

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ CHEMIE A KONTROLY LÉČIV**



**SYNTÉZA A FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI
TETRAPIPERAZINOPYRAZINOPORFYRAZINŮ**

Diplomová práce



Vedoucí diplomové práce:

PharmDr. Kamil Kopecký, Ph.D.

Hradec Králové 2012

Lucie Plíštilová

Poděkování

Mému školiteli, PharmDr. Kamilu Kopeckému, Ph.D., za trpělivost, ochotu, rady a pomoc. Mgr. Pavlu Berkovi za změřením velikosti částic.

Dalším členům týmu Azaphthalocyanine group, Veronice Novákové a Petru Zimčíkovi.

Tato práce vznikala za grantové podpory:

SVV 265 001

GA ČR P207/11/1200.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne:

Lucie Plíštilová

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studentka: Lucie Plíštilová

Školitel: PharmDr. Kamil Kopecký, Ph.D.

Název diplomové práce:

Syntéza a fyzikální vlastnosti tetrapiperazinopyrazinoporfyrazinů

V rámci mé diplomové práce byly nejprve připraveny tři různě substituované (ethyl, fenyl, benzyl) 5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3-*b*]pyrazin-2,3-dikarbonitrily a z nich příslušné bezkovové a zinečnaté azaftalocyaniny.

V teoretické části je popsáno agregační chování ftalocyaninových derivátů a možnosti jeho ovlivnění obměnami struktury těchto látek. V důsledku agregace dochází ke změně fotochemických a fotofyzikálních vlastností zmiňovaných látek, a proto jsou zkoumány různé způsoby, jak tento jev potlačit.

Žádný z připravených azaftalocyaninů nebyl dosud popsán v literatuře. Všechny získané produkty byly charakterizovány NMR, IČ, UV-VIS spektry a hmotnostními spektry.

U všech připravených azaftalocyaninů byla naměřena absorpční spektra v UV-VIS oblasti a fluorescence. Z důvodu nízké rozpustnosti produktů však nebylo možné sledovat vliv jednotlivých substituentů na jejich agregační chování.

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control

Student: Lucie Plíštilová

Supervisor: PharmDr. Kamil Kopecký, Ph.D.

Title of diploma thesis:

Synthesis and physical properties of tetrapiperazinopyrazinoporphyrazines

Within the frame of my diploma thesis a three differently substituted (ethyl, phenyl, benzyl) 5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3-*b*]pyrazine-2,3-dicarbonitriles and corresponding metal-free and zinc azaphthalocyanines were prepared.

The aggregation behaviour of phthalocyanines and possibilities of interence in this property is described in a theoretical part. Due the aggregation of these compounds a photochemical and photophysical properties are changed and therefore a various ways how inhibit this effect are investigated.

None of the prepared azaphthalocyanines have been published in literature yet. All obtained products were defined by NMR, IR, UV-VIS spectra and mass spectra.

The absorption spectrum and fluorescence was measure for all azaphthalocyanines. However the observation of the influence of individual substituents to aggregation wasn't possible due to a low solubility of products.

OBSAH

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	5
OBSAH	6
1 SEZNAM ZKRATEK	8
2 ÚVOD A CÍL PRÁCE:	9
3 TEORETICKÁ ČÁST	10
3.1 Základní vlastnosti a využití azaftalocyaninů	10
3.2 Agregace a její studium.....	12
3.3 Ovlivnění agregace	14
3.3.1 Vliv rozpouštědla	14
3.3.2 Vliv soli	14
3.3.3 Vliv pH	15
3.3.4 Ovlivnění agregace strukturou.....	15
3.3.4.1 Ovlivnění navázáním substituentů	15
3.3.4.2 Ovlivnění kovovým iontem	21
3.3.5 Ovlivnění přidavkem aditiva nebo surfaktantu	23
3.3.6 Začlenění do reverzních micel.....	24
4 METODICKÁ ČÁST	26
4.1 Nukleofilní substituce pyrazinů.....	26
4.2 Syntéza ftalocyaninů	26
4.3 Obměny struktury ftalocyaninů.....	27
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	29
5.1 Vlastní příprava	31
5.1.1 Obecný postup přípravy tetrahydropyrazinopyrazin-2,3-dikarbonitrilových sloučenin (1-3) (viz. Schéma 1).....	31

5.1.1.1	Příprava 5,8-diethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3- <i>b</i>]pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (1).....	31
5.1.1.2	Příprava 5,8-difenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3- <i>b</i>]pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (2).....	32
5.1.1.3	Příprava 5,8-dibenzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3- <i>b</i>]pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (3).....	32
5.1.2	Obecný postup přípravy bezkovových azaftalocyaninů (4-6) (viz. Schéma 2).....	33
5.1.2.1	Příprava bezkovového azaftalocyaninu 4	34
5.1.2.2	Příprava bezkovového azaftalocyaninu 5	34
5.1.2.3	Příprava bezkovového azaftalocyaninu 6	35
5.1.3	Obecný postup přípravy zinečnatých azaftalocyaninů (7-9) (viz. Schéma 3).....	36
5.1.3.1	Příprava zinečnatého komplexu azaftalocyaninu 7	36
5.1.3.2	Příprava zinečnatého komplexu azaftalocyaninu 8	37
5.1.3.3	Příprava zinečnatého komplexu azaftalocyaninu 9	37
5.2	Měření vlastností.....	39
6	VÝSLEDKY A DISKUSE	40
6.1	Absorpční spektra	40
6.2	Agregace.....	42
6.3	Fluorescenční měření	43
6.4	Produkce singletového kyslíku	43
7	ZÁVĚR.....	44
8	LITERATURA.....	45

1 SEZNAM ZKRATEK

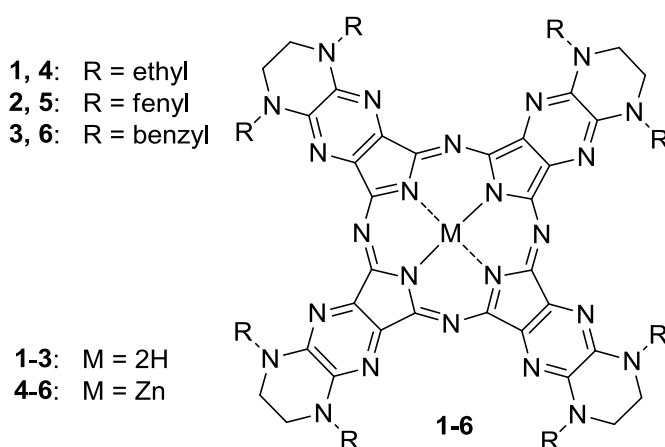
AOT	bis(2-ethylhexyl)sulfosukcinát sodný
BHDC	benzyl dimethyl- <i>n</i> -hexadecylamonium chlorid
DBU	1,8-diazabicykloundec-7-en
DLS	dynamic light scattering
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
THF	tetrahydrofuran

2 ÚVOD A CÍL PRÁCE:

Azaftalocyaniny (viz. Obr. 1) jsou planární aromatické makrocyklické sloučeniny. Jejich významnými vlastnostmi je fluorescence a produkce singletového kyslíku. Tyto vlastnosti jsou negativně ovlivňovány silnou tendencí ftalocyaninů vytvářet agregáty, dimery, trimery a komplexy vyšších řádů.

Na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv UK v Hradci Králové jsou azaftalocyaniny zkoumány za účelem jejich možného uplatnění při fotodynamické terapii nádorů díky produkci reaktivní formy kyslíku, a pro další potenciální aplikace. U mnou připravených azaftalocyaninů byly očekávány nízké hodnoty zdůvodu výrazného intramolekulárního přenosu náboje, pomocí něhož dochází k deaktivaci excitovaného stavu molekuly.

Cílem mojí diplomové práce byla příprava serie různě substituovaných azaftalocyaninů a sledování vlivu jednotlivých substituentů na jejich agregační chování. Zvolenými substituenty jsou ethyl, fenyl a benzyl.



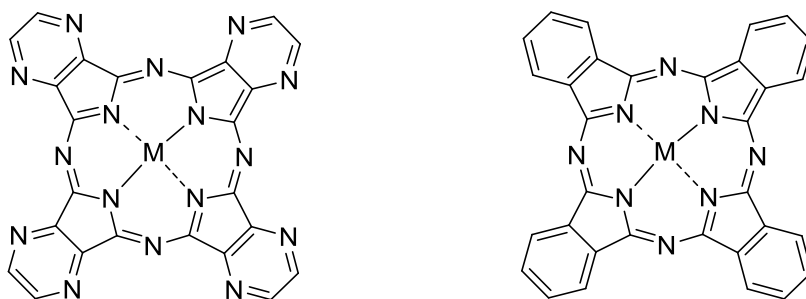
Obrázek 1:obecný vzorec azaftalocyaninu.

3 TEORETICKÁ ČÁST

Informace o agregačním chování ftalocyaninových derivátů jsem čerpala z publikovaných článků zabývajících se hlavně ftalocyaniny, neboť se azaftalocyaniny svým agregačním chováním velmi podobají ftalocyaninům a studií týkajících se přímo azaftalocyaninů bylo publikováno jen několik¹²³⁴⁵⁶⁷.

3.1 Základní vlastnosti a využití azaftalocyaninů

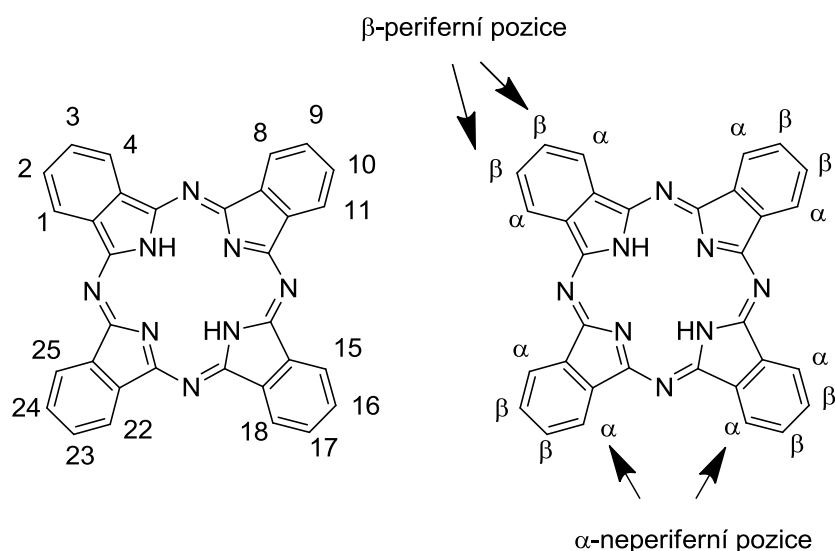
Azaftalocyaniny jsou analoga ftalocyaninů (viz. Obr. 2), ve kterých je jeden nebo více uhlíkových atomů nahrazeno atomy dusíku⁸.



Obrázek 2: obecná struktura azaftalocyaninu a ftalocyaninu.

Základem těchto aromatických makrocyclických sloučenin je rozsáhlý systém konjugovaných 18- π elektronů, díky němuž jsou tyto látky stabilní vůči vlivům okolního prostředí⁹.

Ftalocyaninové deriváty mohou být substituovány ve dvou typech poloh, v polohách α a v polohách β (viz. Obr. 3). Substituce α poloh je substituce neperiferní a to v pozicích 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 a 25 ftalocyaninového makrocyccklu. Substituce β poloh je substituce periferní, a to v pozicích 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23 a 24 ftalocyaninového makrocyccklu¹⁰.



Obrázek 3: polohy periferních substituentů¹⁴.

Ústředím chemických a elektrických vlastností ftalocyaninů jsou jejich elektronové spektrální vlastnosti, ty jsou řízeny systémem 18 π -elektronů ve vnitřním šestnáctičlenném kruhu¹¹.

Většina dříve připravených ftalocyaninových komplexů se vyznačovala nepřítomností substituentů na periferní části molekuly a nízkou rozpustností ve většině běžných organických rozpouštědlech, a to zdůvodu planarity jejich molekuly a rozsáhlého systému π -elektronů¹².

Právě nízká rozpustnost v běžných organických rozpouštědlech a silná tendence agregovat bránila širšímu využití vlastností ftalocyaninů. Vzávislosti na polaritě substituentů jsou ftalocyaniny rozpustné v polárních nebo nepolárních rozpouštědlech¹³.

S přesným popisem ftalocyaninů začal Reginald P. Linstead ve 30. letech minulého století v projektu vzniklém ve spolupráci sprůmyslovým odvětvím. Následujících třicet let po svém objevu byly tyto látky široce využívány jako modrá a zelená barviva v papírenském a textilním průmyslu díky své vysoké chemické, tepelné a fotochemické stabilitě. Dnes jsou ftalocyaninové pigmenty vyráběny ve škále tisíce odstínů¹⁴.

Díky svým vlastnostem nachází tyto látky uplatnění v dalších průmyslových oblastech, např. jako tekuté krystaly¹⁵, fotoelektrická zařízení¹⁶, Langmuir-Blodgetovy filmy¹⁷, plynové senzory¹⁸, elektrokatalyzátory pro redukci kyslíku, materiály pro elektrochromní displeje, optické filtry, média pro optický

záznam a informační uložení¹⁹. Azaftalocyanininy mohou být využity podobně jako ftalocyaniny⁸.

Ftalocyaninové deriváty nachází také uplatnění jako fotosenzitizéry při fotodynamické terapii, která představuje jednu z možností léčby rakoviny. S využitím fotosenzitizéru a viditelného záření produkuje reaktivní formu kyslíku, která ničí maligní buňky. Ftalocyaniny však kvůli silné tendenci agregovat ve vodných roztocích podstatně ztrácí fotosenzitizující schopnosti²⁰.

Dimery většiny molekul nevykazují fotochemickou aktivitu z důvodu samozhášení jejich excitovaného singletového stavu, a takto brání tvorbě fotochemicky aktivního tripletového stavu²¹.

3.2 Agregace a její studium

Agregace ftalocyaninů a jim podobných sloučenin je předmětem intenzivních studií již po celá desetiletí⁹. První systematickou studii agregačního chování těchto látek provedl Gruen²². Ve své práci zkoumal agregaci měďnatých komplexů ftalocyaninů pomocí měření absorpčních spekter v různých rozpouštědlech. Na základě zjištěných extinkčních koeficientů monomerů a agregátů usoudil, že s rostoucí polaritou rozpouštědla a s rostoucí koncentrací soli se zvyšuje i agregace²³.

Agregace je obvykle popisována jako koplánární spojení kruhů, kdy se z monomerů vyvíjí dimerní formy a komplexy vyšších řádů²⁴.

Ftalocyaniny mají schopnost tvořit dva typy nadmolekulárních agregovaných struktur, a sice H-agregáty (face-to-face) a J- agregáty (head-to-tail) (viz. Obr. 4). Oba typy agregátů se výrazně liší svými optickými a elektrickými vlastnostmi. J-agregáty vykazují fluorescenci, zatímco H-agregáty nikoliv²⁵. Tvorba J-agregátů způsobuje posun absorpčních maxim k vyšším vlnovým délkám (bathochromní posun), zatímco tvorba H-agregátů způsobuje posun k nižším vlnovým délkám (hypsochromní posun)²⁰.

Optické vlastnosti organických barviv jsou proto v praxi vhodně maximalizovány a příprava H-agregátů je předmětem intenzivního zkoumání²⁶.



Obrázek 4: grafické znázornění vzájemného postavení molekul v H- a J-agregátech.

V pozdějších studiích bylo agregační chování charakterizováno rovnovážnou konstantou mezi monomerem a dimerem, popř. vyšším agregátem. Yang a jeho skupina se zabývala popisem rovnováhy monomer-dimer kobaltnatých komplexů tetrasulfonovaných ftalocyaninů ve vodě a ve vodném alkoholickém roztoku. Rovnovážné konstanty získané z absorpčních měření poukázaly na neobyčejný vliv rozpouštědla, způsobený zřejmě interakcemi mezi rozpuštěným ftalocyaninem a rozpouštědlem, a interakcemi mezi vodou a alkoholem²³.

Pro studium agregace ftalocyaninů je vhodná ¹H NMR analýza ve spojení selektronovou absorpční spektroskopií²⁷. Při vzniku agregátů se mění ¹H NMR chemické posuny signálů protonů nacházejících se blízko osmnácti-elektronového aromatického makrocyklu²⁸.

Elektronová spektra těchto látek sestávají z intenzivního absorpčního pásu ve viditelné oblasti při přibližně 600-700nm (Q-pás) a většinou slabého pásu v UV oblasti při zhruba 300-350 nm (Soretův nebo-li B-pás). Q-pás je zodpovědný za barvu ftalocyaninů. Jejich UV-VIS spektra jsou velmi závislá na použitém rozpouštědle a jejich koncentraci¹¹.

Agregace ftalocyaninových molekul v roztoku způsobuje rozšíření absorpčního Q-pásu a bathochromní (k vyšším vlnovým délkám) nebo hypsochromní (k nižším vlnovým délkám) posuny, a to v závislosti na typu vznikajících agregátů. Zatímco bylo dokumentováno jen několik příkladů J-typů agregátů, např. protonace tetrasulfonovaného zinečnatého ftalocyaninu v roztoku acetonitrilu způsobující bathochromní posun (posun k vyšším vlnovým délkám, red shift), většina agregátů je považována za H-typ, způsobující posun

hypsochromní (posun k nižším vlnovým délkám, blue shift) a zhášení fluorescence²⁰.

3.3 Ovlivnění agregace

Agregační chování ftalocyaninů je závislé na koncentraci, povaze rozpouštědla, charakteru substituentů, typu chelatovaného kovového iontu, teplotě a náboji²⁴.

3.3.1 Vliv rozpouštědla

Některá organická rozpouštědla (dimethylformamid, pyridin) agregaci snižují, zatímco vodné prostředí má za následek vznik vysoce agregovaných komplexů¹⁰. To je způsobeno hydrofobními vlastnostmi ftalocyaninových jader, mezi které se molekuly vody nemohou efektivně vkládat a agregaci tak potlačit. Zatímco dimethylformamid (DMF) a pyridin interagují s centrem makrocyklu za vzniku proton-transferového komplexu, který stericky brání agregaci²⁹

Rozpouštěním ftalocyaninů ve vodném prostředí se výrazně zvyšuje poměr jejich dimerní a monomerní formy, takže se pigmenty nachází hlavně v agregované formě⁵.

Mnoho ftalocyaninů však setrvává v agregovaném stavu i v nevodných rozpouštědlech. Aromatická rozpouštědla, jako jsou benzen nebo toluen, způsobují zúžení Q-pásů UV-spekter, přičemž rozšíření Q-pásů můžeme pozorovat u jiných nearomatických rozpouštědel (chloroform, dichlormethan)¹⁰.

3.3.2 Vliv soli

Vliv přídavku soli na agregaci měďnatých komplexů tetrasulfonovaných ftalocyaninů byl zkoumán ve studii Phillipa J. Campa, který sledoval agregaci těchto látek v různě koncentrovaném vodném roztoku chloridu sodného.

V souladu s dřívějšími studiemi bylo dokázáno, že při nízké koncentraci soli je agregace mírně zesílena, zatímco při vyšších koncentracích je potlačena (nad 0,01 M). Přídavek soli totiž může energeticky stabilizovat volné molekuly vůči agregaci. Mezi rozpuštěnou látkou a rozpouštědlem a rozpouštědly

navzájem dochází kinterakcím, které hrajívýznamnou roli ve stabilizaci nebo destabilizaci agregátů.

Dále bylo prokázáno, že model monomer-dimer je nevhodný ke kvalitativnímu popisu chování měďnatých komplexů ftalocyaninů při koncentracích nad 10^{-4} M a byly navrženy nové modely beroucí v úvahu tvorbu trimerů a všech vyšších agregátů²³.

3.3.3 Vliv pH

Je známo, že se agregační tendence tetrapyrolových derivátů, jako jsou ftalocyaniny, v roztoku tetrahydrofuranu (THF) zvyšuje souběžně s hodnotou pH³⁰.

Vliv pH na chování azaftalocyaninů saminoethyl substituenty studovala Rabia Z Uslu Kobak a Ahmed Gül. Hořečnatý komplex oktakis(2-dimethylaminoethylsulfanyl)-azaftalocyaninu byl rozpuštěn v THF, neboť toto rozpouštědlo potlačuje agregaci azaftalocyaninů. Se snižující se hodnotou pH se však agregace jmenovaného azaftalocyaninu překvapivě zvýšila³¹.

Vliv pH a iontové síly byl zkoumán ve studii Martina a jeho skupiny. Bylo zjištěno, že se zvyšující se iontovou silou roste rovnovážná konstanta monomer-dimer a tak i zastoupení monomerní formy v roztoku²³.

3.3.4 Ovlivnění agregace strukturou

Fotochemické a fotofyzikální vlastnosti ftalocyaninů lze výhodně měnit navázáním substituentů na periferní část molekuly³², vložím kovového iontu do jádra makrocyklu³³, přidáním dalších aditiv nebo surfaktantů³⁴, či začleněním ftalocyaninů do reverzních micel³⁵. Těmito způsoby lze agregaci ftalocyaninů účinně vystupňovat, potlačit nebo jí úplně zamezit.

3.3.4.1 Ovlivnění navázáním substituentů

Zavedením skupin na postranní pozice ftalocyaninů lze vylepšit jejich vlastnosti, a to především jejich rozpustnost, elektronovou absorpci, fluorescenční a redoxní vlastnosti, a v neposlední řadě také jejich biologickou

aktivitu³². Periferní substituenty zvyšují vzdálenost mezi planárními makrocyclickými kruhy nesoucími π -elektrony, tím usnadňují jejich solvataci a zabraňují agregaci¹⁰.

Jako substituenty byly při syntézách ftalocyaninů využity především objemné nebo dlouhé substituenty, kationické nebo anionické skupiny³⁶ a substituenty s hydrofilní skupinou²¹.

Ovlivnění objemným substituentem

M. Kostka a jeho spolupracovníci studovali vliv objemného substituentu, *tert*-butylsulfanylu, a dlouhého alkylového substituentu, *n*-oktylsulfanylu. Jejich navázání na molekulu zkoumaných ftalocyaninů i azaftalocyaninů vedlo k okamžitému potlačení agregace.

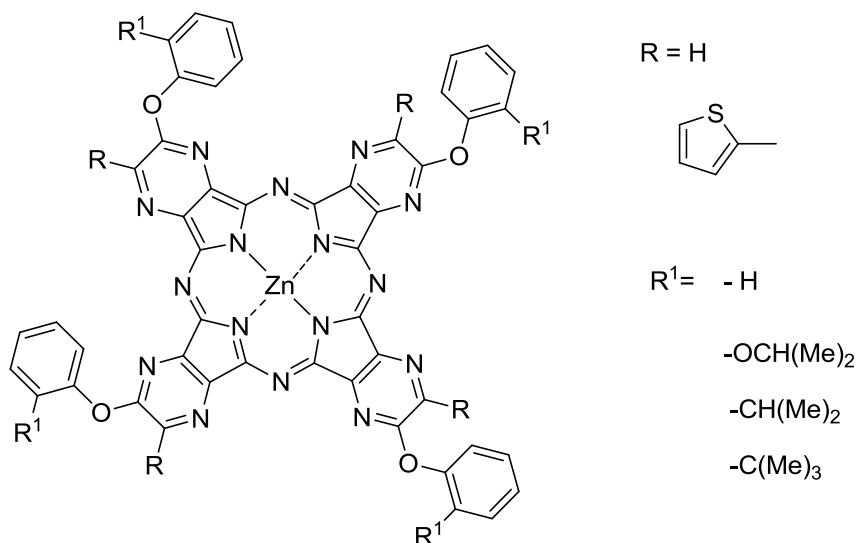
Jako vhodné rozpouštědlo, ve kterém bylo možné pozorovat rozdílné agregační chování studovaných sloučenin, byl zvolen toluen. Poměr monomerní a dimerní formy byl zjišťován z UV-VIS spekter jednotlivých sloučenin za pomoci charakteristických hodnot λ_{\max} jednotlivých forem.

Při srovnání vlivu obou typů substituentů bylo potlačení dimerizace výraznější za použití objemného substituentu oproti dlouhému alkylovému řetězci. Rozdílné chování bylo zjištěno i mezi azaftalocyaniny a ftalocyaniny. Náhradou uhlíkového atomu v aromatickém kruhu za atomy dusíku se zvyšuje elektronegativita a následně i elektrostatické síly mezi molekulami pigmentu, a tak v případě azaftalocyaninů dochází k výraznější agregaci²³.

Vlivem substituce thiofenylovými a fenoxylými skupinami na agregaci zinečnatých azaftalocyaninů (viz. Obr. 5) se zabývala E. H. Mørkved. Vestudii bylo zjištěno, že navázání čtyř nesubstituovaných fenoxyskupin ovlivnilo agregaci jen minimálně. O něco více potlačila agregaci substituce *ortho*-substituovanými fenoxyskupinami. Nesubstituované fenoxyskupiny tedy nebyly dostatečně objemné k úplnému zabránění agregace, a to ani v přítomnosti sousední thiofenylové skupiny.

Až příprava oktasubstituovaných azaftalocyaninů vedla k výraznému potlačení jejich agregace, přičemž větší vliv prokázala substituce polárními

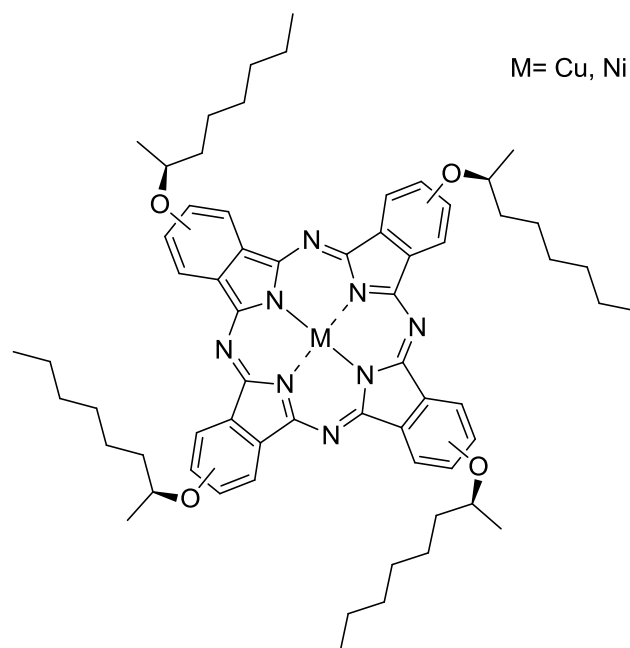
isopropoxy-skupinami vporovnání se skupinami isopropylými a *tert*-butylovými¹.



Obrázek 5: Obecná struktura připravených azaftalocyaninů a typy použitých substituentů.

Serife Bayar sledoval ve své studii vliv substituce čtyřmi jednotkami diethylesteru kyseliny malonové, na které byl dále navázán *o*-methylbenzyl a *p*-methylbenzyl substituent. Tato substituce objemnými ligandy účinně zabránila agregaci ftalocyaninů nezávisle na polaritě použitého rozpouštědla³⁷.

Ovlivnění agregačního chování ftalocyaninů oktyloxy-substitucí popsal ve své studii Fang-di Cong a jeho spolupracovníci. Obě studované sloučeniny, měďnatý a nikelnatý komplex oktyloxy-substituovaný ftalocyanin (viz. Obr. 6), byly dobře rozpustné v chloroformu a diethyletheru, ačkoliv se jejich disperzní stav v obou použitých rozpouštědlech lišil. UV-VIS spektrum měďnatého komplexu ftalocyaninu rozpuštěného v chloroformu zahrnovalo intenzivní Q-pás (685 nm) a méně zřetelný pás (617 nm), což nasvědčovalo dobrému rozptýlení ftalocyaninových molekul. Molekuly chloroformu mají totiž schopnost se rychle vkládat do hydrofobních oblastí ftalocyaninových molekul a tak je od sebe dobře rozptýlit.



Obrázek 6: struktura připravených oktyloxy-substituovaných ftalocyaninů.

Naměřením UV-VIS spektra stejné látky v diethyletheru však byla zjištěna postupná tvorba H-agregátů, při níž přecházelo základní modrozelené zbarvení roztoku na konečné modré. Důvodem agregace je ztížený přístup diethyletherových molekul mezi molekuly ftalocyaninu, způsobený přítomností hydrofilního etherového kyslíkového atomu. Koordinace etherového kyslíku s centrálním iontem mědi nebo niklu měla za následek jen velice slabé rozptýlení ftalocyaninových molekul.

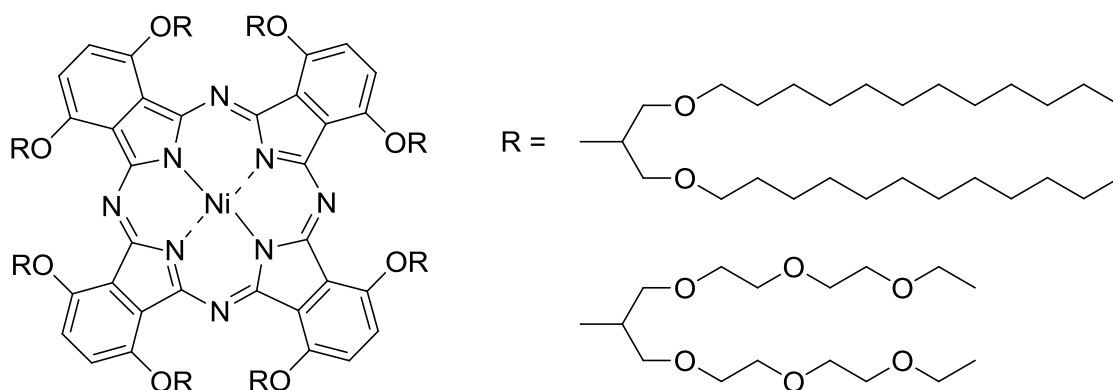
Tuto postupnou agregaci lze vysvětlit vznikem interakcí mezi molekulami rozpouštědla a ftalocyaninu. Silná afinita mezi rozpouštědlem a 2-oktyloxy řetězcem okolo ftalocyaninových kruhů zabránila jejich skládání a zajistila tak jejich výbornou rozpustnost v chloroformu nebo diethyletheru.

Podobné tendence k agregaci vykazovaly obě studované sloučeniny v některých kyslíkatých rozpouštědlech, např. v ethanolu, ethylacetátu, tetrahydrofuranu, atd. Naproti tomu v bezkyslíkatých rozpouštědlech, vdichlormethanu a chloroformu, tento jev sledován nebyl.

Analogicky se chovají i ftalocyaniny s navázanými hydrofilními substituenty, které se ve vodném prostředí výborně rozpouští a zároveň tvoří H-agregáty. Molekuly vody nemají možnost se efektivně vkládat mezi hydrofobní ftalocyaninové kruhy a nemohou tak agregaci zabránit³⁸.

Ovlivnění α -substitucí

Substituce ve stericky více zaplněné alfa-pozici vyvolala výraznější potlačení tendencí k agregaci než substituce v pozici beta ve studii M. Durmuse a jeho kolegů. Okta-substituované nikelnaté komplexy ftalocyaninů zkoumané v této studii (viz. Obr. 7) nejevily v použitých rozpouštědlech (chloroform, dichlormethan, toluen, THF, DMF, dimethylsulfoxid (DMSO), methanol) žádnou agregaci. Vliv koncentrace rozpouštědla na agregační vlastnosti byl studován s využitím chloroformu, komplexy neagregovaly ani při zvyšování jejich koncentrace. Efektrozvětvených alkoxy a polyoxy-ethylenových řetězců na agregaci byl velmi podobný, ale při porovnání vlivu těchto substituentů na rozpustnost polyoxy-ethylenový substituent více podpořil rozpustnost ftalocyaninového komplexu v DMF, DMSO a methanolu, i když je rozpustnost obou substituentů srovnatelná. Substituce polyoxy-ethylenovými řetězci podpořila rozpustnost komplexů v DMF, DMSO a methanolu. Toto neagregující chování a periferní α -substituce umožnilo získat ftalocyaniny svlastnostmi slibnými pro jejich další využití¹⁰.



Obrázek 7: obecná struktura připravených ftalocyaninů a typy použitých substituentů.

Ovlivnění nábojem

Snížit agregační tendence ftalocyaninů ve vodném prostředí lze také s využitím elektrostatických repulzních sil mezi stejně nabitými molekulami .

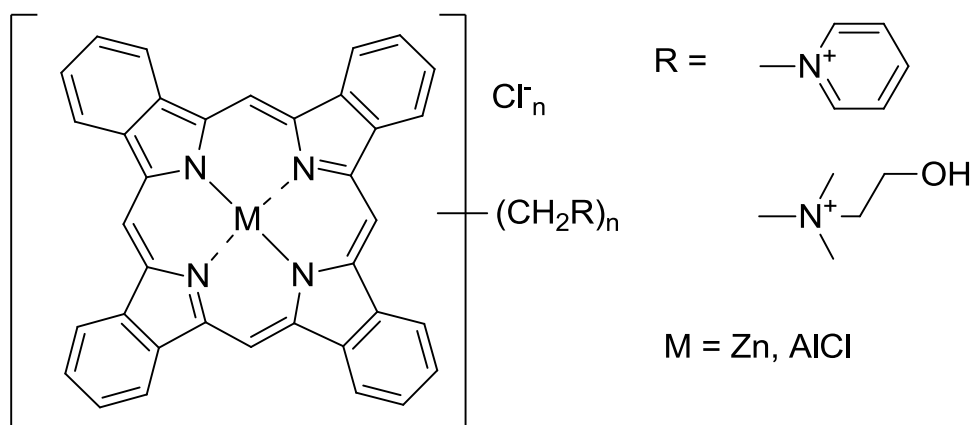
Navázáním různých kationických nebo anionických substituentů získávají jednotlivé molekuly totožný náboj, odpuzují se a nemohou agregovat.

Ve studii D.A.Makarova bylo zkoumáno, jak stupeň substituce pyridiniomethyl- nebo cholinylní skupinami ovlivňuje vlastnosti hlinitých a zinečnatých komplexů ftalocyaninů (viz. Obr. 8).

Zavedení osmi anionických nebo kationických substituentů zajistilo úplnou monomerizaci zinečnatých komplexů ftalocyaninů, které jsou více náchylné k agregaci ve vodném prostředí než hlinité komplexy ftalocyaninů. Poloviční počet nabitých substituentů však potlačil agregaci pouze částečně.

Zinečnaté komplexy ftalocyaninů substituované pyridiniomethylskupinami vykazovaly silnější agregaci než odpovídající cholinylní-ftalocyaniny se stejným stupněm substituce. Příčinou je větší hydrofilita alkoxylové skupiny vázané na dusíkovém atomu, a tím i výraznější sterické bránění agregaci než v případě pyridiniomethylových skupin.

Hlinité komplexy ftalocyaninů substituované cholinylní skupinami se ve vodných roztocích vyskytovaly méně agregované, což bylo způsobeno přítomností axiálního ligandu na atomu hliníku, který bránil sendvičové orientaci molekul při agregaci³⁶.



Obrázek 8: obecná struktura připravených ftalocyaninů a typy použitých substituentů.

Syntézou a vlastnostmi kationických ftalocyaninů nesoucích terciární alifatickou aminoskupinu se zabýval Petr Zimčík a spol.

Přítomnost i minimálního množství vody (5 %) vede k solvataci NH^+R iontů a jejich následné disociaci. Ionizované terciární aminoskupiny zvětšují

dále svůj objem solvatací, a tak oddělují jednotlivé molekuly barviva a přispívají k disagregaci.

Přítomnost nabitě solvatované aminoskupiny se jevila jako hlavní důvod monomerizace molekul azaftalocyaninů v čistě vodném roztoku. Přítomnost čtyř kladných nábojů však nevedla k potlačení dimerizace.

Významnou roli u kladně nabitých ftalocyaninů hraje vzdálenost kladného náboje od makrocyclického systému. Postranní ohebný alifatický řetězec, tvořený dvěma nebo třemi atomy, umožňuje vychýlení zroviny makrocycly, díky čemuž bylo zastoupení dimeru ve vodném roztoku vyšší. Pokud však byl náboj součástí makrocycly, jeho vliv byl mnohem silnější a přítomnost čtyř takových nábojů stačila pro úplnou monomerizaci⁸.

Ovlivnění hydrofilním substituentem

David Phillips se ve své práci věnoval přípravě nových, ve vodě rozpustných senzitizerů založených na struktuře pyrofeoforbidu s hydrofilními substituenty. Navázáním ve vodě rozpustné skupiny na molekulu senzitizeru se snížila jejich tendence k agregaci. Tento strukturní rys se pravděpodobně stane klíčovým pro strukturu úspěšných senzitizerů, ačkoliv je pro fotodynamickou terapii zapotřebí i určitá rozpustnost v lipidech.

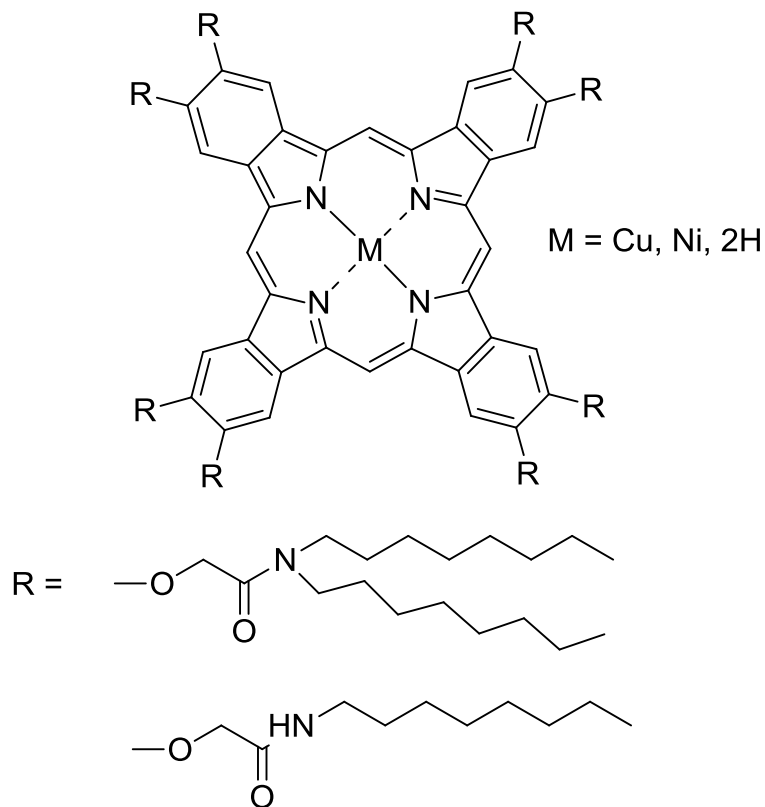
Z absorpčních a fluorescenčních spekter výchozí látky a dvou nově nasynthetizovaných senzitizerů byla patrná výrazná agregace výchozí látky ve vodném prostředí, přičemž obě nově syntetizované sloučeniny měli vyšší intenzitu fluorescence než původní sloučenina, což naznačilo významné potlačení jejich agregace a zvýšení jejich biodostupnosti v monomerní, tedy aktivní formě²¹.

3.3.4.2 Ovlivnění kovovým iontem

Pomocí kovového iontu lze agregaci nejen navodit, ale i potlačit. K potlačení agregace je nutné, aby byly na kovovém iontu navázány axiální ligandy, které zabrání přikládání jednotlivých molekul.

Vložení iontu alkalického kovu (Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+) do jádra ftalocyaninového makrocycly vedlo ve studii J.A.Dura k výrazným změnám

absorpčního spektra znázorněného ftalocyaninu (viz. Obr. 9), což dokazuje, že tyto kationty podporují agregaci a tím silně ovlivňují uspořádání ftalocyaninových molekul³⁹.



Obrázek 9: obecná struktura připravených ftalocyaninů a typy použitých substituentů.

Watarai a jeho spolupracovníci nasyntetizovali paladiem indukované meziplošně agregované ftalocyaninové deriváty a také navrhli možnost regulace tvorby určitého typu agregátu (H- nebo J-agregátu) zvolením vhodné velikosti postranního substituentu⁴⁰.

Ovlivněním síly agregace lze přispět ke slabým mezimolekulárním interakcím, jako jsou π - π interakce, donor-akceptorové interakce a koordinační jev. Pokud by tyto interakce bylo možné ovlivnit světlem, pak by světlo agregaci mohlo ovlivnit nebo dokonce spustit.

Možnostmi foto-modulace tvorby J-agregátů azobenzen-ftalocyaninů se ve své studii zabývala skupina čínských vědců. Při studii bylo zjištěno, že by substituenty navázané prostřednictvím kyslíkového atomu na ftalocyaninové

cykly mohly mít za následek tvorbu J-agregátů. Tvorba J-agregátů azobenzen-ftalocyaninů byla významně zesílena světlem navozenou *trans-cis* izomerizací. Kyslíkový atom v α nebo β polohách ftalocyaninového kruhu umožňuje tvorbu J-agregátů díky mezimolekulární Zn-O koordinaci, zatímco každá molekula zinečnatého ftalocyaninu je obdarována čtyřmi azobenzenovými jednotkami, které tak stericky brání kyslíkový atom.

Oktyloxy-substituce na druhé straně azobenzenové jednotky zvýšila rozpustnost azobenzen-ftalocyaninů, zesílila světlem indukované změny geometrie jejich molekuly a tím napomohla světlem modulované J-agregaci.

V nekoordinujících rozpouštědlech, jako jsou chloroform a toluen, vytváří α -aryl/alkoxy substituované zinečnaté ftalocyaniny J-agregáty díky Zn-O koordinaci. Disociaci těchto agregátů lze vyvolat přidáním methanolu. V koordinujících rozpouštědlech (THF, DMF, ethanol) se však agregáty netvoří.

Absorpční spektrum zinečnatých azaftalocyaninů v chloroformu, nekoordinujícím rozpouštědle, se lišilo od měření v THF. Vedle charakteristického Q-pásu při 698 nm se objevuje další méně intenzivní maximum při 742 nm. Po ozáření UV světlem se spektrum dále mění. Absorpční pás při 698 nm se postupně snižuje a pás při 742 nm se naopak zvyšuje. Tyto UV světlem indukované změny absorpčních maxim svědčí o probíhající *trans-cis* foto-izomerizaci a jsou přímým důkazem, že *trans-cis* izomerizace azobenzenu významně ovlivňuje strukturu J-agregátů.

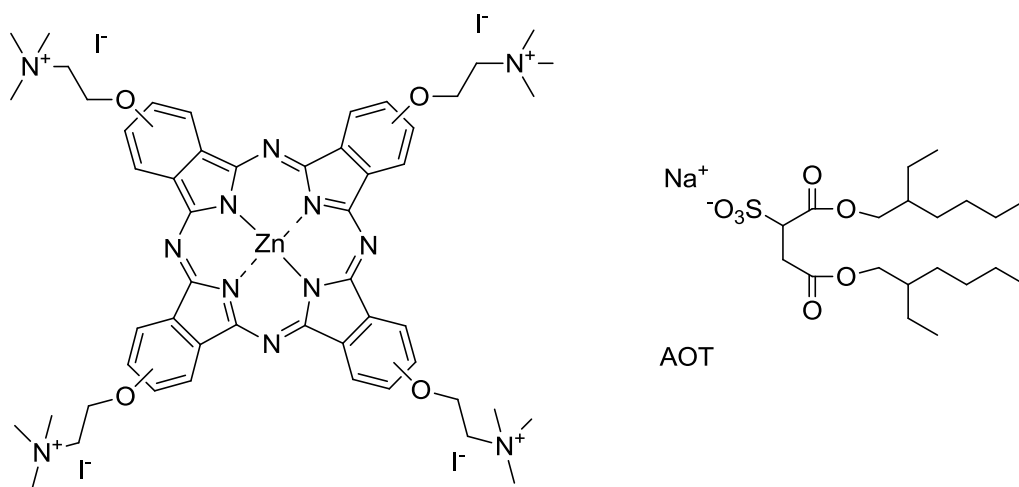
Vzhledem k výrazným změnám UV-VIS spektra by J-agregace 3-azozinečnatého komplexu ftalocyaninu mohla být ve velkém rozsahu účinně regulována působením světla. Vznik J-agregátů studovaných ftalocyaninů podpořila více jejich *cis*-konfigurace⁴¹.

3.3.5 Ovlivnění přidáním aditiva nebo surfaktantu

Úplné monomerizace můžeme dosáhnout přidáním některých aditiv, např. DMF, DMSO, dodecylsulfátu sodného, nebo surfaktantů²³.

Právě využitím surfaktantů ke zvýšení zastoupení monomerů v roztoku kationických ftalocyaninů se zabývala skupina Zhijian Chena. Byl zkoumán a popsán vliv anionického surfaktantu, bis(2-ethylhexyl)sulfosukcinátu sodného

(AOT), na monomerizaci jodidu substituovaného zinečnatého komplexu ftalocyaninu (viz. Obr. 10).



Obrázek 10: struktura připraveného ftalocyaninu a použitého surfaktantu –bis(2-ethylhexyl)sulfosukcinátu sodného.

Vlivem elektrostatických interakcí mezi kationickými skupinami ftalocyaninu a anionickou hlavičkou AOT došlo ke vzniku mikroheterogenního prostředí, a tím k výraznému potlačení agregace. Se vzrůstající koncentrací surfaktantu byla podpořena tvorba monomeru ftalocyaninu, což se projevilo zvýšením intenzity Q-pásu a výtěžku fluorescence. V případě anionického hlinitého komplexu ftalocyaninu v kationickém surfaktantu, benzyldimethyl-*n*-hexadecylammonium chloridu (BHDC), však podobný jev sledován nebyl. Tato vlastnost je tedy charakteristická pro zkoumaný kationický ftalocyanin a anionický surfaktant.

Takto vzniklý reverzní micelární systém tak účinně poskytuje fotoaktivní monomerní jednotky, které lze využít jako vhodné fotosenzitizéry v různých aplikacích⁴².

3.3.6 Začlenění do reverzních micel

Začleněním ftalocyaninů do reverzních micelárních systémů se zabýval Suman Dhami a spol. Reverzní micely jsou kapičkovité útvary vody obklopené vrstvou amfifilní sloučeniny. Tyto systémy jsou složeny ze tří kompartmentů:

vnitřní vodné vrstvy, na rozhraní monovrstvou tvořenou surfaktantem a vnější organické fáze. Právě do polárního jádra micel lze vpravit poměrně velké množství vodného roztoku ftalocyaninu a zabránit tak jejich agregaci.

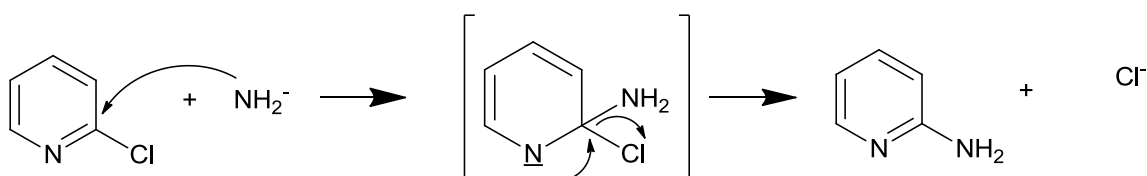
Inkorporace sulfonovaných hlinitých komplexů ftalocyaninů do reverzních micel tvořených molekulami BHDC vedl k agregaci molekul ftalocyaninů (kromě disulfonovaného a trisulfonovaného zinečnatého komplexu ftalocyaninu). Rozsah agregace se zvyšoval se zvyšující se koncentrací vody v roztoku. Hydratace negativně nabitých sulfonových skupin ftalocyaninu potlačila atrakční síly mezi nimi a tak napomohla agregaci. Obsah vody působí u těchto systémů jako řídicí síla agregace³⁵.

4 METODICKÁ ČÁST

4.1 Nukleofilní substituce pyrazinů

Dichlorpyrazindikarbonitril rychle reaguje s různými nukleofily, jako jsou alkoholáty, thioláty, primární a sekundární aminy, a tak poskytují různě substituované pyraziny. Deriváty dikyanopyrazinu lze tak využít při navrhování rozmanitých struktur tetrapyrazinoporfyrazinů¹⁹.

Prekurzory pro následnou cyklizaci byly připraveny nukleofilní substitucí 5,6-dichlor-2,3-dikarbonitrilu. Průběh reakce je analogický nukleofilní substitucí pyridinu a lze vysvětlit adičně-eliminačním mechanismem (viz. Obr. 11). V první fázi dochází k navázání nukleofilu na vazbu uhlík-dusík aromatického jádra. Vzniká tak aniontový meziproduct, jehož existenci umožňuje stabilizace elektronegativním atomem dusíku. Odštěpením chloridového aniontu vzniká výsledný produkt. Pro neutralizaci kyseliny chlorovodíkové, vznikající během reakce, se do reakční směsi přidá dostatečně silná báze. Jako bázi lze použít přebytek aminu, který je výchozí látkou k substituční reakci, nebo např. anorganické báze (např. uhličitan draselný)⁴³.



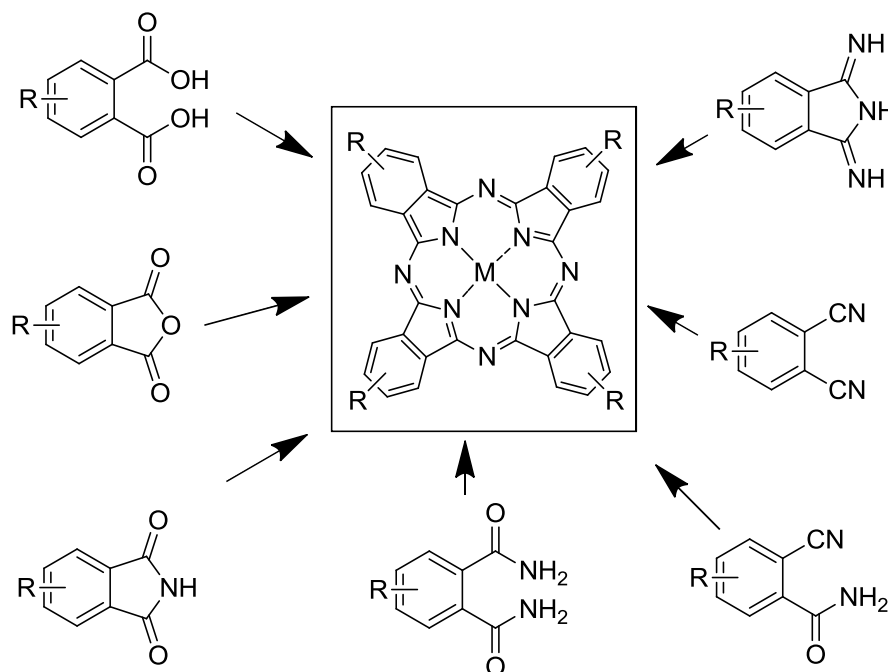
Obrázek 11: obecné schéma průběhu nukleofilní substituce pyridinu.

4.2 Syntéza ftalocyaninů

Příprava ftalocyaninů je možná dvěma způsoby, buď templátovým efektem nebo za pomoci alkoholátu.

Substituované ftalocyaniny je možné připravit dvěma základními metodami. Principem první metody je modifikace již nasyntetizovaného jádra s využitím elektrofilní substituce nebo cykloadiční reakce. Druhým postupem je

cyklotetramerizace již substituovaných derivátů kyseliny ftalové (viz. Obr. 12). Jako prekurzory pro tuto metodu je vhodné využít deriváty kyseliny *ortho*-ftalové (anhydridy, imidy, amidy a nitrily), přičemž nejčastější volbou bývají nitrily⁴⁴.



Obrázek 12: možnosti syntézy a typické prekurzory pro přípravu substituovaných ftalocyaninů

Cyklotetramerizace ftalonitrilových prekurzorů se provádí v organickém rozpouštědle (např. pentanol, hexanol) za přítomnosti silné dusíkaté báze (nejčastěji 1,8-diazabicykloundec-7-en(DBU)) jako katalyzátoru. Reakční směs se zahřívá po různě dlouhou dobu nejčastěji na 170-175 °C.

Pokud probíhá cyklotetramerizace již za přídavku kovu, přítomnost dusíkaté báze není potřebná³⁷.

Ukončení cyklotetramerizační reakce lze prokázat pomocí IČ spektra produktu, kdy dochází k vymizení silné $C \equiv N$ vibrace při 2220 cm^{-1} ve srovnání s IČ spektrem výchozího prekurzoru⁴⁵.

4.3 Obměny struktury ftalocyaninů

Strukturu již připraveného ftalocyaninu lze upravovat třemi hlavními způsoby: změnou centrálního atomu nebo jeho koordinací, změnou meso-atomů ve ftalocyaninovém jádře nebo modifikací periferní části molekuly⁴⁶.

Vkládání kovového iontu probíhá chelatační reakcí, při níž dochází ke změně zbarvení ftalocyaninu⁴⁷.

Do ftalocyaninového jádra bylo dosud začleněno zhruba sedmdesát odlišných prvků, některé v různém oxidačním stavu. Vzávislosti na oxidačním stavu centrálního kovu, může tento kov jedním nebo dvěma místy koordinovat celou řadu axiálních ligandů⁴⁸.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Všechna použitá organická rozpouštědla byla analytické kvality. Bezvodý butanol byl skladován nad hořčíkem a destilován těsně před vlastním použitím. Všechny chemikálie použité během jednotlivých syntéz byly zakoupeny od uznávaných dodavatelů (Aldrich, Acros, Merck, TCI Europe) a použity bez dalšího zpracování.

Tenkvrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových deskách Merck se silikagelem 60 F₂₅₄. Pro sloupcovou chromatografii byl použit Merck Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm).

Teplota tání byla měřena pomocí přístroje Electrothermal IA9200 Series Digital Melting Point apparatus (Elect rothermal Engineering Ltd., Southend-on-Sea, Essex, Velká Británie) a nebyla korigována.

Infračervená spektra byla změřena na zařízení Nicolet 6700 v ATR modu.

¹H a ¹³C NMR spektra byla zaznamenána pomocí spektrometrů Varian Mercury Vx BB 300 nebo VNMR S500 NMR. Chemické posuny byly udávány relativně k tetramethylsilanu a vztaženy na signál rozpouštědla.

UV-VIS spektra byla zaznamenána na spektrofotometru Shimadzu UV-2401 PC.

Fluorescenční spektra byla naměřena za pomoci luminiscenčního spektrofotometru AMINCO-Bowman Series 2.

MALDI-TOF hmotnostní spektra byla zaznamenána v pozitivním refletronovém módu na Voyager-DE STR hmotnostním spektrometru (Applied Biosystems, Framingham, MA, USA) v *trans*-2-[3-(4-*terc*-butylfenyl)-2-methyl-2-propenyliden]-malononitrilu, který byl použit jako matrice. Přístroj byl zevně kalibrován pomocí pětibodové kalibrace s využitím Peptide Calibration Mix 1

(LaserBio Labs, Sophia-Antipolis, France). Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla získána na stejném přístroji, ale každý bod byl navíc kalibrován vnitřně po přidavku bezkovového azaftalocyaninu s postranními kamforchinonovými jednotkami vůči hmotnosti svého monomeru (m/z 954,5030 $[M]^+$).) a dimeru (m/z 1909.0061 $[2M]^+$).

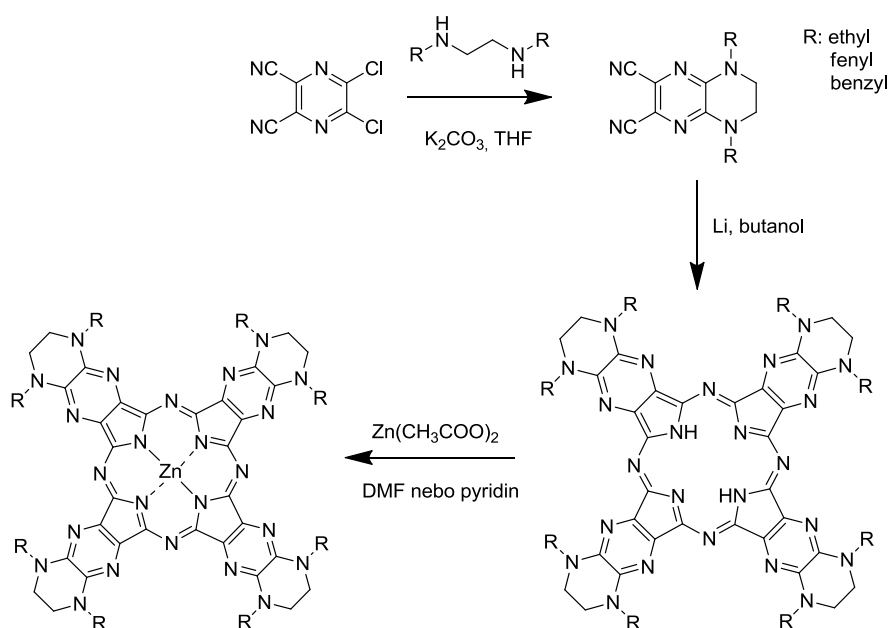


Schéma 1: obecné schéma postupu přípravy.

5.1 Vlastní příprava

5.1.1 Obecný postup přípravy tetrahydropyrazinopyrazin-2,3-dikarbonitrilových sloučenin (1-3) (viz. Schéma 1)

Navážka 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu (8,8 mmol) byla rozpuštěna v minimálním množství tetrahydrofuranu (15 ml), do roztoku byl nakapán vodný roztok uhličitanu draselného (8,6 mmol) a příslušný objem 1,2-disubstituovaného ethan-1,2-diaminu (8,7 mmol). Směs byla vařena v baňce pod zpětným chladičem za stálého míchání po dobu tří hodin. Po ukončení varu bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. K produktu byl přidán aceton, vzniklá suspenze byla zfiltrována a filtrát byl odpařen. Produkt byl následně přečištěn rekrytalizací z methanolu. Sloučenina **2** byla navíc přečištěna sloupcovou chromatografií.

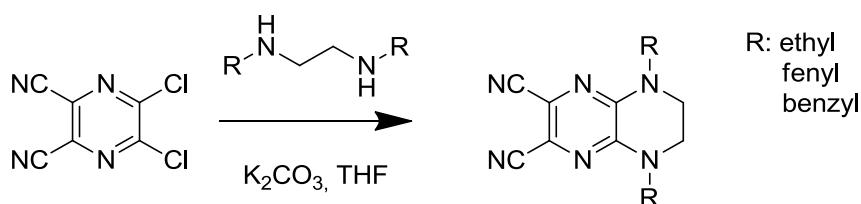


Schéma 2: obecný postup nukleofilní substituce pyrazinu

5.1.1.1 Příprava 5,8-diethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3-b]pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (1)

K reakci bylo použito 1,235 ml N^1, N^2 -diethylethylen-1,2-diaminu. Průběh syntézy byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (soustava benzin/ethylacetát 1:1).

Sumární vzorec: $C_{10}H_9N_4$.

Molekulová hmotnost: 242,28 g/mol.

Výtěžek: 1,738 g (81 % teoretického výtěžku).

Teplota tání: 195,2-195,9 °C (lit. 196 °C⁴⁹).

Vzhled: světle žluté krystaly.

^1H NMR (CDCl_3) δ_{H} : 3,65 (4H, q, $J = 7$ Hz, NCH_2); 3,57 (4H, s, NCH_2); 1,19 (6H, t, $J = 7$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3) δ_{C} : 142,5; 119,3; 115,8; 43,8; 43,5; 11,2 ppm.

IR (ATR) ν_{max} : 670 s; 778 m; 921 w; 957 m; 1088 m; 1114 m; 1282 s; 1371 s; 1452 m; 1519 s; 1552 s; 1567 s; 2223 m; 2736 w; 2870 w; 2962 w; 2984 w cm^{-1} .

5.1.1.2 Příprava 5,8-difenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3-*b*]pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (2)

K reakci bylo použito 1,0380 g N^1, N^2 -difenylethylen-1,2-diaminu. Průběh syntézy byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (benzin/ethylacetát 2:1). Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (benzin/ethylacetát v poměru 2:1). Odebrané frakce byly zfiltrány a bylo z nich odpařeno rozpouštědlo. Vzniklý produkt byl rekrystalizován z methanolu, zfiltrován a vysušen.

Sumární vzorec: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4$.

Molekulová hmotnost: 337,38 g/mol.

Výtěžek: 1,0519 g (58 % teoretického výtěžku).

Teplota tání: 276-278°C (lit. 276°C⁴⁹).

Vzhled: amorfni žlutá látka.

^1H NMR ($[D_6]$ DMSO) δ_{H} : 7,46-7,52 (8H, m, fen.); 7,33 (2H, t, $J = 7$ Hz, fen.); 4,08 (4H, s, NCH_2) ppm.

^{13}C NMR ($[D_6]$ DMSO) δ_{C} : 143,2; 142,3; 129,4; 127,0; 125,8; 119,2; 115,7; 47,5 ppm.

IR (ATR) ν_{max} : 678 w; 697 m; 764 m; 985 w; 1052 w; 1141 w; 1271 w; 1300 s; 1349 m; 1379 w; 1447 m; 1492 s; 1529 s; 1586 w; 2226 m; 2931 w cm^{-1} .

5.1.1.3 Příprava 5,8-dibenzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazino-[2,3-*b*]pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (3)

K reakci byly použity 2 ml N^1, N^2 -dibenzylethylen-1,2-diaminu. Průběh syntézy byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (benzin/ethylacetát 3:2).

Sumární vzorec: C₁₄H₉N₄.

Molekulová hmotnost: 366,42 g/mol.

Výtěžek: 1,5752 g (85 % teoretického výtěžku).

Teplota tání: 149,8-151,1 °C (lit. 153 °C⁴⁹).

Vzhled: světle žlutá látka.

¹H NMR (CDCl₃) δ_H: 7,24-7,36 (10H, m, fen.); 4,83 (4H, s, NCH₂); 3,45 (4H, s, NCH₂) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃) δ_C: 142,8; 135,2; 128,9; 128,4; 128,1; 119,6; 115,5; 51,4; 43,4 ppm.

IR (ATR)_vmax: 674 w; 694 s; 715 m; 752 m; 855 w; 1030 w; 1080 w; 1255m; 1271 m; 1300 m; 1345 m; 1438 m; 1456 m; 1518 m; 1549 s; 1588w; 2218 m; 2878 w; 2917 w; 3030 w; 3065 w cm⁻¹.

5.1.2 Obecný postup přípravy bezkovových azaftalocyaninů (4-6) (viz. Schéma 2)

Příslušný tetrahydropyrazinopyrazin-2,3-dikarbonitril (3 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém butanolu a zahříván k varu na olejové lázni pod zpětným chladičem opatřeným sušicí rourkou. Dále bylo přidáno nakrájené kovové lithium (21 mmol), směs byla za stálého míchání zahřívána po dobu tří hodin. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo odstraněno odpařením za sníženého tlaku. K produktu byla přidána 50 % kyselina octová (100 ml), směs byla 20 minut míchána a zfiltrována. Vzniklý produkt byl na filtračním papíru promýván vodou, po vyschnutí byl rozpuštěn v dichlormethanu a vysrážen methanolem. Sloučenina **6** byla nejprve rekrystalizována z hexanu a poté z methanolu. Produkt byl zfiltrován a vysušen.

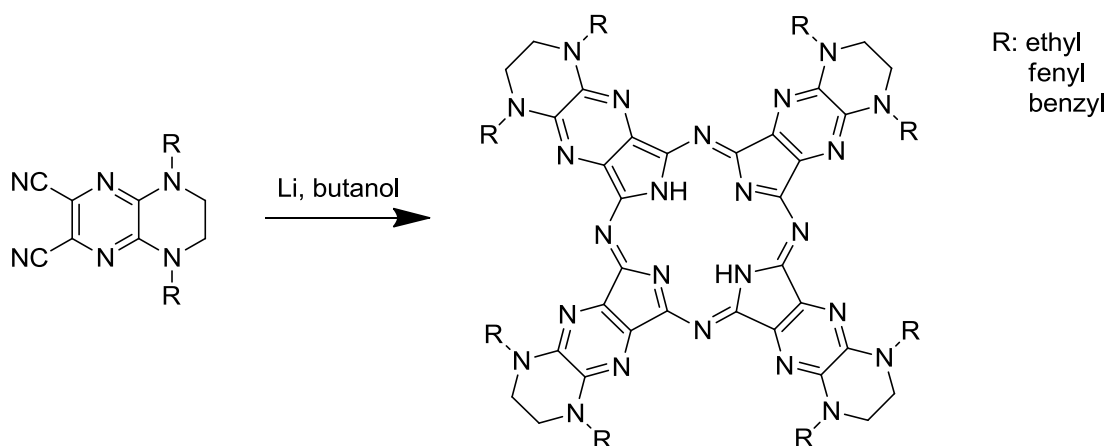


Schéma 3: obecný postup tetramerizace.

5.1.2.1 Příprava bezkovového azaftalocyaninu 4

K reakci bylo použito 0,7280 g výchozího tetrahydropyrazinopyrazin-2,3-dikarbonitrilu (**1**). Čistota produktu byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (dichlormethan/aceton/methanol 10:1:1).

Sumární vzorec: $C_{48}H_{58}N_{24}$.

Molekulová hmotnost: 971,13 g/mol.

Výtěžek: 0,3802 g (52 % teoretického výtěžku).

Vzhled: tmavě fialová pevná látka.

HR MALDI TOF (m/z): 970,5225 (vypočt. $[M]^+$ 970,5276).

1H NMR ($[D_5]$ pyridin) δ_H : 4,07 (16H, q, $J = 7$ Hz, NCH_2); 3,39 (16H, s, NCH_2); 1,25 (24H, t, $J = 7$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR - nebyly detekovány žádné signály.

IR (ATR) ν_{max} : 654 m; 702 w; 745 m; 965 m; 1039 w; 1090 w; 1139 m; 1280 w; 1324 m; 1376 s; 1461 m; 1505 s; 1553 m; 1643 w; 2853 w; 2925 w; 3305 cm^{-1} .

UV-VIS (DMF) λ_{max} (lg ϵ): 361 (4,92); 530 (4,85); 642 (4,58); 686 (4,61) nm.

5.1.2.2 Příprava bezkovového azaftalocyaninu 5

K reakci bylo použito 0,3442 g výchozího tetrahydropyrazinopyrazin-2,3-dikarbonitrilu (**2**). Čistota produktu byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (ethylacetát/benzin 2:1).

Sumární vzorec: $C_{80}H_{58}N_{24}$.

Molekulová hmotnost: 1355,48 g/mol.

Výtěžek: 0,2224 g (64 % teoretického výtěžku).

Vzhled: tmavě fialová pevná látka.

HRMALDI TOF (m/z): 1354,5226 (vypočt. $[M]^+1354,5276$).

^1H NMR ([D5]pyridin) δ_{H} : 7,89-7,99 (16H, m); 7,69-7,79 (16H,m); 7,33-7,46 (8H, m); 4,06 (16H, s).

^{13}C NMR ([D5]pyridin) δ_{C} : překrývající se se signály rozpouštědla, 144,6; 144,0; 129,6; 129,3; 125,8; 48,0.

IR (ATR) ν_{max} : 666 m; 692 m; 743 m; 755 m; 989 w; 1032m; 1129 m; 1253 m; 1299 m; 1365 s; 1434 s; 1476 s; 1491 s; 1528 m; 2855 w; 2925 w; 3304 w cm^{-1} .

UV-VIS (DMF) λ_{max} (lg ϵ): 373 (4,79); 539 (4,64); 686 (4,59) nm.

5.1.2.3 Příprava bezkovového azaftalocyaninu 6

K reakci bylo použito 0,7654 g tetrahydropyrazinopyrazin-2,3-dikarbonitrilu (**3**). Čistota produktu byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (dichlormethan/acetone/methanol 10:1:1).

Sumární vzorec: $\text{C}_{88}\text{H}_{74}\text{N}_{24}$.

Molekulová hmotnost: 1467,69 g/mol.

Výtěžek: 0,2951 g (39 % teoretického výtěžku).

Vzhled: tmavě fialová pevná látka.

HR MALDI TOF (m/z): 1489,6444 (vypočt. $[M^+\text{Na}]^+1489,6426$).

^1H NMR ([D5]pyridin) δ_{H} : 7,56-7,67 (16H, broad); 7,30-7,41 (16H, broad); 7,20-7,30 (8H, broad, překrývající se se signály rozpouštědla); 5,34 (16H, s, NCH_2); 3,33 (16H, s, NCH_2).

^{13}C NMR ([D5]pyridin) δ_{C} : překrývající se se signály rozpouštědla; 145,6; 139,8; 137,9, 129,3, 129,0, 127,7, 51,7, 42,9 ppm.

IR (ATR) ν_{max} : 670 m; 701 s; 74 m; 778 w; 926 w; 1026 w; 1087 w; 1129 m; 1256 m; 1324 m; 1370 s; 1452 s; 1495 s; 1547 m; 2860 w; 3027 w; 3303 w cm^{-1} .

UV-VIS (DMF) λ_{max} (lg ϵ): 364 (4,98); 529 (4,89); 645 (4,66); 685 (4,75) nm.

5.1.3 Obecný postup přípravy zinečnatých azaftalocyaninů (7-9) (viz. Schéma 3)

Příslušný bezkovový azaftalocyanin (0,18 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém dimethylformamidu (20 ml). K roztoku byl přidán bezvodý octan zinečnatý (1,08 mmol), směs byla přivedena k varu a dále zahřívána na glycerinové lázni pod zpětným chladičem opatřeným sušící rourkou po dobu 3 hodin. K produktu **7** a **9** byl navíc přidán bezvodý pyridin (5 ml). Po ukončení varu byl produkt vysrážen přidavkem vody, vzniklá suspenze byla zfiltrována, sraženina promývána vodou a vysušena. Produkt byl rozpuštěn v dichlormethanu a vysrážen hexanem (po dobu 30 min v chladu). Vzniklá suspenze byla odfiltrována a konečný produkt byl vysušen.

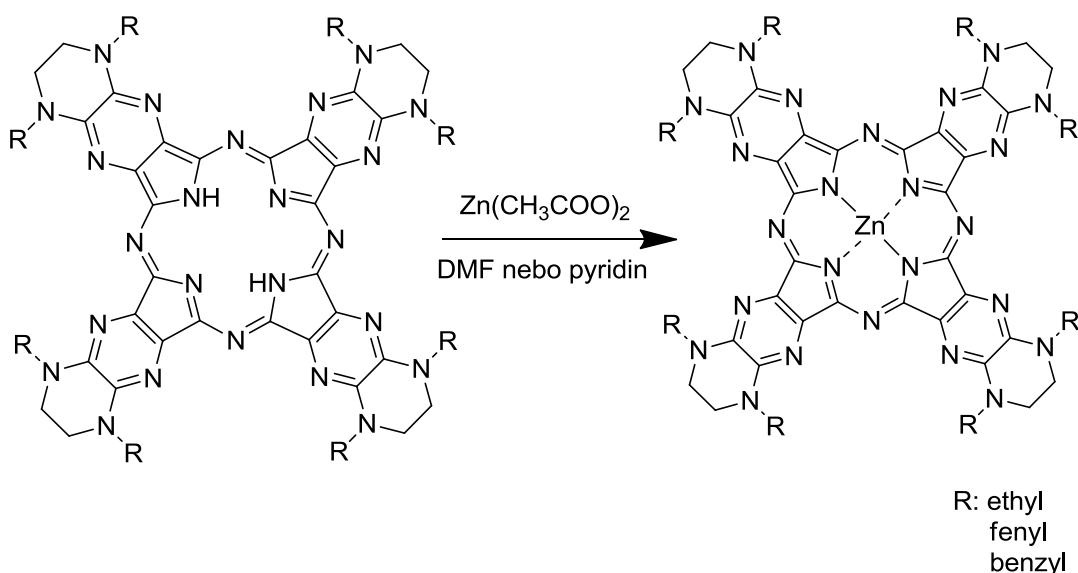


Schéma 4: obecný postup chelatace

5.1.3.1 Příprava zinečnatého komplexu azaftalocyaninu **7**

K reakci bylo použito 0,3459 g azaftalocyaninu (**4**). Po 2,5 hod varu byl přidán bezvodý pyridin (5 ml) a směs byla zahřívána do rozpuštění vzniklého produktu. Čistota produktu byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (dichlormethan/methanol/acetone 10:1:1)

Sumární vzorec: $C_{48}H_{56}N_{24}Zn$.

Molekulová hmotnost: 1034,50 g/mol.

Výtěžek: 0,270 g (57 % teoretického výtěžku).

Vzhled: tmavě fialová pevná látka.

HR MALDI TOF (m/z): 1032,4327 (vypočt. $[M]^+1032,4411$).

^1H NMR ([D5]pyridin) δ_{H} : 4,07 (16H, q, $J=7$ Hz, NCH_2); 3,36 (16H, s, NCH_2); 1,24 (24H, t, $J=7$ Hz, CH_3) ppm.

^{13}C NMR ([D5]pyridin) δ_{C} : 151,5; 144,7; 140,9; 43,9; 43,1; 11,9 ppm.

IR (ATR) ν_{max} : 660 m; 715m; 746 m; 787 m; 966 m; 1093 m; 1115 m; 1211 m; 1252 m; 1281 m; 1320 m; 1371 s; 1456 m; 1503 s; 1562 m; 1643 w; 2868 w; 2931 w cm^{-1} .

UV-VIS (DMF) λ_{max} (lg ϵ): 377 (5,03); 531 (4,58); 657 (5,03) nm.

5.1.3.2 Příprava zinečnatého komplexu azaftalocyaninu 8

K reakci bylo použito 0,1824 g azaftalocyaninu (5). Čistota produktu byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (dichlormethan/methanol/aceton 10:1:1)

Sumární vzorec: $\text{C}_{80}\text{H}_{54}\text{N}_{24}\text{Zn}$.

Molekulová hmotnost: 1418,84 g/mol.

Výtěžek: 0,031 g (16 % teoretického výtěžku).

Vzhled: tmavě fialová pevná látka.

HR MALDI TOF (m/z): 1416,4395 (vypočt. $[M]^+1416,4411$).

^1H NMR ([D5]pyridin) δ_{H} : 7,88-7,96 (16H, m); 7,68-7,77 (16H, m); 7,35-7,54 (8H, m); 4,00 (16H, s, NCH_2) ppm.

^{13}C NMR ([D5]pyridin) δ_{C} : 150,8; 144,8; 143,1; 141,8; 129,5 (broad); 129,2; 125,5; 47,9 ppm.

IR (ATR) ν_{max} : 670 m; 694 s; 755 m; 898 w; 988 w; 1037 m; 1125 m; 1249 m; 1298 m; 1363 s; 1433 s; 1474 s; 1492 s; 1528 w; 1598 w; 2927 w cm^{-1} .

UV-VIS (DMF) λ_{max} (lg ϵ): 385 (4,36); 537 (4,27); 603 (4,09); 662 (4,70) nm.

5.1.3.3 Příprava zinečnatého komplexu azaftalocyaninu 9

K reakci bylo použito 0,2637 g azaftalocyaninu (6). Po 2,5 hod varu byl přidán bezvodý pyridin (5 ml) a směs byla zahřívána do rozpuštění vzniklého produktu. Čistota byla sledována pomocí tenkovrstvé chromatografie (dichlormethan/methanol/aceton 40:1:1).

Sumární vzorec: $C_{88}H_{72}N_{24}Zn$.

Molekulová hmotnost: 1531,05 g/mol.

Výtěžek: 0,260 g (95 % teoretického výtěžku).

Vzhled: tmavě fialová pevná látka.

HR MALDITOF (m/z): 1528,5543 (vypočt. $[M]^+$ 1528,5663).

1H NMR ($[D_5]$ pyridine) δ_H : 7,11-7,52 (40H, m broad, překrývající se se signály rozpouštědla); 4,94 (16H, s, NCH_2); 3,46 (16H, s, NCH_2)ppm.

^{13}C NMR ($[D_5]$ pyridin) δ_C : 151,7; 144,8; 141,3; 138,2; 129,0; 128,8; 127,4; 51,3; 44,2 ppm.

IR (ATR) ν_{max} : 675 m; 700 m; 717 m; 745 m; 931 m; 1011 m; 1115 m; 1254 m; 1323 m; 1369 s; 1452 s; 1500 s; 1547 m; 2859 w; 3028 w cm^{-1} .

UV-VIS (DMF) $\lambda_{max}(\lg\epsilon)$: 379 (4,98); 530 (4,48); 657 (5,09)nm.

5.2 Měření vlastností

Pro měření fluorescence a absorpance jednotlivých bezkovových azaftalocyaninů a jejich zinečnatých komplexů byly připraveny jejich zásobní roztoky o koncentraci 50 $\mu\text{mol/l}$, které byly před vlastním měřením naředěny na koncentraci 10 $\mu\text{mol/l}$. Nejprve bylo naměřeno absorpční spektrum samotného rozpouštědla (DMF). U každé látky bylo naměřeno absorpční spektrum v rozmezí vlnových délek 300-900 nm a fluorescence, obě měření byla provedena třikrát.

Dále bylo naměřeno spektrum jednotlivých zinečnatých komplexů azaftalocyaninů v roztoku toluenu, roztoky byly zfiltrvány a postupně titrovány pyridinem. Po každém přidavku pyridinu bylo opět naměřeno absorpční spektrum.

6 VÝSLEDKY A DISKUSE

6.1 Absorpční spektra

Absorpční spektra připravených azaftalocyaninů (**4-9**) byla naměřena v různých rozpouštědlech. V DMF nebo pyridinu byly sledovány absorpční spektra charakteristická pro monomerní formu azaftalocyaninů, sestávající z B-pásu v oblasti 370-380 nm a zQ-pásu v oblasti 640-680 nm (viz. tabulka 1).

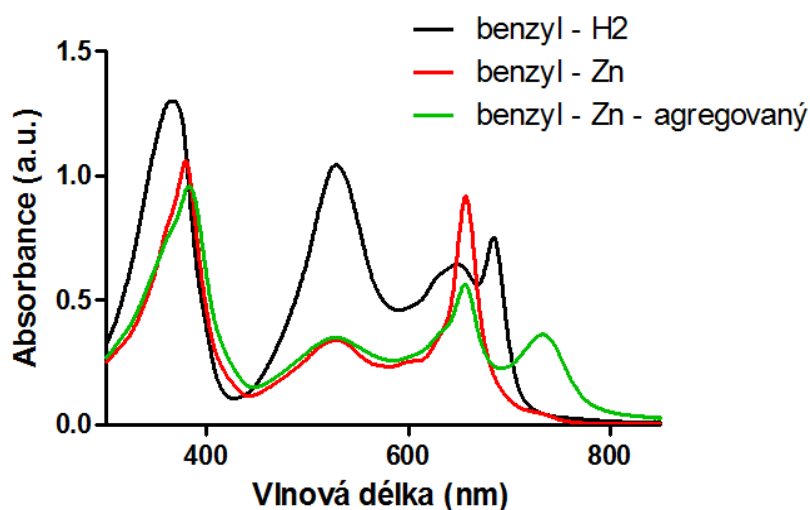
U bezkovových ftalocyaninů (**4-6**) byl Q-pás rozštěpený a to z důvodu snížené souměrnosti molekuly. V jejich spektru byl navíc kromě pásů typických pro všechny ftalocyaninové deriváty patrný výrazný pás v oblasti 530-540 nm. Tento pás vznikl v důsledku přechodu $n-\pi^*$ elektronů z volného páru dusíků tetrahydropyrazinového kruhu, který je konjugován s makrocyclickým systémem⁵⁰.

látka	R/M	$\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ B pás	$\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ pás $n-\pi^*$ přechodu	$\lambda_{\max}(\lg \epsilon)$ Q pás
4	ethyl/2H	361 (4,92)	530 (4,85)	686 (4,61); 642 (4,58)
5	fenyl/2H	373 (4,79)	539 (4,64)	686 (4,59)
6	benzyl/2H	364 (4,98)	529 (4,89)	685 (4,75); 645 (4,66)
7	ethyl/Zn	377 (5,03)	531 (4,58)	657 (5,03)
8	fenyl/Zn	385 (4,36)	537 (4,27)	662 (4,70)
9	benzyl/Zn	379 (4,98)	530 (4,48)	657 (5,09)

Tabulka 1: naměřené hodnoty absorpce a extikční koeficienty.

Při porovnání jednotlivých spekter bylo zjištěno, že absorpční spektra ethyl- a benzyl-substituovaných azaftalocyaninů (kovových i bezkovových) se překrývají a tvary jejich absorpčních spekter jsou téměř shodné. Zatímco všechny pásy ve spektru fenyl-substituovaných (**5** a **8**) derivátů vykazovaly bathochromní posun (posun k nižší vlnové délce) v porovnání s odpovídajícími ethylovými nebo benzylovými deriváty. Zajímavé je, že zatímco poloha Q-pásu

se prakticky nezměnila, polohy B-pásu a pásu $n-\pi^*$ přechodu byly výrazně posunuty u obou fenylových derivátů (viz. tabulka 1). Právě posledně zmiňovaný pás naznačuje podstatný vliv arylového nebo alkylového substituentu na elektronovou hustotu na páru dusíků v tetrahydropyrazinovém kruhu. Tato dvojice dusíků nejspíše funguje jako prostředník pro komunikaci mezi fenylovým substituentem a makrocyclickým systémem azaftalocyaninu.



Obrázek 13: Absorpční spektrum benzyl-substituovaných azaftalocyaninů – bezkovového, zinečnatého komplexu v monomerní formě a zinečnatého komplexu v agregované formě (měřeno v dimethylformamidu).

6.2 Agregace

Zajímavé agregační chování bylo pozorováno u benzylsubstituovaných azaftalocyaninů (**6** a **9**). Tyto látky byly za pomoci ultrazvuku rozpuštěny v toluenu a poskytly modré nebo fialové roztoky, zatímco ostatní azaftalocyaniny se v tomto rozpouštědle prakticky nerozpouštěly. Absorpční spektrum těchto látek bylo širší a navíc se objevilo nové výrazné maximum v oblasti 730-760 nm. Obě tyto skutečnosti nasvědčují přítomnosti J-dimerů⁵¹.

Titrace toluenového roztoku azaftalocyaninu **9** nezpůsobila žádné významné změny jeho spektra. Oba benzylsubstituované azaftalocyaniny se v toluenu zřejmě nerozpouštěly a vytvořily mikrosuspenzi. Filtrací přes jemný filtrační papír a znovu přes teflonový filtr s póry o velikosti 0,22 μm byla oddělena fialová nebo modrá pevná látka. Zbýlý, většinou bezbarvý, roztok se vyznačoval výrazně nižší absorpcí.

Dále byly toluenové roztoky azaftalocyaninů **6** a **9** studovány pomocí dynamického světelného rozptylu (dynamic light scattering - DLS). Při měření nefiltrovaných roztoků a roztoků filtrovaných přes filtrační papír byly detekovány částice o přibližné velikosti 200 nm s širokým rozsahem velikostí (index polydisperzity 0,3-0,7). V případě roztoků filtrovaných přes teflonový filtr s póry o velikosti 0,22 μm nebyly zjištěny žádné částice nebo jen ve velmi malém množství. Toto měření nebylo součástí mé práce.

Tvar absorpčního spektra obou roztoků o celkové koncentraci 10 μmol/l byl po filtraci přes teflonový filtr (0,22 μm) charakteristický pro monomerní formu. Celková absorbance těchto roztoků byla téměř nulová.

Všechna tato měření dokázala, že domnělé roztoky azaftalocyaninů **6** a **9** byly ve skutečnosti tvořeny mikrosuspencí a nový pás při 730-760 nm vznikl nejspíše díky přítomnosti vyšších agregátů tvořených velmi malými částicemi.

Agregační chování připravených sloučenin z důvodu špatné rozpustnosti v rozpouštědlech, která nepotlačují agregaci, nemohlo být zkoumáno.

6.3 Fluorescenční měření

U všech azaftalocyaninů byla sledována fluorescence v roztoku DMF. Podle předpokladu byly u všech látek zjištěny nulové hodnoty v důsledku deaktivace excitovaného stavu molekuly pomocí intramolekulárního přenosu náboje mezi periferním dusíkem (donorem elektronů) a makrocyclickým systémem (akceptorem elektronů).

6.4 Produkce singletového kyslíku

Dále byla u těchto látek naměřena produkce singletového kyslíku. Agregované formy nebo alkylamino deriváty azaftalocyaninů poskytují obecně nízké hodnoty výtěžku singletového kyslíku. Zajímavé je až dvojnásobné zvýšení hodnot u fenylsubstituovaných produktů, kde je aromatický substituent navázaný na makrocycklus přímo přes dusík v tetrahydropyrazinovém kruhu. Tento aromatický substituent snižuje elektronovou hustotu na dusíku a zároveň elektronovou hustotu na makrocycclu, čímž dochází k poklesu jeho schopnosti podléhat intramolekulárnímu přenosu náboje. Toto měření však nebylo součástí mé práce.

látka	R/M	Φ_{Δ}
4	ethyl/2H	0,0004
5	fenyl/2H	0,0008
6	benzyl/2H	0,0004
7	ethyl/Zn	0,004
8	fenyl/Zn	0,013
9	benzyl/Zn	0,005

Tabulka 2: naměřené hodnoty produkce singletového kyslíku Φ_{Δ} .

7 ZÁVĚR

Byla připravena série tří různě substituovaných bezkovových a zinečnatých azaftalocyaninů. Z důvodu jejich nízké rozpustnosti v rozpouštědlech nepotlačujících agregaci však nebylo možné sledovat vliv jednotlivých substituentů na jejich agregační chování.

Výsledky této práce jsou součástí již publikovaného článku:

KOPECKY, K.; NOVAKOVA, V.; MILETIN, M.; PLISTILOVA, L.; BERKA, P.; ZIMCIK, P. Synthesis and Properties of Azaphthalocyanines with 1,2,3,4-Tetrahydropyrazino[2,3-*b*]pyrazine Moieties. *Macroheterocycles* **2011**, 4(3), 171-176.

8 LITERATURA

¹MØRKVED, E.H.; ANDREASSEN, T.; FRÖHLICH, R.; MO, F.; BRUHEIM, P. Unsymmetrical zinc azaphthalocyanines, peripherally substituted with thiophen-2-yl and 2-functionalized phenoxy groups. *Polyhedron* **2010**, 29, 3229-323.

²ZIMCIK, P.; MILETIN, M.; RADILOVA, H.; NOVAKOVA, V. et al. Synthesis, Properties and *In Vitro* Photodynamic Activity of Water-soluble Azaphthalocyanines and Azanaphthalocyanines. *Photochem. Photobiol.* **2010**, 86, 168-175.

³ZIMCIK, P.; MILETIN, M.; KOPECKY, K. et al. Influence of Aggregation on Interaction of Lipophilic, Water-Insoluble Azaphthalocyanines with DOPC Vesicles. *Photochem. Photobiol.* **2007**, 83, 1497-1504.

⁴ZIMCIK, P.; MILETIN, M.; PONEC, J.; KOSTKA, M.; FIEDLER, Z. Synthesis and studies on photodynamic activity of new water-soluble azaphthalocyanines. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2003**, 155, 127-131.

⁵KOSTKA, M.; ZIMCIK, P.; MILETIN, M. et al. Comparison of aggregation properties and photodynamic activity of phthalocyanines and azaphthalocyanines. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2006**, 178, 16-25.

⁶NOVAKOVA, V.; ZIMCIK, P.; KOPECKY, K. et al. Self-Assembled Azaphthalocyanine Dimers with Higher Fluorescence and Singlet Oxygen Quantum Yields than the Corresponding Monomers. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3260-3263.

⁷KOBAK, R. Z. U.; GÜL, A. Synthesis and solution studies on azaphthalocyanines with quaternary aminoethyl substituents. *Color. Technol.* **2009**, 125, 22-28.

⁸ZIMCIK, P.; MILETIN, M.; MUSIL, Z. et al. Cationic azaphthalocyanines bearing aliphatic tertiary amino substituents-Synthesis, singlet oxygen production and spectroscopic studies. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2006**, 183, 59-69.

⁹LEZNOFF, C. C.; LEVER, A. B. P. (Edit.) Phthalocyanines: Properties and Applications. vols. 1-4, Wiley-VCH, Weinheim **1989-1996**.

-
- ¹⁰DURMUŞ, M. et al. Peripherally alpha(α)-substituted novel phthalocyanines. *Dyes Pigment.* **2008**, *77*, 570-577.
- ¹¹ESENPINAR, A. A.; ÖZKAYA, A. R.; BULUT, M. Synthesis and characterization of novel alpha- or beta-tetra[6,7-dihexyloxy-3-(4-oxyphenyl)coumarin]-substituted metal-free and metallo phthalocyanines. *Polyhedron* **2009**, *28*, 3129-3137.
- ¹²*Handbook of Porphyrin Science* (Kadish K. M., Smith K. M., Guillard R. Eds.). Singapore: World Scientific Publishing, **2010**, Vol. 3, 3. ISBN 13 978-981-4280-16-7 (Set).
- ¹³DINCER, H. A.; KOCA, A.; GÜL, A.; KOÇAK, M. B. Novel phthalocyanines bearing both quaternizable and bulky substituents. *Dyes Pigment* **2008**, *76*, 825.
- ¹⁴*Handbook of Porphyrin Science* (Kadish K. M., Smith K. M., Guillard R. Edit.). Singapore: World Scientific Publishing, **2010**, Vol. 3, 3. ISBN 13978-981-4280-16-7 (Set).
- ¹⁵SIMON, J.; SIRLIN, C. Mesomorphic molecular materials for electronics, optoelectronics, iono-electronics - octaalkyl-phthalocyanine derivatives. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1625.
- ¹⁶ZHANG, T. L.; YAN, J. M.; LIU, Y. Q. et al. Electron structures and non-linear optical properties of tertbutyl-nitro-phthalocyanines. *Chin. Sci. Bull.* **1999**, *44*, 694-698.
- ¹⁷COOK, M. J.; DUNN, A. J. et al. Fabrication of ordered langmuir-blodgett multilayers of octa-n-alkoxy phthalocyanines. *Thin Solid films* **1988**, *159*, 395.
- ¹⁸LEFEVRE, D.; PORTEU, F. et al. Chemical-reactivity in organized medium - building up a 2-dimensional polymer. *Langmuir* **1993**, *9*, 150.
- ¹⁹KOBAK, R. Z. U.; ÖZTÜRK, E. S.; KOCA, A.; GÜL, A. The synthesis and cyclotetramerization reactions of aryloxy-, arylalkyloxy-substituted pyrazine-2,3-dicarbonitriles and spectroelectrochemical properties of octakis(hexyloxy)-pyrazinoporphyrazine. *Dyes Pigment.* **2010**, *86*, 115-122.
- ²⁰LI, H.; JENSEN, T. J. et al. Syntheses and Properties of a Series of Cationic Water-Soluble Phthalocyanines. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 502-511.

-
- ²¹PHILLIPS, D. Toward targeted photodynamic therapy. *Pure Appl. Chem.***2011**, Vol. 83, No. 4, 733-748.
- ²²GRUEN, L. C. Aggregation of copper phthalocyanine dyes. *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 1661.
- ²³CAMP, P. J.; JONES, A. C. et al. Aggregation of Copper(II) Tetrasulfonated Phthalocyanine in Aqueous Salt Solutions. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 10725-10732.
- ²⁴ENGELKAMP, H.; NOLTE, R. J. M. Molecular materials based on crown ether functionalized phthalocyanines. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2000**, 4, 454-459.
- ²⁵KOBAYASHI, L. Cation or solvent-induced supermolecular phthalocyanine formation: crown ether substituted phthalocyanines. *J. Am. Chem. Soc.***1987**, 109, 7433-7441.
- ²⁶FURUKI, M.; WADA, O.; PU, L. S. et al. Fabrication and femtosecond optical response of Lungmuir-Blodgett film with two-dimensional J-aggregates. *J. Phys. Chem. B***1999**, 103, 7607-7612.
- ²⁷LAPKIN, L. A.; SAKHAROV, S. G. et al. Cation-Induced Aggregation of Sandwich Lutetium(III) and Yb(III) Complexes with Tetra(15-crown-5)-Substituted Phthalocyanine as Probed by ¹H NMR. *Russ. J. Inorg. Chem.***2007**, Vol. 52, No. 4, 543-550.
- ²⁸*The Porphyrin Handbook* (Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. Edit.). San Diego: Academic Press, **2003**, Vol. 17.
- ²⁹KOPECKY, K.; ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V. et al. The synthesis and characterization of metal-free, unsymmetrical azaphthalocyanines with hydroxy groups and their complex formation with pyridine. *Dyes Pigment.***2008**, 78, 231-238.
- ³⁰BERGAMI, C.; DONZELLO, M. P.; ERCOLANI, C. et al. Tetra-2,3-pyrazinoporphyrazines with externally appended pyridine rings. 3. A new highly electron-deficient octacationic macrocycle: Tetrakis-2,3-[5,6-di{2-(N-methyl)pyridiniumyl}pyrazino]porphyrazine, [(2-Mepy)(8)tpyzpzh(2)](8+). *Inorg. Chem.***2005**, 44, 9852.5.

-
- ³¹KOBAK, R. Z. U.; GÜL, A. Synthesis and solution studies on azaphthalocyanines with quaternary aminoethyl substituents. *Color. Technol.* **2009**, *125*, 22-28.
- ³²ÇAMUR, M.; ÖZKAYA, A. R.; BULUT, M. Synthesis, characterization and spectroscopic properties of new fluorescent 7,8-dihexyloxy-3-(4-oxyphenyl)coumarin substituted phthalocyanines. *J. Porphyr. Phthalocyanines*. **2009**, *13*, 691-701.
- ³³SHANKAR, R.; JHA, N. K. et al. Synthesis of soluble phthalocyanines and study of their aggregation behavior in solution. *Chem. Sect. A: Inorg. Bio. Inorg. Phys. Theor. Anal. Chem.* **1993**, *32*, 1029-1033.
- ³⁴SAKAMOTO, K.; KATO, T. et al. Synthesis of novel cationic amphiphilic phthalocyanine derivatives for next generation photosensitizer using photodynamic therapy of cancer. *Dyes Pigment*. **2005**, *64*, 63-71.
- ³⁵DHAMI, S.; COSA, J. J. et al. Photophysical Characterization of Sulfonated Aluminum Phthalocyanines in a Cationic Reversed Micellar System. *Langmuir* **1996**, *12*, 293-300.
- ³⁶MAKAROV, D. A.; KUZNETSOVA, N. A.; YUZHAKOVA, O. A. Effects of the Degree of Substitution on the Physicochemical Properties and Photodynamic Activity of Zinc and Aluminum Phthalocyanines Polycations. *Russ. J. Phys. Chem. A* **2009**, *Vol. 83, No. 6*, 1044-1050.
- ³⁷BAYAR, S.; DİNÇER, H. A.; GONCA, E. The synthesis of some phthalocyanines derived from bulky substituted phthalocyanines. *Dyes Pigment*. **2009**, *80*, 156-162.
- ³⁸CONG, F.-D.; GAO, G.; LI, J.-X. et al. Synthesis and aggregation study of optically active tetra- β -[(S)-2-octanyloxy]-substituted copper and nickel phthalocyanines. *J. Chem. Sci.* **2010**, *Vol. 122, No. 6*, 813-818.
- ³⁹DURO, J. A.; TORRE, G. DE LA; TORRES, T. Synthesis and Different Aggregation Properties in Solution of Alkyl- and Dialkyl Amide Surrounded Phthalocyanines. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *Vol. 36, No. 44*, 8079-8082.

-
- ⁴⁰ADACHI, K.; WATARAI, H. Interfacial aggregation of thioether-substituted phthalocyaninatomagnesium (II)-palladium(II) complexes in the toluene/water systém. *J. Mater. Chem.***2005**, *15*, 4701-4710.
- ⁴¹LIHONG, N.; CHENG, Z.; ZIHUI, CH. et al. Novel azobenzene-phthalocyanine dyads-design of photo-modulated J-Aggregation. *Chin. Sci. Bul.***2009**, *Vol. 54*, *No. 7*, 1169-1175.
- ⁴²CHEN, Z.; LI, XI-YOU; NGAI, TO et al. Monomerization of Cationic Phthalocyanine in AOT Reversed Micelles. *Langmuir* **2001**, *17*, 7957-7959.
- ⁴³*Organická chemie*; McMurry, J. (Svoboda, J. Edit.). Vysoké učení technické v Brně: VUTIUM, **2007**, 1065-1066. ISBN 978-80-214-3291-8.
- ⁴⁴*Handbook of Porphyrin Science* (Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Guillard, R. Edit.). Singapore: World Scientific Publishing, **2010**, *Vol. 3*, 5. ISBN 13 978-981-4280-16-7 (Set).
- ⁴⁵HAMURYUDAN, E. Synthesis and solution properties of phthalocyanines substituted with four crown ethers. *Dyes Pigment.***2006**, *68*, 151-157.
- ⁴⁶*Handbook of Porphyrin Science* (Kadish K. M., Smith K. M., Guillard R. Edit.). Singapore: World Scientific Publishing, **2010**, *Vol. 3*, 4. ISBN 13 978-981-4280-16-7 (Set).
- ⁴⁷YILMAZ, I.; ARSLAN, S.; GUNEY, S.; BECERIK, I. Synthesis, electro-spectroelectrochemical characterization and electrocatalytic behavior towards dioxygen reduction of a new water-soluble cobalt phthalocyanine containing naphthoxy-4-sulfonic acid sodium salt. *Electrochim. Acta***2007**, *52*, 6611-6621.
- ⁴⁸BURAT, A. K.; BAYIR, Z. A.; KOCA, A. Synthesis and Electrochemical and In Situ Spectroelectrochemical Characterization of Chloroindium(III) and Chloromanganese(III) Phthalocyanines Bearing 4-((4'-Trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy Substituents. *Electroanalysis* **2012**, *24*, *No. 2*, 338-348.
- ⁴⁹RIED, W.; TSIOTIS, G. Neue kondensierte Stickstoff-reiche Heterocyclen aus 5,6-Dichlorpyrazin-2,3-dicarbonitril. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1197-1199.

⁵⁰NOVAKOVA, V.; ZIMCIK, P.; MILETIN, M. et al. Ultrafast intramolecular charge transfer in tetrapyrazinoporphyrazines controls the quantum yields of fluorescence and singlet oxygen. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 2555-2563.

⁵¹KAMEYAMA, K.; MORISUE, M.; SATAKE, A.; KOBUE, Y. Highly fluorescent self-coordinated phthalocyanine dimers. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4763-4766.