; 2964 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M⁺] 228 (2); 149 (12); 107 (20); 91 (18); 57 (100); 41 (68).

Ponto de Fusão obtido: 128-129°C; **Literatura:** 132,5-133°C.⁶⁹

9.2.6 - Síntese do 4,5-di-*tert*-butilftalonitrilo (8)



Uma mistura do composto **9** (100 mg, 0,44 mmol) e do composto **13** (687,5 mg, 4,4 mmol) foi aquecida por 8h em um tubo selado a 180 °C. Logo em seguida, o excesso do composto **13** foi removido por destilação em um aparelho tipo *Kugelrohr*, sendo a fração entre 70-120 °C coletada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash tendo como eluente hexano: acetato de *n*-butila (9,5:0,5).

Rendimento: 50% (51,70 mg, 0,22 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400.15 MHz), δ (ppm): 1,56 (s, 18H, H-4², H-4³, H-4⁴, H-5², H-5³, H-5⁴); 7,97 (s, 2H, H-3, H-6).

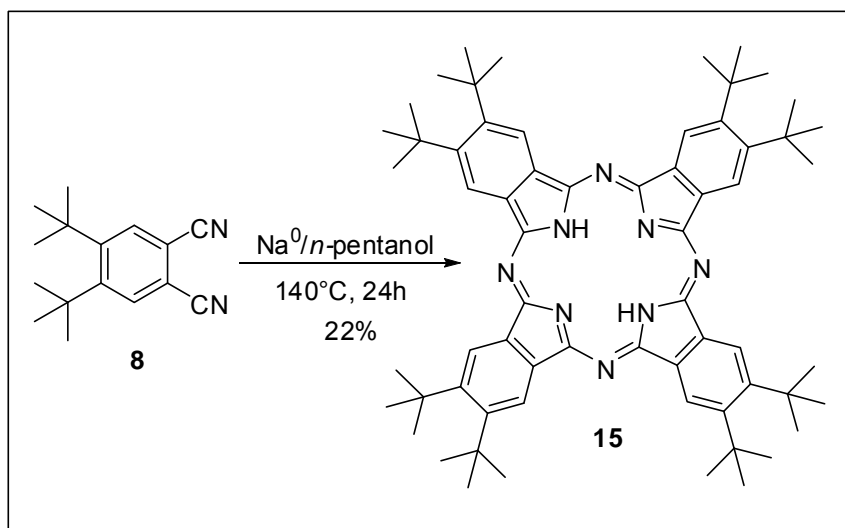
RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 34,1 (C-4², C-4³, C-4⁴, C-5², C-5³, C-5⁴); 38,8 (C-4¹, C-4²); 112,2 (C-1, C-2); 115,9 (C-1¹, C-1²); 135,1 (C-3, C-6); 156,1 (C-4, C-5).

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 1396 cm⁻¹; 1477 cm⁻¹; 1589 cm⁻¹; 1743 cm⁻¹; 1782 cm⁻¹; 2230 cm⁻¹; 2878 cm⁻¹; 2916 cm⁻¹; 2962 cm⁻¹; 3040 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para [M+H]⁺, C₁₆H₂₁N₂⁺, 241,1699; encontrado: 241,1697

Ponto de Fusão obtido: 163-164 °C.

9.2.7 – Síntese da 2,3,9,10,16,17,23,24-octa-*tert*-butilftalocianina (15)



Em um tubo selado, 16 mg (0,70 mmol) de sódio metálico foram adicionados em 1 mL de *n*-pentanol anidro sob atmosfera de argônio. Após o consumo do sódio, o composto **8** (50 mg, 0,21 mmol) foi adicionado sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi aquecida a 140 °C por 24h sob proteção da luz. Após esse período, a mistura reacional foi extraída com tolueno (2 x 200 mL) e a fase orgânica lavada com água (100 mL). A fase orgânica foi concentrada e purificada utilizando cromatografia em coluna com sílica flash tendo tolueno: hexano (7:3) como eluente fornecendo um sólido verde.

Rendimento: 22% (11 mg, 11,42 μmol).

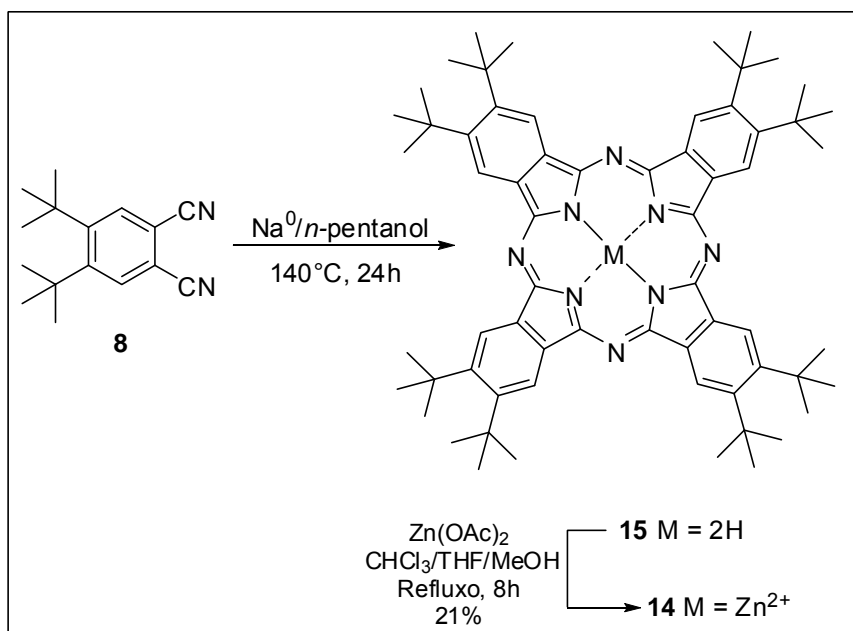
UV-Vis (CHCl₃) λ_{max}(log ε): 297 (4,51), 345 (4,75), 653 (4,55), 679 (4,98), 714, (5,00).

RMN-¹H (CDCl₃, 400.15 MHz), δ (ppm): -0,08 (s, 2H); 2,03 (s, 72H); 9,79 (s, 8H)

RMN-¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): 35,5 (carbonos dos 8 grupos *t*-butil); 39,3 (carbonos quaternários dos 8 grupos *t*-butil); 123,9; 134,2; 150,6; 152,3 (32 carbonos aromáticos).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para $[M+H]^+$, $C_{64}H_{83}N_8^+$, 963,6735, encontrado: 963,6721.

9.2.8 – Síntese da [2,3,9,10,16,17,23,24-octa-*tert*-butil-ftalocianinato]zinco(II) (14)



Em um tubo selado, 12 mg (0,52 mmol) de sódio metálico foram adicionados em 1 mL de *n*-pentanol anidro sob atmosfera de argônio. Após o consumo do sódio, o composto **8** (50 mg, 0,21 mmol) foi adicionado sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi aquecida a 140°C por 24h sob proteção da luz. Após esse período, a mistura reacional foi extraída com tolueno (2 x 200 mL) e a fase orgânica lavada com água (100 mL). A fase orgânica foi concentrada e a mistura reacional foi dissolvida em uma mistura de CHCl_3 : THF (1:1) (6 mL). Então, Zn(OAc)_2 anidro (215 mg, 1,2 mmol) dissolvido em 6 mL de metanol e adicionado na mistura reacional refluxando por 6h. Um excesso de 180 mg (0,98 mmol) de Zn(OAc)_2 anidro dissolvido em 6 mL de metanol foi adicionado a mistura reacional que foi refluxada por mais 2h. Após esse período, a reação foi extraída com acetato de etila (2 x 200 mL), lavada com água (2 x 100 mL) e seca com Na_2SO_4 . A fase orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna utilizando sílica flash com tolueno: acetato de etila (9:1), fornecendo um sólido verde.

Rendimento: 21% (11,1 mg, 10,9 μmol).

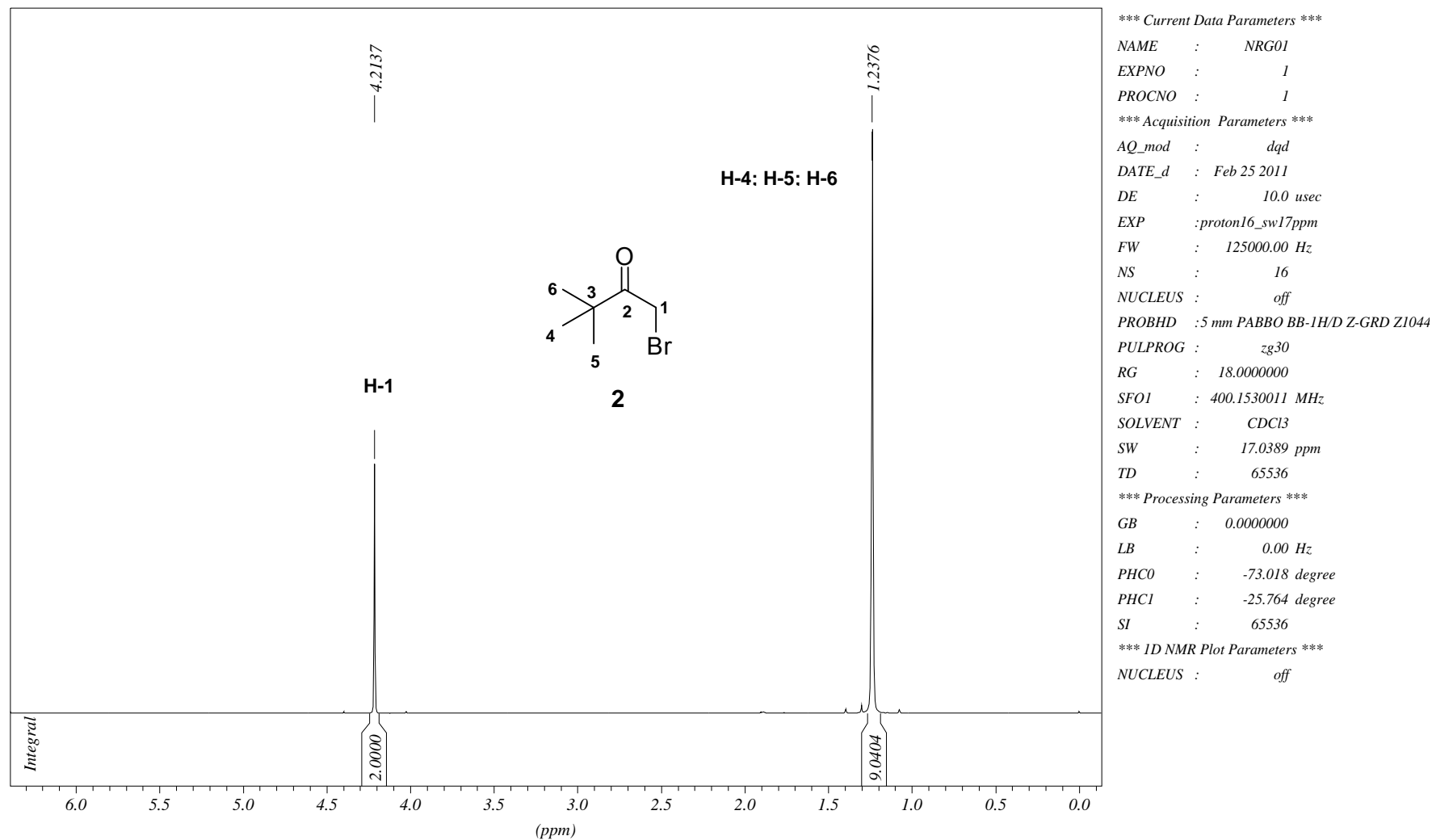
UV-Vis (Acetato de etila), λ_{max} , ($\log \epsilon$): 351 (4,63), 616 (4,31), 653 (4,27), 683 (5,05).

RMN-¹H (CDCl_3 , 400,15 MHz), δ (ppm): 1,87 (s, 72H); 9,10 (s, 8H).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 35,3 (carbonos dos 8 grupos *t*-butil); 39,0 (8 carbonos quaternários dos grupos *t*-butil); 122,9; 135,1; 150,7; 153,6 (32 carbonos aromáticos).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{81}\text{N}_8\text{Zn}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1025,5870, encontrado: 1025,5902.

10 – SEÇÃO DE ESPECTROS

FIGURA 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **2**.

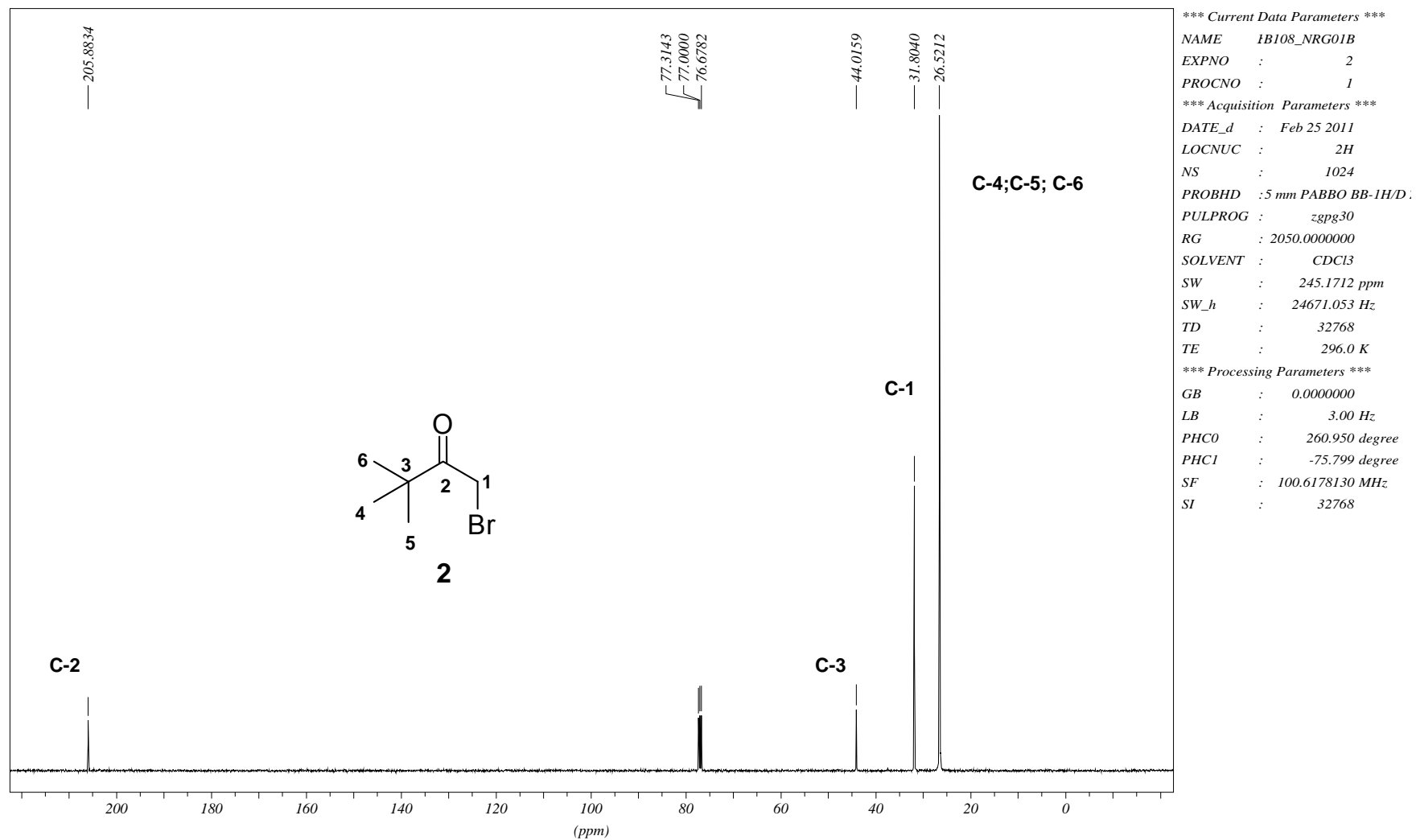
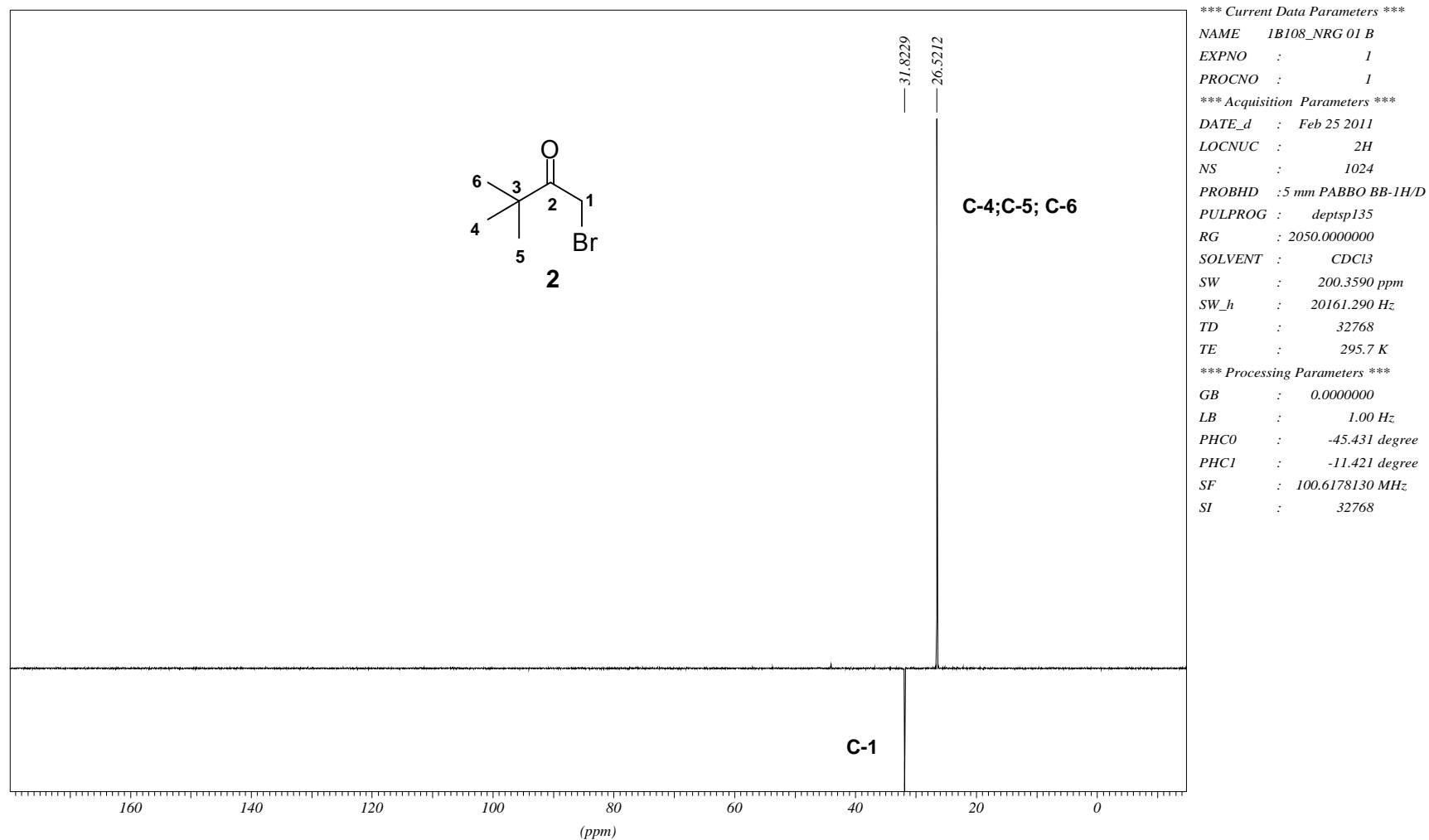


FIGURA 61: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 2.

FIGURA 62: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto 2.

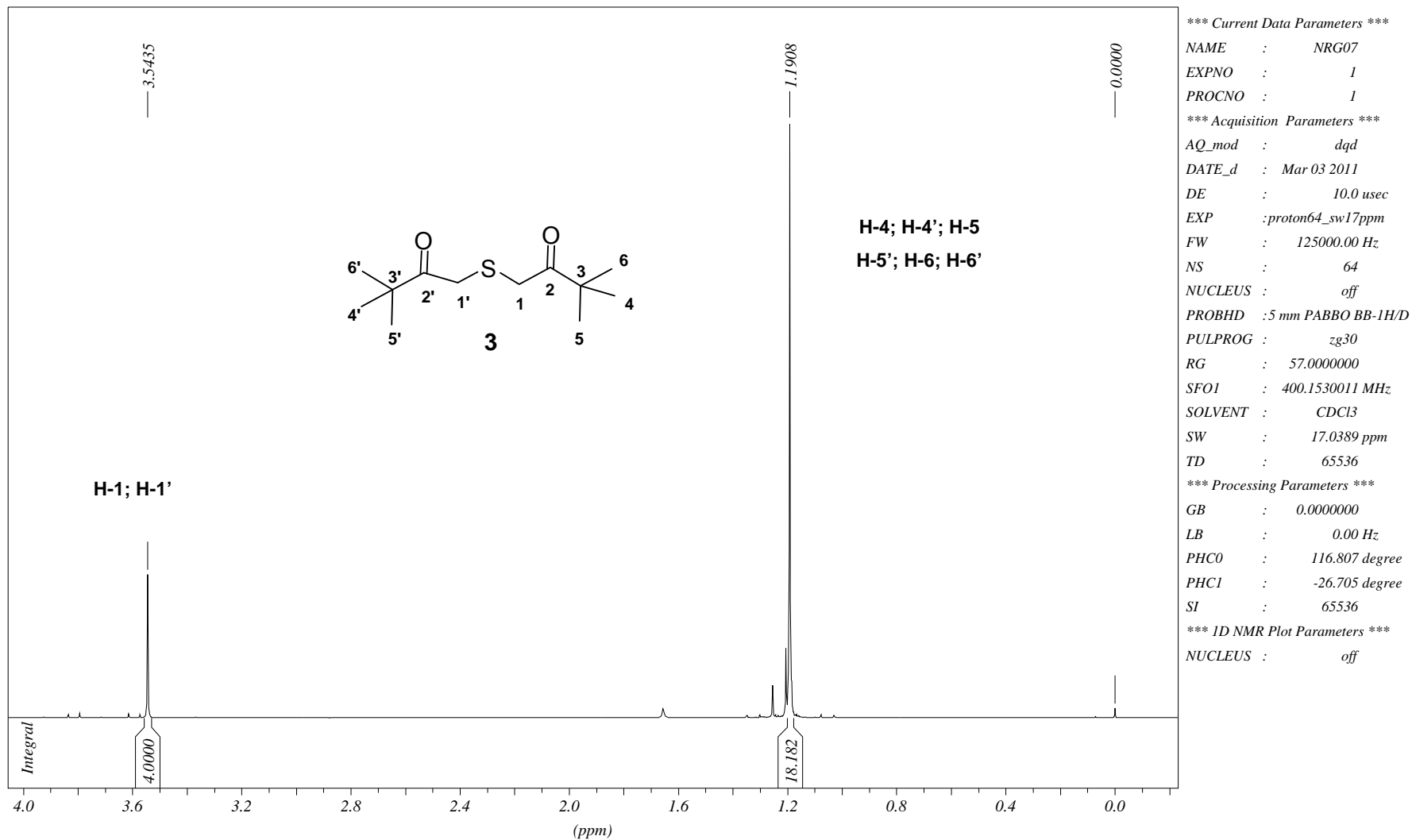


FIGURA 63: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto **3**.

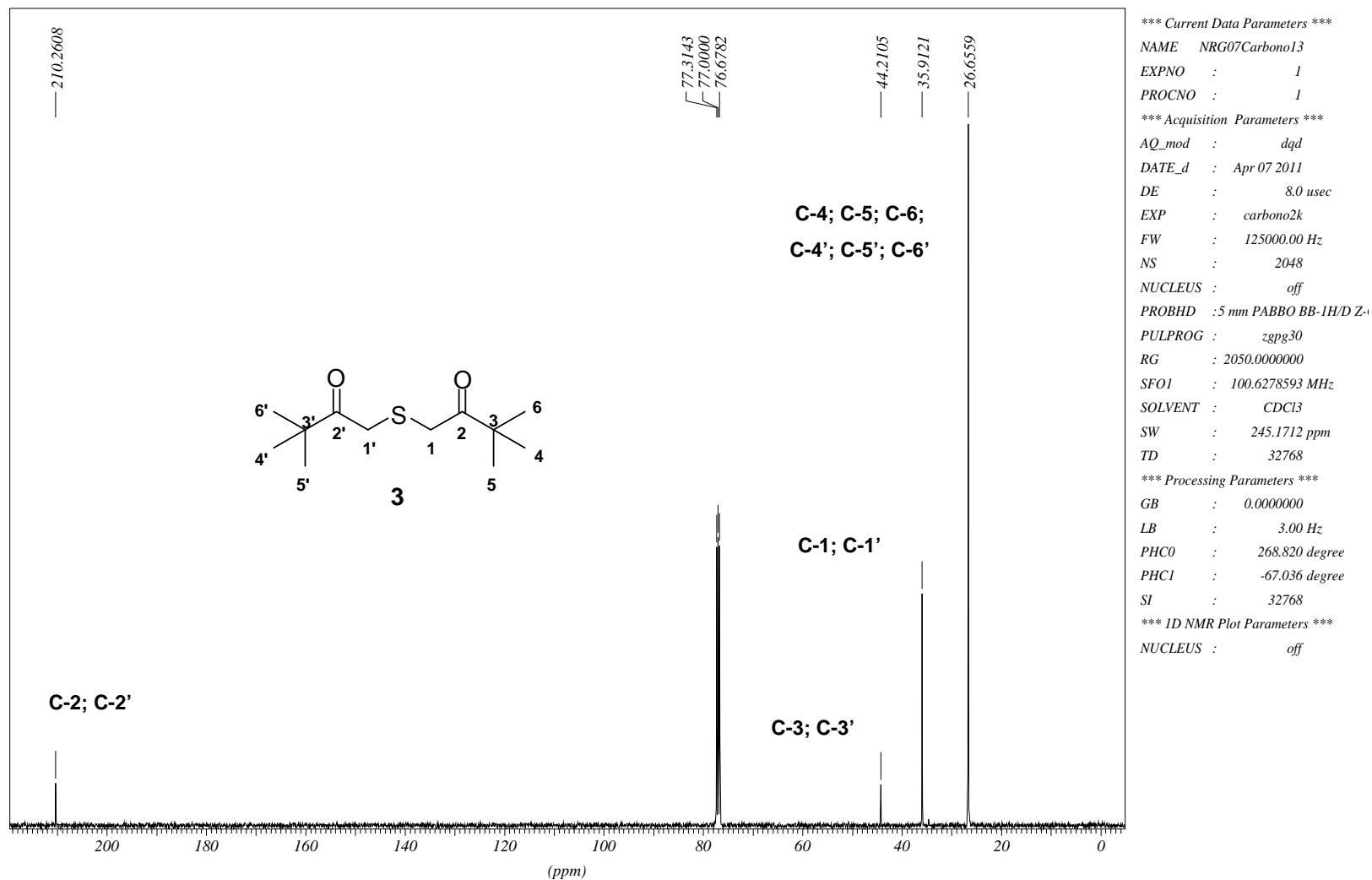


FIGURA 64: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) composto **3**.

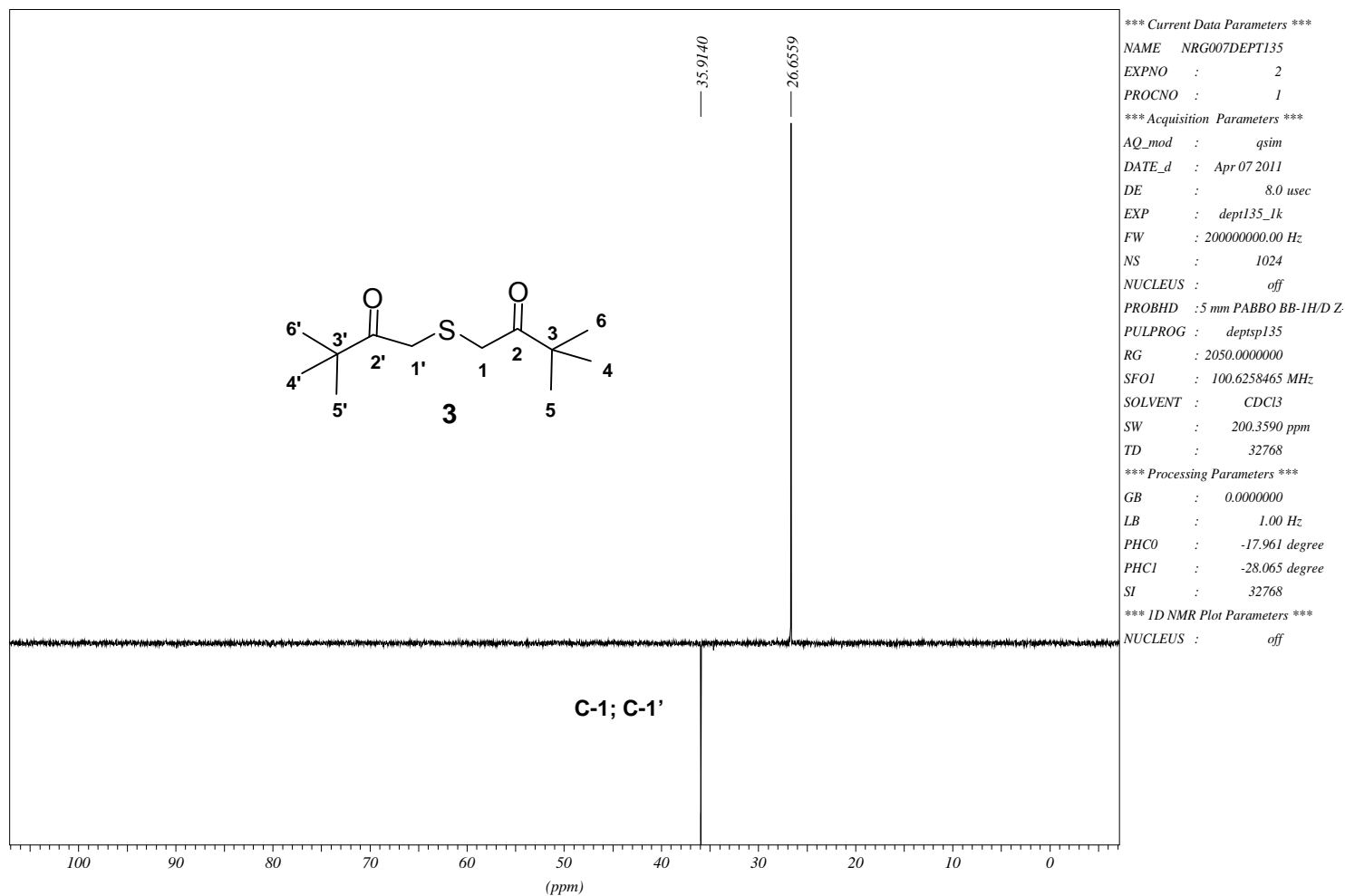


FIGURA 65: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto **3**.

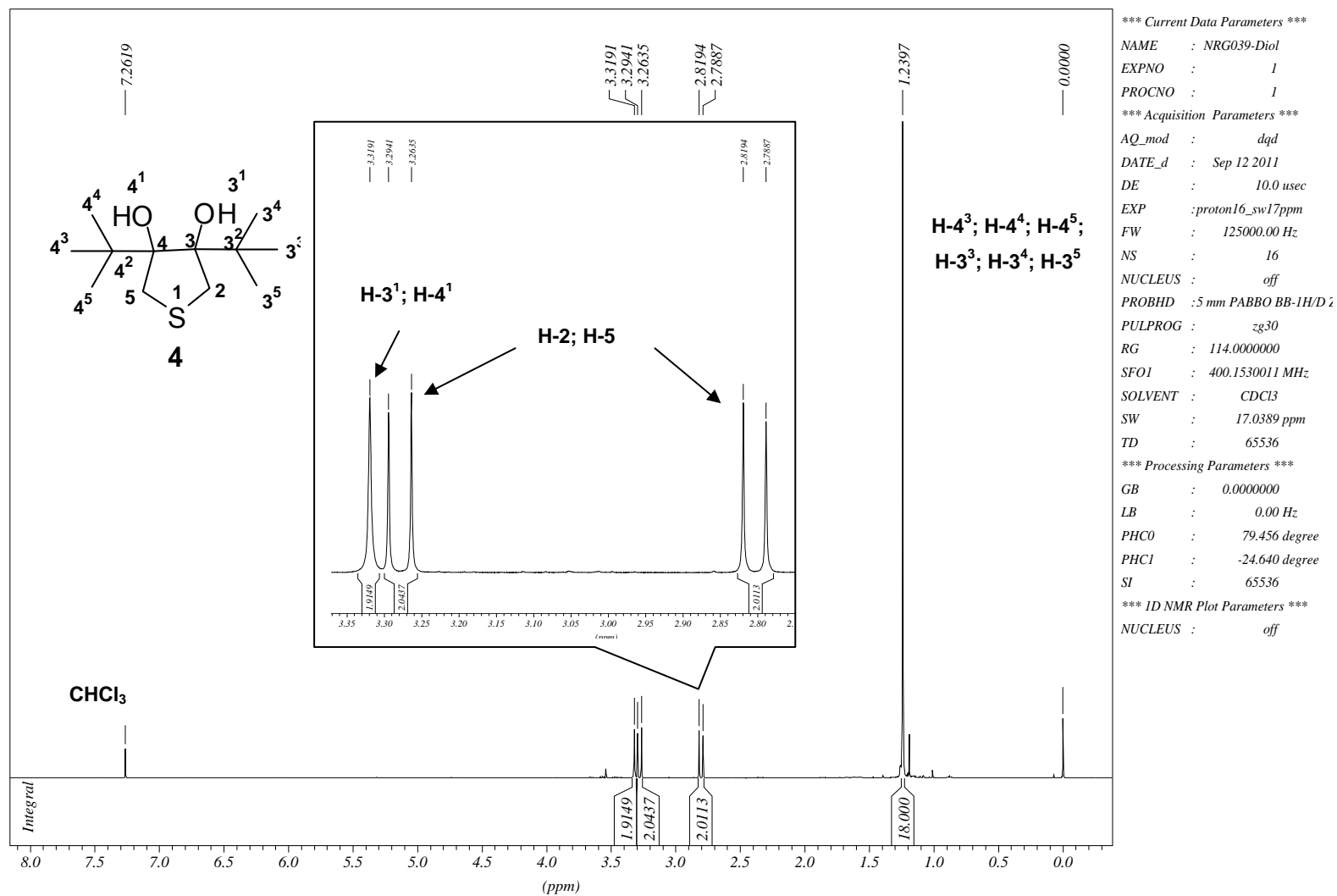


FIGURA 66: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **4**.

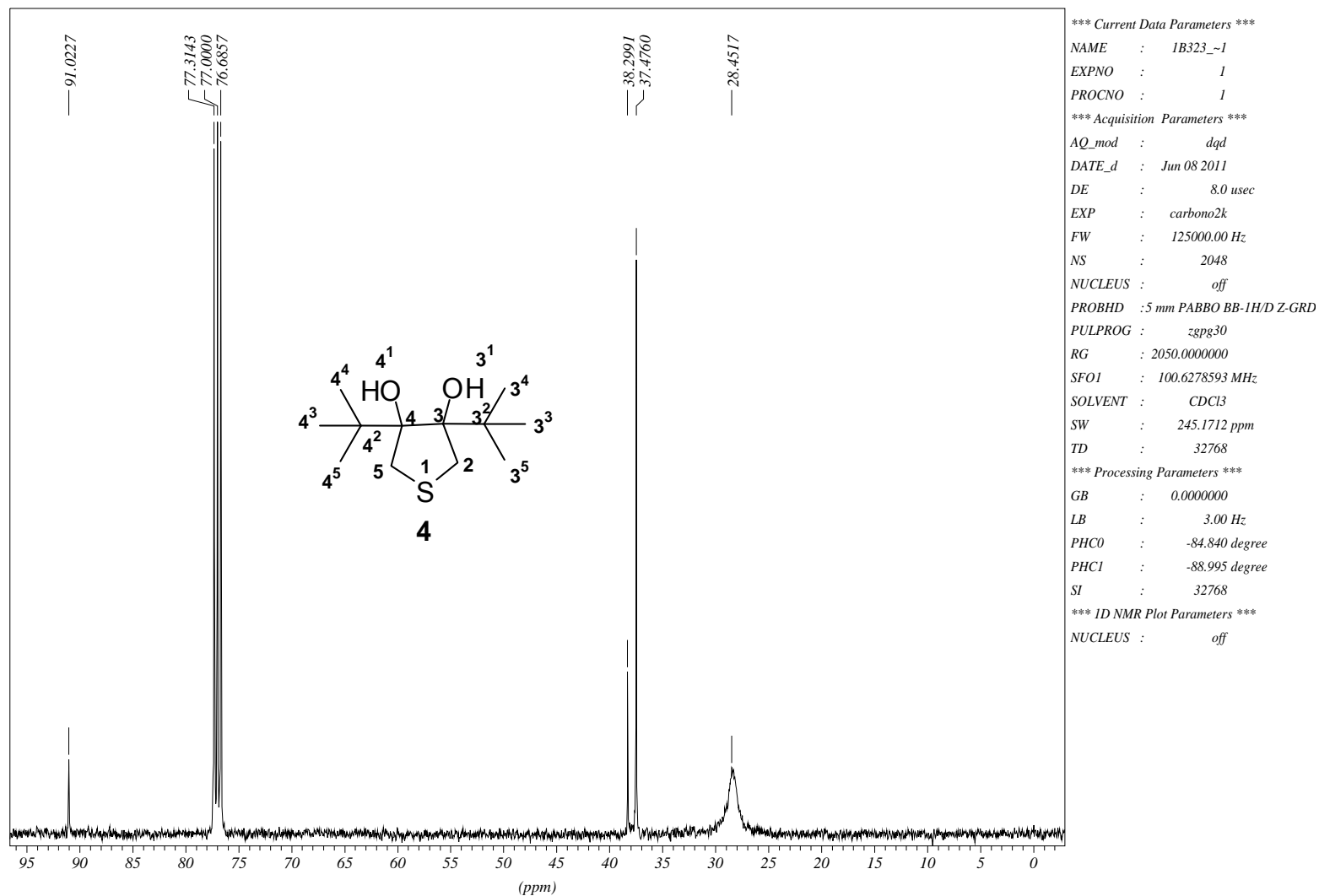
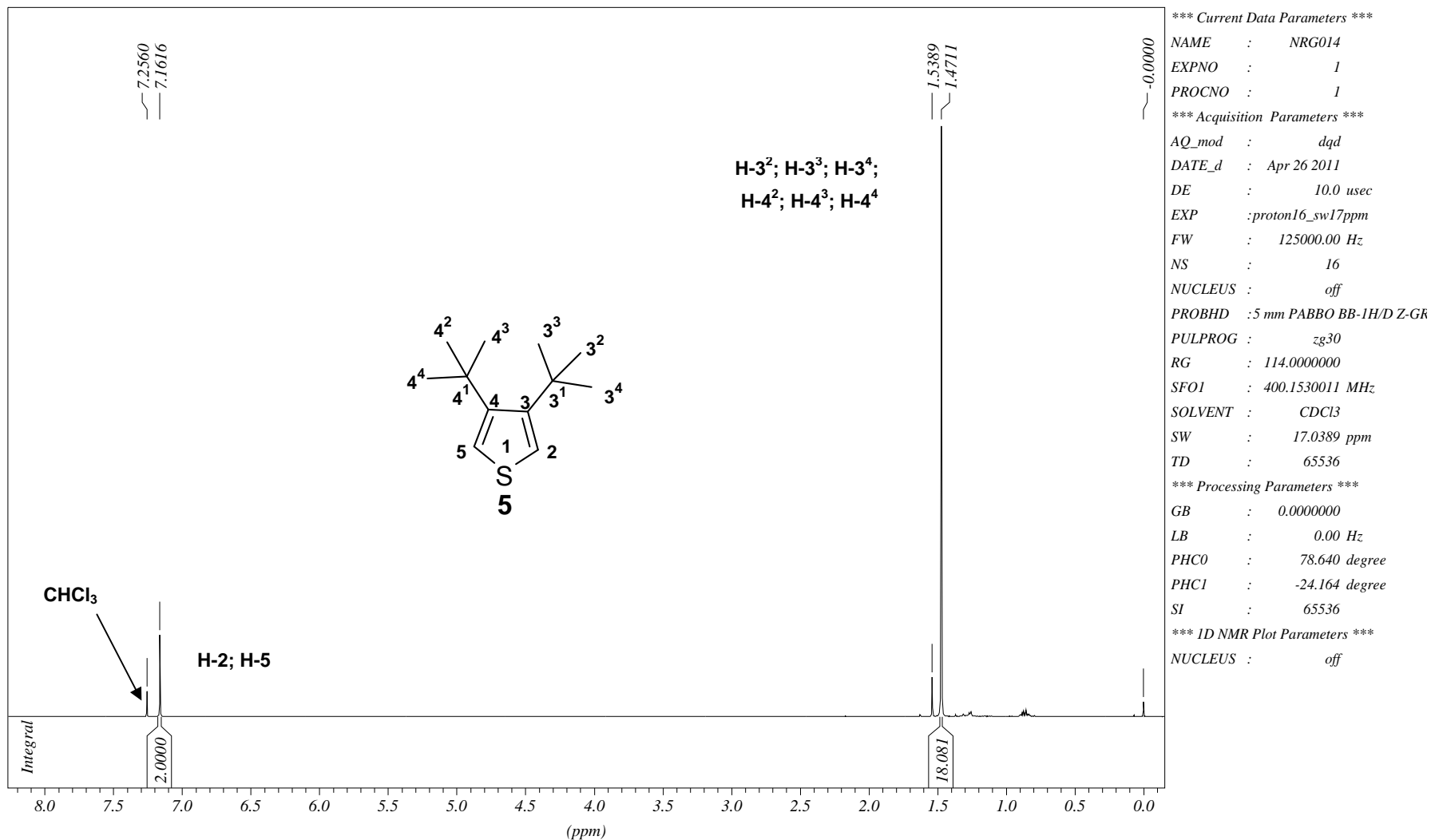


FIGURA 67: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **4**.

FIGURA 68: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) em CDCl₃ - composto 5.

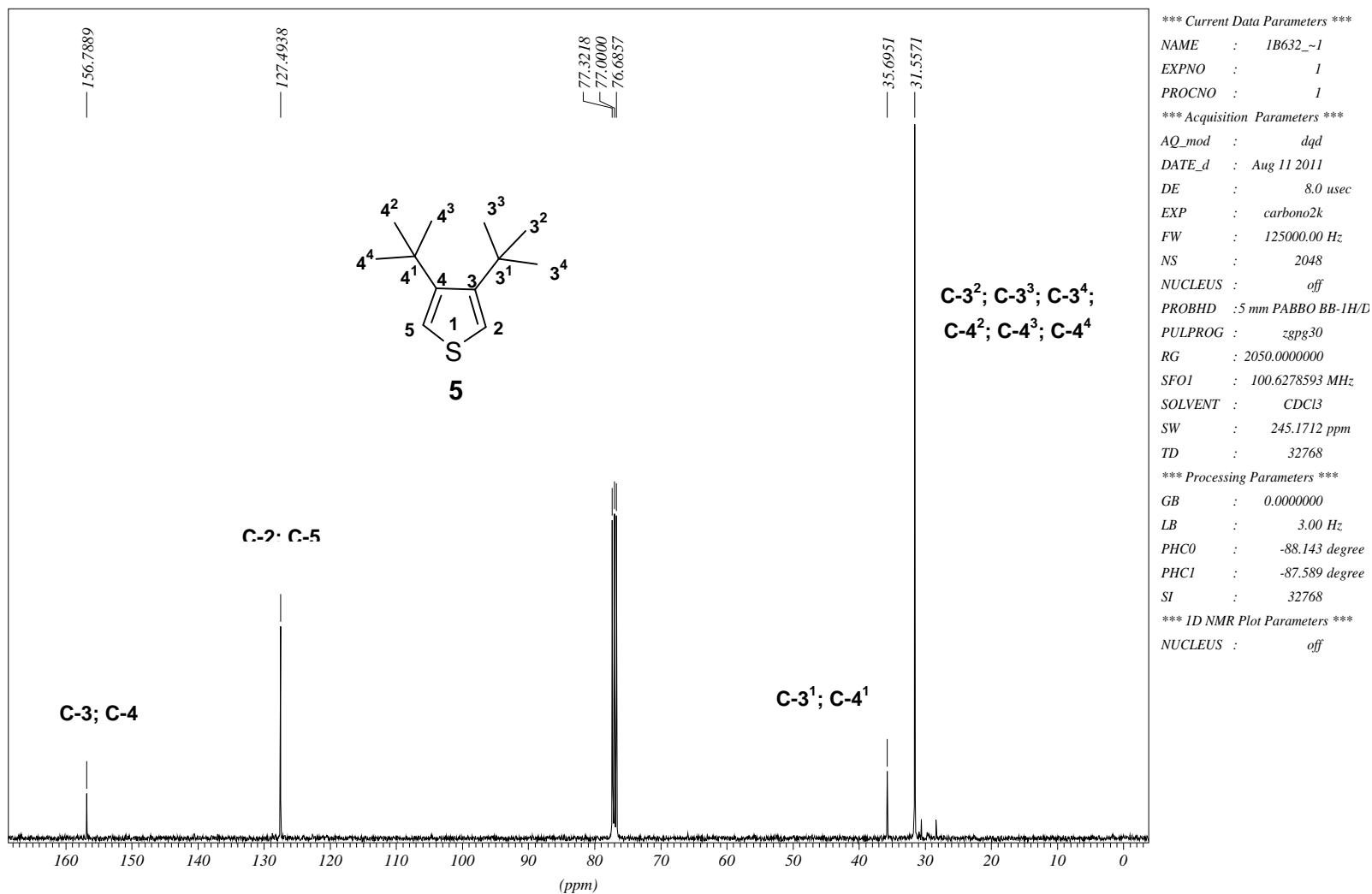


FIGURA 69: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) - composto **5**.

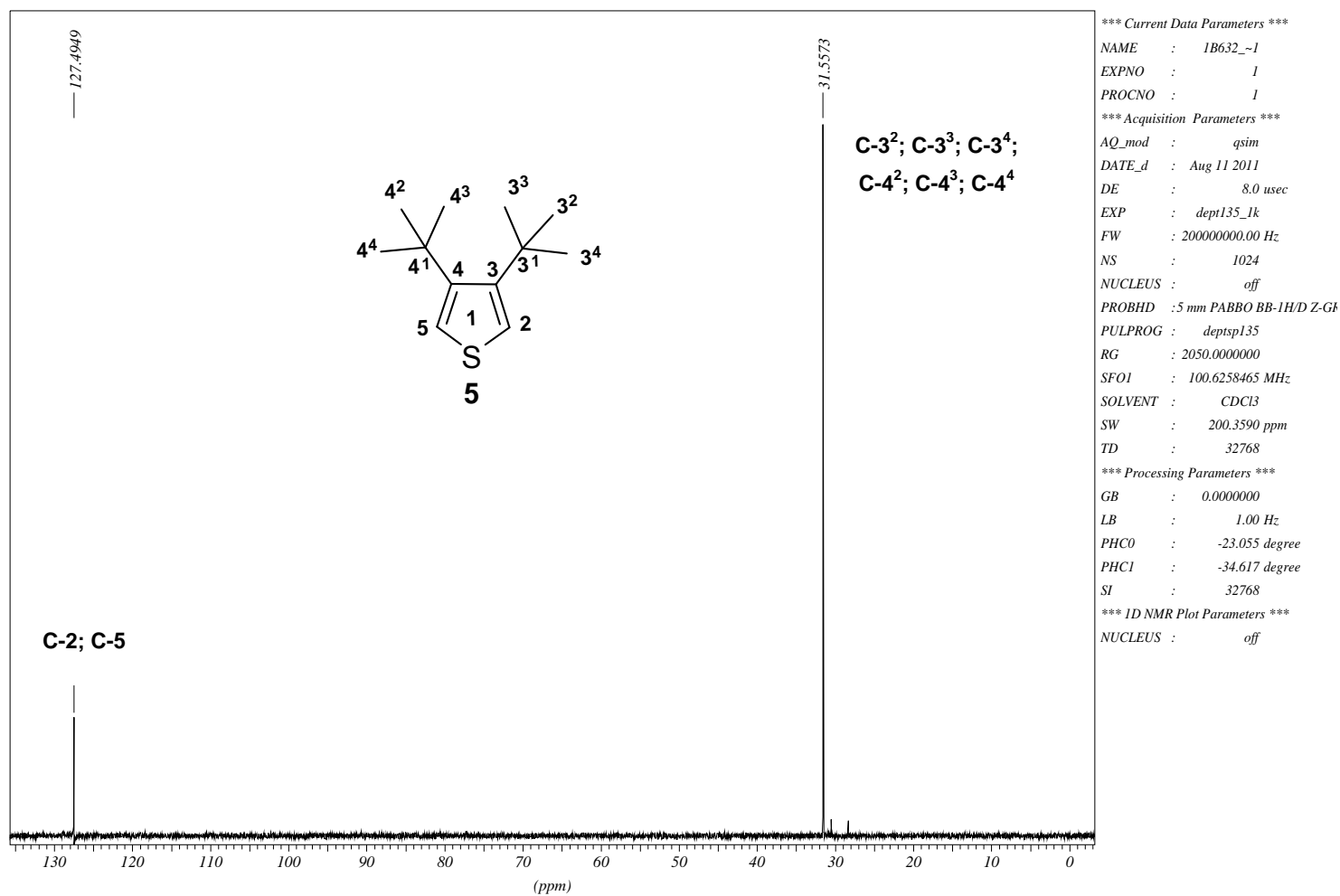
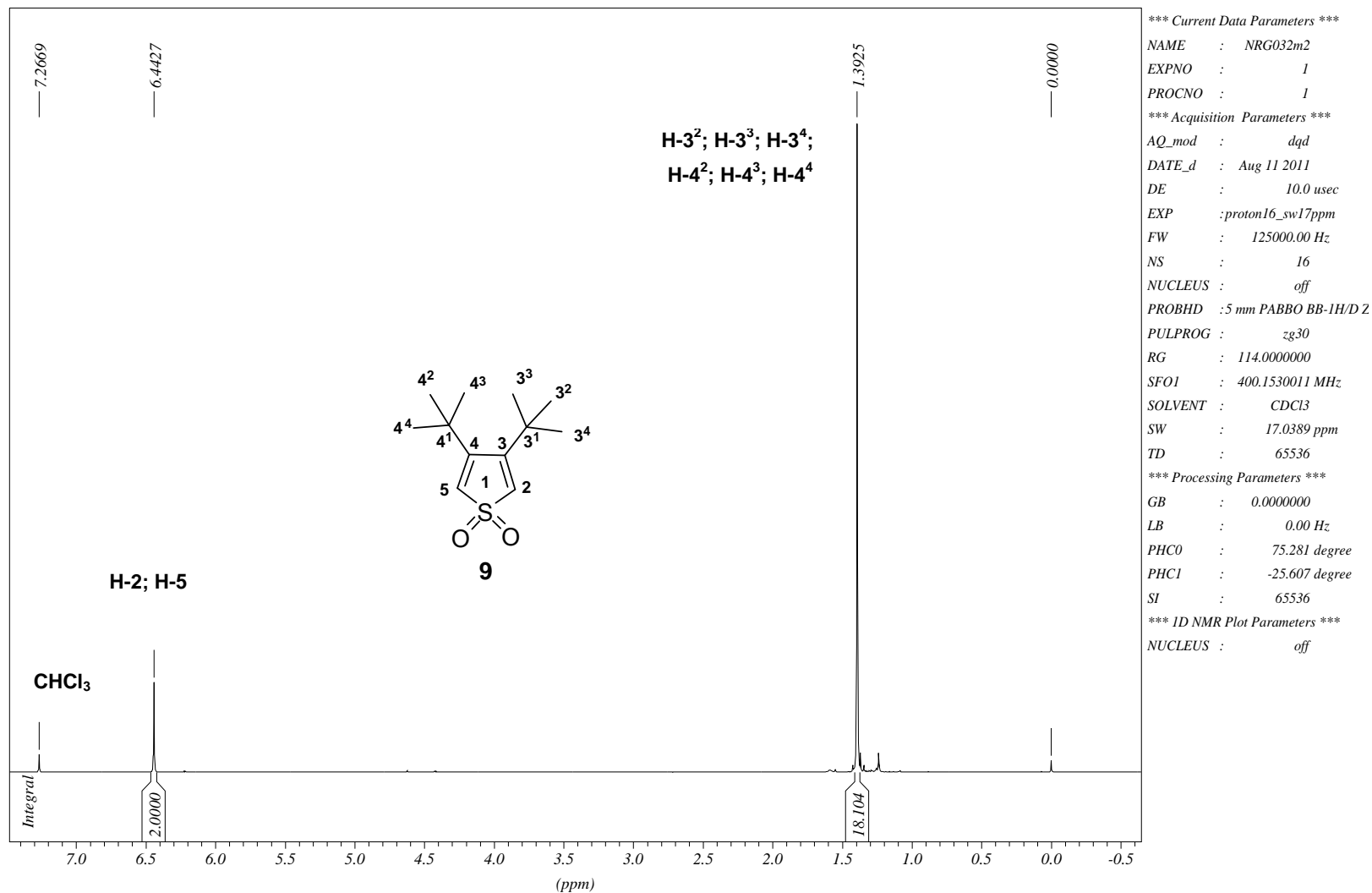


FIGURA 70: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto 5.

FIGURA 71: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) em CDCl₃ - composto **9**.

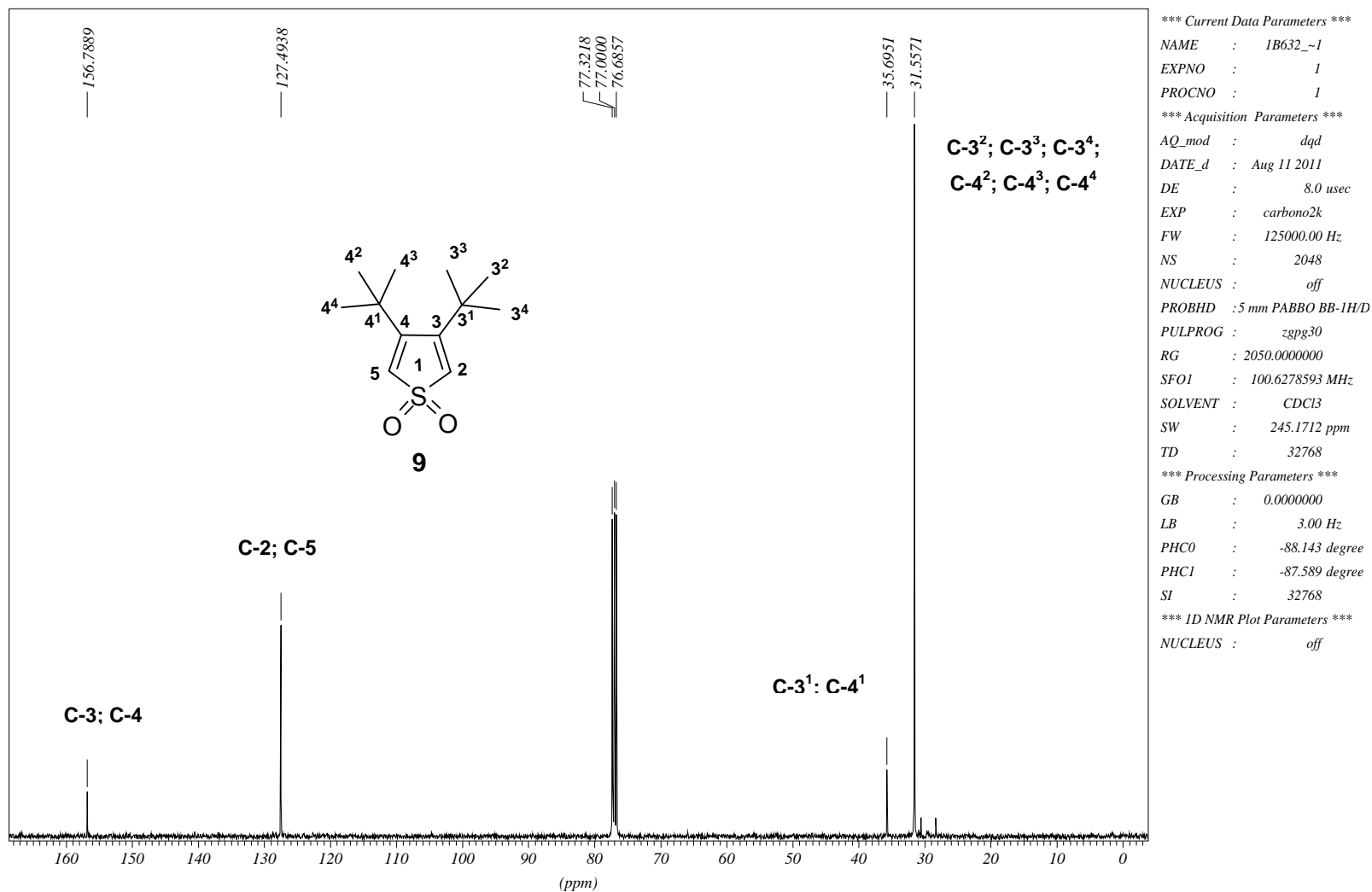


FIGURA 72: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **9**.

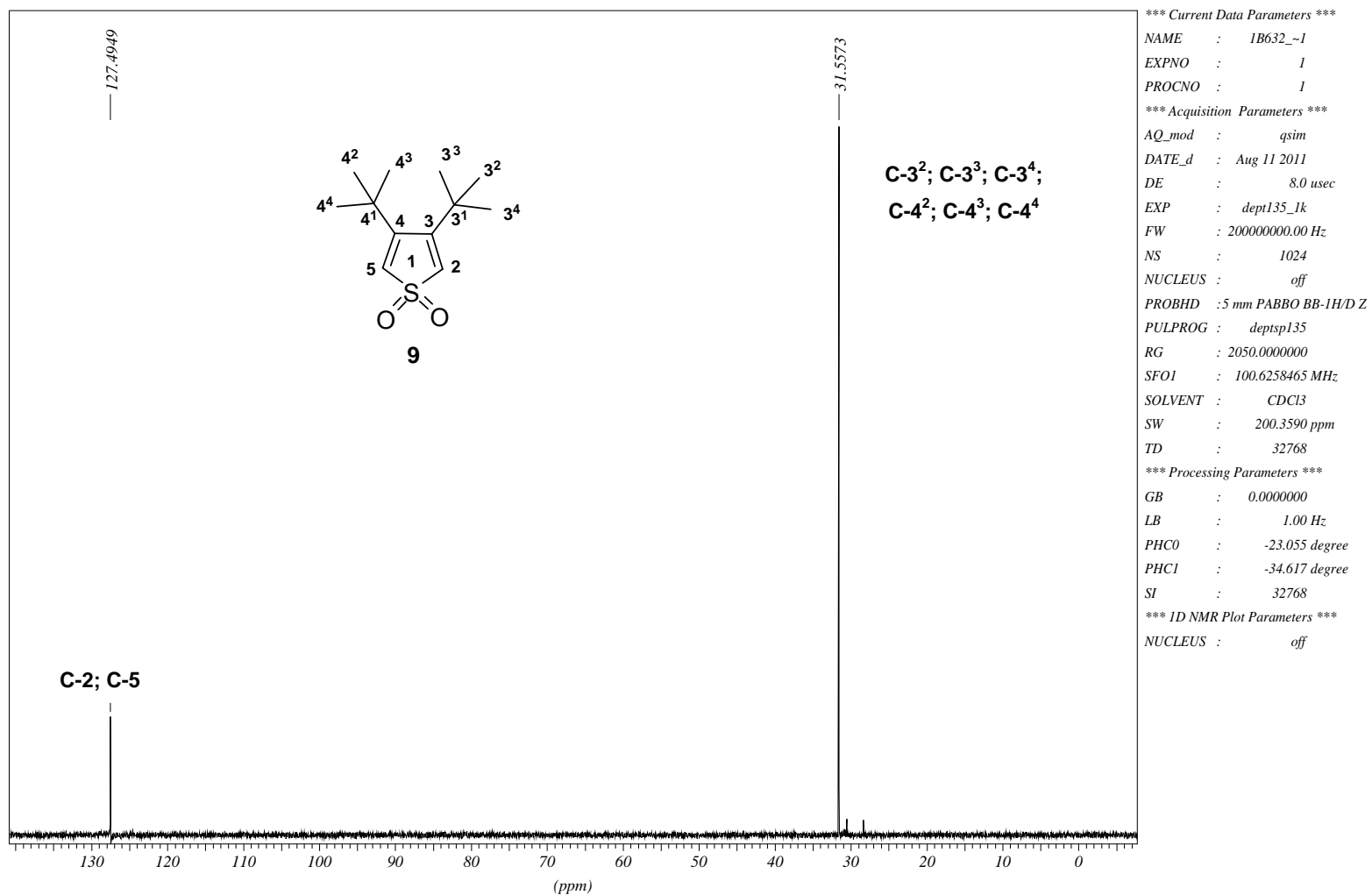


FIGURA 73: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto **9**.

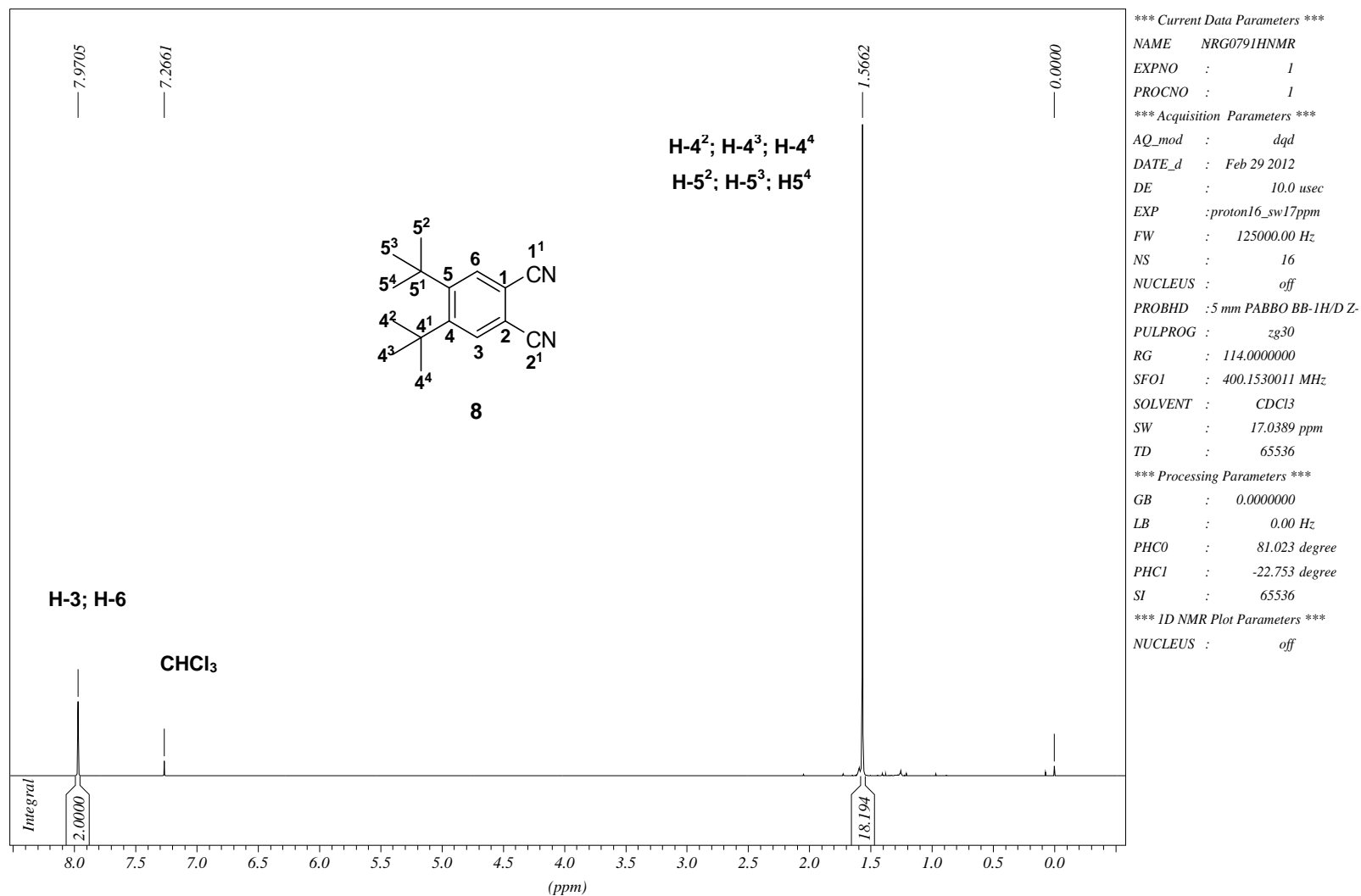


FIGURA 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **8**.

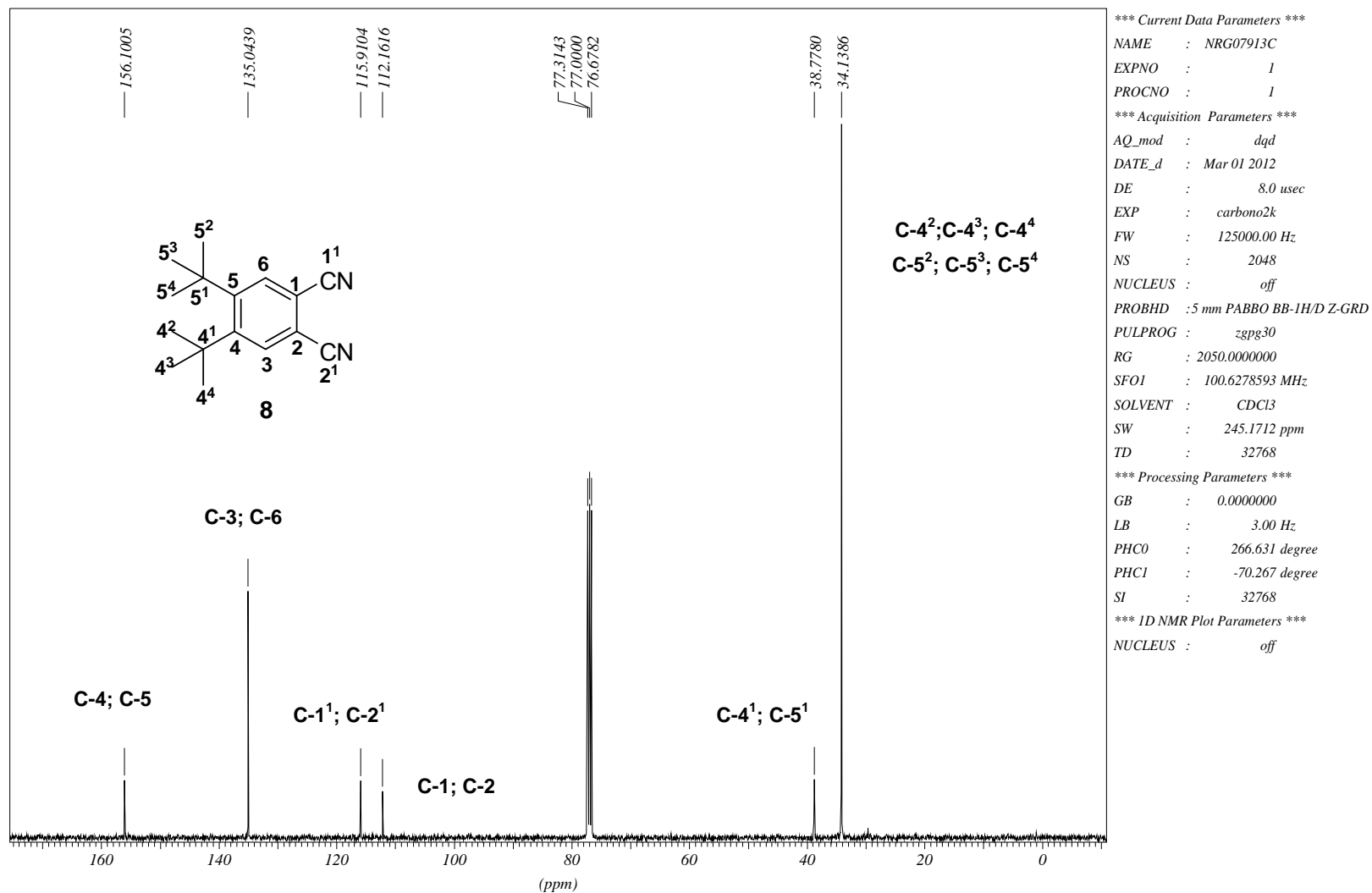


FIGURA 75: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto **8**.

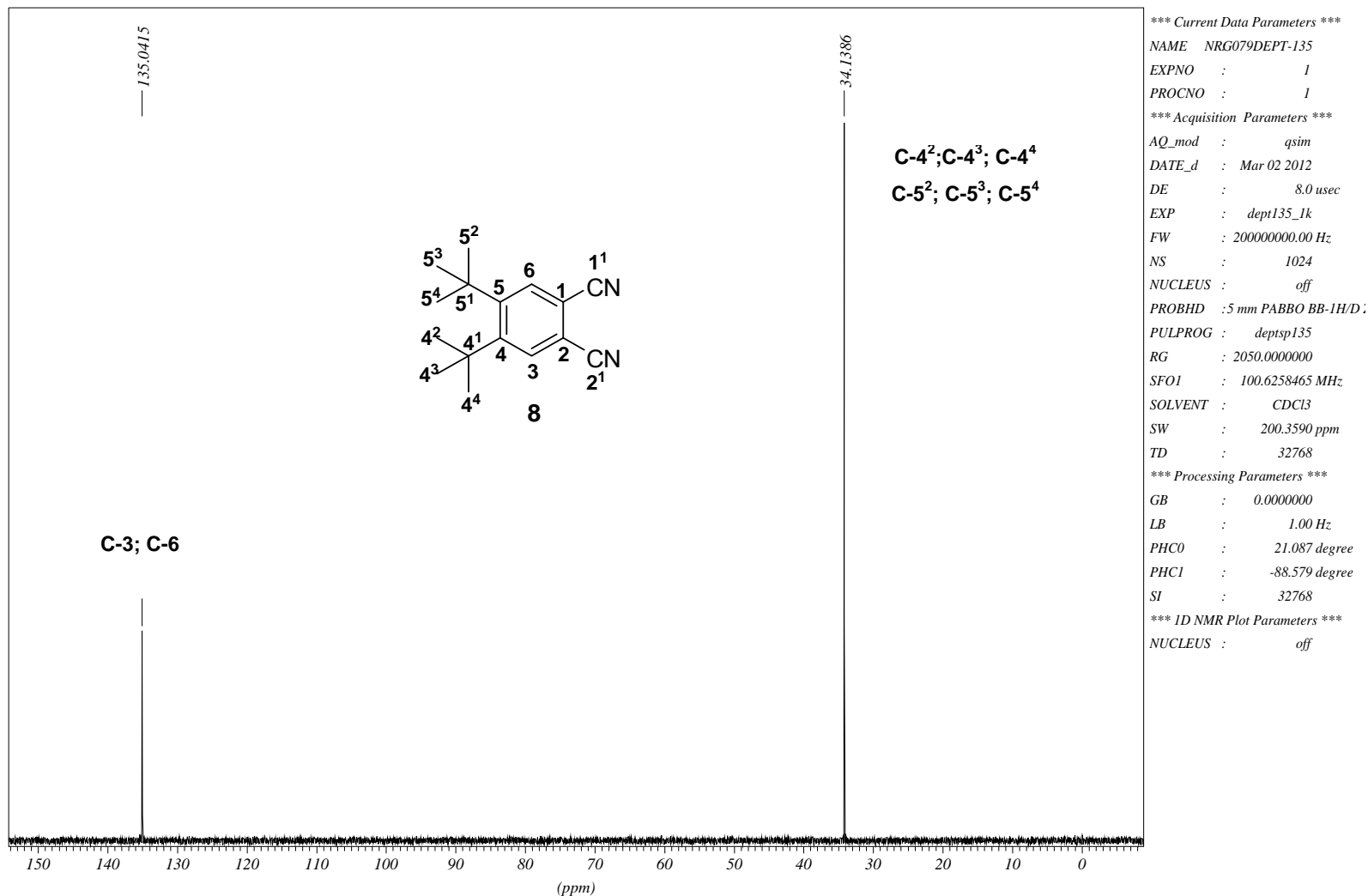
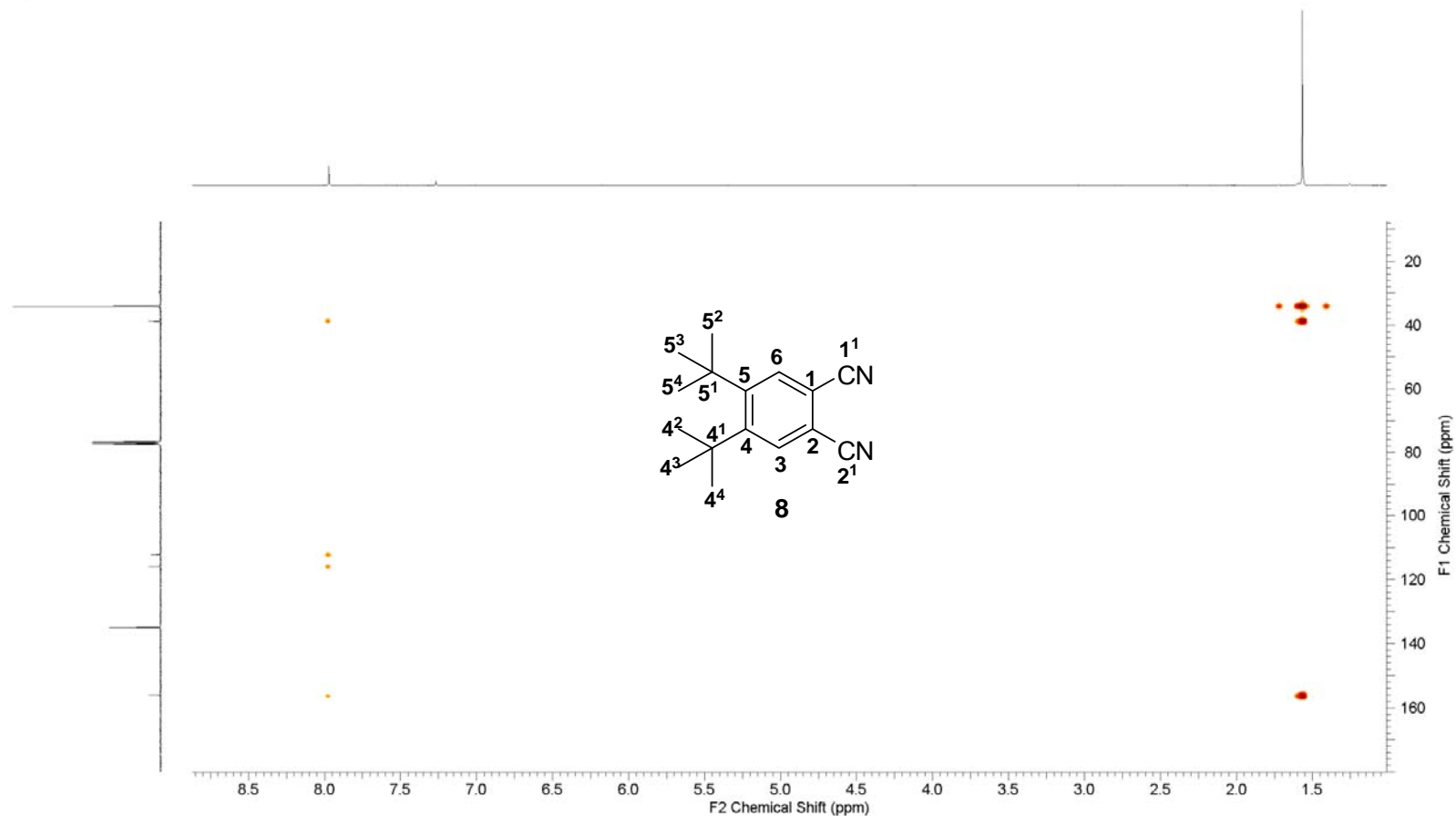


FIGURA 76: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) (*distortionless enhancement by polarization transfer*) – composto **8**.

Acquisition Time (sec)	(0.3004, 0.0093)	Comment	5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD Z104450/0370	Date	13 Oct 2012 22:22:00
File Name	E:\NICHOLAS\RMNS 2D\1B641_T-BUTILFTALONITRILO\1\PDATA\1\2RR	Frequency (MHz)	(400.15, 100.63)	Nucleus	(1H, 13C)
Number of Transients	6	Origin	spect	Original Points Count	(2048, 230)
Points Count	(2048, 1024)	Pulse Sequence	hmbcgp1pndqf	Solvent	CDCl3
Sweep Width (Hz)	(6814.85, 24629.75)	Temperature (degree C)	23.600	Owner	nmrsu
				Spectrum Type	HMBC

1B641_T-BUTILFTALONITRILO.001.001.2RR.ESP

FIGURA 77: Espectro de g -HMBC do composto **8** em $CDCl_3$.

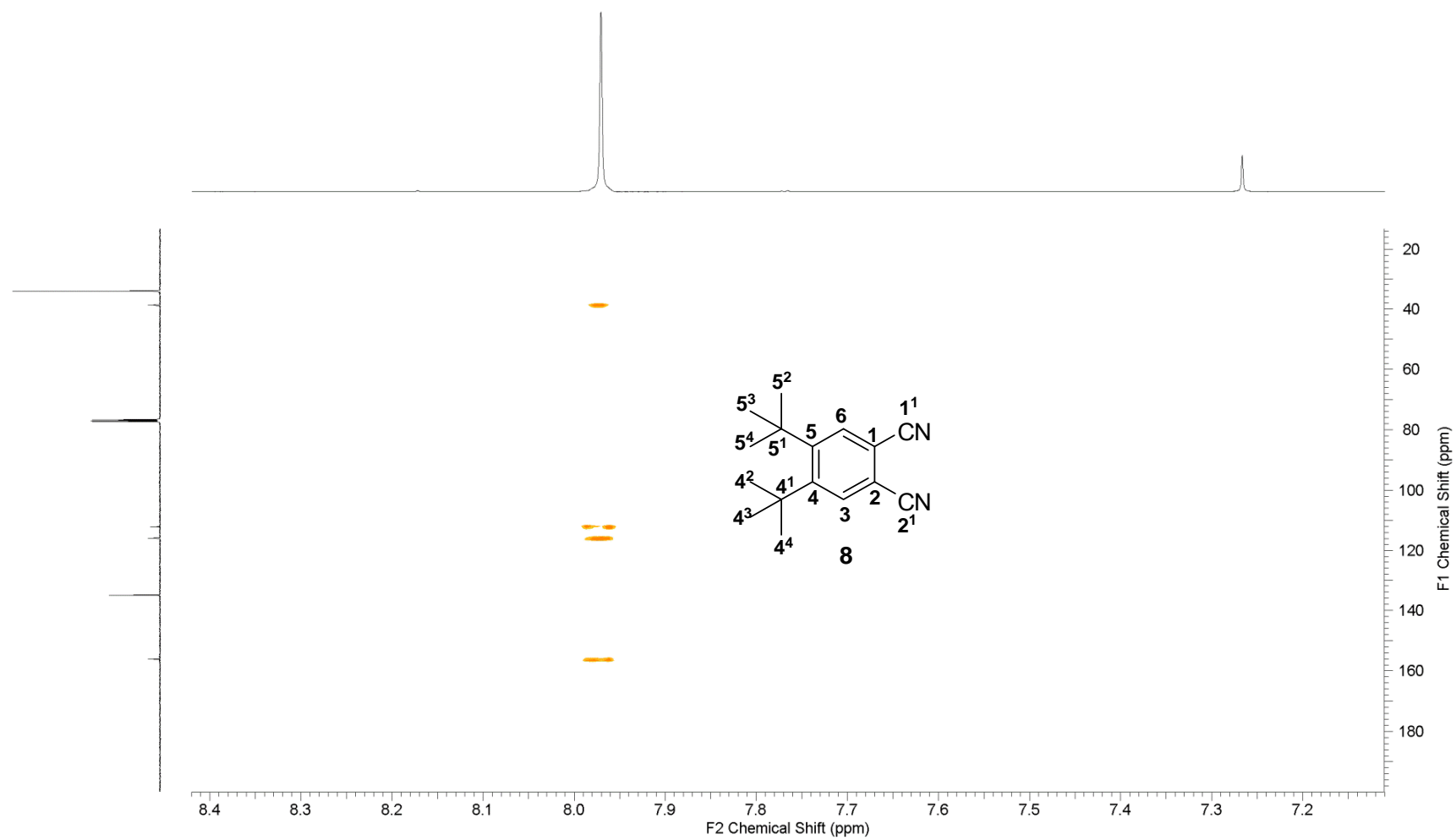
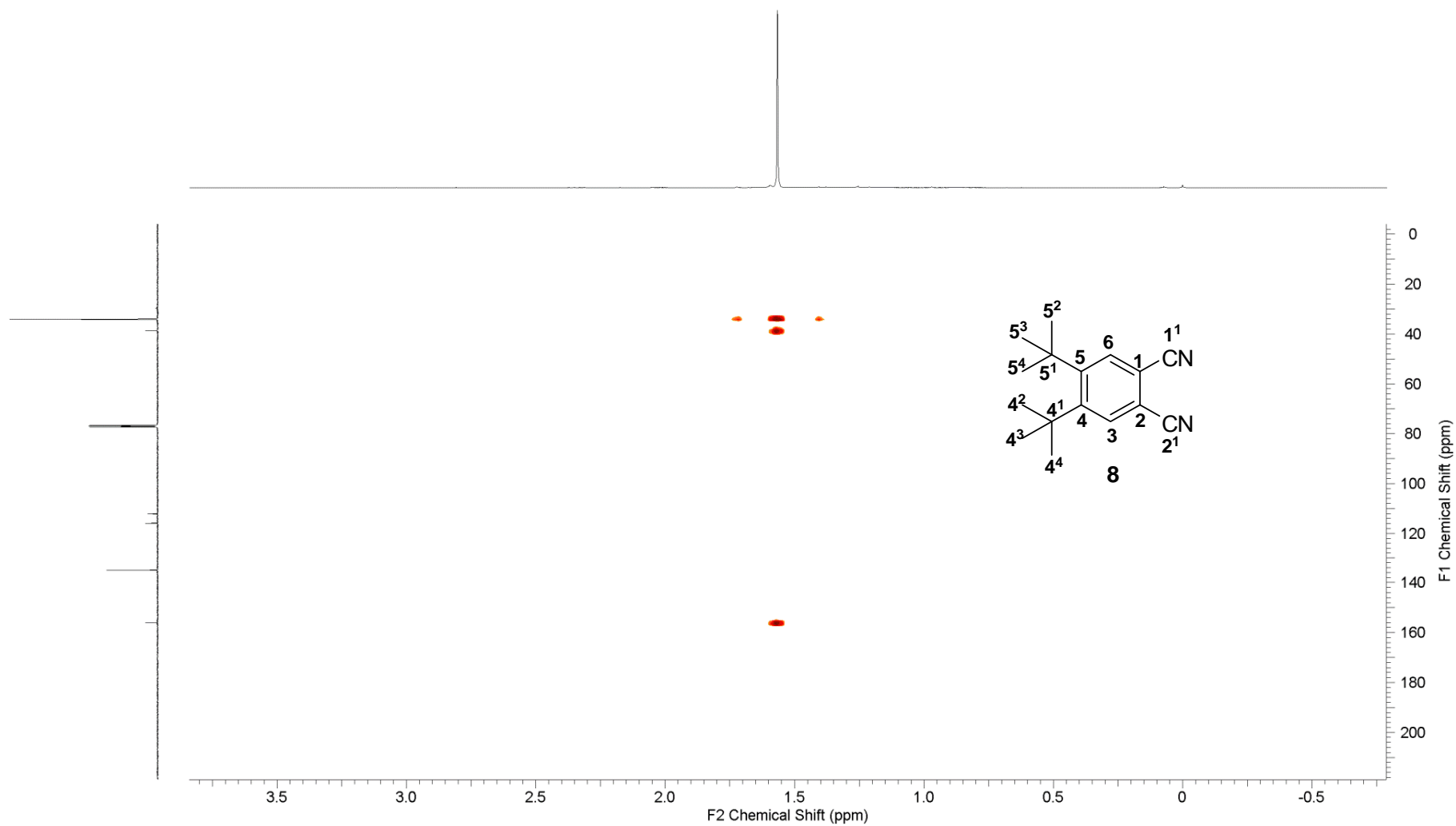
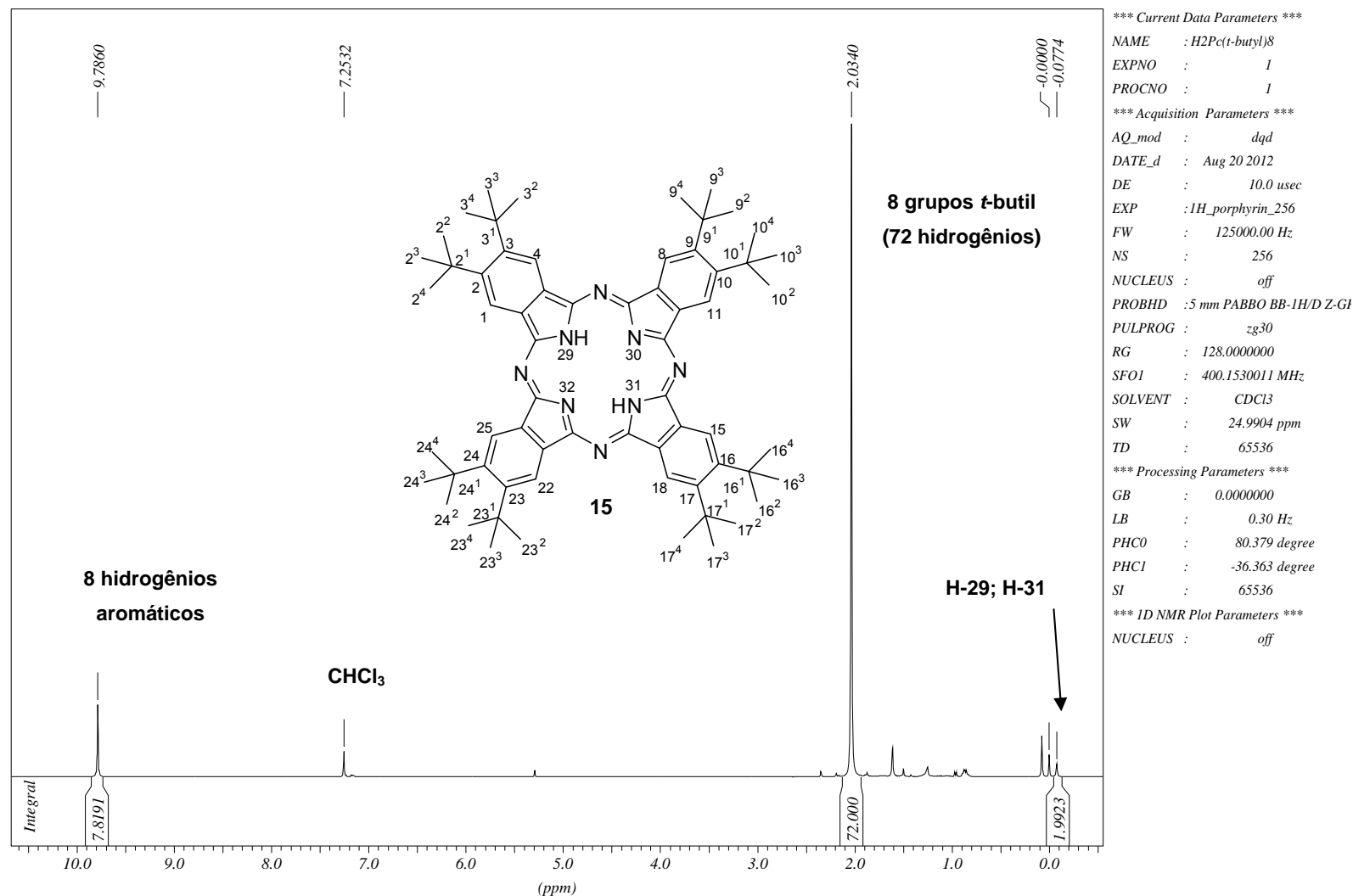


FIGURA 78: Espectro de g -HMBC do composto **8** em $CDCl_3$ - expansão 1.

FIGURA 79: Espectro de g -HMBC do composto **8** em CDCl_3 - expansão 2.

FIGURA 80: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 - composto **15**.

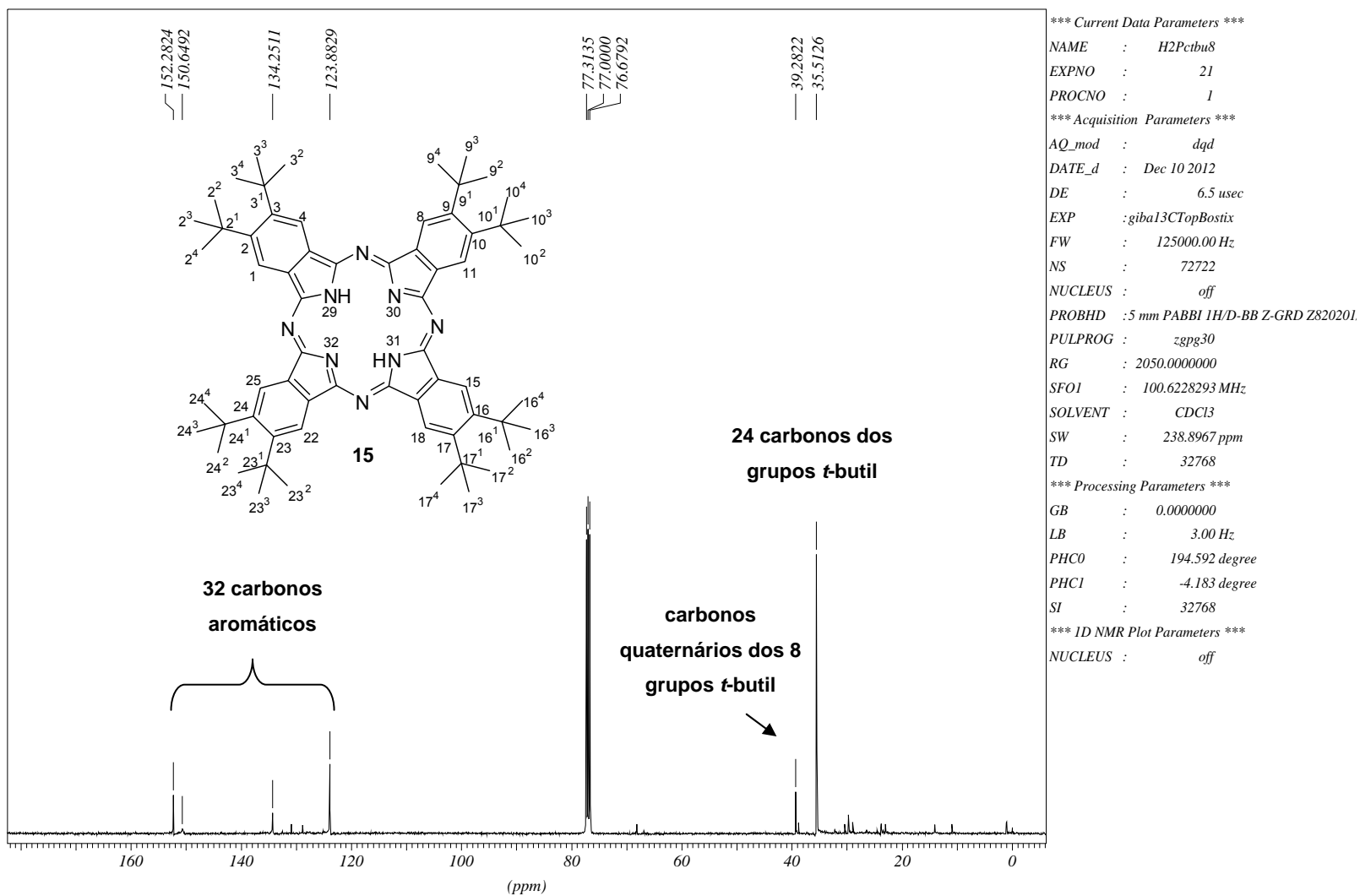
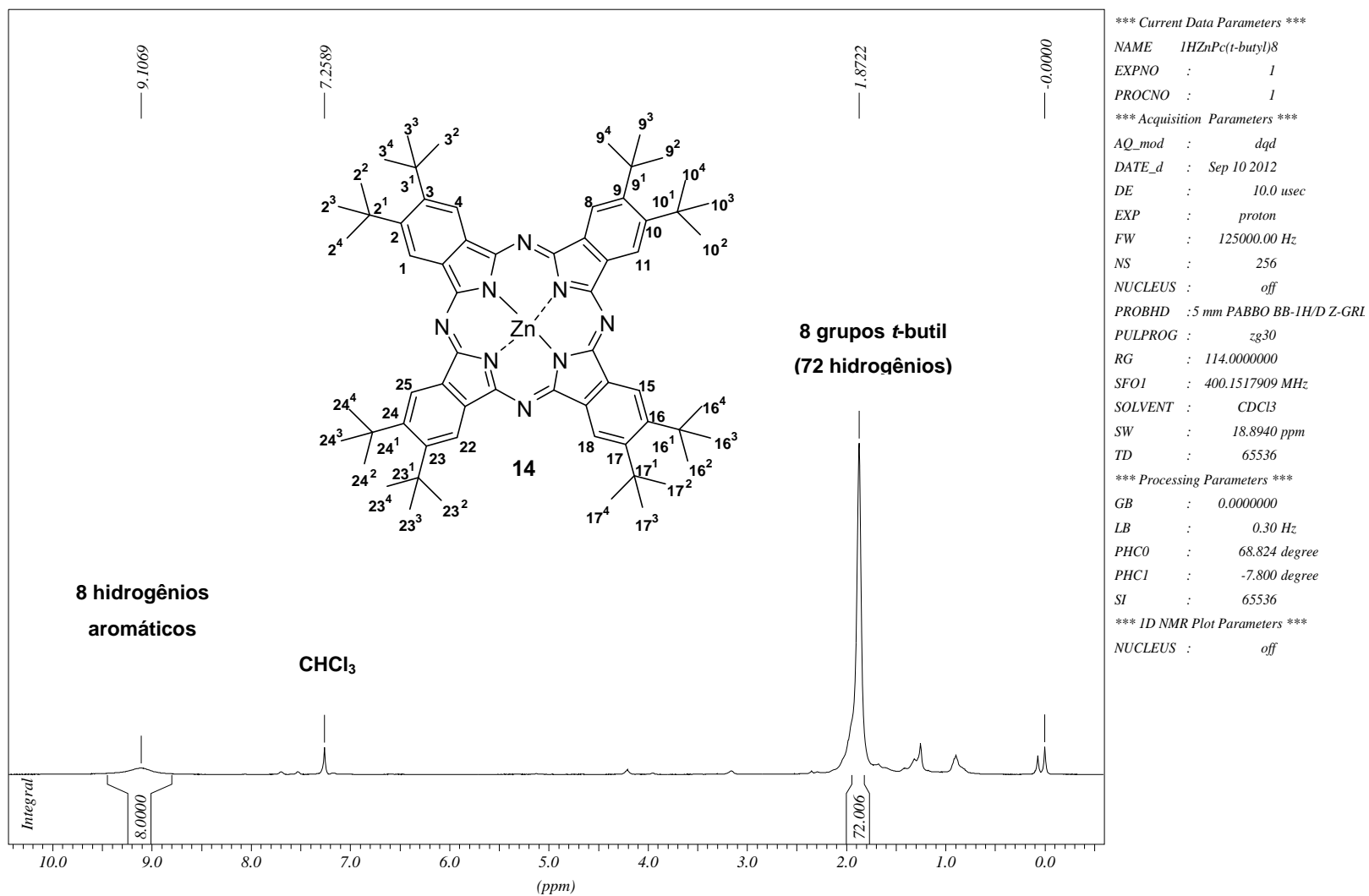


FIGURA 81: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado de hidrogênio) – composto 15.

FIGURA 82: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) em CDCl₃ - composto **14**.

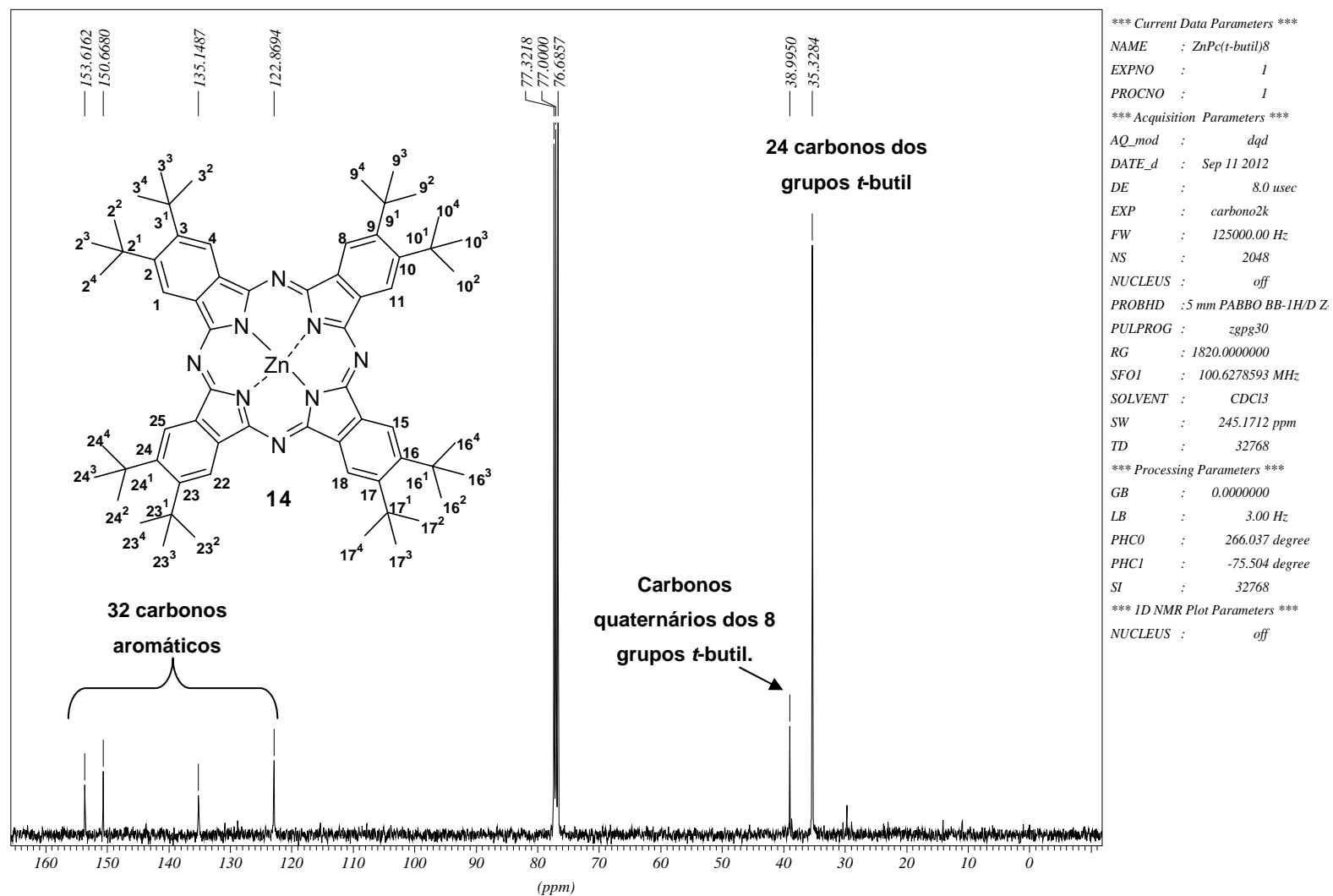


FIGURA 83: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ (carbono totalmente desacoplado do hidrogênio) – composto **14**.

HRMS – ESI-TOF - composto 8

Generic Display Report

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\CLEBER UFSCAR\NRG 035 POS.d
Method Tune_Low_Tomaz_Pos_1300u_NOVO.m
Sample Name NRG 035_POS
Comment

Acquisition Date 12/20/2012 11:17:54 AM

Operator BDAL@DE
Instrument micrOTOF-Q II

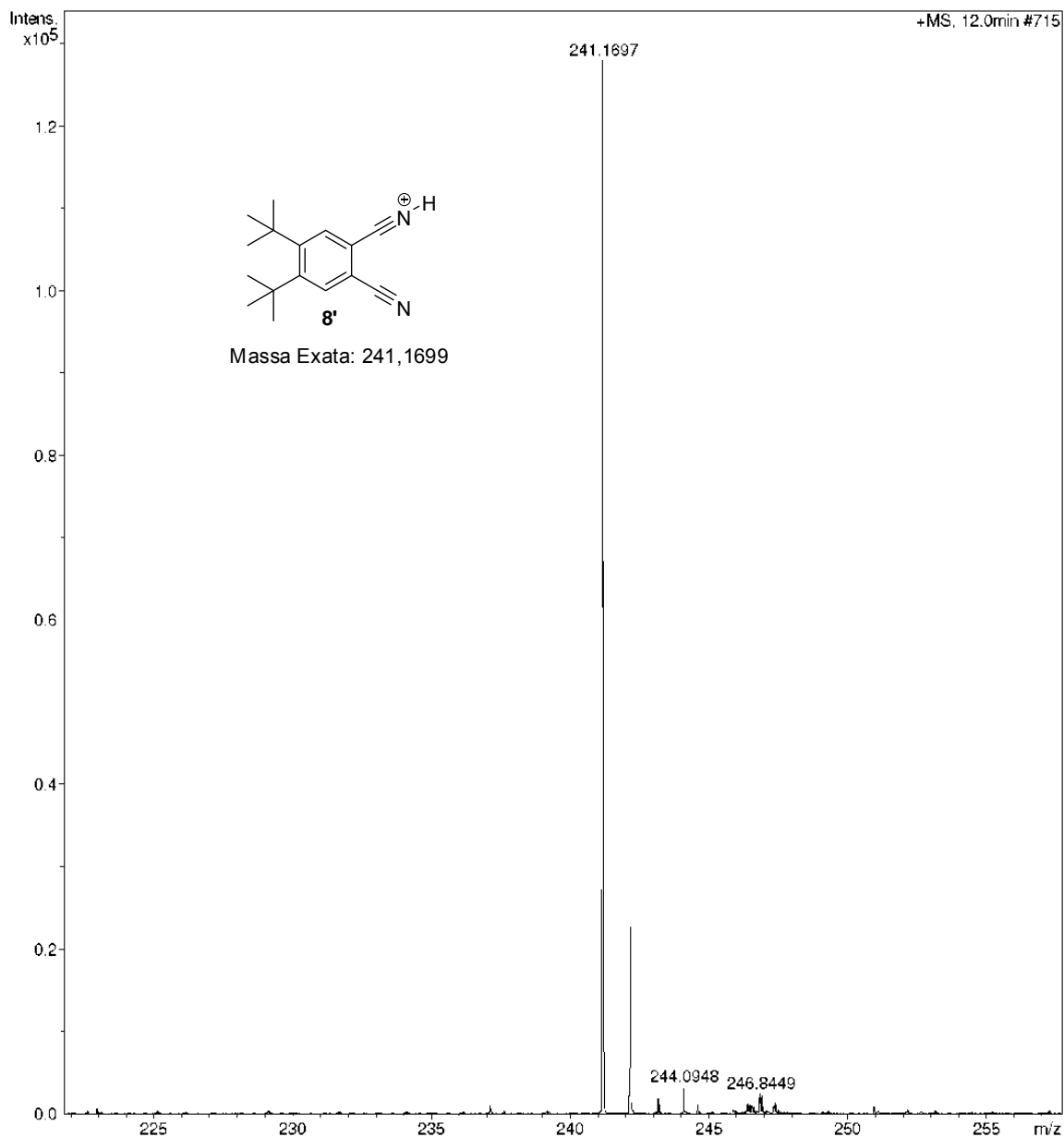


FIGURA 84: Espectro de HRMS (ESI-TOF) – composto 8.

HRMS – MALDI-TOF – composto 15

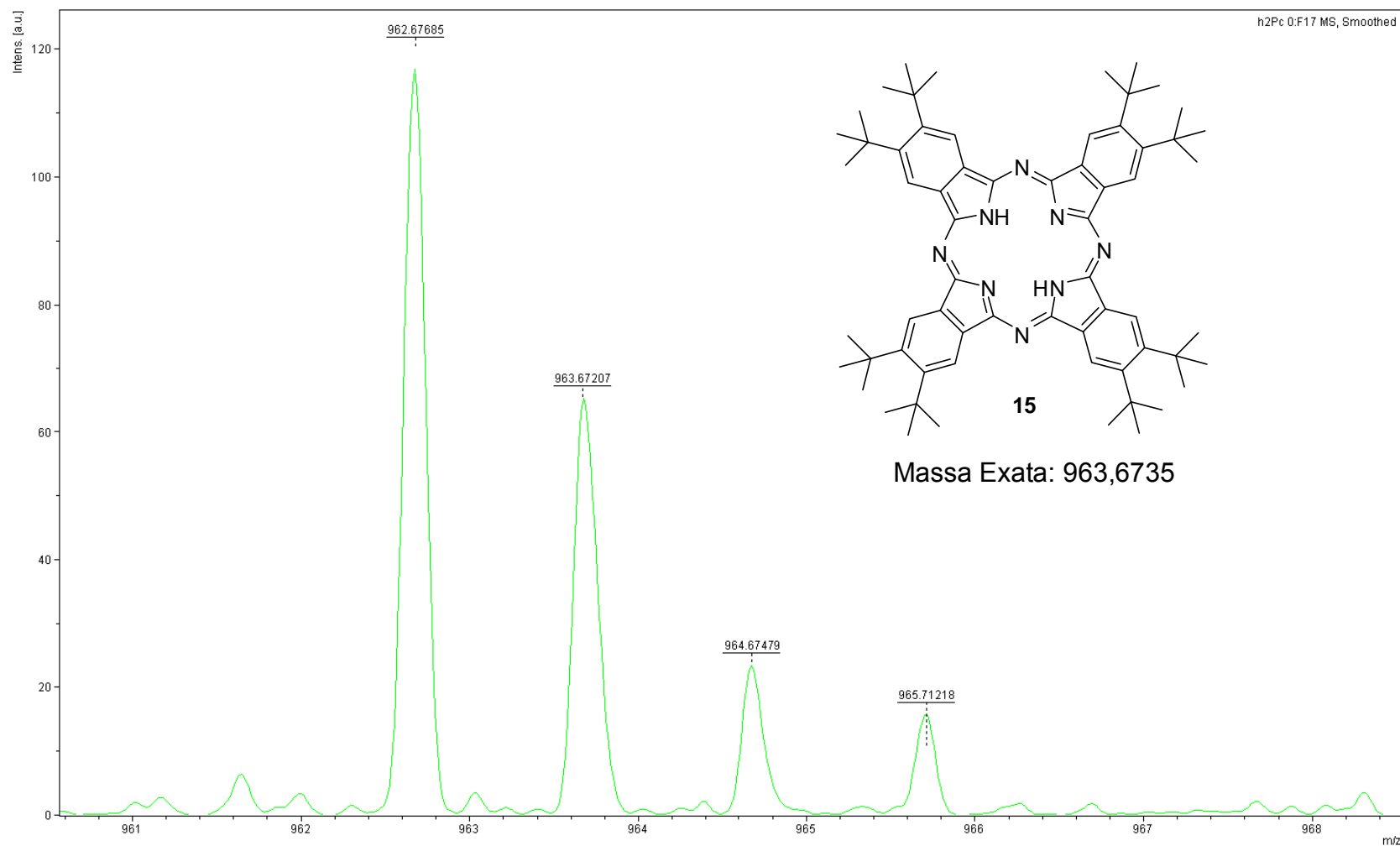


FIGURA 85: Espectro de HRMS (MALDI-TOF) – composto **15**.

MALDI – TOF – composto 14

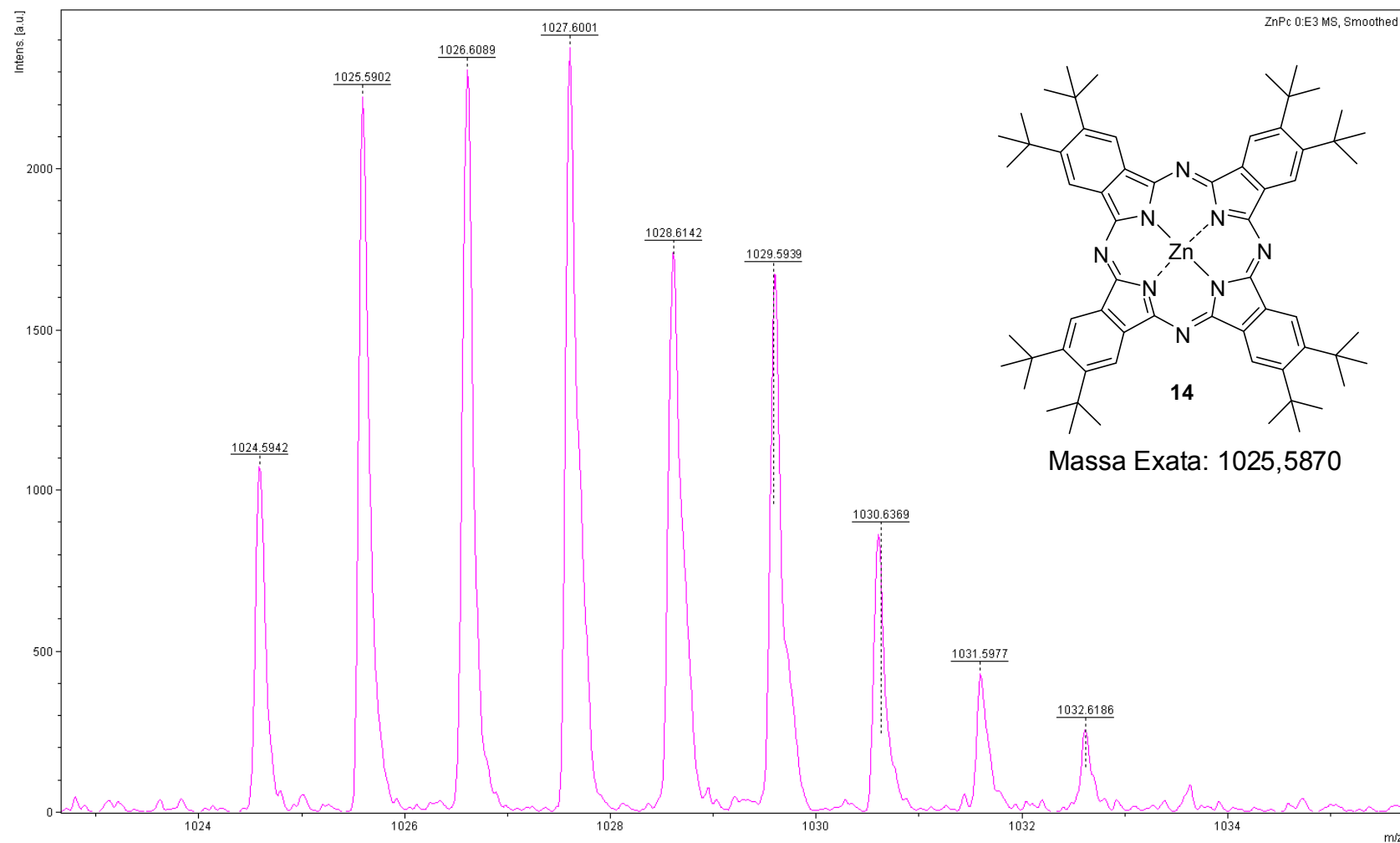


FIGURA 86: Espectro de HRMS (MALDI-TOF) – composto 14.

11 - Referências bibliográficas

- ¹ **a)** ETHIRAJAN, M.; CHEN, Y.; JOSHI, P. & PANDEY, R. K. “The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy”. *Chem. Soc. Rev.*; **40**, 340-362, 2011. **b)** BONNETT, R. “Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy” *Chem. Soc. Rev.* **24**, 19-33, 1995. **c)** SCHMIDT, R. “Photosensitized generation of singlet oxygen” *Photochem. Photobiol* **82**, 1161-1177, 2006. **d)** ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H. & ABRAHAMSE, H. “Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT” *J. Photochem. Photobiol B: Bio* **96**, 1–8, 2009. **e)** SENGE, M. O. & BRANDT, J. C. “Temoporfin (Foscan[®], 5,10,15,20-tetra(*m*-hydroxyphenyl)chlorin) - a second-generation photosensitizer” *Photochem. Photobiol*, **87**, 1240–1296, 2011. **f)** MUEHLMANN, L. A.; JOANITTI, G. A.; SILVA, J. R.; LONGO, J. P. F. & AZEVEDO, R. B. “Liposomal photosensitizers: potencial plataformas for anticancer photodynamic therapy” *Braz. Med. Chem. Res.* **44**(8), 729-737, 2011. **g)** BUGAJ, A. M. “Targeted photodynamic therapy – a promising strategy of tumor treatment” *Photochem. Photobiol. Sci.* **10**, 1097-1109, 2011.
- ² CALZAVARA–PINTON, P. G.; VENTURINI & SALA, R. M. “Photodynamic therapy: update 2006 Part 1: Photochemistry and photobiology”. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*; **21**, 293-302, 2007.
- ³ CASAS, A. & BATLLE, A. “Photodynamic therapy in Argentina”. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **3**, 205-213, 2006.
- ⁴ DETTY, M. R.; GIBSON, S. L. & WAGNER, S. J. “Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy” *J. Med. Chem.*; **47**, 3897-3915, 2004.
- ⁵ **a)** LINSTEAD, R. P. “Phthalocyanines part I: a new type of synthetic colouring matters” *J. Chem. Soc.* **0**, 1016-1017, 1934. **b)** DAHLEN, M. A. “The phthalocyanines: a new class of synthetic pigments and dyes” *Ind. Eng. Chem.*

31(7), 839-847, 1939. **c)** LOMAX, S. Q. "Phthalocyanine and quinacridone pigments: their history, properties and use" *Reviews in conservation* **6**, 19-29, 2005.

⁶ **a)** DE LA TORRE, G. & TORRES, T. "Synthetic advances in phthalocyanine chemistry" *J. Porphyrin Phthaloc* **6**, 274-284, 2002. **b)** CLAESSENS, C. G.; HAHN, U. & TORRES, T. "Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications" *The Chemical Record*, **8**, 75-97, 2008. **c)** DUMOULIN, F.; DURMUS, M.; AHSEN, V. & NYOKONG, T. "Synthetic pathways to water soluble phthalocyanines and close analogs" *Coord. Chem Rev.* 254(23-24), 2792-2847, 2010. **d)** LUKYANETS, E. A. & NEMYKIN, V. "The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs" *J. Porphyrin Phthaloc.* **14**, 1-40, 2010. **e)** MACK, J. & KOBAYASHI, N. "Low symmetry phthalocyanines and their analogues" *Chem. Rev.* **111**, 281-321, 2011. **f)** WANG, A.; LONG, L. & ZHANG, C. "Synthesis of unsymmetrical phthalocyanines: a brief overview" *Tetrahedron*, **68**(11), 2433-2451, 2012. **g)** SEKKAT, N.; VAN DEN BERGH, H.; NYOKONG, T.; LANGE, N. "Like a bolt in the blue: phthalocyanines in biomedical optics" *Molecules* **17**(1), 98-144, 2012. **h)** RAWLING, T & MCDONAGH, A. "Ruthenium phthalocyanine and naphthalocyanine complexes: synthesis, properties and applications" *Coord. Chem. Rev.* **251**, 1128-1157, 2007.

⁷ **a)** KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. *The Porphyrin Handbook – Synthetic Methodology*, Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., III, 2010; 2-6. **b)** OLIVER, S. & SMITH, T. D. "Oligomeric cyclization of dinitriles in the synthesis of phthalocyanine and related compounds: role of alcoxide anion." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **0**, 1579-1785, 1987. **c)** GASPARD, S. & MAILLARD, Ph. "Structure des phthalocyanines tetra tertio-butylees: mecanisme de la synthese" *Tetrahedron Lett.* **43**(6), 1083-1090, 1987. **d)** YANG, C. H.; LIN, S. F.; CHEN, H. L. & CHANG, C. T. "Electrosynthesis of metal phthalocyanines complexes" *Inorg. Chem.* **19**(11), 3541-3543, 1980.

⁸ ARANYOS, V.; CASTAÑO, A. M. & GREENBERG, H. "An application of Stille coupling for preparation of arylated phthalonitriles and phthalocyanines" *Acta Chem. Scand.*, **33**, 714-720, 1999.

- ⁹ DE OLIVEIRA, K.T.; DE ASSIS, F. F.; RIBEIRO, A. O.; NERI, C. R.; FERNANDES, A. U. BAPTISTA, M. S.; SERRA, O. A. & IAMAMOTO, Y. "Synthesis of phthalocyanine-ALA conjugates: water-soluble compound with low aggregation" *J. Org. Chem.* **74**, 7962-7965, 2009.
- ¹⁰ DRAGER, A. S. & O'BRIEN, D. F. "Novel synthesis of liquid crystalline phthalocyanines" *J. Org. Chem.* **65**, 2257-2260, 2000.
- ¹¹ LI, J.; GRYKO, D.; DABKE, R. B.; DIERS, J. R.; BOCIAN, D. F.; KUHR, W. G. & LINDSEY, J. S. "Synthesis of thiol-derivatized europium porphyrinic triple-decker sandwich complexes for multibit molecular information storage" *J. Org. Chem.* **65**, 7379-7390, 2000.
- ¹² LU, Z.; ZHAN, C.; YU, X.; HE, W.; JIA, H.; CHEN, L.; TANG, A.; HUANG, J. & YAO, J. "Large-scale, ultra-dense and vertically standing zinc phthalocyanine π - π stacks as a hole-transporting layer on an ITO electrode" *J. Mater. Chem.* **22**, 23492-23496, 2012.
- ¹³ QI, D.; ZHANG, L.; WAN, L.; ZHAO, L. & JIANG, J. "Design of a universal reversible bidirectional current switch based on the fullerene-phthalocyanine supramolecular system" *J. Phys. Chem. A* **116**, 6785-6791, 2012.
- ¹⁴ VAROTTO, A.; NAM, C.; RADIVOJEVIC, I.; TOMÉ, J. P. C.; CAVALEIRO, J. A. S.; BLACK, C.T. & DRAIN, C. M. "Phthalocyanine blends improve bulk heterojunction solar cells" *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 2552-2554, 2010.
- ¹⁵ BECHTOLD, I. H.; ECCHER, J.; FARIA, G. C.; GALLARDO, H.; MOLIN, F.; GOBO, N. R. S.; DE OLIVEIRA, K. T. & VON SEGGERN, H. "New columnar Zn-phthalocyanine designed for electronic applications." *J. Phys. Chem. B* **116**, 13554-13560, 2012.
- ¹⁶ PARADINE, S. M. & WHITE, M. C. "Iron-catalyzed intramolecular allylic C-H amination" *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 2036-2039, 2012. **b)** SHINU, V. S.; PRAMITHA,

P. & BAHULAYAN, D. “A novel highly stereoselective multi-component synthesis of *N*-substituted β -amino ketone derivatives using copper(II) phthalocyanine as reusable catalyst” *Tetrahedron Lett* **52**,3110–3115, 2011. **c)** LI, W.; YU, A.; HIGGINS, D. C.; LLANOS, B. G. & CHEN, Z. “Biologically inspired highly durable iron phthalocyanine catalysts for oxygen reduction reaction in polymer electrolyte membrane fuel cells” *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 17056–17058, 2010.

¹⁷ PATON, A. S.; MORSE, G. E.; CASTELINO, D.; BENDER, T. P. “Pseudohalides of boron subphthalocyanine” *J. Org. Chem.* **77**, 2531-2536, 2012.

¹⁸ **a)** RANTA, J.; KUMPALAINEN, T.; LEMMETYINEN, H. & EFIMOV, A. “Synthesis and characterization of monoisomeric 1,8,15,22-substituted (A_3B and A_2B_2) phthalocyanines and phthalocyanine–fullerene dyads ” *J. Org. Chem.* **75**, 5178-5194, 2010. **b)** KOBAYASHI, N.; FURUYAMA, T. & SATOH, K. “Rationally designed phthalocyanines having their main absorption band beyond 1000 nm” *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 19642-19645, 2011.

¹⁹ KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. “Physiochemical Characterization”, *The Porphyrin Handbook – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., VII – Cap. 34*, 2010.

²⁰ **a)** DODSWORTH, E. S.; LEVER, A. B. P.; SEYMOUR, P. & LEZNOFF, C. “Intramolecular coupling in metal-free binuclear phthalocyanines” *J. Phys. Chem.* **89**, 5698-5705, 1985. **b)** GOUTERMAN, M.; HOUTEN, D. & LIEBERMAN, E. “Porphyrins XXXV. Excitation coupling in μ -oxo-scandium dimers” *Chem. Phys.* **25**, 139-153, 1977. **c)** GASZYNA, Z.; KOBAYASHI, N. & STILLMAN, M. J. “Optical absorption and magnetic circular dichroism studies of hydrogen, copper(II), zinc(II), nickel(II) and cobalt(II) crown ether-substituted monomeric and dimeric phthalocyanines” *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2397-2405, 1989.

²¹ **a)** ALI, H.; AIT-MOHAND, S.; GOSSELIN, S.; VAN LIER, J. E. & GUÉRIN, B. “Phthalocyanine-peptide conjugates via palladium-catalyzed cross-coupling reactions” *J. Org. Chem.* **76**, 1887-1890, 2011. **b)** DUMOULIN, F.; ALI, H.; AHSEN,

V. & VAN LIER, J. E. "Preparation of amphiphilic glycerol-substituted zinc phthalocyanines using copper-free Sonogashira cross-coupling in aqueous medium" *Tetrahedron Lett.* 52(34), 4395-4397, 2011. **c)** DE LA ESCOSURA, A.; MARTÍNEZ-DÍAZ, M. V.; THORDARSON, P.; ROWAN, A. E.; NOLTE, R. J. M. & TORRES, T. "Donor-Acceptor Phthalocyanine Nanoaggregates" *J. Am. Chem. Soc.* 125, 12300-12308, 2003. **d)** GARCÍA-FRUTOS, E. V.; DÍAZ, D. D.; VÁZQUEZ, P. & TORRES, T. "First synthesis of symmetrical and unsymmetrical conjugated trinuclear phthalocyanines covalently linked by ethynyl bridges" *Synlett* **19**, 3231-3236, 2006. **e)** GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, D. & TORRES, T. "Peripheral functionalization of subphthalocyanines" *Eur. J. Org. Chem.* 1871-1879, 2009.

²² **a)** ERDEM, S. S.; NESTEROVA, I. V.; SOPER, S. A. & HAMMER, R. P. "Solid-phase synthesis of asymmetrically substituted AB₃-type phthalocyanines" *J. Org. Chem.* **73**, 5003-5007, 2008. **b)** MAYUKH, M.; SEMA, C. M.; ROBERTS, J. M. & MCGRATH, D. V. "Solvent-free synthesis of soluble, near-IR absorbing titanyl phthalocyanine derivatives" *J. Org. Chem.* **75**, 7893-7896, 2010. **c)** IQBAL, Z.; LYUBIMTSEV, A. & HANACK, M. "Synthesis of Phthalonitriles Using a Palladium Catalyst" *Synlett* 2008(15), 2287-2290, 2008. **d)** RODRIGUEZ-MORGADE, S. & HANACK, M. "Synthesis, separation and characterization of the structural isomers of octa-*tert*-butylphthalocyanines and dienophilic phthalocyanine derivatives" *Chem. Eur. J.* 3(7), 1042-1051, 1997. **e)** VIOR, M. C. G.; DICELIO, L. E. & AWRUCH, J. "Synthesis and properties of phthalocyanine zinc(II) complexes replaced with oxygen and sulfur linked adamantane moieties" *Dyes Pigments* 83(3), 375-380, 2009. **f)** DUBININA, T. V.; TRASHIN, S. A.; BORISOVA, N. E.; BOGINSKAYA, I. A.; TOMILOVA, L. G. & ZEFIROV, N. S. "Phenyl-substituted planar binuclear phthalocyanines and naphthalocyanines: synthesis and investigation of physicochemical properties" *Dyes Pigments* 93(1-3), 1471-1480, 2012. **g)** GÖKSEL M.; DURMUŞ, M. & ATILLA, D. "A comparative study on photophysical and photochemical properties of zinc phthalocyanines with different molecular symmetries" *J. Porphyr. Phthalocya.* **16**, 895-906, 2012. **h)** DUBININA, T. V.; IVANOV, A. V.; BORISOVA, N. E.; TRASHIN, S. A.; GURSKIY, S. I.; TOMILOVA, L. G. & ZEFIROV, N. S. "Synthesis and investigation of spectral and electrochemical properties of alkyl-substituted planar

binuclear phthalocyanine complex sharing a common naphthalene ring” *Inorg. Chim. Acta* **363**(8), 1869-1878, 2010.

²³ **a)** LIU, W.; JENSEN, T.J.; FRONCZEK, F.R.; HAMMER, R.P.; SMITH, K.M. & VICENTE, M.G. “Synthesis and cellular studies of nonaggregated water-soluble phthalocyanines” *J. Med. Chem.* **48**, 1033-1041, 2005. **b)** KASUGA, K.; YASHIKI, K.; TAMOTSU SUGIMORI, T.; & HANDA, M. “Bathochromic shift of the Q-bands of octakis(*p*-*t*-butylbenzyloxy) phthalocyanines with magnesium(II), nickel(II) and copper(II) in a solvent mixture of chloroform and acetic acid” *J. Porphyr. Phthaloc.* **9**, 646-650, 2005.

²⁴ ANDREW N. CAMMIDGE, A. N.; COOK, M. J.; HUGHES, B. D. L.; NEKELSON, C. F. & MUHIBUR RAHMAN “A remarkable side-product from the synthesis of an octaalkylphthalocyanine: formation of a tetrabenzotriazaporphyrin” *Chem. Commun.* 930–932, 2005.

²⁵ ZORLU, Y.; DUMOULIN, F.; DURMUS, M & ASHEN, V. “Comparative studies of photophysical and photochemical properties of solketal substituted palladium(II), zinc(II) phthalocyanine set” *Tetrahedron* **66**(2010), 3248-3258, 2010.

²⁶ LEZNOFF, C. C.; SVIRSKAYA, P. I.; KHOUN, B.; CERNY, R. L.; SEYMOUR, P. & LEVER, A. B. P. “Synthesis of monometalated and unsymmetrical substituted binuclear phthalocyanine and pentanuclear phthalocyanine by solution and polymer support methods” *J. Org. Chem.* **56**, 82-90, 1991.

²⁷ DUMOULIN, F.; ZORLU, Y.; AYHAM, M.; HIREL, C. & ISCI, Ü. “A first ABAC phthalocyanine” *J. Porphyrin Phthaloc.* **13**, 161-165, 2009.

²⁸ SEZER, B.; ŞENER, M. K.; KOCA, A.; ERDOĞMUŞ, A. & AVCIATA, U. “Synthesis, electrochemistry, spectroelectrochemistry and electrocolorimetry of phthalocyanine–anthraquinone hybrids” *Synth. Met.* **160**(19–20), 2155-2166, 2010.

- ²⁹ SHARMAN, W. M.; VAN LIER, J. E. "Synthesis and Photodynamic Activity of Novel Asymmetrically Substituted Fluorinated Phthalocyanines" *Bioconj. Chem.* **16**, 1166-1175, 2005.
- ³⁰ **a)** LEZNOFF, C. C.; HALL, T. W. "The synthesis of a soluble, unsymmetrical phthalocyanine on a polymer support" *Tetrahedron Lett.* **23**(30), 3023-3026, 1982. **b)** HALL, T.W.; GREENBERG, S.; MCARTHUR, C. R.; KHOUW, B.; LEZNOFF, C. C. "The Solid Phase Synthesis of Unsymmetrical Phthalocyanines" *Nouv. J. Chim.* **6**, 653-658, 1982.
- ³¹ YAO, J.; YONEHARA, H. & PAC, P. "A convenient synthetic method for pure oxo(phthalocyaninato)titanium(IV) and application to other metal phthalocyanines" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **68**(3), 1001-1005, 1995.
- ³² UCHIDA, H.; REDDY, P. Y. NAKAMURA, S. & TORU, T. "Novel efficient preparative method for phthalocyanines from phthalimides and phthalic anhydride with HMDS" *J. Org. Chem.* **68**, 8736-8738, 2003.
- ³³ KOPYLOVICH, M. N.; KUKUSHKIM, V. YU.; HAUKKA, M.; LUZYANIN, K. V & POMBEIRO, A. J. L. "An efficient synthesis of phthalocyanines based on unprecedented double addition of oximes to phthalonitriles" *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 15040-15041, 2004.
- ³⁴ SAFARI, N.; DAMAT, P. R.; SHIRVAN, S. A.; SHOGHPOUR, S.; EBAD, A.; DARVISHI, M.; & SHAABANI, A. "Rapid and efficient synthesis of metalophthalocyanines in ionic liquids" *J. Porphyrin Phthalocy.* **9**, 256-261, 2005.
- ³⁵ **a)** LEZNOFF, C. C.; HU, M.; & NOLAN, K. J. M. "The synthesis of phthalocyanine at room temperature" *Chem. Commun.* 1245-1246, 1996. **b)** KHARISOV, B. I.; MENDEZ, U. O. & DE LA ROSA, J. R. "Low temperature synthesis of phthalocyanines and its metal complexes" *Russ. J. Coord. Chem+* **32**(9), 643-658, 2006.
- ³⁶ JIA, K.; XU, M.; ZHAO, R. & LIU, X. "Chemically bonded carbonyl for magnetic composites based on phthalonitrile polymers" *Polym. Int.* **60**, 414-421, 2011.

- ³⁷ PINNOW, J. & SAMANN, C. "Derivatives of orthoamidobenzonitrile" *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **29**, 623-632, 1896.
- ³⁸ BRAUN, A. & TSCHERNIAC, J. "Products of the action of acetic anhydride on phthalamide" *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **40**, 2709-2714, 1907.
- ³⁹ LORZ, P. M.; TOWAE, F. K.; ENKE, W.; J'ACKN, R.; BHARGAVA, N. & HILLESHEIM, W. "Phthalic Acids and Derivatives", *Ullmann Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 7th ed., 18935-18937, 2007. *Published Online* : 15 JUL. 2007, DOI: 10.1002/14356007.a20_181.pub2.
- ⁴⁰ HANSSON, L. & CARLSON, R. "Bis-silyloxydienes from diketones" *Acta Chem. Scand.* **43**, 304-306, 1989.
- ⁴¹ ANGUS, J. R. O. & JOHNSON, R. P. "Butatriene cycloaddition equivalent approach to the multiple linear homologation of six-membered rings and the synthesis of benzocyclobutenes" *J. Org. Chem.*, **48**, 273-276, 1983
- ⁴² WEBER, G.; MENKE, K. & HOPFI, H. "Alkine und cumulene, XII. Über die verwendung von acetylendicarbonsäure-di-*tert*-butylester in Diels-Alder-additionen" *Chem. Ber.* **113**(2), 531-541, 1980.
- ⁴³ HEGEDUS, L. S.; KAMBE, N.; ISHII, Y. & MORI, A. "Palladium-catalyzed dimerization of allenes to 2,3-bis(chloromethyl)butadienes. Synthesis of conjugate exocyclic dienes" *J. Org. Chem.* **50**, 2240-2243, 1985.
- ⁴⁴ OPPOLZER, W.; BIEBER, L. & FRANCOTTE, E. "Intermolecular Diels-Alder reactions of *n*-acyl-*n*-alkyl(aryl)-1-amino-1,3-dienes" *Tetrahedron Lett.* **20**(48), 4537-4540, 1979.
- ⁴⁵ HOSOMI, A.; SAITO, M. & SAKURAI, H. "Highly regioselective Diels-Alder reaction of 2-trimethylsilylmethyl and 2-trimethylstannylmethyl-1,3-butadiene" *Tetrahedron Lett.* **21**(4), 355-358, 1980.

- ⁴⁶ SAKURAI, H.; HOSOMI, A.; SAITO, M.; SASAKI, K.; IGUCHI, H.; SASAKI, J.L. & ARAKI, Y. "Chemistry of organosilicon compounds-165: 2-trimethylsilyl-methyl-1,3-butadiene- a versatile building block for terpene synthesis" *Tetrahedron* 39(6), 883-894, 1983.
- ⁴⁷ BATT, D. G. & GANEM, B. "Synthesis and cycloaddition reaction of 2-triethylsilyl-1,3-butadieno" *Tetrahedron Lett.* 19(36), 3323-3324, 1978.
- ⁴⁸ CHOU, T.; TSO, H. H.; TAO, Y. T. & LIN, L. C. "Convenient synthesis of precursors of silylated 1,3-dienes" *J. Org. Chem.*, **52**, 244-246, 1987.
- ⁴⁹ BODALSKY, R.; KOSZUK, J.; KRAWCZYK, H. & PIETRUSIEWICZ, K. M. "An efficient synthesis of the enantiomeric 17-phosphateroid system" *J. Org. Chem.* **47**, 2219-2220, 1982.
- ⁵⁰ DANISHEFSKY, S.; KITAHARA, T.; YAN, L. F. & MORRIS, J. "Diels-Alder reaction of trans-1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene" *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 6996-7000, 1979.
- ⁵¹ DOWD, P. & WEBER, W. "Preparation and Diels-Alder reaction (1E)-1,3-dimethoxybutadiene" *J. Org. Chem.*, **47**, 4774-4777, 1982.
- ⁵² ROSENMUND, K. W. & STRUCK E. "Das am ringkohlenstoff gebundene halogen und sein ersatz durch andere substituenten.I. Mitteilung: ersatz die halogens durch die carboxylgruppe" *Chemische Berichte*, 52(8), 1749-1756, 1919.
- ⁵³ VON BRAUN, J. & MANZ, G. "Fluoranthen und siene derivate.III. Mitteilung" *Liebigs. Annalen. der Chemie* 488(1), 111-126, 1931.
- ⁵⁴ www.organic-chemistry.org/namedreactions/rosenmund-von-braun-reaction.shtm

- ⁵⁵ TOUPANCE, T.; PIERRE, B.; MINEAU, L. & SIMON, J. "Poly(oxyethylene)-substituted copper and lutetium phthalocyanines" J. Phys. Chem., **100**, 11704-11710, 1996.
- ⁵⁶ VAN DER POL, J. F.; NEELEMAN, E.; VAN MILTENBURG, J. C.; ZWIKKER, J. W.; NOLTE, R. J. M. & DRENTH, W. "A polymer with the mesomorphic order of liquid crystalline phthalocyanines" Macromolecules **23**, 155-162, 1990.
- ⁵⁷ MIKHALENKO, S. A. & LUKYANETS, E. A. Zh. Org. Khim. **6**, 171, 1970
- ⁵⁸ EBERHART, W. & HANACK, M.; "Synthesis of hexadecaalkyl-substituted metal phthalocyanines" Synthesis **12**, 1760-1764, 1998.
- ⁵⁹ YOUNG, J. G. & ONYEBUAGU, W. "Synthesis and characterization of di-disubstituted phthalocyanines" J. Org. Chem. **55**, 2155-2159, 1990.
- ⁶⁰ AKAI, I.; OKADA, A.; KANEMOTO, K.; KARASAWA, T.; HASHIMOTO, H. & KIMURA, M.; *Lumin.* **2006**, 283, 114.
- ⁶¹ KIMURA, M.; NARIKAWA, H.; OHTA, K.; HANABURA, K.; SHIRAI, H. & KOBAYASHI, N. "Star-shaped stilbenoid phthalocyanines" Chem. Mater. **14**, 2711-2717, 2002.
- ⁶² MIKHALENKO, S. A.; BARKANOVA, S. V.; LEBEDEV, O. L. & LUKYANETS, E. A. Zh. Obshch. **41**, 2735, 1971.
- ⁶³ LUKYANETS, E. A.; MIKHALENKO, S. A. & KOVSHEV, E. I. Zh. Obshch. Khim. **41**, 934, 1971.
- ⁶⁴ KOVSHEV, E. I.; SOLOV'ENA, L. I.; MIKHALENKO, S. A. & LUKYANETS, S. A. Zh. Vsesoyuz. Khim. Obs. Mendel. **21**, 465, 1976.
- ⁶⁵ IQBAL, Z.; LYUBIMTSEV, A. & HANACK, M. "Synthesis of phthalonitrile using palladium catalyst" Synlett **15**, 2287-2290, 2008.

- ⁶⁶ MIKHALENKO, S. A.; GLADYR, S. A. & LUK'YANETS, E. A. Zhurnal Organicheskoi Khimii **8**, 341, 1972.
- ⁶⁷ RODRIGUEZ-MORGADE, S. & HANACK, M. "Synthesis, separation and characterization of structural isomers of octa-*tert*-butylphthalocyanines and dienophilic phthalocyanine derivatives" Chem. Eur. J. **3**(7), 1042-1051, 1997.
- ⁶⁸ ZHDANKO, A. G.; GULEVICH, A. V. & NENAJDENKO, V. G. "One-step synthesis of *N*-acetylcysteine and glutathione derivatives using the Ugi reaction" Tetrahedron **65**(24), 4692-4702, 2009.
- ⁶⁹ NAKAYAMA, J.; HASEMI, R.; YOSHIMURA, K.; SUGIHARA, Y. & YAMAOKA, S. "Preparation of congested thiophenes carrying bulky substituents on the 3 and 4 positions and their conversion in benzene derivatives" J. Org. Chem. **63**, 4912-4924, 1998.
- ⁷⁰ **a)** MCMURRY, J. E. "Carbonyl-coupling reactions using low-valent titanium" Chem. Rev. **89**, 1513-, 1989. **b)** KÜRTI, L. & CZAKÓ, B. "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier", 276-277, 2005. **c)** KIM, Y.; DO, Y. & PARK, S. "Mechanistic Study of Half-titanocene-based Reductive Pinacol Coupling Reaction" Bull. Korean Chem. Soc. **32**(11), 3973-3978, 2011.
- ⁷¹ HOFFMAN, R. V.; BISHOP, R. D.; FITCH, P. M.; HARDENSTEIN, R. "Anhydrous copper(II) sulfate: an efficient catalyst for the liquid-phase dehydration of alcohols" J. Org. Chem. **45**, 917-919, 1980.
- ⁷² **a)** BROCKSOM, T. J.; DONATONI, M. C.; ULIANA, M. P. & E VIEIRA, Y. W. "A reação de *Diels-Alder* no início do século vinte um" Quim. Nova **33**(10), 2211-2218, 2010. **b)** TUVI-ARAD, I. & AVNI, D. "Quantifying asymmetry in concerted reactions: solvents effect on a *Diels-Alder* cycloaddition" J. Org. Chem. **76**, 4973-4979, 2011. **c)** BROCKSOM, T. J.; NAKAMURA, J. FERREIRA, M. L. & BROCKSOM, U. "The *Diels-Alder* reaction: an update" J. Braz. Chem. Soc., **12**(5), 597-622, 2001.

- ⁷³ KUMAMOTO, K.; FUKUDA, I. & KOTSUKI, H. "Diels-Alder reaction of thiophene: dramatic effects of high pressures/solvent-free conditions" *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**(15), 2015-2017, 2004.
- ⁷⁴ XU, FENG; PANEK, JAMES S. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2001. DOI: 10.1002/047084289X.rd14.1
- ⁷⁵ SAGGIOMO, A. J. "The dinitriles of acetylenedicarboxylic and polyacetylenedicarboxylic acids. I dicyanoacetylene and dicyanodiacetylene" *J. Org. Chem.* **22**, 1171-1175, 1957.
- ⁷⁶ BROWN, D. G.; SIDDENS, J. K.; DIEHL, R. E. & WRIGHT, D. P. JR. "Preparation of arylpyrrole pesticides" BR 8803788A, Feb 21, 1989.
- ⁷⁷ ROMERO, M. P.; GOBO, N. R. S.; DE OLIVEIRA, K. T.; IAMAMOTO, Y.; SERRA, O. S. & LOURO, S. R. W. "Photophysical properties and photodynamic activity of a novel menthol-Zinc phthalocyanine conjugate incorporated in micelles" *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **253**, 22-29, 2013.
- ⁷⁸ CUELLAR, E. A. & MARKS, T. J. "Synthesis and characterization of metallo and metallo-free octaalkylphthalocyanines and uracyl decaalkylsuperphthalocyanines" *Inorg. Chem.* **20**(11), 3766-3770, 1981.
- ⁷⁹ WADA, K.; MIZUTANI, T. & KITAGAWA, S. "Synthesis and functionalized Porphyrins as oxygen ligand receptor" *J. Org. Chem.* **68**, 5123-5131, 2003.
- ⁸⁰ SPILLER, W., KLIESCH, H., WÖHRLE, D., HACKBARTH, S., RÖDER, B. & SCHNURPFEIL, G. "Singlet oxygen quantum yields of different photo-sensitizers in polar solvents and micellar solutions" *J. Porphyrin Phthaloc.* **2** (2), 145-158, 1998.
- ⁸¹ ZHANG, X. & LI, X. "The photostability and fluorescence properties of diphenylisobenzofuran" *J. Lumin.* **131**, 2263-2266, 2011.

⁸² **a)** ADAMS, D. R. & WILKINSON, F. “Lifetime of singlet oxygen in liquid solutions” J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2: Molecular and Chemical Physics **68**, 586-593, 1972. **b)** REDMONT, R. W. & GAMLIN, J. N. “A compilation of singlet oxygen quantum yields from biologically relevant molecules” Photochem. Photobiol. **70**, 391-475, 1999.

⁸³ GÜMRÜKÇÜ, G.; KARAOGLAN, G. K.; ERDOGMUS, A.; GÜL, A. & AVCIATA, U. “A novel phthalocyanine conjugated with four salicylideneimino complex: photophysics and fluorescence studies” Dyes Pigments **95**(2), 280-289, 2012.

⁸⁴ BEVERIDGE, A.C., BENCH, B.A., GORUN, S. M. & DIEBOLD, G. J. “Evaluation of photodynamic therapy agents through transient grating measurements” J. Phys. Chem. A **107**(25), 5138-5143, 2003.

⁸⁵ LINSSEN LI, L.; ZHIPU LUO, Z.; CHEN, Z.; CHEN, J.; ZHOU, S.; XU, P.; HU, P.; WANG, J.; CHEN, N.; HUANG, J. & HUANG, M. “Enhanced photodynamic efficacy of zinc phthalocyanine by conjugating to heptalysine” Bioconj. Chem. accepted manuscript – 2012 – DOI: [dx.doi.org/10.1021/bc3002997](https://doi.org/10.1021/bc3002997).

⁸⁶ **a)** MAREE, S., PHILLIPS, D. & NYOKONG, T. “Synthesis, photophysical and photochemical studies of germanium and tin phthalocyanine complexes” (2002) J. Porphyrin. Phthaloc. **6**(1), 17-25, 2002. **b)** ZHANG, X. & SHEN, T. “The photoactivity of substituted phthalocyanines to product” Chin. Chem. Lett. **5**, 115-116, 1994.

⁸⁷ KAESTNER, L.; CESSON, M.; KASSAB, K.; CHRISTENSEN, T.; EDMINSON, P. D.; COOK, M. J.; CHAMBRIER, I. & JORI, G. “Zinc *n*-octa-alkyl phthalocyanine in photodynamic therapy: photophysical properties, accumulation and apoptosis in cell cultures, studies in erythrocytes and topical application in Balb/c mice skin” Photochem. Photobiol. Sci. **2**, 660-667, 2003.

- ⁸⁸ RIBEIRO, J. “Fotofísica e determinação de parâmetros fotodinâmicos da ftalocianina de zinco em meios homogêneo e micro-heterogêneo” Uberlândia, Programa de Pós Graduação em Química – UFU, 2003, Dissertação de mestrado, 19-29.
- ⁸⁹ GOBO, N. R. S.; BROCKSOM, T. J.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J. & DE OLIVEIRA, K. T. “Synthesis of an octa-*tert*-butylphthalocyanine: Low-aggregating and photochemically stable photosensitizer”.DOI: 10.1002/ejoc.201300415.
- ⁹⁰ http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/cristais_liquidos.html.
- ⁹¹ NEISES, B. & STEGLICH, W. “Simple method for the esterification of carboxylic acids” *Angew. Chem. Int. Ed.* **17**, 522-524, 1978.
- ⁹² ARMAREGO, W. L. F. & PERRIN, D. D. “Purification of Laboratory Chemicals” 4^a edição; Butterworth–Heinemann: Oxford, 2000.
- ⁹³ ALTOMARE, A.; BURLA, M. C.; CAMALLI, M.;CASCARANO, G. L.; GIACOVAZZO, C.; GUAGLIARDI, A.; MOLITERNI, A. G. G.; POLIDORI, G. & SPAGNA, R. “A new tool for crystal structure determination and refinement” *J. Appl. Cryst.* **32**, 115-119, 1999.
- ⁹⁴ SHELDRIK, G. M. “A short history of *SHELX*” *Acta Cryst. A* **64**(1), 112-122, 2008.
- ⁹⁵ ARMAREGO, W. L. F. & PERRIN, D. D. “Purification of Laboratory Chemicals” 4th ed.; Butterworth–Heinemann: Oxford, 2000.
- ⁹⁶ MIYAHARA, Y. “Facile synthesis of 2,5-diacylthiophenes” *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 1147-1151, 1979.