



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

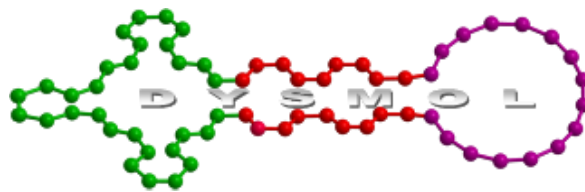
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FTALOCIANINAS DE SILICIO COMO PERCURSORES DE FÁRMACOS PARA TERAPIA FOTODINÁMICA CONTRA EL CÁNCER

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alcant
Junio 2015

Autor: Manuel Salazar Gomis

Modalidad: Experimental

Profesores: Prof. Luis Martín Gomis y Prof.^a Ángela Sastre Santos



Dña. ÁNGELA SASTRE SANTOS, Catedrática del área de Química Orgánica del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

D. LUIS MARTÍN GOMIS, Profesor Contratado Doctor del área de Química Orgánica del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado:

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FTALOCIANINAS DE SILICIO COMO PERCURSORES DE FÁRMACOS PARA TERAPIA FOTODINÁMICA CONTRA EL CÁNCER”

y que constituye la Memoria del Trabajo Fin de Grado en Farmacia, que presenta D. **MANUEL SALAZAR GOMIS**, ha sido realizado bajo su supervisión en el Instituto de Bioingeniería, cumpliendo todos los requisitos necesarios.

Y para que así conste, se expide y firman el presente certificado en Elche a 22 de mayo de 2015.



Fdo.: Prof. Luis Martín Gomis



Fdo.: Prof.^a Ángela Sastre Santos

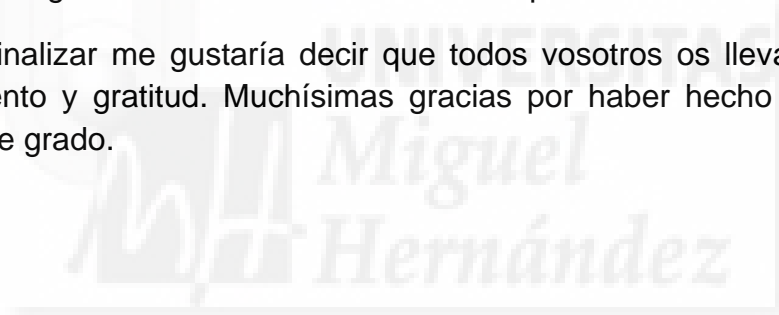
AGRADECIMIENTOS

Después de redactar este trabajo fin de grado, tengo que confesar que esta parte ha sido la más difícil, el poder expresar con palabras mis agradecimientos a todo el equipo.

Para comenzar, quiero dar las gracias a mis profesores del trabajo fin de grado Luis Martín Gomis y Ángela Sastre Santos, por su esfuerzo y dedicación. Además sus conocimientos, todos sus consejos, su manera de trabajar, su persistencia y su motivación han sido fundamentales en mí a la hora de realizar este trabajo fin de grado. Ellos me han inculcado el sentido de seriedad, responsabilidad y rigor sin los cuales no hubiera sido posible una formación completa en este último año del grado en Farmacia.

También, quiero agradecer a la división de Química Orgánica del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche por haberme acogido durante todo este año y aportado todo lo necesario en material, instalaciones y equipo, pero especialmente por su compañerismo y trabajo en equipo. No me gustaría olvidar los buenos ratos que hemos tenido juntos.

Para finalizar me gustaría decir que todos vosotros os lleváis mi mayor reconocimiento y gratitud. Muchísimas gracias por haber hecho posible este trabajo fin de grado.



LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ar	unidad aromática
BMBI	bromuro de 1-metil-3-butylimidazolio
d	doblete (en RMN)
Diglyme	bis(2-metoxietil) éter
Ditranol	1-8-9-Trihidroxiantraceno
EM	espectrometría de masas
ϵ_{\max}	coeficiente de absorción molar
HR	del inglés, <i>high resolution</i>
$^1\text{H-RMN}$	resonancia magnética nuclear de protón
Hx	hexano
J	constante de acoplamiento (en RMN)
m	multiplete (en RMN)
MALDI	del inglés, <i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
$^1\text{O}_2$	oxígeno singlete
$^3\text{O}_2$	oxígeno molecular, estado triplete
Pc	ftalocianina
PDT	terapia fotodinámica
PS	fotosensibilizador
$^1\text{PS}^*$	fotosensibilizador excitado, estado singlete
$^3\text{PS}^*$	fotosensibilizador excitado, estado triplete
ROS	especies reactivas de oxígeno
s	singlete (en RMN)
SiPc	ftalocianina de silicio
t	triplete (en RMN)
THF	tetrahidrofurano
TOF	del inglés, <i>time of flight</i>
Tol	tolueno
UV-vis	espectroscopia de ultravioleta visible

ÍNDICE

RESUMEN / SUMMARY	1
1) INTRODUCCIÓN	2
1.1. Fotosensibilizadores (PS).....	3
1.2. Las ftalocianinas.....	6
1.3. Antecedentes: ftalocianinas de silicio como PS para PDT	7
2) OBJETIVOS	10
3) DISCUSIÓN DE RESULTADOS	11
3.1. Síntesis y caracterización de la SiPcCl ₂ 3	11
3.2. Síntesis y caracterización de SiPc 1	15
3.3. Síntesis y caracterización de SiPc 2	18
4) CONCLUSIONES	22
5) PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	23
5.1. Síntesis de 5- <i>terc</i> -butil-1,3-diminoisoindolina (4).....	24
5.2. 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 ₂ 3)	24
5.3. Síntesis de (4'-yodobenzoato) (4''-metilbenzoato) [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).....	25
5.4. Síntesis de (fenoxi) (4'-hidroxifenoxi) [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 2)	28

RESUMEN

La terapia fotodinámica (PDT) se trata de una gran estrategia en la búsqueda de fármacos que actúen selectivamente en los tejidos diana. Mediante la acción de la luz y el fotosensibilizador (PS), se produce la acción fotodinámica que destruye los tejidos diana sin provocar daño en el tejido sano. Es por ello que se está viendo buenos resultados en ensayos clínicos, especialmente en oncología. El PS juega un papel fundamental, en el que se ha llevado la búsqueda del PS ideal para su uso en clínica. Son muchos los tipos de fotosensibilizadores que se han sintetizado, entre ellos están las ftalocianinas de silicio (SiPc), compuestos orgánicos en los que, debido a ser fotosensibilizadores eficientes para PDT, su estudio en clínica está muy extendido. En el presente trabajo fin de grado se expone la síntesis y la caracterización llevada a cabo de 2 ftalocianinas de silicio para su posterior uso como precursores de fármacos fotosensibilizadores para PDT contra el cáncer.

SUMMARY

Photodynamic therapy (PDT) has emerged as a great strategy in the treatment of different pathologies. It consists in the use of new designed drugs, called photosensitizer (PS) in combination with the action of light. This combination will selectively cause damage in target tissues, destroying them, while healthy remain intact. The PS plays a fundamental role in the whole process, and that is why a number of compounds have been synthesized and tested for that purpose. Silicon phthalocyanines have shown a big potential for its use as efficient PS. The present work describes the synthesis and characterization of two new compounds, silicon phthalocyanine derivatives, designed to be synthetic precursors of a new class of efficient SiPc-based photosensitizers for PDT.

1) INTRODUCCIÓN

La terapia fotodinámica (PDT, del inglés *Photodynamic Therapy*) constituye un importante avance en la búsqueda de fármacos capaces de producir daño selectivo en los tejidos tumorales. De una manera resumida (Figura 1), se trata de la combinación de 2 elementos fundamentales: el fotosensibilizador (PS, del inglés *photosensitizer*) y la luz. Ambos llegan al tejido tumoral y llevan a cabo la acción fotodinámica, produciendo la destrucción del tumor.¹

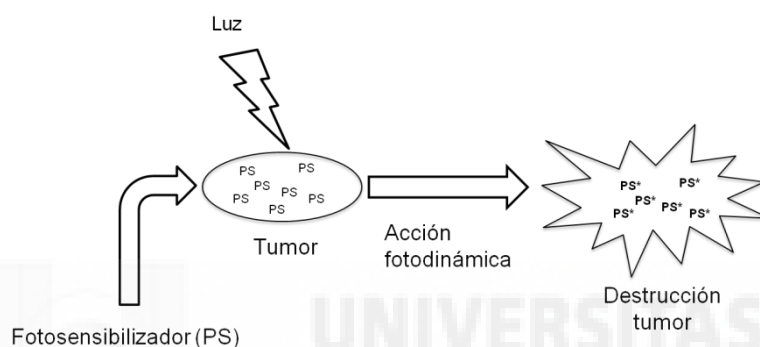


Figura 1. Esquema simplificado de la terapia fotodinámica (PDT).

La acción fotodinámica de un PS se basa en que, mediante la energía de la luz, es excitado y pasa a un estado excitado singlete ($^1PS^*$) que debe ser lo suficientemente estable para, a través de un mecanismo denominado cruce intersistema, generar un estado excitado triplete ($^3PS^*$). Es en este estado $^3PS^*$ como el PS interactúa con su entorno generando especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *Reactive Oxygen Species*), responsables del daño celular. La generación de ROS por parte de $^3PS^*$, se puede dar, básicamente, a través de dos tipos de mecanismos:²

- Mecanismo tipo 1: abstracción del hidrógeno o transferencia electrónica al oxígeno molecular en estado triplete (3O_2) para generar ROS del tipo superóxido (O_2^-), peróxido (O_2^{2-}) y/o radical hidroxilo (OH^\bullet).

¹ P. Bamfield, "Chromic Phenomena: Technological Applications of Colour Chemistry"; The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2001.

² A.B. Ormond, H.S. Freeman: "Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy"; Materials: Raleigh, USA, 2013.

- Mecanismo tipo 2 (Figura 2): transferencia directa de la energía hacia el oxígeno molecular en estado triplete ($^3\text{O}_2$) para generar oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), especie citotóxica muy reactiva y especialmente eficiente en la destrucción de tejidos, justo lo que interesa en la PDT.

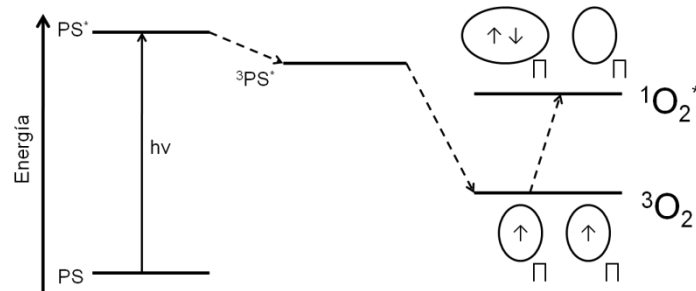


Figura 2. Mecanismo de acción de la terapia fotodinámica PDT tipo 2.

La efectividad de la PDT depende fundamentalmente de que tanto el PS como la luz estén en el tejido en las concentraciones adecuadas.³ El fotosensibilizador puede ser administrado en vía intravenosa, intraperitoneal, o tópica.²

Entre sus usos clínicos, la PDT ha sido utilizada en numerosas patologías, especialmente en oncología. Son muchos los tipos de cáncer tratados con PDT, como por ejemplo de pulmón, tracto gastrointestinal, cabeza y cuello, vejiga y próstata, entre otros. Además de su uso en oncología, la PDT también ha tenido buenos resultados en el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como la psoriasis o en la degeneración macular asociada a la edad e incluso las provocadas por infecciones víricas y bacterianas, y en enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis.⁴

1.1. Fotosensibilizadores (PS).

El fotosensibilizador (PS) es el elemento crítico en todo el proceso de la PDT. Las características que se requieren de un compuesto para su uso como potencial PS son las siguientes: debe ser un compuesto químicamente puro,

³ S.B. Brown, E.A. Brown, I. Walker: "The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment"; *Lancet Oncol.*, **2004**, 5, 497-508.

⁴ M.R. Detty, S.L. Gibson, S.J. Wagner: "Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy"; *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 3897-3915.

que no produzca toxicidad y sólo producir citotoxicidad cuando éste se active en presencia de luz. Además, el PS debe de estar preferentemente retenido en el tejido diana y que se excrete fácilmente, además de tener una alta capacidad de excitación en presencia de la luz, preferiblemente infrarroja, por lo que su rango de absorción debe de ser entre 600-800 nm y con coeficientes de extinción molar (ϵ_{\max}) entre $5 \times 10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.⁴

Desde los inicios de la PDT hasta la actualidad, el número de compuestos estudiados como fotosensibilizadores eficientes es enorme, pudiéndose clasificar, atendiendo a su estructura química, en dos grandes grupos:²

- **Fotosensibilizadores no porfirínicos** (Figura 3): aquellos que no posean en su estructura un anillo derivado de porfirina (tetrapirrol cíclico). Muchos de ellos han sido utilizados en medicina, pero presentan como desventaja unos rangos de absorción bajos (420-670 nm) para lo deseable en PDT. Entre ellos se encuentran las antraquinonas, las fenotiazinas, los xantenos, las cianinas y los curcuminoides.

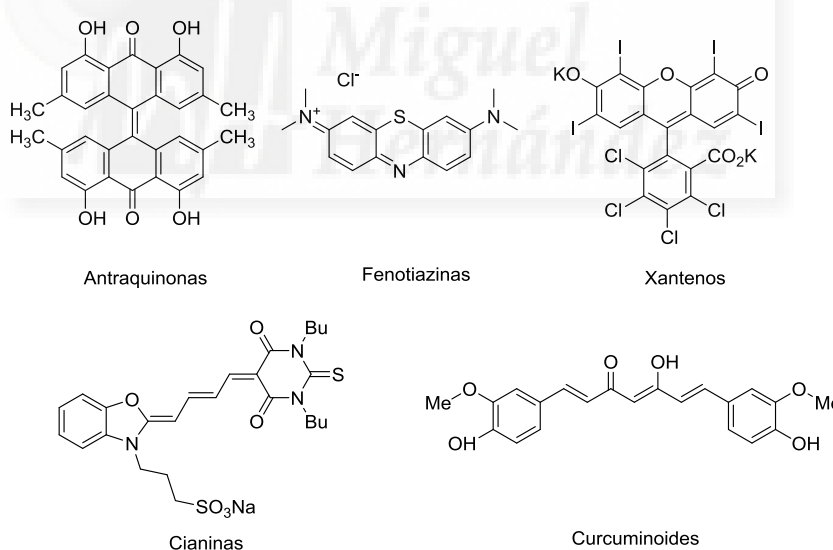


Figura 3. Fotosensibilizadores no porfirínicos.

- **Fotosensibilizadores porfirínicos**: son aquellos que incluyen en su estructura química un anillo derivado de porfirina. En comparación con el grupo anterior, presentan rangos de absorción más adecuados para PDT (630-700 nm). Dentro de éste grupo se distinguen:

- De primera generación, entre los que destaca la hematoporfirina figura 4a) y el photofrin[®] (figura 4b). Estos compuestos presentan inconvenientes como fototoxicidad y una baja absorción de la luz (630 nm) para la PDT.

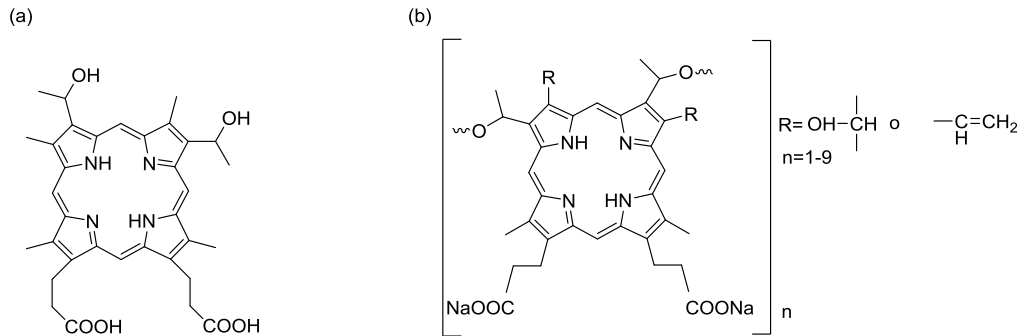


Figura 4. PS porfirínicos de primera generación. (a) Porfirina (b) Photofrin[®].

- De segunda generación (Figura 5), que, a diferencia de los de primera generación, no producen fototoxicidad y presentan unos rangos de absorción mayores para la PDT. Destacan compuestos como Foscan o Levulan, y familias de ellos como las texafirinas, los porfínicos y las ftalocianinas (figura 5).

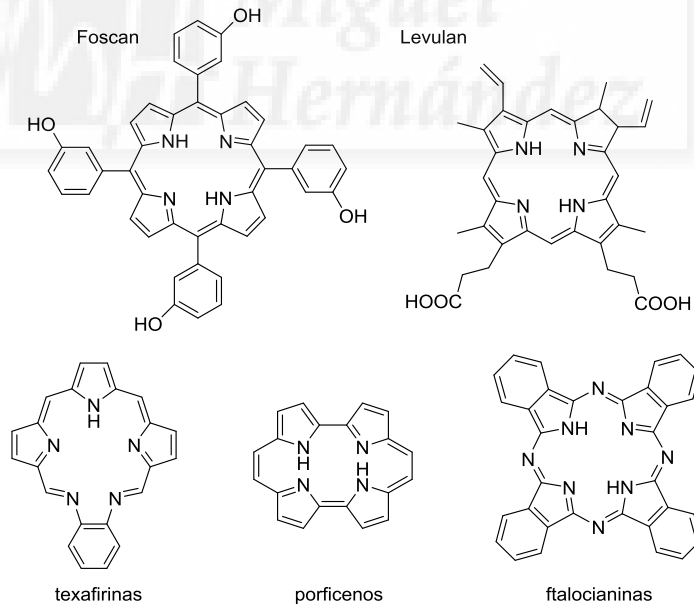


Figura 5. PS porfirínicos de segunda generación.

1.2. Las ftalocianinas.

Como ya se ha comentado anteriormente, las ftalocianinas (Pc, del inglés *phthalocyanines*) pueden considerarse como potenciales fotosensibilizadores para PDT (de segunda generación).⁵

Las Pc (Figura 6) son macrociclos aromáticos planos, derivados de porfirina, constituidos por 4 unidades de diiminoisoindolina unidas, que forman una nube electrónica de 18 electrones π , deslocalizada sobre átomos de carbono y nitrógeno, dispuestos de una manera alternada (figura 6d). Sus aplicaciones en la industria comienzan como consecuencia de su color azul verdoso, característico de compuestos con un rango de absorción máxima entre los 620-700 nm y $\epsilon_{\max} \approx 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.^{4,5}

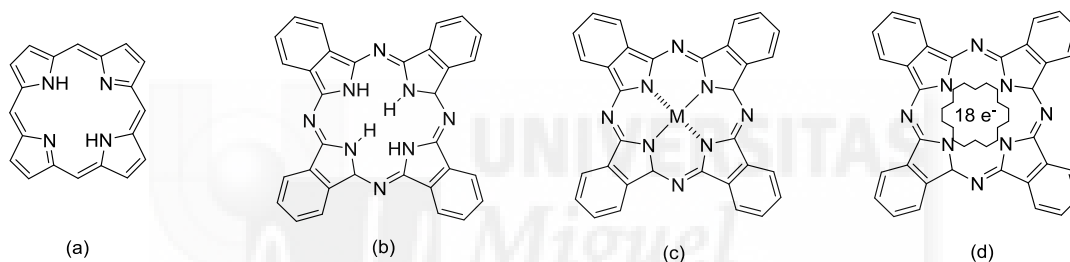


Figura 6. (a) Porphirina, (b) Ftalocianina base libre, (c) Ftalocianina metalada, (d) Ligando ftalocianina de carácter aromático.

Se trata de compuestos muy estables, que pueden soportar radiaciones electromagnéticas intensas, y poseen una increíble versatilidad química: por un lado, los 2 hidrógenos que presentan las ftalocianinas base libre (figura 6a) en la cavidad de la molécula pueden ser sustituidos por más de 70 tipos diferentes de metal, proporcionando lo que se denomina metaloftalocianinas o ftalocianinas metaladas (figura 6c), y por otro, son estructuras que pueden incorporar una gran variedad de sustituyentes, bien en el exterior del anillo (posiciones periféricas y no periféricas), o bien enlazadas al metal en posiciones axiales, siendo así modificadas sus propiedades físicas y químicas (Figura 7).⁵

⁵ G. de la Torre, C.G. Claessens, T. Torres "Phthalocyanines: old dyes, new materials. Putting color in nanotechnology"; *Chem. Commun.*, **2007**, 2000-2015.

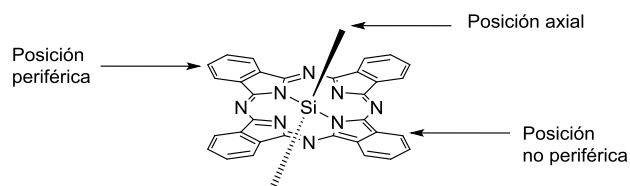


Figura 7. Estructura de la Pc.

Las Pc, para su aplicación en PDT, es necesario que tengan en la cavidad de la molécula metales de transición porque son estos los que permiten el cruce intersistema para generar el estado excitado triplete ($^3PS^*$), el cual transmite su energía al oxígeno molecular para producir oxígeno singlete (1O_2). Así, las ftalocianinas que han mostrado una eficiencia más alta en generación de 1O_2 han sido las metaloftalocianinas de Zn, Al, Ru y Si.

1.3. Antecedentes: ftalocianinas de silicio como fotosensibilizadores para PDT.

Las ftalocianinas de silicio se han venido estudiando y aprobando para su utilización en la PDT. Sin embargo, la naturaleza hidrofóbica del anillo de ftalocianina hace que su solubilidad en los tejidos sea baja y favorezca la formación de agregados, haciendo que se reduzca su excitabilidad y la capacidad de generación de 1O_2 . Es por ello que se buscan estrategias para conseguir aumentar la hidrosolubilidad de las ftalocianinas en los tejidos.

Uno de los primeros ejemplos característicos es la ftalocianina de silicio Pc 4 (Figura 8). Fue sintetizada por primera vez en 1997, y tiene como característica fundamental la presencia de sustituyentes hidrofílicos en posiciones axiales, grupos polares como aminas e hidróxilos, que aumentan la hidrosolubilidad y evitan la formación de agregados.⁶

⁶ J. He, H. E. Larkin, Y. S. Li, D. Rihter, S. I. Zaidi, M. Rodgers, H. Mukhtar, M. E. Kenney, N. L. Oleinick: "The synthesis, photophysical and photobiological properties and in vitro structure-activity relationships of a set of silicon phthalocyanine PDT photosensitizers"; *Photochem. Photobiol.*, **1997**, *65*, 581–586.

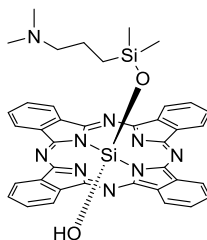


Figura 8. Ftalocianina de silicio Pc 4.

A pesar de los sustituyentes axiales hidrofílicos, la Pc 4 no es lo suficientemente soluble en medio acuoso, se forman agregados insolubles y por tanto no efectivos en PDT. Una de las estrategias sintéticas para solucionar este inconveniente ha sido la funcionalización en posiciones axiales con grupos fuertemente hidrofílicos. Es el caso de la ftalocianina de Si asimétricamente funcionalizada en las posiciones axiales con 2 grupos de β -cilodextrinas permetiladas SiPc-CD₂ (Figura 9), sintetizada en 2011.⁷ Las ciclodextrinas se tratan de oligosacáridos cíclicos, hidrofílicos y biocompatibles. Debido a su estructura hueca, pueden encapsular las partes hidrofóbicas de moléculas en medio acuoso, reduciéndose de esta forma la posibilidad de formación de agregados.

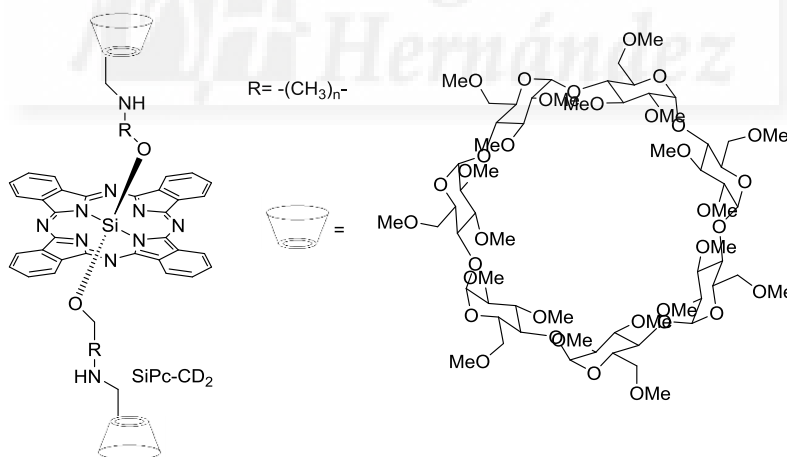


Figura 9. Ftalocianina de Si asimétricamente funcionalizada con grupos β -cilodextrinas permetiladas, SiPcCD₂.

Sin embargo esta ftalocianina, de la misma manera que Pc 4, presenta como inconveniente para su uso como PS, una escasa especificidad por

⁷ J. T. F. Lau, P.C. Lo, W.P. Fong, D.K.P. Ng: "Preparation and photodynamic activities of silicon (IV) phthalocyanines substituted with permethylated β -cyclodextrins; *Chem. - Eur. J.*, **2011**, *17*, 7569-7577.

desarrollar su acción fotodinámica en el tejido dañado. Un paso en esta dirección es esta ftalocianina de silicio, SiPc (Figura 10), sintetizada en 2014.⁸

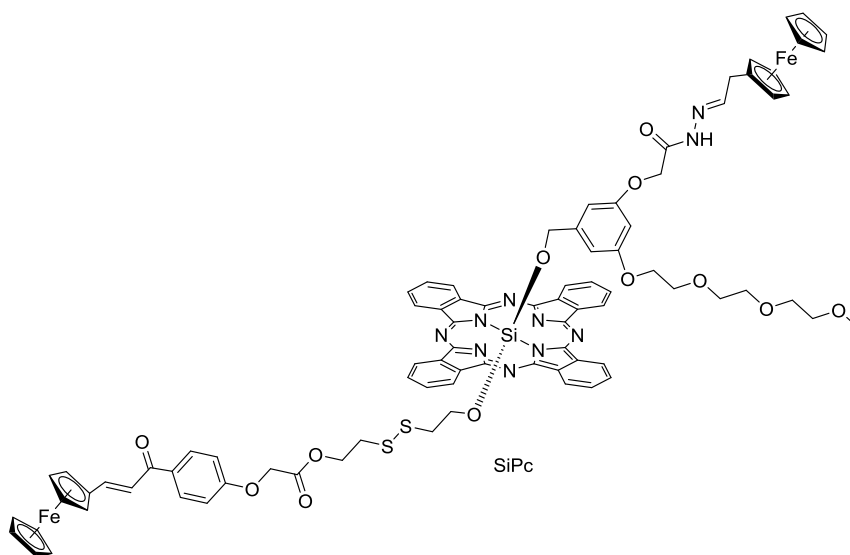


Figura 10. Ftalocianina de silicio SiPc.

Se trata de una ftalocianina de silicio, asimétricamente sustituida, en las posiciones axiales, con cadenas hidrofílicas para aumentar la solubilidad en medios acuosos, y a su vez funcionalizadas con grupos ferrocenilo, a través de un enlace disulfuro por un lado, y un enlace tipo hidrazona por otro. En este caso, debido a la presencia del grupo ferrocenilo, la ftalocianina de silicio permanece inactiva hasta que llega al tumor, donde existe un ambiente ácido y reductor. Y es precisamente en este ambiente, donde los enlaces hidrazona y disulfuro se degradan liberando la unidad de ftalocianina de silicio, ahora capaz de desarrollar su acción fotodinámica.

⁸ J. T. F. Lau, P.C. Lo, X.J. Jiang, Q. Wang, D.K.P. Ng: "A dual activatable photosensitizer toward targeted photodynamic therapy"; *J. Med. Chem.* **2014**, 57,4088-4097.

2) OBJETIVOS

A partir de los antecedentes descritos, parece claro que un buen fotosensibilizador para la PDT podría ser uno basado en un anillo de ftalocianina de silicio como unidad fundamental, debido a su capacidad de formar oxígeno singlete, funcionalizado convenientemente con grupos hidrofílicos que aumenten la solubilidad del PS en medio acuoso y que además introduzcan la especificidad de acción del PS en tejido a tratar con la PDT.

Para ello, se plantea la síntesis de 2 ftalocianinas de silicio, SiPc 1 y SiPc 2, que se muestran en la figura 1. Como se puede observar, en ambos casos se tratan de ftalocianinas de silicio asimétricamente funcionalizadas en las posiciones axiales, con un grupo *p*-yodobenzoato y un grupo *p*-metilbenzoato en el caso de SiPc 1, y con un grupo *p*-hidroxifenoxi y un grupo fenoxi en el caso de SiPc 2 (figura 11).

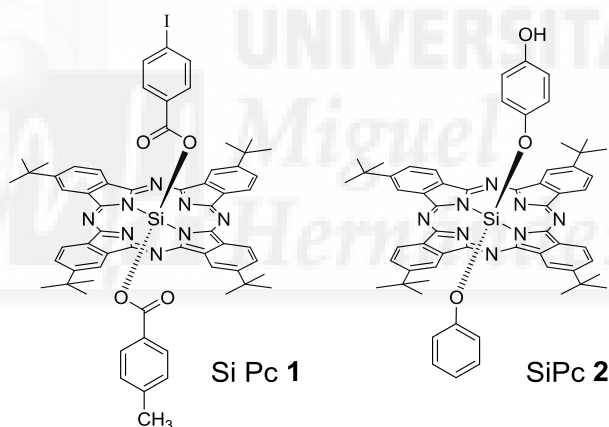
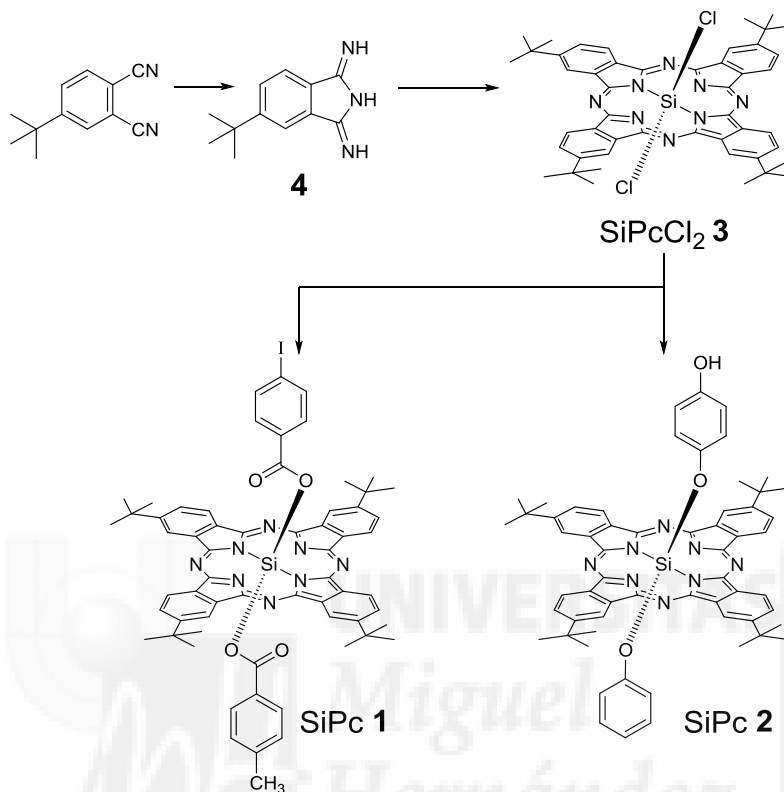


Figura 11. Estructura química de SiPc 1 y SiPc 2.

El diseño de SiPc 1 y SiPc 2 obedece a que se espera que sean solubles en disolventes orgánicos debido a los grupos *terc*-butilo voluminosos y la funcionalización axial, evitando la formación de agregados en disolución. Además, son compuestos que pueden modificarse fácilmente a través de una química sencilla (acoplamiento C-C tipo Suzuki en caso de la SiPc 1, y esterificación convencional en caso de SiPc 2). Esta modificación a posteriori sería la encargada de dotar a las moléculas objetivo del presente trabajo de características tales como solubilidad en agua y/o especificidad en su acción fotodinámica.

3) DISCUSIÓN DE RESULTADOS

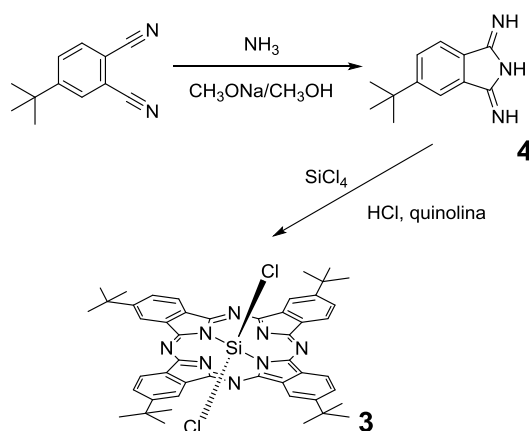
A continuación se muestra la ruta sintética completa (Esquema 1) realizada para la obtención de las ftalocianinas de silicio SiPc **1** y SiPc **2**.



Esquema 1. Ruta sintética completa para la obtención de SiPc **1** y SiPc **2**.

3.1. Síntesis de la SiPcCl₂ **3**.

La SiPcCl₂ **3** se obtuvo mediante el seguimiento de la ruta sintética descrita en el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de SiPcCl₂ **3**.

Para la obtención de SiPcCl₂ **3** se partió del 4-*tert*-butilftalonitrilo (producto de partida), que se hizo reaccionar con NH₃ gas, en presencia de metóxido de sodio y utilizando metanol como disolvente, durante una hora a temperatura ambiente y 10 horas a temperatura de reflujo. Una vez terminada la reacción, se purificó el producto mediante recristalización con metanol, obteniendo un rendimiento en 5-*tert*-butil-1,3-diiminoisoindolina (**4**) de un 41 %.

La obtención de **4** se puede seguir observando los cambios en los espectros de ¹H-RMN de 4-*tert*-butilftalonitrilo (producto de partida, figura 8) y el del compuesto **4** (Figura 9).

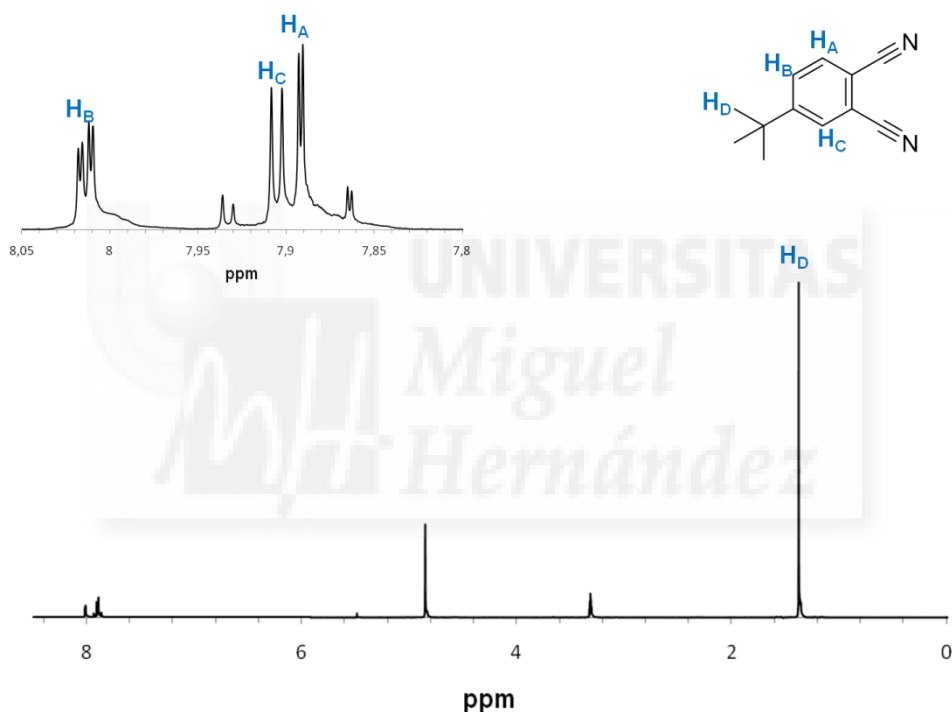


Figura 12. Espectro ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD, 25°C) del 4-*tert*-butilftalonitrilo (producto de partida), inset: ampliación de la zona aromática.

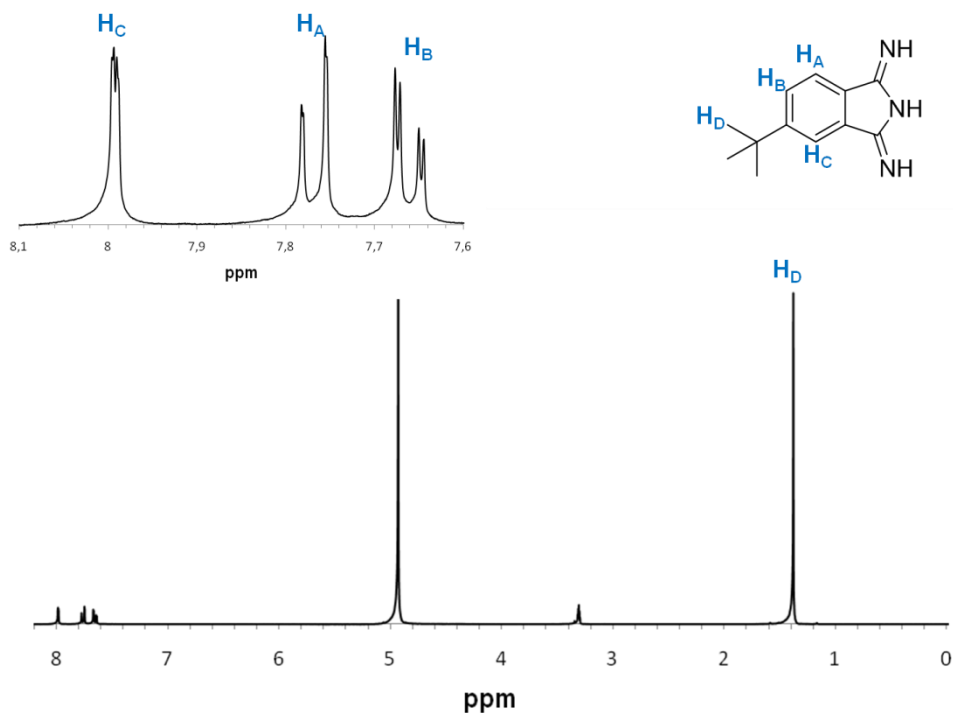


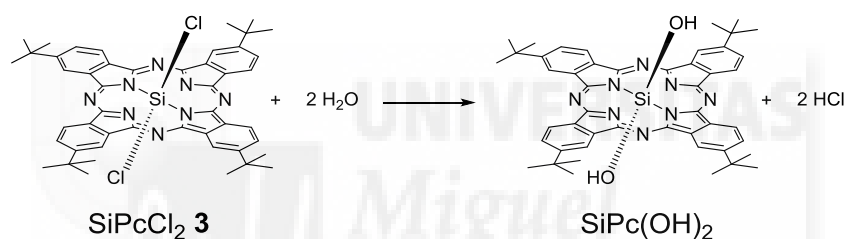
Figura 13. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) de **4**, inset: ampliación de la zona aromática.

Como se puede observar en la figura 12 (inset), en el espectro ^1H -RMN del 4-*terc*-butilftalonnitrilo (producto de partida) aparece un doblete a 8.0 ppm (H_B) correspondiente al protón sobre C5, mientras que el doblete a 7,91 ppm (H_C) corresponde al protón sobre C3 y el doblete a 7,89 ppm (H_A) corresponde al protón en posición meta del grupo *terc*-butilo (sobre C5). Finalmente, el singlete a 1,37 ppm (H_D) corresponde a los 9 hidrógenos alifáticos del grupo *terc*-butilo.

En la figura 13 (inset), se muestra el espectro ^1H -RMN del compuesto **4**, en el que se pueden apreciar las diferencias con el anteriormente descrito, del producto de partida. Se puede observar un doblete a 7,99 ppm (H_C) correspondiente al protón en posición orto del grupo *terc*-butilo (C4), otro doblete a 7,77 ppm (H_A) correspondiente al protón en posición meta del grupo *terc*-butilo (C7), el doblete a 7,66 ppm (H_B) correspondiente al protón en posición orto del grupo *terc*-butilo (C6). Por último, se puede observar un singlete correspondiente a los 9 hidrógenos del grupo *terc*-butilo a 1,38 ppm

(H_b), prácticamente al mismo desplazamiento químico que en el caso del espectro ¹H-RMN de 4-*terc*butilftalonitrilo.

Seguidamente tras la obtención del compuesto **4**, se hace reaccionar éste con SiCl₄ y usando quinolina como disolvente, a una temperatura de 200° C durante una hora, y bajo atmósfera inerte. Transcurrido el tiempo, y eliminando los restos de quinolina, se obtiene la ftalocianina SiPcCl₂ **3**, en forma de sólido verde con un rendimiento del 36%. Uno de los inconvenientes que presenta esta ftalocianina como reactivo de partida para la obtención de las moléculas objetivo (SiPc **1** y SiPc **2**) es su inestabilidad. Se ha observado experimentalmente que, con el paso del tiempo, SiPcCl₂ **3** se va hidrolizando con la humedad del ambiente, de modo que los cloros axiales son sustituidos por grupos hidroxilo, convirtiéndose en SiPc(OH)₂ (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de hidrólisis de SiPcCl₂ **3**.

En la figura 14 se puede observar una comparativa del espectro UV de la SiPcCl₂ **3** obtenida (**azul**) y SiPc(OH)₂ (**rojo**).

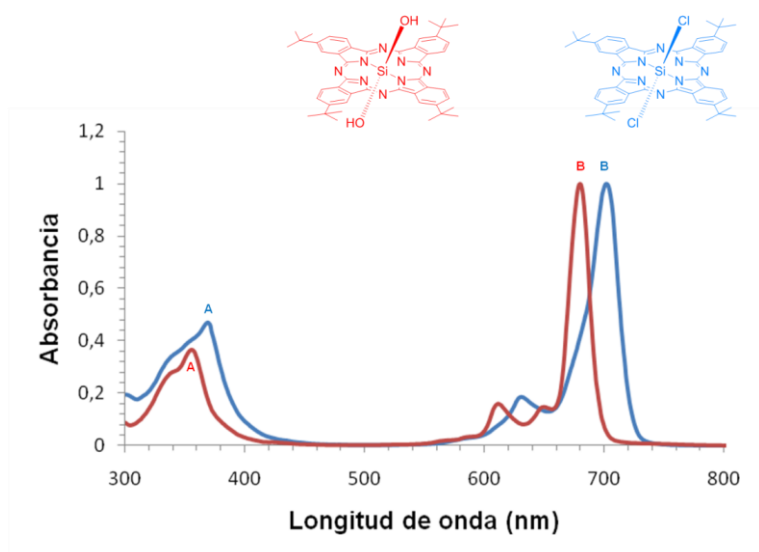
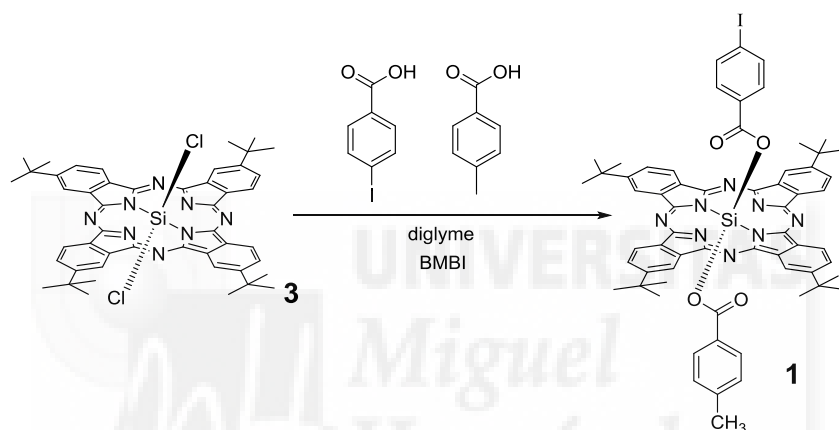


Figura 14. Espectros UV de SiPcCl₂ **3** (**azul**) y SiPc(OH)₂ (**rojo**).

Se observa como la SiPcCl₂ **3** presenta un espectro de absorción con las bandas Soret y Q bien definidas, localizadas a 369 (A) y 702 nm (B), respectivamente, mientras que la dihidroxi-tetra-*terc*butilftalocianina de silicio (producto de hidrólisis de SiPcCl₂ **3**) presenta estas mismas bandas pero desplazadas entre 15-20 nm hacia longitudes de onda más bajas, 355 nm la banda Soret (A) y 680 nm la banda Q (B).

3.2. Síntesis de SiPc 1.

Para la obtención de SiPc **1** se siguió la siguiente ruta sintética descrita en el esquema 4.



Esquema 4. Síntesis de SiPc 1.

Para llevar a cabo la síntesis de SiPc **1** se comenzó de SiPcCl₂ **3** preparada anteriormente, que se hace reaccionar con ácido 4-yodobenzoico y ácido 4-metilbenzoico, en presencia de diglyme [bis(2-metoxietil)éter] y bromuro de 1-metil-3-butimidazolio (BMBI), utilizando para ello un reactor microondas (10 minutos, 200°C, 200 MW). Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo SiPc **1** tras purificación cromatográfica (Combiflash®, eluyente: mezclas hexano/tolueno) en forma de sólido verde, soluble en disolventes orgánicos y con un rendimiento del 39%.

La obtención de la SiPc **1** se puede seguir mediante su espectro ¹H-RMN realizado (Figura 15).

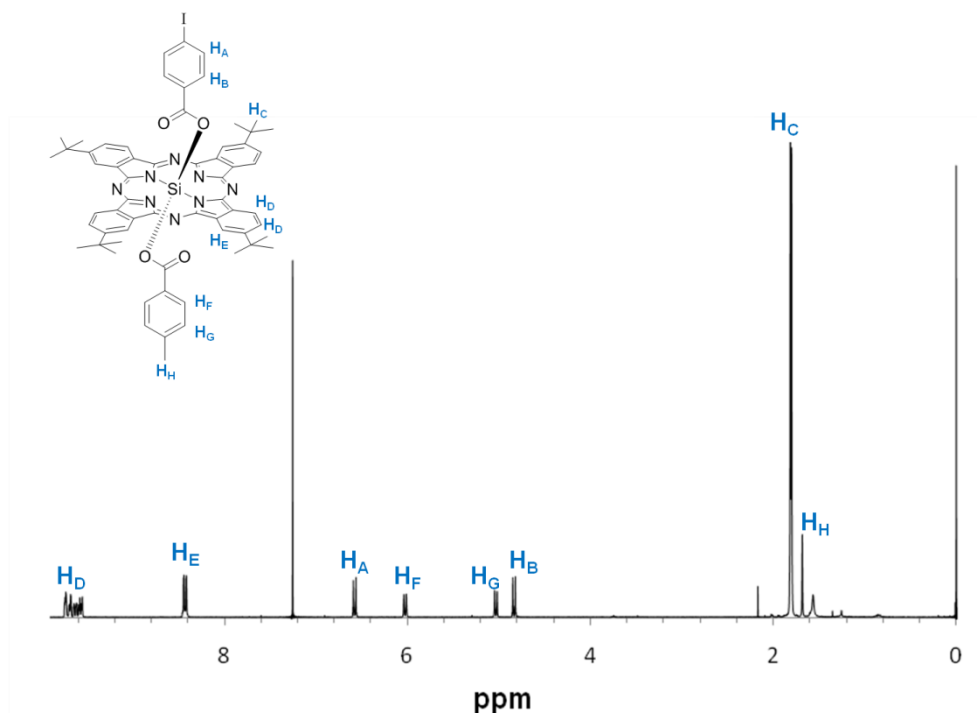


Figura 15. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) de la SiPc 1.

Como se puede observar, en la figura 15, en el espectro de ^1H -RMN de SiPc 1 aparece el multiplete a 9,64 ppm (H_D) y a 8,44 ppm (H_E) correspondientes a los protones del anillo de la ftalocianina de silicio, además del singlete a 1,81 ppm (H_C) correspondiente a los protones de los grupos *terc*-butilo. Las señales correspondientes a los protones grupo *p*-yodobenzoato son los dobletes a 6,58 ppm (H_A) y a 4,84 ppm (H_B), y las señales correspondientes al grupo *p*-metilbenzoato son los dobletes a 6,03 ppm (H_F) y a 5,04 ppm (H_G) y el singlete a 1,68 ppm (H_H).

También para la caracterización de SiPc 1 se obtuvo su espectro de masas que se puede observar en la figura 16. El espectro de masas, registrado en modo positivo, es el característico de la SiPc 1, en donde aparece la señal correspondiente del ión molecular a $m/z = 1146,423$ (M^+), cuyo patrón isotópico coincide con el patrón isotópico teórico para $\text{C}_{68}\text{H}_{59}\text{IN}_8\text{O}_4\text{Si}$ (SiPc 1).

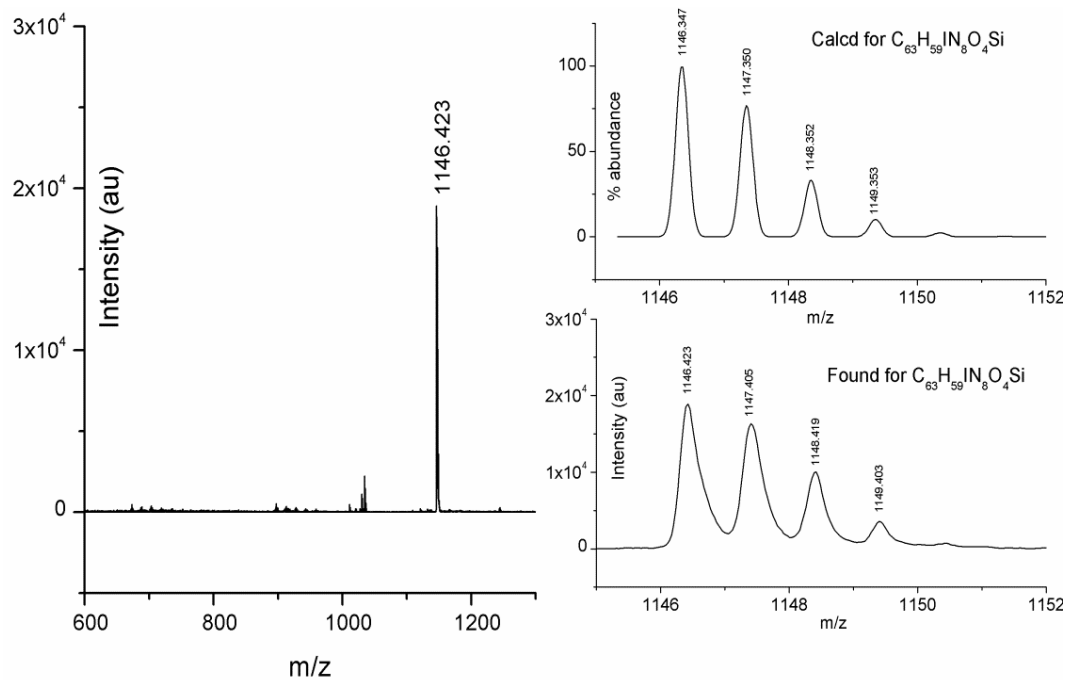


Figura 16. Espectro de masas de la SiPc 1.

Además de SiPc **1**, en la reacción también se obtuvieron SiPc **5** con un rendimiento del 16% y la SiPc **6** con un rendimiento del 15% (Figura 17). Esto es debido a que dos grupos de *p*-metilbenzoato o dos grupos de *p*-yodobenzoato pueden reaccionar también en las posiciones axiales de la ftalocianina de silicio formando ftalocianinas de silicio funcionalmente simétricas, ya sea con dos grupos *p*-yodobenzoato (**5**) o con dos grupos *p*-metilbenzoato (**6**).

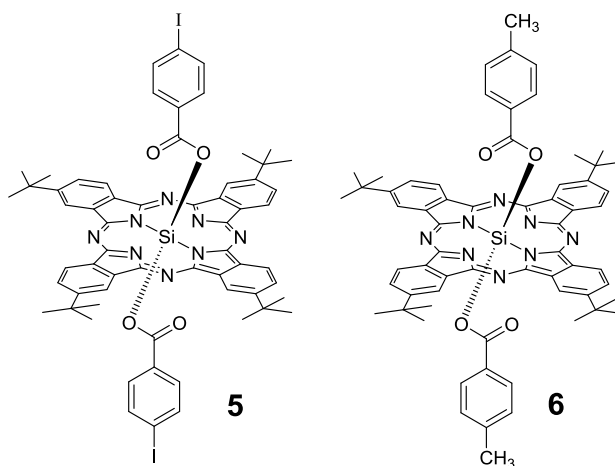


Figura 17. Estructura química de SiPc 5 y SiPc 6.

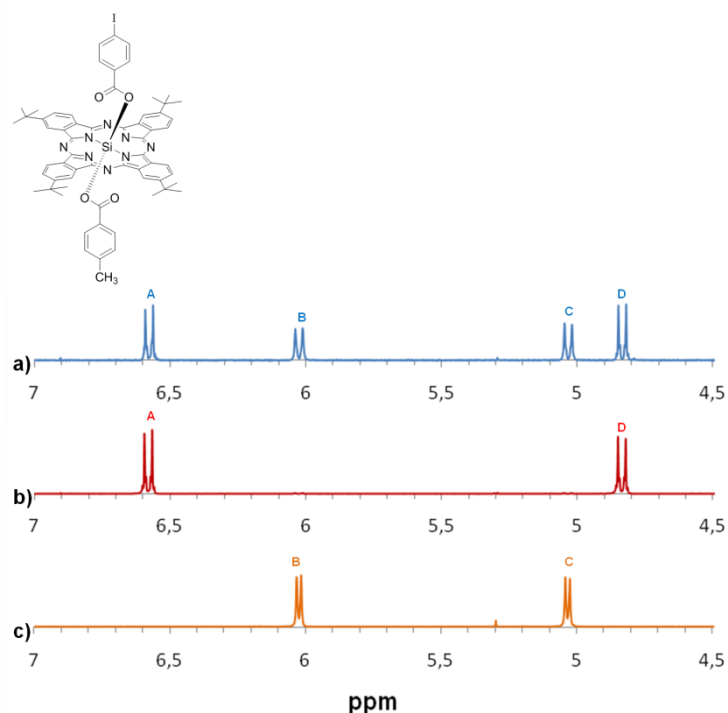
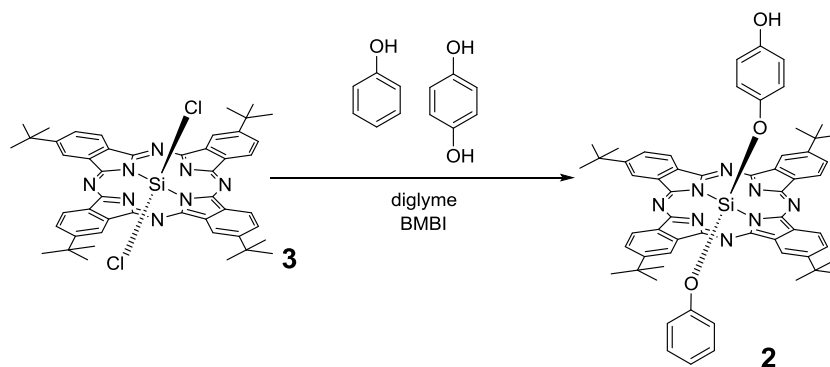


Figura 18. Espectros ^1H -RMN (CDCl_3 , 25°C): a) SiPc 1 (azul), b) SiPc 5 (rojo) y c) SiPc 6 (naranja).

En la figura 18 se muestra una comparativa de los espectros ^1H -RMN (entre 4,5 y 7 ppm) de SiPc 1 (azul), 5 (rojo) y 6 (naranja). Respecto a SiPc 1 y 5, ambas poseen dos dobletes a 6,58 ppm (A y A) y a 4,84 ppm (D y D) correspondientes a los protones del grupo *p*-yodobenzoato. Respecto a SiPc 1 y 6, en ambas se observan dos dobletes a 6,03 ppm (B y B) y 5,04 ppm (C y C) correspondientes a los protones del grupo *p*-metilbenzoato.

3.3. Síntesis de SiPc 2.

A continuación se muestra el esquema seguido para la obtención de la SiPc 2 (Esquema 7).



Esquema 5. Síntesis de la SiPc 2.

Para llevar a cabo la síntesis de la SiPc **2** se partió de la SiPcCl₂ **3** preparada anteriormente, que se hace reaccionar con fenol e hidroquinona, en presencia de diglyme [bis(2-metoxietil) éter] y bromuro de 1-metil-3-butimidazolio (BMBI), utilizando para ello un reactor microondas (10 minutos, 200°C, 200 MW). Transcurrido el tiempo de reacción, se obtuvo SiPc **2** tras purificación cromatográfica (Combiflash®, eluyente: mezclas tolueno/acetato de etilo) en forma de sólido azul verdoso, soluble en disolventes orgánicos y con un rendimiento del 7%.

Para la caracterización de SiPc **2** se le realizó el espectro ¹H-RMN (Figura 19).

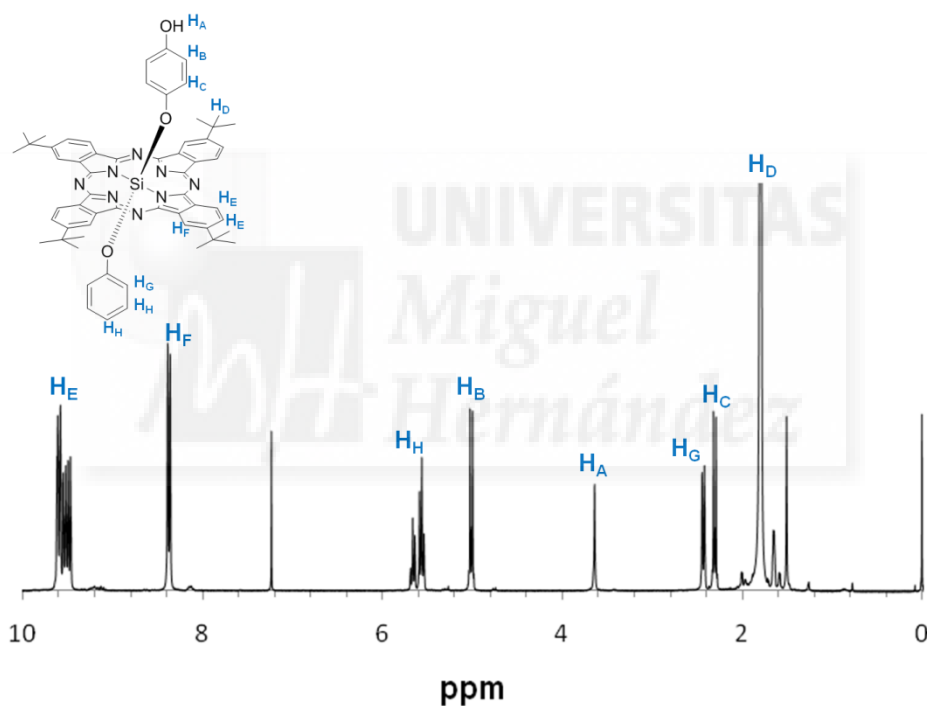


Figura 19. Espectro ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃, 25°C) de SiPc **2**.

En el espectro ¹H-RMN de SiPc **2**, en la figura 19, se puede observar un multiplete a 9,55 ppm (**H_E**) y un doblete a 8,37 ppm (**H_F**) correspondientes a los protones del anillo de la ftalocianina de silicio, además del singlete a 1,79 ppm (**H_D**) correspondiente a los protones de los *terc*-butilos. Las señales de los protones del grupo 4-hidroxifenoxi son las correspondientes a los dobletes a 5,01 ppm (**H_B**) y 2,30 ppm (**H_C**) y el singlete a 3,64 ppm (**H_A**). Las señales de

los protones del grupo fenoxi corresponden al multiplete a 5,62 ppm (**H_H**) y el doblete a 2,43 ppm (**H_G**).

También para la caracterización de la SiPc **2** se obtuvo su espectro de masas registrado en modo positivo que se puede observar en la figura 20, en el que se observan dos señales intensas y, a diferencia de lo que ocurría en el espectro de masas de la SiPc **1** (Figura 16), ninguna de ellas se corresponde con el ión molecular esperado ($[M]^+$, $m/z = 966.440$). Estas señales corresponden a la fragmentación de la molécula a través del enlace Si-O de las posiciones axiales, proporcionando por tanto su espectro de masas dos señales de similar intensidad, una correspondiente a la pérdida de un grupo fenoxi ($m/z = 873.414$) y la otra correspondiente a la pérdida de un grupo 4-hidroxifenoxi ($m/z = 857.413$). Esto puede indicar que, en este tipo de compuestos, el enlace Si-O de los sustituyentes axiales de la SiPc **2** es más lábil que el Si-O-C=O, presente en la SiPc **1**. Esta podría ser una de las razones de por qué el rendimiento en la obtención de la SiPc **2** es sensiblemente menor al observado en la obtención de SiPc **1** (7% vs 39%).

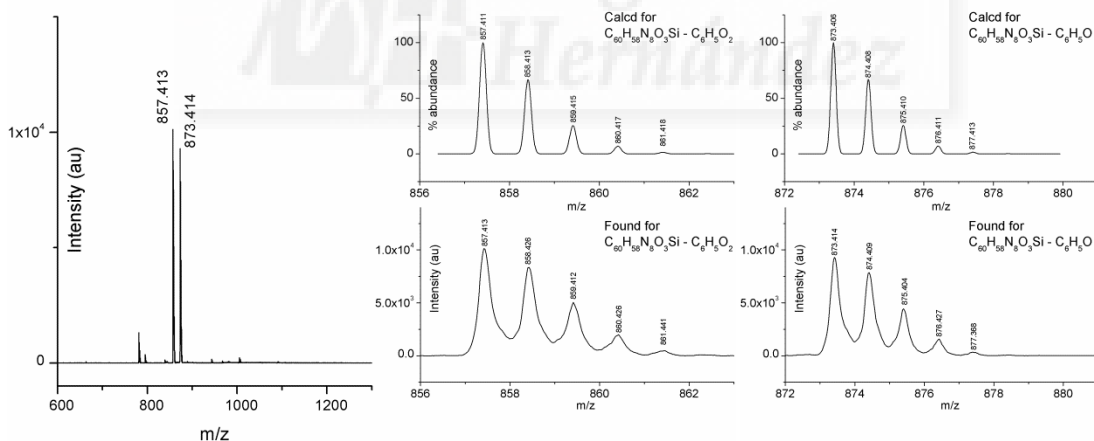


Figura 20. Espectro de masas de la SiPc **2**.

Además en la reacción, junto a la SiPc **2**, también se obtuvo la SiPc **7** con un rendimiento del 1% y la SiPc **8** con un rendimiento del 8% (Figura 21). Esto es debido a que dos grupos fenoxi o dos grupos 4-hidroxifenoxi pueden reaccionar también en las posiciones axiales de la ftalocianina de silicio

formando entonces ftalocianinas de silicio funcionalmente simétricas, ya sea con 2 grupos fenoxi (**7**) o con 2 grupos 4-hidroxifenoxi (**8**).

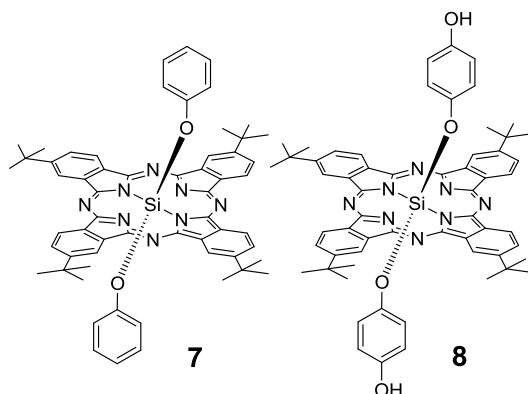


Figura 21. Estructuras de SiPc 7 y SiPc 8.

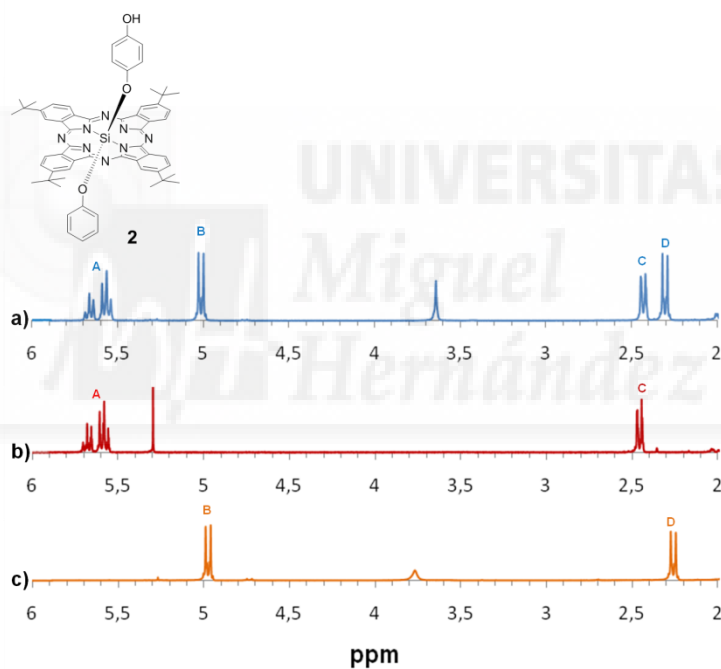


Figura 22. Espectros ^1H -RMN (CDCl_3 , 25°C): a) SiPc 2 (azul), b) SiPc 7 (rojo) y c) SiPc 8 (naranja).

En la figura 22 se muestra una comparativa de los espectros ^1H -RMN (entre 6 y 2 ppm) de SiPc 2 (azul), SiPc 7 (rojo) y SiPc 8 (naranja). Respecto a SiPc 2 y SiPc 7, en ambas se observan el multiplete a 5,62 ppm (A y A) y el doblete a 2,43 ppm (C y C) correspondientes a los protones del grupo fenoxi. Respecto a la ftalocianina 2 y 8, ambas poseen el doblete a 5,01 ppm (B y B) y a 2,30 ppm (D y D) correspondientes a los protones del grupo 4-hidroxifenoxi.

4) CONCLUSIONES

1. Tal y como se ha propuesto en los objetivos, se han sintetizado y caracterizado completamente las ftalocianinas SiPc **1** y SiPc **2**, asimétricamente funcionalizadas en las posiciones axiales.
2. Ambos productos se han obtenido con rendimientos aceptables, superiores en el caso el caso de SiPc **1**, probablemente debido a una mayor labilidad de los enlaces axiales de SiPc **2** (tipo fenolato) que los de SiPc **1** (tipo benzoato), observada experimentalmente.
3. Podemos concluir finalmente que, tanto los compuestos planteados como objetivo, SiPc **1** y SiPc **2**, así como los ftalocianinas simétricas SiPc **5** y SiPc **8** obtenidas simultáneamente en el mismo proceso sintético, son precursores valiosísimos para la obtención de fotosensibilizadores eficientes para PDT basados en ftalocianina de silicio. Y que esto se debe a la posibilidad de introducir, a posteriori y de una manera sencilla, grupos hidrofílicos que proporcionen solubilidad en agua, deseada para compuestos de este tipo, y especificidad de acción, igualmente deseable para el control de su acción fotodinámica en las inmediaciones del tejido a tratar.

5) 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.

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.

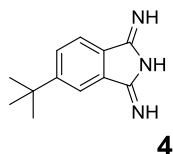
A las reacciones se le realizó un seguimiento mediante cromatografía en capa fina analítica, utilizando cromatofolios de gel de sílice tipo 60F254, con un espesor de capa de 0,2 mm.

Los crudos de reacción se purificaron utilizando un sistema de cromatografía de alta presión Combiflash Rf ® (Teledyne Technologies, Inc., Thousand Oaks, CA)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) se registraron en un equipo Bruker AC-300. Los disolventes deuterados empleados se indican entre paréntesis y los valores de desplazamiento químico en unidades δ (ppm).

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), y utilizando como matriz, en todos los casos, ditranol.

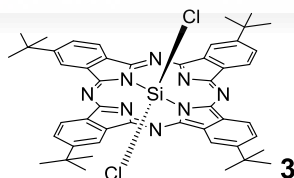
5.1. Síntesis de 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina (4).



Una disolución de 1 gramo (5,43 mmol) de 4-*terc*-butilftalonitrilo, 0,1 gramos (1,98 mmol) de metóxido sódico y 50 ml de metanol se le aplica burbujeo constante de amoníaco durante una hora a temperatura ambiente y durante 10 horas a temperatura de reflujo de metanol. Transcurrida la reacción se lleva a temperatura ambiente, se elimina el disolvente y el sólido obtenido se purifica mediante recristalización con metanol. Se obtienen 0,447 gramos (41%) de 5-*terc*-butil-1,3-diminoisoindolina (**4**) en forma de un sólido con un ténue color azul.

- **¹H-RMN** (300MHz, CD₃OD, 25°C): δ= 7,99 (6H, d, J=1,01 Hz, H-Ar), 1,38 (9H, s, 3x CH₃) ppm.

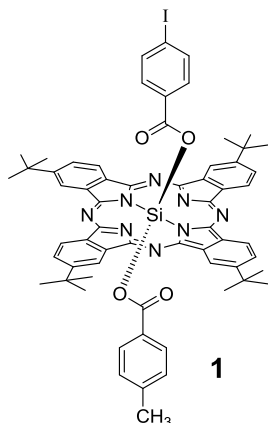
5.2. Síntesis de dicloro [2,9,16,23-tetra-*terc*-butil-29H,31H-ftalocianinato (-2)-κN29, κN30, κN31, κN32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (SiPcCl₂ **3**).



Una disolución de 249 mg (1,24 mmol) de diminoisoindolina y 5 ml de quinolina, se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón y se va añadiendo poco a poco 0,5 ml de tetracloruro de silicio (4,35 mmol). La reacción se deja en agitación durante 1 hora. Transcurrida la reacción se lleva a temperatura ambiente, se elimina la quinolina mediante THF y posterior precipitación en HCl y el sólido obtenido se seca, se redisuelve en THF y se precipita en hexano. Se obtienen 94 mg (36%) de SiPcCl₂ **3** en forma de un sólido color verde oscuro.

- **UV-vis** (CHCl₃) λ_{max}/nm (log ε): 370, 632, 669, 703.

5.3. Síntesis de (4'-yodobenzoato) (4''-metilbenzoato) [2,9,16,23-tetra-*tert*-butil-29*H*,31*H*-fatlocianinato(-2)-κ*N*29, κ*N*30, κ*N*31, κ*N*32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (SiPc 1).

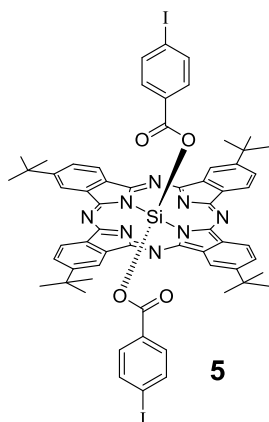


Una disolución de 50 mg (0,060 mmol) de SiPcCl₂ **3**, 74,1 mg de ácido 4-yodobenzóico (0,299mmol), 40,7 mg de ácido 4-metilbenzóico (0,299mmol), 1,5 ml de bis(2-metoxietil)éter y 2 gotas de bromuro de 1-metil-3-butilimidazolio, sometándose a radiación microondas durante 10 minutos a 200°C y 200 MW. Transcurrida la reacción se precipita en NaOH 2M y el sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna (Combiflash ®, SiO₂, Hx/Tol) obteniéndose 27 mg de SiPc **1** (compuesto eluído en segundo lugar) en forma de un sólido color azul (39%).

- **¹H-RMN** (300MHz, CDCl₃, 25°C): δ= 9,64 (1H, m, H-Pc), 8,44 (1H, m, H-Pc), 6,58 (1H, d, J= 8,64 Hz, H-Ar-I), 6,03 (1H, d, J= 8Hz, H-Ar-CH₃), 5,04 (1H, d, J=8,23 Hz, H-Ar-CH₃), 4,84 (1H, d, J= 8,62 Hz, H-Ar-I), 1,81 (1H, s, J=4,01 Hz, CH₃), 1,68 (1H, s, H-Ar-CH₃) ppm.
- **EM** (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z: 1146,423 [M⁺]; calculado para C₆₈H₅₉IN₈O₄Si: 1146,347.
- **UV-vis** (CHCl₃) λ_{max},/nm (log ε): 360 (4,91), 624 (4,57), 663 (4,51), 694 (5,38).

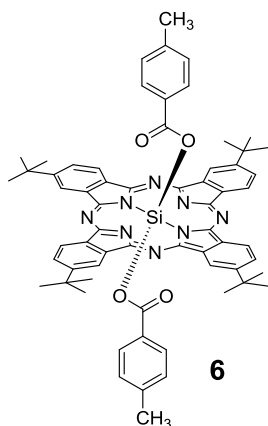
En la separación cromatográfica se obtienen además las ftalocianinas **5** y **6**, que corresponden a las bandas eluídas en primer y tercer lugar.

Bis (4'-yodobenzoato) [2,9,16,23-tetra-*tert*-butil-29*H*,31*H*-fatlocianinato(-2)- κ N29, κ N30, κ N31, κ N32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (5).



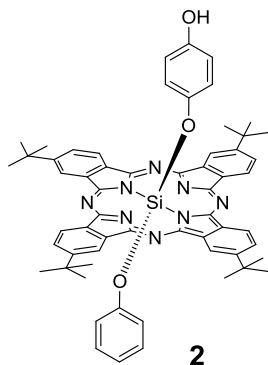
- **Rendimiento:** 16%
- **¹H-RMN** (300MHz, CDCl₃, 25°C): δ= 9,65 (1H, m, H-Pc), 8,45 (1H, dd, J=8,23 Hz, H-Pc), 6,58 (1H, d, J= 8,61 Hz, H-Ar), 4,84 (1H, d, J= 8,60 Hz, H-Ar), 1,81 (1H, s, J=3,72 Hz, CH₃) ppm.
- **EM** (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z: 1258.384 [M⁺]; calculado para C₆₂H₅₆I₂N₈O₄Si: 1258,228
- **UV-vis** (CHCl₃) λ_{max},/nm (log ε): 360 (4,91), 625 (4,58), 665 (4,52), 695 (5,39).

Bis (4'-metilbenzoato) [2,9,16,23-tetra-*terc*-butil-29*H*,31*H*-fatlocianinato(-2)- κ N29, κ N30, κ N31, κ N32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (6)



- **Rendimiento:** 15%
- **¹H-RMN** (300MHz, CDCl₃, 25°C): δ= 9,65 (1H, m, H-Pc), 8,42 (1H, d, J= 8,09 Hz, H-Pc), 6,02 (1H, d, J=8,31 Hz, H-Ar), 5,03 (1H, d, J=8,32 Hz, H-Ar), 1,80 (1H, s, CH₃), 1,68 (6H, s, 2xCH₃) ppm.
- **EM** (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z: 1034,450 [M⁺]; calculado para C₆₄H₆₂N₈O₄Si: 1034,466.
- **UV-vis** (CHCl₃) λ_{max},/nm (log ε): 361 (4,89), 624 (4,54), 662 (4,48), 693 (5,33).

5.4. Síntesis de (fenoxi) (4'-hidroxifenoxi) [2,9,16,23-tetra-*tert*-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) (SiPc 2).

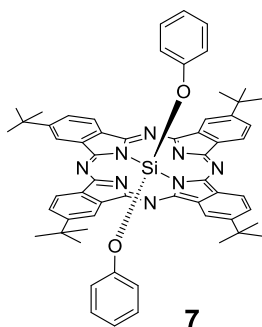


Una disolución de 221 mg (0,26 mmol) de SiPc **3**, 71,5 mg (0,65 mmol) de hidroquinona, 122mg de fenol (1, 32 mmol), 1,5 ml de diglyme y 2 gotas de bromuro de 1-metil-3-butylimidazolio, sometándose a microondas durante 10 minutos a 200°C y 200 MW. Terminada la reacción, se precipita en una disolución de NaOH 2M y el sólido obtenido se redissuelve en cloroformo y se separa mediante Combiflash en mezcla de tolueno y acetato de etilo. Por último, se evapora los disolventes y se obtienen 0,019 gramos (7%) de la SiPc **2** en forma de un sólido color azul.

- **¹H-RMN** (300MHz, CDCl₃, 25°C): δ= 9,55 (1H, m, H-Pc), 8,37 (1H, d, J= 8,20 Hz, H-Pc), 5,62 (3H, m, 3x H-Ar), 5,01 (2H, d, J= 8,83 Hz, 2x H-Ar-OH), 3,64 (1H, s, OH), 2,43 (2H, d, J=8,13 Hz, 2x H-Ar), 2,30 (2H, d, J=8,81 Hz, 2x H-Ar-OH), 1,79 (1H, s, J=3,31 Hz, CH₃) ppm.
- **EM** (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z: 873.414 ([M - C₆H₅O]⁺); calculado para C₅₄H₅₃N₈O₂Si: 873,406; m/z: 857.413 ([M - C₆H₅O₂]⁺); calculado para C₅₄H₅₃N₈OSi: 857,411.
- **UV-vis** (CHCl₃) λ_{max},/nm (log ε): 356 (4,89), 618 (4,54), 87 (5,36).

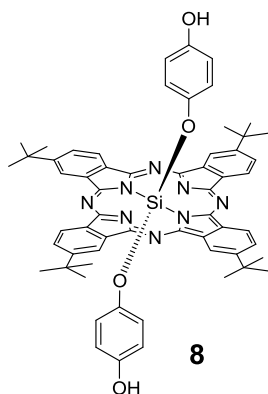
En la separación cromatográfica se obtienen además las ftalocianinas **7** y **8**, que corresponden a las bandas eluidas en primer y tercer lugar.

Bis fenoxi [2,9,16,23-tetra-*tert*-butil-29*H*,31*H*-fatlocianinato(-2)- κ N29, κ N30, κ N31, κ N32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (7)



- **Rendimiento:** 1%
- **$^1\text{H-RMN}$** (300MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 9,58$ (1H, m, H-Pc), $8,40$ (1H, m, H-Pc), $5,63$ (6H, m, 2x 3H-Ar), $2,46$ (4H, d, $J=7,17$ Hz, 2x 2H-Ar), $1,82$ (1H, s, $J=4,01$ Hz, CH_3) ppm.
- **EM** (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z : 857,408 ($[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2]^+$); calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{53}\text{N}_8\text{OSi}$: 857,411.
- **UV-vis** (CHCl_3) $\lambda_{\text{max,}/\text{nm}}$ ($\log \epsilon$): 357 (4,90), 618 (4,56), 686 (5,38).

Bis (4'-hidroxifenoxi) [2,9,16,23-tetra-*terc*-butil-29*H*,31*H*-fatlocianinato(-2)- κ N29, κ N30, κ N31, κ N32] de silicio (IV) (mezcla de regioisómeros) (7).



- **Rendimiento:** 8%
- **¹H-RMN** (300MHz, CDCl₃, 25°C): δ= 9,50 (1H, m, H-Pc), 8,34 (1H, d, J=8,20 Hz, H-Pc), 4,97 (1H, d, J= 8,90 Hz, H-Ar-OH), 3,77 (1H, s, OH), 2,26 (1H, d, J=8,91 Hz, H-Ar-OH), 1,76 (1H, s, J=3,16 Hz, CH₃) ppm.
- **EM** (HR-MALDI-TOF, ditranol): m/z: 873,389 ([M - C₆H₅O]⁺); calculado para C₅₄H₅₃N₈O₂Si: 873,406.
- **UV-vis** (CHCl₃) λ_{max},/nm (log ε): 356 (4,90), 617 (4,55), 686 (5,37).