



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FTALOCIANINAS DE SILICIO ASIMÉTRICAS PARA LA OBTENCIÓN DE FOTOSENSIBILIZADORES PARA TERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Andrea Martínez Pérez

Modalidad: Experimental

Tutor: Prof. Luis Martín Gomis

A mi abuelo José y mi abuela María, este logro es vuestro, por todo el amor y el esfuerzo con el que me habéis cuidado siempre.



LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

$\lambda_{\max}$	Longitud de onda máxima de absorción
δ	Desplazamiento químico
ϕ	Rendimiento cuántico en oxígeno singlete
ϕ_{ref}	Rendimiento cuántico en oxígeno singlete de referencia
$^1\text{H-RMN}$	Resonancia magnética nuclear de protón
$^{13}\text{C-RMN}$	Resonancia magnética nuclear de carbono
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIBN	Azobisisobutironitrilo
<i>d</i>	Doblete
<i>dd</i>	Doblete de dobletes
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAE	<i>N,N</i> -dimetilaminoetanol
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPBF	1,3-difenilisobenzofurano
EM	Espectrometría de masas
g	Gramos
H ₂ Pc	Ftalocianina base libre
HR	<i>High resolution</i> (Alta resolución)
Hz	Herzios
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>K</i> _{obs}	Constante cinética observada
log ϵ	Logaritmo del coeficiente de extinción molar
<i>m</i>	Multiplete
<i>m / z</i>	Relación masa/carga
MHz	Megaherzios
MALDI	<i>Matrix-assisted laser desorption/ionization</i> (desorción/ionización láser asistida por matriz)
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MPc	Metaloftalocianina
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida

nm	Nanómetros
NIR	<i>Near infrared</i> (Infrarrojo cercano)
NIR-PIT	<i>Near infrared</i> Photolmmunotherapy (Fotoimmunoterapia en el Infrarrojo cercano)
PDT	<i>Photodynamic therapy</i> (Terapia fotodinámica)
PIT	Photolmmunotherapy (Fotoimmunoterapia)
ppm	Partes por millón
PTT	Photothermaltherapy (Terapia fototérmica)
ROS	Especies reactivas de oxígeno
s	<i>Single</i>
SiPc	Ftalocianina de silicio
SUPR	<i>Super-Enhanced Permeability and Retention</i> (Efecto de superpermeabilidad)
THF	Tetrahidrofurano
TOF	Time of flight (Tiempo de vuelo)
Tol	Tolueno
UV-vis	Ultravioleta visible
ZnPc	Ftalocianina de Zinc

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 FTALOCIANINAS: DEFINICIÓN Y ESTRUCTURA.....	8
1.2 PROPIEDADES Y APLICACIONES	8
1.3 MÉTODOS DE SÍNTESIS	10
1.4 TERAPIA FOTODINÁMICA Y FOTOINMUNOTERAPIA	12
2. ANTECEDENTES	14
3. OBJETIVOS	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5. CONCLUSIONES.....	31
6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	32
• Síntesis 4-bromometilftalonitrilo 2	32
• Síntesis de 4-hidroximetilftalonitrilo 3	34
• Síntesis de 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina 4	34
• Síntesis de SiPc 7 y SiPc 8	35
• Síntesis de H ₂ Pc 12	37
• Determinación experimental del rendimiento cuántico en oxígeno singlete.....	38
7. BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN

La terapia fotodinámica (PDT) y la fotoimmunoterapia en el infrarrojo cercano (NIR-PIT) representan dos nuevos enfoques terapéuticos poco invasivos en la búsqueda de terapias efectivas contra el cáncer.

En este ámbito, las ftalocianinas (Pcs) destacan como excelentes fotosensibilizadores debido a su elevada absorción en la región roja e infrarroja del espectro (600-800 nm) y su versatilidad para la funcionalización.

El objetivo principal de este trabajo consiste en sintetizar y caracterizar una ftalocianina de silicio de tipo A₃B con un grupo hidroximetilo en la posición periférica y dos grupos 4-*tert*-butilfenoxilo en las posiciones axiales y evaluar posteriormente su rendimiento cuántico en oxígeno singlete.

Para ello, se realizó primero la síntesis de los precursores 4-bromometilftalonitrilo **2**, 4-hidroximetilftalonitrilo **3** y 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina **4** y posteriormente la ciclotetramerización estadística con su posterior funcionalización axial.

Al no obtener SiPc **1** pero si SiPc **7** y SiPc **8** se determina el rendimiento cuántico en oxígeno singlete de estos compuestos y además de H₂Pc **12** sintetizada a través de una ruta sintética alternativa.

Finalmente se concluyó que para sintetizar ftalocianinas de silicio de tipo A₃B, a través de ciclotetramerización estadística, se deben emplear grupos protectores o diiminoisoindolinas con grupos funcionales que soporten las condiciones de la reacción.

Palabras clave: Ftalocianina, Ciclotetramerización, Fotosensibilizador, PDT, NIR-PIT

ABSTRACT

Photodynamic therapy (PDT) and near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) represent two novel, minimally invasive therapeutic approaches in the search for effective cancer therapies.

In this field, phthalocyanines (PCS) stand out as excellent photosensitizers due to their high absorption in the red and infrared regions of the spectrum (600–800 nm) and their versatility for functionalization.

The main objective of this work is to synthesize and characterize a silicon phthalocyanine A₃B with a hydroxymethyl group in the peripheral position and two 4-tert-butylphenoxy groups in the axial positions, and subsequently evaluate its quantum yield in singlet oxygen.

To this end, the precursors 4-bromomethylphthalonitrile **2**, 4-hydroxymethylphthalonitrile **3**, and 5-hydroxymethyl-1,3-diiminoisoindoline **4** were first synthesized, followed by statistical cyclotetramerization and subsequent axial functionalization. Since SiPc **1** was not obtained, but SiPc **7** and SiPc **8** were, the singlet oxygen quantum yield of these compounds was determined, as well as that of H₂Pc **12** synthesized via an alternative synthetic route.

Finally, it was concluded that to synthesize A₃B type silicon phthalocyanines, through statistical cyclotetramerization, protecting groups or diiminoisoindolines with functional groups that support the reaction conditions should be used.

Keywords: Phthalocyanine, Cyclotetramerization, Photosensitizer, PDT, NIR-PIT

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FTALOCIANINAS: DEFINICIÓN Y ESTRUCTURA

Las ftalocianinas son moléculas orgánicas con una serie de propiedades físicas y químicas destacadas que tienen interés en el campo de las ciencias de la salud. Respecto a su estructura, relacionada con la de las porfirinas (Figura 1a), se trata de macroheterociclos planos de carácter aromático formados por 32 átomos de carbono y 8 átomos de nitrógeno organizados en 4 anillos de isoindol y 4 puentes imina conformando un anillo aromático interno con 18 electrones π deslocalizados ⁽¹⁾ (Figura 1b).

Estos macroheterociclos pueden clasificarse como ftalocianinas base libre, con una cavidad central con dos hidrógenos (Figura 1c), los cuales pueden ser sustituidos por hasta 70 átomos distintos (como puede ser el silicio) dando lugar a las ftalocianinas metálicas o metaloftalocianinas ⁽²⁾ (Figura 1d).

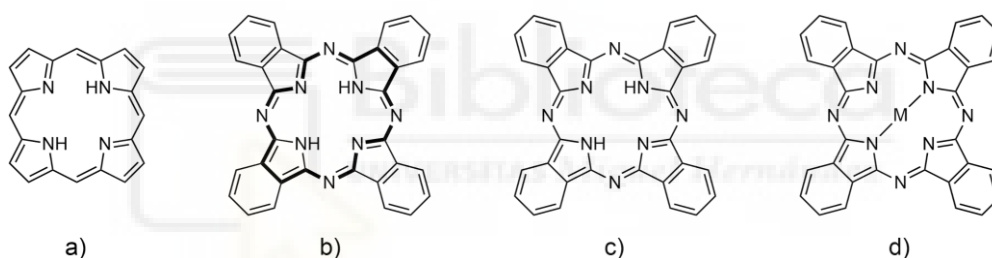


Figura 1. a) Porfirina b) Ligando ftalocianina aromático c) Ftalocianina base libre d) Metaloftalocianina

1.2 PROPIEDADES Y APLICACIONES

Las ftalocianinas metálicas o metaloftalocianinas se distinguen por una combinación de propiedades físicas, químicas y ópticas excepcionales que las diferencian de otros macrociclos. Entre todas sus características, destaca su posibilidad de absorción en las regiones roja e infrarroja, presentando un máximo de absorción entre 600 y 800 nm ⁽³⁾ (Figura 2).

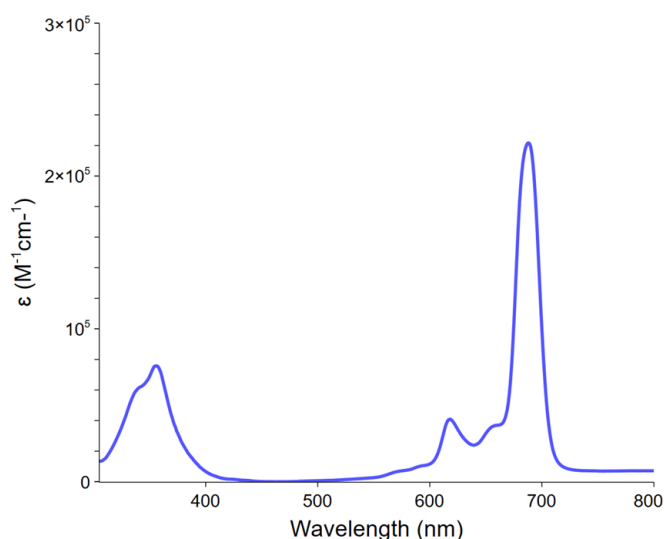


Figura 2. Espectro de UV-vis MPc

Aunque su descubrimiento y síntesis fue accidental y su primer uso práctico y más extendido ha sido como pigmentos y colorantes ⁽⁴⁾, el descubrimiento de esta estructura ha permitido desarrollar una gran variedad de aplicaciones ⁽⁵⁾.

Destacan por poseer una elevada estabilidad química y térmica ⁽³⁾, lo que les otorga resistencia en condiciones extremas. Esto, sumado a su conductividad⁽⁵⁾⁽⁶⁾, fotoconductividad y propiedades electroquímicas y fotofísicas⁽⁷⁾, ha permitido desarrollar aplicaciones como celdas solares⁽⁸⁾, optoelectrónica, cristales líquidos ⁽⁹⁾, y sensores químicos ⁽¹⁰⁾.

No obstante, a pesar de sus características, presentan limitaciones debido a su baja solubilidad en diversos disolventes, propiedades hidrófobas y elevada tendencia a la agregación, lo cual deteriora sus propiedades fotofísicas ⁽⁷⁾. Por ello, la síntesis orgánica busca solucionar estos problemas desde el diseño molecular, a través de la introducción de grupos periféricos o la modificación de los sustituyentes axiales ⁽⁸⁾ ⁽¹⁰⁾(Figura 3).

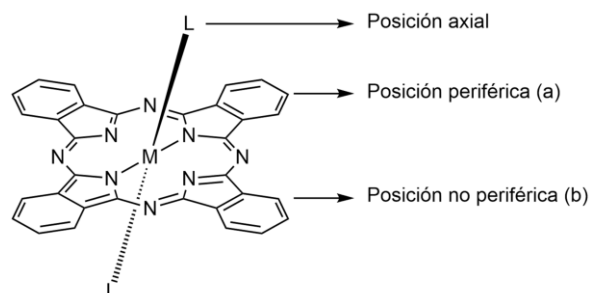


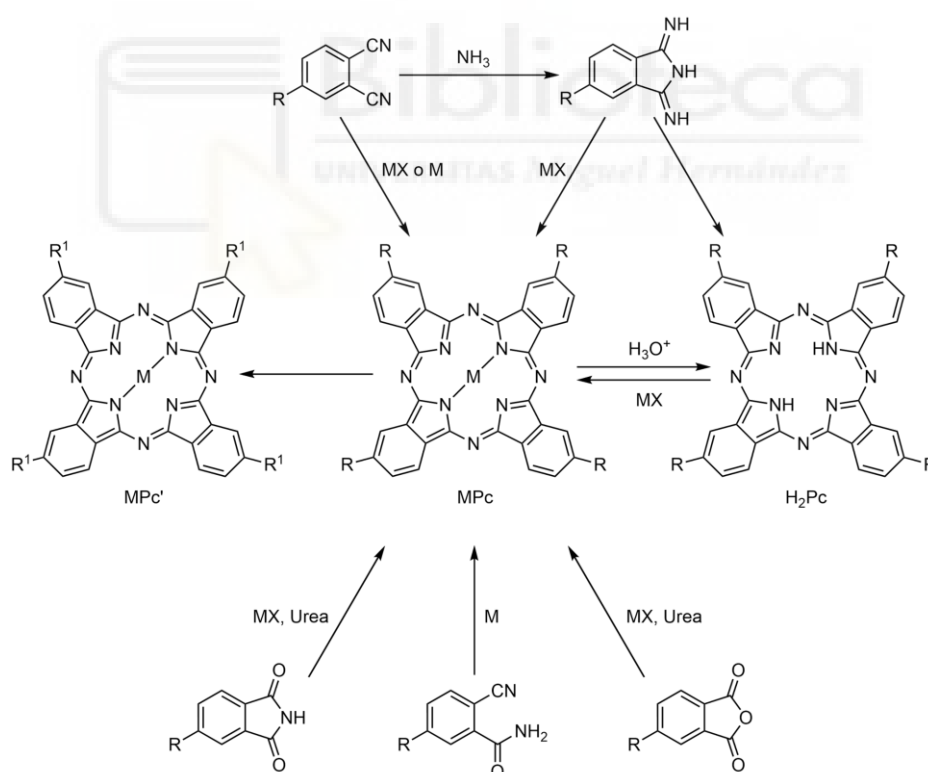
Figura 3. Posiciones axiales, periféricas y no periféricas, en metaloftalocianinas

Gracias a dicha versatilidad de funcionalización se ha conseguido modular la solubilidad, propiedades redox, bioactividad y organización en el estado sólido, resolviendo algunas de las limitaciones anteriores ⁽⁸⁾.

En cuanto a su relación con la farmacología y la medicina, se está evaluando su aplicación como fotosensibilizadores para terapia fotodinámica (PDT), terapia fototérmica (PTT) ⁽¹¹⁾ y fotoinmunoterapia (PIT) ⁽¹²⁾, gracias a su gran capacidad de absorción entre 620 y 800 nm, longitud de onda elevada que favorece la penetración profunda en los tejidos ⁽¹³⁾.

1.3 MÉTODOS DE SÍNTESIS

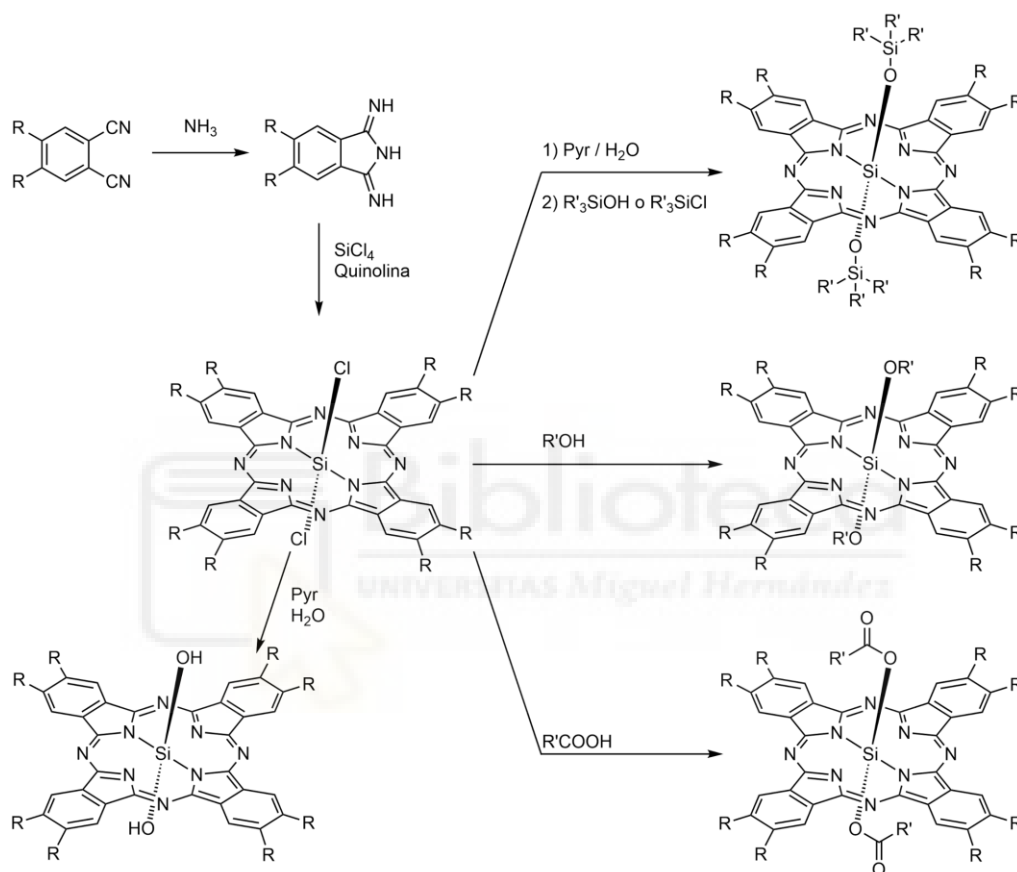
La obtención de ftalocianinas consiste, en general, en una ciclótetramerización a elevadas temperaturas usando como reactivos de partida ftalonitrilos y empleando disolventes de alto punto de ebullición como el *N,N*-dimetilaminoetanol (DMAE) o *N,N*-dimetilformamida (DMF) (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de ftalocianinas.

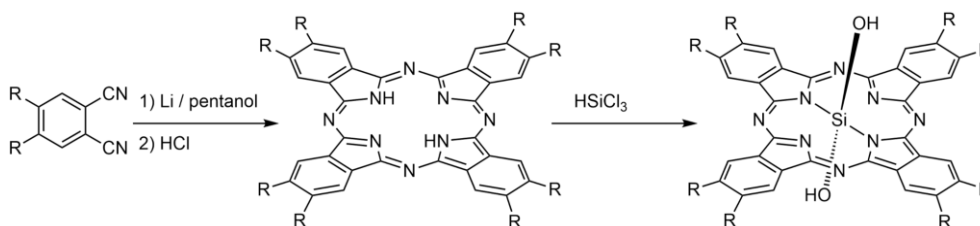
En el caso concreto de las ftalocianinas de silicio, con capacidad de ser funcionalizadas en posiciones axiales, su síntesis más común se basa en dos etapas: la primera consiste en la ciclótetramerización del precursor, una

diiminoisoindolina (obtenida a partir de un ftalonitrilo), para obtener una dicloroftalocianina de silicio (SiPcCl_2)⁽¹⁴⁾ o una dihidroxiftalocianina de silicio (SiPc(OH)_2)⁽¹⁵⁾, mientras que la segunda etapa consiste en la funcionalización de las posiciones axiales, sustituyendo los grupos cloro por alcoholes, fenoles, silanoles, clorosilanos y ácidos carboxílicos para generar ftalocianinas simétricas (Esquema 2).



Esquema 2. Funcionalización de las ftalocianinas de silicio en posiciones axiales.

Existe también una ruta, menos común, que consiste en la inserción de un átomo de silicio directamente en una ftalocianina de base libre empleando HSiCl_3 . Debido a la complejidad de controlar la reacción dentro de la cavidad del macrociclo, los rendimientos suelen ser inferiores, lo que hace que esta vía sea menos recurrente que la síntesis a partir de precursores de diiminoisoindolina⁽⁸⁾ (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de ftalocianinas base libre

1.4 TERAPIA FOTODINÁMICA Y FOTOINMUNOTERAPIA

La terapia fotodinámica (PDT) y la fotoimmunoterapia en el infrarrojo cercano (NIR-PIT) representan dos nuevos enfoques terapéuticos poco invasivos en la búsqueda de terapias efectivas contra el cáncer.

Estas terapias se caracterizan por usar luz del infrarrojo cercano (NIR) (620-800 nm), la cual es inocua para los tejidos no cancerosos al no ser ionizante.

Este tipo de terapias mejoran las limitaciones que presenta la terapia convencional con quimioterapia, radioterapia y cirugía, como son la distribución no uniforme del fármaco, que provoca reacciones adversas o la respuesta incompleta al tratamiento que da lugar a fracaso terapéutico ⁽¹⁶⁾.

La PDT es capaz de eliminar las células tumorales gracias a la combinación de un fotosensibilizador y la luz, generando oxígeno singlete y dando como resultado la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Para conseguir la eliminación de las células tumorales se debe administrar el fotosensibilizador por vía oral, intravenosa o tópica, para que se acumule en el tejido tumoral y sea irradiado con luz NIR, provocando la absorción de un fotón por parte del fotosensibilizador junto con su posterior excitación.

Cuando dicho fotosensibilizador está excitado es cuando se produce la generación de especies reactivas de oxígeno, dando lugar al daño tisular y generando inflamación, daño en el ADN y en las proteínas antioxidantes y apoptosis ⁽¹⁷⁾ mediante isquemia masiva del tejido tumoral, estrés oxidativo y respuesta inmunitaria por activación de la células T ⁽¹⁸⁾ (Figura 4).

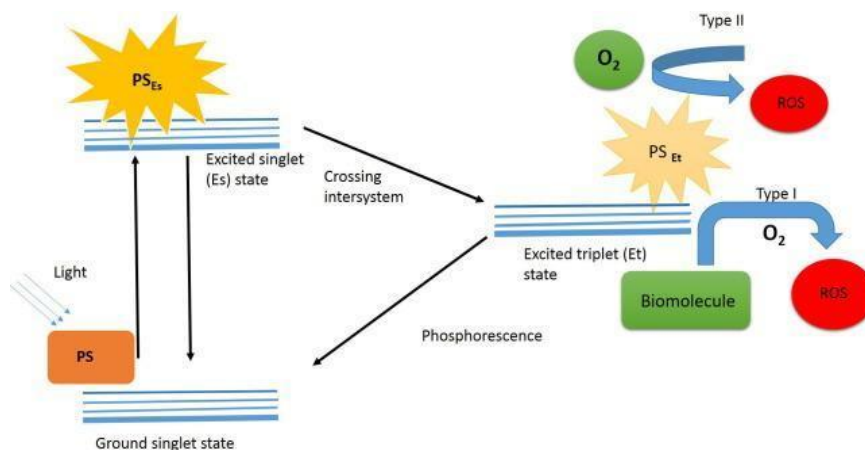


Figura 4. Mecanismo de acción de la terapia fotodinámica.

Sin embargo, la PDT, también presenta limitaciones debido a la baja solubilidad de los fotosensibilizadores y su falta de selectividad ⁽¹⁹⁾, ya que no provoca la muerte directa de las células tumorales y puede causar daños similares a las enfermedades autoinmunes.

Por estos inconvenientes, surge la fotoinmunoterapia en el infrarrojo cercano, que consigue solucionar las limitaciones que presenta la terapia fotodinámica, al contener una mayor selectividad para eliminar las células cancerosas⁽¹⁶⁾.

La NIR-PIT comparte algunos de los componentes de la PDT como son los fotosensibilizadores y la luz NIR, pero además añade la posibilidad de usar un vector biológico, como los anticuerpos monoclonales, para convertirse en una terapia dirigida.

Entre los fotosensibilizadores más efectivos encontramos las ftalocianinas de silicio cuando se encuentran asociadas a un anticuerpo monoclonal en sus posiciones periféricas y con ligandos axiales que le proporcionan solubilidad en el medio fisiológico.

Su mecanismo de acción consiste en inducir la muerte celular necrótica e inmunogénica. Para que esto suceda, es necesario que el complejo formado por el fotosensibilizador y el vector biológico llegue a la célula diana, el fotosensibilizador sea activado con luz y que se encuentren condiciones de hipoxia y reductoras específicas.

Cuando el complejo llega a la célula diana sufre una reacción fotoquímica liberando las cadenas hidrofílicas que componen al fotosensibilizador, ya que se

pierden los ligandos axiales, y tiene lugar un cambio químico que le da hidrofobicidad a la molécula ⁽²⁰⁾.

Dicho cambio químico provoca la formación de agregados insolubles o multímeros de ftalocianinas de silicio, lo que altera la función de la membrana celular debido al daño generado en las proteínas transmembrana, haciendo que el agua fluya rápidamente hacia el interior de la célula y provocando el aumento de tamaño de esta y su posterior lisis celular por ruptura de la membrana ⁽²¹⁾ (Figura 5).

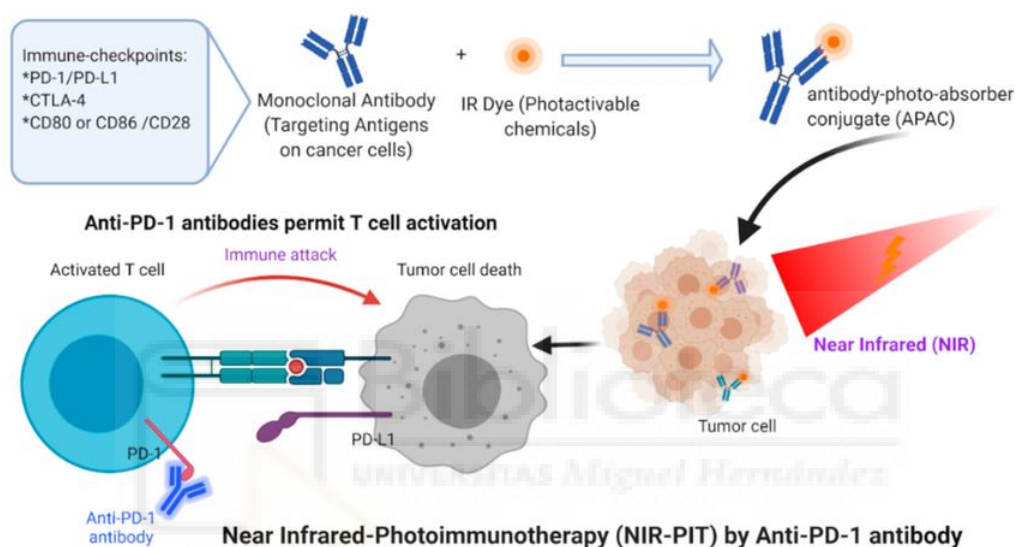


Figura 5. Actuación de NIR-PIT con el conjugado anticuerpo-ftalocianina

Esta mejoría que facilita la inducción de la muerte celular se conoce como el efecto SUPR, donde la permeabilidad se ve mejorada debido a la muerte de las células perivasculares aumentando la permeabilidad de los vasos del tumor y facilitando la llegada del fármaco ⁽¹⁹⁾.

2. ANTECEDENTES

Recientemente se han descrito diversas ftalocianinas de silicio con potencial terapéutico para usarse como fotosensibilizadores para fotoimmunoterapia del infrarrojo cercano.

Entre las moléculas descritas encontramos IR 700 (Figura 6) y WB692-CB2 (Figura 7). Ambos compuestos presentan características de diseño molecular que resultan fundamentales para comprender su actividad farmacológica.

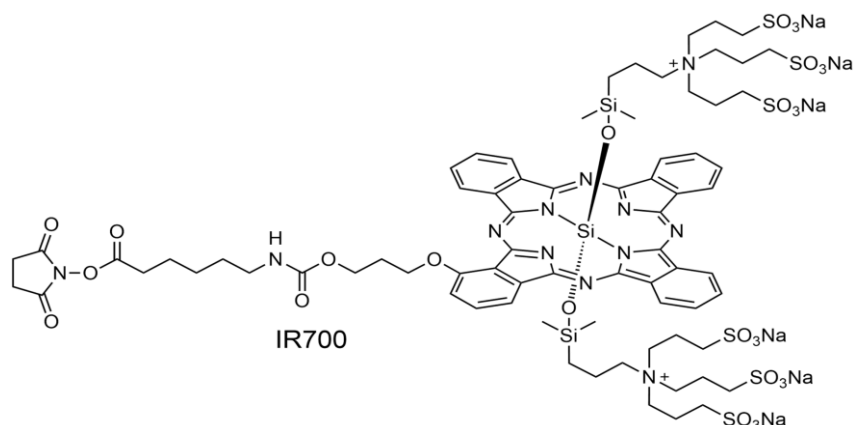


Figura 6. Estructura química de IR 700

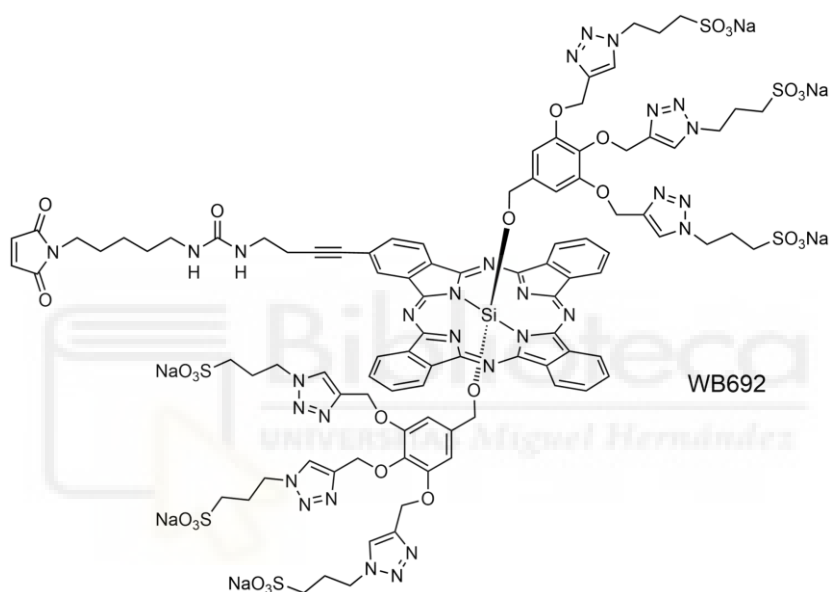


Figura 7. Estructura química de WB692-CB2

Se trata en ambos casos de ftalocianinas de silicio de tipo A₃B con solo un anillo de isoindol funcionalizado, que en el caso de IR700 consiste en una cadena hidrocarbonada con un resto de succinimida terminal y, en el caso de WB692-CB2 consiste en una cadena hidrocarbonada con un resto de maleimida terminal. Ambas cadenas hidrocarbonadas con restos terminales son las responsables de la interacción con el anticuerpo monoclonal encargado de dirigir al fotosensibilizador a la región diana donde se encuentra el tumor.

Además dichas moléculas presentan sustituyentes sulfonato en las posiciones axiales del silicio, siendo responsables de la solubilidad en el medio fisiológico y de la susceptibilidad de ser liberados cuando se irradian con la longitud de onda

adecuada, resultando en una disminución drástica de la solubilidad causando así un daño estructural irreparable en la membrana celular de la célula tumoral.

3. OBJETIVOS

A partir de los antecedentes descritos se presenta como objetivo principal la síntesis y caracterización de SiPc **1** (Figura 8).

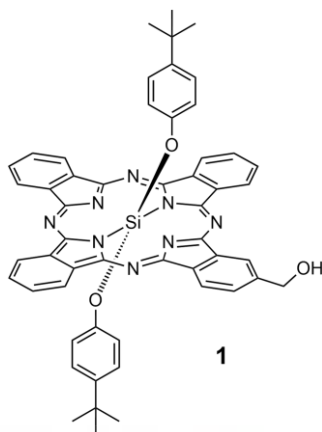


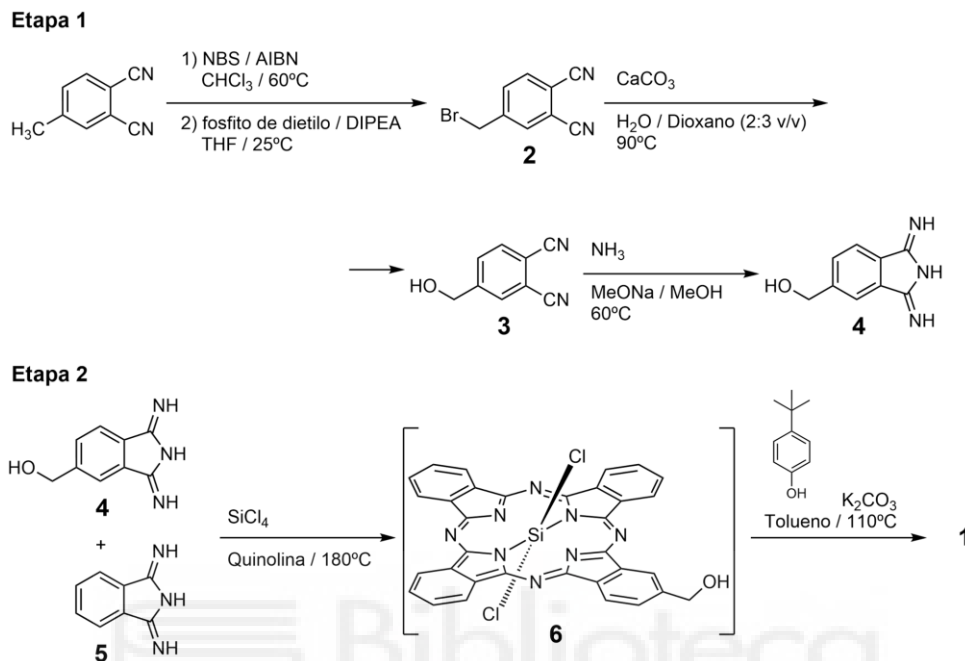
Figura 8. SiPc **1**

Se trata de una ftalocianina de silicio de tipo A₃B, con un anillo de isoindol funcionalizado con un grupo periférico hidroximetilo (que puede facilitar la funcionalización posterior mediante la unión selectiva a otras moléculas o bioconjugación con otras estructuras) y funcionalizada en las posiciones axiales con 2 grupos 4-*tert*-butilfenoxilo (que aumentan significativamente la solubilidad en disolventes orgánicos). El interés en la obtención de la molécula objetivo reside en llevar a cabo una ciclotetramerización estadística con dos diiminoisoindolinas diferentes. El propósito de esta reacción es obtener una ftalocianina de silicio de tipo A₃B que sea soluble en disolventes orgánicos comunes, una síntesis que no se ha abordado hasta la fecha en el grupo de investigación en el que se desarrolla este trabajo.

Y, puesto que el interés de este tipo de compuestos reside en su potencial como fotosensibilizadores para terapia contra el cáncer, se plantea, como objetivo secundario, evaluar la capacidad de generación de oxígeno singlete de la molécula objetivo

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de la molécula objetivo se abordó a través del esquema sintético que se describe en el Esquema 4.



Esquema 4. Ruta sintética completa para la obtención de SiPc 1

En este esquema se distinguen dos fases: la primera consiste en la obtención del precursor de diiminoisoindolina, mientras que la segunda comprende la cicl tetramerización estadística con su posterior funcionalización axial.

La primera reacción descrita en el Esquema 4 consiste en una halogenación radicalaria en la posición bencílica sobre el grupo metilo del 5-metil-1,2-dicianobenceno para formar el derivado monobromado **2**. Para ello se emplea NBS que aporta el bromo como halógeno necesario y AIBN como iniciador radicalario. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 horas, ya que se trata de una reacción muy lenta. A continuación se adiciona fosfito de dietilo debido a la presencia de derivados dibromados actuando este como agente reductor y diisopropilamina para neutralizar la formación de especies ácidas.

Como se trata de una reacción lenta, después de la eliminación de la succinimida por filtrado vuelve a aparecer precipitado, por lo que se vuelve a introducir en un baño de hielo y posterior filtrado mejorando el rendimiento de la reacción. Tras la purificación se obtiene un rendimiento del 68%.

En la Figura 9 se muestra la confirmación de la estructura del 4-bromometilftalonitrilo **2** mediante espectroscopía de ^1H -RMN a 400 MHz y utilizando CDCl_3 como disolvente. A 4.49 ppm se observa un singlete que integra para 2H, correspondientes a los protones del grupo del metileno bencílico. Para la asignación se amplía la región comprendida entre 7.70 ppm y 7.90 ppm, así se observan tres señales en esta zona integrando todas para 1H, cuyo patrón de acoplamiento permite determinar la conectividad del anillo. A 7.85 ppm aparece la señal del protón aromático sobre C3 (señal naranja) que se observa como un doblete con $J= 1.7$ Hz indicando acoplamiento en meta. A 7.81 ppm se observa la señal del protón aromático sobre C6 (señal morada) que se observa como un doblete con $J= 8.1$ Hz indicando acoplamiento en orto. Por último, a 7.76 ppm aparece el doblete de dobletes correspondiente al protón aromático sobre C5 (señal verde) con $J= 8.1$ Hz y $J= 1.7$ Hz indicando la primera acoplamiento en orto y la segunda en meta.

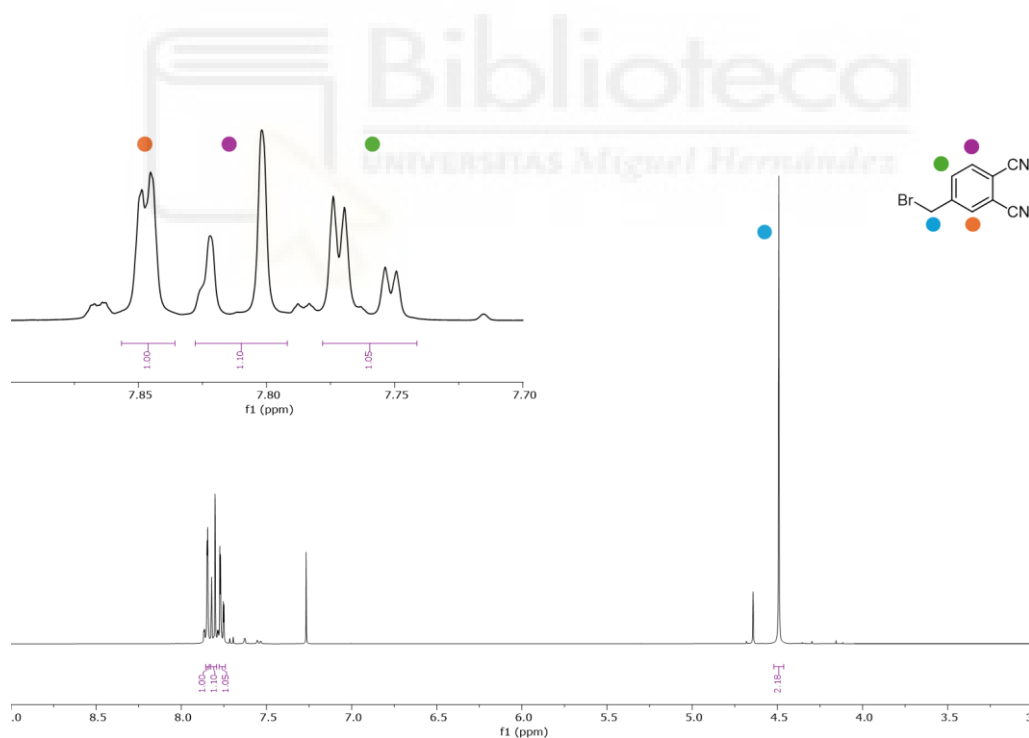


Figura 9. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de 4-bromometilftalonitrilo **2**

En la Figura 10 se muestra la confirmación de la estructura del 4-bromometilftalonitrilo **2** mediante espectroscopía de ^{13}C -RMN a 101 MHz y usando CDCl_3 como disolvente. La figura muestra 9 señales que corresponden a los 9 carbonos de la molécula, destacando la señal a 29.77 ppm del grupo

bromometilo. También encontramos a los carbonos unidos al grupo CN que se sitúan entre 133.67 y 134.11 ppm y las señales correspondientes al grupo nitrilo entre 115.56 y 116.65 ppm.

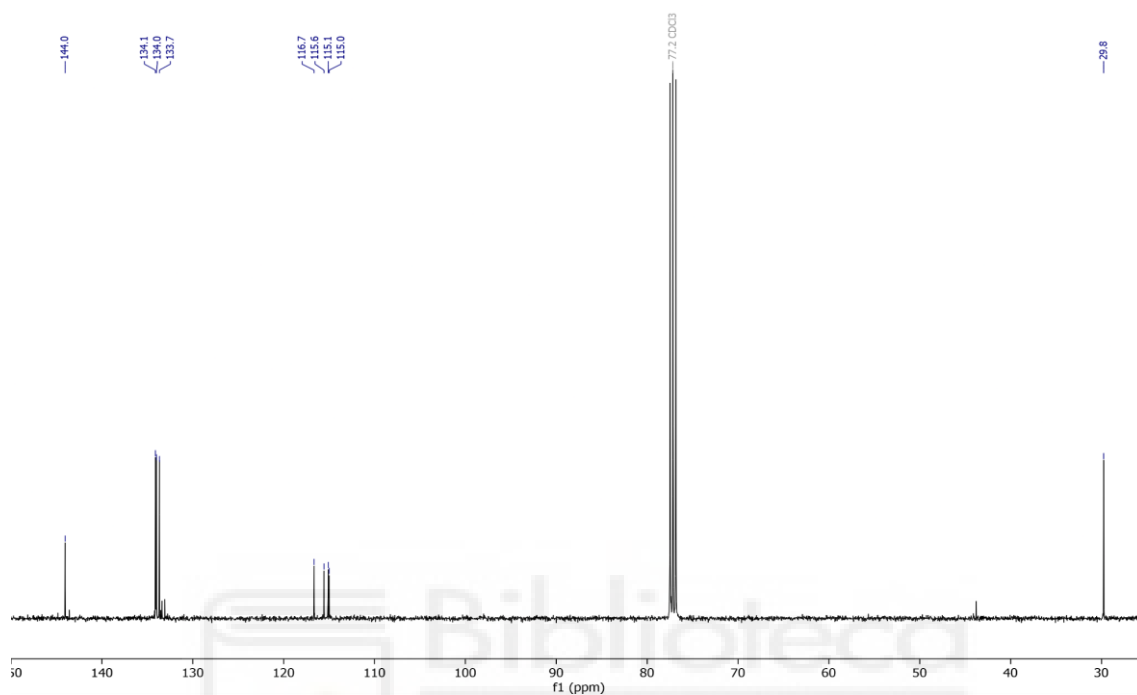


Figura 10. Espectro ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) de 4-bromometilftalonitrilo **2**

La segunda reacción descrita en el Esquema 4 consiste en una sustitución nucleófila sobre el carbono bencílico. Para ello se puso en contacto el compuesto bromado con una disolución acuosa básica, formada por una mezcla agua/dioxano y carbonato cálcico, manteniendo la reacción a temperatura de reflujo (unos 90°C) durante 24 horas. Tras la purificación se obtuvo un sólido color crema con un rendimiento del 93%. Hay que destacar que esta reacción precisa de un orden de adición específico en la preparación: 1º La disolución básica agua/dioxano, 2º Carbonato de calcio y 3º Compuesto bromado, ya que experimentalmente se comprueba que si el orden de adición es diferente, el compuesto **3** no se obtiene.

En la Figura 11 se muestra la confirmación de la estructura del 4-hidroximetilftalonitrilo **3** mediante espectroscopía de ^1H -RMN a 400 MHz y usando CDCl_3 como disolvente. A 4.85 ppm se observa un singlete que integra para 2H, correspondientes al grupo metileno bencílico (señal azul claro).

Asimismo, a 2.66 ppm se observa un singlete que integra para 1H, correspondiente al protón del grupo hidroxilo (señal azul oscuro).

Para la asignación se amplía la región comprendida entre 7.70 ppm y 7.90 ppm y así se observan tres señales integrando todas para 1H, cuyo patrón de acoplamiento permite determinar la conectividad del anillo. A 7.87 ppm se encuentra una especie de singlete que es la señal del protón aromático sobre C3 (señal naranja). A 7.81 ppm se observa un doblete que actúa como la señal del protón aromático sobre C6 (señal morada) a $J = 8.0$ Hz. Por último, a 7.76 ppm aparece un doblete que corresponde al protón aromático sobre C5 (señal verde) con $J = 8.1$ Hz.

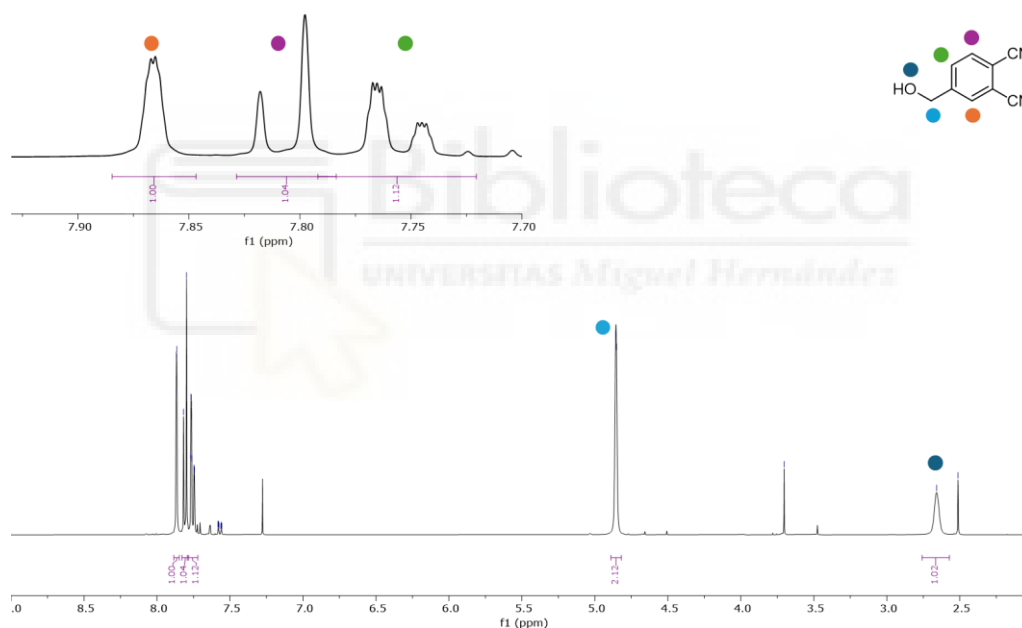


Figura 11. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de 4-hidroximetilftalonitrilo **3**

En la Figura 12 se muestra la confirmación de la estructura del 4-hidroximetilftalonitrilo **3** mediante espectroscopía de ^{13}C -RMN a 101 MHz y usando CDCl_3 como disolvente. La figura muestra 8 señales que corresponden a los 9 carbonos de la molécula, destacando la señal a 63.08 ppm de carbono unido al oxígeno. También encontramos la señal correspondiente al carbono enlazado al grupo hidroximetilo a 147.92 ppm y las dos señales correspondientes a los grupos nitrilo entre 115.62 ppm y 115.90 ppm. Aparece una única señal en vez de dos a 114.22 ppm ya que los carbonos unidos al grupo ciano suelen estar

muy próximas y solaparse. El resto de señales a 130.95 ppm, 131.23 ppm y 133.66 ppm corresponden a los tres carbonos aromáticos restantes que contienen protones.

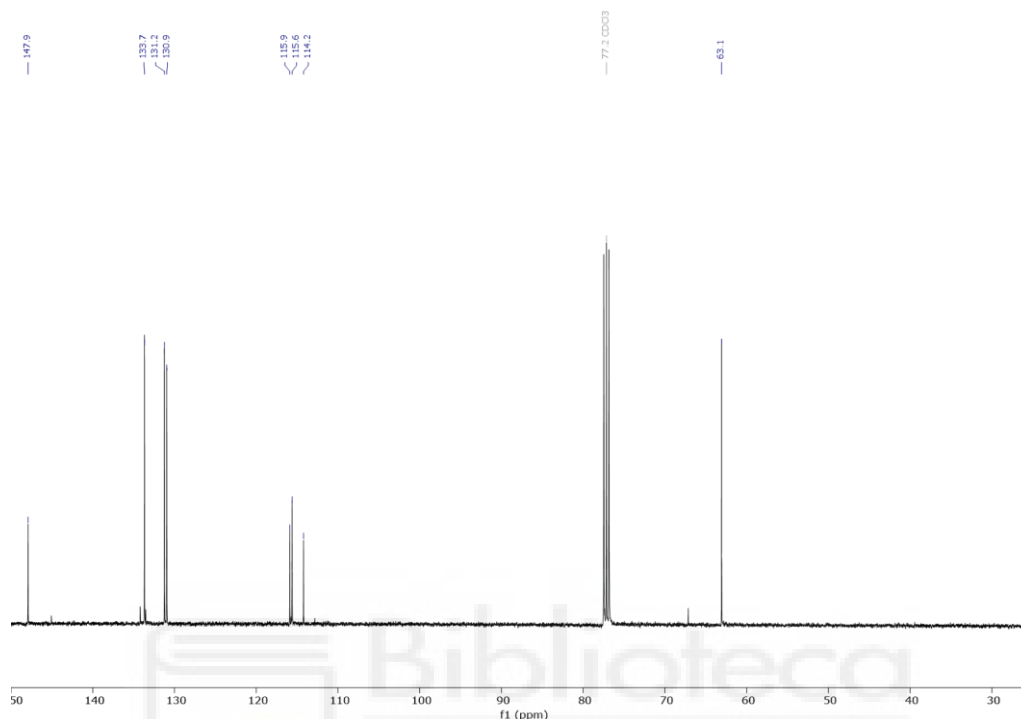


Figura 12. Espectro ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) de 4-hidroximetiltalonitrilo **3**

La tercera reacción corresponde a la síntesis de 5-hidroximetil-1,3-diiminoisindolina **4**. Para ello se hizo una reacción de amoniacación del compuesto **3**, en presencia de una cantidad catalítica de metóxido de sodio y usando metanol como disolvente. A la disolución se aplicó un burbujeo constante con NH_3 , primero a temperatura ambiente y luego a temperatura de reflujo y, tras evaporación al aire del disolvente, se obtuvo un sólido color crema verdoso.

En la Figura 13 se muestra la confirmación de la estructura del 5-hidroximetil-1,3-diiminoisindolina **4** mediante espectroscopía de ^1H -RMN a 400 MHz y usando CD_3OD como disolvente. A 4.74 ppm se observa un singlete que integra para 2H, correspondientes al grupo metileno bencílico (señal azul claro). Para la asignación se amplía la región comprendida entre 7.55 ppm y 8.00 ppm y se observan tres señales integrando todas para 1H, cuyo patrón de acoplamiento permite determinar la conectividad del anillo. A 7.86 ppm se encuentra un singlete que es la señal del protón aromático sobre C4 (señal naranja). A 7.82 ppm se observa un doblete, correspondiente a la señal del protón aromático

sobre C7 (señal morada) con $J = 7.6$ Hz indicando acoplamiento en orto. Por último, a 7.60 ppm aparece un doblete que corresponde al protón aromático sobre C6 (señal verde) con $J = 7.8$ Hz.

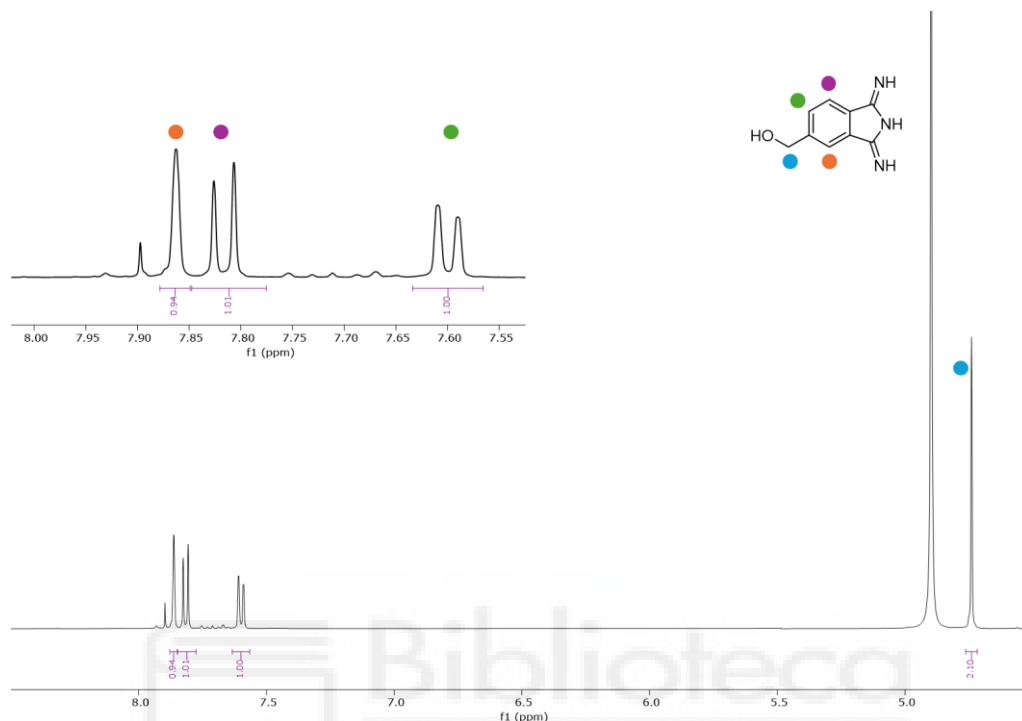


Figura 13. Espectro ^1H -RMN (400 MHz y CD_3OD) de 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina **4**

En la Figura 14 se muestra la confirmación de la estructura del 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina **4** mediante espectroscopía de ^{13}C -RMN a 101 MHz y usando CD_3OD como disolvente. La figura muestra 9 señales que corresponden a los 9 carbonos de la molécula, destacando la señal a 64.63 ppm del carbono del grupo metileno unido al oxígeno del grupo hidroximetilo. También encontramos la señal correspondiente al carbono aromático enlazado a dicho grupo hidroximetilo a 147.48 ppm. Las dos señales situadas a 172.16 ppm y 170.33 ppm corresponden a los dos carbonos de los grupos imino en las posiciones 1 y 3 del anillo de isoindolina. El resto de señales entre 120.87 ppm y 137.86 ppm corresponden a los cinco carbonos restantes.

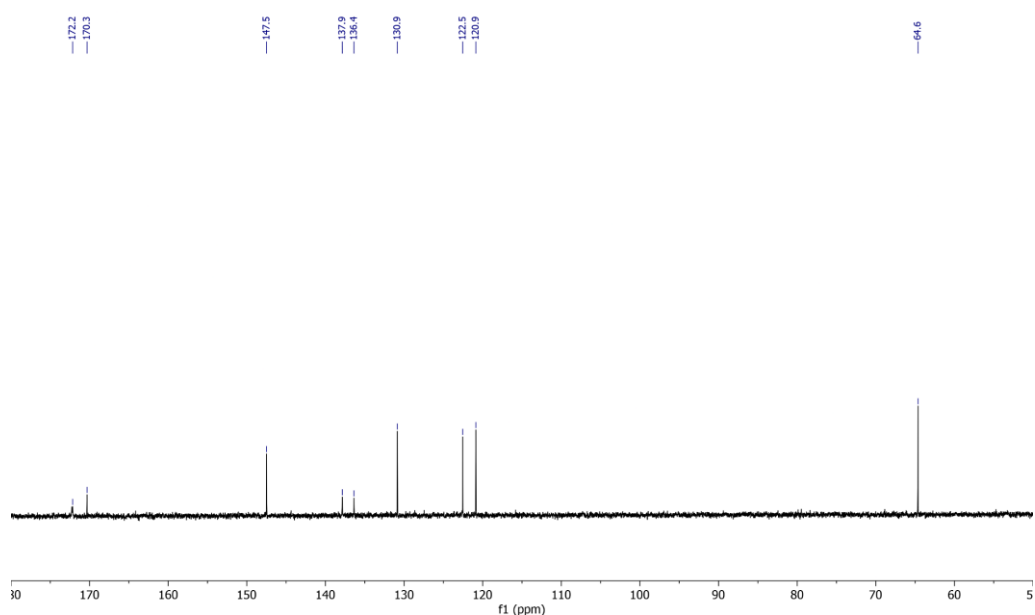


Figura 14. Espectro ^{13}C -RMN(101 MHz y CD_3OD) de 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina **4**

La etapa 2 del Esquema 4 describe la ciclotetramerización estadística y posterior funcionalización axial. En primer lugar se realiza una mezcla de 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina **4** y 1,3-diiminoisoindolina **5**, adicionado sobre ella quinolina y, posteriormente SiCl_4 y manteniendo la reacción a temperatura de reflujo. Una vez tenemos el compuesto **6**, que no se caracteriza, se hace reaccionar con 4-*tert*-butilfenol y K_2CO_3 , utilizando tolueno como disolvente.

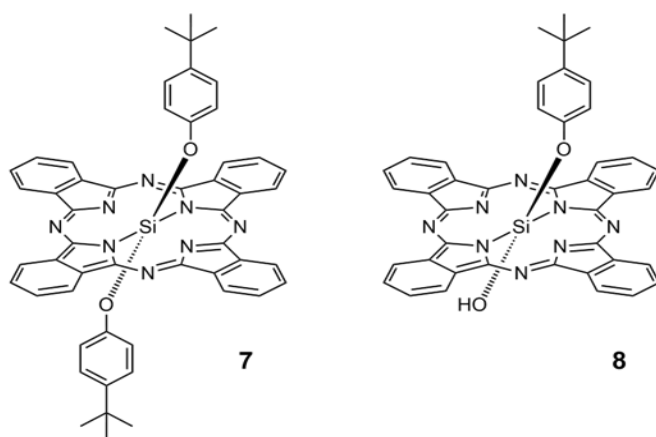


Figura 15. SiPc **7** y SiPc **8**

Esta secuencia no proporciona el compuesto objetivo, sino que se obtiene el producto simétrico **7** y una pequeña cantidad de un producto que, a la vista del

espectro de resonancia, corresponde con una estructura con un solo sustituyente *terc*-butilfenonoxilo en posición axial SiPc **8** (Figura 15).

En la Figura 16 se muestra la confirmación de la estructura de SiPc **7** y SiPc **8** mediante espectroscopía ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3). Al comparar ambos espectros, se observa que la estructura del macrociclo de ftalocianina se mantiene prácticamente inalterada, mientras que las variaciones principales vienen de la intensidad de las señales.

En SiPc **7** la región aromática se encuentra entre 9.64 ppm y 9.55 ppm con un multiplete que integra para 8H correspondientes a los protones no periféricos (señal azul oscuro). Asimismo, entre 8.37 ppm y 8.28 ppm se observa un multiplete que integra para 8H correspondientes a los protones periféricos (señal azul claro). En cuanto a los sustituyentes axiales, a 5.53 ppm se observa un doblete que integra a 4H con $J = 8.7$ Hz, correspondiente a los protones del anillo aromático más alejados de la ftalocianina (señal verde). A 2.35 ppm se observa un doblete que integra para 4H con $J = 8.7$ Hz correspondientes a los protones anillo aromático más próximos a la ftalocianina (señal naranja). Por último, a 0.56 ppm aparece un singlete que integra para 18H correspondiendo a los protones del grupo *terc*-butilo (señal morada).

Comparando SiPc **7** con SiPc **8**, se observa que en esta última mantiene un perfil similar a su análoga, donde las señales azul claro y azul oscuro siguen siendo multipletes, con multiplicidades y desplazamiento similares, mientras que presenta la mitad de intensidad en las señales correspondientes a los sustituyentes axiales. Así, los dobletes del grupo fenoxilo que se encuentran a 5.43 ppm (señal verde) y 2.19 ppm (señal naranja) ahora integran solo para 2H cada uno y del mismo modo, el grupo *terc*-butilo a 0.49 ppm integra ahora para 9H por la presencia de un único sustituyente fenoxilo.

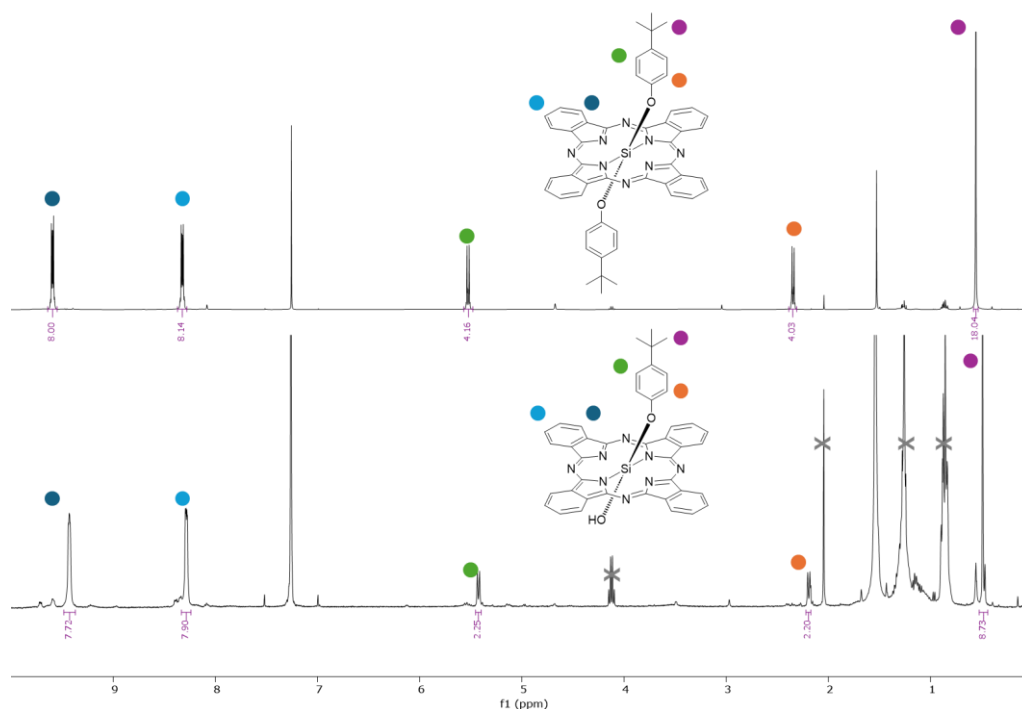


Figura 16. Espectro ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) de SiPc **7** y SiPc **8**

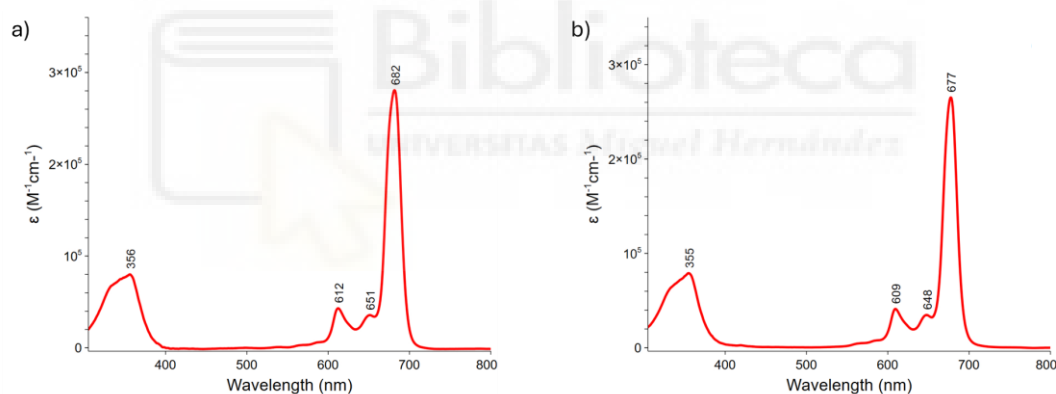


Figura 17. Espectros UV-vis de a) SiPc **7** y b) SiPc **8**.

En la Figura 17 se muestra la comparación de SiPc **7** y SiPc **8** en espectroscopía UV-VIS. Ambos espectros son característicos de las ftalocianinas, ya que en ambos se encuentra la Banda Soret en la región UV, siendo 356 nm en SiPc **7** y 355 nm en SiPc **8**. La Banda Q se encuentra en la región visible presentando en SiPc **7** su pico máximo a 692 nm y en SiPc **8** en 687 nm.

En la Figura 18 se muestra el EM de SiPc **7** donde se observa la señal correspondiente al ión molecular en 838.3138. En el patrón isotópico de SiPc **7** se muestra el teórico y experimental encontrándose el pico teórico 838.3133 y el experimental a 838.3138 confirmando la estructura química del compuesto.

En la Figura 19 se muestra el EM de SiPc **8** donde se sitúa la señal correspondiente al ión molecular en 706.2195. En el patrón isotópico de SiPc **8** confirma la estructura química ya que el pico teórico se encuentra en 706.2191 y el experimental en 706.2195.

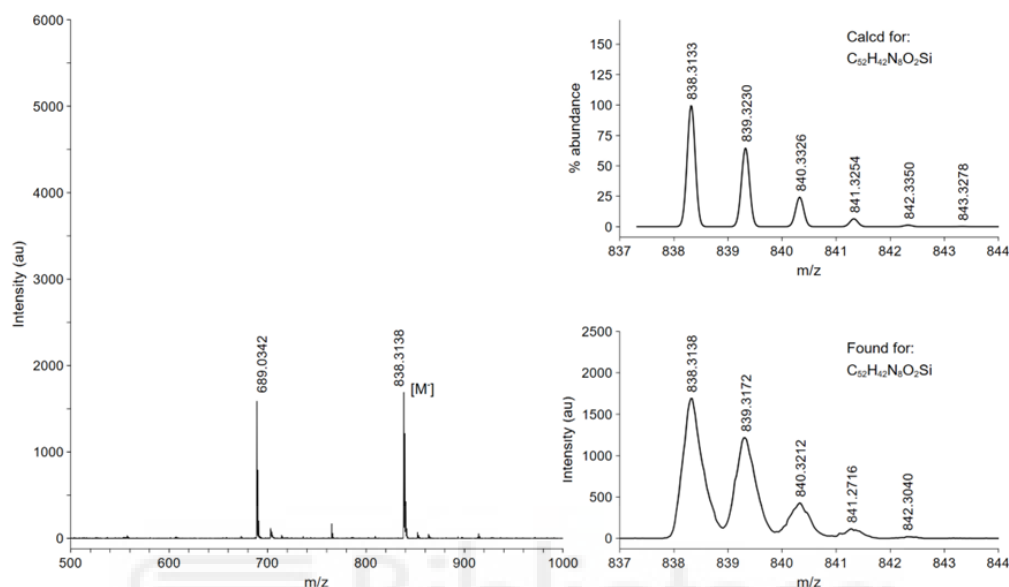


Figura 18. HR-MALDI-TOF de SiPc **7**

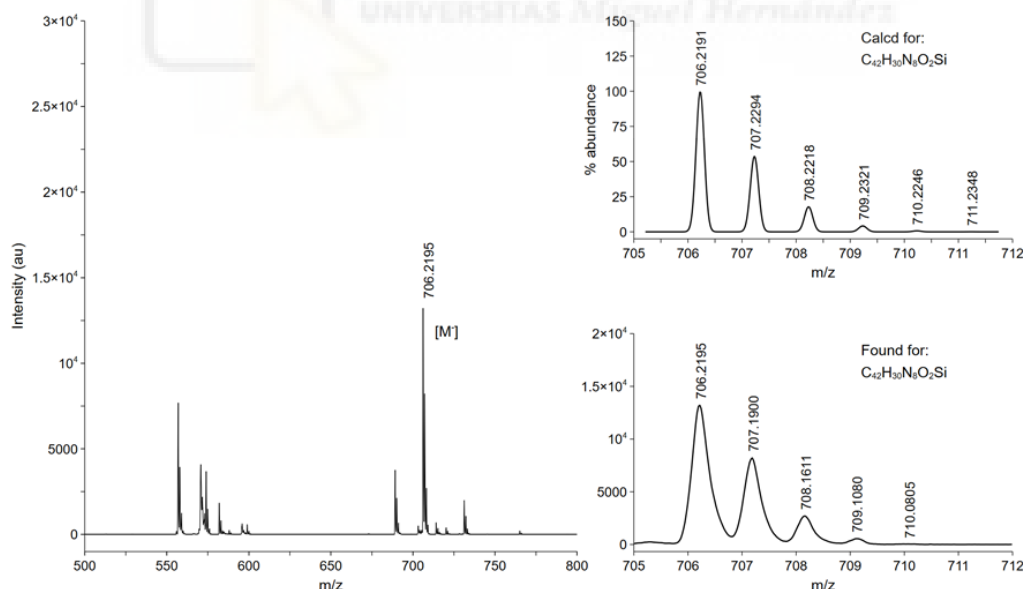
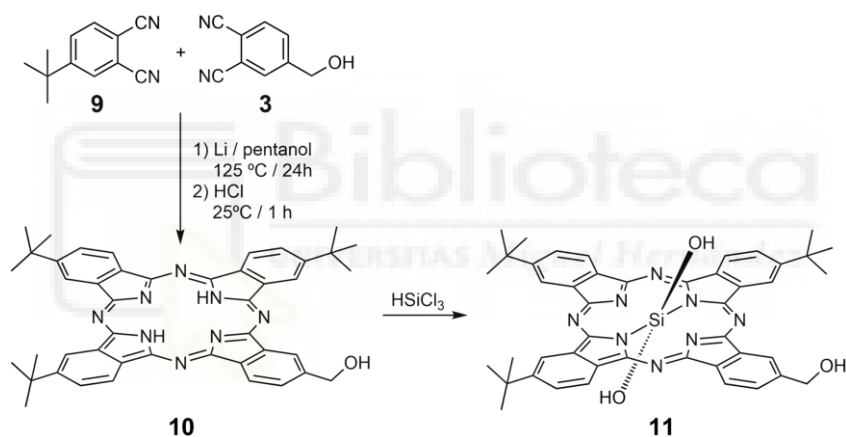


Figura 19. HR-MALDI-TOF de SiPc **8**

Puesto que los resultados obtenidos en los espectros 1H -RMN, UV-vis y EM confirman que se ha obtenido los productos SiPc **7** y SiPc **8** pero no la molécula objetivo SiPc **1**, se plantea la hipótesis de que se deba a la presencia del grupo

hidroxilo desprotegido. Este grupo sin proteger puede comprometer la reactividad de la molécula debido a su inestabilidad por su carácter bencílico, a las condiciones muy ácidas y las altas temperaturas necesarias para la ciclotetramerización estadística con SiCl_4 , o reaccionar inmediatamente con el Cl axial de la ftalocianina recién formada **6**.

Por ello ante las dificultades encontradas en la ruta de ciclotetramerización directa, se planteó una nueva ruta sintética basada en la inserción de silicio en la cavidad central de una ftalocianina de base libre. Para ello, se siguió la ruta sintética descrita en el Esquema 5, en la que se utiliza 4-*terc*-butilftalonitrilo comercial, que pretende mejorar la solubilidad de la molécula final en disolventes orgánicos comunes y evitar así potenciales problemas de solubilidad y formación de agregados.



Esquema 5. Ruta sintética completa para la obtención de SiPc **11**

La reacción descrita en el Esquema 5 consiste en una ciclotetramerización estadística para la obtención de la ftalocianina base libre. Para ello, se realiza una mezcla de 4-*terc*-butilftalonitrilo **9** junto con 4-hidroximetilftalonitrilo **3** a la que se adiciona inicialmente una porción de litio disuelta en pentanol manteniendo la reacción a temperatura de reflujo. Posteriormente se adiciona HCl a temperatura ambiente y se obtiene la ftalocianina de base libre **10**. Sobre este compuesto **10** se pretendía realizar la inserción de silicio con HSiCl_3 . Sin embargo, esta etapa no pudo completarse debido a que el reactivo no se pudo obtener antes de la finalización de la etapa experimental.

Cabe destacar que, además de no llevar a cabo la inserción de silicio, tampoco se obtuvo la molécula con simetría A_3B **11**. En su lugar se obtuvo la ftalocianina

base libre **12** (Figura 20), tras la separación cromatográfica. El motivo por el que no se obtuvo puede ser por lo descrito anteriormente en el intento de sintetizar la SiPc **1** como son la presencia del grupo hidroxilo sin proteger, su carácter bencílico y las condiciones de elevada temperatura y acidez que precisa la reacción.

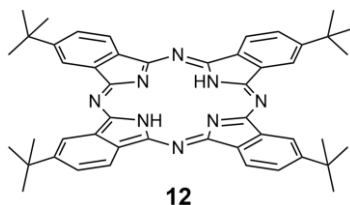


Figura 20. Ftalocianina base libre **12**

La estructura del compuesto **12** se confirma mediante los espectros UV-vis y EM que se muestran a continuación.

En la Figura 21 se muestra el espectro UV-vis para el compuesto **12** en CHCl_3 donde se detalla la Banda Soret característica a 343 nm y un conjunto de Bandas Q donde destaca la de mayor longitud de onda a 701 nm.

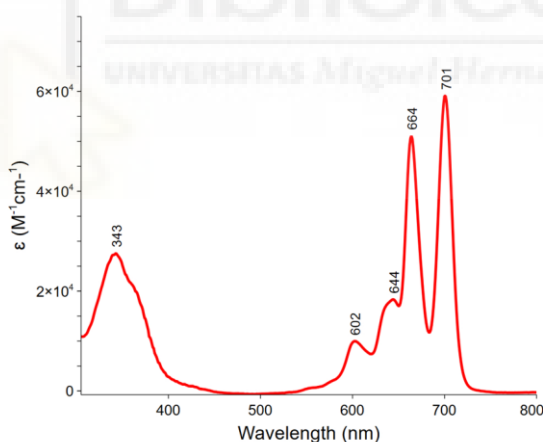


Figura 21. Espectroscopia UV-vis de la ftalocianina de base libre **12**

En la Figura 22 se detalla la espectroscopía de masas del compuesto **12** utilizando ditranol como matriz. Se obtiene un pico de ión molecular de 738.4159 en el valor experimental que comparándolo con el valor teórico de 738.4159 confirma la estructura química de la molécula.

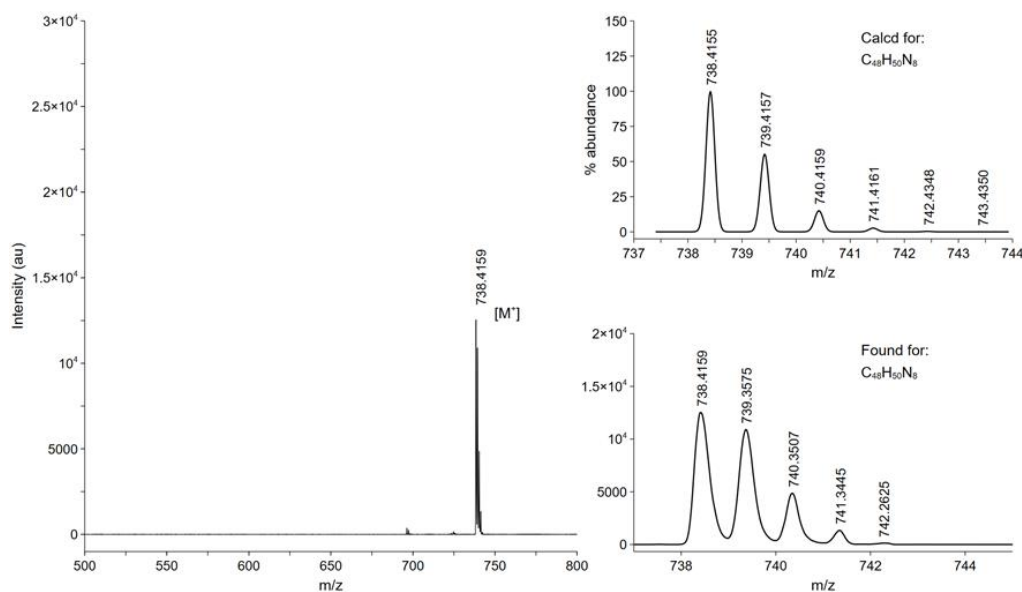


Figura 22. Espectro EM de la ftalocianina de base libre **12**

Dado que uno de los objetivos principales es la evaluación del rendimiento cuántico en oxígeno singlete, y ante la imposibilidad de obtener el compuesto **1**, se procedió a determinar dicho rendimiento para los compuestos **7** y **12**, los cuales fueron aislados y caracterizados como productos puros durante la etapa experimental.

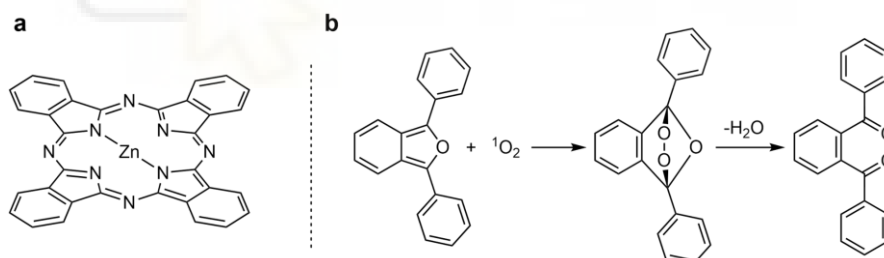


Figura 23. a) Ftalocianina de zinc b) Fotodescomposición del 1,3-difenilisobenzofurano

Para el cálculo del rendimiento cuántico en oxígeno singlete se empleó un método comparativo, empleando ftalocianina de zinc (Figura 23a) como referencia ($\phi^{ref} = 0.53$, THF). Este método consiste en monitorizar la fotodescomposición del 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) (Figura 23b) en presencia de oxígeno singlete. El DPBF reacciona rápidamente con el oxígeno singlete a través de una cicloadición [4+2] concertada para formar un endoperóxido inestable que evoluciona inmediatamente hacia la formación de 1,2-dibenzoilbenceno.

En la Figura 24 se describe la evolución de la disminución en el tiempo de la absorbancia de DPBF a 413 nm en presencia de fotosensibilizadores, ZnPc (fotosensibilizador referencia), SiPc **7** y H₂Pc **12** cuando se irradia a 660 nm acompañadas del ajuste lineal de la representación $\ln(A_0/A_t)$ vs t.

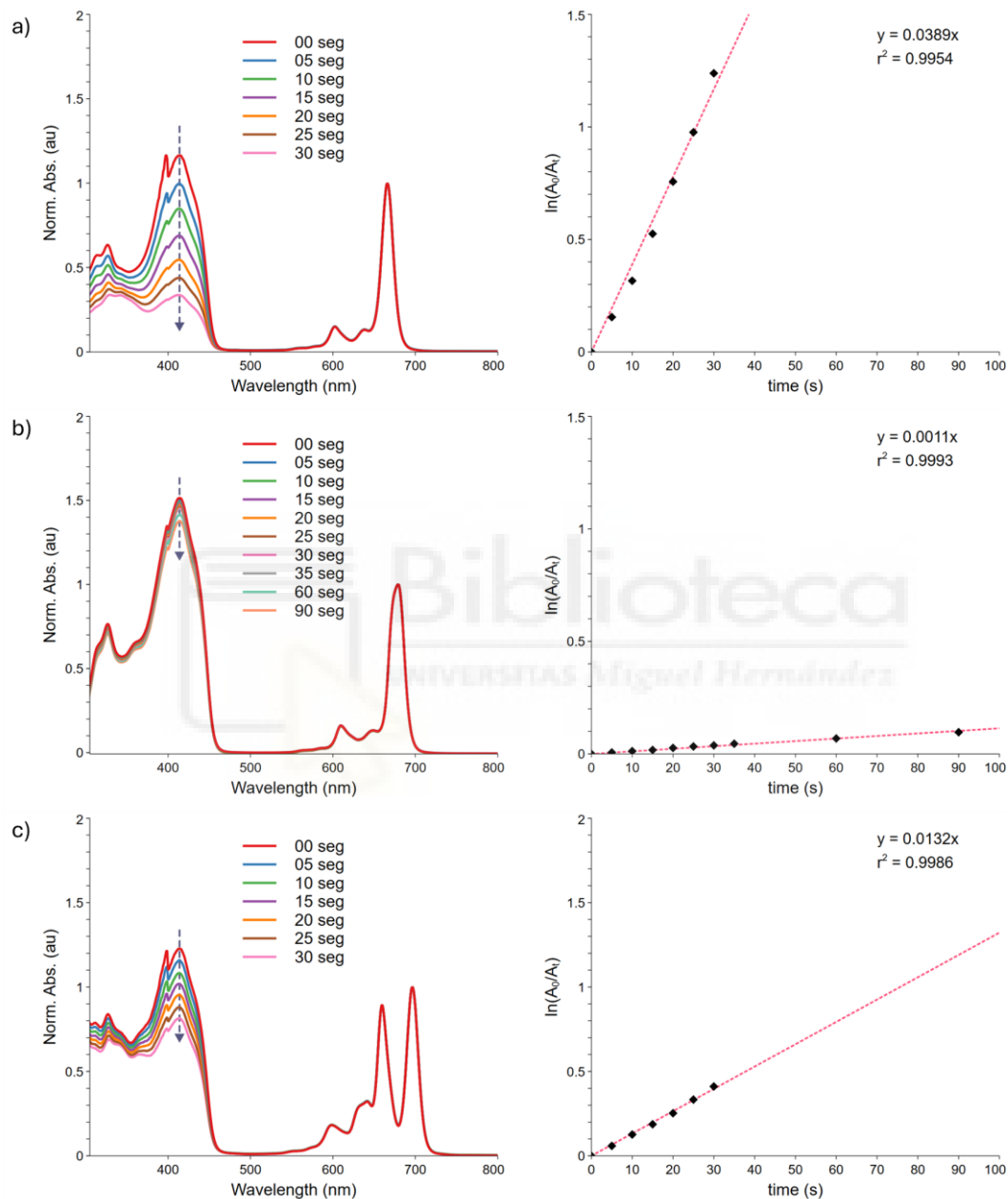


Figura 24. Comparativa de la absorbancia de DPBF en a) ZnPc, b) SiPc **7** y c) H₂Pc **12** junto con su regresión lineal.

En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos, donde se observa cómo, en comparación con el fotosensibilizador de referencia, la capacidad de generación de oxígeno singlete de SiPc **7** es baja mientras que la de H₂Pc **12** es moderada.

molécula	K _{obs}	Φ
ZnPc	0.0389	0.53 ⁽²²⁾
SiPc 7	0.0011	0.01
H ₂ Pc 12	0.0132	0.18

Tabla 1

Los resultados obtenidos coinciden con los descritos en la bibliografía para compuestos estructuralmente similares, las ftalocianinas base libre suelen presentar valores de Φ entre 0.15 y 0.25 y, de la misma manera, los datos publicados para ftalocianinas de silicio con sustituyentes axiales voluminosos de carácter electrón-dador (como la SiPc) son del mismo orden de magnitud que los obtenidos en este trabajo ⁽²³⁾.

5. CONCLUSIONES

1. A pesar de que no se ha logrado sintetizar la molécula objetivo SiPc **1** (probablemente debido a la presencia de un grupo hidroxilo de carácter bencílico sin proteger), se han sintetizado con éxito, y caracterizado por completo, los precursores necesarios para una ciclotetramerización estadística.
2. Se han obtenido y caracterizado completamente como productos finales las ftalocianinas de silicio SiPc **7** y SiPc **8**, y la ftalocianina base libre H₂Pc **12**.
3. Se ha determinado el rendimiento cuántico en oxígeno singlete de SiPc **7** y H₂Pc **12**, empleando el método comparativo de fotodescomposición del DPBF.
4. Como conclusión general relacionada con objetivo sintético principal de este trabajo, se puede afirmar que los próximos intentos de obtención de ftalocianinas de silicio de tipo A₃B, a través de una ciclotetramerización estadística, deben realizarse empleando diiminoisoindolinas con grupos funcionales que soporten las condiciones de reacción, o bien grupos protegidos cuya estabilidad sea compatible tanto con la ciclotetramerización como con la posterior funcionalización axial.

6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

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

Los espectros de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN se registraron en un equipo Bruker AC-400.

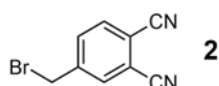
Los espectros de UV-vis se realizaron con un espectrofotómetro Perkin Elmer LAMBDA 365 UV WinLab

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.

Los crudos de reacción se purificaron y separaron mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria SiO_2 de tipo 60, con tamaño de partícula de 40-63 μm , o utilizando un sistema Combiflash[®] Rf (Teledyne Technologies, Inc., Thousand Oaks, CA)

● Síntesis 4-bromometilftalonitrilo **2**



Reacción

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, provisto de un agitador magnético y sobre un baño metálico, se disuelven 5,00 g (0,035 moles) de 5-metil-1,2-dicianobenceno en 280 mL de CHCl_3 . Sobre esta disolución se adicionan 18,80 g de NBS (0,100 moles) y 0,24 g de AIBN (1,470 mmoles), se hace atmósfera de argón. Terminada la adición se pone a temperatura de reflujo (aproximadamente 62°C) y se mantiene durante 24 horas. Transcurrido el tiempo, se introduce el matraz en un baño de hielo durante, al menos, 30 minutos y se elimina la succinimida (subproducto de reacción) mediante filtración a vacío. El filtrado se concentra en el rotavapor y se diluye con 200 mL de CHCl_3 y se repite el proceso

anterior. Una vez concentrado el segundo crudo a presión reducida, se añaden 80 mL de THF y se introduce en un baño de hielo. Transcurridos 10 minutos, se adicionan gota a gota, y por este orden, 2,5 mL de fosfito de dietilo (0,019 moles) y 3,0 mL de diisopropiletilamina (0,017 moles), manteniendo la muestra en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se realiza una segunda adición de 2,0 mL de fosfito de dietilo y 2,2 mL de diisopropiletilamina y se deja en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente.

Workup:

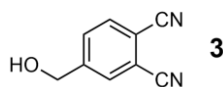
El crudo se diluye con 600 mL de acetato de etilo y se transfiere a un embudo de decantación. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl 0,5 M (3x300 mL), una disolución saturada de bicarbonato de sodio (3x300 mL) y, por último, con una disolución saturada de NaCl (3x300 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se adicionan 30,00 g de sílice para formar una cabeza de columna, y se concentra en el rotavapor.

Purificación:

Para la purificación del crudo, se realiza una cromatografía en columna (6,5 cm de diámetro y 200 g de sílice) utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/Acetato de Etilo (3:1, 1400 mL). El producto final se recolecta y aísla mediante alícuotas, se concentra en el rotavapor y se mantiene seca a vacío durante 24 horas. Se obtienen así 3,24 g (68%) de compuesto en forma de sólido color crema.

- ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H).
- ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 144.04, 134.11, 133.99, 133.67, 116.65, 115.56, 115.10, 115.00, 29.77.

- Síntesis de 4-hidroximetilftalonitrilo **3**



Reacción:

En un matraz de fondo redondo de 500 mL, provisto de un agitador magnético y sobre un baño metálico, se adicionan secuencialmente 50 mL de una mezcla agua/dioxano (20 mL/30 mL), 4,53 g de carbonato de calcio y 2,50 g (0,011 moles) del producto bromado. Terminada la adición se pone a temperatura de reflujo (aproximadamente 95°C) y se mantiene durante 24 horas.

Workup:

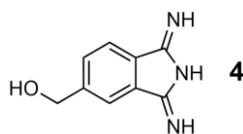
Se filtra la mezcla al vacío y se añaden 200 mL de acetato de etilo sobre el sólido resultante. Se vuelve a filtrar al vacío y las aguas resultantes se trasvasan a un embudo de decantación. Se llevan a cabo 3 lavados, el primero con 200 mL de H₂O y los dos restantes con 100 mL de H₂O. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra por gravedad y se concentra en el rotavapor. Se obtienen así 1,60 g (93%) de compuesto en forma de sólido color crema.

Purificación:

El producto obtenido se purifica mediante una recristalización con tolueno.

- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.66 (s, 1H).
- ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147.92, 133.66, 131.23, 130.95, 115.90, 115.62, 114.22, 63.08.

- Síntesis de 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina **4**



Reacción:

En un matraz de dos bocas, provisto de un agitador magnético, se adicionan 1,48 g de ftalonitrilo (0,012 moles) y 0,15 g (2,780 mmoles) de metóxido de sodio. Sobre esta mezcla se añaden 150 mL de metanol y se realiza un burbujeo

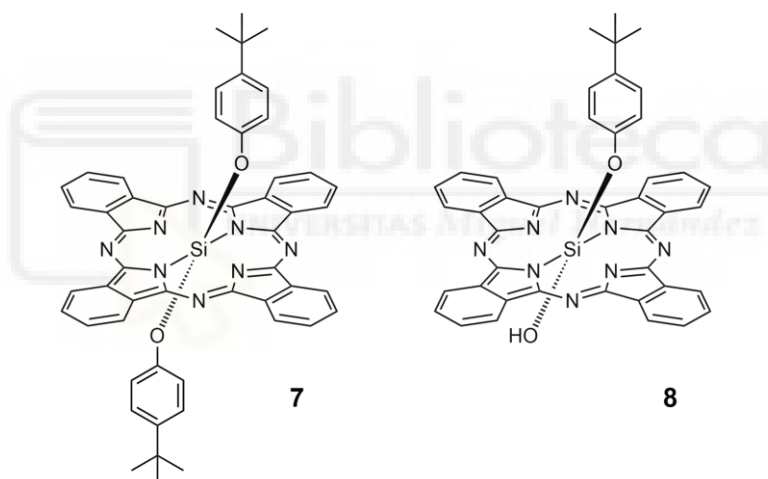
constante con NH_3 durante 1 hora, transcurrida la cual, se sube la temperatura hasta reflujo (unos 60°C) y se mantiene durante 5 horas.

Workup:

El crudo de reacción se trasvasa a un cristizador y se deja al aire para que se evapore el disolvente. Se obtienen así 1,47 g (90 %) de un sólido color crema con tenue tono verdoso, que se utiliza en reacciones posteriores sin purificación adicional.

- ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H).
- ^{13}C -RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 172.16, 170.33, 147.48, 137.86, 136.37, 130.85, 122.53, 120.87, 64.63.

● Síntesis de SiPc **7** y SiPc **8**



Estas dos moléculas se obtuvieron puras tras la separación por cromatografía en columna del crudo de la reacción descrita en el Esquema 4.

Reacción:

En un matraz de fondo redondo de 250 mL, con dos bocas y provisto de un agitador magnético, se añaden 100 mg de 5-hidroximetil-1,3-diiminoisoindolina **4** (0,570 mmol), 248 mg de 1,3-diiminoisoindolina **5** (1,710 mmol) y 10 mL de quinolina. Se hace atmósfera inerte y el sistema se protege de la luz y se añaden 0,4 mL de SiCl_4 . Una vez hecha la adición, se sube la temperatura hasta 180°C y se mantiene con agitación constante durante 90 minutos. Transcurrido el tiempo, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se añaden 150

mL de acetona. Se forma entonces un precipitado de color verde que se aísla por filtración a vacío y se lava repetidamente (4 veces) con metanol. Una vez seco se añade a un matraz de fondo redondo de 500 mL, junto con 814 mg de 4-*terc*-butilfenol (5,420 mmol), 1,50 g de K₂CO₃ (0,011 moles) y 300 mL de tolueno. Se hace atmósfera inerte, el sistema se protege de la luz y se sube la temperatura hasta 110°C y se mantiene con agitación constante durante 24 horas.

Workup:

Se evapora el disolvente con la ayuda del rotavapor y el sólido que se obtiene se lava repetidamente con una mezcla MeOH/H₂O 1:1 (v/v)

Purificación:

Para la purificación del crudo, se realiza una cromatografía en columna (Combiflash®, SiO₂, CHCl₃/THF) en la que se obtienen, tras la evaporación y secado de las fracciones puras, 115 mg de SiPc **7** y 9 mg de SiPc **8**, ambos sólidos de color azulado correspondientes eluidos en primer y segundo lugar respectivamente.

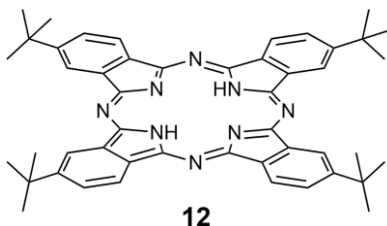
SiPc 7

- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 – 9.55 (m, 8H), 8.37 – 8.28 (m, 8H), 5.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 2.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 0.56 (s, 18H).
- EM (HR-MALDI-TOF, ditranol): *m/z*: 838.3138 [M⁺]; calculado para C₅₂H₄₂N₈O₂Si: 838,3133.
- UV-vis (CHCl₃) λ_{max}/nm (log ε): 356 (4,90), 612 (4,64), 651 (4,55), 682 (5,44).

SiPc 8

- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.48 – 9.37 (m, 8H), 8.28 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 8H), 5.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 0.49 (s, 9H).
- EM (HR-MALDI-TOF, ditranol): *m/z*: 706,2195 [M⁺]; calculado para C₄₂H₃₀N₈O₂Si: 706,2191
- UV-vis (CHCl₃) λ_{max}/nm (log ε): 355 (4,90), 609 (4,62), 648 (4,54), 677 (5,42)

● Síntesis de H₂Pc **12**



Esta molécula se obtuvo pura tras la separación por cromatografía en columna del crudo de la reacción descrita en Esquema 5.

Reacción:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL b14, provisto de un agitador magnético, se adicionan 5 mL de pentanol y una porción de litio. Se acopla un refrigerante de reflujo y se pone a temperatura de reflujo (aproximadamente 120°C). Cuando se ha disuelto el litio, se añaden 350 mg de 4-*tert*-butilftalonitrilo (1,900 mmol) y 100 mg de 4-hidroximetilftalonitrilo **3** (0,630 mmol). Esta mezcla se mantiene a esta temperatura durante 24 horas. Transcurrido el tiempo, se detiene la temperatura y, cuando se alcanza temperatura ambiente, se añaden 10 mL de HCl 37% y se mantiene con agitación durante, al menos, 1 hora.

Workup:

El crudo de reacción se diluye con CH₂Cl₂, se trasvasa a un embudo de decantación y, la fase orgánica, se lava con agua y disolución saturada de NaCl, posteriormente, se elimina el disolvente con ayuda de un rotavapor.

Purificación:

Para la purificación del crudo, se realiza una cromatografía en columna (Combiflash®, SiO₂, Tol/THF) en la que se obtienen, tras la evaporación y secado de las fracciones puras 83 mg de SiPc **12** en forma de sólido azulado correspondiente al único compuesto eluido en la columna.

- EM (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z: 738,4155 [M⁺]; calculado para C₄₈H₅₀N₈: 738,4159
- UV-vis (CHCl₃) λ_{max}/nm (log ε): 343 (4,44), 602 (4,00), 644 (4,26), 664 (4,70), 701 (4,77).

- Determinación experimental del rendimiento cuántico en oxígeno singlete

Para la determinación del rendimiento cuántico en oxígeno singlete, se preparan disoluciones stock en THF de difenilbenzoisofurano (DPFB) con una absorbancia aproximada de 3.6 (a $\lambda = 413$ nm), y del fotosensibilizador referencia (ZnPc) y el fotosensibilizador problema, ambos con absorbancia aproximada de 2.8 en el máximo de su Banda Q.

El procedimiento para determinar K^{ref} consiste en mezclar en una cubeta UV-vis 1 mL de stock de DPFB y 1 mL de stock de referencia, registrando un espectro inicial (modo absorbancia, 300-800 nm) para luego iluminar la muestra en una caja oscura con una lámpara LED (Thorlab, $\lambda = 660$ nm, $I = 50$ mA) durante intervalos de 5 a 30 segundos, repitiendo el registro espectral las veces que sea necesario. Este mismo proceso se debe realizar para la determinación de K^m , obteniendo la constante de primer orden para la descomposición de DPFB en presencia del fotosensibilizador a estudio.

En el tratamiento de datos, se normalizan los espectros al máximo de la Banda Q del fotosensibilizador y se extrae la absorbancia a ($\lambda = 413$ nm) para cada uno. Posteriormente, se representa en una gráfica de $\ln(A_t/A_0)$ vs t y se ajustan los datos a una recta que pase por el origen, cuya pendiente será el valor de la constante K^{ref} o K^m .

Finalmente, el rendimiento cuántico del fotosensibilizador se calcula mediante la

fórmula $\phi^m = \phi^{ref} \frac{K^m}{K^{ref}}$, donde el valor de $\phi^{ref} = 0.53$ ⁽²²⁾.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ortí E., Brédas JL; Electronic structure of metal-free phthalocyanine: A valence effective Hamiltonian theoretical study. *J. Chem. Phys.* 1988; 89 (2): 1009-1016.
- (2) De la Torre G., Claessens C.G., Torres T. Phthalocyanines: old dyes, new materials. Putting color in nanotechnology, *Chem. Commun.* 2007; (20): 2000-2015.
- (3) S. Arslan, Phthalocyanines: Structure, synthesis, purification and applications, *Journal of Life Sciences*, 2016, 6, 188-197.
- (4) Abdulrahman Hamad O, Kareem R, Khdir Omer P. Recent Developments in Synthesize Properties Characterization and Application of Phthalocyanine and Metal Phthalocyanine. *J Chem Rev.*
- (5) N. B. McKeown, Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure and Function, Cambridge University Press, Cambridge, 1998;
- (6) G. de la Torre, M. Nicolau and T. Torres, in *Supramolecular Photosensitive and Electroactive Materials*, ed. H. Nalwa, Academic Press, New York, 2001, pp. 1–111
- (7) S. Kakade, R. Ghosh and D. K. Palit, Excited State Dynamics of Zinc– Phthalocyanine Nanoaggregates in Strong Hydrogen Bonding Solvents, *J. Phys. Chem. C*, 2012, 116, 15155–15166.
- (8) Mitra K, Hartman MCT. Silicon phthalocyanines: synthesis and resurgent applications. *Org Biomol Chem.* 2021;19(6):1168-90.
- (9) Simon J., Sirlin C. *Pure Appl. Chem.* 1999; (71): 2145.
- (10) Generosi A., Paci B., Albertini V. R., Perfetti P., Paoletti A. M., Pennesi G., et al. Evidence of a rearrangement of the surface structure in titanium phthalocyanine sensors induced by the interaction with nitrogen oxides molecules. *Appl. Phys Lett.* 2005; 87(18).
- (11) X. Li, J. F. Lovell, J. Yoon and X. Chen, Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2020, 17, 657674.
- (12) M. Mitsunaga, M. Ogawa, N. Kosaka, L. T. Rosenblum, P. L. Choyke and H. Kobayashi, Cancer cell-selective in vivo near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules, *Nat. Med.*, 2011, 17, 16851691.
- (13) Y. Cheng, J. D. Meyers, A.-M. Broome, M. E. Kenney, J. P. Basilion and C. Burda, Deep Penetration of a PDT Drug into Tumors by Noncovalent Drug-Gold Nanoparticle Conjugates, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 2583–2591.
- (14) M. K. Lowery, A. J. Starshak, J. N. Esposito, P. C. Krueger and M. E. Kenney, Dichloro(phthalocyanine)silicon, *Inorg. Chem.*, 1965, 4, 128.
- (15) R. D. Joyner and M. E. Kenney, Phthalocyaninosilicon Compounds, *Inorg. Chem.*, 1962, 1, 236–238
- (16) Kobayashi H, Choyke PL. Near-Infrared Photoimmunotherapy of Cancer. *Acc Chem Res.* 2019; 52(8):2332-9.

- (17) Hu T, Wang Z, Shen W, Liang R, Yan D, Wei M. Recent advances in innovative strategies for enhanced cancer photodynamic therapy. *Theranostics*. 2021; 11: 3278–300.
- (18) Dąbrowski J. M., & Arnaut L. G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment. *Photochem Photobiol Sci*. 2015; 14(10): 1765-1780.
- (19) Wei D, Qi J, Hamblin MR, Wen X, Jiang X, Yang H. Near-infrared photoimmunotherapy: design and potential applications for cancer treatment and beyond. *Theranostics*. 2022;12(16):7108-31.
- (20) Sato, K.; Ando, K.; Okuyama, S.; Moriguchi, S.; Ogura, T.; Totoki, S.; Hanaoka, H.; Nagaya, T.; Kokawa, R.; Takakura, H.; Nishimura, M.; Hasegawa, Y.; Choyke, P. L.; Ogawa, M.; Kobayashi, H. Photoinduced Ligand Release from a Silicon Phthalocyanine Dye Conjugated with Monoclonal Antibodies: A Mechanism of Cancer Cell Cytotoxicity after Near Infrared Photoimmunotherapy. *ACS Cent. Sci*. 2018, 4, 1559–1569.
- (21) Ogawa, M.; Tomita, Y.; Nakamura, Y.; Lee, M. J.; Lee, S.; Tomita, S.; Nagaya, T.; Sato, K.; Yamauchi, T.; Iwai, H.; Kumar, A.; Haystead, T.; Shroff, H.; Choyke, P. L.; Trepel, J. B.; Kobayashi, H. Immunogenic cancer cell death selectively induced by near infrared photoimmunotherapy initiates host tumor immunity. *Oncotarget* 2017, 8, 10425–10436.
- (22) Gümrükçü G, Karaoğlu GK, Erdoğan A, Gül A, Avcıata U. Photophysical, Photochemical, and BQ Quenching Properties of Zinc Phthalocyanines with Fused or Interrupted Extended Conjugation. *J Chem*. 2014;2014:435834.
- (23) Kozlikova M, Alfred MA, Goslinski T, Halaskova M, Wong RCH, Machacek M, et al. Identifying Structural Factors Governing the Photodynamic Activity of Phthalocyanines. *J Med Chem*. 2026;69(4):4391–4407.