



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FTALOCIANINAS DE SILICIO COMO INTERMEDIOS PARA LA OBTENCIÓN DE METALOFÁRMACOS.**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

**Autor:** Yolanda Marín Andreu

**Modalidad:** Experimental

**Tutor/es:** Luis Martín Gomis y Ángela Sastre Santos

## **AGRADECIMIENTOS**

Transmitir mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que me han ayudado y apoyado a lo largo de esta etapa.

A mi tutor, Luis Martín Gomis, por haber dedicado tantas horas a mi formación, por su esfuerzo, dedicación y por todo lo que me ha enseñado y aconsejado durante este proceso.

A mi tutora, Ángela Sastre Santos, por acogerme y darme la oportunidad de realizar este trabajo en su grupo de investigación en la división de Química Orgánica del Instituto de Bioingeniería y por haberme prestado su ayuda durante esta recta final hacia mi titulación.

A mi familia y amigos por acompañarme durante estos maravillosos cinco años. Sin vosotros no habría sido posible.



## LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN	ácido desoxirribonucleico
<sup>13</sup> C-RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
COSY	espectroscopía de correlación, del inglés <i>correlation spectroscopy</i>
d	doblete (en RMN)
dd	doblete de doblete (en RMN)
Diglyme	bis(2-metoxietil) éter
Ditranol	1-8-9-Trihidroxiantraceno
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DSSC	células solares sensibilizadas por colorante, del inglés <i>dye-sensitized solar cell</i>
ε	coeficiente de extinción molar
EM	espectrometría de masas
FePc	ftalocianina de hierro
HR	alta resolución, del inglés <i>high resolution</i>
<sup>1</sup> H-RMN	resonancia magnética nuclear de protón
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento (en RMN)
m	multiplete (en RMN)
MALDI	desorción/ionización láser asistida por matriz, del inglés <i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
MHz	megahercio
MOF	red metalorgánica, del inglés <i>Metal Organic Framework</i>
MPcs	metaloftalocianinas
NIR	infrarrojo cercano
ODCB	<i>orto</i> -diclorobenceno
OLED	diodos orgánicos emisores de luz, del inglés <i>organic light-emitting diode</i>
OTFT	transistores orgánicos de película delgada, del inglés <i>organic thin film transistor</i>

Pcs	ftalocianinas
PDT	terapia fotodinámica, del inglés <i>Photodynamic Therapy</i>
ppm	partes por millón
PS	fotosensibilizador
ROS	especies reactivas de oxígeno, del inglés <i>Reactive Oxygen Species</i>
s	singlete (en RMN)
S <sub>N</sub> 2	sustitución nucleofílica bimolecular
SiPcs	ftalocianinas de silicio
SiPcCl <sub>2</sub>	dicloroftalocianina de silicio
SiPc(OH) <sub>2</sub>	dihidroxitfalocianina de silicio
t	triplete (en RMN)
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TOF	tiempo de vuelo, del inglés <i>time of flight</i>
UV-vis	espectroscopia de ultravioleta visible
W	vatio, del inglés <i>watt</i>
λ <sub>max</sub>	longitud de onda máxima

## INDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	3
1.1	Propiedades de las ftalocianinas.....	4
1.2	Síntesis de las ftalocianinas .....	5
1.3	Aplicaciones de las ftalocianinas.....	7
1.3.1.	SiPcs en terapia fotodinámica (PDT).....	7
2.	ANTECEDENTES.....	10
4.	OBJETIVOS.....	12
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	14
5.1	Síntesis de 5- <i>terc</i> -butil-1,3-diminoisoindolina, 2.....	15
5.2	Síntesis de SiPcCl <sub>2</sub> , 3.....	17
5.3	Síntesis de 4-hidroxibenzoato de bencilo, 4.....	19
5.4	Síntesis de SiPc, 1.....	21
6.	CONCLUSIONES .....	26
7.	PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	27
7.1	Síntesis de 5- <i>terc</i> -butil-1,3-diminoisoindolina, 2.....	28
7.2	Síntesis de 4-Hidroxibenzoato de bencilo, 4.....	28
7.3	Síntesis de dicloro [2,9,16,23-tetra- <i>terc</i> -butil-29 <i>H</i> ,31 <i>H</i> -ftalocianinato (-2)-κ <i>N</i> 29, κ <i>N</i> 30, κ <i>N</i> 31, κ <i>N</i> 32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (SiPcCl <sub>2</sub> ) 3.....	29
7.4	Síntesis de Bis (4'-(benziloxi)carbonilfenoxil) [2,9,16,23-tetra- <i>terc</i> -butil-29 <i>H</i> ,31 <i>H</i> -ftalocianinato (-2)-κ <i>N</i> 29, κ <i>N</i> 30, κ <i>N</i> 31, κ <i>N</i> 32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros). SiPc 1.....	30
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	31

## **RESUMEN**

En las últimas décadas, las ftalocianinas han atraído el interés por sus diversas e interesantes propiedades, cualidades que se derivan de su versatilidad sintética, su deslocalización electrónica, su estabilidad térmica y química y su capacidad para soportar radiaciones electromagnéticas intensas. La necesidad de encontrar terapias alternativas para el tratamiento del cáncer ha impulsado el estudio de este tipo de compuestos como fotosensibilizadores eficientes en terapia fotodinámica (PDT) ya que las ftalocianinas, y en concreto las ftalocianinas de silicio, presentan un alto rendimiento cuántico de producción de oxígeno singlete. El presente trabajo tiene como objetivo la síntesis y caracterización de una ftalocianina de silicio con sustituyentes axiales 4-(benziloxi)carbonilfenoxilo, y también la optimización del método de síntesis, empleando radiación microondas y diferentes combinaciones base/disolvente. El compuesto objetivo se ha caracterizado completamente por resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía ultravioleta-visible (UV-vis) y espectrometría de masas, mientras que el análisis de los rendimientos obtenidos revela que, en nuestro caso, las condiciones óptimas de reacción implican el uso de tolueno como disolvente y ausencia de base.

## **ABSTRACT**

In recent decades, phthalocyanines have attracted interest for their diverse and interesting properties, qualities that derive from their synthetic versatility, their electronic delocalization, their thermal and chemical stability and their ability to withstand intense electromagnetic radiation. The need to find alternative therapies for the treatment of cancer has prompted the study of this type of compounds as efficient photosensitizers in photodynamic therapy (PDT) since phthalocyanines, and specifically silicon phthalocyanines, have a high quantum yield of singlet oxygen production. The present work aims at the synthesis and characterization of a silicon phthalocyanine with axial 4-(benzyloxy)carbonylphenoxy substituents, and also the optimization of the synthesis method, employing microwave radiation and different base/solvent combinations. The target compound has been fully characterized by nuclear

magnetic resonance (NMR), ultraviolet-visible (UV-vis) spectroscopy and mass spectrometry, while the analysis of the obtained yields reveals that, in our case, the optimum reaction conditions involve the use of toluene as solvent and absence of base.

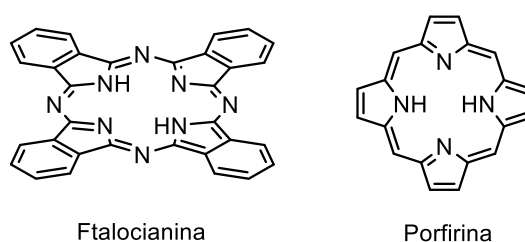
**Palabras clave**

Ftalocianina de silicio, síntesis, terapia fotodinámica del cáncer.



## 1. INTRODUCCIÓN

Las **ftalocianinas** (Pcs) son macrocíclicos aromáticos análogos sintéticos de las porfirinas naturales (*Figura 1*). Están formadas por 4 unidades de isoindol y presentan una nube electrónica de 18 electrones  $\pi$  deslocalizada sobre una estructura plana que tiene una disposición de átomos de carbono y nitrógeno alternados.<sup>(1)</sup>



*Figura 1. Estructura de la ftalocianina base libre y porfirina base libre.*

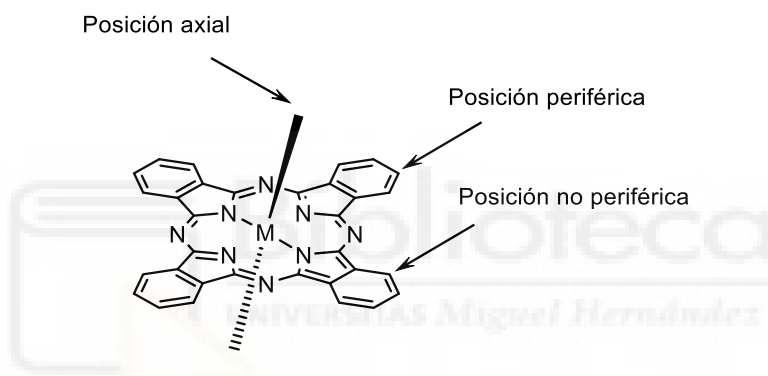
Las Pcs tienen la capacidad de formar complejos estables con al menos sesenta iones metálicos y metaloides insertados en la cavidad central del anillo, en sustitución de los dos hidrógenos originando las **metalofthalocianinas** (MPcs). El catión metálico actúa como plantilla en el proceso de síntesis a partir de los precursores adecuados. Cuando el radio del ión metálico y de la cavidad son adecuados, éste puede situarse en el centro de la cavidad del ligando, obteniendo unas distancias óptimas para obtener complejos con alta estabilidad.<sup>(2)</sup>

Una de las primeras MPcs fue sintetizada de manera accidental. En 1929, los científicos de la compañía Scottish Dyes, en la planta de la ciudad de Grangemouth, durante la preparación de ftalimida a partir de anhídrido ftálico y amoníaco, descubrieron una impureza azul que surgía como consecuencia de un agrietamiento accidental del reactor, empleado en el proceso. Esta impureza azul, estable y cristalina se aisló y se investigó como colorante, y se determinó que la molécula contenía hierro, fuente de las paredes del reactor, obteniéndose de esta forma la ftalocianina de hierro (FePc).<sup>(3)</sup>



De entre todas las MPcs, las **ftalocianinas de silicio** (SiPcs) tienen la particularidad de presentar 2 valencias axiales adicionales que pueden adaptarse sintéticamente y funcionalizarse fácilmente, lo que constituye un mayor margen de optimización de sus propiedades, y, por lo tanto, de sus potenciales aplicaciones.

Las ftalocianinas de silicio pueden por tanto funcionalizarse en las posiciones periféricas, no periféricas y en sus dos posiciones axiales (*Figura 2*). Esta variedad de sustituyentes se busca para aumentar la solubilidad de la molécula, así como para modificar las propiedades dadoras oceptoras de electrones de las ftalocianinas.



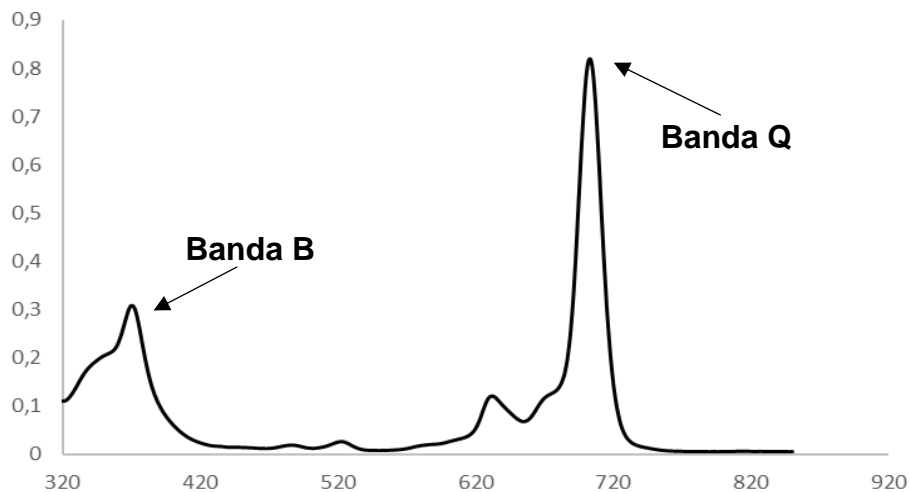
*Figura 2. Estructura y tipos de sustituyentes posibles en una MPc.*

### 1.1 Propiedades de las ftalocianinas

Las Pcs presentan diversas propiedades interesantes como consecuencia de su versatilidad sintética, la deslocalización electrónica, su estabilidad térmica y química y la posibilidad que tienen de poder soportar una radiación electromagnética intensa. Son macromoléculas químicamente muy versátiles, estables y se caracterizan por tener una gran capacidad de absorción de luz.<sup>(4)</sup>

Las ftalocianinas son compuestos que absorben radiaciones correspondientes a la luz visible siendo la principal característica de su espectro de absorción la presencia de una banda intensa en la región visible, banda Q, entre 600-700 nm y responsable del color azul verdoso de estos compuestos y una banda menos intensa en la región UV denominada banda B o Soret, entre

300-400 nm (*Figura 3*). Ambas surgen como consecuencia de las transiciones de electrones entre orbitales  $\pi$ - $\pi^*$ .



*Figura 3. Espectro UV-vi de las Pcs.*

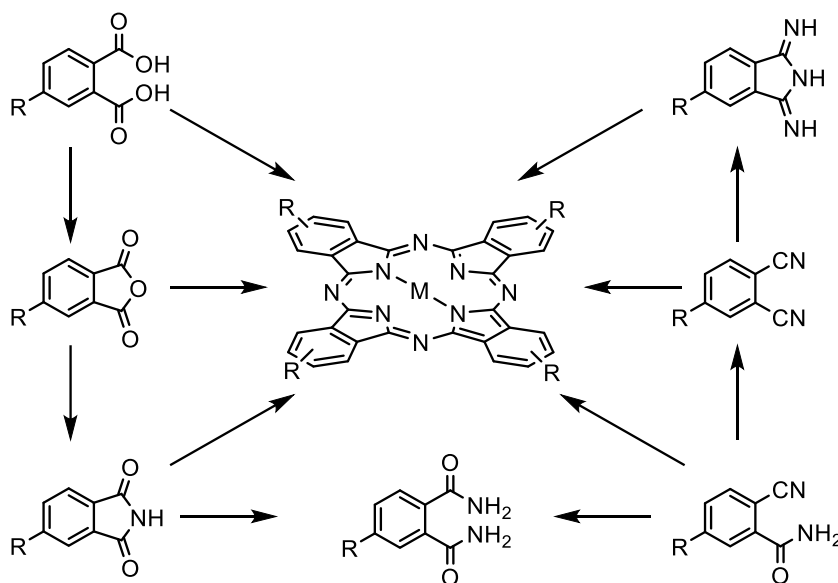
## 1.2 Síntesis de las ftalocianinas

Las SiPc pueden obtenerse a partir de diversos precursores, por lo que existen múltiples estrategias para la construcción sencilla de variantes simétricas o asimétricas que llevan los sustituyentes deseados en las posiciones axial y/o aromática del anillo. La sustitución en la posición axial se utiliza para obtener variantes sin afectar a las propiedades de absorción y emisión, mientras que la sustitución directa en el anillo conduce como resultado un cambio en las características espectroscópicas de la Pcs.<sup>(1)</sup>

En el *Esquema 1* se representan las principales rutas de síntesis<sup>(5)</sup> con los correspondientes precursores en el proceso de obtención de ftalocianinas. Como se puede observar, existen una variedad de precursores empleados, entre ellos encontramos el ácido ftálico, el anhídrido ftálico, ftalamida, *o*-cianobenzamida, ftalonitrilos y 1,3-diiminoisondolinas.

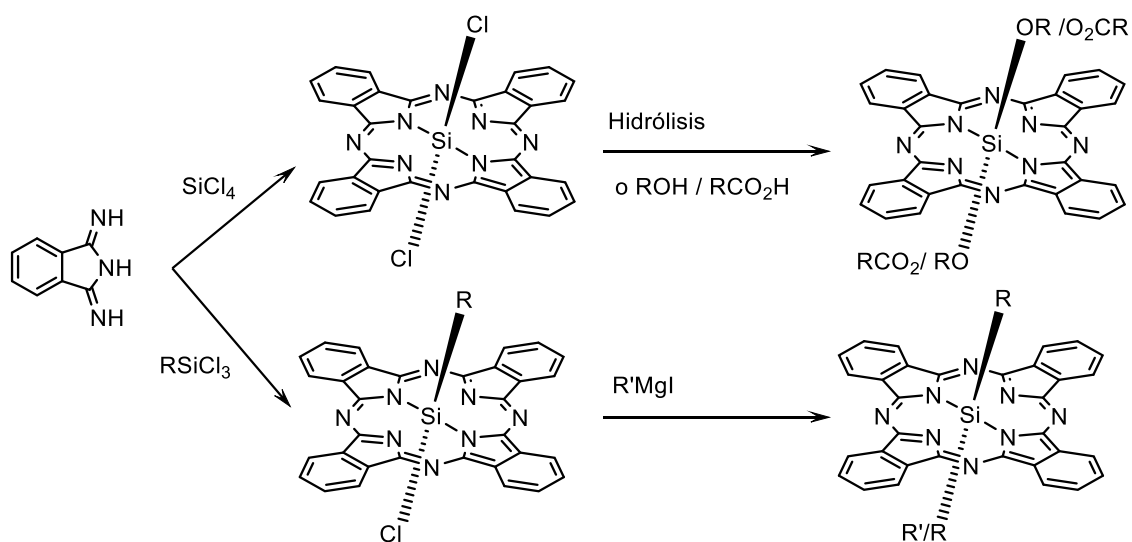
La funcionalización de las Pcs empezó a desarrollarse a mediados del siglo XX, y ha sido muy importante en el descubrimiento y mejora de las propiedades que poseen, ya que, por ejemplo, las Pcs no sustituidas suelen ser

compuestos insolubles en agua, mientras que la introducción de grupos de carácter hidrofílico aumenta la solubilidad de la molécula.



Esquema 1. Vías sintéticas y precursores para la preparación de ftalocianinas sustituidas.

La sustitución axial de las SiPcs aporta una gran versatilidad a la molécula, ya que pueden obtenerse variantes simétricas o asimétricas con enlaces axiales Si-OR, SiO<sub>2</sub>CR y/o Si-C.<sup>(1)</sup>



Esquema 2. Sustitución axial de la SiPc.

Como se puede apreciar en el *Esquema 2*, los enlaces axiales Si-Cl experimentan reacciones suaves con alcoholes y fenoles para generar los derivados bis-alcoxi sustituidos simétricamente. Para sintetizar derivados con sustituciones Si-R axiales, se pueden hacer reaccionar derivados monoorgano monoclora (RSiPcCl) con un exceso del reactivo de Grignard elegido (RMgI) en THF seco durante varias horas en condiciones inertes y en ausencia de luz.

### **1.3 Aplicaciones de las ftalocianinas**

Las Pcs presentan aplicaciones en diversas disciplinas desde la ciencia de los materiales, fotovoltaica, optoelectrónica, fotocatalisis, biomédicas, entre otras. Como ya se ha comentado con anterioridad, cuando se descubrieron se empleaban fundamentalmente como pigmentos en la industria textil, gracias a su característica tonalidad y estabilidad ante la luz. Posteriormente han sido utilizadas en la preparación de diodos orgánicos emisores de luz (OLED),<sup>(6)</sup> células solares sensibilizadas por colorante (DSSC),<sup>(7)</sup> transistores orgánicos de película delgada (OTFT),<sup>(1)</sup> entre otros.

En química médica basada en la luz, las SiPcs se han utilizado ampliamente debido a las intensas absorciones de banda Q en el visible y el infrarrojo cercano (NIR). Estas se han utilizado como agentes anticancerígenos, antibacterianos, bactericidas y antifúngicos, en terapia fotodinámica, fotoimmunoterapia<sup>(8)</sup> y terapia fototérmica.<sup>(9)</sup>

#### **1.3.1. SiPcs en terapia fotodinámica (PDT)**

Desde el primer uso de la hematoporfirina (*Figura 4*) junto a radiación con luz roja para eliminar células tumorales en 1975,<sup>(10)</sup> la PDT ha llamado la atención como una estrategia muy prometedora en el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

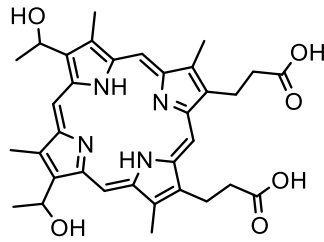


Figura 4. Hematoporfirina.

Los elementos principales que componen la PDT son un fármaco fotoactivo/fotosensibilizador (PS), la irradiación de luz a una longitud de onda adecuada y la presencia de oxígeno molecular. La luz excita al PS a su estado singlete, después pasa a estado triplete mediante un cruce intersistémico, interactuando este último con el oxígeno presente en el tejido para producir especies reactivas de oxígeno (ROS). Esta interacción da como resultado dos tipos de reacción fotooxidativa, como se puede observar en la Figura 5:

- **Tipo I:** transferencia electrónica al oxígeno molecular en estado triplete para generar ROS como peróxidos, superóxidos y radicales hidroxilos.
- **Tipo II:** transferencia directa de la energía hacia el oxígeno molecular en estado triplete para la formación de oxígeno singlete, especie citotóxica muy reactiva.

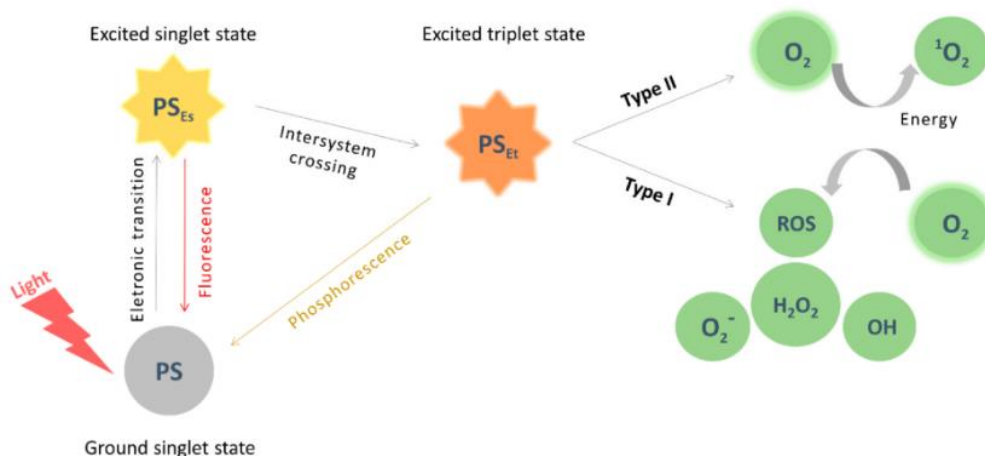


Figura 5. Mecanismo de reacción fotoquímica.

Estos dos tipos de mecanismos<sup>(4)</sup> ocurren al mismo tiempo y se cree que la mayoría de los PS utilizados para la PDT contra el cáncer funcionan, fundamentalmente, a través del mecanismo Tipo II.

Esta terapia es una estrategia prometedora en el tratamiento del cáncer, debido a que los 3 elementos principales que la componen por separado no muestran ningún efecto tóxico en el cuerpo, a diferencia de la quimioterapia, que induce toxicidad sistémica, y la radioterapia, que daña los tejidos normales vecinos.<sup>(11)</sup>

Las SiPcs presentan características adecuadas para ser un buen PS, debido a su gran estabilidad química en condiciones fisiológicas, selectividad óptima en las células tumorales, la rápida eliminación del cuerpo, la baja citotoxicidad en la oscuridad con alta fototoxicidad, la absorción en el ventana de transmisión óptica de tejidos biológicos y alto rendimiento cuántico de producción de oxígeno singlete.<sup>(12)</sup>

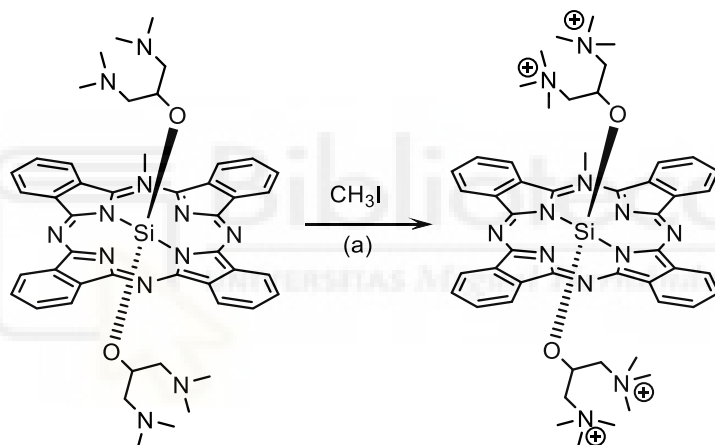
Después de que ocurra la reacción fotoquímica, el PS se destruye por la luz o puede volver a su estado fundamental sin modificaciones y repetir el proceso de transferencia de energía de excitación múltiples veces.<sup>(13)</sup>

La captación del PS por las células cancerosas depende de sus características químicas.<sup>(14)</sup> Si el PS es hidrofóbico se difunde rápidamente en las membranas plasmáticas y se acumula en las mitocondrias y retículo endoplasmático. Si el PS es hidrofílico se internaliza por endocitosis o transporte mediado por lípidos y proteínas y se acumula en el retículo endoplasmático, mitocondrias y complejo de Golgi. Es importante que el PS no se acumule en los núcleos celulares para limitar el daño al ADN y prevenir la formación de células resistentes.

## 2. ANTECEDENTES

La tendencia a la formación de agregados de las SiPc es uno de los principales factores que restringe las aplicaciones biológicas de esta molécula, por lo que se han utilizado múltiples estrategias para reducir este factor basadas, fundamentalmente, en aumentar la solubilidad.

La metodología utilizada por Lo, *et al.*<sup>(15)</sup> fue la incorporación de sustituyentes ricos en nitrógeno en las posiciones axiales de SiPcs que pueden alquilarse fácilmente para dar sales de amonio cuaternario (*Figura 6*), derivados solubles de SiPc adecuados para aplicaciones biológicas, utilizando para ello yoduro de metilo.



*Figura 6. Derivado de SiPc soluble en agua, (a) cloroformo, reflujo 85 °C, 6 h.*

Otra SiPc particularmente interesante es la sintetizada en el grupo de Diseño Molecular del Instituto de Bioingeniería de la UMH, en el que he realizado la parte experimental de este trabajo, que se emplea, en combinación con cationes Zn<sup>+2</sup>, en la preparación de una red metaloorgánica (MOF, Metal Organic Framework) con interesantes propiedades optoelectrónicas.<sup>(16)</sup> Su estructura se puede observar en la *Figura 7* y, como se puede apreciar, posee dos grupos ácido en las posiciones axiales que podrían funcionalizarse a través de enlaces tipo éster con grupos o moléculas que de interés (anticuerpos, péptidos, secuencias ADN, etc), aumentando la solubilidad de la molécula en diferentes

disolventes al mismo tiempo que se la dota de otro tipo de funcionalidad interesante.

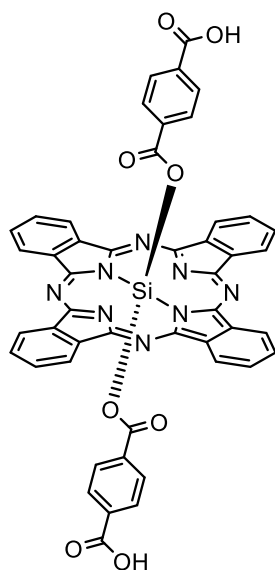


Figura 7. Derivado de SiPc sustituido con grupos benzoato.



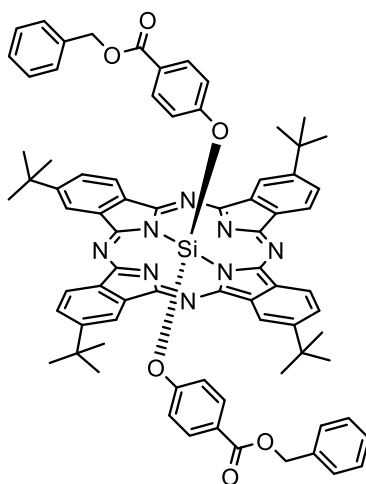


#### 4. OBJETIVOS

Como se ha podido observar en la introducción y antecedentes, la síntesis de SiPc presenta cualidades interesantes para su uso en terapia fotodinámica contra el cáncer debido a la presencia de un rango de absorción entre 620-700 nm y la posibilidad de modificar sus propiedades físicas y químicas adicionando sustituyentes en el exterior del anillo o bien enlazados al metal en las posiciones axiales. El presente trabajo tiene un doble objetivo:

- La síntesis y caracterización de SiPc 1:

SiPc 1 (*Figura 8*) es una ftalocianina de silicio sustituida axialmente con 2 sustituyentes 4-(benziloxi)carbonilfenoxilo y 4 sustituyentes *terc*-butilo en las posiciones periféricas del anillo de ftalocianina. Esta molécula presenta gran interés como intermedio para la obtención de metalofármacos debido a que sus dos grupos ácidos protegidos en las posiciones axiales pueden desprotegerse posteriormente, por ejemplo, a través de una reacción de hidrogenación catalizada por Pd (adsorbido sobre carbono),<sup>(17)</sup> y funcionalizarse posteriormente a través de reacciones sencillas con unidades que aporten propiedades adicionales a la molécula.



*Figura 8. SiPc 1.*

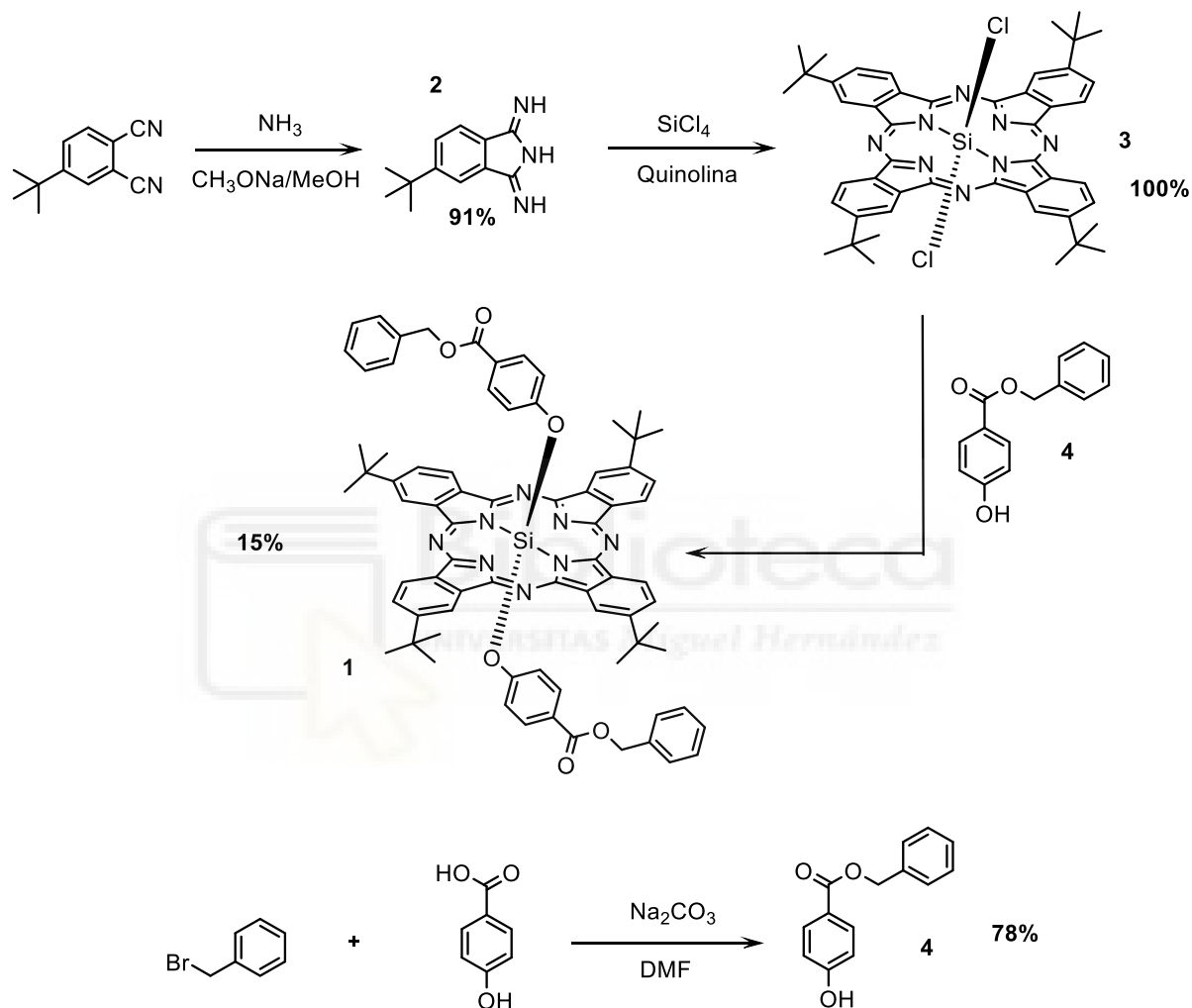
- La optimización de la obtención del compuesto SiPc 1.

La ruta de síntesis que se suele emplear implica la sustitución de los cloros axiales de una ftalocianina de silicio diclorada por parte de grupos hidroxilos o carboxilos, utilizando para ello unas condiciones de reacción diversas. En la literatura publicada al respecto, los rendimientos de la sustitución axial aumentan, por lo general, cuando se emplean excesos de reactivo, aunque, dependiendo de las características de la molécula, esto no es siempre posible.



## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el *Esquema 3* se muestran los resultados obtenidos en este trabajo fin de grado, donde los compuestos numerados corresponden a moléculas sintetizadas y caracterizadas durante el desarrollo experimental del mismo.



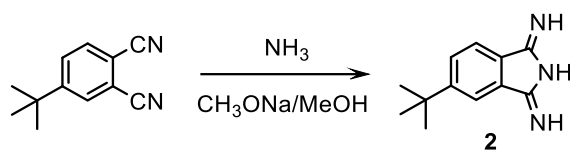
*Esquema 3. Ruta sintética completa para la obtención de SiPc, 1.*

Como se puede apreciar en el *Esquema 3*, la ruta sintética realizada para la obtención de la ftalocianina de silicio SiPc **1** consta de tres reacciones. Partiendo del 4-*tert*-butilftalonitrilo se obtiene la 4-*tert*-butildiiminoisondolina **2**, que posteriormente reacciona para formar la dicloroftalocianina de silicio **3**. El último paso de síntesis es la formación de la SiPc **1** al introducir los sustituyentes 4-(benziloxi)carbonilfenoxilo en las posiciones axiales de la ftalocianina por

reacción entre SiPcCl<sub>2</sub> **3** y el 4-hidroxibenzoato de bencilo **4**, obtenido a su vez a través de una sustitución nucleófila bimolecular entre el bromuro de bencilo y el ácido 4-hidroxibenzoico, ambos comerciales.

### 5.1 Síntesis de 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina, **2**

Para sintetizar el precursor de la síntesis se llevó a cabo el procedimiento previamente descrito en la literatura,<sup>(18)</sup> el cual se puede observar en el *Esquema 4*.



*Esquema 4. Síntesis del precursor 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina, **2**.*

En esta síntesis se partió de 4-*terc*-butilftalonnitrilo comercial, que al aplicarle un burbujeo constante de NH<sub>3</sub>, en presencia de metóxido de sodio y empleando metanol como disolvente, se produjo la obtención de 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina, **2**. Tras la evaporación del disolvente y purificación del crudo de reacción, se obtuvo **2**, en forma de polvo de color azul tenue con un rendimiento del 91%. La molécula se caracterizó por <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN.

En la *Figura 9* se muestra el espectro <sup>1</sup>H-RMN registrado en metanol deuterado del 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina **2**. A 1.40 ppm se observa la señal que integra para 9 H correspondiente a los protones del grupo *terc*-butilo (**H<sub>A</sub>**), y en la zona aromática podemos apreciar las tres señales correspondientes a los protones aromáticos que posee la molécula.

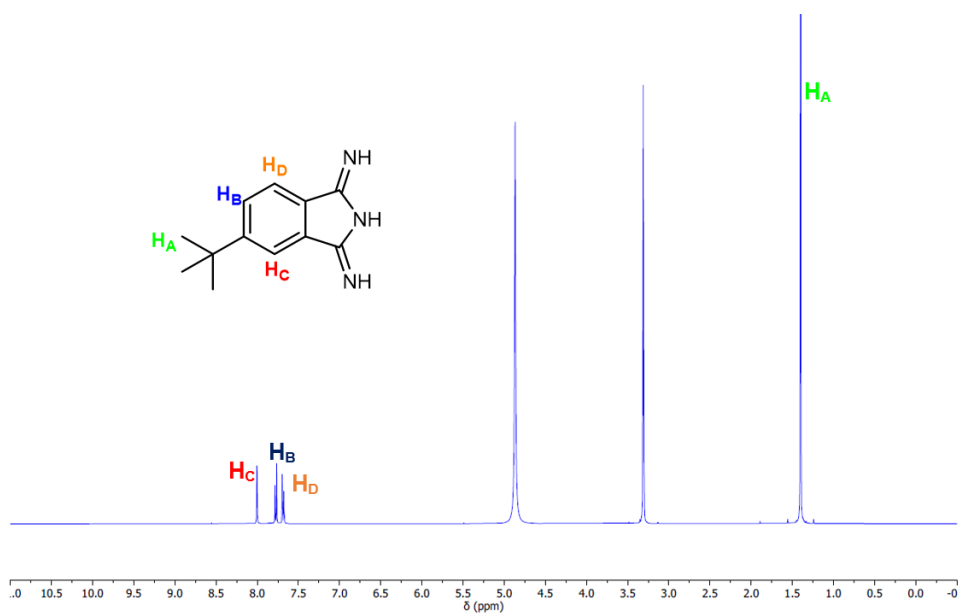


Figura 9. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOD, 25°C) de 5-*tert*-butil-1,3-diminoisoindolina **2**.

Para apreciar mejor la zona aromática y ayudar en la asignación de las señales, se hace una ampliación desde 8.45 a 7.50 ppm tanto en el espectro del compuesto **2**, como del producto de partida, el 4-*tert*-butilftalonitrilo (Figura 10).

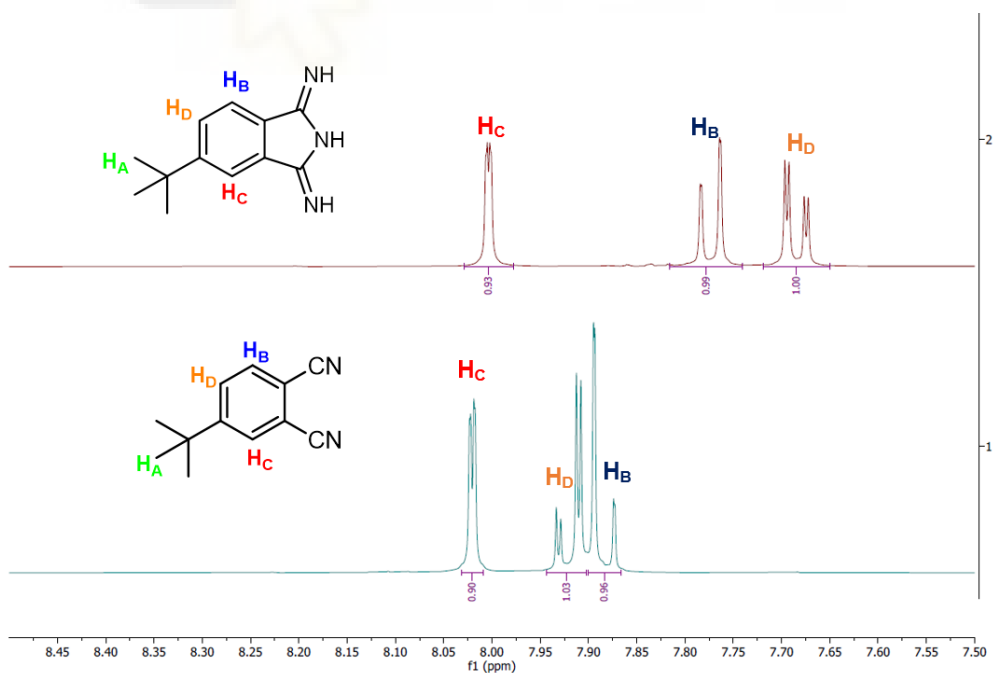
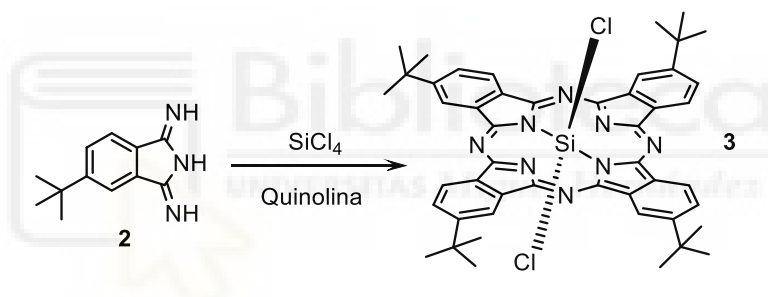


Figura 10. Ampliación zona aromática 4-*tert*-butilftalonitrilo (azul) y 5-*tert*-butil-1,3-diminoisoindolina (rojo).

En la ampliación del espectro de  $^1\text{H-RMN}$  del 5-*terc*-butil-1,3-diminoisindolina se pueden observar tres señales, correspondientes todas a dobletes de dobletes que integran para 1 H. A 8.00 ppm aparece la señal del protón aromático **H<sub>c</sub>** sobre el C3 ( $J = 1.7$  y  $0.7$  Hz), a 7.77 ppm la del protón aromático **H<sub>B</sub>** sobre el C6 ( $J = 8.0$  y  $0.7$  Hz) y, por último, a 7.68 ppm aparece el doblete de doblete correspondiente al protón aromático **H<sub>D</sub>** sobre el C5 ( $J = 8.0$  y  $1.7$  Hz).

### 5.2 Síntesis de $\text{SiPcCl}_2$ , **3**.

Al compuesto 5-*terc*-butil-1,3-diminoisindolina **2** se le hizo reaccionar con  $\text{SiCl}_4$  utilizando quinolina como disolvente a su temperatura de reflujo, aproximadamente  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , en atmósfera inerte para obtener la ftalocianina  $\text{SiPcCl}_2$  **3**, como podemos observar en el *Esquema 5*.



*Esquema 5. Síntesis de  $\text{SiPcCl}_2$ , **3**.*

Tras precipitación y sucesivos lavados con acetona para eliminar el exceso de quinolina del crudo de reacción, se obtiene  $\text{SiPcCl}_2$  **3** en forma de un sólido cristalino de color azul oscuro, y con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Esta molécula se caracteriza de forma cualitativa mediante la técnica de espectroscopía UV-vis. Esto es debido a que, sobre todo en disolución, pero también, y más lentamente, con el paso del tiempo, se va degradando a una especie no reactiva, posiblemente una dihidroxifalocianina de silicio ( $\text{SiPc(OH)}_2$ , *Figura 11*), que no interesa en la formación del compuesto objetivo. Para evitar la formación de esta molécula se debe almacenar el compuesto en forma de sólido y, en la medida de lo posible, en ausencia de luz.

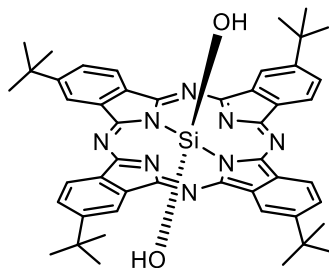


Figura 11. SiPc(OH)<sub>2</sub>.

En la Figura 12 se representa la comparación de los espectros de UV-vis de la SiPcCl<sub>2</sub> recién sintetizada (**azul**) y de la misma molécula tiempo después (**rojo**). Como se puede observar, ambos espectros presentan las bandas de Soret a 370 nm y las bandas Q a 703 nm aproximadamente, características de SiPcCl<sub>2</sub> **3**. Pero el espectro de la molécula recién sintetizada (**azul**) no presenta una segunda banda Q a 684 nm, característica de la degradación y pérdida de los cloros axiales.

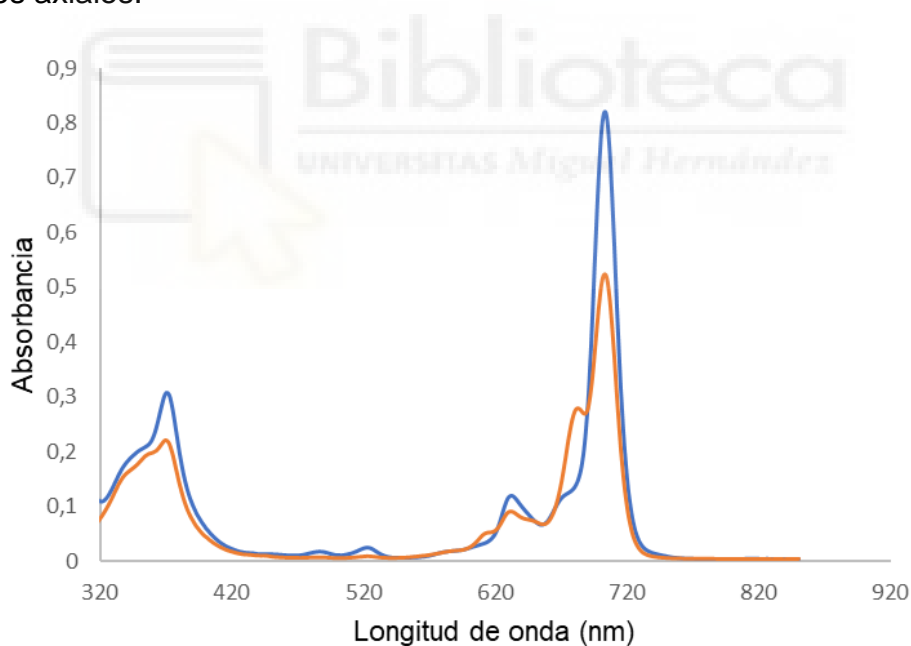
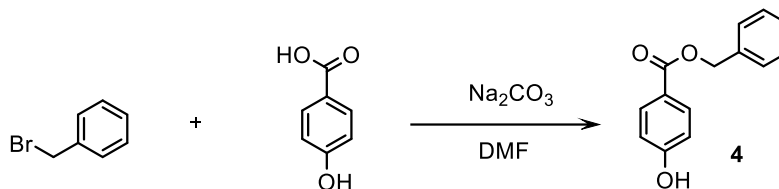


Figura 12. Espectro UV de SiPcCl<sub>2</sub> (**azul**) y SiPcCl<sub>2</sub> parcialmente degradada (**rojo**).

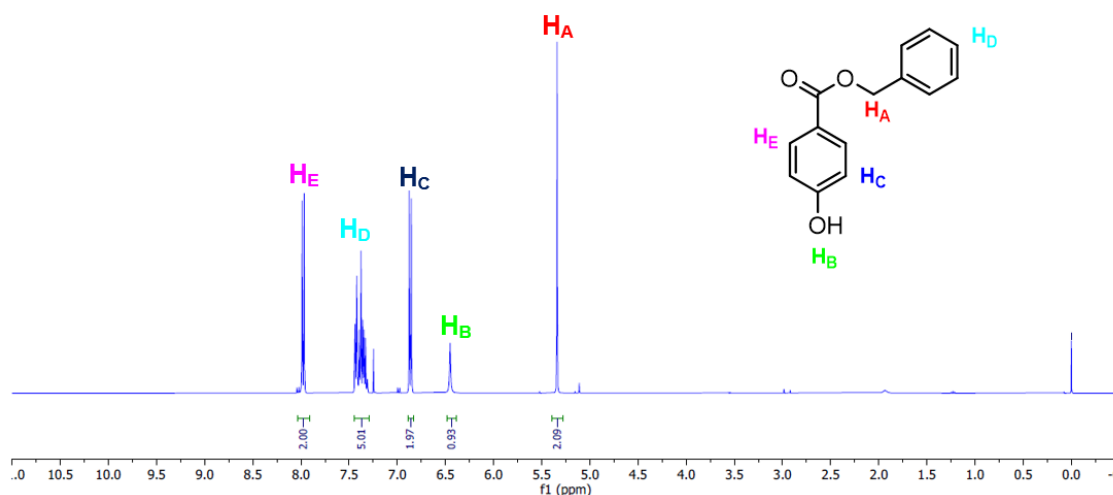
### 5.3 Síntesis de 4-hidroxibenzoato de bencilo, 4

El sustituyente que se introduce en las valencias axiales de SiPc **3**, el 4-hidroxibenzoato de bencilo **4**, se sintetiza a través de una ruta sintética paralela, que se muestra en el *Esquema 6*.



*Esquema 6. Síntesis de 4-hidroxibenzoato de bencilo, 4.*

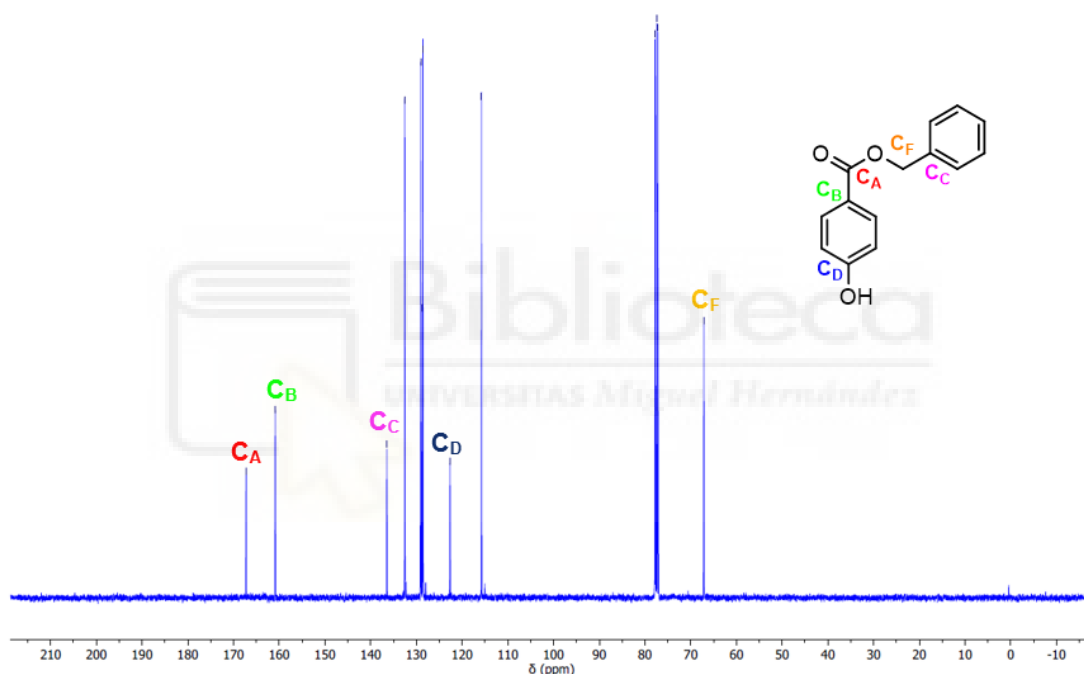
Este compuesto se obtiene mediante una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  entre el bromuro de bencilo y el ácido 4-hidroxibenzoico, que se realiza a través del grupo ácido, ya que en condiciones básicas suaves ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) el grupo carboxilato es mejor nucleófilo que el grupo hidroxilo. Tras 12 horas de reacción a temperatura ambiente, y en un disolvente polar como es la *N,N*-dimetilformamida (DMF), se obtiene el producto deseado **4**, en forma de un sólido blanco y con un rendimiento del 78%. Este compuesto se caracterizó mediante la técnica de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN, registrados ambos en cloroformo deuterado.



*Figura 13. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C) de 4-Hidroxibenzoato de bencilo, 4.*



En la *Figura 13* se puede observar el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la molécula. A 7.98 y 6.86 ppm aparecen dos dobletes, que integran para 2 H cada uno, y se corresponden con los 2 protones aromáticos,  $\text{H}_e$  y  $\text{H}_c$ , del sistema AA'BB' aromático *para*-disustituido ( $J = 8.8$  Hz). La señal multiplete que aparece entre 7.45 y 7.30 ppm, integra para 5 H, y aparece como consecuencia de los protones aromáticos  $\text{H}_b$  presentes en el otro anillo de la molécula (monosustituido). También observamos una señal ancha a 6.45 ppm que integra para 1 H, correspondiente al protón del hidroxilo ( $\text{H}_b$ ) y, finalmente, una señal a 5.43 ppm que integra para 2 H de los protones alifáticos ( $\text{H}_a$ ).



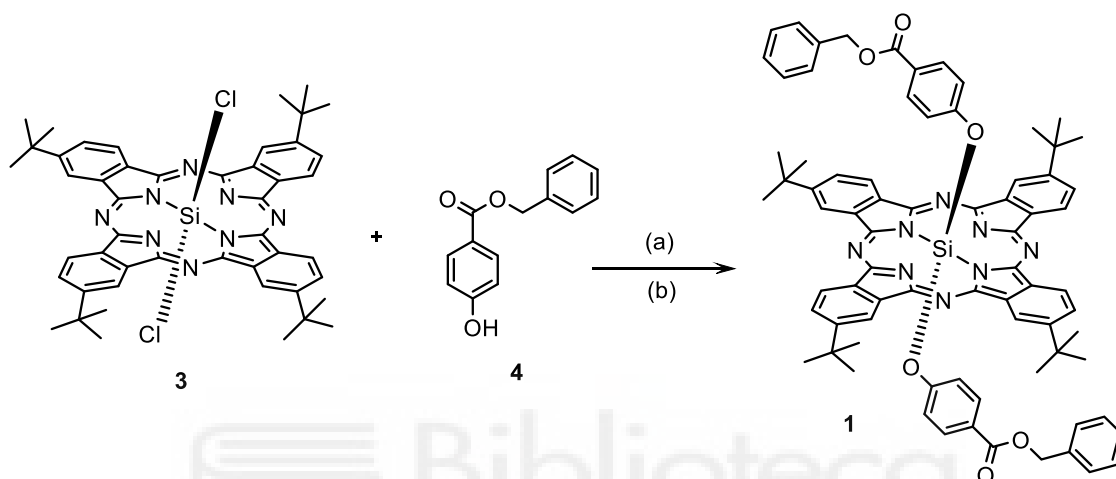
*Figura 14. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) de 4-Hidroxibenzoato de bencilo, 4.*

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (*Figura 14*) se distinguen 9 señales, correspondientes a los 9 carbonos químicamente no equivalentes que presenta la estructura de **4**. En el espectro se pueden asignar 5 señales de manera inequívoca, correspondientes a los 4 carbonos cuaternarios y al único carbono secundario ( $\text{C}_F$ ), metileno del grupo bencilo, a 67.1 ppm. El carbono carboxílico ( $\text{C}_A$ ) aparece a 167.2 ppm, las dos señales que aparecen a 160.8 ppm y a 115.8 ppm corresponden a los dos carbonos cuaternarios del anillo *para*-disustituido,

**C<sub>B</sub>** y **C<sub>D</sub>**, siendo este último el hidroxílico. Por último, la señal que aparece a 136.5 ppm pertenece al carbono cuaternario del grupo bencilo (**C<sub>C</sub>**).

#### 5.4 Síntesis de SiPc, 1

Para la obtención de **SiPc 1** se siguió la siguiente ruta sintética descrita en el *Esquema 7*, pero empleando diversas condiciones de reacción.



*Esquema 7. Ruta de síntesis para la obtención de SiPc (1). Reactivos y condiciones: (a) Tolueno o ODCB; (b) Et<sub>3</sub>N, NaH o sin base.*

La reacción se llevó a cabo mediante 6 condiciones diferentes, realizadas por triplicado cada una de ellas, empleando un reactor microondas, durante un tiempo de 60 minutos, una temperatura de 135 °C, y aplicando una potencia de irradiación variable y máxima de 250W. Para llevar a cabo el estudio se utilizó, como disolvente, tolueno u *orto*-diclorobenceno (ODCB), ya descritos para este uso en la literatura,<sup>(1)</sup> en presencia o no de una base, hidruro de sodio (HNa) o trietilamina (Et<sub>3</sub>Na), también normalmente empleadas para este cometido según lo consultado en la bibliografía. Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo en todos los casos SiPc 1 en forma de sólido de un color azul metálico, tras purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano como eluyente. Las cantidades y rendimientos medios obtenidos están recogidos en la *Tabla 1*.

<b>SiPc</b>	<b>SiPcCl<sub>2</sub></b> <b>(mg)</b>	<b>Alcohol</b> <b>(mg)</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Base</b>	<b>Miligramos</b> <b>obtenidos</b>	<b>Rendimiento</b> <b>(%)</b>
<b>1.1</b>	50	40	Tolueno	-	11.7	16.3
<b>1.2</b>	50	40	Tolueno	Et <sub>3</sub> N	10.3	14.4
<b>1.3</b>	50	40	Tolueno	HNa	9.3	13.0
<b>1.4</b>	50	40	ODCB	-	11.3	15.8
<b>1.5</b>	50	40	ODCB	Et <sub>3</sub> N	10.3	14.4
<b>1.6</b>	50	40	ODCB	HNa	9.7	13.5

*Tabla 1. Resultados obtenidos de la síntesis de SiPc 1.*

La obtención de SiPc 1 utilizando tolueno como disolvente (entradas 1.1-1.3) proporciona un rendimiento del 16.3% en ausencia de base, del 14.4% en presencia de Et<sub>3</sub>N y del 13% utilizando como base NaH, mientras que la síntesis en presencia de ODCB (entradas 1.4-1.6) ha dado resultados similares a los anteriores: un rendimiento del 15.8% sin la presencia de ninguna base, 14.4% con Et<sub>3</sub>N y de 13.5% con HNa como base.

Observando los resultados obtenidos empleando diferentes condiciones se puede decir que, en nuestro caso y en estas condiciones, el tolueno se muestra como un disolvente mejor que el ODCB, y también que el empleo de una base no supone ninguna mejora en la obtención de SiPc sustituidas axialmente, a diferencia de lo que se observaba en la literatura consultada, aunque, en caso de necesitarla, la Et<sub>3</sub>N parece dar mejores resultados, en cuanto a rendimiento en compuesto que el HNa.

SiPc 1 se caracterizó mediante <sup>1</sup>H-RMN registrado con cloroformo deuterado (*Figura 15*), COSY (COrrrelation SpectroscopY) RMN para correlacionar los acoplamiento de los hidrógenos de la molécula (*Figura 16*), espectroscopia UV-visible registrado con cloroformo (*Figura 17*) y espectrometría de masas (HR-MALDI-TOF, *Figura 18*).

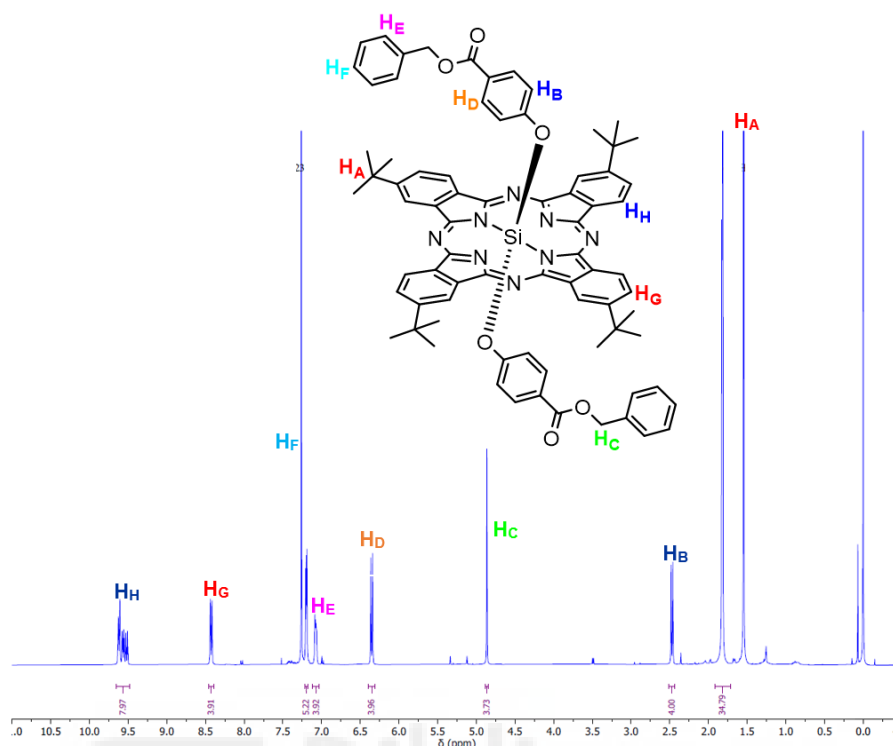
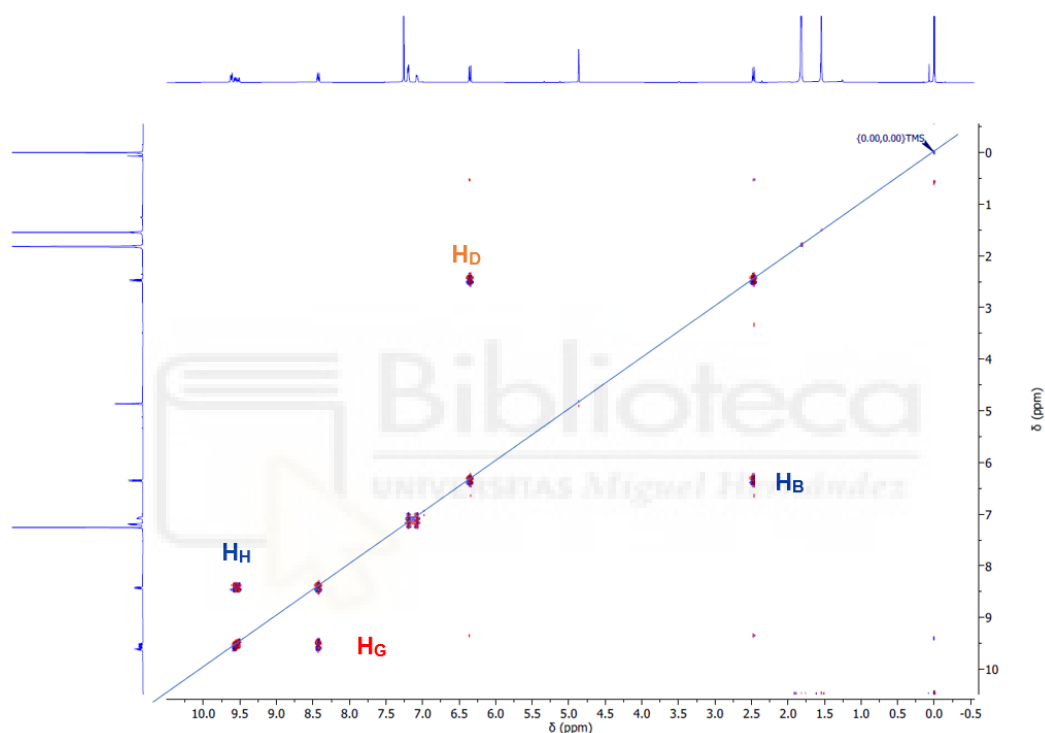


Figura 15. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25  $^\circ\text{C}$ ) de SiPc, 1.

Como se puede observar en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, aparecen 8 señales correspondientes a los 8 tipos de hidrógenos químicamente no equivalentes que tiene la molécula **SiPc 1**. La señal más apantallada, entre 1.85-1.79 ppm, corresponde a los 36 hidrógenos de los grupos *tert*-butilo (**HA**), mientras que las señales que corresponden a los hidrógenos del anillo de la ftalocianina son el multiplete entre 9.65-9.48 ppm (**HH**) y el multiplete a 8.46-8.39 ppm (**HG**), que integran para 8 y 4 H, respectivamente. El resto de las señales que aparecen son las pertenecientes a los dos sustituyentes axiales, a 2.47 ppm y 6.35 ppm los protones del anillo directamente unido al -O-Si (**HB** y **HD**), a 4.86 ppm los protones del carbono secundario (**HC**), y entre 7.23-7.16 ppm y 7.12-7.03 ppm los protones del anillo más alejado del grupo sustituyente de la SiPc (**HE** y **HF**). Hay que destacar que las señales correspondientes a los hidrógenos de los sustituyentes axiales aparecen más apantalladas de lo habitual, debido a la corriente de anillo que se genera en la adquisición del espectro, y cuyo efecto es

más acusado cuanto más próximo está el hidrógeno en cuestión a la unidad de ftalocianina.

Para poder observar correctamente las relaciones que tienen los hidrógenos del mismo anillo aromático se ha realizado un espectro de RMN bidimensional  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , generalmente denominado COSY. En la *Figura 16* se puede observar y apreciar cómo tanto los protones  $\text{H}_\text{B}$  y  $\text{H}_\text{D}$  como los protones  $\text{H}_\text{G}$  y  $\text{H}_\text{H}$  están acoplados entre sí.



*Figura 16. Espectro COSY de SiPc, 1.*

Se realizó el espectro de UV-vis de una disolución  $1.14 \mu\text{M}$  en  $\text{CHCl}_3$ . Podemos observar en la *Figura 17* las bandas de absorción características de las ftalocianinas, una banda Soret centrada a  $355 \text{ nm}$  y una banda Q centrada a  $691 \text{ nm}$ , esta última con un muy alto coeficiente de extinción molar (épsilon,  $\epsilon$ ) de  $2.21 \times 10^5 \text{ (cm mol/l)}^{-1}$ .

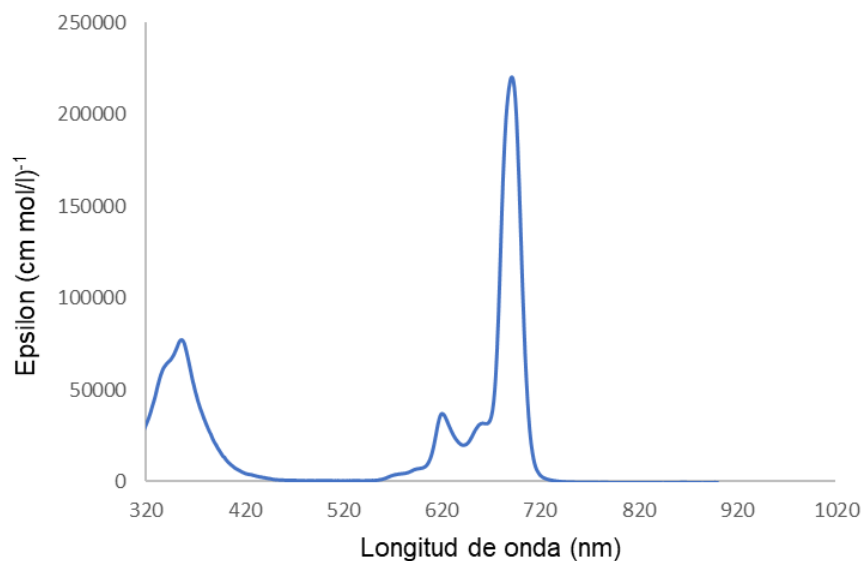


Figura 17. Espectro UV de SiPc, 1.

Por último, en la *Figura 18* podemos observar el espectro de masas de **SiPc 1** realizado mediante la técnica MALDI-TOF y registrado en negativo. La señal  $[M-H]^-$  corresponde al ión molecular  $m/z=1217.5133$  cuyo patrón isotópico coincide con el patrón teórico calculado para el  $C_{76}H_{70}N_8O_6Si$ , mientras que a  $m/z=990.6850$  se aprecia una señal correspondiente a la masa de un fragmento ocasionado por la pérdida de uno de los 4-(benziloxi)carbonilfenoxilos axiales, fragmentación habitual en compuestos de este tipo.

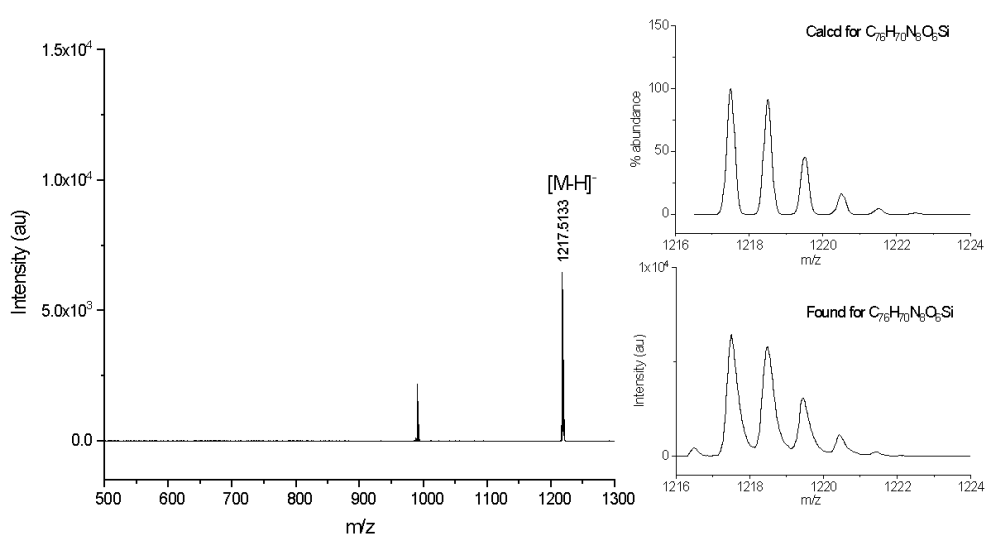
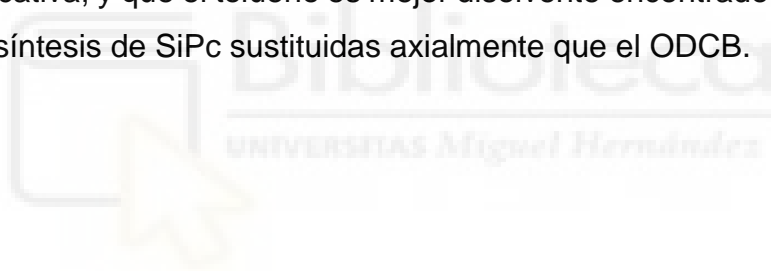


Figura 18. Espectro de masas de SiPc, 1.

## 6. CONCLUSIONES

1. Se ha sintetizado la ftalocianina SiPc **1** simétricamente funcionalizada en las posiciones axiales con dos grupos 4-(benziloxi)carbonilfenoxilo, tal y como se había planteado en los objetivos.
2. SiPc **1** se ha caracterizado completamente mediante las técnicas  $^1\text{H}$ -RMN, COSY,  $^{13}\text{C}$ -RMN, EM y UV-vis.
3. Los resultados de la optimización de la síntesis de la molécula objetivo han sido parecidos en presencia o no de una base, siendo ligeramente superiores utilizando tolueno como disolvente, concluyendo así que la utilización de una base en la sustitución de SiPc no es en nuestro caso necesaria para aumentar el rendimiento de la reacción de manera significativa, y que el tolueno es mejor disolvente encontrado por nosotros en la síntesis de SiPc sustituidas axialmente que el ODCB.



## 7. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados, tanto inorgánicos como orgánicos, se obtuvieron a través de casas comerciales especializadas (Sigma-Aldrich, Fluka o MER) y se utilizaron sin ningún tipo de purificación adicional.

Los espectros de UV-vis se realizaron con un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D.

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y de  $^{13}\text{C}$ -RMN se registraron en un equipo Bruker AC-400. El disolvente utilizado para los estudios espectroscópicos era de grado espectroscópico y deuterado, y se usó sin ningún tipo de tratamiento adicional.

Los espectros de masas (EM) se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Microflex, utilizando la técnica MALDI (matrix-assisted laser desorption/ionization) y un detector TOF (time of flight) en el modo HR (high resolution), usando ditranol como matriz.

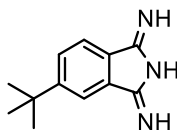
La síntesis de ftalocianinas de silicio se llevó a cabo en un reactor microondas (CEM, modelo Discover SP) equipado con agitador y sensores de presión y temperatura.

A las reacciones se le realizó un seguimiento mediante cromatografía en capa fina analítica, utilizando cromatofolios de gel de sílice tipo 60F254, con un espesor de capa de 0.2 mm (SDS).

Los crudos de reacción se purificaron y separaron mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria  $\text{SiO}_2$  de tipo 60, con tamaño de partícula de 40-63  $\mu\text{m}$ , utilizando diclorometano como eluyente.



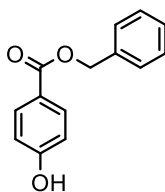
### 7.1 Síntesis de 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina, 2.



A una mezcla de 2.00 g (10.86 mmol) de 4-*terc*-butilftalonitrilo, 0.20 g (3.70 mmol) de metóxido sódico y 150 ml de MeOH se le aplica un burbujeo constante con amoníaco, primero 1 hora a temperatura ambiente y posteriormente durante 12 horas a la temperatura de reflujo del metanol (65 °C). Pasado este tiempo, se evapora el metanol y el producto se lava repetidamente con agua y acetona. Se obtienen 1.99 g (91%) de 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina en forma de un sólido de color azul tenue.

- **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, MeOD, 25 °C):  $\delta = 8$  (1 H, dd,  $J_m = 1.7$  Hz y  $J_p = 0.7$  Hz), 7.77 (1 H, dd,  $J_o = 8.0$  Hz y  $J_p = 0.7$  Hz), 7.68 (1 H, dd,  $J_o = 8.0$  Hz y  $J_m = 0.7$  Hz), 1.40 (10 H, s).
- **<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, MeOD, 25 °C):  $\delta = 157.1, 129.8, 122.3, 119.9, 36.4, 31.7$ .

### 7.2 Síntesis de 4-Hidroxibenzoato de bencilo, 4.

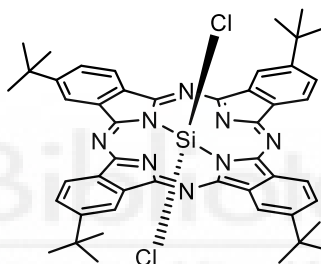


Una mezcla formada por 5 g (36.20 mmol) de ácido hidroxibenzoico, 4.00 g (37.74 mmol) de carbonato de potasio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), 40 mL de DMF y 4.50 mL de bromuro de bencilo (6.50 g, 38.00 mmol). se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado este tiempo se realiza una extracción del crudo de reacción con éter dietílico y se lava la fase orgánica, primero con agua y después con disolución saturada de NaCl. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida, se añade hexano sobre el residuo, se agita y se

enfria en baño de hielo y, finalmente, se filtra a vacío, obteniéndose 6.48 g (78%) de 4-hidroxibenzoato de bencilo **4** en forma de un sólido blanco.

- **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ= 7.98 (2 H, d, *J*<sub>o</sub> = 8.8 Hz), 7.75-7.30 (5 H, m), 6.86 (2 H, d, *J*<sub>o</sub> = 8.8 Hz), 6.45 (1 H, s), 5.34 (2 H, s),
- **<sup>13</sup>C-RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ= 167.2, 160.8, 136.5, 132.6, 129.0, 128.7, 128.5, 122.7, 115.8, 77.8, 77.5, 77.2, 67.1.

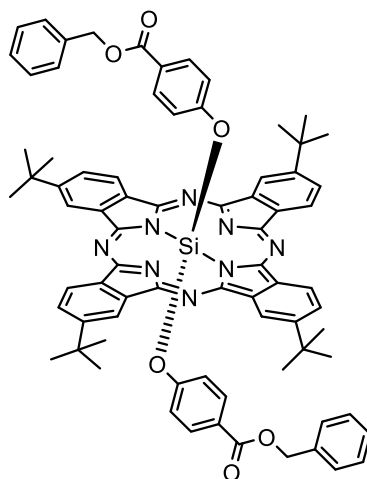
### 7.3 Síntesis de dicloro [2,9,16,23-tetra-*terc*-butil-29*H*,31*H*-ftalocianinato (-2)-κ*N*29, κ*N*30, κ*N*31, κ*N*32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (SiPcCl<sub>2</sub>) **3**.



Sobre una disolución de 1.00 g (4.97 mmol) de 5-*terc*-butil-1,3-diminoisindolina y 10 ml de quinolina bajo atmósfera de Argón, se añade poco a poco 1 ml de tetracloruro de silicio. Terminada la adición, la mezcla se calienta a temperatura de reflujo (>200 °C) y, transcurrida 1 hora, se detiene la temperatura. Cuando la temperatura de la mezcla es de unos 50 °C, se añaden 150 ml de acetona sobre el crudo de reacción, se filtra en caliente, para terminar lavando el sólido obtenido con acetona limpia, obteniéndose 1.125 g (rendimiento cuantitativo) de SiPcCl<sub>2</sub> **3** en forma de un sólido color azul oscuro.

- **UV-vis** (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub>: 371, 631, 671, 703.

**7.4 Síntesis de Bis (4'-(benziloxi)carbonilfenoxil) [2,9,16,23-tetra-*tert*-butil-29*H*,31*H*-ftalocianinato (-2)-κN29, κN30, κN31, κN32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros). SiPc 1**



En un tubo de vidrio Pyrex de 10 ml se añaden 50 mg (0,06 mmol) de SiPcCl<sub>2</sub> **3**, 40 mg (0,18 mmol) de 4-hidroxibenzoato de bencilo **4**, 5 mL de disolvente (tolueno u ODCB) y la cantidad correspondiente de base, (ninguna, 0.5 mL de Et<sub>3</sub>Na o 15 mg de HNa). Sobre el crudo de reacción se aplica, durante 1 hora radiación microondas a una potencia máxima de 250 W, en pulsos de tiempo variable necesarios para mantener una temperatura constante de la mezcla de 135°C. Transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se purifica mediante una columna cromatográfica utilizando diclorometano como eluyente, obteniéndose SiPc **1** en forma de un sólido verde-azulado (13-18%).

- **<sup>1</sup>H-RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ= 9.65-9.48 (8 H, m), 8.46-8.39 (4 H, m), 7.23-7.16 (6 H, m), 7.12-7.03 (4 H, m), 6.35 (4 H, d, *J*<sub>o</sub> = 8.8 Hz), 4.86 (4 H, s), 2.47 (4 H, d, *J*<sub>o</sub> = 8.8 Hz), 1.85-1.79 (36 H, m).
- **UV-vis** (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub>/nm (log ε): 355 (4.89), 621 (4.57), 660 (4.50) 691 (5.34).
- **EM** (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z=1217.5133 [M-H]<sup>-</sup>.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mitra K, Hartman MCT. Silicon phthalocyanines: synthesis and resurgent applications. *Org Biomol Chem*. 2021;19(6):1168-90.  
DOI:10.1039/d0ob02299c
2. Gregory P. Industrial applications of phthalocyanines. *J Porphyr Phthalocyanines*. 2000;04(04):432-7. DOI: 10.1002/(sici)1099-1409(200006/07)4:4<432::aid-jpp254>3.0.co;2-n
3. Rodríguez LÁG, Kharisov BI. Pigmentos tipo ftalocianinas no sustituidas. *Ingenierias*. 2008;(38):10.
4. Carobeli LR, Meirelles LE de F, Damke GMZF, Damke E, Souza MVF de, Mari NL, *et al*. Phthalocyanine and Its Formulations: A Promising Photosensitizer for Cervical Cancer Phototherapy. *Pharmaceutics*. 2021;13(12):2057. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122057
5. Lukyanets EA, Nemykin VN. The key role of peripheral substituents in the chemistry of phthalocyanines and their analogs. *J Porphyr Phthalocyanines*. 2010;14(01):1-40. DOI: 10.1142/S1088424610001799
6. Zysman-Colman E, Ghosh SS, Xie G, Varghese S, Chowdhury M, Sharma N, *et al*. Solution-Processable Silicon Phthalocyanines in Electroluminescent and Photovoltaic Devices. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2016;8(14):9247-53. DOI: 10.1142/S1088424610001799
7. Lim B, Margulis GY, Yum JH, Unger EL, Hardin BE, Grätzel M, *et al*. Silicon-Naphthalo/Phthalocyanine-Hybrid Sensitizer for Efficient Red Response in Dye-Sensitized Solar Cells. *Org Lett*. 2013;15(4):784-7.  
DOI:10.1021/ol303436q
8. Gomes-da-Silva LC, Kepp O, Kroemer G. Regulatory approval of photoimmunotherapy: photodynamic therapy that induces immunogenic cell death. *Oncol Immunology*. 2020;9(1):1841393.  
DOI:10.1080/2162402X.2020.1841393

9. Li X, Peng XH, Zheng BD, Tang J, Zhao Y, Zheng BY, *et al.* New application of phthalocyanine molecules: from photodynamic therapy to photothermal therapy by means of structural regulation rather than formation of aggregates. *Chem Sci.* 2018;9(8):2098-104. DOI: 10.1039/C7SC05115H
10. Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG. Photoradiation Therapy. II. Cure of Animal Tumors With Hematoporphyrin and Light. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1975;55(1):115-21. DOI: 10.1093/jnci/55.1.115
11. Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, *et al.* Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):250-81. DOI: 10.3322/caac.20114
12. Staicu A, Pascu A, Nuta A, Sorescu A, Raditoiu V, Pascu ML. Studies about phthalocyanine photosensitizers to be used in photodynamic therapy. *Rom Rep Phys.* 2013;65(3):1032-51.
13. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. *J Photochem Photobiol B.* 1997;39(1):1-18. DOI: 10.1016/S1011-1344(96)07428-3
14. van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn H, Oliveira S, Robinson D. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers.* 2017;9(12):19. DOI:10.3390/cancers9020019
15. Lo PC, Huang JD, Cheng DYY, Chan EYM, Fong WP, Ko WH, *et al.* New Amphiphilic Silicon(IV) Phthalocyanines as Efficient Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Synthesis, Photophysical Properties, and in vitro Photodynamic Activities. *Chem - Eur J.* 2004;10(19):4831-8. DOI:10.1002/chem.200400462
16. Haldar R, Fu Z, Joseph R, Herrero D, Martín-Gomis L, Richards BS, *et al.* Guest-responsive polaritons in a porous framework: chromophoric sponges

in optical QED cavities. *Chem Sci.* 2020;11(30):7972-8.

DOI:10.1039/D0SC02436H

17. Furniss BS, Hannaford AJ, Smith PWG. Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5th ed. *Longman*; 2001.

18. Joyner RD, Cekada J, Linck RG, Kenney ME. Diphenoxysilicon phthalocyanine. *J Inorg Nucl Chem.* 1960;15(3-4):387-8.

DOI:10.1002/pola.1991.080290821

