CZU: 547.595:546.47:546.73:615.849 https://doi.org/10.59295/mabt2026.35

DERIVAȚI MONOSUBSTITUIȚI AI FTALOCIANINELOR DE ZINC ȘI COBALT PENTRU TERAPIA FOTODINAMICĂ

Ștefan ROBU[1], Ion LUNGU[1], Tamara POTLOG[1],
Roman RUSNAC[2], Vasile STEGARIOV[1]

[1] Laboratorul de Materiale Organice/Anorganice în Optoelectronică, Institutul de Fizică Aplicată, USM
[2] Laboratorul Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Institutul de Chimie, USM

Rezumat

În această lucrare sunt prezentați derivați monosubstituiți ai ftalocianinelor de zinc și cobalt, de tip mono-aminometilen (AM-PcZn, AM-PcCo) și mono-o-carboxibenzamidometilen (CBAM-PcZn, CBAM-PcCo), obținuți prin termo-mecanochemie și caracterizați prin spectroscopie FTIR, UV-Vis și fluorescență. Spectrele FTIR confirmă funcționalizarea prin apariția grupelor -NH_2 și -CO-NH-. Analiza UV-Vis evidențiază banda Q în jurul valorii de 670 nm, specifică macrociclului ftalocianinic. Spectrele de fluorescență măsurate la excitarea cu λ_{ex} = 340 nm, prezintă emisii în domeniul 350–600 nm, iar la λ_{ex} = 640 nm prezintă emisii intense în regiunea 800–850 nm. Derivații AM-PcZn manifestă fluorescență mai intensă în domeniul NIR. Emisia în intervalul 700–900 nm indică potențialul acestor compuși pentru aplicații în terapia fotodinamică.

Cuvinte-cheie: derivați de ftalocianină, metaloftalocianine, spectroscopie FTIR, UV-Vis, fluorescență, terapia fotodinamică.

MONOSUBSTITUTED ZINC AND COBALT PHTHALOCYANINE DERIVATIVES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY

Abstract

In this paper, monosubstituted derivatives of zinc and cobalt phthalocyanines are presented, of the mono-aminomethylene type (AM-PcZn, AM-PcCo) and mono-o-carboxybenzamidomethylene (CBAM-PcZn, CBAM-PcCo), obtained through thermo-mechanochemistry and characterized by FTIR, UV-Vis, and fluorescence spectroscopy. The compounds were characterized by FTIR, UV-Vis, and fluorescence spectroscopy. FTIR spectra confirm successful functionalization through the presence of -NH_2 and -CO-NH- groups. UV-Vis analysis reveals a strong Q-band around 670 nm, characteristic of the phthalocyanine macrocycle. Fluorescence spectra recorded at excitation with λ_{ex} = 340 nm show emission in the 350–600 nm region, while at excitation with λ_{ex} = 640 nm leads to intensive emission in the 800–850 nm region. AM-PcZn derivatives exhibit higher fluorescence intensity in the NIR region. Emission within the 700–900 nm region highlights the potential of these compounds for photodynamic therapy applications.

Keywords: phthalocyanine derivatives, metallophthalocyanines, FTIR spectroscopy, UV-Vis and fluorescence spectroscopy, photodynamic therapy.

Introducere

Ftalocianinele metalelor de tranziție reprezintă o clasă importantă de compuși macrociclici aromatici, caracterizați prin stabilitate chimică ridicată, proprietăți optice remarcabile și capacitatea de a forma complexe cu diferiți ioni metalici. Datorită acestor caracteristici, ftalocianinele de Zn(II), Cu(II), Co(II), Fe(II/III) și Mn(II) au fost intens studiate și utilizate în diverse domenii, inclusiv în tehnologia semiconductorilor, cataliză, senzori chimici și materiale optoelectronice [1–3]. În ultimii ani, interesul pentru aceste sisteme a crescut semnificativ în contextul aplicațiilor biomedicale, în special în terapia fotodinamică (PDT), unde acestea pot acționa ca fotosensibilizatori eficienți.

Terapia fotodinamică este o metodă minim invazivă de tratament, bazată pe interacțiunea dintre un fotosensibilizator, radiația luminoasă de lungime de undă adecvată și oxigenul molecular, conducând la generarea de specii reactive de oxigen, în special oxigen singlet ($^1O_2$), capabile să distrugă selectiv celulele tumorale. În acest context, ftalocianinele sunt considerate candidați promițători datorită coeficientului mare de absorbție în regiunea roșie și aproape infraroșie (600–800 nm), precum și a eficienței ridicate de generare a stării triplet necesare pentru producerea oxigenului singlet.

Cu toate acestea, utilizarea practică a ftalocianinelor în domeniul biomedical este limitată de solubilitatea redusă în apă și tendința pronunțată de agregare în medii apoase sau biologice. Agregarea conduce la scăderea randamentului de fluorescență și a eficienței de generare a oxigenului singlet, diminuând performanța fotosensibilizatorilor. Pentru a depăși aceste limitări, numeroase studii au fost orientate spre funcționalizarea chimică a ftalocianinelor prin introducerea de grupe substituente polare sau ionogene, cum ar fi grupările carboxil, sulfonat, amidă sau amino, care îmbunătățesc solubilitatea și reduc agregarea [4–6].

O altă abordare eficientă constă în obținerea de derivați monosubstituiți sau polisubstituiți ai ftalocianinelor, care prezintă modificarea proprietăților fotofizice și fotodinamice ale acestor compuși. Derivații monosubstituiți prezintă un interes deosebit, deoarece păstrează în mare măsură simetria sistemului macrociclic, dar introduc în același timp centre reactive sau grupări funcționale capabile de interacțiuni suplimentare cu mediul sau cu structuri biologice. În plus, acești derivați pot servi ca intermediari pentru sinteza de sisteme mai complexe, inclusiv conjugate cu polimeri sau nanoparticule [7–9].

În literatură sunt raportate diverse strategii de funcționalizare a ftalocianinelor prin grefare pe suporturi polimerice, cum ar fi polietilenglicolul (PEG), polivinilpirolidona (PVP) sau copolimeri vinilici, ceea ce conduce la creșterea solubilității în apă și la îmbunătățirea biocompatibilității [8–10]. De asemenea, derivații funcționalizați ai ftalocianinelor de zinc au demonstrat proprietăți anticancerigene și antibacteriene semnificative, fiind capabili să inhibe dezvoltarea celulelor maligne prin mecanisme fotodinamice [10,11].

În acest context, dezvoltarea unor noi derivați funcționalizați ai ftalocianinelor de zinc și cobalt, cu solubilitate îmbunătățită și proprietăți fotofizice favorabile, reprezintă o direcție actuală și importantă de cercetare. Introducerea grupărilor de tip carboxibenzamidometilen și aminometilen poate conduce la modificarea distribuției electronice în macrocilu ftalocianinic și la îmbunătățirea interacțiunii cu mediile biologice, influențând astfel eficiența proceselor fotodinamice.

Scopul lucrării constă în sinteza și caracterizarea unor derivați monosubstituiți ai ftalocianinelor de zinc și cobalt, și anume mono-o-carboxibenzamidometilen și mono-aminometilen, precum și evaluarea proprietăților lor fotofizice în vederea estimării potențialului de utilizare în terapia fotodinamică. Studiul este realizat prin metode spectroscopice, inclusiv spectroscopie IR și fluorescență, pentru evidențierea structurii chimice și a comportamentului fotofizic al compușilor obținuți.

În mai multe lucrări [10,11] autorii E. Türkan, I. Celebioglu cercetează minuțios proprietățile anticancer și antibacteriene a unor derivați ai ftalocianinei de zinc. Aceste preparate au un efect de inhibitor la dezvoltarea celulelor maligne.

T. Potlog și colegii săi [11] au stabilit prin cercetări spectrale că derivații mono- și tetrasubstituiți de carboxibenzamidometilen PcZn posedă un efect foarte bun în calitate de fotosensibilizator la sinteza oxigenului singlet, ce contribuie la nimicirea și stoparea dezvoltării celulelor maligne.

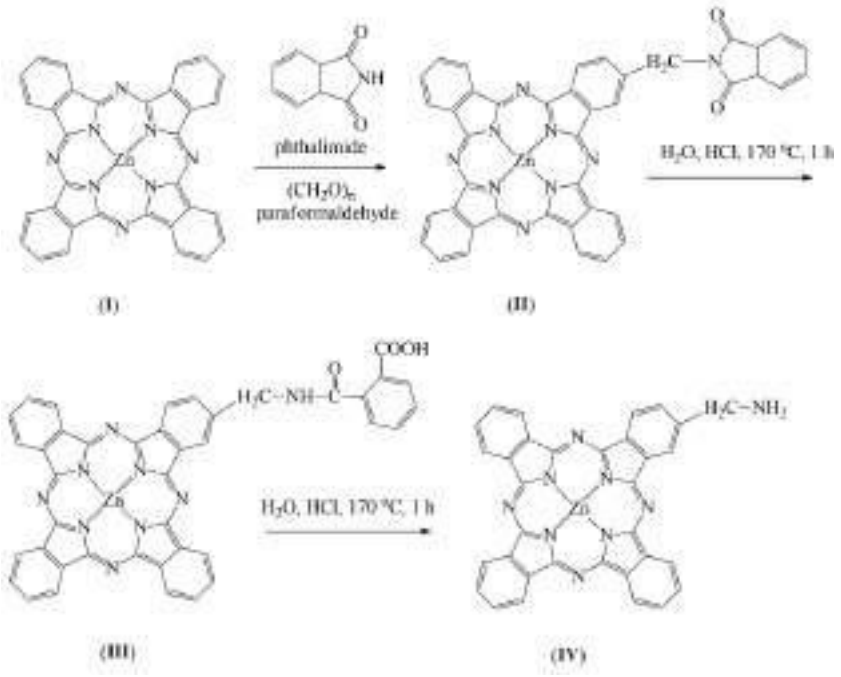
Lucrarea dată este consacrată elaborării unor derivați monosubstituiți ai ftalocianinelor de zinc și cobalt, și anume mono-o-carboxibenzamidometilen și mono-aminometilen, precum și evaluarea proprietăților lor fotofizice în vederea estimării potențialului de utilizare în terapia

fotodinamică. Studiul este realizat prin metode spectroscopice, inclusiv spectroscopie IR și fluorescență, pentru evidențierea structurii chimice și a comportamentului fotofizic al compușilor obținuți.

Materiale și metode

Sinteza mono-o-carboxibenzamidometil a ftalocianinei de zinc (CBAM-PcZn) sau de cobalt și a mono-aminometilen a ftalocianinei de zinc sau de cobalt (AM-PcZn, AM-PcZn) este prezentată în schema 1.

Sinteza s-a înfăptuit conform metodei descrisă în lucrarea [12], cu unele modificări, îndeosebi la etapa de hidroliză, conform schemei:



Schema 1. Schema de sinteză a AM-PcZn

La etapa a II-a, pentru a evita evaporarea acidului clorhidric ($t_{reacției}$ = 175°C), experimentul s-a efectuat în fiole de sticlă sudate ermetic. Purificarea AM-PcZn s-a înfăptuit prin spălarea substanței pe filtru cu acetonă. Randamentul sintezei AM-PcZn constituie 25-30 %.

Spectroscopia UV-Vis a fost realizată utilizând un spectrofotometru Cary 300 UV-Vis spectrophotometer (Agilent Technologies), în domeniul spectral 200–800 nm. Acest instrument, echipat cu surse de lumină cu deuteriu și halogen, precum și cu detector de tip fotomultiplicator, oferă o rezoluție spectrală de până la 0,1 nm și o acuratețe fotometrică de ±0,005 unități de absorbție (Abs). Spectrele FTIR au fost înregistrate utilizând un spectrometru BRUKER ALPHA spectrometer, în intervalul 4000–400 cm^{-1}, la temperatura camerei, în cadrul laboratorului științific de cercetare „Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică” al Universitatea de Stat din Moldova.

Rezultate și discuții

Structura chimică a derivaților CBAM-PcMe și AM-PcMe la etapa preliminară se confirmă cu ajutorul spectrelor IR. Din spectrele IR se observă apariția grupelor funcționale prezente în

ftalocianina de zinc sau cobalt (Fig. 1, spectrul 1, 2) cât și a grupelor noi, de exemplu: -NH_2, -CO-NH- și altele. Din Figura 1 (curbele 3 și 4) se observă prezența grupelor amidice la frecvențe ~ 3200 – 3100 cm^{-1}, grupe ce lipsesc în metaloftalocianine, de asemenea picurile cu lungimi de undă 3350 – 3300 cm^{-1} sunt caracteristice grupelor amine primare.

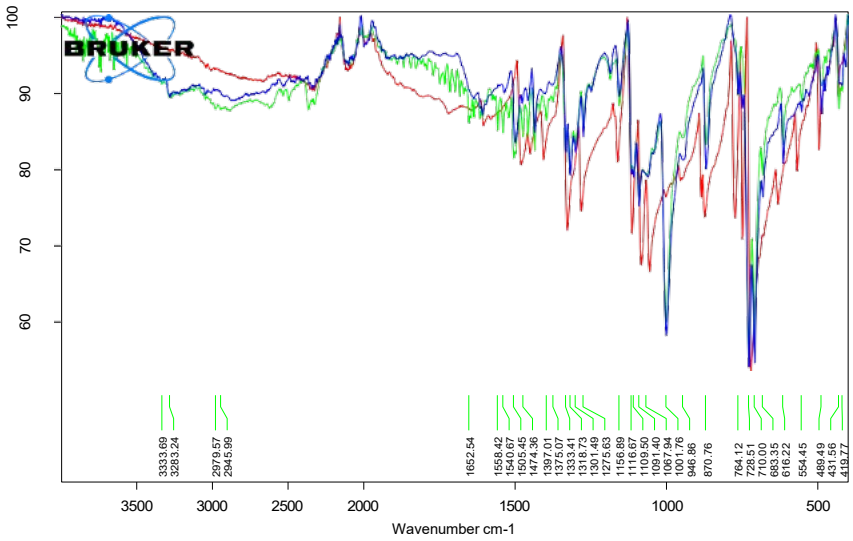


Figura 1. Spectre IR pentru PcZn (1), CBAM-PcZn (2) și AM-PcZn (3)

Spectrele de absorbție UV-Vis ale compușilor investigați ce sunt prezentate în Figura 2, evidențiază caracteristicile optice tipice ftalocianinelor metalice. Se observă o bandă intensă în regiunea vizibilă, localizată la aproximativ 675 nm, corespunzătoare benzii Q asociate tranziției electronice fundamentale ($S_0 \rightarrow S_1$) a macrocilului ftalocianinic. Această bandă prezintă o formă relativ largă și ușor asimetrică, extinzându-se în domeniul 650–700 nm, ceea ce sugerează prezența unor interacțiuni intermoleculare și a unui grad redus de agregare în soluție, fără a afecta semnificativ caracterul monomeric dominant.

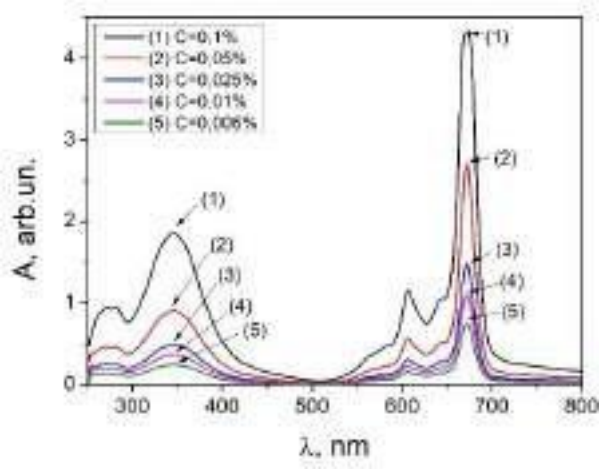


Figura 2. Spectrele de absorbție ale AM-PcZn

În regiunea 600–630 nm se evidențiază o contribuție secundară, atribuită structurii vibronice a benzii Q sau formării unor agregate slabe. În domeniul ultraviolet (300–380 nm) se observă banda B (Soret), asociată tranzițiilor π–π*, caracteristică sistemelor aromatice conjugate. Intensitatea relativ ridicată a benzii Q comparativ cu banda B confirmă extinderea conjugării electronice și indică proprietăți optice favorabile pentru aplicații în terapia fotodinamică, unde absorbția în regiunea roșie a spectrului este esențială pentru penetrarea eficientă a radiației în țesuturile biologice.

Spectrele de fluorescență ale compușilor mono-AM-PcZn și mono-CBAM-PcZn, înregistrate la excitarea cu λ_{ex} = 340 nm prezentate în Figura 3a, evidențiază benzi largi de emisie în domeniul 350–600 nm, cu maxime situate în regiunea albastru-verde a spectrului. Pentru mono-CBAM-PcZn, emisia crește gradual și atinge maximul în jurul valorii de 435 nm, după care intensitatea scade progresiv spre lungimi de undă mai mari. În cazul mono-AM-PcZn, spectrul prezintă o bandă largă, cu contribuții importante în domeniul 420–460 nm, urmată de o diminuare lentă a intensității până spre 600 nm. Comparativ, mono-CBAM-PcZn manifestă o emisie mai intensă și mai bine definită în regiunea 400–500 nm, ceea ce indică influența grupării carboxibenzamidometilen asupra proceselor radiative ale macrocilului ftalocianinic. Emisia observată în regiunea vizibilă confirmă caracterul fluorescent al acestor derivați și susține potențialul lor pentru aplicații fotofizice și fotodinamice.

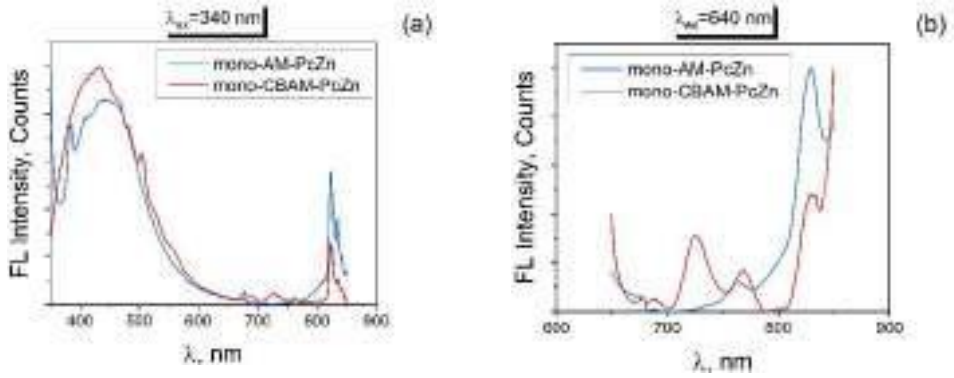


Figura 3. Spectre de flourescență pentru mono-CBAM-PcZn (1 și 1') și pentru mono-AM-PcZn (2 și 2')

Spectrele de fluorescență ale compușilor mono-AM-PcZn și mono-CBAM-PcZn, înregistrate la excitarea cu λ_{ex} = 640 nm prezentate în Figura 3b, evidențiază emisii caracteristice în regiunea roșie și apropiată de infraroșu, specifice ftalocianinelor metalice. Pentru mono-AM-PcZn, spectrul prezintă o bandă largă de emisie cu maximul situat în jurul valorii de 825–830 nm, indicând o emisie dominantă în regiunea NIR. În cazul mono-CBAM-PcZn, se observă o emisie similară, însă cu intensitate relativ mai redusă și o ușoară deplasare a maximului către lungimi de undă mai mari, extinzându-se până spre 800 nm. Forma largă a benzilor și extinderea acestora în domeniul 600–800 nm sugerează prezența unor interacțiuni intermoleculare și posibile procese de agregare, precum și contribuții vibronice ale tranziției $S_1 \rightarrow S_0$. Comparativ, mono-AM-PcZn prezintă o emisie mai intensă și mai bine definită, ceea ce indică o eficiență mai mare a proceselor radiative în acest sistem. Emisia în regiunea 700–800 nm este deosebit de importantă pentru aplicațiile în terapia fotodinamică, deoarece această regiune spectrală corespunde ferestrei optice biologice, unde radiația pătrunde eficient în țesuturi, susținând astfel potențialul acestor derivați ca fotosensibilizatori.

Concluzii

În cadrul prezentei lucrări au fost sintetizați cu succes derivați monosubstituiți ai ftalocianinelor de zinc și cobalt, de tip mono-aminometilen (AM-PcZn, AM-PcZn) și mono-o-carboxibenzamidometilen (CBAM-PcZn, CBAM-PcZn), cu randamente moderate. Structura chimică a compușilor obținuți a fost confirmată prin spectroscopie FTIR, evidențiindu-se prezența grupelor funcționale caracteristice (-NH_2, -CO-NH-), absente în ftalocianinele inițiale.

Studiul proprietăților optice prin spectroscopie UV-Vis a demonstrat prezența benzii Q cu maximum intens la ~670 nm, specifică macrocilului ftalocianinic, confirmând formarea structurii conjugate extinse. Analiza spectrelor de fluorescență a evidențiat comportamente distincte în funcție de lungimea de undă de excitație. La excitarea cu λ_{ex} = 340 nm, compușii prezintă emisii în domeniul 350–600 nm, asociate tranzițiilor de tip π–π*. La excitarea cu λ_{ex} = 640 nm, se observă emisii intense în regiunea roșie și apropiată de infraroșu (700–850 nm), caracteristice tranziției $S_1 \rightarrow S_0$ a ftalocianinelor.

Comparativ, derivații de tip AM-PcZn manifestă o intensitate mai ridicată a fluorescenței în regiunea NIR, sugerând o eficiență crescută a proceselor radiative și un grad mai redus de agregare, în timp ce derivații CBAM prezintă emisii mai extinse spectral, indicând influența grupării funcționale asupra distribuției electronice și a interacțiunilor intermoleculare.

În ansamblu, rezultatele obținute confirmă că derivații sintetizați prezintă fluorescență în domeniul favorabil pentru aplicații în terapia fotodinamică, în special datorită absorbției în regiunea 700–800 nm, corespunzătoare ferestrei optice biologice, ceea ce permite o penetrare eficientă a radiației în țesuturi. Aceste caracteristici recomandă compușii investigați ca potențiali fotosensibilizatori pentru aplicații biomedicale.

Mulțumiri

Această lucrare a fost susținută financiar de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova, USM, subprogramul „Proiectarea Arhitecturilor Supramoleculare pe Bază de Derivați de Ftalocianină Metalică-Nanoparticule Funcționalizate cu Aplicații în Medicină” #011209.

Referințe:

1. DENEKAMP, I. M., et al. A simple synthesis of symmetric phthalocyanine and their respective perfluoro and transition-metal complexes. Applied organometallic chemistry, 2019, 33.5: e4872.
2. ЛОБАНОВ, А., ВАСИЛЬЕВ, С., КОНОНЕНКО, А., БАННИКОВА, Д., БРИТОВА, С., САВИНОВА, Е., ГОРШЕНЕВ, В., ВАРФОЛОМЕЕВ, С. Комплексов фталоцианинов железа и марганца с полимерами. Агрегационные свойства и биоцидная активность. В: Вестник Казанскоко технологическоко университета, 2015, Nr. 2, с. 111-113.
3. ROBU, Ștefan, POTLOG, Tamara, LUNGU, Ion, BULMAGA, Petru, TITULEANU, Pavel, PRISACARI, Viorel, SAVA, Veronica. Polimeri analogi din copolimeri de N-vinilpirolidonă grefat cu ftalocionină de zinc, In: Studia Universitatis Moldaviae (Seria Științe Reale și ale Naturii), 2023, nr. 1(171), pp. 173-177. ISSN 1814 3237. DOI: http://doi.org/10.59295/sum1(171)2023_23
4. Peisert H., Knupfer M., Schwieger T., Fuentes GG, Olligs D., Flink J., Schmidt T., Fluorination of copper phthalocyanines: Electronic structure and interface properties. Journal of applied physics. 2003 Jun 15;93(12):9683-92
5. Sorokin AB. Phthalocyanine metal complexes in catalysis. Chem. Rev. 2013, 113, 8152.
6. INAMURA, Isamu, et al. Preparation of metal phthalocyanine (MPc)-polymer complexes: the possible anticancer properties of FePc-polymer complexes. Heliyon, 2019, 5.3
7. L.V., Feng, et al. Zinc phthalocyanine labelled polyethylene glycol: Preparation, characterization, interaction with bovine serum albumin and near infrared fluorescence imaging in vivo. Molecules, 2012, 17.6:6348-6361.
8. ZHAO, Jianjun, et al. A phthalocyanine-grafted MA-VA framework polymer as a high performance anode material for lithium/sodium-ion batteries. Dalton Transactions, 2021, 50.28: 9858-9870.

9. DENEKAMP, Ilse M., et al. A simple synthesis of symmetric phthalocyanines and their respective perfluoro and transition-metal complexes. Applied Organometallic Chemistry, 2019, 33.5: e4872
10. Türkan, F., Taslimi, P., Cabir, B., Ağırtaş, M. S., Erden, Y., Celebioglu, H. U., Gulcin, I.: Co and Zn Metal phthalocyanines with bulky substituents: Anticancer, antibacterial activities and their inhibitory effects on some metabolic enzymes with molecular docking studies. Polycyclic Aromatic Compounds, 42(7), 4475-4486 (2022). https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1893194
11. ROBU, Ș., LUNGU, I., POTLOG, T., STRATULAT, E., DÎRU, M., Comparison of Emission properties of..... Derivatives. iFMBE Proceedings 134, pp. 361-368. 2025.
12. Lacey, H. T. Sulfonated and unsulfonated imidomethyl, carboxyamidoethyl and aminoethyl phthtalocyanines US Patent, 1953, No. US2761868A.

Date despre autori:



Ștefan ROBU, dr. conf. univ., cercet. șt. superior, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: s.v.robu@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9804-5543



Ion LUNGU, dr., cercetător științific superior, Institutul de Fizică Aplicată, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: ion.lungu@usm.md; ionlungu.usm@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7117-672X



Tamara POTLOG, dr., conf. univ., cercetător științific coordonator, Institutul de Fizică Aplicată, Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: tpotlog@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1243-9371



Roman RUSNAC, doctor în ştiinţe chimice,
cercetător științific superior/lector universitar
Laboratorul Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova
e-mail: roman.rusnac@usm.md
ORCID: 0000-0002-5713-5251



Vasile STEGARIOV, cercet. șt. stagiar,
Universitatea de Stat din Moldova
e-mail: stegariovvasile@gmail.com
ORCID: 0009-0004-0611-601X