

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



**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Syntéza ftalocyaninů substituovaných objemnými substituenty.



Hradec Králové, 2012

Ivana Zajícová

Děkuji Doc. PharmDr. Petru Zimčíkovi Ph.D a PharmDr. Veronice Novákové Ph.D. za ochotu a cenné rady při vzniku této rigorózní práce.

„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

Ivana Zajícová

# ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÉ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ CHEMIE A KONTROLY LÉČIV

Kandidát: Mgr. Ivana Zajícová

Konzultant: Doc. PharmDr. Petr Zimčík Ph.D

## SYNTÉZA FTALOCYANINŮ SUBSTITUOVANÝCH OBJEMNÝMI SUBSTITUENTY

Cílem mé rigorózní práce byla syntéza symetrických ftalocyaninů a naftalocyaninů obsahujících ve své molekule objemný substituent (*tert*-butylsulfanylovou a později také pentan-3-ylsulfanylovou skupinu).

Nejprve byly připraveny prekurzory 6,7-bis(*tert*-butylsulfanyl)naftalen-2,3-dikarbonitril a dva 3,6-disubstituované ftalonitrily. Syntéza 3,4,12,13,21,22,30,31-oktakis(*tert*-butylsulfanyl)-naftalocyaninato zinečnatého komplexu probíhala bez obtíží za použití diazabicykloundecenu a octanu zinečnatého v butanolu. Problematická byla cyklotetramerizační reakce za vzniku 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis(*tert*-butylsulfanyl)ftalocyaninato zinečnatého komplexu, u kterého se nepodařilo najít vhodnou metodu syntézy. Proto jsem zkusila připravit analog této látky, obsahující místo *tert*-butylsulfanylové skupiny flexibilnější pentan-3-ylsulfanylovou skupinu. Tentokrát byl jako cyklotetramerizační prostředek použit butanolát hořečnatý. Hořečnatý komplex byl pak převeden na zinečnatý komplex odstraněním hořčíku a následnou chelatací zinečnatých kationtů

# ABSTRACT

CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE

FACULTY OF PHARMACY IN HRADEC KRÁLOVÉ

DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND DRUG  
CONTROL

Candidate: Mgr. Ivana Zajícová

Consultant: Doc. PharmDr. Petr Zimčík Ph.D

## SYNTHESIS OF SUBSTITUTED PHTHALOCYANINES WITH BULKY SUBSTITUENTS

Synthesis of symmetric phthalocyanines and naphthalocyanines containing bulky substituent (*tert*-butylsulfanyl and later pentan-3-ylsulfanyl group) in their structure was aim of my master thesis.

The precursors, 6,7-bis(*tert*-butylsulfanyl)naphthalene-2,3-dicarbonitrile and two 3,6-disubstituted phthalonitriles were prepared as starting materials. Synthesis of 3,4,12,13,21,22,30,31-octakis(*tert*-butylsulfanyl)naphthalocyaninato zinc(II) complex proceeded without any problems using diazabicycloundecene and zinc acetate in butanol. However, cyclotetramerization of precursor to octakis-1,4,8,11,15,18,22,25-(*tert*-butylsulfanyl)phthalocyaninato zinc(II) complex was problematic. I could not find a suitable method of synthesis. As an alternative to this compound I tried to prepare analogue containing flexible pentane-3-ylsulfanyl instead of *tert*-butylsulfanyl group. In this case, a magnesium butoxide was used as initiator of cyclotetramerization. Magnesium complex was transformed to the zinc complex by removal of central magnesium from the molecule and subsequent complexation of zinc cations.

# OBSAH

ABSTRAKT .....	4
ABSTRACT.....	5
OBSAH.....	6
1 SEZNAM ZKRATEK .....	8
2 CÍL PRÁCE.....	10
3 TEORETICKÁ ČÁST .....	11
3.1 PRINCIP FOTODYNAMICKÉ TERAPIE .....	11
3.2 FOTOSENSITIZÉRY .....	13
3.3 NOVÉ FOTOSENSITIZÉRY VE FÁZI ZKOUŠENÍ.....	16
3.4 NOVÉ STUDIE S FOTOSENSITIZÉRY JIŽ ZAVEDENÝMI DO KLINICKÉ PRAXE.....	22
4 METODICKÁ ČÁST .....	24
4.1 FTALOCYANINY SUBSTITUOVANÉ NEPERIFERNĚ PŘES ATOM SÍRY 26	
4.2 FTALOCYANINY SUBSTITUOVANÉ NEPRIFERNĚ PŘES ATOM KYSLÍKU .....	29
4.3 FTALOCYANINY SUBSTITUOVANÉ NEPERIFERNĚ PŘES ATOM UHLÍKU .....	34
4.4 PLANARITA FTALOCYANINŮ.....	35
5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	37
5.1 SCHÉMATA PROVÁDĚNÝCH REAKCÍ.....	38
5.2 PŘÍPRAVA 6,7-BIS( <i>TERC</i> -BUTYLSULFANYL)NAFTALEN-2,3-DIKARBONITRILU (1).....	45
5.3 PŘÍPRAVA 2,3-DIKYANOFENYL-1,4-BIS(4-METHYLBENZENSULFONÁTU) (2).....	46
5.4 PŘÍPRAVA 3,6-BIS( <i>TERC</i> -BUTYLSULFANYL)FTALONITRILU (3).....	47
5.5 PŘÍPRAVA 3,6-BIS(PENTAN-3-YLSULFANYL) FTALONITRILU (4)....	48
5.6 PŘÍPRAVA 3,4,12,13,21,22,30,31-OKTAKIS( <i>TERC</i> -BUTYLSULFANYL)-NAFTALOCYANINATO ZINEČNATÉHO KOMPLEXU (5) .....	50
5.7 PŘÍPRAVA 1,4,8,11,15,18,22,25-OKTAKIS( <i>TERC</i> -BUTYLSULFANYL)FTALOCYANINATO ZINEČNATÉHO KOMPLEXU (6) ..	51

5.7.1	Cyklotetramerizační reakce v prostředí butanolátu hořečnatého.....	51
5.7.2	Cyklotetramerizační reakce v prostředí butanolátu lithného .....	52
5.7.3	Cyklotetramerizační reakce s octanem zinečnatým a DBU.....	52
5.7.4	Cyklotetramerizační reakce v prostředí hexanolátu hořečnatého .....	53
5.7.5	Cyklotetramerizační reakce s octanem zinečnatým, DBU a hranolem.....	53
5.7.6	Cyklotetramerizační reakce s chloridem bis(chinolináto)zinečnatým.....	53
5.7.7	Cyklotetramerizační reakce v prostředí bezvodého octanu zinečnatého a bezvodého DMF .....	54
5.8	PŘÍPRAVA 1,4,8,11,15,18,22,25-OKTAKIS(PENTAN-3-YLSULFANYL)FTALOCYANINATO ZINEČNATÉHO KOMPLEXU (7) .....	54
5.8.1	Cyklotetramerizační reakce v prostředí butanolátu hořečnatého.....	54
5.8.2	Cyklotetramerizační reakce s octanem zinečnatým a DBU.....	56
6	DISKUZE .....	57
7	ZÁVĚR.....	61
8	LITERATURA .....	62

# 1 SEZNAM ZKRATEK

ALA	kyselina 5-aminolevulová
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbamát
CP94	1,2-diethyl-3-hydroxypyridin-4-on hydrochlorid
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DMAE	2-(dimethylamino)ethanol
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
Fmoc	(9 <i>H</i> -fluoren-9-yl)methylkarbamát
HPD	hematoporfyrinový derivát
HPPH	2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinylpyropheophorbide a
NSL-pryskyřice	Fmoc-Gly-Gly-Pro-Lys(boc)-Lys(Boc)-Arg(Pbf)-Lys(Boc)-Val-resin
$^1\text{O}_2$	singletový kyslík
Pbf	2,2,4,6,7-pentamethyl-5-sulfonyl-2,3-dihydrobenzofuran
PDT	fotodynamická terapie
PhA	pheophorbide a
PPIX	protoporfyrin IX
PS	fotosenzitizer
<i>p</i> -tosCl	<i>p</i> -toluensulfonylchlorid
ROS	radikálové formy kyslíku



SnEt <sub>2</sub>	ethyletiopurpurin cíničitý
Tf	trifluormethansulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
ZnPc	ftalocyaninato zinečnatý komplex
$\Phi_F$	kvantový výtěžek fluorescence
$\Phi_\Delta$	kvantový výtěžek singletového kyslíku

## 2 CÍL PRÁCE

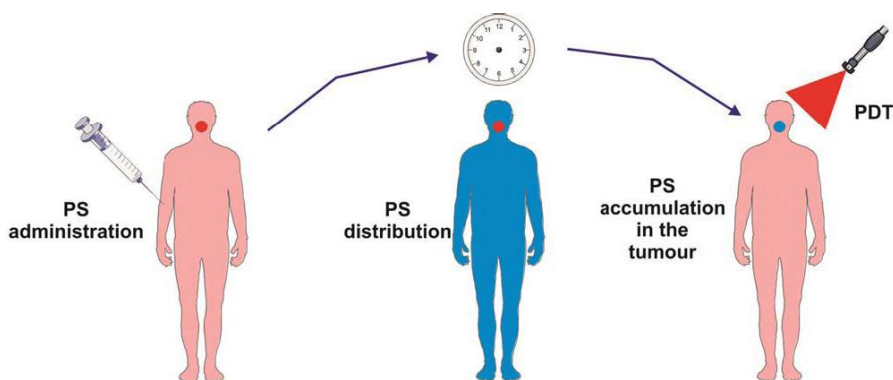
Cílem mé rigorózní práce byla syntéza symetrických ftalocyaninů a naftalocyaninů obsahujících ve své molekule objemný substituent. Některé z těchto látek by mohly nalézt využití jako fotosensitizéry ve fotodynamické terapii nádorů. Mým úkolem bylo připravit ftalocyaniny a naftalocyaniny nesoucí ve své molekule *terc*-butylsulfanylovou skupinu, a později pentan-3-ylsulfanylovou skupinu. Tyto látky dále vyčistit a charakterizovat. Později bude zkoumán vliv těchto objemných substituentů a celého makrocyclického jádra na fotofyzikální a fotochemické vlastnosti, tedy na kvantové výtěžky fluorescence a singletového kyslíku.

### 3 TEORETICKÁ ČÁST

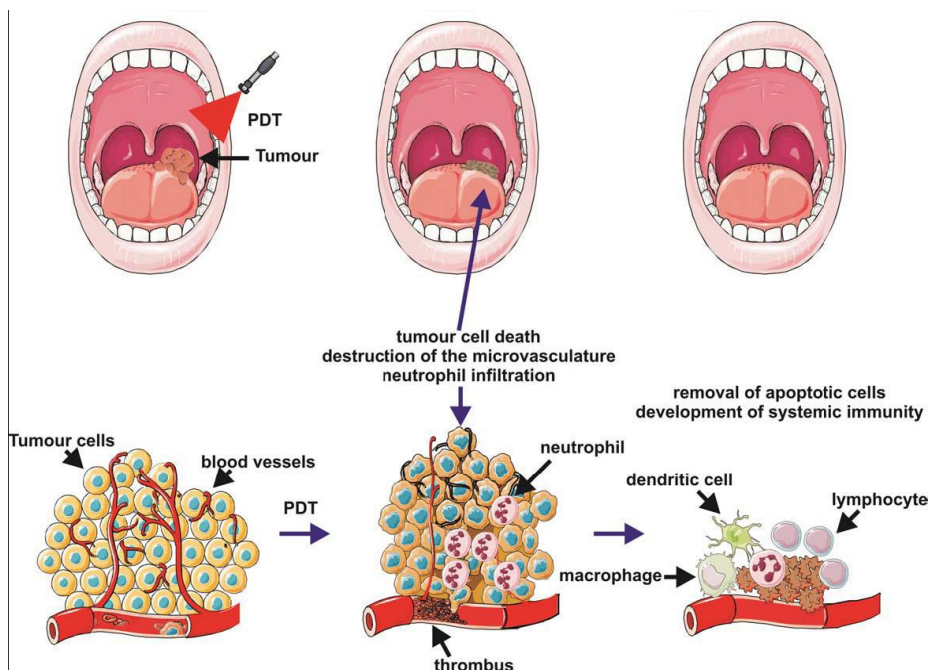
Fotodynamická terapie (PDT) je kromě chirurgie, chemoterapie, radioterapie a imunoterapie jednou z metod léčby nádorů. Využití nachází i v jiných indikacích (lupénka, senilní makulární degenerace), ale i v jiných oborech (odstranění jizev a vrásek). Na rozdíl od jiných metod léčby nádorů nemá PDT imunosupresivní účinek a léčba může být opakovaná bez žádných škodlivých následků<sup>1</sup>.

#### 3.1 PRINCIP FOTODYNAMICKÉ TERAPIE

Princip fotodynamické terapie je znázorněn na obr. 1. Po podání fotosensitizeru (PS) (systémově nebo topicky) a jeho distribuci do nádorové tkáně se nádorová tkáň ozáří<sup>2</sup> světlem o vlnové délce, ve které PS vykazuje absorpční maximum<sup>3</sup>. Po ozáření dochází k excitaci molekuly PS a následným fotoreakcím, při kterých v přítomnosti tkáňového kyslíku dochází k tvorbě reaktivních kyslíkových forem, především k tvorbě singletového kyslíku a následné destrukci nádorové tkáně<sup>2</sup> (obr. 2). Pro vyvolání fotodynamického účinku jsou tedy nezbytné tři složky: fotosensitizer, kyslík a světelný zdroj<sup>4</sup>.

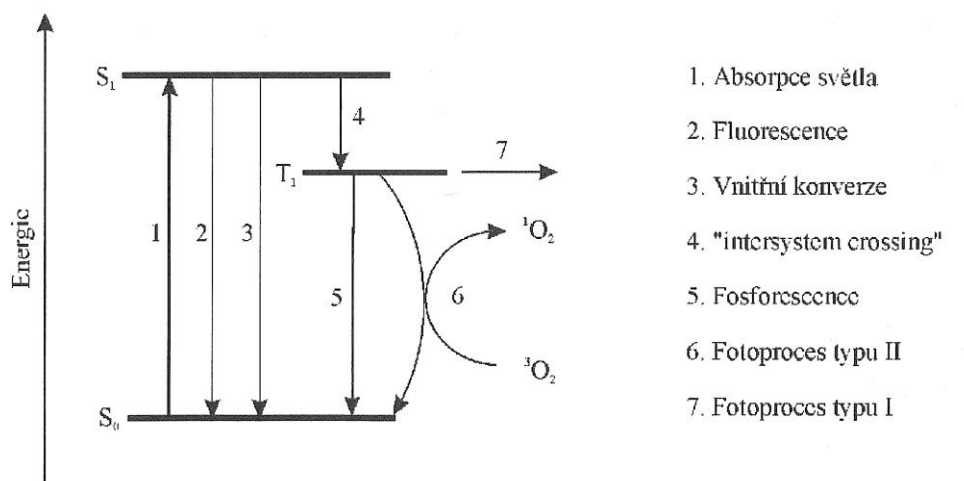


Obr. 1. Princip fotodynamické terapie. Převzato z lit.<sup>2</sup>.



Obr. 2. Destrukce nádorové tkáně. Převzato z lit.<sup>2</sup>.

Jak je znázorněno na Jablonského diagramu (obr. 3), po absorpci světla fotosensitizerem může mimo jiné docházet k fotoprocesu typu I nebo fotoprocesu typu II. I když obě fotoreakce probíhají současně<sup>4</sup>, v PDT je upřednostňována reakce typu II<sup>5</sup>, při které dochází k tvorbě reaktivního singletového kyslíku ( $^1O_2$ ).



Obr. 3. Jablonského diagram. Převzato z lit.<sup>4</sup>.

Podrobněji jsem se o principu fotodynamické terapie zabývala ve své diplomové práci<sup>6</sup>.

### 3.2 FOTOSENSITIZÉRY

Fotosensitizer je látka, která obsahuje ve své molekule chromofory, což má za následek absorpci fotonů ve viditelné i UV oblasti spektra. Absorbovaná energie je dále přenášena na kyslík a jiné substráty<sup>7</sup>.

Prvním fotosensitizerem v klinické praxi byl hematoporfyrinový derivát porfimer, který se uvádí na trh pod obchodním názvem Photofrin<sup>®</sup>. Tvoří první generaci fotosensitizerů, která se vyznačuje mnohými nevýhodnými vlastnostmi (např. prodloužená fotosensitivita, silný zánět a nekróza)<sup>1</sup>. Uvedení tohoto léku na trh podnítil snahu o nalezení dalších PS s lepšími vlastnostmi<sup>8</sup>.

Ideální vlastnosti fotosensitizeru:

Netoxický

Žádné mutagenní a kancerogenní vlastnosti

Selektivita působení

Krátkodobá nebo žádná fotosenzitivita

Bezbolestná léčba

Dostupný a cenově přijatelný

Bezpečný

Chemicky čistý

Neměl by bránit použití jiných metod terapie

Aktivace vhodnou vlnovou délkou

Vhodné biochemické vlastnosti<sup>5</sup>

Během několika let bylo připraveno mnoho PS, které byly podrobeny preklinickým a klinickým testům, ale jen velice málo z nich se projevilo vhodnými vlastnostmi pro klinické použití<sup>3</sup>.

Obecné neúspěchy při nalézání vhodného PS:

Minimální rozdělení mezi nádorovou a zdravou tkání.

Malá penetrace světla do nádorové tkáně.

Nedostatek tkáňového kyslíku v nádorech<sup>1</sup>.

Přehled fotosensitizerů je uveden v tabulce 1. Podrobněji jsem se těmito látkami zabývala ve své diplomové práci<sup>6</sup>.

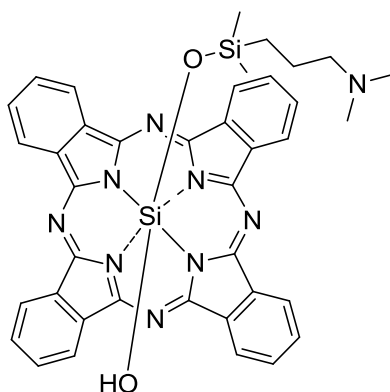
<b>FOTOSENSITIZÉR</b>	<b>STRUKTURA</b>	<b>VLNOVÁ DÉLKA (nm)</b>	<b>SCHVÁLENO</b>	<b>NÁDOR</b>
porfimer	Porfyrin	630	Celosvětově	plic, jícnu, močového měchýře, mozku a vaječníků
ALA	Porfyrinový prekurzor	635	Celosvětově	kůže, močového měchýře, mozku a jícnu
Estery ALA	Porfyrinový prekurzor	635	Evropa	kůže a močového měchýře
Temoporfin	Chlorin	652	Evropa	hlavy a krku, kůže, plic
Verteoporfin	Chlorin	690	Celosvětově	oční, kožní, slinivky
HPPH	Chlorin	665		hlavy a krku, jícnu a plic
SnEt2	Chlorin	660		kůže a prsu
Talaporfin	Chlorin	660		jater, tl. střeva a mozku
Fotolon	Chlorin	660		mozku a nosohltanu
Pc 4	Ftalocyanin	675		Kožní T- lymfom
Padoporfin	Bakteriochlorin	762		prostaty
Motefaxin lutecitý	Texafyrin	732		prsu

Tab. 1. Přehled fotosensitizerů.

### 3.3 NOVÉ FOTOSENSITIZÉRY VE FÁZI ZKOUŠENÍ

Ve své rigorózní práci se dále budu více zabývat fotosensitizéry, které se nacházejí ve fázi zkoušení.

**Pc 4**



Jedná se o hydrofobní ftalocyanin<sup>9</sup> druhé generace nesoucí v centru své molekuly křemičitý kationt. Vzhledem k jeho rychlé clearance z cévního systému, silnému protinádorovému účinku a specifitě pro gliom proběhla u Pc 4 zkoušení u maligního gliomu na 27 krysách v dávce 0,5 mg/kg po podání do mozku a ocasové žíly. Po 24 hodinách se nádorová tkáň ozářila světlem o vlnové délce 672 nm. Po dalších 24 hodinách se provedlo histologické vyšetření, a zjistilo se, že dochází převážně k destrukci nádorových buněk apoptózou. Při vyšších světelných dávkách dochází ale také k nekróze. Dále se zjistilo, že koncentrace v nádorové tkáni byla 3,8× vyšší, než ve tkáni zdravé<sup>10</sup>.

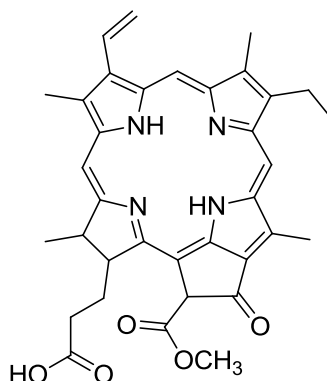
Později v první fázi klinického zkoušení se Pc 4 byl podáván pacientům s T-lymfomem. Zkoušelo se jak intravenózní, tak topické podání této látky. Po systémovém podání se za 24 hodin nádorová tkáň ozářila světlem o vlnové délce 675 nm, při které vykazuje Pc 4 absorpční maximum. I když byl dobře snášen (i se vzrůstajícími dávkami), začalo se více upřednostňovat jeho topické podání, kterým se zabrání jeho rozšířené distribuci v organismu<sup>1</sup>.



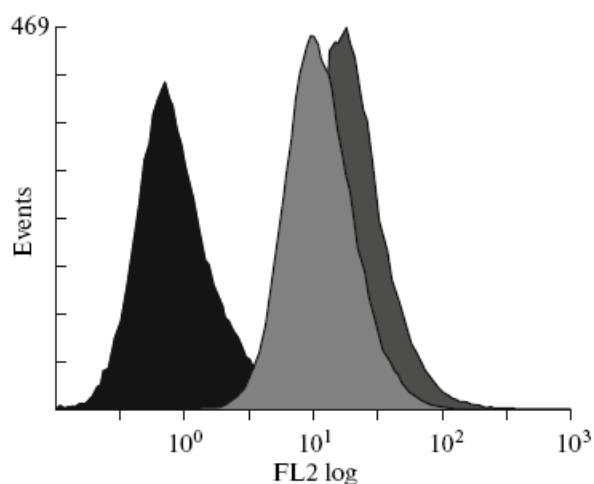
Další klinické zkoušení proběhlo u 43 pacientů s kožními neoplazmaty (např. aktinická keratóza, karcinom bazálních buněk nebo mycosis fungoides). Pc 4 byl tolerován bez značné lokální toxicity a zvýšené fotosenzitivity. Na rozdíl od ALA, která se také používá ve stejných kožních indikacích, působí v hlubších tkáních a nejedná se o proléčivo, proto má kratší inkubační dobu. Po jeho lokálním podání se u některých pacientů vyskytlo zčervenání, pálení, bolest, otok a ulcerace, přičemž pálení přestalo s ukončením ozařování. Po lokální aplikaci Pc 4 se nevyskytla žádná systémová absorpce<sup>11</sup>.

Kvantový výtěžek singletového kyslíku Pc 4 je 0,4<sup>12</sup>.

### PHEOPHORBIDE A



Pheophorbide A (PhA) je fotosensitizer řadící se do rodiny chlorinových derivátů<sup>13</sup>. Poprvé byl extrahován rostlin *Scutellaria barbata* a *Silkworm excreta*<sup>14</sup>, které v Čínské medicíně již dlouhá léta používají k léčbě např. nádorů plic, trávicího systému nebo nádoru prsu<sup>13</sup>. Jelikož je PhA cytotoxický pro mnoho nádorových buněk (melanom, leukemie, rakovina tlustého střeva,...), byly provedeny studie, ve kterých se sledovala cytotoxicita na nádorové buňky prostaty a prsu. Při studiích na nádorových buňkách prostaty byla produkce ROS kontrolována pomocí dihydrorhodaminu-123, který je v přítomnosti ROS oxidován na fluoreskující rhodamin-123. ROS se začaly tvořit ihned po ozáření (světlem o vlnové délce 630 nm) nádorových buněk (obr. 4)<sup>14</sup>.

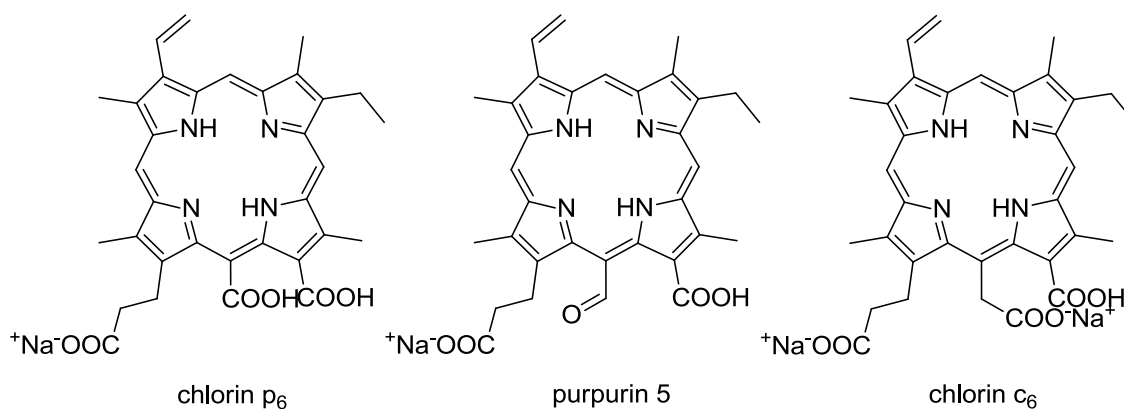


Obr. 4. Koncentrace ROS produkovaných po ozáření nádorových buněk s pheophorbidem A sledovaná průtokovou cytometrií. Levý pík znázorňuje kontrolní vzorek, pravé píky znázorňují koncentraci ROS po 30 a 45 minutách po PDT. FL2 = intenzita fluorescence. Převzato z lit.<sup>14</sup>.

Z této studie vyplývá, že PhA je potenciální látka pro léčbu rakoviny prostaty, která by mohla být využita jako alternativa léčby hormonální terapií či radioterapií<sup>14</sup>.

PhA byl také testován *in vitro* a *in vivo* na lidských buňkách nádoru prsu. Při této studii se zjistilo, že PhA se hromadí především v mitochondriích a jeho hlavním destrukčním mechanismem je apoptóza. Při studiích *in vivo* se PhA podal 6 hodin před ozářením. Po devíti dnech se na xenograftovém modelu myši pozorovalo nepatrné zvyšování počtu nádorových buněk. Pro ozařování se použilo světlo o vlnové délce, při kterém má PhA maximální absorpci, tedy 683 nm<sup>13</sup>.

## RADACHLORIN<sup>®</sup>

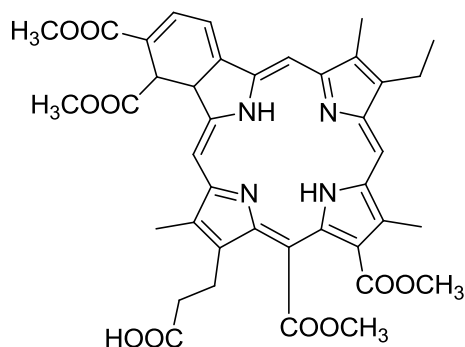


V Evropské Unii je znám pod názvem Bremachlorin<sup>15</sup>. Skládá se ze tří chlorinových derivátů, sodné soli chlorinu e<sub>6</sub> (90-95 %), sodné soli chlorinu p<sub>6</sub> (5-7 %) a purpurinu 5 (1-5 %) <sup>16</sup>. Radachlorin<sup>®</sup> prošel II. fází klinického zkoušení na léčbu rakoviny kůže. V biologickém prostředí nedochází k jeho agregaci, má dobré spektrální, farmakokinetické a toxikologické vlastnosti a vysokou produkci ROS. Při podání Radachlorinu<sup>®</sup> pacientům se neobjevily žádné významné vedlejší nežádoucí účinky a byl dobře tolerován. Po jeho aplikaci se většina PS metabolizovala a vyloučila v průběhu 48 hodin. Oproti ALA a jejich derivátů je jeho podání méně bolestivé, navíc se bolest lépe zvládá analgetiky. Cílem této fáze klinického zkoušení bylo nalézt vhodnou dávku Radachlorinu<sup>®</sup> a dávku světla. Pro excitaci tohoto PS se používá světlo o vlnové délce 662-665 nm. Ze studie vyplynulo, že optimální režim léčby rakoviny bazálních buněk kůže probíhá v dávce 1,0-1,2 mg/kg, k ozáření nádorových buněk dochází 3 hodiny po aplikaci, přičemž Radachlorin<sup>®</sup> se aplikuje 4× v intervalu po 1 týdnu<sup>15</sup>.

Kvantový výtěžek singletového kyslíku je u Radachlorinu<sup>®</sup> 0,52<sup>17</sup>.



## BCPD-18MA



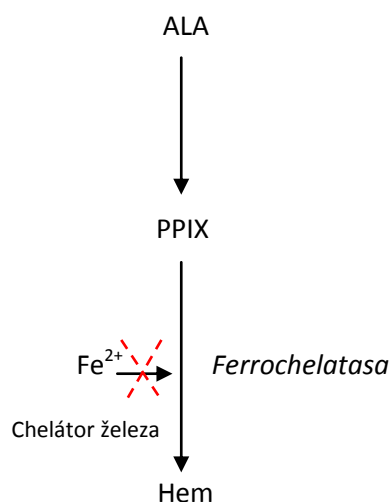
BCPD-18MA je benzoporfyrinový derivát. Cytotoxicita, buněčné vychytávání, biodistribuce a účinnost PDT byla sledována u myši s transplanovaným lidským adenokarcinomem prsu a nádorem plic. BCPD-18MA byl podán intravenózně ve formě liposomů v dávce 4 mg/kg. Maximální koncentrace v tumoru se vyskytla za 1 hod., přičemž optimální čas ozáření po podání jsou 3 hodiny (dochází k silné destrukci nádorových buněk, ale okolní tkáň je téměř bez poškození). BCPD-18MA vykazuje rychlou clearance, k vylučování dochází žlučí. V buňkách se vyskytoval v cytoplazmě nejvíce v okolí jádra, ale do jádra nepřechází (čímž se minimalizuje mutagenní potenciál), částečně se také nachází i v mitochondriích. K destrukci nádorových buněk dochází apoptózou. Bylo zjištěno, že zavedením do liposomů se u nádorových buněk karcinomu plic zhoršila toxicita ve tmě, ale zlepšila se účinnost PDT *in vitro*, přičemž u buněk adenokarcinomu prsu se toxicita ve tmě snížila a účinnost PDT se zvýšila.

BCPD-18MA vykazuje silnou absorpci při 678 nm<sup>19</sup>.

### 3.4 NOVÉ STUDIE S FOTOSENSITIZÉRY JIŽ ZAVEDENÝMI DO KLINICKÉ PRAXE

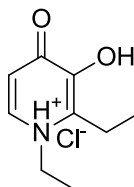
I když některé fotosensitizéry se v klinické praxi využívají, u některých z nich se nadále zkoumá, zda by mohly být užitečné i v terapii jiných nádorů. Příkladem je Photofrin<sup>®</sup>, kterým jsem se podrobněji zabývala ve své diplomové práci<sup>6</sup>. Přípravek Photofrin<sup>®</sup> obsahuje fotosensitizer patřící do rodiny porfyrinu, skládá se ze směsi několika oligomerů. Vzhledem dobrému fotobleachingu, vysokému vychytávání nádorovými buňkami a úspěšným terapeutickým výsledkům, se provedly studie *in vitro* na lidských nádorových rhabdomyocytech. Ukázalo se, že během prvních pěti hodin bylo vychytávání PS velice pomalé, zřetelné bylo po šesti hodinách, přičemž největší koncentrace v nádorových buňkách byla za 22-30 hodin. Zkoušela se i toxicita PS v různých koncentracích, přičemž toxicita se objevila jen při vysokých koncentracích Photofrinu<sup>®20</sup>.

Dalším známým fotosensitizerem v klinické praxi je kyselina 5-aminolevulová (ALA). Nejedná se o vlastní fotosensitizer. V buňkách se biokonvertuje na fotodynamicky aktivní protoporfyrin IX (PPIX), ten je ale v přítomnosti železa a enzymu *ferrochelátázy* dále přeměněn na hem, který nemá fotodynamickou aktivitu<sup>21</sup>. Studie ukázaly, že kombinací ALA či jejího methyl esteru s chelátory železa se zabrání konverzi protoporfyrinu IX na hem a tím se zvýší jeho koncentrace v buňkách (obr. 5).



Obr. 5. Schéma biokonverze ALA po podání chelátoru železa (CP94).

Studie byly provedeny na bazálních buňkách karcinomu uzlin a jako chelatační látka byl použit CP94 (1,2-diethyl-3-hydroxypyridin-4-on hydrochlorid, obr. 6). Ukázalo se, že použití CP94 je bezpečné, bez neočekávaných vedlejších účinků<sup>22</sup>. Také nebylo pozorováno zvýšení vedlejších účinků ALA jako zčervenání nebo zvýšení bolesti během ozařování<sup>23</sup>.



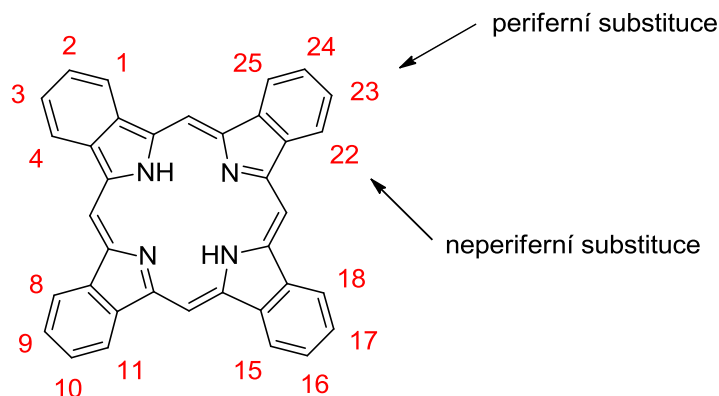
Obr. 6. CP94

## 4 METODICKÁ ČÁST

Ftalocyaniny nacházejí využití v mnoha oborech. Vzhledem k jejich zajímavým biologickým, elektronickým, optickým, katalytickým a strukturálním vlastnostem mohou být využity například jako plynové sensory, tekuté krystaly nebo fotosensitizéry. V posledních letech se vědci začali zabývat syntézou ftalocyaninů, které by měli ideální vlastnosti pro své využití. Hledají se například fotosensitizéry, které selektivně ničí nádorové buňky, aniž by docházelo k poškození zdravé tkáně. Tyto látky by mohly nalézt využití ve fotodynamické terapii nádorů<sup>24</sup>.

Základ tvoří cyklický  $18\pi$  elektronový nesubstituovaný ftalocyanin (obr. 7). Právě díky tomuto  $\pi$ -konjugovanému systému ftalocyaniny nacházejí bohaté využití<sup>25</sup>. Náhradou vodíku v centru molekuly kationtem kovu nebo substitucí na benzenovém jádře ftalocyaninu se získají ftalocyaniny s různými vlastnostmi<sup>26</sup>.

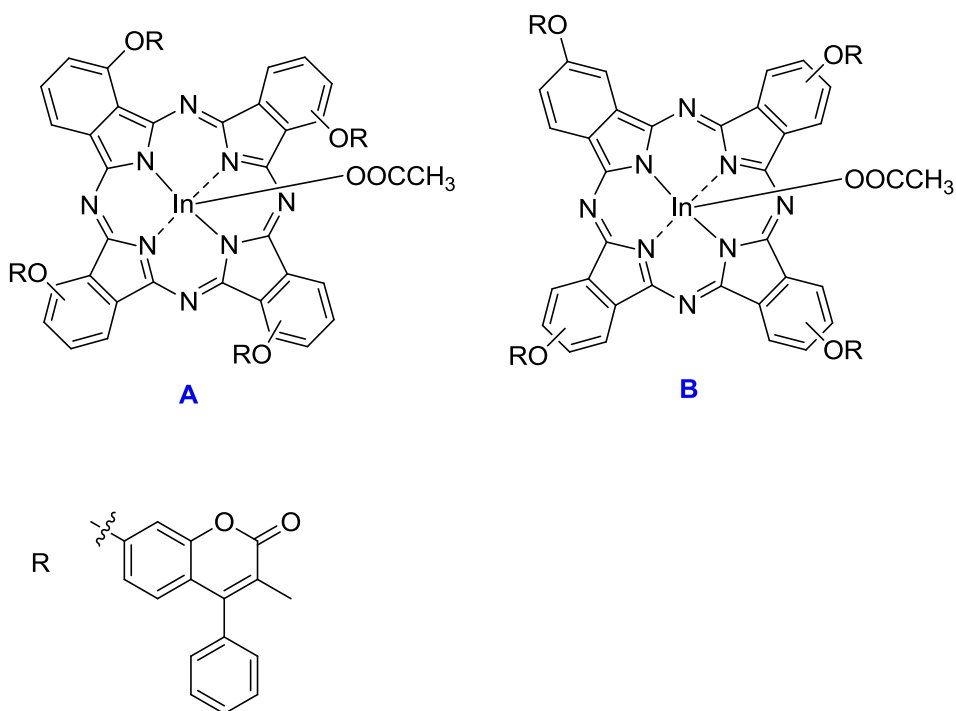
Dle polohy substituce na ftalocyaninovém kruhu rozlišujeme periferní ( $\beta$ ) a neperiferní ( $\alpha$ ) substituci (obr. 7)<sup>26</sup>.



Obr. 7. Nesubstituovaný ftalocyanin, periferní a neperiferní substituce.

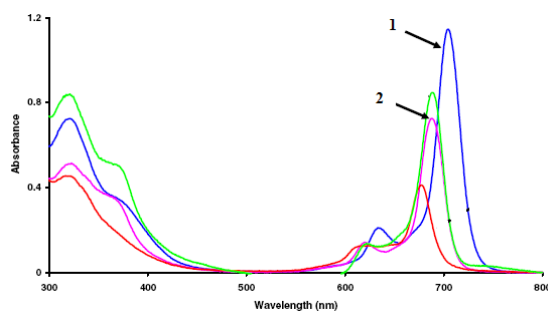


Vlastnosti ftalocyaninů substituovaných v poloze  $\alpha$  a  $\beta$  se liší. Jak je již známo, u některých ftalocyaninů dochází k agregaci. Navázáním objemného substituentu do neperiferní polohy snižuje agregaci více, než navázáním téhož substituentu do polohy periferní. Dochází také k posunu spektrálních vlastností. Pro neperiferní substituci je na rozdíl od periferní substituce také typický posun Q pásu více do červené oblasti. Příkladem mohou být látky A a B které jsou znázorněny na obrázku 8.



Obr. 8. Látky A a B.

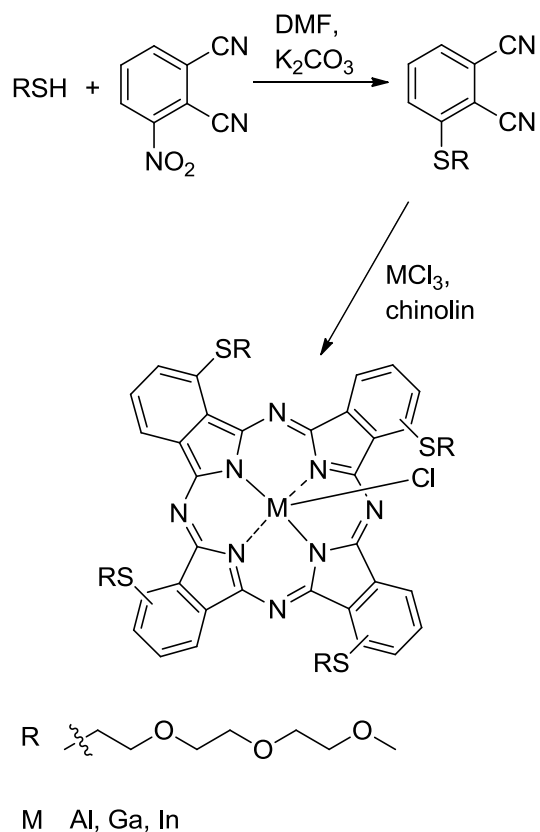
Látka 1 (substituovaná neperiferně) má Q pás při 705 nm a látka 2 (substituovaná periferně) při 687 nm (obr. 9)<sup>27</sup>.



Obr. 9. Absorpční spektrum látky 1 (modrá) a 2 (fialová). Převzato a upraveno z lit. <sup>27</sup>. Neoznačená spektra (zelená a červená) jsou látky, kterými jsem se zde nezabývala.

#### 4.1 FTALOCYANINY SUBSTITUOVANÉ NEPERIFERNĚ PŘES ATOM SÍRY

Ftalocyaniny substituované přes atom síry mají velice dobré fotofyzikální (absorbují ve vyšších vlnových délkách  $>700$  nm) a fotochemické vlastnosti. Na obr. 10 je znázorněna syntéza 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis(4,7,10-trioxaundekan-1-sulfanyl)ftalocyaninu, který nese v centru molekuly atom hliníku, galia nebo india. Syntéza prekursoru 3-(4,7,10-trioxaundekan-1-sulfanyl)ftalonitrilu vycházela z 1-merkapt-4,7,10-trioxaundekanu a 3-nitro-1,2-dikyanobenzenu (výtěžek 74 %). Cyklotetramerizační reakce probíhala v prostředí DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en), chinolinu a bezvodého  $\text{InCl}_3$  (výtěžek 29 %),  $\text{AlCl}_3$  (výtěžek 10 %) nebo  $\text{GaCl}_3$  (23 %). Obě reakce probíhaly pod argonovou atmosférou<sup>28</sup>. Kvantový výtěžek fluorescence a singletového kyslíku je znázorněn v tabulce 2.

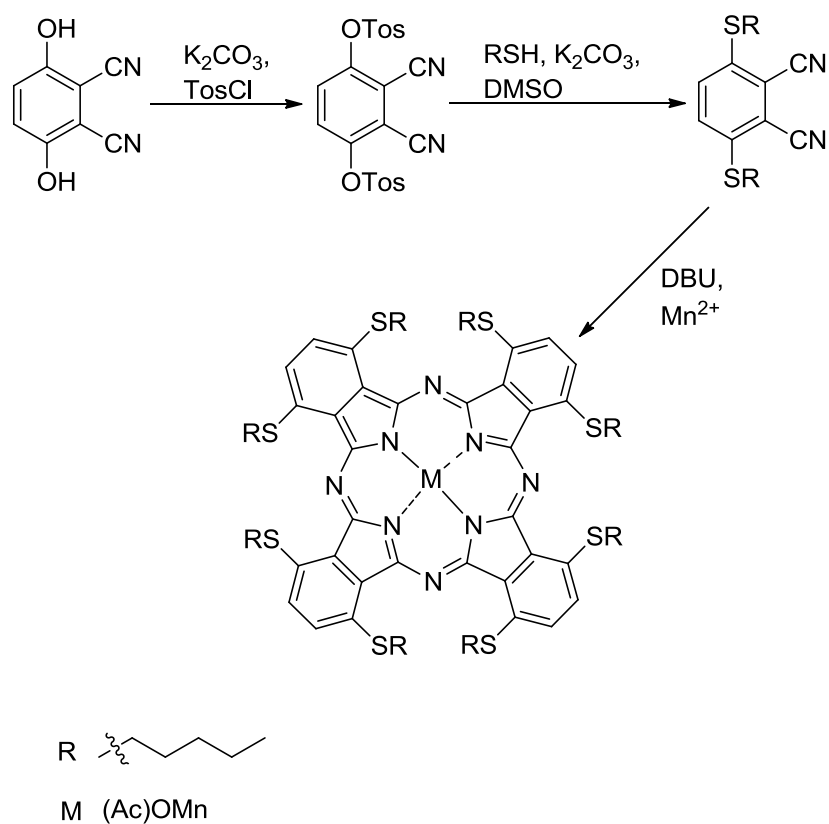


Obr. 10. Syntéza 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis(4,7,10-trioxaundekan-1-sulfanyl)ftalocyaninu.

Pc s centrálním kationtem:	$\Phi_F$	$\Phi_\Delta$	Poloha Q pásu (nm)
$\text{Al}^{3+}$	0,26	0,29	725
$\text{Ga}^{3+}$	0,15	0,81	730
$\text{In}^{3+}$	0,013	0,90	726

Tab. 2. Kvantový výtěžek fluorescence, singletového kyslíku a poloha Q pásu 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis(4,7,10-trioxaundekan-1-sulfanyl)ftalocyaninu s  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ga}^{3+}$  a  $\text{In}^{3+}$  v centru molekuly.

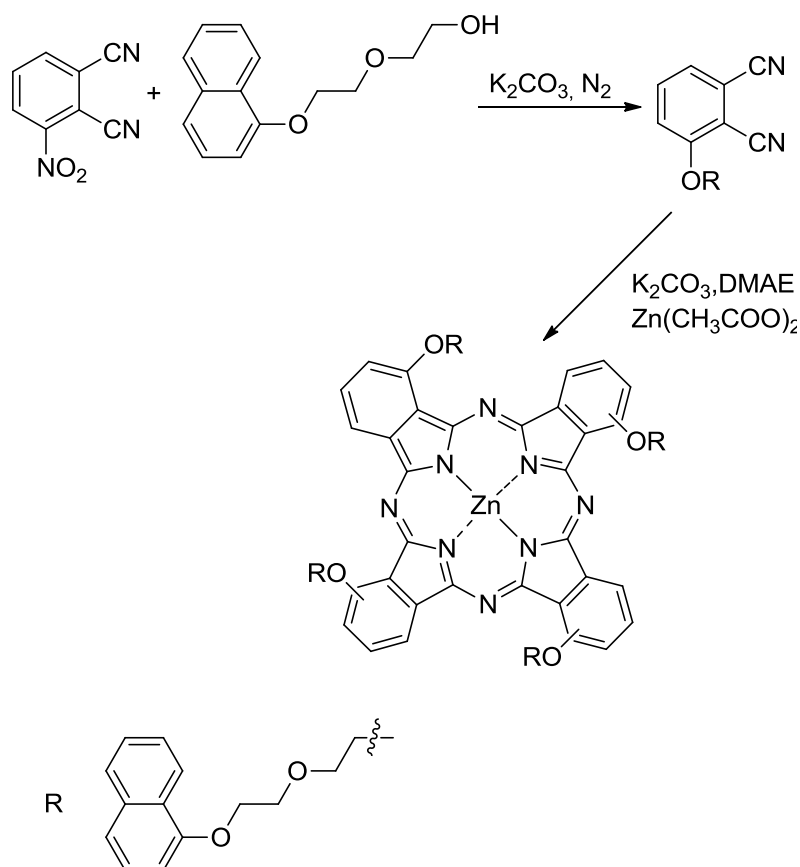
Syntéza ftalocyaninu s osmi neperiferními substituenty je znázorněna na obr. 11. Prekurzor vzniká reakcí *p*-toluensulfonylchloridu (*p*-tosCl) s 2,3-dicyanohydrochinonem v prostředí  $K_2CO_3$  a acetonu (výťažek: 79 %). *p*-tosCl vytváří lehce odstupující skupinu, která v přítomnosti 1-pentanthiolu a  $K_2CO_3$  umožnila vznik 3,6-dipentylsulfanylftalonitrilu. Cykloteramerizační reakcí tohoto prekurzoru v přítomnosti  $Mn^{2+}$  a DBU v dusíkové atmosféře vzniká 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentylsulfanylftalocyaninato manganatý komplex (výťažek 42 %). Q pás je při 893 nm<sup>29</sup>.



Obr. 11. Schéma syntézy 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentylsulfanylftalocyaninato manganatého komplexu

## 4.2 FTALOCYANINY SUBSTITUOVANÉ NEPRIFERNĚ PŘES ATOM KYSLÍKU

Obr. 12 znázorňuje syntézu neperiferně tetra-substituovaného ftalocyaninu 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis{2-[2-(1-naftyloxy)ethoxy]ethoxy}ftalocyaninato zinečnatého komplexu, jehož syntéza vycházela z 3-{2-[2-(1-naftyloxy)ethoxy]ethoxy}ftalonitrilu (syntéza prekursoru probíhala v dusíkové atmosféře s bezvodým  $K_2CO_3$  jako katalyzátoru ve výtěžku 51 %) v prostředí octanu zinečnatého a DMAE (dimethylaminoethanol). Výtěžek cyklotetramerizační reakce byl 50 %. Tabulka 3 znázorňuje porovnání kvantového výtěžku fluorescence a singletového kyslíku periferně substituovaného zinečnatého ftalocyaninu a nesubstituovaného zinečnatého ftalocyaninu (ZnPc)<sup>30</sup>.



Obr. 12. Schéma syntézy 1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis{2-[2-(1-naftyloxy)ethoxy]ethoxy}ftalocyaninato zinečnatého komplexu.

Ftalocyanin	$\Phi_F$	$\Phi_\Delta$	Poloha Q pásu (nm)
1,8(11),15(18),22(25)-tetrakis{2-[2-(1-naftyloxy)ethoxy]ethoxy}ftalocyaninato zinečnatý komplex	0,14	0,82	703
ZnPc	0,20	0,67	672

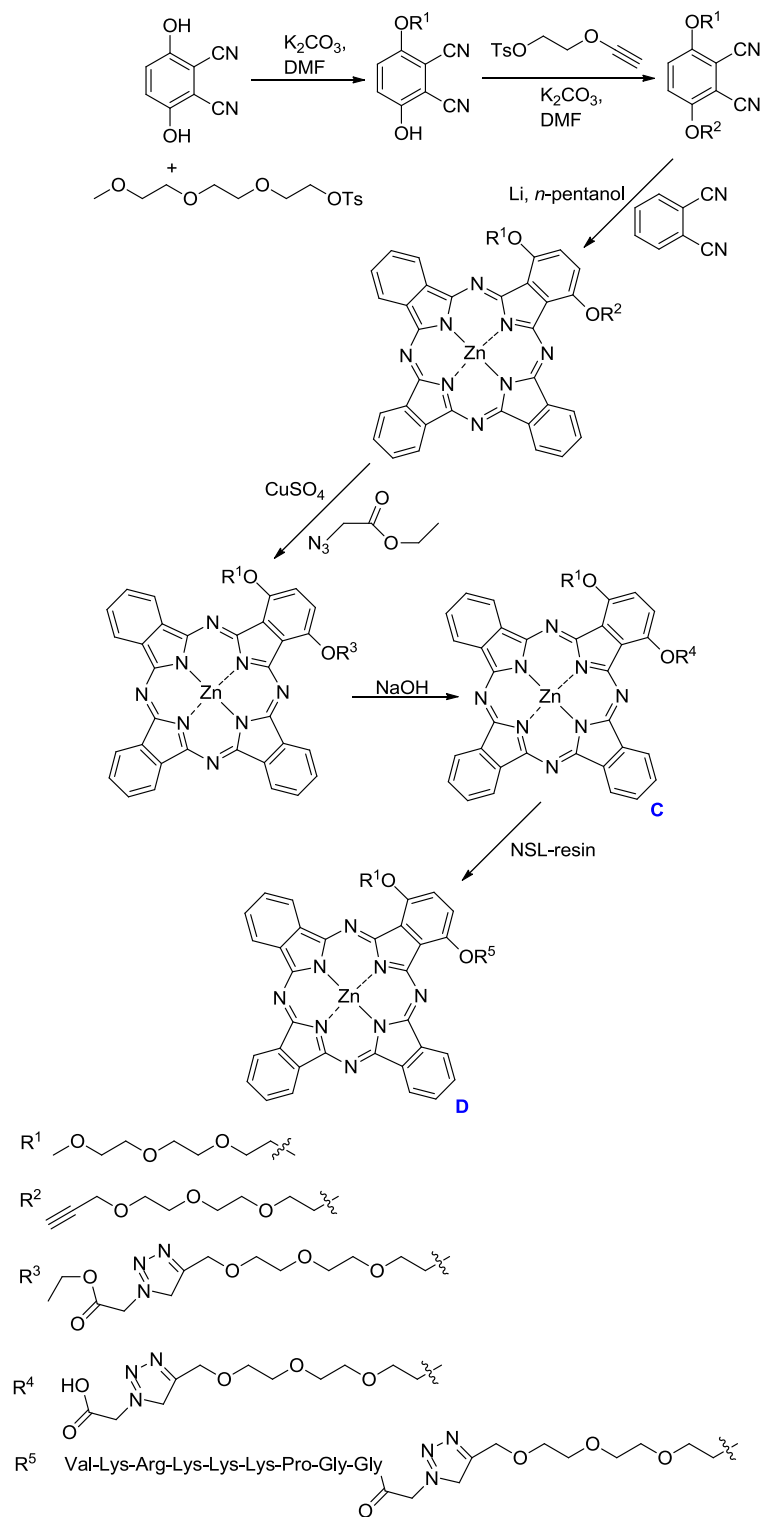
Tab. 3. Kvantový výtěžek fluorescence a singletového kyslíku periferně substituovaného ZnPc a nesubstituovaného ZnPc.

Přidáním dvou triethylenglykolových řetězců do polohy  $\alpha$  molekuly ftalocyaninu se na rozdíl od nesubstituovaného ftalocyaninu (670 nm) zvýší poloha maxima absorpce světla (690 nm). Tyto hydrofilní substituenty navíc snižují agregaci a zvyšují amfifilitu molekul<sup>31</sup>. Přičemž amfifilita molekuly ftalocyaninu zvyšuje vychytávání PS buňkami<sup>32</sup>. Syntéza ftalocyaninu substituovaného triethylenglykolovými řetězci (látka C) je znázorněna na obr. 13, kde do takto připraveného ftalocyaninu se ještě vložila peptidová jednotka (látka D) prostřednictvím NSL-pryskyřice (Fmoc-Gly-Gly-Pro-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Arg(Pbf)-Lys(Boc)-Val-resin)<sup>31</sup>.

V tabulce 4 je znázorněn kvantový výtěžek fluorescence a singletového kyslíku ftalocyaninu bez peptidové jednotky (C) a s peptidovou jednotkou (D).

Ftalocyanin	$\Phi_F$	$\Phi_\Delta$	Q pás (nm)
C	0,08	0,81	687
D	0,07	0,84	691

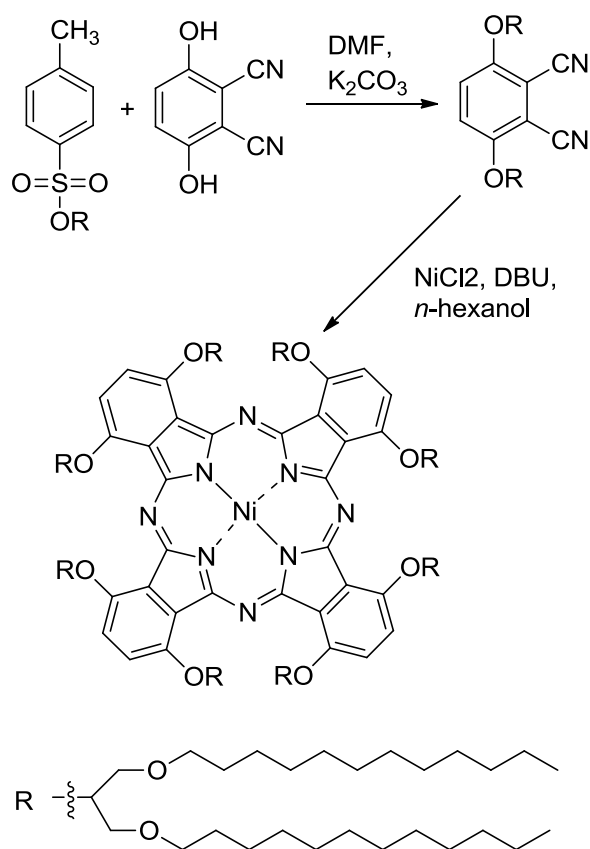
Tab. 4. Kvantový výtěžek fluorescence, singletového kyslíku a poloha Q pásu u C a D.



Obr. 13. Schéma syntézy látky C a D.



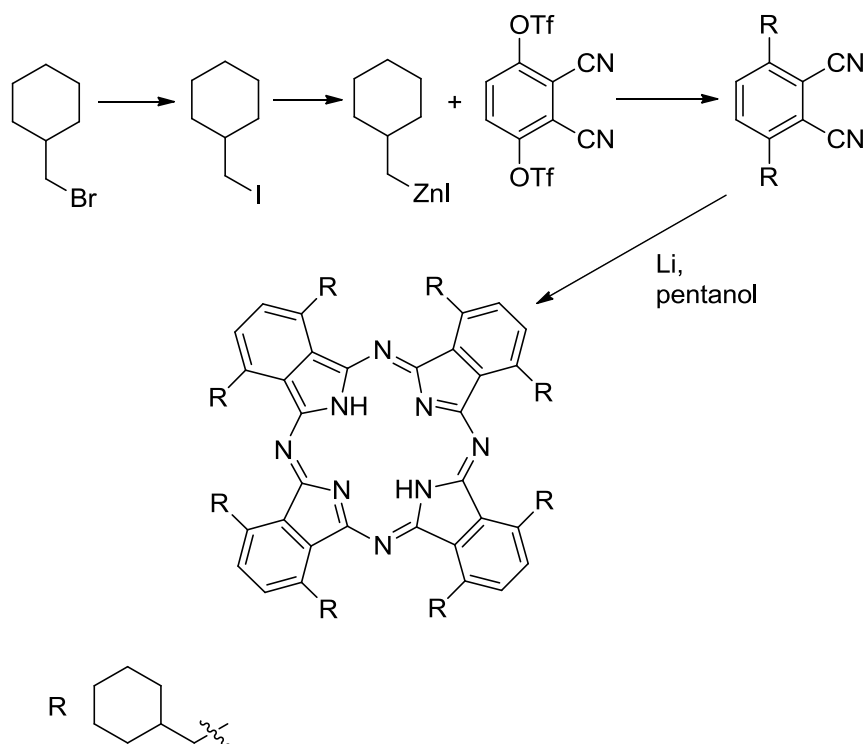
Na obr. 14 je znázorněna syntéza neperiferně oktasubstituovaného ftalocyaninu. Syntéza prekurzoru 3,6-bis{2-(dodecyloxy)-1-[(dodecyloxy)methyl]ethoxy}ftalonitrilu vychází z 1,3-bis(dodecyloxy)propan-2-tosylátu a 2,3-dikyanohydrochinonu v prostředí  $K_2CO_3$  a DMF (dusíková atmosféra, výtěžek 47 %). Cyklotetramerizací prekurzoru s  $NiCl_2$  v prostředí DBU (v poměru 1:1,5), *n*-hexanolu a argonové atmosféře vznikal 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis{(2-dodecyloxy)-1-[(dodecyloxy)methyl]ethoxyftalocyaninato)} nikelnatý komplex ve výtěžku 16 %. Absorpce v Q pásu je 732 nm<sup>33</sup>.



Obr. 14. Schéma syntézy 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis{(2-dodecyloxy)-1-[(dodecyloxy)methyl]ethoxyftalocyaninato)} nikelnatého komplexu.

### 4.3 FTALOCYANINY SUBSTITUOVANÉ NEPERIFERNĚ PŘES ATOM UHLÍKU

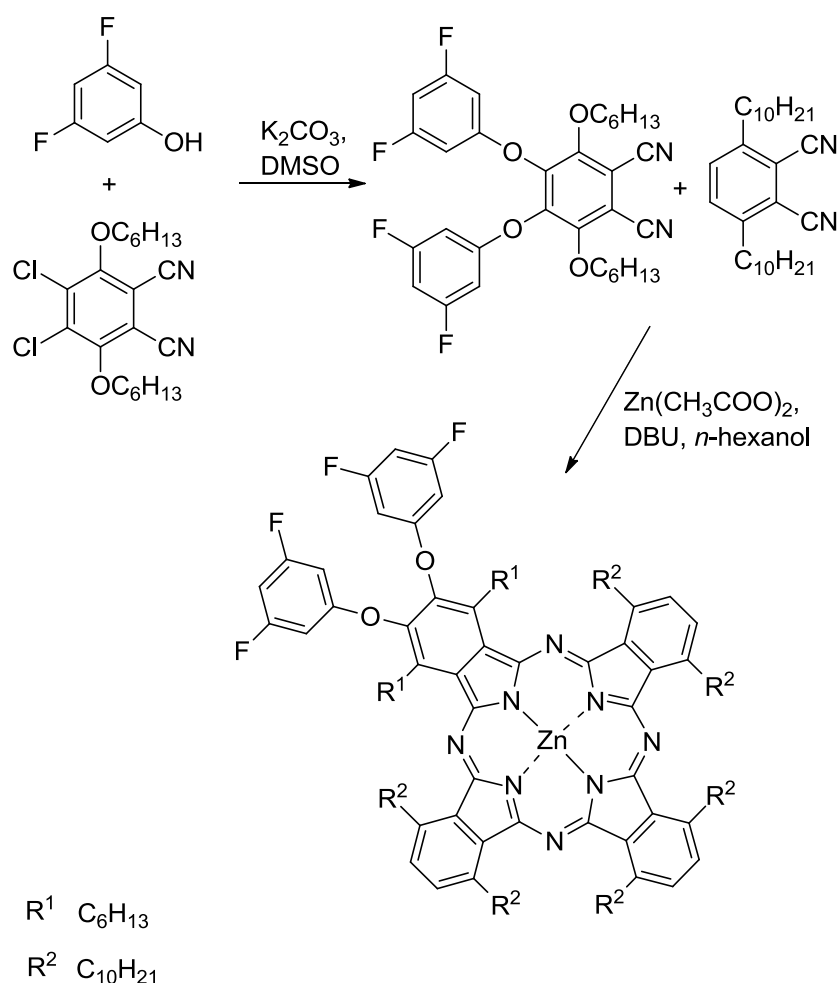
Syntéza ftalocyaninu substituovaného neperiferně přes atom uhlíku je znázorněna na obr. 15. Jedná se o ftalocyanin nesoucí osm cyklohexylmethyl substituentů. Příprava prekurzoru vychází z cyklohexylmethyl bromidu, který byl převeden přes jeho odpovídající jodid na cyklohexylmethylzincum jodid. Ten reagoval s ditriflátem 1,4-dihydroxy-2,3-ftalonitrilu za vzniku 3,6-bis(cyklohexylmethyl)ftalonitrilu. Cyklotetramerizace probíhá v prostředí pentanolu lithného ve výtěžku 20 %. Absorpční maximum této látky je 740 nm<sup>34</sup>.



Obr. 15. Schéma syntézy ftalocyaninu s osmi cyklohexylmethyl substituenty.

Dalším zajímavým ftalocyaninem je 1,4-dihexyloxy-2,3-bis(3,5-difluorfenoxy)-8,11,15,18,22,25-hexakisdecylftalocyaninato zinečnatý komplex, jehož

syntéza je znázorněna na obr. 16. Syntéza vychází z 3,6-didecylftalonitrilu a 4,5-bis(3,5-difluorfenoxy)-3,6-bis(hexyloxy)ftalonitrilu v prostředí octanu zinečnatého, DBU a *n*-hexanolu pod argonovou atmosférou (výtěžek 10 %). Tato látka má absorpční maximum při 719 nm a kvantový výtěžek fluorescence 0,03<sup>35</sup>.

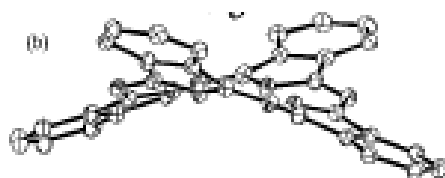


Obr. 16. Schéma syntézy 1,4-dihexyloxy-2,3-bis(3,5-difluorfenoxy)-8,11,15,18,22,25-hexakisdecylftalocyaninato zinečnatý komplexu.

#### 4.4 PLANARITA FTALOCYANINŮ

Na rozdíl od porfyrinů mají metaloftalocyaniny planární strukturu. Substituce objemnými substituenty (v poloze  $\alpha$  a  $\beta$ ), které jsou zodpovědné za sterické bránění,

může ovšem vést k neplanární uspořádání molekuly některých ftalocyaninů, čímž dochází k zakřivení molekuly. Zavedením objemných substituentů zejména do neperiferní ( $\alpha$ ) polohy dochází často k vytvoření tzv. sedlového tvaru (obr. 17). Dochází také ke změně spektrálních vlastností – k posunu Q pásu dále do infračervené oblasti<sup>36</sup>. K pozměnění geometrie ftalocyaninu dochází také zavedením objemného centrálního kationtu do molekuly (např. kation Pb nebo Sn)<sup>37</sup>.



Obr. 17. Sedlovitý tvar molekuly (pro vysvětlení je obrázek bez objemných fenylových substituentů v  $\alpha$  polohách). Převzato z lit.<sup>37</sup>.

*Příklad:* Pokud se použije jako substituent hexyl, substituent nemá výrazný vliv na planaritu. Jestliže se hexyl zamění za objemný rozvětvený substituent isopentyl, molekula není planární, má sedlovitý tvar. Tento jev lze pozorovat při X-ray krystalovém měření<sup>26</sup>. Ještě výraznější změna je pak u látky substituované fenylem<sup>37</sup> (obr. 17).

## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Teploty tání byly stanoveny na přístroji ELECTROTHERMAL IA9200, nejsou korigovány.

Čistota produktů, meziproduktů a průběh jednotlivých reakcí byly kontrolovány tenkovrstvou chromatografií na deskách Merck Silikagel 60 F254. Detekce byla prováděna světlem o vlnové délce 254 nm a 366 nm.

K sloupcové chromatografii byl použit silikagel Merck Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm).

NMR spektra byla měřena na přístroji VARIAN MERCURY VxBB 300 na KAOCH FaF UK v Hradci Králové. Posuny jsou vztaženy k vnitřnímu standardu  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ .

Spektrum ve viditelné oblasti bylo naměřeno na přístroji SHIMADZU UV 2401 PC: UV-VIS recording spectrophotometer.

Infračervená spektra byla měřena IČ spektrofotometrem Nicolet 6700 na KAOCH FaF UK v Hradci Králové v ATR módu. Vlnočty jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

Hmotnostní spektra (MALDI-TOF) byla měřena na přístroji Voyager – DE STR mass spectrometer.

Elementární analýza byla stanovena na přístroji Automatic Microanalyser EA 1110CE na KFCHKL FaF UK v Hradci Králové.

Při syntéze byly použity komerčně dostupné sloučeniny:

5,6-dibromnaftalen-1,2-dikarbonitril (TCI Europe)

2,3-dikyanohydrochinon (TCI Europe)

*p*-toluensulfonylchlorid (sigma-Aldrich)

Pentan-3-thiol byl již k dispozici na katedře, kde byl dříve připraven z 3-brompentanu dle publikovaného postupu<sup>38</sup>.

## 5.1 SCHÉMATA PROVÁDĚNÝCH REAKCÍ

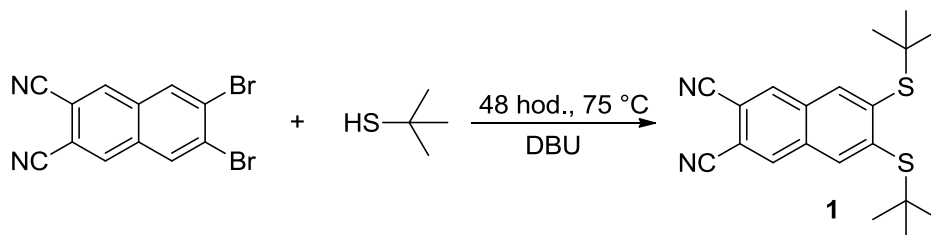


Schéma 1

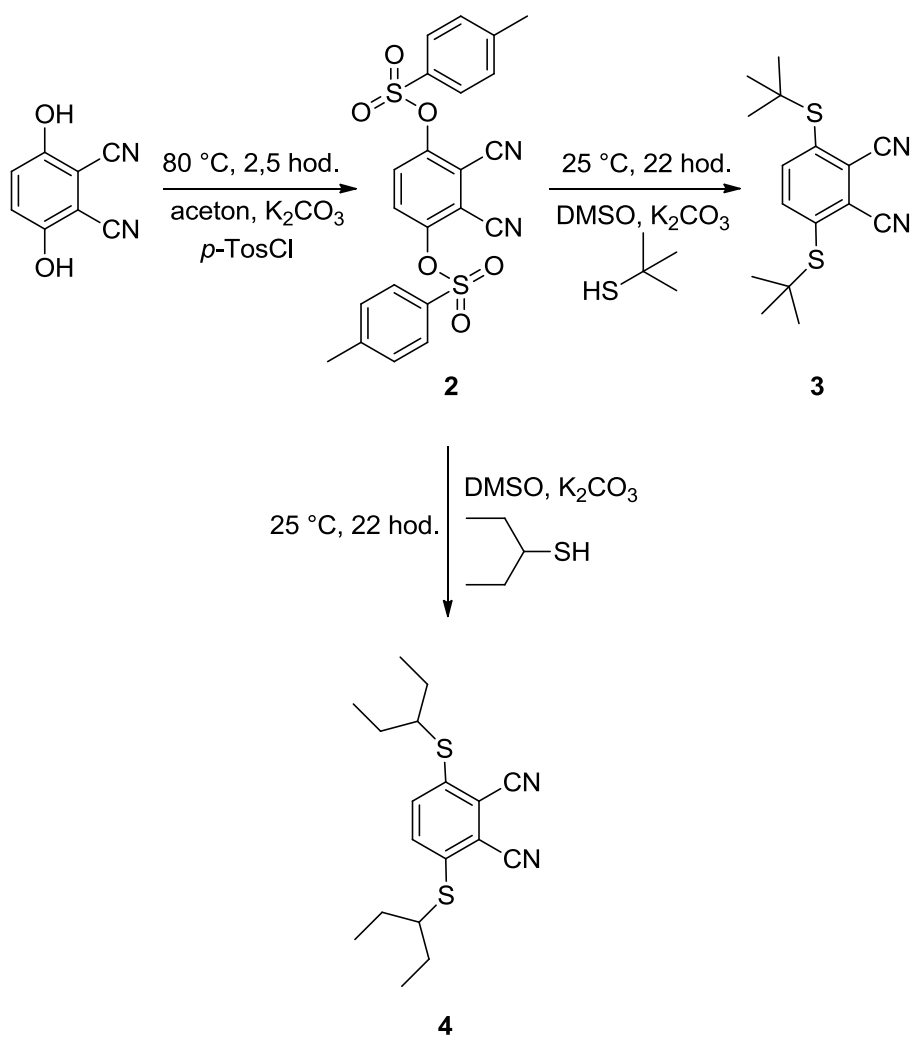


Schéma 2

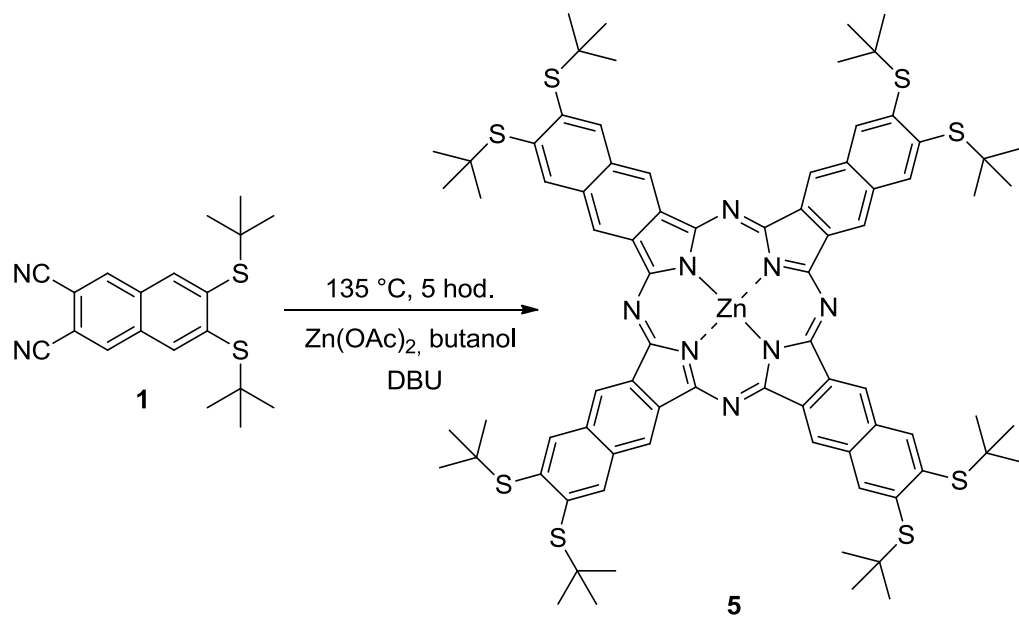


Schéma 3

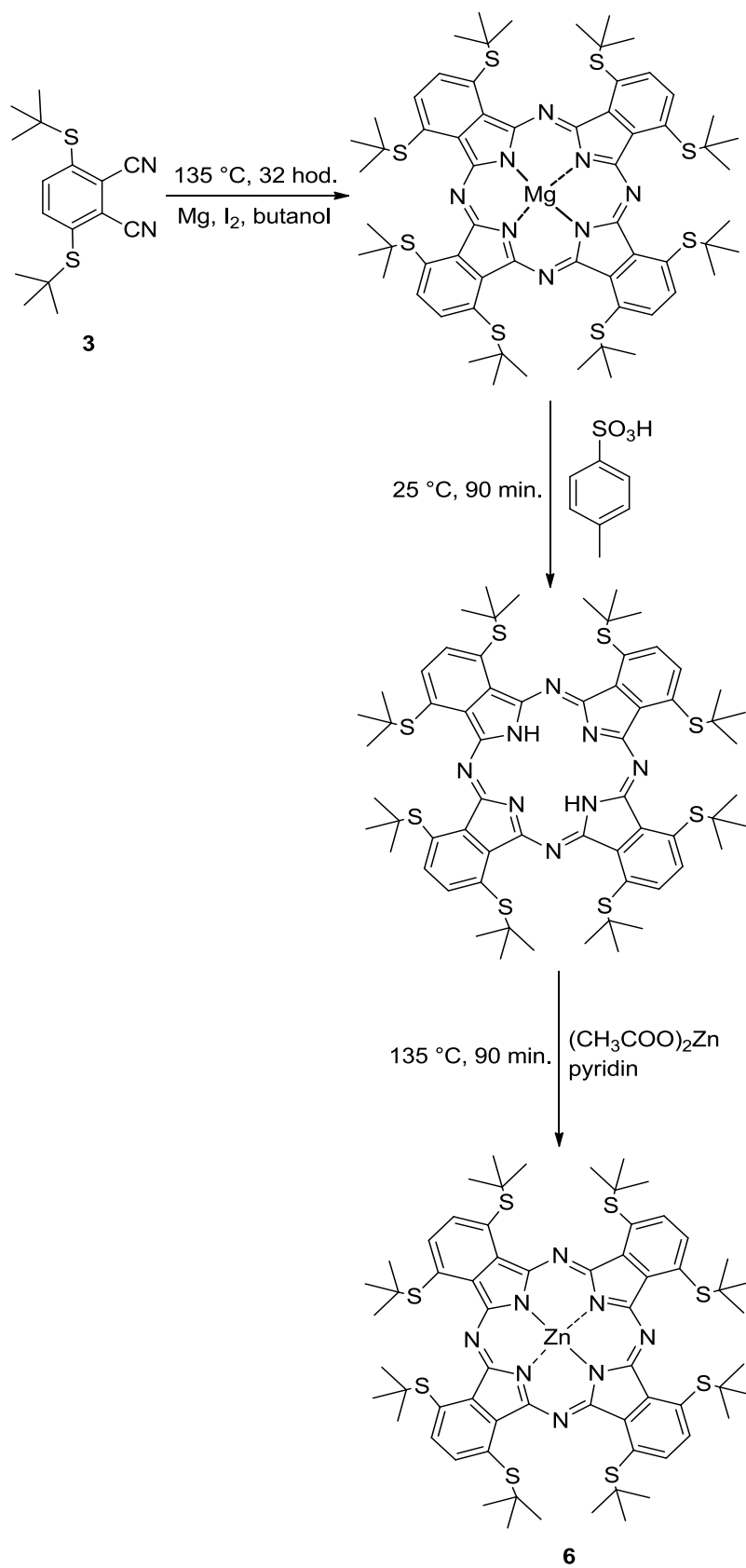


Schéma 4



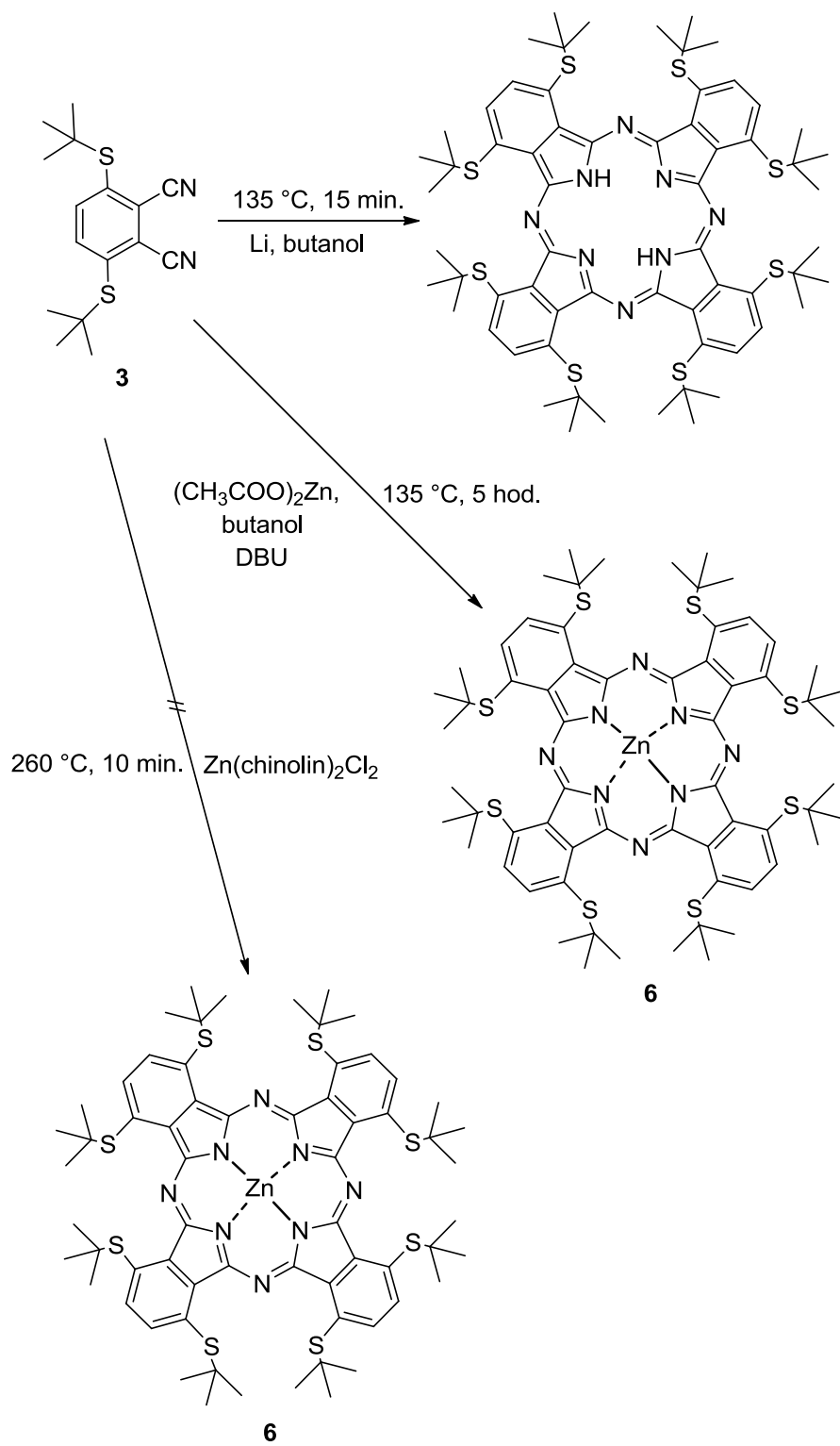


Schéma 5

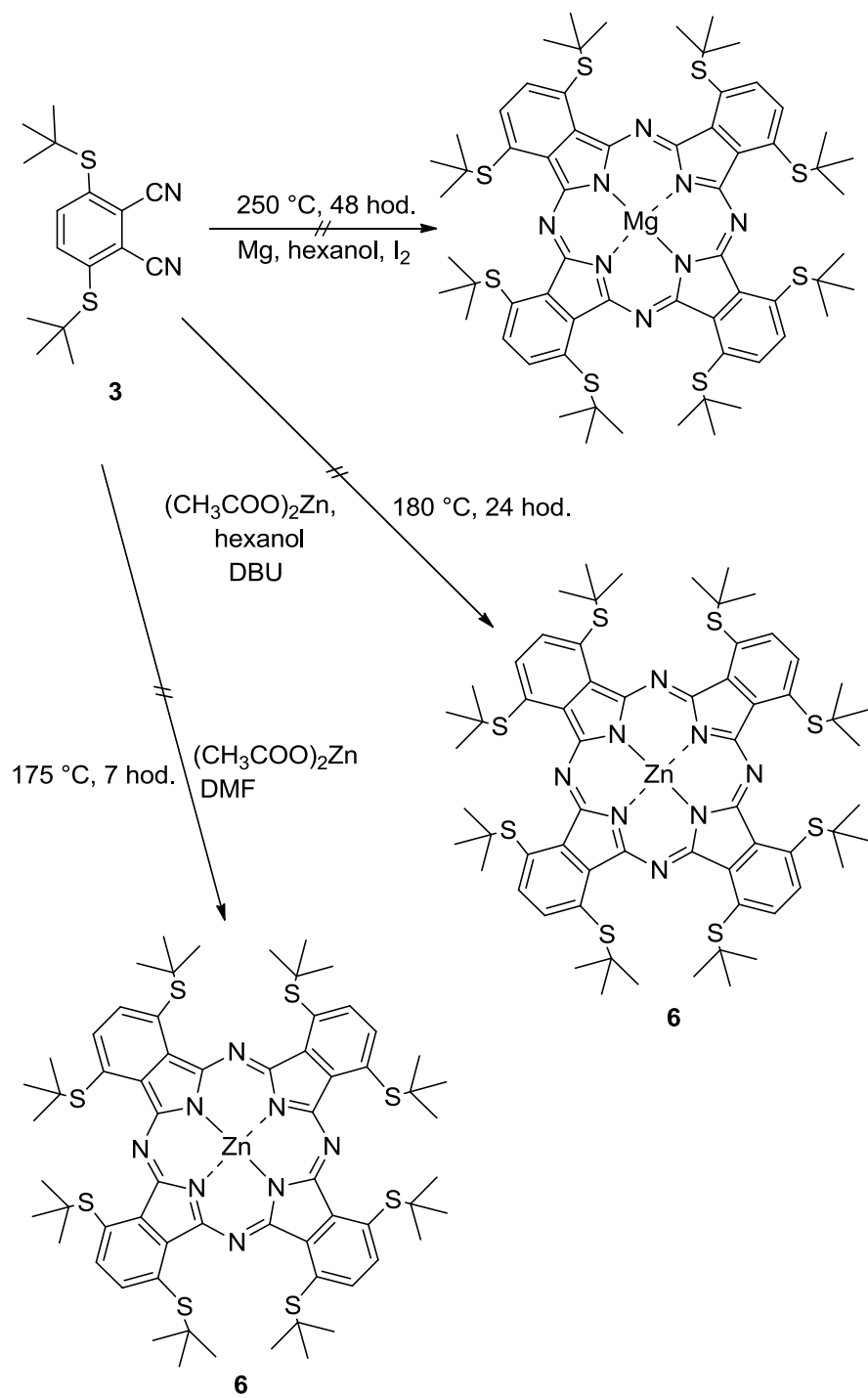


Schéma 6

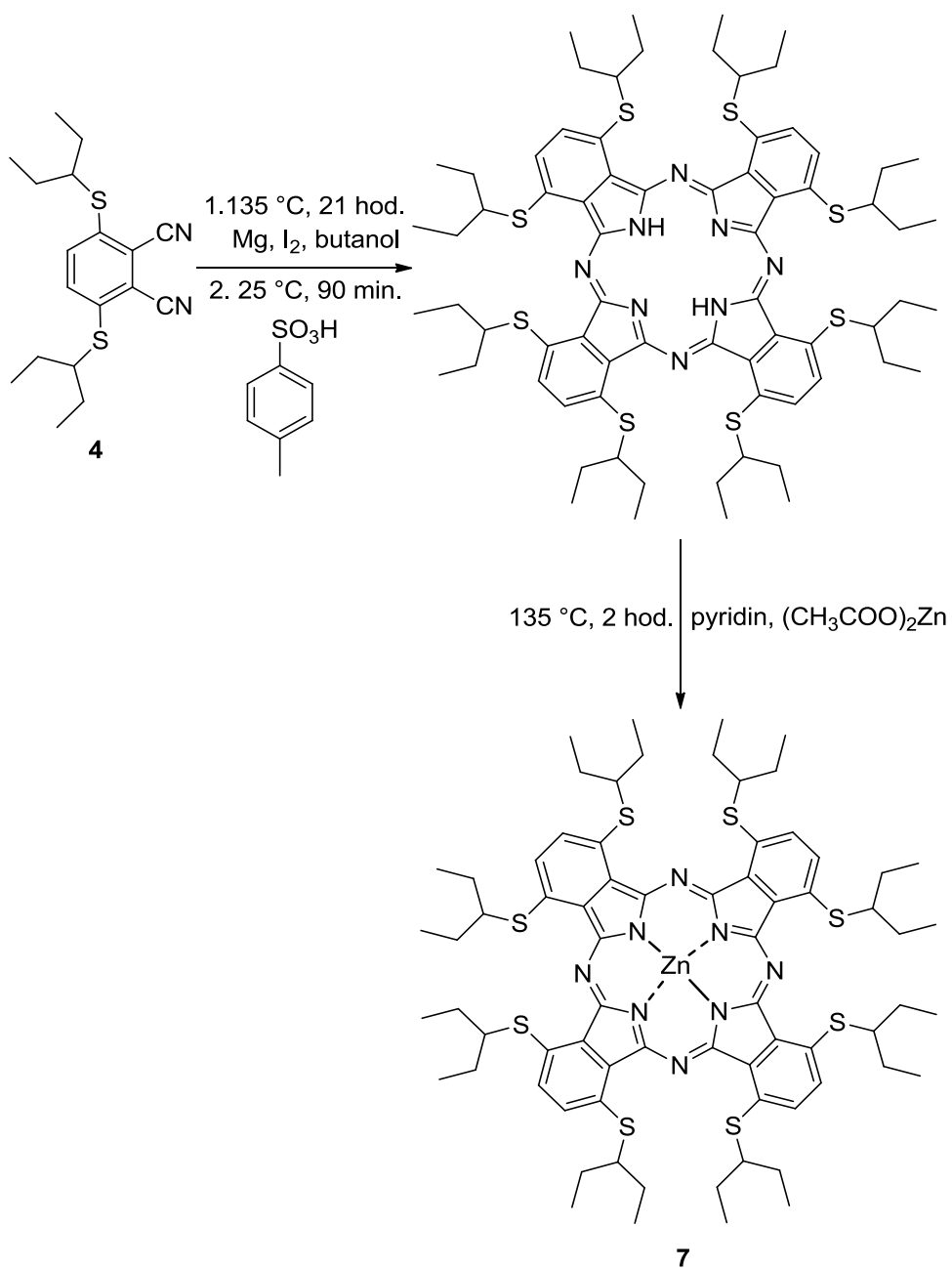


Schéma 7

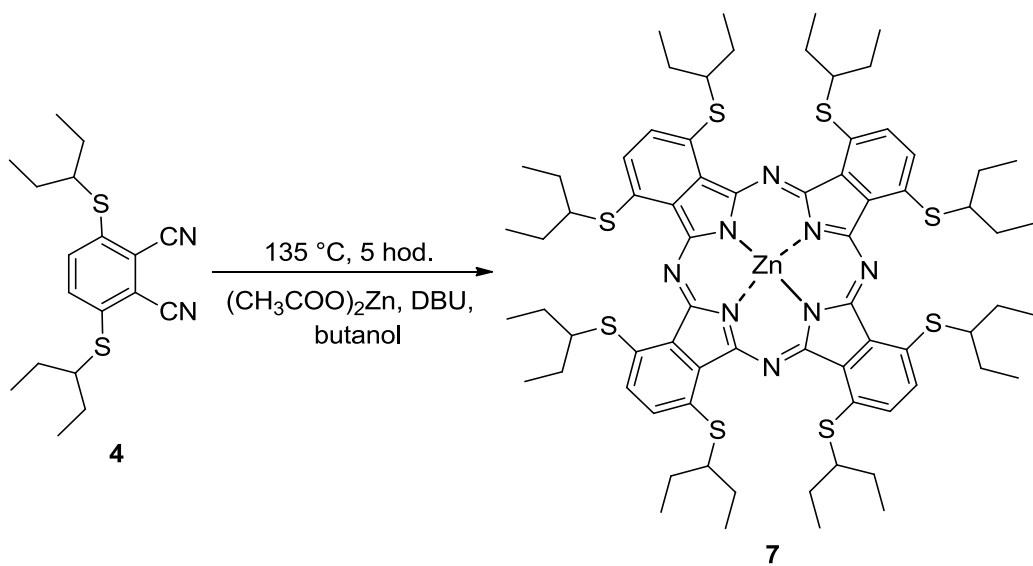
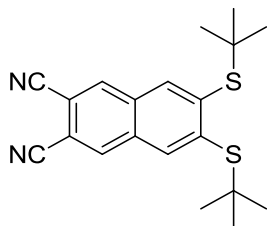


Schéma 8

## 5.2 PŘÍPRAVA 6,7-BIS(TEC-BUTYLSULFANYL)NAFTALEN-2,3-DIKARBONITRILU (1)



2,3-dibromnaftalen-6,7-dikarbonitril (900 mg, 2,7 mmol) se suspenzoval v bezvodém DMF (51,4 ml) a směs byla na 5 minut vložena do ultrazvuku. Následně se přidal DBU (6 ml, 40,2 mmol) a 2-methylpropan-2-thiol (4,5 ml, 40,2 mmol). Vzniklý hnědý roztok se míchal 1 hodinu při laboratorní teplotě na elektromagnetické míchačce a pak po dobu 48 hodin byla směs zahřívána pod zpětným chladičem při 75 °C. Po dokončení reakce se směs zahustila na vakuové odparce. Po přidání destilované vody vznikla žlutohnědá sraženina, která se odfiltrovala. Vodný filtrát byl následně 2× vytřepáván s ethyl-acetátem a po odpaření byl výtřepok spojen se sraženinou. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází benzín/ethyl-acetát 6:1 a poté překrytalizován z ethanolu.

Výtěžek: 483 mg (51 %)

Popis: žlutá krystalická látka

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 8,25 (s, 2H, ArH); 8,11 (s, 2H, ArH); 1,46 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ).

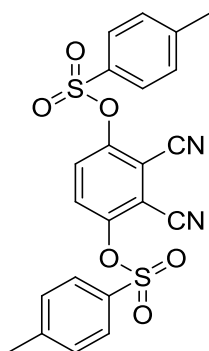
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) 143,7; 134,8; 133,3; 131,5; 115,8; 110,3; 48,8; 31,0.

IČ (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2956; 2924; 2855; 2814; 2232; 1736; 1604; 1561; 1457; 1419; 1366; 1345; 1217; 1157; 1087; 979; 926; 912.

Elem. analýza: vypočítáno pro C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C 67,76; H 6,26; N 7,90; nalezeno: C 67,22; H 6,30; N 7,91.

t.t. 191,6-192 °C

### 5.3 PŘÍPRAVA 2,3-DIKYANOFENYL-1,4-BIS(4-METHYLBENZENSULFONÁTU) (2)



Tato látka byla připravena dle literatury<sup>29</sup> postupem, který byl mírně upraven. 2,3-dikyanohydrochinon (5 g, 31,3 mmol) se rozpustil v acetonu (50 ml). Přidal se bezvodý K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16,6 g, 120 mmol) a *p*-TosCl (*p*-toluensulfonylchlorid; 12,4 g, 65 mmol). Suspenze se zahřívala pod zpětným chladičem při 135 °C 2,5 hodiny. Po skončení reakce se směs nechala vychladnout, nalila se do destilované vody (500 ml) a míchala se při laboratorní teplotě 2 hodiny. Produkt se odfiltraval, promyl vodou a methanolem. Po rozpuštění v acetonu (200 ml) za horka se roztok nalil do methanolu (350 ml). Tímto způsobem se produkt překrystalizoval (celkem 2×).

Výtěžek: 9,6 g (66 %)

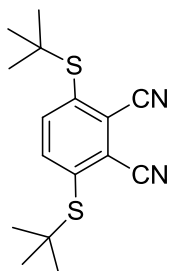
Popis: šedobílá krystalická látka

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm) 7,82 (d, 4H, J=8,4 Hz, Ar-tosyl); 7,79 (s, 2H, ArH); 7,41 (d, 4H, J=8,4 Hz, Ar-tosyl); 2,49 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) 148,9; 147,4; 130,6; 130,4; 129,4; 128,8; 112,0; 110,5; 21,9.

t.t. 178,8-179,7 °C

#### 5.4 PŘÍPRAVA 3,6-BIS(*TERC*- BUTYLSULFANYL)FTALONITRILU (3)



Do DMSO (80 ml) se přidal 2-methyl-2-propanthiol (3,6 ml, 32 mmol) a bezvodý  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,8 g, 64 mmol). Směs se vložila do ultrazvuku a během dvou hodin byl postupně přidáván 2,3-dikyanofenyl-1,4-bis(4-methylbensulfonát) (6,0 g, 12,8 mmol), přičemž roztok zežloutl již při prvním přidání této látky. Následně byla směs míchána při pokojové teplotě 20 hodin na elektromagnetické míchačce. Po ukončení reakce byla směs převedena do kádinky s ledem a destilovanou vodou (250 ml). Míchalo se při pokojové teplotě další 2 hodiny. Vzniklá hnědobílá sraženina se odfiltrovala. Destilovaná voda se ještě vytřepala ethyl-acetátem (celkem 2 $\times$ ) a po vysušení ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a odpaření se výtřepok spojil s odfiltrovaným pevným podílem. Následně byl produkt čištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází chloroform/toluen 1:1 a překrystalizován z methanolu.

Výtěžek: 1,2 g (31 %)

Popis: bílá krystalická látka

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 7,82 (s, 2H, ArH); 1,40 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ).

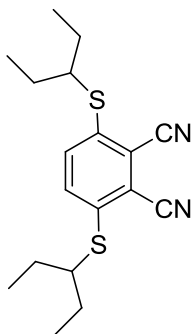
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) 140,8; 139,7; 124,9; 114,8; 50,5; 31,0.

IČ (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3072; 2980; 2963; 2941; 2923; 2898; 2228; 1553; 1473; 1456; 1441; 1387; 1367; 1209; 1172; 1159; 1146; 1023; 866.

Elem. analýza: vypočítáno pro:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2$ : C 63,12; H 6,62; N 9,20; nalezeno: C 63,43; H 6,65; N 9,25.

t.t. 172,4-173,1 °C

## 5.5 PŘÍPRAVA 3,6-BIS(PENTAN-3-YLSULFANYL) FTALONITRILU (4)



Do DMSO (80 ml) se přidal pentan-3-thiol (3,3 g, 32 mmol) a bezvodý  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,8 g, 64 mmol). Směs se vložila do ultrazvuku a během 2 hodin se postupně přidávala látka **2** (6,0 g, 12,8 mmol). Již při prvním podání látky **2** směs zežloutla. Následně byla směs míchána při pokojové teplotě 20 hodin. Po ukončení reakce byla směs převedena do kádinky s ledem a destilovanou vodou (250 ml). Míchalo se na elektromagnetické míchačce při pokojové teplotě 2 hodiny. Produkt se z destilované vody vytřepal do ethyl-acetátu (celkem 3×). Organická část se vysušila bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , přefiltrovala a ethyl-acetát se odpařil na vakuové rotační odparce. Látka **4** se ještě přečistila sloupcovou chromatografií s mobilní fází chloroform/toluen 1:1.

Výtěžek: 1,9 g (45 %)

Popis: žlutá krystalická látka



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 7,54 (s, 2H, ArH); 3,23 (p,  $J = 6,3$  Hz, 2H, CH); 1,82-1,58 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ); 1,03 (t,  $J = 7,4$  Hz, 12H,  $\text{CH}_3$ ).

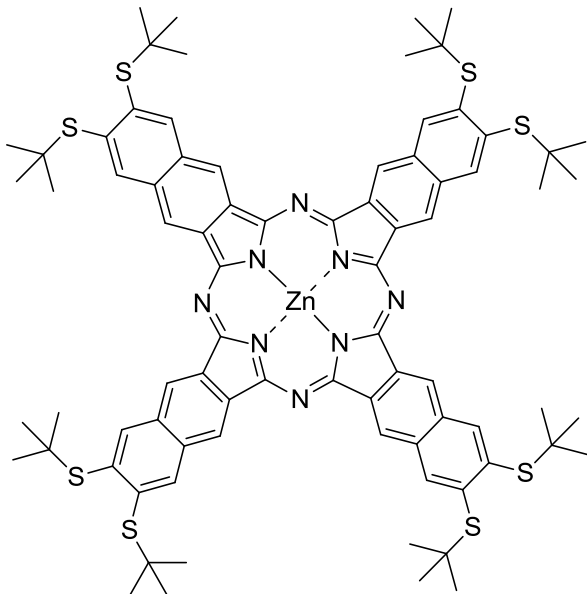
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) 141,2; 134,2; 118,8; 114,1; 52,9; 26,6; 11,0.

IČ (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1 2964; 2933; 2875; 2225; 1557; 1459; 1438; 1380; 1332; 1349; 1301; 1287; 1242; 1221; 1189; 1166; 1143; 1072; 1035; 1010; 916.

Elem. analýza: vypočítáno pro:  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}_2$ : C 65,02; H 7,27; N 8,42; nalezeno: C 65,40; H 7,05; N 8,54.

t.t. 58,3-59,3 °C

## 5.6 PŘÍPRAVA 3,4,12,13,21,22,30,31-OKTAKIS(*TERC*-BUTYLSULFANYL)-NAFTALOCYANINATO ZINEČNATÉHO KOMPLEXU (5)



Do baňky se navážila látka **1** (250 mg, 0,7 mmol), octan zinečnatý (51,6 mg, 0,3 mmol), přidal se bezvodý butanol (5 ml) a DBU (0,4 ml, 2,4 mmol). Směs se zahřívala 5 hodin při 135 °C. Po ukončení reakce se směs zahustila na vakuové rotační odparce a nalila do směsi methanol/voda 1:1 (200 ml) za vzniku černé sraženiny, která se odfiltrovala a promyla vodou a methanolem. Následně byl produkt převeden do acetonu (jemná suspenze), vložen do ultrazvuku (5 minut), odfiltrován a promyt horkým acetonem a chloroformem. Po rozpuštění v malém množství pyridinu (pomocí ultrazvuku a za horka), přefiltrování a přidání benzínu (200 ml) se produkt nechal vykrystalizovat za chladu (v lednici). Látka **5** se odfiltrovala a znovu promyla methanolem a acetonem.

Výtěžek: 126,5 mg (48,5 %)

Popis: tmavě zelená pevná látka

$^1\text{H}$  NMR (pyridin- $\text{D}_5$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 9,96 (s, 8H, ArH); 9,15 (s, 8H, ArH); 1,73 (s, 72H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (pyridin- $\text{D}_5$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm) 48,3, 31,4 (aromatické signály nebyly detekovány).

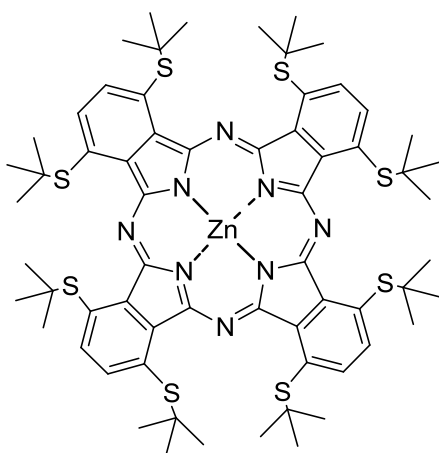
IČ (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2960; 1583; 1455; 1404; 1368; 1333; 1161; 1101; 1084; 1034; 978; 914; 871.

Elem. analýza: vypočítáno pro:  $\text{C}_{80}\text{H}_{88}\text{N}_8\text{S}_8\text{Zn} + 2 \text{H}_2\text{O}$ : C 63,32; H 6,10; N 7,37; nalezeno: C 62,94; H 5,96; N 7,35.

UV-vis (pyridin, 1  $\mu\text{M}$ )  $\lambda$  ( $\epsilon$ ) 786 (420300); 746 (54050); 699 (61040), 396 (99060).

MS MALDI-TOF ( $m/z$ ) 1480,26 [ $\text{M}$ ] $^+$

## 5.7 PŘÍPRAVA 1,4,8,11,15,18,22,25-OKTAKIS(*TERC*-BUTYLSULFANYL)FTALOCYANINATO ZINEČNATÉHO KOMPLEXU (6)



### 5.7.1 Cyklotetramerizační reakce v prostředí butanolátu hořečnatého

Do baňky s hořčíkem (59,9 mg, 2,3 mmol) se přidal bezvodý butanol (5 ml) a zrno jodu. Směs byla míchána pod zpětným chladičem se sušící rourkou až do vytvoření butanolátu hořečnatého. Následně se přidala látka **3** (100 mg, 0,3 mmol) a míchalo se při 135 °C po dobu 32 hodin. Po ukončení reakce se butanol zahustil na

vakuové odparce a směs se převedla do směsi methanol/destilovaná voda/kyselina octová 5:5:1 (100 ml). Míchalo se do vytvoření octanu hořečnatého, který se rozpustil. Produkt se odfiltróval, promyl vodou a po vysušení se rozpustil v THF a přefiltróval. Po odpaření THF na vakuové odparce se látka **7** seškrábala do methanolu, odsála na fritě a promyla methanolem a malým množstvím benzínu. Vznik produktu byl pozorován na TLC (toluen:THF:pyridin v poměru 10:1:1).  $R_f$  této látky je 0,4. Polovina vzniklého hořečnatého komplexu se převedla na bezkovový derivát pomocí předem připraveného roztoku kyseliny *p*-toluensulfonové (76 mg, 0,4 mmol) v THF (5 ml). Směs se míchala na elektromagnetické míchače a přecházela ze zelené barvy na fialovou. Po odpaření THF na vakuové odparce se produkt seškrábal do destilované vody a odfiltróval. Do takto připraveného bezkovového derivátu se vložil centrální zinečnatý kation. Produkt se rozpustil v pyridinu, přidal se bezvodý octan zinečnatý (5 mg, 0,03 mmol) a nechalo se míchat při 135 °C 90 minut. Látka **7** vznikala, ale ve velice malých výtěžcích, a proto nebyla izolovaná. Vznik látky **7** byl pozorován na TLC s mobilní fází toluen:THF:pyridin v poměru 10:1:1.

### 5.7.2 Cyklotetramerizační reakce v prostředí butanolátu lithného

Do baňky s bezvodým butanolem se přidala látka **3** (47 mg, 0,1 mmol). Po rozpuštění se roztok vložil do olejové lázně vyhřáté na 135 °C s předem nachystaným chladičem. Následně se přes chladič přidalo lithium (6 mg) a míchalo se 15 minut. Po ukončení reakce se butanol odpařil na vakuové rotační odparce, produkt se seškrábal do roztoku 5% kyseliny octové, přefiltróval a promyl destilovanou vodou. Touto reakcí vznikal derivát látky **6** bez centrálního kationtu, který se rychle rozkládal.

### 5.7.3 Cyklotetramerizační reakce s octanem zinečnatým a DBU

Do baňky se navázila látka **3** (50 mg, 0,16 mmol), octan zinečnatý (12 mg, 0,07 mmol), přidal se butanol (5 ml) a po zahřátí DBU (85  $\mu$ l, 0,6 mmol). Směs se zahřívala pod zpětným chladičem se sušící rourkou 5 hodin při 135 °C. Po ukončení reakce se butanol zahustil na vakuové odparce a převedl se do směsi methanol/voda 1:1. Vzniklá

sraženina se odfiltrovala a promyla destilovanou vodou. Látka **6** vznikala, ale ve velice malých výtěžcích. Produkt jsem dále neizolovala a necharakterizovala.

#### **5.7.4 Cyklotetramerizační reakce v prostředí hexanolátu hořečnatého**

Do baňky s hořčíkem (27,9 mg, 1,1 mmol) se přidal hexanol (2 ml) a zrnko jodu. Směs se míchala při 180 °C pod zpětným chladičem se sušící rourkou do vytvoření hexanolátu hořečnatého (24 hodin). Následně se přidala látka **3** (50 mg, 0,16 mmol) a reakce probíhala dalších 24 hodin. Po ukončení reakce se hexanol zahustil na vakuové odparce, směs se převedla do směsi methanol/destilovaná voda/kyselina octová 6:4:0,5 a míchalo se při pokojové teplotě. Vzniklá látka se odfiltrovala, promyla vodou a methanolem. Při pozorování na TLC (toluen:THF:pyridin v poměru 10:1:1) jsem zjistila, že látka **6** nevznikala.

#### **5.7.5 Cyklotetramerizační reakce s octanem zinečnatým, DBU a hexanolem**

Do baňky s látkou **3** (50 mg, 0,16 mmol) a octanem zinečnatým (12 mg, 0,07 mmol) se přidal hexanol (2 ml). Po ohřátí této směsi na 100 °C na olejové lázni se přidal ještě DBU (85 µl, 0,6 mmol). Reakce probíhala dále pod zpětným chladičem se sušící rourkou 24 hodin při 180 °C. Po ukončení reakce se hexanol zahustil na vakuové rotační odparce a směs se převedla do methanol/voda 3:2 za vzniku hnědé sraženiny, ale produkt dle TLC (toluen:THF:pyridin v poměru 10:1:1) nevznikal.

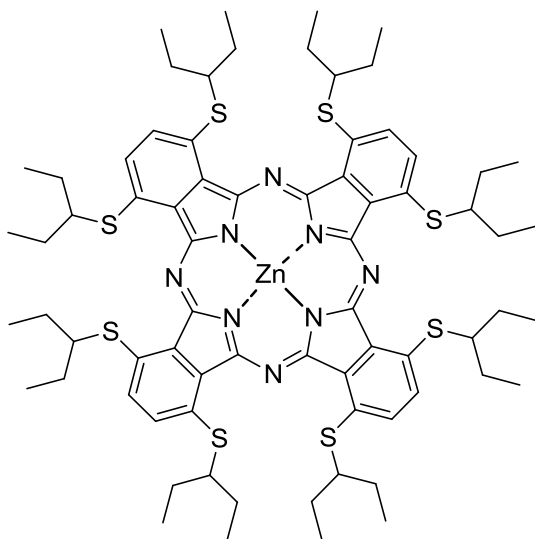
#### **5.7.6 Cyklotetramerizační reakce s chloridem bis(chinolináto)zinečnatým**

Směs složená z látky **3** (20 mg, 0,07 mmol) a  $\text{Zn}(\text{chinolin})_2\text{Cl}_2$  (26 mg, 0,07 mmol) byla zhomogenizována v třence, nasypána do destilační baňky a zahřívána horkovzdušnou pistolí při teplotě 260 °C po dobu 10 min. Po ochlazení se směs suspendovala v chloroformu a bylo provedeno TLC s mobilní fází chloroform:THF 40:1. Požadovaný produkt ale nevznikal.

### 5.7.7 Cyklotetramerizační reakce v prostředí bezvodého octanu zinečnatého a bezvodého DMF

Látka **3** (20 mg, 0,07 mmol) se smísila s bezvodým octanem zinečnatým (1,3 mg, 0,07 mmol), přidal se bezvodý *N,N*-dimethylformamid (DMF) (2 ml) a směs se zahřívala na olejové lázni při 175 °C pod zpětným chladičem po dobu 7 hodin. Dle barvy roztoku a TLC požadovaný produkt nevznikal.

## 5.8 PŘÍPRAVA 1,4,8,11,15,18,22,25-OKTAKIS(PENTAN-3-YLSULFANYL)FTALOCYANINATO ZINEČNATÉHO KOMPLEXU (7)



### 5.8.1 Cyklotetramerizační reakce v prostředí butanolátu hořečnatého

Do baňky s míchadlem se navážil hořčík (1,2 g, 48,4 mmol), přidal se butanol (100 ml) a zrno jodu. Směs byla míchána pod zpětným chladičem se sušicí rourkou do vytvoření butanolátu hořečnatého. Následně se přidala látka **4** (2,3 g, 6,9 mmol) a míchalo se při 135 °C 21 hodin. Po ukončení reakce se butanol zahustil na vakuové

odparce a produkt se převedl do směsi methanol/destilovaná voda/kyselina octová 5:5:1 (200 ml) a míchalo se při laboratorní teplotě na elektromagnetické míchače do vytvoření octanu hořečnatého, který se v této směsi rozpustil. Po odfiltrování a vysušení se hořečnatý produkt ihned převedl na bezkovový derivát. Produkt se rozpustil v THF (100 ml), přefiltroval a po přidání předem připraveného roztoku kyseliny *p*-toluensulfonové (3,0 g, 15,8 mmol) v THF (15 ml) se míchalo při pokojové teplotě 90 minut. Po ukončení míchání byl THF odpařen a do baňky nalita destilovaná voda, do které byl produkt seškrábán a odfiltrován. Produkt byl rozpuštěn v chloroformu, převeden do baňky a po odpaření chloroformu se vyškrábal do methanolu a odfiltroval. Celkem byl tento postup (rozpuštění v chloroformu, odpaření a promytí methanolem) opakován 3×. Látka byla ještě čištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byl použit toluen. Produkt byl následně ihned použit k následující reakci (nebyl charakterizován).

Výtěžek: 1,2 g (53%)

Popis: hnědočerná pevná látka

Bezkovový derivát látky **6** (250 mg, 0,2 mmol) se rozpustil v pyridinu (5 ml), přidal se octan zinečnatý (343,3 mg, 1,9 mmol) a nechalo se míchat při 135 °C pod zpětným chladičem se sušící rourkou 2 hodiny. Následně byl pyridin odpařen na vakuové rotační odparce, látka **6** seškrábána do destilované vody a odsána na fritě, kde byla promyta destilovanou vodou a methanolem. Látka **6** byla ještě přečištěna sloupcovou chromatografií s mobilní fází chloroform/THF 40:1.

Výtěžek: 239,4 mg (91,7 %)

Popis: hnědočerná pevná látka

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/pyridin-D<sub>5</sub> 2:1, 300 MHz) δ (ppm) 7,46 (s, 8H, ArH); 3,20 (p, J = 6,3 Hz, 8H, CH); 1,67-1,43 (m, 32H, CH<sub>2</sub>); 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 48H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/pyridin-D<sub>5</sub> 2:1, 75 MHz) δ (ppm) 152,0; 134,2; 131,7; 125,4; 48,7; 26,0; 11,0.

UV-vis (DMF, 1 μM) λ (ε) 705 (37 600); 497 (10 500); 340 (40 300).

MS (MALDI-TOF)  $m/z$  1392,45  $[M]^+$ ; vypočítáno pro  $C_{76}H_{100}N_4S_8Zn$ :1392,5.

Elem. analýza: vypočítáno pro:  $C_{76}H_{100}N_4S_8Zn$ : C 61,97; H 6,93; N 8,03; nalezeno: C 61,91; H 6,56; N 7,94.

### 5.8.2 Cyklotetramerizační reakce s octanem zinečnatým a DBU

Do baňky s látkou **4** (250 mg, 0,8 mmol) a octanem zinečnatým (55,1 mg, 0,3 mmol) se přidal butanol (5 ml), a po zahřátí této směsi se přidal ještě DBU (388  $\mu$ l, 2,6 mmol). Směs se míchala pod zpětným chladičem se sušicí rourkou při 135 °C 5 hodin. Po ukončení reakce se butanol zahustil na vakuové odparce a nalil do směsi methanol/voda 1:1 za vzniku hnědé sraženiny, která se odfiltrovala a promyla destilovanou vodou. Látka **6** byla čištěna sloupcovou chromatografií. První chromatografický sloupec probíhal s mobilní fází toluen/THF 40:1, druhý chloroform/THF 40:1. Na dalším chromatografickém sloupci byla látka **6** promyta toluenem, přičemž produkt zůstal na startu. Po odstranění nečistot se vyměnila mobilní fáze za chloroform/THF 40:1.

Výtěžek: 36,6 mg (2,2 %)

Popis: hnědočerná pevná látka



## 6 DISKUZE

Ve své rigorózní práci jsem se začala zabývat syntézou symetrických ftalocyaninů a naftalocyaninů obsahující ve své molekule objemný substituent. V mém případě se jednalo o *terc*-butylsulfanylovou skupinu a později i o pentan-3-ylsulfanylovou skupinu.

Nejprve jsem si připravila výchozí látky pro cyklotetramerizační reakce (schéma 1 a 2). 6,7-bis(*terc*-butylsulfanyl)naftalen-2,3-dikarbonitril (**1**) vznikal z komerčně dostupného 2,3-dibromnaftalen-6,7-dikarbonitrilu. Halogenované deriváty jsou náchylné k nukleofilní substituci, a proto v prostředí DMF za použití silné báze DBU po přidání 2-methylpropan-2-thiolu docházelo k substituci halogenů za *terc*-butylsulfanylové skupiny.

Při přípravě dalšího prekurzoru jsem si nejdříve připravila 2,3-dikyanofenyl-1,4-bis(4-methylbenzensulfonát) (**2**), který vznikal nukleofilní substitucí *para*-toluensulfonylchloridu 2,3-dikyanohydrochinonem. 4-methylbenzensulfonové uskupení v molekule látky **2** je lehce odstupující a v prostředí  $K_2CO_3$  za použití 2-methyl-2-propanthiolu dochází k nukleofilní substituci za *terc*-butylsulfanylovou skupinu za vzniku 3,6-bis(*terc*-butylsulfanyl)ftalonitrilu (**3**) (schéma 2).

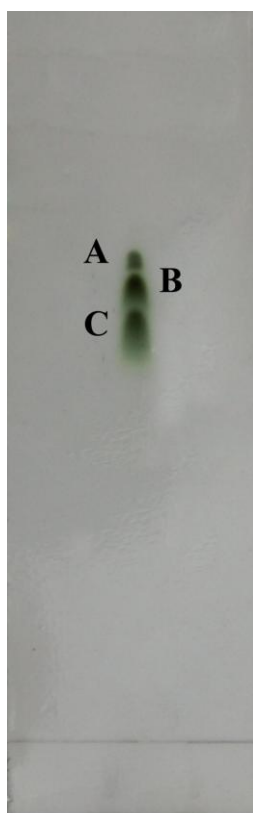
Oba prekurzory jsem podrobila cyklotetramerizačním reakcím. Cyklotetramerizační reakci prekurzoru **1** jsem prováděla v prostředí octanu zinečnatého, butanolu a DBU. Vznikal 3,4,12,13,21,22,30,31-oktakis(*terc*-butylsulfanyl)naftalocyaninato zinečnatý komplex (**5**) (schéma 3). Látka **5** se ale velice špatně rozpouštěla, a proto nebylo možné její chromatografické čištění na silikagelu. Pro získání čistého produktu jsem tedy zvolila krystalizaci z benzínu (po rozpuštění v malém množství pyridinu ultrazvukem a za horka), dále promytí methanolem a acetonem. Cyklotetramerizace prekurzoru **1** probíhala bez obtíží.

Problematická byla příprava 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis(*terc*-butylsulfanyl)ftalocyaninato zinečnatého komplexu (**6**), jehož syntéza vycházela z prekurzoru **3**. Zpočátku jsem zvolila cyklotetramerizaci v prostředí butanolátu hořečnatého jako iniciátoru reakce. Jelikož reakce probíhala v prostředí hořečnatých

iontů, vznikal hořečnatý komplex. Mým cílem bylo ale připravit zinečnatý komplex. Proto jsem hořečnatý kation z molekuly odstranila pomocí předem připraveného roztoku kyseliny *p*-toluensulfonové v THF. Po přidání této silné kyseliny docházelo ke změně barvy směsi ze zelené na fialovou. Zinečnatý kation jsem do molekuly bezkovového derivátu zavedla prostřednictvím bezvodého octanu zinečnatého v pyridinu (schéma 4). Při nanesení produktu na TLC jsem zjistila, že látka **5** zřejmě vznikala, ale ve velice malých výtěžcích. Produkt jsem tedy dále neizolovala a necharakterizovala. Snažila jsem se nalézt jinou cestu syntézy této látky, která by probíhala ve větších výtěžcích. Zkoušela jsem cyklotetramerizační reakci v prostředí butanolátu lithného. Touto metodou vznikal bezkovový derivát, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis(*terc*-butylsulfanyl)ftalocyanin (schéma 5), který se ale velice rychle rozkládal. Proto jsem dále zkusila cyklotetramerizační reakce v prostředí octanu zinečnatého a DBU, ale výtěžky byly stále velice malé. Při cyklotetramerizaci v prostředí hexanolátu hořečnatém; octanu zinečnatém, DBU a hexanolu; v prostředí octanu bis(chinolináto)zinečnatém prostřednictvím horkovzdušné pistole a dále v prostředí bis(chinolináto)zinečnatém prostřednictvím horkovzdušné pistole a dále v prostředí bezvodého octanu zinečnatého a bezvodého DMF (schéma 5 a 6) se syntéza látky **5** nezdařila. Domnívám se, že se cyklotetramerizační reakce nezdařily kvůli stéricky objemným substituentům, které brání vzniku ftalocyaninového kruhu. Proto jsem zkusila připravit analog látky **5**, který místo *terc*-butylsulfanylové skupiny nese ve své molekule flexibilnější substituent, tedy pentan-3-ylsulfanyl (**7**).

Syntéza prekurzoru 3,6-bis(pentan-3-ylsulfanyl)ftalonitrilu (**4**) vycházela (stejně jako u látky **3**) z 2,3-dikyanofenyl-1,4-bis(4-methylbenzensulfonátu) (schéma 2), zde byly ovšem výtěžky o něco vyšší (44 %) než u látky **3** (31 %). Možným vysvětlením nižších výtěžků o druhé látky je nižší schopnost nukleofilního ataku thiolátu vzniklého z 2-methylpropan-2-thiolu díky silnějšímu kladnému indukčnímu efektu alkylů. Zpočátku jsem zvolila cyklotetramerizaci v prostředí butanolátu hořečnatého. Jak již bylo dříve zmíněno, touto metodou vznikal hořečnatý komplex. Mým cílem bylo ale připravit zinečnatý komplex. Proto jsem hořečnatý kation odstranila pomocí předem připraveného roztoku kyseliny *p*-toluensulfonové a po vyčištění sloupcovou chromatografií jsem vložila zinečnatý kation do centra molekuly (schéma 7). Při pozorování na TLC jsem zjistila, že při použití mobilní fáze obsahující chlorovaná organická rozpouštědla (chloroform nebo dichlormethan) dochází k rozdělení produktu

do 3 (až 7) překrývajících se skvrn (obr. 18), které se mi pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze toluen/THF 40:1 a chloroform/THF 40:1) nepodařilo odseparovat. Zvolila jsem proto jinou metodu přípravy této látky. Prekurzor **4** jsem podrobila cyklotetramerizační reakci v prostředí octanu zinečnatého a DBU (schéma 8), ale na TLC jsem u látky **7** pozorovala stejné překrývající se skvrny. Vzhledem k analýzám potvrzujícím pouze přítomnost očekávané látky se domnívám, že se jedná o prostorové izomery objemných substituentů, které se otáčejí nad i pod rovinu osy.



Obr. 18. Látka **7**, mobilní fáze chloroform/THF 100:1

U látky **7** zřejmě také dochází k vytváření tzv. prostorového sedla. Prostorové sedlo je způsobeno substitucí stericky objemných substituentů na periférii v poloze  $\alpha$  a  $\beta$ , čímž dochází k vytvoření klenby a tím tvorbě neplanární sloučeniny obdobně jako např. u již popsaných látek s objemnými substituenty (obr. 17). Pro tyto látky je charakteristické, že dochází k posunu spektrálních vlastností (Q pás), a to blíže k infračervené oblasti<sup>28</sup>.

U těchto látek budou později měřeny fotofyzikální a fotochemické vlastnosti (kvantové výtěžky singletového kyslíku a fluorescence). Mohly by nalézt uplatnění jako fotosenzitizéry ve fotodynamické terapii.

## 7 ZÁVĚR

V rámci mé rigorózní práce jsem si připravila prekurzory:

6,7-bis(*tert*-butylsulfanyl)naftalen-2,3-dikarbonitril (**1**)

3,6-bis(*tert*-butylsulfanyl)ftalonitril (**3**)

3,6-bis(pentan-3-ylsulfanyl)ftalonitril (**4**)

Prekurzory **3** a **4** jsem připravila z 2,3-dikyanofenyl-1,4-bis(4-methylbenzensulfonátu (**2**), který jsem připravila z komerčně dostupných 2,3-dikyanohydrochinonu a *para*-toluensulfonylchloridu.

Prekurzory **1**, **3** a **4** jsem podrobila cyklotetramerizačním reakcím, kterými jsem získala:

3,4,12,13,21,22,30,31-oktakis(*tert*-butylsulfanyl)-naftalocyaninato  
zinečnatý komplex (**5**)

1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis(pentan-3-ylsulfanyl)ftalocyaninato  
zinečnatý komplex (**7**)

Syntézu 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis(*tert*-butylsulfanyl)ftalocyaninato zinečnatého komplexu (**6**) jsem zkoušela cyklotetramerizační reakci v prostředí butanolátu hořečnatého, butanolátu lithného, hexanolátu hořečnatého, dále jsem zkoušela cyklotetramerizační reakce s octanem zinečnatým, DBU v butanolu nebo hexanolu, ale syntéza této látky se nezdařila.

## 8 LITERATURA

---

- <sup>1</sup> MILLER J. D., BARON E. D., SCULL H., HSIA A., BERLIN J. C., McCORMICK T., COLUSSI V., KENNEM M. E., COOPER K. D., OLEINIC N. L. Photodynamic therapy with phthalocyanine photosensitizer Pc 4: The case experience with preclinical mechanistic and early clinical-translational studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007, vol. 224, p. 290-299.
- <sup>2</sup> 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., GOLAB J. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer J. Clin.* 2011, vol. 61, p. 250-281.
- <sup>3</sup> ROBERTSON C. A., EVANS D. H., ABRAHAMSE H. Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and research applications for PDT. *J. Photochem. Photobiol., B.* 2009, vol. 96, p. 1–8.
- <sup>4</sup> ZIMČÍK P., MILETÍN M. Fotodynamická terapie jako nová perspektivní metoda léčby nádorových onemocnění. I. historie, základní princip. *Ceska Slov. Farm.* 2004, vol. 53, p. 219–224.
- <sup>5</sup> ALLISON R. R., DOWNIE G. H., CUENCA R., HU X., CHILDS C. JH., SIBATA C. H. Photosensitisers in clinical PDT. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2004, vol. 1, p. 27–42.
- <sup>6</sup> ZAJÍCOVÁ I. Azaftalocyaniny substituované jednou aminoskupinou-vliv na intramolekulární přenos náboje. *Diplomová práce.* Hradec Králové: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2012, počet stran 77.
- <sup>7</sup> RYCHTARIKOVA R., KUNCOVA G. Imobilizované fotosenzitizátory singletového kyslíku a jejich účinek na mikroorganismy. *Chem. Listy.* 2009, vol. 113, p. 800-813.
- <sup>8</sup> ZIMČÍK P., MILETÍN M. Fotodynamická terapie jako nová perspektivní metoda léčby nádorových onemocnění II. přehled fotosenzitizérů. *Ceska Slov. Farm.* 2004, vol. 53, p. 271–279.

- 
- <sup>9</sup> O'CONNOR A. E., GALLAGHER W. M., BYRNE A. T. Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: Preclinical and clinical advances in photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 2009, vol. 85, p. 1053-1074.
- <sup>10</sup> GEORGE J. E., AHMAD Y., VARGHAI D., LI X., BERLIN J., JACKOWE D., JENGERMANN M., WOLFE M. S., LILGE L., TOTONCHI A., MORRIS R. L., PETERSON A., LUST W. D., KENNEY M. E., HOPPEL CH. L., SUN J., OLEINICK N. L., DEAN D. Pc 4 photodynamic therapy of U87-derived human glioma in the nude rat. *Lasers Surg. Med.* 2005, vol. 36, p. 383-389.
- <sup>11</sup> BARON E. D., MALBASA CH. L., SANTO-DOMINIGO D., FU P., MILLER J. D., HANNEMAN K. K., HSIA A. H., OLEINICK N. L., COLUSSI V. C., COOPER K. D. Silicon phthalocyanine (Pc 4) photodynamic therapy is a safe modality for cutaneous neoplasms: results of a phase 1 clinical trial. *Lasers Surg. Med.* 2010, vol. 42, p. 728-735.
- <sup>12</sup> JUNHWAN K., RODRIGUEZ M. E., OLEINICK N. L., ANDERSON V. E. Photo-oxidation of cardilopin and cytochrome *c* with bilayer-embedded Pc 4. *Free Radic. Biol. Med.* 2010, vol. 49(5), p. 718-725.
- <sup>13</sup> HOI S. W., WONG H. M., CHAN J. Y., YUE G. G. L., TSE G. M., LAW B. K., FONG W. P., FUNG K. P. Photodynamic therapy of pheophorbide a inhibits the proliferation of human breast tumor via both caspase-dependent and -independent apoptotic pathways in *in vitro* and *in vivo* models. *Phytoter. Res.* 2012, vol. 26, p. 734-742.
- <sup>14</sup> XU D. D., CHO W. C. S., WU P., LAM H. M., LEUNG W. N. Photo-activated pheophorbide a inhibits the growth of prostate cancer cells. *Laser phys.* 2011, vol. 21, p. 1670-1674.
- <sup>15</sup> KOCHNEVA E. V., FILOMENKO E. V., VAKULOVSKAYA E. G., SCHERBAKOVA E. G., SELIVERSTOV O. V., MARKICHEV N. A., RESHETNICKOV A. V. Photosensitizer Radachlorin<sup>®</sup>: Skin cancer PDT phase II clinical trials. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2010, vol. 7, p. 258-267.
- <sup>16</sup> PRIVALOV V. A., LAPP A. V., SELIVERSTOV O. V., FAIZRAKHMANOV A. B., YAROVOY N. N., KOCHNEVA E. V., EVNEVICH M. V., ANIKINA A. S., RESHETNICOV A. V., ZALEVSKY I. D., KEMOV Y. V. Clinical trials of a new

---

chlorin photosensitizer for photodynamic therapy of malignant tumors. *Proc. SPIE*. 2002, vol. 4612, p. 178-189.

<sup>17</sup> VARGAS F., DIAZ Y., YARTSEV V., MARCANO A., LAPP A. Photophysical properties of novel PDT photosensitizer Radachlorin in different media. *Ciencia*. 2004, vol. 12(1), p. 70-77.

<sup>18</sup> LIM S. H., LEE H. B., HO A. S. H. A new naturally derived photosensitizer and its phototoxicity on head and neck cancer cells. *Photochem. Photobiol.* 2011, vol. 87, p. 1152-1158.

<sup>19</sup> ZHANG J., DENG L., YAO J., GU P., YAWG F., WANG X., LIU W., ZHANG Y. KE X., JING X., CHEN J. Synthesis and photobiological study of novel chlorin photosensitizer BCPD-18MA for photodynamic therapy. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, vol. 19, p. 5520-5528.

<sup>20</sup> ATIF M., MALIK A. R., FAKHAR-E-ALAM M., HAYAT S. S., ZAIDI S. S. Z., SULEMAN R., IKRAM M. In vitro studies of Photofrin<sup>®</sup> mediated photodynamic therapy on human rhabdomyosarcoma cell line (RD). *Laser Phys.* 2012, vol. 22, p. 286-393.

<sup>21</sup> ALLISON R. R., SIBATA C. H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2010, vol. 7, p. 61-75.

<sup>22</sup> PYE A., CAMPBELL S., CURNOW A. Enhancement of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy by iron chelation with CP94: an in vitro investigation and clinical dose-escalating safety study for the treatment of nodular basal cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2008, vol. 134, p. 841-849.

<sup>23</sup> CAMBEL S. M., MORTON C. A., ALYATHYA R., HORTON S., PYE A., CURTOW A. Clinical investigation of the novel iron-chelating agent, CP94, to enhance topical photodynamic therapy of nodular basal cell carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2008, vol. 159, p. 387-393.

<sup>24</sup> WANG A., LONG L., ZHANG CH. Synthesis and properties of photo-activable phthalocyanines: a brief overview. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2011, vol. 71, p. 1-24.

<sup>25</sup> FUKUDA T., ISHIGURO T., KOBAYASHI N. Non-planar phthalocyanines with Q-bands beyond 800 nm. *Tetrahedron Lett.* 2005, vol. 46, p. 2907-2909.



- 
- <sup>26</sup> COOK M. J. Properties of some alkyl substituted phthalocyanines and related macrocycles. *The Chemical Record*. 2002, vol. 2, p. 225-236.
- <sup>27</sup> PIŞKIN M., DURMUŞ M., BULUT M. Synthesis, characterization, photophysical and photochemical properties of 7-oxy-3-methyl-4-phenylcoumarin-substituted indium phthalocyanines. *Inorg. Chim. Acta*. 2011, vol. 373, p. 107-116.
- <sup>28</sup> YANIK H., AYDIN D., DURMUŞ M., AHSEN V. Peripheral and non-peripheral tetrasubstituted aluminium, gallium and indium phthalocyanines: Synthesis, photophysics and photochemistry. *J. Photochem. Photobiol., A*. 2009, vol. 206, p. 18-26.
- <sup>29</sup> MBAMBISA G., TAU P., ANTUNES E., NYOKONG T. Synthesis and electrochemical properties of purple manganese(III) and red titanium(IV) phthalocyanine complexed octa-substituted at non-peripheral positions with pentylthio groups. *Polyhedron*. 2007, vol 26, p. 5355-5364.
- <sup>30</sup> ACAR I., BIYIKLIOĞLU Z., DURMUŞ M., KANTEKIN H. Synthesis, characterization and komparative studies on the photophysical and photochemical properties of peripherally and non-peripherally tetra-substituted zinc(II) phthalocyanines. *J. Organomet. Chem*. 2012, vol. 708-709, p. 65-64.
- <sup>31</sup> KE M., YEUNG S., FONG W., NG D. K. P., LO P. A phthalocyanine-peptide conjugate with high in vitro photodynamic activity and enhanced in vivo tumor-retention property. *Chem. Eur. J*. 2012, vol. 18, p. 4225-4233.
- <sup>32</sup> BIYIKLIOĞLU Z., DURMUŞ M., KANTEKIN H. Tetra-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]ethoxy substituted zinc phthalocyanines and their quarternized analogues: Synthesis, characterization, photophysical and photochemical properties. *J. Photochem. Photobiol., A*. 2011, vol. 222, p. 87-96.
- <sup>33</sup> DURMUŞ M., AYHAN M. M., GÜREK A. G., AHSEN V. Peripherally alpha( $\alpha$ )-substituted novel phthalocyanines. *Dyes Pigm.* 2008, vol. 77, p. 570-577.
- <sup>34</sup> CAMMIDGE A. N., TSENG CH., CHAMBRIER I., HUGHES D. L., COOK M. J. Phthalocyanines bearing bulky cycloalkylmethyl substituents on non-peripheral sites. *Tetrahedron Lett*. 2009, vol. 50, p. 5254-5256.
- <sup>35</sup> AL-RAGA S. Y. The synthesis and photophysical properties of novel, symmetrical, hexadecasubstituted Zn phthalocyanines and related unsymmetrical derivates. *Dyes Pigm.* 2008, vol. 77, p. 259-265.

- 
- <sup>36</sup> MACK J., KOBAYASHI N. Low symmetry phthalocyanines and their analogues. *Chem. Rev.* 2011, vol. 111, p. 281-321.
- <sup>37</sup> KOBAYASHI N., FUKUDA T., UENO K., OGINO H. Extremely non-planar phthalocyanines with saddle or helical conformation: Synthesis and structural characterizations. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, vol. 123, p. 10740-10741.
- <sup>38</sup> SMALDONE RA, MOORE JS. Foldamers as reactive sieves: Reactivity as a probe of conformational flexibility. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, vol. 129(17), p. 5444-5450.