Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**Complexos rutênio-ftalocianinas como candidatos a
fotossensibilizadores: estudos fotoquímicos, fotofísicos, fotobiológicos e
avaliação do efeito “teranóstico” da interação com pontos quânticos**

Tássia Joi Martins

Tese apresentada à Faculdade de
Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das exigências
para a obtenção do título de Doutor em Ciências. Área:
Química

RIBEIRÃO PRETO - SP

2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA CIÊNCIAS E LETRAS
RIBEIRÃO PRETO - DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

TÁSSIA JOI MARTINS

**Complexos rutênio-ftalocianinas como candidatos a
fotossensibilizadores: estudos fotoquímicos, fotofísicos, fotobiológicos e
avaliação do efeito “teranóstico” da interação com pontos quânticos**

Versão Simplificada

(Versão original encontra-se na unidade que aloja
o Programa de Pós-graduação)

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências. Área: Química.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Santana da Silva

Ribeirão Preto – SP
Novembro de 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Martins, Tássia Joi

Complexos rutênio-ftalocianinas como candidatos a fotossensibilizadores: estudos fotoquímicos, fotofísicos, fotobiológicos e avaliação do efeito “teranóstico” da interação com pontos quânticos. Ribeirão Preto, 2017. 205p.; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: Silva, Roberto Santana da

1. Ftalocianinas. 2. Pontos quânticos. 3. Transferência de energia. 4. “teranóstico”.

MARTINS, T. J. Complexos rutênio-ftalocianinas como candidatos a fotossensibilizadores: estudos fotoquímicos, fotofísicos, fotobiológicos e avaliação do efeito “teranóstico” da interação com pontos quânticos. 2017. 207 f. Tese (Doutorado em Ciências, área de concentração: Química) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

**Aos meus pais, Waldir e Ismália, que nunca
mediram esforços para que eu pudesse concretizar
meus sonhos! Obrigada pelo apoio, por
acreditarem em mim! E principalmente, obrigada
por serem meus grandes exemplos de honestidade
e perseverança.**

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por me conceder sabedoria, paciência em todos os momentos de minha vida. E por me guiar todos os dias, minha vida é entregue a Ti.

Aos meus pais, pelo carinho e compromisso que tiveram com minha educação, pelo apoio incondicional.

À minha irmã Thaís pelo exemplo de dedicação e obstinação na concretização de sonhos. Pelas conversas sobre a vida acadêmica que me inspiram e pelas palavras nos momentos de desespero. Ao meu irmão Thales por ser exemplo de como a vida deve ser encarada com leveza e alegria!

Ao meu noivo Leandro pelo apoio nos momentos de questionamentos, por não me deixar desistir, ser meu conforto e alegria sempre!

Ao meu orientador Prof. Roberto. Chefe, obrigada por cada conversa, por me impulsionar a ser melhor, por me tirar da zona de conforto inúmeras vezes e me colocar em situações importantes para minha formação, mesmo que eu não quisesse.

À Profa Wania Conceição Moreira, por ser um exemplo de profissional ética e pelo comprometimento com a formação de seus alunos. E principalmente, por me apresentar a química inorgânica de forma tão fantástica que me fez seguir esta área. Seus ensinamentos estarão comigo por toda minha vida!

Aos queridos colegas e amigos do laboratório: Ana, Alexia, Cássia, Clóvis, Jorge, Juliana Biazoto, Juliana Uzuelli, Leandro, Renata. Obrigada pela companhia e ajuda em todos os momentos que precisei. Minha eterna admiração aos profissionais e pessoas que são.

À Loyanne e Laísa por serem ótimas companheiras no mundo das sínteses de ftalocianinas, por me ajudarem a compreender os ensaios biológicos, pelas conversas e companhia durante os cafés.

À Jacqueline pela amizade, pelos conselhos e suporte em todas as etapas do meu doutorado, e pela revisão final da tese.

À Laena por aguentar longas lamentações à distância, pelo suporte quando estava longe e agora perto. Pelos ensaios de viabilidade celular e pela pronta disposição em discuti-los.

À Profa. Sofia e seu grupo por serem grandes companheiros de laboratório durante os primeiros anos de meu doutorado e grandes vizinhos nos demais anos!

Aos amigos do LaQuiSS-UFSCar, que desde meu mestrado me acompanham. Márcia, Thiago, Cris, Davi e Rebecca, obrigada pelas conversas regadas a química, café, paçoca e por divertirem meus dias com os assuntos mais malucos! Mesmo longe, pela companhia diária durante meus anos de doutorado!

My special thanks to professor Claudia Turro for receiving me so well in Columbus, thanks for all the discussions, meetings and support on my research. Thanks to all Turro's PhD

students, special to Regina for the support on the biological experiments, for showing me the american food and for shared with me good times outside the lab. Thanks to Congcong for all support in TA and nanoTA experiments!

To Mark and Sally, for being good friends and amazing people that inspire me to be better and declare God's words.

Aos professores, técnicos, colegas do Departamento de Química e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas que fizeram parte destes anos, pelo auxílio em todas as etapas!

À CAPES pela bolsas concedidas, no país e exterior.

À Fapesp e ao CNPq pelo apoio financeiro.

“Pouca gente, se é que alguém o fez, parece ter compreendido o mais autêntico princípio da realidade: novo conhecimento conduz sempre a mistérios ainda mais espantosos. Maior conhecimento fisiológico do cérebro torna a existência da alma menos possível, ainda que mais provável pela própria natureza da pesquisa.”

Stephen King. In: A Torre Negra Vol 1 - O Pistoleiro, 1982

RESUMO

MARTINS, Tássia Joi. **Complexos rutênio-ftalocianinas como candidatos a fotossensibilizadores: estudos fotoquímicos, fotofísicos, fotobiológicos e avaliação do efeito “teranóstico” da interação com pontos quânticos**. 2017. 207f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

O câncer pode ser definido como um conjunto de mais de 100 doenças causadas pelo crescimento desordenado de células e está entre as cinco doenças que mais causam mortalidade no mundo. Por este motivo, pesquisas tem voltado sua atenção no desenvolvimento de novos fármacos e novos tratamentos que sejam mais eficazes e seletivos para o tratamento e diagnóstico dessas doenças. A terapia fotodinâmica (TFD) tem recebido merecido destaque, pois trata-se de uma terapia não invasiva e seletiva. Esta terapia consiste na ativação de um fotossensibilizador através da irradiação em determinado comprimento de onda da luz visível, que em presença de oxigênio molecular é capaz de produzir oxigênio singleto, desencadeando uma série de reações que culminam na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO's), citotóxicas às células. Portanto, a busca por fotossensibilizadores que sejam eficazes para o uso em TFD torna-se importante. As ftalocianinas são compostos que possuem características químicas que as fazem bons candidatos a fotossensibilizadores, pois possuem forte absorção no visível, são quimicamente estáveis e capazes de produzir oxigênio singleto. Combinar fotossensibilizadores com marcadores fluorescentes é uma estratégia interessante para expandir o uso da TFD, uma vez que desta maneira é possível aliar terapia com diagnóstico por imagem. Neste trabalho, propôs-se o estudo da transferência de energia que ocorre em um sistema combinando ftalocianinas de rutênio e nanopartículas fluorescentes, denominadas pontos quânticos (PQ's). Foi avaliada também a potencialidade citotóxica de espécies que produzem oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$) em terapia fotodinâmica de neoplasias. Paralelamente realizaram-se ainda os estudos fotoquímicos e fotofísicos, a fim de avaliar o sistema para aplicação em “teranóstica”. Os resultados demonstraram que os complexos rutênio- ftalocianinas apresentaram características de um bom fotossensibilizador, uma vez que apresentaram citotoxicidade em células de linhagens tumorais após estímulo luminoso em baixas concentrações. Quanto à interação entre ftalocianinas e pontos quânticos, verificou-se que estas demonstraram serem bons supressores de fluorescência das nanopartículas, ocorrendo o mecanismo estático para esta supressão.

Palavras-chave: Ftalocianinas. Pontos quânticos. Transferência de energia. “teranóstico”.

ABSTRACT

MARTINS, Tássia Joi. **Evaluation of the theranostic effect by interaction between ruthenium phthalocyanine complexes and quantum dots nanoparticles. Photophysics, photochemical and photobiology studies.** 2017. 207f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Contemporary therapies do not bring the expected effectiveness and the treatment is often non-selective and its application is associated with several side effects, such as: the possibility of damage to genetic material or induction of secondary cancer process by radiotherapy; increasing resistance of tumor cells to chemotherapeutic agents, which translates into a high social and economic costs; significant reduction in the quality of life of patients underwent surgery and their long and expensive hospitalization. In contrast, antitumor photodynamic therapy (PDT) is a non-invasive method consisting of three components: a chemical compound called photosensitizer, light of a specific wavelength, and oxygen. This combination initiates a series of photochemical reactions leading to generation of reactive oxygen species and/or free radicals, which cause the death of cancer cells. Combining therapy and diagnostics has been the aim of many studies, improving the efficacy of the treatment. In this work, we propose the study of interaction between ruthenium phthalocyanines compounds and CdTe-MPA quantum dot, once in literature is described that quantum dots can transfer energy for phthalocyanines, increasing its cytotoxicity. It was evaluated the cytotoxic effects of the species that produced singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) and its effects with different axial ligand in the structure of ruthenium phthalocyanines complexes. It was performed also photophysics and photochemical studies to evaluate the system for theranotic purposes. The results showed that the ruthenium phthalocyanines are good photosensitizer candidates once it presented high cytotoxicity effects against different cancer cells lines after irradiation, even in low concentrations. Regarding to the interaction between phthalocyanines and quantum dots, it was demonstrated that the complexes could quenched the nanoparticles fluorescence occurring the static quenching mechanism.

Keywords: Phthalocyanines. Quantum dots. Energy transfer. Theranostic.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

4-ampy – 4-aminopiridina

BC – banda de condução

BV – banda de valência

DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DMSO – dimetilsulfóxido

DPBF – 1,3-difenil-isobenzofurano

DSC – calorimetria diferencial exploratória

DTG – termogravimetria derivada

ERO's – espécies reativas de oxigênio

FS – fotossensibilizador

FTIR – espectroscopia de absorção na região do infravermelho

[H₂(Pc)] – ftalocianina base livre (sem presença de metal)

HOMO – *highest occupied molecular orbital* (orbital molecular de mais alta energia ocupado)

hν – fóton

LED - *Light-Emitting Diode*

LUMO – *lowest occupied molecular orbital* (orbital molecular de mais baixa energia não ocupado)

MALDI-TOF – *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight*

[M(Pc)]'s – metaloftalocianinas

¹O₂ – oxigênio singleto

Pc – anel ftalocianina

PhCN – benzonitrila

PQ's – pontos quânticos

RMN – ressonância magnética nuclear

S₁ – estado excitado singleto de menor energia

S_n – estado excitado singleto de maior energia

TCML – transferência de carga do metal para o ligante

³TCML – estado excitado tripleto de transferência de carga do metal para ligante

TGA – análise termogravimétrica

TFD – terapia fotodinâmica

UV-vis – espectroscopia de absorção na região do ultravioleta-visível

τ – tempo de vida do estado excitado singleto

${}^3\tau$ – tempo de vida do estado excitado tripleto

Φ_{Δ} – rendimento quântico de produção de oxigênio singleto

Φ_f – rendimento quântico de fluorescência

λ_{exc} – comprimento de onda de excitação

λ_{irr} – comprimento de onda de irradiação

ESTRUTURAS DOS COMPLEXOS

APRESENTAÇÃO DA TESE

A fim de facilitar a compreensão desta Tese de Doutorado optou-se por organizá-la de modo não tradicional, dividindo-a em capítulos.

O capítulo 1 possui a introdução, que busca abranger aspectos importantes sobre a terapia fotodinâmica, além dos principais referências teóricos norteadores deste trabalho. Ao fim desta, apresenta-se a hipótese do trabalho. Após, são apresentados os objetivos gerais e específicos desta pesquisa.

Os resultados foram divididos em três capítulos contendo breve introdução, metodologia, resultados e discussões, e ao final, são apontadas algumas conclusões parciais obtidas após as inferências experimentais.

Deste modo, o capítulo 2 tem como título “Síntese e Caracterização de Ftalocianinas de Rutênio” apresentando principalmente resultados e discussão sobre os métodos sintéticos utilizados para obtenção dos complexos e caracterização destes. Sendo assim, optou-se por finalizá-lo com uma breve consideração parcial.

Consecutivamente, o capítulo 3 denominado “Estudos fotofísicos, fotoquímicos e fotobiológicos de ftalocianinas de rutênio” compreende resultados e discussões que dizem respeito, especificamente, à interação dos complexos com irradiação luminosa.

O capítulo 4 intitulado “Avaliação do efeito “teranóstico” da interação de compostos rutênio-ftalocianina e pontos quânticos”, apresenta os experimentos de interação das ftalocianinas com pontos quânticos, e também leva em consideração a discussão sobre transferência de energia neste sistema.

Por fim, o capítulo 5 apresenta as considerações finais e perspectivas futuras são apresentadas a partir das discussões realizadas nos capítulos anteriores.

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL, HIPÓTESE E OBJETIVOS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- 2 ZHOU, Y.; LIANG, X.; DAI, Z. Porphyrin-loaded nanoparticles for cancer theranostics, **Nanoscale**, 8, 12394-12405, 2016.
- 3 LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M.; **Principles of Biochemistry**. New York: W. H. Freeman and Company, 2008.
- 4 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_abc_2ed.pdf>. Acesso em: 12/09/2017.
- 5 ALLISON, R. R.; DOWNIE, G. H.; CUENCA, R.; HU, X-H.; CHILDS, C.J.H.; SIBATA, C. H. Photosensitizers in clinical PDT, **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** 1, 27-42, 2004.
- 6 BOWN, S. G. Photodynamic therapy for photochemists. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, 371, 1-16, 2013.
- 7 DOLMANS, D. E.J.G.J.; FUKUMURA, D.; JAIN, R. K. Photodynamic therapy for cancer, **Nature Reviews**, 3, 380-387, 2003.
- 8 SELLERA, F. P.; SABINO, C. P.; HAMBLIN, M. R. History of PDT. In: SELLERA, F.; NASCIMENTO, C.; RIBEIRO, M. (ED). **Photodynamic Therapy in Veterinary Medicine: From Basics to Clinical Practice**. New York: Springer, 2016, chapter 1, 1-10.
- 9 KNOLL, J. D.; TURRO, C. Control and utilization of ruthenium and rhodium metal complex excited states for photoactivated cancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, 282-283, 110-126, 2015.
- 10 AGOSTINIS, P.; BERG, K.; CENGEL, K. A.; FOSTER, T. H.; GIROTTI, A. W.; GOLLNICK, S. O.; HAHN, S. M.; HAMBLIN, M. R.; JUZENIENE, A.; KESSEL, D.; KORBELIK, M.; MOAN, J.; MROZ, P.; NOWIS, D.; PIETTE, J.; WILSON, B.C.; GOLAB, J. Photodynamic therapy of cancer: an update. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 61, 250-281, 2011.
- 11 MEHRABAN, N.; FREEMAN, H. S. Developments in PDT sensitizers for increased selectivity and singlet oxygen production **Materials**, 8, 4421-4456, 2016.

- 12 ROBERTSON, C. A.; HAWKINS, D. E.; ABRAHAMSE, H. Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, 96, 1–8, 2009.
- 13 ORMOND, A. B.; FREEMAN, H. S. Dye sensitizers for photodynamic therapy. **Materials**, 6, 817-840, 2013.
- 14 YOON, I.; LI, J. Z.; SHIM, Y. K.; Advance in Photosensitizers and Light Delivery for Photodynamic Therapy. **Clinical Endoscopy**, 46, 7-23, 2013.
- 15 KATAOKA, H.; NISHIE, H.; HAYASHI, N.; TANAKA, M.; NOMOTO, A.; YANO, S.; JOH, T. New photodynamic therapy with next-generation photosensitizers. **Annals of Translational Medicine**, 5(8):183, 1-7, 2017.
- 16 JOSEFSEN, L. B.; BOYLE, R. W. Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer? **British Journal of Pharmacology**, 154(1), 1–3, 2008.
- 17 SENGE, M. O. mTHPC – A drug on its way from second to third generation photosensitizer? **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 9(2), 170-179, 2012.
- 18 YAMAMOTO, Y.; HIRATA, Y.; KODAMA, M.; YAMAGUCHI, T.; MATSUKAWA, S.; AKIBA, O. K-Y.; HASHIZUME, D.; IWASAKI, F.; MURANAKA, A.; UCHIYAMA, M.; CHEN, P.; KADISH, K. M.; KOBAYASHI, N. Synthesis, Reactions, and Electronic Properties of 16 π -Electron Octaisobutyltetraphenylporphyrin. **Journal of the American Chemical Society**, 132, 12627-12638, 2010.
- 19 SOKOLOV, V.V.; CHISSOV, V.I.; YAKUBOVSKAYA, R. I.; ARISTARKHOVA, E. I.; FILONENKO, E. V.; BELOUS, T. A.; VOROZHTSOV, G. N.; ZHARKOVA, N. N.; SMIRNOV, V. V. ; ZHITKOVA, M. B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitizer photosens: results of 45 clinical cases, **Proc. SPIE 2625, Photochemotherapy: Photodynamic Therapy and Other Modalities**, 1996.
- 20 JIANG, Z.; SHAO, J.; YANG, T.; WANG, J.; JIA, L.; Pharmaceutical development, composition and quantitative analysis of phthalocyanine as the photosensitizer for cancer photodynamic therapy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 87, 98–104, 2014.
- 21 CHENG, Z.; CUI, N.; ZHANG, H.; ZHU, L.; XIA, D.; Synthesis and dimerization behavior of five metallophthalocyanines in different solvents, **Advances in Materials Science and Engineering**, 1-5, 2014.

- 22 ARUL, A.; PAK, H.; MOON, K. U.; CHRISTY, M.; OH, M. Y.; NAHMAB, K. S.; Metallomacrocyclic–carbon complex: A study of bifunctional electrocatalytic activity for oxygen reduction and oxygen evolution reactions and their lithium-oxygen battery applications. **Applied Catalysis B: Environmental**, 220, 488-496, 2018.
- 23 CLAESSENS, C. G.; HAHN, U.; TORRES, T. Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications. **The Chemical Record**, 8, 75–97, 2008.
- 24 YURT, F.; INCE, M.; COLAK, S. G.; OCAKOGLU, K.; ER, O.; SOYLU, H. M.; GUNDUZ, C.; AVCI, C. B.; KURT, C. C. Investigation of in vitro PDT activities of zinc phthalocyanine immobilised TiO₂ nanoparticles, **International Journal of Pharmaceutics** 524, 467-474, 2017.
- 25 HANACK, M.; KANG, Y-G. Synthesis and properties of aromatic amine-bridged PcRu(II) coordination compounds, **Synthetic Metals**, 48, 79-90, 1992.
- 26 LEZNOFF, C.C.; LEVER, A.B.P. **Phthalocyanines: Properties and Applications**, v.1, New York:VCH Publishers, 1989, 436p.
- 27 LEVER, A. B. P.; PICKENS, S. R.; MINOR, P. C.; LICOCIA, S.; RAMASWAMY, B. S.; MAGNELL, K. Charge-transfer spectra of metallophthalocyanines: correlation with electrode potentials, **Journal of the American Chemical Society**, 103(23), 6800-6806, 1981.
- 28 VLASKIN, V. I.; DIMITRIEV, O. P.; KAZANTSEVA, Z. I; NABOK, A. V. Association of some phthalocyanines: from solutions to thin films, **Thin Solid Films**, 286, 40-44, 1996.
- 29 BAYDA, M.; DUMOULIN, F.; HUG, G. L.; KOPUT, J.; GORNIKA, R.; WOJCIK, A. Fluorescent H-aggregates of an asymmetrically substituted mono-amino Zn(II) phthalocyanine, **Dalton Transactions**, 46,1914 – 1926, 2017.
- 30 CHERNONOSOV, A. A.; ERMILOV, E. A.; RÖDER, B.; SOLOVYOVA, L. I.; FEDOROVA, O. S. Effect of some substituents increasing the solubility of Zn(II) and Al(III) phthalocyanines on their photophysical properties, **Bioinorganic Chemistry and Application**, 1-7, 2014.
- 31 CHEN, Y.; HANACK, M.; BLAU, W. J.; DINI, D.; LIU, Y.; LIN, Y.; BAI, J. Soluble axially substituted phthalocyanines: Synthesis and nonlinear optical response, **Journal of Materials Science** 41, 2006, 2169-2185.

- 32 HESTAND, N. J.; SPANO, F. C. Molecular aggregate photophysics beyond the Kasha Model: novel design principles for organic materials, **Accounts of Chemical Research**, 50, 341–350, 2017.
- 33 ABRAHAMSE, H.; HAMBLIN, M. R. New photosensitizers for photodynamic therapy, **Biochemical Journal**, 473(4), 347–364, 2016.
- 34 VAN RIJT, S. H.; SADLER, P. Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in development of anticancer drugs, **Drug Discovery Today**, 14, 1089-1097, 2009.
- 35 MARI, C.; PIERROZ, V.; FERRARI, S.; GASSER, G. Combination of Ru(II) complexes and light: new frontiers in cancer therapy, **Chemical Sciences**, 6, 2660-2686, 2015.
- 36 DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action, **European Journal of Pharmacology**, 5, 364–378, 2014.
- 37 PICONE, D.; DONNARUMMA, F.; FERRARO, G.; GOTTE, G.; FAGAGNINI, A.; BUTERA, G.; DONADELLI, M.; MERLINO, A. A comparison study on RNase A oligomerization induced by cisplatin, carboplatin and oxaliplatin, **Journal of Inorganic Biochemistry**, 173, 105-112, 2017.
- 38 ALLARDYCE, C. S.; DYSON, P. J. Ruthenium in medicine: current clinical uses and future prospects, **Platinum Metals**, 45(2), 62 – 69, 2001.
- 39 MOTSWAINYANA, W. M.; AJIBADE, P. A. Anticancer activities of mononuclear ruthenium(II) coordination complexes, **Advances in Chemistry**, 2015, 1-21, 2015.
- 40 ANTONARAKIS, E. S.; EMADI, A.; Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, 66(1), 1–9, 2010.
- 41 HARTINGER, C. G.; ZORBAS-SEIFRIED, S.; JAKUPEC, M. A. ; KYNAST, B.; ZORBAS, H. ; KEPPLER, B. K.; **Journal of Inorganic Biochemistry** 100, 891–904, 2006.
- 42 ZENG, L.; GUPTA, P.; CHEN, Y.; WANG, E.; JI, L.; CHAO, H.; CHEN, Z-S.; The development of anticancer ruthenium(II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials, **Chemical Society Reviews**, 46, 5771- 5804, 2017.
- 43 KAIZU, Y.; OHTA, H.; KOBAYASHI, K.; KOBAYASHI, H.; TAKUMA, K.; MATSUO, T. Lifetimes of the lowest excited state of tris(2,2'-bipyridine)ruthenium(II) and its amphipathic derivative in micellar systems, **Journal of Photochemistry**, 30, 93-103, 1985.

- 44 SCHMITT, F.; GOVINDASWAMY, P.; SÜSS-FINK, G.; ANG, W.H.; DYSON, P. J.; JULLERAT-JEANNERET, L.; THERRIEN, B.; Ruthenium porphyrin compounds for photodynamic therapy of cancer, **Journal of Medicinal Chemistry**, 51(6), 1811–1816, 2008.
- 45 FERREIRA, J. T.; PINA, J.; RIBEIRO, C.A.F.; FERNANDES, R.; TOMÉ, J. P. C.; RODRÍGUEZ-MORGADE, M. S.; TORRES, T.; PEG-containing ruthenium phthalocyanines as photosensitizers for photodynamic therapy: synthesis, characterization and in vitro evaluation, **Journal of Materials Chemistry B** 5, 2017, 5862-5869.
- 46 BACELLAR, I. O. L.; TSUBONE, T. M.; PAVANI, C.; BAPTISTA, M. S. Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death, **International Journal of Molecular Science**, 16, 20523-20559, 2015.
- 47 TURRO, N.J.; RAMAMURTHY, V.; SCAIANO, J.C. **Principles of Molecular Photochemistry**: An Introduction, 1st ed.; Sausalito, CA: University Science Books, 2009. 530 p.
- 48 CASTANO, A. P.; DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one - photosensitizers, photochemistry and cellular localization; **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** 1(4), 279–293, 2004.
- 49 DE BONT, R.; VAN LAREBEKE, N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data, **Mutagenesis**, 19(3), 169–185, 2004.
- 50 VALAVANIDIS, A.; VLACHOGIANNI, T.; FIOTAKIS, C. 8-hydroxy-2' - deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis, **Journal of Environmental Science and Health Part C**, 27(2), 120-139, 2009.
- 51 BAIER, J.; MAISCH, T.; MAIER, M.; LANDTHALER, M.; BÄUMLE, W. Direct detection of singlet oxygen generated by UVA irradiation in human cells and skin, **Journal of Investigative Dermatology**, 127, 1498-1506, 2007.
- 52 ALBERTS, B. **Biologia molecular da célula**, Porto Alegre : Artmed, 2010. 1601 p.
- 53 CASTANO, A. P.; DEMIDOVA, T. N.; HAMBLIN, M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: part two - cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death, **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 2(1), 1–23, 2005.
- 54 LI, L.; ZHAO, J-F.; WON, N.; JIN, H.; KIM, S.; CHEN, J-Y. Quantum dot-aluminum phthalocyanine conjugates perform photodynamic reactions to kill cancer cells via fluorescence resonance energy transfer, **Nanoscale Research Letters**, 7(386), 1-8, 2012.

- 55 ZULUAGA, M.-F. ; LANGE, N. Combination of photodynamic therapy with anti-cancer agents, **Current Medicinal Chemistry**, 15, 1655-1673, 2008.
- 56 LUCENA, S. R.; SALAZAR, N.; GRACIA-CAZAÑA, T.; ZAMARRÓN, A.; GONZÁLEZ, S.; JUARRANZ, A.; GILABERTE, Y.; Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer, **International Journal of Molecular Science**, 16, 25912-2593, 2015.
- 57 AHMED, N.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer, **Drug Discovery Today**, 17,17-18, 2012.
- 58 SVENSON, S. Theranostics: Are We There Yet? **Molecular Pharmaceutics**, 10(3), 848-56, 2013.
- 59 KELKAR, S. S.; REINEKE, T. M. Theranostics: Combining Imaging and Therapy, **Bioconjugate Chemistry**, 22(10), 1879–1903, 2010.
- 60 LIM, S. J.; MA, L.; SCHLEIFE, A.; SMITH, A. M. Quantum dot surface engineering: Toward inert fluorophores with compact size and bright, stable emission, **Coordination Chemistry Reviews**, 320-321, 216–237, 2016.
- 61 KOOLE, R.; GROENEVELD, E.; VANMAEKELBERGH, D.; MEIJERINK, A.; DE MELLO, C. M. D. Size effects on semiconductor nanoparticles. In: DE MELLO, C. M. D.; **Nanoparticles: Workhorses of Nanoscience**, Berlin: Springer, 2014, cap. 2, p; 13-51.
- 62 FANG, Z.; LIU, L.; XU, L.; YIN, X.; ZHONG, X. Synthesis of highly stable dihydrolipoic acid capped water-soluble CdTe nanocrystals, **Nanotechnology**, 19, 1-7, 2008.
- 63 VOLKOV, Y. Quantum dots in nanomedicine: recent trends, advances and unresolved issues, **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 468(3), 419-427, 2015.
- 64 VALE, B. R. C.; VIEIRA, K. O.; SOUSA, J.C.L.; FERRARI, J. L.; SCHIAVON, M. A. Efeito da estrutura molecular de ligantes de superfície em pontos quânticos de CdTe dispersos em água, **Química Nova**, 38(1), 22-29, 2015.
- 65 SILVA, F.O.; VIOL, L. C. S.; FERREIRA, D. L.; ALVES, J. L. A.; SCHIAVON, M. A.; O estado da arte da síntese de semicondutores nanocristalinos coloidais, **Química Nova**, 33(9), 1933-1939, 2010.
- 66 CHUKWUOCHA, E. O.; ONYEAJU, M. C.; HARRY, T. S. T. Theoretical studies on the effect of confinement on quantum dots using the Brus equation, **World Journal of Condensed Matter Physics**, 2, 96-100, 2012.

- 67 ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química**: questionando a vida moderna e o meio ambiente; Porto Alegre: Bookman, 2006.
- 68 MO, D.; HU, L.; ZENG, G.; CHEN, G.; WAN, J.; YU, Z.; HUANG, Z.; HE, K.; ZHANG, C.; CHENG, M. Cadmium-containing quantum dots: properties, applications, and toxicity; **Applied Microbiology Biotechnology**, 101, 2713–2733, 2017.
- 69 YAO, J.; LI, L.; LI, P.; YANG, M. Quantum dots: from fluorescence to chemiluminescence, bioluminescence, electrochemiluminescence, and electrochemistry, **Nanoscale**, 9, 13364–13383, 2017.
- 70 KIM, S.; FISHER, B.; EISLER, H-J.; BAWENDI, M. Type-II quantum dots: CdTe/CdSe (core/shell) and CdSe/ZnTe (core/shell) heterostructures, **Journal of the American Chemical Society**, 125, 11466-11467, 2003.
- 71 GHESLAGHI, N.; PISHEHA, H. S.; KARIM, M. R.; MALKOC, D.; ÜNLÜ, H.; Interfacial strain effect on type-I and type-II core/shell quantum dots, **Superlattices and Microstructures**, 97, 489-494, 2016.
- 72 SAMIA, A.C. S.; CHEN, X.; BURDA, C. Semiconductor quantum dots for photodynamic therapy **Journal of the American Chemical Society**, 125, 15736-15737, 2003.
- 73 MASILELA, N.; NYOKONG, T. The photophysical and energy transfer behaviour of low symmetry phthalocyanine complexes conjugated to coreshell quantum dots: an energy transfer study, **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, 247, 82–92, 2012.
- 74 DAYAL, S.; LI, J.; LI, Y-S.; WU, H.; SAMIA, A. C.S.; KENNEY, M. E.; BURDA, C.; Effect of the functionalization of the axial phthalocyanine ligands on the energy transfer in QD-based donor–acceptor pairs, **Photochemistry and Photobiology**, 84, 243–249, 2008.
- 75 TEKDas, D. A.; DURMUS, M.; YANIK, H.; AHSEN, V.; Photodynamic therapy potential of thiol-stabilizes CdTe quantum dot-group 3^a phthalocyanine conjugates (QD-Pc), **SpectrochimicaActa Part A**, 93, 313-320, 2010.
- 76 MOHSENI, M.; REBENTROST, P.; LLOYD, S.; ASPURU-GUZI, A.; Environment-Assisted Quantum Walks in Photosynthetic Energy Transfer, **Journal of Chemical Physics**, 129,1-9, 2008.

- 77 MIRKOVIC, T.; OSTROUMOV, E. E.; ANNA, J. M.; VAN GRONDELLE, R.; GOVINDJEE; SCHOLLES, G. D. Light Absorption and Energy Transfer in the Antenna Complexes of Photosynthetic Organisms, **Chemical Reviews**, 117, 249–293, 2017.
- 78 SCANDOLA, F.; BALZANI, V. Energy-transfer processes of excited states of coordination compounds, **Journal of Chemical Education**, 60(10), 814-823, 1983.
- 79 LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. Springer: New York, 2006. 954 p.
- 80 CLEGG, R. M.; Fluorescence resonance energy transfer. **Current Opinion in Biotechnology**, 6, 103-110, 1995.
- 81 WU, P.; BRAND, L. Resonance Energy Transfer: Methods and Applications. **Analytical Biochemistry**, 218(1), 1-13, 1994.
- 82 D'SOUZA, S.; ANTUNES, E.; NYOKONG, T. Synthesis and photophysical studies of CdTe quantum-dot monosubstituted zinc phthalocyanine conjugates, **Inorganica Chimica Acta**, 367, 173-181, 2011.
- 83 BANKOLE, O. M.; ACHADU, O. J.; NYOKONG, T. Nonlinear interactions of zinc phthalocyanine-graphene quantum dots nanocomposites: investigation of effects of surface functionalization with heteroatoms, **Journal of Fluorescence**, 27(2), 755–766, 2017.
- 84 ARVANI, M.; VIRKKI, K.; ABOU-CHAHINE, F.; EFIMOV, A.; SCHRAMM, A.; TKACHENKO, N. V.; LUPO, D. Photoinduced hole transfer in QD–phthalocyanine hybrids, **Physical Chemistry Chemical Physics**, 18, 27414-27421, 2016.

***CAPÍTULO 2 – SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE COMPLEXOS RUTÊNIO-
FTALOCIANINAS***

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 OLGAC, R.; SOGANCI, T.; BAYGU, Y.; GÖK, Y.; AK, M. Zinc(II) phthalocyanine fused in peripheral positions octa-substituted with alkyl linked carbazole: Synthesis, electropolymerization and its electro-optic and biosensor applications, **Biosensors and Bioelectronics**, 98, 202-209, 2017.
- 2 PEREVALOV, V. P.; VINOKUROVA, E. G.; ZUEVA, K. V.; VASILENKO, E. A.; TSIVADZE, A. Y. Modification and Application of Metal Phthalocyanines in Heterogeneous Systems, **Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces**, 53(2), 199–214, 2017.
- 3 BEKAROGLU, O. History, development, and a new concept of phthalocyanines in Turkey, **Turkey Journal of Chemistry**, 38, 903-922, 2014.
- 4 SAKAMOTO, K.; OHNO-OKUMURA, E. Syntheses and Functional Properties of Phthalocyanines, **Materials**, 2, 1127-1179, 2009.
- 5 LINSTED, R. P. Phthalocyanines Part I: A New Type of Synthetic Colouring Matters, **Imperial College London**, 1016-1017, 1934.
- 6 RAWLING, T.; MCDONAGH, A. Ruthenium phthalocyanine and naphthalocyanine complexes: Synthesis, properties and applications, **Coordination Chemistry Reviews**, 251, 1128–1157, 2007.
- 7 EVANS, I. P.; SPENCER, A.; WILKINSON, G. Dichlorotetrakis(dimethyl sulphoxide)ruthenium(ii) and its use as a source material for some new ruthenium(II) complexes, **Dalton Transactions**, 2, 204-209, 1973.
- 8 ADELOYE, A. O.; AJIBADE, P. A. Synthesis, characterization, electrochemistry, and spectroscopic properties of some anthracenyl functionalized phthalocyanine complexes of ruthenium(II), **Journal of Chemistry**, 2014, 1-8, 2014.
- 9 WEBER, A.; ERTEL, T. S.; REINÖHL, U.; BERTAGNOLLI, H.; LEUZE, M.; HEES, M.; HANACK, M. Structural investigations of tetra- and octasubstituted(phthalocyanine)ruthenium complexes by EXAFS spectroscopy, **European Journal of Inorganic Chemistry**, 10, 2289-22294, 2000.
- 10 RAWLING, T.; XIAO, H.; LEE, S-T.; COLBRAN, S. B.; MCDONAGH, A. M. Optical and redox properties of ruthenium phthalocyanine complexes tuned with axial ligand substituents, **Inorganic Chemistry**, 46(7), 2805-2813, 2007.

- 11 CARNEIRO, Z. A.; DE MORAES, J. C. B.; RODRIGUES, F. P.; DE LIMA, R. G.; CURTIS, C.; DA ROCHA, Z. N.; PAULO, M.; BENDHACK, L. M.; TEDESCO, A. C.; FORMIGA, A. L. B.; DA SILVA, R. S. Photocytotoxic activity of a nitrosyl phthalocyanine ruthenium complex - a system capable of producing nitric oxide and singlet oxygen, **Journal of Inorganic Biochemistry**, 105, 1035-1043, 2011.
- 12 HEINRICH, T. A.; TEDESCO, A. C.; FUKUTO, J. M.; DA SILVA, R. S. Production of reactive oxygen and nitrogen species by light irradiation of a nitrosylphthalocyanine ruthenium complex as a strategy for cancer treatment, **Dalton Transactions** 43, 4021–4025, 2014.
- 13 BOSSARD, G. E.; ABRAMS, M. J.; DARKES, M. C.; VOLLANO, J. F.; BROOKS, R. C. Convenient synthesis of water soluble, isomerically pure ruthenium phthalocyanine complexes, **Inorganic Chemistry**, 34, 1524-1527, 1995.
- 14 NEGRI, L. B.; MARTINS, T. J. SILVA, R. S. **Processo de obtenção de ftalocianinas substituídas e seus usos**. 2016, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10201600473, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial.
- 15 ALZEER, J.; ROTH, P. J. C.; LUEDTKE, N. W. An efficient two-step synthesis of metal-free phthalocyanines using a Zn(II) template, **Chemical Communications**, 15, 1970-1971, 2009.
- 16 GOBO, N. R. S. **Estratégias Sintéticas para a preparação de novos fotossensibilizadores do tipo ftalocianinas**. Dissertação de Mestrado, São Carlos-SP: Universidade Federal de São Carlos, 173p, 2013.
- 17 NASCIMENTO, F. B. **Síntese e caracterização de ftalocianinas ligadas ao ácido láctico e ao ácido glicólico: potencial aplicação como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica**. Tese de Doutorado, Santo André-SP: Universidade Federal do ABC, 176p, 2016.
- 18 LEZNOFF, C. C.; LEVER, A. B. P. **Phthalocyanines: Properties and Applications**, New York: VCH Publishers, v.1, 436p, 1989.
- 19 VAN LEEUWEN, M.; BEEBY, A.; FERNANDES, I.; ASHWORTH, S. H. The photochemistry and photophysics of a series of alpha octa(alkyl-substituted) silicon, zinc and palladium phthalocyanines, **Photochemical & Photobiological Sciences**, 13, 62-69, 2014.

- 20 LEVER, A. B. P.; PICKENS, S. R.; MINOR, P. C.; LICOCCIA, S.; RAMASWAMY, B. S.; MAGNELL, K.; Charge-Transfer spectra of metallophthalocyanines: correlation with electrode potentials, *Journal of American Chemical Society* 103(23), 1981, 6800-6806.
- 21 OGUNSIPE, A.; NYOKONG, T. Effects of substituents and solvents on the photochemical properties of zinc phthalocyanine complexes and their protonated derivatives, **Journal of Molecular Structure**, 689, 89–97, 2004.
- 22 CLAESSENS, C. G.; HAHN, U.; TORRES, T. Phthalocyanines: from outstanding electronic properties to emerging applications, **The Chemical Record**, 8, 75–97, 2008.
- 23 PALYS, B. J.; VAN DEN HAM, D. M. W.; OTTO, C. Effect of axial ligands on the spectroelectrochemical properties of zinc phthalocyanine films. In situ Raman and electroreflection spectra, **Journal of Electroanalytical Chemistry**, 379, 89-101, 1994.
- 24 KOBAYASHI, N.; MURANAKA, A.; ISHII, K. Symmetry-lowering of the phthalocyanine chromophore by a C2 type Axial Ligand, **Inorganic Chemistry**, 39, 2256-2257, 2000.
- 25 HEINRICH, T. A. **Aspectos químicos fotoquímicos fotobiológicos de complexo rutênio-nitrosilo como precursor de óxido nítrico. Princípios de aplicação como agente citotóxico em linhagens de células tumorais.** Tese de Doutorado, Ribeirão Preto, SP: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2013.
- 26 SAINI, G. S. S.; SHARMA, S.; KAUR, S.; TRIPATHI, S. K.; MAHAJAN, C. G.; Infrared spectroscopic studies of free-basetetraphenylporphine and its dication, **Spectrochimica Acta Part A** 61, 2004, 3070-3076.
- 27 LI, X.; XU, W.; WANG, X.; JIA, H.; ZHAO, B.; LI, B.; OZAKI, Y.; Ultraviolet-visible and surface-enhanced Raman scattering spectroscopy studies on self-assembled films of ruthenium phthalocyanine on organic monolayer-modified silver substrates, **Thin Solid Films**, 457, 372–380, 2004.
- 28 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, Rio de Janeiro: LTC Editora, 530p., 2006.
- 29 GRISHIN, I. D. MALDI TOF mass spectrometry for the investigation of the structure of ruthenium carborane complexes, **Journal of Analytical Chemistry**, 68(13), 1123-1129, 2013.

- 30 PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy**: A guide for students of organic chemistry, New York: Saunders College Publishers, 2nd. Edition, 511p, 1996.
- 31 GOULART, V. A. M.; RESENDE, R. R. MALDI-TOF: uma ferramenta revolucionária para as análises clínicas e pesquisa do câncer. **Nanocell News**, 1(3), 2013. Disponível em: <<http://www.nanocell.org.br/maldi-tof-uma-ferramenta-revolucionaria-para-as-analises-clinicas-e-pesquisa-do-cancer/>> Acesso em: 02/10/2017.
- 32 RODRÍGUEZ-MORGADE, M. S.; PLONSKA-BRZEZINSKA, M. E.; ATHANS, A. J.; CARBONELL, E.; MIGUEL, G.; GULDI, D.M.; ECHEGOYEN, L.; TORRES, T. Synthesis, characterization, and photoinduced electron transfer processes of orthogonal ruthenium phthalocyanine-fullerene assemblies, **Journal of American Chemical Society**, 131, 10484–10496, 2009.
- 33 CORDEIRO, M. R.; MOREIRA, W. C. Thermal behavior of tetrapyrrole derivatives and their mixed complexes, **Thermochimica Acta**, 486, 52-56, 2009.
- 34 KOBEL, W.; HANACK, M. Bisaxially coordinated (phthalocyaninato)ruthenium(II) compounds, **Inorganic Chemistry**, 25, 103-107, 1986.

***CAPÍTULO 3 – ESTUDOS FOTOFÍSICOS, FOTOQUÍMICOS E
FOTOBIOLOGICOS DE COMPLEXOS RUTÊNIO-FTALOCIANINAS***

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ULIANA, M. P.; PIRES, L.; PRATAVIEIRA, S.; BROCKSOM, T. J; DE OLIVEIRA, K. T.; BAGNATO, V. S.; KURACHI, C. Photobiological characteristics of chlorophyll *a* derivatives as microbial PDT agentes. **Photochemical and Photobiological Sciences**, 13, 1137-1145, 2014.
- 2 DEROSA, M. C.; CRUTCHLEY, R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. **Coordination Chemistry Reviews**, 233/234, 351-371, 2002.
- 3 ORMOND, A. B.; FREEMAN, H. S. Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy, **Materials**, 6, 817-840, 2013.
- 4 ISHII, K. Functional singlet oxygen generators based on phthalocyanines, **Coordination Chemistry Reviews**, 256, 1556-1568, 2012.
- 5 MEHRABAN, N.; FREEMAN, H. S. Developments in PDT sensitizers for increased selectivity and singlet oxygen production, **Materials**, 8, 4421-4456, 2015.
- 6 RAMOS, L. C. B; Avaliação do efeito sinérgico do óxido nítrico e oxigênio singlete produzidos por complexo rutênio-ftalocianina em células tumorais. Estudos fotoquímicos, fotofísicos e medida de atividade citotóxica *in vitro*. Tese (Doutorado), Ribeirão Preto, SP: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 204p., 2016.
- 7 VINCETT, P. S.; VOIGT, E. M.; RIECKHOFF, K. E. Phosphorescence and fluorescence of phthalocyanines, **The Journal of Chemical Physics**, 55, 4131-4140, 1971.
- 8 LAWRENCE, D. S.; WHITTENT, D. G. Photochemistry and photophysical properties of novel, unsymmetrically substituted metallophthalocyanines, **Photochemistry and Photobiology**, 64(6), 923-935, 1996.
- 9 GUEZ, D.; MARKOVITSI, D.; SOMMERAUER, M.; HANACK, M. Photophysical properties of a ruthenium(II)phthalocyanine, **Chemical Physics Letters**, 249, 309-313, 1996.
- 10 AGOSTINIS, P.; BERG, K.; CENGEL, K. A.; FOSTER, T. H.; GIROTTI, A. W.; GOLLNICK, S. O.; HAHN, S. M.; HAMBLIN, M. R.; JUZENIENE, A.; KESSEL, D.; KORBELIK, M.; MOAN, J.; MROZ, P.; NOWIS, D.; PIETTE, J.; WILSON, B.C.; GOLAB, J. Photodynamic therapy of cancer: an update. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 61, 250-281, 2011.
- 11 KNOLL, J. D.; TURRO, C. Control and utilization of ruthenium and rhodium metal complex excited states for photoactivated cancer therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, 282-283, 110-126, 2015.

- 12 HEINRICH, T. A. **Aspectos químicos fotoquímicos fotobiológicos de complexo rutênio-nitrosilo como precursor de óxido nítrico.** Princípios de aplicação como agente citotóxico em linhagens de células tumorais. Tese (Doutorado), Ribeirão Preto, SP: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 159p., 2013.
- 13 TEKDas, D. A.; DURMUS, M.; YANIK, H.; AHSEN, V. Photodynamic therapy potential of thiol-stabilizes CdTe quantum dot-group 3^a phthalocyanine conjugates (QD-Pc), **Spectrochimica Acta Part A**, 93, 313-320, 2010.
- 14 BACELLAR, I. O. L.; Tsubone, T. M.; PAVANI, C.; BAPTISTA, M. S. Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death, **International Journal of Molecular Science**, 16, 20523-20559, 2015.
- 15 FERRAUDI, G. J.; PRASAD, D. R. Excited state redox properties of phthalocyanines: Influence of the axial ligand on the rates of relaxation and electron-transfer quenching of the lowest ³ $\pi\pi^*$ excited state, **Journal of Chemical Society Dalton Transactions**, 2137-2139, 1984.
- 16 GUO, J-J.; WANG, S-R.; LI, X-G.; YUAN, M-Y. The synthesis, photophysical and thermal properties of novel 7-hydroxy-4-methylcoumarin tetrasubstituted metallophthalocyanines with axial chloride ligand, **Dyes and Pigments**, 93, 1463-1470, 2012.
- 17 SYNAK, A.; GIL, M.; ORGANERO, J. A.; SANCHEZ, F.; IGLESIAS, M.; DOUHAL, A. Fast to ultrafast dynamics of palladium phthalocyanine covalently bonded to MCM-41 mesoporous material, **Journal of Physical Chemistry C**, 113, 19199-19207, 2009.
- 18 ARCHER, M. George Porter: a peer among scientists, **Comptes Rendus Chimie**, 9, 180–187, 2006.
- 19 PORTER, G.; Flash photolysis and some of its applications, **Nobel Lecture**, 1967. Disponível em: <<http://web.mit.edu/10.652/www/GeorgePorterNobelLecture.pdf>> Acesso em: 02/11/2017.
- 20 BAILEY, D. N.; HERCULES, D. M. Flash photolysis - A technique for studying fast reactions, **Journal of Chemical Education**, 42 (2), A83-A94, 1965.
- 21 BERERA, R.; VAN GRONDELLE, R.; KENNIS, J. T. M. Ultrafast transient absorption spectroscopy: principles and application to photosynthetic systems, **Photosynthesis Research**, 101(2–3), 105–118, 2009.
- 22 GONÇALVES, P. J. **Estudos das características fotofísicas da porfirina mesotetrasulfonatofenil (TPPS₄): efeitos da protonação e interação com micelas de CTAB,** Tese (Doutorado), Ribeirão Preto, SP: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, 133p., 2006.

- 23 ANULA, H. M.; BERLIN, J. C.; WU, H.; LI, Y-S; PENG, X.; KENNEY, M. E.; RODGERS, M. A. J. Synthesis and photophysical properties of silicon phthalocyanines with axial siloxy ligands bearing alkylamine termini, **Journal of Physical Chemistry A**, 110, 5215-5223, 2006.
- 24 FITZGERALD, S.; FARREN, C.; STANLEY, C. F.; BEEBY, A.; BRYCE, M. R. Fluorescent phthalocyanine dimers - a steady state and flash photolysis study; **Photochemistry and Photobiology Science**, 1, 581–587, 2002.
- 25 BAYDA, M.; DUMOULIN, F.; HUG, G. L.; KOPUT, J.; GORNIKA, R.; WOJCIK, A. Fluorescent H-aggregates of an asymmetrically substituted mono-amino Zn(II) phthalocyanine, **Dalton Transactions**, 46, 1914–1926, 2017.
- 26 MAYA, E. M.; SNOW, A. W.; SHIRK, J. S.; Pong, R. G. S.; Flom, S. R.; Roberts, G. L. Synthesis, aggregation behavior and nonlinear absorption properties of lead phthalocyanines substituted with siloxane chains, **Journal of Materials Chemistry**, 13, 1603–1613, 2003.
- 27 TOLBIN, A. Y.; DZUBAN, A. V.; SHESTOV, V. I.; GUDKOVA, Y. I.; BREL, V. K.; TOMILOVA, L. G.; ZEFIROV, N. S. Peripheral functionalisation of a stable phthalocyanine J-type dimer to control the aggregation behaviour and NLO properties: UV-Vis, fluorescence, DFT, TDHF and thermal study, **RSC Advances**, 5, 8239-8247, 2015.
- 28 NWAJI, N.; NYOKONG, T. Nanosecond optical nonlinearities in low symmetry phthalocyanine nanoconjugates studied using the Z-scan technique, **Journal of Luminescence**, 192, 1167-1179, 2017.
- 29 DEBACKER, M. G.; DELEPLANQUE, O.; VAN VLIJERBERGE, B.; SAUVAGE, F. X. A laser photolysis study of triplet lifetimes and of triplet-triplet annihilation reactions of phthalocyanines in DMSO solutions; **Laser Chemistry**, 8, 1-11, 1998.
- 30 PALMEIRA, T.; BERBERAN E SANTOS, M. N. Da fluorescência imediata à fluorescência retardada, **QUÍMICA**, 41(145), 85-92, 2017.
- 31 BRASLAVSKY, S. E. Glossary of terms used in photochemistry 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006), **Pure Applied Chemistry**, 79(3), 293–465, 2007.
- 32 DURMUŞ, M. Photochemical and Photophysical Characterization. In: NYOKONG, T.; AHSEN, V. **Photosensitizers in Medicine, environment, and security**, Springer Netherlands, 2012, 664p.
- 33 MAISCH, T.; BAIER, J.; FRANZ, B.; MAIER, M.; LANDTHALER, M.; SZEIMIES, R.-M.; BÄUMLER, W. The role of singlet oxygen and oxygen concentration in photodynamic inactivation of bacteria, **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 104(17), 7223–7228, 2007.

- 34 LIANG, X.; WANG, K. K-h.; ZHUA, T. C. Singlet oxygen dosimetry modeling for photodynamic therapy, **Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering**, 13, 1-14, 2012.
- 35 JARVI, M. T.; PATTERSON, M. S.; WILSON, B. C. Insights into photodynamic therapy dosimetry: simultaneous singlet oxygen luminescence and photosensitizer photobleaching measurements, **Biophysical Journal**, 102(3), 661–671, 2012.
- 36 MACHADO, A.E.H. Terapia Fotodinâmica: Princípios, potencial de aplicação e perspectivas, **Química Nova**, 23(2), 237-243, 2000.
- 37 GOBO, N. R. S. **Estratégias Sintéticas para a preparação de novos fotossensibilizadores do tipo ftalocianinas**. Dissertação de Mestrado, São Carlos, SP: Universidade Federal de São Carlos, 173p, 2013.
- 38 PEDERSEN, B. W.; BREITENBACH, T.; REDMOND, R. W.; OGILBY, P. R. Two-photon irradiation of an intracellular singlet oxygen photosensitizer: achieving localized sub-cellular excitation in spatially-resolved experiments, **Free Radical Research**, 44(12), 1383–1397, 2010.
- 39 BENOVA, L. Photodynamic therapy: current status and future directions, **Medical Principles and Practice**, 24(1), 14–28, 2015.
- 40 RUBIO, N.; FLEURY, S. P.; REDMOND, R. W. Spatial and temporal dynamics of in vitro photodynamic cell killing: extracellular hydrogen peroxide mediates neighbouring cell death, **Photochemistry and Photobiology Science**, 8, 457-464, 2009.
- 41 OLEINICK, N. L.; MORRIS, R. L.; BELICHENKO, I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how, **Photochemistry and Photobiology Science**, 1, 1–21, 2002.
- 42 KADISH, K. M.; SMITH, K. M.; GUILARD, R. **Physiochemical Characterization**. The Porphyrin Handbook. World Scientific Publishing, VII - cap. 34, 2010.
- 43 SŁOTA, R.; DYRDA, G. UV Photostability of Metal Phthalocyanines in Organic Solvents, **Inorganic Chemistry**, 42(18), 5743-5750, 2003.
44. KAYA, E. C. E; DURMUŞ, M.; YANMAZ, E.; KANTEKIN, H.; Synthesis and spectral and thermal characterization of new metal-free and metallophthalocyanines: investigation of their photophysical, photochemical, and thin film properties, **Turkish Journal of Chemistry**, 38, 1118-1134, 2014.
- 45 LARROQUE, C.; PELEGRIN, A.; VAN LIER, J.E. Serum albumin as a vehicle for zinc phthalocyanine: photodynamic activities in solid tumour models, **British Journal of Cancer**, 74(12), 1886-1890, 1996.

- 46 LUTSENKO, S. V.; FELDMAN, N. B.; FINAKOVA, G. V.; POSYPANOVA, G. A.; SEVERIN, S. E.; SKRYABIN, K. G.; KIRPICHNIKOV, M. P.; LUKYANETS, E.A.; VOROZHTSOV, G. N. Targeting phthalocyanines to tumor cells using epidermal growth factor conjugates, **Tumour Biology**, 20(4), 218-224, 1999.
- 47 MACHACEK, M.; CIDLINA, A.; NOVAKOVA, V.; SVEC, J.; RUDOLF, E.; MILETIN, M.; KUČERA, R.; SIMUNEK, T.; ZIMCIK, P. Far-red-absorbing cationic phthalocyanine photosensitizers: synthesis and evaluation of the photodynamic anticancer activity and the mode of cell death induction, **Journal of Medicinal Chemistry**, 58(4), 1736-1749, 2015.
- 48 BRASSEUR, N.; OUELLET, R.; LA MADELEINE, C.; VAN LIER, J. E. Water-soluble aluminium phthalocyanine-polymer conjugates for PDT: photodynamic activities and pharmacokinetics in tumour-bearing mice, **British Journal of Cancer**, 80(10), 1533-1541, 1999.
- 49 FERREIRA, J. T.; PINA, J.; RIBEIRO, C. A. F.; FERNANDES, R.; TOMÉ, J. P. C.; RODRÍGUEZ-MORGADE, M. S.; TORRES, T. PEG-Containing ruthenium phthalocyanines as photosensitizers for photodynamic therapy: synthesis, characterization and in vitro evaluation; **Journal of Material Chemistry B**, 5, 5862-5869, 2017.
- 50 CLARKE, M. J. Ruthenium metallopharmaceuticals; **Coordination Chemistry Reviews**, 232, 69-93, 2002.
- 51 CARNEIRO, Z. A.; DE MORAES, J.C.; RODRIGUES, F.P.; DE LIMA, R. G.; CURTI, C.; DA ROCHA, Z. N.; PAULO, M.; BENDHACK, L. M.; TEDESCO, A. C.; FORMIGA, A. L.; DA SILVA, R. S. Photocytotoxic activity of a nitrosyl phthalocyanine ruthenium complex – a system capable of producing nitric oxide and singlet oxygen, **Journal of Inorganic Biochemistry**, 105(8), 1035-1043, 2011.
- 52 HEINRICH, T. A.; TEDESCO, A. C.; FUKUTO, J. M.; DA SILVA, R. S. Production of reactive oxygen and nitrogen species by light irradiation of a nitrosylphthalocyanine ruthenium complex as a strategy for cancer treatment, **Dalton Transactions**, 43, 4021–4025, 2014.
- 53 MADURAY, K.; ODHAV, B. The in vitro photodynamic effect of laser activated gallium, indium and iron phthalocyanine chlorides on human lung adenocarcinoma cells, **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, 128, 58-63, 2013.
- 54 ABRAMS, M. J. Ruthenium phthalocyanines: novel water soluble agents for photodynamic cancer therapy, **Platinum Metals Review**, 39, 14-18, 1995.

- 55 FARRER, N. J.; SALASSA, L.; SADLER, P. J. Photoactivated chemotherapy (PACT): the potential of excited-state d-block metals in medicine, **Dalton Transactions**, 48, 10690–10701, 2009.
- 56 SMITH, N. A.; SADLER, P. J. Photoactivatable metal complexes: from theory to applications in biotechnology and medicine, **Philosophical Transactions of The Royal Society A**, 371, 1-13, 2013.
- 57 SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; BADSHAH, A. Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltammetry, **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, 124, 1–19, 2013.
- 58 KUMAR, P.; DASARI, S.; PATRA, A. K. Ruthenium(II) complexes of saccharin with dipyridoquinoxaline and dipyridophenazine: Structures, biological interactions and photoinduced DNA damage activity, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 136, 52-62, 2017.
- 59 SIRAJUDDIN, M.; ALI, S.; HAIDER, A.; SHAH, N. A.; SHAH, A.; KHAN, M. R.; Synthesis, characterization, biological screenings and interaction with calf thymus DNA as well as electrochemical studies of adducts formed by azomethine [2-((3,5-dimethylphenylimino)methyl)phenol] and organotin(IV)chlorides, **Polyhedron**, 40, 19–31, 2012.
- 60 LIU, J.; ZHANG, T.; LU, T.; QU, L.; ZHOU, H.; ZHANG, Q.; JI, L. NA-binding and cleavage studies of macrocyclic copper(II) complexes, **Journal of Inorganic Biochemistry**, 91, 269–276, 2002.
- 61 YUAN, L.; GUI, L.; WANG, Y.; ZHANG, Q.; ZHOU, L.; WEI, S. Photophysical and photochemical studies of a novel amphiphilic zinc phthalocyanine and its interaction with calf thymus DNA, **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 158, 1–8, 2016.
- 62 USLAN, C.; SESALAN, B. S. The synthesis, photochemical and biological properties of new silicon phthalocyanines, **Inorganica Chimica Acta**, 394, 353–362, 2013.
- 63 KUMARI, N.; MAURYA, B. K.; KOIRI, R. K.; TRIGUN, S. K.; SARIPELLA, S.; COOGAN, M. P.; MISHRA, L. Cytotoxic activity, cell imaging and photocleavage of DNA induced by a Pt(II) cyclophane bearing 1,2 diamino ethane as a terminal ligand, **Medicinal Chemical Communications**, 2, 1208-1216, 2011.
- 64 FISCHER, F. L. **Complexos de lantanídeos como agentes para clivagem de DNA plasmidial**. Trabalho de Conclusão de Curso. Florianópolis,SC: Universidade Federal de Santa Catarina, 64 f., 2006.

- 65 OLIVEIRA, M. C. B. **Nucleases Sintéticas**: Caracterização bioquímica e mecanismo de ação sobre DNA. Tese (Doutorado). Florianópolis, SC: Universidade Federal de Santa Catarina, 2006.
- 66 KUPAN, A.; SAULIÈRE, A.; BROUSSY, S.; SEGUY, C.; PRATVIEL, G.; MEUNIER, B. Guanine oxidation by electron transfer: one versus two-electron oxidation mechanism, **ChemBioChem**, 7, 125 – 133, 2006.
- 67 FEI, B-L; YIN, B.; LI, D-D.; XU, W-S.; LU, Y. Enantiopure copper(II) complex of natural product rosin derivative: DNA binding, DNA cleavage and cytotoxicity, **Journal of Biology Inorganic Chemistry**, 21(8), 987-996, 2016.
- 68 ELIAS, B.; CREELY, C.; DOORLEY, G. W.; FEENEY, M. M.; MOUCHERON, C.; KIRSCH-DEMESMAEKER, A.; DYER, J.; GRILLS, D. C.; GEORGE, M. W.; MATOUSEK, P.; PARKER, A. W.; TOWRIE, M.; KELLY, J. M. Photooxidation of guanine by a ruthenium dipyrrophenazine complex intercalated in a double-stranded polynucleotide monitored directly by picosecond visible and infrared transient absorption spectroscopy, **Chemistry: A European Journal**, 14(1), 369–375, 2007.
- 69 BURROWS, C. J.; MULLER, J. G. Oxidative nucleobase modifications leading to strand scission, **Chemistry Reviews**, 98, 1109-1151, 1998.
- 70 LECOMTE, J-P.; MESMAEKER, A. K-D. Ruthenium(II) complexes with 1,4,5,8,9,12-hexaazatriphenylene and 1,4,5,8-tetraazaphenanthrene ligands: key role played by the photoelectron transfer in DNA cleavage and adduct formation, **Inorganic Chemistry**, 34, 6481-6491, 1995.
- 71 BALAN, I.; DAVID, I. G.; DAVID, V.; STOICA, A-I.; MIHAILCIUC, C.; STAMATIN, I.; CIUCU, A. A. Electrocatalytic voltammetric determination of guanine at a cobaltphthalocyanine modified carbon nanotubes paste electrode, **Journal of Electroanalytical Chemistry**, 654, 8–12, 2011.

***CAPÍTULO 4 – AVALIAÇÃO DO EFEITO “TERANÓSTICO” DA INTERAÇÃO
DE COMPLEXOS RUTÊNIO-FTALOCIANINAS E PONTOS QUÂNTICOS***

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AHMED, N.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Theranostic applications of nanoparticles in cancer, **Drug Discovery Today**, 17, 17-18, 2012.
- 2 LIM, S. J.; MA, L.; SCHLEIFE, A.; SMITH, A. M. Quantum dot surface engineering: Toward inert fluorophores with compact size and bright, stable emission, **Coordination Chemistry Reviews**, 320-321, 216–237, 2016.
- 3 VOLKOV, Y. Quantum dots in nanomedicine: recent trends, advances and unresolved issues, **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 468(3), 1-9, 2015.
- 4 MÜLLER, F.; HOUBEN, A.; BARKER, P. E. ; XIAO, Y.; KÄS, J. A.; MELZER, M. Quantum dots – a versatile tool in plant science? **Journal of Nanobiotechnology**, 4(5), 1-5, 2006.
- 5 BANKOLE, O. M.; ACHADU, O. J.; NYOKONG, T. Nonlinear interactions of zinc phthalocyanine-graphene quantum dots nanocomposites: investigation of effects of surface functionalization with heteroatoms, **Journal of Fluorescence**, 27(2), 755–766, 2017.
- 6 IDOWU, M.; CHEN, J-Y; NYOKONG, T. Photoinduced energy transfer between water-soluble CdTe quantum dots and aluminium tetrasulfonated phthalocyanine, **New Journal of Chemistry**, 32, 290-296, 2008.
- 7 ARVANI, M.; VIRKKI, K.; ABOU-CHAHINE, F.; EFIMOV, A.; SCHRAMM, A.; TKACHENKO, N. V.; LUPO, D. Photoinduced hole transfer in QD–phthalocyanine hybrids, **Physical Chemistry Chemical Physics**, 18, 27414-27421, 2016.
- 8 MASILELA, N.; NYOKONG, T. The photophysical and energy transfer behaviour of low symmetry phthalocyanine complexes conjugated to coreshell quantum dots: an energy transfer study, **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, 247, 82–92, 2012.
- 9 DAYAL, S.; LI, J.; LI, Y-S.; WU, H.; SAMIA, A. C. S.; KENNEY, M.E.; BURDA, C. Effect of the functionalization of the axial phthalocyanine ligands on the energy transfer in QD-based donor–acceptor pairs, **Photochemistry and Photobiology**, 84, 243–249, 2008.
- 10 TEK DAS, D. A.; DURMUS, M.; YANIK, H.; AHSEN, V. Photodynamic therapy potential of thiol-stabilizes CdTe quantum dot-group 3^a phthalocyanine conjugates (QD-Pc), **Spectrochimica Acta Part A**, 93, 313-320, 2010.
- 11 LI, L.; ZHAO, J-F.; WON, N.; JIN, H.; KIM, S.; CHEN, J-Y. Quantum dot-aluminum phthalocyanine conjugates perform photodynamic reactions to kill cancer cells via fluorescence resonance energy transfer, **Nanoscale Research Letters**, 386(7), 3-8, 2012.

- 12 D'SOUZA, S.; ANTUNES, E.; NYOKONG, T. Synthesis and photophysical studies of CdTe quantum-dot monosubstituted zinc phthalocyanine conjugates, **Inorganica Chimica Acta** 367, 173-181, 2011.
- 13 DAYAL, S.; LOU, Y.; SAMIA, A. C. S.; BERLIN, J. C.; KENNEY, M. E.; BURDA, C.; Observation of non-Förster-type energy-transfer behavior in quantum dot-phthalocyanine conjugates, **Journal of American Chemical Society**, 128(43), 13974–13975, 2006.
- 14 SILVA, F. O.; VIOL, L. C. S.; FERREIRA, D. L.; ALVES, J. L. A.; SCHIAVON, M. A. O estado da arte da síntese de semicondutores nanocristalinos coloidais, **Química Nova**, 33(9), 1933-1939, 2010.
- 15 FANG, Z.; LIU, L.; XU, L.; YIN, X.; ZHONG, X. Synthesis of highly stable dihydrolipoic acid capped water-soluble CdTe nanocrystals, **Nanotechnology**, 19, 1-7, 2008.
- 16 CHIDAWANYIKA, W.; NYOKONG, T. The synthesis and photophysicochemical properties of low symmetry zinc phthalocyanines analogues **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, 206, 169-176, 2009.
- 15 BURDZINSKI, G.; HACKETT, J. C.; WANG, J.; GUSTAFSON, T. L.; HADAD, C. M.; PLATZ, M. S. Early events in the photochemistry of aryl azides from femtosecond UV/vis spectroscopy and quantum chemical calculations, **Journal of American Chemical Society**, 128(41), 13402-13411, 2006.
- 17 MEEKER, K.; ELLIS, A. B. Adsorption of alkanolamines onto semiconductor surfaces: cadmium selenide photoluminescence as a probe of binding and film reactivity toward carbon dioxide, **Journal of Physical Chemistry B**, 103, 995-1001, 1999.
- 18 PREUS, S.; KILSÅ, K.; MIANNAY, F. A.; ALBINSSON, B.; WILHELMSSON, L. M. FRET matrix: a general methodology for the simulation and analysis of FRET in nucleic acids, **Nucleic Acids Research**, 41, e18, 2013.
- 19 HAN, S-Y.; Kim, Y-A. Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis, **Tetrahedron**, 60, 2447–2467, 2004.
- 20 PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy**: A guide for students of organic chemistry, New York: Saunders College Publishers, 2nd. Edition, 511p, 1996.
- 21 LAKOWICZ, J. R. **Principles of Fluorescence Spectroscopy**. Springer: New York, 2006. 954 p.
- 22 WARDLE, B. **Principles and applications of photochemistry**. John Wiley & Sons: Chichester, 2009. 250 p.

- 23 BALZANI, V.; MOGGI, L.; MANFRIN, M-F.; BOLLETTA, F. Quenching and sensitization processes of coordination compounds, **Coordination Chemistry Reviews**, 15, 321-433, 1975.
- 24 SINGTO, S.; TANTAYANON, S.; ZOTO, C. A.; CONNORS, R. E. Syntheses and photophysical properties of diaminotetraphenylporphyrins and their corresponding polyimides, **Journal of Molecular Structure**, 1154, 114-130, 2018.
- 25 PUCHALSKL, M. M.; MORRA, M. J. Fluorescence quenching of synthetic organic compounds by humic materials, **Environmental Science & Technology**, 26(9), 1787-1792, 1992.
- 26 CHOU, K. F.; DENNIS, A. M. Förster Resonance Energy Transfer between quantum dot donors and quantum dot acceptors, **Sensors**, 15, 13288-13325, 2015.
- 27 NIKOOLAKHT, B.; BURDA, C.; BRAUN, M.; HUN, M.; EL-SAYED, M. A. The quenching of cdse quantum dots photoluminescence by gold nanoparticles in solution, **Photochemistry and Photobiology**, 75(6), 591–597, 2002.
- 28 MORRIS-COHEN, A. J.; VASILENKO, V.; AMIN, V. A.; REUTER, M. G.; WEISS, E. A. Model for Adsorption of Ligands to Colloidal Quantum Dots with Concentration-Dependent Surface Structure, **ACS Nano**, 6(1), 557-565, 2012.
- 29 SCANDOLA, F.; BALZANI, V. Energy-transfer processes of excited states of coordination compounds, **Journal of Chemical Education**, 60(10), 814-823, 1983.
- 30 CLEGG, R. M.; Fluorescence resonance energy transfer. **Current Opinion in Biotechnology**, 6, 103-110, 1995.
- 31 ARIK, M.; CELEBI, N.; ONGANER, Y. Fluorescence quenching of fluorescein with molecular oxygen in solution, **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, 170, 105-111, 2005.
- 32 DAYAL, S.; KRÓLICKI, R.; LOU, Y.; QIU, X.; BERLIN, J. C.; KENNEY, M. E.; BURDA, C. Femtosecond time-resolved energy transfer from CdSe nanoparticles to phthalocyanines, **Applied Physics B**, 84, 309-315, 2006.
- 33 DAYAL, S.; LI, J.; LI, Y-S.; WU, H.; SAMIA, A. C. S.; KENNEY, M. E.; BURDA, C. Effect of the functionalization of the axial phthalocyanine ligands on the energy transfer in QD-based donor–acceptor pairs, **Photochemistry and Photobiology**, 84, 243–249, 2008.
- 34 SHI, L.; HERNANDEZ, B.; SELKE, M. Singlet oxygen generation from water-soluble quantum dot-organic dye nanocomposites, **JACS Communications**, 128, 6278-6279, 2006.

CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Sucintamente, são apontadas as conclusões gerais deste trabalho, em razão de as parciais já terem sido apontadas ao longo dos três capítulos.

É possível concluir que foram obtidas três ftalocianinas de rutênio, que diferem quanto aos seus ligantes axiais e como consequência, possuem características eletrônicas bastante distintas.

Em relação às metodologias utilizadas para as sínteses dos complexos rutênio-ftalocianinas, pode-se afirmar que foram satisfatórias, uma vez foram adaptadas a fim de se obter produtos com maiores rendimentos e grau de pureza e logrou-se êxito em ambos os aspectos. Ressalta-se a vantagem de utilizar o complexo *cis*-[RuCl₂(DMSO)₄] como precursor, o que aumentou o rendimento da reação para o complexo [RuCl(Pc)(DMSO)]. Porém, baixos rendimentos ainda foram obtidos, principalmente para o complexo [Ru(Pc)(4-ampy)₂], haja vista o fato de a síntese de ftalocianinas compreender a formação de muitos subprodutos. Todos os complexos foram bem caracterizados, por diversas técnicas, constituindo a espectrometria de massas a técnica principal para afirmar a presença dos ligantes axiais nos compostos [Ru(Pc)(4-ampy)₂] e [Ru(Pc)(4-ampy)(PhCN)].

No que se refere às propriedades fotoquímicas e fotofísicas dos complexos sintetizados neste trabalho, verificou-se a alta fotoestabilidade, aspecto vantajoso para aplicabilidade em TFD. No que tange ao rendimento quântico de fluorescência, observaram-se baixos valores, fato esperado pela presença do metal rutênio, embora não se constituindo fato que obstou uma possível aplicação biológica destes. Medidas do tempo de vida do estado excitado tripleto para os complexos [RuCl(Pc)(DMSO)] e [Ru(Pc)(4-ampy)(PhCN)] demonstraram que estes possuem tempos relativamente longos, os quais são capazes de interagir com o oxigênio molecular para a produção de oxigênio singleto. E, de fato, foi possível comprovar a produção de oxigênio singleto, porém com diferentes rendimentos quânticos, o que conduz, novamente, à conclusão, da importância das modificações nos ligantes axiais, pois foram responsáveis por alterar as propriedades dos estados excitados.

Do conjunto dos resultados, pode-se afirmar, portanto, que a produção de oxigênio singleto não está relacionada somente com o tempo de vida dos estados excitados tripleto, mas ao conjunto de informações fotofísicas - rendimento quântico e energia destes estados - fatores que deverão ser ainda mais estudados, com a finalidade de maior aprofundamento na compreensão da fotoquímica destes compostos.

Quanto aos aspectos fotobiológicos, os complexos rutênio-ftalocianinas apresentaram citotoxicidade em baixas concentrações após fotoestímulo e nenhuma alteração da viabilidade celular sem fotoestímulo, demonstrando característica interessante como fotossensibilizadores. Em testes preliminares realizados a fim de se estudar um possível alvo celular, foram realizados ensaios com DNA. Porém, os resultados obtidos não foram conclusivos, sugerindo que a agregação dos complexos dificultou a interação, dificultando as análises.

No que concerne à proposta inicial – de se ligar covalentemente as ftalocianinas de rutênio aos pontos quânticos CdTe-MPA – conclui-se que se mostrou inviável, uma vez que embora haja a possibilidade de ligação entre ambos, a insolubilidade do produto formado tornou totalmente inviável, tanto a sua caracterização completa, quanto a sua própria utilização em posteriores ensaios.

Em relação à interação dos pontos quânticos CdTe-MPA e ftalocianinas de rutênio em solução, foi possível observar que os complexos foram capazes de suprimir a fluorescência das nanopartículas pelo mecanismo estático. E, como contribuição expressiva para a literatura, e em oposição a alguns achados da mesma, confirmou-se, por meio dos diversos ensaios realizados e, principalmente, pelo estudo mais detalhado utilizando espectroscopia de fotólise por pulso de laser, a não ocorrência da transferência de energia ressonante de Förster para este sistema conjugado de pontos quânticos CdTe-MPA e ftalocianinas de rutênio.

No que se refere à investigação da hipótese inicial, considerando-se que não há a transferência de energia ressonante de Förster para o sistema em questão, bem como a produção de oxigênio singlete na presença dos pontos quânticos se mostrou dependente da exclusiva excitação em região espectral na qual há absorção dos próprios complexos rutênio-ftalocianinas. Os estudos conduzidos neste trabalho permitiu não somente entender os mecanismos de transferência de energia envolvidos neste sistema, como possibilitou discutir novo modelo matemático relacionado a multi interação QD-complexo de rutênio.

Observando-se os resultados obtidos, algumas perspectivas futuras, a fim de investigar mais profundamente os estudos aqui apresentados, são sugeridas a seguir.

Considerando-se que os ensaios de viabilidade celular apresentaram bons resultados, porém ensaios de interação com DNA foram inconclusivos, prevalece nítida a importância de melhor entendimento do que ocorre com os complexos no meio biológico e aprofundar, assim, o estudo dos mecanismos de ação destes compostos.

No que se refere ao sistema ftalocianinas de rutênio-pontos quânticos são sugeridas alterações nos pontos quânticos, como a utilização de nanopartículas solúveis em um mesmo meio que as ftalocianinas, a utilização de pontos quânticos do tipo caroço/casca, além da modificação do tamanho destas nanopartículas, deslocando o comprimento de onda de emissão para o vermelho, a fim de se obter comparações com o sistema estudado, bem como possibilitar a ligação covalente com os complexos metálicos.