

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Rigorózní práce

**Vliv substituentů na bazicitu
azomethinových dusíků ftalocyaninů**



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

V Hradci Králové dne

Podpis:

Děkuji doc. PharmDr. Veronice Novákové, Ph.D. za čas, který mi věnovala a také za příjemné pracovní prostředí, které jsem měla díky ní a ostatním skvělým kolegům při práci v laboratoři.

OBSAH

ABSTRAKT.....	6
ABSTRACT.....	7
SEZNAM ZKRATEK	8
TEORETICKÁ ČÁST	9
Ftalocyaniny	9
Acidobazické reakce.....	12
Nevodné systémy.....	14
Vliv pH na farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv	16
CÍL PRÁCE	19
METODICKÁ ČÁST	21
Cross-couplingové reakce	21
EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	23
SCHÉMA PROVÁDĚNÝCH REAKCÍ.....	24
Příprava zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentylftalocyaninu	24
Příprava zinečnatého1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentylftalocyaninu	25
Metoda A	25
Metoda B.....	25
SYNTÉZY	27
Příprava zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentylftalocyaninu	27
Syntéza 4,5-dipentylftalonitrilu (1).....	27
Syntéza2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentyl-29H-31H-ftalocyaninu (2).....	29
Syntéza zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentylftalocyaninu (3).....	30
Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentylftalocyaninu	31
Metoda A	31
Syntéza 3,6-dipentylftalonitrilu (6).....	31
Syntéza 2,3-dikyno-1,4-fenylbis(trifluoromethansulfonátu) (4)	31

Syntéza 3,6-dipentylftalonitrilu	32
Metoda B.....	33
Syntéza 3,6-dipentylftalonitrilu (6).....	33
Syntéza 2,3-dikyano-1,4-fenylen bis(4-methylbenzensulfonátu) (5)	33
Syntéza 3,6-dipentylftalonitrilu (6)	34
Syntéza 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentyl-29H-31H-ftalocyaninu (7).....	35
Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22-oktapentylftalocyaninu (8).....	36
Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22-oktabutoxyftalocyaninu (8).....	37
STANOVENÍ EXTINKČNÍCH KOEFICIENTŮ	38
STANOVENÍ BAZICITY	39
DISKUZE.....	40
Syntézy.....	40
Syntéza zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentyl-ftalocyaninu.....	40
Syntéza zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentyl-ftalocyaninu.....	41
METODA A.....	41
METODA B.....	42
Syntéza zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25-oktabutoxyftalocyaninu	42
Stanovení extinkčních koeficientů	43
Stanovení bazicity	44
ZÁVĚR.....	48
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	50

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: **Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv**

Kandidát: **Mgr. Lucie Ludvová**

Školitel: **doc. PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.**

Název rigorózní práce: **Vliv substituentů na bazicitu azomethinových dusíků
ftalocyaninů**

Práce se zabývá vlivem substituentů na bazicitu azomethinových dusíků ftalocyaninů, což jsou makrocyclické sloučeniny s rozsáhlým systémem konjugovaných vazeb. Substituenty se lišily jejich polohou na makrocycly (periferně vs. neperiferně vázané) a typem substituentu (alkylsulfanyl-, alkyloxy- a alkyl).

V rámci této práce byly připraveny tři zinečnaté ftalocyaniny, které doplnily zmiňovanou sérii ftalocyaninů. V prvním kroku bylo pomocí série reakcí zahrnujících např. nukleofilní substituci či Negishicoupling připraveny příslušné prekurzory, které dále pomocí cyklotetramerizačních reakcí poskytly odpovídající bezkovové ftalocyaniny. Posledním krokem byla pak koordinace zinečnatého kationtu do centra ftalocyaninů.

Druhá část práce se zabývala stanovením bazicity zmiňované série zinečnatých ftalocyaninů pomocí sledování změn v absorpčních spektrech. Nejvyšší bazicitu vykazovaly ftalocyaniny nesoucí butyloxy – a butylsulfanylové skupiny v neperiferních polohách, u kterých je proton vodíku vázaný azomethinovým můstkem stabilizován pomocí slabých vazebných interakcí (vodíkovými vazbami a van der Waalsovými silami). Všechny ostatní sloučeniny byly o několik řádu méně bazické, neboť tyto vazby neumožňovaly. Výsledky této práce přispěly k pochopení acidobazického chování ftalocyaninů.

ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: **Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control**

Candidate: **Mgr. Lucie Ludvová**

Supervisor: **assoc. prof. PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.**

Title of Thesis: **The effect of substitution on the basicity of azomethine nitrogens of phthalocyanines**

This work deals with the effect of substituents on the basicity of azomethine nitrogens in phthalocyanines, which are macrocyclic compounds with wide system of conjugation bounds. Substituents differed in their position at the macrocycle (attached at peripheral or non-peripheral positions) and in the type of substituents (alkylsulfanyl-, alkyloxy- or alkyl groups).

Three zinc phthalocyanines were prepared in this project to complete the above mentioned series. In the first step, appropriate precursors were prepared by multi-step procedure using e.g. nucleophilic substitution or Negishi coupling reaction. These precursors were further used for cyclotetramerization reaction to get metal free phthalocyanines. Finally, the zinc cation was coordinated into the center of phthalocyanines.

The second part of the project focused on the determination of the basicity of this series of zinc phthalocyanines by the mean of the absorption spectroscopy. The highest basicity showed phthalocyanine bearing butoxy- and butylsulfanyl groups in non-peripheral positions, where the hydrogen bound to azomethine nitrogen is stabilized by weak bonding interactions (hydrogen bonding and van der Waals interactions). All the others compounds of the series showed basicity of several orders of magnitude lower because these interactions are disabled. The results of this project contributed to the understanding of acid-base behavior of phthalocyanines.

SEZNAM ZKRATEK

DMSO	dimethylsulfoxid
HCN	kyselina kyanovodíková
HClO ₄	kyselina chloristá
LA	lokální anestetika
[NiCl ₂ (PPh ₃) ₂]	bis(trifenylfosfin)nikldichlorid
Pc	ftalocyanin
pH	záporný dekadický logaritmus aktivity vodíkových iontů
pKa	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty
PPh ₃	trifenylfosfin
TFA	kyselina trifluoroctová
THF	tetrahydrofuran

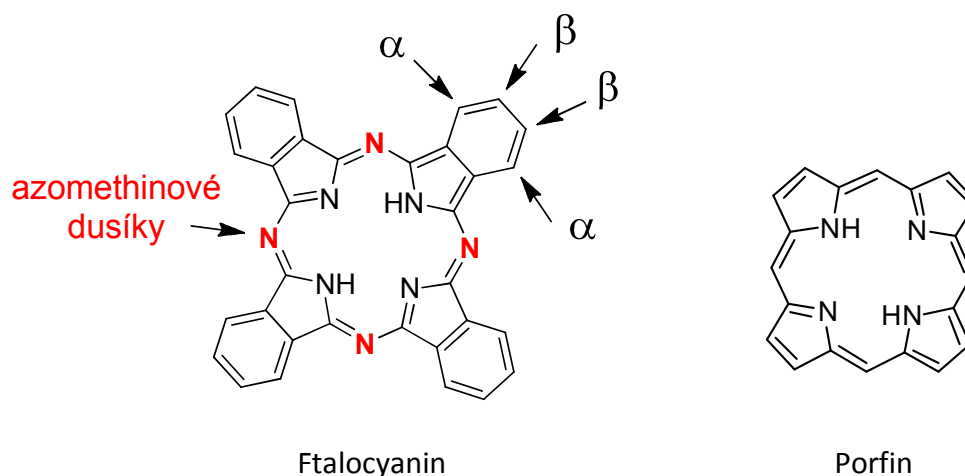
Ftalocyaniny

První bezkovový ftalocyanin byl náhodně připraven již v roce 1907 při pokusu o přípravu o-kyanobenzamidu,¹ ale až o skoro 20 let později, v roce 1933, byla profesorem Reginaldem P. Lindsteadem jednoznačně popsána struktura a výrobní proces.

Jedná se o makromolekulární sloučeniny s konjugovaným systémem dvojných vazeb s 18π elektrony, které mají podíl na jejich intenzivním zbarvení tím, že silně pohlcují světlo v oblasti vlnových délek 600-700nm¹. Ftalocyaniny mají širokou škálu výrazných barev, nejčastěji se jedná o barevné odstíny od modré s nádechem červené po žlutavozelenou.

Jsou tvořeny čtyřmi isoindolinovými jednotkami, které jsou spojeny atomy dusíku v poloze 1 a 3. Ftalocyaniny jsou strukturně podobné porfyrinům, které jsou odvozeny od porfinu (viz. Obrázek 1), což je organická sloučenina skládající se také ze čtyř kruhů, ale místo isoindolinových jednotek obsahuje čtyři jednotky pyrrolové a ty nejsou na rozdíl od ftalocyaninů spojeny přes atom dusíku, ale uhlíku. Porfin je velice důležité molekula, je základní stavební jednotkou např. hemoglobinu (obsahuje jako centrální kov železo), chlorofylu (obsahuje jako centrální kov hořčík) nebo kobalaminu (obsahuje jako centrální kov kobalt).

Obrázek 1: Struktura ftalocyaninů (α neperiferní substituce, β periferní substituce) a porfinu



Ftalocyaniny mají schopnost tvořit komplexy s většinou prvků periodické soustavy, tím vzniká široké spektrum kovových ftalocyaninů.

Využití ftalocyaninů je velice zajímavé a to zejména díky jejich vysoké stabilitě a také variabilitě struktury (různé centrální kovy a periferní substituenty), což umožňuje měnit jejich vlastnosti. Periferní substituenty mohou být vázány buď neperiferně (v α polohách) nebo periferně (v β polohách). Poloha periferních substituentů hraje významnou roli ve finálních vlastnostech ftalocyaninů, především z hlediska posunu hlavního absorpčního maxima (neperiferně substituované sloučeniny absorbují při delších vlnových délkách než odpovídající periferně substituované ftalocyaniny) a liší se dále i z hlediska rozpustnosti či bazicity azomethinového dusíku (viz dále). Zmiňované vlastnosti se samozřejmě odvíjejí z velké části podle povahy periferního substituentu (např. atomu spojujícího periferní substituent s vlastním makrocylem).

V praxi se ftalocyaniny používají tradičně jako barviva a pigmenty (např. Versálová modř, Indanthrenová brilantní modř), dále jako fotoaktivní nátěrové hmoty, fotokatalyzátory nebo tekuté krystaly. Našly také využití v solárních článcích a LED displejích. Široký potenciál mají také ve fotomedicíně, čímž je myšlena fotodynamická terapie nebo jako fluorescenční značky k detekčním účelům. Při fotodynamické terapii se využívá schopnosti ftalocyaninů absorbovat energii světelného záření a tuto energii předat po tzv. mezisystémovém přechodu ze singletového excitovaného stavu do tripletového excitovaného stavu tkáňovému kyslíku. Z tohoto molekulárního kyslíku se tvoří silně cytotoxický singletový kyslík, který je zodpovědný za ničení nádorových buněk².

Pro všechny tyto oblasti je důležité znát nejenom spektrální vlastnosti ftalocyaninů, ale i sledovat jejich acidobazické vlastnosti. Bazický, resp. kyselý charakter může být dán příslušnými periferními substituenty (jsou známy ftalocyaniny nesoucí sulfonové a karboxylové funkce stejně jako aminové substituenty). Zaměříme-li se však na acidobazické vlastnosti vlastního makrocyclického jádra, zjistíme, že azomethinové dusíky mají také bazický charakter. Protonizaci azomethinových dusíků lze sledovat poměrně snadno pomocí absorpčních spekter.

Kovový komplex ftalocyaninů v neutrálním prostředí vykazuje většinou úzký absorpční pás (zvaný Q pás) v oblasti nad 670 nm. Přesná poloha Q pásu je dána pozicí, resp. povahou substituentu. Protoniza azomethinových dusíků se pak po přidavku kyseliny projevuje většinou poklesem maxima Q pásu a vznikem nového bathochromně posunutého absorpčního pásu.³

Protonizace ftalocyaninů byla v literatuře popsána jako zajímavá možnost modifikace chemických, strukturních a elektrochemických vlastností. Protonizace a deprotonizace azomethinových dusíku byla použita mimo jiné k řízení přenosu elektronu mezi ftalocyaninem a ferrocenem³. Dále byla popsána možnost zvýšit polaritu molekuly, a tím i její rozpustnost, právě díky protonizaci makrocyklu⁴. Protonizace ftalocyaninu byla také zodpovědná za snížení hladiny excitovaného stavu a zkrácení fluorescenčních poločasů; vazba více jak dvou protonů vodíku dokonce znemožnila tvorbu singletového kyslíku⁵.

U většiny derivátů ftalocyaninů není bazicita těchto dusíků příliš vysoká díky jejich aromatické povaze. V nedávné době byla v literatuře popsána zvýšená bazicita alkyloxy substituovaných ftalocyaninů nesoucích substituenty v neperiferních (tzv. α polohách)^{6,7}. Tento fakt byl vysvětlen možností stabilizovat protonizaci pomocí vodíkových můstků⁷. Kolegové v laboratoři na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv Farmaceutické fakulty v Hradci Králové v nedávné době publikovali práci zabývající se přípravou a vlastnostmi neperiferně substituovaných ftalocyaninů⁸ nesoucích různé alkylsulfanyl a arylsulfanyl skupiny. I v tomto projektu se jevily některé sloučeniny více bazické při sledování bazicity azomethinových dusíků. Tento fakt byl vysvětlen možností tvořit Van der Waaslovy interakce protonu vodíku na azomethinovém dusíku s atomem síry periferního substituentu.

Nicméně do této doby není v literatuře publikována žádná práce, která by uceleně srovnala v jedné sérii sloučenin bazicitu azomethinových dusíků vzhledem k poloze a typu substituentu. Z toho důvodu byla vypracována tato rigorózní práce.

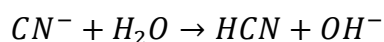
Acidobazické reakce

Acidobazickými (popř. protolytickými) reakcemi se nazývají reakce, které probíhají mezi kyselinami a zásadami. Kyseliny a zásady jsou látky používané už od středověku a do té doby sahá snaha je definovat. Pojem „kyselina“ a „zásada“ se časem měnil a vyvíjel.

Nejstarším chemickým pokusem jak látky rozdělit bylo ochutnávání (tzn. kyseliny chutnají kysele), odtud také název kyselina. Avšak první významnou teorií je teorie švédského fyzika a chemika Svante Augusta Arrheniuse⁹, který za tuto teorii získal v roce 1903 Nobelovu cenu za chemii. Arrheniova teorie kyselin a zásad nám říká, že kyselina je látka, která je schopná ve vodném roztoku odštěpit vodíkový kation H^+ , zatímco zásada je látka, která je schopná ve vodném roztoku odštěpit hydroxidový anion OH^{-10} . Arrheniova teorie je v dnešní době nedostatečná, jednak se omezuje jen na vodné roztoky a jako další nevýhodu můžeme jmenovat, že nedokáže vysvětlit zásaditost látek, které žádnou OH skupinu nemají.

Druhou teorií kyselin a zásad je Brønsted-Lowryho teorie. Dánský chemik Johannes Nicolas Brønsted definoval stejně jako jeho anglický kolega Thomas Martin Lowry kyseliny jako látky, co jsou schopné odštěpit proton a zásady jako látky, které jsou schopné proton vázat. Společně tedy kyselina a zásada v reakci vytvoří své konjugované páry, které se mezi sebou liší o proton. Zjednodušeně by se dalo říct, že se z kyseliny stane zásada a naopak (viz. Rovnice 1)¹².

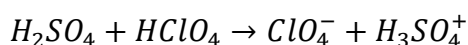
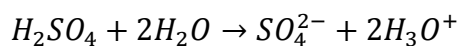
Rovnice 1: Reakce kyanidového anionu ve vodném roztoku



V této reakci vystupuje kyanidový ion jako báze a společně s kyselinou kyanovodíkovou tvoří konjugovaný pár. Voda vystupuje jako kyselina a spolu s hydroxidovým aniontem tvoří druhý konjugovaný pár.

Jako kyselina a zároveň jako zásada může vystupovat i jedna látka, např. kyselina sírová (viz Rovnice 2) nebo voda. Tyto látky nazýváme amfolyty.

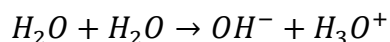
Rovnice 2: Reakce kyseliny sírové s vodou a reakce kyseliny sírové s kyselinou chloristou



Kyselina sírová se ve vodném prostředí chová jako kyselina (odštěpuje proton), zatímco v prostředí kyselina chloristé jako zásada, jelikož je slabší a proton váže.

K předání protonu může dojít i mezi molekulami jedné látky, např. vody, tomuto ději se říká autoprotolýza vody (viz Rovnice 3).

Rovnice 3: Autoprotolýza vody



Třetí teorie kyselin a zásad, Lewisova, definuje kyselinu jako sloučeninu, která je schopná přijmout elektronový pár, zatímco baze jsou donorem elektronového páru. Tato teorie je nejobecnější pro pojem kyselina a zásada a našla uplatnění zejména v organické chemii. Jako Lewisovu kyselinu můžeme označit nejen vodu, kyselinu octovou, ale také chlorid hlinitý, fluorid boritý nebo kation hořečnatý. K zásadám patří aldehydy, ethery apod¹⁰.

Nevodné systémy

Velká část léčiv má charakter slabých kyselin a zásad, které jsou velmi špatně rozpustné ve vodě a nepatrně ionizují. Z tohoto důvodu se používají nevodné systémy, ve kterých lze tato léčiva a často i jejich soli přesně stanovit. Nevodné systémy našly využití zejména při acidobazických titracích, které můžeme najít ve všech lékopisech a jsou široce využívány např. ve farmaceutické analýze léčiv. Vždy je nutné zvolit správné rozpouštědlo (protogenní – pro titrace slabých bazí, protofilní – pro titrace slabých kyselin)¹¹.

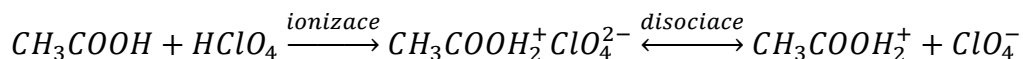
Při měření hodnot pK_a v různých rozpouštědlech se naměřené hodnoty výrazně mění. Například hodnota pK_a kyseliny bromovodíkové ve vodě je -9, zatímco v dimetylsulfoxidu (DMSO) je 0,9. Větší hodnota pK_a v DMSO než ve vodě platí i pro fenol, methanol nebo kyanovodík. V porovnání s vodou jsou tedy hodnoty pK_a v organických rozpouštědlech téměř vždy větší. Je to způsobeno zejména tím, že solvatace má velký vliv na změnu schopnosti sloučeniny působit jako donor protonu. Jelikož voda má velkou schopnost solvatace a obsahuje relativní dostatek iontů k párování, účinně stabilizuje aniontové části konjugátu. Oproti tomu organická rozpouštědla při stabilizaci tohoto náboje nejsou příliš účinná. Obecně platí, že čím je nižší polarita rozpouštědla, tím je vyšší pK_a různých kyselin. V nepolárních látkách se totiž uplatňují především slabé vazebné mezimolekulové interakce, zatímco při rozpouštění a následné solvataci ve vodě se uplatňují vodíkové vazby, elektron donor-akceptorové interakce, Van der Waalsovalsovy interakce apod¹².

Příkladem rozpouštědla, které obsahuje relativní nedostatek iontů k párování je DMSO, který je nejběžnějším rozpouštědlem (kromě vody) pro měření pK_a při srovnávání síly kyselin v organickém rozpouštědle¹².

Acidimetrické titrace v nevodném prostředí slouží ke stanovení slabě zásaditých léčiv a jejich solí. Jako rozpouštědla se používají látky, které snadno odštěpují proton, čímž zvyšují sílu slabě bazických léčiv. Nejčastěji se jako rozpouštědlo používá bezvodá kyselina octová a acetanhydrid a jako odměrný roztok kyselina chloristá ($HClO_4$)

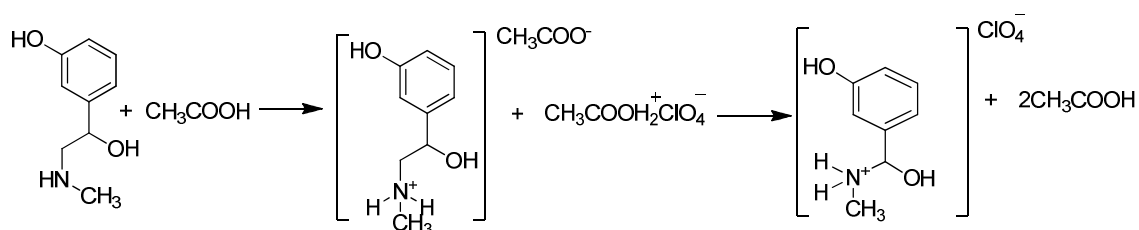
v bezvodé kyselině octové, jelikož je v ní kyselina octová dokonale ionizovaná (viz Rovnice 4)¹¹.

Rovnice 4: Ionizace HClO_4 v kyselině octové¹¹



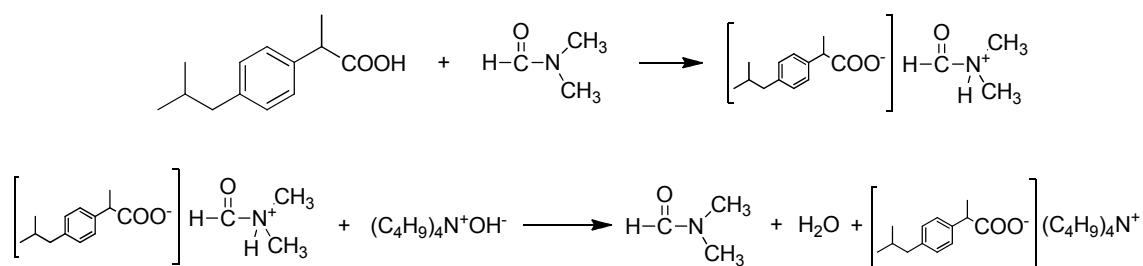
Acidimetrickou titrací v nevodném prostředí si můžeme ukázat na příkladu fenylefrinu (viz. Rovnice 5). Po rozpuštění fenylefrinu dojde k jeho reakci s kyselinou octovou za vzniku CH_3COO^- iontů, které jsou nositelem zásaditosti a které jsou titrovány¹¹. Při reakci vznikne kyselina octová a chloristan fenylefrinu.

Rovnice 5: Nevodná acidimetrická titrace fenylefrinu



Oproti tomu alkalimetrické titrace v nevodném prostředí slouží ke stanovení slabě kyselých léčiv. Jako rozpouštědlo se nejčastěji používá dimethylformamid, který obsahuje na dusíku volný elektronový pár, a pyridin. Obě tyto rozpouštědla mají zásaditý charakter a snadno přijímají proton. Jako odměrný roztok slouží při alkalimetrických titracích v nevodném prostředí tetrabutylamoniumhydroxid v bezvodém metanolu. Reakci si můžeme ukázat na příkladu ibuprofenu. Při reakci dimethylformamidu se slabě kyselým ibuprofenem vznikne odpovídající množství protonizovaných molekul dimethylformamidu, které se titrují tetrabutylamoniumhydroxidem za vzniku dimethylformamidu, vody a tetrabutylamonné soli ibuprofenu (viz. Rovnice 6).

Rovnice 6: Nevodná alkalimetrická titrace ibuprofenu



Vliv pH na farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv

Aby léčivo správně účinkovalo, je nutné dosažení jeho správné koncentrace v tekutině omývající cílovou tkáň¹³.

Nejvíce prakticky používaných organických léčiv jsou slabé kyseliny a zásady které se vyskytují buď ve formě ionizované nebo neionizované¹⁴. Ve vodném prostředí se mezi těmito dvěma formami ustavuje rovnováha¹⁵, která je ovlivněna několika faktory. K těmto faktorům patří zejména pH okolního prostředí a také síla kyseliny nebo zásady.

Stupeň ionizace se označuje záporným dekadickým logaritmem kyselé disociační konstanty (pKa). Čím má léčivo nižší pKa, tím je silnější kyselinou, u bazických léčiv je tomu naopak, čím mají pKa nižší, tím jsou slabší. Nejběžnější hodnoty pKa u většiny léčiv jsou 2,0 – 10,8¹⁴.

Handersonova-Hasselbachova rovnice vysvětluje vztah mezi množstvím ionizované a neionizované složky léčiva, pKa a pH¹⁴.

$$\text{Pro léčiva kyselé povahy} \quad pK_a = pH + \log \left(\frac{[HA]}{[A^-]} \right)$$

$$\text{Pro léčiva zásadité povahy} \quad pK_a = pH + \log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right)$$

platí, že (HA) a (B) je koncentrace neionizované formy, (A⁻) a (BH⁺) je koncentrace ionizované formy.

Disociační konstanta podmiňuje vstup léčiva přes biologické membrány. Ionizované formy jsou hydrofilnější a prostou difuzí přes lipidovou membránu neprocházejí, zatímco neionizované formy jsou lipofilnější a pouze ty mohou prostou difuzí přes lipidovou membránu procházet¹³.

Léčivo bude z 50% disociováno, pokud bude pKa rovno pH prostředí¹³. Při jakékoliv změně pH se mění i disociace léčiva.

Jako příklad můžeme uvést theofylin, jedná se o slabou zásadu s pK_a 8,8. Když se theofylin nachází v žaludku, kde je pH 1, tak z Hendersonovy-Hasselbachovy rovnice vyplývá, že nedisociovaná forma theofylinu je v žaludku k disociované formě v poměru 1 : 63000000 a léčivo se ze žaludku nebude vstřebávat.

$$pK_a = pH + \log \frac{c_d}{c_n}$$

$$8,8 = 1 + \log \frac{c_d}{c_n}$$

$$\log \frac{c_d}{c_n} = 7,8$$

$$\frac{c_d}{c_n} = 63000000$$

Oproti tomu v tenkém střevě, kde je pH 6, je koncentrace ionizované formy theofylinu k neionizované 162 : 1, což je asi 40000 nižší a tudíž se theofylin bude lépe vstřebávat z tenkého střeva, nejen kvůli jeho hodnotě pK_a , ale také díky tomu, že tenké střevo disponuje velkou absorpční plochou, která činí téměř 200m². Tuta plochu je bohatě prokrvena a představují ji klky a mikrokilky ileua¹³.

Jako opačný příklad můžeme uvést dobře známý ibuprofen, jedná se o slabou kyselinu s pK_a 4,97. Když se ibuprofen nachází v žaludku, kde je pH 1, tak z Hendersonovy-Hasselbachovy rovnice vyplývá, že nedisociovaná forma ibuprofenu je v žaludku k disociované formě v poměru 9332 : 1 a léčivo se bude ze žaludku dobře vstřebávat.

$$pK_a = pH + \log \frac{c_n}{c_d}$$

$$4,97 = 1 + \log \frac{c_n}{c_d}$$

$$\log \frac{c_n}{c_d} = 3,97$$

$$\frac{c_n}{c_d} = 9332$$

Oproti tomu v tenkém střevě, kde je pH 6, je koncentrace ionizované formy ibuprofenu k neionizované 1 : 10, což je asi 1000 vyšší koncentrace ionizované formy než v žaludku a tudíž se ibuprofen bude hůře vstřebávat z tenkého střeva, kvůli jeho hodnotě pKa a vyšší hodnotě pH tenkého střeva, ale část léčiv kyselé povahy se nakonec vstřebá i zde, kvůli malé absorpční ploše žaludku a také krátké době, kterou v něm léčivo stráví.

Tím, že neionizované molekuly mohou procházet přes lipidovou membránu, dosahují ve všech kompartmentech při rovnovážném stavu stejné koncentrace. Všeobecně lze říct, že rychlost transportu látky prostou difuzí se zvyšuje přímo úměrně koncentračnímu gradientu. Naproti tomu fakt, že ionizované molekuly nejsou schopny procházet přes lipidovou membránu, má za následek, že za ustáleného stavu se může lišit celková koncentrace léčiva v jednotlivých tělesných částech (celková koncentrace léčiva je vyšší na straně ionizace). Kyselá léčiva budou koncentrována v kompartmentu s vyšším pH a bazická léčiva v kompartmentu s nižším pH (tzv. ion trapping – přechod iontů)¹³.

Je vidět, jak velký vliv má pH na farmakokinetiku léčiv, pH ovlivňuje nejen absorpci, distribuci, ale i exkreci. Okyselením moči můžeme zvýšit exkreci slabých bazí, nebo naopak alkalizací moči můžeme zvýšit exkreci slabě kyselých léčiv. Prakticky se tohoto využívá při předávkování kyselinou acetylsalicylovou, kde se pomocí bikarbonátu a acetazolamidu zvyšuje pH moči¹³.

Farmakokinetika se tedy zabývá tím, jak organismus působí na léčivo. Oproti farmakokinetice, farmakodynamika studuje vliv léčiva na organismus. Také pro farmakodynamiku je pH okolního prostředí a pKa léčiva důležité. Vidět tuto závislost můžeme na příkladu lokálních anestetik. Lokální anestetika (LA) jsou látky, které mají znecitlivující účinek¹³. Jejich pKa je 8-9, jsou tedy slabé baze a v krvi se budou nacházet převážně ve formě disociované. Formy nedisociované, bude zhruba 4x méně, avšak i toto množství je dostatečné k přechodu do axonu, místa jeho působení. Neionizovaná forma tedy projde přes lipofilní membránu k Na⁺kanálu na který se zevnitř naváže forma ionizovaná a zablokuje ho tím. Pro vlastní účinek LA je tedy důležitá forma jak ionizovaná tak i neionizovaná.

CÍL PRÁCE

Jak je patrné z úvodních kapitol, acidobazické vlastnosti látek potenciálně vyvíjených pro farmaceutické účely jsou velice důležité pro vlastní účinek dané látky. Výzkumná skupina „Azaphthalocyanine group“ na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze připravuje a studuje různě substituované ftalocyaniny jako možné fotosenzitizéry pro fotodynamickou terapii nádorů. Z tohoto důvodu je žádoucí nejenom sledovat vlastní účinek ftalocyaninů, ale zaměřit se také na detailní popis jejich fyzikálních vlastností.

Cílem mojí rigorózní práce bylo připravit ftalocyaniny s různými periferně a neperiferně vázanými substituenty (**Pc2**, **Pc3** a **Pc6** viz. Tabulka 1) a doplnit tak sérii látek, která bude vhodná na sledování bazicity azomethinových dusíků ftalocyaninů.

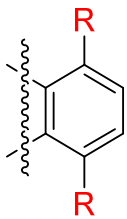
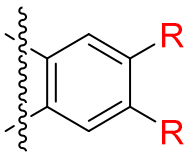
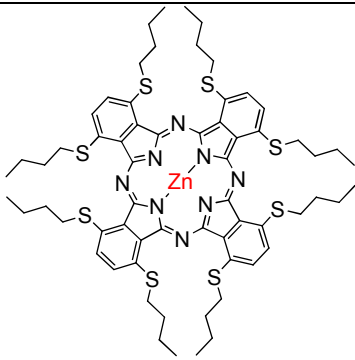
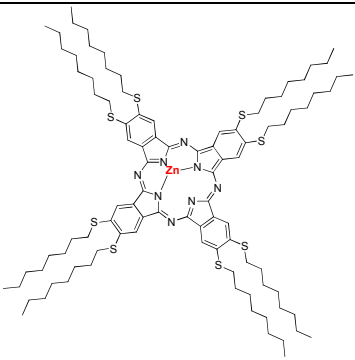
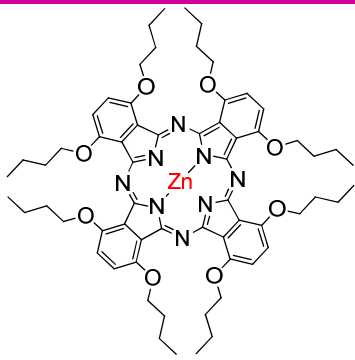
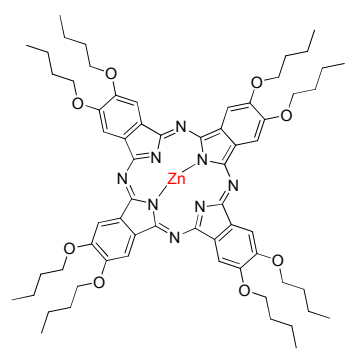
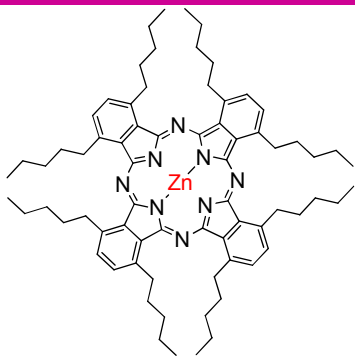
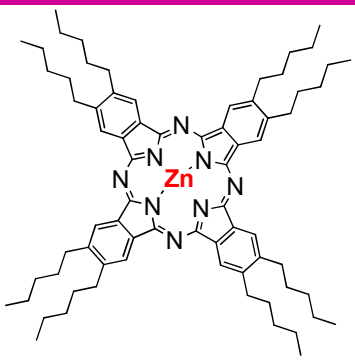
Sloučeniny v celé sérii mají shodné ftalocyaninové jádro s centrálně koordinovaným zinečnatým kationtem, liší se pak v povaze a poloze periferních substituentů.

Součástí této práce bude i studium bazicity azomethinových dusíků titrací kyselinou. Bazicita bude sledovaná pomocí změn v absorpčních spektrech těchto sloučenin. Průběh titračních křivek by mohl vysvětlit vliv substituentů na bazicitu azomethinových dusíků ftalocyaninů.

Předpokládá se, že pokud jsou substituenty napojeny přes kyslík nebo síru, vazba vodíkového kationtu na azomethinový můstek se může stabilizovat pomocí slabých vazebných interakcí (vodíková vazba, Van der Waalsovy interakce), což zvýší bazicitu příslušných sloučenin.

Uvedená stabilizace bude pravděpodobně možná pouze v případě, je-li daný substituent navázán neperiferně, v opačném případě bude vzdálenost od těchto heteroatomů příliš velká. Alkylsubstituované sloučeniny by pak měly sloužit jako kontrolní látky, kde žádná z těchto interakcí není možná, ať jsou vázány periferně nebo neperiferně.

Tabulka 1: Přehled ftalocyaninů

Neperiferní substituenty		Periferní substituenty	
			
Pc1 R=SButyl		Pc4 R=SOktyl	
Pc2 R=OButyl		Pc5 R=OButyl	
Pc3 R=Pentyl		Pc6 R=Pentyl	

Cross-couplingové reakce

Klíčovým, a v naší výzkumné skupině nejméně prozkoumaným, krokem mnou zamýšlených reakcí bylo využití cross-couplingových reakcí na přípravu alkyl substituovaných prekurzorů. Z toho důvodu jsem se na tuto problematiku zaměřila v Metodické části.

Pojem cross-couplingové reakce zahrnují jedny z nejrozšířenějších metod, díky kterým vznikají C-C vazby, tvorba těchto vazeb je klíčová v syntéze mnoha složitých organických sloučenin. Význam těchto reakcí docenila i Švédská královská akademie tím, že v roce 2010 udělila Nobelovu cenu v oblasti chemie 3 vědcům, kteří se cross-couplingovými reakcemi zabývali. Oceněn byl Richard F. Heck, Ejiči Negishi a Akira Suzuki^{16,17}.

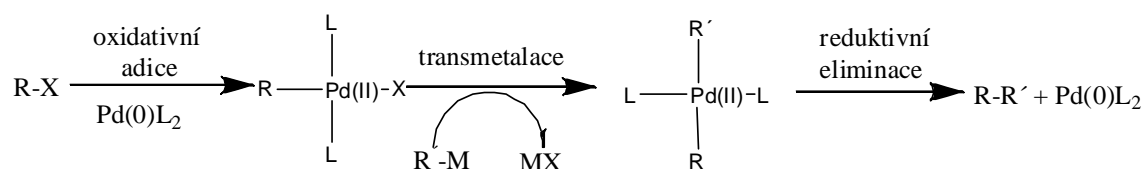
Obecně se jedná o reakce mezi elektrofilem (představovaným zejména alkyl- nebo arylhalogenidem) a nukleofilem (představovaným zejména alkyl- nebo arylorganokovem). Tyto reakce bývají katalyzované komplexy přechodných kovů např. palladia nebo niklu. Komplexy palladia a niklu jsou citlivé na přítomnost kyslíku, proto je nutné provádět reakce bez přístupu vzdušné vlhkosti v ochranné atmosféře. Praktické je také použití stabilních komplexů palladia nebo niklu (v našem případě se jedná o bis(trifenylfosfin)nikldichlorid ($[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$), které poté redukují přebytek organokovu^{18,19}.

Aby reakce dobře probíhala, je třeba do reakční směsi přidat ligand, který ovlivňuje aktivitu katalytického systému. Nejčastěji se jedná a také v našem případě byl použit trifenylfosfin (PPh_3)¹⁸.

Mezi cross-couplingové reakce patří reakce organokuprátů (tj. organických sloučenin mědi), Grignardových činidel (Kumada-Tamao-Corriu), organozinečnatých činidel (námi použitý Negishiho coupling¹⁹), stannanů (Stilleho coupling), organoboranů a boronových kyselin (Suzuki-Miyauracoupling), organokřemičitých činidel (Hiyamacoupling), alkynů (Sonogashirůvcoupling), arylchloridů, reakce s inzercí a β -eliminací (Heckůvcoupling), C-X crosscoupling reakce (Hartwig-Buchwaldcoupling)

a další^{17,18}. Klasický mechanismus cross-coupling reakcí zahrnuje oxidativní adici, transmetalaci a reaktivní eliminaci (viz.Obrázek 2)^{17, 19}.

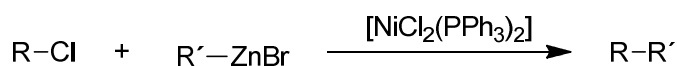
Obrázek 2: Schéma klasické cross-couplingové reakce¹⁸



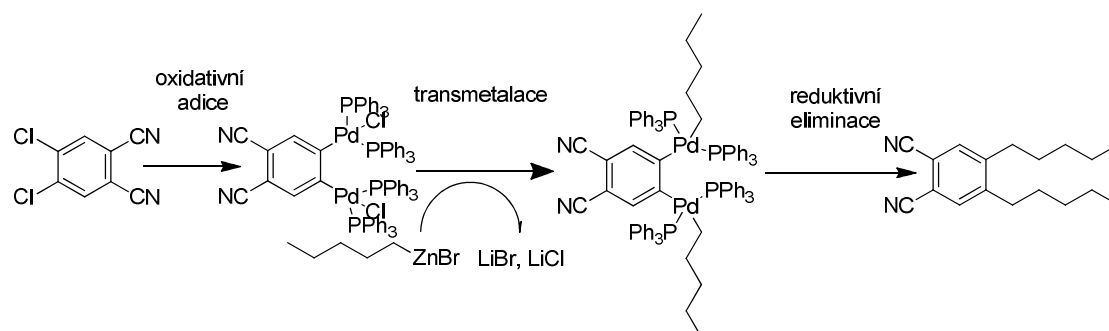
Názorně si můžeme schéma reakce ukázat na přípravě 4,5-dipentylftalonitrilu, který byl připraven v rámci této rigorózní práce. Byl použit Negishiho coupling. Negishiho coupling, jako reakce využívající organozinečnatých činidel, je jednou z nejpoužívanějších cross-coupling reakcí. Tento typ couplingových reakcí se vyznačuje širokou uplatnitelností na mnoho couplingových partnerů (vhodná pro alkyl i arylorganokovy) a vysokou účinností poskytující produkty ve velkých výtěžcích¹⁸.

Jak již byl zmíněno, jako katalyzátor byl v našem případě použit [NiCl₂(PPh₃)₂] a jako ligand trifenylfosfin. Výchozí látkou byl 4,5-dichlorftalonitril, který reagoval s pentylzinkbromidem. Zjednodušeně reakci popisuje Obrázek 3 a podrobněji Obrázek 4.

Obrázek 3: Obecné schéma přípravy 4,5-dipentylftalonitrilu pomocí Negishicross-coupling reakce



Obrázek 4: Podrobné schéma přípravy 4,5-dipentylftalonitrilu pomocí Negishiho cross-couplingové reakce



EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Čistota produktů a meziproduktů, včetně průběhu reakcí byla kontrolována tenkovrstvou chromatografií na TLC deskách Merck Silikagel 60 F254 s detekcí UV světlem vlnové délky 254 nm a 366 nm. Vytvářecí fáze jsou uvedeny u jednotlivých postupů příprav. Sloupcová chromatografie pro čištění produktů byla prováděna na stacionární fázi Merck-Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm).

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

Elementární analýza byla provedena na přístroji Automatic Microanalyser EA1110CE (Fisons Instruments S.p.A., Milano, Italy) na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv Farmaceutické fakulty v Hradci Králové.

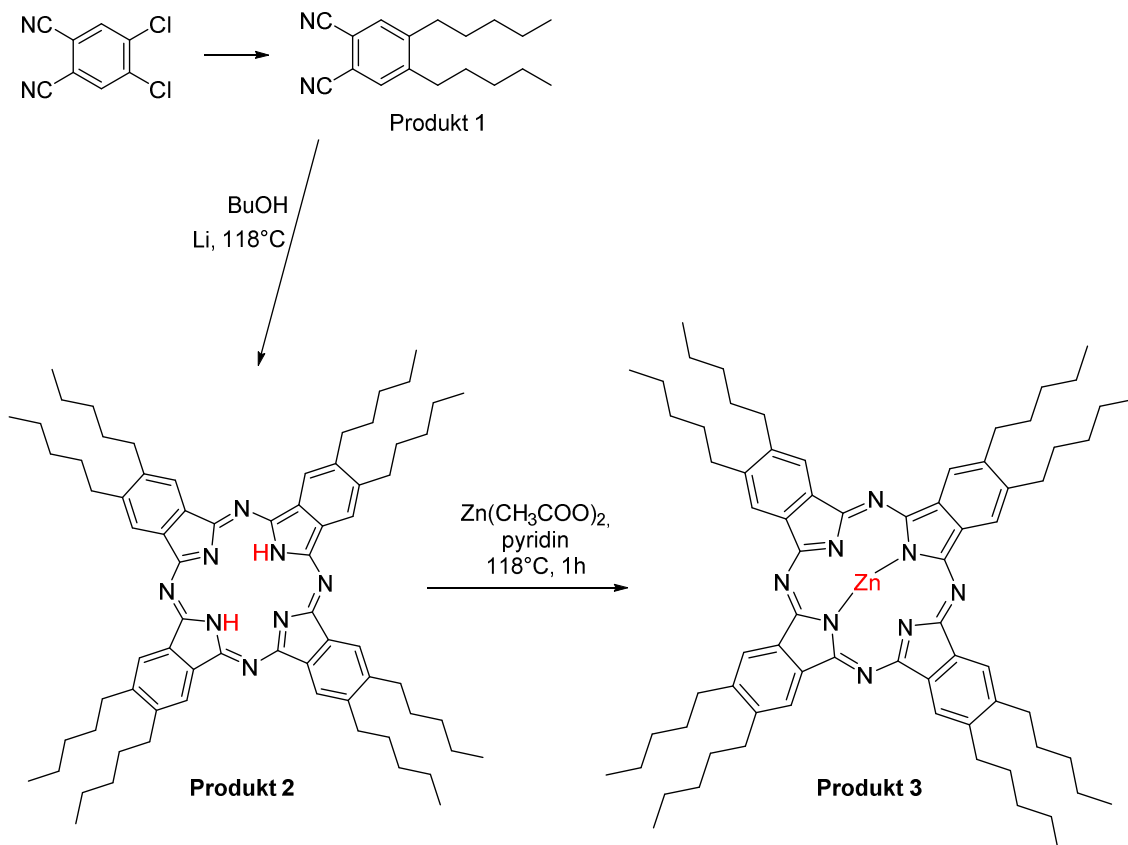
Hmotnostní spektra (MALDI-TOF) byla měřena na přístroji Voyager-DE STR mass spectrometer (AB Sciex, Framingham, MA, USA). Přístroj byl kalibrován externě pěti bodovou kalibrační metodou pomocí Peptide Calibration Mix1 (LaserBioLabs, Sophia-Antipolis, France). Roztok měřeného vzorku v dichlormethanu (přibližně 10 μM , 1,5 μl) byl smíchán v dichlormethanu s matricí (*trans*-2-[3-(4*tert*-butylfenyl)-2-metyl-2-propenyliden]-malononitril) a nanesen na destičku.

NMR spektra byla měřena na přístrojích VARIAN MERCURY VxBB 300 nebo na VNMR S500 NMR Spectrometer na KAOCH FaF UK v Hradci Králové. Posuny jsou vztaheny k vnitřnímu standardu $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$.

UV/VIS spektra byla změřena na přístroji SHIMADZU UV 240 1 PC: UV/VIS recording spectrophotometer (Shimadzu Europa, GmbH, Duisburg, Germany).

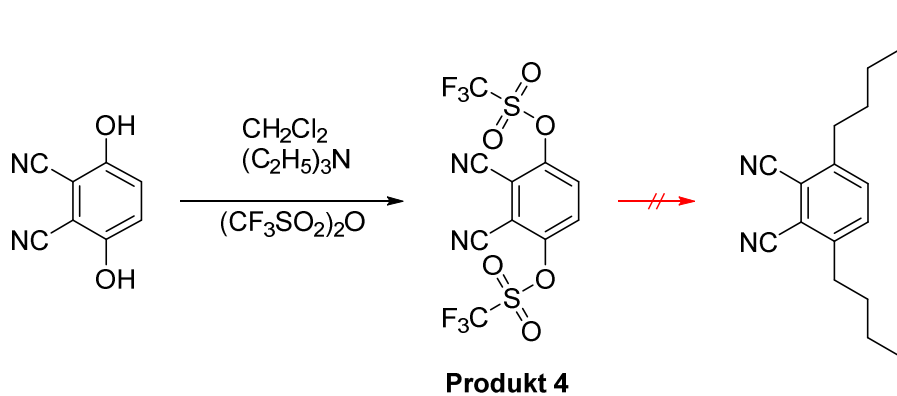
SCHÉMA PROVÁDĚNÝCH REAKCÍ

Příprava zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentylftalocyaninu

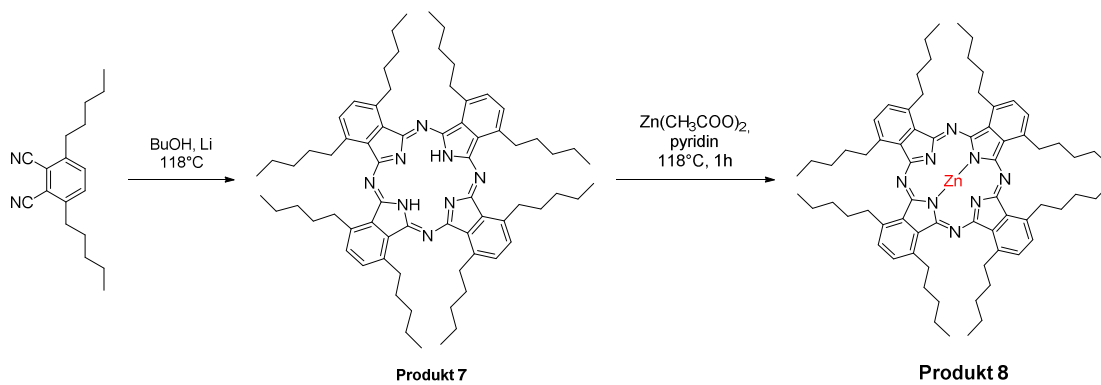
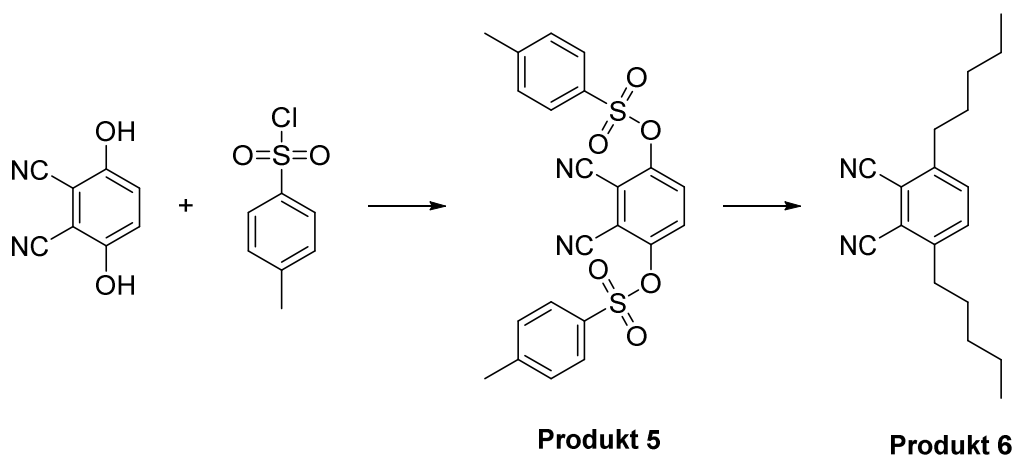


Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentylftalocyaninu

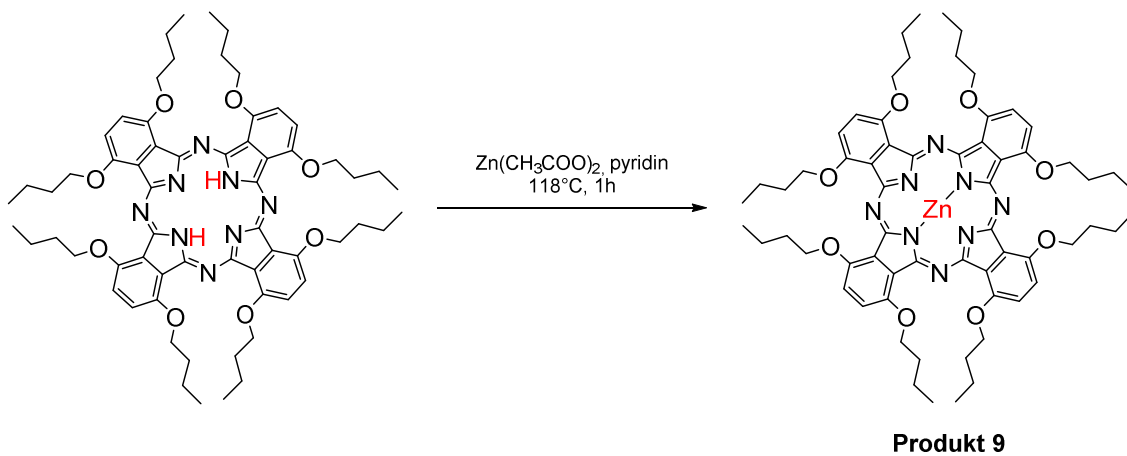
Metoda A



Metoda B



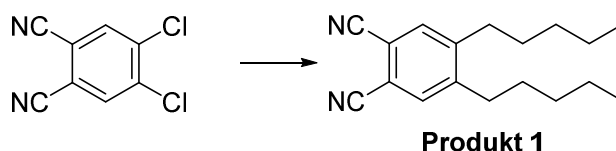
Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22-oktabutoxyftalocyaninu



SYNTÉZY

Příprava zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentylftalocyaninu

Syntéza 4,5-dipentylftalonitrilu (1)



Do vysušené dvouhrdlé baňky byl přidán trifenylofosfin (100mg, 0,40mmol), chlorid lithný (240mg, 5,60mmol) a $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (120mg, 0,20mmol). Baňka s výchozími látkami byla dána pod argonovou atmosférou.

Do baňky bylo přidáno 5ml bezvodého tetrahydrofuranu (THF). Roztok zmodral.

K reakci bylo přidáno bezvodé butyllithium (2,5M roztok v hexanu, 0,16ml, 0,40mmol). Roztok změnil barvu na tmavě červenou. Do baňky byl přidán 4,5-dichlorftalonitril (0,40g, 2mmol) a roztok byl vychlazen na -78°C , poté k němu byl po kapkách přidán roztok pentylzinkbromidu v THF (0,5 M roztok v THF, 8ml, 2mmol).

Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc, poté bylo k roztoku přidáno 20ml 5%HCl a směs byla 3x vytřepána s 20ml ethyl-acetátu. Poté byla směs vytřepána s dalšími 20ml 5% HCl, 20ml 5%NaOH a brinem. K roztoku byl přidán bezvodý síran sodný, roztok byl přefiltrován a odpařen na silikagelu na vakuové odparce.

Reakce byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu v soustavě ethyl-acetát/hexan 1:10. Byly získány dvě frakce, z nichž jedna podle NMR analýzy odpovídala monosubstituovanému derivátu a druhá pak požadovanému disubstituovanému produktu **1**. Produktem **1** byl bezbarvý olej.

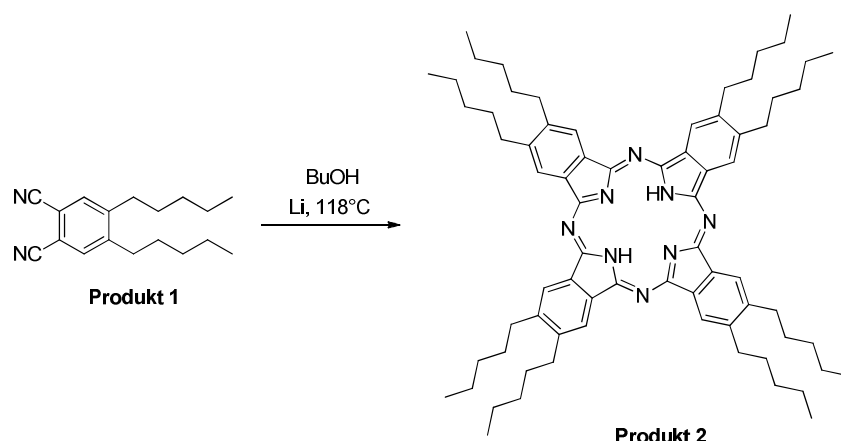
Bylo získáno 138mg produktu **1**, což odpovídá 28% teoretického výtěžku.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7,56 (s, 2H, ArH); 2,68 (t, $J = 8$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,62-1,56 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,40-1,35 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,92 ppm (t, $J = 7$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 147,3; 133,9; 115,8; 112,8; 32,5;

31,6;30,0; 22,4 a 13,9 ppm; IČ (ATR): 2955, 2925, 2857, 2234 (CN), 1655, 1600, 1550, 1497, 1458, 1383, 1316, 1300, 1251, 1111, 920 a 896 cm^{-1} .

Data pro mono-substituovaný produkt (4-chlor-5-pentylftalonitril): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7,78 (s, 1H, ArH); 7,66 (s, 1H, ArH); 2,82 (t, $J = 8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,68-1,61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,41-1,35 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,93 ppm (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 147,5; 139,6; 134,8; 134,1; 114,86; 114,35; 114,24; 114,03; 33,6; 31,3; 28,6; 22,3 a 13,9 ppm;

Syntéza 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentyl-29H-31H-ftalocyaninu (2)



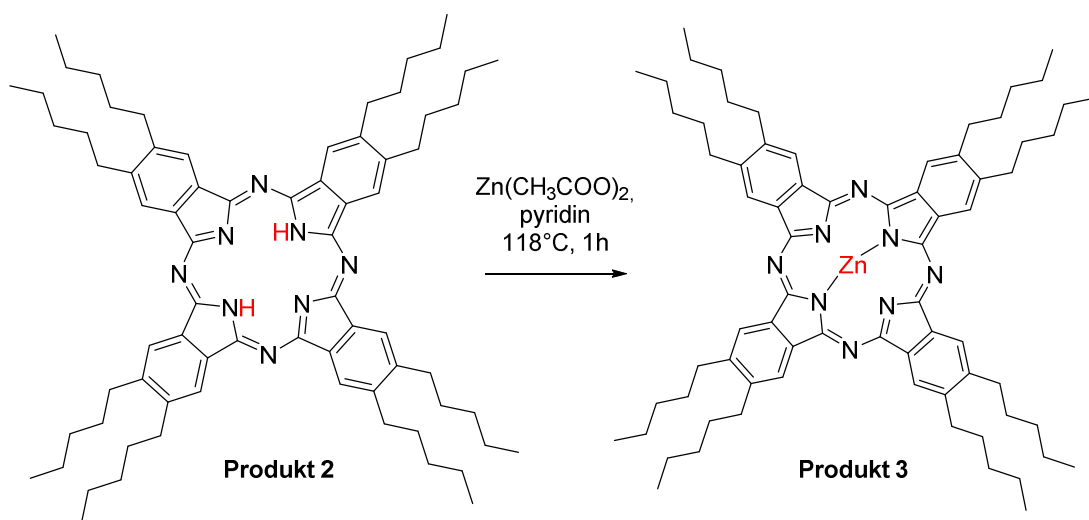
Ve 3ml čerstvě předestilovaného bezvodého butanolu byl rozpuštěn 4,5-dipentylftalonitril (**1**) (128 mg, 0,477 mmol). Roztok byl zahříván pod zpětným chladičem opatřeným sušicí rourkou při teplotě varu rozpouštědla (118°C). K vroucímu roztoku byly přidány kousky lithia v sedminásobném nadbytku (24mg, 3,339mmol), roztok změnil barvu na zelenou. Reakční směs se zahřívala 2,5 hodiny. Po ukončení reakce byl produkt nalit do 40 ml směsi vody, methanolu a kyseliny octové (10:5:1).

Produkt se vysrážel za vzniku tmavě zelených krystalků. Vzniklá směs byla přefiltrována, na filtračním papíře zůstal produkt, zelená sraženina, který byl poté ještě promyt vodou a methanolem. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu v soustavě chloroform/hexan 1:2, přefiltrován a odpařen na vakuové odparce. Byla získána modro-zelená pevná látka.

Bylo získáno 36mg produktu **2**, což odpovídá 28% teoretického výtěžku.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{pyridine-}d_5$ 3:1) 8,88 (s, 8H, ArH); 3,04-2,84 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,85-1,72 (m, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,47-1,38 (m, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,37-1,27 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,86-0,76 (m, 24H, CH_3); -0,13 ppm (s, 2H, central H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{pyridine-}d_5$ 3:1) 34,2; 32,6; 23,0 a 14,4 ppm (některé signály nebyly detekovány vlivem agregace vzorku); IČ (ATR): 3292 (central H), 2956, 2929, 2867, 1647, 1506, 1458, 1376, 1340, 1324, 1104, 1016 a 893 cm^{-1} ; MS (MALDI): m/z 1074.8 $[\text{M}]^+$.

Syntéza zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentylftalocyaninu (3)



K produktu **2** (28mg, 0,104mmol) byl přidán sedminásobek bezvodého octanu zinečnatého (133mg, 0,730mmol). Ke směsi byly přidány 3ml pyridinu. Výchozí látka se nechtěla rozpustit, proto bylo do baňky přidáno ještě 0,5ml chloroformu. Reakce byla zahřívána 50minut při teplotě 130°C , po zahřátí se výchozí látka rozpustila. Roztok byl odpařen na vakuové odparce a byly k němu přidány 2ml THF. Do roztoku bylo přidáno 20ml vody, během čehož se vysrážel produkt. Směs byla přefiltrována a promyta vodou.

Na filtru zůstala zeleno-modrá sraženina, které byla vysušena, poté rozpuštěna v chloroformu a odpařena na silikagelu. Směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie v soustavě chloroform/hexan 1:1. Mobilní fáze byla postupně změněna na chloroform/hexan/THF 20:20:1. Byla získána tyrkysově modrá pevná látka.

Bylo získáno 25mg produktu **3**, což odpovídá 84% teoretického výtěžku.

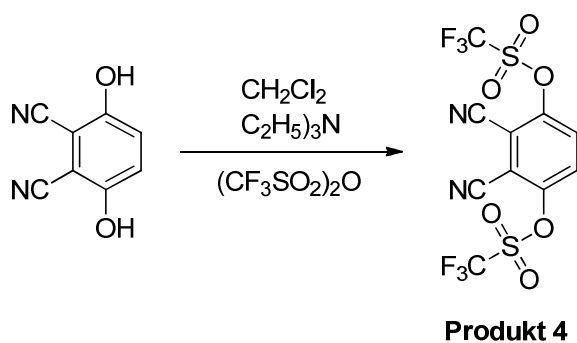
^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{pyridine-}d_5$ 3:1) 9,1 (s, 8H, ArH); 2,94 (t, $J = 8$ Hz, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,76 (p, $J = 8$ Hz, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,40 (p, $J = 7$ Hz, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,28 (sext, $J = 7$ Hz, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,78 ppm (m, 24H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{pyridine-}d_5$ 3:1) 153,6; 142,5; 136,7; 33,8; 32,1; 31,5; 22,5 a 14,0 ppm; IČ (ATR): 2954, 2927, 2857, 1621, 1490, 1457, 1405, 1338, 1101, 1077, 1014 a 893 cm^{-1} . UV/Vis (THF): λ_{max} (ϵ) 679 (380 300), 650 (52 300), 612 (56 200), 351 nm ($121\ 200\ \text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$); MS (MALDI): m/z 1136.7 $[\text{M}]^+$.

Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentylftalocyaninu

Metoda A

Syntéza 3,6-dipentylftalonitrilu (6)

Syntéza 2,3-dikyano-1,4-fenylenbis(trifluoromethansulfonátu) (4)

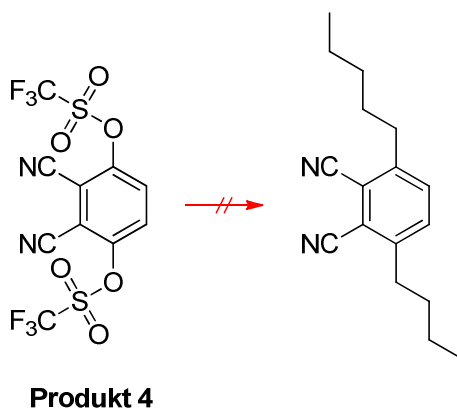


Ve směsi triethylaminu (3ml, 20mmol) a bezvodého dichlormethanu (20ml) byl rozpuštěn 3,6-dihydroxyftalonitril (3,2g, 20mmol). Vznikl žlutý roztok, který byl chlazen na teplotu -20°C ve směsi led/sůl. K vychlazenému roztoku byl po kapkách přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové rozpuštěný v bezvodém dichlormethanu. Reakční směs byla zahřáta na pokojovou teplotu a ponechána se míchat v argonové atmosféře 28hodin.

Ke směsi byl přidán chloroform a roztok byl vytřepán s brinem. Do roztoku chloroformu byl přidán bezvodý síran sodný a směs byla přefiltrována přes fritu. Roztok byl odpařen na vakuové odparce a přečištěn sloupcovou chromatografií v toluenu.

Bylo získáno 2,6g produktu **4**, což odpovídá 32%teoretického výtěžku. NMR data přesně odpovídala dříve publikovaným datům.²¹

Syntéza 3,6-dipentylftalonitrilu



Do dvouhrdlé vysušené baňky, která byla naplněna argonovou atmosférou byl přidán trifenylofosfin (95mg, 0,36mmol), a $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (118mg, 0,182mmol). Do baňky byly přidány 4ml bezvodého THF. Roztok změnil barvu na modrou. V dalším kroku bylo k roztoku přidáno bezvodé butyllithium (2,5M roztok v hexanu, 0,364mmol, 0,15 ml), roztok zčervenal.

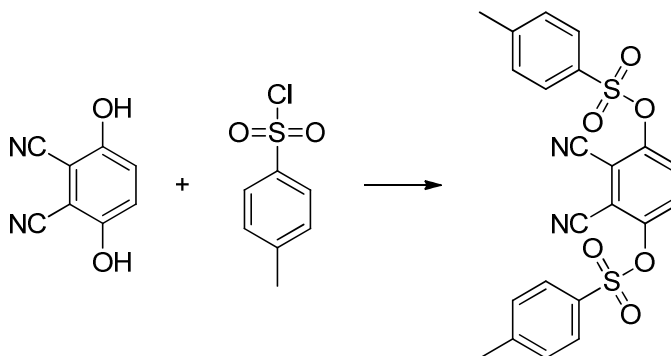
Následně byl do reakce přidán produkt **4** (0,771g, 1,82mmol) a chlorid lithný (228mg, 54,5mmol). Reakce byla vychlazená na -78°C a po kapkách k ní byl přidán bezvodý pentylzinkbromid (11 ml, 5,61mmol, 0,5M roztok v THF). Roztok postupně měnil barvu až ke světle žluté. Reakce byla ponechána běžet přes noc při pokojové teplotě. Druhý den byl roztok nalit do 5% HCl (v/v)(20ml) a třikrát vytřepán s ethyl-acetátem. Ethyl-acetátová vrstva byla následně ještě třepána s 5% HCl (v/v)(20ml), 5% NaOH (v/v)(20ml) a brinem (20ml). Bylo provedeno kontrolní TLC (ethyl-acetát/hexan 1:10).

Reakce neproběhla a byla zrušena.

Metoda B

Syntéza 3,6-dipentylftalonitrilu (6)

Syntéza 2,3-dikyano-1,4-fenylen bis(4-methylbensulfonátu) (5)

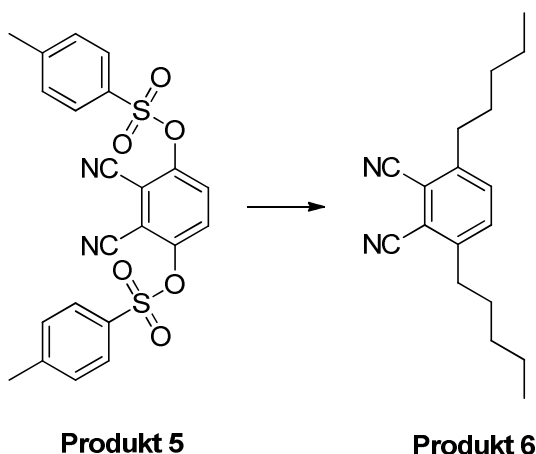


Produkt 5

3,6-dihydroxyftalonitril (5g, 0,031mol) byl rozpuštěn v acetonu (100ml). Do směsi byl přidán *p*-toluensulfonylchlorid (12,35g, 0,065mol) a bezvodý uhličitan draselný (16,6g, 0,120mol). Reakce byla zahřívána 2 hodiny při teplotě varu rozpouštědla pod zpětným chladičem se sušicí rourkou. Po vychladnutí byla směs nakapána do 500ml vody a nechána míchat při pokojové teplotě přes noc. Vysrážela se světle hnědá sraženina, která byla přefiltrována, promyta vodou a opatrně methanolem. Produkt byl překrystalizován z acetonu a matečný louh z krystalizace ještě přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází chloroform. Produkt sloupcové chromatografie byl spojen s čistým produktem z krystalizace. Produktem byla krystalická bílá pevná látka.

Bylo získáno 10,5 g produktu, což odpovídá 72% teoretického výtěžku. NMR data přesně odpovídala dříve publikovaným datům.²²

Syntéza 3,6-dipentylftalonirilu (6)



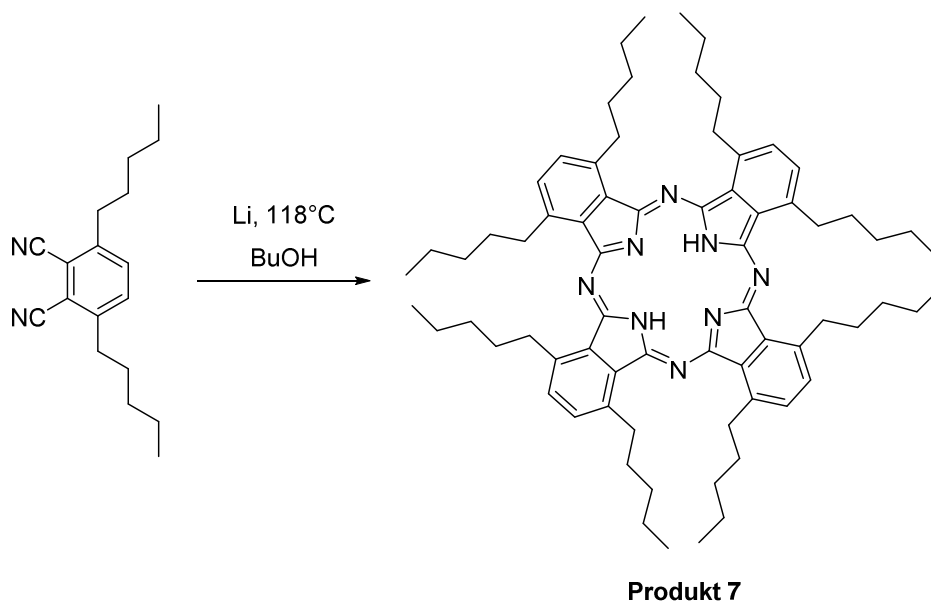
Do vysušené dvouhrdlé baňky, která byla naplněna argonovou atmosférou byl přidán $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (0,118g, 0,182mmol) a trifenyfosfin (0,095g, 0,36mmol). Do reakce byl přidán bezvodý THF (4 ml), roztok změnil barvu na modrou. Následně bylo k roztoku přidáno bezvodé butyllithium (0,15 ml, 2,5M roztok v hexanu), roztok zčervenal.

V dalším kroku byl do reakce přidán 2,3-dikyano-1,4-fenylenbis(4-methylbenzensulfonátu) (0,842g, 1,8 mmol) a chlorid lithný (0,228g, 5,3mmol). Reakce byla vychlazena na teplotu -78°C a po kapkách k ní byl přidán bezvodý pentylzinkbromid (0,5 M v THF, 11 ml, 5,61 mmol). Roztok postupně měnil barvu až ke světle žluté. Reakce byla ponechána běžet přes noc při pokojové teplotě. Druhý den byl roztok nalit do 5% HCl (v/v)(20ml) a třikrát vytřepán s ethyl-acetátem. Ethyl-acetátová vrstva byla následně ještě třepána s 5%HCl(v/v) (20ml), 5%NaOH(v/v) (20ml) a brinem (20ml). Do roztoku byl přidán bezvodý síran sodný, směs byla přefiltrována a odpařena na silikagelu na vakuové odparce. Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie v soustavě ethyl-acetát/hexan 10:1 a odpařen na vakuové odparce.

Bylo získáno 164mg produktu **6**, což odpovídá 34% teoretického výtěžku.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7,47 (s, 2H, ArH); 2,85 (t, $J = 7$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,67 (p, $J = 7$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,38-1,34 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,91 ppm (t, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 146,2; 133,4; 115,6; 115,3; 34,3; 31,2; 30,4; 22,3 a 13,9 ppm; IČ (ATR): 2956, 2929, 2860, 2228 (CN), 1478, 1466, 1379, 1304, 1242, 1174, 1111, 1045 a 852 cm^{-1} .

Syntéza 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentyl-29H-31H-ftalocyaninu (7)

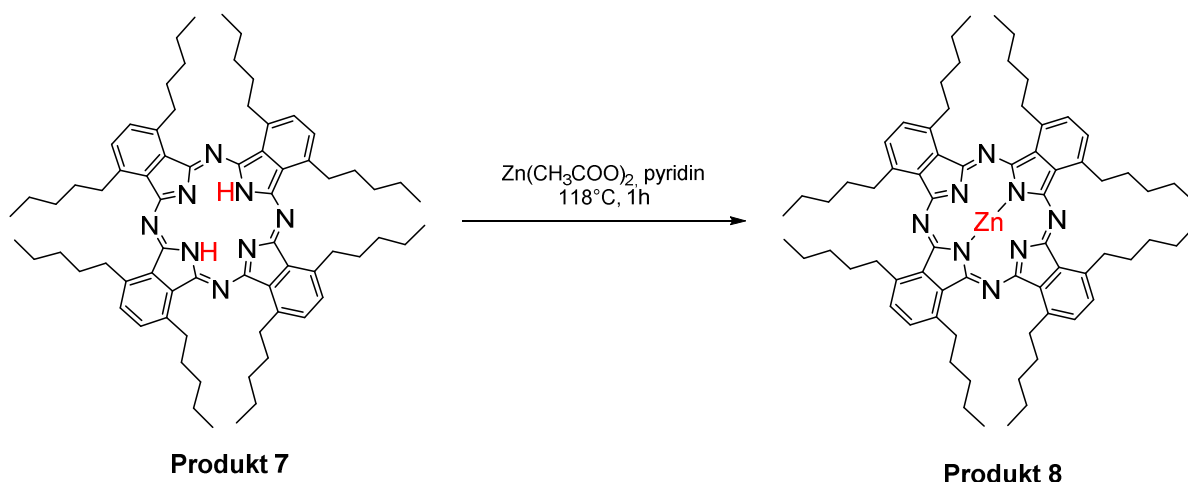


3,6-dipentylftalonitril (**6**) (154 mg, 0,573 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém butanolu (3 ml) a roztok byl zahříván pod zpětným chladičem se sušící rourkou při teplotě varu rozpouštědla (118°C). Do vroucího roztoku bylo přidáno na malé kousky nařezané lithium (27 mg, 3,89 mmol), během čehož roztok zezelenal. Reakční směs byla zahřívána 2,5 hodiny. Po ukončení reakce byl produkt nalit do směsi vody, methanolu a kyseliny octové (10:5:1) (40 ml). Vznikly tmavě zelené krystalky. Vzniklá sraženina byla přefiltrována a promyta vodou a methanolem. Vzniklý produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/chloroform 30:1, přefiltrován a znovu odpařen na vakuové odparce. Byla získána modro-zelená pevná látka.

Bylo získáno 61 mg produktu **7**, což odpovídá 40% teoretického výtěžku.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 /pyridine- d_5 3:1) 7.62 (s, 8H, ArH), 4.21 (t, $J = 8$ Hz, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.87 (p, $J = 8$ Hz, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32 (p, $J = 8$ Hz, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.12 (sext, $J = 7$ Hz, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.61 (t, $J = 7$ Hz, 24H, CH_3), -0.36 ppm (s, 2H, central H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 139.0, 131.0, 32.9, 31.8, 30.5, 23.1 and 14.3 ppm; IR (ATR): 3297 (central H), 2955, 2928, 2857, 1570, 1457, 1376, 1323, 1311, 1188, 1146, 1093, 1066, 1025 and 875 cm^{-1} ; MS (MALDI): m/z 1074,8 $[\text{M}]^+$.

Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22-oktapentylftalocyaninu (8)



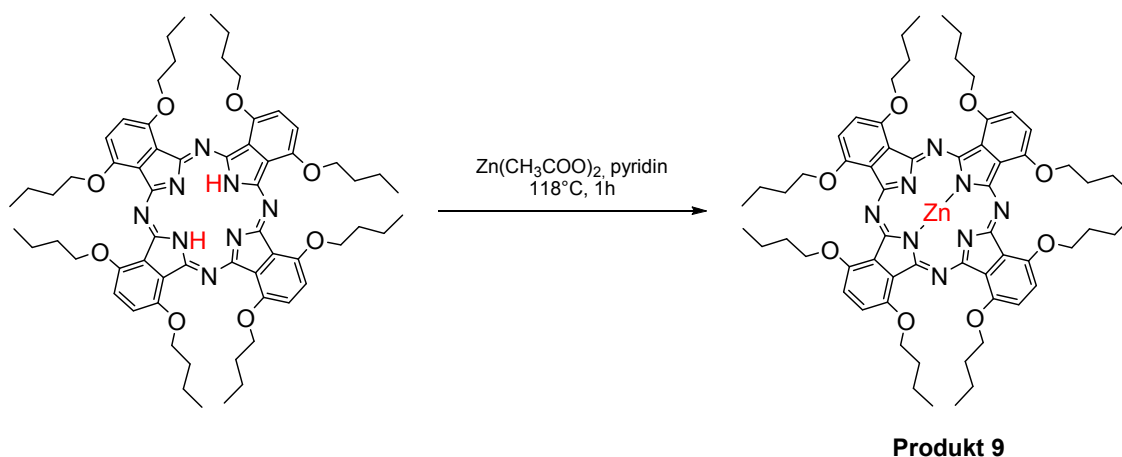
K produktu **7** (53mg, 0,197mmol) byl přidán sedminásobek bezvodého octanu zinečnatého (253mg, 1,379mmol). Ke směsi byl přidán pyridin (3ml). Výchozí látka se nechtěla rozpustit, proto byl do baňky přidán ještě chloroform (0,5 ml). Reakce byla zahřívána 50minut při teplotě varu, po zahřátí se výchozí látka rozpustila. Roztok byl odpařen na vakuové odparce a bylo k němu přidáno THF (2 ml). Do roztoku byla nalita voda (20 ml), během čehož se vysrážel produkt. Směs byla přefiltrována a promyta vodou.

Na filtru zůstala modro-zelená sraženina, které byla vysušena, poté rozpuštěna v chloroformu a odpařena na silikagelu. Směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie v soustavě chloroform/hexan 1:5. Mobilní fáze byla po chvíli změněna na chloroform/hexan/THF 20:100:1. Byla získána tmavě modrá pevná látka.

Bylo získáno 30mg produktu **8**, což odpovídá 54% teoretického výtěžku.

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{pyridine-}d_5$ 3:1) 7,64 (s, 8H, ArH); 4,37 (s, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,96 (p, $J = 8$ Hz, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,37 (p, $J = 8$ Hz, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,13 (sext, $J = 7$ Hz, 16H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,60 ppm (t, $J = 7$ Hz, 24H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{pyridine-}d_5$ 3:1) 154,1; 138,6; 130,2; 32,9; 31,7; 30,8; 23,2 a 14,3 ppm; IČ (ATR): 2955, 2926, 2870, 2856, 1600, 1466, 1373, 1322, 1293, 1167, 1094, 995 a 891 cm^{-1} ; UV/Vis (THF): λ_{max} (ϵ) 700 (217 700), 666sh, 632 (38 200), 351 nm (52 900 $\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$); MS (MALDI): m/z 1136,7 [M] $^+$.

Příprava zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22-oktabutoxyftalocyaninu (8)



Do baňky byl navážen 1,4,8,11,15,18,22-oktabutoxy-29H,31H-ftalocyanin (100 mg, 0,091 mmol), bezvodý octan zinečnatý (118 mg, 0,637 mmol) a k reakci byl přidán pyridin (2 ml), ve kterém se výchozí látky rozpustily. Reakce byla zahřívána hodinu k bodu varu. Do baňky byla nalita voda (20 ml), vypadla sraženina, která byla posbírána filtrací a poté ještě promyta vodou.

Produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie v soustavě chloroform/THF 10:1.

Bylo získáno 101mg produktu **9**, což odpovídá 96% teoretického výtěžku.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 /pyridine- d_5 3:1) 7,32 (s, 8H, ArH); 4,64 (t, $J = 8$ Hz, 16H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,98 (p, $J = 8$ Hz, 16H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,39 (sext, $J = 8$ Hz, 16 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,81 ppm (t, $J = 7$ Hz, 24H, CH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 /pyridine- d_5 3:1) 151,1; 128,1; 116,8; 71,3; 31,7; 29,9; 19,6 a 14,3 ppm; IČ (ATR): 2959, 2932, 2871, 1596, 1498, 1467, 1377, 1311, 1256, 1199, 1094, 1065, 1039, 946 a 895 cm^{-1} ; MS (MALDI): m/z 1152,5 $[\text{M}]^+$.

STANOVENÍ EXTINKČNÍCH KOEFICIENTŮ

Pro připravené molekuly, doplněné o látky připravené v rámci mé diplomové práce a mými kolegy v laboratoři (viz. Tabulka 1), byly změřeny absorpční spektra a příslušné extinkční koeficienty.

V první fázi byly připraveny 100 μ M zásobní roztoky studovaných sloučenin **Pc1-6** v čerstvě predestilovaném THF. Aby se látky dobře rozpustily, jejich roztoky byly ultrazvukovány po dobu 5 minut a následně mírně zahřáty.

Molekula	Navážka (mg)	Množství THF (ml)
Pc1	0,787	6,13
Pc2	1,471	12,74
Pc3	0,576	5,06
Pc4	0,590	3,41
Pc5	0,666	5,77
Pc6	0,556	4,88

V dalším kroku byly napipetovány 2,0ml čerstvě predestilovaného THF do kyvety a bylo změřeno absorpční spektrum THF proti THF (objevila se rovná čára, tzv. baseline).

Následně bylo do kyvety přidáno 20 μ L zásobního 100 μ M roztoku molekuly (**1-6Pc**) a dobře promícháno. Tímto krokem byly získány 1 μ M roztoky, jejichž absorpční spektra byla následně změřena.

Pro každou molekulu byla získána 2 absorpční spektra. První spektrum, tzv. baselina, bylo odečteno od druhého a tím bylo získáno finální spektrum. Z takto získaných spekter pak byla odečtena intenzita absorpce pro každé absorpční maximum a z toho vypočítány příslušné extinkční koeficienty dle Lambert-Beerova zákona $A = \epsilon lc$ (kde A je absorbance, ϵ je extinkční koeficient, l je šířka kyvety – v našem případě 1cm, c je koncentrace – v našem případě $c = 1\mu$ M).

STANOVENÍ BAZICITY

Stanovení bazicity **1-6Pc** bylo prováděno v THF pomocí kyseliny trifluoroctové (TFA). Jednak byla používána samotná koncentrovaná kyselina trifluoroctová a také její 1% (0,1mL TFA v 9,9 ml THF) a 10% (1mL TFA v 9 ml THF) roztok naředěný THF.

Poté co bylo změřeno základní absorpční spektrum v THF, bylo do kyvety postupně přidáváno přesně odměřené množství TFA (nejčastěji od 5 μ L po 100 μ L různě koncentrovaných roztoků TFA), obsah kyvety byl vždy důsledně promíchán a ponechán se ustálit, případně zchladnout. Absorpční spektra byla měřena po každém přidání TFA.

Pro analýzu výsledků byla odečtena absorbance roztoků jejich absorpčním maximu, v tzv. Q pásu. Pokles absorbance v Q pásu byl následně vynesena proti koncentraci TFA v daném roztoku a výsledky byly porovnány v rámci celé série sloučenin.

DISKUZE

Vlastní práce se skládala ze tří částí – přípravy meziproduktů, cyklotetramerizačních reakcí a charakterizace finálních makrocyclů z pohledu spektrálních vlastností a hlavně bazicity azomethinových můstků.

Syntézy

Syntéza zinečnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentyl-ftalocyaninu

4,5-dipentylftalonitril byl připravován pomocí Negishiho couplingu, což je široce využívaná reakce, při které reaguje organický halogen, v našem případě 4,5-dichlorftalonitril, s organickou zinečnatou sloučeninou, v našem případě s pentylzinkbromidem. Při této reakci vzniká vazba uhlík-uhlík. Nejčastěji používaným katalyzátorem bývá paladium nebo nikl, který jsme použili my.

Negishiho coupling probíhá za přísně bezvodého prostředí v argonové atmosféře, proto byly jehly a další veškeré použité nádoby důkladně vysušeny. Reakce byla prováděna podle publikovaného článku²⁰. První dva pokusy připravit 4,5-dipentylftalonitril byly neúspěšné. Při prvním pokusu měl roztok po přidání bezvodého butyllithia změnit barvu na červenou, připravovaný roztok měl však barvu světle zelenou, proto jsme se rozhodli postavit reakci ještě jednou, tentokrát s menším přebytkem butyllithia. Reakční směs sice měla tentokrát trochu tmavší barvu, ovšem po ukončení reakce a provedení TLC jsme zjistili, že 4,5-dipentylftalonitril nevznikl. Pravděpodobně to bylo z důvodu nízké kvality butyllithia, které bylo v laboratoři otevřené již delší dobu, bylo zakalené. Koncentrace takového roztoku nemohla odpovídat deklarovanému obsahu. V dalším pokusu jsme proto použili nově otevřenou lahvičku. Při tomto pokusu s použitím nového butyllithia již roztok změnil barvu podle očekávání na tmavě červenou a reakce proběhla úspěšně. Vznikl monosubstituovaný a disubstituovaný produkt, který byl úspěšně vyizolován s výtěžkem 28%.

Získaný prekurzor **1** byl následně použit na přípravu odpovídajícího makrocyclu za podmínek cyklizace dle Linsteadova s použitím butanolátu lithného jako iniciátoru reakce. Reakce probíhala v prostředí bezvodého butanolu bez přístupu vzduchu

se sušící rourkou. Při této reakci reaguje bezvodý butanol s lithiem za vzniku butanolátu lithného, který napadne elektron deficitní uhlíky nitrilových skupin 4,5-dipentylftalonitrilu. Této reakce se účastnily vždy čtyři molekuly 4,5-dipentylftalonitrilu, jejichž nitrilové skupiny vytvořily pyrrolová jádra. Lithné kationty, které se komplexů během cyklotetramerizace v centru ftalocyaninů jsou vázány pouze slabě a velice snadno je lze odstranit v slabě kyselém prostředí (v tomto případě je i voda dostatečně kyselá na jejich odstranění z centra). V našem případě byla použita směs vody, methanolu a kyseliny octové, čímž vznikl bezkovový ftalocyanin **2**, reakce proběhla s výtěžkem 28%.

Protože naším cílem byli zinečnaté komplexy studovaných ftalocyaninů, byla posledním krokem této reakční sekvence ještě koordinace zinečnatého kationtu do centra za použití octanu zinečnatého v pyridinu. Tento krok probíhal v dobrém výtěžku 84%.

Syntéza zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentyl-ftalocyaninu

Při přípravě 3,6-dipentylftalonitrilu jsme připravili 2 výchozí látky. V metodě A se vycházelo z 2,3-dikyano-1,4-fenylenbis(trifluorometansulfonátu), který byl připraven dle publikovaného článku²¹ a v metodě B byl výchozí látkou 2,3-dikyano-1,4-fenylenbis(4-metylsulfonát)²².

METODA A

3,6-dipentylftalonitril byl nejprve připravován pomocí Negishiho couplingu s využitím 2,3-dikyano-1,4-fenylenbis(trifluorometansulfonátu) jako výchozí látky. Reakce ovšem dopadla neúspěšně. Reakce byla vyzkoušena dvakrát. Poprvé byla pravděpodobně chyba stejně jako v přípravě 4,5-dipentylftalonitriu na straně nekvalitního butyllithia, které bylo zakalené a reakce už při podání butyllithia nezměnila správně barvu, jak bylo uvedeno v publikovaném článku. Barva měla být krvavě červená a byla spíše černá. Ani dle provedené TLC analýzy reakce neproběhla. Při druhém pokusu bylo sice butyllithium použito nové, ale bylo přidáno v přebytku, tudíž reakce sice proběhla, ale 3,6-dipentylftalonitrilu vzniklo jen malé množství, směs obsahovala výrazně více 2,3-dikyanohydrochinonu. Možným důvodem může být fakt,

že butyllithium je silná base, která může štěpit vazby kyslík-síra. Produkt jsme se rozhodli nevyizolovat, jelikož se dá připravit i z 2,3-dikyno-1,4-fenylbis(4-methylbensulfonátu), který byl použit v Metodě B. Příprava této výchozí látky je snazší a probíhá s vyšším výtěžkem 72%, což je skoro 2× více než při přípravě 2,3-dikyno-1,4-fenylbis(trifluorometansulfonátu), jehož výtěžek byl pouze 32%.

METODA B

Syntéza 3,6-dipentylftalonitriluz 2,3-dikyno-1,4-fenylbis(4-metylsulfonátu) byla úspěšná. Probíhala s malou úpravou dle publikovaného článku. Po syntéze výchozí látky byl opět použit Negishicoupling. Reakce proběhla v dobrém výtěžku 34%. Výtěžek mohl být vyšší, ale omylem došlo při zpracování reakce třepáním a slévání zkumavek při sloupcové chromatografii k nechtěné ztrátě části produktu.

Cyklotetramerizační reakce prekurzoru **6** probíhala stejně jako u prekurzoru **1** s tím rozdílem, že bylo dosaženo výtěžku 40%. V dalším kroku byl do centra makrocyklu opět koordinován zinečnatý kation za použití octanu zinečnatého v pyridinu, čímž jsme získali finální zinečnatý produkt **8** ve výtěžku 54%.

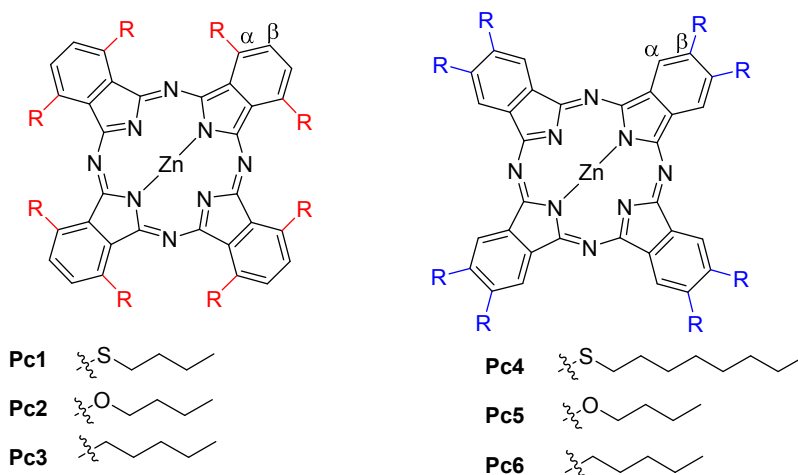
Syntéza zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25-oktabutoxyflatocyaninu

Aby byla série látek určená ke stanovení bazicity kompletní, byl z komerčně dostupného 1,4,8,11,15,18,22,25-oktabutoxy-29H-31H-flatocyaninu použitím octanu zinečnatého v pyridinu připraven příslušný zinečnatý komplex (produkt **9**). Reakce proběhla ve velmi dobrém výtěžku 96%.

Stanovení extinkčních koeficientů

Pro následné studium spektrální vlastností a bazicity azomethinových dusíků byly použity nejen sloučeniny připravené v rámci této práce, ale i zinečnaté ftalocyaniny připravené v rámci mé diplomové práce, resp. sloučeniny připravené kolegy v laboratoři. Pro přehlednost jsou jejich struktury uvedeny na Obrázku 5. Při stanovení extinkčních koeficientů byly látky rozpuštěné v THF. THF byl vybrán zejména kvůli tomu, že studované látky se v něm dobře rozpouští a neagregují. Agregace, tedy tvorba π - π dimerů a vyšších agregátů, způsobuje ztrátu výhodných fotofyzikálních vlastností a je proto obvykle nežádoucí.

Obrázek 5: Struktury zinečnatých ftalocyaninů použité na studium fyzikálních vlastností



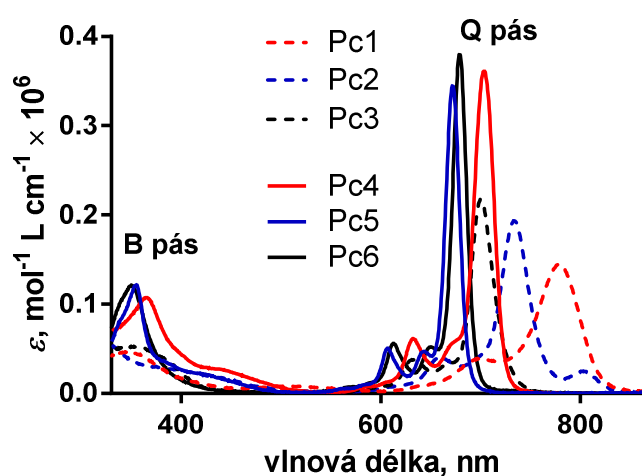
Všechny studované sloučeniny vykazovaly dva hlavní absorpční pásy typické pro ftalocyaniny, tzv. Q pás a B pás (viz Obrázek 6). Posun Q pásu byl silně ovlivněn jak pozicí substituentu, tak jeho charakterem. Neperiferně substituované sloučeniny **Pc1-3** absorbovaly při delších vlnových délkách 700-779 nm, zatímco Q pásy periferně substituovaných **Pc4-6** ležely v rozmezí 672 – 704 nm. Naopak extinkční koeficienty výrazně klesly u neperiferně substituovaných **Pc1-3** a dosahovaly přibližně polovičních hodnot periferně substituovaných analogů (viz Tabulka 2 a Obrázek 6).

Zajímavý je i fakt, že zatímco u neperiferní série byl posun Q pásu v pořadí alkyl- < alkyloxy- < alkylsulfanyl- substituovaný ftalocyanin, posun u periferně substituovaných analogů by v odlišném pořadí alkyloxy- < alkyl- < alkylsulfanyl-.

Tabulka 2: Absorpční vlastnosti studované série zinečnatých ftalocyaninů v THF.

sloučenina	substituce	λ_{\max} v Q pásu/nm	$\epsilon/\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$
Pc1	-SBU	779	145 000
Pc2	-OBU	734	194 000
Pc3	-Pent	700	218 000
Pc4	-SOct	704	362 000
Pc5	-OBU	672	346 000
Pc6	-Pent	679	380 000

Obrázek 6: Absorpční spektra studovaných sloučenin v THF ($c = 1\mu\text{M}$).



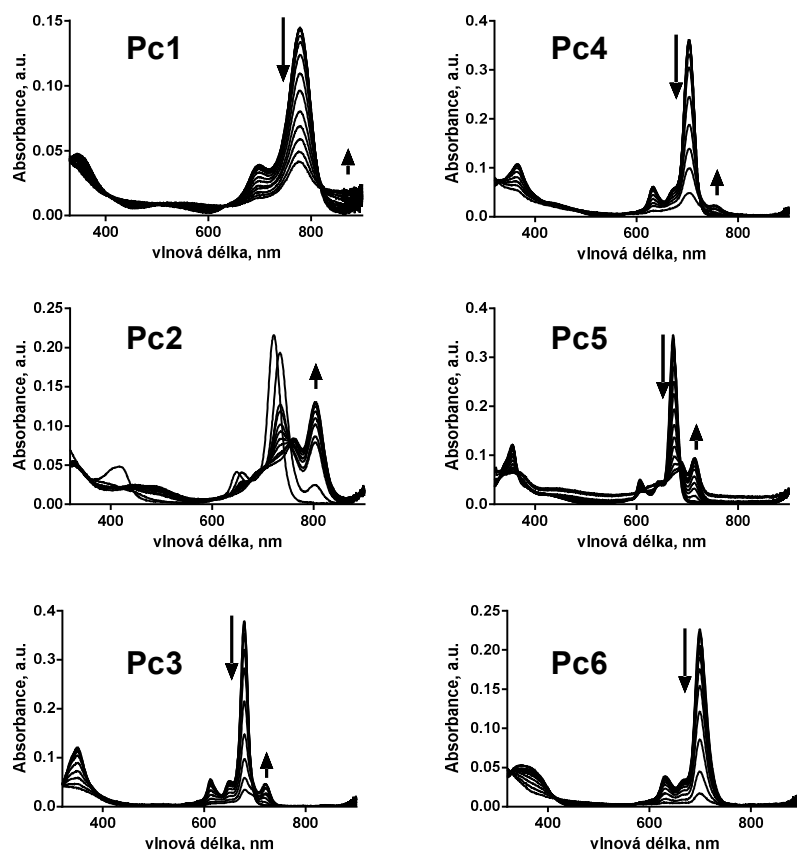
Stanovení bazicity

Klíčovou částí této práce bylo studium bazicity azomethinových dusíků. Jak bylo zmíněno výše, vybrali jsme THF jako rozpouštědlo, protože zabraňuje nežádoucí agregaci studovaných sloučenin díky svým koordinačním vlastnostem. Monomerní charakter je v tomto případě nezbytný také proto, že agregace i protonizace se projevují v absorpčních spektrech shodně, tedy poklesem Q pásu a tvorbou nového bathochromně posunutého pásu. V případě agregace by tedy nebylo možno udělat příslušné závěry ohledně bazicity sloučenin.

Postupným přidáváním kyseliny do roztoku ftalocyaninu docházelo ve všech případech k poklesu absorpčního maxima v Q pásu a k nárůstu absorbance při delších vlnových délkách (tzv. bathochromní posun). Příslušná absorpční spektra jsou

znázorněna na Obrázku 7. Lišilo se však zásadně množství kyseliny potřebné k dosažení těchto změn. Nejlépe je to ilustrováno grafem na Obrázku 8, kde jsou patrné poklesy Q pásu oproti koncentraci TFA v roztoku.

Obrázek 7: Změny v absorpčních spektrech během titrace ftalocyaninů rozpuštěných v THF ($c = 1 \mu\text{M}$) kyselinou trifluoroctovou.



Jako nejbazičtější se jednoznačně ukázala sloučenina **Pc2**, která byla částečně protonizovaná už v samotném THF. To, že absorpční pás při 803 nm vznikl v důsledku částečné protonizace a není tedy způsoben agregací, bylo potvrzeno přidáním stopových množství NaOH do roztoku, čímž došlo ke zmizení toho pásu a byl pozorovatelný pouze pás při 734 nm odpovídající neprotonizované **Pc2** (viz Obrázek 9).

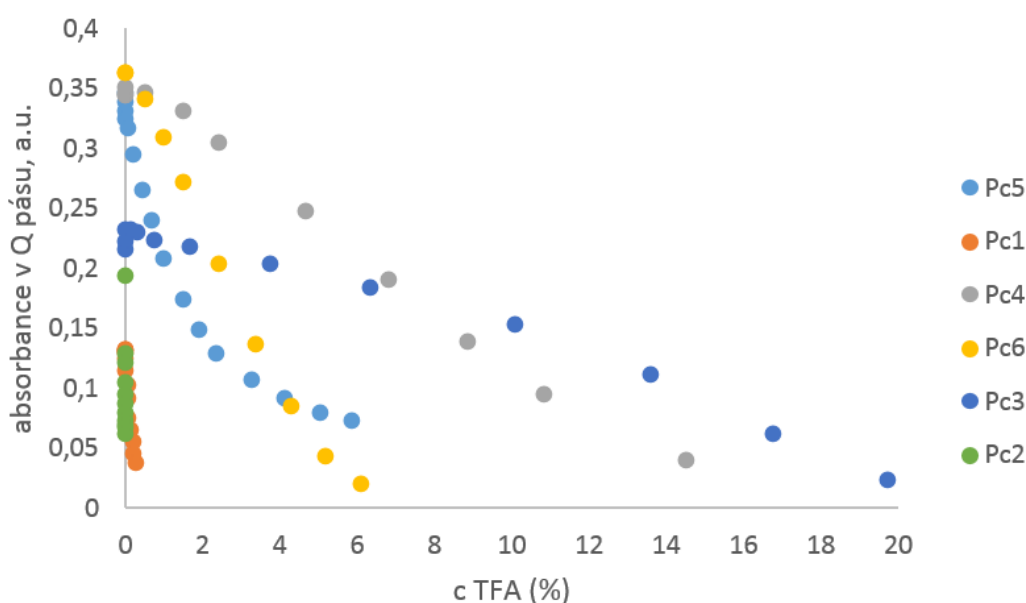
Přidáním stopových množství TFA do roztoku **Pc2** v THF bylo dosaženo protonizace, zároveň jsme pozorovali i protonizaci do druhého stupně. Silně bazická byla i **Pc1**, kde v přítomnosti přibližně 0,5% TFA došlo k protonizaci do prvního stupně. U těchto dvou sloučenin lze silnou bazicitu vysvětlit možností stabilizace vazby protonu vodíku na azomethinový můstek pomocí slabých vazebných interakcí s kyslíkem

(v případě **Pc2**) nebo sírou (**Pc1**). V prvním případě se tvoří pravděpodobně vazba vodíková. Síra na druhou stranu vodíkovou vazbu neumožňuje, proto předpokládáme tvorbu van der Waalsových interakcí díky optimálním vzdálenostem protonu vodíku a atomu síry v periferním řetězci. Kontrolní sloučeninou je v tomto případě **Pc3**, kde je místo butylsulfanylových či butyloxy substituentů vázán stejně dlouhý pentylový substituent. Podle očekávání **Pc3** potřeboval více jak 10% TFA, aby došlo k protonizaci ftalocyaninu.

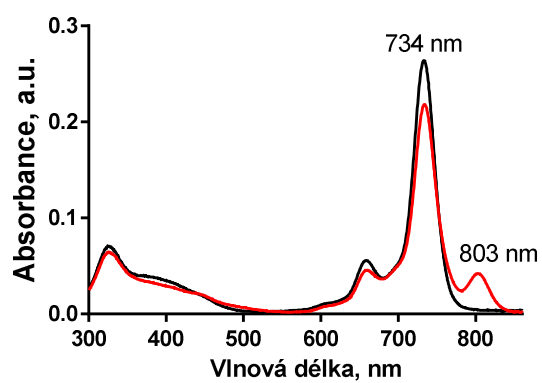
Oproti neperiferně substituovaným **Pc1-3**, byla bazicita periferně substituovaných **Pc4-6** výrazně nižší, sloučeniny se mezi sebou příliš nelišily z hlediska bazicity a vykazovaly podobné chování jako zmíněná pentybsubstituovaná **Pc3**. Malé rozdíly v bazicitě lze vysvětlit rozdílnými elektronovými efekty daných substituentů.

Pokud bychom chtěli shrnout výsledky získané těmito titracemi, byl jednoznačně potvrzen fakt, že neperiferní pozice substituentu současně s přítomností heteroatomu v periferním řetězci je naprosto zásadní pro vysokou bazicitu ftalocyaninů. Naopak zavedení alkylu do neperiferní pozice Pc, stejně jako přesunutí substituentu periferních poloh má za následek pokles bazicity o několik řádů, sloučeniny se stávají pouze velice slabě bazickými.

Obrázek 8: Graf závislosti poklesu Q pásu příslušného zinečnatého ftalocyaninu **Pc1-6** na koncentraci TFA.

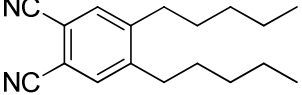
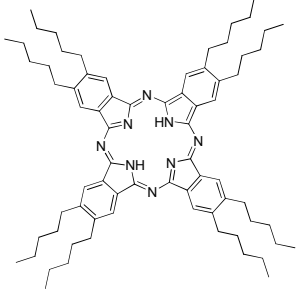
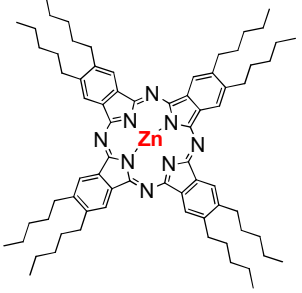
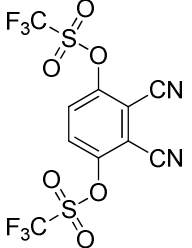
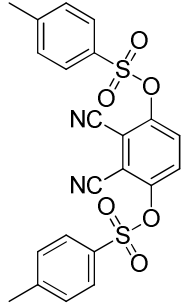
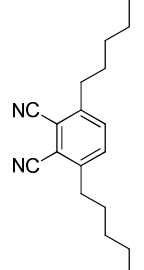


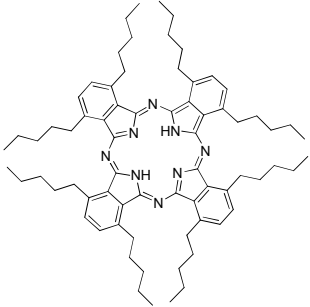
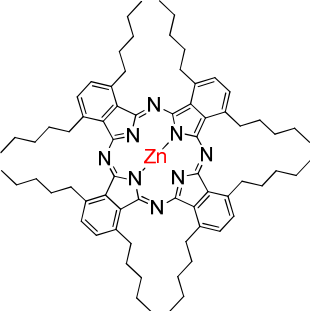
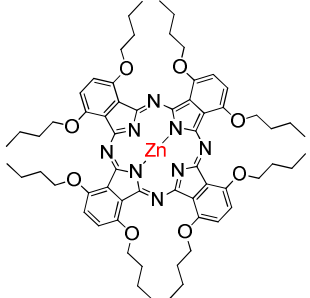
Obrázek 9: Absorpční spektrum Pc2 v THF (červená) a ten samý roztok po přidání stopového množství NaOH.



ZÁVĚR

V rámci méj rigorózní práce byly úspěšně připraveny následující meziprodukty a ftalocyaniny:

<p>Produkt 1 4,5-dipentylftalonitril</p>	
<p>Produkt 2 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentyl-29H-31H-ftalocyanin</p>	
<p>Produkt 3 zinečnatý 2,3,9,10,16,17,23,24-oktapentyl-ftalocyaninu</p>	
<p>Produkt 4 2,3-dicyano-1,4-fenylenbis(trifluoromethanesulfonát)</p>	
<p>Produkt 5 2,3-dikyano-1,4-fenylen bis(4-methylbenszensulfonátu)</p>	
<p>Produkt 6 3,6-dipentylfthalonitril</p>	

<p>Produkt 7 1,4,8,11,15,18,22,25-oktapentyl- 29H-31H-ftalocyanin</p>	
<p>Produkt 8 zinečnatý 1,4,8,11,15,18,22,25- oktapentyl-ftalocyanin</p>	
<p>Produkt 9 zinečnatého 1,4,8,11,15,18,22,25- oktabutoxyftalocyanin</p>	

Všechny připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí běžných metod (NMR, IR, CHN), finální ftalocyaniny dále pomocí MS spektra a UV/VIS spektrofotometrie.

Připravené zinečnaté ftalocyaniny byly zařazeny do celé série ftalocyaninů připravené již dříve v rámci mé diplomové práce, resp. připravené kolegy v laboratoři. Všechny tyto sloučeniny byly charakterizovány extinkčními koeficienty v THF.

Těžiště práce pak spočívalo ve studiu bazicity azomethinových dusíků zmiňované série zinečnatých ftalocyaninů. Neperiferně butyloxy substituovaný ftalocyanin vykazoval nejvyšší bazicitu, pravděpodobně díky vodíkovým vazbám stabilizující studovanou protonizaci. Na druhém místě z hlediska bazicity byl odpovídající derivát se substituenty vázanými přes síru, kde může být zvýšená bazicita vysvětlena díky možným van der Waalsovým interakcím. Ostatní sloučeniny v sérii vykazovaly bazicitu azomethinových dusíků o několik řádů nižší.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ZIMČÍK, Petr. Ftalocyaniny a azaftalocyaniny - nejenom barevné molekuly. *Přírodovědecký časopis Vesmír*. 2011, **90**(3): 1. ISSN 1214-4029.
- ²ZIMČÍK, Petr. AZAFTALOCYANINY – OD SYNTÉZ PŘES FOTOCHEMICKÉ A FOTOFYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI K APLIKACÍM. *Chemické listy* [online]. Praha: Česká společnost chemická, 2006, 2015-11-13, (100): 275-280 [cit. 2014-04-08]. ISSN 0009-2770. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2012_04_275-282.pdf
- ³HONDA, Tatsuhiko, Takahiko KOJIMA a Shunichi FUKUZUMI. Control of electron-transfer reduction by protonation of zinc octabutoxyphthalocyanine assisted by intramolecular hydrogen bonding. *Chemical Communications*. 2011, **47**(28), 7986-. DOI: 10.1039/c1cc12710a. ISSN 1359-7345. Dostupné také z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c1cc12710a>
- ⁴ YAMANOUCHI, Hiroaki, Kazunobu IRIE a Tetsuo SAJI. Electrophoretic Deposition of Copper Phthalocyanine from Trifluoroacetic Acid-Dichloromethane Mixed Solution. *Chemistry Letters*. 2000, (1), 10-11. DOI: 10.1246/cl.2000.10. ISSN 0366-7022. Dostupné také z: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/cl/2000.10?from=CrossRef>
- ⁵ BEEBY, Andrew, Simon FITZGERALD a Claire F. STANLEY. A photophysical study of protonated (tetra-tert-butylphthalocyaninato)zinc. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. (10), 1978-1982. DOI: 10.1039/b102937c. ISSN 1472779x. Dostupné také z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b102937c>
- ⁶DERKACHEVA, Vladimir, O.L. KALIYA a E.A. LUKYANETS. INFLUENCE OF THE STRUCTURAL FACTORS ON BASICITY OF PHTHALOCYANINES. *ZHURNAL OBSHCHEI KHIMII*. 1983, (53), 188-192.
- ⁷AOKI, Toru, Hayato SAKAI, Kei OHKUBO, Tomo SAKANOUÉ, Taishi TAKENOBU, Shunichi FUKUZUMI a Taku HASOBE. Ultrafast photoinduced electron transfer in face-to-face charge-transfer π -complexes of planar porphyrins and hexaazatriphenylene derivatives. *Chem. Sci*. 2015, **6**(2), 1498-1509. DOI: 10.1039/C4SC02787F. ISSN 2041-6520. Dostupné také z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4SC02787F>
- ⁸Cidlina A, Pausimova Z, Miletin M, Zimcik P, Novakova V, Theeffectofsubstituentsat alkylsulfanyl/arylsulfanyl non-peripherallysubstituted phthalocyanines: spectral and photophysical properties, basicity and photostability, *JournalofPorphyrins and Phthalocyanines*, 2015; DOI: 10.1142/S1088424615500832.
- ⁹Nobelprize.org [online]. [cit. 2015-11-16]. Dostupné z: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1903/arrhenius-bio.html
- ¹⁰LÁZNÍČKOVÁ, Alice a Vladimír KUBÍČEK. *Základy fyzikální chemie: vybrané kapitoly pro posluchače Farmaceutické fakulty*. 3. vyd. V Praze: Karolinum, 2014, 168 s. ISBN 978-80-246-2791-5.
- ¹¹KLIMEŠ, Jiří, Jaroslav SOCHOR, Milan MOKRÝ, Petr KASTNER a Pavla PILAŘOVÁ. *Kontrolně analytické hodnocení léčiv lékopisnými metodami*. 1. Hradec Králové: Nucleus HK, 2011. ISBN 978-80-87009-29-1.
- ¹²ANSLYN, Eric V a Dennis A DOUGHERTY. *Modern physical organic chemistry*. Sausalito, Calif.: University Science Books, c2006, xxviii, 1095 s. ISBN 18-913-8931-9.
- ¹³LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2007, xxiv, 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0
- ¹⁴HARTL, Jiří a Karel PALÁT. *Farmaceutická chemie I*. 2., přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 1998, 107 s. ISBN 978-80-7184-619-2.

¹⁵ZIMČÍK, Petr. *Farmaceutická chemie: návody k praktickým cvičením*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2009, 73 s. ISBN 978-80-246-1677-3.

¹⁶OSEL (*Objective Source E- Learning*) [online]. Osel,s.r.o. Zahradníčkova 1220/20b, Praha 5 Košíře, 15000 [cit. 2015-11-18]. Dostupné z: <http://www.osel.cz/5326-nobelova-cena-v-oblasti-chemie-za-rok-2010.html>

¹⁷JOHANSSON SEECHURN, Carin C. C., Matthew O. KITCHING, Thomas J. COLACOT a Victor SNIECKUS. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition*. 2012, **51**(21), 5062-5085. DOI: 10.1002/anie.201107017. ISSN 14337851. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201107017>

¹⁸HOCEK, Michal. TVORBA C-C A C-X VAZEB CROSS-COUPPLING REAKCEMI KATALYZOVANÝMI KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ. *Chemické listy* [online]. Praha: Česká společnost chemická 2003, 2015-11-13, (97): 1145-1150 [cit. 2015-11-13]. ISSN 1213-7103. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2003_12_01.pdf

¹⁹ZULTANSKI, Susan L., Gregory C. FU a Tetsuo SAJI. Nickel-Catalyzed Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions of Unactivated Tertiary Alkyl Halides: Suzuki Arylations. *Chemistry Letters*. 2000, (1), 10-11. DOI: 10.1021/ja311669p. ISBN 10.1021/ja311669p. ISSN 0366-7022. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja311669p>

²⁰CHAMBRIER, Isabelle, Gaye F. WHITE a Michael J. COOK. Oligomeric Cadmium–Phthalocyanine Complexes: Novel Supramolecular Free Radical Structures. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2007, 2015-11-13, **13**(27): 7608-7618 [cit. 2015-11-13]. DOI: 10.1002/chem.200700745. ISSN 09476539. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/chem.200700745>

²¹HEENEY, Martin J., Shaya A. AL-RAQA, Aurélien AUGER, Paul M. BURNHAM, Andrew N. CAMMIDGE, Isabelle CHAMBRIER a Michael J. COOK. Routes to some 3,6-disubstituted phthalonitriles and examples of phthalocyanines derived therefrom: An overview. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 2013, **17**(08n09): 649-664. DOI: 10.1142/S108842461330005X. ISSN 1088-4246. Dostupné také z: <http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S108842461330005X>

²²MBAMBISA, Gcineka, Prudence TAU, Edith ANTUNES a Tebello NYOKONG. Synthesis and electrochemical properties of purple manganese(III) and red titanium(IV) phthalocyanine complexes octa-substituted at non-peripheral positions with pentylthio groups. *Polyhedron*. 2007, **26**(18), 5355-5364. DOI: 10.1016/j.poly.2007.08.007. ISSN 02775387. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277538707004780>