

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Estudos sobre a Síntese de Ftalocianinas Anfífilas
com Baixa Agregação em Solução**

**Cyntia de Freitas Neves
Menenguci**

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

Orientador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

Bolsista CAPES

São Carlos - SP
2014

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

M542es Menenguci, Cyntia de Freitas Neves.
Estudos sobre a síntese de ftalocianinas anfífilas com
baixa agregação em solução / Cyntia de Freitas Neves
Menenguci. -- São Carlos : UFSCar, 2014.
108 f.

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

1. Química orgânica. 2. Ftalocianinas. 3. Anfífilico. 4.
Ftalonitrilo. 5. Mentol. 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 da candidata Cyntia de Freitas Neves Menenguci, realizada em 16 de janeiro de 2014:

Kleber Thiago de Oliveira

Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira



Prof. Dr. Anderson Orzari Ribeiro

Ricardo Samuel Schwab

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab

Dedico este trabalho a minha família (Abdiel, Cleusa e Adrielly) e ao meu marido (Wesley) que me ensinaram o significado de amar.

Mera mudança não é crescimento. Crescimento é a síntese de mudança e continuidade, e onde não há continuidade não há crescimento. (C. S. Lewis)

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de viver e realizar todos os projetos aqui.

Agradeço ao meu marido por toda força, compreensão pelo suporte a cada decisão tomada.

Agradeço à minha família, pai, mãe e irmã, pois mesmo distantes estiveram presentes a cada novo passo tomado, pelo carinho e apoio.

Ao Professor Dr. Kleber T. de Oliveira, pela oportunidade que me foi dada de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela orientação, ajuda, e compreensão ao longo deste projeto.

Ao Professor Dr. Timothy J. Brocksom, pela colaboração neste trabalho.

Ao Grupo de RMN da UFSCar, em especial a Luciana Vizotto pelas análises de RMN.

Às grandes e verdadeiras amizades aqui construídas, aos amigos e colegas de laboratório, em especial a Marta e Patricia, pelo companheirismo e por tornar o dia-dia mais alegre.

À Universidade Federal de São Carlos pela oportunidade de desenvolver o mestrado.

A CAPES pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a Professora *Rose M. Carlos* coordenadora do Laboratório de Fotoquímica Inorgânica e Bioinorgânica (LaFIB) e aos seus alunos pelo auxílio nas medidas de fluorescência.

Agradeço a todos que estiveram comigo durante todo o processo e que hoje comemoram esta vitória comigo, obrigada a todos.

Lista de Figuras

FIGURA 1 : Estrutura de um composto ftalocianínico	2
FIGURA 2: Espectro visível característico de compostos ftalocianínicos.	3
FIGURA 3: Numeração de um núcleo ftalocianínico	4
FIGURA 4: Principais monômeros usados na síntese de ftalocianinas.	4
FIGURA 5: Representação esquemática de interações π -stacking responsáveis pela agregação em ftalocianinas.	5
FIGURA 6: Mistura de isômeros em ftalocianinas tetrassubstituídas.	6
FIGURA 7: Proposta mecanística de formação da ftalocianina.	7
FIGURA 8: Ftalocianinas 41 e 44	12
FIGURA 9: Mistura estatística de compostos.....	19
FIGURA 10: Ftalocianinas 66 e 67	20
FIGURA 11: Resumo do processo de PDT.....	24
FIGURA 12: Diagrama simplificado de Jablonski.....	25
FIGURA 13: Alguns fotossensibilizadores comerciais ou em fase de estudos.	27
FIGURA 14: Photosens e um fotossensibilizador em fase de estudos.	28
FIGURA 15: Espectro de RMN de ^1H do 4,5-dicianoftalimida 3	36
FIGURA 16: Espectro de RMN de ^1H de 6	38
FIGURA 17: Espectro de RMN de ^1H da ftalocianina 7	41
FIGURA 18: Espectro de RMN de ^1H do 1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -glucopiranosose 8	42
FIGURA 19: Espectro de RMN de ^1H da ftalocianina 9	44
FIGURA 20: Espectro de RMN de ^1H da ftalimida 91	46
FIGURA 21: Análise MALDI TOF de 11	50
FIGURA 22: Espectro de RMN de ^1H do composto 11	50
FIGURA 23: Estudo de agregação em THF para ftalocianina 11	52
FIGURA 24: Estudo de agregação em THF para ftalocianina 11 – Expansão.....	52
FIGURA 25: Exemplo de reação de fotodegradação em uma ftalocianina causado pelo oxigênio no estado singlete ($^1\text{O}_2$).	53
FIGURA 26: Fotodegradação da ftalocianina 11 em THF	54
FIGURA 27: Fotodegradação da ftalocianina 11 em THF– expansão.....	54
FIGURA 28: Decaimento da absorvância do DPBF 96 causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo padrão ZnPc 93 em THF.....	57
FIGURA 29: Ln[Abs] do DPBF 96 x tempo do padrão ZnPc 93 em THF.....	57
FIGURA 30: Decaimento da absorvância do DPBF 96 causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto 11 em THF.....	58
FIGURA 31: Ln[Abs] do DPBF x tempo composto 11 em THF.	59
FIGURA 32: Espectro de fluorescência do padrão e da ftalocianina.	60
FIGURA 33: Espectro de RMN de ^1H (400Hz) em DMSO do composto 3	77
FIGURA 34: Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO do composto 3	78
FIGURA 35: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) em DMSO do composto 6	79
FIGURA 36: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 6	80
FIGURA 37: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto 6	81
FIGURA 38: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) do composto 6	82
FIGURA 39: Espectro de COSY do composto 6 em CDCl_3	83
FIGURA 40: Espectro de COSY do composto 6 em CDCl_3 -expansão 1.	84
FIGURA 41: Espectro de COSY do composto 6 em CDCl_3 - expansão 2.	85
FIGURA 42: Espectro de COSY do composto 6 em CDCl_3 - expansão 3.	86

FIGURA 43: Espectro de HSQC do composto 6 em CDCl ₃	87
FIGURA 44: Espectro de HSQC do composto 6 em CDCl ₃ - expansão 1.	88
FIGURA 45: Espectro de HSQC do composto 6 em CDCl ₃ - expansão 2.	89
FIGURA 46: Espectro de HSQC do composto 6 em CDCl ₃ - expansão 3.	90
FIGURA 47: Espectro de HSQC do composto 6 em CDCl ₃ - expansão 4.	91
FIGURA 48: Espectro de <i>g</i> -HMBC do composto 6 em CDCl ₃	92
FIGURA 49: Espectro de <i>g</i> -HMBC do composto 6 em CDCl ₃ - expansão 1.	93
FIGURA 50: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) em DMSO do composto 8	94
FIGURA 51: Espectro de RMN de ¹³ C em CDCl ₃ do composto 8	95
FIGURA 52: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) em DMSO do composto 92	96
FIGURA 53: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) em DMSO: CDCl ₃ (1:1) do composto 7	97
FIGURA 54: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) em DMSO: CDCl ₃ (1:1) do composto 9	98
FIGURA 55: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz) em DMF do composto 11	99
FIGURA 56: Análise MALDI TOF de 7	100
FIGURA 57: Análise MALDI TOF de 9	101

Lista de Esquemas

ESQUEMA 1: Síntese da imida-ftalonitrilo 3	16
ESQUEMA 2: Síntese do 4-mentil-ftalonitrilo 6	17
ESQUEMA 3: Síntese da ftalocianina anfílica 10	18
ESQUEMA 4: Síntese do açúcar 8	18
ESQUEMA 5: Síntese da ftalocianina anfílica 11	19
ESQUEMA 6: Ftalocianinas do tipo A ₄ e do tipo A ₃ B.	8
ESQUEMA 7: Síntese de Ftalocianinas tetrassubstituídas	9
ESQUEMA 8: Síntese de ftalocianinas octassubstituídas em condições brandas.....	10
ESQUEMA 9: Substituição de grupos cloros por aminas primárias e secundárias.....	11
ESQUEMA 10: Tetramerização dos ftalonitrilos em DBU	11
ESQUEMA 11: Formação de Ftalocianinas a partir de ftalonitrilos pouco reativos.....	12
ESQUEMA 12: Formação de ftalocianinas do tipo A ₃ B a partir da subftalocianina.	14
ESQUEMA 13: Síntese das Ftalocianinas 46, 47, 48 e 49 a partir da SubPc 45	14
ESQUEMA 14: Síntese das estruturas 50 a 54 precursores de estruturas anfílicas para aplicação biológica.....	16
ESQUEMA 15: Síntese da Ftalocianina A ₃ B usando suporte polimérico.....	17
ESQUEMA 16: Ativação da resina tipo Wang	17
ESQUEMA 17: Síntese em fase sólida de Ftalocianinas substituídas por grupos Oligo-etileno glicol.....	18
ESQUEMA 19: Síntese das Ftalocianinas 74 e 75	21
ESQUEMA 20: Síntese de Ftalocianinas 77, 78 e 79	22
ESQUEMA 21: Síntese de ftalocianinas tipo A ₃ B de 80 e 81	22
ESQUEMA 22: Síntese de ftalocianinas tipo A ₃ B de 82	23
ESQUEMA 23: Reação do oxigênio singlete com algumas biomoléculas.....	26
ESQUEMA 24: Resumo da síntese de 3 e 6	32
ESQUEMA 25: Síntese da ftalocianina 7	33
ESQUEMA 26: Proposta de síntese de ftalocianinas anfílicas 10 e 11	33
ESQUEMA 27: Síntese da 4,5-dicianoftalimida 3	35
ESQUEMA 28: Produtos da reação da tetraamida com SOCl ₂	36
ESQUEMA 29: Síntese do 4-mentil-ftalonitrilo 6	37
ESQUEMA 30: Síntese da Ftalocianina 7	39
ESQUEMA 31: Síntese do 1,2,3,4-tetra-O-acetil-β-glucopiranoose 8	42
ESQUEMA 32: Síntese da ftalocianina 9	43
ESQUEMA 33: Síntese da Ftalocianina 9 via intermediário 91	45
ESQUEMA 34: Mecanismo da reação de Mitsunobu	47
ESQUEMA 35: Síntese da ftalocianina 10	48
ESQUEMA 36: Síntese da Ftalocianina 11	49
ESQUEMA 37: Fotodegradação do DPBF 97 pelo oxigênio singlete.....	55

Lista de Tabelas

TABELA 1: Distribuição isomérica na formação de 15	9
TABELA 2: Tabela de rendimento da reação de formação da ftalocianina 7	40
TABELA 3: Tabela das tentativas de formação da ftalocianina 7 a partir de 91	46
TABELA 4: Valores de $\log \varepsilon$ para 7 , 10 e 11	51

Lista de Abreviações

- Abs. – Absorbância
 AcCN- Acetonitrila
 CCD- Cromatografia em Camada Delgada
 CG – Cromatografia a Gás
 CG/MS – Cromatografia a Gás acoplada a espectrômetro de massas
 CO(NH₂)₂ - Uréia
 DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.
 DEPT - 135 – Distortionless enhancement by polarization transfer – angle 135°.
 DIAD – Di-isopropil-azodicarboxilato
 DMAP – *N,N*-dimetilaminopiridina
 DMF – *N,N*-dimetilformamida
 DPBF - 1,3-difenilisobenzofurano
 DMAE – *N,N*-dimetiletanolamina
 DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 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*.
 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.
 MALDI-TOF – *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization – time of flight*.
 NBS – N-Bromosuccinamida
¹O₂ - Oxigênio molecular no estado singlete.
³O₂ – Oxigênio molecular no estado triplete.
 PDT - Terapia Fotodinâmica.
 Pc – Ftalocianina.
 Ph₃CCl – Cloreto de tritila
 Ph₃P - Trifenilfosfina
 Py - Piridina
 RMN - Ressonância Magnética Nuclear.
 r.t. – *Room temperature*.
 SOLM – *Singlet Oxygen Luminescence Method*.
 SOCl₂ – Cloreto de tionila
 S_NAr – Substituição Nucleofílica Aromática.
 SubPc - Subftalocianina
 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 singlete.*

Φ_F – *Rendimento quântico de fluorescência.*

Sumário

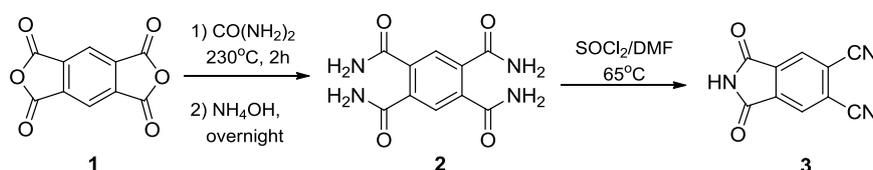
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT	xx
1. Introdução	2
1.1 Ftalocianinas- Breve histórico	2
1.2 Estrutura Molecular e Numeração(ou propriedade de ftalocianinas)	3
1.3. Mecanismo de formação da ftalocianina.....	6
1.4 Síntese da ftalocianina.....	7
1.5 Método de síntese simétrica A_4	8
1.5 Síntese de ftalocianinas do tipo A_3B	13
1.5.1 Método de expansão de anel da subftalocianina.....	13
1.5.2 Síntese em fase sólida.....	16
1.5.3 Síntese por condensação estatística	18
1.6 Aplicações.....	23
1.6.1 Terapia Fotodinâmica	23
2. Objetivos	30
3. Plano de Pesquisa	32
4. Resultados e Discussões	35
4.1. Abordagem sintética do 4,5-dicianoftalimida.....	35
4.2. Abordagem sintética do 4-mentil-ftalonitrilo	37
4.3. Abordagem sintética da ftalocianina 7	38
4.4. Abordagem sintética da ftalocianina 10	41
4.5. Abordagem sintética da ftalocianina 11	48
4.6 Testes Fotofísicos e fotoquímicos.....	51
4.6.1 Cálculo dos coeficientes de extinção molar (ϵ) de 7, 10 e 11	51
4.6.2 Estudo de agregação da ftalocianina 11.....	51
4.6.3 Estudos de fotodegradação (photobleaching)	53
4.6.4 Cálculo do rendimento quântico de oxigênio singlete (ϕ_{Δ}).....	55
4.6.5 - Cálculo do rendimento quântico de fluorescência (ϕ_F)	59
5. Conclusões e Perspectivas futuras	62
6. Parte Experimental – Procedimentos Gerais.....	64
Índice de reações	66
Síntese do 4,5-dicianoftalimida 3	68

Síntese do 4-mentil-ftalonitrilo 6	69
Síntese da ftalocianina 7	71
Síntese do 1,2,3,4-tetra-6-O-trifenilmetil- β -D-glicose 92	72
Síntese do 1,2,3,4- Tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosose 8	73
Síntese da ftalocianina 9	74
Síntese da ftalocianina 11	75
Referências Bibliográficas	102

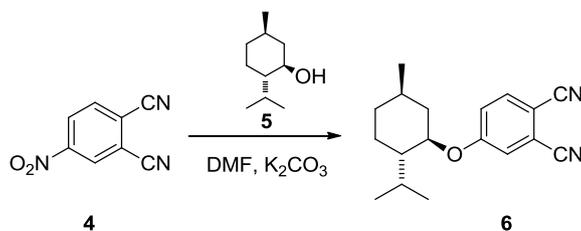
RESUMO

ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE FTALOCIANINAS ANFIFÍLICAS COM BAIXA AGREGAÇÃO EM SOLUÇÃO

Neste trabalho foram realizados estudos visando à síntese e avaliações fotofísicas de corantes ftalocianínicos cujas estruturas apresentassem anfifilicidade e baixa agregação em solução, propriedades estas essenciais para aplicações em Terapia Fotodinâmica (PDT). A primeira metodologia que foi utilizada parte da síntese de dois ftalonitrilos já preparados anteriormente em nosso grupo de pesquisas sendo os compostos **3** e **6** (ESQUEMAS 1 e 2). O ftalonitrilo **3** foi sintetizado a partir do anidrido diftálico **1** pela conversão à sua correspondente tetraimida **2** e posterior transformação no ftalonitrilo desejado **3**.

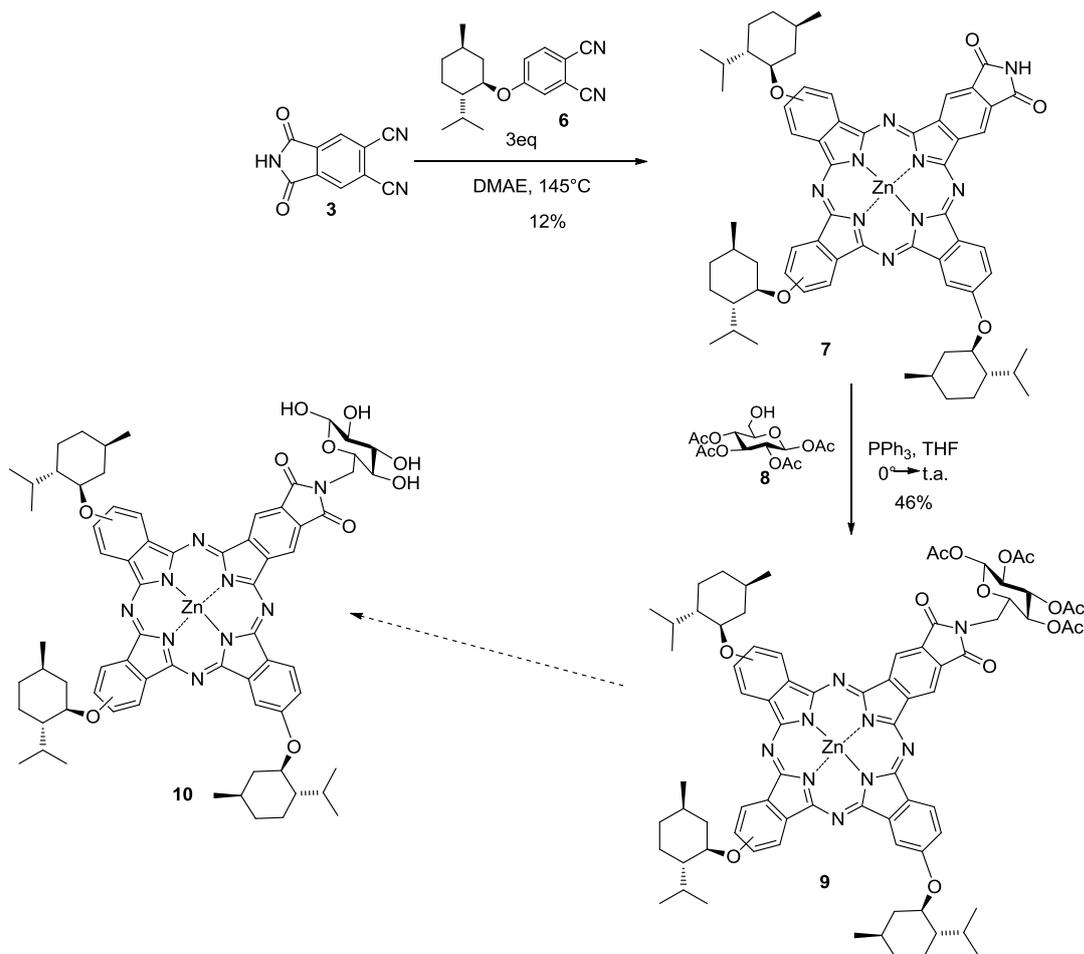
ESQUEMA 1: Síntese da imida-ftalonitrilo **3**.

Em seguida, o ftalonitrilo **6** foi sintetizado através da reação de substituição nucleofílica aromática do mentol **5** no 4-nitroftalonitrilo **4**, o que originou o composto desejado **6** ESQUEMA 2. As condições reacionais desta última transformação foram modificadas a fim de se melhorar o rendimento anteriormente obtido pelo grupo (50 %).¹

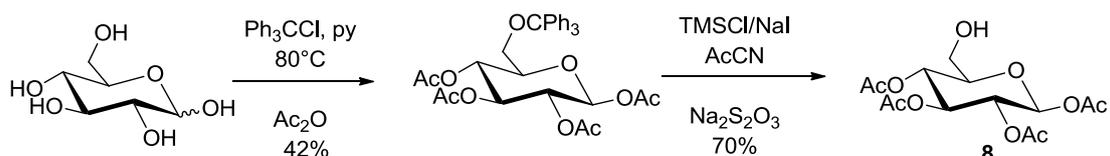
ESQUEMA 2: Síntese do 4-mentil-ftalonitrilo **6**.

Após a preparação destas 2 unidades monoméricas **3** e **6** para a síntese de ftalocianinas investiu-se na síntese do composto não-simétrico **7** (ESQUEMA 3) contendo 3 unidades isoindólicas provenientes de **6** e 1 unidade proveniente do ftalonitrilo **3**.

A ftalocianina **7** foi estrategicamente planejada para possuir grupos volumosos ligados ao anel principal evitando assim a agregação em solução e uma função imida para ser funcionalizada com grupos hidrofílicos (açúcares ou aquil-sulfonatos) de modo a conferir anfifilicidade ao fotossensibilizador. A ftalocianina **7** foi sintetizada e teve as condições reacionais otimizadas. Em seguida, partiu-se para a funcionalização do composto **7** com o açúcar modificado **8** (ESQUEMA 4)² utilizando a reação de Mitsunobu.³

ESQUEMA 3: Síntese da ftalocianina anfifílica **10**.

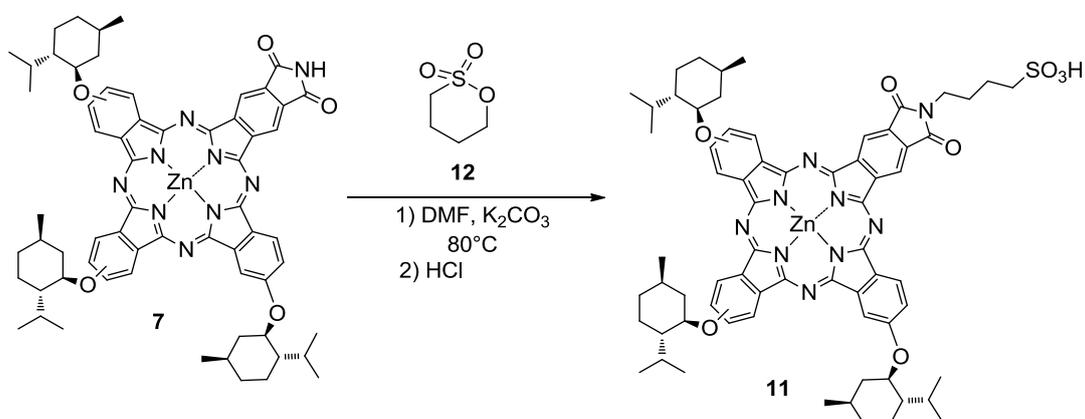
Para a preparação do composto **9** encontrou-se algumas dificuldades com rendimentos inicialmente baixos ou até mesmo não ocorrência de reação.

ESQUEMA 4: Síntese do açúcar **8**.

Assim foram estudadas soluções para melhorar os baixos rendimentos utilizando-se condições anídras, obtendo-se melhoras significativas (46%). Tendo o composto **9** em mãos, o mesmo foi submetido à hidrólise dos grupos acetato para render o composto desejado **10**. Porém, após várias tentativas a hidrólise não foi possível obter o composto **10**.

Desta maneira, investiu-se na síntese da ftalocianina **11**, a qual foi realizada pela reação de **7** com a sultona **12** em meio básico (K_2CO_3)

(Esquema 5).⁴ O composto **11** foi obtido e caracterizado do ponto de vista estrutural orgânico (RMN e HRMS-MALDI) e suas características fotofísicas (estudos de agregação, rendimento quântico de oxigênio singlete, rendimento quântico de fluorescência e *photobleaching*) foram avaliadas objetivando evidenciar o potencial da ftalocianina **11** enquanto possível fotossensibilizador para estudos em PDT. Os resultados obtidos indicaram que este composto reúne algumas das características essenciais para uso enquanto fotossensibilizador em tratamentos por terapia fotodinâmica (PDT), por exemplo, ausência de agregação em solução e boa produção de oxigênio singlete.



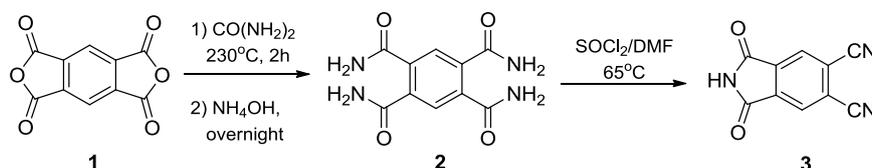
ESQUEMA 5: Síntese da ftalocianina anfifílica **11**.

ABSTRACT

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF AMPHIPHILIC PHTHALOCYANINES WITH LOW AGGREGATION IN SOLUTION

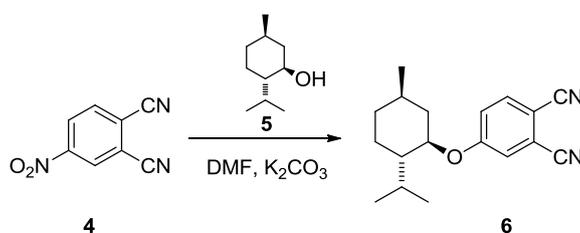
The present dissertation describe the studies conducted on the synthesis and photophysical properties of phthalocyanine dyes. The main propose of this work was to produce amphiphilic structures with low aggregation in solution. These properties are relevantfor photodynamic therapy (PDT) applications.

The first synthetic methodology involved the preparation of two phthalonitriles which were previously prepared in our research group (**3** and **6**) (SCHEMES 1 and 2). Phthalonitrile **3** was synthesized from anhydride **1** by conversion to its corresponding tetraimide and subsequent transformation into the desired compound **3**.



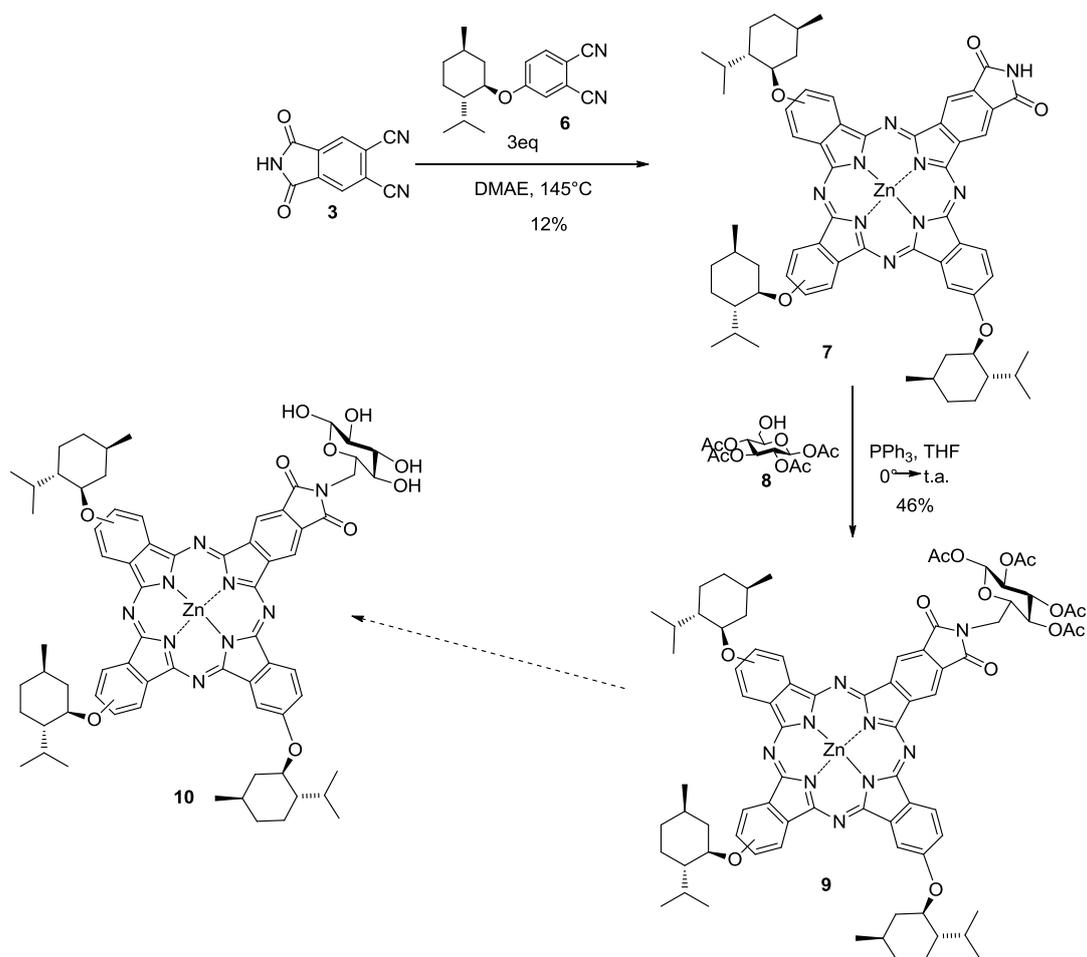
SCHEME 1: Synthesis of imide-phthalonitrile **3**.

Phthalonitrile **6** was synthesized via nucleophilic aromatic substitution reaction of menthol **5** with 4-nitrophthalonitrile **4**, which yielded the desired product **6** (SCHEME 2). The reaction conditions for this transformation were modified in order to improve the yield previously obtained by the group (50%).



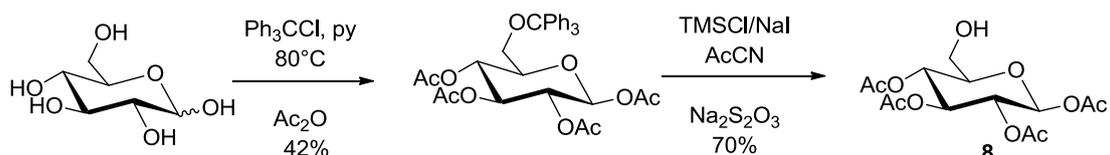
SCHEME 2: Synthesis of 4-menthyl-phthalonitrile **6**.

After preparation of the two monomeric units **3** and **6**, the synthesis of the corresponding phthalocyanine was investigated and a non-symmetrical macrocycle **7** (SCHEME 3) was prepared. Phthalocyanine **7** was strategically designed to have bulky groups attached to the main ring, thereby preventing aggregation in solution and the imide function was used to allow further functionalization with hydrophilic groups to promote amphiphilicity in the molecule. The reaction conditions were optimized and satisfactory yields were achieved. Subsequently, macrocycle **7** was reacted with the modified sugar **8** (SCHEME 4) following by the Mitsunobu reaction.



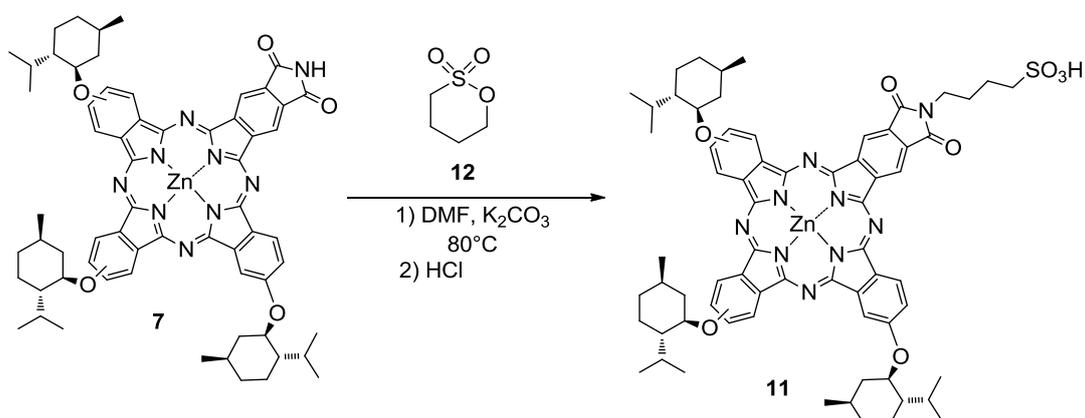
SCHEME 3: Synthesis of amphiphilic phthalocyanine **10**.

The synthesis of compound **9** met with some initial difficulties and low yields or even no reaction were firstly observed. Therefore, the use of anhydrous conditions improved the yield to 46 %. Studies on the hydrolysis of the sugar moiety of phthalocyanine **9** were conducted, however compound **10** was not obtained.



SCHEME 4: Synthesis of sugar **8**.

Thus, we invested on the synthesis of phthalocyanine **11**, which was carried out by reacting **7** with a sulfone **12** in basic medium (K_2CO_3) (SCHEME 5). Compound **11** was characterized by HRMS and 1H and ^{13}C NMR and) The photophysical properties (aggregation studies, the singlet oxygen and fluorescence quantum yields and photobleaching) were evaluated to assess the potential of phthalocyanine **11** as a photosensitizer for PDT studies. The results indicate that this compound has some of the essential characteristics of good photosensitizers, as the absence of aggregation in solution and good singlet oxygen production.



SCHEME 5: Synthesis of amphiphilic phthalocyanine **11**.

Introdução

1. Introdução

1.1 Ftalocianinas- Breve histórico

As ftalocianinas podem ser consideradas como uma classe de tetraazabenzoporfirinas formadas por unidades de isoindol unidas através de pontes de nitrogênio (FIGURA 1). O termo ftalocianina foi dado por Linstead em 1933 para descrever uma classe de pigmentos azuis e verdes. O prefixo *ftalo* por se originar de derivados do ácido Ftálico e *ciano* devido a coloração azul-esverdeada.⁵

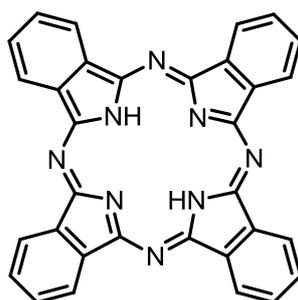


FIGURA 1 : Estrutura de um composto Ftalocianínico

A primeira ftalocianina foi descoberta em 1907 por Braun e Tcherniac, dois funcionários da South Metropolitan Gas Company, que detectaram a formação de um composto azul ao aquecer a 2-cianobenzamida. Durante a reação de 1,2-dibromobenzeno com cianeto de cobre em piridina sob refluxo, Diesbach e Von der Weid observaram a formação de um produto azul altamente estável.^{6,7,8}

Em 1928, durante a produção da ftalimida a partir do anidrido ftálico e amônia, químicos da Scottish Des Ltd. observaram a presença de uma impureza azul. A mistura reacional (composta de ftalimidias) ficou em contato com o ferro do reator gerando a tal impureza, que mais tarde (entre 1933 e 1934) foi identificada por Linstead como um complexo de Fe(II) da ftalocianina e sua estrutura confirmada por cristalografia de raio X por Robertson.⁶⁻⁸

A empresa *Scottish Dyes Ltd.* investiu em estudos por se tratar de um potencial pigmento pela sua baixa solubilidade e alta estabilidade e o patenteou.⁶⁻⁸

No mesmo estudo de elucidação da estrutura da ftalocianina de Fe, Linsdead descreveu a preparação da ftalocianina por meio de duas rotas

sintéticas, uma delas partindo da *o*-cianobenzamida como reagente de partida e a outra partindo de um ftalonitrilo.⁶⁻⁸

Desta forma, a indústria de pigmentos em 1935 já produzia a ftalocianina de Cu(II) em escala industrial.⁹

1.2 Estrutura Molecular e Numeração (ou propriedade de ftalocianinas)

As Ftalocininas são heterociclos planares e possuem alta conjugação (18 elétrons π). Os hidrogênios da cavidade central da ftalocianina podem ser substituídos por muitos elementos da tabela periódica gerando as metaloftalocianinas.¹⁰

Devido a suas altas conjugações as ftalocianinas exibem elevada absorção na zona do ultravioleta–visível (UV–Vis), apresentando uma banda larga em torno de 350 nm (transições eletrônicas $\pi \rightarrow \pi$) e, usualmente, duas bandas estreitas na região de 600 a 750 nm (transições vibrônicas) (FIGURA 2).¹¹

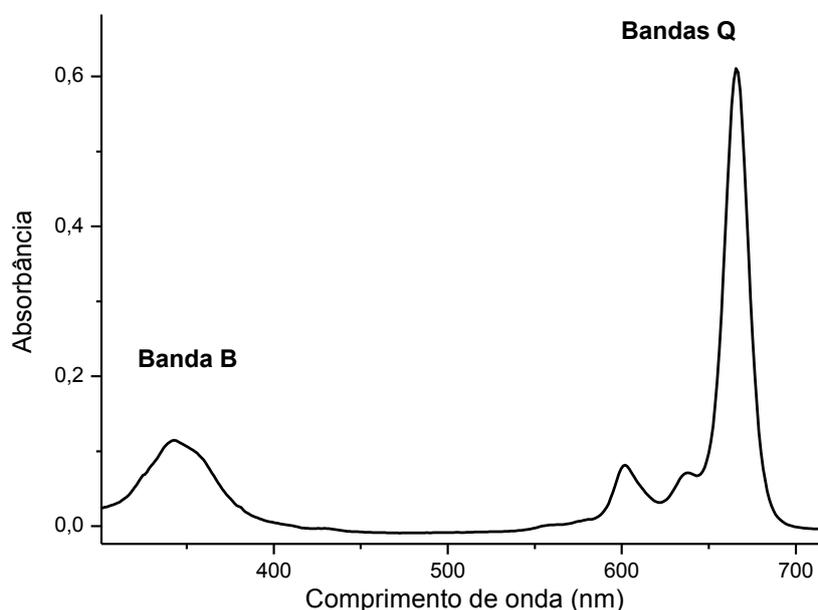


FIGURA 2: Espectro visível característico de compostos ftalocianínicos.

A IUPAC escolheu um sistema de numeração para o núcleo ftalocianínico mostrado na FIGURA 3. Todos os átomos são numerados, exceto os carbonos de fusão entre o anel pirrólico e o anel benzênico.¹²

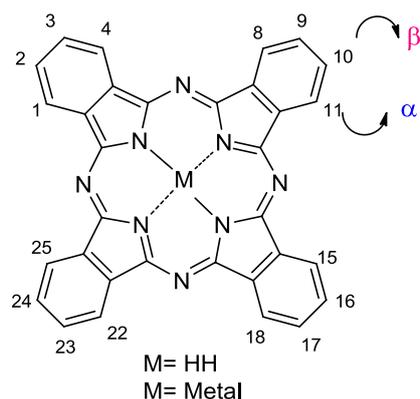


FIGURA 3: Numeração de um núcleo Ftalocianínico

Como mostrado na FIGURA 4, as ftalocianinas podem ser preparadas a partir de monômeros, geralmente derivados de ftalimidas, anidridos ftálicos, derivados de isoindóis ou ftalonitrilos, que sofrem ciclotetramerização para gerar a ftalocianina.

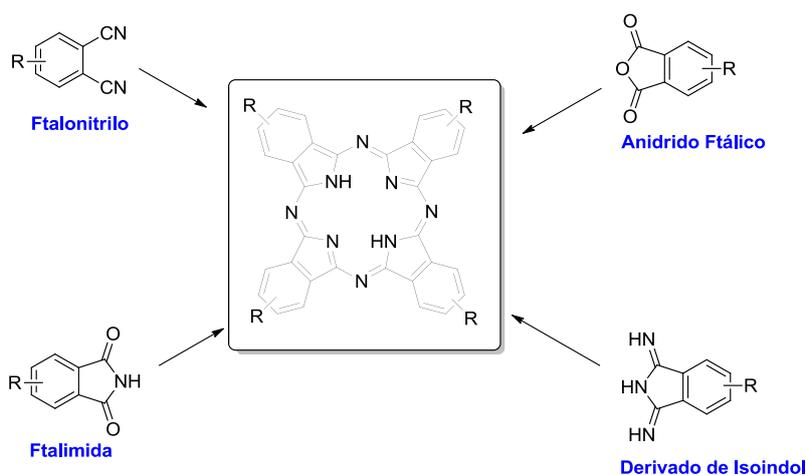


FIGURA 4: Principais monômeros usados na síntese de ftalocianinas.

As ftalocianinas não substituídas apresentam baixa solubilidade na maioria dos solventes conhecidos. Em alguns solventes a solubilidade chega a ser inferior a 10^{-7} M. Isso ocorre devido a planaridade elevada dessas estruturas tendendo a formar um empilhamento de moléculas (*interações π -stacking* – FIGURA 5). A formação desses agregados dificulta sua solubilidade. Porém, a solubilidade pode ser aumentada pela inserção de grupos volumosos, hidrofílicos, entre outros nas posições α e/ou β ; ou pela coordenação de um metal com ligantes axiais.^{12,13}

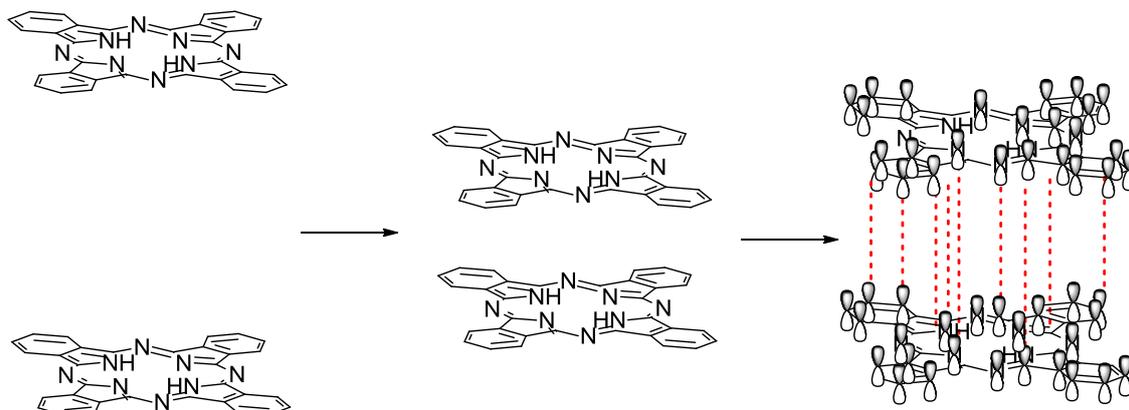
Interações π -stacking

FIGURA 5: Representação esquemática de interações π -stacking responsáveis pela agregação em ftalocianinas.

A agregação em ftalocianinas depende da concentração, natureza do solvente, dos substituintes, do metal e da temperatura. No estado agregado a estrutura eletrônica do anel ftalocianínico é perturbada, resultando na alteração do estado fundamental e do estado excitado das estruturas. Assim, ftalocianinas agregadas sofrem diminuição de sua eficiência como fotossensibilizadores, já que o tempo de vida do estado excitado fica menor, devido a dissipação da radiação, diminuindo o rendimento quântico e a geração de oxigênio singleto.¹⁴

As substituições em α e/ou β são comumente realizadas no precursor (ftalonitrilo), com isso na formação da ftalocianina ocorre uma mistura de isômeros (FIGURA 6). São mais estudadas as estruturas tetra e octassubstituídas. As tetrassubstituídas apresentam uma maior solubilidade quando comparadas com as octassubstituídas pelo fato de que possuem uma mistura de isômeros que resulta em um menor ordenamento dessas moléculas em solução ou no estado sólido, aumentando assim sua solubilidade quando comparadas com a octassubstituídas.^{12,13}

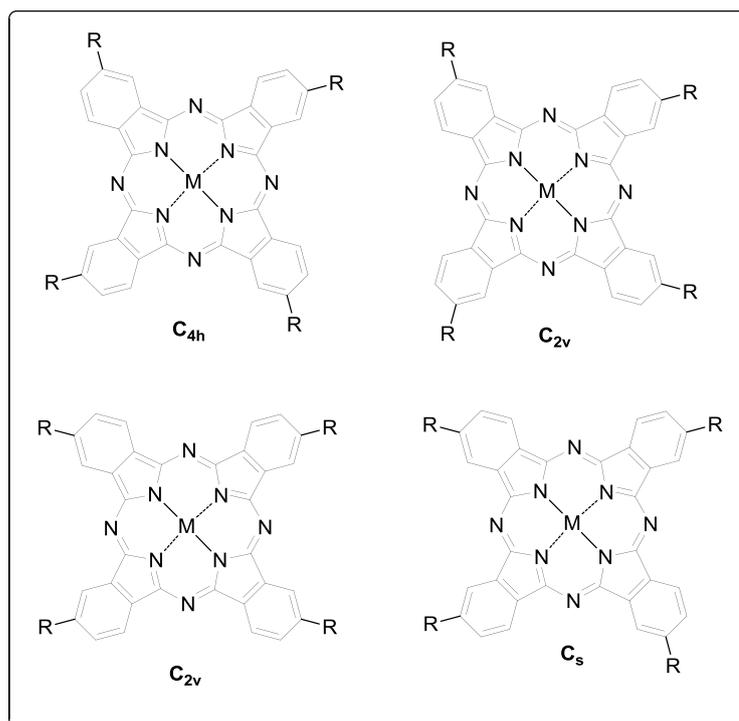


FIGURA 6: Mistura de isômeros em ftalocianinas tetrassubstituídas.

1.3. Mecanismo de formação da Ftalocianina

Uma das propostas de mecanismo estudadas para a ciclotetramerização de ftalocianinas envolve a participação direta de uma base que pode ser usado como solvente (por exemplo, DMAE) ou apenas catalítico (como o DBU) e a ciclotetramerização ocorre via formação *in situ* de espécies reativas do ftalonitrilo ou da diiminoisoindolina (FIGURA 7).^{8b-d,15}

A base irá realizar um ataque nucleófilico em um carbono de uma das nitrilas do ftalonitrilo, gerando os intermediários **A** e **B**. O nitrogênio com carga negativa no ânion **A** realiza um ataque ao carbono da nitrila de outro ftalonitrilo gerando um dímero **C**, que é um derivado de isoindol. O efeito “*template*” do metal tem um importante papel na formação das ftalocianinas, assim o metal coordena os nitrogênios “meso” de dois dímeros formando o complexo **D**. Em seguida, ocorre liberação da base e aromatização do anel através de rearranjo das ligações formando assim a ftalocianina.^{8a,15}

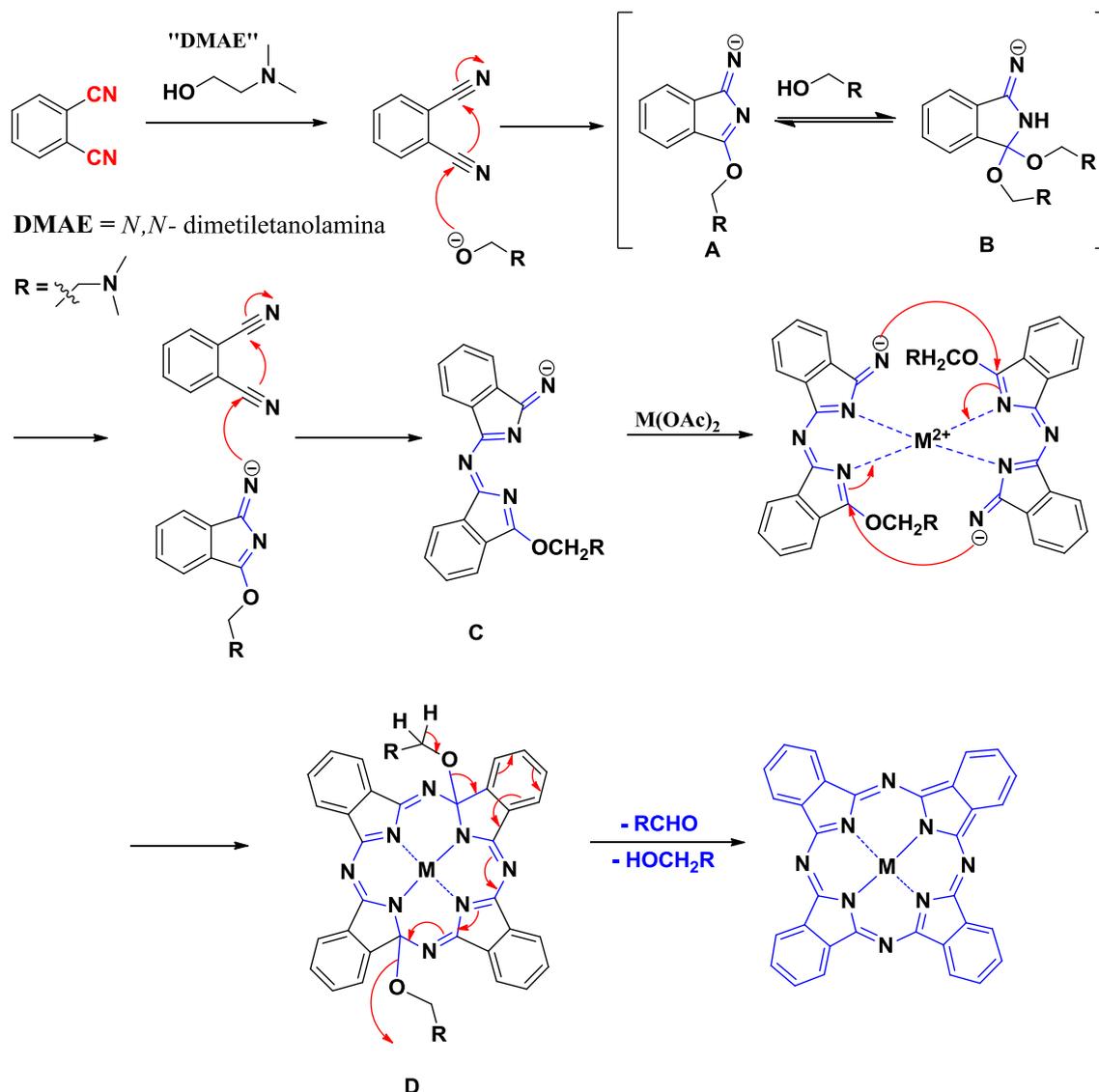


FIGURA 7: Proposta mecanística de formação da ftalocianina.

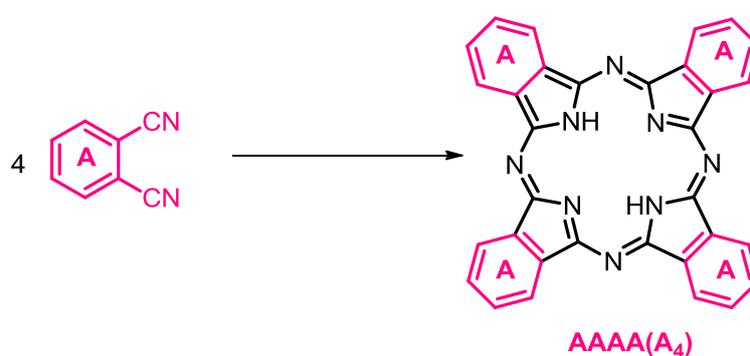
1.4 Sínteses de Ftalocianinas

Se a baixa solubilidade das ftalocianinas sem substituintes era interessante para as indústrias de pigmentos e tintas, o mesmo não pode se dizer de outras aplicações que necessitem de uma melhor solubilidade em água e em outros solventes orgânicos.

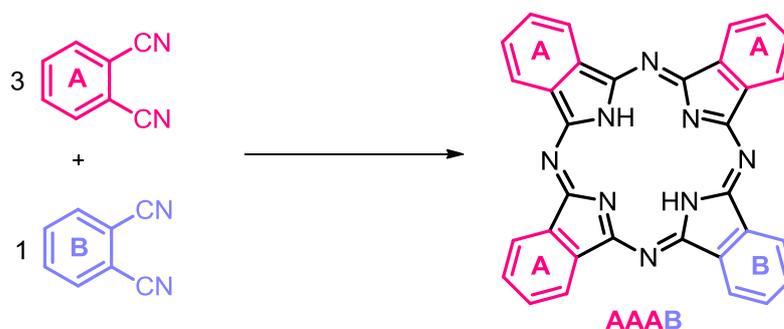
Como dito anteriormente, a introdução de substituintes na periferia do anel permite melhorar a solubilidade. Além disso, de acordo com a natureza de cada substituinte adicionado pode-se modelar propriedade químicas, físicas e eletrônicas das ftalocianinas para desejada aplicação.

Desta forma estratégias sintéticas foram estudadas após seu descobrimento e veremos um resumo das formas de síntese das ftalocianinas, bem como exemplos encontrados na literatura, sendo que as mais comuns são as simetricamente substituídas A_4 , que contem o mesmo número de substituintes nos quatro anéis de isoindol, e as não simétricas A_3B (ESQUEMA 6), em que a ftalocianina é formada por duas unidades isoindólicas diferentes na proporção de 3:1.

Síntese simetricamente substituída (A_4)



Síntese não-simetricamente substituída (A_3B)



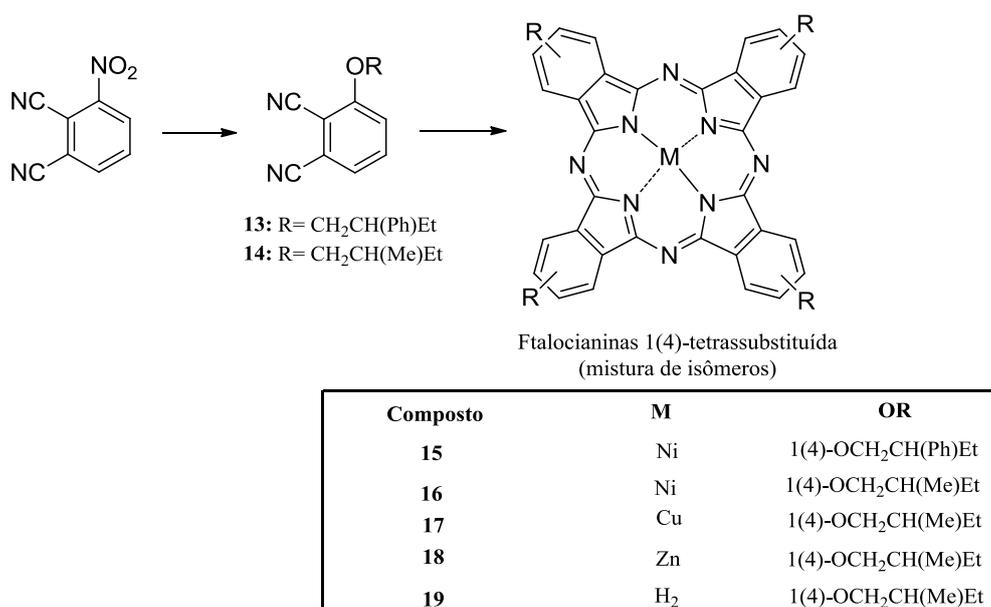
ESQUEMA 6: Ftalocianinas do tipo A_4 e do tipo A_3B .

1.5 Métodos de sínteses simétricas A_4

A metodologia mais comum para a tetramerização de Ftalocianinas simétricas é aquela em que ocorre o aquecimento de um ftalonitrilo substituído juntamente com um sal metálico. Nesse caso, utiliza-se um solvente com alto

ponto de ebulição (como *N,N*-dimetilaminoetanol (DMAE), *N,N*-dimetilformamida (DMF) ou 1-cloronaftaleno).¹²

Na publicação de HANACK et al (1999), foi proposto um estudo sintético a respeito da formação de isômeros de ftalocianinas tetrassubstituídas.¹³ Nesse trabalho os autores sintetizam ftalocianinas tetrassubstituídas em DMAE com alguns sais metálicos (CuCl_2 e NiCl_2 e $\text{Zn}(\text{OAc})_2$) juntamente com ftalonitrilos monosubstituídos a altas temperaturas (ESQUEMA 7).



ESQUEMA 7: Síntese de Ftalocianinas tetrassubstituídas

Foram determinadas as razões de isômeros das ftalocianinas formadas, que podem apresentar simetria D_{2h} , C_s , C_{2v} e C_{4h} , como mostrado na TABELA 1.

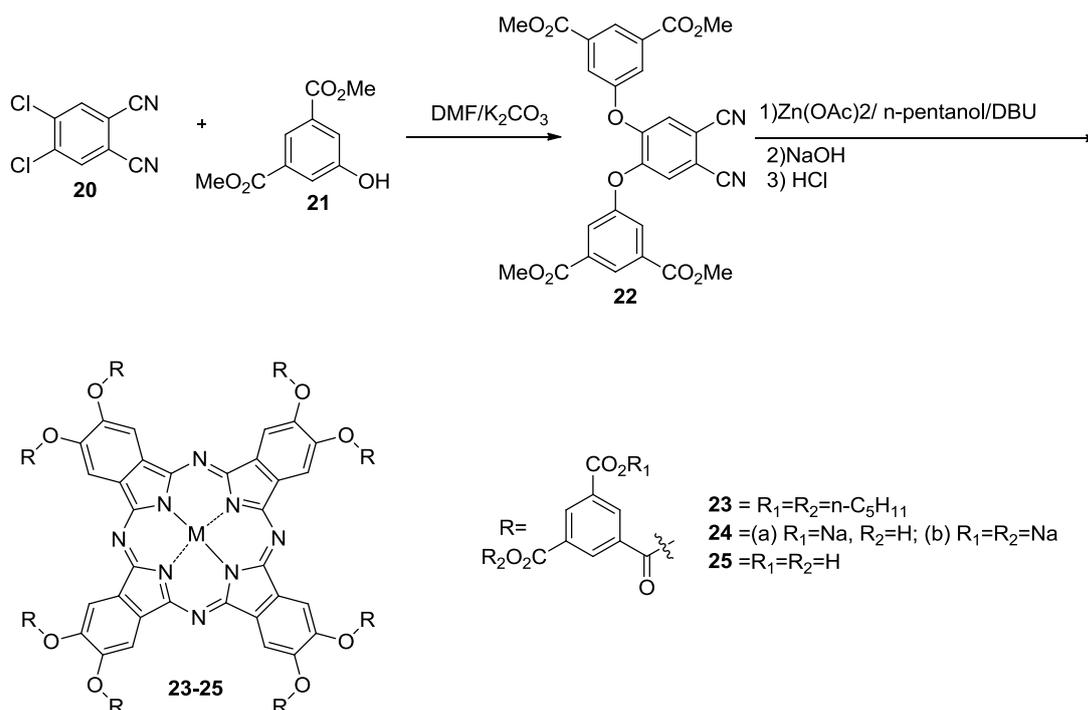
TABELA 1: Distribuição isomérica na formação de **15**.

Ftalonitrilo	Produtos	Razão isomérica (%) ^a			
		D_{2h}	C_s	C_{2v}	C_{4h}
(R,S)-12	(R,S)-15	2	57	27	14
(S)-12	(S)-15	2,5	50,5	26	21
(R)- 12	(R) - 15	3	49	25	23

^a Distribuição estatística; $D_{2h}:C_s:C_{2v}:C_{4h} = 12,5:50:25:12,5$

No entanto, existem metodologias mais brandas em que se faz o uso de temperaturas mais amenas e catalisadores básicos como DBU ou pentan-1-ol ou à temperatura ambiente usando lítio metálico em DMAE.

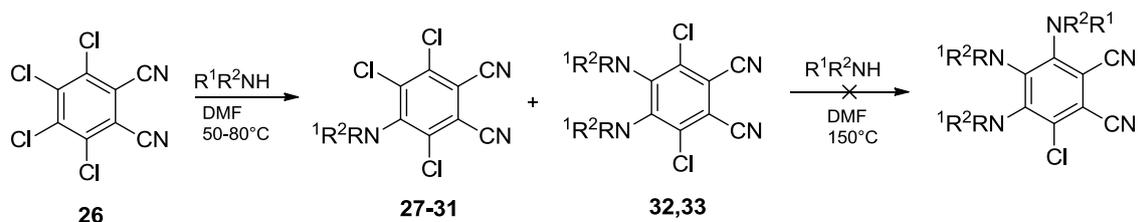
Neste contexto, VICENTE e colaboradores (2005) relataram uma síntese partindo do 4,5-dicloroftalonitrilo **20** que, por meio de uma substituição aromática nucleofílica (S_NAr) permitiu a síntese do ftalonitrilo **22**, o qual foi tetramerizado na presença de pentan-1-ol e DBU catalítico (ESQUEMA 8).¹⁶



ESQUEMA 8: Síntese de ftalocianinas octassubstituídas em condições brandas.

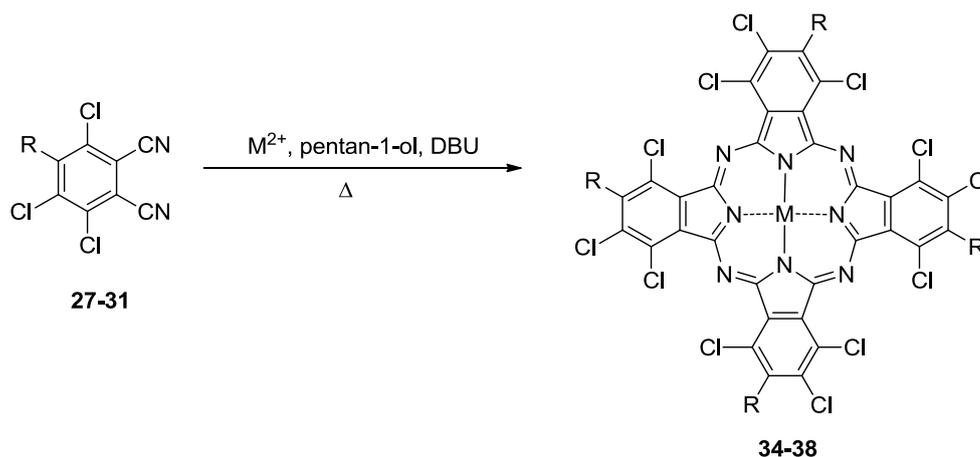
Pela reação das ftalocianinas **23** a **25** com NaOH foram gerados compostos solúveis em água (sais de sódio) os quais em conjunto com outras estruturas foram estudadas *in vitro* em tratamentos por PDT.

Em outro trabalho realizado por VOLKOV (2008) foi utilizada a mesma metodologia de VICENTE para tetramerizar ftalonitrilos, porém neste os ftalonitrilos estão substituídos com grupos aminas e cloro.¹⁷ Nesse trabalho foi observada uma boa regioseletividade frente as S_NAr sendo que as aminas primárias e secundárias apenas substituem as posições 4 e 5 do ftalonitrilo **26** (ESQUEMA 9). As sínteses das ftalocianinas **34-48** foram realizadas em pentan-1-ol e DBU na presença de um sal de Zn ou Co, (ESQUEMA 10).¹⁷



$R^1 = H, R^2 = Ph$ (**27**), $N-C_8H_{17}$ (**28**); $R^1 = R^2 = Et$ (**29**), Bu (**30**); $R^1R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$ (**31, 32**), $(CH_2)_5$ (**31, 33**)

ESQUEMA 9: Substituição de grupos cloros por aminas primárias e secundárias.

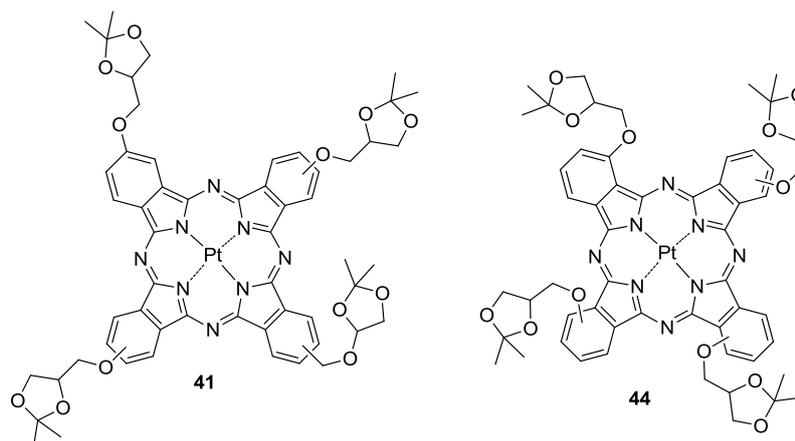


27, 34, $R = PhNH$; **28,35**, $R = n-C_8H_{17}NH$; **29, 36**, $R = Et_2N$; **30, 37**, $R = Bu_2N$; **31, 38**, $R = \text{morfolina}$; $M = Co, Zn$

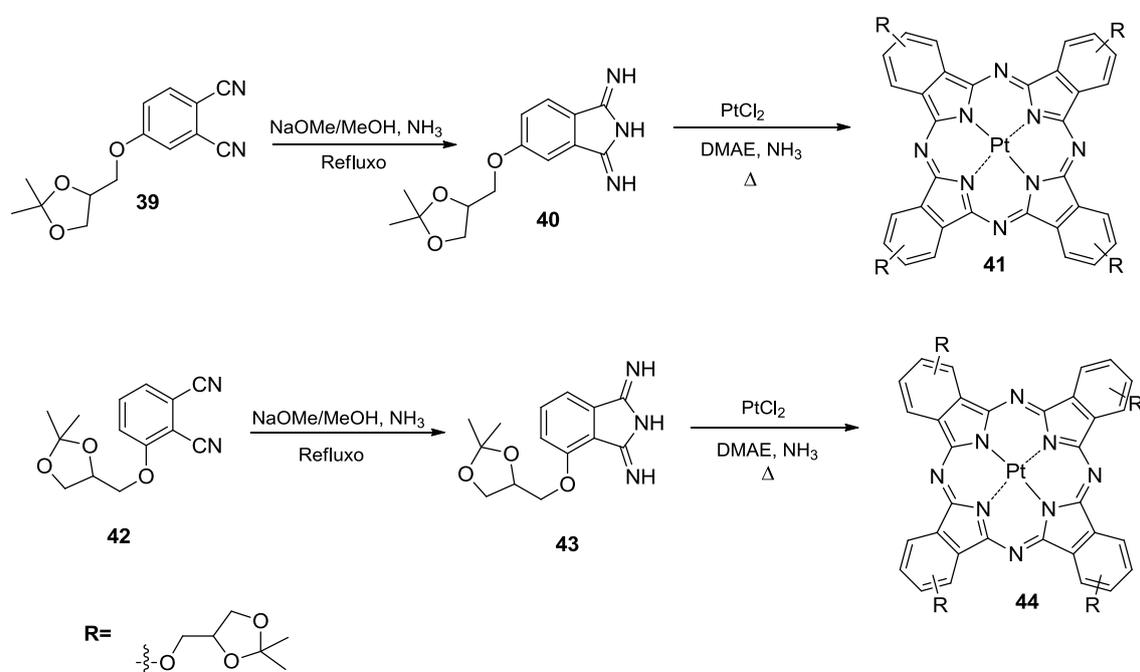
ESQUEMA 10: Tetramerização dos ftalonitrilos em DBU

A reatividade das unidades formadoras das ftalocianinas está diretamente relacionada com os substituintes ligados a elas. Em casos de substituintes pouco reativos, uma metodologia utilizada é o borbulhamento de amônia em solução de metóxido de sódio em metanol.¹⁸

O trabalho de ZORLU *et al* utiliza esse método. Nesse trabalho, os autores fazem uma comparação da reatividade (com estudos fotoquímicos e fotofísicos) de ftalocianinas de Zn (adquiridas pela Aldrich) e de Pt (sintetizadas no trabalho).¹⁸

FIGURA 8: Ftalocianinas **41** e **44**.

Frente a baixa reatividade de seus ftalonitrilos (menos de 2 % para **41** – FIGURA 8) a solução foi preparar derivados de diiminoisindóis, pela metodologia citada anteriormente, em que utiliza-se gás de amônia anidrido em solução metanólica de metóxido de sódio. Os diiminoisindóis em DMAE sob atmosfera de amônia e de argônio juntamente tetramerizam na presença de cloreto de platina (II) formando as correspondentes ftalocianinas **41** e **44** com aumento nos rendimentos (ESQUEMA 11).¹⁸



ESQUEMA 11: Formação de Ftalocianinas a partir de ftalonitrilos pouco reativos

As análises fotofísicas e fotoquímicas das ftalocianinas com Pt (II) em comparação às ftalocianinas de Zn, mostraram a viabilidade das mesmas para uso em tratamentos por PDT devido a sua eficiência em produção de oxigênio singlete, por terem seus parâmetros de fotodegradação adequados para esse tratamento confirmando assim o interesse no uso da Platina (II).

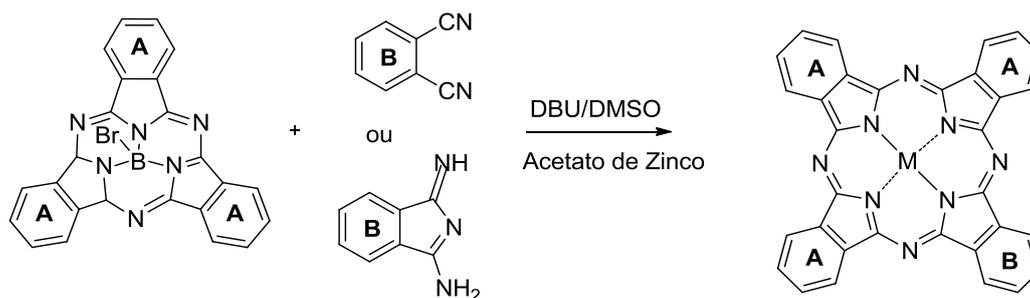
Essas metodologias foram utilizadas para síntese de ftalocianinas do tipo A₄, porém muitas delas também são utilizadas para síntese de ftalocianinas do tipo A₃B, a qual será abordada no próximo tópico.

1.5 Síntese de Ftalocianinas do tipo A₃B

A condensação de ftalonitrilos com diferentes substituintes leva a formação de ftalocianinas não simétricas. As estratégias sintéticas envolvidas nesse tipo de síntese estão direcionadas para obtenção de duas unidades de isoindóis diferentes (A e B) e, em particular, do tipo A₃B. As principais formas de se obter esse tipo de ftalocianina são: por método de expansão de anel da subftalocianina, por síntese em fase sólida ou por condensação estatística.

1.5.1 Método de expansão de anel da subftalocianina

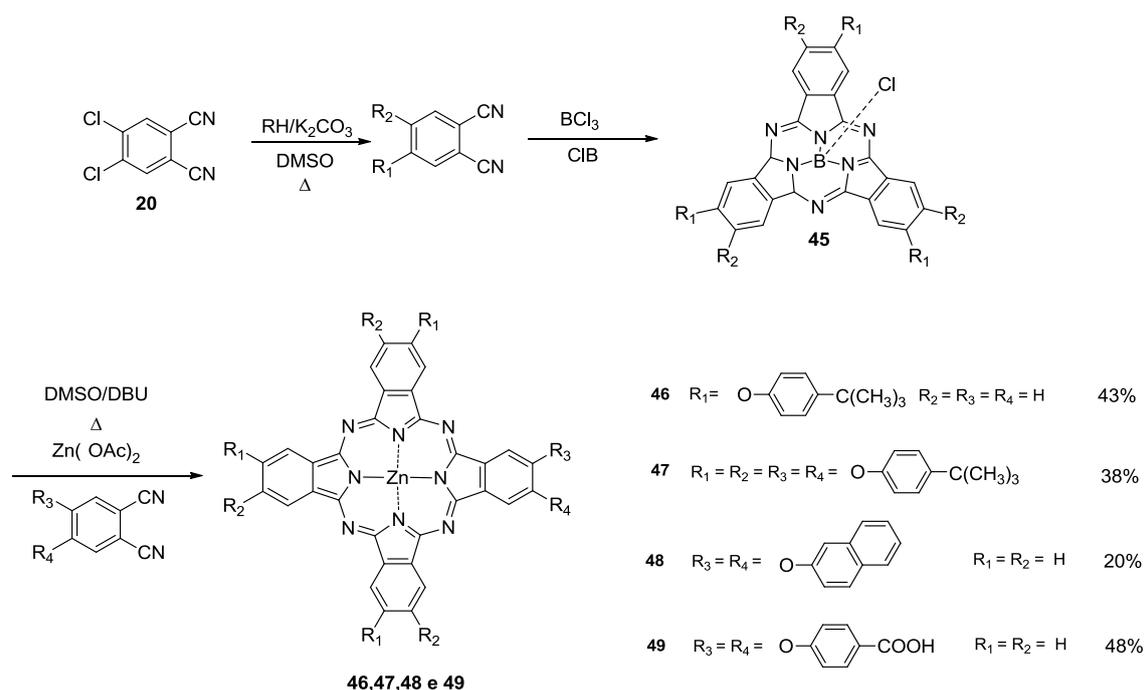
Subftalocianinas (SubPc) são moléculas aromáticas não planares, em forma cônica, que contem 14 elétrons π .¹⁹ Uma de suas importantes aplicações é formar ftalocianinas não simétricas por expansão de anel fazendo uso de ftalonitrilos ou diiminoisoindóis. Quando uma SubPc é tratada com ftalonitrilos ou diiminoisoindóis em presença de uma base forte e um sal metálico são obtidas ftalocianinas com bons rendimentos (ESQUEMA 12).



ESQUEMA 12: Formação de ftalocianinas do tipo A₃B a partir da subftalocianina.

O trabalho realizado por MATLABA e NYOKONG (2002) traz a síntese de ftalocianinas de Zn não simétricas via expansão de anel a partir da subftalocianina **45**.²⁰

A Subftalocianina **45** foi preparada a partir de dicianobenzenos mono ou di substituídos, obtidos a partir do 4,5-diclorodicianobenzeno **20**, em presença de BCl₃ e 1-cloronaftaleno (ESQUEMA 13).²⁰



ESQUEMA 13: Síntese das Ftalocianinas **46**, **47**, **48** e **49** a partir da SubPc **45**.

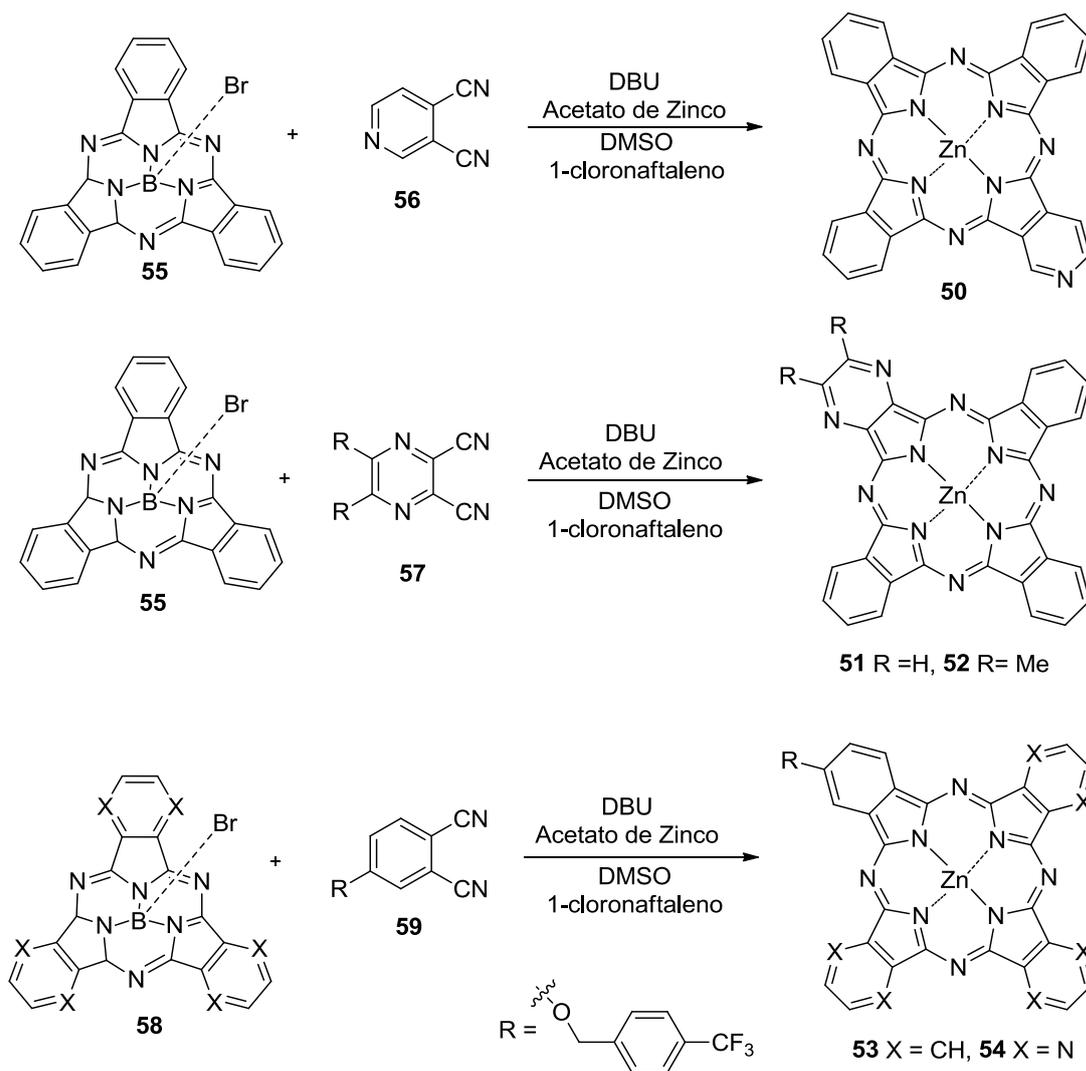
Algumas subftalocianinas quando tratadas com outros dicianobenzenos em presença de DBU (base forte), Zn(OAc)₂ (sal metálico), utilizando como solvente uma mistura de DMSO/1-cloronaftaleno, resultam em ftalocianinas com rendimentos moderados (20 – 48 %)(ESQUEMA 13).²⁰

MATLABA e NYOKONG comparam a capacidade de redução/oxidação com o aumento dos grupos volumosos (fenol *tert*-butil), concluem que com o aumento dos grupos volumosos, menor é a capacidade de oxi-redução da ftalocianina. Estudos fotofísicos foram feitos e todos os complexos ftalocianínicos de Zn apresentaram uma estabilidade diante da fotodegradação (em torno de 10^{-5}) e a maioria deles apresentou um rendimento quântico de oxigênio singlete favorável para tratamento em Terapia Fotodinâmica (em torno de 0,4 a 0,5).²⁰

Rendimentos interessantes usando essa mesma metodologia foram apresentados por TEMPESTI e DURANTINI (2007). Nesse trabalho foi realizada a síntese de ftalocianinas de zinco do tipo A₃B contendo anéis de seis membros com *N*-heterocíclicos (piridina e anéis de pirazina) (ESQUEMA 14).²¹

A ftalocianina **50** contendo um anel de seis membros com um *N*-heterociclo foi preparada partindo de 3,4-piridinacarbonitrila com uma subftalocianina não substituída em presença de DBU e acetato de zinco, usando DMSO/1-cloronaftaleno como solvente (90 %). Nas mesmas condições, partindo de 5,6-dimetilpirazina, pirazina-2,3-dicarbonitrila e 4-((4-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzeno-1,2-dinitrila foram obtidas as ftalocianinas **51**, **52** e **53** via expansão de anel. Nesse mesmo trabalho, nas mesmas condições reacionais sintetiza-se a ftalocianina **54**, porém partindo da subftalocianina já funcionalizada com *N*-heterociclo em seus três anéis de seis membros, com 77% de rendimento (ESQUEMA 14).²¹

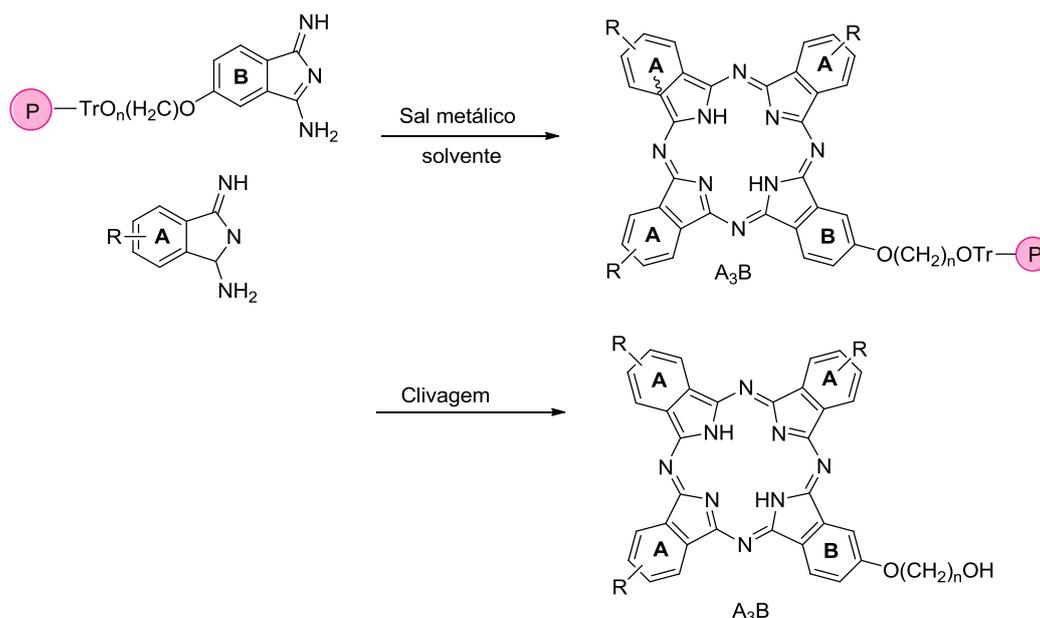
Essas estruturas são precursoras de estruturas catiônicas por metilação, que, combinado com grupos lipofílicos podem ter características anfífilas, representando interesse em aplicações inativação fotodinâmica de microorganismos.²¹



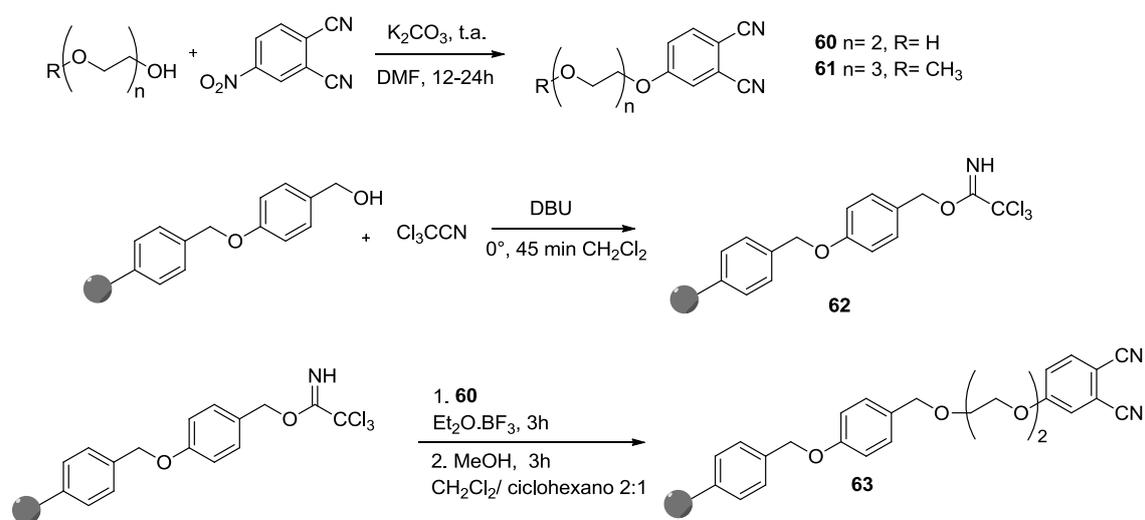
ESQUEMA 14: Síntese das estruturas **50** a **54** precursores de estruturas anfílicas para aplicação biológica.

1.5.2 Sínteses em fase sólida

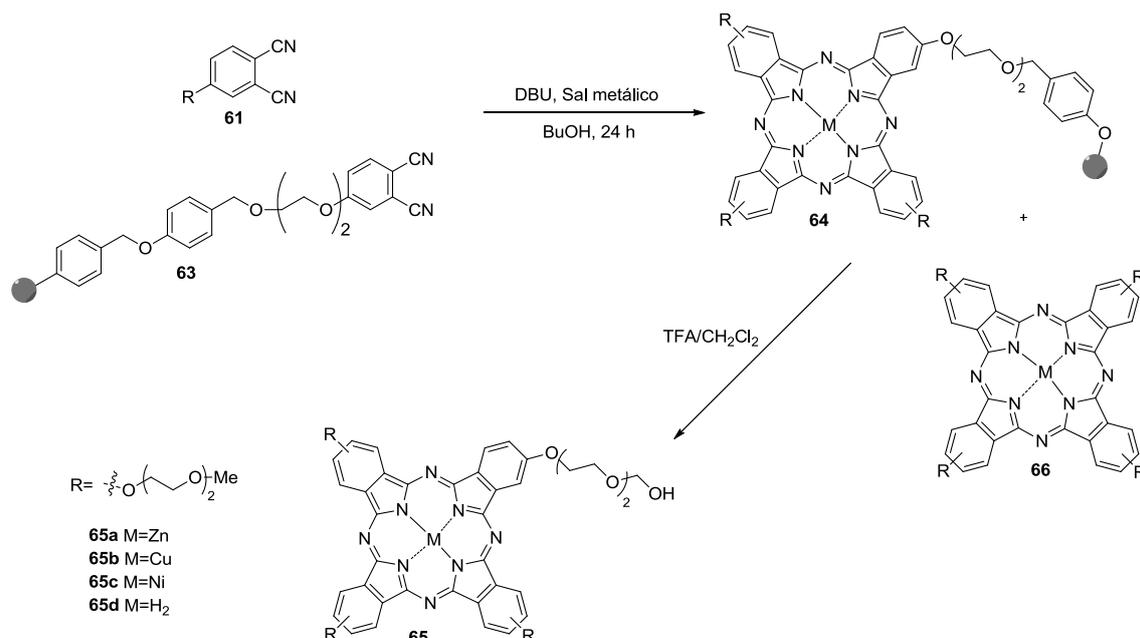
As sínteses em fase sólida são feitas pela ligação de um diiminoisoindol ou de um ftalonitrilo em um suporte polimérico (P). Essa estrutura é então tratada com excesso de outro diiminoisoindol ou um ftalonitrilo diferente resultando na formação de uma ftalocianina não simétrica A₃B. Após tratamento ácido o produto se desliga do suporte polimérico (ESQUEMA 15).²²

ESQUEMA 15: Síntese da Ftalocianina A_3B usando suporte polimérico.

Em um trabalho realizado por HAMMER desenvolveu-se a síntese de ftalocianinas do tipo A_3B via síntese em fase sólida. A síntese da ftalocianina **65** utiliza poli(etilenoglicol) PEG, uma resina do tipo *Wang-Chem Matrix*, resina que se constitui de polivinilbenzeno/poliestireno (PVB/PS), tendo como ligante o grupamento $-CH_2OH$ ^{23a}, assim foi escolhida pois a ligação de éter benzílico suporta condições em meio básico na qual será formada a ftalocianina **65** (ESQUEMA 16 e 17).^{23b 23}



ESQUEMA 16: Ativação da resina tipo Wang



ESQUEMA 17: Síntese em fase sólida de Ftalocianinas substituídas por grupos Oligo-etileno glicol.

1.5.3 Síntese por condensação estatística

O método de condensação estatística é um dos mais utilizados para preparar ftalocianinas do tipo A₃B. Nesse método utilizam-se dois ftalonitrilos ou diiminoisoindóis com substituições distintas proporcionando uma mistura de compostos, comumente seis compostos (FIGURA 9). Ainda que esse método seja amplamente utilizado para síntese de ftalocianinas A₃B, é um método trabalhoso devido a difícil separação das estruturas químicas similares.

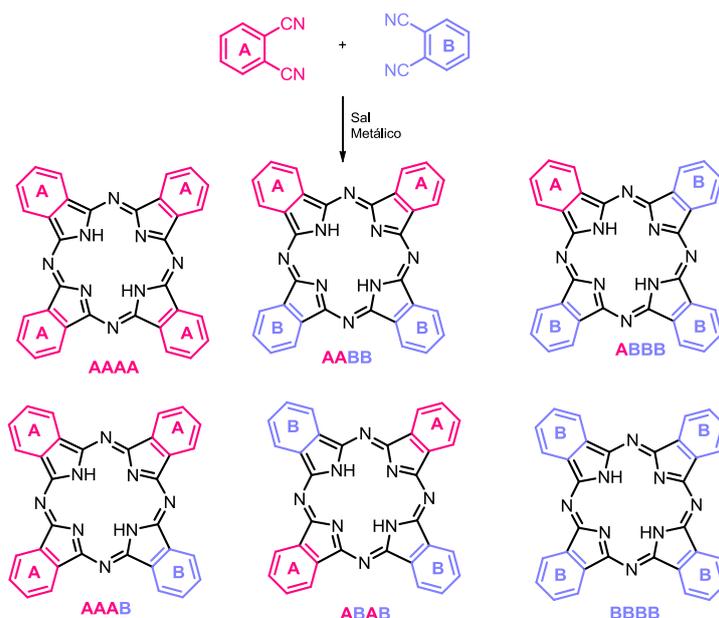
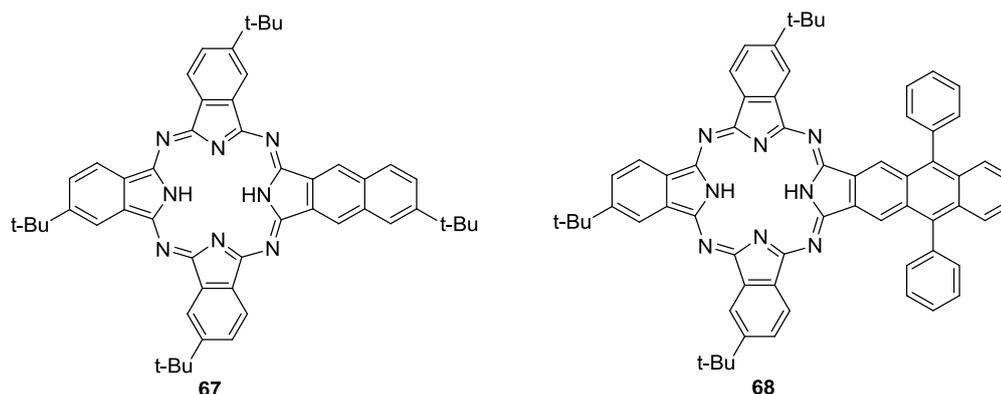


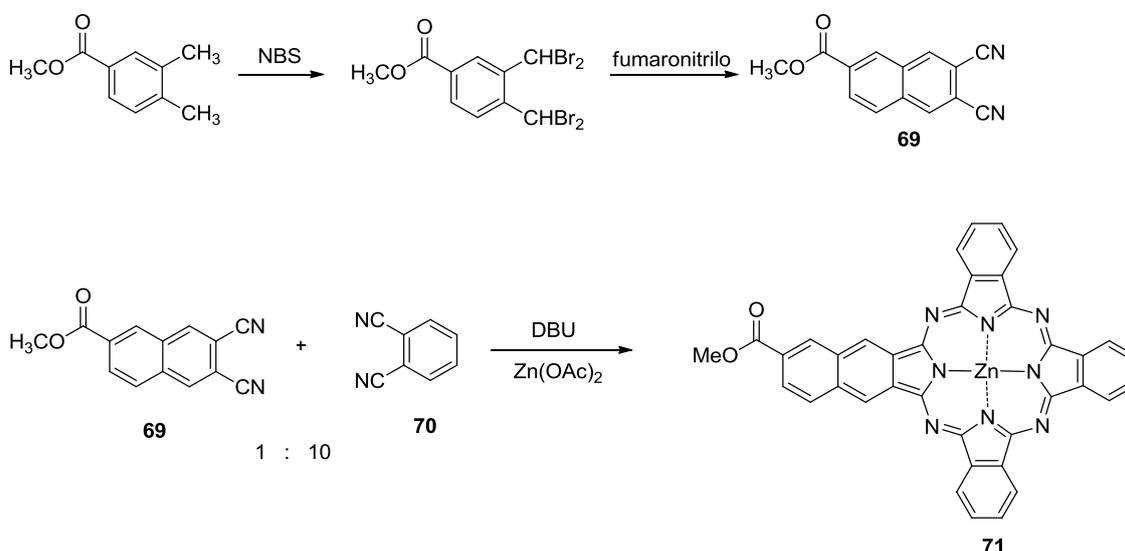
FIGURA 9: Mistura estatística de compostos

A estequiometria nessa estratégia é um fator importante. Quando os dois precursores ftalocianínicos tem reatividade próxima para sofrer a condensação gerando a ftalocianina A_3B , utilizam-se os ftalonitrilos numa proporção de 3:1. Porém, o produto majoritário dessa reação será a ftalocianina simétrica, seguida da ftalocianina não simétrica que, após separação por coluna cromatográfica, gera rendimentos de até 30%. Quando B é mais reativo que A utiliza-se uma proporção de 9:1 (A:B) ou até uma proporção maior.²⁴

No trabalho de FREYER *et al* (2004) a proporção ideal para formação de **67** e **68** é 10:1 dos ftalonitrilos de partida. Para preparar ftalocianinas alquil-substituídas **67** e **68** foi usado o ftalonitrilo 4-*tert*-butilftalodinitrilo, bem conhecido na química de ftalocianinas substituídas com grupos alquílicos. A síntese das ftalocianinas **67** e **68** (FIGURA 10) foi realizada utilizando os carbonitrilos na razão de 10:1 com lítio pentanolato em pentanol sob refluxo. Segundo os autores essa proporção é adequada para minimizar a formação de outros produtos gerados por condensação.²⁵

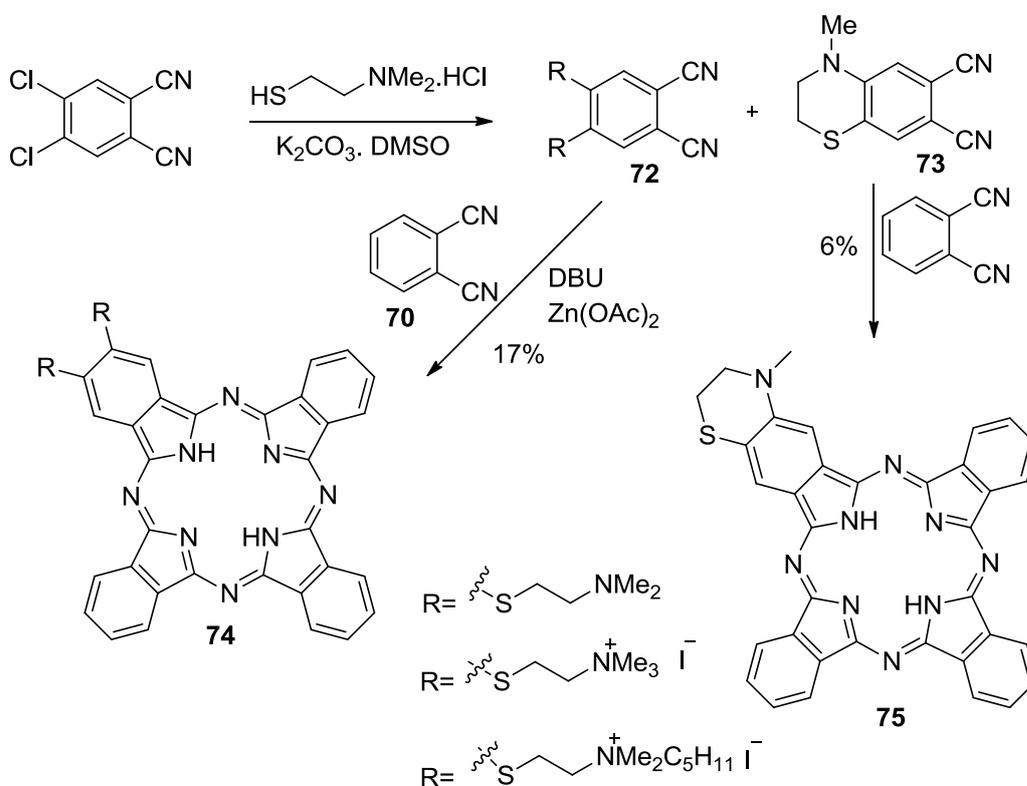
FIGURA 10: Ftalocianinas **67** e **68**.

PELISSON e colaboradores (2003) descreveram a síntese do derivado de zinco tribenzonaftoporfirazinato (*Zn-tri-PcNc*) **71** que é formado por condensação estatística a partir do 6-carboximetil-2,3-dicianonaftaleno **69** e do ftalonitrilo 1,2-dicianobenzeno **70**. O *Zn-tri-PcNc* **71** também é sintetizado com a razão de 10:1 de 1,2-dicianobenzeno e 6-carboximetil-2,3-dicianonaftaleno **69**, respectivamente (ESQUEMA 18).²⁶

ESQUEMA 18: Síntese do derivado de zinco tribenzonaftoporfirazinato (*Zn-tri-PcNc*)

Por outro lado, em trabalho de DUAN et al (2010), a razão estequiométrica usada é de 3:1. As ftalocianinas **74** e **75** foram sintetizadas a partir do 4,5-bis[2-(dimetilamino)etil]ftalonitrilo **72** e a partir de um ftalonitrilo heterocíclico fundido **73**, respectivamente. Para a condensação das ftalocianinas A_3B (**74** e **75**) é usado um ftalonitrilo não substituído **70**, obtendo-

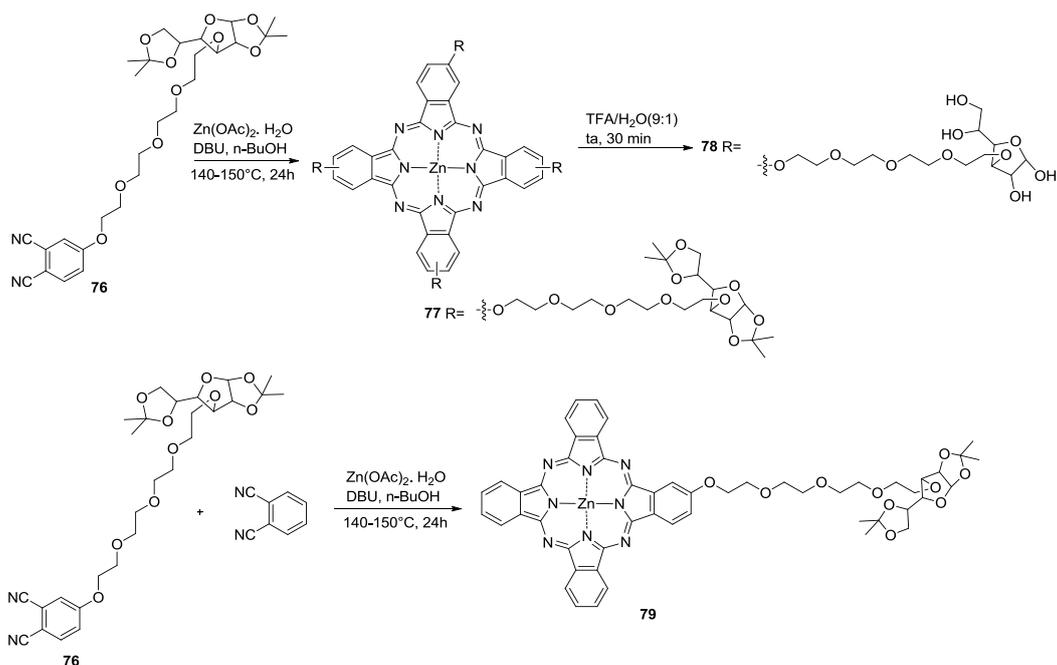
se ftalocianinas com rendimentos de 17 % e 6 % (ESQUEMA 19). Neste estudo os derivados do composto anfifílico **74** apresentaram fototoxicidade alta em células de adenocarcinoma do cólon humano (HT29).²⁷



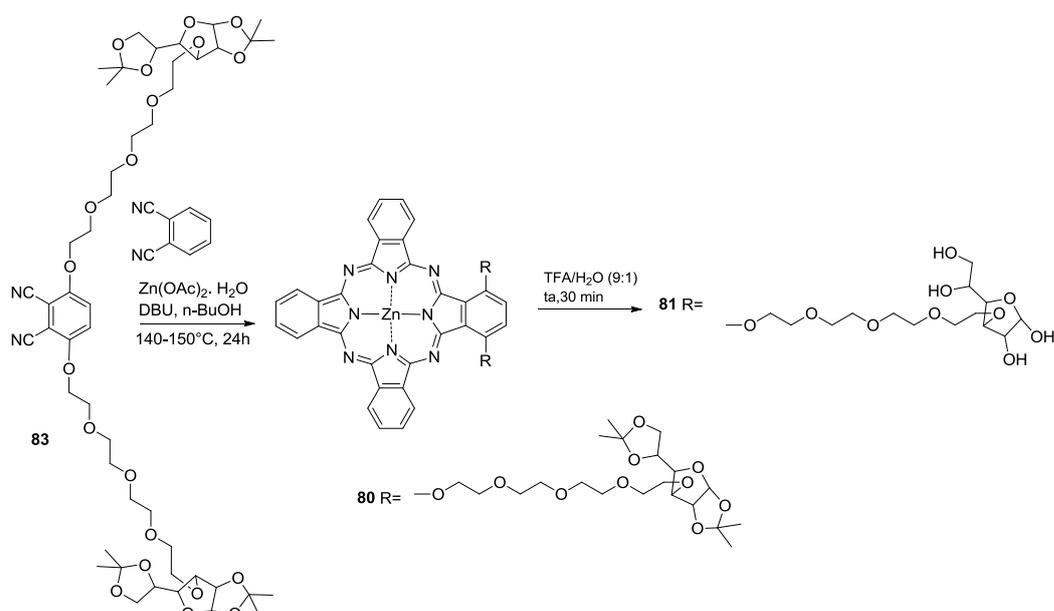
ESQUEMA 19: Síntese das Ftalocianinas **74** e **75**.

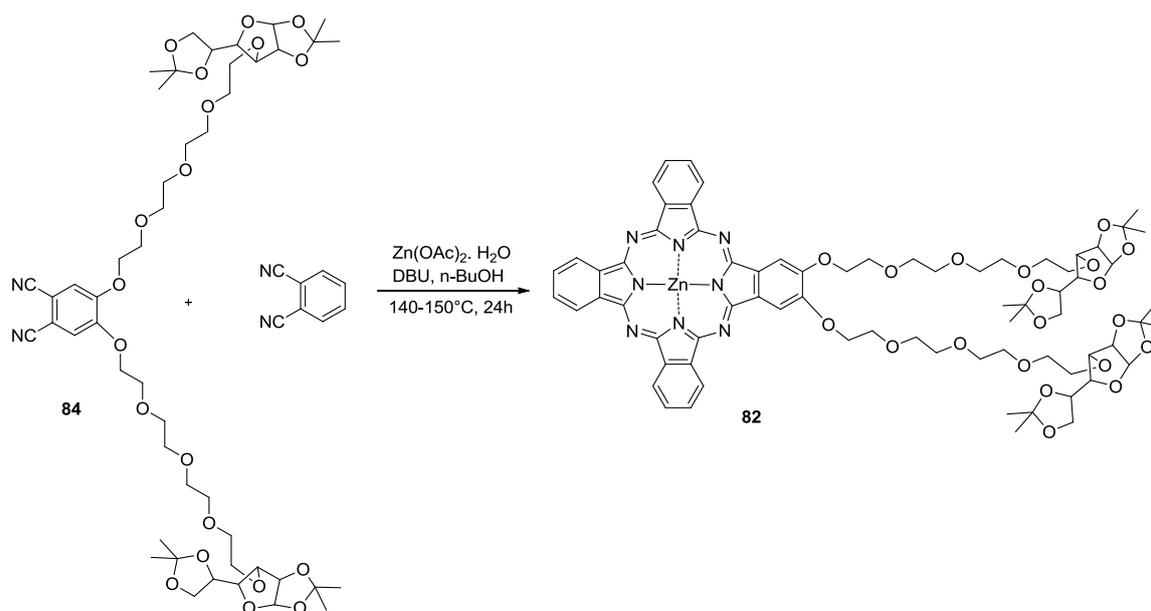
Um trabalho realizado por DENNIS e colaboradores sintetizam-se ftalocianinas glicoconjugadas que foram submetidas a estudos das propriedades fotofísicas e atividades fotodinâmicas *in vitro* contra adenocarcinoma de cólon humano (HT29) e células hepatocarcinoma humano (HepG2).²⁸ A síntese das ftalocianinas **79-82** (tipo A₃B) foi realizada por condensação estatística com razão estequiométrica de 9:1 dos ftalonitrilos substituídos para o ftalonitrilo não substituído (ESQUEMA 20, 21 e 22).²⁸

Nesse trabalho também ocorre a síntese de ftalocianinas do tipo A₄ (**77** e **78**) tornando possível, nesse caso, uma comparação das propriedades fotofísicas e da atividade fotodinâmica de ftalocianinas do tipo A₃B e A₄.²⁸

ESQUEMA 20: Síntese de Ftalocianinas **77**, **78** e **79**.

As ftalocianinas **77** e **78** (do tipo A₄) não foram citotóxicas. Pelo contrário, ftalocianinas **79**, **80**, **81** e **82** (do tipo A₃B) exibiram fototoxicidade acentuada, ressaltando a ftalocianina **80** que se apresentou potente tendo valores de IC₅₀ a partir 0,03 μM. Os autores atribuem essa diferença na atividade fotodinâmica ao diferente grau de absorção celular e à tendência de agregação nos meios biológicos que afetam a eficiência de geração de oxigênio singlete, responsável pela morte celular.²⁸

ESQUEMA 21: Síntese de ftalocianinas tipo A₃B de **80** e **81**.



ESQUEMA 22: Síntese de ftalocianinas tipo A₃B de **82**.

1.6 Aplicações

As ftalocianinas, como visto anteriormente, desde sua descoberta no início do século XX são utilizadas intensamente na indústria de corantes e pigmentos. A deslocalização de seus 18 elétrons π proporciona sua intensa cor azul-esverdeada e também sua alta estabilidade conferem as ftalocianinas extensas aplicações nesse ramo como tintas para tecidos, corantes para superfícies plásticas e metálicas, tinta para copiadoras e impressoras.

O conhecimento das propriedades redox, ópticas, de condutividade e fotofísicas das ftalocianinas aumentaram os esforços em pesquisas para adaptar essas estruturas a outras aplicações como em cristais líquidos, sensores, catálise, sistemas de armazenamento de informações óticas, células voltaicas, entre outras. Além das aplicações mencionadas, as ftalocianinas têm se mostrado eficiente para aplicação medicinal em terapia fotodinâmica.^{29 30}

1.6.1 Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica tem se mostrado uma técnica bem propícia para tratamento de câncer e outras doenças como psoríase, artrite reumatoide, micoses causadas por fungos, doenças bacterianas, arteriosclerose.³¹ Seu

princípio básico é o uso de um fotossensibilizador (um corante não tóxico) combinado com luz e oxigênio molecular para gerar espécies reativas induzindo a morte celular.³²

De forma geral, o tratamento se inicia com administração intravenosa do fotossensibilizador que se acumula nas células tumorais. Esse acúmulo se deve, em parte, à sua associação com lipoproteínas presentes no sangue que levam esse fotossensibilizador às células doentes, que por sua vez apresentam um elevado número de receptores de lipoproteínas de baixa densidade. As células tumorais também apresentam reduzida drenagem linfática dificultando a saída do fotossensibilizador dessas células possibilitando assim um melhor acúmulo de tal substância. O fotossensibilizador acumulado nos tecidos sofre irradiação de luz, sendo assim ativado transferindo energia para o oxigênio molecular gerando uma espécie extremamente reativa $^1\text{O}_2$ (oxigênio singlete) ou demais espécies reativas de oxigênio, (EROs) do tipo $\cdot\text{O}_2$, $\cdot\text{OH}$, H_2O_2 . Todas estas espécies reagem com estruturas fundamentais da células como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos induzindo a morte celular (FIGURA 11).

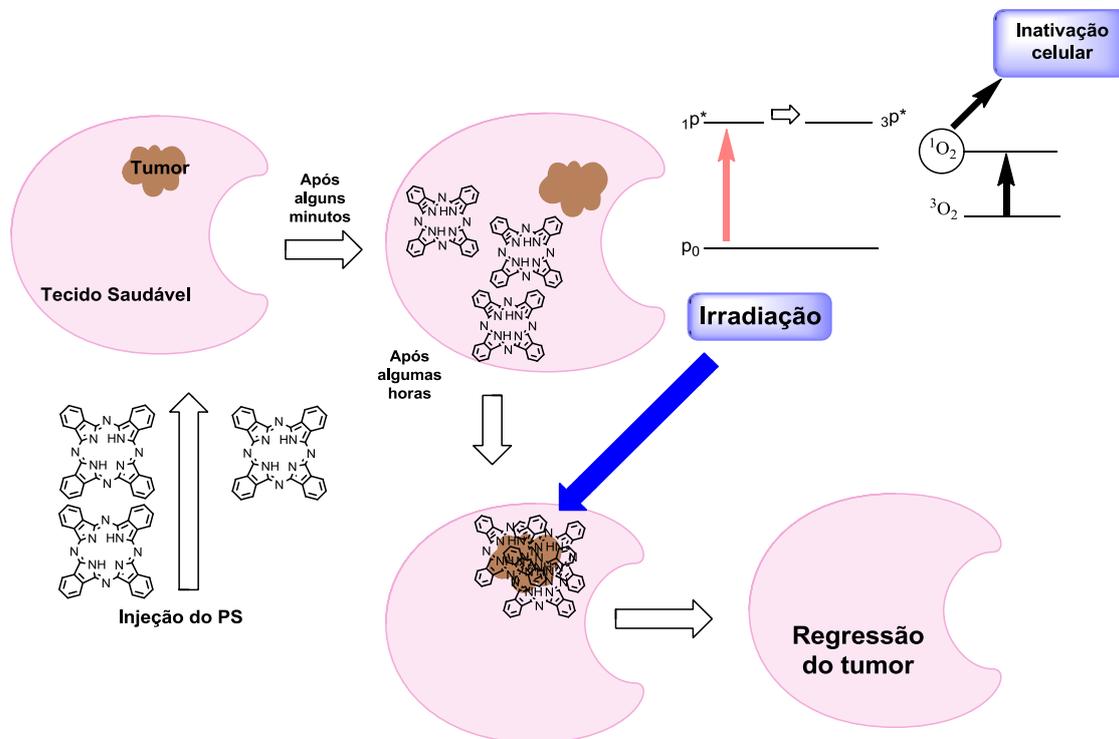


FIGURA 11: Resumo do processo de PDT.

Os mecanismos de ação do fotossensibilizador (FS) ao absorver luz são mostrados no diagrama simplificado de Jablonski (FIGURA 12).

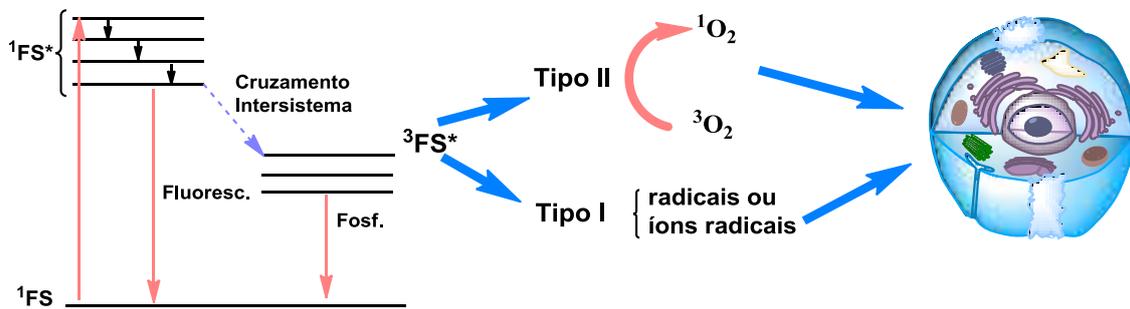


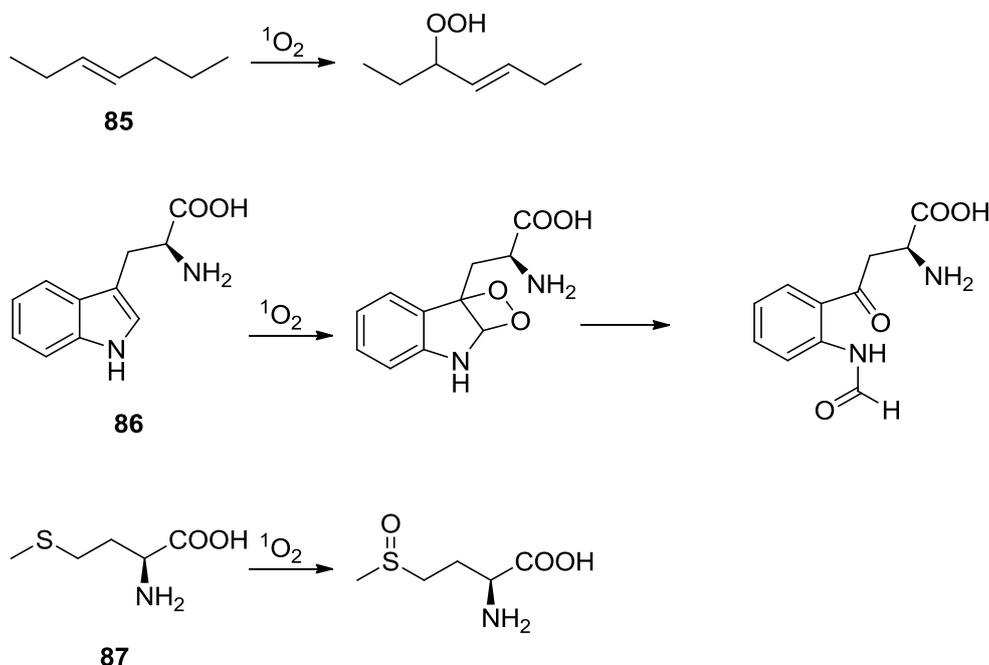
FIGURA 12: Diagrama simplificado de Jablonski.

Ao irradiar um comprimento de onda adequado no tecido rico em fotossensibilizador, este pode absorver um fóton e ser excitado do seu estado fundamental singlete (^1FS) para um estado singlete excitado de maior energia ($^1\text{FS}^*$). Este estado excitado pode decair de três formas: pode retornar ao estado fundamental liberando energia em forma de energia térmica; pode retornar ao estado fundamental dissipando energia por emissão de luz (fluorescência) e também pode decair através de um fenômeno chamado cruzamento intersistemas para um estado de menor energia tripleto ($^3\text{FS}^*$) que possui um tempo de vida mais longo que o estado singlete excitado ($^1\text{FS}^*$).³³ O fotossensibilizador nesse novo estado excitado pode reagir de duas formas diferentes (mecanismo tipo I e mecanismo tipo II).

O mecanismo do tipo I envolve reações de transferência de elétrons entre o fotossensibilizador no estado excitado tripleto e um substrato em que há produção de íons radicais. Quando o substrato é um oxigênio formam-se as espécies $\text{O}_2^{\cdot-}$ (ânion radical superóxido) e a OH^{\cdot} que são muito reativos. Estas espécies citotóxicas, por serem altamente reativas, podem reagir com outros substratos orgânicos originando um processo oxidativo em cadeia levando a morte celular.³⁴

No mecanismo do tipo II, ocorre formação da espécie de oxigênio singleto resultado da transferência de energia do fotossensibilizador no estado tripleto para o estado fundamental do oxigênio molecular ($^3\text{O}_2$). O oxigênio singleto é citotóxico e muito reativo sendo capaz de oxidar biomoléculas como

lipídios insaturados (exemplificado por **85**), o colesterol, α -aminoácidos como triptofano (**86**), histidina e metionina **87** (ESQUEMA 23).³⁵ Esses compostos são os constituintes essenciais na membrana biológica e por isso provavelmente ocorre dano a membrana causando necrose celular.³⁶



ESQUEMA 23: Reação do oxigênio singlete com algumas biomoléculas.

O processo de irradiação depende de comprimentos de onda específicos para dar início a todo processo fotodinâmico relatado anteriormente. Para isso são utilizados radiações na chamada região da janela terapêutica (600-750 nm). Essa região é utilizada, pois é nela em que a transparência do tecido biológico é alta e a absorção nesta faixa é nula por moléculas endógenas do sistema biológico, que significa que não prejudica a células sadias.^{35a,37} Esses comprimentos de onda permitem uma penetração importante para tratamento fototerapêutico de tumores mais profundos (5 a 20 mm) que absorvam o fotossensibilizador.³⁸ Quanto mais próximo da região do vermelho, maior a penetração nos tecidos vivos. Como falado anteriormente as ftalocianinas, devido a sua alta conjugação, se caracterizam por apresentar bandas em torno de 600 a 750 nm, podendo assim ter potencial aplicação em PDT.³⁹

A terapia fotodinâmica tem sido extensamente estudada no decorrer das últimas décadas e muitos compostos fotossensíveis têm sido investigados. O

primeiro fármaco fotossensível a ser aprovado pelas autoridades de saúde para tratamento de câncer foi o Photofrin (FIGURA 13), um derivado da hematoporfirina. O Photofrin absorve entre 625-630 apresentando assim uma limitada penetração da luz (5 a 10 mm). Além disso, sua acumulação na pele torna o indivíduo fotossensível por até 6 semanas. Tentando minimizar essas desvantagens foram preparados outros fotossensibilizadores como Foscan e Visudyne (FIGURA 13), que foram aprovados como fármacos e apresentam melhores rendimentos quânticos de oxigênio singlete e melhor farmacocinética resultando em um tempo menor de fotossensibilidade quando comparados ao Photofrin.⁴⁰ Apesar dos primeiros fármacos serem derivados de porfirinas, as ftalocianinas se mostram boas candidatas a ocupar esse lugar. O ftalocianinato de alumínio(III) sulfonado foi aprovado para tratamento de câncer com o nome de Photosens, e também estudos recentes mostram a viabilidade do ftalocianinato de silício(IV) para tratamento de doenças de pele via terapia fotodinâmica (FIGURA 14).^{41a}

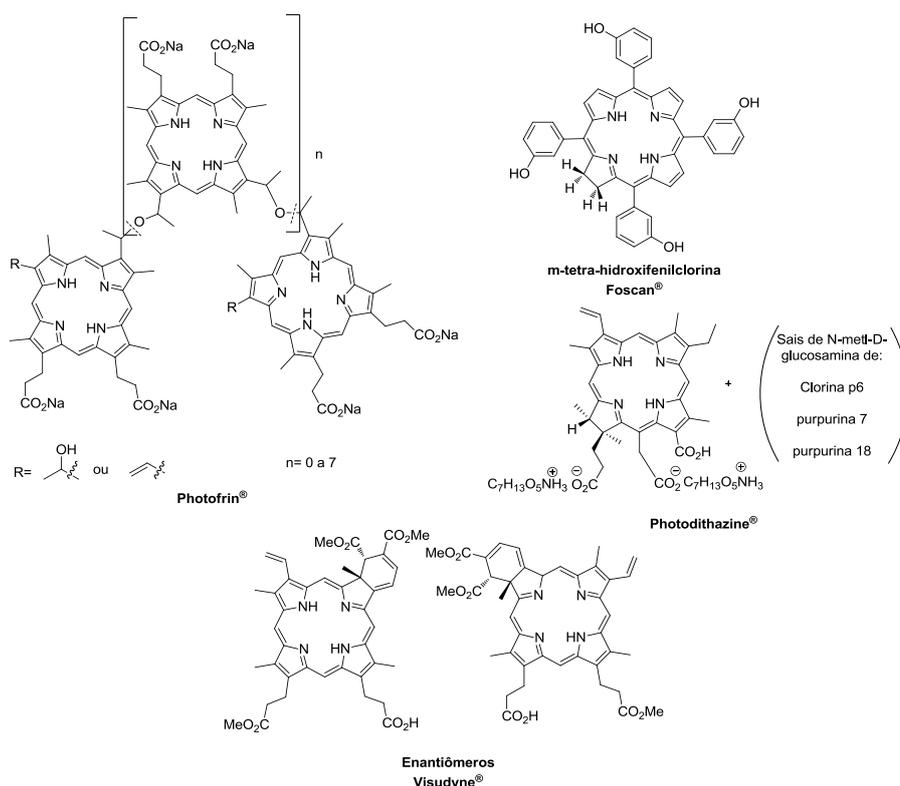


FIGURA 13: Alguns fotossensibilizadores comerciais ou em fase de estudos.

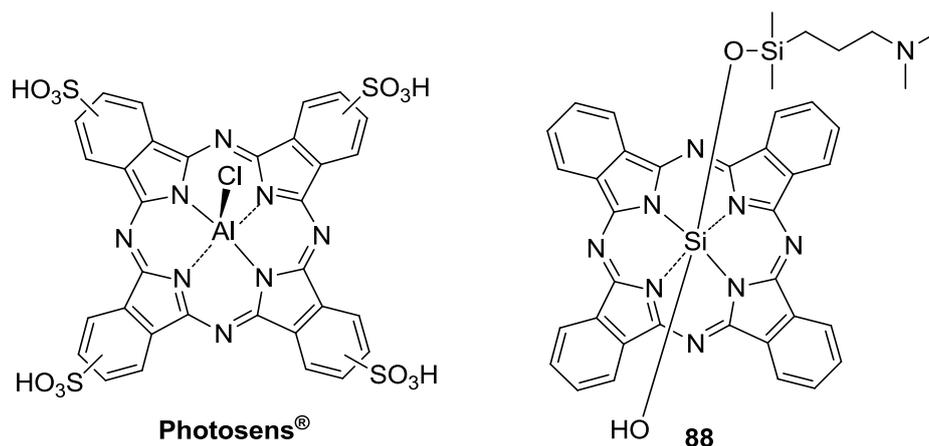


FIGURA 14: Photosens e um fotossensibilizador em fase de estudos.

Um fotossensibilizador ideal deve apresentar algumas características representando um desafio sintético, sendo elas:^{41b}

- Características fotofísicas favoráveis;
- Baixa toxicidade no escuro;
- Absorção na região do vermelho (“janela terapêutica”) de 400 a 600 nm, permitindo assim maior penetração da luz para alcançar tumores mais profundos;
- Não sofrer *photobleaching*, ou seja, não sofrer degradação pela luz;
- Farmacocinética favorável, ou seja, que se elimine rapidamente do corpo;
- Fotossensibilidade não prolongada;
- Excelentes rendimentos quânticos na produção de oxigênio singlete;
- Apresentar seletividade: Ter alta afinidade e penetração no tecido doente em detrimento do tecido saudável;
- Se dissolver em meios aquosos, bem como em outros solventes injetáveis;
- Quimicamente puro e possuir uma rota sintética curta e com bons rendimentos;
- Ser obtido em escala industrial a baixos custos;
- Formulação simples do fármaco, e que permita atribuir ao fármaco um longo prazo de validade.

OBJETIVOS

2. Objetivos

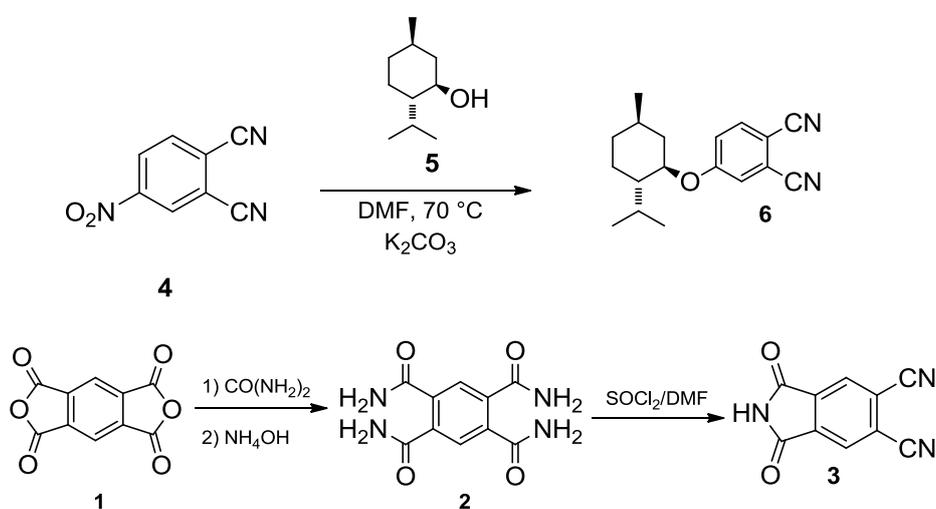
Os objetivos deste trabalho estão centrados na síntese e caracterização de novos derivados do tipo Zn-ftalocianinas substituídas com grupos estericamente volumosos do tipo *mentil* e grupos hidrofílicos como açúcares e alquil-sulfonatos de modo a gerar derivados anfifílicos de ftalocianinas.

Além das sínteses e consequente ampliação do conhecimento sobre a química desta classe de heterociclos, são desejados estudos fotofísicos preliminares de modo a selecionar os melhores compostos para testes fotoquímicos e biológicos, buscando indicações sobre os prováveis empregos em estudos de PDT, dentre outros.

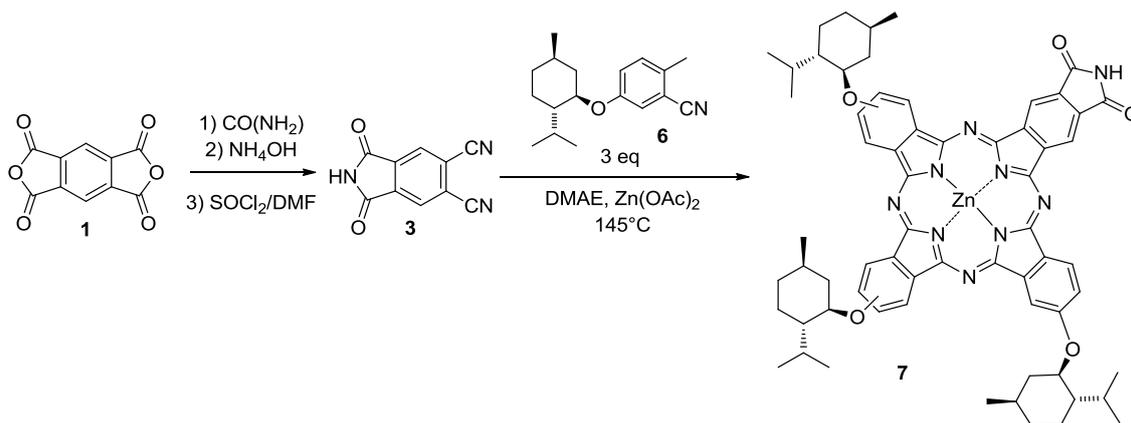
PLANO DE PESQUISA

3. Plano de Pesquisa

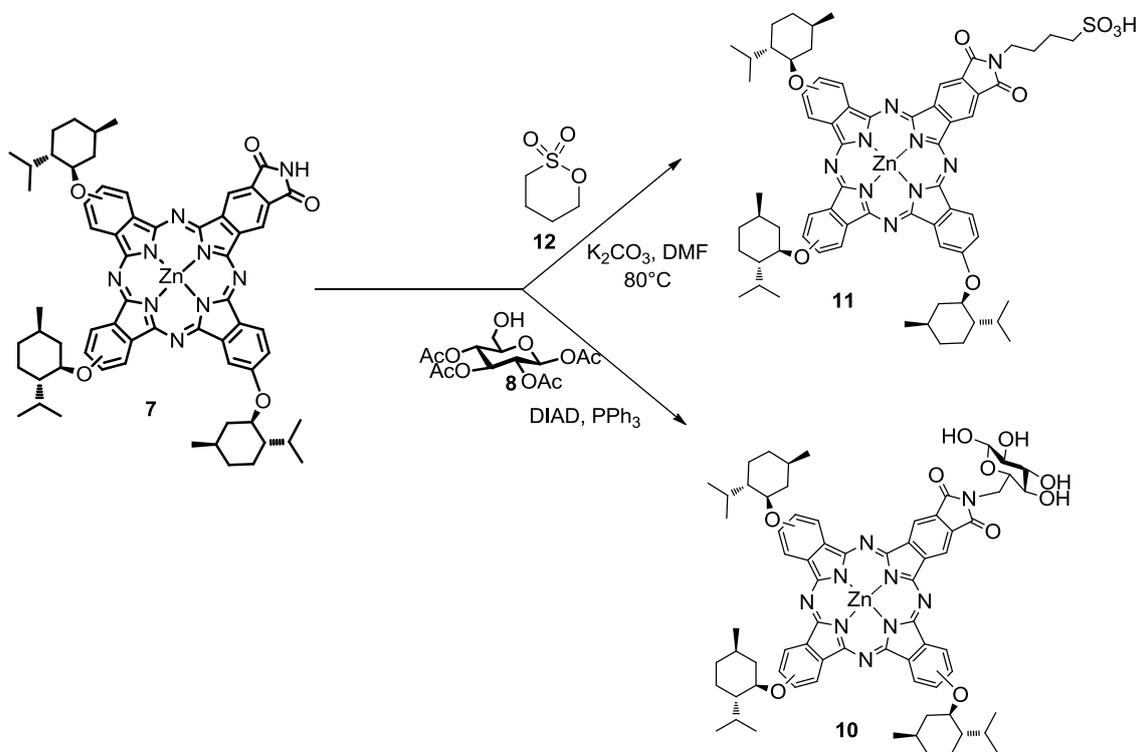
Considerando-se as aplicações em terapia fotodinâmica é conhecido que os melhores fotossensibilizadores são aqueles com características anfifílicas e de baixa agregação em solução. Desta forma, foi proposto neste projeto alguns estudos sobre a síntese de ftalocianinas contendo fragmentos de mentol, açúcares e alquil sulfonatos. Nossa proposta consistiu na preparação de ftalonitrilos substituídos **3** e **6** (ESQUEMA 24) e, em seguida, na síntese da ftalocianina não-simétrica **7** (ESQUEMA 25).



ESQUEMA 24: Resumo da síntese de **3** e **6**.

ESQUEMA 25: Síntese da ftalocianina **7**.

Em seguida, foi proposta a funcionalização da imida presente em **7** com açúcares ou um grupo sulfonato de modo a conferir anfifilicidade aos possíveis produtos **10** e **11** (ESQUEMA 26).

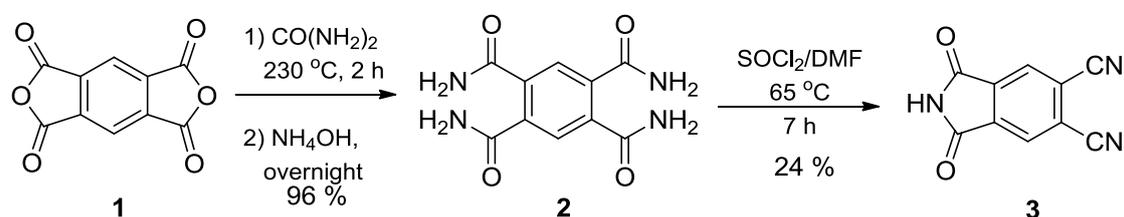
ESQUEMA 26: Proposta de síntese de ftalocianinas anfífilicas **10** e **11**.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

4. Resultados e Discussões

4.1. Abordagem sintética do 4,5-dicianoftalimida

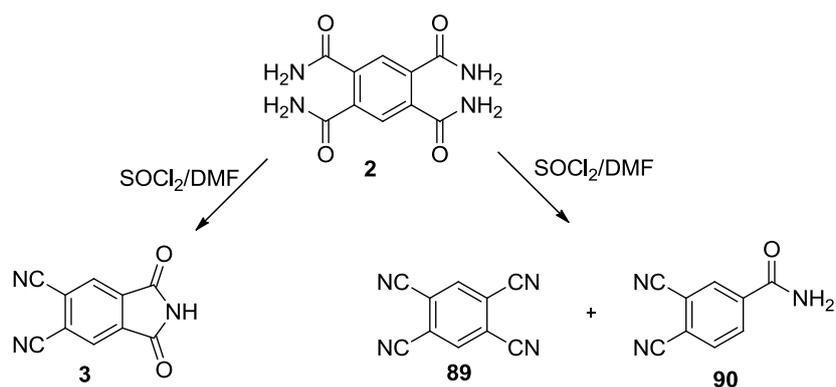
Como mostrado anteriormente, o primeiro passo para o desenvolvimento deste trabalho foi a preparação das unidades formadoras das ftalocianinas, especificamente os compostos **3** e **6**. O composto **3** foi sintetizado a partir do anidrido diftálico **1** pela hidrólise à sua correspondente tetraamida **2** e posterior transformação no ftalonitrilo desejado **3** na presença de SOCl_2 e DMF com rendimento global de 23 % (3 etapas).^{42,43}



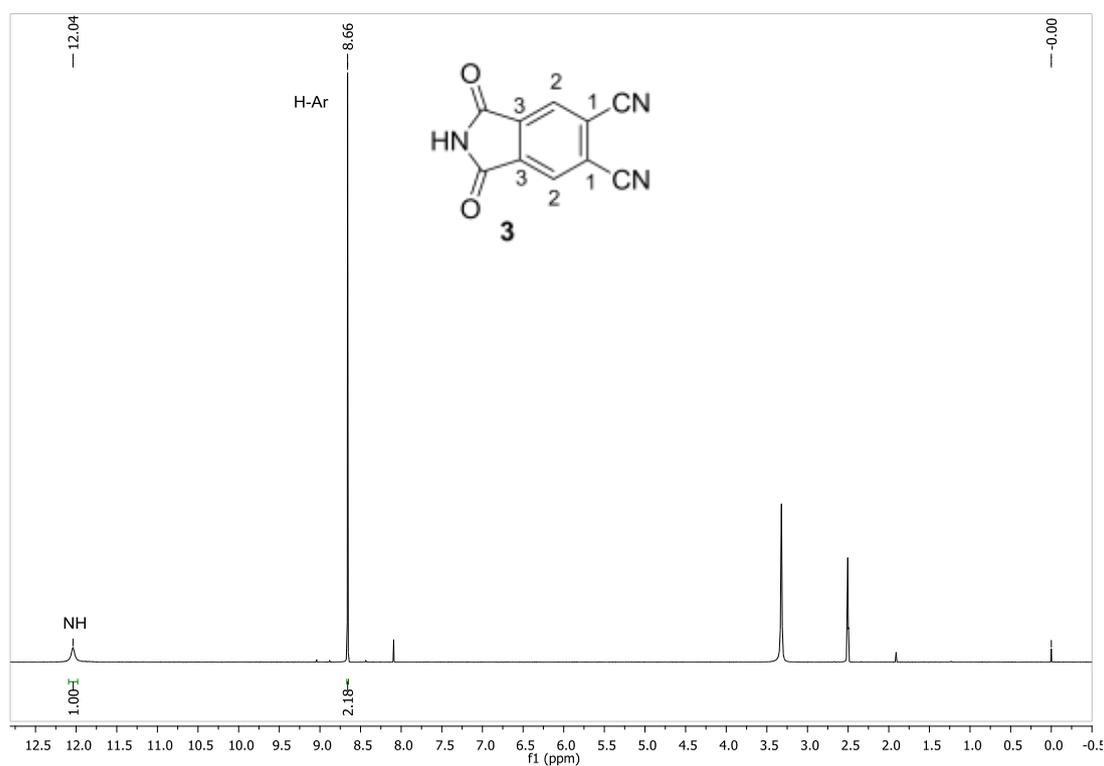
ESQUEMA 27: Síntese da 4,5-dicianoftalimida **3**.

A síntese de um intermediário do tipo diimida a partir de **1** foi realizada em fase sólida utilizando-se ureia a $230\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, a mistura reacional foi tratada com solução aquosa de hidróxido de amônio, à temperatura ambiente, de modo a fornecer a tetraamida **2**.⁴²

Em seguida, a desidratação do tetraamida **2** com cloreto de tionila⁴³ rendeu a 4,5-dicianoftalimida **3**. Na literatura⁴⁴ sabe-se que esta reação pode gerar uma mistura de compostos como o tetracianobenzeno **89**, a 2,4,5-tricianobenzamida **90** e o 4,5-dicianoftalimida **3**, o que pode explicar o baixo rendimento (ESQUEMA 28).⁴⁴

ESQUEMA 28: Produtos da reação da tetraamida com SOCl_2 .

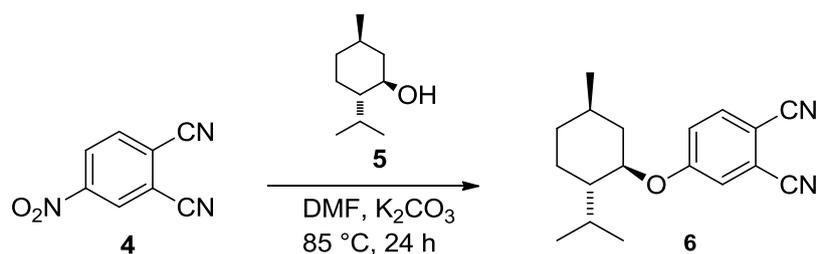
A estrutura do composto **3** foi comprovada por espectroscopia de RMN de ^1H observando-se um sinal de 1H em 12,04 ppm correspondente ao H da função imida (NH), e um sinal em 8,66 ppm integrado para 2H, correspondente aos hidrogênios do anel aromático de **3** (FIGURA 15).

FIGURA 15: Espectro ^1H RMN do 4,5-dicianoftalimida **3**.

As demais caracterizações serão apresentadas adiante em seção própria.

4.2. Abordagem sintética do 4-mentil-ftalonitrilo

O ftalonitrilo **6** foi sintetizado através da reação de substituição nucleofílica aromática do mentol (**5**) no 4-nitroftalonitrilo (**4**), o que originou o composto desejado **6**.¹ Esse método é bem conveniente para formação de ftalonitrilos com substituintes doadores de elétrons (no caso, grupo mentil).⁴⁵



ESQUEMA 29: Síntese do 4-mentil-ftalonitrilo **6**.

Desta forma, a síntese de **6** foi realizada de acordo com a literatura,¹ em que o 4-nitroftalonitrilo **4** foi dissolvido em DMF sob agitação e atmosfera de argônio, na presença 1 eq de K_2CO_3 anidro a 85 °C, em seguida, foram adicionados 2 eq de mentol, deixando-se reagir por 24 h. Nestas condições foi obtido 14% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (sílica gel). Na tentativa de melhorar o rendimento desta etapa, repetiu-se a reação acompanhando por CCD. Após 16 h de reação, observou-se o consumo do material de partida e a formação de produtos secundários. O produto **6** isolado após 16 h de reação foi obtido com rendimento de 30 %, não alcançando rendimento da literatura de 50 %).

Para tentar melhorar esse rendimento, foi realizado um estudo de otimização desta reação alterando-se alguns parâmetros reacionais como:

- Aumento do número de equivalentes do mentol (4 eq).
- Uso de excesso de K_2CO_3 (4,8 eq).
- Diminuição da temperatura de 85 °C para 70 °C, para evitar a formação de subprodutos.

A reação foi acompanhada por CCD, até observar o consumo do material de partida (24 h). O composto **6** foi isolado por cromatografia em sílica gel com rendimento de 74 %. O espectro de RMN de ^1H está de acordo com a literatura apresentando um sinal em δ 4,13 ppm (triplo dubleto) referente ao hidrogênio carbinólico (H7), bem como os sinais em δ 7,68 e 7,23 (mais desprotegidos) referentes aos hidrogênios aromáticos.(FIGURA 16).

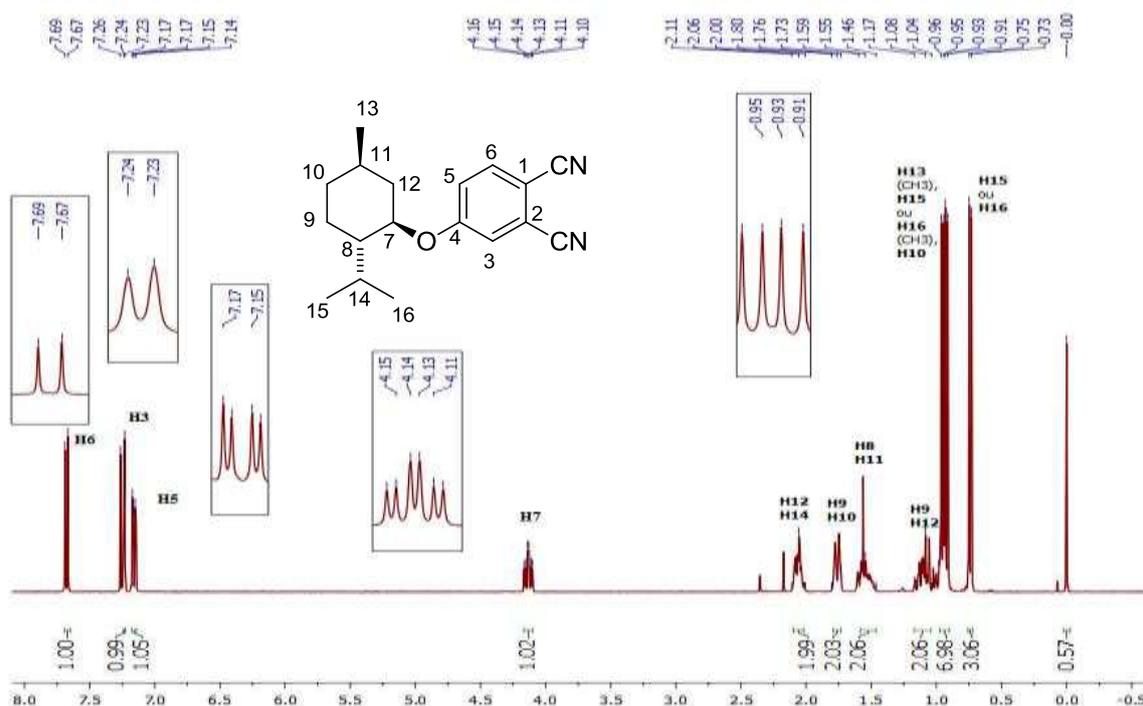
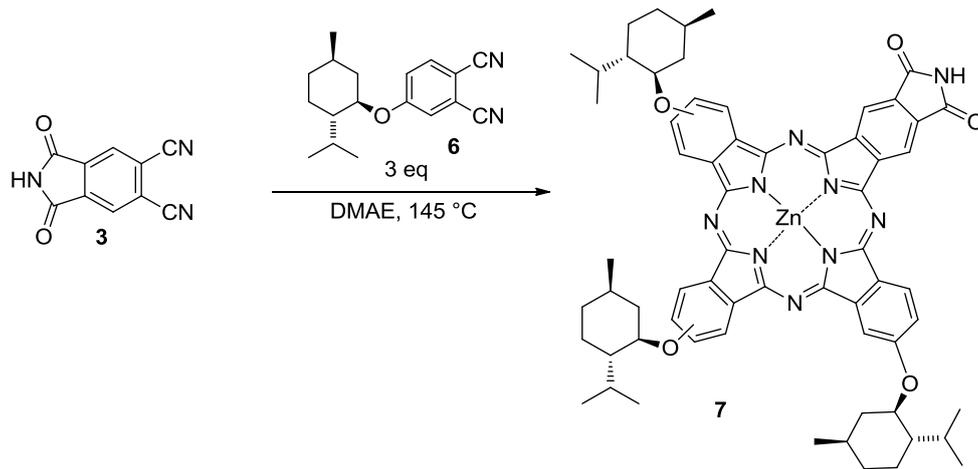


FIGURA 16: Espectro de RMN de ^1H de **6**.

4.3. Síntese da Ftalocianina **7**

A ftalocianina **7** foi estrategicamente planejada de acordo com os objetivos gerais deste projeto pois possui grupos volumosos ligados ao anel principal para evitar agregação em solução e uma função imida para ser funcionalizada com grupos hidrofílicos e conferir anfifilicidade ao fotossensibilizador.

A síntese de **7** foi realizada pela condensação estatística dos ftalonitrilos **3** (1 eq) e **6** (3 eq) (ESQUEMA 30).



ESQUEMA 30: Síntese da Ftalocianina 7.

O mecanismo geral para a síntese de ftalocianinas pode ser visualizado na FIGURA 7.^{8a}

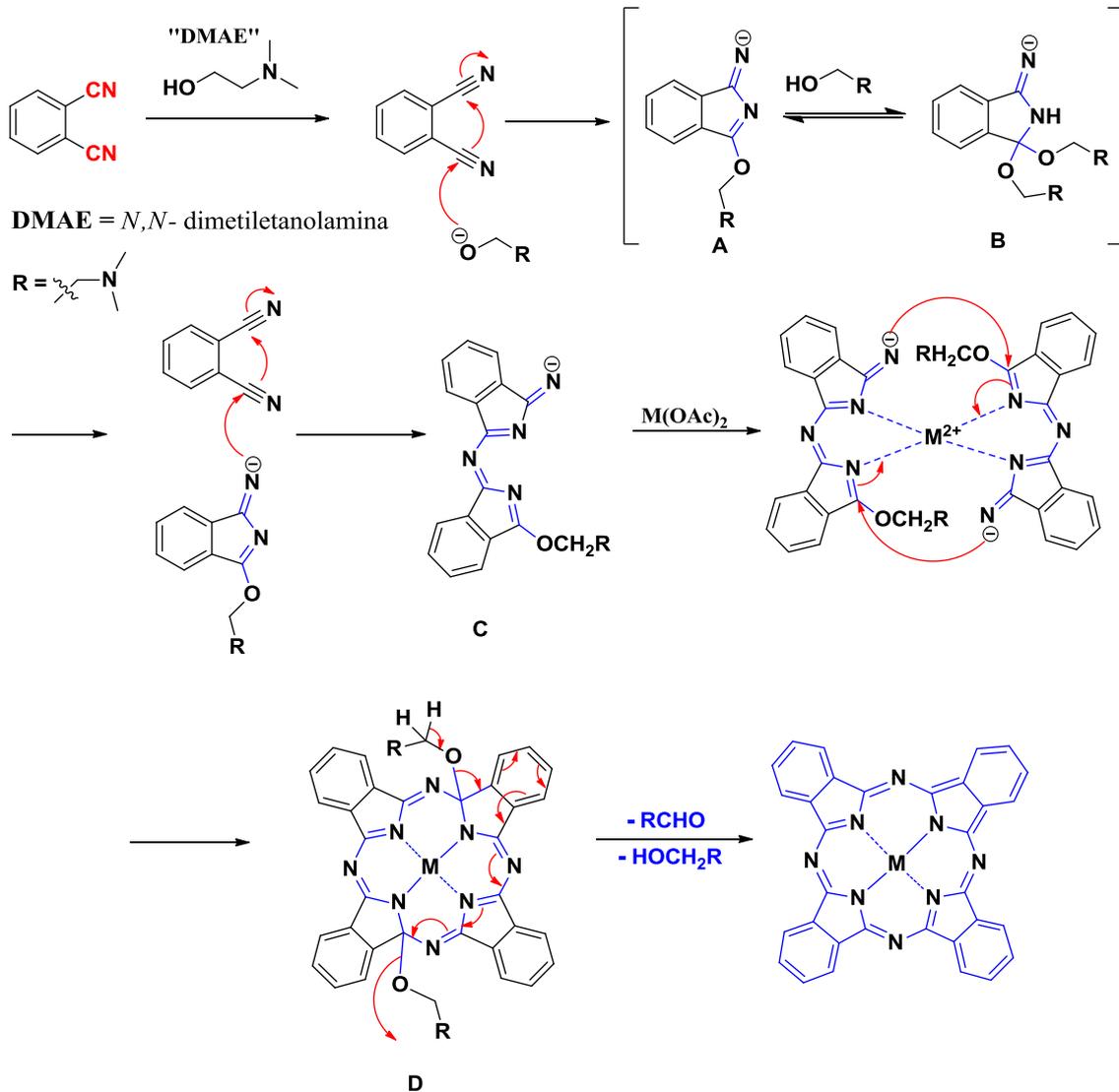


FIGURA 7: Proposta de mecanismo para formação da ftalocianina.

Por se tratar de uma reação de condensação estatística para gerar uma ftalocianina do tipo A₃B, os rendimentos são via de regras baixos não superando os 15 % em vários trabalhos da literatura. Assim, resolveu-se estudar uma série de condições reacionais de modo a selecionar as que fornecessem o melhor rendimento de **7**. As condições testadas para esta reação encontram-se descritas na TABELA 2.

TABELA 2: Tabela de rendimento da reação de formação da ftalocianina **7**.

Entrada	3 (mmol)	6 (mmol)	Solvente	T(°C)	Tempo (h)	Rendimento
1	0,4	1,2	DMAE	145 ^b	4	7%
2	0,4	1,2	DMAE	145 ^b	24	12%
3 ^a	0,08	0,24	Pentanol+DBU	145 ^c	24	17%
4	0,4	1,2	Pentanol+DBU	145 ^c	24	5%
5	0,4	1,2	Pentanol+DBU	145 ^b	24	8%
6	0,4	1,2	DMAE+DBU	145 ^b	24	10%
7	0,4	1,2	DMAE+DBU	145 ^c	24	8%

a- Feita em escala 5x menor do que as outras; b- Temperatura a 145°C desde o início da reação; c-Temperatura ambiente no início da reação e ocorre aumento gradativo da temperatura.

O melhor resultado foi obtido na entrada 3 (17%), entretanto, esta condição não foi reprodutível em termos de rendimento. Muito provavelmente ocorreu um erro de pesagem devido a baixa escala em que a reação foi executada. Desta forma, a condição reacional mais adequada e reprodutível foi a da entrada 2 (12 %).

O isolamento do composto **7** foi realizado após extração e purificação em coluna de sílica gel. Cristalizações também foram necessárias para obter amostras puras sem outros resíduos reacionais.

A ftalocianina **7** foi analisada por espectro de RMN ¹H, tendo alguns sinais característicos da estrutura como os sinais δ 8,78 e δ 7,65 referente aos

hidrogênios aromáticos, o sinal δ 11,55 referente a imida provando a existência da porção do ftalonitrilo **3** e o sinal δ 4,82 dos hidrogênios carbinólicos dos grupos mentil existentes na ftalocianina **7**, dentre outros sinais. Adicionalmente, a ftalocianina foi caracterizada por espectrometria de massas de alta resolução – HRMS MALDI TOF. $[M + H]^+ = 1108,4798$, com um erro = 0,6 ppm. Os espectros de ^{13}C não foram registrados visto que o composto **7** na verdade é uma mistura de regioisômeros.

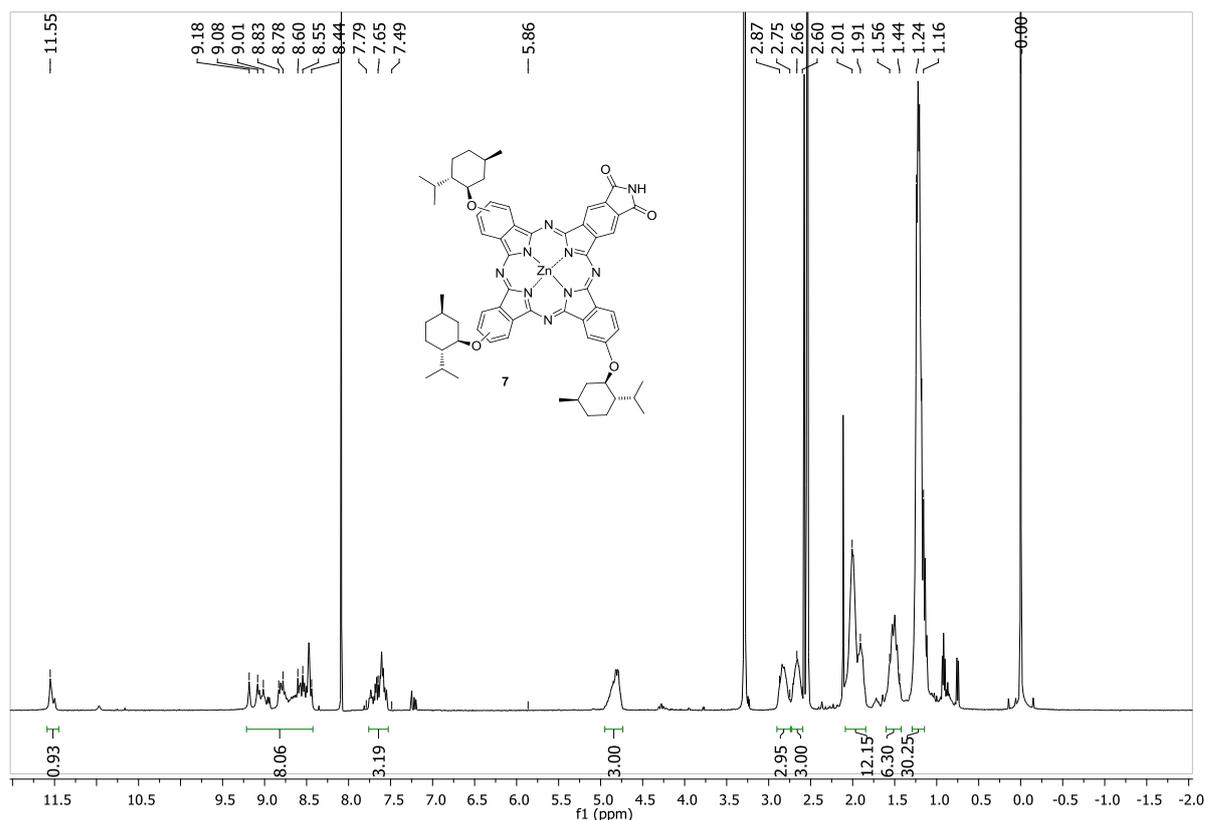
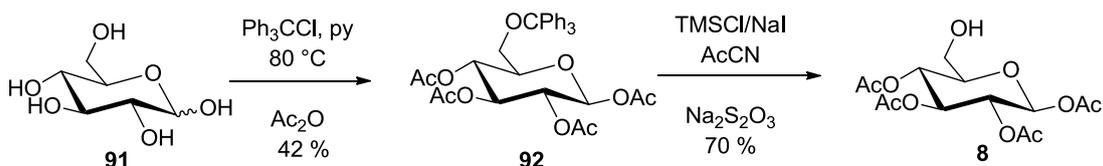


FIGURA 17: Espectro de RMN de ^1H da ftalocianina **7**.

4.4. Síntese da Ftalocianina **10**

Após a síntese da ftalocianina **7** investiu-se esforços para a preparação do açúcar derivado da D-glucose para então conjugá-lo em **7**. O açúcar **8** foi preparado de acordo com procedimentos da literatura (ESQUEMA 31).⁴⁶



ESQUEMA 31: Síntese do 1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -glucopiranosose **8**.

Para a preparação de **91**, partiu-se da glicose fazendo-a reagir com cloreto de tritila (proteção volumosa), Após 20 min de reação, adicionou-se o anidrido acético, promovendo a acetilação dos demais grupos -OH do carboidrato. O composto **92** foi obtido após isolamento por cromatografia em coluna de sílica gel e cristalização (Éter Etílico) com 42 % de rendimento.⁴⁷ Então, foi realizada a desproteção seletiva de **91** originando o produto **8** com 72 % após isolamento por cromatografia em sílica gel.^{48,16}

O produto **8** teve sua estrutura confirmada por análise de RMN de ^1H e por comparação com a literatura.^{46,49} Podemos ressaltar a presença dos hidrogênios em δ 2,06; 2,00; 1,93 ppm que correspondem aos hidrogênios dos grupamentos acetatos, o hidrogênio em δ 5,91 ppm que é aquele ligado no carbono anomérico e o hidrogênio 2 é um duplo dubleto em δ 4,89.

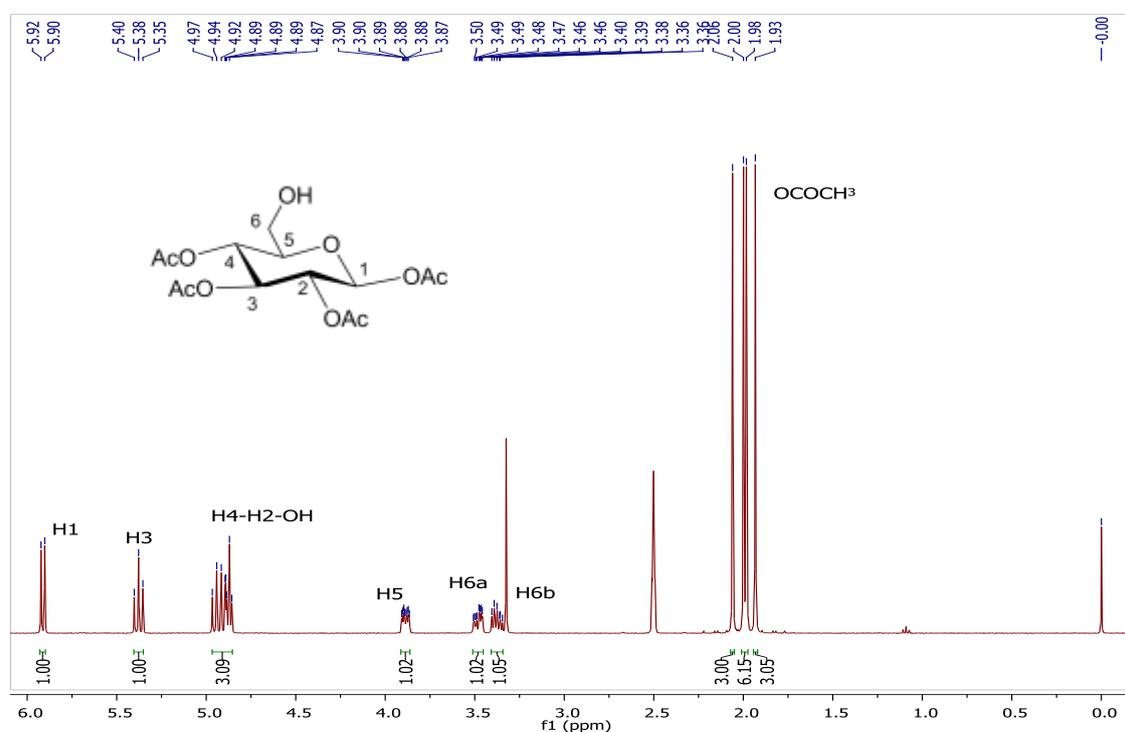
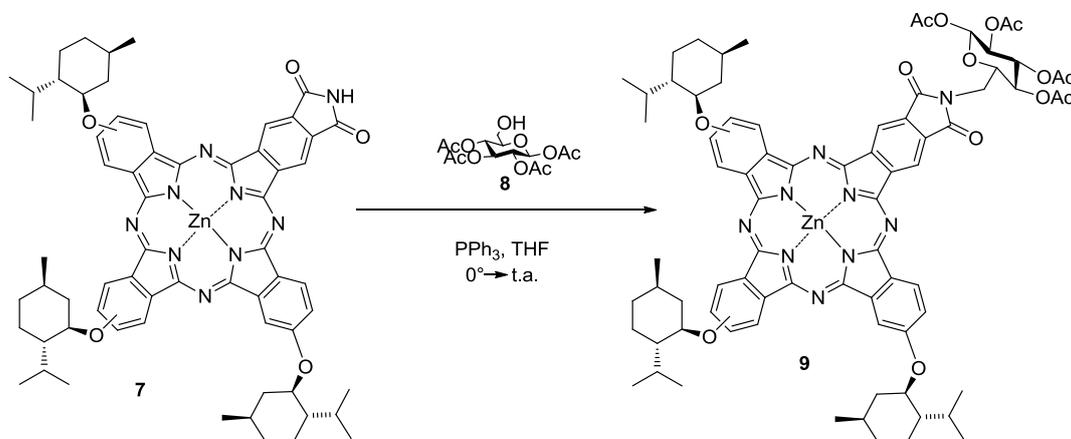


FIGURA 18: Espectro de ^1H RMN do 1,2,3,4-tetra-O-acetil- β -glucopiranosose **8**.

Tendo realizado a síntese do açúcar, realizou-se então um teste reacional utilizando-se as condições de Mitsunobu (ESQUEMA 32) para inserir o composto **8** em **7**.



ESQUEMA 32: Síntese da ftalocianina **9**.

A ftalocianina **7** foi submetida a reação com o açúcar em meio a trifetilfosfina, azocarboxilato de diisopropila (DIAD) em THF anidro. Após 12h observou-se a ocorrência de reação. O isolamento do suposto composto **9** (ESQUEMA 32) foi realizado e a estrutura previamente caracterizada concluindo-se ser a estrutura **9** desejada. A reação ocorre na posição NH da imida em **7** e foi confirmada por meio de análise de RMN de ^1H , observando-se o desaparecimento do hidrogênio referente à imida, e o surgimento de sinais referentes aos dos grupos acetil do açúcar.

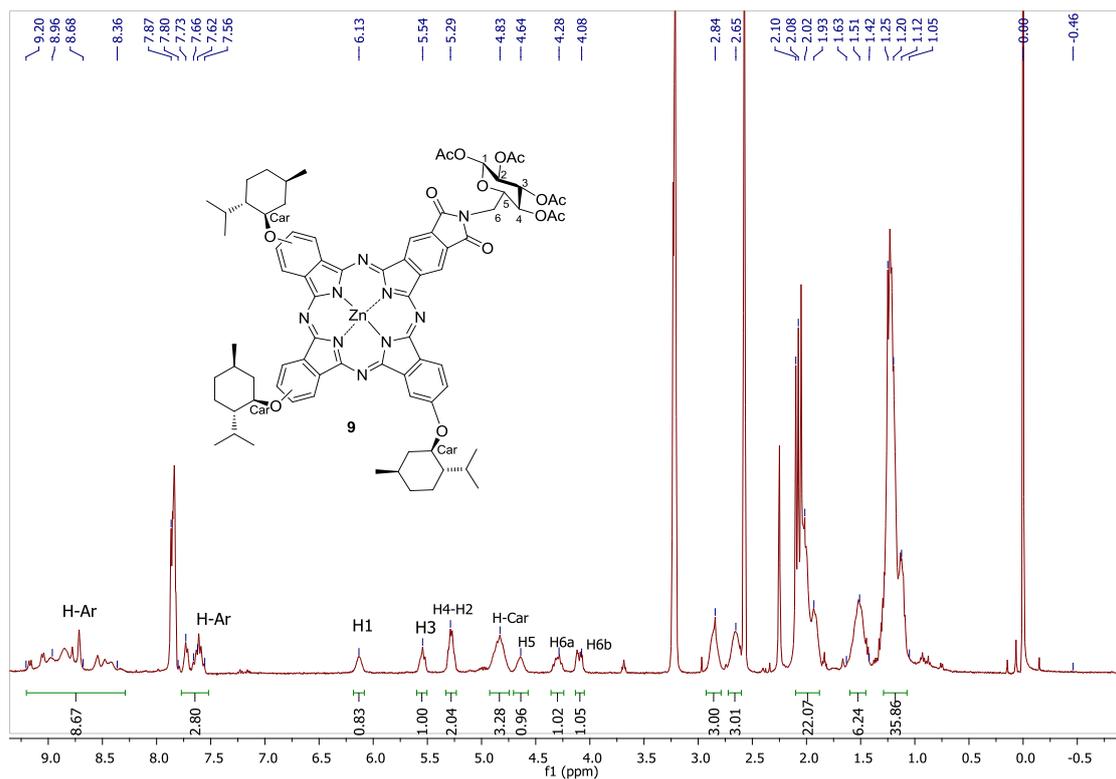
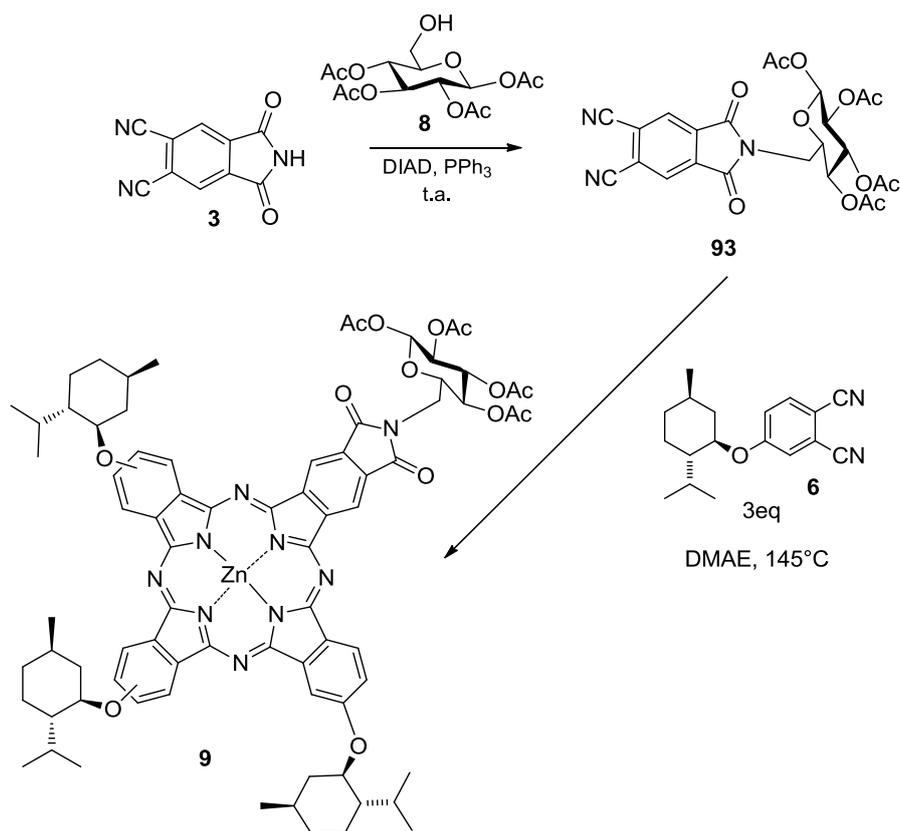


FIGURA 19: Espectro de ¹H RMN da Ftalocianina **9**.

Um pormenor foi que o rendimento desta reação foi de apenas 9%. A fim de melhorar o rendimento reacional de formação da ftalocianina **9** propusemos uma nova abordagem. Decidimos então funcionalizar primeiro a subunidade (ftalimida) com o açúcar **8**, e posteriormente tetramerizar gerando a ftalocianina **9** (ESQUEMA 33).



ESQUEMA 33: Síntese da Ftalocianina **9** via intermediário **91**.

A reação de adição do açúcar **8** na ftalimida **3** foi feita sob as mesmas condições da reação de Mitsunobu, em meio a trifenilfosfina, THF anidro e DIAD. A reação foi acompanhada por TLC com duração de 5 h e foi purificada por sucessivas cristalizações em clorofórmio/hexano. Dessa forma obteve-se o produto **93** com rendimento de 60 %. O composto foi caracterizado por RMN de ¹H (FIGURA 20), em que se observam os sinais do açúcar presentes no espectro de hidrogênio e os sinais característicos da ftalimida, na região dos aromáticos (em δ 8, 28 ppm).

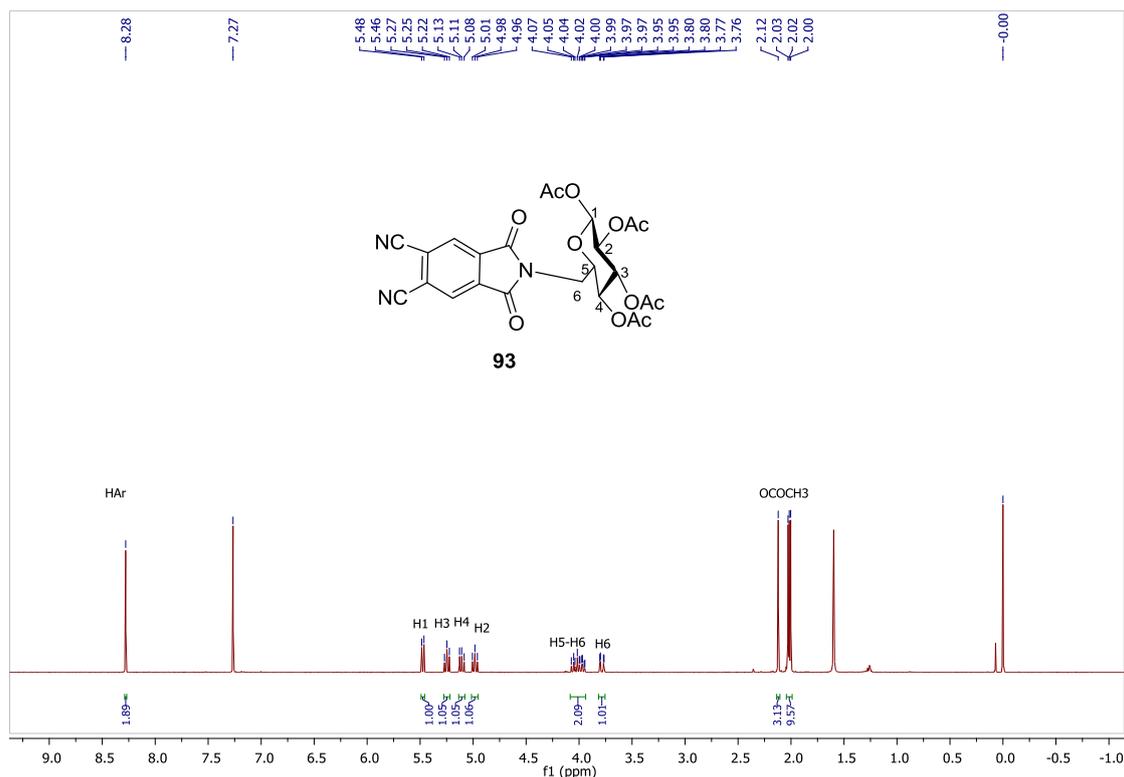


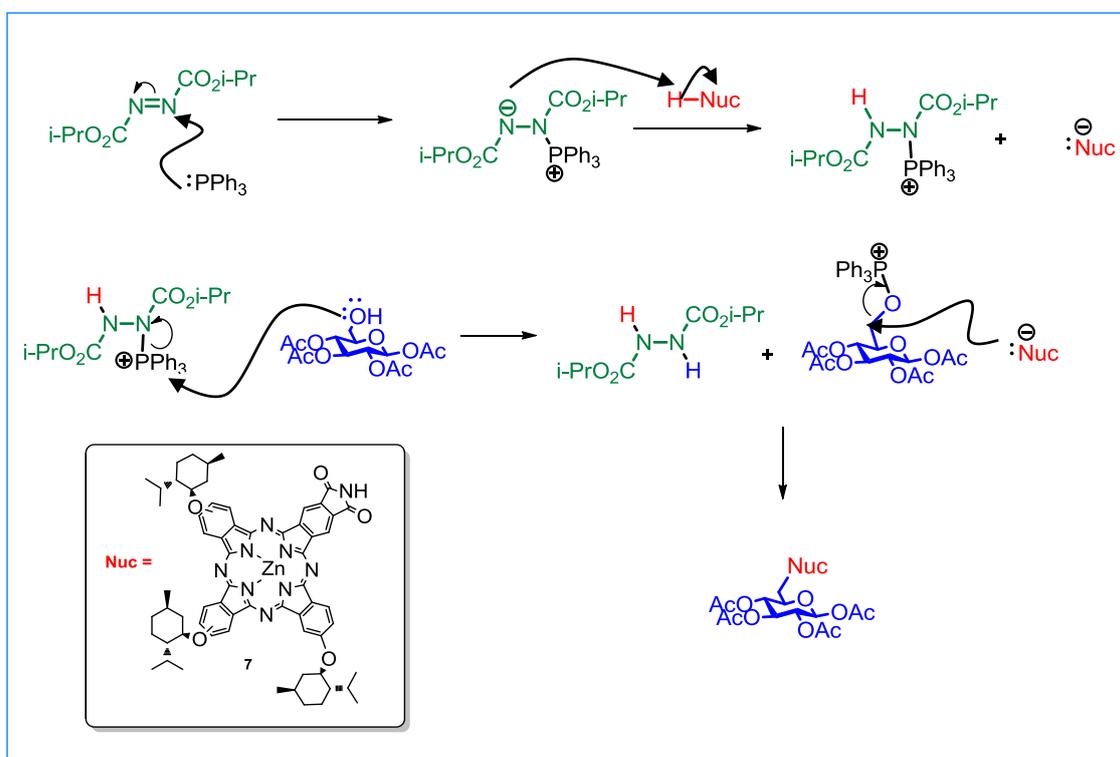
FIGURA 20: Espectro de RMN de ^1H da ftalimida **93** em CDCl_3 .

Após obter o composto **93** foram realizadas tentativas de ciclização para obtenção da ftalocianina **9**. As tentativas de ciclização estão descritas na tabela abaixo. Em nenhuma delas se observou formação do composto desejado **9**.

TABELA 3: Condições para formação da ftalocianina **9** a partir de **93**.

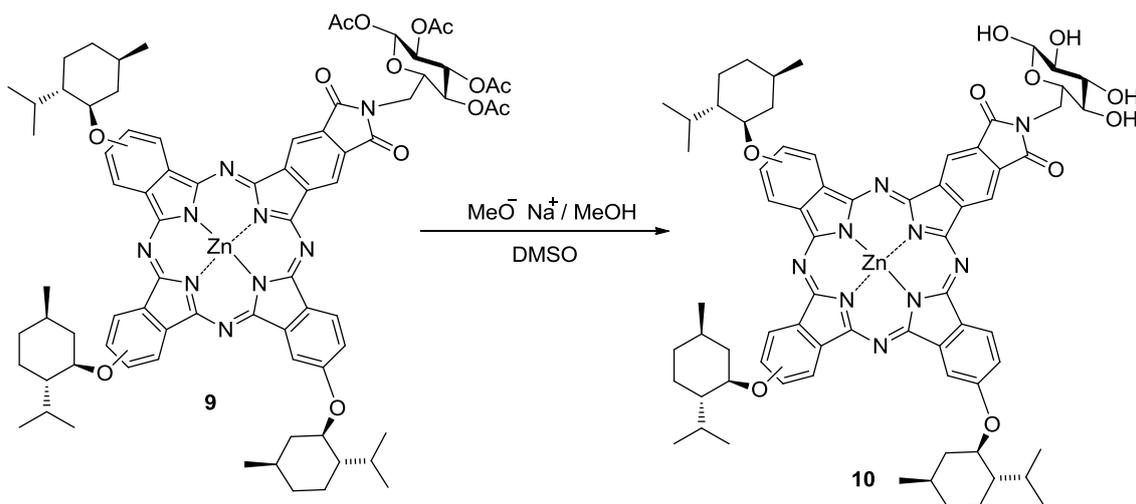
Entrada	93 (mmol)	6 (mmol)	Solvente	T(°C)	Tempo(h)	Rendimento
1	0,2	0,6	DMAE	145	24	-
2	0,2	0,6	Pentanol+DBU	145	24	-
3	0,017	0,051	1) Pentanol + Na ⁰ 2) CH ₃ Cl ₃ ; MeOH (Zn(OAc) ₂ .2H ₂ O)	140 Refluxo	2 8	-

Diante disso, resolvemos investir na otimização da reação de Mitsunobu na ftalocianina **7** para obter a ftalocianina **9** em melhores rendimentos (ESQUEMA 32). Investigando esta reação observamos que pelo seu mecanismo pode ocorrer a interferência da água no rendimento reacional. Como podemos ver pelo mecanismo mostrado no ESQUEMA 34, a água pode ser o nucleófilo da reação impedindo a formação do produto desejado. Por essa razão, decidimos realizar a reação em condições totalmente anidras, secando todas as vidrarias a 120 °C e os reagentes em dessecador. Além disso, observamos que a reação apresenta menor quantidade de subprodutos quando começada a 0 °C. Dessa forma, foi possível aumentar o rendimento da reação para 55 %.



ESQUEMA 34: Mecanismo da reação de Mitsunobu

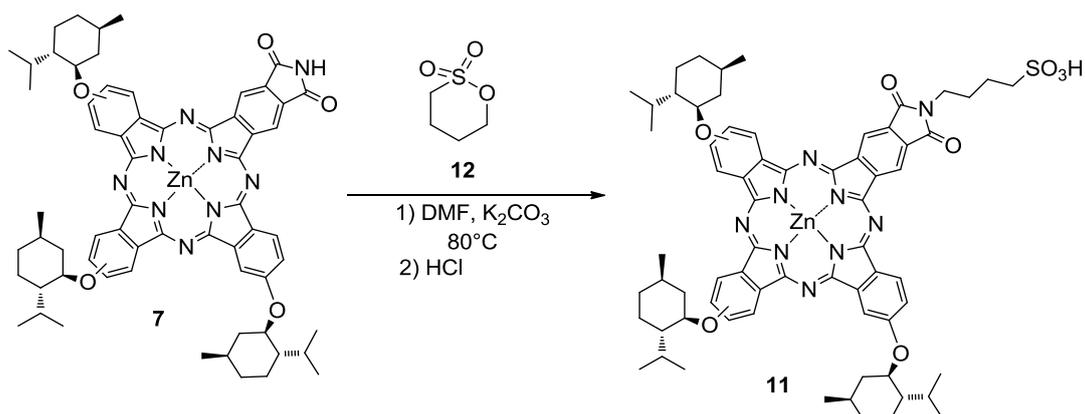
Após a preparação da ftalocianina **9** investiu-se na desproteção dos grupos acetatos presentes no açúcar de **9**. Para isso, utilizou-se uma solução de metóxido de sódio em metanol que é o procedimento mais comum para realizar desproteções de açúcares quando as hidroxilas encontram-se acetiladas.

ESQUEMA 35: Síntese da ftalocianina **10**.

Foi obtido desta reação um produto de alta polaridade (podendo ser o derivado glicosolado), entretanto, após uma análise de RMN de ^1H do produto isolado verificou-se que havia alguns sinais correspondentes a um núcleo de ftalocianina, contudo, sem os sinais da unidade de glicose. Isto foi confirmado posteriormente por MALDI onde não foi possível encontrar o íon molecular o produto esperado mostrando que possivelmente o fragmento de açúcar foi degradado durante a reação.

4.5. Síntese da Ftalocianina 11

Decidimos então investir em uma proposta mais simples, que consiste na funcionalização da ftalocianina **7** com um grupo alquil sulfonato, originando a Ftalocianina **11** (ESQUEMA 36).

ESQUEMA 36: Síntese da Ftalocianina **11**.

A ftalocianina **7** foi colocada na presença de DMF e carbonato de potássio adicionando-se em seguida 0,24 μmol de 1,4-butano sultona. A reação realizada à temperatura inicial de 80 °C (sendo aumentada a 100°C no decorrer da reação) e foi acompanhada por TLC. Após 2h adicionou-se mais 0,24 μmol se observou após 9 h se observou a formação de um produto bastante polar e consumo do material de partida. A purificação do produto obtido foi realizada com diversas cristalizações em clorofórmio/metanol e éter obtendo-se **11** com 62 % de rendimento. A estrutura da ftalocianina **11** foi confirmada por análises de RMN de ¹H e MALDI TOF (FIGURA 21). Após a obtenção da estrutura anfifílica desejada, partiu-se para alguns testes fotofísicos preliminares visando estudar as propriedades de **11** e a possibilidade de estudos em PDT com esta estrutura.

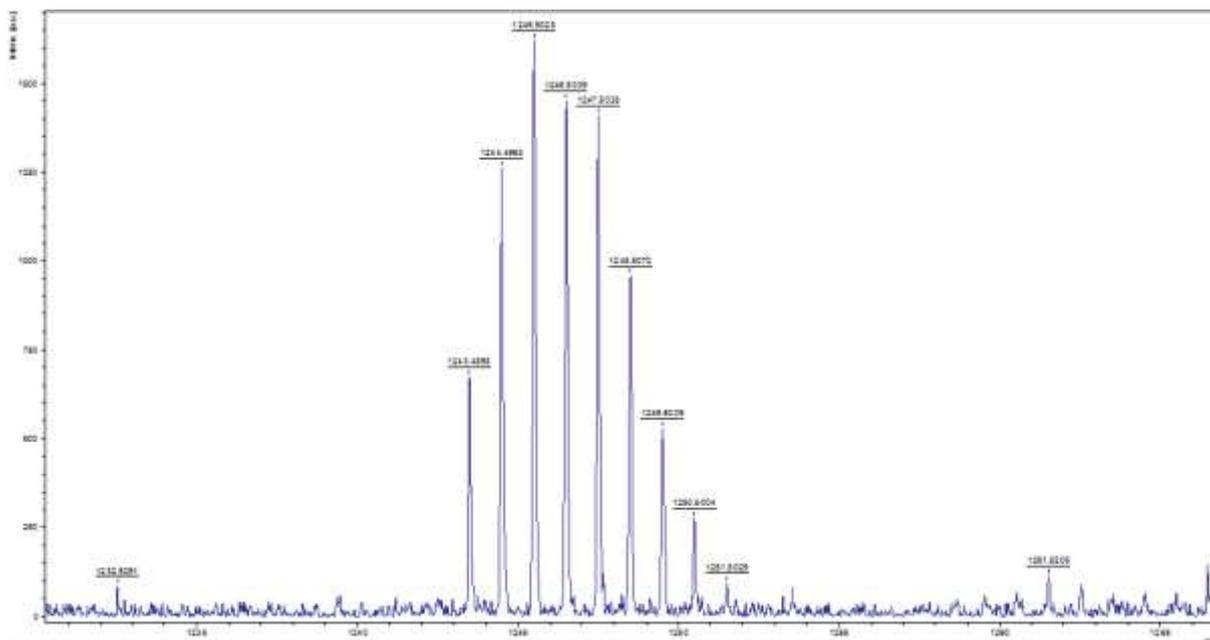


FIGURA 21: Análise MALDI TOF de **11**.

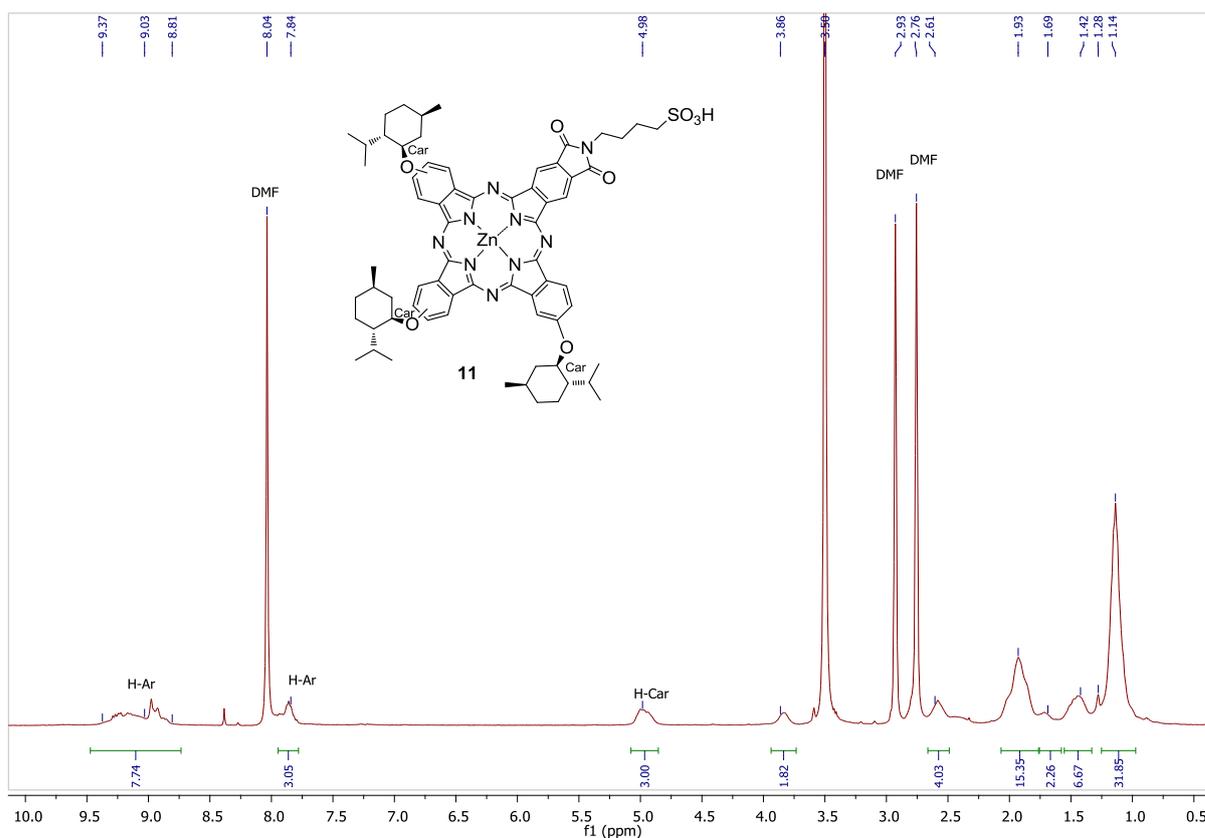


FIGURA 22: Espectro de RMN de ^1H do composto **11** em DMF.

4.6 Testes Fotofísicos e fotoquímicos

4.6.1 Cálculo dos coeficientes de extinção molar (ϵ) das ftalocianinas 7, 10 e 11

O cálculo dos coeficientes de extinção molar foram realizados a partir das análises do UV/Vis a fim de caracterizar as ftalocianinas **7**, **10** e **11**. Os valores de ϵ foram extraídos das linearizações do dados plotados no programa Origin (absorbância vs concentração) para as bandas B e Q. As análises das três ftalocianinas foram feitas em THF, uma vez que a solubilidade dos três compostos é muito boa nesse solvente.

TABELA 4: Valores de $\log \epsilon$ para **7**, **10** e **11**.

7	λ	355nm	604nm	648nm	668nm	710nm
	$\log \epsilon$	4,78	4,30	4,67	4,85	4,98
10	λ	355nm	604nm	648nm	668nm	713nm
	$\log \epsilon$	5,02	4,61	4,85	5,04	5,21
11	λ	354nm	610nm	649nm	668nm	712nm
	$\log \epsilon$	4,72	4,49	4,65	4,74	4,63

A tabela 4 expõe todos os valores de épsilon para todas as bandas das ftalocianinas sintetizadas neste trabalho.

4.6.2 Estudo de agregação da Ftalocianina 11

A agregação é um fenômeno que afeta as ftalocianinas como um todo, uma vez que são macrociclos que apresentam uma alta conjugação permitindo assim interações das nuvens eletrônicas entre suas moléculas (Interações π -stacking). Assim, pode ocorrer uma associação coplanar formando dímeros ou complexos de maior ordem. Como resultado pode haver uma diminuição da eficiência na produção de oxigênio singlete, quando em solução.

Para isso foi feito um estudo onde várias soluções de concentrações diferentes de **11** foram preparadas e foram realizadas as medidas de absorvância para cada concentração (FIGURA 23).

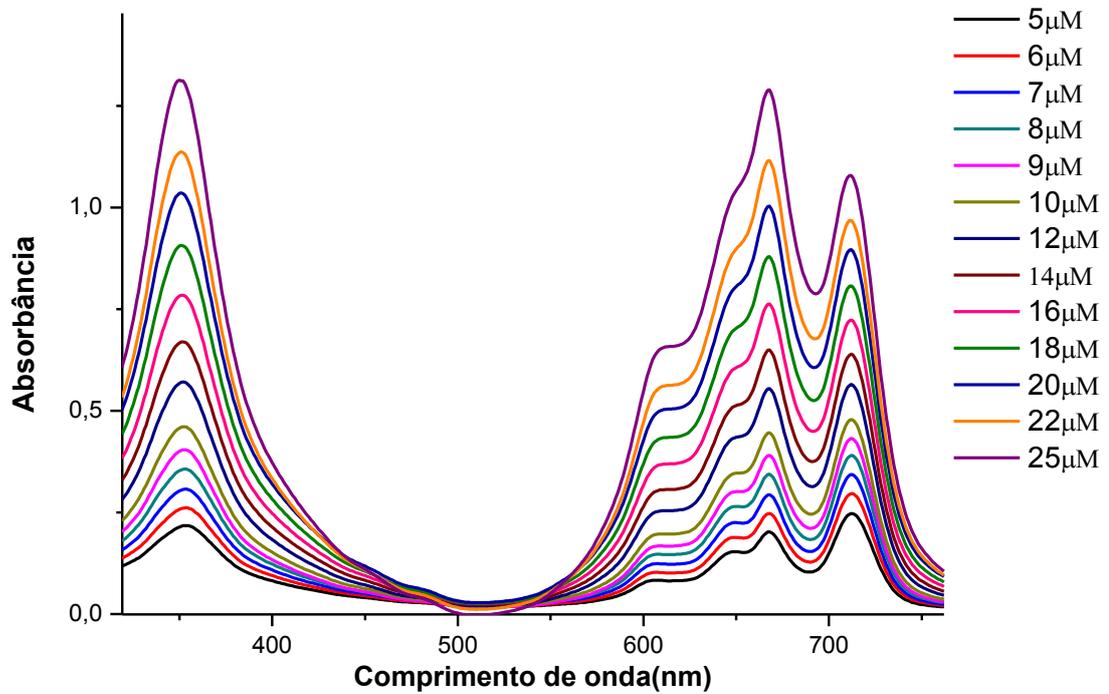


FIGURA 23: Estudo de agregação em THF para ftalocianina **11**

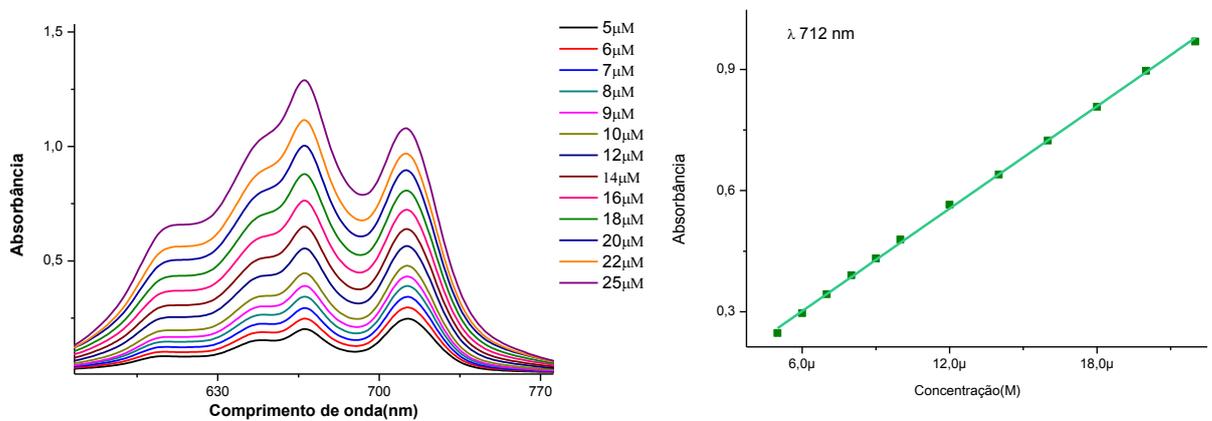


FIGURA 24: Estudo de agregação em THF para ftalocianina **11** – Expansão.

Como observado nos espectros das Figuras 23 e 24, nas concentrações em que foram medidas as absorvâncias, tem-se que não ocorre agregação para o composto **11**. A agregação é observada pelo deslocamento das bandas com a variação da concentração que é característico de interações cofaciais (desloca para região do azul), ou interações entre compostos aromáticos pelas extremidades (desloca para a região do vermelho).⁵⁰

Como não houve variação das bandas com a variação da concentração, conclui-se por esse experimento que a ftalocianina **11** não sofre agregação nessas concentrações. Assim a inserção de grupos volumosos (como o mentil e alquil sulfonato) nas periferias do anel macrociclo foi eficiente para evitar o fenômeno da agregação. Ressalta-se que esse intervalo de concentrações está dentro daqueles utilizados em estudos de PDT.

4.6.3 Estudos de fotodegradação (*photobleaching*)

A fotodegradação é a degradação oxidativa de um fotosensibilizador com o tempo causada pelo oxigênio singlete que ele mesmo produz em presença de luz. O oxigênio singlete é altamente reativo e pode reagir com complexos metálicos tais como as ftalocianinas (FIGURA 25).

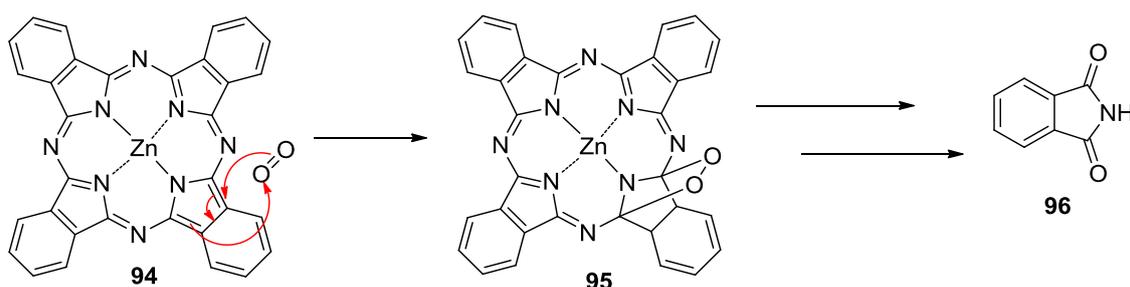


FIGURA 25: Exemplo de reação de fotodegradação em uma ftalocianina causado pelo oxigênio no estado singlete (1O_2).

Fotodegradação (*photobleaching*) é caracterizada por uma diminuição na intensidade das bandas Q e B, sem uma mudança no deslocamento na região do visível sem formação de novas bandas.^{50a,b}

O estudo de *photobleaching* realizado para a ftalocianina **11** consiste na preparação de uma solução do fotossensibilizador em THF de forma que a

absorção da banda mais intensa esteja entre 1-1,5. Com a solução preparada, foi medida a absorbância inicial da amostra e, em seguida, a cubeta de quartzo que contem a solução foi irradiada com um laser a 661 nm e 50 mW de potência em intervalos de 1 min. A absorbância foi medida ao término de cada minuto irradiado. O experimento foi realizado com ausência de fontes externas de luz.

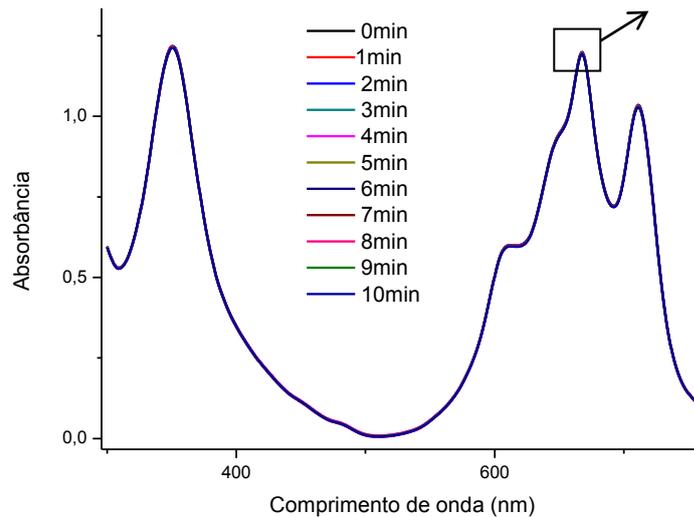


FIGURA 26: Fotodegradação da ftalocianina **11** em THF

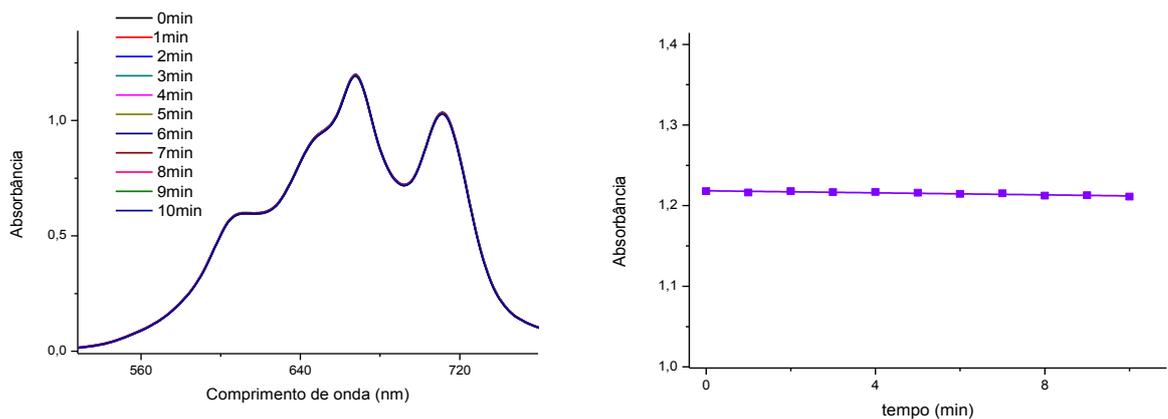


FIGURA 27: Fotodegradação da ftalocianina **11** em THF– expansão

Como pode ser observado pelas FIGURAS 26 e 27 não ocorre significativa fotodegradação da ftalocianina **11** em THF. Assim a ftalocianina **11**

se mostra estável mediante as reações de fotodegradação causada pelo oxigênio singlete.

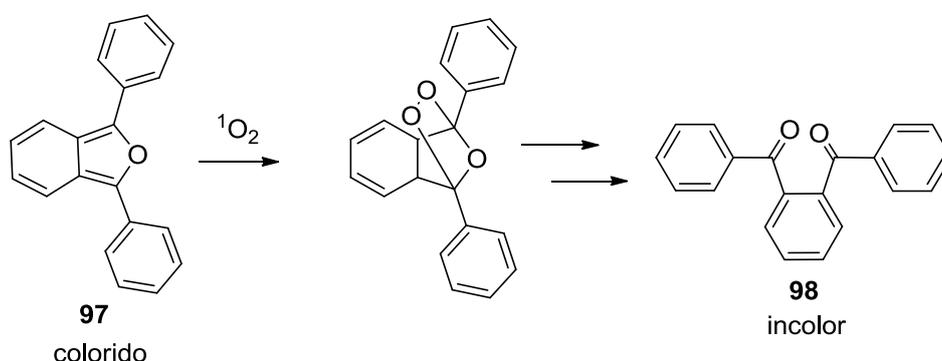
4.6.4 Cálculo do rendimento quântico de oxigênio singlete (ϕ_{Δ})

O cálculo do rendimento quântico é um parâmetro importante para a escolha do fotossensibilizador. Esse parâmetro mede a eficiência do fotossensibilizador para a produção de oxigênio singlete na quantidade de luz absorvida.

Os rendimentos quânticos de oxigênio singlete são mais comumente medidos de duas formas: método direto SOLM (Singlet Oxygen Luminescence Method) e pelo método indireto que utiliza supressores químicos. Um supressor químico muito usado para esse experimento em solventes orgânicos é o 1,3-difenil-isobenzofurano (DPBF).

Nos estudos feitos nesse trabalho o cálculo do rendimento quântico foi realizado pelo método indireto, utilizando o DPBF como supressor químico. O estudo consiste no monitoramento do decréscimo da banda de absorvância do DPBF **97** em 410 nm⁵¹, por meio dos procedimentos descritos na literatura.⁵²

O DPBF reage com o oxigênio singlete (produzido pelo fotossensibilizador na sua irradiação) e é degradado gerando o o-dibenzoilbenzeno **98** (ESQUEMA 36), que não absorve na região do visível, causando o decaimento da banda do DPBF.⁵¹



ESQUEMA 37: Fotodegradação do DPBF **97** pelo oxigênio singlete.

O solvente utilizado para essa medida foi o THF. Em uma cubeta de quartzo, 1,5 mL de uma solução de **11** em THF ajustada para que a banda Q estivesse em 0,4 de absorvância, foi diluída a 3 mL com uma solução de DBPF (1,38 mg, 5,10 mmol em 50 mL de THF, 100 mM). A concentração final do DBPF é importante para evitar reações secundárias causadas pelo DBPF com geração de oxigênio singlete.

A diluição da cubeta fará com que a absorvância da banda Q fique em aproximadamente 0,2. A absorvância inicial é medida, em seguida, a cubeta contendo essa solução foi irradiada com um laser (em 661 nm a 50 mW de potência) em intervalos de 3 seg, o espectro de absorvância foi medido após cada irradiação. Para não haver interferência de fontes de luz externas, o experimento foi feito em sala escura.

Os resultados obtidos foram organizados em forma de gráfico de absorvância pelo tempo de irradiação. Por se tratar de um decaimento exponencial de primeira ordem foi traçado um gráfico de logaritmo neperiano (\ln) da absorvância pelo tempo, calculando assim a taxa R de produção de oxigênio singlete que é o coeficiente angular da reta. O cálculo do rendimento quântico de oxigênio singlete (Φ_{Δ}) foi feito utilizando a equação a seguir:

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

Onde:

- Φ_{Δ}^{std} = rendimento quântico de oxigênio singlete da ftalocianina padrão, ($\Phi_{\Delta}^{std} = 0.53$ em THF);⁵³
- R e R_{std} = taxa de fotodegradação do composto e do padrão respectivamente, que é o mesmo que a velocidade de formação e oxigênio singlete para composto e padrão respectivamente.
- I_{abs} e I_{abs}^{std} = taxa de absorção de luz do composto e do padrão ZnPc **94**, respectivamente.

Estão descritos abaixo o gráfico de absorvância pelo comprimento de onda, e o gráfico do logaritmo pelo tempo de irradiação do laser mostrando a degradação do DBPF para o padrão (FIGURAS 28 E 29):

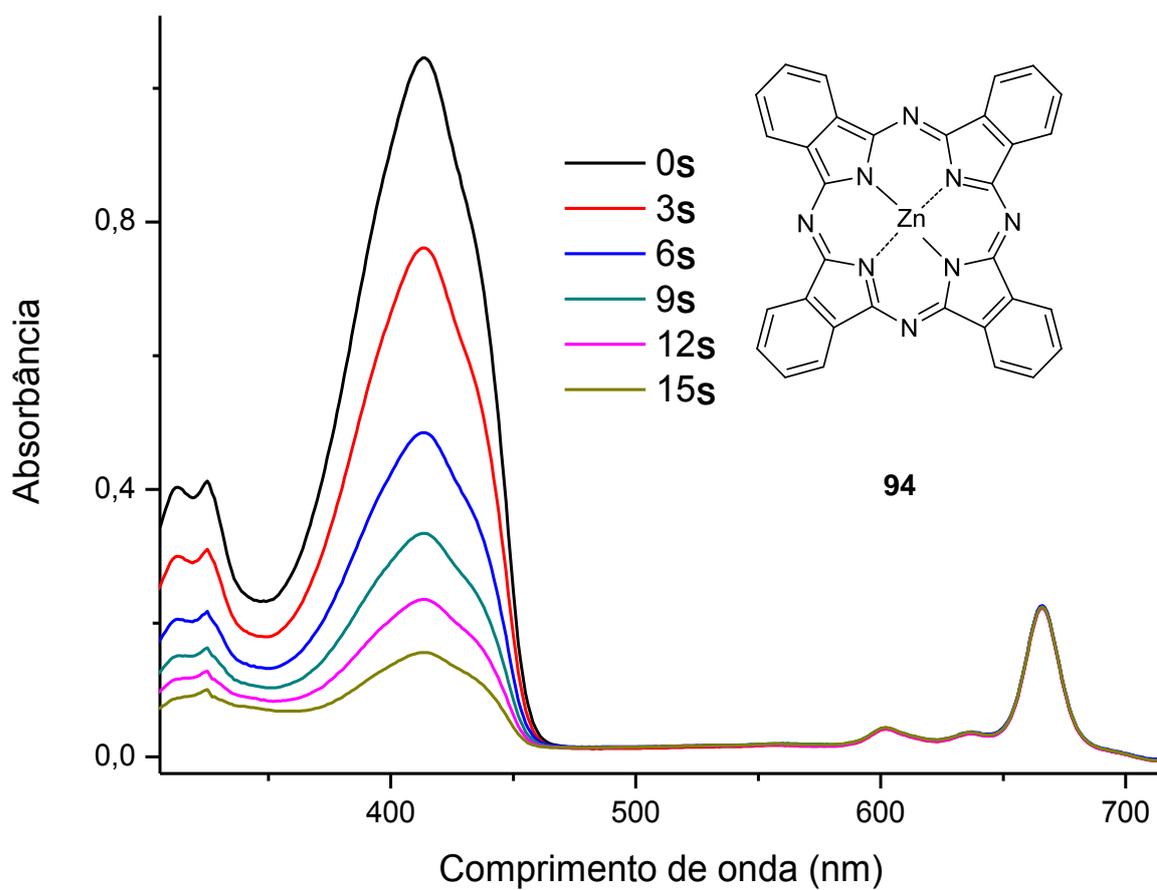


FIGURA 28: Decaimento da absorbância do DPBF **97** causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo padrão ZnPc **94** em THF.

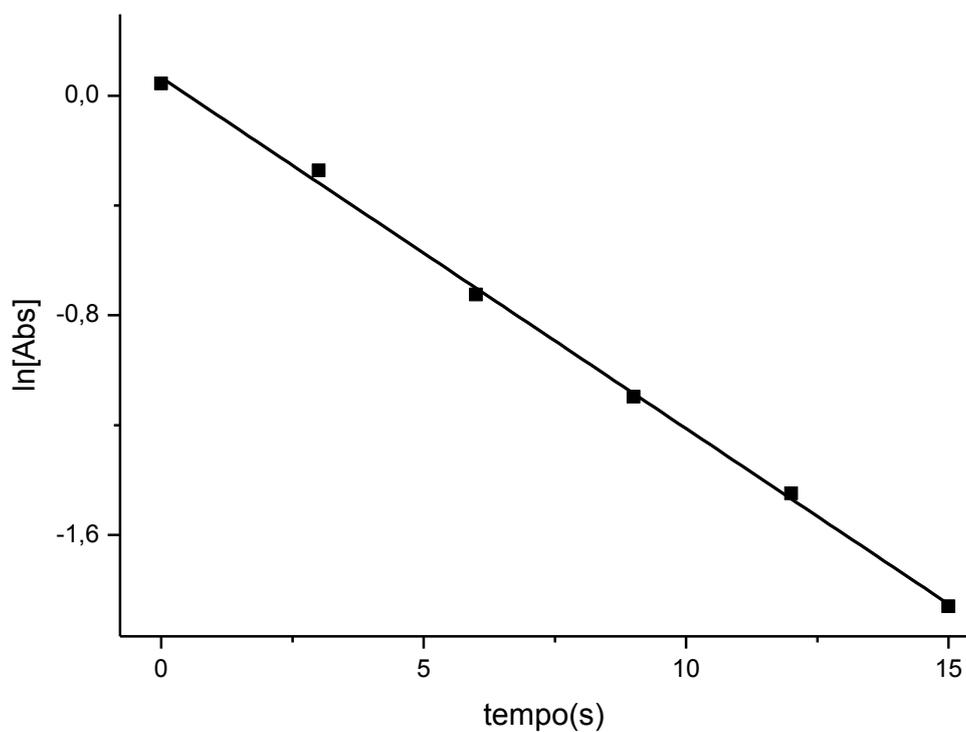


FIGURA 29: $\ln[\text{Abs}]$ do DPBF **97** x tempo do padrão ZnPc **94** em THF.

Para o padrão a média das taxas de fotodegradação **R** encontrada foi de $R_{\text{médio}} = 0,1321$. E o padrão de rendimento quântico obtido na literatura de $\phi_{\Delta}^{\text{std}} = 0,53$.⁵³

O mesmo foi feito para a amostra da ftalocianina **11**, para se obter os gráficos de decaimento do DBPF e os dados para calcular o rendimento quântico de oxigênio singlete para a molécula **11**.

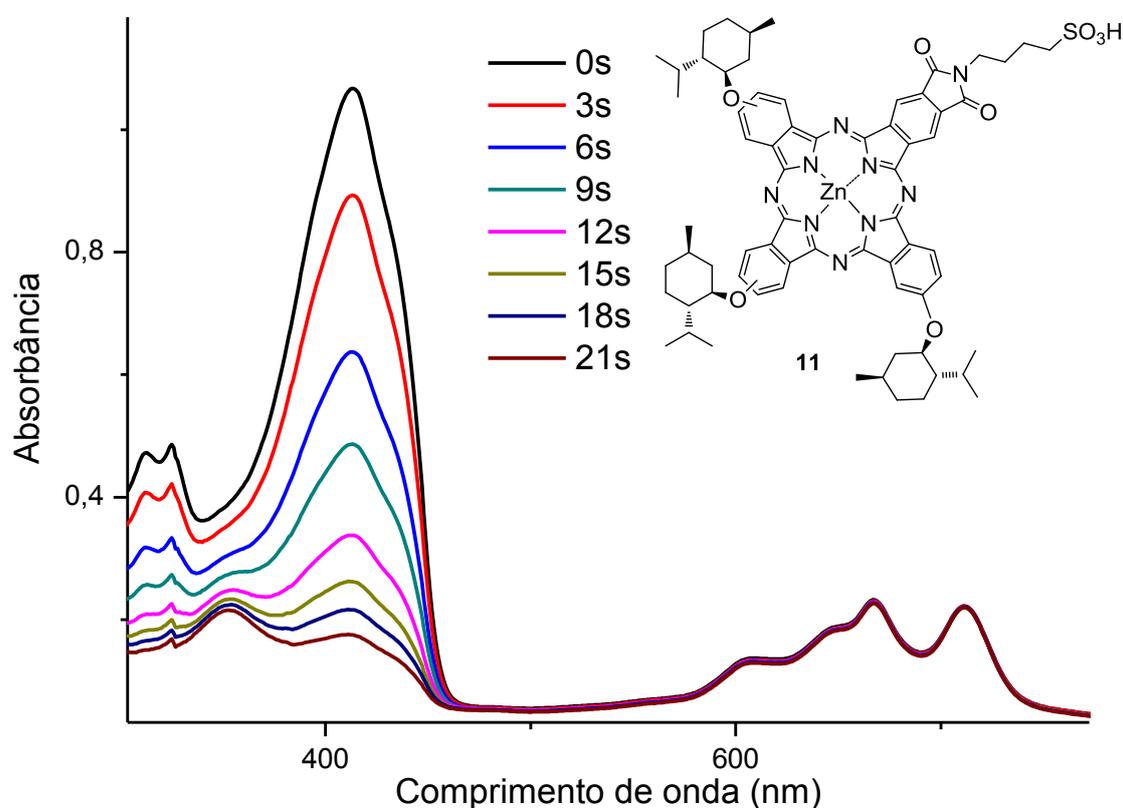


FIGURA 30: Decaimento da absorvância do DPBF **97** causado pela reação com $^1\text{O}_2$ gerado pelo composto **11** em THF.

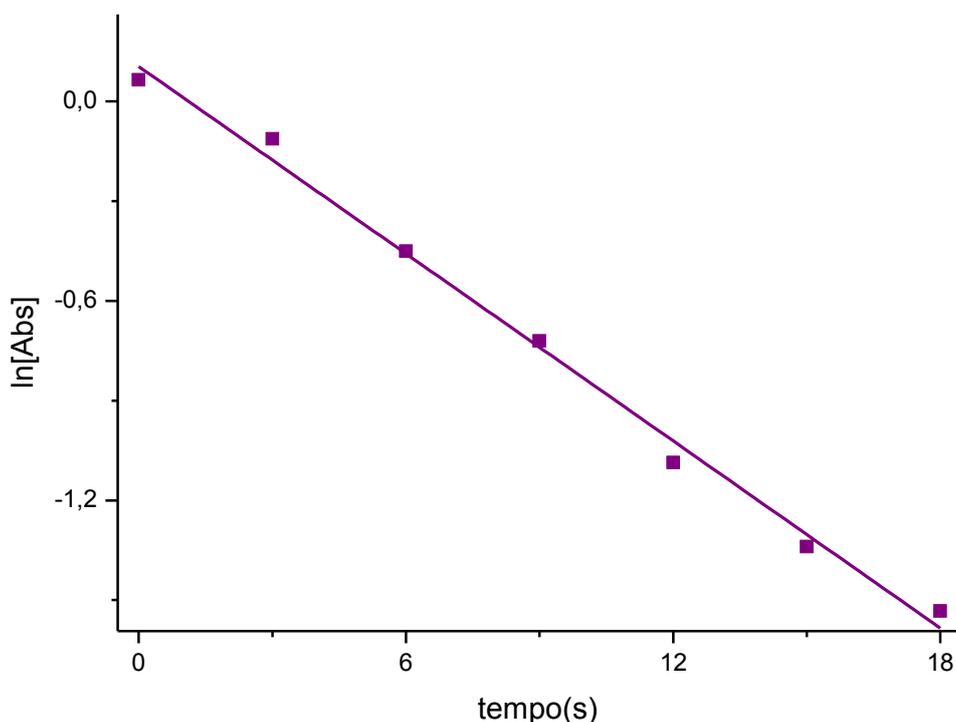


FIGURA 31: Ln[Abs] do DPBF x tempo composto **11** em THF.

Para a ftalocianina **11** a média das taxas de fotodegradação foi $R_{\text{médio}} = 0,0923$. O cálculo do rendimento quântico de produção de oxigênio singlete foi realizado pela equação descrita anteriormente, onde se obteve o valor de $\phi_{\Delta} = 0,34$.

Podemos observar pela FIGURA 31, o decaimento acentuado da banda do DBPF com o tempo mostrando que pela análise preliminar o fotossensibilizador é um bom gerador de oxigênio singlete.

4.6.5 - Cálculo do rendimento quântico de fluorescência (ϕ_F)

O cálculo de rendimento quântico de fluorescência é uma medida do processo de emissão das moléculas e pode ser influenciado pela natureza do centro metálico, pela agregação, pela natureza do solvente, pH, transferência eletrônica de energia entre outros fatores.^{50a}

Nesse estudo o rendimento quântico de fluorescência (ϕ_F) foi medido pelo método padrão secundário (um método comparativo). A absorbância dos compostos deve ficar abaixo de 0,1 para que seja evitado a reabsorção. A absorção da ftalocianina **11** foi de 0,05.

O gráfico a seguir mostra o espectro de emissão do padrão (ZnPc) e da ftalocianina **11**.

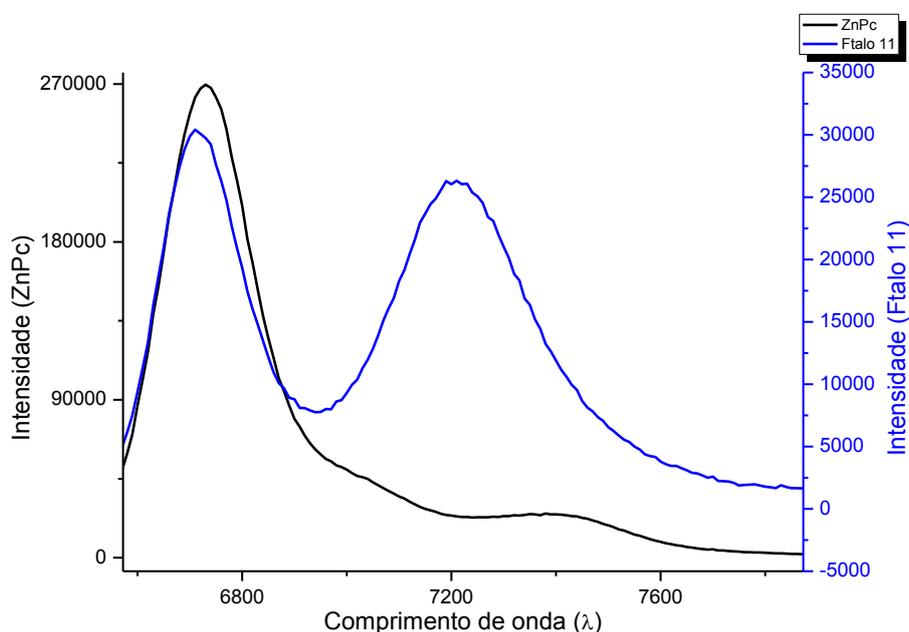


FIGURA 32: Espectro de fluorescência do padrão e da ftalocianina.

O rendimento quântico de fluorescência foi calculado a partir da equação a seguir:

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

Onde:

- ϕ_{std} = rendimento quântico de fluorescência do padrão (ZnPc **94**– 0.25 em THF);⁵⁴
- **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.

Obtendo os espectros de emissão pode calcular o rendimento quântico de fluorescência para a ftalocianina **11** que foi $\phi_F = 0,029$.

Conclusões e Perspectivas Futuras

5. Conclusões e Perspectivas futuras

No desenvolvimento deste trabalho, foram realizadas algumas reações encontrando-se algumas dificuldades quanto aos rendimentos das reações. Entretanto, otimizou-se algumas reações como é o caso da síntese do ftalonitrilo **6**, que foi obtido com um rendimento bem acima daquele obtido pelo próprio grupo. Também, a síntese da ftalocianina **7** teve sua preparação estudada chegando ao nosso entender num rendimento quase máximo em relação aos possíveis pela metodologia de condensação estatística.

Quanto a funcionalização da ftalocianina **7** temos que a reação de Mitsunobu (adição do açúcar **8**) para gerar **9** foi realizada e inicialmente encontrou-se algumas dificuldades quanto aos baixos rendimentos obtidos, contudo, essas dificuldades foram contornadas pelas condições reacionais aplicadas. Após tentativas de hidrolisar a proteção da ftalocianina **9** não foram obtidos resultados esperados. Já a funcionalização da ftalocianina **7** com o grupo alquil sulfona (composto **11**) foi realizada com sucesso podendo assim ser testada quanto ao seu potencial para fotossensibilizador em PDT.

Foram realizados estudos fotofísicos e fotoquímicos na ftalocianina **11** e os resultados mostraram que tem potencial para atuar como fotossensibilizador. No entanto, os estudos fotobiológicos ainda deverão ser realizados e, em conjunto com os dados de fotodegradação e da produção de oxigênio singlete, poderemos inferir sobre o potencial do composto **11** para aplicação como fotossensibilizador.

Os substituintes volumosos, tais como os grupos mentil e a proteção alquil sulfona, se mostraram eficientes para evitar a agregação do composto **11**.

Parte Experimental

6. 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 100,04 MHz, 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). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, d.d = duplo dubleto, d.d.d = duplo duplo dubleto, d.t = duplo tripleto, m = multipletto.), 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.

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 m – *MACHEREY-NAGEL*®. Temperaturas: - injetor 280°C. Coluna com programação de temperatura, de 70 °C por 5 min e 10 °C/min até 240 °C, permanecendo nesta temperatura por 20 min. 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-17^a 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 m – *Agilent*®. Temperaturas: - injetor 280°C. Coluna com programação de temperatura, de 70 °C por 6,5 min e 10 °C/min até 240 °C, permanecendo nesta temperatura por 20 min. Detector 280 °C. Gás de Arraste: N_2/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 equipamento MALDI-TOF para as ftalocianinas **7**, **9** e **11**.

As cromatografias em coluna em sílica flash foram realizadas utilizando sílica gel *aldrich*® (230–400 mesh) e as cromatografias em camada delgada (TLC) foram realizadas em placas de alumínio de 1 mm de espessura e 20 x 20 cm, impregnadas com sílica gel 60 da *Merck*® contendo indicador de fluorescência F₂₅₄.

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

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

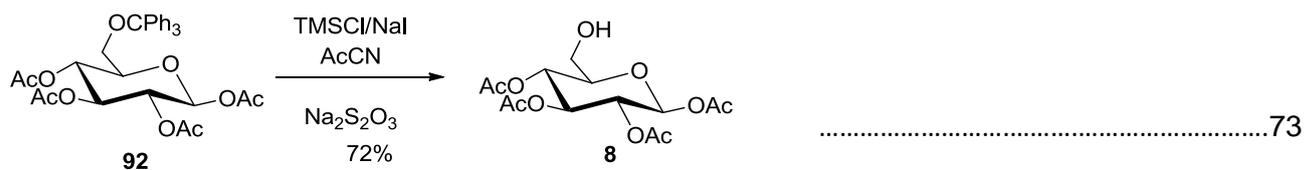
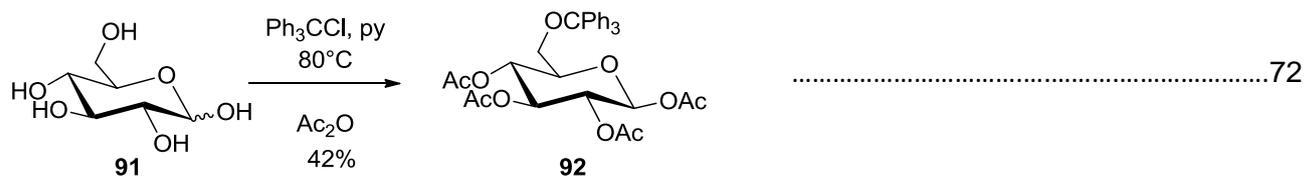
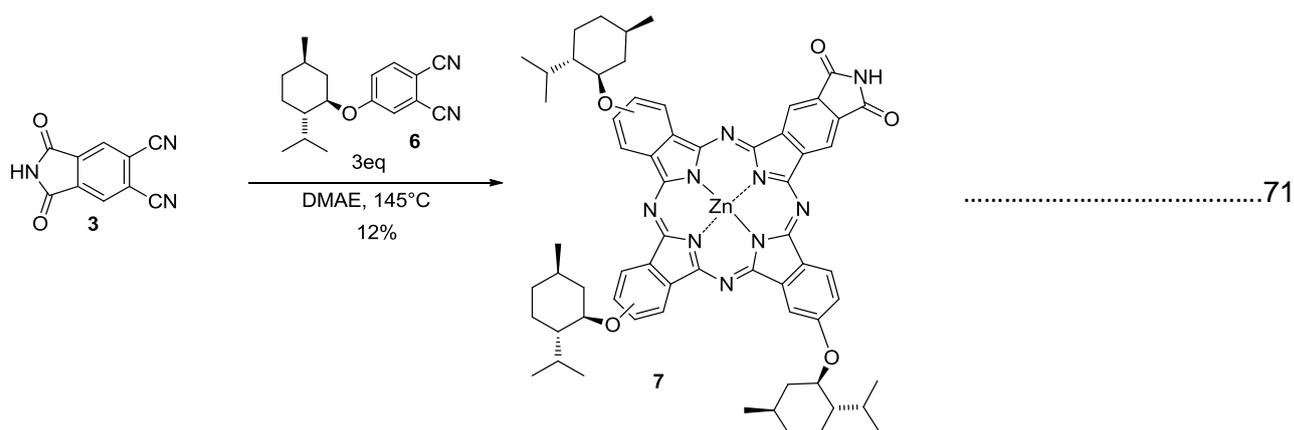
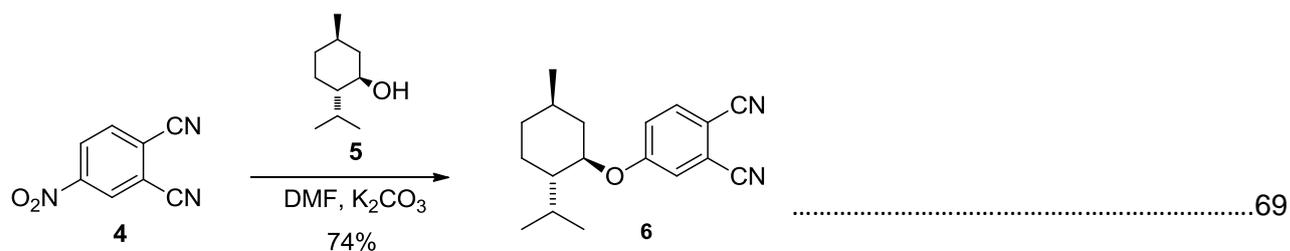
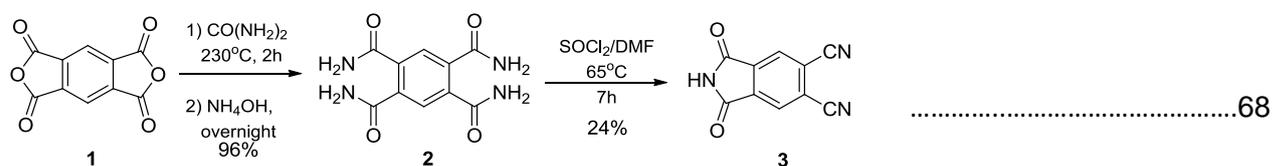
As medidas de UV-Vis. foram realizadas em um espectrofotômetro de feixe duplo da *Perkin-Elmer Lambda 25*. Foram utilizadas cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico com 2 faces polidas.

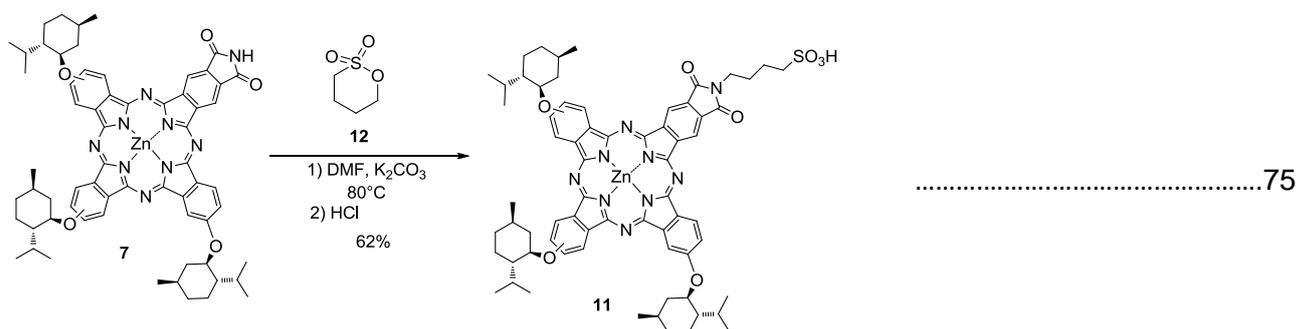
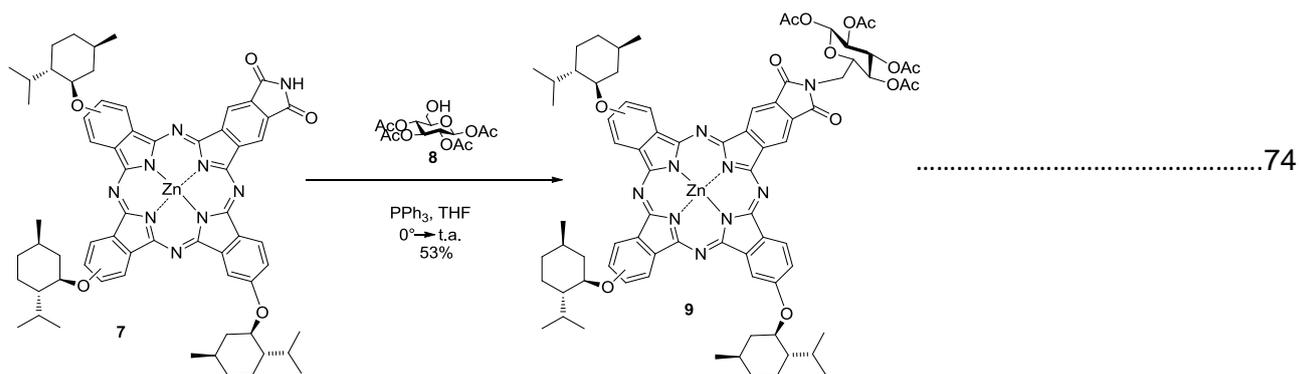
As irradiações feitas para cálculo de rendimento quântico de oxigênio singlete e *photobleaching* foram realizadas em um laser em 661 nm de comprimento de onda em um aparelho tipo OPTO® LASER DE DIODO 810 nm FTC em modo PDT/iPDT da OPTO Eletrônica S/A.

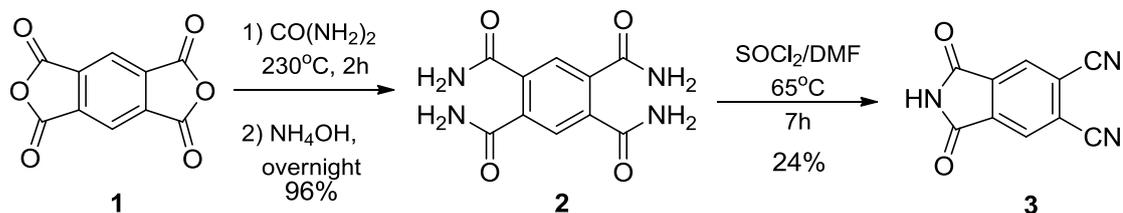
Os espectros de emissão de fluorescência foram medidos em um espectrofluorímetro *SHIMADZU RF-5301PC* utilizando uma cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico com 4 faces polidas. Os parâmetros de análise foram: baixa sensibilidade, resolução de 1 nm, velocidade de scanning rápida, fenda óptica de 3/5; varredura do espectro: 640-900 nm e comprimento de onda de excitação 630 nm.

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

Índice de reações





Síntese do 4,5-dicianoftalimida **3**

O anidrido diftálico **1** (13,1g; 60 mmol) e a uréia ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$; 7,20g) foram aquecidos em balão a 230°C durante 2h. A mistura foi resfriada e o sólido formado foi triturado. Em seguida adicionou-se 100 mL de solução de NH_4OH (28%) e a mistura reacional permaneceu sob agitação a 25 °C durante 18h. A mistura foi filtrada a vácuo e lavado com excesso de água. Obteve-se a tetramida **2**, um sólido branco que foi seco sob vácuo com o rendimento de 96 % (14,474g, 57,84 mmol). A 1, 2, 3,5 – benzenotetracarboxamida **2** (8g,30mmol) foi dissolvida em 10 mL de DMF, sob agitação em atmosfera de argônio. Foi adicionado 20 ml de SOCl_2 e aquecido a 60°C durante 7 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi finalizada pela adição de 30 ml de HCl concentrado em gelo. A mistura foi filtrada, lavada com água até pH neutro. O sólido foi cristalizado em ácido acético a quente e seco. Rendimento: 24 % (1,014 g, 5,15 mmol).^{10,11}

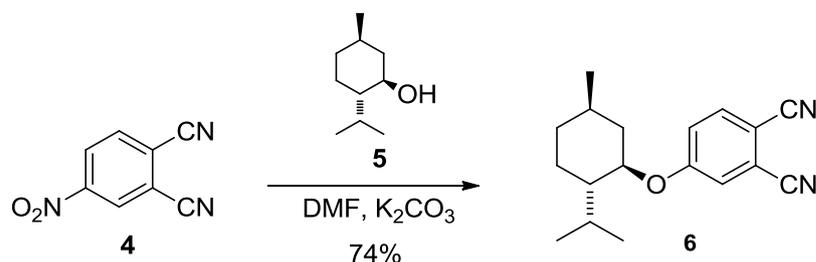
Rendimento global: 23 %

RMN-¹H (CDCl_3 , 400,15 MHz), δ (ppm): 2,04 (s, 1H), 8,66 (s, 2H).

RMN – ¹³C (CDCl_3 , 100,04 MHz) δ (ppm): 39,4; 115,1; 120,0; 125,1; 136,3; 166,6.

IV: ν_{max} (KBr): 1072 cm^{-1} ; 1374 cm^{-1} ; 1700 cm^{-1} ; 2350 cm^{-1} ; 2710 cm^{-1} ; 3035 cm^{-1} .

MS: m/z (intensidade relativa): $[\text{M}^+]$ 197 (0,50); 154 (1); 126(0,62); 124 (0,5); 99 (0,5), 75 (0,54); 50 (0,57), 40 (0,2).

Síntese do 4-mentil-ftalonitrilo **6**

Foram dissolvidos 0,87 g (5 mmol) de 4-nitroftalonitrilo **4**, 3,46 g de L-mentol (20 mmol) e 3,36g de K₂CO₃ (24 mmol) anidro em 7,5 mL de DMF anidro. A mistura reacional foi aquecida, sob agitação em atmosfera de argônio, a 70°C por 24h. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi finalizada pela adição de 100 mL de água, seguida de extração com acetato (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida obtendo-se um óleo amarelo o qual foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel flash utilizando-se como eluente uma mistura de tolueno:hexano 9:1.

Rendimento: 74% (1,0435 g, 3,7 mmol).

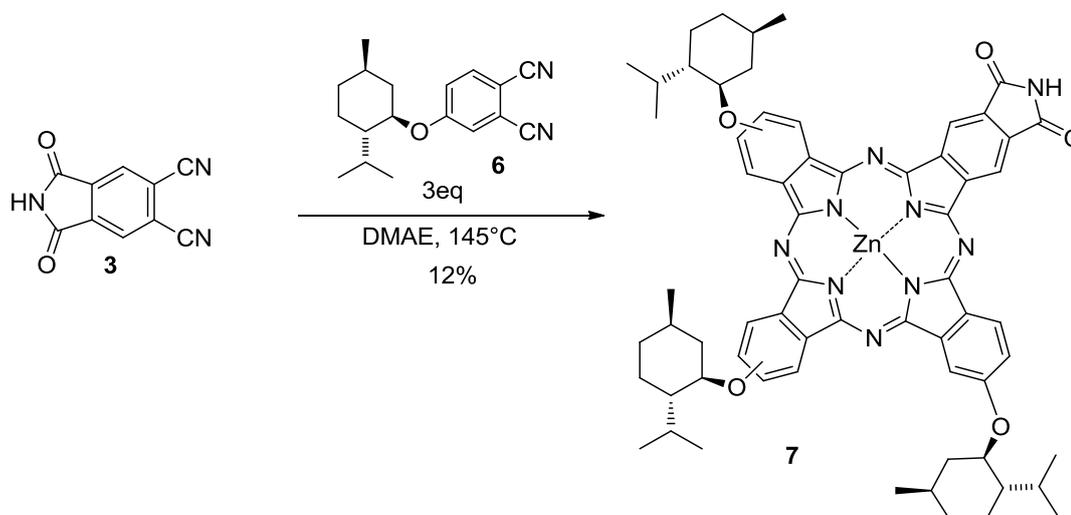
RMN- ¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,13 (td, *J* = 10,6, 4,2 Hz, 1H), 4,13 (td, *J* = 10,6, 4,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 4H), 1,75 (d, *J* = 11,5 Hz, 4H), 1,55 (dddd, 2H), 1,13 (m, *J* = 34,2 Hz, 2H), 0,94 (dd, *J* = 12,9, 6,8 Hz, 7H), 0,74 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).¹³

RMN - ¹³C (CDCl₃, 100,04 MHz) δ (ppm): δ 161,64 (C4), 135,29 (C6), 120,00 (C3), 119,00 (C5), 117,56 (C18), 115,80 (C17), 115,40 (C2), 106,55 (C1), 79,04 (C7), 47,67 (C8), 39,48 (C12), 34,12 (C10), 31,33 (C11), 26,23 (C14), 23,69 (C9), 21,94 (C13), 20,53 (C15 ou C16), 16,60 (C15 ou C16).

IV: ν_{max} :(KBr): 991 cm⁻¹; 1118 cm⁻¹; 1258 cm⁻¹; 1305 cm⁻¹; 1409 cm⁻¹; 1607 cm⁻¹; 2234 cm⁻¹; 2361 cm⁻¹; 2978 cm⁻¹.

MS: m/z (intensidade relativa): [M.+] 282 (0,3); 139 (0,11); 97 (0,18); 83 (1); 69 (0,4), 55 (0,65); 50 (0,57); 41 (0,48).

Síntese da Ftalocianina 7



Em um tubo selado foram adicionados 79 mg (0,4 mmol) de 4,5-dicianoftalimida **3**, 332 mg (1,18 mmol) de 4-mentil-ftalonitrilo **6**, 176 mg (0,5 mmol) de Zn (CH₃CO₂)₂ anidro, seguido da adição de 3 ml de DMAE. A mistura reacional foi mantida a 145 °C por 24 h, protegido da luz. Depois de resfriado à temperatura ambiente, 100 mL de água foi adicionado e a reação foi extraída com acetato de etila (2 x 100ml). A fases orgânicas reunidas, foram lavadas com mais 100 ml de água, secas com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, levando a um produto verde escuro. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica flash (sílica gel, Tolueno:Acetato de etila 9:1 como eluente) e então recristalizado em diclorometano/metanol levando ao composto **7**.

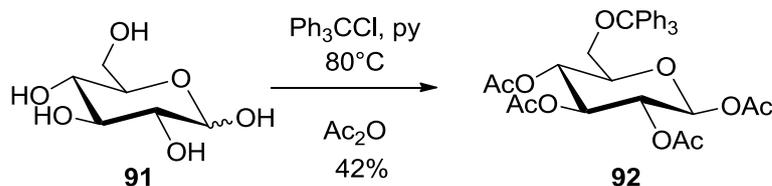
Rendimento: 12 % (mistura isomérica, 46 mg, 0,23 mmol).

UV-Vis (CHCl₃) λ_{max}(log ε): 355 (4,78), 604 (4,30), 648 (4,67), 668 (4,85), 710, (4,98).

RMN-¹H (CDCl₃: DMSO-d₆, 1:1, 400,15 MHz) δ(ppm): 11,55 (s, 1H), 8,81 (ddd, *J* = 136,2, 66,5, 41,1 Hz, 8H), 7,65 (s, 3H), 4,82 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,96 (d, *J* = 39,2 Hz, 12H), 1,50 (d, *J* = 47,1 Hz, 6H), 1,20 (d, *J* = 33,6 Hz, 30H).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para [M+H]⁺, C₆₄H₆₉N₉O₅Zn 1108,47; encontrado: 1108,48.

Síntese do 1,2,3,4-tetra-6-O-trifenilmetil-β-D-glicose 92

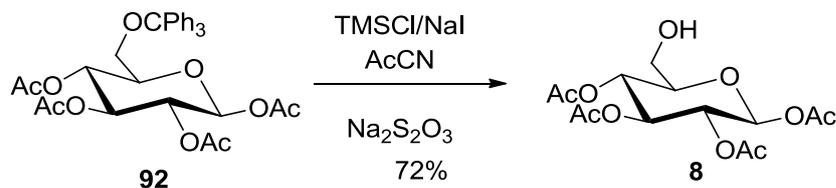


A α-D-glucose (12 g, 67 mmol) e o cloreto de trifenilmetila (19,3 g, 69mmol) foram dissolvidos em piridina anidra (50 ml). A mistura foi aquecida a 80-100°C, durante uma 1,5h. À mistura reacional foi adicionado anidrido acético (30 mL). A solução foi seguida de resfriamento à temperatura ambiente e com agitação constante, por mais 12 h. Em seguida foi adicionada uma solução de água gelada (950 mL) e ácido acético (50 mL) com vigorosa agitação por 2 h. Forma-se um sólido branco que é filtrado e colocado em 1L de água gelada, sob agitação, por 20 minutos. O precipitado branco é novamente filtrado a vácuo e lavado com excesso de água. Em seguida, o sólido é dissolvido em éter etílico (50mL), o isômero menos solúvel (isômero β) foi isolado por filtração e cristalizado com etanol 95 % a quente, após resfriamento formam-se cristais brancos finos do 1,2,3,4-tetra-6-O-trifenilmetil-β-D-glicose **90**.¹⁵

Rendimento: 42 % (16,6 mg, 28,1 mmol).

RMN-¹H (CDCl₃, 400,15 MHz) δ (ppm): 7,42 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 6H), 7,32 – 7,25 (m, 6H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,26 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,20 – 5,15 (m, 1H), 3,71 – 3,66 (m, 1H), 3,33 (dd, *J* = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,73 (s, 3H).¹⁵

Síntese do 1,2,3,4- Tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosose 8



O composto tritilado 92 (2 g, 3,3 mmol) e 3,1 equivalentes de iodeto de sódio (1,549g, 10 mmol) foram secos em auto vácuo por 30 min e então suspensos em acetonitrila anidra (7 mL) a 0°C. Foi adicionado clorotrimetilsilano (1,35 mL), mudando a coloração da mistura reacional para marrom escuro, e foi agitada por 2,5 h. Em seguida, foi adicionada uma mistura de água gelada (20 mL) e tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) (1 g, 2 eq), para finalizar a reação e o meio reacional ficou incolor. O solvente foi removido sob vácuo, e o resíduo dissolvido em diclorometano (CH_2Cl_2). Em seguida a solução foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 50mL). As frações aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (2 x 50mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O sólido amarelo claro formado é purificado por coluna cromatográfica flash (Acetato de etila:Hexano 6:4), obtendo-se o produto 8.¹⁶

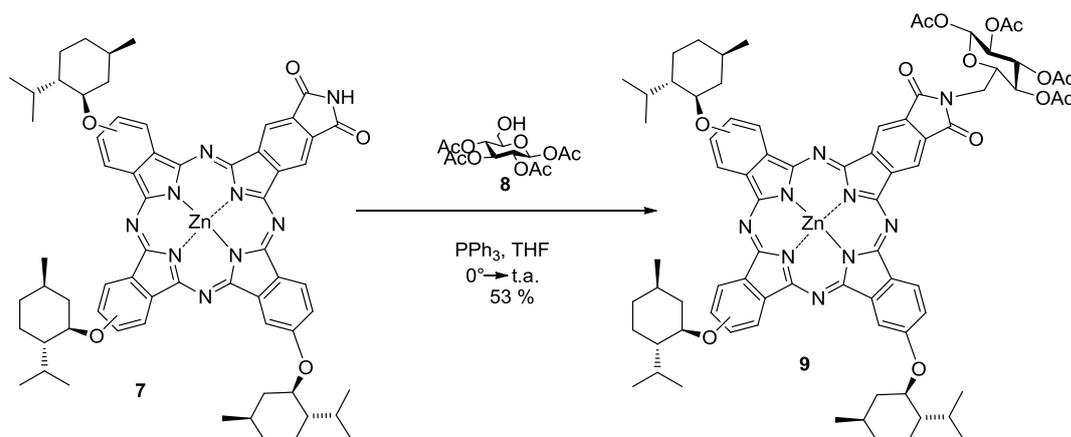
Rendimento: 72 % (819,5 mg, 2,35 mmol).

RMN-¹H (DMSO, 400,15MHz), δ (ppm): 5,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,38 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,90 (ddd, $J = 15,9, 13,6, 7,5$ Hz, 3H), 3,89 (ddd, $J = 10,0, 4,8, 2,3$ Hz, 1H), 3,48 (ddd, $J = 12,3, 5,2, 2,3$ Hz, 1H), 3,43 – 3,34 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,93 (s, 3H).

RMN – ¹³C (DMSO, 100,04 MHz) δ (ppm): δ 169,53 (CO), 169,14 (CO), 169,07 (CO), 168,74 (CO), 90,9 (C1), 74,34 (CH_2O), 72,22 (CH_2O), 70,14 (CH_2O), 67,96 (CH_2O), 59,5 (CH_2O), 20,46 (2 CH_3), 20,27 (2 CH_3).

IV: ν_{max} : (pastilha de KBr): 1037 cm^{-1} ; 1225 cm^{-1} ; 1246 cm^{-1} ; 1372 cm^{-1} ; 1750 cm^{-1} ; 2348 cm^{-1} .

Síntese da Ftalocianina 9



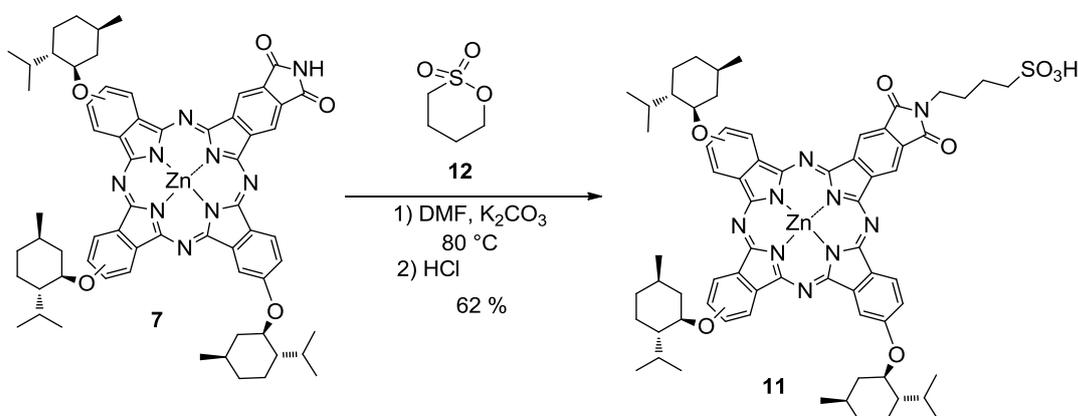
A Ftalocianina **7** (50 mg; 0,045 mmol), o 1,2,3,4-tetra-O-acetil-β-glucopiranosse **8** (156,9mg, 0,9 mmol) e trifenilfosfina (260,9 mg; 0,9 mmol) foram dissolvidos em 5 ml de THF anidro sob agitação. Em seguida, foi adicionado o diisopropil azodicarboxilato (176μL, 0,9 mmol), sob agitação a 0°C. A reação foi acompanhada por placa cromatográfica e após 3 h de reação foi acrescentado excesso de 20 eq de trifenilfosfina (260,9 mg; 0,9 mmol) e diisopropil azodicarboxilato (176 μL, 0,9 mmol). A reação teve duração de 24 h. Para finalizar a reação adicionou-se 50 mL de água destilada e foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). O solvente foi evaporado e em seguida o sólido verde foi purificado em coluna cromatográfica flash (tolueno---tolueno: Acetato de etila – 9:1) e recristalizado em diclorometano: metanol.

Rendimento: 53 % (0,0347 g, 0,024 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆:CDCl₃, 1:1) (400 MHz) δ 9,20 – 8,30 (m, 8H), 7,74 – 7,51 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,83 (s, 3H), 4,64 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,01 (ddd, *J* = 80,2, 46,1, 24,6 Hz, 22H), 1,60 – 1,42 (m, 6H), 1,33 – 1,06 (m, 35H).

HRMS (MALDI-TOF): calculado para C₇₈H₈₇N₉O₁₄Zn⁺, [M+H]⁺ 1438,5736 encontrado: 1438,5697.

Síntese da Ftalocianina 11



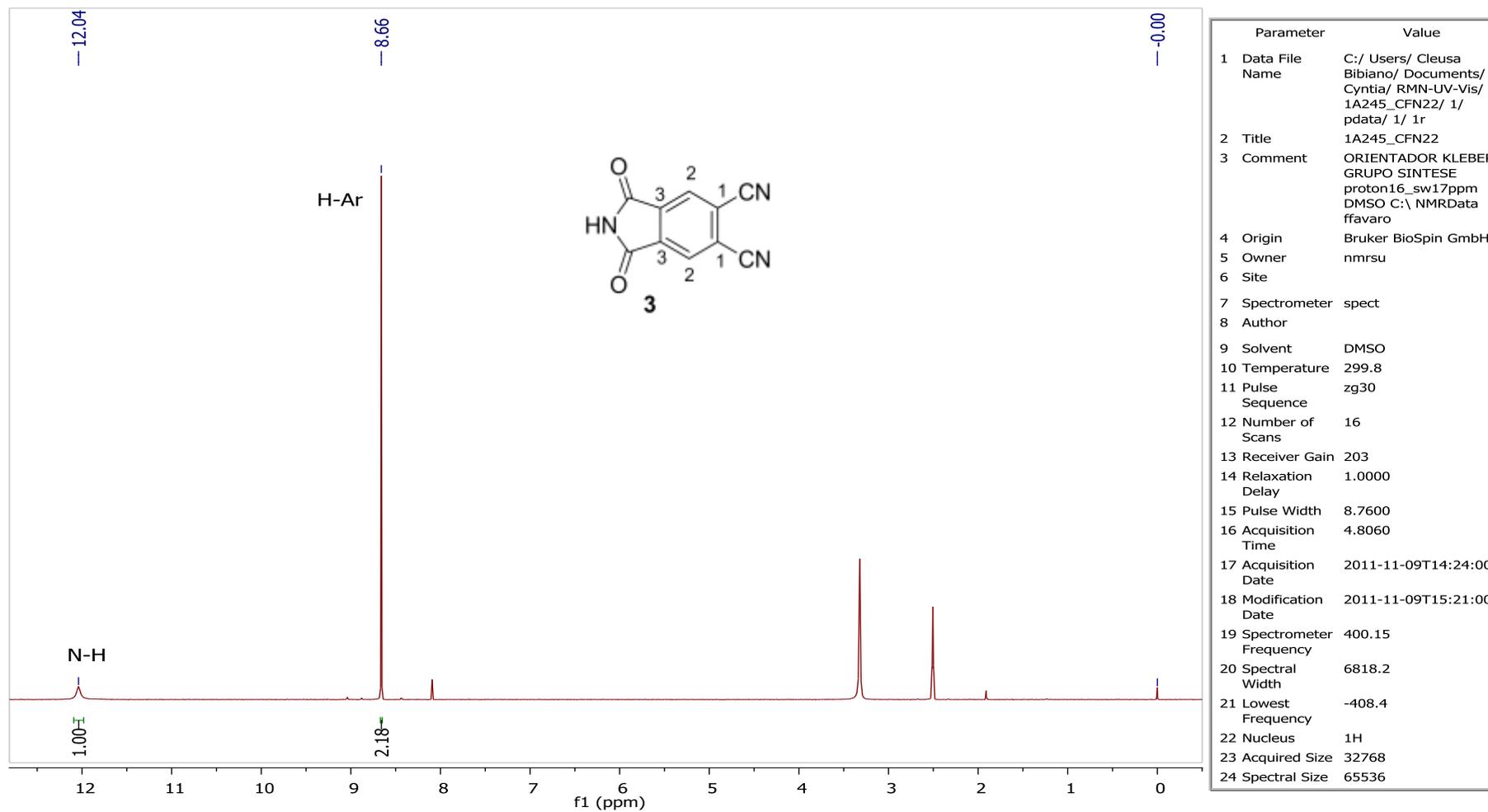
A ftalocianina **7** (20 mg, 0,0183 mmol) foi dissolvida em 1,5mL de DMF anidro seguido da adição de carbonato de potássio (2 mg, 0,0144 mmol) e de 25 μ L (0,24 μ mol) de 1,4-butano sultona. A reação foi aquecida a 80°C sob agitação em atmosfera de argônio. Após 2h de reação foi adicionado excesso de 50 μ L(0,48 μ mol) 1,4-butano sultona. A reação foi aquecida a 100 °C durante 7h. Em seguida, a mistura reacional foi dissolvida em água e extraída em éter (2 x 10 mL). O produto foi precipitado com gotas de HCl 0,1M, até que todo o produto verde fosse precipitado (até pH 6). O produto foi cristalizado em clorofórmio/metanol e éter.

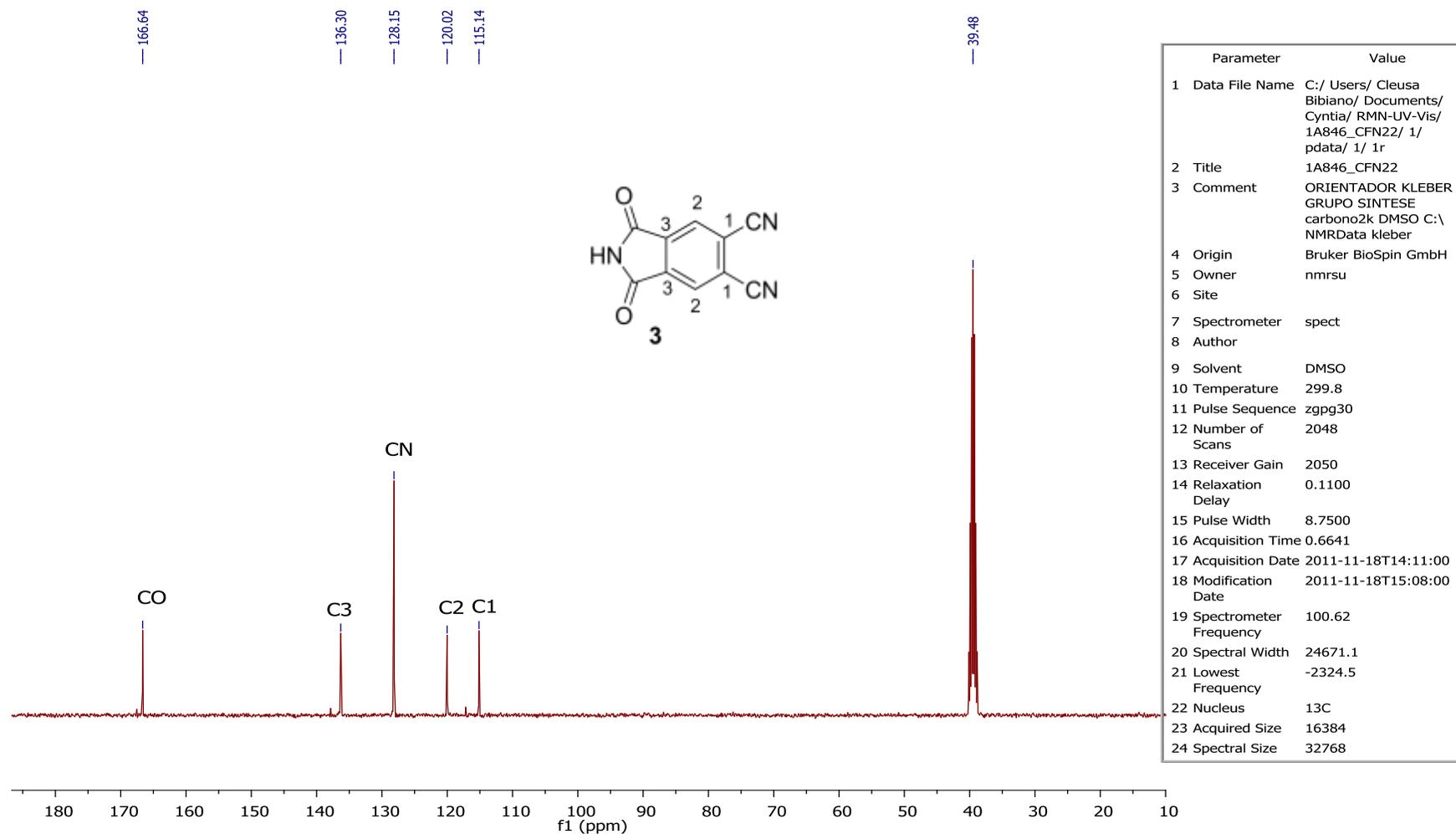
Rendimento: 62 % (0,0113 g, 0,00907 mmol).

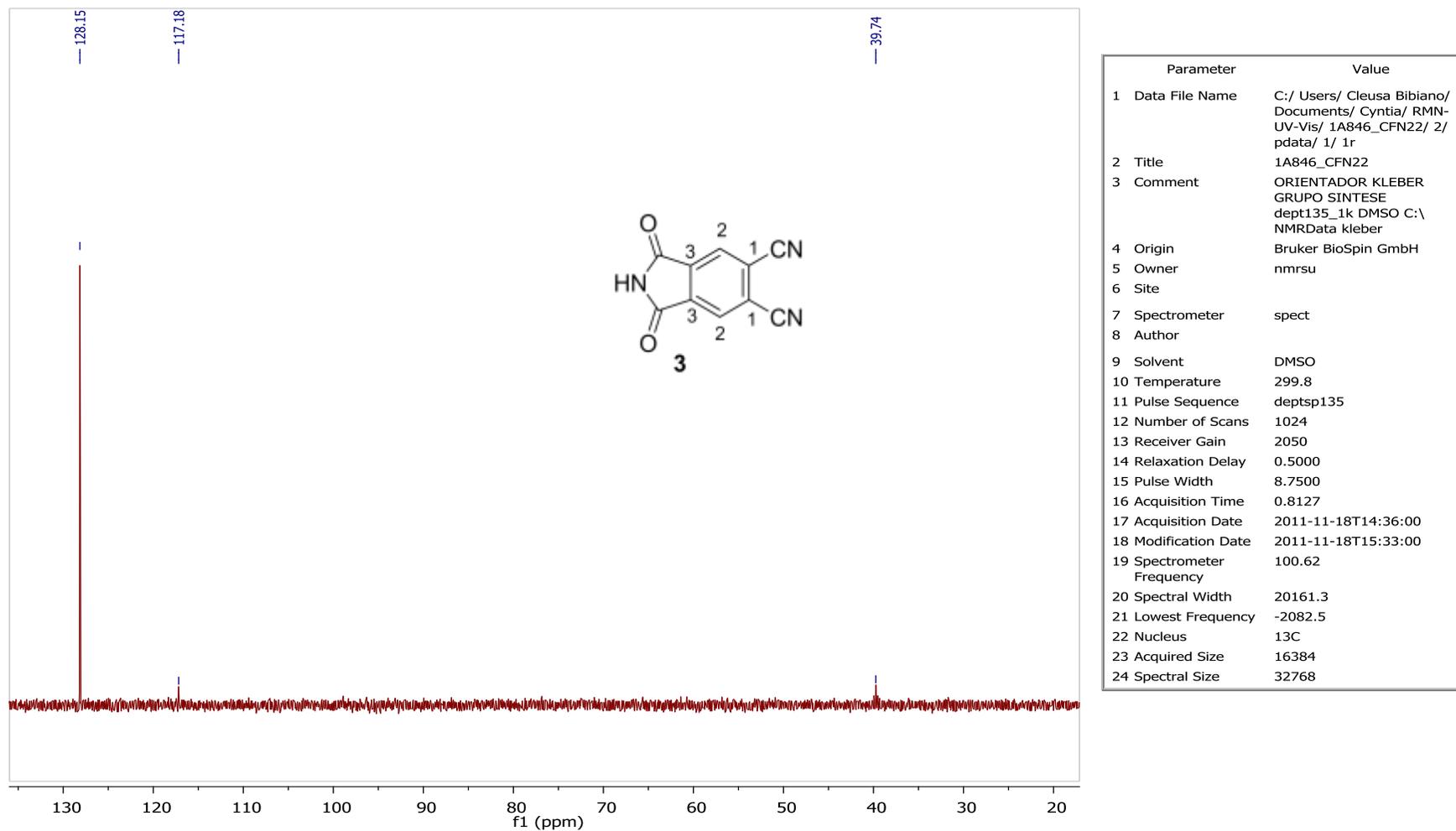
RMN ¹H (DMF) (400 MHz) δ 9,37 – 8,81 (m, 8H), 7,84 (m, 3H), 4,98 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,58 (s, 4H), 1,93 (s, 15H), 1,69 (s, 2H), 1,55-1,35 (m, 7H), 1,14 (s, 30H).

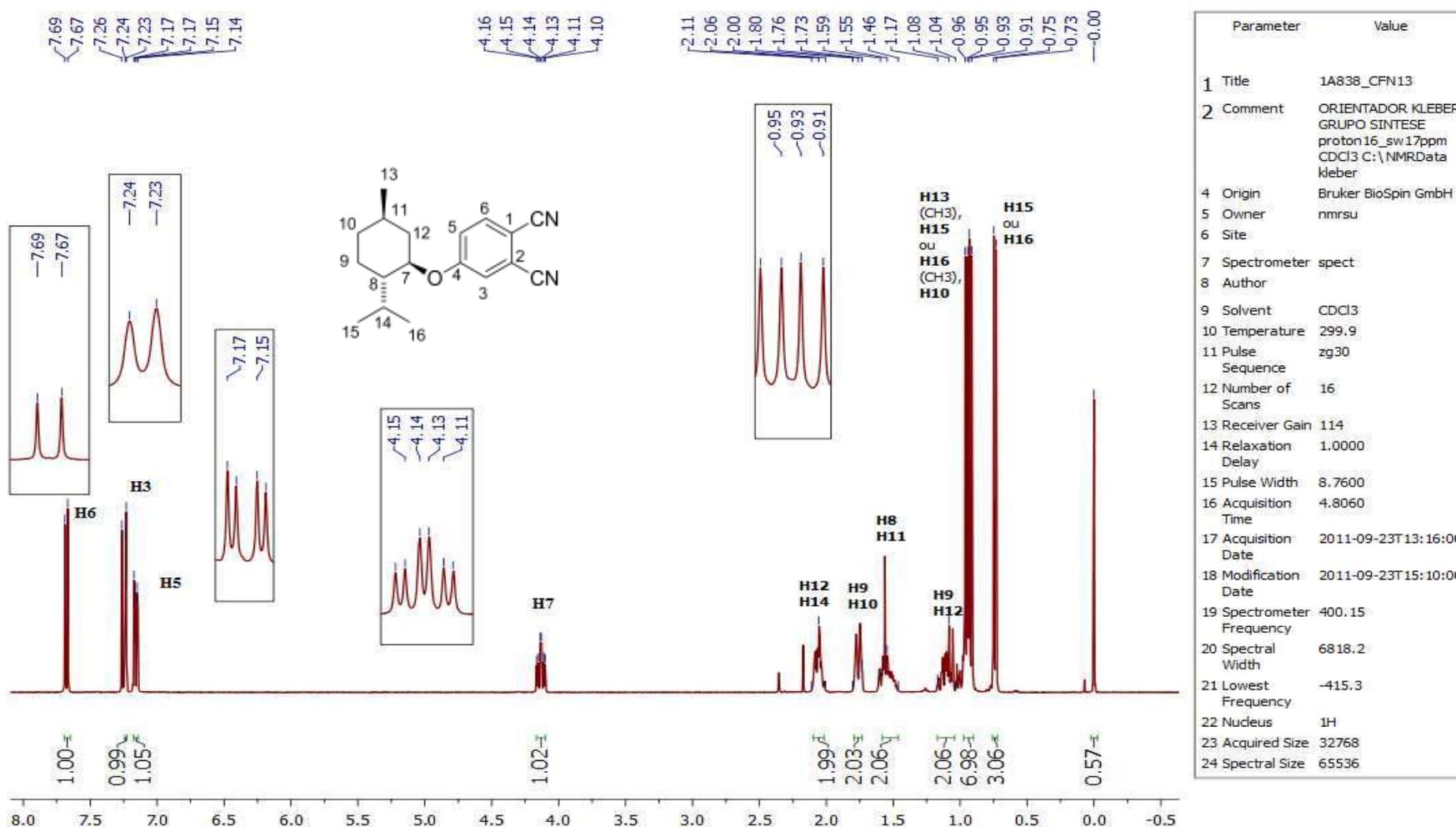
HRMS (MALDI-TOF): calculado para C₆₈H₇₇N₉Zn⁺, [M+H]⁺ 1243,4901, encontrado: 1243,4896.

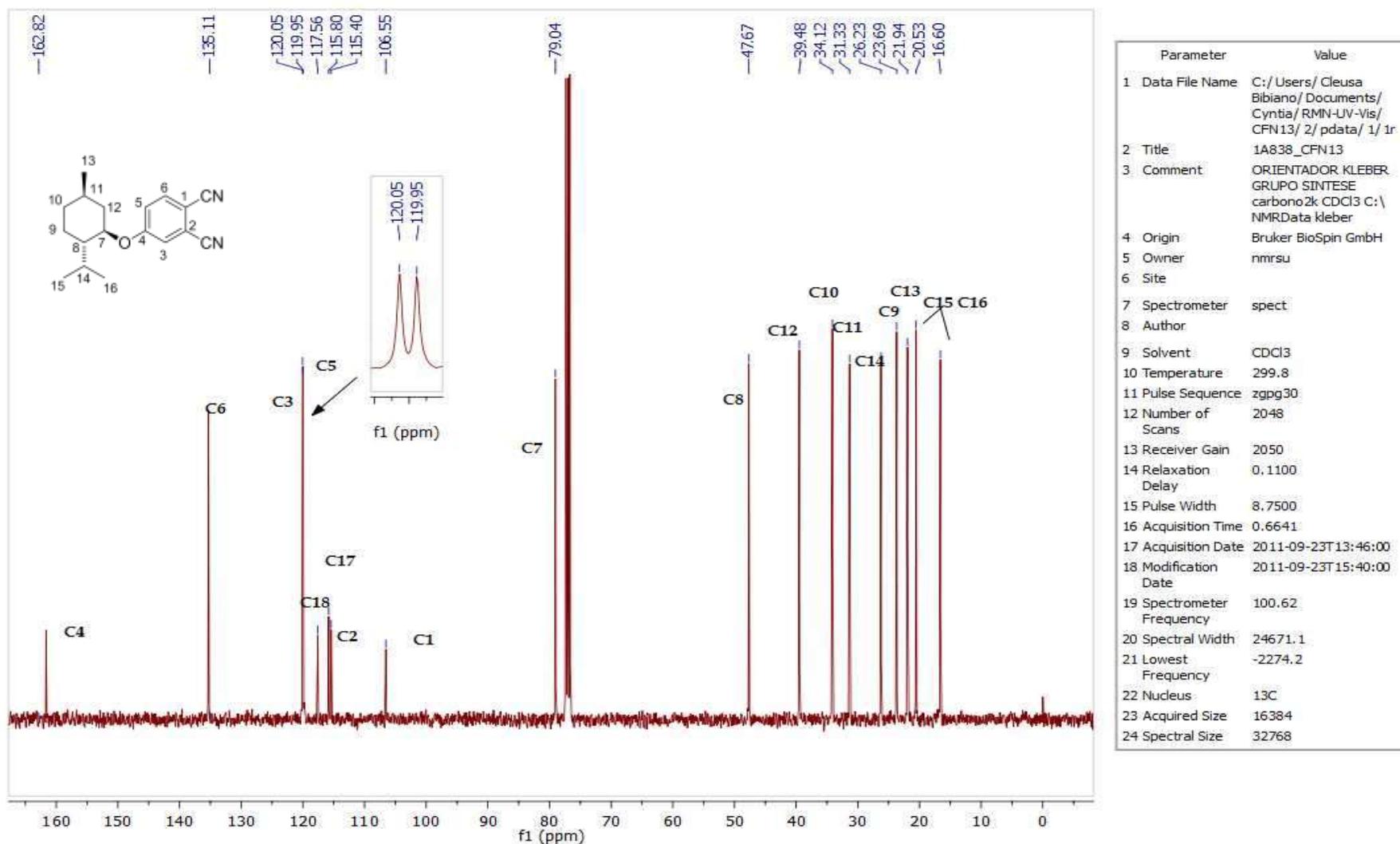
Espectros

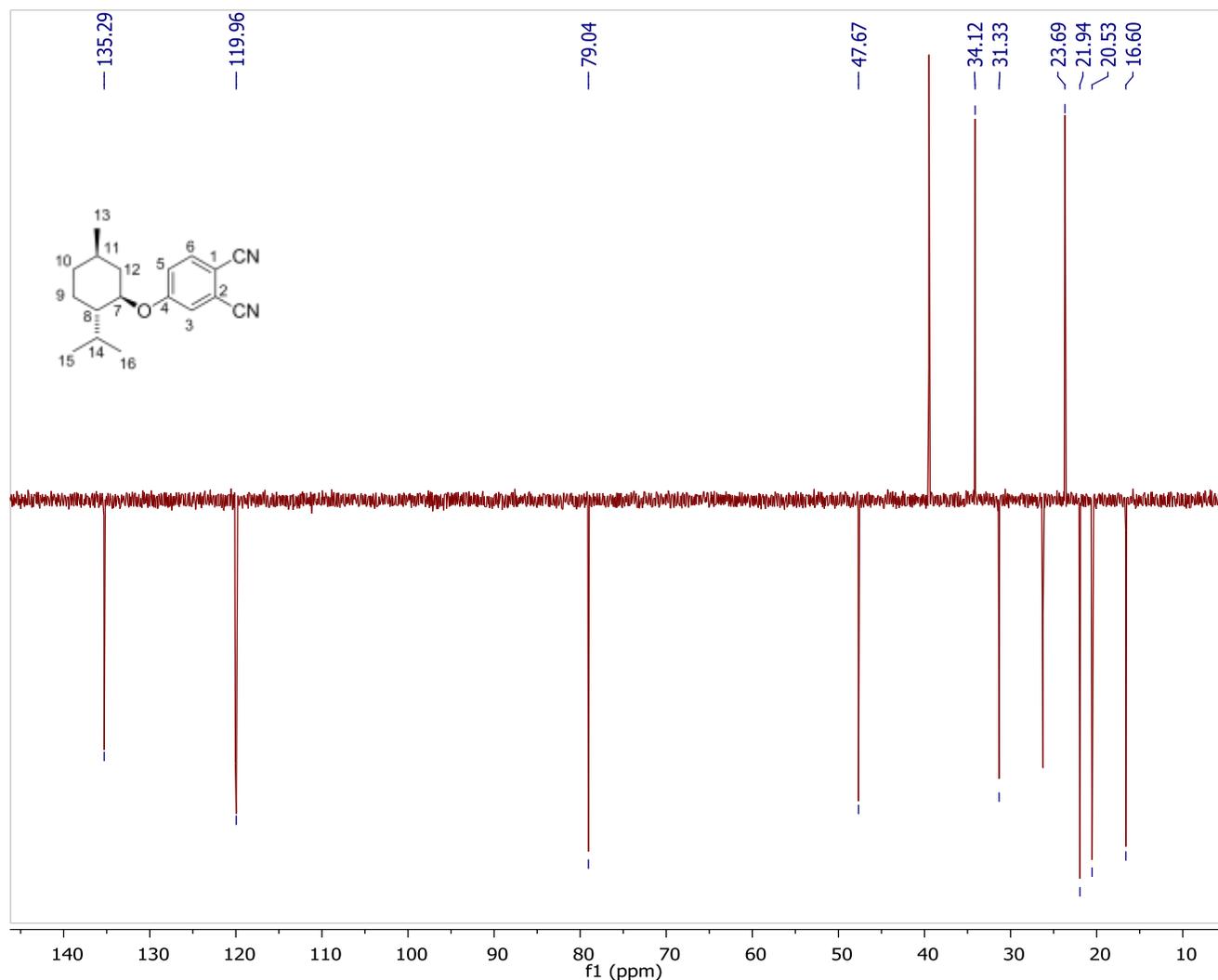
FIGURA 33: Espectro de RMN de ^1H (400Hz) em DMSO do composto **3**.

FIGURA 34: Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO do composto **3**.

FIGURA 35: Espectro de ^{13}C (DEPT-135) em DMSO do composto **3**.

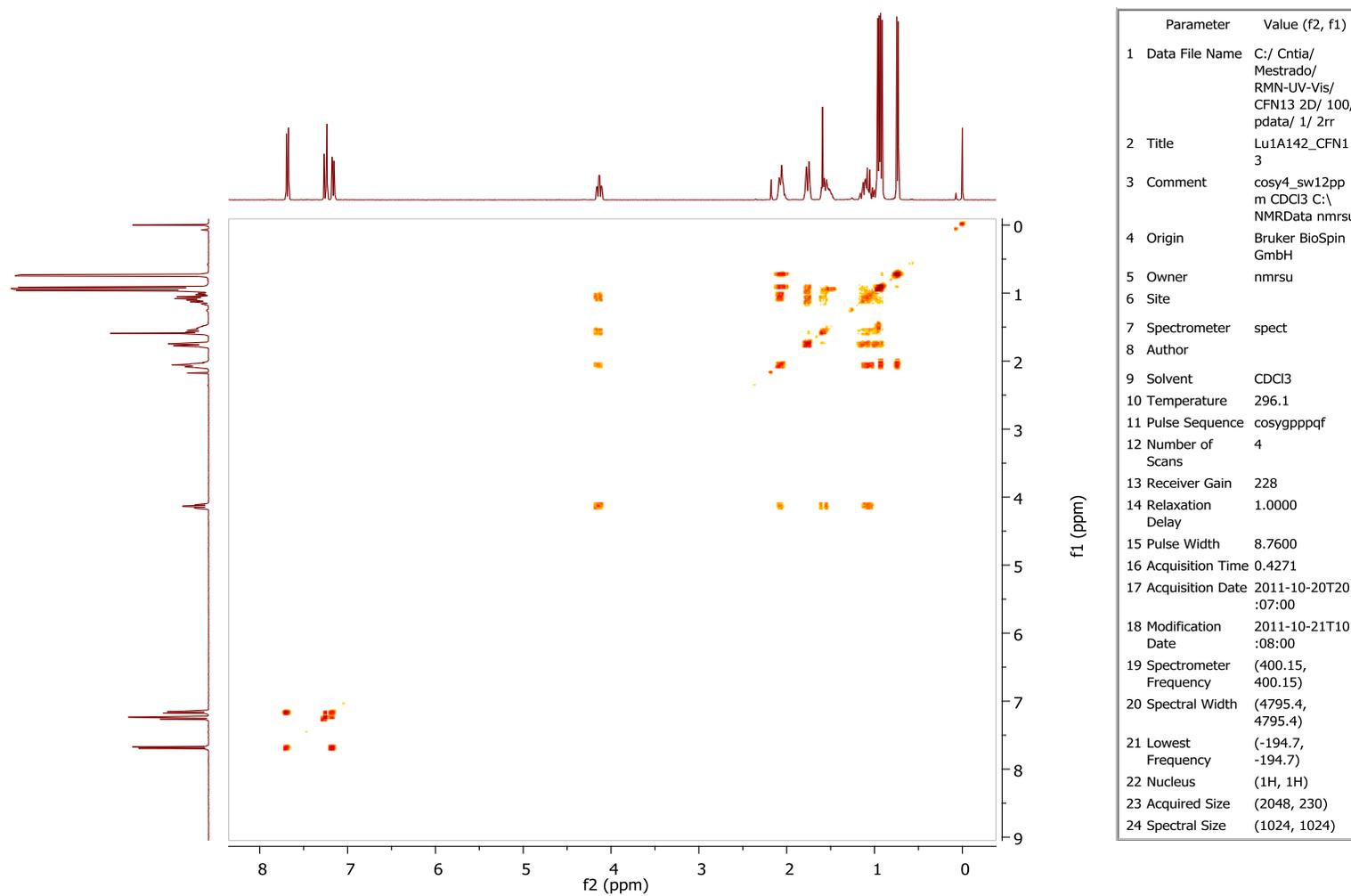
FIGURA 36: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em CDCl_3 do composto 6.

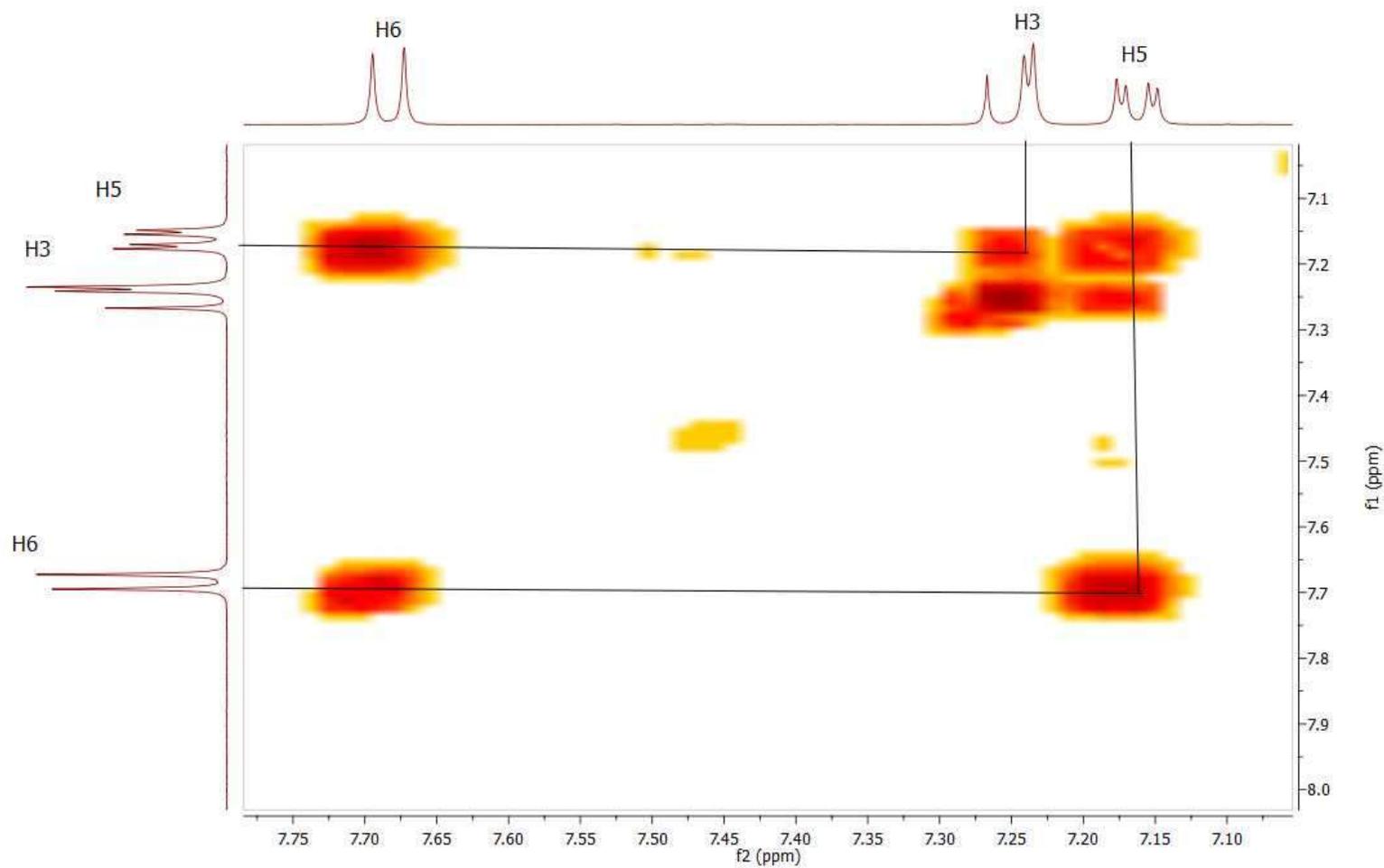
FIGURA 37: Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto 6.

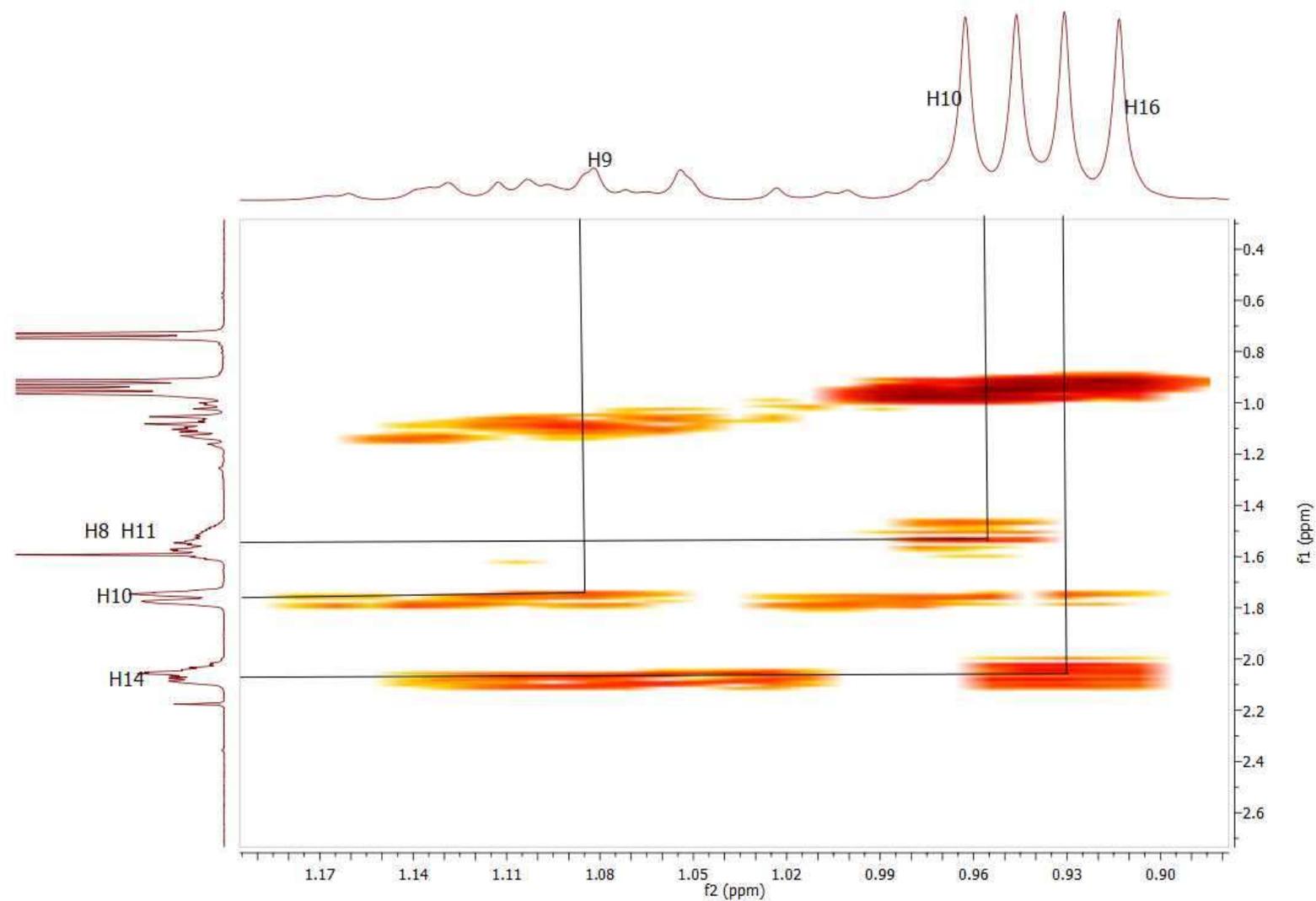


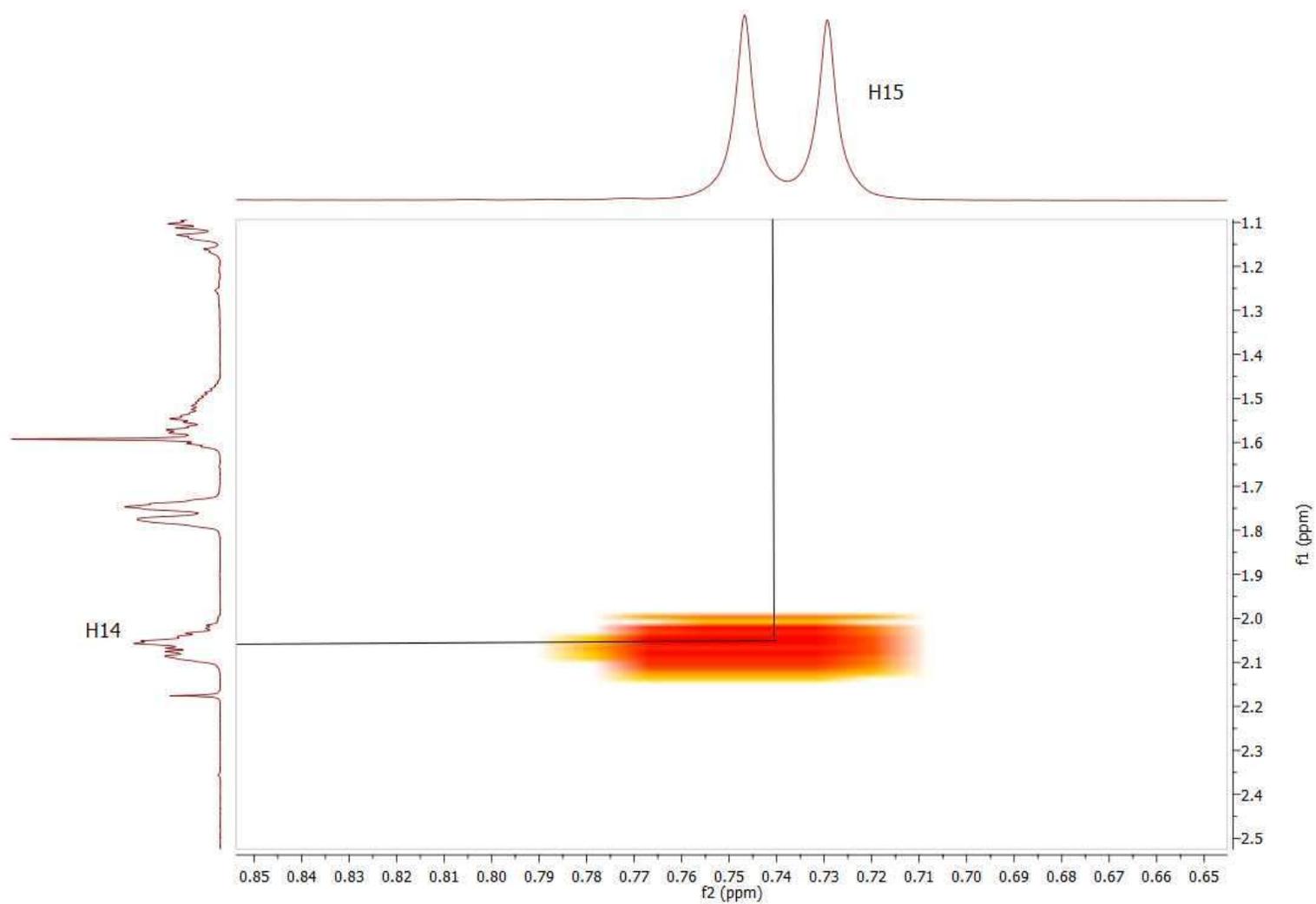
Parameter	Value
1 Data File Name	C:/ Users/ Cleusa Bibiano/ Documents/ Cyntia/ RMN-UV-Vis/ CFN13/ 3/ pdata/ 1/ 1r
2 Title	1A838_CFN13
3 Comment	ORIENTADOR KLEBER GRUPO SINTESE dept135_1k CDCl3 C:\NMRData kleber
4 Origin	Bruker BioSpin GmbH
5 Owner	nmrsu
6 Site	
7 Spectrometer	spect
8 Author	
9 Solvent	CDCl3
10 Temperature	299.8
11 Pulse Sequence	deptsp135
12 Number of Scans	1024
13 Receiver Gain	1150
14 Relaxation Delay	0.5000
15 Pulse Width	8.7500
16 Acquisition Time	0.8127
17 Acquisition Date	2011-09-23T14:10:00
18 Modification Date	2011-09-23T16:05:00
19 Spectrometer Frequency	100.62
20 Spectral Width	20161.3
21 Lowest Frequency	-2032.2
22 Nucleus	13C
23 Acquired Size	16384
24 Spectral Size	32768

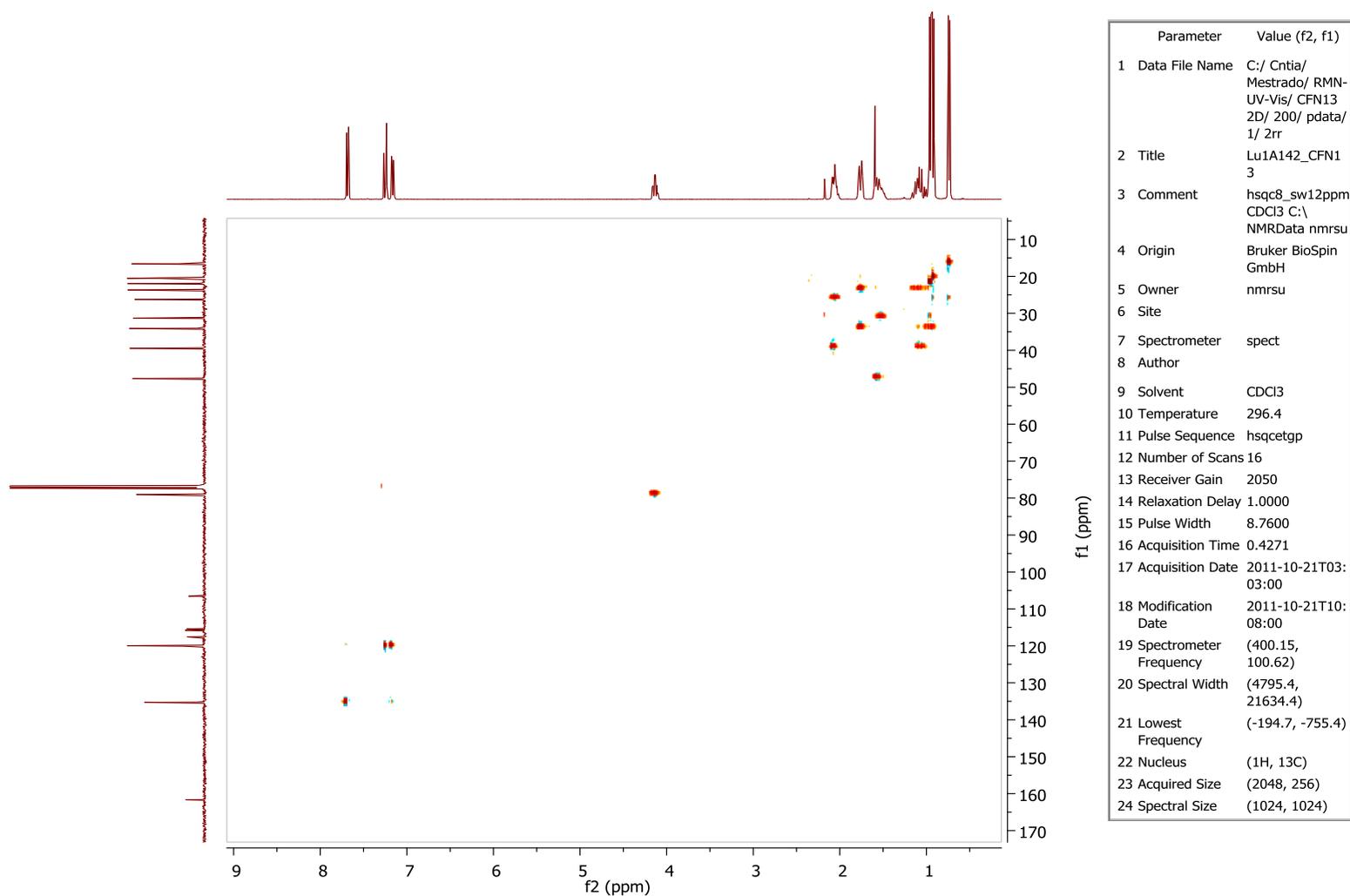
FIGURA 38: Espectro de ¹³C (DEPT-135) do composto 6.

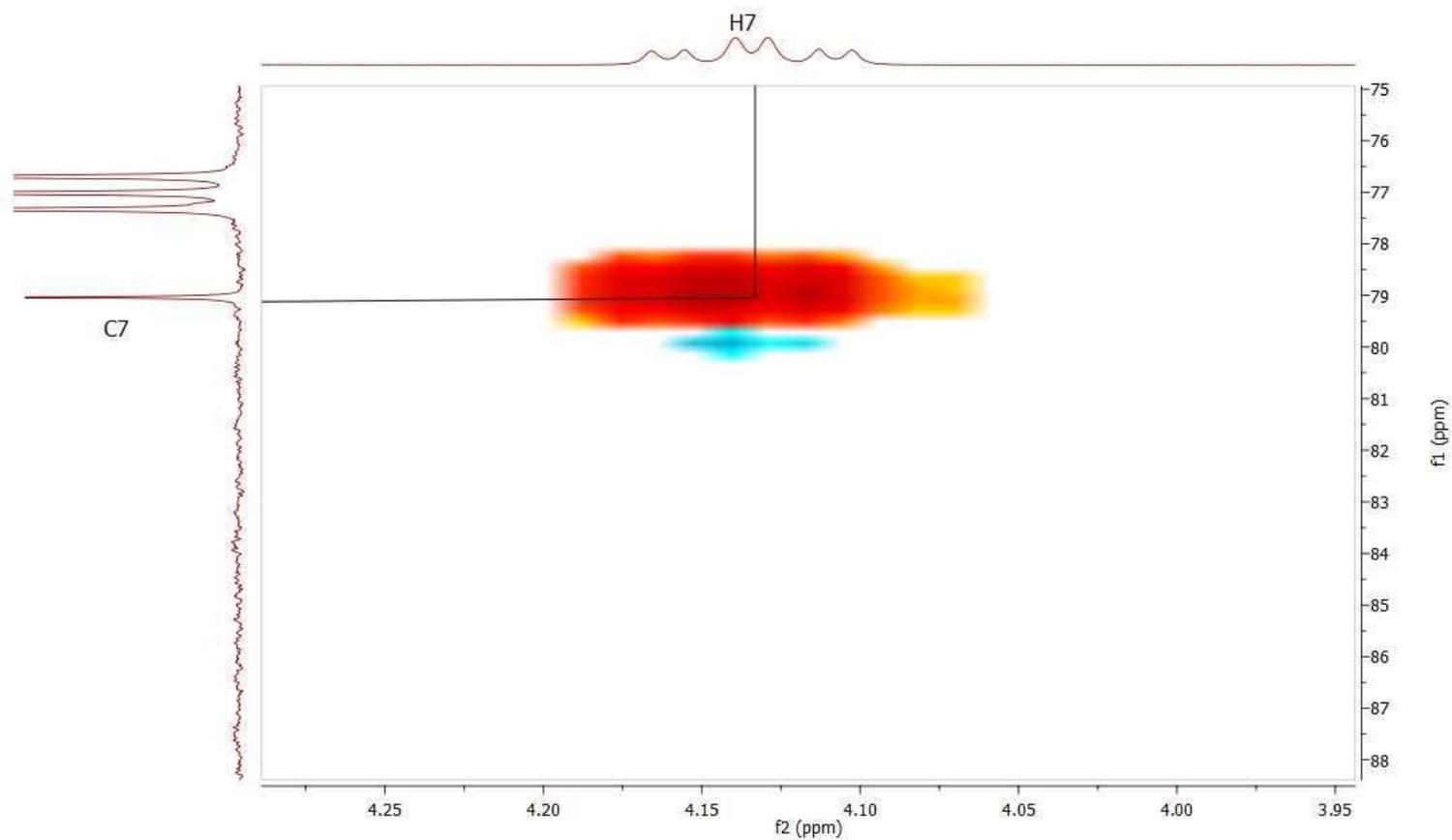
FIGURA 39: Espectro de COSY do composto **6** em CDCl₃.

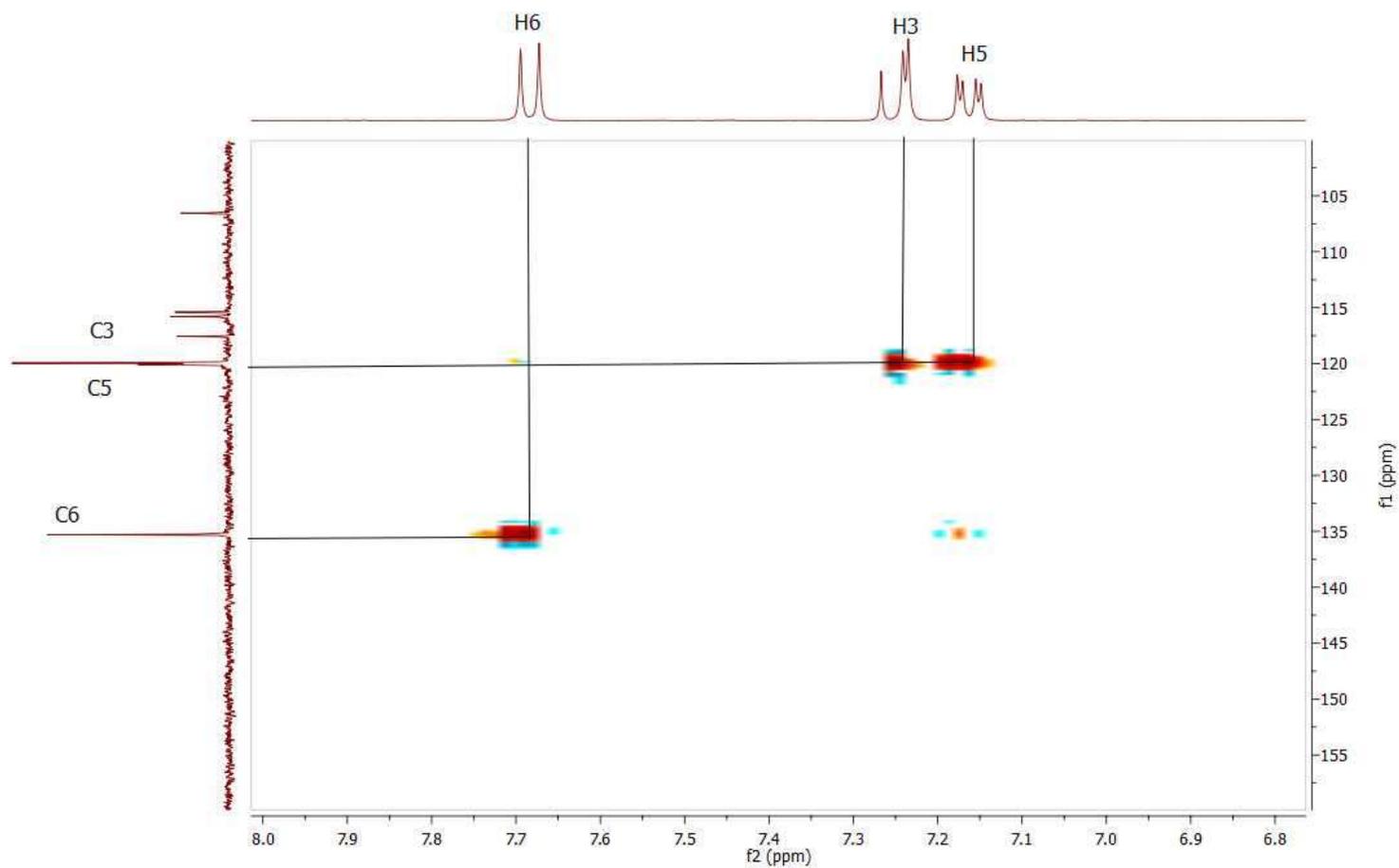
FIGURA 40: Espectro de COSY do composto **6** em CDCl₃-expansão 1.

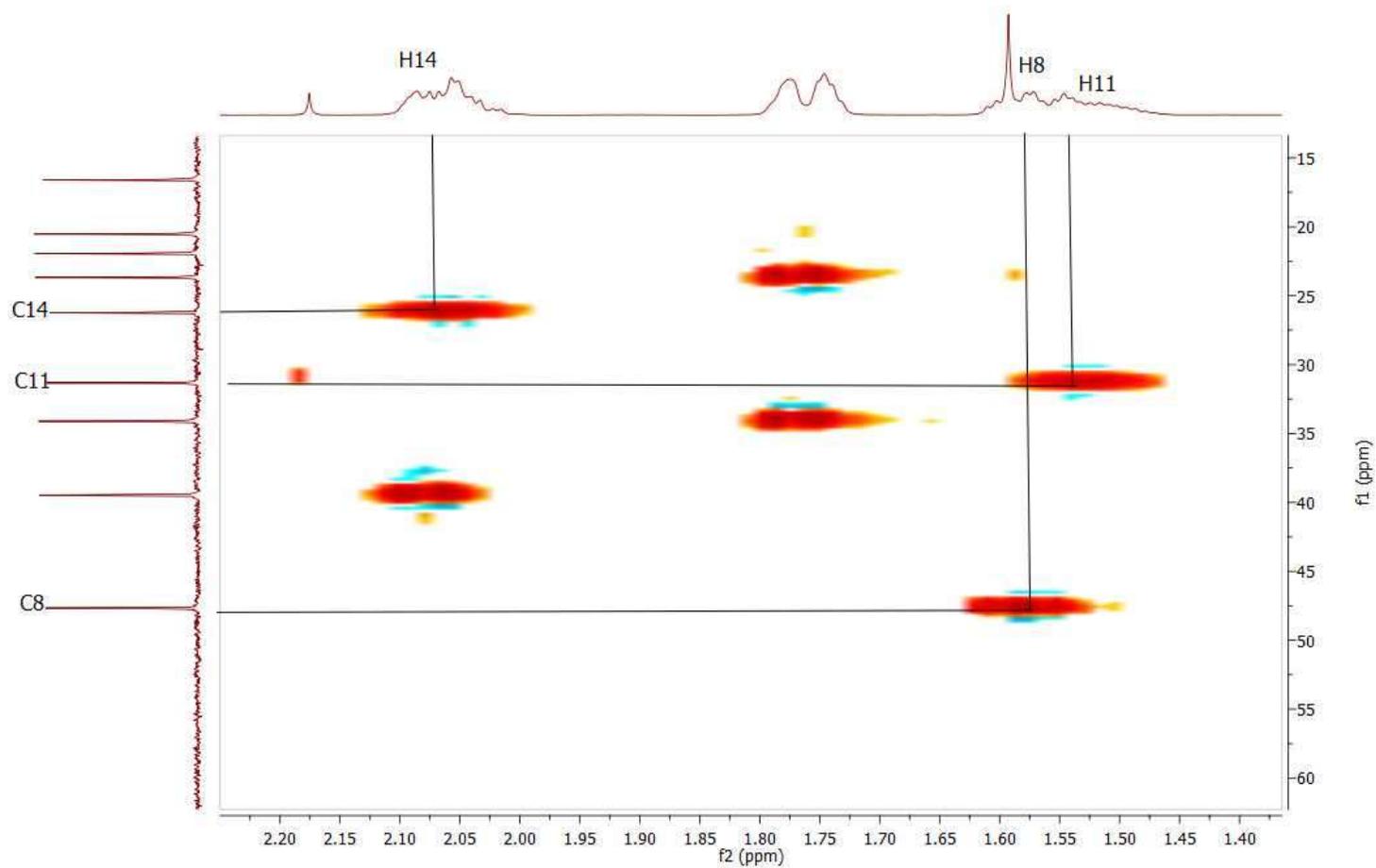
FIGURA 41: Espectro de COSY do composto **6** em CDCl₃- expansão 2.

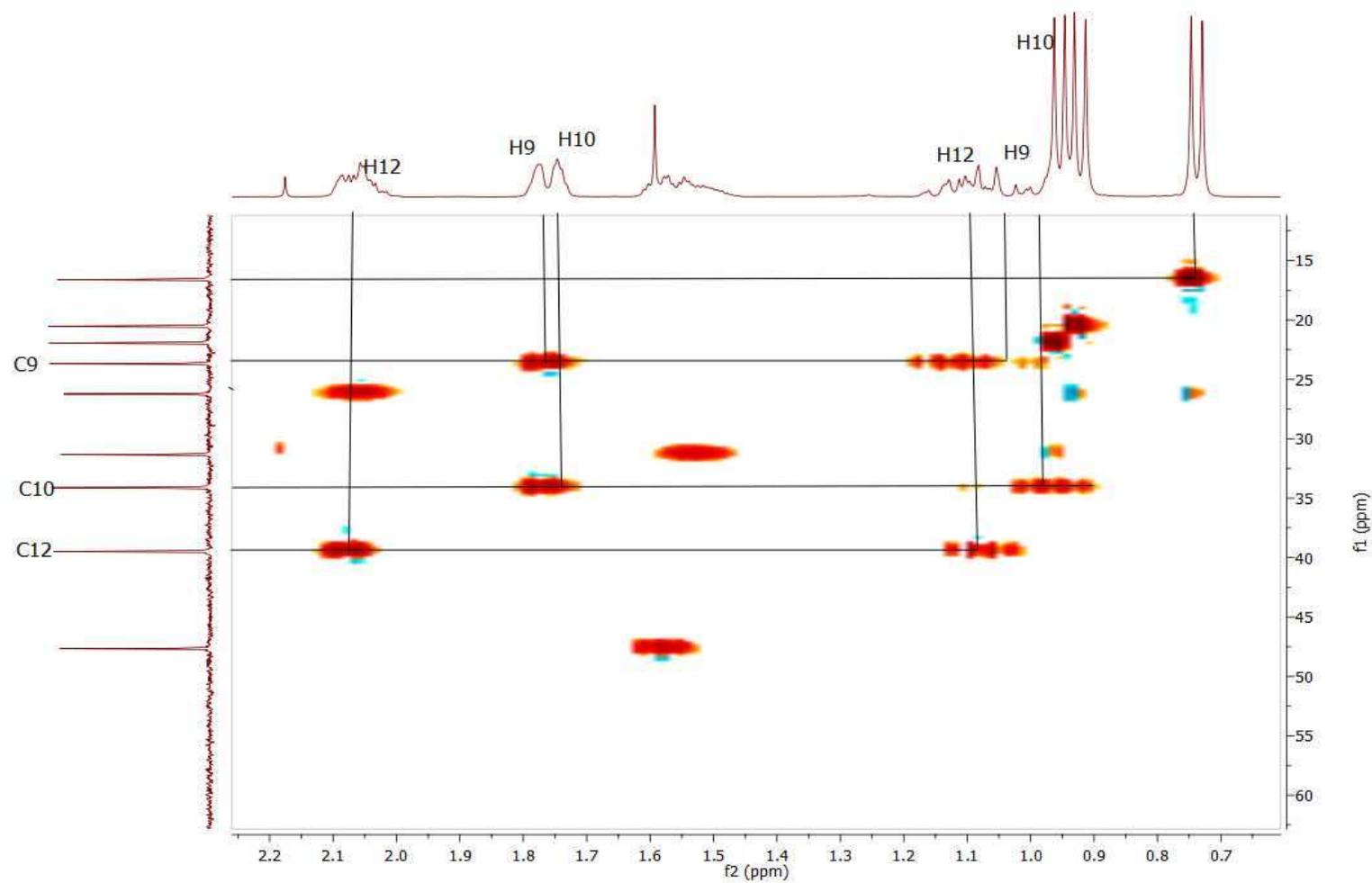
FIGURA 42: Espectro de COSY do composto **6** em CDCl₃- expansão 3.

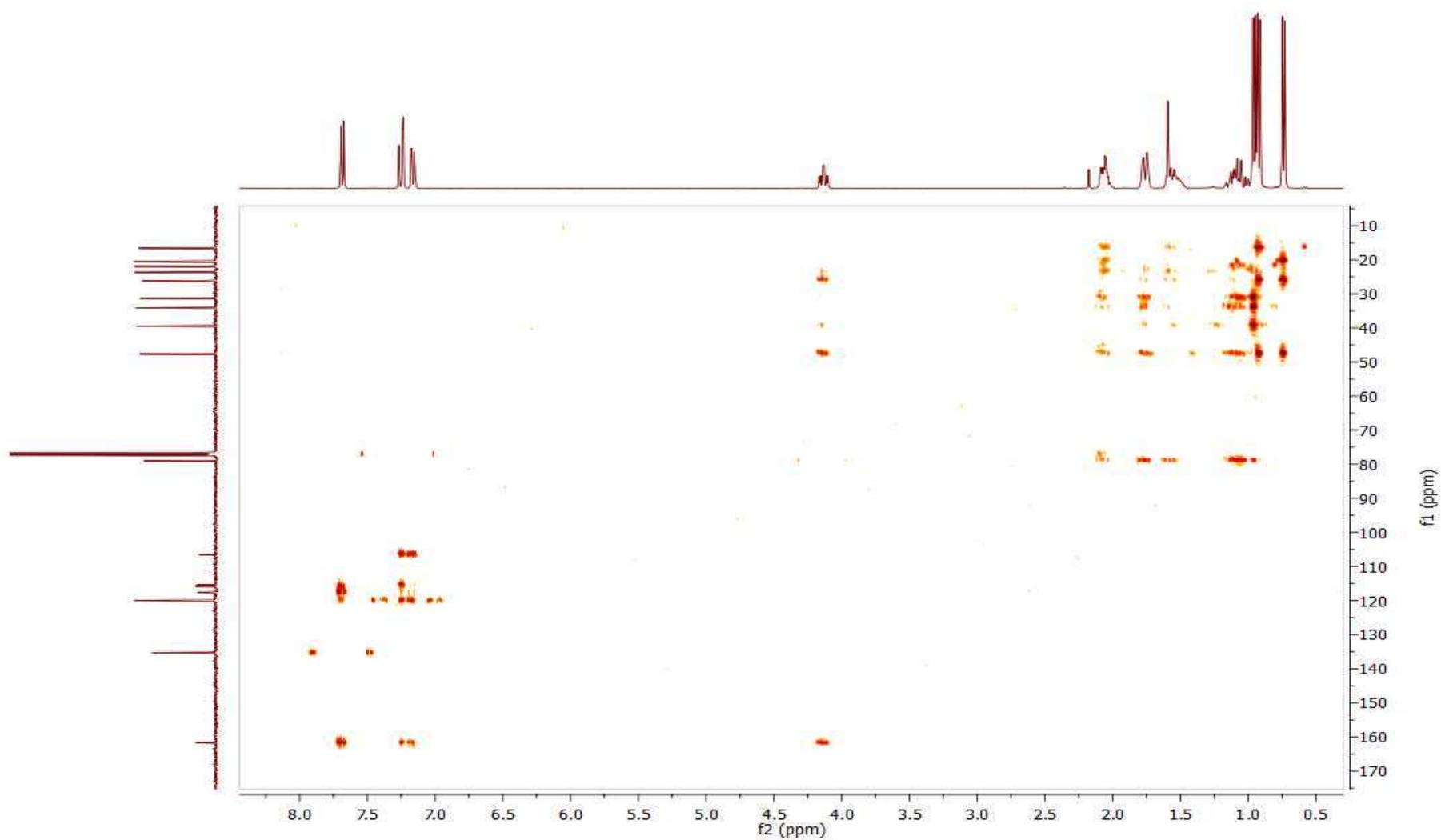
FIGURA 43: Espectro de HSQC do composto **6** em CDCl₃.

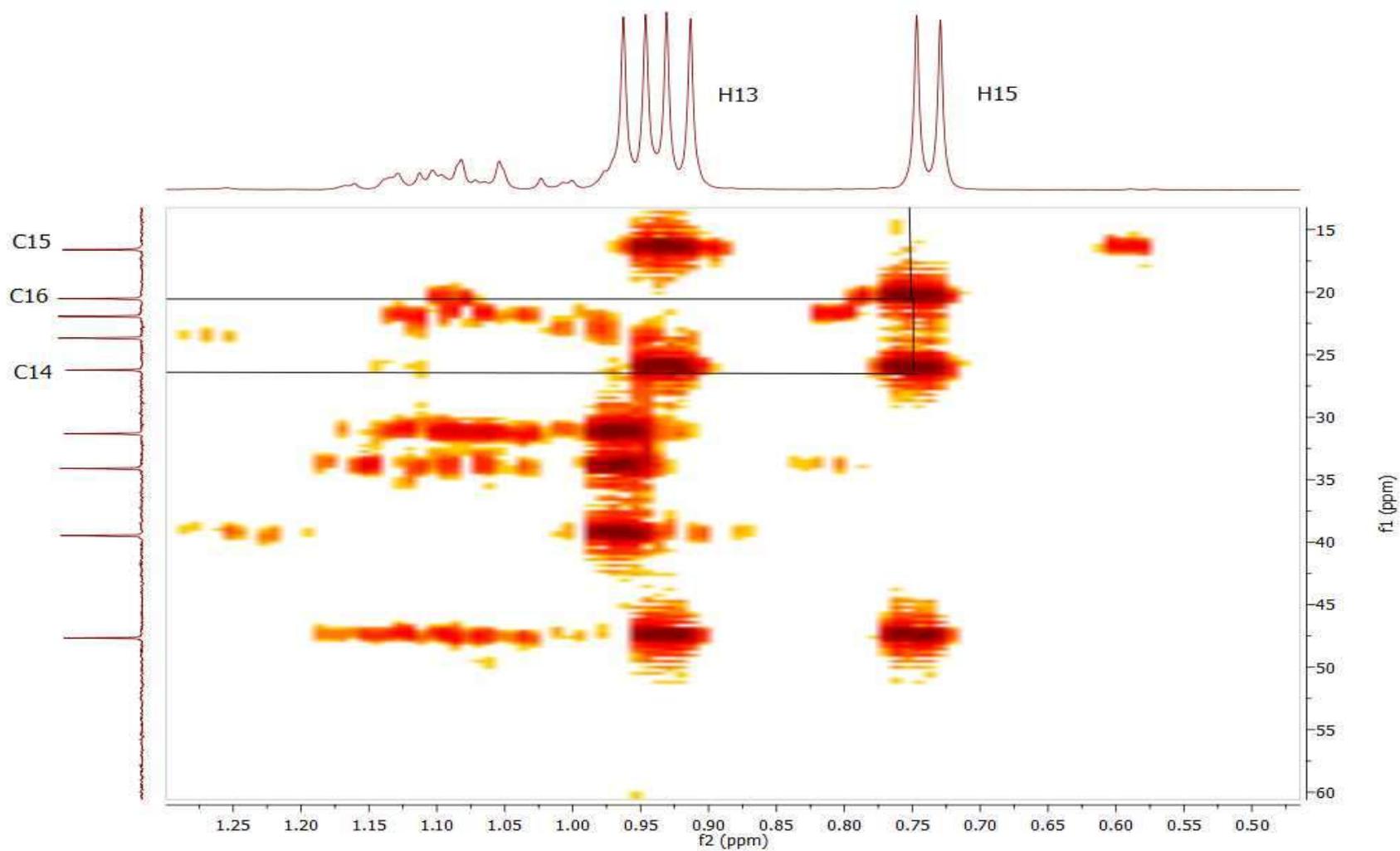
FIGURA 44: Espectro de HSQC do composto **6** em CDCl₃ - expansão 1.

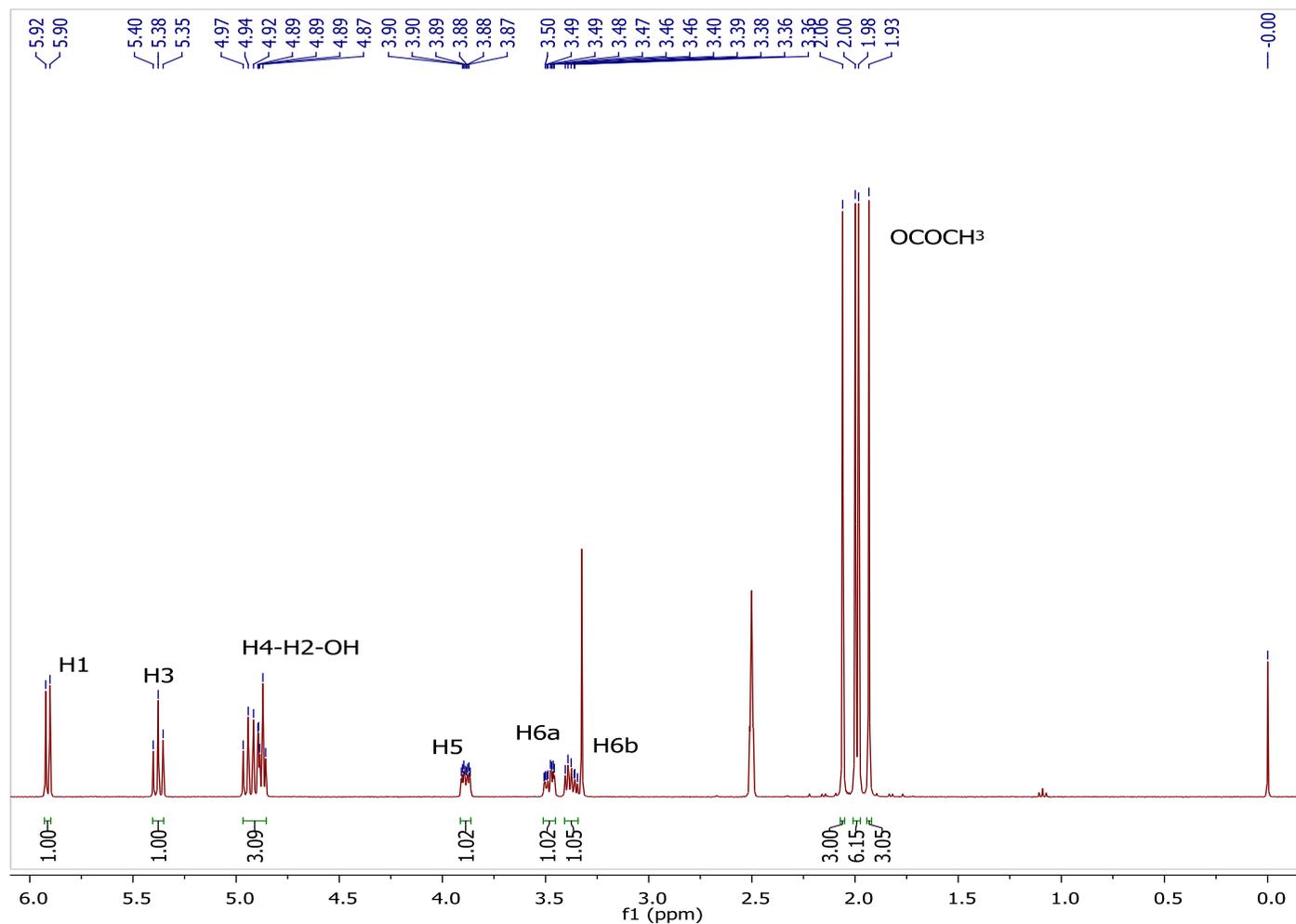
FIGURA 45: Espectro de HSQC do composto **6** em CDCl_3 - expansão 2.

FIGURA 46: Espectro de HSQC do composto **6** em CDCl_3 - expansão 3.

FIGURA 47: Espectro de HSQC do composto **6** em CDCl_3 - expansão 4.

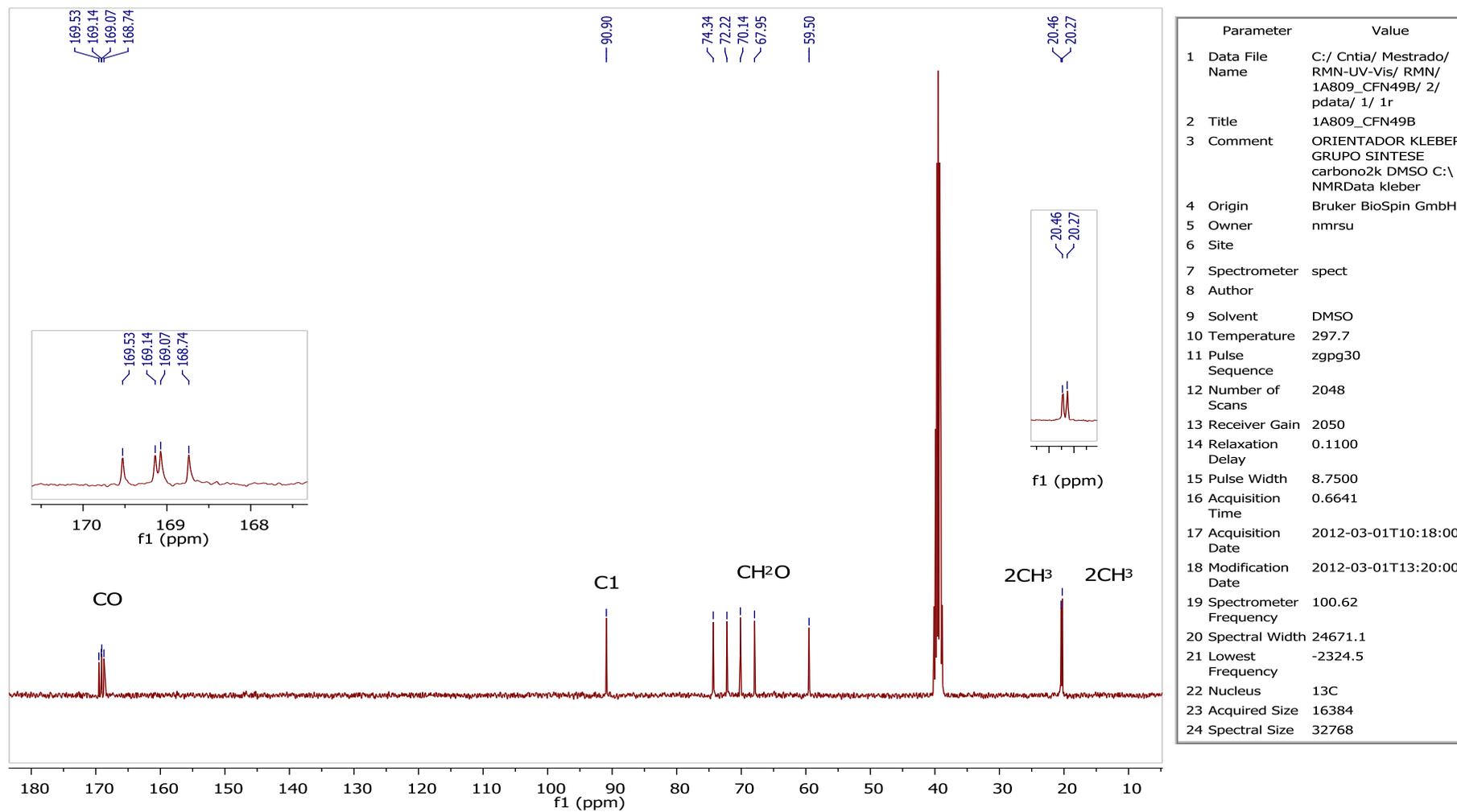
FIGURA 48: Espectro de *g*-HMBC do composto **6** em CDCl₃.

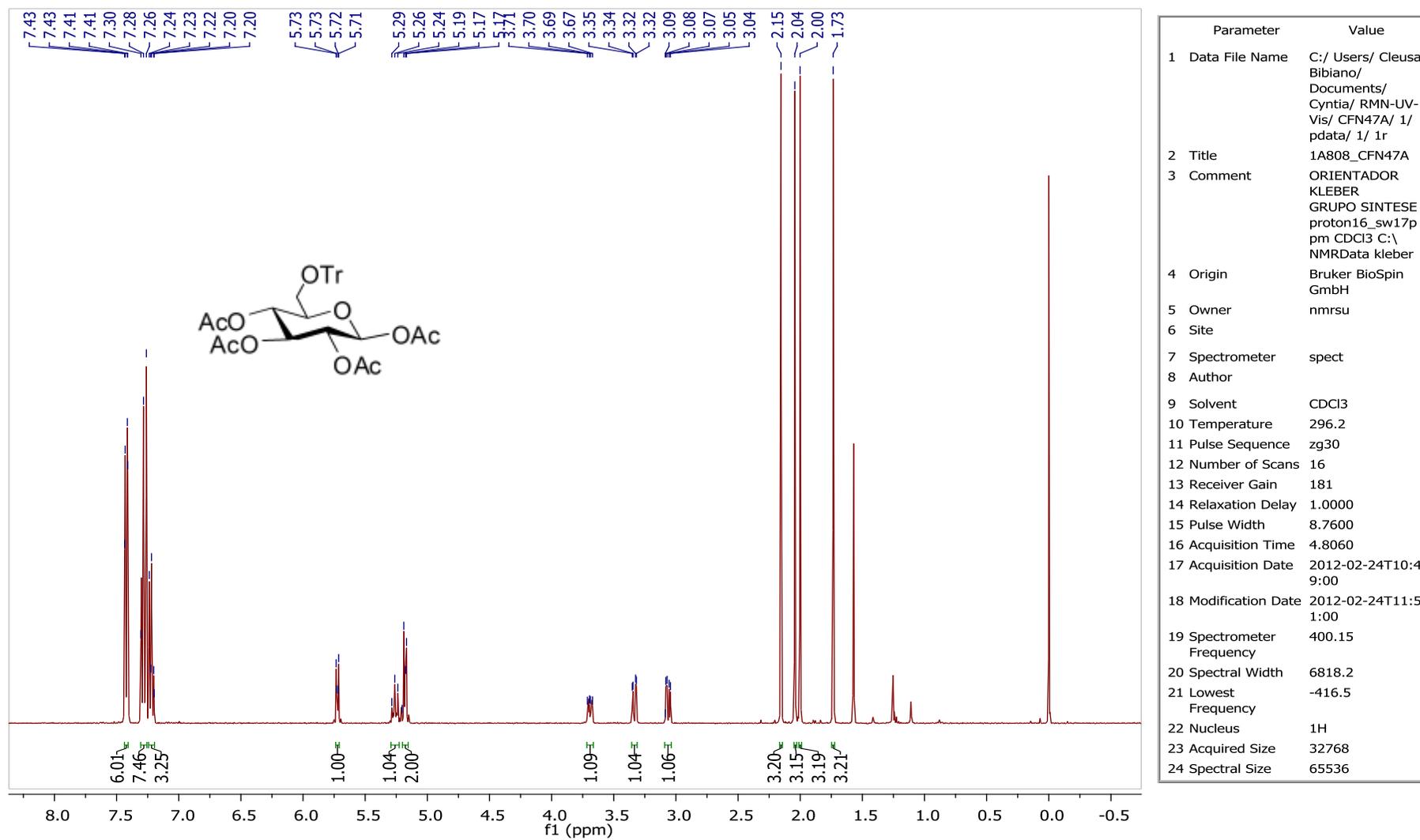
FIGURA 49: Espectro de g -HMBC do composto **6** em CDCl_3 - expansão 1.



Parameter	Value
1 Data File Name	C:/ Users/ Cleusa Bibiano/ Documents/ Cytia1/ 1A809_CFN49B/ 1/ pdata/ 1/ 1r
2 Title	1A809_CFN49B
3 Comment	ORIENTADOR KLEBER GRUPO SINTESE proton16_sw17ppm DMSO C:\NMRData kleber
4 Origin	Bruker BioSpin GmbH
5 Owner	nmrsu
6 Site	
7 Spectrometer	spect
8 Author	
9 Solvent	DMSO
10 Temperature	296.4
11 Pulse Sequence	zg30
12 Number of Scans	16
13 Receiver Gain	114
14 Relaxation Delay	1.0000
15 Pulse Width	8.7600
16 Acquisition Time	4.8060
17 Acquisition Date	2012-02-29T09:58:00
18 Modification Date	2012-02-29T13:01:00
19 Spectrometer Frequency	400.15
20 Spectral Width	6818.2
21 Lowest Frequency	-409.4
22 Nucleus	1H
23 Acquired Size	32768
24 Spectral Size	65536

FIGURA 50: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO do composto **8**.

FIGURA 51: Espectro de RMN de ¹³C em CDCl₃ do composto **8**.

FIGURA 52: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO do composto **92**.

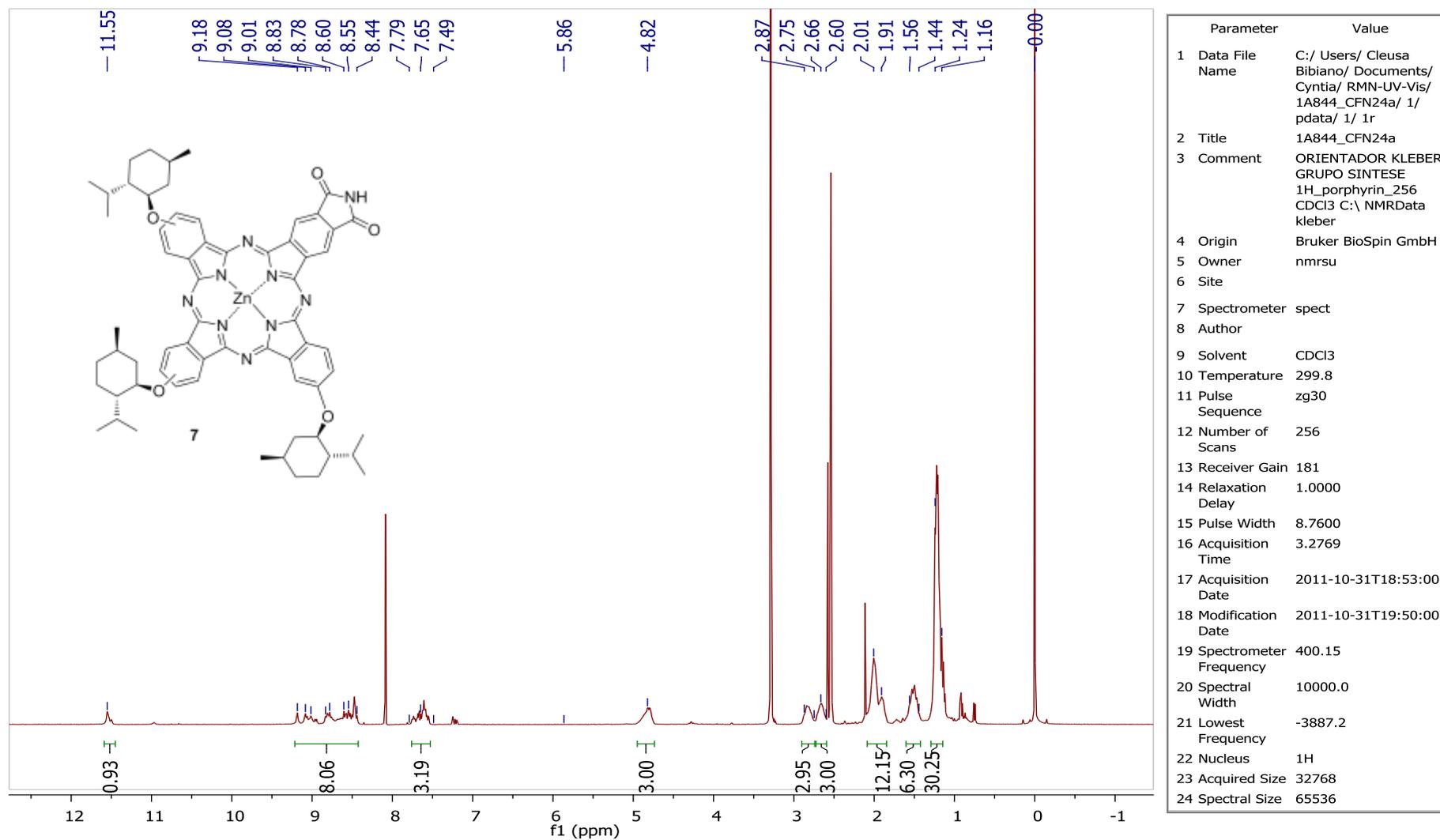


FIGURA 53: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO: CDCl_3 (1:1) do composto **7**.

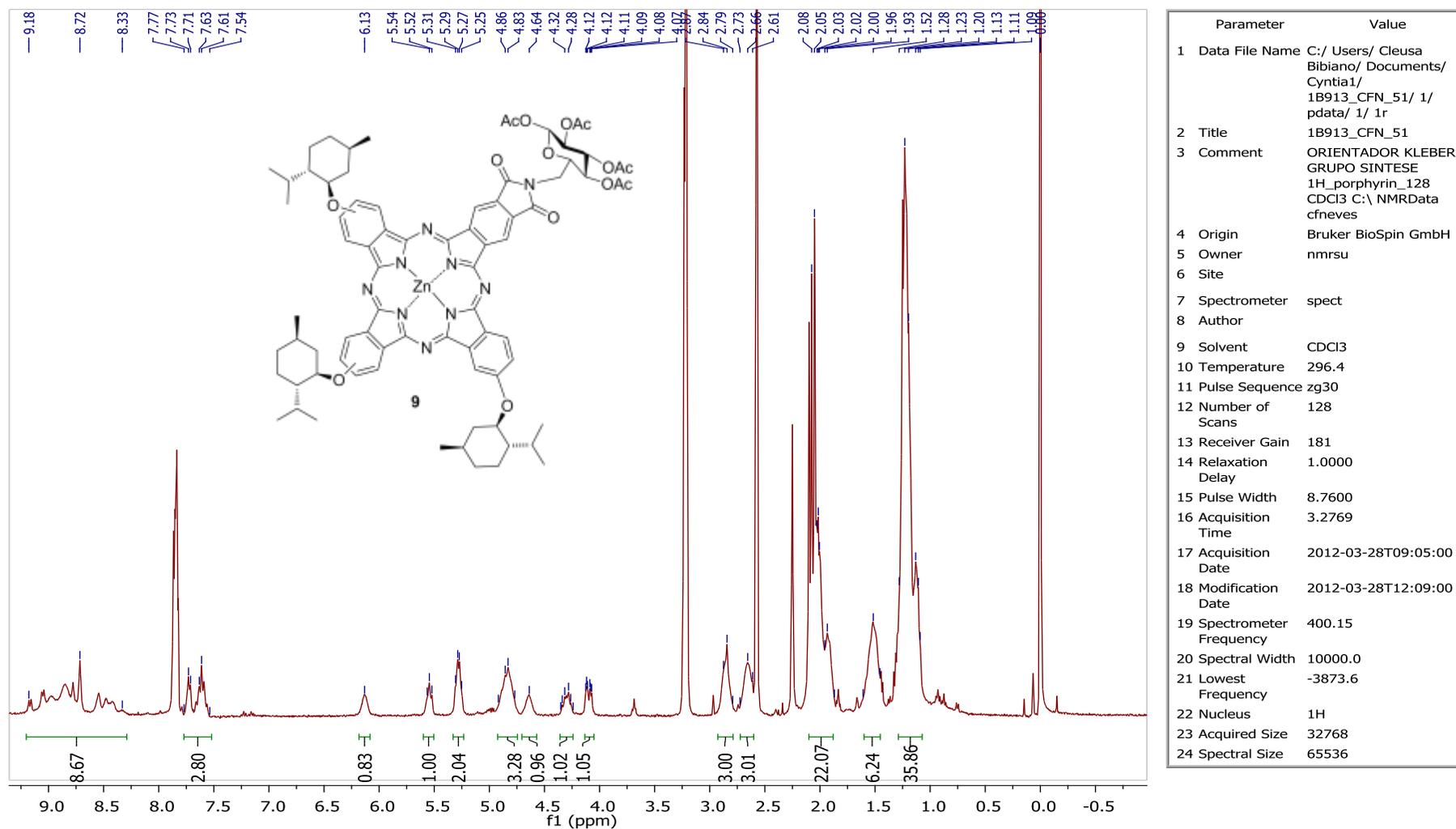


FIGURA 54: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO: CDCl_3 (1:1) do composto **9**.

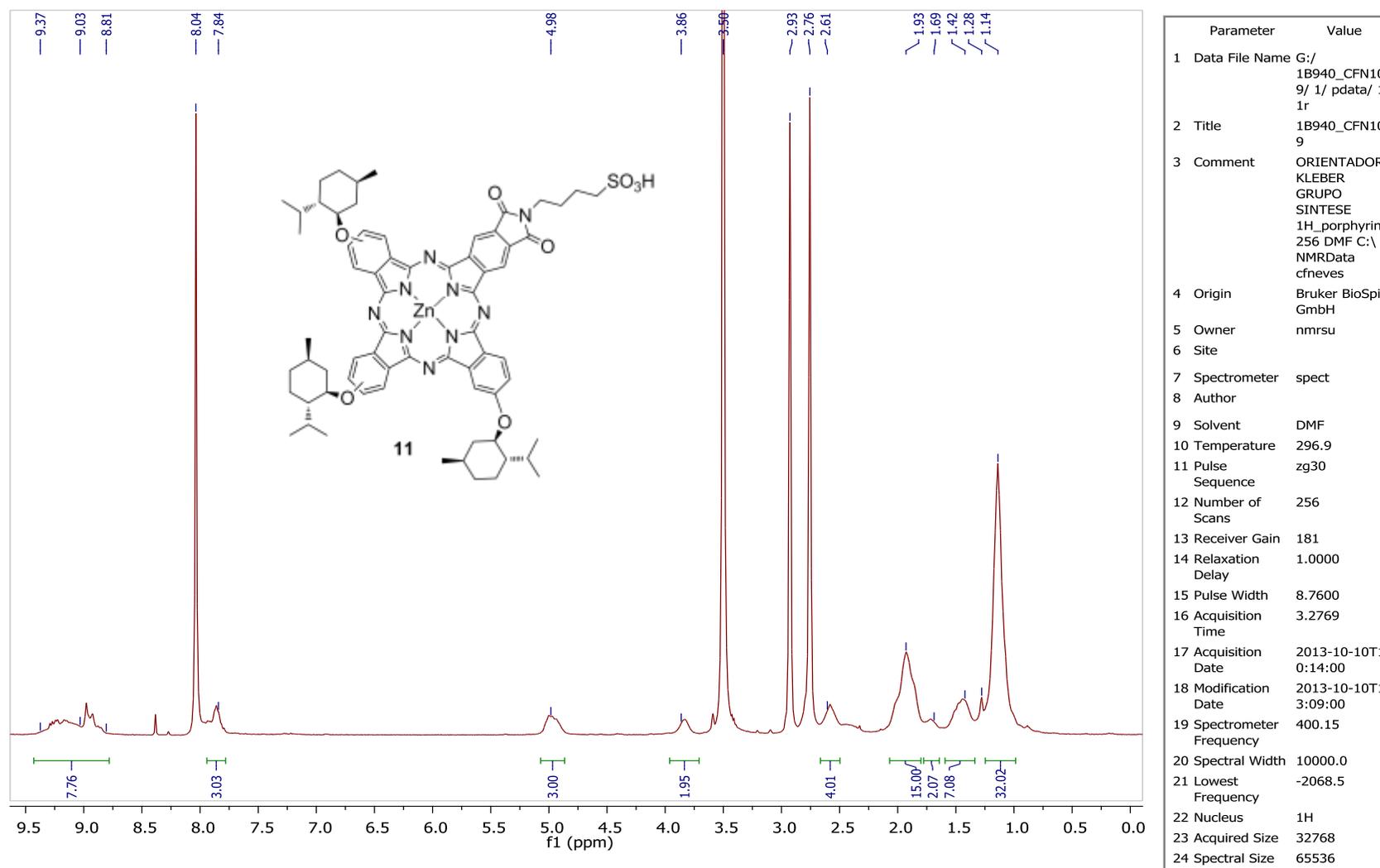


FIGURA 55: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) em DMF-d₇ do composto **11**.

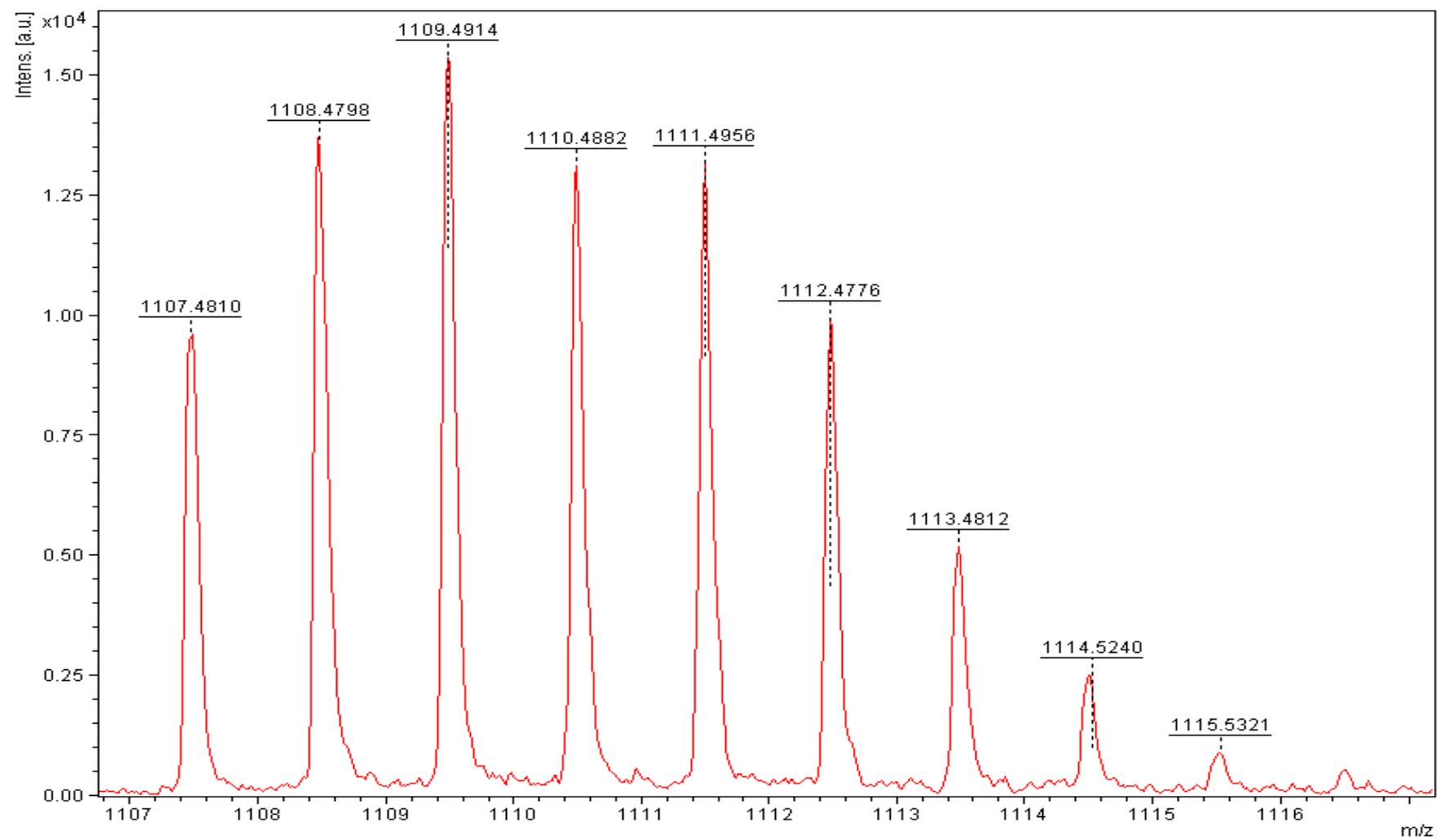


FIGURA 56: Análise MALDI TOF de 7.

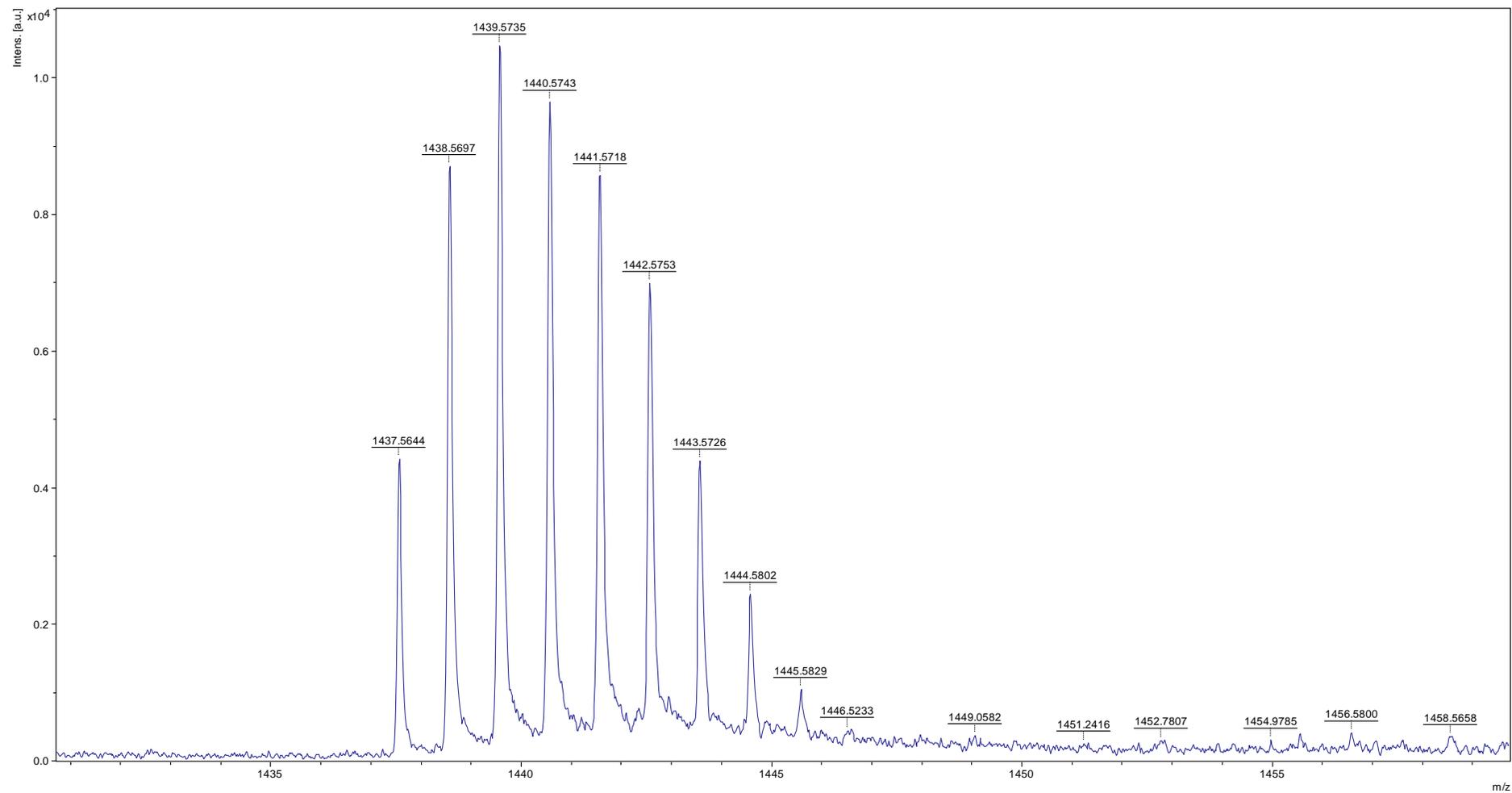


FIGURA 57: Análise MALDI TOF de 7.

Referências Bibliográficas

- ¹ 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.
- ² LOPEZ, M.; TRAJKOVIC, J.; BORNAGHI, L. F.; INNOCENTI, A.; VULLO, D.; SUPURAN, C.T.; POULSEN, S.-A. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Carbohydrate-Based Sulfamates as Carbonic Anhydrase Inhibitors". *J. Med. Chem.*, **54**, 1481, 2011.
- ³ a) MITSUNOBU, O.; WADA, M.; SANO, T. "Stereospecific and stereoselective reactions. I. Preparation of amines from alcohols". *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 679, 1972. b) KOKETSU, M.; KUBERAN, B.; LINHARDT, R. "Stereoselective Synthesis of the α -Glycoside of a KDO "C"-Disaccharide". *J. Org. Lett.*, **2**, 3361, 2000.
- ⁴ JIANG, J.; WANG, W.; SANE, D. C.; WANG, B. "Synthesis of RGD Analogs as Potential Vectors for Targeted Drug Delivery". *Bioorg Chem.*, **29**, 357, 2001.
- ⁵ DUMOULINA, F.; DURMUS, M.; AHSENA, V.; NYOKONG, T. "Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs". *Coord. Chem.Rev.*, **254**, 2792, 2010.
- ⁶ a) LINSTED, 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.
- ⁷ 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.

⁸ **a)** KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. *The Porphyrin Handbook – Synthetic Methodology*, Word Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., III, 2-6, 2010. **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-butiles: 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.

⁹ LUKYANETS, E. A.; NEMYKIN, V N. “The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs”. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **14**, 1–40, 2010.

¹⁰ **a)** DINI D., HANACK M. em *The Porphyrin Handbook*; KADISH, K. M., SMITH, K. M., GUILARD, R., Eds; Academic Press: Nova Iorque, XVII, 107, 2003. **b)** M. Brewis, CLARKSON, G. J., GODDARD, V., HELLIWELL, M.; HOLDER, A. M., MCKEOWN, N. B. “Silicon Phthalocyanines with Axial Dendritic Substituents”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37, 1092, 1998. **c)** HANACK, M.; HECKMANN, H. “Soluble Chloro- and Aryl(phthalocyaninato)indium(III) Complexes: Synthesis and Characterization”. *Eur. J.Inorg., Chem.*, 367, 1998. **d)** YANG, G. Y., HANACK, M., LEE, Y. W., CHEN, Y., LEE, M. K. Y., DINI, D. “Synthesis and Nonlinear Optical Properties of Fluorine-Containing Naphthalocyanines”. *Chem. Eur. J.*, **9**, 2758, 2003. **e)** RIO, Y., RODRÍGUEZ-MORGADE, M. S., TORRES T. “Modulating the electronic properties of porphyrinoids: a voyage from the violet to the infrared regions of the electromagnetic spectrum”. *Org. Biomol. Chem*, **6**, 1877, 2008.

¹¹ **a)** RODRÍGUEZ–MORGADE, M. S., DE LA TORRE, G., TORRES T. *The Porphyrin Handbook – Phthalocyanines: Synthesis*, Ed. KADISH, K. M., SMITH, K. M., GUILARD, R., *Academic Press*, XV, 2003. **b)** KADISH, K. M., SMITH, K. M., GUILARD, R. *The Porphyrin Handbook – Phthalocyanines: Spectroscopic and Electrochemical Characterization*, *Academic Press*, XVI, 102–106, 2003. **c)** KADISH, K. M., SMITH, K. M., GUILARD, R., *The Porphyrin Handbook – Applications of Phthalocyanines* *Academic Press*, XIX, 2003.

¹² SHARMAN, W. M., VAN LIER, J. E. em *The Porphyrin Handbook*; KADISH, K. M., SMITH, K. M., GUILARD, R., Eds; Academic Press: Nova Iorque, XV, Cap. 97, 2003.

¹³ RAGER, C.; SCHMIS, G.; HANACK, M. “Influence of Substituents, Reaction Conditions and Central Metals on the Isomer Distributions of 1(4)-Tetrasubstituted Phthalocyanines”. *Chem Eur. J.*, **5**, 280-288, 1999.

- ¹⁴ **a)** KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. "Physiochemical Characterization", The Porphyrin Handbook – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., VII – Cap. 34, 20, 2010. **b)** 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. **c)** GOUTERMAN, M.; HOUTEN, D. & LIEBERMAN, E. "Porphyrins XXXV. Excitation coupling in oxoscandium dimers" Chem. Phys. **25**, 139-153, 1977. **d)** 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ LIU, W., JENSEN, T. J. FRONCZEK, F. R., HAMMER, R. P., SMITH, K. M., GRAÇA, M.; VICENTE, H. "Synthesis and Cellular Studies of Nonaggregated Water-Soluble Phthalocyanines". J. Med. Chem, **48**, 1033-1041, 2005.
- ¹⁷ VOLKOV, K. A., NEGRIMOVSKII, V. M., AVRAMENKO, G. V., and LUK'YANETS, E. A. "Phthalocyanines and Related Compounds: XLVIII.1 Stepwise Nucleophilic Substitution in Tetrachlorophthalonitrile: Synthesis of Polysubstituted Phthalonitriles". Russian Journal of General Chemistry, **78**, 9, 1794–1801, 2008.
- ¹⁸ DUMOULIN, F.; ZORLU, Y.; AYHAN, M. M.; HIREL, C.; ISCI, U.; AHSEN, V. J. "A first ABAC phthalocyanine". Porphyrins Phthalocyanines, **13**, 161–165, 2009
- ¹⁹ **a)** DE LA TORRE, G.; CLAESSENS, C. G.; TORRES, T. "Eur. J. Org. Chem., 2821-2830, 2000. **b)** CLAESSENS, C. G.; GONZ_ALEZ-RODRÍGUEZ, D.; TORRES, T. "Subphthalocyanines: Singular Nonplanar Aromatic Compounds Synthesis, Reactivity, and Physical Properties". Chem. Rev., 102, 835-853, 2002.
- ²⁰ MATLABA, P., NYOKONG, T. "Synthesis, electrochemical and photochemical properties of unsymmetrically substituted zinc phthalocyanine complexes". Polyhedron, **21**, 2463 – 2472, 2002.
- ²¹ TEMPESTI, T. C.; DURANTINI, E. N. Synthesis of A₃B-phthalocyanine derivatives bearing N-heterocycles as potential cationic photodynamic agents. Online: 11th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (November 2007) ECSOC-11, 2007.
- ²² **a)** LEZNOFF, C. C., SVIRSKAYA, P. I., KHOUW, B., CERNY, R. L., SEYMOUR, P., LEVER, A. B. P. "Syntheses of Monometalated and Unsymmetrically Substituted Binuclear Phthalocyanines and a Pentanuclear Phthalocyanine by Solution and Polymer Support Methods". J. Org. Chem., **56**,

- 82, 1991. **b)** LEZNOFF, C.C, HALL, T. W. "The synthesis of a soluble, unsymmetrical phthalocyanine on a polymer support". *Tetrahedron Letters*, **23**, 3023-3026, 1982.
- ²³ **a)** MARQUARDT, M., EIFLER-LIMA V. L. "A síntese orgânica em fase sólida e seus suportes poliméricos mais empregados". *Química Nova*, **24**, 6, 2001.**b)** 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.
- ²⁴ **a)** DE LA TORRE, G., CLAESSENS, C. G., TORRES, T. "Phthalocyanines: The Need for Selective Synthetic Approaches". *Eur. J. Org. Chem.*, 2821, 2000. **b)** TORRES, T. "Perspectives in the selective synthesis of phthalocyanines and related compounds". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **4**, 325, 2000. **c)** RODRÍGUEZ-MORGAGE, M. S., DE LA TORRE, G., TORRES, T. em *The Porphyrin Handbook*; K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, Eds; Academic Press: Nova Iorque. XV, 99, 2003.
- ²⁵ FREYER, W., MUELLER, S., TEUCHNER, K. "Photophysical properties of benzoannulated metal-free phthalocyanines". *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **163**, 231–240, 2004.
- ²⁶ PELISSON, M. M. M., TOMÉ, F. M., BELTRAME, M. Jr., SIMIONI, A. R., TEDESCO, A. C. "Synthesis and photochemical properties of a tribenzonaphtho- condensed porphyrinatozinc complex". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **7**, 630-636, 2003.
- ²⁷ DUAN, W., LO, P., DUAN, L., FONG, W., DENNIS K. P. N. "Preparation and in vitro photodynamic activity of amphiphilic zinc(II) phthalocyanines substituted with 2-(dimethylamino)ethylthio moieties and their N-alkylated derivatives". *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 2672–2677, 2010.
- ²⁸ LIU, J., LO, P., W. FONG, DENNIS, K. P. N. "Effects of the number and position of the substituents on the *in vitro* photodynamic activities of glucosylated zinc(II) phthalocyanines". *Org. Biomol. Chem*, **7**, 1583–1591, 2009.
- ²⁹ **a)** DRAGER, A. S. & O'BRIEN, D. F. "Novel synthesis of liquid crystalline phthalocyanines" *J. Org. Chem.* **65**, 2257-2260, 2000.**b)** 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.**c)** 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 **p-p** stacks as a hole-transporting layer on an ITO electrode" *J. Mater. Chem.* **22**, 23492- 23496, 2012.**d)** 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.**e)** 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. **f)** 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.

³⁰ **a)** 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.

³¹ IBANEZ, F. S., MAIONCHI, F., HIOKA, N. “Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos”. Quim. Nova, **25**, 5, 801-807, 2002.

³² **a)** MACHADO, A. E. H. “Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. Quim. Nova, **23**, 2, 237-243, 2000. **b)** PERUSSI, J. R. “Inativação fotodinâmica de microrganismos”. Química Nova, **30**, 4, 988-994, 2007.

³³ **a)** GORMAN, A.; KILLORAN, J.; O'SHEA, C.; KENNA, T.; GALLAGHER, W. M.; O'SHEA, D. F.; “In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy”. Journal of the American Chemical Society, **126**, 10619-10631, 2004.; **b)** OLEINICK, N. L.; MORRIS, R. L.; BELICHENKO, T.; “The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how”. Photochemical & Photobiological Sciences, **1**, 1-21, 2002. **c)** VAN NOSTRUM, C. F.; “Polymeric micelles to deliver photosensitizers for photodynamic Therapy”. Advances in drug Delivery for Cancer Therapy, **56**, 9-16, 2004.

³⁴ CHATTERJEE, D. K.; FONG, L. S.; ZHANG, Y.; “Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm”. Advanced Drug Delivery Reviews, **60**, 1627-1637, 2008.

³⁵ **a)** BONNETT, R., MARTÍNEZ, G. “Photobleaching of sensitizers used in photodynamic therapy”. Tetrahedron, **57**, 9513-9547, 2001; **b)** PELEGRINO, A. C.; SIMIONI, A. R.; ASSIS, M. D.; TEDESCO, A. C.; “Photophysical properties of crowned porphyrins”. Photochemistry and Photobiology, **81**, 771-776, 2005.

³⁶ **a)** ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H.; ABRAHAMSE, H. “Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT”. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, **96**, 1-8, 2009. **b)** STERNBERG, E. D.; DOLPHIN, D.; “Porphyrin-based Photosensitizers for Use in Photodynamic Therapy”. Tetrahedron, **54**, 4151-4202, 1998.

- ³⁷ DOUGHERTY, T. J.; MACDONALD, I. J.; "Basic principle of photodynamic therapy". *Journal of Porphyrin and Phthalocyanines*, **5**, 105-129, 2001.
- ³⁸ DOLPHIN, D.; "1993 Syntex Award Lecture. Photomedicine and photodynamic therapy". *Can.J. Chem.*, **72**, 1005, 1994.
- ³⁹ a) STERNBERG, E. D.; DOLPHIN, D.; "Porphyrin-based Photosensitizers for Use in Photodynamic Therapy". *Tetrahedron*, **54**, 4151-4202, 1998. b) ROBERTSON, C. A.; EVANS, D. H.; ABRAHAMSE, H.; "Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT". *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **96**, 1-8, 2009.
- ⁴⁰ a) PASZKO, E.; EHRHARDT, C.; SENGE, M. O.; KELLEHER, D. P.; REYNOLDS, J. V.; "Nanodrug applications in photodynamic therapy". *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, **8**, 14-29, 2011. b) BONNET, R.; MARTINEZ, G.; "Photobleaching of sensitizer used in photodynamic therapy". *Tetrahedron Letters*, **57**, 9513-9547, 2001.
- ⁴¹ KE, M. S., XUE, L., FEYES, D. K., AZIZUDDIN, K., BARON, E. D., MCCORMICK, T. S., MUKHTAR, H., PANNEERSELVAM, A., SCHLUCHTER, M.-D., COOPER, K. D., OLEINICK, N. L., STEVENS, S. R. *Photochem. Photobiol.*, **84**, 407, 2008. b) 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. c) 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.
- ⁴² SCHULTZ, G., SZABADOS, A.; TARCZAY, G.; ZAUER, K. "Molecular Structure of 1,2,4,5-Tetracyanobenzene from Gas-Phase Electron Diffraction and Theoretical Calculations". *Structural Chemistry*, **10**, 2, 149, 1999.
- ⁴³ FRECCERO, M.; FASANI, E.; ALBINI, A. "Photochemical reaction of phthalimides and dicyanophthalimides with benzylic donors". *J. Org. Chem.*, **58**, 1740, 1993.
- ⁴⁴ LAWTON, E. A., MCRITCHIE, D. D. "Synthesis of Pyromellitonitrile and Related Compounds". *J. Org. Chem.*, **24**, 1, 26-28, 1959.
- ⁴⁵ LUKYANETS, E. A., NEMYKIN, V. N. "The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs". *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **14**, 1-40, 2010.
- ⁴⁶ DUMOULIN, F.; DURMUS, M.; AHSEN, V.; NYOKONG, T. "Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs". *Coord. Chem Rev.*, **254**, 2792, 2010.
- ⁴⁷ GOLICNIK, M., OLGUIN, L. F., FENG, G., BAXTER, N. J., WALTHO, J. P., WILLIAMS, N. H., HOLLFELDER, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 4, 1586, 2009.

- ⁴⁸ LOPEZ, M. , TRAJKOVIC, J., BORNAGHI, L. F., INNOCENTI, A., D. VULLO, SUPURAN, C. T., POULSEN,. “Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Carbohydrate-Based Sulfamates as Carbonic Anhydrase Inhibitors”. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 1481, 2011.
- ⁴⁹ MACK, J.; KOBAYASHI, N. “Low Symmetry Phthalocyanines and Their Analogues”. *Chem. Rev.*, **111**, 281, 2011.
- ⁵⁰ **a)** KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. “Physicochemical Characterization”, *The Porphyrin Handbook – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.*, VII – Cap. 34, 2010. **b)** 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. **c)** GOUTERMAN, M.; HOUTEN, D. & LIEBERMAN, E. “Porphyrins XXXV. Excitation coupling in \square -oxo-scandium dimers” *Chem. Phys.*, **25**, 139-153, 1977. **d)** 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.
- ⁵¹ ZHANG, X. & LI, X. “The photostability and fluorescence properties of diphenylisobenzofuran” *J. Lumin.*, **131**, 2263-2266, 2011.
- ⁵² **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.
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ 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.