UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ CHEMIE A KONTROLY LÉČIV

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Příprava arylsufanyl substituovaných azaftalocyaninů

Hradec Králové, 2012 Mgr. Tereza Filandrová

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 Praze dne 3.9.2012 ……

Chtěla bych poděkovat mé školitelce PharmDr. Veronice Novákové, Ph.D. za pomoc, cenné rady a vedení při vzniku této práce. Také děkuji kolektivu laboratoře za příjemnou a přátelskou atmosféru.

Obsah

1. ABSTRAKT 7

2. ABSTRACT 8

3. SEZNAM ZKRATEK 9

4. CÍL PRÁCE 11

5. TEORETICKÁ ČÁST 12

5.1. Fotodynamická terapie 12

5.2. Historie PDT 12

5.3. Princip PDT 12

5.3.1. Fotoproces I a II 14

5.3.2. Světlo a jeho zdroje 15

5.4. Použití PDT 16

5.4.1. Nádorová onemocnění 17

5.4.2. Lokální infekce 17

5.4.3. Senilní makulární degenerace 17

5.4.4. Dermatologie a další klinické indikace 18

5.5. Fotosenzitizéry 18

5.5.1. Klasifikace fotosenzitizérů 19

5.5.2. Přehled fotosenzitizérů 19

6. METODICKÁ ČÁST 23

6.1. Thioly 23

6.2. Možnosti přípravy thiolů 23

7. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 26

7.1. Příprava2,6-diisopropylbenzenthiolu (3) 30

7.2. Příprava 4-brom-2,6-diisopropylbenzenthiolu (7) 34

7.3. Příprava 5,6-bis(fenylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (9) 37

7.3.1. Reakce s thiofenolátem sodným 37

7.3.2. Reakce s thiofenolem v prostředí THF a 1 M NaOH.....37

7.3.3. Reakce s thiofenolem v prostředí acetonu a pyridinu 38

7.4. Příprava 5,6-bis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)pyrazine-2,3-dikarbonitrilu (10)..
.....39

7.5. Příprava 5,6-bis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (11)
.....40

7.6. Příprava symetrických AzaPc z prekurzoru 5,6-bis(fenylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (9) 41

7.6.1. Příprava hořečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (12) – metoda A .
.....41

7.6.2. Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (13).....42

7.6.3. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (14) 44

7.6.4. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (14) – metoda B..
.....45

7.6.5. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (14) – metoda C..
.....46

7.7. Příprava symetrických AzaPc z prekurzoru5,6-bis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (10).....47

7.7.1. Příprava hořečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (15) – metoda A
.....47

7.7.2. Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (16).....49

7.7.3. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (17).....50

7.8. Příprava symetrických AzaPc z prekurzoru 5,6-bis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (11) 52

7.8.1. Příprava hořečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (18) – metoda A 52

7.8.2. Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (19) 53

7.8.3. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) 55

7.8.4. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda B 56

7.8.5. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda C 57

7.8.6. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda D 58

7.8.7. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda E 60

7.9. Postup měření kvantového výtěžku fluorescence (Φ_F) 61

8. VÝSLEDKY A DISKUZE 62

9. ZÁVĚR 74

10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY 76

1. ABSTRAKT

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutické fakulta v Hradci Králové

Katedra	Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Kandidát	**Mgr. Tereza Filandrová**
Konzultant	**PharmDr. Veronika Nováková, PhD.**
Název rigorózní práce	**Příprava arylsulfanyl substituovaných azaftalocyaninů**

Cílem této rigorózní práce bylo připravit sérii symetrických azaftalocyaninů (AzaPc) s postranními arylsulfanylovými substituenty s různě objemnými substituenty v *ortho* polohách (vodík, methyl, isopropyl) nebo funkční skupinou v *para* poloze (-Br). Tyto AzaPc byly připraveny cyklotetramerizačními reakcemi 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů a tokonkrétně 5,6-bis(fenylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu, 5,6-bis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu a 5,6-bis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu. Tyto prekurzory byly připraveny nukleofilní substitucí 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitrilu s komerčně dostupným thiofenolem, 2,6-dimethylbenzenthiolem a mnou připraveným 2,6-diisopropylbenzenthiolem, pro jehož přípravu byl využit Newman-Kwartův přesmyk. Bylo porovnáno několik cyklotetramerizačních metod jejichž výsledkem byly hořečnaté, zinečnaté a vodíkové AzaPc. Součástí této práce bylo i sledování vlastností připravených AzaPc (rozpustnost, UV/VIS, fluorescence). V rámci teoretické části jsem se věnovala fotodynamické terapii a jednotlivým fotosenzitizérům. Možnost přípravy thiolů je uvedena v metodické části.

2. ABSTRACT

ABSTRACT

Charles Univerzity in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control

Candidate **Mgr. Tereza Filandrová**

Consultant **PharmDr. Veronika Nováková, PhD.**

Title of Thesis **Preparation of substituted arylsulfanyl azaphthalocyanine**

The aim of this thesis was to prepare a series of symmetrical azaphthalocyanines (AzaPc) with arylsulfanyls on the periphery with different bulky substituents in the *ortho* positions (hydrogen, methyl, isopropyl) or a functional group in the *para* position (-Br). These AzaPc were prepared by cyclotetramerization reactions of 5,6-disubstituted pyrazine-2,3-dicarbonitrile namely 5,6-bis(phenylsulfanyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile, 5,6-bis((2,6-dimethylphenyl)sulfanyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile and 5,6-bis-((2,6-diisopropylphenyl)sulfanyl)pyrazine-2,3-dicarbonitrile. These precursors were prepared by nucleophilic substitution of 5,6-dichloropyrazine-2,3-dicarbonitrile with commercially available thiophenol and 2,6-dimethylbenzenthiol or synthesized 2,6-diisopropylbenzentiol.The latter one had to be prepared by the Newman-Kwart rearrangement. Several cyclotetramerization methods were compared resulting thus in magnesium, zinc and metal free AzaPcs. Properties of prepared AzaPcs were also studied and compared (solubility, UV/VIS, fluorescence). Theoretical part deals with photodynamic therapy and the types of photosensitizers. The possible synthetic pathways giving thiols are presented in the methodology section.

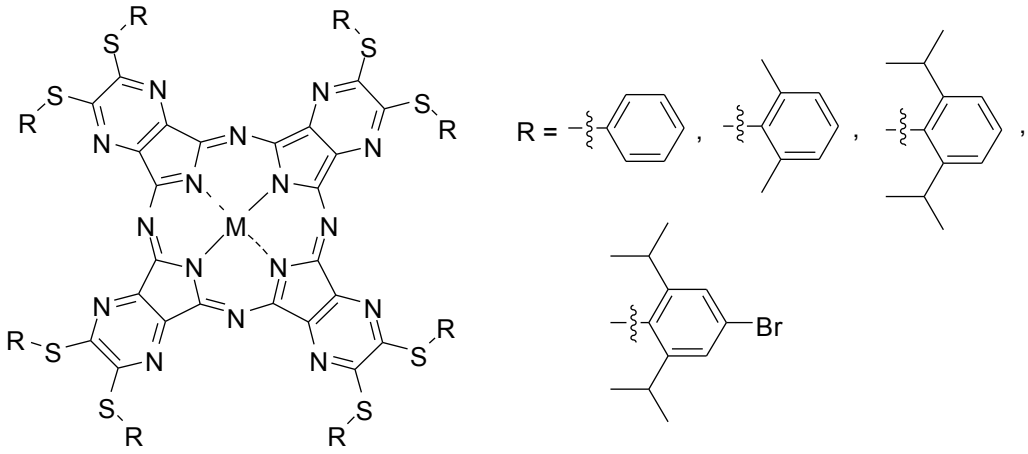
3. SEZNAM ZKRATEK

$^1O_2$	singletový kyslík
$^3O_2$	kyslík v základním stavu (tripletový kyslík)
ALA	kyselina 5-aminolevulová (5-aminolevulinic acid)
AzaPc	azaftalocyanin (azaphthalocyanine)
DBU	1,8-diazabicykloundec-7-en
DMA	*N,N*-dimethylacetamid
DME	1,2-dimethoxyethan
DMF	*N,N*-dimethylformamid
DTT	dithiothreitol
HpD	hematoporfyrinové deriváty (hematoporphyrin derivative)
HPPH	2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinylpyrofenoforbid-a(2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinylpyropheophorbide-a)
IČ	infračervené spektrum
iPr	isopropyl
NEt_3	triethylamin
NMP	*N*-methylpyrrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
O_2^-	aniont superoxidu
$O_2^{\bullet}$	radikál superoxidu
$OH^{\bullet}$	hydroxilový radikál
Pc	ftalocyanin
PDT	fotodynamická terapie (photodynamic therapy)
PS	fotosenzitizér (photosensitizer)
PS^-	redukovaný fotosenzitizér
PS*	excitovaný fotosenzitizér (excited photosensitizer)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
S	organický substrát
S^+	oxidovaný substrát
S_0	základní singletová hladina
S_1	excitovaný singletový stav
T_1	excitovaný tripletový stav
THF	tetrahydrofuran

TLC	tenkovrstvá chromatografie (thin layer chromatography)
Φ_F	kvantový výtěžek fluorescence

4. CÍL PRÁCE

Cílem mé rigorózní práce bylo připravit sérii symetrických arylsulfanylových derivátů azaftalocyaninů. Takové sloučeniny dosud nebyly v literatuře publikovány. Postranní substituent byl vázán přes síru, jednalo se o fenyl s různě objemnými substituenty v *ortho* polohách (vodík, methyl, isopropyl), jak ukazuje obrázek 1. Objemnost substituentů v *ortho* polohách by měla mít vliv na výsledné vlastnosti AzaPc tím, že zabrání nežádoucí agregaci těchto jinak planárních molekul. Snahou bylo připravit i derivát s funkční skupinou v *para* poloze (konkrétně –Br). Zavedení funkční skupiny by mohlo v budoucnu sloužit k post-syntetické modifikaci AzaPc např. vazbou na biomolekuly. Připravené AzaPc budou dále sledovány z hlediska svých vlastností (rozpustnost, UV/VIS, fluorescence).



Obrázek 1. Symetrické arylsulfanylové deriváty azaftalocyaninů

5. TEORETICKÁ ČÁST

5.1. Fotodynamická terapie

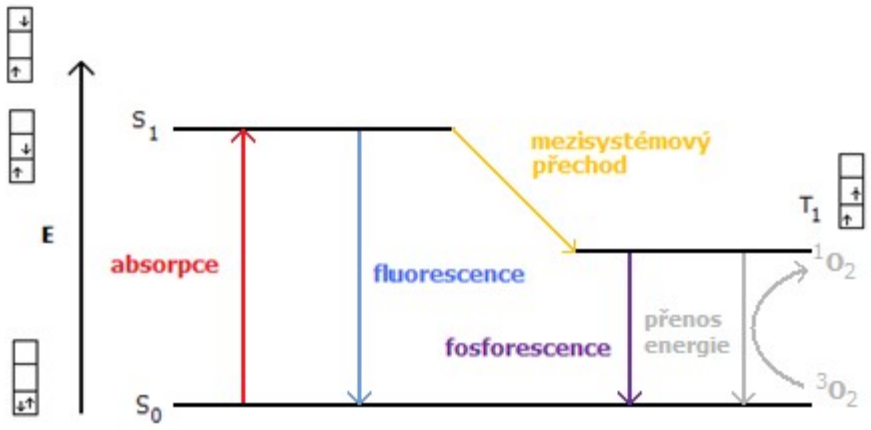
Fotodynamická terapie (PDT) je terapie využívající fotosenzitizéry (PS), které jsou aktivovány světlem. Nejprve je PS podán pacientovi a to lokálně nebo systémově. Po určité době (minuty až dny), kdy je dosaženo optimální biodistribuce, je léčené místo ozářeno viditelným světlem nebo světlem blízkým infračervené oblasti. Absorpce světla fotosenzitizérem vyvolá fotochemickou reakci a vznik cytotoxických produktů, které vedou k požadovanému léčebnému účinku[1].

5.2. Historie PDT

Světlo bylo používáno k léčebným účelům už od starověku. V Egyptě, Indii a Číně se tak léčily kožní nemoci jako lupenka, vitiligo a nádorová onemocnění[2]. Po objevech od prvních průkopníků, Finsen, Raab a Von Tappeiner, kteří kombinovali světlo a podávání léků, došlo ke vzniku fotochemoterapie[3]. Raab přišel na to, že kombinace oranžového akridinu a světla může zničit živé organismy[4]. Izolace porfyrinů a následné objevení jejich tumor-lokalizujících vlastností a fototoxického účinku na nádorovou tkáň vedlo k vývoji fotodetekce a PDT[3].

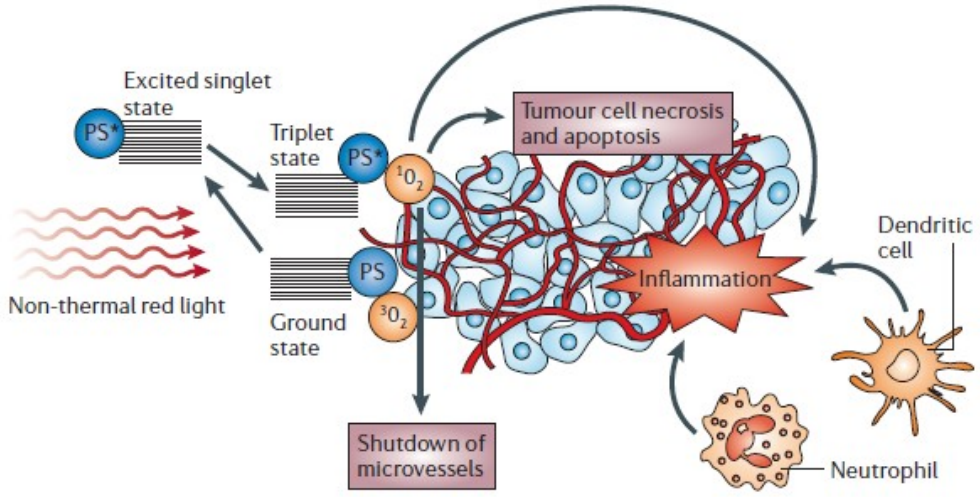
5.3. Princip PDT

Fotosenzitizační proces je možné znázornit pomocí modifikovaného Jablonského diagramu (Obrázek 2). Vystavení PS světlu vyvolá absorpci energie z fotonu fotosenzitizérem a to má za následek přechod PS ze základního singletového stavu (S_0) do excitovaného singletového stavu (S_1).



Obrázek 2. Modifikovaný Jablonského diagram (popis v textu).

Z excitovaného S_1 je několik možností jak PS může přijatou energii ztratit. Buď emisí fotonu (fluorescence) a tím se navrátí do S_0, nebo může dojít ke změně multiplicity spinu z S_1 do excitovaného tripletového stavu (T_1). Tento jev se nazývá mezisystémový přechod. Z T_1 může dojít k vyzáření fotonu (fosforescence) a tím k návratu do S_0, tento přechod je takzvaně spinově zakázaný. Může dojít i k předání energie jiné molekule během kolizního zhášení nebo přenosu energie na určitou vzdálenost[5] (není znázorněno na Obr. 2). Nebo v prostředí kyslíku může PS předat energii kyslíku v základním stavu ($^3O_2$) a tím dojde k jeho přeměně v singletový kyslík ($^1O_2$), který může tvořit adukty s organickými substráty4. Může také dojít ke vzniku dalších vysoce reaktivních forem kyslíku (ROS), které spolu s $^1O_2$ mají za následek smrt buněk (viz níže). $^1O_2$ způsobuje přímou smrt nádorových buněk vyvoláním apoptózy a/nebo nekrózy, může způsobit destrukci cévního řečiště nádoru a může vyvolat akutní imunitní odpověď tím, že přitahuje leukocyty, jako jsou dendritické buňky a neutrofily (Obrázek 3)[6].



Obrázek 3. Mechanizmus účinku PDT na nádorovou tkáň. Se souhlasem autorů převzato z lit. (CASTANO, A.P., MROZ, P., HAMBLIN, M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. Nat. Rev. Cancer., 2006, vol. 6, pp. 535-545).

5.3.1. Fotoproces I a II

Excitovaný PS (PS*) ve svém T_1 stavu může předat svoji energii molekulám, které jsou také v tripletovém stavu. Z tohoto důvodu může takto PS s velkou pravděpodobností přeměnit molekulární kyslík, protože molekulární kyslík je v základním tripletovém stavu ($^3O_2$), na vysoce reaktivní singletový kyslík ($^1O_2$). Fotochemická reakce tohoto typu se nazývá Fotoproces II a je závislá na koncentraci kyslíku. V základním tripletovém stavu se však mohou nacházet i jiné molekuly než jen kyslík. Je to například oxid dusnatý a vitamín A, i ty mohou být zapojeny do reakce Fotoprocesu II[4].

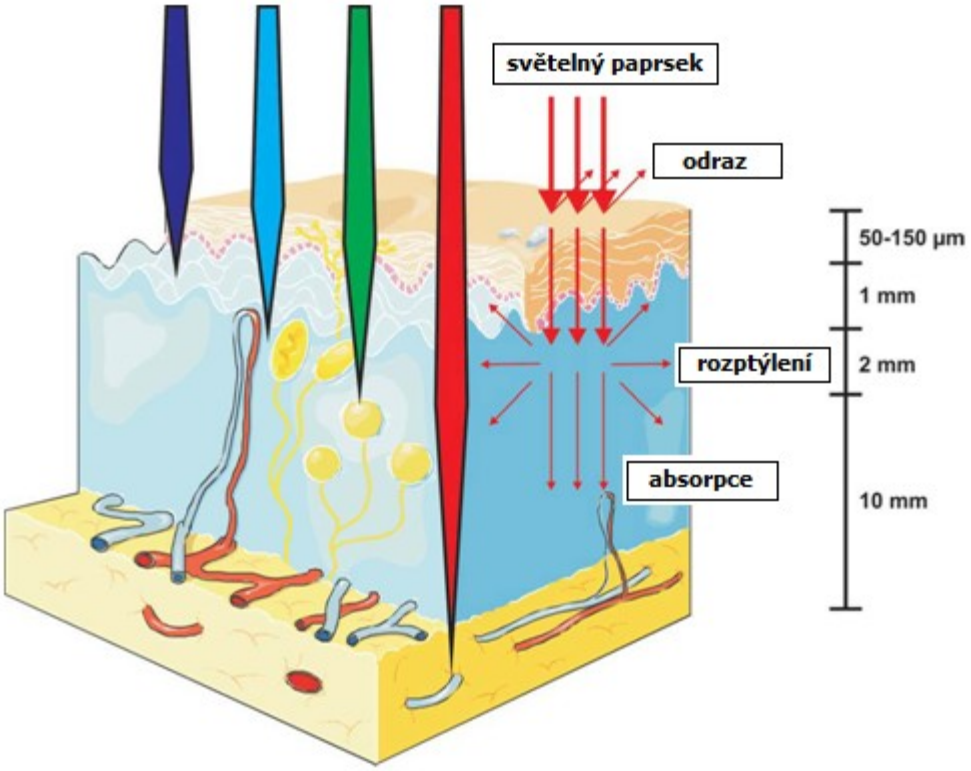
V prostředí bez kyslíku může PS* reagovat přímo s organickými substráty (S), dojde k výměně elektronu a vznikne oxidovaný substrát (S^+) a redukovaný PS (PS^-). V hypoxickém prostředí PS^- může reagovat s kyslíkem za vzniku aniontu superoxidu (O_2^-), z kterého se může stát vysoce reaktivní hydroxylový radikál ($OH^\bullet$). PS* také může reagovat s radikálem superoxidu ($O_2^\bullet$) za vzniku aniontu superoxidu (O_2^-) a následně může vzniknout $OH^\bullet$. Celkově se tyto děje zahrnují pod Fotoproces I, který je závislý na koncentraci cílové struktury-substrátu[4].

V obou případech, Fotoprocesu I a II, vznikají vysoce ROS ($^1O_2$, O_2^-, $O_2^\bullet$, $OH^\bullet$), které způsobují poškození buněk vedoucích až k smrti buňky. Během PDT však ve větší

míře dochází k Fotoprocesu II než I. Fotoproces I by převažoval za podmínek, když by byl PS ve velmi vysoké koncentraci a v hypoxickém prostředí[4,7].

5.3.2. Světlo a jeho zdroje

Sluneční světlo má různou intenzitu a celou škálu vlnových délek, čímž může aktivovat všechny fotosenzitizéry. Modré světlo prochází tkání minimálně, zatímco světlo z červené a infračervené oblasti proniká hlouběji do tkáně (obrázek 4)[7]. Světlo vlnové délky kolem 700-800 nm proniká do hloubky 1 cm tkáně a světlo vlnové délky kolem 600 nm proniká do 0,5 cm[8]. Oblast mezi 600-1200 nm se nazývá optické okno tkáně[7]. Pouze světlo s vlnovou délkou do 800 nm může generovat $^1O_2$, delší vlnové délky nemají dostatečnou energii pro zahájení fotodynamické reakce[9].

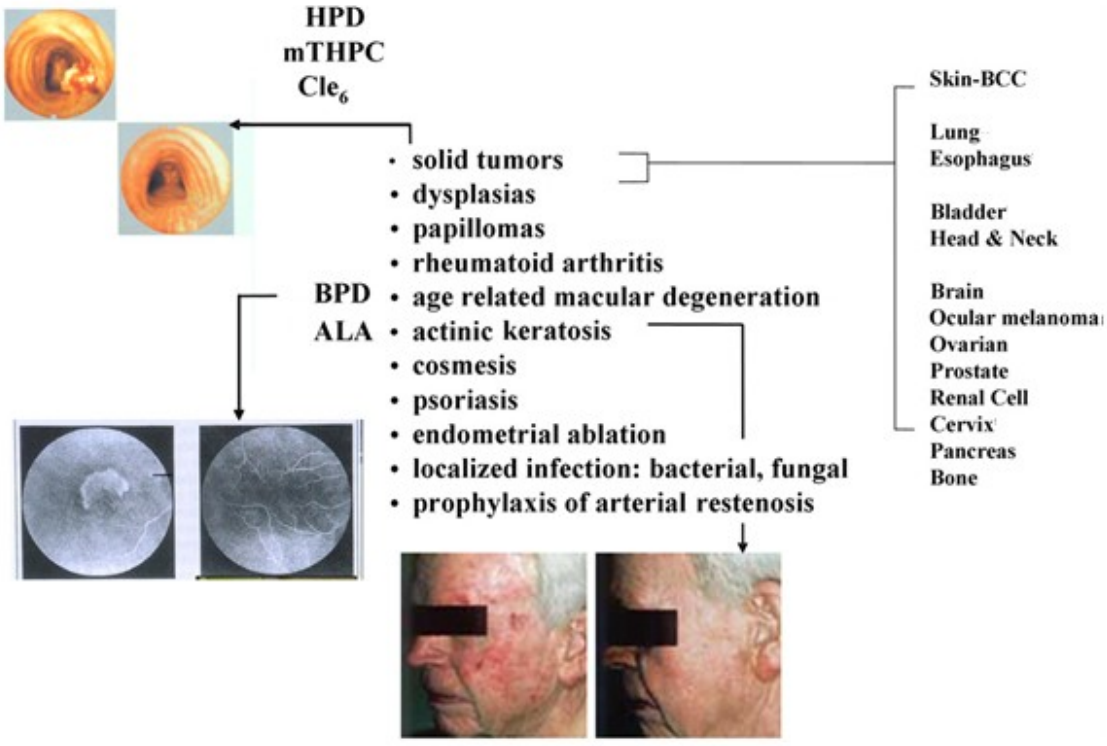


Obrázek 4. Šíření světla tkání. Se souhlasem autorů převzato a upraveno z lit. (AGOSTINIS, P., BERG, K., CENGEL, K.A., FOSTER, T.H., GIROTTI, A.W., GOLLNICK, S.O., HAHN, S.M., HAMBLIN, M.R., JUZENIENE, A., KESSEL, D., KORBELIK, M., MOAN, J., MROZ, P., NOWIS, D., PIETTE, J., WILSON, B.C., GOLAB, J. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer. J. Clin*., 2011, vol. 61, no. 4, pp. 250-281).

Jeden jediný zdroj světla není vhodný pro všechny indikace PDT, a to i když je použit stejný PS. Volba zdroje světla by proto měla být založena na absorpci PS, onemocnění (místo, velikost léze, dostupnost a charakter tkáně), nákladech a velikosti. Klinická účinnost PDT je podmíněna komplexní dozimetrií: celková dávka světla, čas expozice světlem a režim dodávky světla. Laserové a žárovkové světelné zdroje vykazují podobnou účinnost a byly použity pro PDT. Dnes jsou diodové lasery speciálně navržené pro PDT, jsou malé, jednoduché pro použití, mají automatickou dozimetrii a kalibraci vlastností[7]. Tvarem odpovídají místu použití, například vlákno s válcovitým rozptylovačem světla pro použití v tubulární oblasti, jako je jícen[4].

5.4. Použití PDT

Největší využití nachází PDT při léčbě nádorových onemocnění, například močového měchýře, plic, hlavy a krku nebo kožních nádorů. Další využití je v oblasti kožního lékařství k léčbě lupenky, při léčbě senilní makulární degenerace nebo v kosmetice. Další použití je znázorněno na obrázku 5 spolu s fotkami před a po aplikaci PDT[1].



Obrázek 5. Příklady použití PDT. Se souhlasem autorů převzato z lit. (WILSON, B.C., PATTERSON, M.S. The psysic, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys. Med. Bio*., 2008, vol. 53, pp. 61-109).

PDT má oproti jiným léčebným metodám jisté výhody. Mezi ně patří nízká systémová toxicita, minimální invazivita, opakovatelnost léčby bez vyvolání rezistence nebo hypersenzitivity a má více mechanizmů biologického účinku. Tato metoda má však i své limity. Jsou jimi omezená prostupnost světla do tkání a také to, že se nedá použít pro léčbu systémových onemocnění a není pro něj univerzální světelný systém[1].

5.4.1. Nádorová onemocnění

Léčba solidních nádorů je indikací, pro kterou byla PDT původně vyvinuta. Výhodou použití v této indikaci, kromě již výše uvedených, je rychlost účinku při jedné aplikaci. Může být použita jako metoda kurativní, paliativní nebo může zabránit progresi onemocnění. K omezení patří závislost na přítomnosti kyslíku, cílová specifičnost jednotlivých PS a dosažení adekvátní léčby ve velkých nádorech. První schválenou léčbou je léčba Photofrinem® refrakterního povrchového karcinomu močového měchýře[10]. Další schválenou indikací je obstrukční a časné stádium bronchiálního karcinomu. Vysoce účinný je v léčbě kožních nádorů, a to zejména u léčby bazálního buněčného karcinomu včetně rozsáhlých nebo recidivujících lézí[11].

5.4.2. Lokální infekce

Nedávný vývoj ukázal, že PDT může být využita při léčbě lokalizovaných bakteriálních infekcí. Ukázalo se, že PDT s různými PS (stejné skupiny sloučenin, které jsou používány v onkologii) jsou účinné i proti multirezistentním bakteriálním kmenům[12]. Je také používána jako „off-lable“ metoda (tzn. léčivý přípravek užíván mimo schválené indikace) pro léčbu akné, zabíjí bakterie Acne vulgaris. Při těchto použitích se PS a světlo aplikují přímo na infikované tkáně. Další možností využití je sterilizace implantátů *in situ* a použití PDT pro sterilizaci povrchů[1].

5.4.3. Senilní makulární degenerace

Senilní makulární degenerace je nejčastější příčinou slepoty u starších lidí. PDT je účinná na tzv. vlhkou (exsudativní) formu, která zahrnuje abnormální růst krevních cév.

PS se aplikuje intravenózně a postižené místo je pak ozářeno laserem, výsledkem je usmrcení endotelových buněk, což vede k tvorbě trombu a uzavření cév[1].

5.4.4. Dermatologie a další klinické indikace

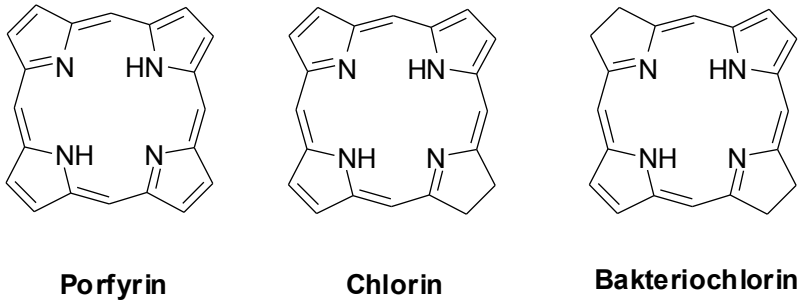
Jak již bylo uvedeno výše PDT se používá k terapii kožních nádorových onemocnění. Další použití je v dermokosmetice, jednak léčba akné nebo k léčbě poškozených vlasových folikulů. PDT byla také hodnocena v léčbě lupenky, což je kožní onemocnění při kterém dochází k nekontrolovatelné proliferaci keratinocytů[1]. Existují i další klinická použití, je to například léčba revmatoidní artritidy. U ní je optické vlákno dáváno do postiženého kloubu nebo u malých kloubů je aplikováno transdermálně[13]. Také se může používat při prevenci restenózy tepen po angioplastice.

5.5. Fotosenzitizéry

Fotosenzitizér je světlo absorbující látka, která vyvolává fotochemickou a fotofyzikální reakci[7]. Ideální PS by měl být jediná čistá sloučenina, s dobrou stabilitou, efektivní a spolehlivou syntézou. Měl by mít absorpční maximum mezi 600 – 800 nm (červená a tmavě červená oblast světla), protože absorpce fotonů s vlnovou délkou delší než 800 nm neposkytne dostatek energie pro tvorbu singletového kyslíku[7]. Vzhledem k tomu, že světlo proniká hlouběji do tkáně se zvyšující se vlnovou délkou, látky se silnou absorpcí v tmavě červené oblasti jsou nejvhodnější a jsou efektní při tvorbě singletového kyslíku[4]. Podání samotného léku by mělo být možné v ambulantních podmínkách a mělo by být bezbolestné, například lokální nebo systémové podání (intranasální nebo perorální). V ideálním případě by mělo docházet k jeho přednostní kumulaci v cílových tkáních a minimální kumulaci v tkáních okolních[14]. Také by mělo mít minimální toxicitu a relativně rychlou eliminaci ze zdravé tkáně, čímž by se minimalizovaly nežádoucí fototoxické účinky.

5.5.1. Klasifikace fotosenzitizérů

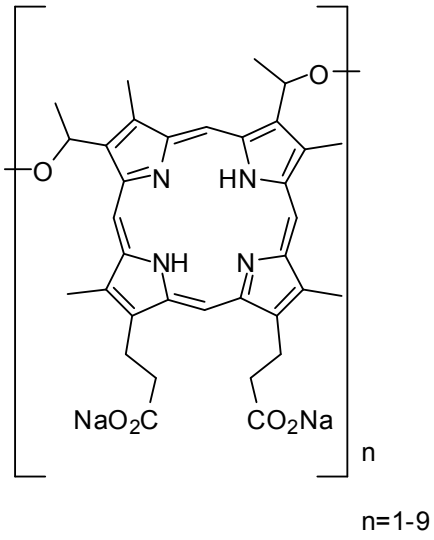
PS mohou být klasifikovány různými způsoby. Jedním z nich je na základě generací. 1. generace PS je založená na porfyrinu, zahrnuje i hematoporfyrin a jeho deriváty, hematoporfyrinové deriváty (HpD). Do 2. generace patří různé struktury, porfyriny a jejich deriváty, deriváty chlorofylu a barviva. 3. generace PS obsahuje PS z 1. a 2. generace konjugované s různými biologickými látkami, protilátkami nebo s nanočásticemi[14]. Další možností klasifikace je dle chemické struktury. Většina PS jsou cyklické tetrapyroly a jsou to deriváty porfyrinu, chlorinu a bakteriochlorinu (Obrázek 6)[14].



Obrázek 6. Chemické struktury PS.

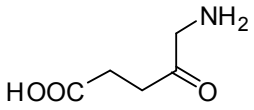
5.5.2. Přehled fotosenzitizérů

Photofrin® je derivát hematoporfyrinu (porfimer sodný), jedná se o kombinaci monomerů, dimerů, trimerů a oligomerů do osmi až devíti porfyrinových jednotek (Obrázek 7). Všechny tyto komponenty jsou pro klinickou aktivitu vhodné[15]. Photofrin® má absorpční maximum při 630 nm, proto světlo této vlnové délky ho může aktivovat a to do hloubky 5 mm tkáně[4]. Při klinickém použití nevykazuje žádnou systémovou toxicitu a nejeví se jako kancerogenní a mutagenní látka v terapeutických dávkách[16]. Tato látka je úspěšně používána u léčby mnoha nádorů (plic, jícnu, močového měchýře, mozku, vaječníků[7]). Možnou komplikací při jeho použití může být těžké spálení sluncem nebo fotoreakce, protože se hromadí v kůži. Proto je důležité vyhýbat se slunečním paprskům, chránit kůži oblečením a nosit sluneční brýle přibližně ještě 6 týdnů po ukončení léčby[4].



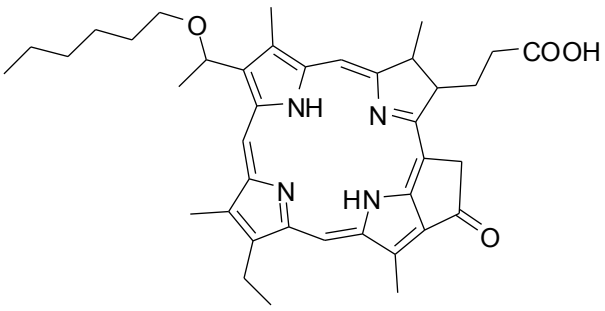
Obrázek 7. Vzorec Photofrinu®.

ALA (kyselina 5-aminolevulová; Obrázek 8) je proléčivo, které je enzymaticky *in vivo* přeměněno na aktivní PS, protoporphyrin IX (PPIX), který je pak přeměněn na hem[17]. ALA se používá při léčbě nádorů močového měchýře, kůže, mozku, jícnu[7] a její další využití je při odstraňování vrásek[14].



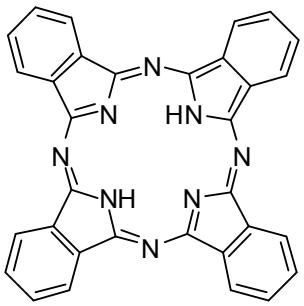
Obrázek 8. Vzorec kyseliny 5-aminolevulové.

2-(1-Hexyloxyethyl)-2-devinylpyropheophorbide-a (HPPH; Obrázek 9) je chlorinový derivát. Jeho aktivační vlnová délka je při 665 nm a také při 408 nm, může být tedy aktivován jak na povrchu tkání, tak i v jejich hlubších vrstvách[18]. Používá se při léčbě nádorů hlavy a krku, jícnu a plic.



Obrázek 9. Vzorec HPPH.

Ftalocyaniny (Pc; Obrázek 10) patří do skupiny barviv, jejich struktura je odvozena od porfyrinu, který obvykle obsahuje koordinačně vázaný centrální zinečnatý, křemičitý nebo hlinitý kation. Tento centrální atom zvyšuje produkci singletového kyslíku. Pc mají silné absorpční pásy kolem 670 nm a mají fluorescenční schopnosti, což může být výhodou při fotodekci nádorů. Hromadí se v mitochondriích a zřejmě zde indukují apoptózu[14]. Příkladem těchto PS je Photosens® (hlinitý Pc), který je používán při léčbě nádorových i infekčních onemocnění[19]. Příkladem použití je léčba nádorů rtů, jazyka, hrtanu a hltanu, úspěchy jsou i při léčbě nádorů plic a jícnu.



Obrázek 10. Obecná struktura ftalocyaninu.

Talaporfin sodný (Obrázek 11) je chlorinový derivát, který má mnoho dalších názvů (MACE, NPe6, LS11, Laserphyrin, Litx™, Photolon nebo Apoptosin™). Tento PS je aktivován světlem vlnové délky 664 nm. Používá se k léčbě nádorů mozku, jater a střev.

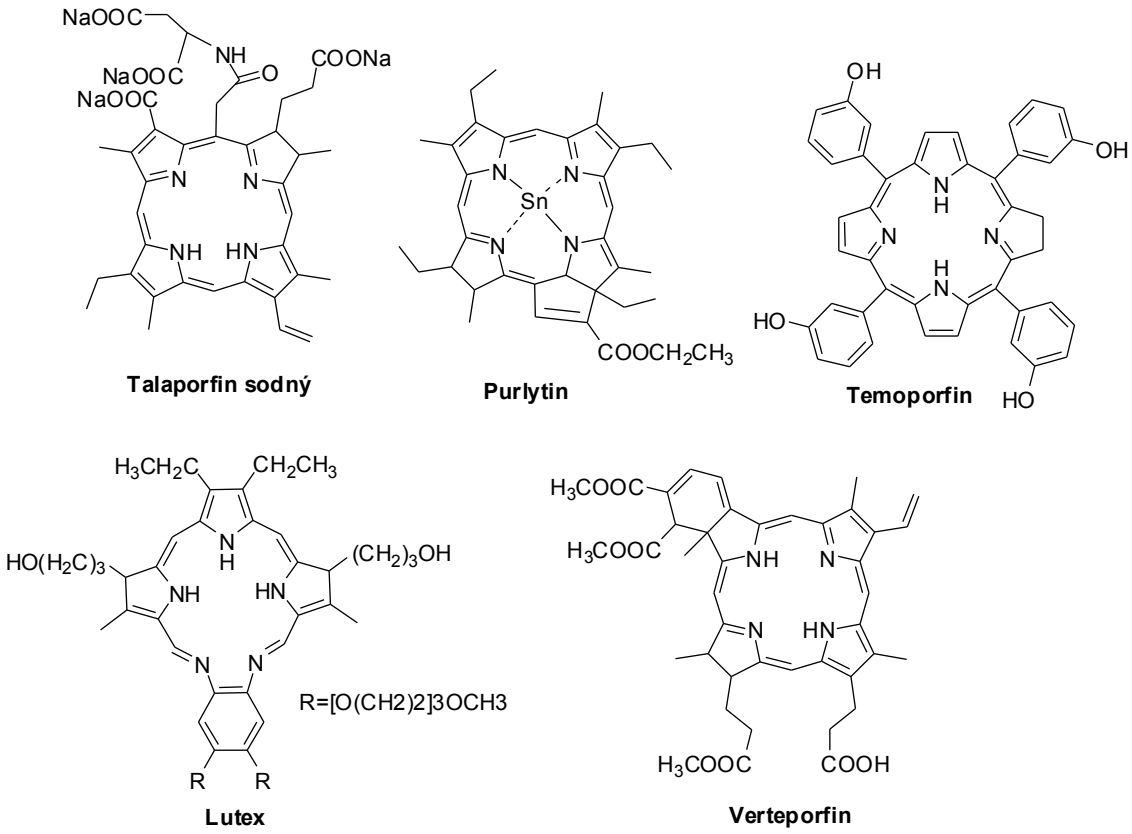
Purlytin (ethyl etiopurpurin, SNET2; Obrázek 11) je syntetický purpurin, který je degradačním produktem chlorofylu. S úspěchem je používán k léčbě lupenky a při prevenci restenózy tepen po angioplastice[20].

Lutex (lutecium texaphyrin; Obrázek 11) je odvozen od porfyrinu. Jeho potenciální využití je v léčbě nádoru prsu a maligního melanomu, dále může být použit při prevenci restenózy cév a při léčbě senilní makulární degenerace[20].

Temoporfin (Obrázek 11) je odvozen od chlorinu. Tento PS je komerčně dostupný a široce využívaný pro PDT, poskytuje totiž velmi velké výtěžky singletového kyslíku při 652 nm. Používá se u mnoha nádorových onemocnění, například krku a hlavy, jícnu, plic, žaludku nebo slinivky[14].

Verteporfin (Obrázek 11) je benzoporfyrinový derivát, který může být modelovým příkladem PS pro PDT. Jeho aktivace při 690 nm umožňuje relativně hluboké působení PDT. Látka má rychlou eliminaci z organismu a její fotosenzitivita na

kůži působí jen několik hodin. Celosvětově se používá k léčbě senilní makulární degenerace[14].



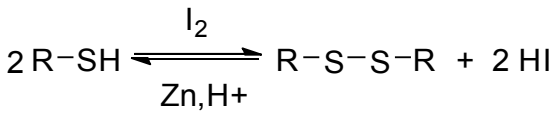
Obrázek 11. Vzorce fotosenzitizérů.

6. METODICKÁ ČÁST

6.1. Thioly

Thioly, také se jim říká merkaptany (starší název), jsou sirné analogy alkoholů. Jejich vlastnosti jsou však odlišné od alkoholů. Jejich výrazným znakem je silný zápach připomínající česnek nebo zápach skunka, ten je způsoben hlavně jednoduchými thioly (3-methyl-1-butanthiolem a 2-buten-1-thiolem)[21].

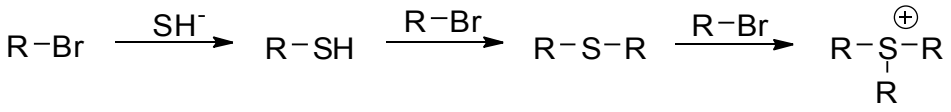
Thioly mají nižší teplotu tání a bod varu, a také oproti odpovídajícím alkoholům jsou méně rozpustné ve vodě. Důvodem je, že tvoří slabší vodíkové vazby, atom síry má větší rozměry a nižší elekronegativitu než kyslík. Další rozdíl je v kyselosti, thioly jsou kyselejší než alkoholy[22] a také snadněji tvoří thioláty při reakci s hydroxidy. Co se týče jejich reaktivity, mohou se snadno oxidovat Br_2 nebo I_2 za vzniku disulfidů. Tato reakce může být snadno obrácena a disulfidy se mohou redukovat zpět na thioly pomocí zinku a kyseliny (Obrázek 12)[21].



Obrázek 12. Oxidace thiolu a redukce disulfidu.

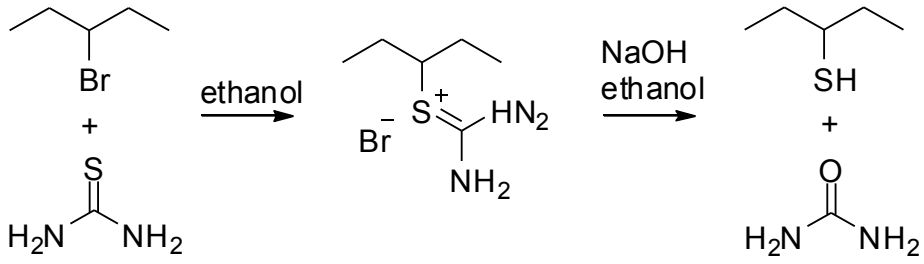
6.2. Možnosti přípravy thiolů

Thioly jsou obvykle připravovány z alkylhalogenidů nukleofilní substitucí. Tato reakce však neprobíhá dobře při přebytku nukleofilu. Vzniklý thiol se může podrobit další nukleofilní substituci s alkylhalogenidem a dojít tak k alkylaci do dalších stupňů[21]. Vznikne tak nejednotný produkt, jak je znázorněno na obrázku 13.



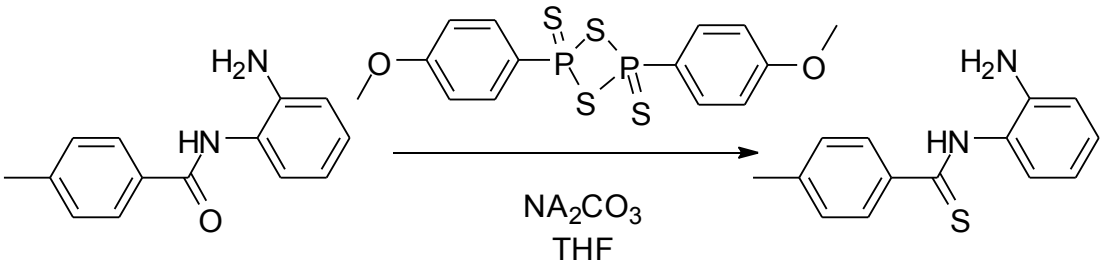
Obrázek 13. Příprava thiolu reakcí s alkyl hologenidem.

U přípravy thiolů reakcí s thiomočovinou tento problém odpadá. Při reakci vzniká alkylovaná isothiouroniová sůl, která je v alkalickém prostředí hydrolyticky rozštěpena za vzniku thiolu[21]. Tato reakce byla použita v článku Smaldone a Moor[23] pro přípravu pentan-3-thiolu (Obrázek 14).



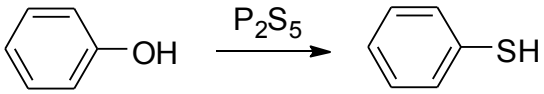
Obrázek 14. Příprava pentan-3-thiolu.

Další možností přípravy je za použití Lawessonova činidla. Je to organická sloučenina používaná při syntéze jako thiolační činidlo. Příklad použití Lawessonova činidla je uveden v článku Sasmala a spol.[24], reakce je znázorněna na obrázku 15, struktura Lawessonova činidla je nad reakční šipkou.



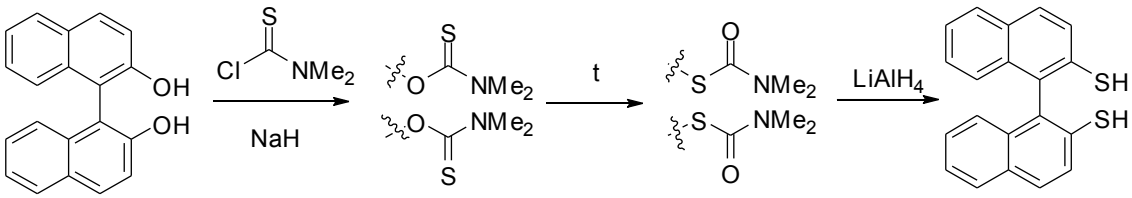
Obrázek 15. Reakce s použitím Lawssonova činidla.

Příkladem dalšího thiolačního činidla je sulfid fosforečný, ovšem oproti reakci s Lawessonovým činidlem mají reakce se sulfidem fosforečným nižší výtěžky[25]. Pro syntézu thiofenolu z fenolu ho použil Geuther (Obrázek 16)[26].



Obrázek 16. Příprava thiofenolu za použití sulfidu fosforečného.

Newman-Kwartův přesmyk se dá také použít k přípravě aromatických thiolů z příslušných fenolů. Fenol reaguje s NaH a thiokarbamoyl chloridem za vzniku O-aryl thiokarbamátu, jeho zahřátím přibližně na 250°C způsobí Newman-Kwartův přesmyk na S-aryl thiokarbamát. Alkalickou hydrolýzou pak vzniká příslušný thiofenol. Příklad tohoto přesmyku uvádí ve svém článku Baird a Rayner[27], zde byl použit k syntéze 2,2´-disubstituovaných-1,1´-binaftalenových derivátů (Obrázek 17).



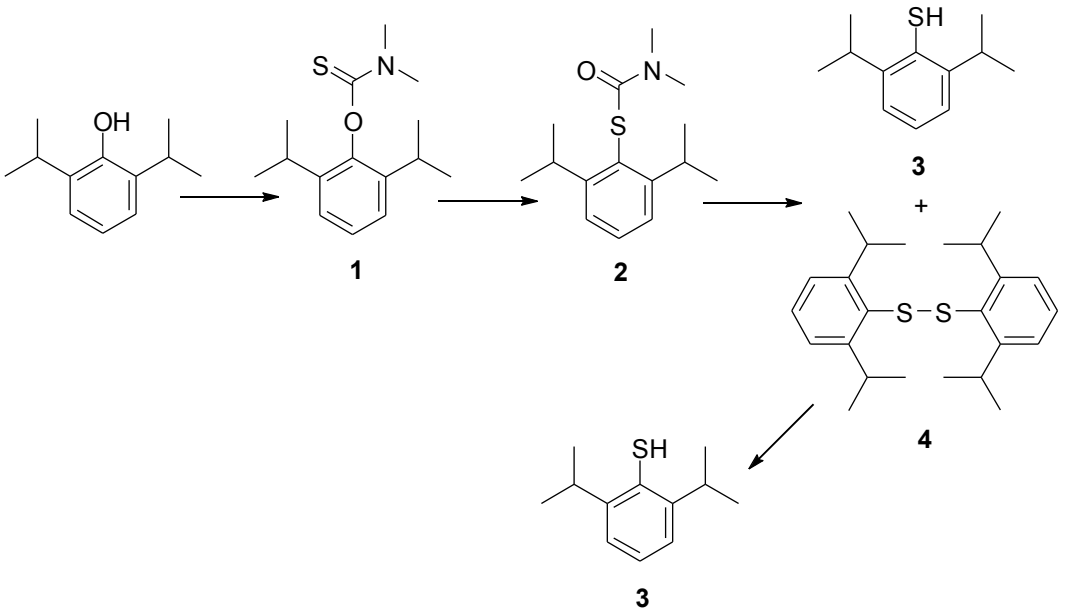
Obrázek 17. Newman-Kwartův přesmyk.

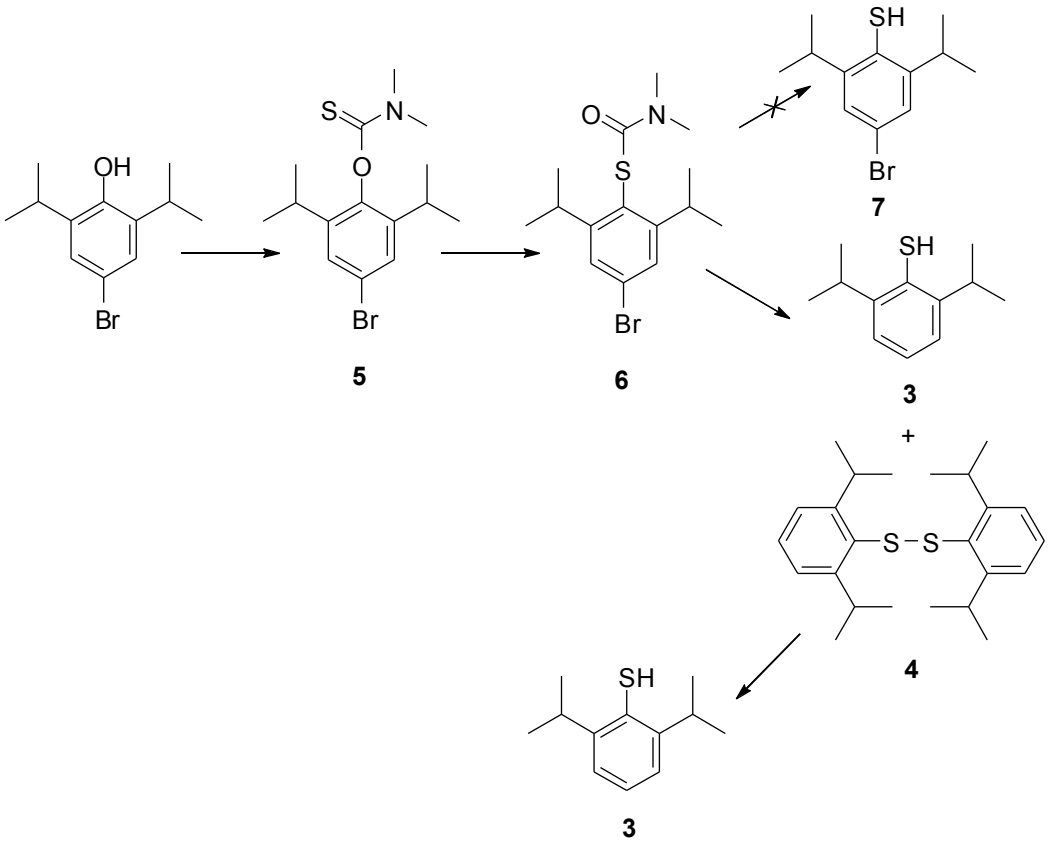
7. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

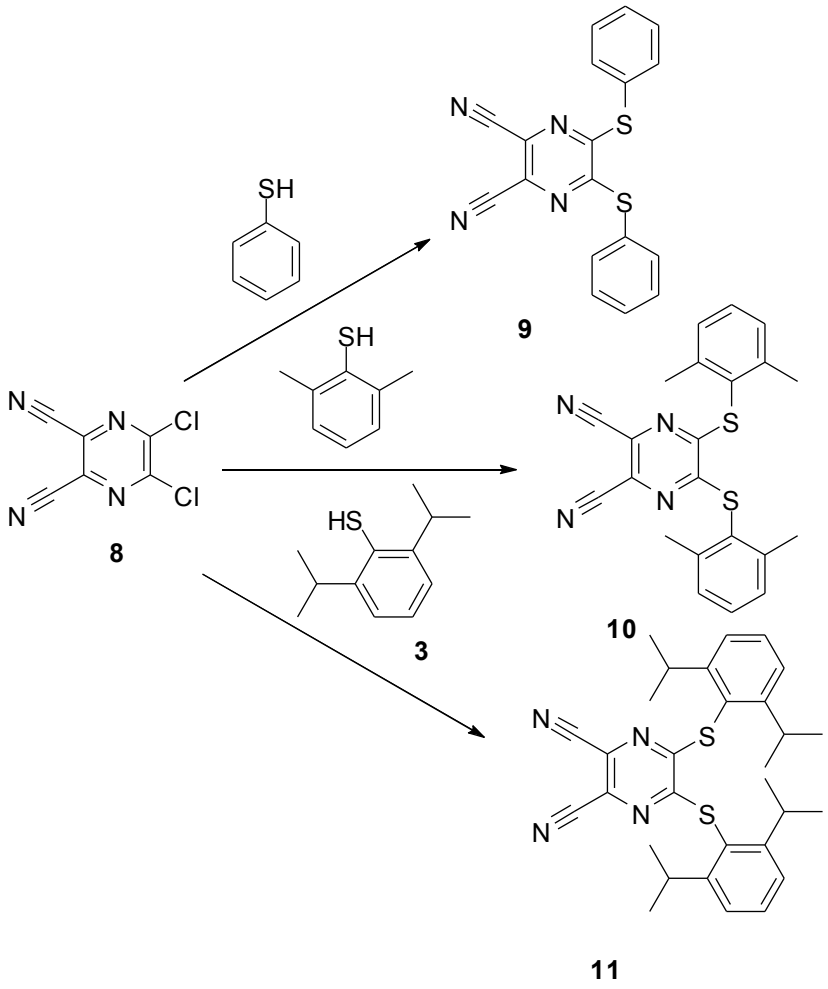
Použitá rozpouštědla a výchozí látky (benzenthiol, 2,6-dimethylbenzenthiol, 2,6-diisopropylfenol, 4-brom-2,6-diisopropylfenol, 5,6-dichlorpyrazin-2,3-dikarbonitril) byly zakoupeny od firem Lach-Ner, Penta, Sigma-Aldrich nebo Acros.

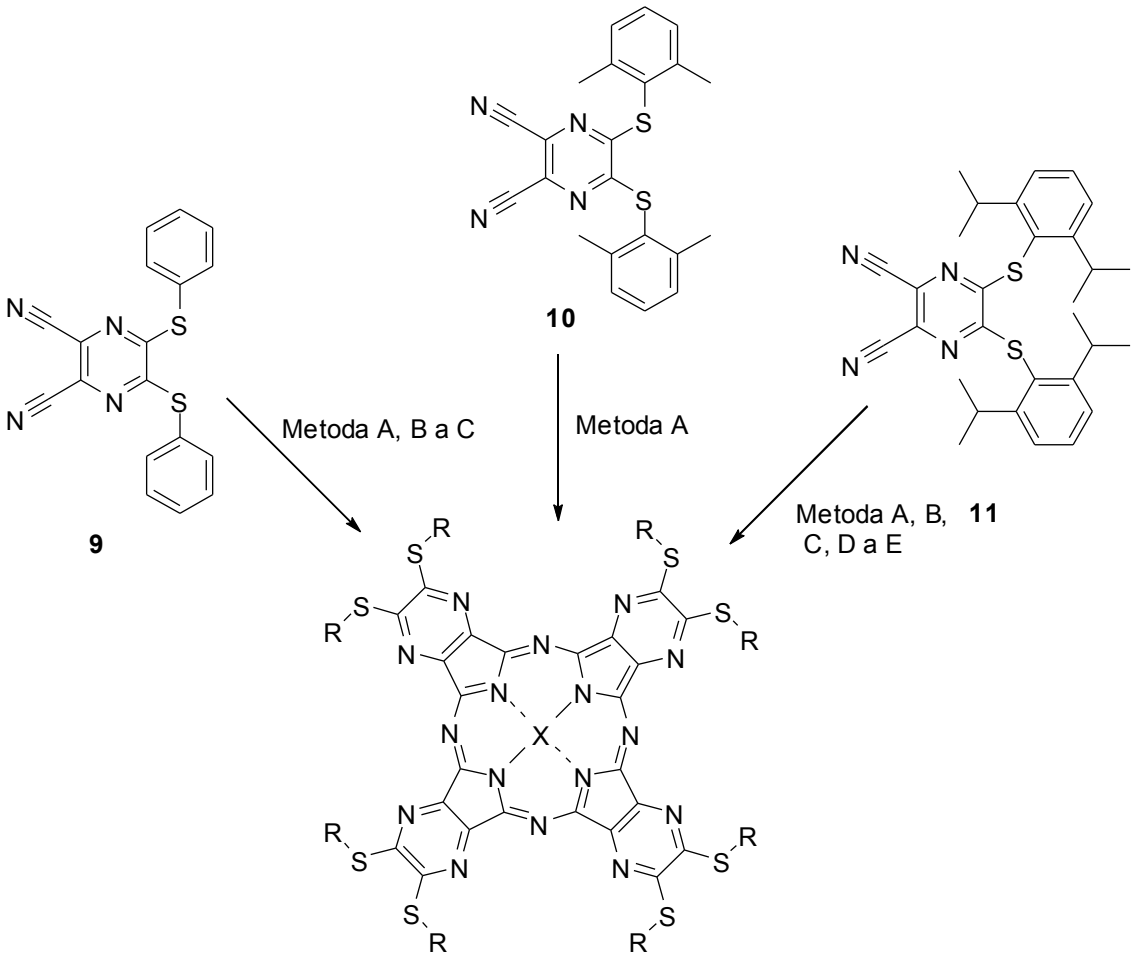
CEM Discover and Explorer 24 Automated Microwave Synthesis Workstation (CEM Corporation, Matthews, North Carolina, USA) byl použit na přípravu některých sloučenin. Teplota tání sloučenin byla měřena pomocí digitálního přístroje ELECTROTHERMAL IA9200. Průběh reakcí a čistota výsledného produktu byly sledovány pomocí tenkovrstvé chromatografie na deskách Merck Kieselgel 60 F254 za detekce UV lampou při vlnové délce 254 nm nebo 366 nm. Čištění produktů bylo prováděno pomocí sloupcové chromatografie na stacionární fázi Merck Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm). Používané mobilní fáze jsou popsány u jednotlivých reakcí níže. Infračervená spektra (IČ) byla měřena IČ spektrofotometrem Nicolet 6700 v ATR módu. Vlnočty jsou uvedeny v cm^{-1}. ^{1}H NMR a ^{13}C NMR spektra byla naměřena na přístroji Varian Mercury Vx BB 300 nebo VNMR S500. Elementární analýza byla provedena pomocí přístroje Automatic Microanalyser EA1110CE. Spektra UV/Vis byla naměřena pomocí přístroje Shimadzu UV-2401PC spectrophotometer a fluorescenční spektra na AMICO-Bowman Series 2 luminescencespectrometer. Hmotnostní spektrometrie (MALDI-TOF) byla provedena na přístroji Voyager-DE STR massspectrometer. Přístroj byl kalibrován externě pěti bodovou kalibrační metodou pomocí Peptide Calibration Mix1 (LaserBioLabs, Sophia-Antipolis, France). Roztok měřeného vzorku v dichlormethanu (přibližně 10 μM, 1,5 μl) byl smíchán s matricí (*trans*-2-[3-(4-*tert*-butylfenyl)-2-metyl-2-propenyliden]-malononitril) v dichlormethanu a nanesen na destičku.

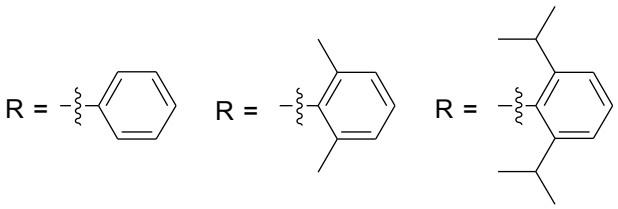
Schéma prováděných reakcí





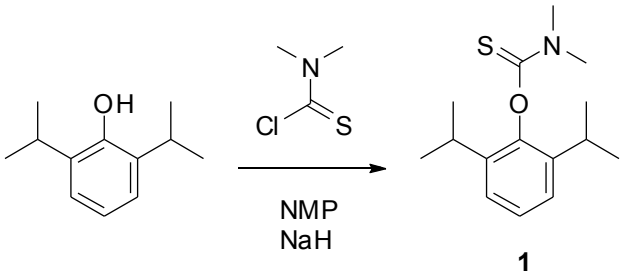

SH
SH
HS
N
N
Cl
Cl
N
N
8
3
9
10
11
S
S
S
S





X = Mg	**12**	**15**	**18**
X = 2H	**13**	**16**	**19**
X = Zn	**14**	**17**	**20**

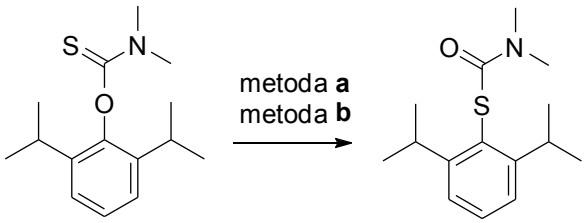
7.1. Příprava2,6-diisopropylbenzenthiolu (3)



1

2,6-Diisopropylfenol (17,80 g, 0,10 mol) byl rozpuštěn v *N*-methylpyrolidonu (NMP) (100 ml) v bezvodém prostředí argonu. Směs byla zchlazena na 0°C, postupně byla přidávána 60% disperze NaH v minerálním oleji (4,40 g, 0,11 mol). Po přidání NaH došlo ke změně reakční směsi ze žluta do hněda. Po ukončení vývoje plynu byl pomalu po kapkách přidán dimethylkarbamoyl chlorid (16,07 g, 0,13 mol) předem rozpuštěný v NMP (50 ml). Po přidání došlo ke ztmavnutí reakční směsi, byla zvýšena teplota na 80°C a směs byla míchána tři hodiny. Po uplynutí reakční doby byla směs nalita do destilované vody (400 ml) a vznikla hnědá emulze. Směs byla dána na dvanáct hodin do chladničky a došlo ke ztuhnutí hnědé hmoty. Hnědá hmota byla odfiltrována, na filtru postupně tuhla a měnila barvu do světla. Světle hnědá látka byla překrystalizována z horkého ethanolu a vznikla bělavá krystalická látka *O*-(2,6-diisopropylfenyl)-dimethylkarbamothioát (**1**).

Výtěžek: 5,82 g (22 % teoretického výtěžku). T.t. 144,7-146,5°C (dle literatury[28]152,5-154°C). Elementární analýza (%) pro $C_{15}H_{23}NOS$: C 67,88; H 8,73; N 5,28; nalezeno: C 67,98; H 8,09; N 5,49. IČ (ATR): ν_{max} = 2964, 2875, 1531, 1462, 1440, 1393, 1360, 1333, 1287, 1254, 1178, 1139, 1095, 1060, 937, 833, 799, 768 cm^{-1}. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H; CHC*H*$_3$), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H; CHC*H*$_3$), 2,93 (hept, *J* = 6,9 Hz, 2H; C*H*CH$_3$), 3,40 (s, 3H; NCH$_3$), 3,50 (s, 3H; NCH$_3$), 7,15-7,23 (m, 3H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22,22; 24,37; 27,35; 38,42; 43,32; 123,76; 126,45; 140,94; 148,52; 187,78.



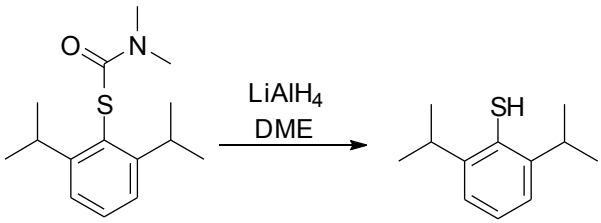
1 **2**

Pro přesmyk látky **1** na látku **2** byly použity dvě metody:

a) Látka **1** (3,00 g, 11,3 mmol) byla odvážena do baňky a podrobena tavení v kovovém bloku při 260°C pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Kovový blok byl předem vytemperován na požadovanou teplotu. Okamžitě došlo k roztavení látky **1** a vzniku hnědé olejovité kapaliny, která chladnutím tuhla na hnědou látku *S*-(2,6-diisopropylfenyl)-dimethylkarbamothioát (**2**).

b) Látka **1** (2,01 g, 7,6 mmol) byla rozpuštěna *N,N*-dimethylacetamidu (DMA) (15 ml). Směs byla podrobena zahřívání za použití mikrovlnné iradiace při podmínkách: 250°C, 300 W, 30 minut. Po skončení reakční doby byla směs vlita do destilované vody (50 ml), došlo ke vzniku bílého zákalu. Vodná část byla třikrát vytřepána diethyletherem (20 ml), postupně docházelo k rozpouštění bílého zákalu a přechodu do diethyletheru. Organická část byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena. Vznikla hnědá látka *S*-(2,6-diisopropylfenyl)-dimethylkarbamothioát (**2**).

Látky **2** z obou metod **a** i **b** byly každá zvlášť podrobeny následující reakci.



2 **3**

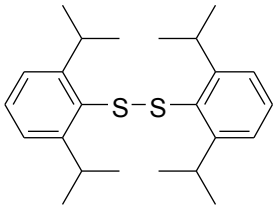
V průběhu reakce bylo udržováno bezvodé prostředí argonu. $LiAlH_4$ (metoda **a**: 0,66 g, 0,017 mol a metoda **b**: 0,44 g, 0,012 mol) byl suspendován v 1,2-dimethoxyethanu (DME) za současného chlazení směsí voda led. Poté byla

postupně přidávána předem rozpuštěná látka **2** v DME (5 ml). Po přidání veškeré látky **2**, byla zvednuta reakční teplota na 110°C a směs byla míchána pod zpětným chladičem tři hodiny. Po ukončení reakce a vychladnutí byl přebytečný $LiAlH_4$ odstraněn pomalým přikapáváním methanolu, pak byla přilita destilovaná voda (100 ml) a došlo ke vzniku šedobílé sraženiny. Suspenze byla okyselena zředěnou H_2SO_4 až do slabě kyselého pH, došlo k částečnému rozpuštění sraženiny. Směs byla třikrát vytřepána diethyletherem (70 ml). Organická část byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena. Došlo ke vzniku olejovité látky. Z metody **a** vznikl žlutohnědý olej a z metody **b** žlutý olej. Průběh reakce a čistota látky byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC), jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 3:1. Oleje byly přečištěny sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 3:1. Bylo tak získáno 1,13 g (52 % teoretického výtěžku z metody **a**) a 0,92 g (63 % teoretického výtěžku z metody **b**) látky **2**. V obou případech byly na TLC stále patrné dvě skvrny nad sebou (R_f = 0,7 dolní skvrny a R_f = 0,8 hodnoty horní skvrny v mobilní fázi hexan:toluen v poměru 3:1). K jejich oddělení byl použit následující postup:

Oleje, z obou metod **a** i **b**, byly spojeny a byl k nim přidán 20% roztok NaOH (100 ml), došlo ke vzniku suspenze. Suspenze byla odfiltrována a vznikla neznámá žlutá krystalická látka (dle TLC samotná horní skvrna, R_f = 0,8). Filtrát byl pak třikrát vytřepán diethyletherem (100 ml). Vodná část byla zneutralizována zředěnou HCl, vznikl zákal, a byla třikrát vytřepána diethyletherem (30 ml). Obě diethyletherové části byly spojeny a odpařeny. Vznikla žlutá olejovitá látka 2,6-diisopropylbenzenthiol (**3**) (dle TLC samotná dolní skvrna R_f = 0,7).

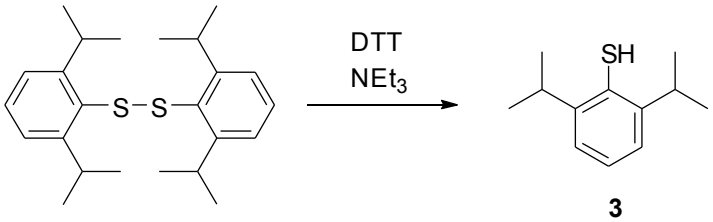
Výtěžek látky **3**: 1,65 g (45 % teoretického výtěžku). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 12H; CH_3), 3,23 (s, 1H; SH), 3,49 (hept, *J* = 6,7 Hz, 2H; C*H*CH_3), 7,13-7,24 (m, 3H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 23,12; 31,73; 123,10; 126,35; 127,73; 147,77.

Analýzou NMR byla zjištěna struktura neznámé žluté krystalické látky. Jedná se o 1,2-bis(2,6-diisopropylfenyl)disulfan (**4**).



4

Výtěžek látky **4**: 0,62 g (77 % teoretického výtěžku). T.t. 127,0-127,9°C. Elementární analýza (%) pro $C_{12}H_{18}S$: C 75,55; H 9,34; nalezeno: C 74,88; H 9,01. IČ (ATR): ν_{max} = 3057, 2961, 2866, 1573, 1463, 1421, 1381, 1360, 1337, 1309, 1248, 1179, 1104, 1056, 928, 797 cm^{-1}. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 24H; CH_3), 3,56 (hept, *J* = 6,9 Hz, 4H; C*H*CH_3), 7,06-7,11 (m, 4H; ArH), 7,22-7,29 (m, 2H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 23,83; 31,36; 123,64; 130,04; 132,25; 153,49.

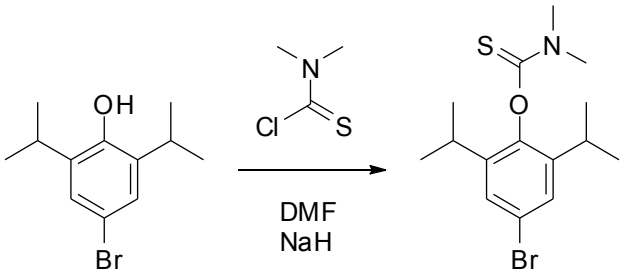


4 **3**

Látka **4** (0,05 g, 0,13 mmol) a dithiothreitol (DTT) (0,06 g, 0,40 mmol) byly rozpuštěny chloroformu (1 ml). Poté byl přidán triethylamin (Net_3) (0,054 ml, 0,04 mmol) a směs byla míchána pět hodin při laboratorní teplotě 25°C.[29] Průběh reakce byl sledován pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 3:1. Po ukončení reakce byla směs třikrát vytřepána vodou (20 ml) a chloroformová část byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena. Vznikla hnědá olejovitá látka, která byla přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 3:1. Vznikla žlutá olejovitá látka **3**.

Výtěžek: 0,04 g (76 % teoretického výtěžku).

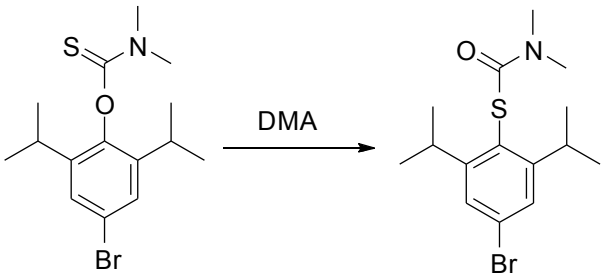
7.2. Příprava 4-brom-2,6-diisopropylbenzenthiolu (7)



5

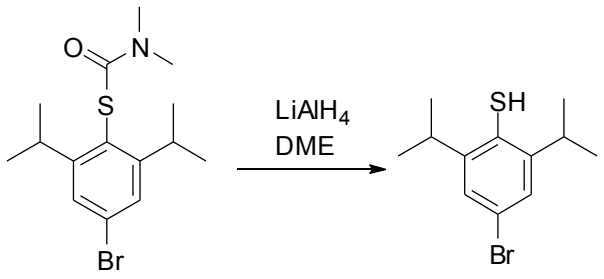
4-Brom-2,6-diisopropylfenol (0,05 g, 0,19 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém *N,N*-dimethylformamidu (DMF), v bezvodém prostředí argonu. Směs byla zchlazena na 0°C, postupně byla přidávána 60% disperze NaH v minerálním oleji (8,50 mg, 0,21 mmol). Po ukončení vývoje plynu byl přidán dimethylkarbamoyl chlorid (0,026 g, 0,21 mmol) předem rozpuštěný v bezvodém DMF (5 ml). Po přidání celého množství dimethylkarbamoyl chloridu, byla zvýšena teplota na 80°C a směs byla míchána tři hodiny. Po uplynutí reakční doby byla směs nalita do destilované vody (20 ml) a třikrát vytřepána diethyletherem (40 ml). Organická část byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a vysušena. Vznikla žlutá olejovitá látka, která byla přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 2:1. Vznikla bílá olejovitá látka, která postupně tuhla na bílou krystalickou látku *O*-(4-brom-2,6-diisopropylfenyl)-dimethylkarbamothioát (**5**).

Výtěžek: 0,06 g (88 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{15}H_{22}BrNOS$: C 52,33, H 6,44, N 4, 07; nalezeno: C 52,53, H 6,50, N 4,16. IČ (ATR): ν_{max} = 2967, 2925, 2863, 1572, 1537, 1464, 1449, 1410, 1392, 1363, 1330, 1287, 1236, 1179, 1126, 1097, 1071, 1059, 945, 878, 861, 843, 779, 758 cm^{-1}. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H; CH_3), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H; CH_3), 2,88 (hept, *J* = 6,9 Hz, 2H; C*H*CH_3), 3,38 (s, 3H; NCH_3), 3,48 (s, 3H; NCH_3), 7,26 (s, 2H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 22,01 ; 24,19; 27,54; 38,49; 43,42; 119,98; 127,14; 143,39; 147,58; 187,22.



5 **6**

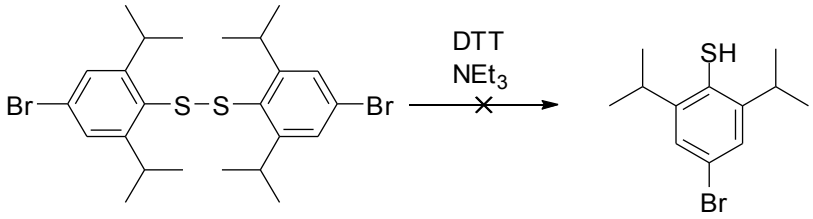
Látka **5** (1,50 g, 4,4 mmol) byla rozpuštěna v DMA (9 ml). Směs byla podrobena zahřívání za použití mikrovlnné iradiace při podmínkách: 250°C, 300 W, třicet minut. Po skončení reakční doby byla směs vlita do destilované vody (50 ml), došlo ke vzniku bílého zákalu. Směs byla třikrát vytřepána diethyletherem (20 ml), postupně docházelo k rozpouštění bílého zákalu a přechodu do diethyletheru. Organická část byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena. Vznikla hnědá látka *S*-(4-brom-2,6-diisopropylfenyl)-dimethylkarbamothioát (**6**). Látka nebyla blíže charakterizována a byla použita do následující reakce.



6 **7**

V průběhu reakce bylo udržováno bezvodé prostředí pomocí argonové atmosféry. $LiAlH_4$ (6,92 g, 0,18 mol) byl suspendován v DME (30 ml) za současného chlazení směsí voda led. Poté byla postupně přidávána předem rozpuštěná látka **6** v DME (20 ml). Po přidání veškeré látky **6**, byla zvednuta reakční teplota na 110°C a směs byla míchána pod zpětným chladičem tři hodiny. Po ukončení reakce a vychladnutí byl přebytečný $LiAlH_4$ odstraněn pomalým přikapáváním methanolu, pak byla přilita destilovaná voda (400 ml) a došlo ke vzniku šedobílé sraženiny. Suspenze byla okyselena zředěnou H_2SO_4. Vodná část byla třikrát vytřepána diethyletherem a diethyletherová část byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena. Došlo ke vzniku hnědé olejovité látky. Průběh reakce a čistota látky byl sledován

pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 3:1. Na TLC byly patrné dvě skvrny nad sebou se stejnými R_f jako u látky **3**. Proto byla rovnou provedena následující reakce.



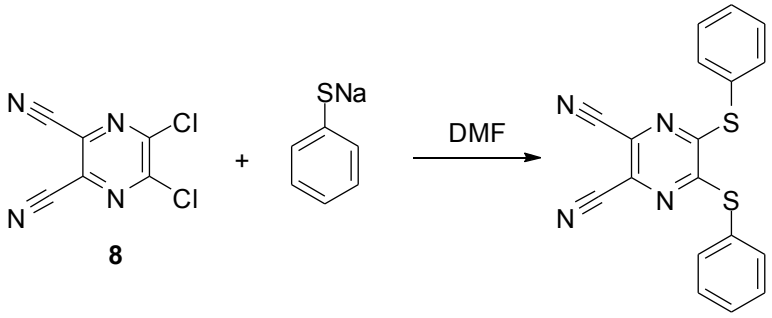
7

Produkt z předcházející reakce a DTT (0,55 g, 3,58 mmol) byly rozpuštěny v chloroformu (10 ml). Poté byl přidán Net_3 (0,50 ml, 3,58 mmol) a směs byla míchána pět hodin při laboratorní teplotě 25°C.[29] Průběh reakce byl sledován pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 3:1. Vznikla hnědá olejovitá látka, která byla přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs hexan:toluen v poměru 3:1. Vznikla žlutá olejovitá látka, analýzou NMR se však ukázalo, že nevznikla látka **7**, ale látka **3**.

Výtěžek: 0,61 g (51 % teoretického výtěžku).

7.3. Příprava 5,6-bis(fenylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (9)

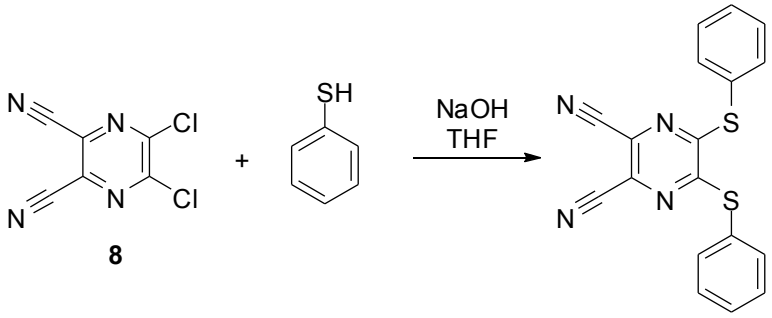
7.3.1. Reakce s thiofenolátem sodným



8 **9**

Thiofenolát sodný (0,08 g, 0,62 mmol) byl rozpuštěn v DMF (5 ml), postupně byla přidávána látka **8** (0,08 g, 0,25 mmol) předem rozpuštěná v DMF (5 ml). Směs byla míchána tři hodiny za laboratorní teploty 25°C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:toluen v poměru 1:1. Reakce neprobíhala dobře díky špatné rozpustnosti thiolátu sodného, z TLC byly patrné malé výtěžky látky **9**.

7.3.2. Reakce s thiofenolem v prostředí THF a 1 M NaOH

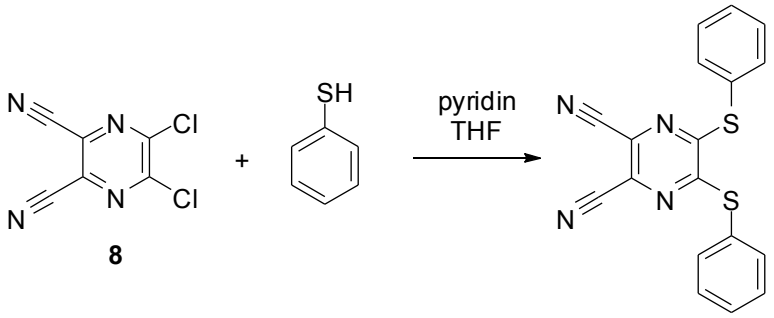


8 **9**

Thiofenol (0,056 ml, 0,55 mmol) a 1 M roztok NaOH (1,25 ml, 1,25 mmol) byly odměřeny do baňky, pak k nim byla přidána látka **8** (0,05 g, 0,25 mmol) předem rozpuštěná v tetrahydrofuranu (THF) (5 ml). Směs byla míchána třicet minut při laboratorní teplotě 25°C. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC, jako mobilní fáze

byla použita směs chloroform:toluen v poměru 1:1. Na TLC bylo patrno více skvrn, pravděpodobně mono a di substituovaný pyrazin (látka **9**).

7.3.3. Reakce s thiofenolem v prostředí acetonu a pyridinu

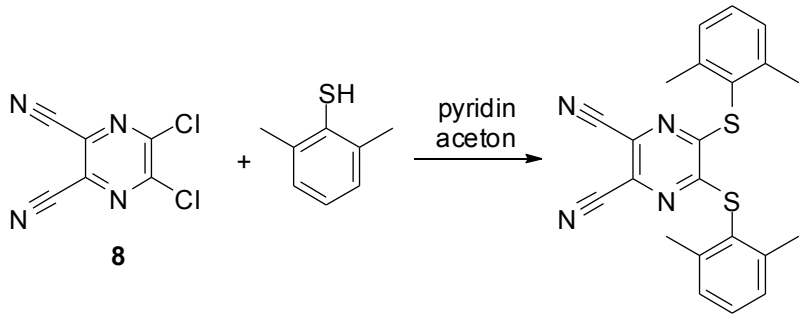


8 **9**

Látka **8** (1,00 g, 5,00 mmol) byla rozpuštěna v acetonu (15 ml), pak byl přidán thiofenol (1,12 ml, 11,0 mmol) a následně byl přidán pyridin (2,01 ml, 25,00 mmol). Směs byla míchána třicet minut při laboratorní teplotě 25°C. Průběh a čistota reakce byla sledována pomocí TLC, jako mobilní soustava byla použita směs chloroform:toluen v poměru 1:1. Došlo ke vzniku suspenze a zbarvení roztoku do žluta. Suspenze byla odfiltrována a na filtru promyta acetonem, došlo k jejímu částečnému rozpuštění. Aceton byl odpařen a výsledný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:toluen v poměru 1:1. Látka byla překrystalizována z methanolu. Vznikla žlutá krystalická látka 5,6-bis(fenylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**9**).

Výtěžek: 1,23 g (71 % teoretického výtěžku). T.t. 202,0-203,4°C. Elementární analýza (%) pro $C_{18}H_{10}N_4S_2$: C 62,41; H 2,91; N 16,17; nalezeno: C 62,54; H 3,27; N 16,7. IČ (ATR): ν_{max} = 2238 (CN), 1574, 1481, 1439, 1365, 1284, 1136, 1069, 1023, 976, 846, 750, 703 cm^{-1}. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,46-7,61 (m, 10H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 113,26; 124,80; 127,45; 129,94; 130,85; 135,44; 159,23.

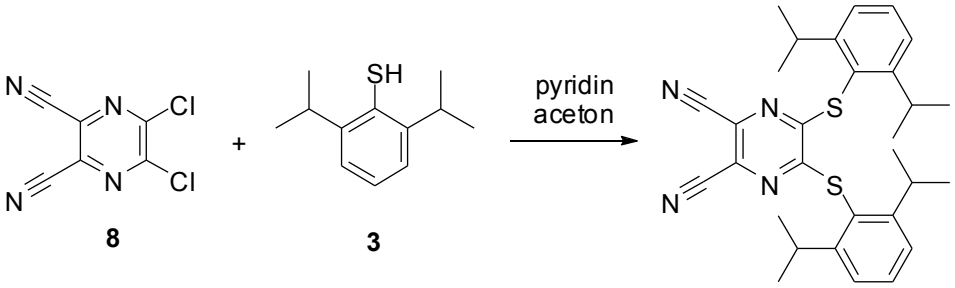
7.4. Příprava 5,6-bis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)pyrazine-2,3-dikarbonitrilu (10)



Látka **8** (0,32 g, 1,64 mmol) byla rozpuštěna v acetonu (5 ml), pak byl přidán 2,6-dimethylbenzenthiol (0,51 g, 3,62 mmol) předen rozpuštěný v acetonu (5 ml). Následně byl přidán pyridin (0,66 ml, 8,22 mmol). Směs byla míchána třicet minut při laboratorní teplotě 25°C. Průběh reakce a čistota produktu byly sledovány pomocí TLC, jako mobilní soustava byla použita směs chloroform:toluen v poměru 1:1. Došlo k tvorbě suspenze a vzniklo žluté zbarvení roztoku. Suspenze se postupně rozpustila v přebytku acetonu. Roztok byl vytřepán se směsí destilované vody a chloroformu. Organická část byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována, odpařena a vzniklá látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie. Jako mobilní soustava byla použita směs chloroform:aceton v poměru 1:1. Výsledná krystalická látka byla překrystalizována z metanolu. Vznikla světle žlutá krystalická látka 5,6-bis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**10**).

Výtěžek: 0,60 g (94 % teoretického výtěžku). T.t. 261,8-263,9°C. Elementární analýza (%) pro $C_{22}H_{18}N_4S_2$: C 65,64; H 4,51; N 13,92; nalezeno: C 65,14; H 4,57; N 13,91. IČ (ATR): ν_{max} = 2969, 2234 (CN), 1584, 1478, 1463, 1376, 1360, 1301, 1280, 1146, 1134, 1113, 1048, 973, 780, 732 cm^{-1}. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2,42 (s, 12H; CH_3), 7,22-7,28 (m, 4H; ArH), 7,32-7,39 (m, 2H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 21,63; 113,40; 124,70; 127,21; 128,85; 130,94; 143,46; 158,97.

7.5. Příprava 5,6-bis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (11)

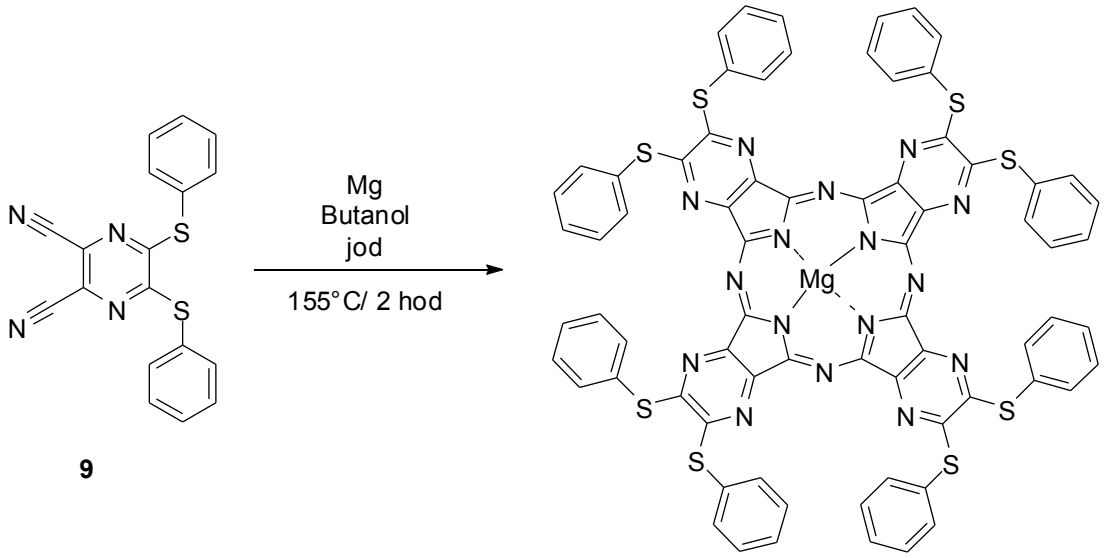


Látka **8** (0,47 g, 2,34 mmol) byla rozpuštěna v acetonu (20 ml), pak byla přidána látka **3** (1,00 g, 5,16 mmol) a následně byl přidán pyridin (1,00 ml, 11,70 mmol). Směs byla míchána třicet minut při laboratorní teplotě 25°C. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní soustava byla použita směs chloroform:toluen v poměru 1:1. Došlo ke vzniku suspenze a zbarvení roztoku do žluta. Suspenze byla odfiltrována a na filtru promyta THF, došlo k jejímu částečnému rozpuštění. Organická rozpouštědla byla odpařena a výsledný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:toluen v poměru 1:1. Látka byla překrystalizována z methanolu. Vznikla žlutá krystalická látka 5,6-bis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**11**).

Výtěžek: 1,02 g (85 % teoretického výtěžku). T.t. 217,6-218,4°C. Elementární analýza (%) pro $C_{30}H_{34}N_4S_2$: C 70,00; H 6,66; N 10,88; nalezeno: C 69,91; H 6,44; N 11,01. IČ (ATR): ν_{max} = 2966, 2925, 2869, 2239 (CN), 1581, 1482, 1382, 1360, 1343, 1283, 1181, 1152, 1137, 1054, 977, 930, 802, 794, 746 cm^{-1}. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1,21 (br s, 24H; CH_3), 3,42 (hept, *J* = 6,7 Hz, 4H; C*H*CH_3), 7,30-7,35 (m, 4H; ArH), 7,49-7,56 (m, 2H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 24,04; 32,49; 113,24; 122,79; 124,55; 127,19; 131,77; 153,42; 159,95.

7.6. Příprava symetrických AzaPc z prekurzoru 5,6-bis(fenylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (9)

7.6.1. Příprava hořečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (12) – metoda A



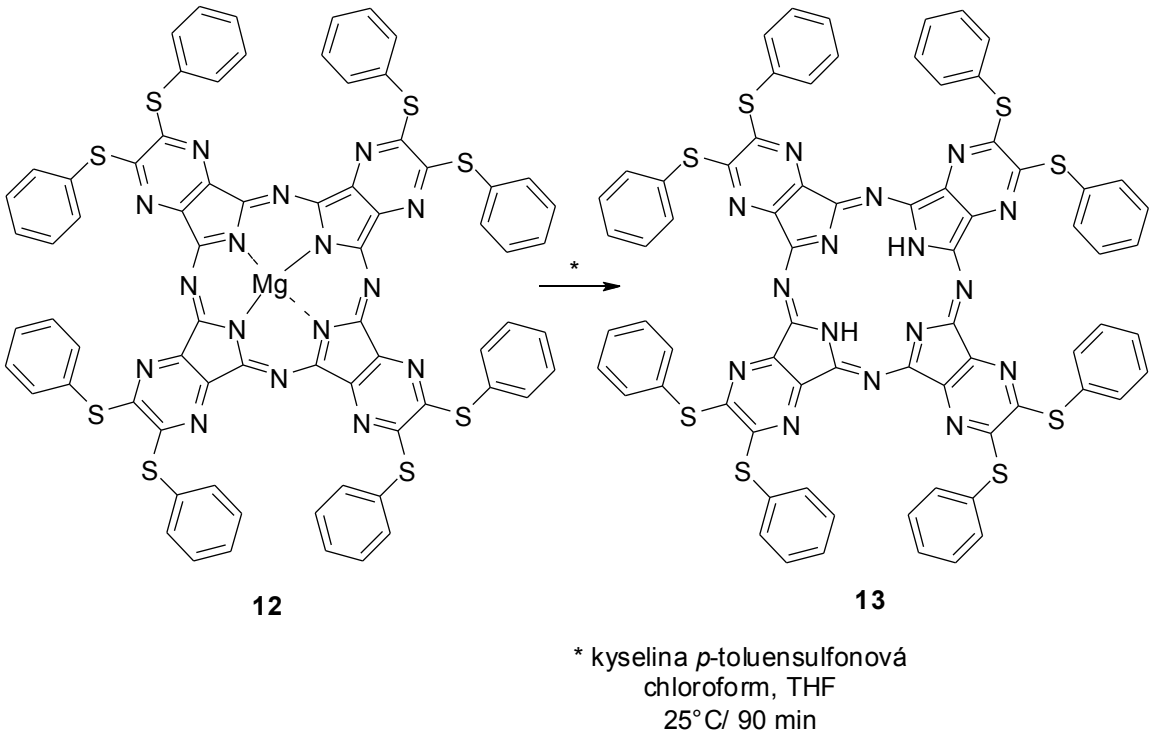
9 **12**

Kovový hořčík (0,20 g, 8,08 mmol) byl odvážen do baňky, přidán bezvodý butanol (30 ml) a pár krystalků jodu. Baňka byla opatřena zpětným chladičem a směs byla zahřívána při teplotě 155°C v olejové lázni po dobu dvou hodin. Poté byl přidán prekurzor **9** (0,40 g, 1,15 mmol) a směs byla zahřívána při stejné teplotě po dobu dalších čtyř hodin. Došlo ke vzniku tmavě zeleného zbarvení. Po ukončení reakce a zchladnutí směsi byla přidána směs destilované vody, methanolu a 99% kyseliny octové v poměru 10:5:1. Došlo k tvorbě suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla suspenze rozpuštěna směsí chloroform:pyridin (10:1) do baňky, zahuštěna a nakapána do methanolu (100 ml). Došlo k tvorbě suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta methanolem a hexanem. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 3:1. Vznikla pevná látka tmavě zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-

oktaazaftalocyanin hořečnatý komplex (**12**). Analýza MS ukázala, že došlo k částečné výměně fenylsulfanylových substituentů za butoxy skupiny.

Výtěžek: 0,24 g (58 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{70}H_{40}MgN_{16}S_8 + 4H_2O$: C 58,35; H 3,26; N 15,12; nalezeno: C 58,28; H 3,55; N 14,95. IČ (ATR): ν_{max} = 3050, 1641, 1582, 1518, 1477, 1440, 1390, 1328, 1244, 1156, 1085, 1024, 1001, 965, 853, 780, 738 cm^{-1}. MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{72}H_{40}MgN_{16}S_8$: 1408,12; nalezeno: 1407,94 $[M]^+$; 1446,90 $[M+K]^+$; 1372,01 $[M-SC_6H_5+OC_4H_9]^+$; 1336,07 $[M-2\times SC_6H_5+2\times OC_4H_9]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ 7,75-7,50 (br, 16H, ArH); 7,19-7,03 ppm (br, 24H, ArH). Byly detekovány i signály butoxy substituentů δ 3,43; 1,75; 1,44 a 0,60 ppm, které se navázaly během cyklotetramerizace. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ nebyly detekovány žádné signály kromě širokého signálu u 129,5 ppm, který odpovídá aromatickým signálům fenylu. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) = 658 (217 100), 628sh, 598 (31 700), 458sh, 388 nm (123 500 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

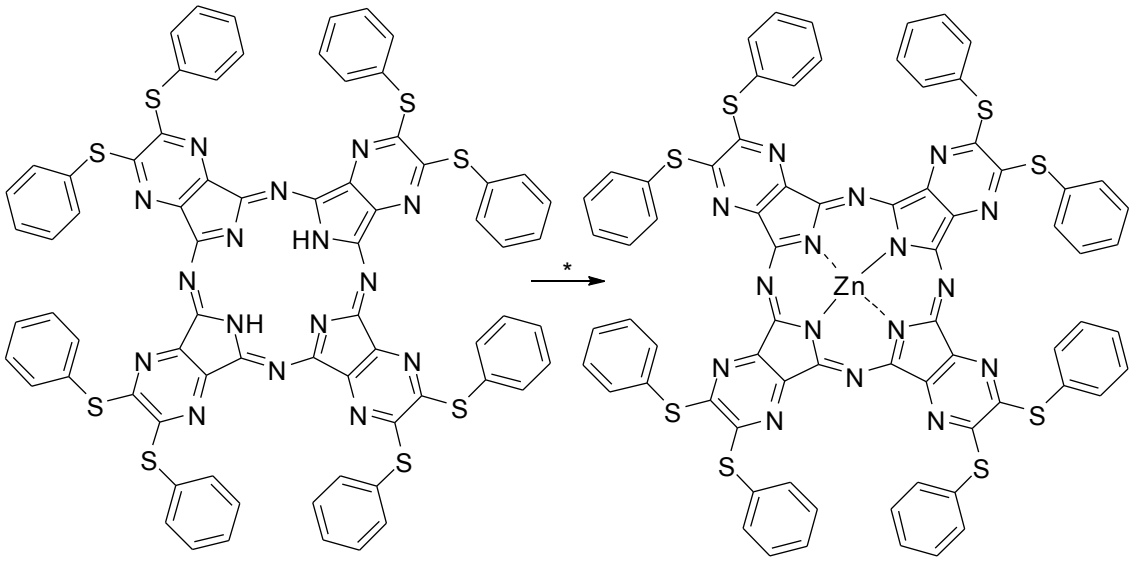
7.6.2. Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (13)



Azaftalocyanin **12** (0,14 g, 0,11 mmol) byl rozpuštěn v chloroformu (5 ml) s přídavkem THF (2 ml). Poté byla přidána kyselina *p*-toluensulfonová (0,20 g, 1,10 mmol) předem rozpuštěná v THF (2 ml). Směs byla míchána devadesát minut za laboratorní teploty 25°C. Po ukončení reakce byla ze směsi odpařena rozpouštědla a ke zbytku byla přidána destilovaná voda. Vznikla suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla látka rozpuštěna vroucím pyridinem, který byl následně odpařen. K látce byl přidán methanol, vznikla suspenze, která byla odfiltrována. Průběh reakce a čistota produktu byly sledovány pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 3:1. Vznikla pevná látka tmavě zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin (**13**).

Výtěžek: 0,09 g (67 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{72}H_{42}N_{16}S_8 + 3H_2O$: C 59,98; H 3,36; N 15,54; nalezeno: C 61,15; H 4,21; N 15,31. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ 8,31-7,97 (m, 16H, ArH); 7,81-7,06 ppm (m, 24H, ArH, částečně překryto signály rozpouštědla). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) byly detekovány pouze některé signály odpovídající aromatickým signálů fenylu 134,2; 129,8; 129,6; 129,3 ppm.

7.6.3. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (14)

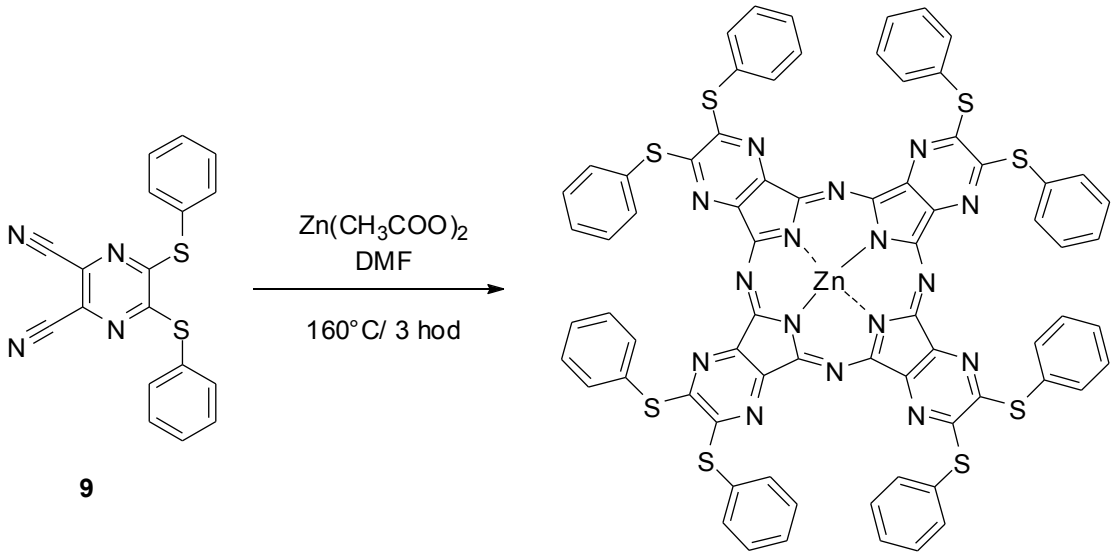


Azaftalocyanin **13** (0,05 g, 0,036 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (5 ml) a následně byl přidán bezvodý octan zinečnatý (0,065 g, 0,36 mmol). Směs byla zahřívána při 135°C v olejové lázni pod zpětným chladičem po dobu dvou a půl hodiny. Po uplynutí reakční doby bylo rozpouštědlo částečně odpařeno, ke zbytku byla přidána destilovaná voda a vzniklá suspenze byla odfiltrována. Z filtru byla látka rozpuštěna chloroformem, který byl následně odpařen. K látce byl přidán hexan, vznikla suspenze, která byla odfiltrována. Z filtru byla rozpuštěna směsí chloroform:pyridin (10:1) do baňky, zahuštěna a nakapána do methanolu (20 ml). Došlo k tvorbě suspenze, která byla odfiltrována. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla požita směs chloroform:THF:toluen v poměru 3:1:3. Vznikla pevná látka tmavě zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**14**).

Výtěžek: 0,04 g (74 % teoretického výtěžku). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ 7,97-7,60 (br, 16H, ArH); 7,52-6,99 (br, 24H, ArH, částečně překryto signály rozpouštědla). Byly detekovány i signály butoxy substituentů δ 3,56;

1,49; 1,32 a 0,60 ppm, které se navázaly během cyklotetramerizace. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) signály nebyly detekovány pro nízkou rozpustnost vzorku. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) = 654 (108 400), 593 (21 700), 437sh, 379 nm (80 900 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

7.6.4. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (14) – metoda B

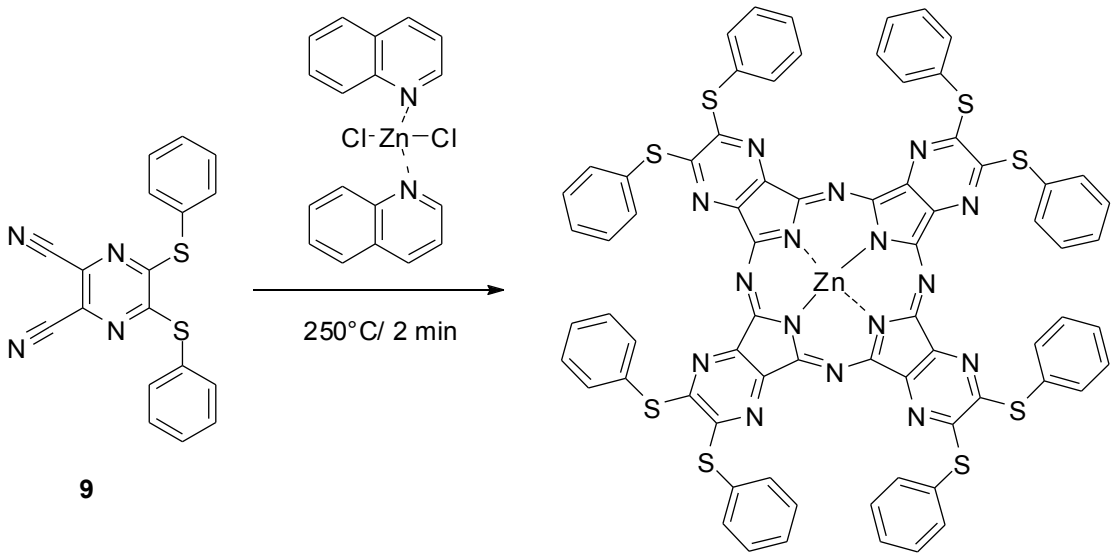


9 **14**

Prekurzor **9** (0,05 g, 0,14 mmol) a bezvodý octan zinečnatý (0,05 g, 0,29 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF (10 ml), v bezvodém prostředí argonu. Směs byla zahřívána při 160°C v olejové lázni po dobu tří hodin. Postupně došlo ke vzniku zeleného zbarvení směsi. Po uplynutí reakční doby bylo rozpouštědlo odpařeno, ke zbytku byla přidána destilovaná voda. Vzniklá suspenze byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla látka rozpuštěna pyridinem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 10:1. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 10:1. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**14**).

Výtěžek: 0,8 mg (1,5 % teoretického výtěžku). MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{72}H_{40}N_{16}S_8Zn$: 1448,07; nalezeno: 1447,89 $[M]^+$; 1470,87 $[M+Na]^+$; 1486,83 $[M+K]^+$; 2895,75 $[2M]^+$; 2918,77 $[2M+Na]^+$; 2934,73 $[2M+K]^+$.

7.6.5. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (14) – metoda C



9 **14**

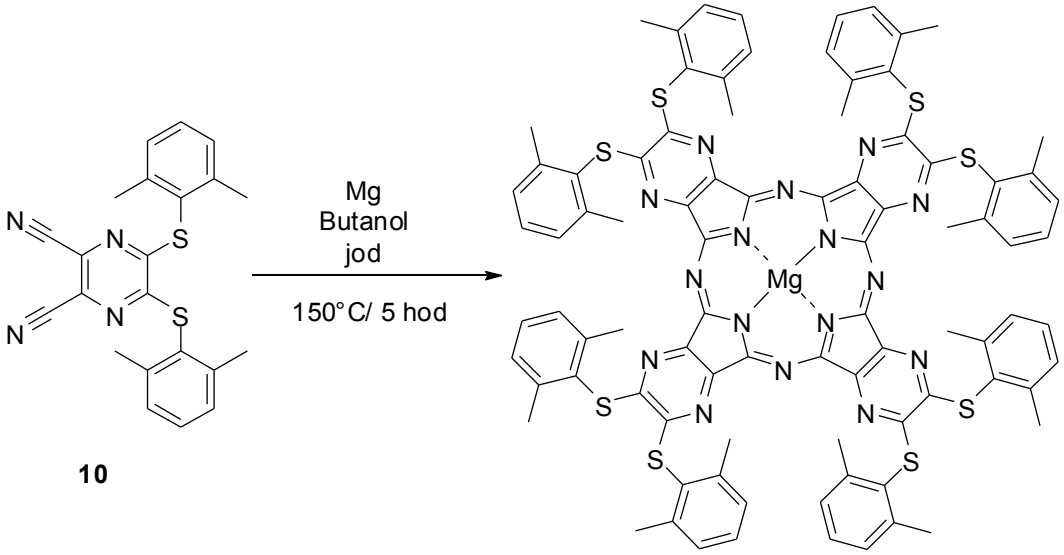
Prekurzor **9** (0,05 g, 0,14 mmol) a chlorid bischinolinátozinečnatý (0,05 g, 0,14 mmol) byly smíchány a ve zkumavce zahřívány při 250°C dvě minuty. Ihned docházelo k tvorbě tmavě zeleného zbarvení směsi. Po vychladnutí byl přidán methanol, došlo k tvorbě suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta methanolem. Z filtru byla látka rozpuštěna pyridinem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 3:1. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 3:1. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**14**).

Výtěžek: 4,2 mg (8 % teoretického výtěžku). MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{72}H_{40}N_{16}S_8Zn$: 1448,07; nalezeno: 1447,89 $[M]^+$; 1470,89 $[M+Na]^+$; 1486,85 $[M+K]^+$; 2895,74 $[2M]^+$. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ signály byly příliš slabé a

široké a částečně i překryté signály rozpouštědla. Kvalita spektra nedovolila přiřazení signálů k jednotlivým vodíkům v molekule. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) byl patrný pouze jeden široký signál δ 129.7 ppm, který pravděpodobně odpovídá aromatickému signálu fenylu.

7.7. Příprava symetrických AzaPc z prekurzoru5,6-bis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (10).

7.7.1. Příprava hořečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (15) – metoda A



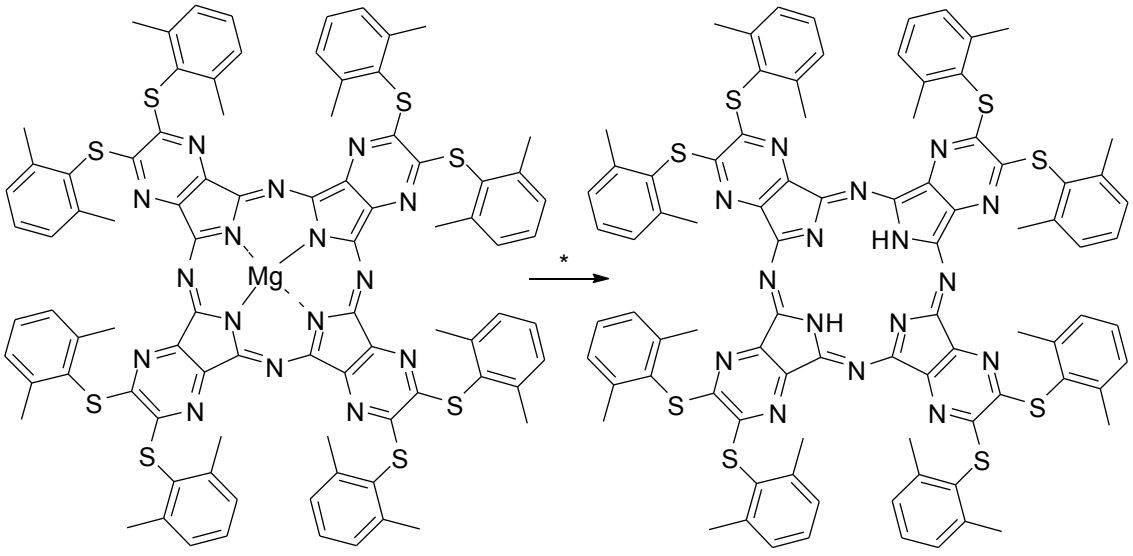
10 **15**

Kovový hořčík (0,17 g, 8,02 mmol) byl odvážen do baňky, přidán bezvodý butanol (30 ml) a pár krystalků jodu. Baňka byla opatřena zpětným chladičem a směs byla zahřívána při teplotě 150°C v olejové lázni po dobu dvou hodin. Poté byl přidán prekurzor **10** (0,40 g, 1,00 mmol) a směs byla zahřívána při stejné teplotě po dobu dalších pěti hodin. Došlo ke vzniku tmavě zeleného zbarvení. Po ukončení reakce a zchladnutí směsi byla přidána směs destilované vody, methanolu a 99% kyseliny octové v poměru 10:5:1. Došlo k tvorbě suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla suspenze rozpuštěna chloroformem a

následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 10:1. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 10:1. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin hořečnatá komplex (**15**).

Výtěžek: 0,30 g (72 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{88}H_{72}MgN_{16}S_8$ + 4 H_2O: C 61,94; H 4,73; N 13,13; nalezeno: C 61,77; H 4,74; N 12,98. IČ (ATR): ν_{max} =3058, 2955, 1514, 1462, 1377, 1239, 1164, 1104, 1050, 966, 849, 775, 750 cm^{-1}. MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{88}H_{72}MgN_{16}S_8$: 1616,40; nalezeno: 1632,16 $[M]^+$; 1655,16 $[M+Na]^+$; 1671,12 $[M+K]^+$; 3264,35 $[2M]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ 7,22-7,15 (m, 8H, ArH); 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 16H, ArH); 2,40 ppm (s, 48H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) 22,61; 128,96; 129,24; 130,02; 143,90; 147,15; 157,04. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) = 660 (186 300), 631sh (25 700), 600 (26 400), 465sh (17 700), 388 nm (107 200 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

7.7.2. Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (16)



15 **16**

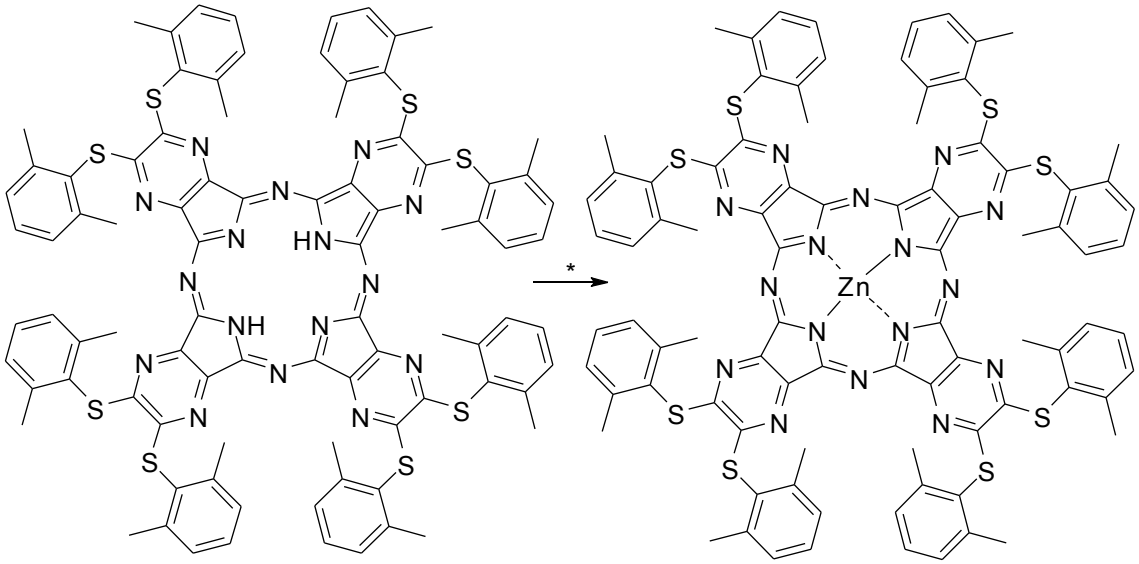
* kyselina *p*-toluensulfonová
chloroform, THF
25°C/ 90 min

Azaftalocyanin **15** (0,19 g, 0,12 mmol) byl rozpuštěn v chloroformu (8 ml). Poté byla přidána kyselina *p*-toluensulfonová (0,23 g, 1,22 mmol) předem rozpuštěná v THF (2 ml). Směs byla míchána devadesát minut za laboratorní teploty 25°C. Po ukončení reakce bylo ze směsi odpařeno rozpouštědlo a ke zbytku byla přidána destilovaná voda. Vznikla suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla látka rozpuštěna chloroformem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:toluen:THF v poměru 70:30:3. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:toluen:THF v poměru 70:30:3. Vznikla pevná látka tmavě zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin (**16**).

Výtěžek: 0,09 g (46 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{88}H_{74}N_{16}S_8$ + 2 H_2O: C 64,13; H 4,77; N 13,60; nalezeno: C 63,83; H 4,69; N 13,54. IČ (ATR): ν_{max} = 3288, 3063, 2963, 1517, 1462, 1438, 1376, 1310, 1226, 1159, 1114, 1080, 1050, 1025, 962, 767, 746, 718 cm^{-1}. MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{88}H_{74}N_{16}S_8$: 1610,40; nalezeno: 1610,22 $[M]^+$; 1633,21 $[M+Na]^+$; 1649,18 $[M+K]^+$; 1506,19

$[M\text{-}C_8H_8]^+$; 1546,25 $[M\text{-}SC_8H_8\text{+}OC_4H_9]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ 2,38 ppm (s, 48H, CH_3), aromatické signály byly příliš slabé a částečně se překrývaly se signály rozpouštědla. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) signály nebyly detekovány pro nízkou rozpustnost vzorku. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) = 678 (93 900), 653 (75 700), 623 (25 800), 599 (19 800), 472 (38 400), 373 nm (86 100 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

7.7.3. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (17)



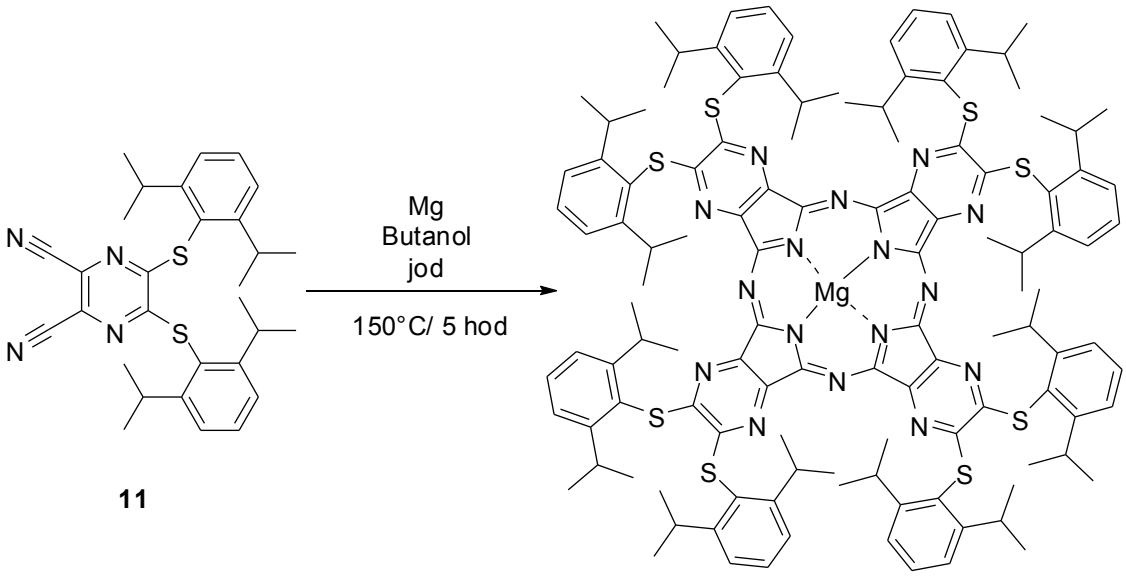
Azaftalocyanin **16** (0,04 g, 0,025 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (5 ml) a následně byl přidán bezvodý octan zinečnatý (0,045 g, 0,25 mmol). Směs byla zahřívána při 135°C v olejové lázni pod zpětným chladičem po dobu devadesáti minut. Po uplynutí reakční doby bylo rozpouštědlo odpařeno a ke zbytku byla přidána destilovaná voda. Vzniklá suspenze byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla látka rozpuštěna chloroformem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 10:1. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako

mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 10:1. Vznikla pevná látka tmavě zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**17**).

Výtěžek: 0,03 g (81 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{88}H_{72}N_{16}S_8Zn + 4\ H_2O$: C 60,48; H 4,61; N 12,82; nalezeno: C 60,14; H 4,71; N 12,44. IČ (ATR): ν_{max} = 3295, 2912, 1623, 1517, 1462, 1376, 1321, 1240, 1163, 1114, 1050, 966, 847, 776, 745 cm^{-1}. MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{88}H_{72}N_{16}S_8Zn$: 1672,32; nalezeno: 1672,13 $[M]^+$; 1695,12 $[M+Na]^+$; 1711,10 $[M+K]^+$; 1568,10 $[M-C_8H_8]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ signály byly příliš slabé, kvalita spektra nedovolila přiřazení signálů k jednotlivým vodíkům v molekule. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) 21,63; 113,40; 124,70; 127,21; 128,85; 130,94; 143,46; 158,97. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) = 658 (236 500), 630sh, 598 (35 100), 473sh, 431sh, 381 nm (133 200 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

7.8. Příprava symetrických AzaPc z prekurzoru 5,6-bis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu (11)

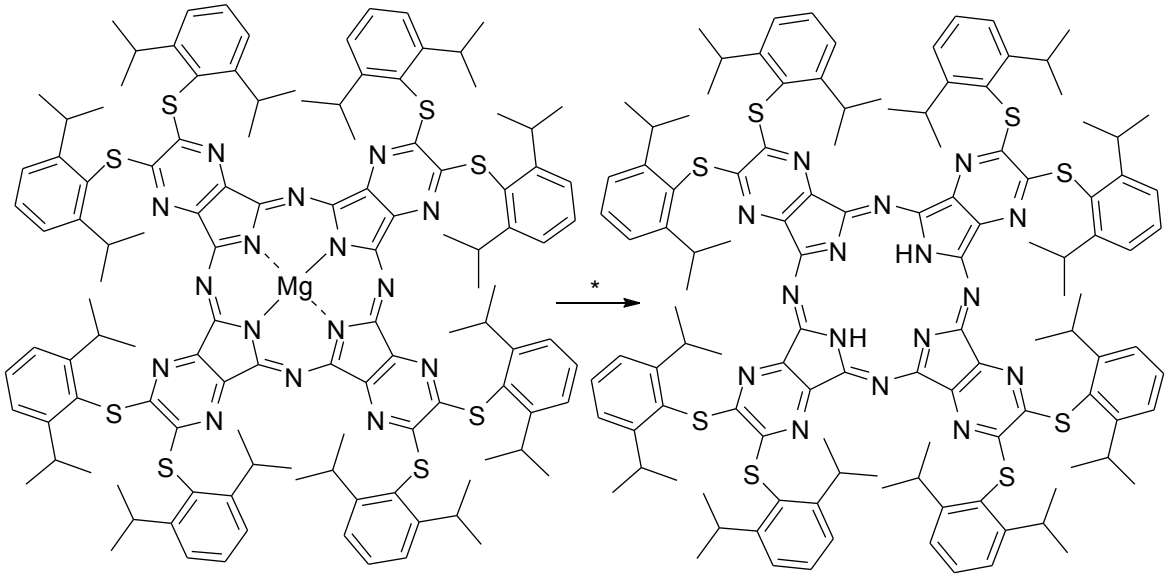
7.8.1. Příprava hořečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (18) – metoda A



Kovový hořčík (0,17 g, 6,80 mmol) byl odvážen do baňky, přidán bezvodý butanol (40 ml) a pár krystalků jodu. Baňka byla opatřena zpětným chladičem a směs byla zahřívána při teplotě 150°C v olejové lázni po dobu dvou hodin. Poté byl přidán prekurzor **11** (0,50 g, 9,71 mmol) a směs byla zahřívána při stejné teplotě po dobu dalších pěti hodin. Došlo ke vzniku tmavě zeleného zbarvení. Po ukončení reakce a zchladnutí směsi byla přidána směs destilované vody, methanolu a 99% kyseliny octové v poměru 10:5:1. Došlo k tvorbě suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla suspenze rozpuštěna chloroformem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 100:1. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 100:1. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin hořečnatý komplex (**18**).

Výtěžek: 0,40 g (79 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{120}H_{136}MgN_{16}S_8$: C69,18; H 6,58; N 10,76; nalezeno: C 67,70; H 6,71; N 10,56. IČ (ATR): ν_{max} =2962, 2857, 1577, 1506, 1463, 1383, 1362, 1314, 1235, 1159, 1101, 1086, 1054, 1032, 964, 929, 846, 798, 773, 751, 741 cm^{-1}. MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{120}H_{136}MgN_{16}S_8$: 2080,88; nalezeno: 2080,68 $[M]^+$; 2103,67 $[M+Na]^+$; 2119,65 $[M+K]^+$; 2037,75 $[M\text{-}iPr]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm)1,03 (s, 48H; CH_3), 1,05 (s, 48H; CH_3), 3,71 (hept, *J* = 6,8 Hz, 16H; C*H*CH_3), 7,15-7,22 (m, 16H; ArH), 7,32-7,41 ppm (m, 8H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm)24,30; 32,80; 124,54; 126,58; 130,91; 145,82; 154,03; 156,82. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) =663 (230 800), 633sh, 605 (380 600), 467sh, 388 nm (154 000 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

7.8.2. Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (19)



18 **19**

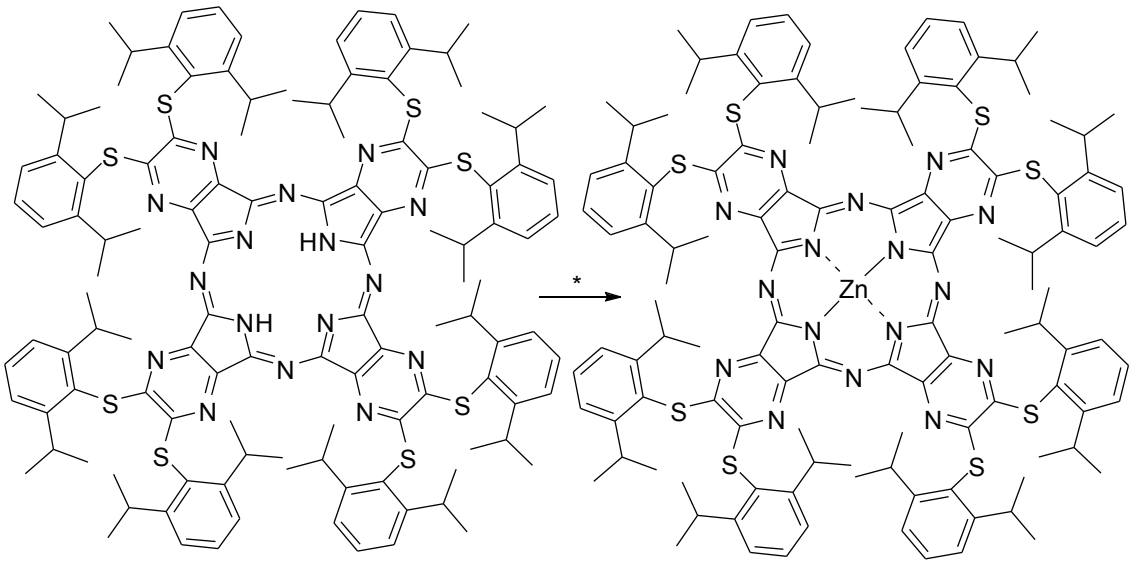
* *p*-toluensulfonová kyselina
chloroform, THF
25°C/ 90 min

Azaftalocyanin **18** (0,25 g, 0,12 mmol) byl rozpuštěn v chloroformu (8 ml). Poté byla přidána kyselina *p*-toluensulfonová (0,23 g, 1,22 mmol) předem rozpuštěná v THF (2 ml). Směs byla míchána devadesát minut za laboratorní teploty 25°C. Po ukončení

reakce se ze směsi odpařilo rozpouštědlo a ke zbytku byla přidána destilovaná voda. Vznikla suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou a methanolem. Z filtru byla látka rozpuštěna chloroformem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 50:1. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita směs chloroform:THF v poměru 50:1. Vznikla pevná látka tmavě zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin (**19**).

Výtěžek: 0,11 g (45 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{120}H_{138}N_{16}S_8$: C69,93; H 6,75; N 10,87; nalezeno: C 69,70; H 6,72; N 10,86. IČ (ATR): ν_{max} = 3268, 3049, 2960, 2878, 1576, 1540, 1507, 1463, 1418, 1384, 1361, 1304, 1221, 1190, 1149, 1078, 1054, 1030, 1008, 956, 940, 799, 743, 712 cm^{-1}. MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{120}H_{138}N_{16}S_8$: 2058,9; nalezeno: 2058,72 $[M]^+$; 2081,70 $[M+Na]^+$; 2097,67 $[M+K]^+$; 2015,83 $[M\text{-}iPr]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) 1,78 (s, 2H; central H), 1,00 (s, 48H; CH_3), 1,02 (s, 48H; CH_3), 3,61 (hept, *J* = 6,8 Hz, 16H; C*H*CH_3), 7,14-7,19 (m, 16H; ArH), 7,33-7,40 (m, 8H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) 24,40; 32,97; 124,73; 125,98; 131,29; 144,49; 146,93; 154,14; 158,76. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) =680 (135000), 658 (105300), 627sh, 603sh, 479 (560700), 377 nm (128800 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

7.8.3. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20)



19 **20**

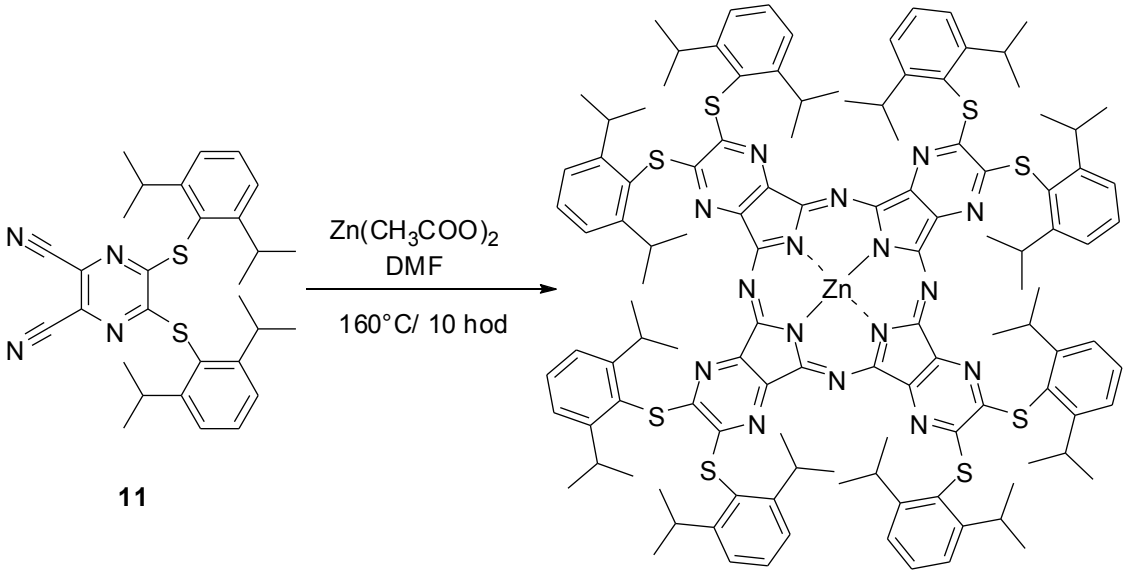
* $Zn(CH_3COO)_2$
pyridin
135°C/ 90 min

Azaftalocyanin **19** (0,04 g, 0,019 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (5 ml) a následně byl přidán bezvodý octan zinečnatý (0,035 g, 0,19 mmol). Směs byla zahřívána při 135°C v olejové lázni pod zpětným chladičem po dobu devadesáti minut. Po uplynutí reakční doby bylo rozpouštědlo odpařeno, ke zbytku byla přidána destilovaná voda. Vzniklá suspenze byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou. Z filtru byla látka rozpuštěna chloroformem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Vznikla pevná látka tmavě zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**20**).

Výtěžek: 0,04 g (99 % teoretického výtěžku). Elementární analýza (%) pro $C_{120}H_{136}N_{16}S_8Zn$ + 4 H_2O: C65,62; H 6,61; N 10,20; nalezeno: C 65,65; H 6,35; N 10,16. IČ (ATR): ν_{max} =3050, 2963, 2838, 1578, 1507, 1461, 1383, 1362, 1314, 1227, 1158, 1103, 1054, 1032, 965, 929, 843, 798, 775, 741 cm^{-1}. MS (MALDI-TOF): m/z

pro $C_{120}H_{136}N_{16}S_8Zn$: 2120,82; nalezeno: 2120,57 $[M]^+$, 2143,58 $[M+Na]^+$, 2159,54 $[M+K]^+$, 2077,69 $[M\text{-}iPr]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) 1,02 (s, 48H; CH_3), 1,04 (s, 48H; CH_3), 3,68 (hept, J = 6,8 Hz, 16H; C*H*CH_3), 7,14-7,20 (m, 16H; ArH), 7,31-7,39 ppm (m, 8H; ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$/pyridin-D_5 3:1) δ (ppm) 24,28; 32,80; 124,58; 126,41; 130,99; 146,49; 150,33; 154,00; 157,36. UV/Vis (THF): λ_{max} (ε) =661 (190 900), 633sh, 601 (28 500), 477sh, 434sh, 382 nm (115 200 $mol^{-1}cm^{-1}l$).

7.8.4. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda B



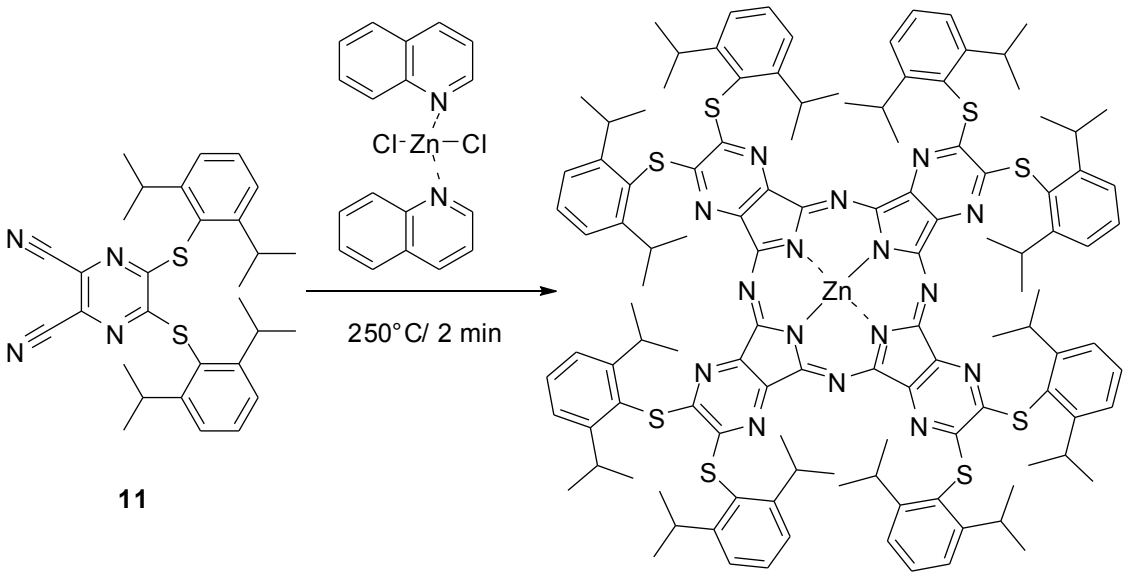
11 **20**

Prekurzor **11** (0,05 g, 0,097 mmol) a bezvodý octan zinečnatý (0,08 g, 0,19 mmol) byly rozpuštěny v bezvodém DMF, v bezvodém prostředí argonu. Směs byla zahřívána při 160°C v olejové lázni po dobu deseti hodin. Postupně došlo ke vzniku zeleného zbarvení směsi. Po uplynutí reakční doby bylo rozpouštědlo odpařeno, ke zbytku byla přidána destilovaná voda. Vzniklá suspenze byla odfiltrována a na filtru promyta destilovanou vodou. Z filtru byla látka rozpuštěna chloroformem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-

diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**20**).

Výtěžek: 0,01 g (23 % teoretického výtěžku). MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{120}H_{136}N_{16}S_8Zn$: 2120,82; nalezeno: 2120,58 $[M]^+$, 2159,55 $[M+K]^+$, 2077,65 $[M\text{-}iPr]^+$.

7.8.5. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda C

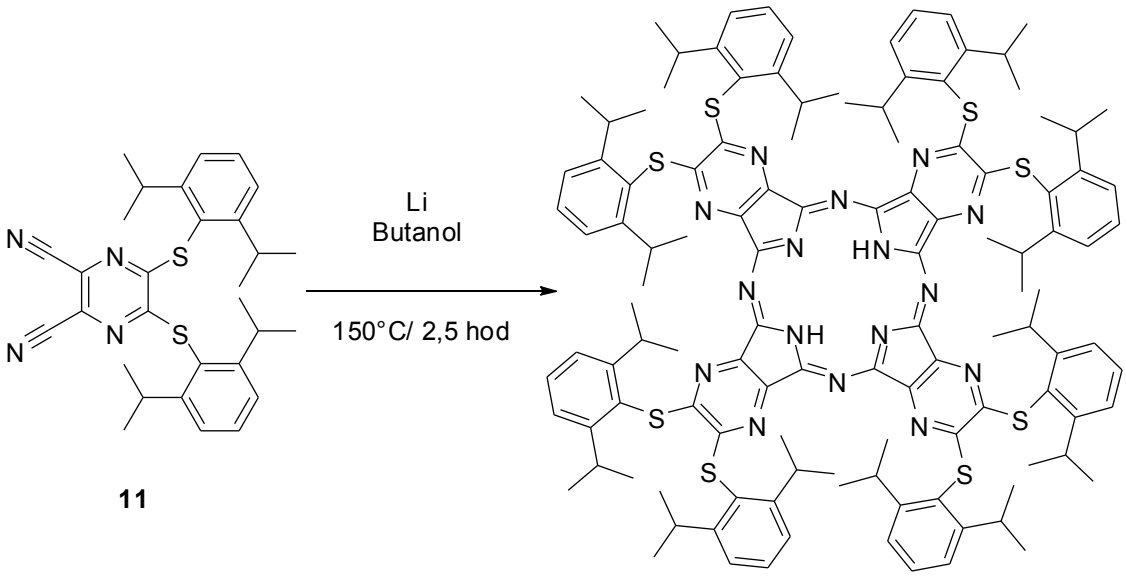


11 **20**

Prekurzor **11** (0,05 g, 0,10 mmol) a chlorid bischinolinátozinečnatý (0,04 g, 0,10 mmol) byly smíchány a ve zkumavce zahřívány při 250°C dvě minuty. Ihned docházelo k tvorbě tmavě zeleného zbarvení směsi. Po vychladnutí byl přidán methanol, došlo k tvorbě suspenze, která byla odfiltrována a na filtru promyta methanolem. Z filtru byla látka rozpuštěna pyridinem a následně přečištěna sloupcovou chromatografií, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**20**).

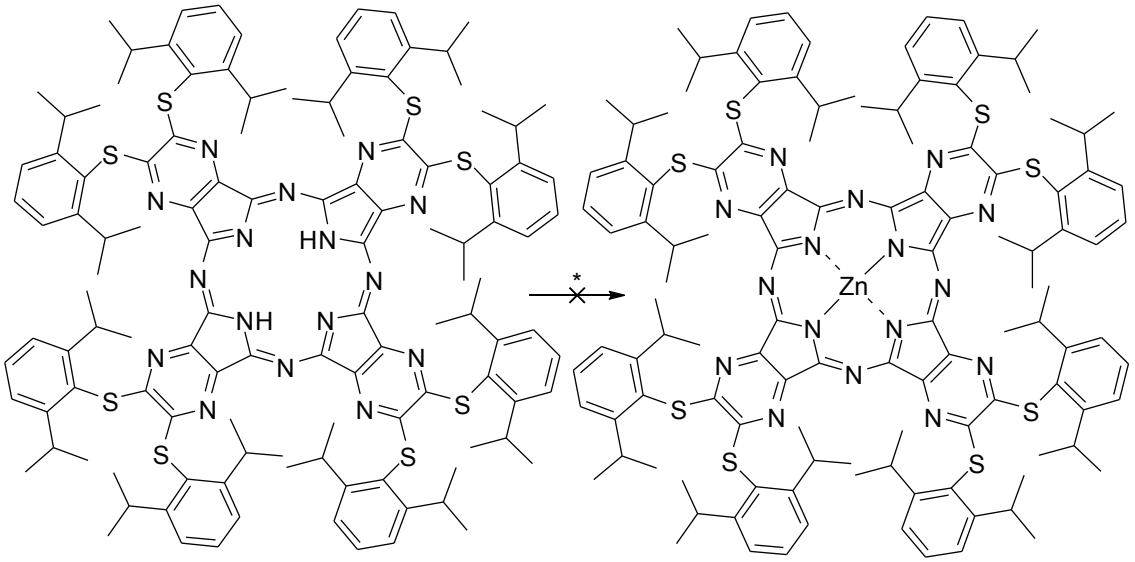
Výtěžek: 0,012 g (23 % teoretického výtěžku).

7.8.6. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda D



11 **19**

Prekurzor **11** (0,05 g, 0,10 mmol) byl rozpuštěn v butanolu (5 ml), směs byla přivedena k varu a následně bylo přidáno kovové lithium (0,12 ml, 0,68 mmol). Směs byla zahřívána při 150°C v olejové lázni dvě a půl hodiny. Po uplynutí reakční doby a vychladnutí byla přidána směs destilované vody, methanolu a 99% kyselina octová v poměru 10:5:1. Došlo ke vzniku suspenze, která byla odfiltrována. Z filtru byla látka vymyta chloroformem, chloroform byl odpařen. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin (**19**). Bez dalšího čištění bylo následně pokračováno v následující reakci.



19 **20**

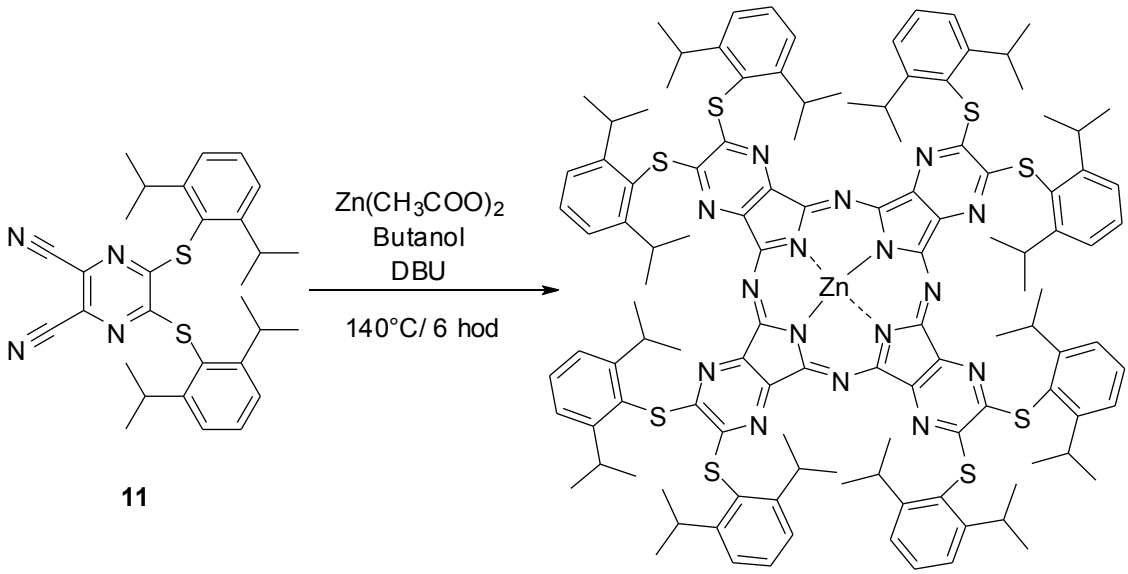
* $Zn(CH_3COO)_2$
pyridin
135°C/ 7,5 hod

Azaftalocyanin **19** (0,04 g, 0,02 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (10 ml), pak byl přidán bezvodý octan zinečnatý (0,035 g, 0,19 mmol). Směs byla zahřívána při 135°C v olejové lázni sedm a půl hodiny. Po uplynutí reakční doby a vychladnutí byla přidána destilovaná voda. Vznikla suspenze, která byla odfiltrována. Průběh reakce a čistota produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Vznikla pevná látka zelené barvy.

Analýza MS nepotvrdila hmotu předpokládaného produktu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatého komplexu (**20**). Bylo zjištěno, že dochází k výměně (2,6-diisopropylfenyl)sulfanylových substituentů butoxy skupinami. Vznikly tak AzaPc, které jsou popsané v části výsledky a diskuze.

Výtěžek: 0,01 g (23 % teoretického výtěžku). MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{120}H_{136}N_{16}S_8Zn$: 2120,82; nalezeno: 2320,71 $[2(M-8\times SC_6H_5+8\times OC_4H_9)]^+$, 1160,38 $[M-8\times SC_6H_5+8\times OC_4H_9]^+$, 1280,40 $[M-7\times SC_6H_5+7\times OC_4H_9]^+$, 1400,43 $[M-6\times SC_6H_5+6\times OC_4H_9]^+$, 1520,45$[M-5\times SC_6H_5+5\times OC_4H_9]^+$.

7.8.7. Příprava zinečnatého komplexu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (20) – metoda E



11 **20**

Prekurzor **11** (0,05 g, 0,10 mmol) a bezvodý octan zinečnatý (9,6 mg, 0,02 mmol) byly rozpuštěny v butanolu (5 ml) a poté byl přidán 1,8-diazabicykloundec-7-en (DBU) (0,014 ml, 0,095 mmol). Směs byla zahřívána v bezvodém prostředí argonu při 140°C v olejové lázni po dobu šesti hodin. Během této doby došlo ke vzniku zeleného zbarvení reakční směsi. Po uplynutí reakční doby a vychladnutí byla přidána destilovaná voda. Vznikla suspenze, která byla odfiltrována. Z filtru byla rozpuštěna chloroformem a následně přečištěna pomocí sloupcové chromatografie, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Průběh reakce a čistota výsledného produktu byla sledována pomocí TLC, jako mobilní fáze byl použit chloroform. Vznikla pevná látka zelené barvy 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin zinečnatý komplex (**20**). Analýza MS potvrdila hmotu požadovaného produktu **20** a dalších AzaPc, které mají částečně vyměněné (2,6-diisopropylfenyl)sulfanylové substituenty butoxy skupinami. Vznikly tak AzaPc, které jsou popsané v části výsledky a diskuze.

Výtěžek: 0,03 g (54 % teoretického výtěžku). MS (MALDI-TOF): m/z pro $C_{120}H_{136}N_{16}S_8Zn$: 2120,82; nalezeno: 2120,63 $[M]^+$, 2159,53 $[M+K]^+$, 2077,55 $[M\text{-}iPr]^+$, 2000,56 $[M\text{-}SC_6H_5\text{+}OC_4H_9]^+$, 2039,53 $[M\text{-}SC_6H_5\text{+}OC_4H_9\text{+}K]^+$, 1957,57

$[M\text{-}SC_6H_5+OC_4H_9\text{-}iPr]^+$, 1880,52 $[M\text{-}2\times SC_6H_5+2\times OC_4H_9]^+$, 1919,51 $[M\text{-}2\times SC_6H_5+2\times OC_4H_9+K]^+$, 1837,48 $[M\text{-}2\times SC_6H_5+2\times OC_4H_9\text{-}iPr]^+$, 1760,49 $[M\text{-}3\times SC_6H_5+3\times OC_4H_9]^+$, 1640,48 $[M\text{-}4\times SC_6H_5+4\times OC_4H_9]^+$.

7.9. Postup měření kvantového výtěžku fluorescence (Φ_F)

Kvantový výtěžek fluorescence (Φ_F) byl stanoven v tetrahydrofuranu pomocí komparativní metody se zinečnatým ftalocyaninem jako referenční látkou ($\Phi_{F(chloronaftalen)} = 0.30$)[30]. Φ_F byl následně vypočítán pomocí rovnice:

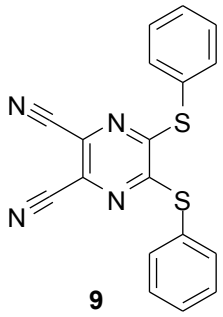
$$\Phi_F^S = \Phi_F^R \left(\frac{F^S}{F^R} \right) \left(\frac{1-10^{-A^R}}{1-10^{-A^S}} \right) \left(\frac{n^S}{n^R} \right)^2,$$

kde F je plocha pod křivkou emisního spektra, A je absorpce při excitační vlnové délce a n je index lomu rozpouštědla. Index R značí referenční látku a S měřený vzorek. Absorpce v Q pásu AzaPc byla během měření udržována pod 0,05 k minimalizaci nežádoucího "innerfilter efektu". Excitační vlnová délka byla nastavena na 600 nm, emisní vlnová délka použitá na získání excitačního spektra byla 730 nm (u AzaPc **18** a **20** byla 750 nm). Všechny experimenty byly provedeny třikrát a data uvedená v tabulce jsou průměr z těchto tří měření. Chyba měření se pohybuje ±15%.

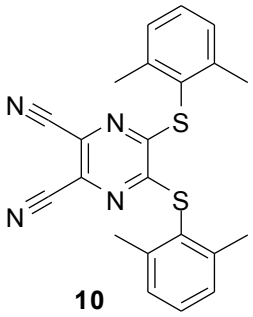
8. VÝSLEDKY A DISKUZE

Cílem mé práce bylo připravit symetrické AzaPc, které mají postranní substituent vázaný přes síru. Substituent byl fenyl s různě objemnými substituenty (vodík, methyl, isopropyl) v *ortho* polohách nebo s funkční skupinou v *para* poloze (-Br). Tyto látky nebyly dosud připraveny a charakterizovány. Součástí mé práce bylo proto zkoumání jejich vlastností a také srovnání několika metod přípravy takovýchto symetrických AzaPc.

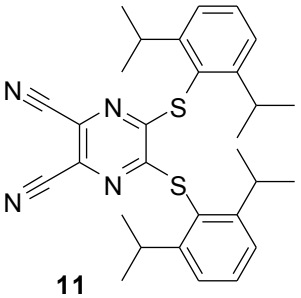
Příprava AzaPc vychází obecně z cyklotetramerizačních reakcí 5,6-disubstituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů. Proto jsem si nejprve připravila prekurzory **9**, **10** a **11**.



9



10



11

Prekurzor **9** jsem připravila nukleofilní substitucí 5,6-dichlor-pyrazin-2,3-dikarbonitrulu (**8**) s komerčně dostupným thiofenolem. Zkoušela jsem tři možné postupy:

a) Látka **8** s thiofenolátem sodným v prostředí DMF byly míchány 3 hodiny za laboratorní teploty 25°C.

b) Látka **8** s thiofenolem v prostředí acetonu a přídavkem pyridinu byly míchány 30 minut za laboratorní teploty 25°C.

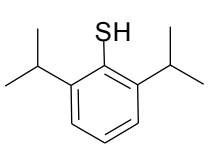
c) Látka **8** s thiofenolem v prostředí THF s přídavkem 1M roztoku NaOH byly míchány za laboratorní teploty 25°C.

V případě postupu **a** byly na TLC (chloroform:toluen v poměru 1:1) patrné malé výtěžky oproti dalším postupům. Nedošlo ke zvýšení výtěžku ani po přidání dalšího množství thiofenolátu sodného. Problém byl se špatnou rozpustností thiolátu, který je nerozpustný ve vodě i v THF a jen mírně v DMF. Nejvhodnější byl postupu **b**. Reakce probíhala rychle a s velkými výtěžky (71 %), proto jsem jí zvolila pro přípravu

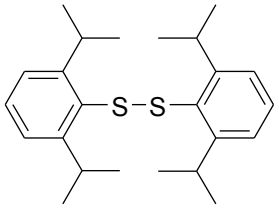
prekurzoru **9** a dalších prekurzorů **10** a **11**. Poslední zkoušený postup **c** nebyl také vhodný, protože na TLC (chloroform:toluen v poměru 1:1) bylo patrno více skvrn, pravděpodobně mono- a di- substituovaný prekurzor.

Prekurzor **10** jsem připravila nukleofilní substitucí látky **8** s komerčně dostupným 2,6-dimethylenzenthiolem v prostředí acetonu a přídavkem pyridinu s výtěžkem 94 %.

U prekurzoru **11** jsem nejprve musela připravit příslušný 2,6-diisopropylbenzenthiol (**3**). Výchozí látkou pro jeho přípravu byl komerčně dostupný 2,6-diisopropylfenol. Již dříve bylo zjištěno, že thiolace pomocí P_2S_5 či Lawesonova činidla je pro přípravu takového thiofenolu nevhodná. V mém případě jsem použila Newman-Kwartův přesmyk, u kterého dochází k aktivaci molekuly reakcí s dimethylkarbamoyl chloridem (příprava látky **1**), následný přesmyk za vysokých teplot (látka **2**) a odštěpení aktivující skupiny pomocí $LiALH_4$ (látka **3**). Tento přesmyk za vysokých teplot je založen na principu, že vazba arylu přes síru je pevnější než přes kyslík, proto molekula snadno přechází na stabilnější produkt **2**. Pro přesmyk jsem porovnala dva postupy, jednak tavením v kovovém bloku 1 hodinu při 260°C a pomocí mikrovlnné iradiace při výkonu 300 W při 250°C po dobu 30 minut. Postupy se lišily velikostí výtěžku, z tavení to bylo 52 % a pomocí mikrovlnné iradiace 63 %. Vznikla tak látka **3** (výtěžek 45 %), současně však došlo i ke zdvojení molekuly přes SH skupinu a vznikla tak látka **4**. Tu jsem redukcí s DTT a Net_3 převedla zpět na látku **3** (výtěžek redukce 76 %)[29].Látka **3** nukleofilní substitucí s látkou **8** v prostředí acetonu a přídavkem pyridinu poskytla prekurzor **11** (výtěžek 85 %).



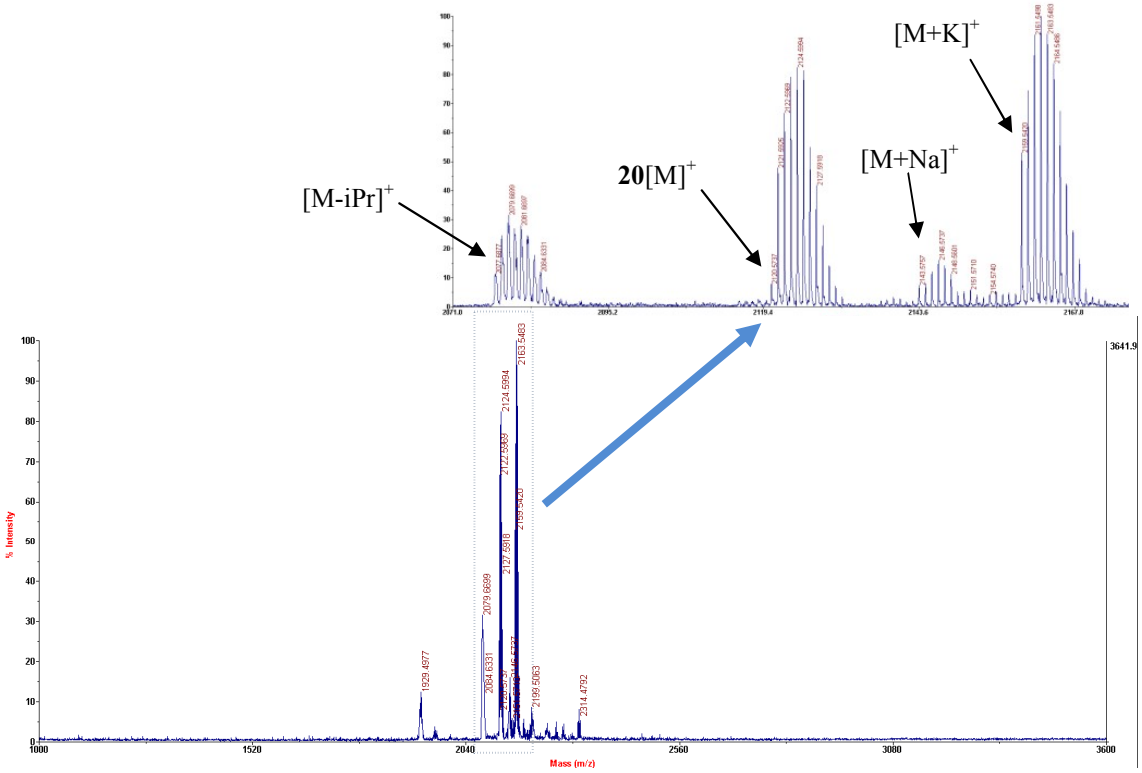
3



4

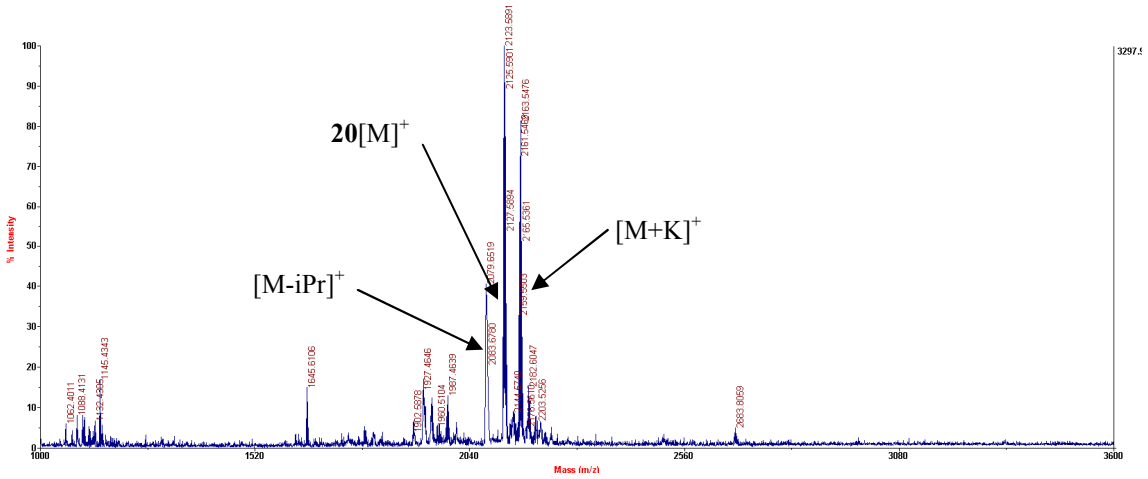
Zkoušela jsem připravit i prekurzor s funkční skupinou v *para* poloze, konkrétně -Br. Výchozí látkou byl 4-brom-2,6-diisopropylfenol, který jsem podrobila stejným reakcím jako látku **3**. Nedošlo však ke vzniku požadovaného produktu **7**, ale látky **3**. Při reakci s $LiAlH_4$ jsem přidala jeho velký nadbytek a to mohlo mít vliv na odštěpení bromu z *para* polohy. S přípravou látky **7** jsem dále nepokračovala.

Vyzkoušela jsem různé metody pro vznik symetrických AzaPc z prekurzoru **11**. Obecně lze cyklotetramerizační reakce rozdělit do dvou skupin – pomocí alkoholátu jako iniciátoru reakce, kdy dochází k výstavbě makrocyklu postupnou kondenzací prekurzorů nebo pomocí templátového efektu kovu, kdy si kation kovu koordinačně naváže čtyři prekurzory, které se tak dostatečně přiblíží k sobě a dojde k jejich následnému spojení do makrocyklu. V případě první metody může docházet v různé míře k výměně postranních arylsulfanylových skupin za alkoxyskupiny a to u metod ve kterých je použit butanolát (hořečnatý, lithný a DBU v butanolu). K podobným výměnám dochází u aryloxy a alkyloxy AzaPc jak je uvedeno v článcích Nováková a spol[31, 32]. U metody **A** (metoda alkoholátu jako iniciátoru reakce) jsem do rekce použila butanolát hořečnatý. Vznikl tak hořečnatý komplex AzaPc **18** s výtěžkem 78 %. Hořečnatý kation je v centru makrocyklu vázán slabě, a proto je možné ho působením kyseliny snadno odstranit. AzaPc **18** byl tedy převeden na bezkovový derivát AzaPc **19** ve výtěžku 45 % a následně byl do centra koordinován zinečnatý kation za vzniku zinečnatého derivátu AzaPc **20** ve výtěžku 99 %. Hmotnostní analýza AzaPc **20** ukázala, že v tomto případě nedošlo k výměně postranních substituentů za butoxy skupiny a vznikl čistý jednotný produkt (Obrázek 18).



Obrázek 18. MS spektrum AzaPc 20 připraveného metodou A, (MALDI-TOF) *m/z*: 2120.57 $[M]^+$, 2143.58 $[M+Na]^+$, 2159.54 $[M+K]^+$, 2077.69 $[M-iPr]^+$.

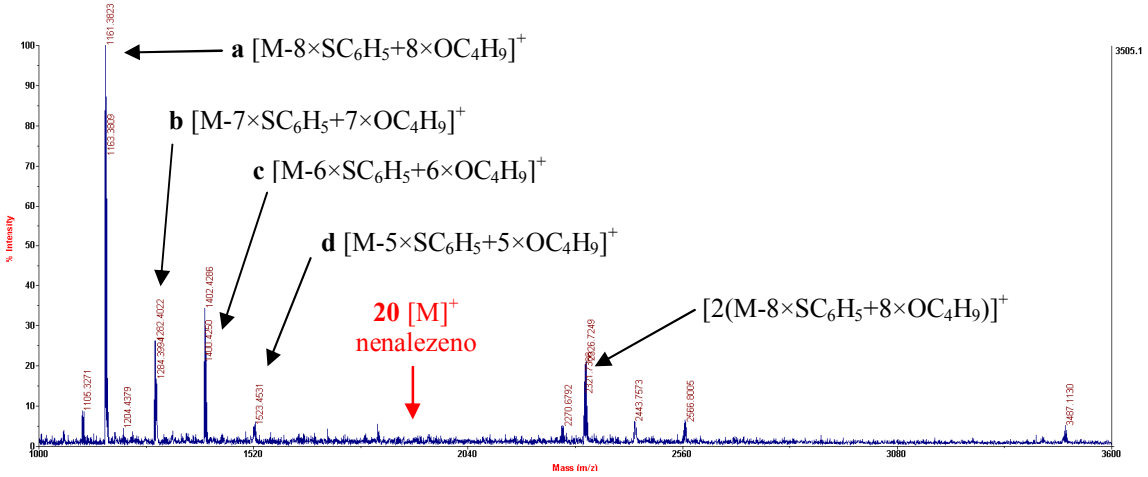
V metodě **B** (metoda templátu) jsem použila bezvodý octan zinečnatý v prostředí DMF, vznikl zinečnatý AzaPc **20** s nízkým výtěžkem 23 %. Jak se dalo očekávat z principu cyklotetramerizace, i v tomto případě hmotnostní analýza ukázala pouze signály odpovídající čistému produktu, jeho aduktu s draselným iontem a fragmentům vzniklým při měření spektra. (Obrázek 19).



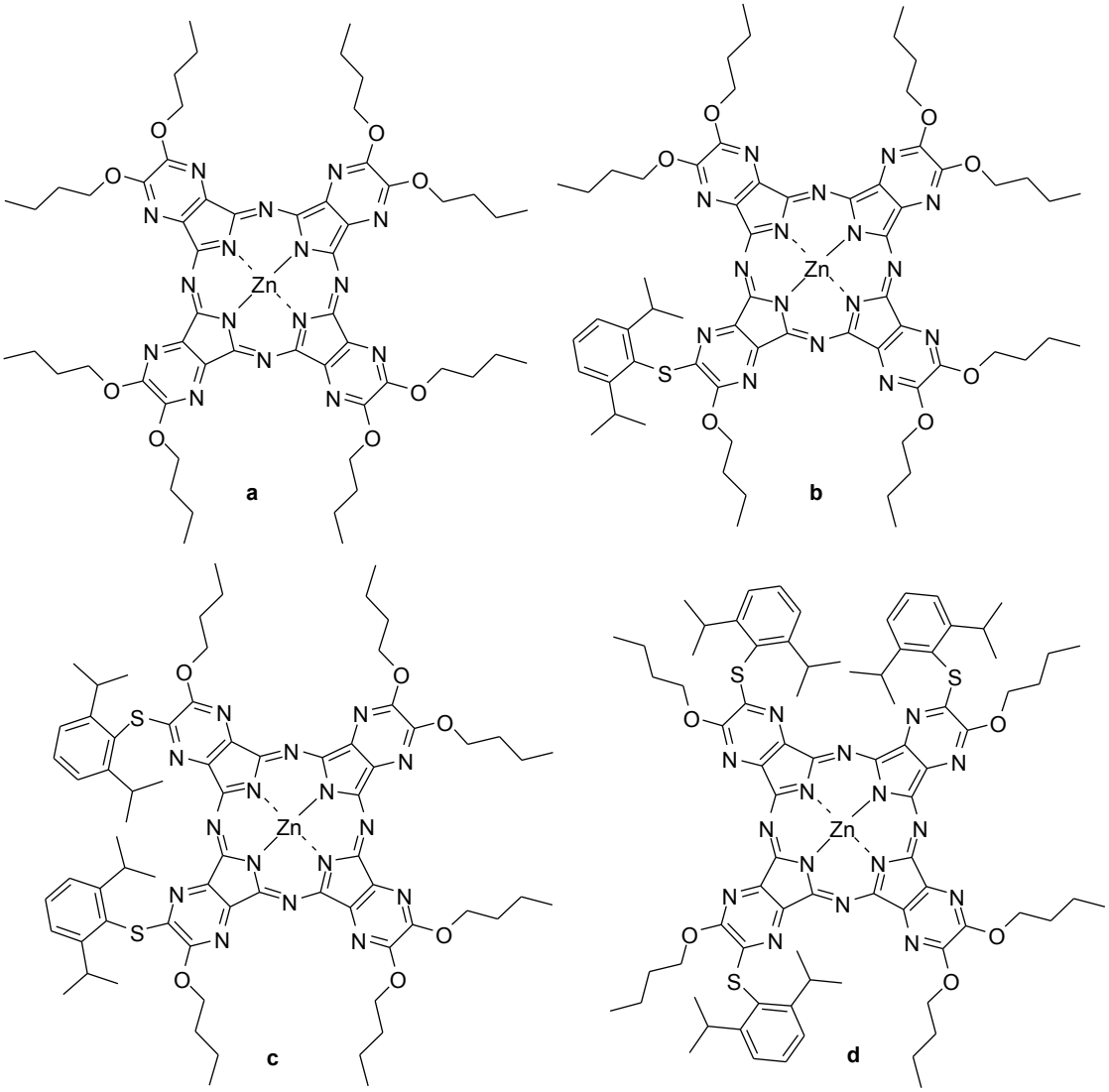
Obrázek 19. MS spektrum AzaPc 20 připraveného metodou B, MS (MALDI-TOF) *m/z*:2120.58 $[M]^+$, 2159.55 $[M+K]^+$, 2077.65 $[M-iPr]^+$.

U další metody **C** (metoda templátu) jsem použila tavení s chloridem bischinolinátozinečnatým, vznikl zinečnatý komplex AzaPc **20** s výtěžkem 23 %. Hmotnostní analýza dle očekávání opět obsahovala pouze signál odpovídající čistému produktu, jeho aduktu se sodným a draselným iontem a fragmentům vzniklým při měření spektra.

U metody **D** (metoda alkoholátu jako iniciátoru reakce) jsem provedla reakci s butanolátem lithným a následnou reakcí s bezvodým octanem zinečnatým. Podle zabarvení reakční směsi vznikl AzaPc makrocykl, nedošlo však ke vzniku požadovaného produktu AzaPc **20**. Analýzou MS se zjistilo, že došlo k výměně arylsulfanylových skupin za butoxy skupiny (Obrázek 20). Vznikly tak AzaPc, které jsou znázorněné na obrázku 21 (vždy jeden z možných polohových izomerů), další látky nebyly patrné. Jedná se o drastickou metodu, která není vhodná pro cyklotetramerizaci arylsulfanylovách AzaPc.

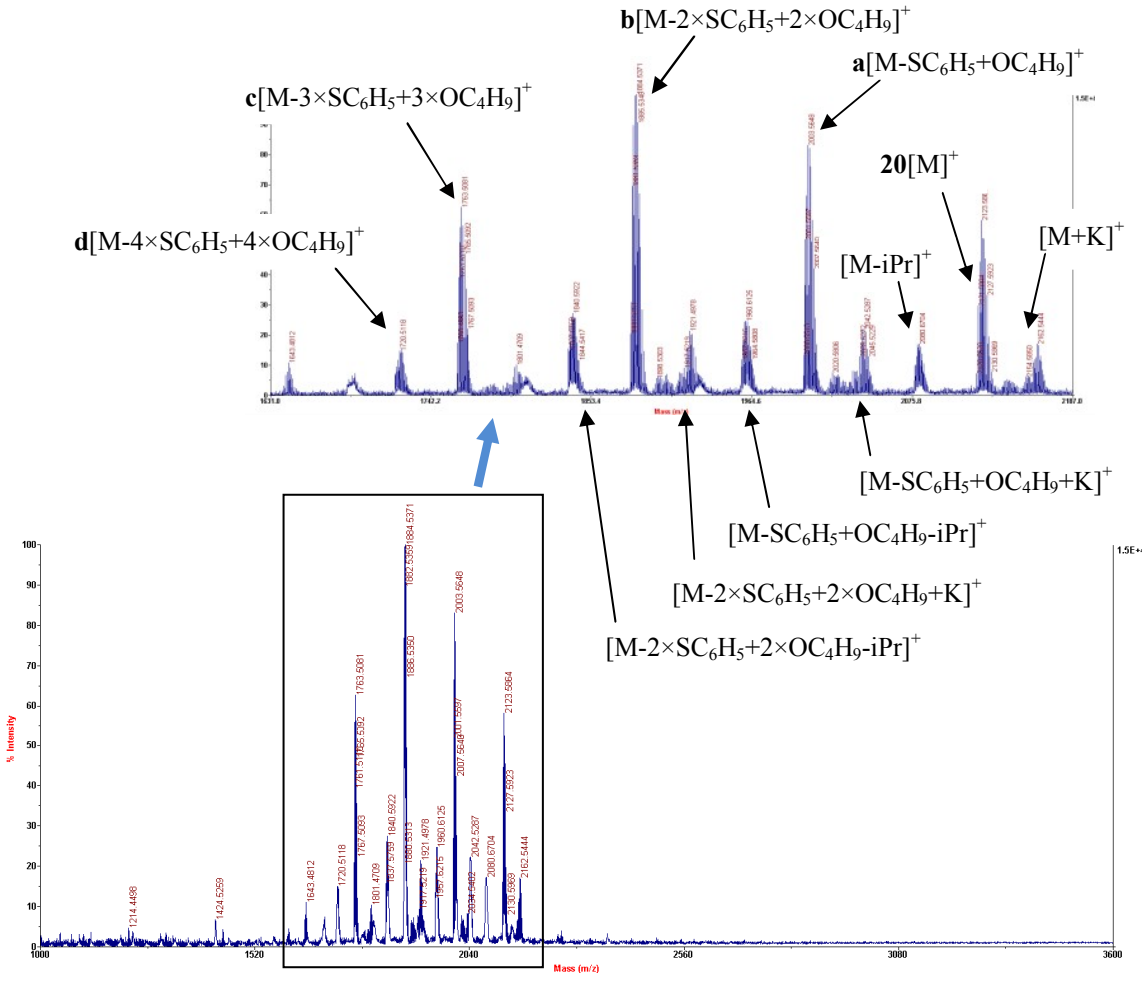


Obrázek 20. MS spektrum AzaPc 20 připraveného metodou D, MS (MALDI-TOF) *m/z*: 2320.71[2(M-8×SC_6H_5+8×OC_4H_9)]$^+$, 1160.38 [M-8×SC_6H_5+8×OC_4H_9]$^+$, 1280.40[M-7×SC_6H_5+7×OC_4H_9]$^+$, 1400.43[M-6×SC_6H_5+6×OC_4H_9]$^+$, 1520.45[M-5×SC_6H_5+5×OC_4H_9]$^+$.

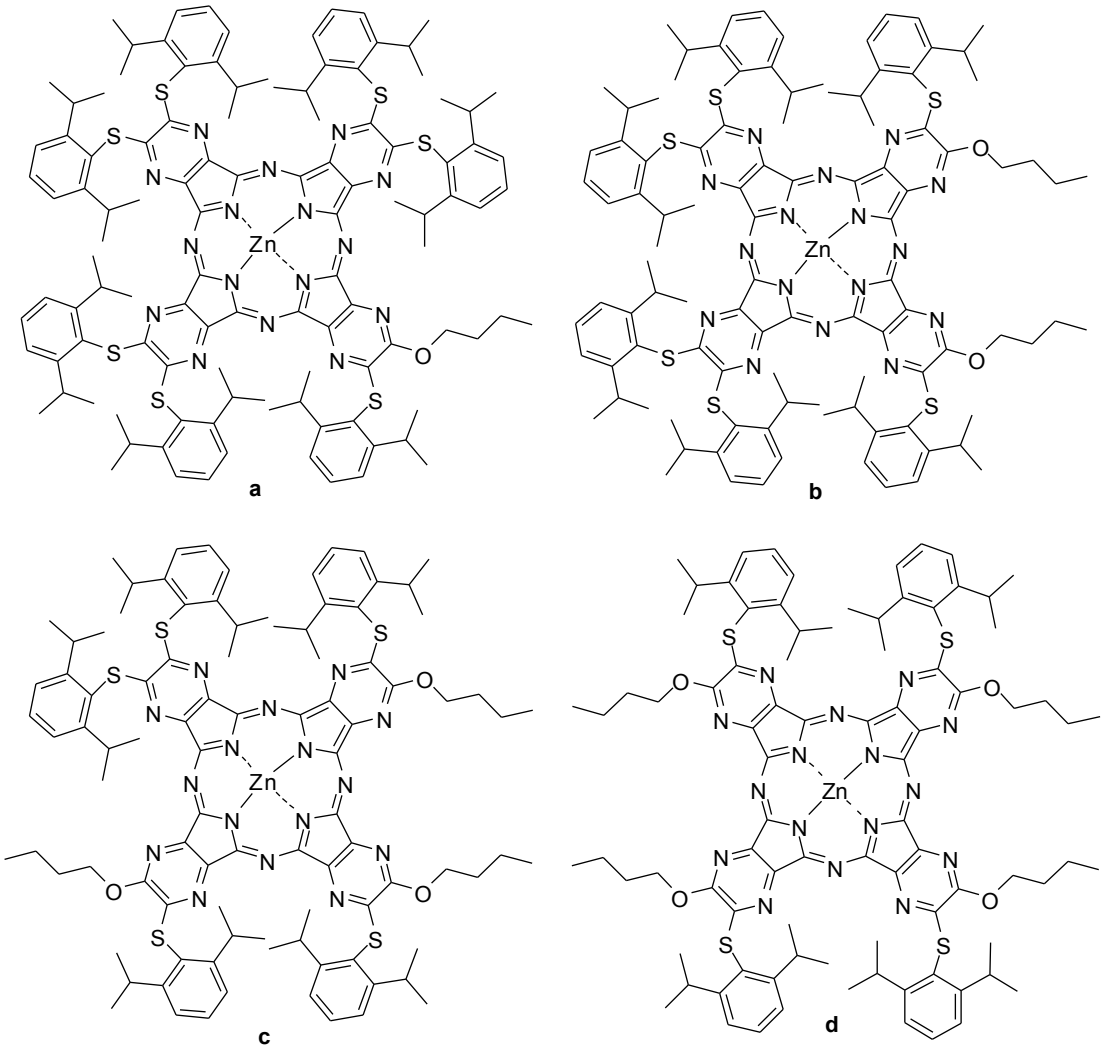


Obrázek 21. AzaPc, které pravděpodobně vznikly metodou D.

Metodu **E** (metoda alkoholátu jako iniciátoru reakce) jsem prováděla v prostředí butanolu s bezvodým octanem zinečnatým a DBU ve dvou poměrech 1:1:0,25 a 1:10:0,5 (prekurzor **11**:DBU:octan zinečnatý). Oba poměry měly stejný výsledek, rozdíl byl ve velikosti výtěžků. U poměru 1:1:0,25 byl výtěžek 54 % a u poměru 1:10:0,5 byl výtěžek 12 %. Proto jsem pro přípravu AzaPc **20** použila první poměr. Došlo ke vzniku požadovaného produktu zinečnatého komplexu AzaPc **20** a dalších vedlejších AzaPc (Obrázek 22), které měly opět arylsulfanylové skupiny nahrazené butoxy skupinami, jak ukazuje obrázek 23 (vždy jeden z možných polohových izomerů). Tato metoda také není vhodná, i když zde k výměně postranních substituentů za butoxy skupiny dochází v menší míře.



Obrázek 22. MS spektrum AzaPc 20 připraveného metodou E, MS (MALDI-TOF) *m/z*: 2120.63 $[M]^+$, 2159.53 $[M+K]^+$, 2077.55 $[M\text{-}iPr]^+$, 2000.56 $[M\text{-}SC_6H_5+OC_4H_9]^+$, 2039.53 $[M\text{-}SC_6H_5+OC_4H_9+K]^+$, 1957.57 $[M\text{-}SC_6H_5+OC_4H_9\text{-}iPr]^+$,1880.52$[M\text{-}2\times SC_6H_5+2\times OC_4H_9]^+$, 1919.51 $[M\text{-}2\times SC_6H_5+2\times OC_4H_9+K]^+$, 1837.48 $[M\text{-}2\times SC_6H_5+2\times OC_4H_9\text{-}iPr]^+$, 1760.49 $[M\text{-}3\times SC_6H_5+3\times OC_4H_9]^+$, 1640.48 $[M\text{-}4\times SC_6H_5+4\times OC_4H_9]^+$.



Obrázek 23. AzaPc, které pravděpodobně vznikly metodou E.

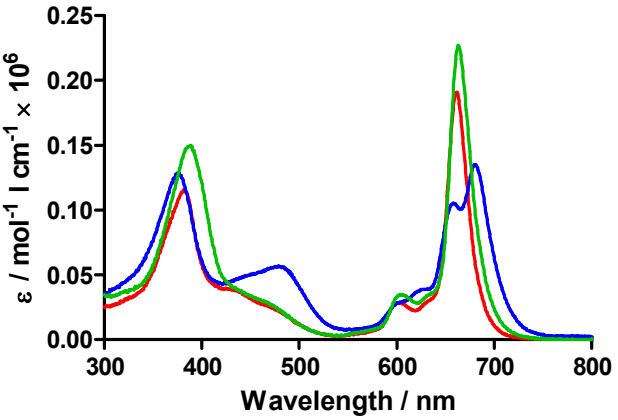
Na základě zkušeností získaných při přípravě AzaPc **20** jsem jako cyklotetramerizační reakci s prekurzorem **10** zvolila metodu **A**, tedy reakci s butanolátem hořečnatým. Vznikl hořečnatý AzaPc **15** s výtěžkem 72 %. AzaPc **15** byl opět převeden na bezkovový AzaPc **16** ve výtěžku 46 %. Problém nastal s rozpustností tohoto AzaPc **16** v chloroformu, bezkovové deriváty AzaPc jsou totiž obecně hůře rozpustné. Ke zlepšení nedošlo ani po přidání THF a pyridinu, stále byla přítomna velmi jemná suspenze. AzaPc **16** byl převeden na zinečnatý komplex AzaPc **17** s nižším výtěžkem 81 %, pravděpodobně právě díky špatné rozpustnosti. Na hmotnostním spektru byly patrné stopy makrocyklu, u kterého došlo k výměně jedné postranní skupiny za butoxy skupinu.

Pro vznik symetrických AzaPc z prekurzoru **9** jsem vyzkoušela tři metody, které jsou shodné jako u prekurzoru **11**. Byla to metoda **A**, kde jsem do reakce použila butanolát hořečnatý. Vznikl tak hořečnatý komplex AzaPc **12** s výtěžkem 58 %. Analýza MS odhalila, že na rozdíl od předchozích dvou prekurzorů (**10** a **11**) zde došlo k částečné výměně arylsulfanylových skupin za butoxy skupiny. Pravděpodobně je to způsobeno tím, že objemnější substituenty stéricky brání přístupu butanolátu, a proto u těchto látek k výměně periferních substituentů nedocházelo vůbec (**11**) nebo docházelo jen velice nepatrně (látka **10**). Látka **12** byla i v tomto případě převedena na bezkovový AzaPc **13** s výtěžkem 67 % a následně byl do centra makrocyklu koordinován zinečnatý kation za vzniku zinečnatého AzaPc **14** ve výtěžku 74 %. Jeho výtěžek byl nízký díky velmi špatné rozpustnosti AzaPc **13** v chloroformu, ke zlepšení došlo přídavkem pyridinu a nejlepší byla v horkém pyridinu. Jelikož při použití cyklotetramerizačních metod s alkoholátem jako iniciátorem reakce docházelo k výměně postranních substituentů, provedla jsem i reakce založené na metodě templátu kovu. Dale jsem tedy vyzkoušela metodu **B**, tedy reakci s bezvodým octanem zinečnatým v bezvodém prostředí DMF. Vznikl tak zinečnatý komplex AzaPc **14** s velmi malým výtěžkem 1,5 %. Poslední zkoušenou metodou byla metoda **C**, tavení s bezvodým chloridem bischinolinátozinečnatým, vznikl také zinečnatý AzaPc **14** s malým výtěžkem 8 %. Pro přípravu AzaPc z prekurzoru **9** jsem zvolila metodu **A**, i když docházelo k částečné výměně periferních substituentů, je nejvýhodnější metodou z hlediska výtěžku reakce. Ostatní dvě nejsou vhodné díky malým výtěžkům.

Jak už bylo uvedeno v textu výše rozpustnost AzaPc se odvíjí od substituentů v *ortho* polohách arylsulfanylových substituentů. Nejméně rozpustné jsou AzaPc bez těchto substituentů na fenylu. Dochází u nich k nežádoucí agregaci molekul AzaPc a tím se zhoršuje rozpustnost. Rozpustnost je lepší u AzaPc, které mají na fenylu v *ortho* polohách navázaný methyl, agregace je zde menší. Nejlepší rozpustnost mají AzaPc s isopropylovými skupinami v *ortho* polohách periferních substituentů. Nežádoucí agregace je zde velmi malá a rozpustnost je lepší než u předchozích AzaPc. Vliv na rozpustnost má i centrální atom AzaPc. Nejméně rozpustné jsou bezkovové komplexy, koordinací kationtu kovu (Mg^{2+}, Zn^{2+}) se rozpustnost výrazně zlepšuje.

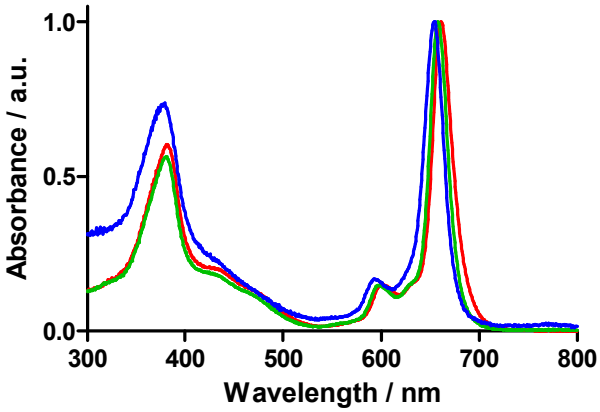
Všechny připravené AzaPc **12-20** mají tvar absorpčních spekter typický pro ftalocyaniny a od nich odvozené makrocykly. Vyznačují se tzv. Q pásem v oblasti 654-680 nm a B pásem v oblasti 372-388 nm (viz Obrázek 24 a Tabulka 1).

U bezkovových derivátů dochází vlivem snížení symetrie molekuly k rozštěpení Q pásu na dva pásy a zároveň k poklesu extinkčních koeficientů. Pokles extinkčních koeficientů může být u některých derivátů (zvláště **13** a **16**) způsoben i agregací AzaPc (viz dále). U zinečnatých a hořečnatých komplexů se extinkční koeficienty pohybovaly v rozmezí 80 900-236 500.



Obrázek 24. Absorpční spektra AzaPc 18-20 měřená v tetrahydrofuranu, zinečnatý komplex znázorněn červeně, hořečnatý zeleně a bezkovový derivát modře.

Poloha Q pásu je dána především přítomností rozsáhlého systému konjugovaných vazeb makrocyklu AzaPc, menší vliv pak mají periferní substituenty. Nicméně z výsledků uvedených v tabulce je patrné, že arylsulfanylové AzaPc mají Q pás bathochromně posunutý o 10 nm oproti alkylsulfanylovým derivátům. K nepatrnému posunu Q pásu dochází i mezi jednotlivými AzaPc v závislosti na jejich periferních substituentech –H< methyl< iPr (Obrázek 25). Výhodná se zdá i vazba periferního substituentu přes síru, neboť obdobné aryloxy- deriváty AzaPc absorbují o 35 nm níže. Posun k delším vlnovým délkám je výhodný pro mnohé aplikace, zvláště pak pro PDT, neboť světlo vyšších vlnových délek proniká hlouběji tkáněmi (viz kapitola 3.3.2).



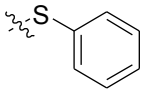
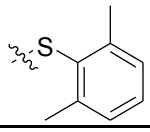
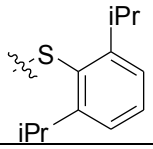
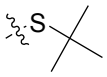
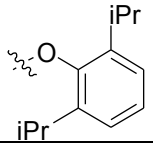
Obrázek 25. Absorpční spektra zinečnatých AzaPc 14, 17 a 20měřená v tetrahydrofuranu, AzaPc 14 znázorněn modře, 17 zeleně a 20 červeně.

Z absorpčních spekter byla patrná vyšší tendence k agregaci u látek **12-14**. Tyto sloučeniny se i hůře rozpouštěly a v absorpčním spektru byl při delších vlnových délkách, než je Q pás, pozorovatelný nový pás patřící pravděpodobně agregátům. Tento pás se částečně zmenšil po zahřátí vzorku. Látky **15-17** se rozpouštěly lépe, ale především u bezkovového derivátu **16** se objevovaly podobné problémy jako ty zmíněné výše. Pouze sloučeniny **18-20** nesoucí objemné isopropylové skupiny na periferním substituentu nevykazovaly známky agregace ani na absorpčních spektrech, stejně tak jejich rozpustnost byla vysoká ve všech zkoušených rozpouštědlech (tetrahydrofuran, chloroform, dimethylformamid).

U všech připravených látek **12-20** byly stanoveny kvantové výtěžky fluorescence (Φ_F), což je poměr mezi počtem vyzářených fotonů a fotonů přijatých po absorpci energie světelného záření. Kromě emisních spekter byla vždy měřena i spektra excitační, která tvarem odpovídala příslušným absorpčním spektrům měřeného vzorku. Tento fakt potvrdil, že naměřené kvantové výtěžky patří příslušným AzaPc. Jedinou výjimku tvořila látka **13**, kde byla tato spektra rozdílná, a proto bude ještě znovu přezkoumána.

Jak je patrné z tabulky 1 nejvyšší fluorescence byla naměřena u hořečnatých derivátů (**12**, **15**, **18**), nižší u zinečnatých AzaPc (**14**, **17** a **20**) a Φ_F menší než 0,1 u bezkovových derivátů (**13**, **16** a **19**), tedy obecně bezkovové < zinečnaté < hořečnaté AzaPc. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky získanými dříve[33]. Zinečnaté komplexy

ftalocyaninů mají obecně vyšší produkci singletového kyslíku na úkor nižší fluorescence, hořečnaté právě naopak. Velice nízké hodnoty bezkovových derivátů AzaPc byly pozorovány u podobných látek už dříve, ale zatím nebyly jednoznačně vysvětleny.

vzorek	periferní substituent	centrální kov	λ_{abs}/ nm	Φ_F	λ_{em} / nm
12		Mg	658	0,48	665
14		Zn	654	0,20	662
13		2H	650, 670	0,046[b,c]	669
15		Mg	660	0,33	669
17		Zn	658	0,18	668
16		2H	653, 678	0,027[b]	684
18		Mg	663	0,25	685
20		Zn	661	0,12	677
19		2H	658, 680	0,013	688
21[a]		Mg	651	0,53	658
22[a]		Zn	649	0,35	656
23[a]		2H	640, 670	0,08[b]	675
24[a]		Mg	626	0,73	633
25[a]		Zn	624	0,41	630
26[a]		2H	608, 646	0,17	651

Tabulka 1. Spektrální a fotofyzikální data AzaPc naměřená v THF, [a] Data pro AzaPc 21-26 převzaty z článku Zimčík a spol.[33];[b]agregace; [c]excitační spektrum neodpovídá absorpčnímu spektru

Fotofyzikální a fotochemické děje odvozené z excitovaných stavů ftalocyaninů jsou závislé na monomerním charakteru látek. V případě agregace dochází ke ztrátě energie excitovaného stavu jinými mechanismy, případně není možné agregát excitovat. Fluorescence je pak značně snížena. Jelikož v připravené sérii látek **12**-**20** byla pozorována značná agregace u **12**-**14**, částečná ještě u **15**-**17** a žádná u **18**-**20**, předpokládali jsme, že Φ_F porostou vždy v řadě -H < -methyl < -iPr. Velkým překvapením proto bylo, že trend byl úplně opačný. Např. pro hořečnaté komplexy byly naměřeny hodnoty Φ_F 0,48 (**12**, –H), 0,33 (**15**, -methyl) a 0,25 (**18**, -iPr). V době sepsání této práce nebyl tento fakt zatím vysvětlen, nicméně bude dále intenzivně studován.

V porovnání s alkylsulfanylovým AzaPc mají připravené arylsulfanylové AzaPc **12-20** spíše nižší Φ_F, stejně tak AzaPc se substituenty vázanými přes kyslík vykazují vyšší hodnoty Φ_F. Jedná se však zatím o pilotní projekt v této oblasti, protože jak bylo uvedeno arylsulfanylové AzaPc nebyly zatím připraveny, natož popsány z hlediska spektrálních, fotofyzikálních či fotochemických parametrů. Pozorované trendy bude proto potřeba potvrdit na širší škále AzaPc.

9. ZÁVĚR

V rámci mé rigorózní práce jsem připravila tyto výchozí látky a prekurzory:

- *O*-(2,6-diisopropylfenyl)-dimethylkarbamothioát (**1**)
- 2,6-diisopropylbenzenthiol (**3**)
- 5,6-bis(fenylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**9**)
- 5,6-bis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**10**)
- 5,6-bis((2,6-diisopropylfenol)sulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitril (**11)**

Všechny tyto látky byly charakterizovány teplotou tání, NMR a IČ spektry.

Cyklotetramerizací prekurzoru **9** jsem připravila tyto AzaPc:

- hořečnatý komplex 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (**12**)
- 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin (**13**)
- zinečnatý komplex 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis(fenylsulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (**14**)

Cyklotetramerizací prekurzoru **10** jsem připravila tyto AzaPc:

- hořečnatý komplex 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (**15**)
- 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (**16**)
- zinečnatý komplex 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-dimethylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (**17**)

Cyklotetramerizací prekurzoru **11** jsem připravila tyto AzaPc:

- hořečnatý komplex 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (**18**)
- 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanin (**19**)

- zinečnatý komplex 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis((2,6-diisopropylfenyl)sulfanyl)-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyaninu (**20**)

Všechny AzaPc byly charakterizovány NMR, IČ spektry, CHN a MS analýzou a popsány z hlediska spektrálních (UV-vis) a fotofyzikálních (kvantový výtěžek fluorescence) vlastností.

10. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] WILSON, B.C., PATTERSON, M.S. The psysic, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys. Med. Bio.,* 2008, vol. 53, pp. 61-109.

[2] EPSTEIN, J.H. Phototherapy and photochemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 1990, vol. 322, pp. 1149-1151.

[3] ACKROYD, R., KELTY, C., BROWN, N., REED, M. The history of photodetecction and photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 2001, vol. 74, no. 5, pp. 656-669.

[4] MACDONALD, I.J., DOUGHERTY, T.J. Basic principles of photodynamic therapy. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2001, vol. 5, no. 2, pp. 105-129.

[5] LAKOWICZ, J.R. *Principles of fluorescence spectroscopy*. 3. vyd. Springer: New York, 2006. ISBN 978-0-387-31278-1.

[6] CASTANO, A.P., MROZ, P., HAMBLIN, M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat. Rev. Cancer.*, 2006, vol. 6, pp. 535-545.

[7] AGOSTINIS, P., BERG, K., CENGEL, K.A., FOSTER, T.H., GIROTTI, A.W., GOLLNICK, S.O., HAHN, S.M., HAMBLIN, M.R., JUZENIENE, A., KESSEL, D., KORBELIK, M., MOAN, J., MROZ, P., NOWIS, D., PIETTE, J., WILSON, B.C., GOLAB, J. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA Cancer. J. Clin.*, 2011, vol. 61, no. 4, pp. 250-281.

[8] PLAETZER, K., KRAMER, B., BERLANDA, J., BERR, F., KIESSLICH, T. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Laisers Med. Sci*., 2009, vol. 24, no. 2, pp. 259-268.

[9] JUZENIENE, A., NIELSEN, K.P., MOAN, J. Biophysical aspects of photodynamic therapy. J. Environ. *Pathol. Toxicol. Oncol*., 2006, vol. 25, pp. 7-28.

[10] NSEYO, U.O., DEHAVEN, J., DOUGHERTY, T.J., POTTER, W.R., MERRILL, D.L., LUNDAHLI, S.L., LAMM, DL. Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancer: a long-term experience. *J. Clin. Laser. Med. Surg.*, 1998, vol. 16, no. 1, pp. 61-68.

[11] FIEN, S.M., OSEROFF, A.R. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2007, vol. 5, pp. 531-540.

[12] DEMIDOVA, T.N., HAMBLIN, M.R. Photodynamic therapy targeted to pathogens. Int. *J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2004, vol. 17, pp. 245-254.

[13] FUNKE, B., JUNGEL, A., SCHASTAK, S., WIEDEMEYER, K., EMMRICH, F., SACK, U. Transdermal photodynamic teraphy—a treatment option for rheumatic destruction of small joints?. *Lasers Surg. Med*., 2006, vol. 38, pp. 866-874.

[14] ALLISON, R.R., SIBATA, C.H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review. *Photodiagn. Photodyn.*, 2010, vol. 7, no. 2, pp. 61-75.

[15] DOUGHERTY, T.J. Photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 1993, vol. 58, no. 6, pp. 895-900.

[16] EVANS, H.H., HORNG, M., RICANATI, M., DEAHL, J.T., OLEINICK, N.L. Mutagenicity of photodynamic therapy as compared to UVC and ionizing radiation in human and murine lymphoblast cell lines. *Photochem. Photobiol.*, 1997, vol. 66, no. 5, pp. 690-696.

[17] PENG, Q., WARLOE, T., BERG, K., MOAN, J., KONGSHAUG, M., GIERCKSKY, K.E., NESLAND, J.M. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenger. *Cancer*, 1997, vol. 79, no. 12, pp. 2282-2308.

[18] PANDEY, R.K., BELLNIER, D.A., SMITH, K.M., DOUGHERTY, T.J. Chlorin and porphyrin derivatives as potential photosensitizers in photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.*, 1991, vol. 53, no. 1, pp. 65-72.

[19] DOLMANS, D.E., FUKUMURA, D., JAIN, R.K. Photodynamic therapy for cancer. *Nat. Rev. Cancer.*, 2003, vol. 3, no. 5, pp. 380-387.

[20] JOSEFSEN, L.B., BOYLE, R.W., Photodynamic terapy and the development of metal-based photosensitisers. *Med. Based. Drugs.*, 2008, 279109.

[21] MCMURRY, J. *Organic chemistry*. 7. vyd. Books Cole, 2007. ISBN 0-495-11258-5.

[22] CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, S., WOTHERS, P. *Organic chemistry*. Oxford: New York, 2009. ISBN 978-0-19-850346-0.

[23] SMALDONE, R.A., MOORE, J.S. Foldamers as reactive sieves: Reactivity as probe of conformational flexibility. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, vol. 129, no. 17, pp. 5444-5450.

[24] SASMAL, P.K., SRIDHAR, S., IQAL, J. Facile synthesis of thiazoles via an intramolecular Thia-Michael strategy. *Chem. Inform.*, 2006, vol. 47, no. 49, pp.8661-8665.

[25] OZTURK, T., ERTAS, E., MERT, O. A berzelius reagent, phosphorus decasulfide (P_4S_{10}), in organic syntheses. *Chem. Rev.*, 2010, vol. 110, no. 6, pp. 3419-3478.

[26] GEUTHER, A. IX. Ueber das gelbe und das rothe bleioxyd. *Liebids Ann. Chem*., 1883, vol. 219, no. 1, pp. 56-71.

[27] BAIRD, C.P., RAYNER, C.M. Synthesis of thiols, selenols, sulfides, selenides, sulfoxides, selenoxides, sulfones and selenones. *J. Chem. Soc.*, 1998, vol. 12, pp. 1974-2004.

[28] COOPER, J.E., PAUL, J.M. Sodium arylsulfonates from phenols. *J. Org. Chem.*, 1970, vol. 35, no. 6, pp. 2046-2048.

[29] VAN CRAYNEST, N., SANTAELLA, C., BOUSSIF, O., VIERLING, P. Polycationic telomers and cotelomers for gene transfer: Synthesis and evaluation of their an vitro transfection efficiency. *Bioconjugate Chem.*, 2002, vol. 13, no. 1, pp. 59-75.

[30] SEYBOLD, P.G., GOUTERMAN, M. Porphyrins XII: fluorescence spectra and quantum yields. *J. Mol. Spectrosc.*, 1969, vol. 31, pp. 1-13.

[31] NOVÁKOVÁ, V., ZIMČÍK, P., MILETÍN, M., VŮJTĚCH, P., FRANZOVÁ, Š. Thesynthesis, photochemical and photophysical properties of zinc aryloxy- and alkyloxy azaphthalocyanines. *Dyes Pigments*, 2010, vol. 87, pp. 173-179.

[32] NOVÁKOVÁ, V., MILETÍN, M., KOPECKÝ, K., FRANZOVÁ, Š., ZIMČÍK, P. Synthesisofunsymmetricalalkyloxy/aryloxy-azaphthalocyaninesbased on a transetherificationreaction. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, no. 29, pp. 5879-5886.

[33] ZIMČÍK, P., NOVÁKOVÁ, V., KOPECKÝ, K., MILETÍM, M., KOBAK, R.Z.U., ŠVANDRLÍKOVÁ, E., VÁCHOVÁ, L., LANG, K. Magnesium azaphthalocyanines: An emerging family of excellent red-emitting fluorophores. *Inorg. Chem.*, 2012, vol. 51, no. 7, pp. 4215-4223.