

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



Diplomová práce

Syntéza kationických ftalocyaninů



Hradec Králové 2011

Antonín Cidlina

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

V Hradci Králové dne 30.4.2011

Podpis:

Tímto bych chtěl poděkovat Doc. PharmDr. Petru Zimčikovi, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady a navození přátelské atmosféry. Za odborné rady děkuji i Mgr. Veronice Novákové.

Děkuji Ivě Vencovské za provedení infračervené spektroskopie, Věnceslavě Hronové za provedení elementárních analýz, Doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. za spektra z nukleární magnetické rezonance, Mgr. Vojtěchu Tamborovi za provedení hmotnostní spektrometrie a dále celé katedře Farmaceutické chemie a kontroly léčiv.

Obsah

1	Seznam zkratek.....	6
2	Cíl práce.....	7
3	Teoretická část	8
3.1	Fotodynamická terapie	8
3.2	Historie PDT.....	8
3.3	Princip PDT	9
3.4	PDT a organismus	10
3.5	Fotosenzitizéry.....	11
3.5.1	Vlastnosti ideálního fotosenzitizéru.....	11
3.5.2	Rozdělení fotosenzitizéru z hlediska generací	12
4	Metodologická část	17
4.1	Hydrofilní ftalocyaniny	17
4.1.1	Neutrální ftalocyaniny	17
4.1.2	Anionické ftalocyaniny.....	19
4.1.3	Kationické ftalocyaniny.....	21
4.2	Alkylace.....	35
4.2.1	Typy reakcí	35
4.2.2	Alkylační činidla.....	37
5	Experimentální část.....	38
5.1	Příprava hydrochloridu 4,5-bis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalonitrilu (1 HCl).....	38
5.2	Příprava 2,3-dikyano-1,4-fenyl bis(4-methylbenzensulfonátu) (2).....	39
5.3	Příprava hydrochloridu 3,6-bis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalonitrilu (3 HCl).....	40
5.4	Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2- (diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (4)	41
5.5	Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2- (diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (5).....	43
5.6	Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2- (diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (6).....	44

5.7	Příprava 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (7)	45
5.8	Příprava 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (8).....	46
5.9	Příprava 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (9).....	47
5.10	Obecný postup přípravy alkylovaných derivátů ftalocyaninů (10-15).....	48
5.11	Příprava jodidu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (10)	49
5.12	Příprava jodidu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (11).....	50
5.13	Příprava jodidu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (12)	51
5.14	Příprava jodidu 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (13)	52
5.15	Příprava jodidu 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (14).....	53
5.16	Příprava jodidu 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (15)	54
5.17	Stanovení kvantového výtěžku fluorescence.....	55
5.18	Stanovení kvantového výtěžku singletového kyslíku.....	55
6	Výsledky a diskuze.....	57
6.1	Příprava prekurzorů ftalocyaninů	57
6.2	Cyklotetramerizace prekurzorů	58
6.3	Alkylace alifatických aminoskupin	60
6.4	UV-VIS spektrofotometrie	60
6.5	Fotofyzikální a fotochemická měření	62
7	Závěr	64
8	Seznam použité literatury	65

1 Seznam zkratek

PDT	Fotodynamická terapie
PS	Fotosenzitizér
HpD	Derivát hematoporfyrinu
<i>m</i> -THPC	5,10,15,20-tetra(3-hydroxyfenyl)chlorin
<i>m</i> -THPBC	5,10,15,20-tetra(3-hydroxyfenyl)bakteriochlorin
mAB	Monoklonální protilátka
Pc	Ftalocyanin
PEG	Polyethylenglykol
DPBF	1,3-difenylisobenzofuran
THF	Tetrahydrofuran
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ZnPc	Zinečnatý komplex nesubstituovaného ftalocyaninu

3 Teoretická část

3.1 Fotodynamická terapie

Fotodynamická terapie (PDT) představuje jednu z metod léčby nádorových i nenádorových onemocnění¹. Fotodynamickou terapii můžeme definovat jako lokální nebo systémové podání netoxického fotosenzitizéru (PS) do organismu, po němž následuje ozáření léze s kumulovaným PS viditelným světlem. Ozářením se PS excituje a předává absorbovanou energii přítomnému kyslíku, který produkuje reaktivní formy, včetně singletového kyslíku. Ty pak napadají a ničí okolní biomolekuly a to, mimo jiné, vede k apoptóze nebo nekróze buňky².

PDT je neinvazivní metodou a může být použita opakovaně na stejné ložisko při nezměněné účinnosti a zároveň může být kombinována s klasickou protinádorovou terapií³.

3.2 Historie PDT

Fotodynamická terapie má původ v laboratoři profesora Hermanna von Tappeinera na Universitě Ludvíka-Maxmiliána v Mnichově. Zde před více než sto lety Oscar Raab, student prof. von Tappeinera, pozoroval úhyn buněčných kultur v přítomnosti akridinu a jemu příbuzných látek za současného působení světla⁴. V klinické praxi se PDT poprvé objevila roku 1903, kdy von Tappeiner spolu s Jesionkem z mnichovské dermatologické kliniky topicky aplikovali pacientce eosin k léčbě kožního nádoru s využitím světla⁵. Termín „fotodynamický efekt“ byl poprvé použit v roce 1904 prof. von Tappeinerem, avšak později byl nahrazen termínem fotodynamická terapie. Spolu s Jodlbauerem pak definovali fotodynamickou terapii jako destrukci buněčných struktur po fotosenzitizaci látkou a ozáření světlem v přítomnosti kyslíku⁶.

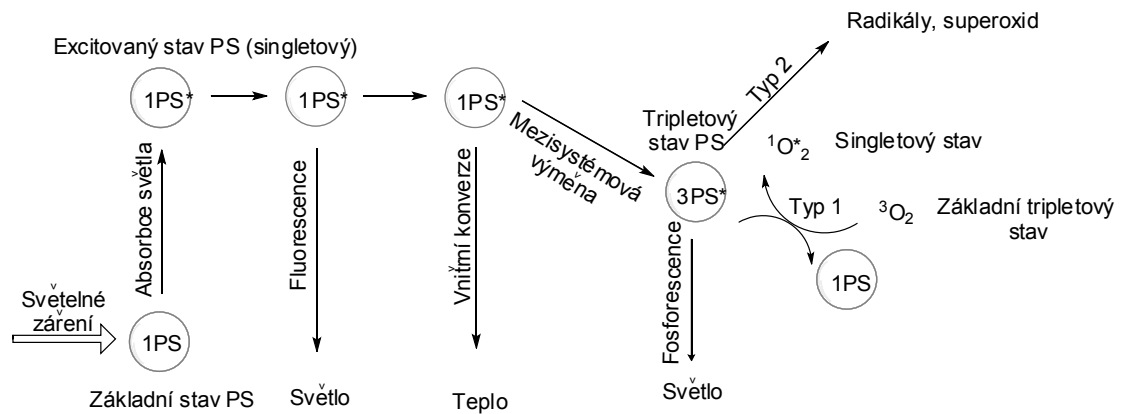
Současná éra PDT začíná na Mayo Clinic v roce 1960. Studie vedené skupinami kolem Schwartze a Lipsona prokázaly, že injekčně podaný derivát hematoporphyrinu (HpD) se kumuluje v nádorových buňkách. Schwartz se v té době také zasloužil o částečné vyčištění HpD⁷. Po úspěšných pokusech v terapii rhabdomyosarkomů u myši

se výzkum posouvá do klinických studií, kdy v 70. letech Dougherty provedl studie na pacientech s mnohočetnými kožními nádory s překvapivými výsledky. Dougherty a kol. později vypracovali postupy vyčištění HpD. Od té doby bylo provedeno mnoho dalších klinických studií s novými fotosenzitizéry. V roce 1993 byl v Kanadě HpD schválen k léčbě nádorů močového měchýře pod názvem Photofrin[®]. V dnešní době jsou pro terapeutické či diagnostické účely schváleny i další fotosenzitizéry tzv. druhé generace. Lze mezi ně zařadit 5-aminolevulovou kyselinu (ALA, Levulan[®]), verteporfin (Visudyne[®]), methylester ALA (Metvix[®]) a hexylester ALA (Hexvix[®])¹.

PDT není novou metodou, nicméně je v posledních třech desetiletích zaznamenáván největší rozvoj nových klinických indikací a vývoj vhodnějších fotosenzitizérů s lepším fotochemickým, farmakokinetickým a farmakodynamickým profilem. Ačkoliv je tato terapie poskytována pouze ve vybraných zařízeních, získává v současné době rovnocenné postavení mezi alternativními postupy léčby nádorových onemocnění².

3.3 Princip PDT

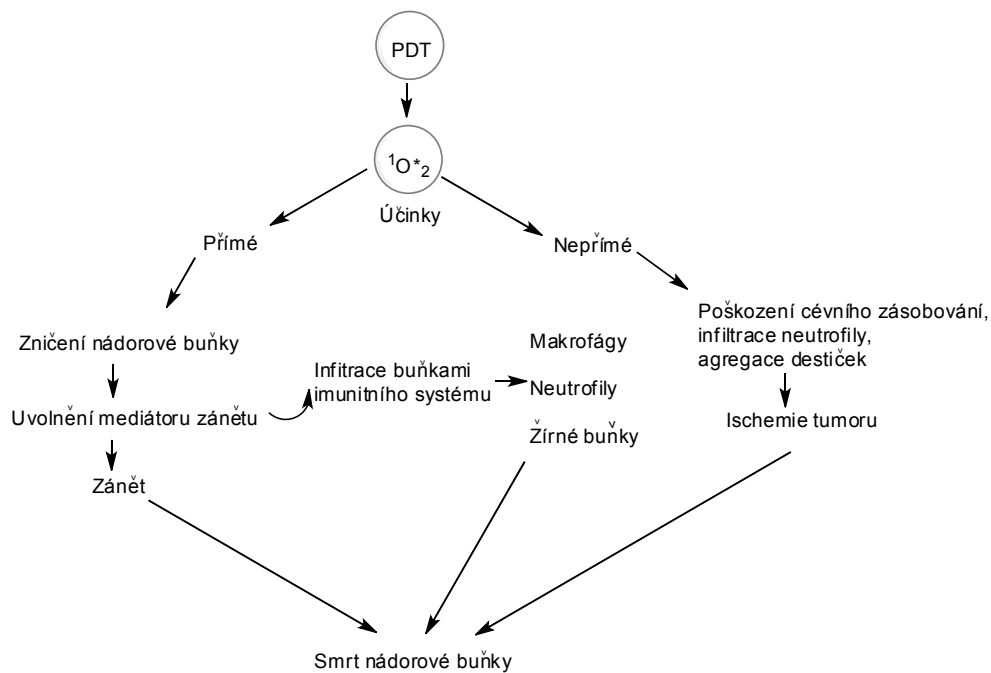
Fotosenzitizér (PS) po podání do organismu se z doposud neznámých důvodů kumuluje v nádorových buňkách. Zde se vyskytuje v základním nízkoenergetickém singletovém stavu. Po absorpci světla je PS excitován a přechází do tzv. prvního excitovaného singletového stavu. Tento stav je označován jako krátce trvající a trvá v řádu nanosekund. Nabitá energie se zpět na základní stav může PS zbavit buď emisí fotonu (fluorescencí), čehož se využívá při fotodetekci, nebo tzv. vnitřní konverzí, kdy se energie emituje ve formě tepla. PS v excitovaném singletovém stavu také může podléhat procesu mezisystémové přeměny, kdy dochází k inverzi spinu jednoho z vnějších elektronů, a tak přechází PS do excitovaného stavu tripletového. Tento proces je proces spinem zakázaný a trvá několik mikrosekund. Tripletový stav PS pak podléhá dvěma typů reakcí a to fotoreakci typu 1 a fotoreakci typu 2. Při fotoreakci typu 1 může PS reagovat přímo s okolním substrátem a přenáší na něj přímo nabitá partikule, což má v konečném důsledku za následek vznik radikálů. Během fotoreakce typu 2 pak PS přenáší energii přímo na molekulární kyslík, a tím je zodpovědný za tvorbu singletového kyslíku. Ten pak napadá okolní biomolekuly, což má pro buňku letální následky. Oba procesy probíhají současně, ale poměr mezi nimi je závislý na použitém PS, jeho koncentraci v tkáni a na koncentraci přítomného kyslíku (Obr. 2)⁸.



Obr. 2 Princip PDT

3.4 PDT a organismus

PDT je terapií s duální selektivitou. Po podání PS do organismu je kumulován v buňkách tumoru a následně lokálně ozařován. Tím je dosaženo minimálního poškození zdravých buněk. PS pak produkuje reaktivní formy kyslíku, které mají pro buňku přímý cytotoxický efekt. Následná produkce mediátorů zánětu poškozených buněk spouští specifickou imunitní odpověď a zároveň ROS působí na endoteliální buňky cév, kde inhibuje produkci oxidu dusného, indukuje uvolnění tromboxanu, agreguje krevní destičky a způsobuje edém, což má za následek vazokonstrikci a následnou ischemii nádorových buněk. Cévní konstrikce většinou přetrvává, ale v některých případech dochází k reoxidaci ozářené tkáně. V případě hypoxie enzym xantindehydrogenasa konvertuje na xantinoxidasu, která převádí hypoxantin na xantin. Tento proces je pak doprovázen vysokou produkcí ROS a zejména pak superoxid anion radikálu. Takto vyvolaný oxidační stres vede k infiltraci léze neutrofily a následně makrofágy a žírnými buňkami (Obr. 3)^{9, 10}.



Obr. 3 Biologická odpověď organismu na PDT

3.5 Fotosenzitizéry

Fotosenzitizéry jsou nedílnou součástí PDT. Jsou to látky schopné absorbovat světlo o vhodné vlnové délce a dále předávat získanou energii přítomnému kyslíku. Ten je přeměňován na jeho reaktivní formy, a ty dále atakují blízké biomolekuly a vedou ke smrti buňky. Jednotlivé PS se různě liší ve svých profilech a pro každou indikaci je třeba jiných vlastností.

3.5.1 Vlastnosti ideálního fotosenzitizéru

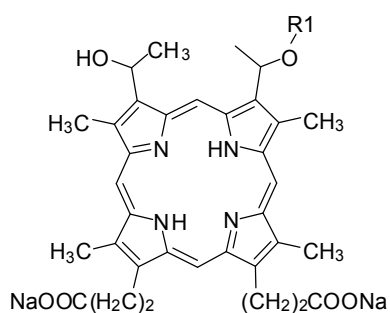
- Minimální toxicita PS ve tmě.
- Rychlá eliminace z organismu a krátkodobá fotosenzibilizace kůže po podání PS.
- Vysoký absorpční koeficient při vlnové délce 600-800 nm, kde je dosaženo maximální penetrace světla do tkáně a zároveň má excitovaný stav PS dost energie produkovat singletový kyslík.
- Vysoký kvantový výtěžek singletového kyslíku.
- Selektivita pro nádorové buňky.
- Chemická čistota.
- Krátký interval mezi podáním PS a maximální kumulací v cílové tkáni.
- Fluorescence pro usnadnění fotodetekce a lokalizace PS.

Ačkoliv doposud nebyl ideální PS objeven, současná strategie výzkumu se snaží se přiblížit těmto vlastnostem. Zejména pak selektivity pro cílovou tkáň s minimální fotosenzibilizací kůže^{11, 12}.

3.5.2 Rozdělení fotosenzitizérů z hlediska generací

3.5.2.1 a) První generace

Derivát hematoporphyrinu (HpD)



Obr. 4 Jedna z možných monomerních jednotek HpD, kde R1 udává další hematoporphyrinové cykly

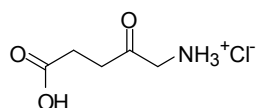
HpD (Obr. 4) byl prvním registrovaným fotosenzitizérem pod názvem Photofrin[®]. Byl registrován v Kanadě roku 1993 pro terapii nádorů močového měchýře. Později byly jeho indikace rozšířeny o terapii endobronchiálních lézí, Barrettova jícnu, cervikálního karcinomu a karcinomu žaludku a byl registrován v USA, Evropě i jinde ve světě. Ve skutečnosti se nejedná o jednotnou molekulu, ale frakci mono-, di- a oligomerů, vznikající při výrobě, které nesou vlastnosti vhodné pro použití při PDT. Avšak má i některé limitující vlastnosti. Absorpční maximum Photofrinu[®] je 630 nm a má slabý absorpční koeficient $1170 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Světlo tak špatně prostupuje tkáněmi, což je limitující faktor pro použití u hlubších lézí. Kvůli slabému absorpčnímu koeficientu jsou potřeba vysoké dávky PS a relativně dlouhé ozařování, což má za následek zvýšení toxicity. Mimo kumulace v nádorových buňkách se také kumuluje ve slezině, játrech a také v kůži, což způsobuje dlouhou fotosenzibilizaci kůže pacientů (udává se 4 – 12 týdnů). I pro jeho ne úplně ideální vlastnosti má po letech mezi fotosenzitizéry výhradní postavení. V současné době Photofrin[®] vyrábí Axcan Pharma se sídlem v Kanadě^{2, 13}.

3.5.2.2 b) Druhá generace

Od dob objevení HpD se výzkum zaměřil na objevování dalších fotosenzitizérů s vhodnějšími vlastnostmi. To se týká zejména posunutí absorpčního maxima do

rozmezí 680-800 nm, zvýšení absorpčního koeficientu a získání výhodnějšího farmakokinetického a farmakodynamického profilu. Lze mezi ně zařadit látky příbuzné porfyrinům (chloriny a bakteriochloriny), ftalocyaniny, naftalocyaniny, texafyryny a purpuriny¹².

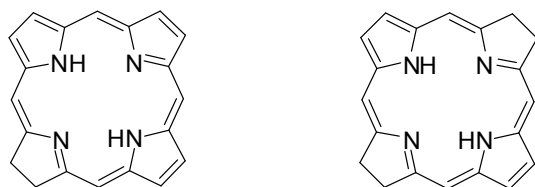
5-aminolevulová kyselina (ALA)



Obr. 5 5-aminolevulová kyselina

ALA (Obr. 5) vytváří poněkud jiný přístup k PDT. Byla registrována roku 1999 pod názvem Levulan[®]. Sama ALA není fotosenzitizérem, ale je přirozeným prekurzorem pro enzymatickou syntézu hemu. Tato syntéza vede v předposledním kroku k vytvoření protoporfyrinu (PpIX), který je účinným PS. Většina tumorů se vyznačuje malou přítomností železa a slabou účinností ferrochelatasy. To předurčuje, že se PpIX nebude měnit na hem a aktivita PpIX bude zachována. Absorpční spektrum PpIX je velice podobné HpD a pohybuje se okolo 630 nm. Oproti HpD má ale několik výhod. Absorpční koeficient vzrostl na $5000 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Tím je dána větší produkce singletového kyslíku a z toho plynoucí menší dávky ALA a kratší doba ozáření léze. Rychleji se eliminuje, a proto fotosenzibilizace kůže přetrvává pouze od jednoho do dvou dnů. Kvůli hydrofilnímu charakteru molekuly ale ALA nesnadno prostupuje přes lipidovou dvojvrstvu membrány do buňky. Proto bylo připraveno několik jejích esterů např. methyl- (Metvix[®]), hexyl- (Hexvix[®]), benzyl- (Benzvix[®]) estery ALA¹³.

Chloriny a bakteriochloriny



Chlorin

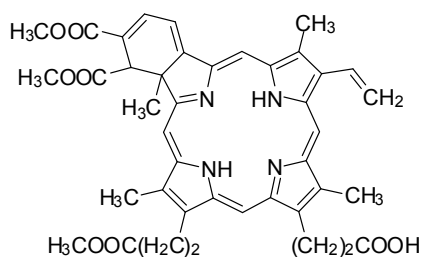
Bakteriochlorin

Obr. 6 Obecné struktury chlorinu a bakteriochlorinu

Chloriny a bakteriochloriny (Obr. 6) jsou látky příbuzné porfyrinům. Redukcí periferní dvojnásobné vazby porfyrinů se absorpční maximum posouvá do vyšších hodnot

vlnové délky. Takto vytvořené dihydroporfyryny se nazývají chloriny. Redukcí dvou protilehlých dvojných vazeb porfyrynů pak vznikají bakteriochloriny. Takto vzniklé chloriny a bakteriochloriny jsou náchylné k oxidaci zpět na porfyryny. Tomuto jevu se dá zabránit zavedením velkého substituentu nebo exocyklických struktur do blízkosti redukovaného pyrrolu. Tuto strategii lze pozorovat např. u benzoporfyrynu. Jako naftalocyaniny (viz. níže), absorbují bakteriochloriny světlo při vysokých hodnotách vlnové délky, a proto je možné je použít i u vysoce pigmentovaných tumorů. Jako příklady syntetických látek lze uvést 5,10,15,20-tetra(3-hydroxyfenyl)chlorin (*m*-THPC, temoporfin) a 5,10,15,20-tetra(3-hydroxyfenyl)bakteriochlorin (*m*-THPBC), které se liší pouze ve stupni redukce. Redukované formy, *m*-THPC a zvláště pak *m*-THPBC, jsou aktivnějšími fotosenzitizéry než 5,10,15,20-tetra(3-hydroxyfenyl)porfyrin. Z těchto látek byl do komerčního použití zaveden pouze temoporfin¹⁴.

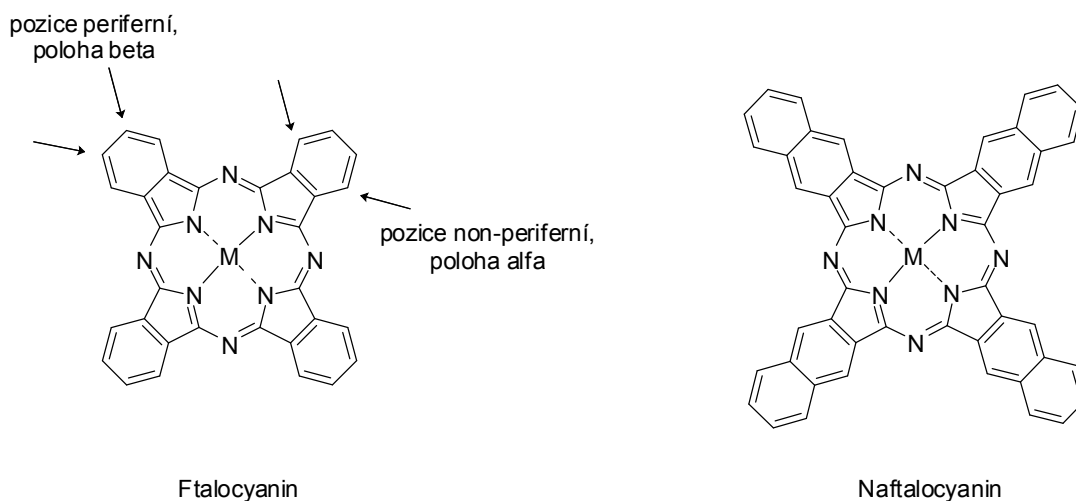
Verteoporfin (BPD-MA)



Obr. 7 Verteoporfin

Verteoporfin (Obr. 7) patří do rodiny chlorinů a má maximum absorpce při 690 nm, což umožňuje světlu hlubší penetraci tkáněmi. Po podání je rychle kumulován a má rychlou eliminaci. Díky tomu je kožní fotosenzibilizace minimální. Do organismu je podáván ve formě liposomů. Verteoporfin má velkou selektivitu pro neovaskulární cévy, které po ozáření kontrahují a přerušuje tak jejich růst. Největšího úspěchu dosáhl v oftamologii v terapii makulární senilní degenerace¹². Verteoporfin je registrován v mnoha zemích pod názvem Visudyne^{®15}.

Ftalocyaniny a Naftalocyaniny



Obr. 8 Obecné struktury ftalocyaninu a naftalocyaninu

Ftalocyaniny a naftalocyaniny (Obr. 8) jsou příbuzné k porfyrinům. Připojením benzenu resp. naftalenu do β pozice na každý ze čtyř pyrrolových jader porfyrinu a nahrazením uhlíků v methinových můstcích dusíkem vznikají ftalocyaniny resp. naftalocyaniny. Takováto modifikace molekuly posouvá absorpční maximum ftalocyaninů k hodnotám 680 nm u naftalocyaninů až 760 nm. Naftalocyaniny, kde je tento posun výraznější, lze použít v terapii vysoce pigmentovaných nádorů. Vysoký absorpční koeficient je přisuzován přítomností vhodného chelátovaného kationtu kovu, čímž nejčastěji bývá iont zinečnatý, křemičitý nebo hlinitý¹³. Mohou být tedy podávány v malých dávkách a k aktivaci postačuje kratší interval ozáření. Absorpce viditelného světla v rozmezí 400-600 nm je oproti porfyrinům omezená, což minimalizuje fotosenzibilizaci kůže na sluneční záření. Farmakokinetika ftalocyaninů resp. naftalocyaninů je ve srovnání s HpD mnohem rychlejší. Nejvyšší koncentrace těchto fotosenzitizérů v cílové tkáni je dosaženo zhruba po 1 až 3 hodinách po aplikaci. Fotosenzibilizace kůže je minimální jednak z důvodu absorpce ve vyšších vlnových délkách a také kvůli rychlé eliminaci, která trvá přibližně 24 hodin¹⁴.

Fotosenzitizéry tohoto typu mají ovšem i nevhodné vlastnosti. Jednou z nich je agregace v dimerické či oligomerické jednotky v rozpouštědlech, způsobené delokalizovanými π -elektrony. Tento stav snižuje rozpustnost jak v organických, tak vodných rozpouštědlech. Takto agregované látky znesnadňují čištění a zkracují délku trvání tripletového stavu PS. Agregace může být potlačena chelatací kovem, který má

dostatečné vychýlení z roviny molekuly, vhodnou derivatizací makrocyklu nebo zavedením nabitých skupin na postranní řetězce¹⁶.

3.5.2.3 c) Třetí generace

Fotosenzitizéry třetí generace mají vlastnosti umožňující jejich cílenou distribuci do nádorové buňky. Je toho dosaženo pomocí konjugace PS s biomolekulami, jako jsou např. monoklonální protilátky (mAB). Maligní buňky tumoru mají na svém povrchu antigeny, které jsou odlišné od antigenů zdravých buněk. Po aplikaci takto upraveného PS vzniká specifická vazba konjugátu mAB-PS a antigenu nádorové buňky. Jak ukazují výsledky studií je takto zaručena maximální selektivita distribuce PS k nádorové buňce^{17, 18, 19, 20}. Kromě mAB se pro konjugaci s PS používají steroidní látky, albumin, transferrin, lipoproteiny a jiné biomolekuly. Allen popsal konjugaci tetrasulfonovaného hlinitého ftalocyaninu s kapsidovými proteiny atenuovaného adenoviru typu 2. Tento konjugát se váže na receptory typu integrinů, které v nádorových buňkách podléhají up-regulaci²¹.

4 Metodologická část

4.1 Hydrofilní ftalocyaniny

Nesubstituované ftalocyaniny (Pc) jsou lipofilními látkami. Lipofilní Pc jsou sice prezentovány vyšší afinitou k nádorovým buňkám, ale jejich pomalejší eliminace spolu se zvýšenou kumulací v kůži pacienta způsobuje déle trvající fotosenzibilizaci. Právě jedna z nejdůležitějších vlastností ftalocyaninů je jejich rozpustnost ve vodných rozpouštědlech a jejich agregace. Tyto vlastnosti pak ovlivňují jejich dostupnost pro nádorové buňky, distribuci a kvantový výtěžek singletového kyslíku. V posledních letech je snaha připravit ve vodě rozpustné Pc, které řeší tyto problémy, jež jsou v případě lipofilních ftalocyaninů pro PDT limitující^{22,23}.

Zvýšení hydrofility Pc lze řešit několika způsoby a to buď vazbou hydrofilních skupin na ftalocyaninový makrocyklus, nebo zásahem do jeho elektroneutrální povahy. Dalším způsobem jak zvýšit hydrofilitu PS je zavedení hydrofilních molekul na centrální atom kovu vazbou v axiální poloze²⁴.

Dřívější studie prokázaly, že kumulace fotosenzitizéru na subcelulární úrovni záleží na jeho náboji. Výsledkem těchto studií bylo, že anionické PS se kumulují převážně v lysozomech a kationické PS zejména v mitochondriích^{25, 26}. Pozdější studie Kessela a Hendersonové dokázala, že kationické PS se kumulují kromě mitochondrií také v lysozomech²⁷.

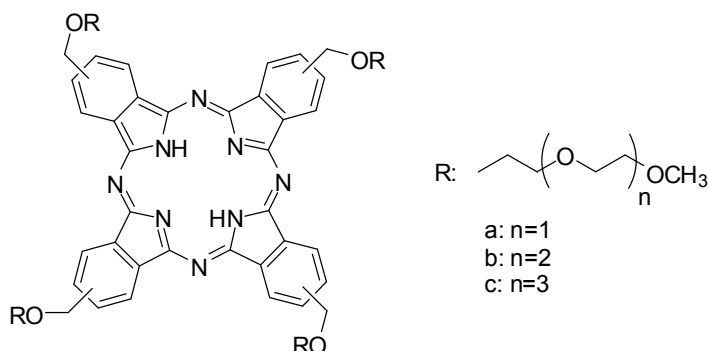
Elektroneutrální ftalocyanin prostupuje lépe membránou buňky a je lokalizován zejména u buněčného jádra a Golgiho aparátu²⁸.

4.1.1 Neutrální ftalocyaniny

Jedním způsobem jak zvýšit hydrofilitu ftalocyaninu je zavedení neutrálních hydrofilních substituentů na makrocyklus ftalocyaninu. Tyto substituenty jsou rozděleny do tří skupin:

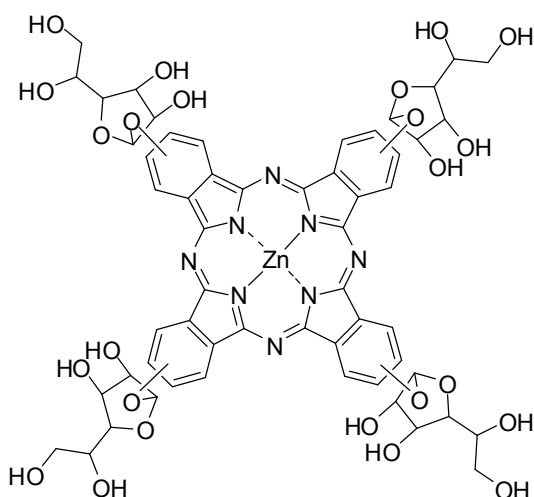
- a) Polyethylenglykolované (PEG) deriváty ftalocyaninů: Vazba polyethylenglykolu na makrocyklus ftalocyaninu je klasickým přístupem vedoucím ke zvýšení jeho hydrofilního charakteru (Obr. 9). Jejich rozpustnost ve vodě je značně

proměnlivá a je ovlivněna stupněm derivatizace, prostorovým uspořádáním a stupněm agregace molekuly. Záleží i na délce PEG řetězce a na jeho lokalizaci v molekule ftalocyaninu. Jestliže je PEG řetězec dostatečně dlouhý a je vázaný v axiální poloze makrocyklu (čímž se brání agregaci molekul) je tento postup ověřenou metodou zvýšení hydrofility Pc. Dnes je znám nespočet polyethyleglykolovaných derivátů s roznamitými PEG řetězci v různých polohách s odlišnými jednotkami ethylenglykolu²⁴.



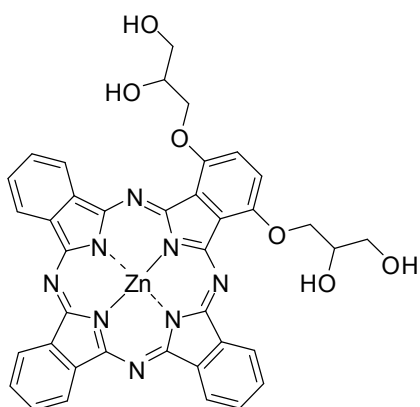
Obr. 9 PEG derivát ftalocyaninu

b) Glykované ftalocyaniny: Pro zavedení sacharidové jednotky do struktury Pc existují dvě metody. Oba postupy vycházejí ze substituovaného ftalonitrilu, ale liší se v použití chránících skupin. Chránicí skupina má většinou silný hydrofóbní charakter a pro získání ve vodě rozpustného ftalocyaninu je potřeba je odstranit. Sacharidová jednotka může být na makrocyklus vázaná glykosidickou vazbou (Obr. 10) nebo vazbou přes jiné funkční skupiny sacharidu. Většina připravených PS jsou symetrické. Jsou známy i deriváty ftalocyaninů s cyklodextriny²⁴.



Obr. 10 Struktura derivátu ftalocyaninu s glykosidicky vázanými cukry

- c) Další polyhydroxylované a jiné deriváty: Polyoxidace, zavedení thiolu nebo aminoskupiny posiluje hydrofilitu molekuly. Polyoxidace využívá vazby glycerolu resp. jeho chráněné formy solketalu na makrocyklus ftalocyaninu (Obr. 11). Kobayashi dokázal, že vliv na rozpustnost ftalocyaninu ve vodě není přímo závislý na počtu glycerolových jednotek, ale spíše na jejich prostorovém uspořádání²⁹. Zavedení thiolu do periferního řetězce zvýší hydrofilitu molekuly pouze nepatrně. Ftalocyaniny s aminoskupinou v postranním řetězci se naopak dobře rozpouští ve vodě s nízkým pH²⁴.

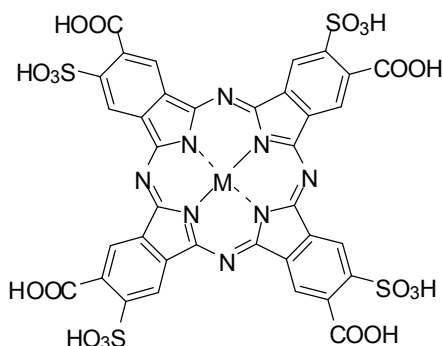


Obr. 11 Derivát ftalocyaninu s dvěma glycerolovými jednotkami

4.1.2 Anionické ftalocyaniny

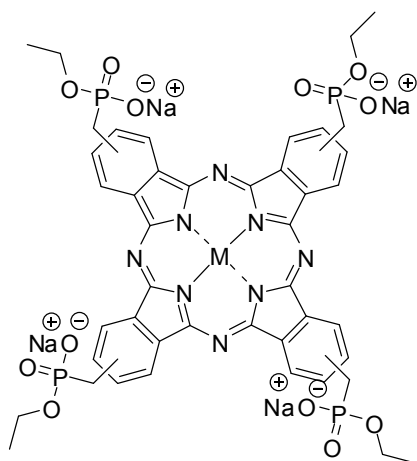
Anionické ftalocyaniny jsou připravovány sulfonací, karboxylací či fosforylací struktury ftalocyaninu. Mohou být vázány přímo na makrocyklus nebo v postranních řetězcích molekuly. Ve většině případů se vyskytují ftalocyaniny pouze s jedním

druhem takové funkce, výjimku tvoří derivát připravený Lutsenkem a kol. nesoucí současně sulfonovou a karboxylovou funkci (Obr. 12)³⁰. Nejčastěji se však vyskytují sulfonované deriváty. Jejich rozpustnost ve vodě je silně ovlivněna hodnotou pH.



Obr. 12 Ftalocyanin nesoucí funkce karboxylové a sulfonové.

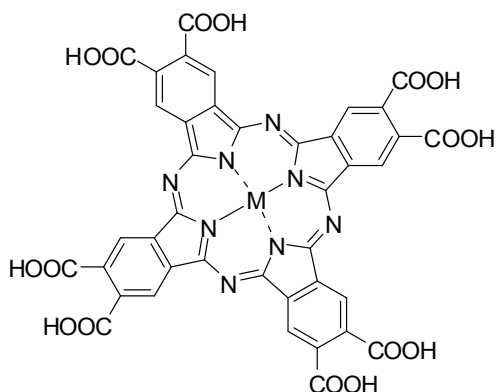
- a) Sulfonace: Pro přípravu těchto derivátů se používají již sulfonované prekurzory nebo se sulfonace provádí až na konečném ftalocyaninu. Novější metoda využívá sulfonace centrálního atomu v axiální poloze^{24, 31}.
- b) Fosforylace: Je známo pouze několik derivátů s funkční skupinou fosfátovou, fosfonátovou a fosfinovou. První takto substituovaný ftalocyanin byl připraven van Lierem pro posouzení vlastností s jeho analogickými deriváty. Zájmem byla modulace jeho pK_a hodnot (Obr. 13)^{24, 32}.



Obr. 13 Fosforylovaný ftalocyanin

- c) Karboxylace: Polykarboxylované deriváty ftalocyaninů jsou snadno rozpustné v alkalických vodných roztocích, kde je jejich funkční skupina deprotonována. Jejich rozpustnost ve vodných neutrálních rozpouštědlech je značně proměnlivá a je závislá na použitém centrálním kationtu. Byly připraveny tetra-

i oktasubstituované deriváty (Obr. 14). Funkční skupina může být vázána přímo na makrocyklu ftalocyaninu či jeho postranní řetězec²⁴.



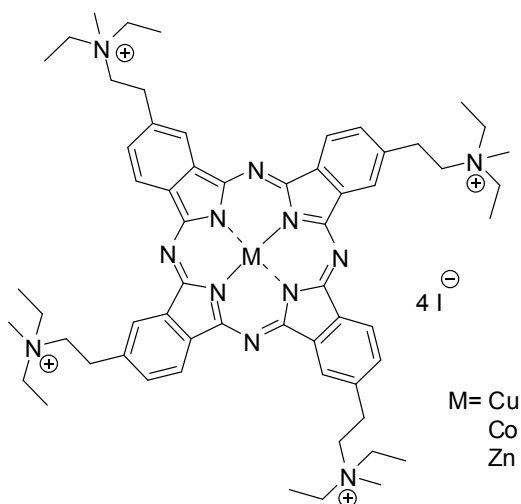
Obr. 14 Ftalocyanin oktasubstituovaný karboxylovými jednotkami

4.1.3 Kationické ftalocyaniny

Kationickou skupinu získáme kvarternizací alifatického či aromatického atomu dusíku. Kvarternizace je obvykle posledním syntetickým krokem na molekule připraveného ftalocyaninu. Atom dusíku je při přípravě ftalocyaninu přítomný buď v aminoskupině postranního řetězce, derivátu pyridinu nebo může být v případě tetrapyridinoporfyrazinů součástí makrocyklu²⁴.

4.1.3.1 Kvarternizace alifatických aminoskupin

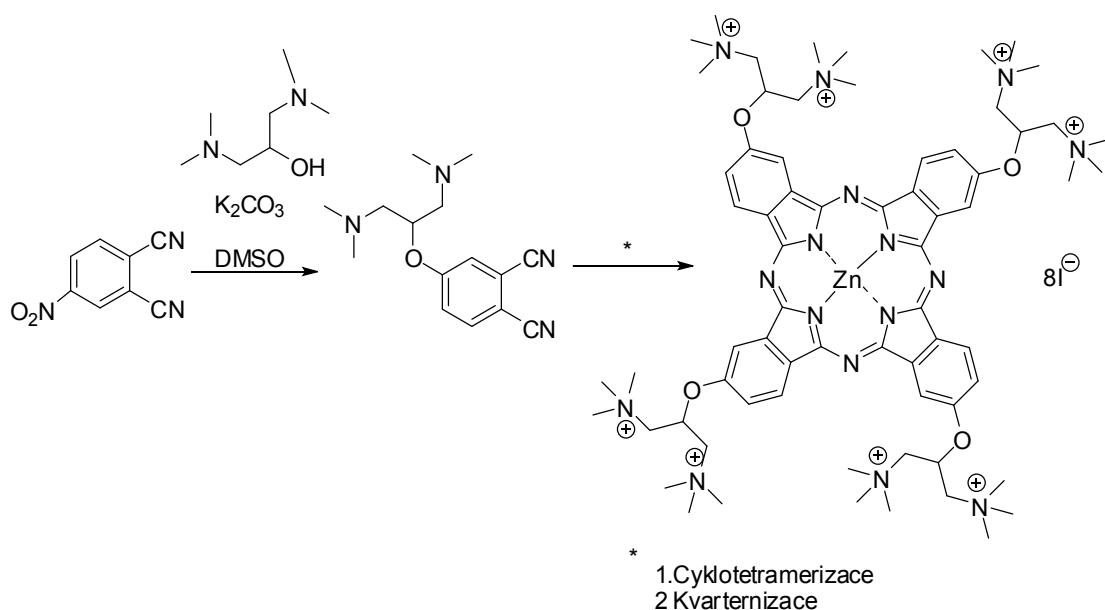
První kationický ftalocyanin jodid-2,9,16,23-tetrakis[3-(diethylmethylamonio)propyl]ftalocyaninato zinečnatý komplex, který nese kvartérní aminoskupinu byl připraven Leznoffem a kol. v roce 1989³³. Později byl připraven derivát s centrálním atomem kobaltu a mědi (Obr. 15)³⁴.



Obr. 15 První kationický ftalocyanin

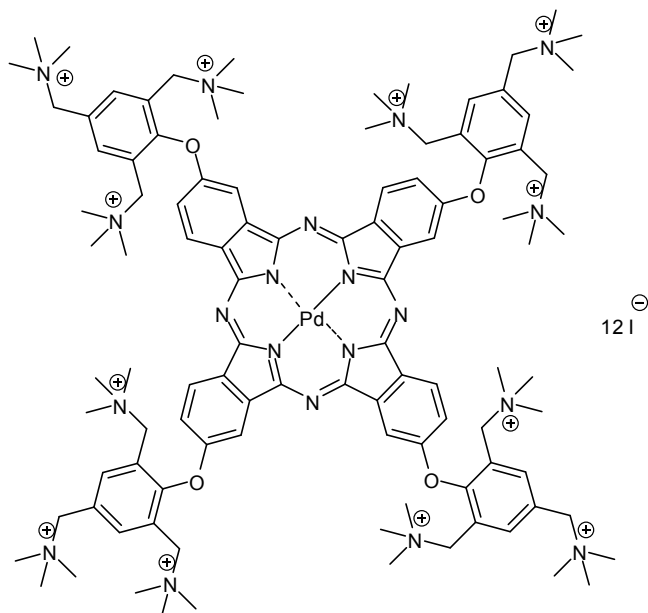
Aminoskupina lokalizovaná na periferním řetězci je již součástí derivátu prekurzoru ftalocyaninu nebo může být zavedena až na připravený ftalocyanin.

Alkylalkohol či alkylthiol, který obsahuje terciární aminoskupinu či její hydrochlorid např. 2-(dimethylamino) ethanthiol³⁵, 2-(diethylamino)ethanthiol³⁶, 1,3-bis(dimethylamino)-2-propanol³⁷, 2-(dimethylamino)ethanol³⁴, 3-(diethylamino)fenol, 3-(dimethylamino)fenol nebo 3-aminothiofenol³⁸ reaguje s prekurzory ftalocyaninů. Těmi mohou být deriváty ftalonitrilu jako je např. 3- nebo 4-nitroftalonitril^{35, 37}, 4,5-dichloroftalonitril³⁴ nebo 5,6-dichloropyrazin-2,3-dikarbonitril³⁹. Ty poskytují po tetramerizaci tetrasubstituované nebo oktasubstituované ftalocyaniny (Obr. 16).



Obr. 16 Příprava oktakationického ftalocyaninu z prekurzoru vzniklého reakcí 1,3-bis(dimethylamino)-2-propanolu a 4-nitroftalonitrilu.

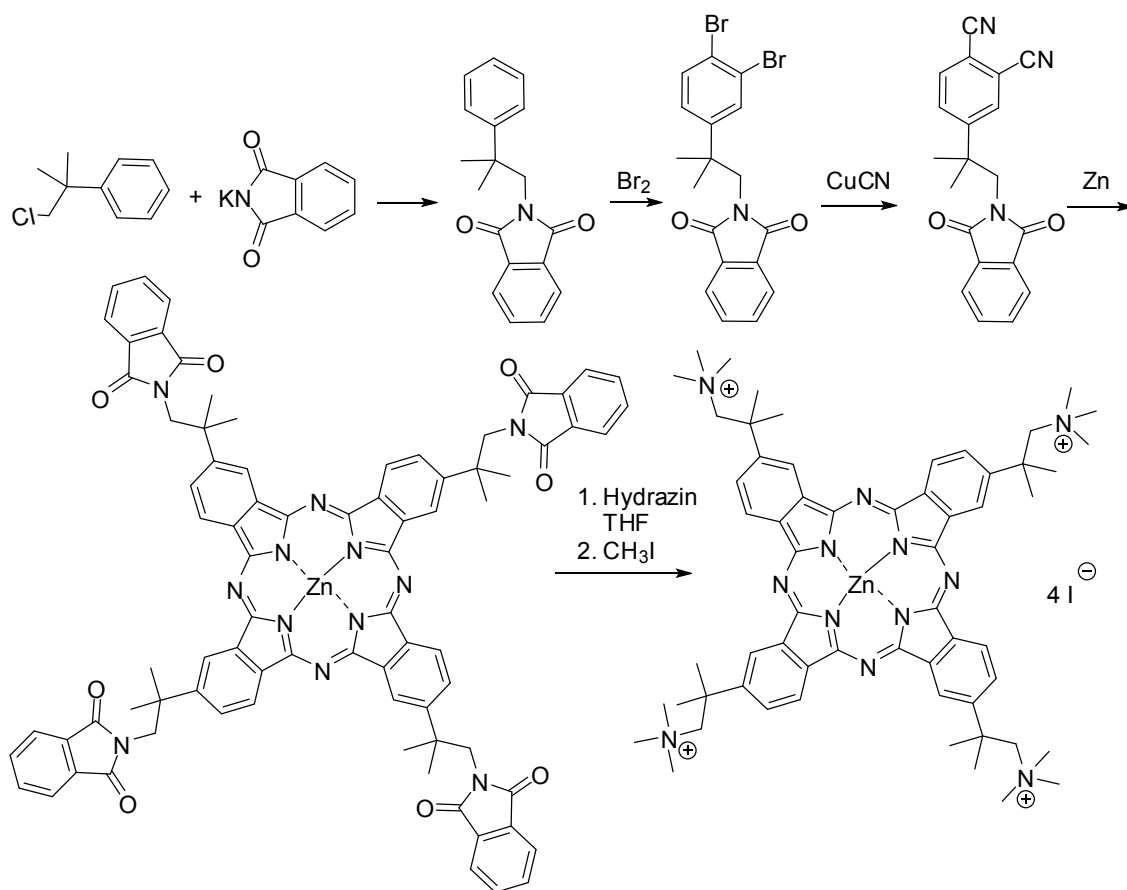
Je znám i dodekasubstituovaný ftalocyanin, který vzniká cyklotetramerizací 4-(2,4,6-tris[(dimethylamino)methyl]fenoxy)ftalonitrilu. Ten lze připravit reakcí 4-nitroftalonitrilu a 2,4,6-tris[(dimethylamino)methyl]fenolu. Takto připravený ftalocyanin nepodléhá agregaci (Obr. 17)⁴⁰.



Obr. 17 Dodekasubstituovaný derivát ftalocyaninu

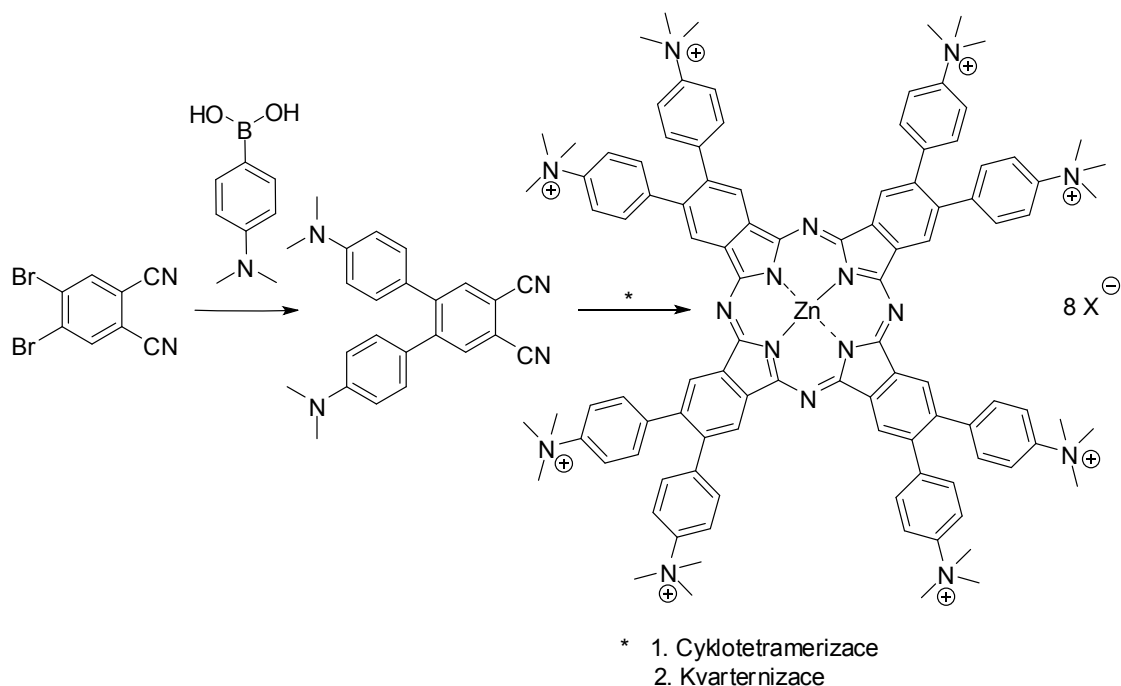
Byly vypracovány také složitější postupy syntézy, které poskytují vyšší rozmanitost derivátů:

Jednou z těchto metod je bromace a následná Rosemund-von Braunova dinitrilace aromatického cyklu nesoucí chráněné aminy. 1-Chlor-2-methyl-2-fenylpropan reaguje nukleofilní substitucí s ftalimidem draselným. Výsledkem je 2-(2-methyl-2-fenylpropyl)isoindolin-1,3-dion, který podléhá bromaci za přítomnosti bromu v dichlormethanu nebo octové kyselině a Lewisovy kyseliny FeCl_3 na 2-[2-(3,4-dibromfenyl)-2-methylpropyl]isoindolin-1,3-dion. Poté následuje dinitrilace a cyklotetramerizace prekurzoru. Posledním krokem je odstranění chránících skupin a kvarternizace methyljodidem (Obr. 18)⁴¹.



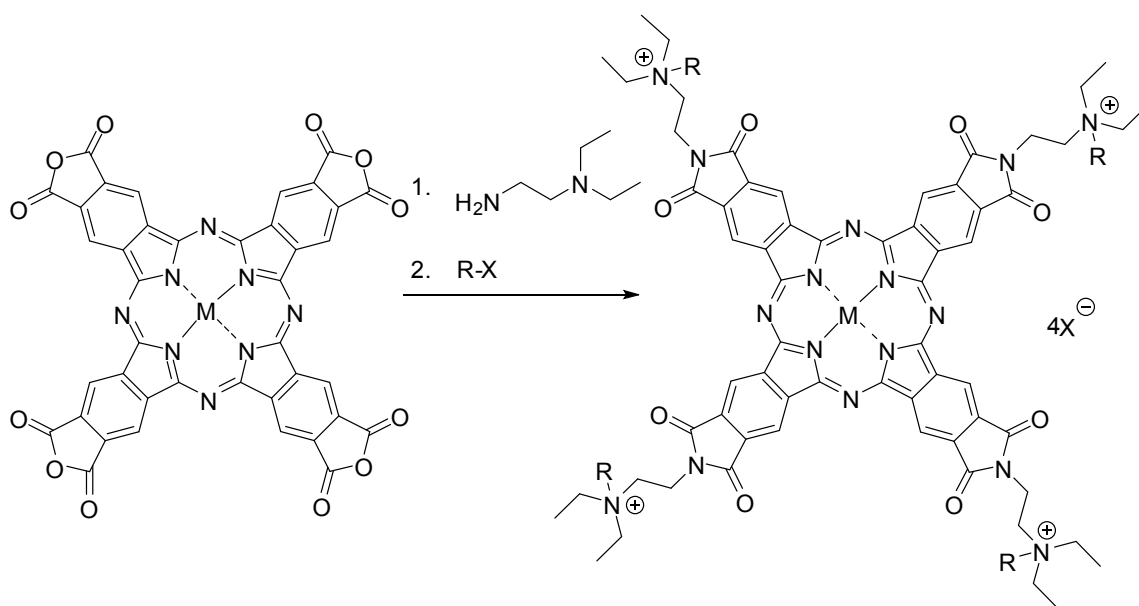
Obr. 18 Syntéza ftalocyaninu s využitím chránících skupin

Další strategií pro zavedení aminové funkce do molekuly ftalonitrilu je Suzukiho coupling substituovaných boronových kyselin s 4-iodoftalonitrilem nebo 4,5-dibromftalonitrilem. Takto připravené substituované ftalonitrily dále poskytly po cyklotetramerizaci a následné kvarternizaci kationické Pc (Obr. 19)⁴².



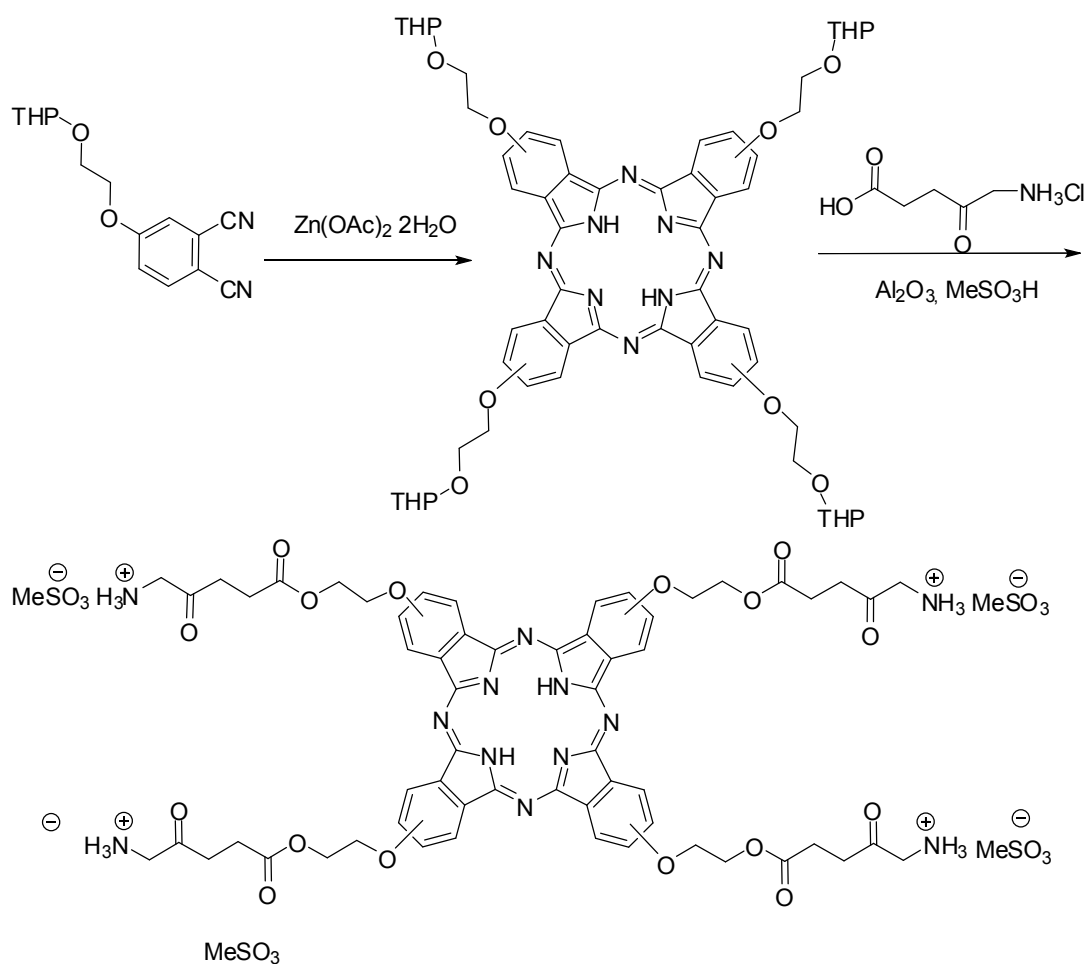
Obr. 19 Suzukiho coupling a následná syntéza kationického ftalocyaninu

Případ, kdy je terciární aminoskupina zavedena až na finální ftalocyanin, lze demonstrovat na reakci anhydridu 1,2,4,5-benzentetrakarboxylové kyseliny s *N,N*-diethylethan-1,2-diaminem za vzniku ftalocyaninu substituovaného *N*-substituovaným imidem. Terciární aminoskupina je následně kvarternizována příslušným alkylhalogenidem za vzniku ve vodě vysoce rozpustného ftalocyaninu. Rozpustnost je závislá na použití centrálního atomu (Obr. 20)⁴³.



Obr. 20 Příklad, kdy je terciární aminoskupina zavedena na finální ftalocyanin

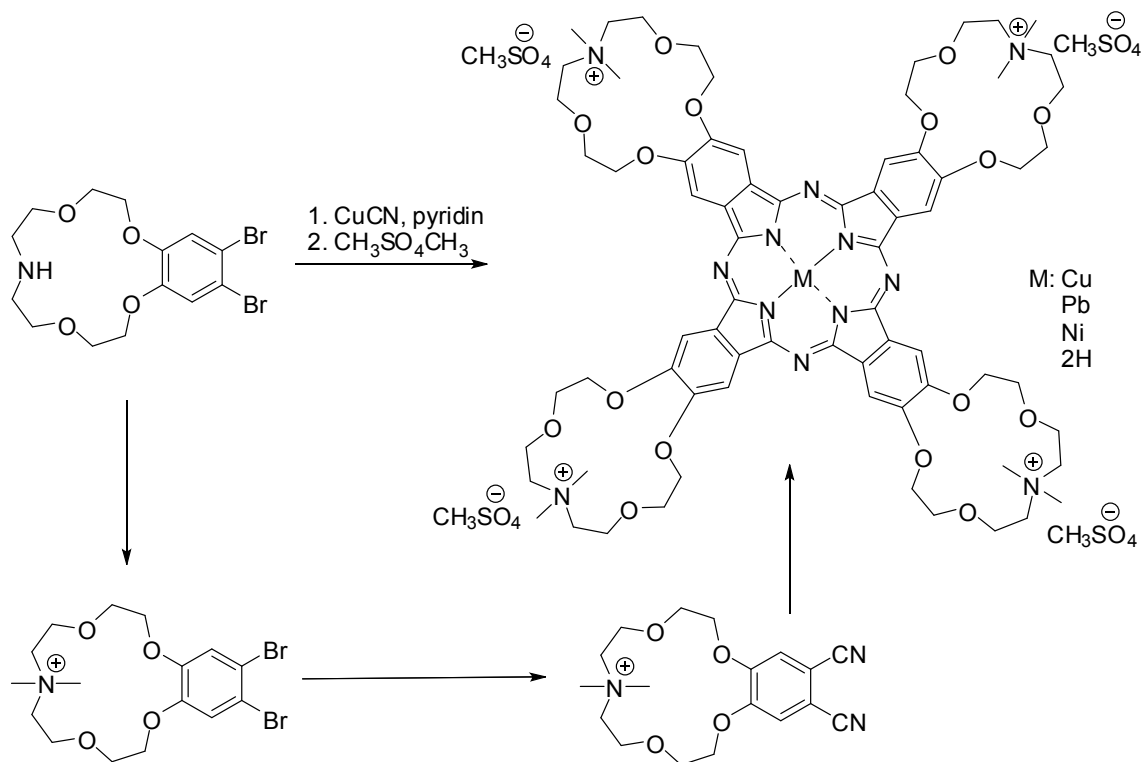
Kvarterní aminoskupina může být do struktury ftalocyaninu zavedena prostřednictvím biomolekuly. Kleber a kol. připravili symetrický derivát ftalocyaninu nesoucí čtyři jednotky 5-aminolevulové kyseliny a nesymetrický Pc, který nese tři jednotky mentholu a jednu jednotku ALA. Objemné substituenty brání agregaci⁴⁴. Menthol byl zvolen z důvodu zvýšení kumulace v nádorových buňkách a zvýšení penetrace buněčnou membránou⁴⁵. Prekurzor ftalonitrilu nese chráněný hydroxyl. Po cyklotetramerizaci vzniká symetrický nebo nesymetrický derivát ftalocyaninu, který je po odstranění chránících skupin tetrahydropyranu (THP) esterifikován hydrochloridem ALA a následně podroben reakci s methansulfonovou kyselinou za vzniku methansulfonátu (Obr. 21).



Obr. 21 Kationický ftalocyanin se čtyřmi jednotkami ALA

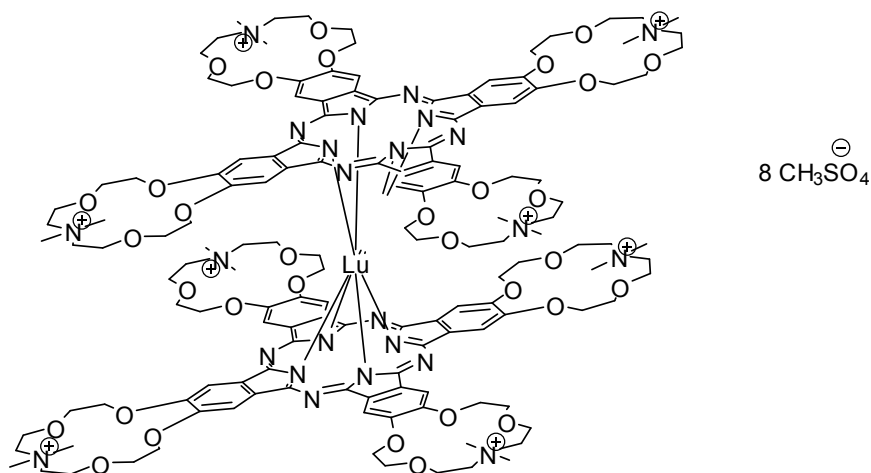
Kvarternizaci podléhá azacrown ether derivát ftalocyaninu. První ftalocyanin substituovaný monoazacrown etherem připravil Musluoglu a kol. z dibromovaného derivátu (Obr. 22). Ten byl pomocí Rosemund von Braunovou dinitrilací za vysoké teploty v pyridinu za přítomnosti kyanidu měďného převeden na derivát

ftalonitrilu, který následně cyklotetramerizací poskytuje ftalocyanin s měďnatým centrálním atomem. Následně byl kvarternizován dimethylsulfátem. Příprava ftalocyaninů s jiným centrálním atomem (Pb, Ni, 2H) vyžaduje vícekrokovou syntézu. Dibromovaný derivát je nejprve převeden na kvarternizovaný ftalonitril, který podléhá cyklotetramerizaci za přítomnosti adekvátní soli kovu. Tyto ftalocyaniny jsou mimořádně rozpustné ve vodě a v jiných polárních rozpouštědlech⁴⁶.



Obr. 22 Syntéza azacrown derivátu ftalocyaninu

Musluoglu a kol. připravili i kvarterní homoleptický dimer s centrálním atomem lutecia (Obr. 23)⁴⁷.



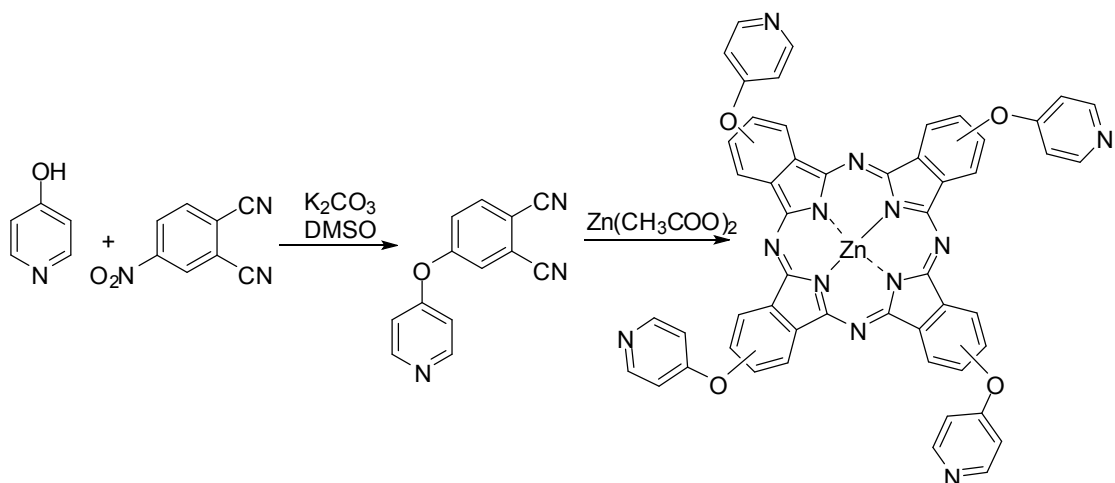
Obr. 23 Kvarterní homoleptický dimer ftalocyaninu s centrálním atomem Lu

4.1.3.2 Kvarternizace aromatického dusíkového atomu

Tyto ve vodě rozpustné deriváty ftalocyaninů jsou ve srovnání s aminoderiváty ftalocyaninů při stejném počtu kvartérních skupin v rozpouštědle více agregované. To je zapříčiněno vazbou méně objemných planárních útvarů na makrocyclu²⁴.

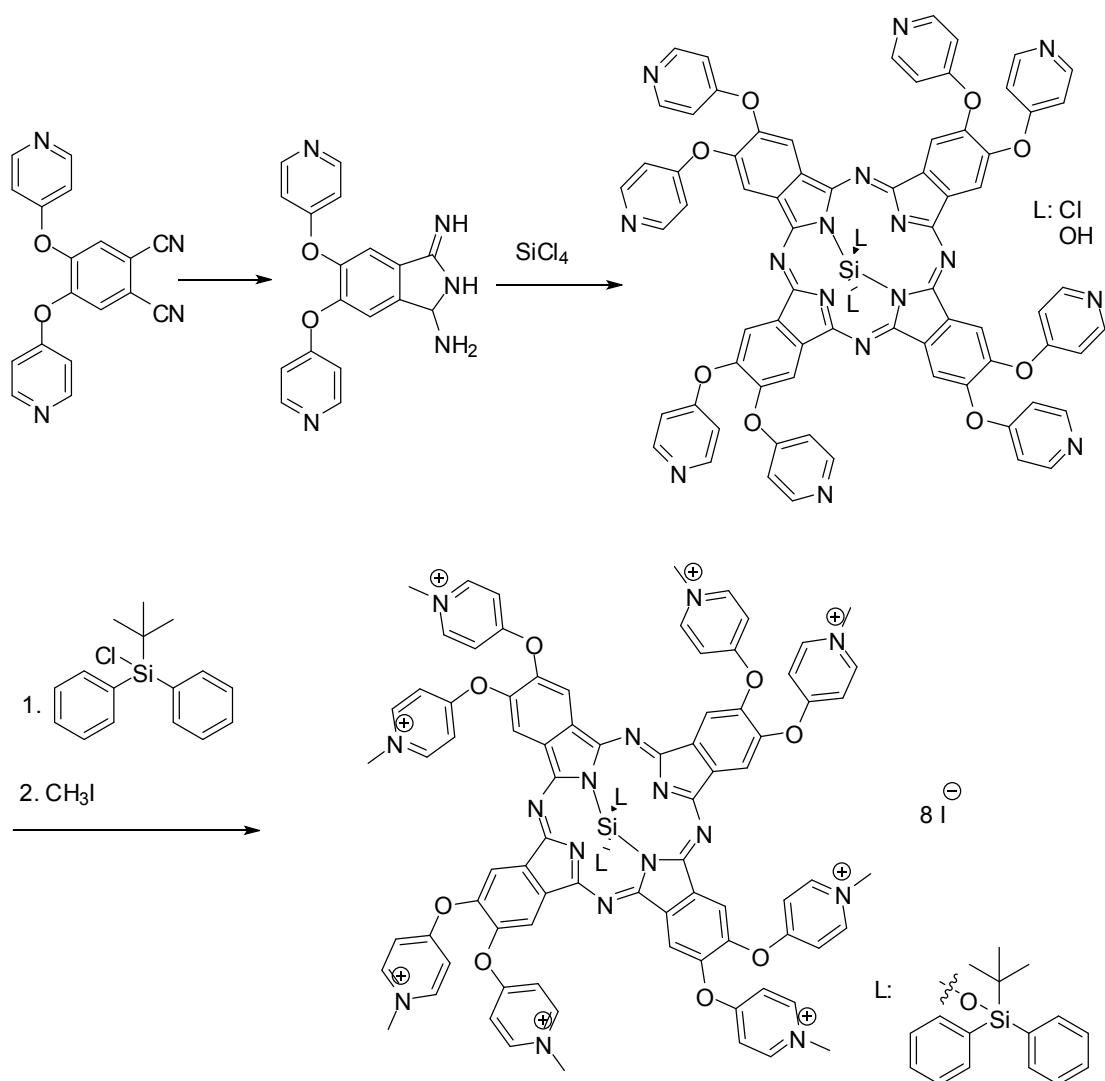
Syntéza z prekursoru substituovaným pyridinem

Tetrapyridinium derivát ftalocyaninu je obvykle připravován tříkrokovou syntézou. Nejčastěji používaný 4-hydroxypyridin⁴⁸, 3-hydroxypyridin⁴⁹, 2-hydroxypyridin⁵⁰, 2-merkaptopyridin⁵¹ a 4-hydroxymethylpyridin⁵² reaguje nukleofilní substitucí s 3- nebo 4-nitroftalonitrilem za přítomnosti uhličitanu draselného. Cyklotetramerizací získaného derivátu ftalonitrilu s octanem zinečnatým vzniká tetrasubstituovaný derivát ftalocyaninu (Obr. 24). Ten v reakci alkylačním činidlem poskytuje příslušný kvartérní derivát ftalocyaninu. Reakcí s alkyljodidem vznikají deriváty s odlišně dlouhým alkylovým řetězcem, které slouží k dalším studiím efektu délky řetězce na ovlivnění amfifilních vlastností molekuly.



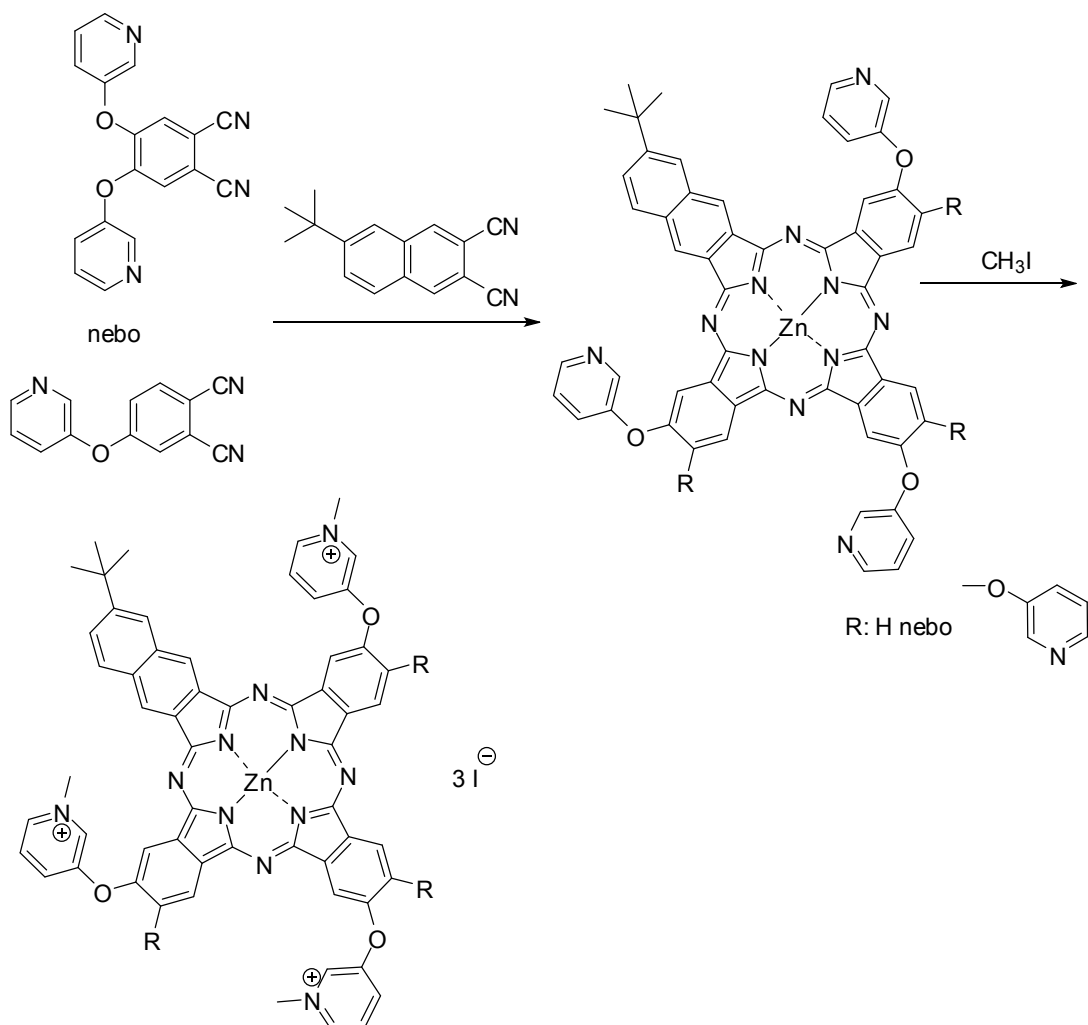
Obr. 24 Příprava zinečnatého komplexu ftalocyaninu z 4-hydroxypyridinu a 4-nitroftalonitrilu

Oktasubstituovaný Pc je obvykle připravován Wöhrleho metodou. 3-hydroxypyridin reaguje za přítomnosti uhličitanu draselného s 4,5-dichlorftalonitrilem za vzniku 4,5-bis(pyridin-4-yloxy)ftalonitrilu. Ten konvertuje na 3-imino-5,6-bis(pyridin-4-yloxy)isoindolin-1-amin a následná reakce se chloridem křemičitým nebo se solemi india nebo zinku vede ke vzniku oktasubstituovaného ftalocyaninu. Takto připravené ftalocyaniny jsou rozpustné ve vodě, avšak podléhají silné agregaci. V případě křemičitého komplexu je provedena substituce objemného substituentu např. chlor-(1,1-dimethylethyl)difenylsilanu do axiální polohy centrálního atomu, čímž je molekula před agregací chráněná (Obr. 25). Kvarternizace se provádí alkylijodidy a je obvykle posledním krokem syntézy⁵³.



Obr. 25 Syntéza oktasubstituovaného ftalocyninu Wöhrlého metodou

Modulace amfifility ftalocyaninu je dosaženo přípravou asymetrických derivátů statistickou kondenzací mono- nebo di-2-pyridyloxyftalonitrilu s hydrofóbním derivátem ftalonitrilu. Tím může být např. 6-(*terc*-butyl)naftalen-2,3-dikarbonitril. Jeho kvarternizace vede k přípravě amfifilní ve vodě rozpustné molekuly (Obr. 26). Rozpustnost ve vodě roste se zvyšujícím se počtem kvarterních skupin⁵⁴.

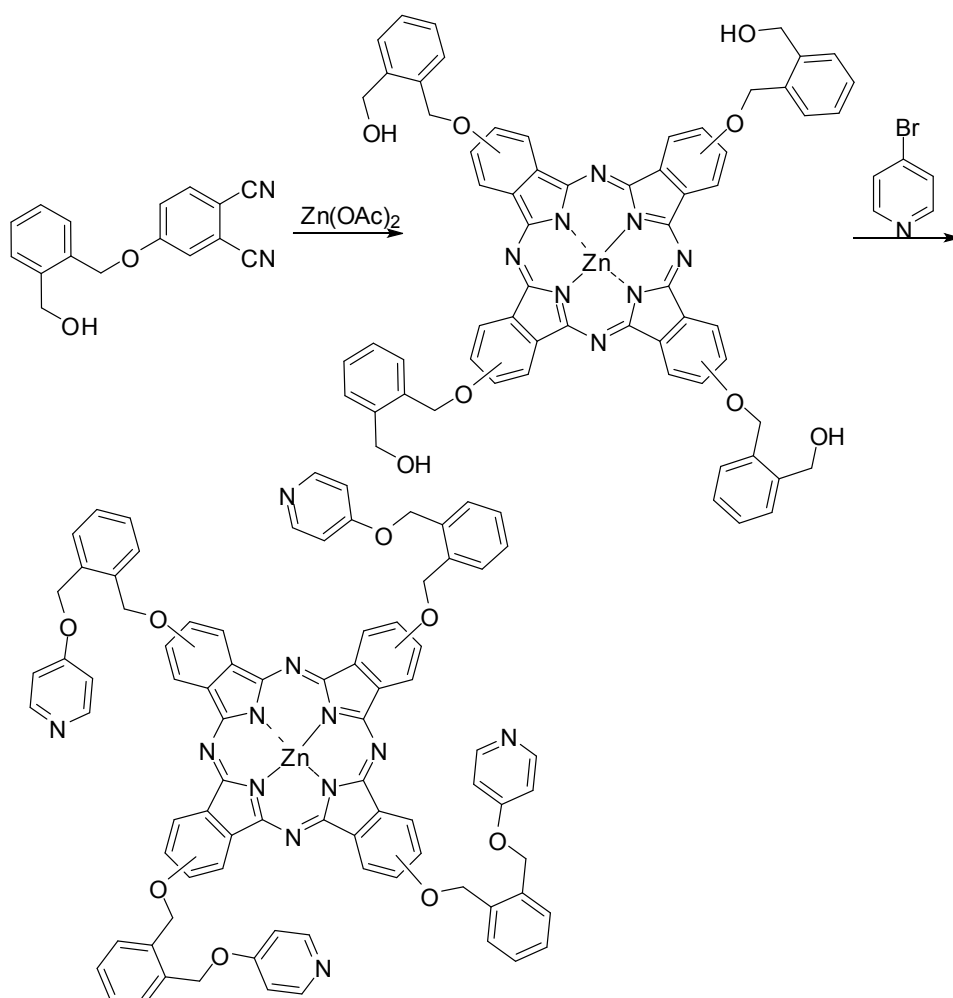


Obr. 26 Syntéza nesymetrických ftalocyaninů ze směsi různě substituovaných aromatických dikarbonitrilů

Vazba pyridinu s funkční skupinou na finální ftalocyanin

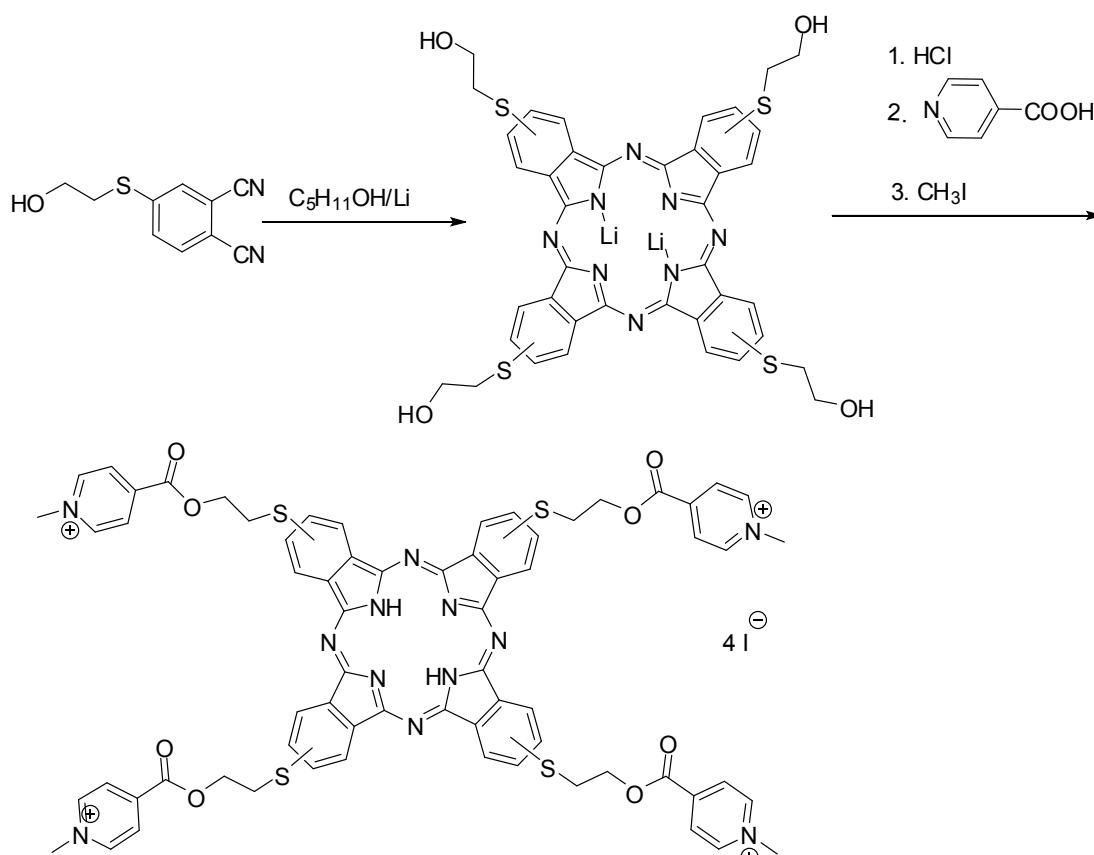
Pyridinová jednotka může být zavedena na již připravený ftalocyanin s vhodnou funkční skupinou. Tou je zejména hydroxyl, karboxyl a jodid.

Tolbin a Tomilová popsali přípravu 2,9,16,23-tetra[*o*-(4-pyridyloxymethyl)benzyloxy]ftalocyaninato zinečnatého komplexu. Tetramerizací 4-{2-(hydroxymethyl)benzyl}oxy}ftalonitrilu za přítomnosti dihydrátu octanu zinečnatého vzniká zinečnatý komplex derivátu ftalocyaninu nesoucí čtyři volné hydroxylové skupiny. Přítomnost těchto skupin dovolu je modifikovat jeho strukturu nukleofilní substitucí 4-brompyridinem (Obr. 27) ve vysokých výtěžcích (79 %) ⁵⁵.



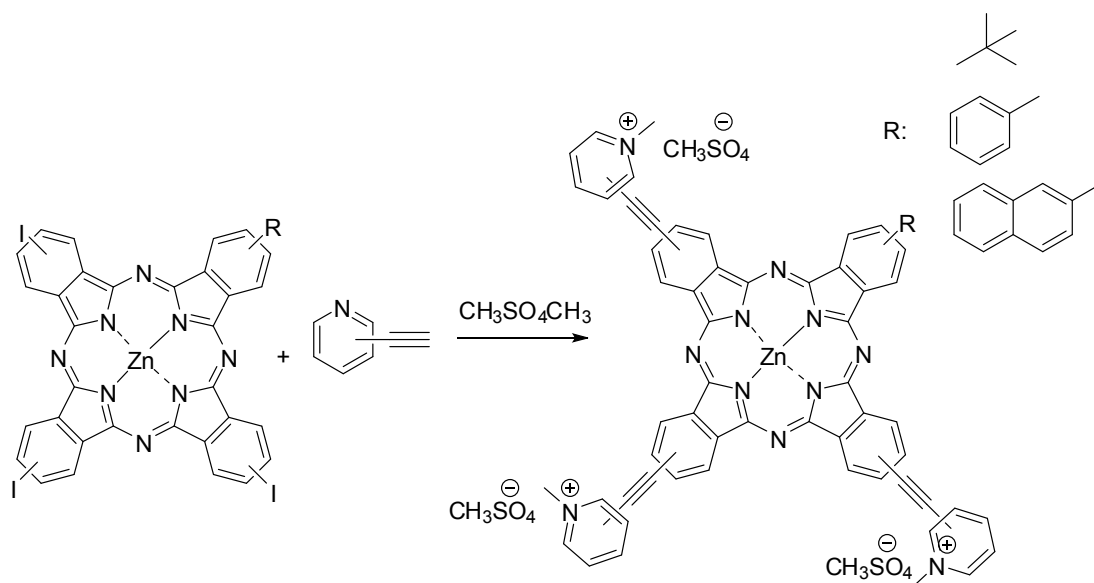
Obr. 27 Příprava 2,9,16,23_tetra[*o*-(4-pyridyloxymethyl)benzyloxy]ftalocyaninato zinečnatého komplexu

Gül a kol. připravili tetra(hydroxyethylthio)ftalocyanin, který byl následně esterifikován isonikotinovou kyselinou. Reakcí 4-nitroftalonitrilu a 2-sulfanylethanolu v přítomnosti Na₂CO₃, vzniká 4-(2-hydroxyethylthio)ftalonitril. Jeho cyklotetramerizací v roztoku penthanolu s lithiem vzniká tetra(2-hydroxyethylthio)ftalocyaninato dilithný komplex. Ten následně ve vodném roztoku HCl přechází na tetra(2-hydroxyethylthio)ftalocyanin⁵⁶. Takto připravený derivát je esterifikován vysokým přebytkem 4-pyridinkarboxylové kyseliny (kyseliny nikotinové). Aromatické atomy dusíku jsou kvarterternizovány methyljodidem (Obr. 28)⁵⁷.



Obr. 28 Příprava tetra(hydroxyethylthio)ftalocyaninu a jeho následná esterifikace kyselinou nikotinovou

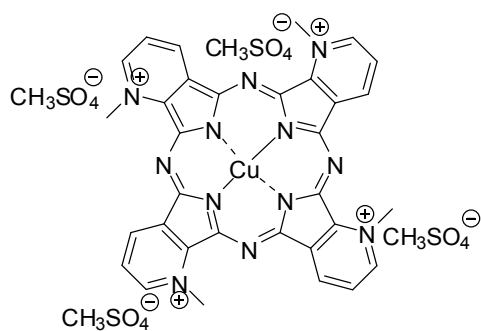
Metoda syntézy asymetrických derivátů ftalocyaninů nesoucí tři pyridinové jednotky a jednu hydrofóbní jednotku je popsána Sharmanem. Trikationický ftalocyanin je připraven z jodovaného subftalocyaninato boritého komplexu. Kobayashiho reakcí je makrocyclus otevřen a různě substituovaný diiminoisindolin je do něj inkorporován. Poté následuje inserce centrálního zinečnatého iontu. Získaný jodovaný asymetrický ftalocyaninato zinečnatý komplex snadno reaguje s 2-ethynylpyridinem nebo 3-ethynylpyridinem a následnou *N*-methylací vzniká ve vodě rozpustný derivát ftalocyaninu (Obr. 29)⁵⁸.



Obr. 29 Syntéza asymetrického ftalocyaninu nesoucího tři kvarterní jednotky pyridinu popsána Sharmanem

Kvarternizace tetrapyridinoporfyrazinů

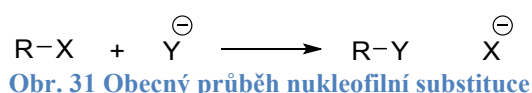
V případě tetrapyridinoporfyrazinů je atom dusíku součástí makrocyklu. Volný elektronový pár dusíkového atomu není začleněn do konjugovaného systému vazeb aromatického cyklu, proto je kvarternizace poměrně jednoduchým krokem. Toho se využívá právě k přípravě ve vodě rozpustných tetrapyridinoporfyrazinů. Kvarternizace může být dosaženo methylací použitím methylbromidu či methyljodidu nebo dimethylsulfátem (Obr. 30). Tyto deriváty nemají v rozpouštědle tendenci k agregaci⁵⁹. Dále může být ke kvarternizaci využito různých halogenderivátů nesoucích funkční skupinu např. ethylester kyseliny 5-bromvalerové nebo chloroctová kyselina⁶⁰. Rozpustnost těchto derivátů je závislá na povaze alkylujícího činidla. V případě tetradecyltetrapyridinoporfyraziniových derivátů je pozorována kumulace na mezifázi vzduch/voda a jejich rozpustnost ve vodě je tudíž nepatrná. V tomto případě je ke zvýšení rozpustnosti využito reverzních micel⁶¹.



Obr. 30 Kvarterní derivát tetrapyridinoporfyrazinu

4.2 Alkylace

Alkylace jsou reakce, kdy dochází k připojení alkylového řetězce na stávající atom uhlíku nebo jeho heteroatom, čímž je např. atom dusíku, síry, fosforu nebo kyslíku. Alkylace alifatických molekul probíhá mechanismem nukleofilní substituce. Obecně lze průběh reakce znázornit (Obr. 31)⁶²:



Obr. 31 Obecný průběh nukleofilní substituce

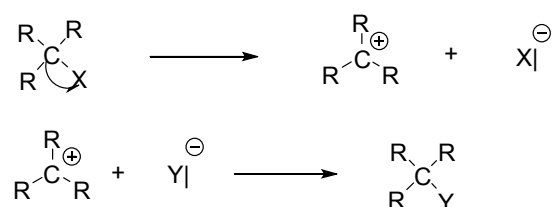
Kde nukleofilní činidlo Y, látka s volným elektronovým párem či aniont, vytěsňuje z atomu uhlíku vázaný atom či funkční skupinu. Atom nebo skupina X představuje málo bazický iont nebo málo bazickou molekulu a svým indukčním efektem polarizuje vazbu C – X.

Průběh substituční reakce je ovlivněn strukturou alkylačního činidla, nukleofilu, podmínkami reakce a charakterem odstupující skupiny. Tyto aspekty předurčují mechanismus reakce, která bude probíhat nukleofilní substitucí monomolekulární (S_N1) či bimolekulární (S_N2)^{62, 63}.

4.2.1 Typy reakcí

4.2.1.1 Monomolekulární (S_N1) reakce

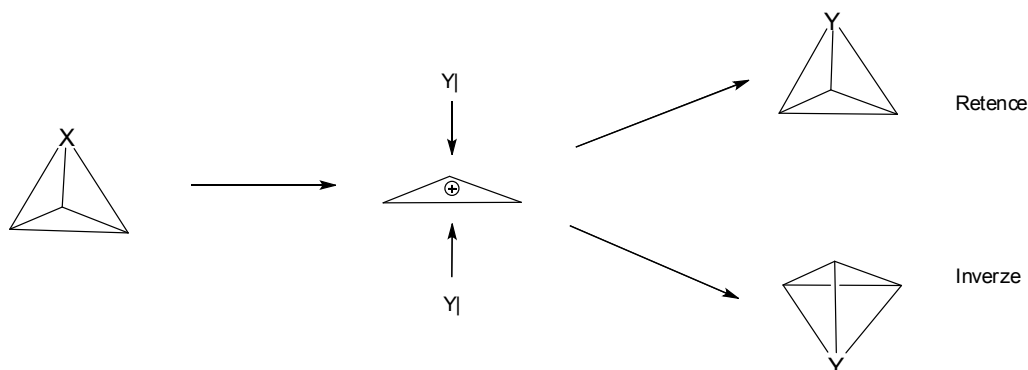
Rychlost reakce je ovlivněna pouze rychlostí vzniku karbokationtu. Protože se reagent Y nezúčastňuje kroku, který určuje rychlost reakce, je jeho zvýšení koncentrace neúčelné a rychlost reakce se nezvýší. Druhá reakce je iontového charakteru a probíhá oproti reakci první velmi rychle. Reakce se za ideálních podmínek řídí reakcí prvního řádu (Obr. 32)⁶².



Obr. 32 Průběh monomolekulární (S_N1) reakce

Po odstoupení atomu nebo skupiny X se mění prostorové uspořádání molekuly z tetraedrického na trigonálně planární. K tomuto přechodovému stavu molekuly může

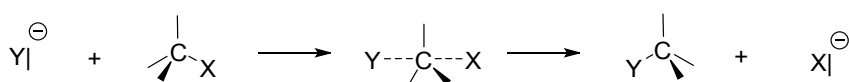
za ideálních podmínek přistupovat reagent Y s volným elektronovým párem z obou stran. Tento krok je rychlý a vede ke vzniku směsi dvou zrcadlových tetraedrických struktur (Obr. 33)⁶².



Obr. 33 Grafické znázornění monomolekulární (S_N1) reakce

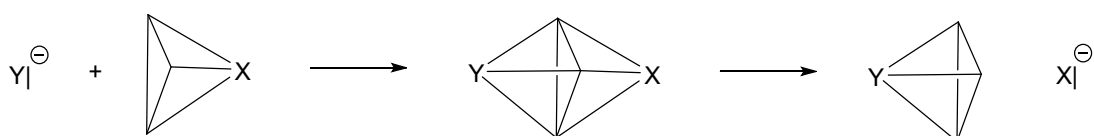
4.2.1.2 Bimolekulární (S_N2) reakce

Pro reakce typu S_N2 je charakteristický plynulý vznik vazby k přistupujícímu činidlu a současný zánik vazby odsupující skupiny. Nukleofilní činidlo přistupuje k polarizovanému uhlíku na vazbě R – X vždy ze strany opačné k odstupující skupině. Při dosažení určité vzdálenosti dochází mezi ním a vazbou R – X k interakci. Dochází ke vzniku krátce trvajícího tranzitního stavu, který je charakteristický vysokým obsahem energie (Obr. 34)^{62, 63}.



Obr. 34 Průběh bimolekulární (S_N2) reakce

Při dodržení ideálních podmínek má tento tranzitní stav tvar trigonální bipyramidy. Stabilizace tohoto stavu probíhá za uvolnění aniontu X. V průběhu reakce si asymetický atom uhlíku zachovává svoji optickou aktivitu a dochází tedy ke vzniku molekuly, která je zrcadlovým obrazem původní struktury. Tento jev se nazývá Waldenův zvrát (Obr. 35)⁶².



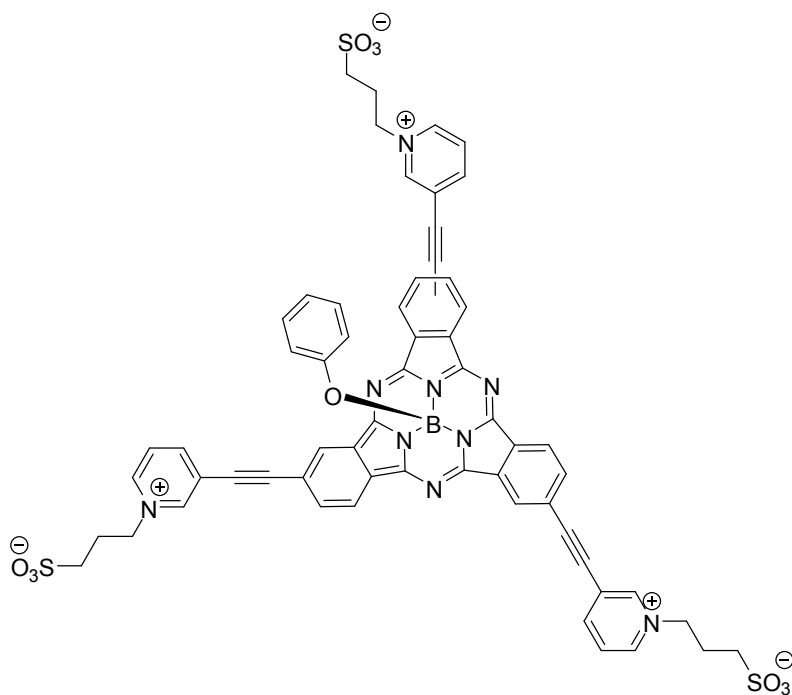
Obr. 35 Grafické znázornění bimolekulární (S_N2) reakce

Tvorba tranzitního stavu je krokem určujícím rychlost reakce. Protože se při jeho tvorbě zúčastňují obě složky reakce, S_N2 se řídí reakcí druhého řádu.

4.2.2 Alkylační činidla

Míra alkylačních vlastností alkylačních činidel je závislá na polaritě vazby R-X a její síle a na schopnosti odstupujícího atomu či skupiny stabilizovat právě vznikající elektronový pár⁶². Obecně lze tvrdit, že alkylační činidla jsou odvozené od silných kyselin, kde je jejich vodíkový atom nahrazen alkylem o různém počtu uhlíkových atomů. Alkylační schopnost alkylačního činidla lze porovnat se silou dané kyseliny. V souladu s tímto tvrzením lze soudit, že velmi silná alkylační činidla jsou dialkylsulfáty (dimethylsulfát a diethylsulfát), slabšími pak halogenderiváty, estery aromatických sulfonových kyselin a alkylhydrogensulfáty. Alkylační schopnosti halogenderivátů stoupají s jejich rostoucím protonovým číslem. Jejich sílu lze zvýšit stříbrnými či rtuťnatými ionty, které s ionty halogenů tvoří příslušné ve vodě nerozpustné soli. Za velmi silná alkylační činidla lze považovat i fluoralkylderiváty sulfonových kyselin např. kyselina trifluormethansulfonová. Všechny alkylační činidla lze posuzovat jako potenciální kancerogeny^{24, 62}.

Ze speciálních alkylačních činidel lze uvést 1,2-oxathiolan-2,2-dioxid (propan-1,3-sulton), jenž se používá pro syntézu zwitterionických solí, které nesou ve své molekule zároveň negativní a pozitivní náboj (Obr. 36)⁶⁴.



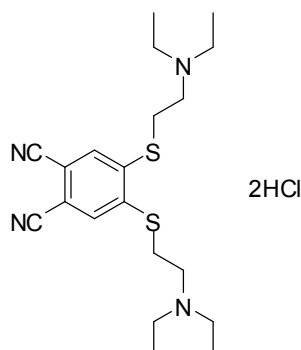
Obr. 36 Zwitterionický subftalocyanin

5 Experimentální část

Prekurzory 4,5-dichlorftalonitril a 3,6-dihydroxyftalonitril byly zakoupeny u firmy TCI Europe, hydrochlorid 2-(diethylamino)ethanthiolu a *p*-toluensulfonylchlorid od firmy Sigma-Aldrich. Použitá rozpouštědla byla zakoupena u firem Penta a Lach-Ner. Tetrahydrofuran pro sloupcovou chromatografii byl předestilován ze sodíku, aby se odstranil stabilizátor BHT.

Průběh reakcí a čistota produktů byly průběžně kontrolovány pomocí tenkovrstvé chromatografie na deskách Merck Silikagel 60 F254. Detekce byla prováděna UV lampou při vlnové délce 254 nm a 366 nm. Čištění produktů bylo prováděno sloupcovou chromatografií na stacionární fázi Merck Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) a neutrálním oxidu hlinitém 5/40. Mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých postupů příprav. Teploty tání byly stanovovány na digitálním přístroji ELECTROTHERMAL IA9200. Infračervená spektra byla měřena na přístroji Nicolet 6700 v ATR módu. Analýza ^{13}C a ^1H NMR byla provedena na přístroji Varian Mercury Vx BB 300 nebo VNMR S500. Data elementární analýzy byla získána pomocí přístroje Automatic Microanalyser EA1110CE. UV/Vis spektra byla naměřena na Shimadzu UV-2401PC spectrophotometer a fluorescenční spektra na AMINCO-Bowman Series 2 luminescence spectrometer. MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie byla provedena na přístroji Voyager-DE STR mass spectrometer.

5.1 Příprava hydrochloridu 4,5-bis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalonitrilu (1 HCl)

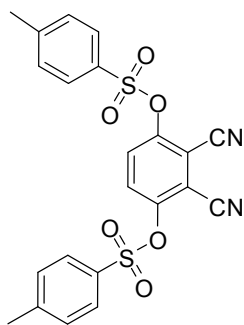


K bezvodému uhličitanu draselnému (7,7 g, 56 mmol) byl přidán dimethylsulfoxid (100 ml) a směs byla ponořena do ultrazvukové lázně na 30 minut. Poté byl do směsi přidán hydrochlorid 2-(diethylamino)ethanthiolu (3,39 g, 20 mmol).

Po úplném rozpuštění hydrochloridu 2-(diethylamino)ethanthiolu byl do směsi přidáván po částech 4,5-dichlorftalonitril (1,576 g, 8 mmol) po dobu 2 hodin. Reakce se zřetelně zabarvovala do žluté barvy. Poté byla reakční směs míchána 24 hodin za pokojové teploty. Po ukončení reakce byla suspenze převedena do kádinky s ledem a vodou. Produkt se vysrážel a byl a následně odfiltrován. Kvůli potenciálně špatné stabilitě byl produkt převeden na stabilnější hydrochlorid a dále čištěn v této formě. Vysušený produkt byl rozpuštěn v diethyletheru (100 ml) a za stálého míchání byl roztok sycen plynným HCl (vyvíjen pomocí NaCl + H₂SO₄). Vysrážený hydrochlorid byl odfiltrován a získaný produkt následně překrytalizován ze směsi isopropanol (70 ml) : ethanol (200 ml). Bylo připraveno 2,46 g bílé, pevné krystalické látky, což odpovídá výtěžku 66 %. Látka ve formě volné báze byla již dříve připravena a publikována⁶⁵.

T. t. 239 - 244 °C za rozkladu, elementární analýza (%) pro C₂₀H₃₂Cl₂N₄S₂: C 51,82; H 6,96; N 12,09; S 13,84; nalezeno: C 51,55; H 6,91; N 12,25; S 13,28. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm) 7,94 (s, 2H, ArH), 3,60-3,42 (m, 8H, CH₂), 3,31 (q, 8H, J = 7,3 Hz, CH₂), 1,31 (t, 12H, J = 7,3 Hz, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ (ppm) 142,9; 131,8; 116,3; 113,1; 50,4; 48,4; 27,1; 8,8.

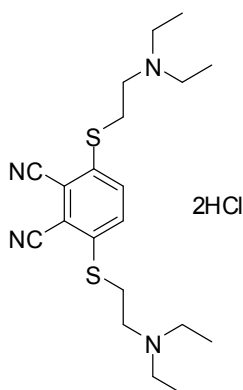
5.2 Příprava 2,3-dikyan-1,4-fenylen bis(4-methylbenzensulfonátu) (2)



K bezvodému uhličitanu draselnému (16,6 g, 12 mmol) byl přidán aceton (50 ml) a směs byla ponořena do ultrazvukové lázně na 15 minut. Poté byl přidán 3,6-dihydroxyftalonitril (4,98 g, 31 mmol) a *p*-toluensulfonyl chlorid (14,7 g, 78 mmol). Reakční směs byla zahřívána při teplotě varu po dobu 2,5 hodiny. Následně byla převedena do destilované vody a míchána 2 hodiny při pokojové teplotě. Poté byl produkt odfiltrován a promyt vodou a methanolem. Vysušený produkt byl rozpuštěn v acetonu a vysrážen methanolem. Bylo připraveno 12,2 g slabě žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 84 %. Látka byla již dříve připravena a publikována⁶⁶.

T. t. 179 - 180°C, IČ (ATR): $\nu_{\max} = 2240(\text{CN}), 1594, 1464, 1378, 1236, 1191, 1176, 1159, 1088, 1018, 937, 851\text{cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, 4 H, $J=8, 4$ Hz, TosH), 7,79 (s, 2 H, ArH), 7,41 (d, 4 H, $J=8,5$ Hz, TosH), 2,49 ppm (s, 6 H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148,9; 147,4; 130,6; 130,4; 129,4; 128,8; 112,0; 110,5; 21,9.

5.3 Příprava hydrochloridu 3,6-bis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalonitrilu (3 HCl)



K bezvodému uhličitanu draselnému (6,9 g, 50 mmol) byl přidán dimethylsulfoxid (80 ml). Směs byla ponořena do ultrazvukové lázně po dobu 30 minut. Poté byl do směsi převeden hydrochlorid 2-(diethylamino)ethanthiolu (4,24 g, 25 mmol). Po jeho úplném rozpuštění byla do směsi po částech přidávána látka **2** (4,68 g, 10 mmol) po dobu 2 hodin. Poté byla reakční směs míchána 24 hodin při pokojové teplotě. Posléze byla suspenze přelita do kádinky s vodou a ledem. Vysrážený produkt byl odfiltrován a vysušen a filtrát byl 2× vytřepán do ethyl-acetátu. Odfiltrovaný produkt byl rozpuštěn v malém množství ethyl-acetátu. Získané organické podíly byly spojeny a vytřepány do vody s přidavkem 1% kyseliny chlorovodíkové. Získaná vodná vrstva s rozpuštěným produktem byla zneutralizována 10% hydroxidem sodným a následně byl produkt vytřepán do ethyl-acetátu. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným. Poté byla směs odfiltrována a roztok produktu byl odpařen pomocí rotační vakuové odparky za sníženého tlaku. Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu v soustavě aceton/methanol/triethylamin 100:10:1. Bylo připraveno 0,89 g slabě žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 23 %. Produkt byl následně převeden na hydrochlorid postupem uvedeným již dříve u látky **1**. Bylo připraveno 1,05 g slabě žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 95 %.

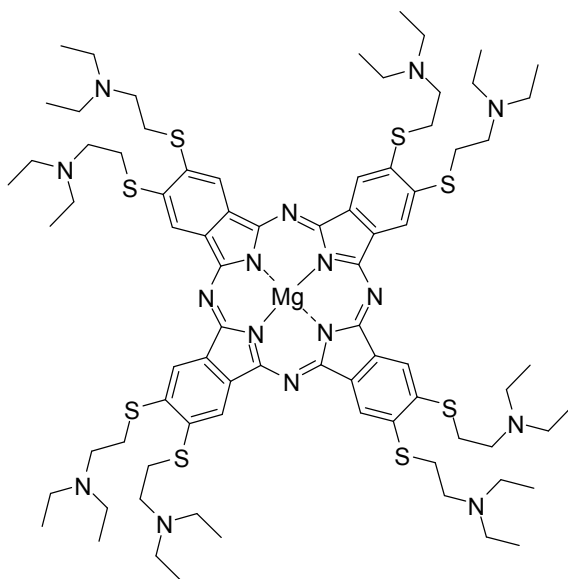
Data pro volnou bázi:

T. t. 62,7 – 63,7 °C. Elementární analýza. (%) pro C₂₀H₃₀N₄S₂: C 61,50; H 7,74; N 14,34; S 16,42; nalezeno: C 61,31; H 7,65; N 14,74; S 15,78. IČ (ATR): ν_{\max} = 2966, 2932, 2871, 2808, 2221 (CN), 1524, 1429, 1382, 1295, 1275, 1242, 1193, 1178, 1145, 1108, 1067, 992 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,53(s, 2 H, ArH), 3,09 (t, 4 H, J = 7,1 Hz, SCH₂), 2,70 (t, 4H, J = 7,1 Hz, NCH₂), 2,52 (q, 8 H, J = 7,1 Hz, NCH₂), 1,00 (t, 12 H, J = 7,1 Hz, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ (ppm) 141,4; 132,2; 117,0; 113,8; 51,7; 46,9; 32,2; 11,8.

Data pro hydrochlorid:

T. t. 114,5 – 120,5 °C. Elementární analýza. (%) pro C₂₀H₃₂Cl₂N₄S₂ + H₂O: C 49,88; H 7,18; N 11,63; S 13,32; nalezeno: C 50,22; H 7,46; N 11,94; S 13,27. IČ (ATR): ν_{\max} = 3455, 3022, 2948, 2219 (CN), 1626, 1462, 1442, 1389, 1361, 1280, 1210, 1173, 1145, 1105, 1047, 1020, 999, 967, 843 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm) 7,95 (s, 2 H, ArH), 3,60 – 3,39 (m, 8 H, CH₂), 3,29 (q, 8 H, J = 7,1 Hz, NCH₂), 1,29 (t, 12 H, J = 7,2 Hz, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ (ppm) 140,1; 135,0; 118, 0; 115, 0; 50,8; 48,4; 27,9; 8,8.

5.4 Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (4)

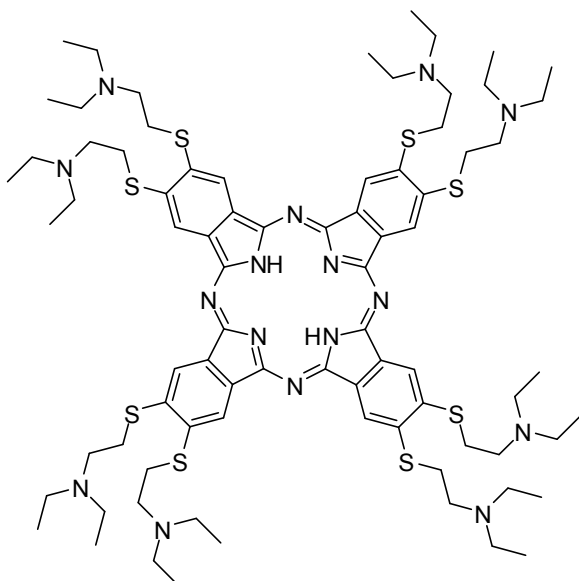


Do destilační baňky byl k bezvodému butanolu (100 ml) přidán hořčík (0,746 g, 33 mmol) a pár zrnek jódu. Směs byla pod zpětným chladičem zahřívána při teplotě 137 °C tak dlouho, dokud veškerý hořčík nezreagoval na butanolát hořečnatý (přibližně

3 hodiny). Mezitím byl hydrochlorid 4,5-bis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalonitrilu (**1 HCl**)(2 g, 4 mmol) převeden na volnou bázi. Hydrochlorid byl rozpuštěn ve 100 ml destilované vody a poté byl přidáván za stálého míchání 10% hydroxid sodný do bazické reakce. Poté byl zásaditý roztok v dělicí nálevce 3× vytřepán do ethyl-acetátu. Získaná organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a následně odpařena pomocí vakuové rotační odparky. 4,5-bis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalonitril (**1**) byl následně rozpuštěn v butanolu a kvantitativně převeden do destilační baňky s butanolátem hořečnatým. Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při teplotě 137 °C. Poté byla směs vyjmuta z lázně a po vychladnutí bylo rozpouštědlo odpařeno. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na oxidu hlinitém v soustavě chloroform/tetrahydrofuran 10:1. Získaný produkt byl promyt v benzínu lékařském R a odfiltrován. Vzniklý produkt byl následně rozpuštěn v minimálním množství chloroformu a nakapán do benzínu lékařského R a vložen do mrazničky. Druhý den byla vzniklá suspenze odfiltrována a hořečnatý komplex vysušen. Bylo připraveno 0,93 g zelené, pevné krystalické látky, což odpovídá výtěžku 55 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{80}H_{120}MgN_{16}S_8 + 3H_2O$: C 58,56; H 7,74; N 13,66; S 15,63; nalezeno: C 56,89; H 8; N 13,60; S 15,61. IČ (ATR): $\nu_{max} = 2966, 2930, 2799, 1592, 1453, 1403, 1367, 1288, 1198, 1062, 941, 871 \text{ cm}^{-1}$. MS (MALDI-TOF): m/z 1584,86 $[M]^+$, vypočítáno pro $C_{80}H_{120}MgN_{16}S_8$: 1584,75. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3/C_5D_5N$) δ (ppm) 8,46 (s, 8 H, ArCH₂), 2,95 (broad, 16 H, SCH₂), 2,73 – 2,52 (m, 16H, NCH₂), 2,44 – 2,18 (m, 32H, N CH₂), 0,78 (t, 48 H, $J = 7,0 \text{ Hz}$, CH₃). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3/C_5D_5N$) δ (ppm) 153,1; 138,0; 135,3; 120,7; 50,8; 46,3; 30,4; 11,0. UV/Vis (DMF): $\lambda_{max} (\epsilon) = 707 (278 600), 635 (48 100), 373 \text{ nm}(109 100 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$.

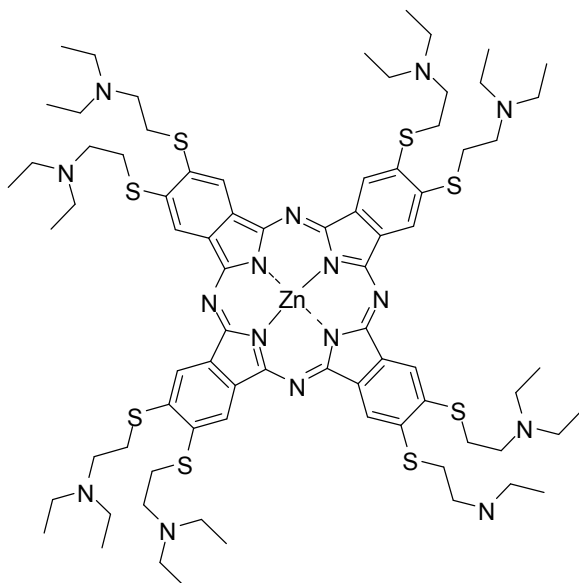
5.5 Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (5)



Hořečnatý komplex **4** (0,610 g, 0,38 mmol) byl rozpuštěn za stálého míchání v 1% kyselině chlorovodíkové (30 ml). Roztok byl míchán 1 hodinu a hodnota pH byla stále kontrolována lakmusovým pH papírkem, aby byla v kyselé oblasti. Poté byl do roztoku přidán 10% hydroxid sodný do bazické reakce. Vysrážený bezkovový komplex byl odfiltrován a vysušen. Vzniklý produkt byl následně rozpuštěn v minimálním množství chloroformu a nakapán do methanolu. Vysrážený produkt byl odfiltrován a přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na oxidu hlinitém v soustavě chloroform/methanol 20:1. Bylo připraveno 0,527 g zelené, pevné krystalické látky, což odpovídá výtěžku 88 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{80}H_{122}N_{16}S_8$: C 61,42; H 7,86; N 14,32; S 16,40; nalezeno: C 61,42; H 8,3; N 14,09; S 16,22. IČ (ATR): $\nu_{\max} = 3294, 2966, 2929, 2799, 1590, 1501, 1458, 1399, 1469, 1323, 1290, 1200, 1124, 1070, 1011, 932, 904, 869 \text{ cm}^{-1}$. MS (MALDI-TOF): m/z 1562,92 $[M]^+$, vypočítáno pro $C_{80}H_{122}N_{16}S_8$: 1562,78. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ (ppm) 11,82 (bs, 2 H, NH), 8,54 (s, 8 H, ArH), 3,21 (t, 16H, $J = 7,0 \text{ Hz}$, SCH_2), 2,84 (t, 16H, $J = 7,4 \text{ Hz}$, NCH_2), 2,50 (q, 32 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$; NCH_2), 0,91 (t, 48 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ (ppm) 139,5; 132,6; 120,7; 50,9; 46,4; 30,8; 11,4. Jeden aromatický signál nebyl detekován nebo byl překryt signálem rozpouštědla. UV/Vis (DMF): $\lambda_{\max} (\epsilon) = 729 (105\ 600), 705 (130\ 300), 666 (\text{sh}), 636 (\text{sh}), 360 (70\ 800), 331 \text{ nm} (75\ 200 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$.

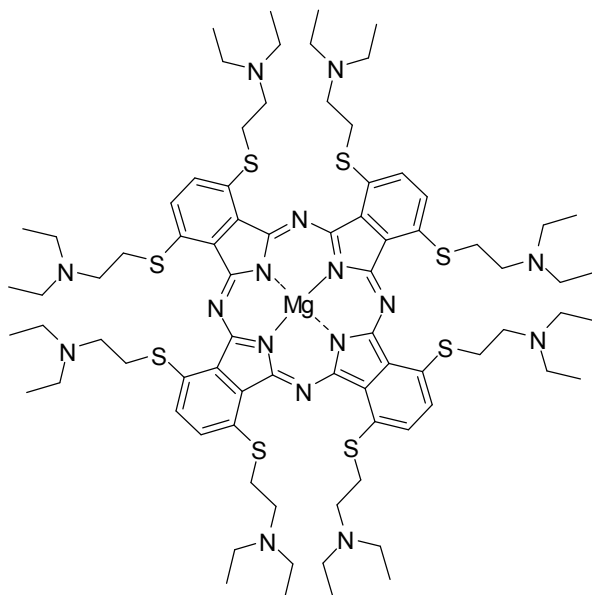
5.6 Příprava 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (6)



Ftalocyanin **5** (0,504 g, 0,31 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (20 ml). Poté byl do roztoku přidán octan zinečnatý (0,590 g, 3,2 mmol). Následně byla reakční směs zahřáta na 127 °C a byla míchána pod zpětným chladičem 1,5 hodiny. Po vychladnutí byl roztok odpařen a pevná látka 3× promyta destilovanou vodou. Vzniklý zinečnatý komplex byl rozpuštěn v 1% kyselině chlorovodíkové a následně vysrážen přidáním 10% hydroxidu sodného. Vysrážený produkt byl odfiltrován a následně vysušen. Bylo připraveno 0,53 g zelené, pevné krystalické látky, což odpovídá výtěžku 95 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{80}H_{120}N_{16}S_8Zn + H_2O$: C 57,75; H 7,54; N 13,47; S 15,42; nalezeno: C 57,94; H 7,49; N 13,48; S 15,49. IČ (ATR): $\nu_{max} = 2966, 2930, 2798, 1592, 1455, 1405, 1369, 1289, 1199, 1084, 1065, 992, 942, 871 \text{ cm}^{-1}$. MS (MALDI-TOF): $m/z 1624,56[M]^+$, vypočítáno pro $C_{80}H_{120}N_{16}S_8Zn$: 1624,69. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3/C_5D_5N$) δ (ppm) 8,80 (s, 8 H, ArH), 3,30 (t, 16 H, $J = 7,4 \text{ Hz}$, SCH_2), 2,83 (t, 16H, $J = 7,4 \text{ Hz}$, NCH_2), 2,48 (q, 32H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, NCH_2), 0,88 (t, 48 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$; CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3/C_5D_5N$) δ (ppm) 151,6; 138,2; 135,2; 121,2; 50,8; 46,3; 30,5; 11,3. UV/Vis (DMF): $\lambda_{max} (\epsilon) = 707 (289\ 000), 634 (49\ 800), 376 \text{ nm} (91\ 300 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$.

5.7 Příprava 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (7)

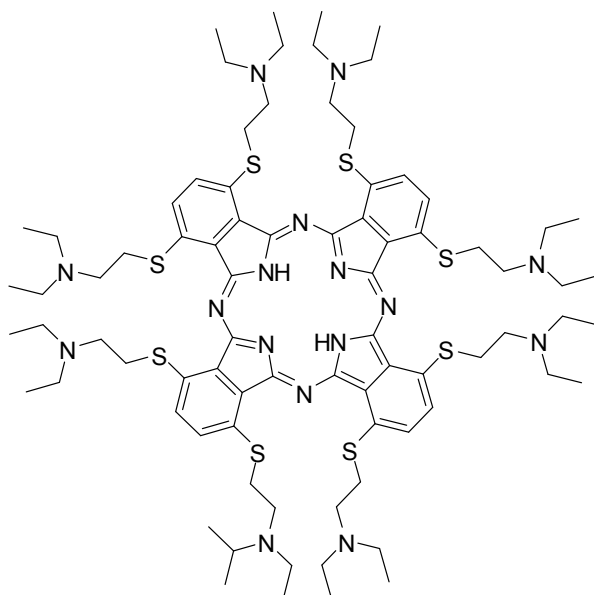


K hořčíku (0,497 g, 22 mmol) byl přidán bezvodý butanol (asi 100 ml) spolu s pár zrny jódu. Směs byla pod zpětným chladičem zahřívána při teplotě 137 °C tak dlouho, dokud veškerý hořčík nezreagoval na butanolát hořečnatý (přibližně 3 hodiny). Mezitím byl hydrochlorid **3.HCl** (1,35 g, 2,9 mmol) převeden na volnou bázi postupem uvedeným dříve u látky **4**. Poté byl rozpuštěn v malém množství butanolu a po malých částech přidáván do připravené směsi butanolátu hořečnatého. Po přidání celého množství byla reakční směs míchána 18 hodin při stejné teplotě. Poté byla vyjmuta z lázně a po vychladnutí bylo rozpouštědlo odpařeno. Následně byl vysušený produkt rozpuštěn v tetrahydrofuranu (30 ml) a získaný roztok byl přefiltrován. Filtrát byl následně odpařen. Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na oxidu hlinitém v soustavě chloroform/tetrahydrofuran 1:1. Získaný produkt byl následně rozpuštěn v minimálním množství chloroformu a nakapán do benzínu lékařského R. Vzniklá suspenze byla odfiltrována a vysušena. Bylo připraveno 0,51 g fialové krystalické látky, což odpovídá výtěžku 44 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{80}H_{120}MgN_{16}S_8 + 2H_2O$: C 13,81; H 7,70; N 13,81; S 15,81; nalezeno: C 59,29; H 7,63; N 13,89; S 16,44. IČ (ATR): $\nu_{max} = 2966, 2931, 2809, 1560, 1459, 1374, 1315, 1282, 1206, 1144, 1107, 1084, 1063, 993, 920, 907, 885 \text{ cm}^{-1}$. MS (MALDI-TOF): m/z 1584,66 $[M]^+$, vypočítáno pro $C_{80}H_{120}MgN_{16}S_8$: 1584,75. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3/C_5D_5N$) δ (ppm) 7,61 (s, 8 H, ArH), 3,30 – 3,20 (m, 16 H, SCH₂), 2,89 – 2,77 (m, 16 H, NCH₂), 2,39 (q, 32 H, $J=7,1$ Hz, NCH₂), 0,81 (t,

48 H, $J=7,1$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/C₅D₅N) δ (ppm) 152,4; 134,5; 131,2; 124,2; 51,3; 46,5; 29,1; 11,4. UV/Vis (DMF): λ_{\max} (ϵ) = 785 (164 800), 701 (40 900), 508 (10 400), 365 (53 500), 295 nm (101 800 dm³ mol⁻¹ cm⁻¹).

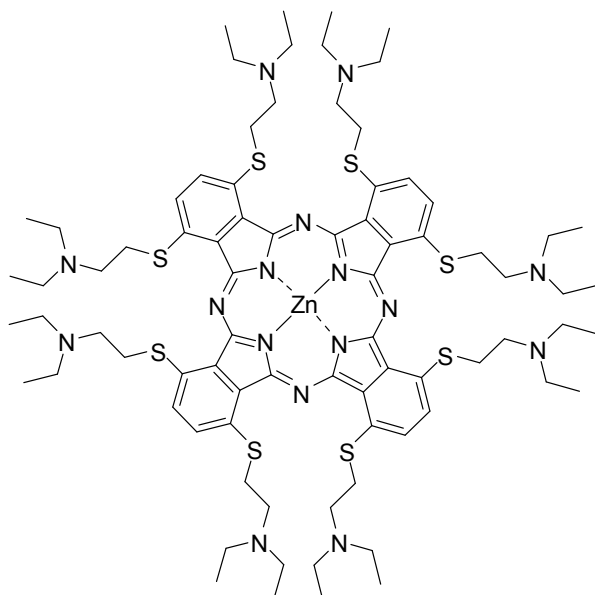
5.8 Příprava 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (8)



K hořčnatému komplexu **7** (0,440 g, 0,2 mmol) byla přidána 1% kyselina chlorovodíková (110 ml). Směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Poté byl roztok zneutralizován 10% hydroxidem sodným do mírně zásadité reakce. Vysrážený produkt byl z roztoku odfiltrován, promyt destilovanou vodou a následně vysušen. Bylo připraveno 0,42 g fialové krystalické látky, což odpovídá výtěžku 96 %.

Elementární analýza. (%) pro C₈₀H₁₂₂N₁₆S₈ + H₂O: C 60,72; H 7,90; N 14,16; S 16,21; nalezeno: C 60,36; H 7,8; N 14,20; S 16,58. IČ (ATR): ν_{\max} = 3294, 2965, 2929, 2797, 1560, 1464, 1382, 1368, 1279, 1224, 1201, 1180, 1185, 1140, 1090, 1064, 1034, 992, 907, 871 cm⁻¹. MS (MALDI-TOF): m/z 1562,68 [M]⁺, vypočítáno pro C₈₀H₁₂₂N₁₆S₈: 1562,78. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃/C₅D₅N) δ (ppm) 7,53 (s, 8 H, ArH), 3,20 – 3,05 (m, 16 H, SCH₂), 2,78 – 2,65 (m, 16 H, NCH₂), 2,37 (q, 32 H, $J=7,1$ Hz, NCH₂); 0,80 (t, 48 H, $J=7,1$ Hz, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/C₅D₅N) δ (ppm) 131,9; 131,5; 126,7; 51,3; 46,5; 29,0; 11,5. UV/Vis (DMF): λ_{\max} (ϵ) = 819 (114 100), 350 (42 100), 294 nm (98 100 dm³ mol⁻¹ cm⁻¹).

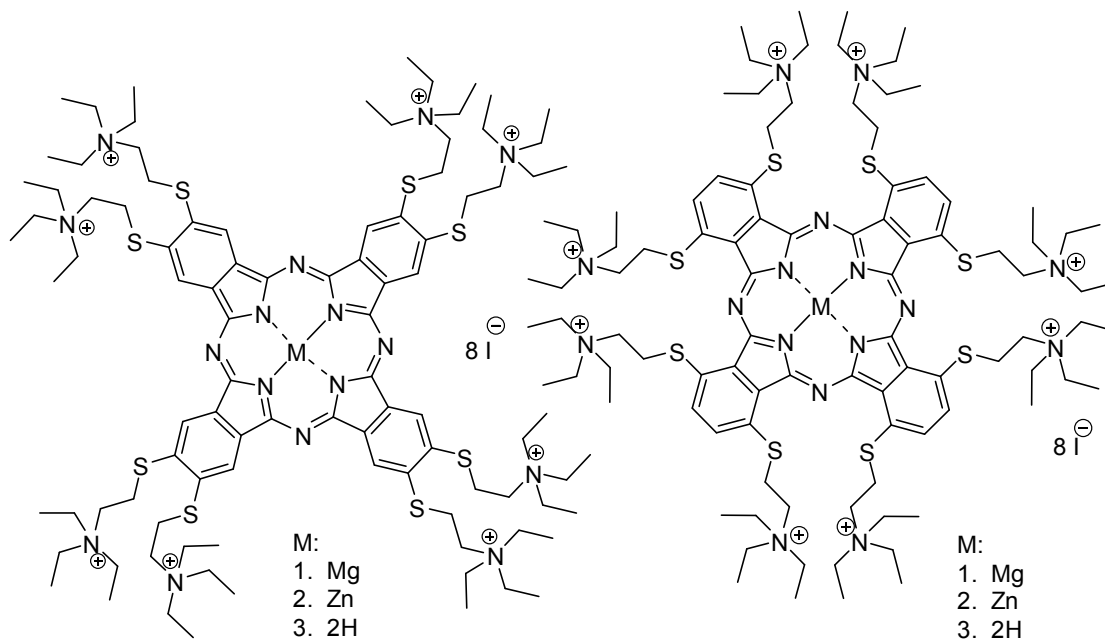
5.9 Příprava 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (9)



Ftalocyanin **8** (0,238 g, 153 μmol) byl rozpuštěn v pyridinu (20 ml). Do roztoku byl přidán bezvodý octan zinečnatý (0,280 g, 1,53 mmol) a reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem 1,5 hodiny. Po vychladnutí byla směs odpařena a následně promyta vodou. Vodný roztok byl vložen do ledničky. Vysrážený produkt byl odfiltrován. Do filtrátu bylo přidáno pár mililitrů roztoku hydrogenuhličitanu sodného, čímž vznikla hnědá sraženina, která byla vytřepána do chloroformu. Produkt na filtračním papíře byl rozpuštěn v chloroformu. Organické fáze byly sloučeny a odpařeny. Vysušený produkt byl rozpuštěn v 1% kyselině chlorovodíkové následně vysrážen přidáním 10% hydroxidu sodného. Produkt byl odfiltrován a promyt vodou, acetonem a vysušen. Bylo připraveno 0,24 g fialové krystalické látky, což odpovídá výtěžku 97 %.

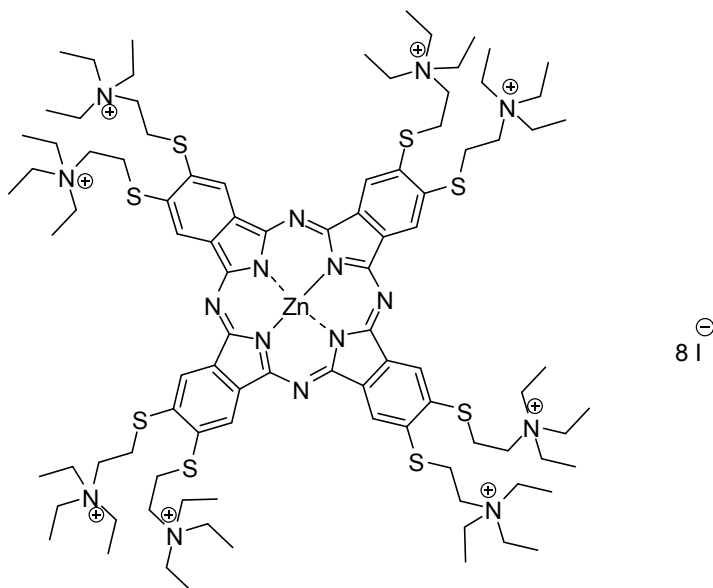
Elementární analýza. (%) pro $\text{C}_{80}\text{H}_{120}\text{N}_{16}\text{S}_8\text{Zn} + \text{H}_2\text{O}$: C 58,78; H 7,47; N 13,62; S 15,59; nalezeno: C 58,46; H 7,40; N 13,61; S 15,99. IČ (ATR): $\nu_{\text{max}} = 2933, 1748, 1647, 1497, 1456, 1200, 1040, 867, 819 \text{ cm}^{-1}$. MS (MALDI-TOF): m/z 1624,69 $[\text{M}]^+$, vypočítáno pro $\text{C}_{80}\text{H}_{120}\text{N}_{16}\text{S}_8\text{Zn}$: 1624,69. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ (ppm) 7,62 (s, 8 H, ArH), 3,34 – 3,16 (m, 16 H, SCH_2), 2,89 – 2,76 (m, 16 H, NCH_2), 2,38 (q, 32 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, NCH_2), 0,81 (t, 48 H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ (ppm) 152,5; 134,1; 124,4; 51,3; 46,6; 29,2; 11,5. UV/Vis (DMF): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 783 (152\,700), 705 (38\,200), 500 (9\,100), 343 (41\,500), 295 \text{ nm} (101\,800 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$.

5.10 Obecný postup přípravy alkylovaných derivátů ftalocyaninů (10-15)



Výchozí ftalocyanin pro alkylační reakci byl rozpuštěn v příslušném objemu ethyljodidu. Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě 48 hodin. Poté byl přidán *N*-methylpyrrolidinon v objemu odpovídajícím přibližně jedno až dvojnásobnému objemu ethyljodidu. Následně byla reakční směs míchána dalších 120 hodin při pokojové teplotě. Poté byla směs převedena do kádinky s diethyletherem, čímž se produkt vysrážel. Produkt byl odfiltrován a promyt diethyletherem. Získaný produkt byl následně rozpuštěn v minimálním množství methanolu a nakapán do diethyletheru. To bylo provedeno dvakrát. Nakonec byla látka rozpuštěna v methanolu, zfiltrována a následně odpařena. Do destilační baňky byl přidán diethylether a produkt byl do něj převeden pomocí nerezové špachtle. Získaný vyčištěný produkt byl odfiltrován a vysušen.

5.11 Příprava jodidu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(triethylammonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (10)



Množství výchozí látky: 0,1794 g (0,11 mmol) 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu.

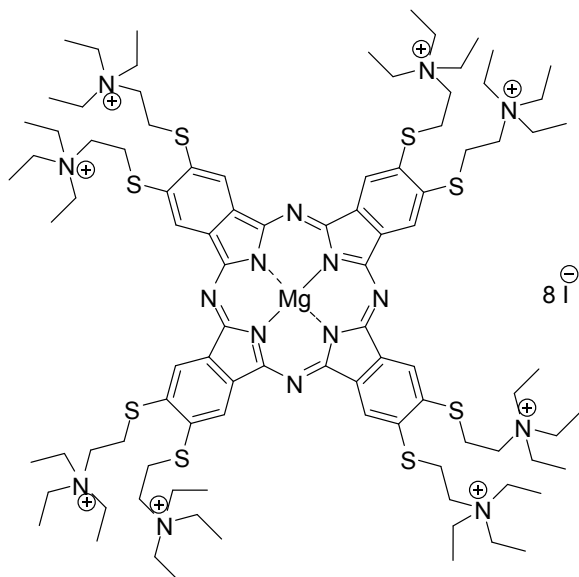
Objem přidávaného ethyljodidu: 7,5 ml.

Objem přidávaného *N*-methylpyrrolidinonu: 10 ml.

Bylo připraveno 0,256 g tmavě zelené krystalické látky, což odpovídá výtěžku 81 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{96}H_{160}I_8N_{16}S_8Zn + 4H_2O$: C 39,12; H 5,74; N 7,60; S 8,70; nalezeno: C 39,09; H 5,70; N 7,63; S 8,66. IČ (ATR): $\nu_{max} = 3437, 2977, 1594, 1484, 1454, 1403, 1372, 1282, 1186, 1155, 1114, 1088, 1068, 943 \text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9,37 (s, 8H, ArH), 4,35 – 4,18 (broad, 8H, SCH₂), 4,04 – 3,91 (broad, 8H, SCH₂), 3,91 – 3,79 (broad, 16H, NCH₂), 3,79 – 3,48 (broad, 48H, NCH₂), 1,52 – 1,14 (m, 72H, CH₃). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 57,3; 54,8; 8,7. Jeden signál alifatického atomu uhlíku a signály aromatických atomů uhlíků nebyly detekovány. UV/Vis (DMF): $\lambda_{max} (\epsilon) = 704 (280\,300), 631 (48\,000), 384 \text{ nm} (103\,000 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$. UV/Vis (H₂O): $\lambda_{max} (\epsilon) = 699 (\text{sh}), 660 (100\,000), 360 (80\,000), 226 \text{ nm} (157\,200 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$.

5.12 Příprava jodidu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (11)



Množství výchozí látky: 0,110 g (0,07 mmol) 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu

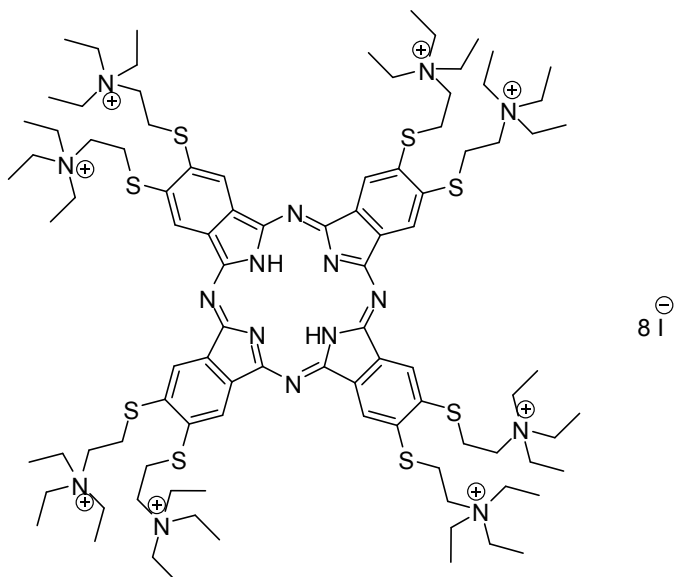
Objem přidaného ethyljodidu: 4 ml.

Objem přidaného *N*-methylpyrrolidinonu: 10 ml.

Bylo připraveno 0,120 g tmavě zelené krystalické látky, což odpovídá výtěžku 61 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{96}H_{160}I_8MgN_{16}S_8 + 6H_2O$: C 39,18; H 5,89; N 7,62; S 8,72; nalezeno: C 39,21; H 5,63; N 7,71; S 8,76. IČ (ATR): $\nu_{max} = 3433, 2977, 1595, 1471, 1454, 1402, 1371, 1283, 1186, 1155, 1111, 1067, 1022, 942 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9,47 – 9,32(broad, 8H, ArH), 4,66 – 3,38 (broad, 80H, $\text{SCH}_2 + \text{NCH}_2$), 1,66 – 1,09 (m, 72H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 56,1; 53,7, 7,4. Jeden signál alifatického atomu uhlíku a signály aromatických atomů uhlíků nebyly detekovány. UV/Vis (DMF): $\lambda_{max} (\epsilon) = 702 (210\ 000), 629 (36\ 900), 377 \text{ nm} (91\ 400 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$. UV/Vis (H_2O): $\lambda_{max} (\epsilon) = 697 (68\ 000), 662 (88\ 600), 356 (77\ 100), 225 \text{ nm} (150\ 900 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$.

5.13 Příprava jodidu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (12)



Množství výchozí látky: 0,1431 g (0,091 mmol) 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninu

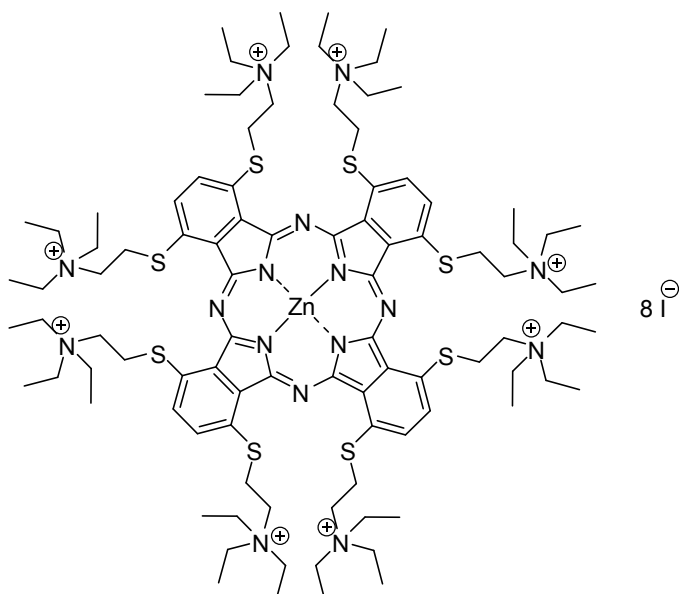
Objem přidaného ethyljodidu: 5 ml.

Objem přidaného *N*-methylpyrrolidinonu: 10 ml.

Bylo připraveno 0,198 g tmavě zelené krystalické látky, což odpovídá výtěžku 77 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{96}H_{162}I_8N_{16}S_8 + 6H_2O$: C 39,48; H 6,01; N 7,67; S 8,78; nalezeno: C 39,24; H 5,63; N 7,69; S 8,86. IČ (ATR): $\nu_{max} = 3439, 3290, 2977, 1597, 1453, 1418, 1399, 1367, 1286, 1155, 1135, 1077, 1021, 935 \text{ cm}^{-1}$. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9,50 (s, 8H, ArH), 4,41 – 4,17 (broad, 8H, SCH_2), 4,12 – 3,96 (broad, 8H, SCH_2), 3,94 – 3,79 (broad, 16H, NCH_2), 3,78 – 3,47 (broad, 48H, NCH_2), 1,54 – 1,14 (m, 72H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 57,2; 54,8; 8,6. Jeden signál alifatického atomu uhlíku a signály aromatických atomů uhlíků nebyly detekovány. UV/Vis (DMF): $\lambda_{max} (\epsilon) = 700 (201\ 500), 629 (37\ 700), 371 \text{ nm} (75\ 900 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$. UV/Vis (H_2O): $\lambda_{max} (\epsilon) = 668 (76\ 800), 431 \text{ (sh)}, 341 (60\ 700), 224 \text{ nm} (147\ 100 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1})$.

5.14 Příprava jodidu 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu (13)



Množství výchozí látky: 0,061 g (0,037 mmol) 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato zinečnatého komplexu.

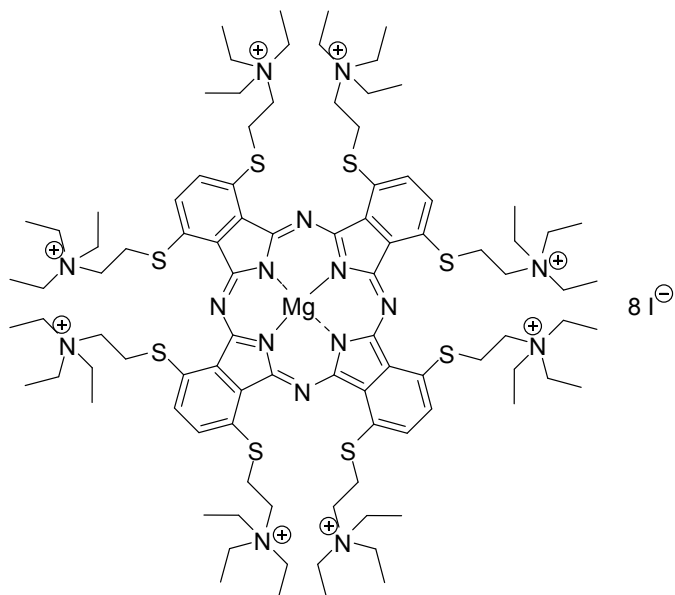
Objem přidávaného ethyljodidu: 2,5 ml.

Objem přidávaného *N*-methylpyrrolidinonu: 5 ml.

Bylo připraveno 0,090 g tmavě fialové krystalické látky, což odpovídá výtěžku 65 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{96}H_{160}I_8N_{16}S_8Zn + 5H_2O$: C 38,88; H 5,78, N 7,56; S 8,65; nalezeno: C 38,77; H 5,61; N 7,48; S 8,67. IČ (ATR): $\nu_{max} = 3452, 2978, 1620, 1562, 1468, 1395, 1288, 1213, 1143, 1109, 1022, 918 \text{ cm}^{-1}$. H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7,98 (s, 8H, ArH), 3,85 – 3,20 (broad, 80H, $SCH_2 + NCH_2$), 1,39 – 0,96 (m, 72H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 57,6; 54,7; 26,7; 8,7. Signály aromatických atomů uhlíku nebyly detekovány. UV/Vis (DMF): $\lambda_{max} (\epsilon) = 756$ (163 200), 678 (35 900), 342 (36 300), 291 nm (81 600 $dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). UV/Vis (H_2O): $\lambda_{max} (\epsilon) = 739$ (142 200), 666 (32 900), 345 (46 800), 286 (71 000), 224 nm (170 300 $dm^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

5.15 Příprava jodidu 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu (14)



Množství výchozí látky: 0,0945 g (0,060 mmol) 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninato hořečnatého komplexu

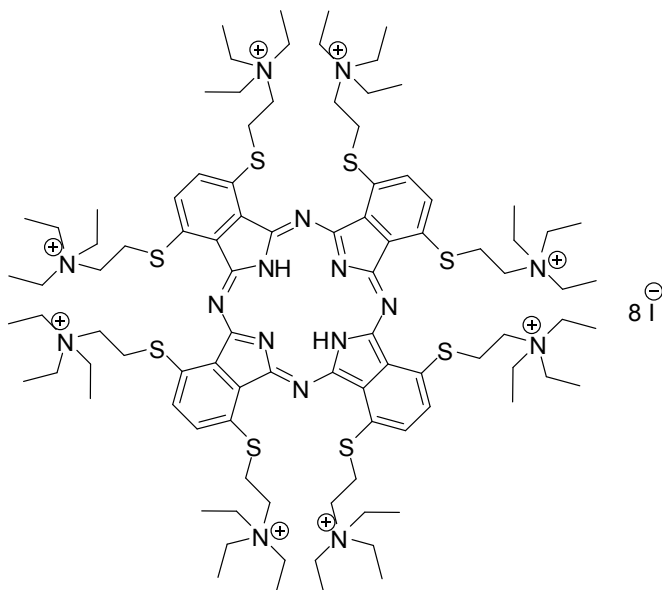
Objem přidávaného ethyljodidu: 2,5 ml.

Objem přidávaného *N*-methylpyrrolidinonu: 5 ml.

Bylo připraveno 0,110 g tmavě zelené krystalické látky, což odpovídá výtěžku 65 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{96}H_{160}I_8MgN_{16}S_8 + 4H_2O$: C 39,67; H 5,83; N 7,71; S 8,83; nalezeno: C 39,71; H 5,81; N 7,73; S 8,90. 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8,16 (s, 8H, ArH), 4,00 – 3,80 (broad, 16H, SCH_2), 3,78 – 3,65 (broad, 16H, NCH_2), 3,64 – 3,37 (broad, 48H, NCH_2), 1,43 – 1,09 (m, 72H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 57,7; 54,9; 26,5; 8,9. Signály aromatických atomů uhlíku nebyly detekovány. UV/Vis (DMF): λ_{max} (ϵ) = 749 (128 500), 677 (30 700), 338 (33 100), 287 (86 100 $dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$). UV/Vis (H_2O): λ_{max} (ϵ) = 742 (104 200), 663 (sh), 346 (39 900), 285 (73 000), 220 nm (155 300 $dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$).

5.16 Příprava jodidu 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(triethylamonio)ethylsulfanyl]ftalocyaninu (15)



Množství výchozí látky: 0,083 g (0,053 mmol) 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis[2-(diethylamino)ethylsulfanyl]ftalocyaninu

Objem přidávaného ethyljodidu: 2,5 ml.

Objem přidávaného *N*-methylpyrrolidinonu: 5 ml.

Bylo připraveno 0,089 g tmavě zelené krystalické látky, což odpovídá výtěžku 61 %.

Elementární analýza. (%) pro $C_{96}H_{162}I_8N_{16}S_8 + 6H_2O$: C 39,48; H 6,01; N 7,67; S 8,78; nalezeno: C 39,46; H 5,83; N 7,51; S 8,54. 1H NMR (300 MHz, $CD_3OD + C_5D_5N$) δ (ppm) 8,21 (broad, 8 H, ArH), 4,07 – 3,88 (broad, 16 H, SCH_2), 3,86 – 3,70 (broad, 16 H, NCH_2), 3,69 – 3,48 (m, 48 H, NCH_2), 1,42 – 1,20 (m, 72 H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CD_3OD + C_5D_5N$) δ (ppm) 57,6; 54,9; 5č,5; 26,5; 8,9; 8,4. Signály aromatických atomů uhlíku nebyly detekovány. UV/Vis (DMF): λ_{max} (ϵ) = 751 (74 100), 671 (sh), 460 (20 900), 326 (sh), 285 nm (80 900 $dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$). UV/Vis (H_2O): λ_{max} (ϵ) 765 (70 400), 672 (sh), 356 (32 200), 286 (72 100), 225 nm (168 000 $dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$).

5.17 Stanovení kvantového výtěžku fluorescence

Kvantový výtěžek fluorescence byl stanoven v DMF podle následující rovnice (Rovnice 1)⁶⁷:

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

Rovnice 1 Rovnice pro stanovení kvantového výtěžku fluorescence

Kde Φ_F je kvantový výtěžek fluorescence, F je plocha pod křivkou emisního spektra, A je absorbance při vlnové délce excitace a n je index lomu rozpouštědla. Horní a dolní indexy R a S značí, zda se jedná o zkoumaný (S) či referenční (R) vzorek. Jako referenční vzorek byl použit nesubstituovaný zinečnatý komplex ftalocyaninu (ZnPc) ($\Phi_{F(\text{chlornaftalen})} = 0,30$)⁶⁸. Referenční i zkoumaný vzorek byly excitovány při stejné vlnové délce ($\lambda_{\text{exc}} = 630$ nm). Aby byl minimalizován efekt vnitřního filtru, maximum absorbance Q-pásu bylo udržováno pod hodnotou 0,05. Excitační spektra byla změřena při sledování fluorescenčního signálu při 760 nm pro látky **4**, **6**, **10** a **11**, při 770 nm pro látku **12**, při 790 nm pro látku **5**, při 840 nm pro látku **13**, při 850 nm pro látku **14** a při 860 nm pro produkty **7** a **9**. Všechna měření byla prováděna třikrát pro každý vzorek.

5.18 Stanovení kvantového výtěžku singletového kyslíku

Měření kvantového výtěžku bylo prováděno v DMF. Měření bylo založeno na vychytávání singletového kyslíku 1,3-difenyliisobenzofuranem (DPBF) a jeho následném rozkladu⁶⁹. Jako referenční vzorek byl použit ZnPc ($\Phi_{\Delta(\text{DMF})} = 0,56$)⁷⁰. 2,5 ml zásobního roztoku DPBF (5×10^{-5} M) bylo převedeno do kyvety 10 mm \times 10 mm a následně byl roztok po dobu 1 minuty sycen kyslíkem. Poté byl přidán zkoumaný vzorek v definovaném objemu, který poskytl roztok ftalocyaninu s maximem absorbance Q-pásu kolem hodnoty 0,1. Poté byl roztok míchán na magnetické míchačce a po definovaný čas byl ozařován světlem z halogenové lampy (Tip, 300 W). Světlo procházelo přes vodní filtr (6 cm) a oranžový filtr od firmy HOYA série G, čímž bylo odstraněno vznikající teplo z halogenové lampy a odfiltrováno světlo s nižší vlnovou délkou než 506 nm. Všechna měření byla prováděna třikrát. Odhadovaná chyba je ± 10 %.

Kvantový výtěžek singletového kyslíku (Φ_{Δ}) byl vypočítán podle následující rovnice (Rovnice 2):

$$\Phi_{\Delta}^S = \Phi_{\Delta}^R \frac{k^S I_{aT}^R}{k^R I_{aT}^S}$$

Rovnice 2 Rovnice pro stanovení kvantového výtěžku singletového kyslíku

Kde k je směrnice závislosti $\ln(A_0/A_t)$ na čase ozařování t . A_0 a A_t označují absorbance DPBF během měření vlnové délky λ v čase před ozáření a po ozáření látky světlem. I_{aT} je celkové množství absorbovaného světla zkoumaným vzorkem. Horní a dolní index označují referenční a zkoumaný vzorek. I_{aT} je počítáno jako součet intenzity absorbovaného světla I_a v rozmezí vlnových délek od 506 až 900 nm (po 0,5 nm). Světlo o vlnové délce nižší než 506 nm je odfiltrováno použitým oranžovým filtrem HOYA série G a světlo o vlnové délce vyšší než 900 nm není vzorkem absorbováno. I_a je při dané vlnové délce vypočítáno podle Beerova zákona (Rovnice 3):

$$I_a = I_0 (1 - e^{-2,3 A})$$

Rovnice 3 Beerův zákon

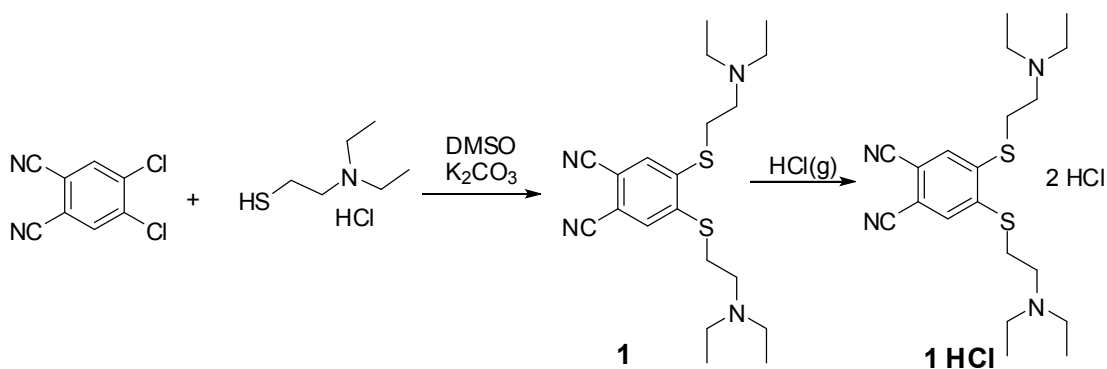
Kde I_0 je transmitance filtru při dané vlnové délce a A je absorbance vzorku při této vlnové délce.

6 Výsledky a diskuze

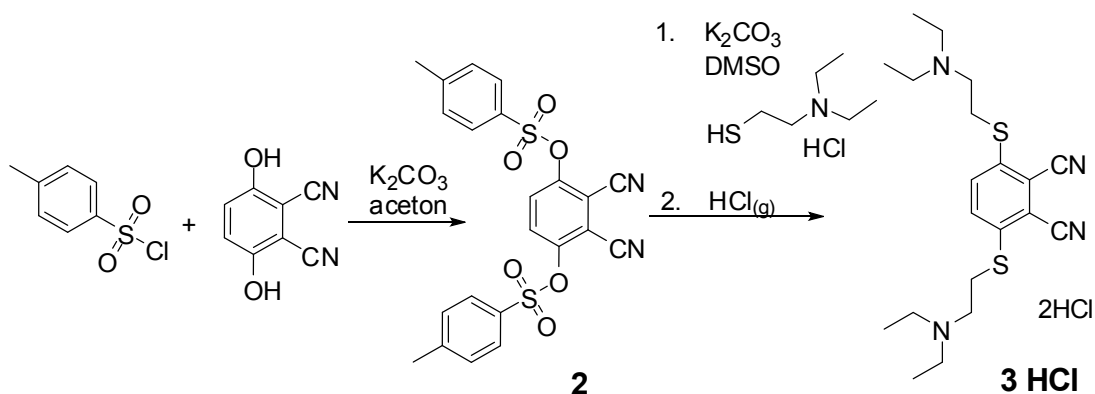
6.1 Příprava prekurzorů ftalocyaninů

Alkylheteroatom substituované prekurzory pro cyklotetramerizaci Pc jsou obecně připravovány nukleofilní substitucí na aromatických vicinálních dikarbonitrilech. Tento typ reakcí byl použit i pro přípravu látek **1** a **3** za použití různých výchozích látek. V případě prekurzoru **1** byl použit 4,5-dichlorftalonitril (Obr. 37) a při přípravě prekurzoru **3** byl použit již dříve připravený produkt **2** (Obr. 38). Syntéza látky **2** probíhala reakcí 3,6-dihydroxyftalonitrilu a *p*-toluensulfonyl chloridu v přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného v acetonu v konečném výtěžku 84 %. *p*-Toluensulfonylová skupina je dobrou odstupující skupinou a lze ji snadno použít do následné nukleofilní substituce.

Dalším krokem byla vlastní nukleofilní substituce. V obou případech byla provedena pomocí 2-(diethylamino)ethanthiolátu v přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného v DMSO. Prekurzor **3** byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie. Kvůli potenciální nestabilitě produktů byly oba převedeny na příslušné hydrochloridy a v této formě dále přečištěny krystalizací ze směsi isopropanol/ethanol. Prekurzor **3 HCl** byl připraven ve výtěžku 23 % a prekurzor **1 HCl** ve výtěžku 66 %.



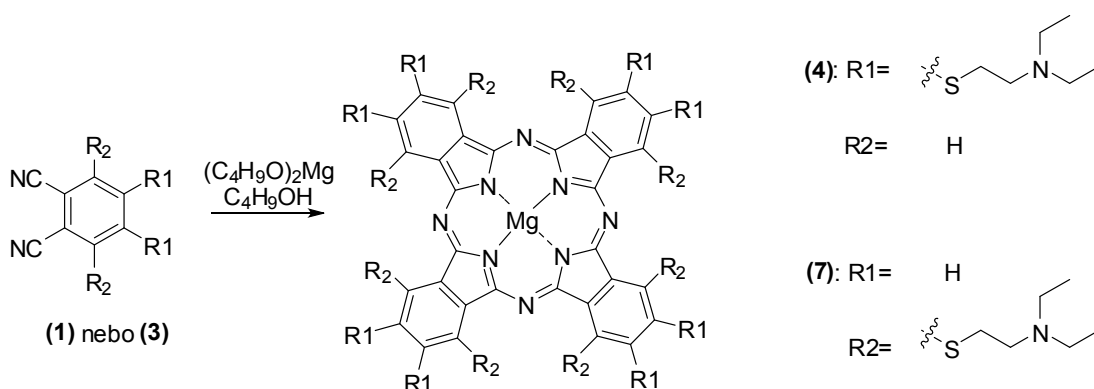
Obr. 37 Příprava prekurzoru **1 HCl**



Obr. 38 Příprava prekurzoru 3 HCl

6.2 Cyklotetramerizace prekurzorů

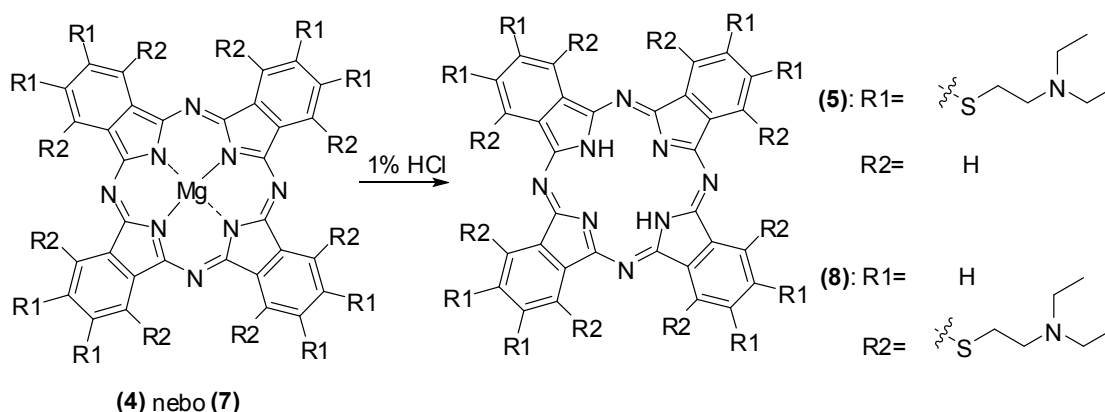
Pro syntézu derivátů ftalocyaninu a jejich hořečnatých či zinečnatých komplexů byly použity prekurzory **1 HCl** a **3 HCl**. Aby bylo možné je do cyklotetramerizace použít, bylo třeba je těsně před reakcí převést zpět na volnou bázi. Dalším krokem byla příprava butanolátu hořečnatého, který byl použit jako cyklotetramerizační činidlo látek **1** nebo **3** (Obr. 39). V obou případech kontrola TLC prokázala úspěšně provedenou cyklotetramerizaci. Vzniklé hořečnaté komplexy derivátů ftalocyaninů **4** nebo **7** byly přečištěny pomocí sloupcové chromatografie na oxidu hlinitém. Použití silikagelu se kvůli jeho kyselé povaze ukázalo jako nevhodné, protože se na něm Pc bazické povahy silně zdržovaly. Produkty byly získány ve výtěžku 55 % u Pc **4** a 44 % u Pc **7**.



Obr. 39 Příprava hořečnatých komplexů se substituenty v α nebo β polohách

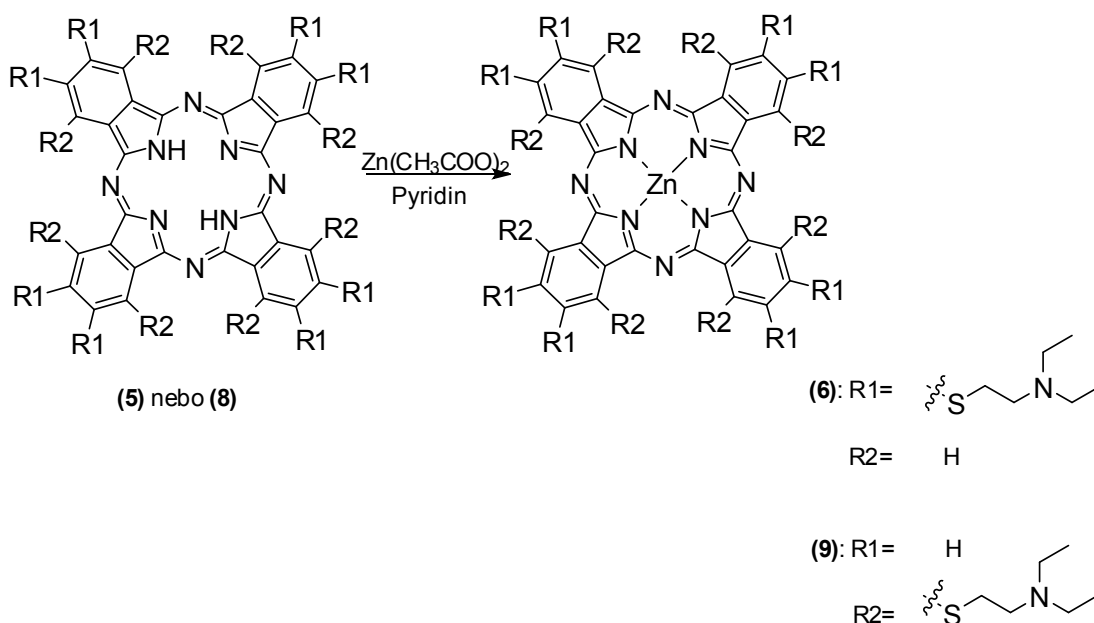
Dalším krokem byla příprava ftalocyaninů **5** a **8** (Obr. 40). Hořečnaté komplexy ftalocyaninů jsou v kyselém prostředí nestabilní a přechází snadno na jeho bezkovový derivát⁷¹. Hořečnaté komplexy ftalocyaninů **4** nebo **7** byly rozpuštěny v 1% HCl, která zde sloužila současně jako solitvorná složka (kationické Pc jsou pak rozpustné ve vodě) i jako činidlo odstraňující centrální hořečnatý kationt. Hodnota pH byla kontrolována lakmusovým pH papírkem, aby byla stále v kyselé oblasti, z důvodu nadbytku kyseliny

v reakci. Tento postup přípravy poskytuje vysoké výtěžky. U Pc **5** činil 88 % a u Pc **8** až 96 %.



Obr. 40 Příprava bezkovových komplexů se substituenty v α nebo β polohách

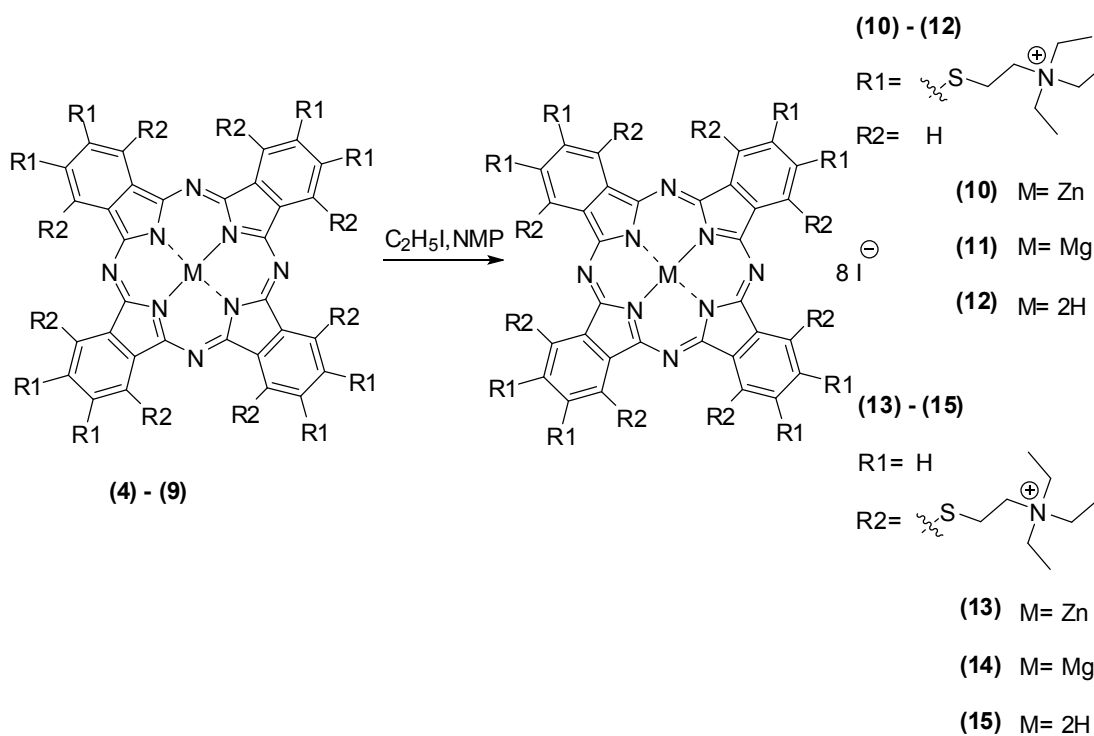
Bezkovové deriváty ftalocyaninů **5** a **8** byly dále použity k syntéze zinečnatých komplexů **6** a **9**. Reakcí bezkovového derivátu s bezvodým octanem zinečnatým v pyridinu došlo k chelataci centrálního zinečnatého kationtu (Obr. 41). Protože jsou zinečnaté komplexy na rozdíl od hořečnatých v kyselém prostředí stabilní, vysušený produkt **6** nebo **9** byl rozpuštěn v 1% HCl a následně přesrážen přidáním 10% NaOH. Provedená zkouška TLC prokázala úspěšnou chelataci. Také tento krok poskytuje vysoké výtěžky, které činily u produktu **6** 97 % a u látky **9** 95 %.



Obr. 41 Příprava zinečnatých komplexů se substituenty v α nebo β polohách

6.3 Alkylace alifatických aminoskupin

Periferní aminoskupiny připravených derivátů ftalocyaninů **4-9** byly kvarternizovány pomocí reakce s ethyljodidem za vzniku kationických ftalocyaninů **10-15**. Reakce probíhala mechanismem nukleofilní substituce. Částečně kvarternizovaný ftalocyanin se v průběhu 48 hodin z roztoku ethyljodidu, který byl na začátku použit i jako rozpouštědlo, částečně vysrážel. Proto byl do reakční směsi po 48 hodinách přidán *N*-methylpyrrolidinon v přibližně dvounásobném objemu použitého ethyljodidu, čímž se vysrážený produkt opět rozpustil. Tím bylo dosaženo, že následná kvarternizace probíhala dále v roztoku (Obr. 42). Čištění produktů bylo provedeno jednoduchým přesrážením diethyletherem z methanolu.



Obr. 42 Příprava kvartérních derivátů Pc

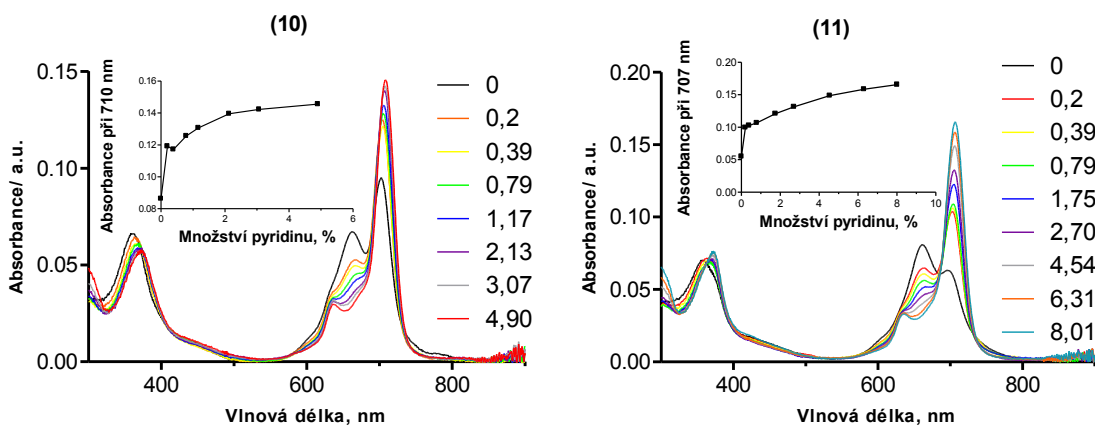
6.4 UV-VIS spektrofotometrie

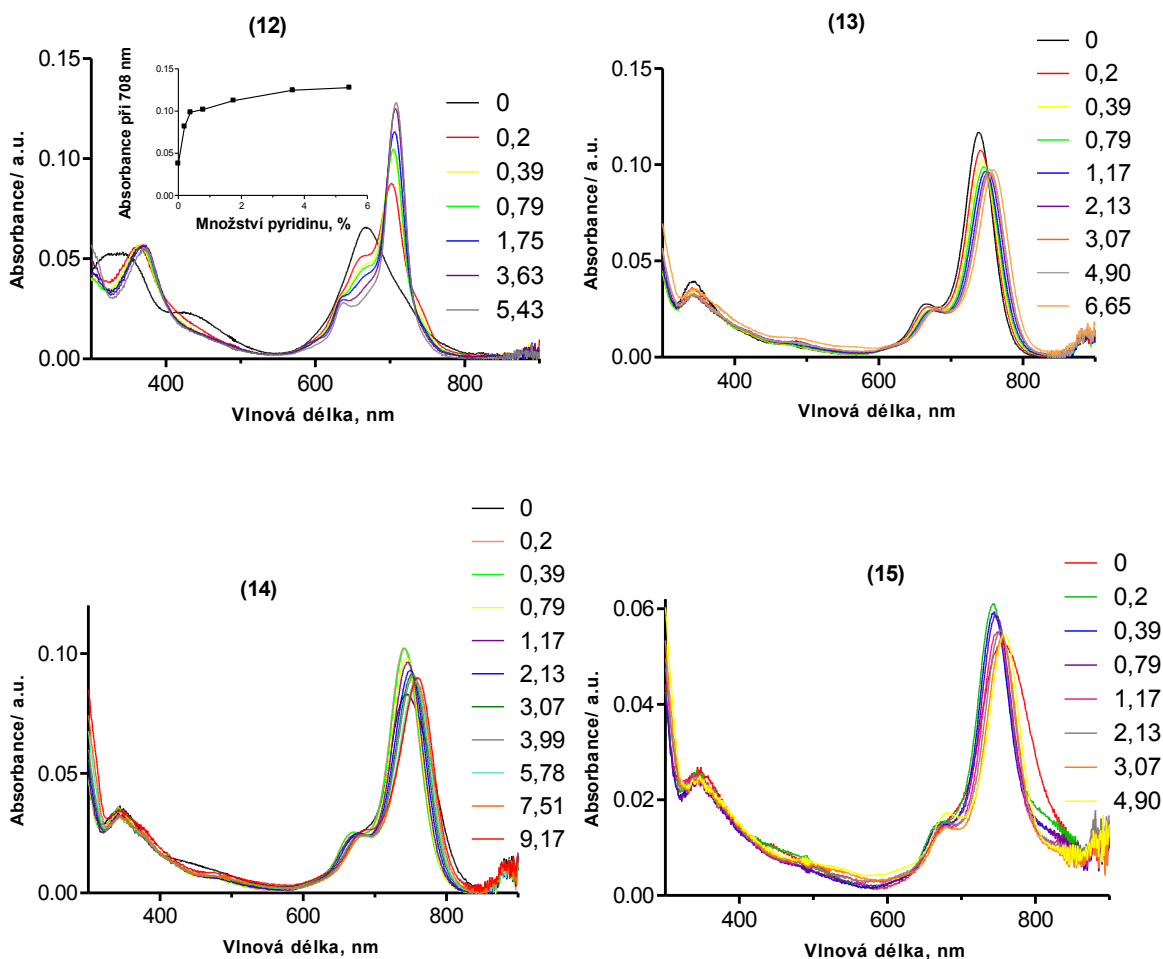
U produktů **4-15** byla změřena UV/Vis spektra v DMF a u **10-15** i v H₂O při koncentraci 1 μM. Pc **4-9** nevykazovaly v DMF známky agregace. U látky **5** se v DMF projevila přítomnost „proton transfer komplexu“⁷², což se projevilo na tvaru absorpčního spektra. Kvarterní ftalocyaniny **10-15** v DMF neagregovali a spektrum odpovídalo přítomnosti pouze monomerní formy. Ve vodě neagregovali ani ftalocyaniny **13-15**, které jsou substituovány v neperiferních α pozicích ftalocyaninu.

Deriváty **10-12** substituované v periferních pozicích β byli v H_2O silně agregovány. To je snadno pozorovatelné posunem absorpčního maxima k nižším vlnovým délkám a celkovou změnou tvaru Q-pásu (v oblasti 600-800 nm) (Obr. 43). U kvarterních ftalocyaninů rozpuštěných ve vodě byla provedena titrace pyridinem, který obecně potlačuje agregaci těchto planárních systémů. Se zvyšujícím se procentuálním obsahem pyridinu přecházely látky **10-12** z dimerní formy na formu monomerní. Je zde také znázorněna závislost absorbance na procentuálním obsahu pyridinu v měřeném vzorku při vlnové délce absorpce monomerní formy. U grafu závislosti absorbance na vlnové délce u produktů **13-15** lze vidět pouze velice slabý posun absorpčního maxima, bez výrazných změn tvaru Q-pásu po přidání pyridinu. Tento posun lze vysvětlit solvatochromním vlivem na absorpční maximum a nenaznačuje přítomnost agregátů (Obr. 43).

Deriváty periferně substituované **4-6** absorbují světlo o vlnové délce okolo 700 nm. Při této hodnotě má již světlo velmi dobrou prostupnost přes biologické materiály a má vysokou energii pro následnou excitaci fotosenzitizéru. Látky neperiferně substituované **7-9** absorbují světlo o vlnové délce až 780 nm, při které má světlo výbornou prostupnost přes tkáň a zároveň má stále dost energie pro excitaci molekuly. Takové fotosenzitizéry nejsou dosud zavedeny do praxe.

Bohužel pak kvarternizací molekul **4-9** došlo k posunu λ_{max} k nižším hodnotám a to zejména u derivátů substituovaných v neperiferních β polohách **13-15**. Tyto látky ale stále absorbují v oblasti nad 740 nm, což je činí velice nadějnými pro další zkoumání.





Obr. 43 Grafy závislosti absorbance na vlnové délce. Data v legendě obsahují procentuální obsah pyridinu ve vzorku. U grafů látek (10) - (12) jsou také znázorněny závislosti absorbance na procentuálním obsahu pyridinu v měřeném vzorku při vlnové délce absorpce monomerní formy. Spektra jsou měřena při koncentraci 1 μM .

6.5 Fotofyzikální a fotochemická měření

U látek 4-15 byly změřeny kvantové výtěžky singletového kyslíku (Φ_{Δ}) a fluorescence (Φ_{F}) v DMF (viz tabulka níže). Z uvedených hodnot vyplývá, že látky vykazují poměrně malou fluorescenci. Derivát 4 měl fluorescenci nejvyšší a naopak nejmenší hodnoty byly naměřeny u bezkovových derivátů 5, 8, 12 a 15. Produkce singletového kyslíku je u jednotlivých látek závislá na poloze substituentů i na přítomném centrálním kationtu. Z nekvarternizovaných produktů 4-9 byla naměřena nejmenší produkce singletového kyslíku u bezkovových derivátů. Nejvyšších hodnot pak dosahovaly zinečnaté komplexy. U kvarternizovaných hořečnatých komplexů 11 a 14 byly naměřeny podobné kvantové výtěžky. Přičemž u bezkovových derivátů 12 a 15 se kvantový výtěžek poměrně výrazně lišil. V tomto případě byl kvantový výtěžek

vyšší u β substituovaného kvarterního derivátu, který však ve vodě podléhal agregaci, jak již bylo zmíněno výše. Vysoká produkce singletového kyslíku byla naměřena u zinečnatých komplexů **10** a **13**. V případě produktu **10** ale opět ve vodě docházelo k agregaci molekuly. Zinečnatý komplex **13** vykazoval největší kvantový výtěžek a nebyl ve vodě agregován kvůli substituci v α polohách. Navíc díky jeho dobré rozpustnosti ve vodě a jeho absorpčnímu maximu při 756 nm (v DMF) se stává velice nadějným fotosenzitizérem pro fotodynamickou terapii.

	substituce	M	$\lambda_{\max} (\epsilon)$ v DMF	$\lambda_{\max} (\epsilon)$ v H ₂ O	λ_{em} (DMF), nm	Φ_{Δ} (DMF)	Φ_{F} (DMF)
4	β	Mg	707 (278 000)	-	714	0,23	0,238
5	β	2H	729 (105 600)	-	711	0,06	0,043
6	β	Zn	707 (289 900)	-	714	0,59	0,128
7	α	Mg	785 (164 800)	-	803	0,44	0,016
8	α	2H	819 (114 100)	-	822	0,04	0,001
9	α	Zn	783 (152 700)	-	803	0,68	0,011
10	β	Zn	704 (280 300)	699 (sh)*	712	0,68	0,116
11	β	Mg	702 (210 000)	697 (68 000)*	708	0,28	0,166
12	β	2H	700 (201 500)	668 (76 800)*	710	0,22	0,059
13	α	Zn	756 (142 200)	739 (142 200)	771	0,91	0,017
14	α	Mg	749 (128 500)	742 (104 200)	762	0,25	0,016
15	α	2H	751 (74 100)	765 (70 400)	787	0,08	0,002

* agregace

7 Závěr

V mé diplomové práci jsem se zabýval syntézou ve vodě rozpustných kationických ftalocyaninů. Byly připraveny jejich hořečnaté, zinečnaté a bezkovové komplexy substituované v α nebo β pozicích. Bylo zjištěno, že tyto kationické deriváty se substituenty v α polohách nepodléhají ve vodném rozpouštědle agregaci a jejich kvantový výtěžek singletového kyslíku je závislý na přítomném centrálním kationtu. Připravený kvarternizovaný zinečnatý komplex substituovaný v pozicích α vykazuje vysoký výtěžek singletového kyslíku, je rozpustný ve vodě, kde nepodléhá agregaci a jeho absorpční maximum je při vlnové délce 756 nm. Tyto vlastnosti jej z hlediska fotofyzikálních, fotochemických i fyzikálně-chemických vlastností velice přibližují k vlastnostem ideálního fotosenzitizéru a je novou potenciální látkou pro použití ve fotodynamické terapii.

8 Seznam použité literatury

1. MOAN, Johan; PENG, Qian. *An outline of the history of PDT v Photodynamic Therapy* (PATRICE, Thierry, editor), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2003, s. 1-18. ISBN 978-1-84755-165-8.
2. TRIESSCHEIJN, Martijn; BAAS, Paul; STEWART, Fiona A. Photodynamic Therapy in Oncology. *The Oncologist*. 2006, 11, s. 1034–1044.
3. KÜBLER, Alexander C. Photodynamic therapy. *Med. Laser Appl.* 2005, 20, (1), s. 37-45.
4. KESSEL, David. Photodynamic therapy: from the beginning. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2004, 1, s. 3-7
5. VON TAPPEINER, Hermann; JESIONEK, A. Therapeutische Versuche mit fluorescierenden Stoffen. *Munch. Med. Wochenschr.* 1903, 47, s. 2042–2044.
6. VON TAPPEINER , Hermann; JODLBAUER, A. *Die sensibilisierende Wirkung ftuorascierender Subsblnzen. Gesammelte Untersuchungen Uher die photodynamische Erscheinung.* FCW Vogel, Leipzig, 1907. 250 s.
7. DOUGHERTY, Thomas J.; HENDERSON, Barbara W.; MOAN, Johan; et al. Review: Photodynamic Therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, 90, (12), s. 889-905.
8. CASTANO, Ana P.; DEMIDOVA, Tatiana N.; HAMBLIN, Michael R. Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization,, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005, 1, (4), s. 279-293.
9. NOWIS, Dominika; STOKŁOSA, Tomasz; LEGAT, Magdalena; et al. The influence of photodynamic therapy on the immune response. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005, 2, (4), s. 283-298.
10. CASTANO, Ana P.; DEMIDOVA, Tatiana N.; HAMBLIN, Michael R. Mechanisms in photodynamic therapy: part three-photosensitizer pharmacokinetics,

biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2005, 2, (2), s. 91-106.

11. MOAN, Johan; JUZENIENE, Asta. The history of PDT in Norway Part one: Identification of basic mechanisms of general PDT. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2007, 4, (1), s. 3-11.

12. ALLISON, Ron R.; SIBATA, Claudio H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2010, 7, (2), s. 61-75.

13. ALLISON, Ron R.; DOWNIE, Gordon H.; CUENCA, Rosa. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2004, 1, (1), s. 27-42.

14. NYMAN, Emma S.; HYNINEN, Paavo H. Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol., B.* 2004, 73, (1-2), s. 1-28.

15. SCHMIDT-ERFURTH, Ursula; HASAN, Tayyaba. Mechanisms of Action of Photodynamic Therapy with Verteporfin for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2000, 45, (3), s. 195-214.

16. ZIMČÍK, Petr; MILETÍN, Miroslav. *Photodynamic therapy v Dyes and Pigments: New research* (LANG, Arnold R., editor), Nova Science Publishers, Inc., New York, 2009, s. 1-68, ISBN 978-1-60692-027-5.

17. DEROSA, Maria C.; CRUTCHLEY, Robert J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *J. Controlled Release.* 2002, 233-234, s. 351-371.

18. WÖHRLE, Dieter; BOGDAHN-RAI, Tatjana; HIRTH, Andreas; et al. Photodynamic therapy of cancer: second and third generations of photosensitizers. *Russ. Chem. Bull.* 1998, 47, (5), s. 807-816.

19. VAN DONGEN, Guus. A. M. S.; VISSER, Gerard. W. M.; VROUENRAETS, Maarten. B. Photosensitizer-antibody conjugates for detection and therapy of cancer. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2004, 56, (1), s. 31-52.

-
20. KLYASHCHITSKY, Boris. A.; NECHAEVA, Svetlana, I.; PONOMARYOV, Gely. V.; et al. Targeted photodynamic therapy via receptor mediated delivery systems. *J. Controlled Release*. 1994, 29, (1-2), s. 1-16.
21. SHARMAN, Wesley M.; VAN LIER, Johan E.; ALLEN, Cynthia M. Targeted photodynamic therapy via receptor mediated delivery systems. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2004, 56, (1), s. 53-76.
22. SAKAMOTO, Keiichi; KATO, Taku; COOK, Michael J.; et al. Synthesis of novel cationic amphiphilic phthalocyanine derivatives for next generation photosensitizer using photodynamic therapy of cancer. *Dyes Pigm.* 2005, 64, (1), s. 63-71.
23. IDOWU, Mopelola; NYOKONG, Tebello. Synthesis, photophysical and photochemical studies of water soluble cationic zinc phthalocyanine derivatives. *Polyhedron*. 2009, 28, (2), s. 416–424.
24. DUMOULIN, Fabienne; AHSEN, Vefa; DURMUŞ, Mahmut; NYOKONG, Tebello. Synthetic pathways to water-soluble phthalocyanines and close analogs. *Coord. Chem. Rev.* 2010, 254, (23-24), s. 2792–2847.
25. OSEROFF, Allan R.; OHUOHA, Donald C.; FOLEY, J.; et al. Intramitochondrial dyes allow selective in vitro photolysis of carcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1986, 83, (24), s. 9729-9733.
26. BERG, Kristian; MOAN, Johan; MADSLIEN, Kari; et al. Light induced relocation of sulfonated meso-tetraphenylporphines in nhik 3025 cells and effects of dose fractionation. *Photochem. Photobiol.* 1991, 53, (2), s. 203–210.
27. KESSEL, David; HENDERSON, Barbara W.; WOODBURN, Kathryn; CHANG, C. K. Sites of photodamage in vivo and in vitro by a cationic porphyrin. *Photochem. Photobiol.* 1995, 62, (5), s. 875–881.
28. WOOD, Simon R.; HOLROYD, J. Andrew; BROWN, Stanley B. The Subcellular Localization of Zn(II) Phthalocyanines and Their Redistribution on Exposure to Light. *Photochem. Photobiol.* 1997, 65, (3), s. 397-402.

-
29. KOBAYASHI, Nagao. Optically active phthalocyanines. *Coord. Chem. Rev.* 2001, 219–221, s. 99–123.
30. LUTSENKO, Oksana G.; KULINICH, Vladimir, P.; SHAPOSHNIKOV, Gennady, P.; et al. Synthesis and Study of Carboxysulfo Derivatives of Phthalic Acid and Octasubstituted Metal Phthalocyanines Based Thereon. *Russ. J. Gen. Chem.* 2004, 74, (2), s. 286-291.
31. ABRAMS, Michael J. Ruthenium phthalocyanines novel water soluble agents for photodynamic cancer therapy. *Platinum Met. Rev.* 1995, 39, (1), s. 14-18.
32. BOYLE, Ross W.; VAN LIER, Johan E. Synthesis of Novel Water Soluble Phthalocyanines for Use in the Photosensitized Inactivation of Cancer Cells and Viruses. *Synlett.* 1993, 5, s. 351 -352.
33. LEZNOFF, Clifford C.; SVIRSKAYA, P. I.; GREENBERG, Shafira. Synthesis and photocytotoxicity of some new substituted phthalocyanines. *Photochem. Photobiol.* 1989, 49, (3), s. 279-284.
34. LEZNOFF, Clifford C.; KOBAYASHI, Nagao; OSA, Tetsuo; et al. Tetrakis[3-(diethylamino)propyl]- and tetrakis[3-(diethylmethylammonio)-propyl]phthalocyanines: the first amphiphilic phthalocyanines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, (11), s. 3469-3474.
35. ZHOU, Xiang, et al. Synthesis and evaluation of cationic phthalocyanine derivatives as potential inhibitors of telomerase. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, (1), s. 303-312.
36. BAYIR, Zehra Altuntas. Synthesis and characterization of novel soluble octa-cationic phthalocyanines. *Dyes Pigm.* 2005, 65, (3), s. 235-242 .
37. DE FILIPPIS, Maria Paola ; DEI, Donata; FANTETTI, Lia; et al. Synthesis of Phthalocyanines-ALA Conjugates: Water-Soluble Compounds with Low. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, (47), s. 9143-9147.
38. GIUNTINI, Francesca; NISTRÌ, Daniele; CHITI, Giacomo; et al. Synthesis of trimethylammoniumphenylthio-substituted phthalocyanines with different pattern of substitution. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, (3), s. 515–517.

-
39. KOBAK, Rabia Z Uslu; GÜL, Ahmet. Synthesis and solution studies on azaphthalocyanines with quaternary aminoethyl substituents. *Color. Technol.* 2009, 125, (1), s. 22-28 .
40. SESALAN, B. Şebnem; GÜL, Ahmet; KOCA, Atif. Water soluble novel phthalocyanines containing dodeca-amino groups. *Dyes Pigm.* 2008, 79, (3), s. 259-264.
41. FERNÁNDEZ, Daniel A; AWRUCH, Josefina; DICELIO, Lelia E. Synthesis and photophysical properties of a new cationic water-soluble Zn phthalocyanine. *J. Photochem. Photobiol., B.* 1997, 41, (3), s. 227-232.
42. SUGIMORI, Tamotsu; NIJIMA, Jun; OZAWA, Tomohiro. Preparation and properties of tetra- and octa-substituted phthalocyanines with cationic trimethylaniliniumyl groups. *Chem. Lett.* 2000, 33,(8), s. 1014-1015.
43. MIKHALENKO, Sophia A.; SOLOV'EVA, Lyudmila. I.; LUK'YANETS, Evgeny. A. Phthalocyanines and Related Compounds: XL.1 Synthesis of β -Diethylaminoethyl-substituted Octa-4,5-carboxyphthalocyanine Tetraimides and Their Quaternary Salts. *Russ. J. Gen. Chem.* 2005, 75, (9), s. 1489-1493.
44. DE OLIVEIRA, Kleber T.; DE ASSIS, Francisco F.; RIBEIRO, Anderson O.; et al. Synthesis of Phthalocyanines-ALA Conjugates: Water-Soluble Compounds with Low Aggregation. *J. Org. Chem.* 2009, 74, (20), s. 7962-7965.
45. TOKUOKA, Yoshikazu; SUZUKI, Megumi; OHSAWA, Yumiko; et al. Enhancement in skin permeation of 5-aminolevulinic acid using l-menthol and its derivatives. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2008, 34, (6), s. 2531-2536. 2008.
46. AHSEN, Vefa; MUSLUOĞLU, Emel; BEKAROĞLU; Özer; et al. Water-soluble phthalocyanines containing aza-crown ether substituents. *Chem. Ber.* 1991, 124, (11), s. 2531-2536.
47. ÖZKAYA, Ali Rıza; MUSLUOĞLU, Emel; GÜL, Ahmet; et al. Cyclic voltammetry of *N*-acetylated and *N*-quaternized monoazacrown ether substituted lutetium bis(phthalocyanines). *J. Chem. Res.* 1995, (11), s. 450-451.

-
48. BANFI, Stefano; CARUSO, Enrico; BUCCAFURNI, Loredana; et al. Zinc phthalocyanines-mediated photodynamic therapy induces cell death in adenocarcinoma cells. *J. Organomet. Chem.* 2007, 692, (6), s. 1269-1276.
49. DURMUŞ, Mahmut; NYOKONG, Tebello. The synthesis, fluorescence behaviour and singlet oxygen studies of new water-soluble cationic gallium (III) phthalocyanines. *Inorg. Chem. Commun.* 2007, 10, (3), s. 332-338.
50. MASILELA, Nkosiphile; NYOKONG, Tebello. The synthesis and photophysical properties of water soluble tetrasulfonated, octacarboxylated and quaternised 2,(3)-tetra-(2 pyridiloxo) Ga phthalocyanines. *Dyes Pigm.* 2010, 84, (3), s. 242-248.
51. DURMUŞ, Mahmut; AHSEN, Vefa. Water-soluble cationic gallium (III) and indium (III) phthalocyanines for photodynamic therapy. *J. Inorg. Biochem.* 2010, 104, (3), s. 297-309.
52. KARAOĞLU, H. R. Pekbelgin; GÜL, Ahmet; KOÇAK, Makbule Burkut. Synthesis and characterization of a new tetracationic phthalocyanine. *Dyes Pigm.* 2008, 76, (1), s. 231-235.
53. LI, Hairong; JENSEN, Timothy J.; FRONCZEK, Frank R.; et al. Syntheses and properties of a series of cationic water-soluble phthalocyanines. *J. Med. Chem.* 2008, 51, (3), s. 502-511.
54. WÖHRLE, Dieter; SCHNURPFEIL, Günter; SOBBI, Abdol Khezer; et al. Unsymmetrically substituted benzonaphthoporphyrines: A new class of cationic photosensitizers for the photodynamic therapy of cancer. *Photochem. Photobiol.* 1996, 64, (4), s. 694-701.
55. TOLBIN, Alexander Yu; TOMILOVA, Larisa G. Synthesis and spectroscopic properties of new water-soluble phthalocyanines containing pyridinium hydrochloride fragments. *Russ. Chem. Bull.* 2007, 56, (12), s. 2433—2437.
56. ÖZCEŞMECI, İbrahim; OKUR, Ali İhsan; GÜL, Ahmet. New phthalocyanines bearing tetra(hydroxyethylthio) functionalities. *Dyes Pigm.* 2007, 75, (3), s. 761-765.

-
57. ÖZCEŞMECI, İbrahim; OKUR, Ali İhsan; GÜL, Ahmet. Tetranuclear supramolecular structures phthalocyanine cores containing. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2007, 11, (7), s. 531-536.
58. SHARMAN, Wesley M.; VAN LIER, Johan E. A new procedure for the synthesis of water-soluble tricationic and -anionic phthalocyanines. *J. Porphyrins Phthalocyanines*. 2005, 9, (9), s. 651-658 .
59. ASADIA, Mozaffar, SAFAEI, Elham; RANJBAR, Bijan; et al. A study on the binding of two water-soluble tetrapyridinoporphyrinato copper (II) complexes to DNA. *J. Mol. Struct.* 2005, 754, (1-3), s. 116-123.
60. MARTÍ, Cristina; NONELL, Santi; TORRES, Tomás; et al. Photophysical Properties of Neutral and Cationic Tetrapyridinoporphyrazines. *Photochem. Photobiol.* 2000, 71, (1), s. 53-59.
61. SUCHETTI, Carlos A.; DURANTINI, Edgardo N. Monomerization and photodynamic activity of Zn(II) tetraalkyltetrapyridinoporphyrinium derivatives in AOT reverse micelles. *Dyes Pigm.* 2007, 74, (3), s. 630-635.
62. SVOBODA, Jiří, a kol. Organická syntéza I, 1. vydání, VŠCHT Praha, Praha, 2000, s. 302, ISBN 978-80-7080-385-1.
63. MARCH, Jerry. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York., 1992. s. 1512, ISBN 0-471-60180-2.
64. ŁAPOK, Łukasz; CLAESSENS, Christian G.; WÖHRLE, Dieter; et al. Synthesis of water-soluble subphthalocyanines. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, (18), s. 2041-2044.
65. WÖHRLE, Dieter; ESKES, Marco.; SHIGEHARA, Kiyotaka, A., Simple Synthesis of 4,5-Disubstituted 1,2-Dicyanobenzenes and 2,3,9, 10,16,17,23,24-Octasubstituted Phthalocyanines. *Synthesis*. 1993, (2), s. 194-196.
66. MORITA, Jun-ichi; NAKATSUJI, Hidefumi; MISAKI , Tomonori. Water-solvent method for tosylation and mesylation of primary alcohols promoted by KOH and catalytic amines. *Green Chem.* 2005, 7, (10), s. 711-715.

-
67. LAKOWICZ, Joseph R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. 3rd ed., Springer, New York, 2006. s. 980, ISBN 978-0-387-31278-1.
68. SEYBOLD, Paul G.; GOUTERMAN, Martin. Porphyrins: XIII: Fluorescence spectra and quantum yields. *J. Mol. Spectrosc.* 1969, 31, s. 1-13.
69. MUSIL, Zbyněk, ZIMČÍK, Petr; MILETÍN, Miroslav; et al. Synthesis and singlet oxygen production of azaphthalocyanines bearing functional derivatives of carboxylic acid. *J. Porphyrins Phthalocyanines.* 2006, 10, 2, s. 122-131 .
70. MICHELSEN, Ulrike; WÖHRLE, Dieter; et al. Unsymmetrically substituted benzonaphthoporphyrazines: a new class of cationic photosensitizers for the photodynamic therapy of cancer. *Photochem. Photobiol.* 1996, 64, (4), s. 694-701 .
71. ZIMČÍK, Petr; MILETÍN, Miroslav; et al. Synthesis and studies on photodynamic activity of new water-soluble azaphthalocyanines. *J. Photochem. Photobiol., A.* 2003, 155, (1-3), s. 127-131.
72. STUZHIN, Pavel A.; KHELEVINA, Olga G. Azaporphyrins: structure of the reaction centre and reactions of complex formation. *Coord. Chem. Rev.* 1996, 147, s. 41-86.