

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ CHEMIE A FARMACEUTICKÉ ANALÝZY



**Štúdium vplyvu makrocyklu na intramolekulárny prenos  
náboja u ftalocyanínov**

DIPLOMOVÁ PRÁCA



Štefan Bednárík

Vedúci diplomovej práce:

doc. PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.

Odborný konzultant:

PharmDr. Jiří Demuth, Ph.D.

Hradec Králové 2022

*„Vyhlasujem, že táto práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpal, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci sú riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.“*

V Hradci Králové, 2022

.....

Štefan Bednárík



Rád by som poďakoval doc. PharmDr. Veronike Novákovej, Ph.D. a prof. PharmDr. Petrovi Zimčíkovi, Ph.D. za cenné rady a veľmi trpezlivé vedenie mojej absolventskej práce v priebehu magisterského štúdia. Rovnako by som rád poďakoval PharmDr. Jiřímu Demuthovi, Ph.D. za odborné rady a PharmDr. Jakubovi Kernalovi, ktorý sa v úvode tohto projektu spolupodieľal pri syntézach. V neposlednej rade by som chcel poďakovať aj ostatným, veľmi nápomocným členom Azaphthalocyanine group.

Za zmeranie dát by som chcel poďakovať doc. PharmDr. Jiřímu Kunešovi, CSc. (NMR spektrá), prof. PharmDr. Lucii Novákovej, Ph.D. (HR-MS spektrá) a Ive Vencovskej (IR spektrá).

Za finančnú podporu chcem poďakovať projektu (PRIMUS/20/SCI/013).

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

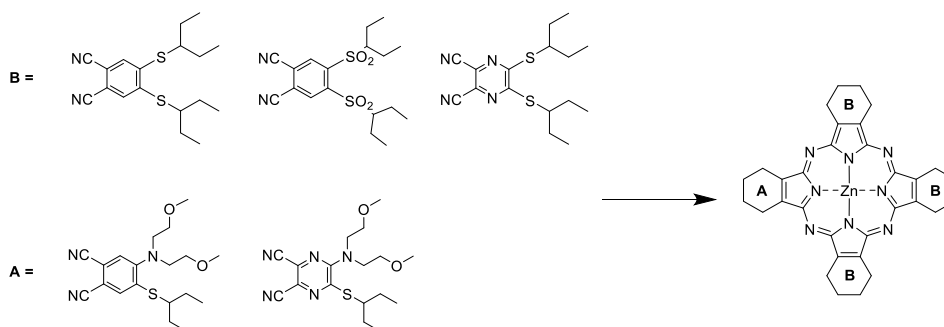
Kandidát: **Štefan Bednárík**

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

Konzultant: **PharmDr. Jiří Demuth, Ph.D.**

Diplomová práca: **Štúdium vplyvu makrocyklu na intramolekulárny prenos náboja u ftalocyanínov**

Porfyrázínové deriváty ftalocyaníny (Pcs) a ich aza-analógy (AzaPcs) sú rozsiahlo skúmané v rozličných oblastiach aplikácie kvôli ich jedinečným fotofyzikálnym a fotochemickým vlastnostiam. Jedna zo skúmaných oblastí zahŕňa intramolekulárny prenos náboja (ICT), teda deaktiváciu excitovaných stavov. Tento jav je kompetitívnou cestou s emisiou fluorescencie a vyžaduje prítomnosť donorov elektrónov v podobe periférnych substituentov, zatiaľ čo makrocyclické jadro slúži ako akceptor elektrónov. Cieľom tejto práce bolo zistiť ako modifikácie ftalocyanínového jadra ovplyvnia elektrónakceptorové vlastnosti a následne silu ICT. Syntéza zahŕňovala prípravu vhodných prekursorov, tj. 4,5-disubstituovaných ftalonitrilov resp. 5,6-disubstituovaných pyrazín-2,3-dikarbonitrilov. Nasledovala cyklotetramerizácia vedúca k vzniku zmesi šiestich rozličných kongenerov, z ktorej bol izolovaný požadovaný nesymetrický makrocyklus typu ABBB – podjednotka „A“ obsahuje dialkylamino donor potrebný na prenos intramolekulárneho náboja a časť „B“ následne upravuje elektrónakceptorové vlastnosti makrocyklu. Nakoniec boli všetky pripravené Pcs charakterizované z hľadiska fotofyzikálnych vlastností – absorpčné a emisné spektrá, kvantové výťažky fluorescencie a singletového kyslíka.



## ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Department of Pharmaceutical Chemistry and  
Pharmaceutical Analysis

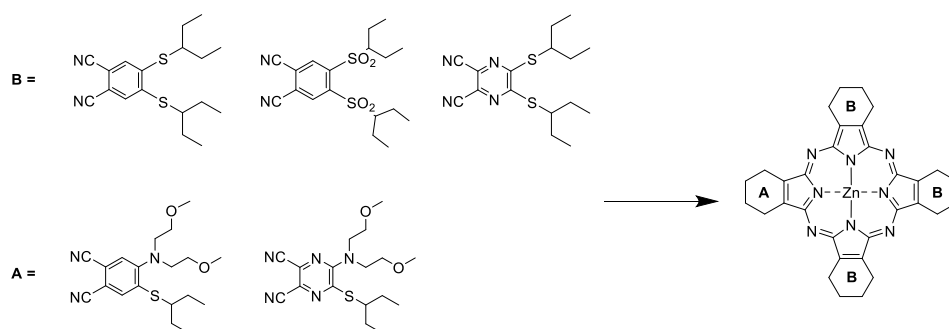
Candidate: **Štefan Bednárik**

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

Consultant: **PharmDr. Jiří Demuth, Ph.D.**

Diploma thesis: **Study of the effect of macrocycle on  
intramolecular charge transfer at phthalocyanines**

Porphyrazine derivatives phthalocyanines (Pcs) and their aza-analogues (AzaPcs) have been largely investigated in number of applications due to their unique photophysical and photochemical properties. One of the investigated research areas involves intramolecular charge transfer (ICT) – deactivation of excited states. This phenomenon is a competitive pathway to fluorescence emission and requires electron donors as peripheral substituents while the macrocyclic core serves as electron acceptor. The aim of this work was to study how modifications to the Pc macrocycle will affect its electron acceptor properties and subsequently the strength of ICT. The synthesis involved preparation of suitable precursors, *i.e.* 4,5-disubstituted phthalonitriles or 5,6-disubstituted pyrazine-2,3-dicarbonitriles. It was followed by their cyclotetramerization leading to the mixture of six different congeners, from which the desired asymmetrical ABBB type macrocycle was isolated – subunit “A” contains dialkylamino donor responsible for ICT process and the part “B” tunes the electron-accepting properties of the macrocycle. Finally, each prepared Pc was characterized from the point of view of photophysical properties – the absorption and emission spectra, fluorescence and singlet oxygen quantum yields.



# 1. OBSAH

1.	OBSAH .....	7
2.	ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK .....	10
3.	CIEĽ PRÁCE .....	12
4.	TEORETICKÁ ČASŤ .....	13
4.1.	Ftalocyaníny .....	13
4.2.	Štruktúrne modifikácie.....	13
4.3.	Vlastnosti ftalocyanínov .....	16
4.4.	Využitie ftalocyanínov .....	23
4.4.1.	Fotodynamická terapia .....	23
4.4.2.	Zhášače fluorescencie .....	24
4.4.3.	Senzory .....	25
5.	EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	27
5.1.	Zoznam vykonaných reakcií .....	28
5.1.1.	Prekurzory .....	28
5.1.2.	Cyklotetraméry.....	29
5.2.	Syntéza prekursorov .....	29
5.2.1.	Príprava pentán-3-tiolu (1).....	29
5.2.2.	Príprava 4,5-bis(pentán-3-yltio)ftalonitrilu (2).....	30
5.2.3.	Príprava 5,6-bis(pentán-3-yltio)pyrazín-2,3-dikarbonitrilu (3) .....	31
5.2.4.	Príprava 4,5-bis(pentán-3-ylsulfonyl)ftalonitrilu (4) .....	31
5.2.5.	Príprava 5,6-bis(pentán-3-ylsulfonyl)pyrazín-2,3-dikarbonitrilu (5) .....	32
5.2.6.	Príprava 5-(bis(2-metoxyetyl)amino)-6-chlórpyrazín-2,3-dikarbonitrilu (6) .....	33
5.2.7.	Príprava 5-(bis(2-metoxyetyl)amino)-6-(pentán-3-yltio)pyrazín-2,3- dikarbonitrilu (7) .....	34
5.2.8.	Príprava 4-(bis(2-metoxyetyl)amino)-5-chlórftalonitrilu (8).....	34

5.2.9.	Príprava 4-(bis(2-metoxetyl)amino)-5-(pentán-3-yl)ftalonitrilu (9) .....	35
5.3.	Syntéza cyklotetramérov .....	36
5.3.1.	Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxetyl)amino]-3,9,10,16,17,23,24-heptakis[propán-3yltio]-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanínu (Pc1-Zn).....	36
5.3.2.	Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxetyl)amino]-3,9,10,16,17,23,24-heptakis[propán-3yltio]-1,4-diazaftalocyanínu (Pc2-Zn).....	38
5.3.3.	Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxetyl)amino]-3-[propán-3yltio]-9,10,16,17,23,24-hexakis[pentán-3yl-sulfonyl]-1,4-diazaftalocyanínu (Pc3-Zn).....	40
5.3.4.	Príprava zinočnatého 23-[bis(2-metoxetyl)amino]-2,3,9,10,16,17,24-heptakis[pentán-3yl-tio]-1,4,8,11,15,18-hexaazaftalocyanínu (Pc4-Zn).	42
5.3.5.	Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxetyl)amino]-3,9,10,16,17,23,24-heptakis[propán-3yltio]ftalocyanínu (Pc5-Zn) .....	44
5.3.6.	Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxetyl)amino]-3-[propán-3yltio]-9,10,16,17,23,24-hexakis[pentán-3yl-sulfonyl]ftalocyanínu (Pc6-Zn) ....	45
5.3.7.	Príprava zinočnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[propán-3-yltio]ftalocyanínu (Pc7-Zn) .....	47
5.3.8.	Príprava zinočnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[propán-3-yltio]-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanínu (Pc8-Zn).....	48
5.3.9.	Príprava zinočnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[propán-3-ylsulfonyl]ftalocyanínu (Pc9-Zn) .....	48
5.3.10.	Príprava zinočnatého 2,9,16,23-tetrakis[bis(2-metoxetyl)amino]-3,10,17,24-tetrakis[propán-3-yltio]-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanínu (Pc10-Zn) .....	50
5.3.11.	Príprava zinočnatého 2,9,16,23-tetrakis[bis(2-metoxetyl)amino]-3,10,17,24-tetrakis[propán-3-yltio]ftalocyanínu (Pc11-Zn) .....	52
5.4.	Spektrálne a fotofyzikálne vlastnosti .....	53
5.4.1.	Stanovenie kvantových výťažkov fluorescencie .....	53
5.4.2.	Stanovenie kvantových výťažkov singletového kyslíka .....	54
6.	DISKUSIA A VÝSLEDKY.....	56



6.1.	Prekurzory .....	56
6.2.	Cyklotetramerizačné reakcie.....	57
6.3.	Výsledky spektrálnych a fotofyzikálnych meraní .....	63
7.	ZÁVER .....	66
8.	POUŽITÁ LITERATÚRA .....	67

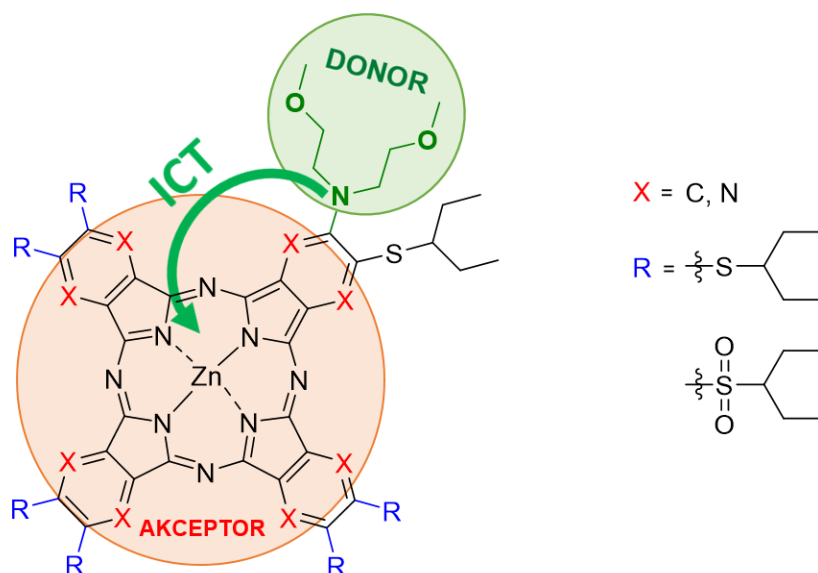
## 2. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

AcOH	kyselina octová
AzaPc	azaftalocyanín (z angl. azaphthalocyanine)
BuOH	butanol
CHF	chloroform
DCM	dichlórmetán
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
DNA	kyselina deoxyribonukleová (z angl. deoxyribonucleic acid)
DPBF	1,3-difenyilizobenzofurán (z angl. 1,3-diphenylisobenzofuran)
EtAc	etylacetát
Et <sub>2</sub> O	dietyléter
EtOH	etanol
HEX	hexán
HR-MS	hmotnostná spektroskopia s vysokým rozlíšením (z angl. high-resolution mass spectroscopy)
ICT	intramolekulárny prenos náboja (z angl. intramolecular charge transfer)
<i>m</i> CPBA	kyselina <i>m</i> -chlórperoxybenzoová
MeOH	metanol
MF	mobilná fáza
NMR	nukleárna magnetická rezonancia
<i>o</i> -DCB	1,2-dichlórbenzén
Pc	ftalocyanín (z angl. phthalocyanine)
PDT	fotodynamická terapia (z angl. photodynamic therapy)
R <sub>f</sub>	retenčný faktor
r.t.	laboratórna teplota (z angl. room temperature)
SiPc	kremičitý ftalocyanín
THF	tetrahydrofurán
TOL	toluén
TLC	tenkovrstvová chromatografia (z angl. thin layer chromatography)

TPyzPz	tetrapyrazínoporfyrazín (z angl. tetrapyrazinoporphyrzine)
TsOH	kyselina <i>p</i> -toluénsulfónová (a jej monohdrát TsOH.H <sub>2</sub> O)
ZnPc	nesubstituovaný zinočnatý ftalocyanín
$\Phi_{\Delta}$	kvantový výtťažok singletového kyslíka
$\Phi_F$	kvantový výtťažok fluorescence

### 3. CIEĽ PRÁCE

Cieľom tejto diplomovej práce bolo pripraviť asymetrické deriváty ftalocyanínov (Obr. 1) a nájsť modifikácie makrocyklu, alebo také periférne substituenty, ktoré najlepšie ovplyvnia výsledný intramolekulárny prenos náboja (ICT, z angl. intramolecular charge transfer). Najvýhodnejšie kombinácie bude možné následne použiť v rámci designu nových fluorescenčných senzorov, pretože takto navrhnuté senzory budú mať po kontakte s analytom (v ON stave) veľký nárast fluorescence. ICT bol umožnený v tomto prípade terciárnym amínom. Predpokladá sa, že prítomnosť elektrón odťahujúcich skupín bude zvyšovať elektrón deficientný stav makrocyklu, čím bude podporený ICT. Finálna časť diplomovej práce bola charakterizácia pripravených makrocyklov z hľadiska fotofyzikálnych a spektrálnych vlastností.

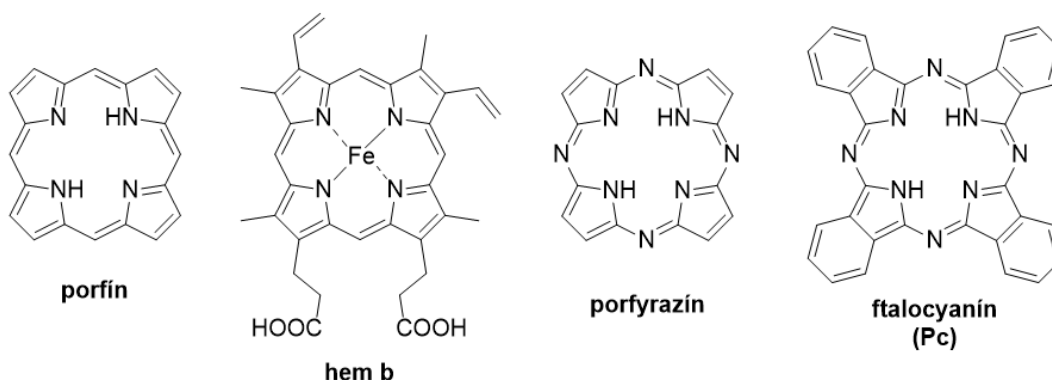


Obr. 1 Všeobecné schéma cieľových nesymetrických Pcs.

## 4. TEORETICKÁ ČASŤ

### 4.1. Ftalocyaníny

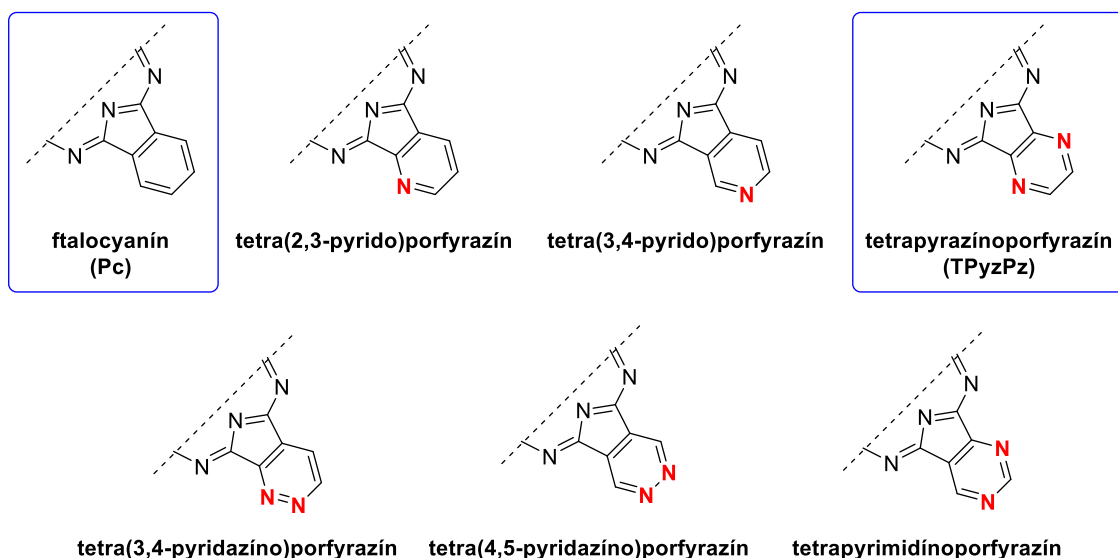
Ftalocyaníny (Pcs) sú planárne syntetické zlúčeniny štruktúrou podobné porfyrínom, ktoré vďaka 18  $\pi$ -konjugovanému makrocyclickému systému majú zaujímavé fotofyzikálne a elektrochemické vlastnosti.<sup>1</sup> Molekula Pc je zložená z porfyrázínového jadra, ktoré vzniklo modifikáciou porfínu zloženého zo štyroch pyrolových jadier spojených metínovými mostíkmi práve tak, že metínové skupiny boli nahradené dusíkmi (aza-metínový mostík). Porfínový skelet môžeme nájsť v biologicky dôležitých molekulách ako hem, ktorý má v centre makrocyclického kruhu naviazaný železnatý kation (Obr. 2).<sup>2</sup>



Obr. 2 Makrocyclické štruktúry vychádzajúce z porfínového jadra.

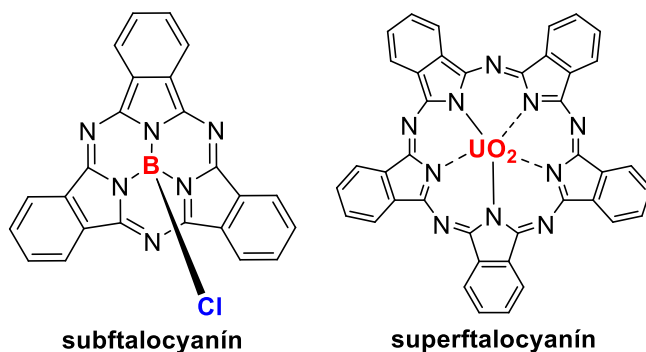
### 4.2. Štruktúrne modifikácie

Štruktúra Pc môže byť bohato modifikovaná v snahe ovplyvniť výsledné vlastnosti zlúčenín. Izosterná zámena benzénového jadra v molekule Pc za heterocyclické vedie k špecifickým zmenám v rámci fyzikálne-chemických vlastností. Spomedzi všetkých analógov sa najčastejšie vyskytujú azaftalocyaníny (AzaPcs), dusíkaté deriváty Pcs. Podľa počtu dusíkových atómov a taktiež pozície v makrocycle rozlišujeme niekoľko druhov zámen, kedy ide zväčša o výmenu benzénu za pyridín, pyrimidín, pyrazín alebo pyridazín (Obr. 3).<sup>3</sup>



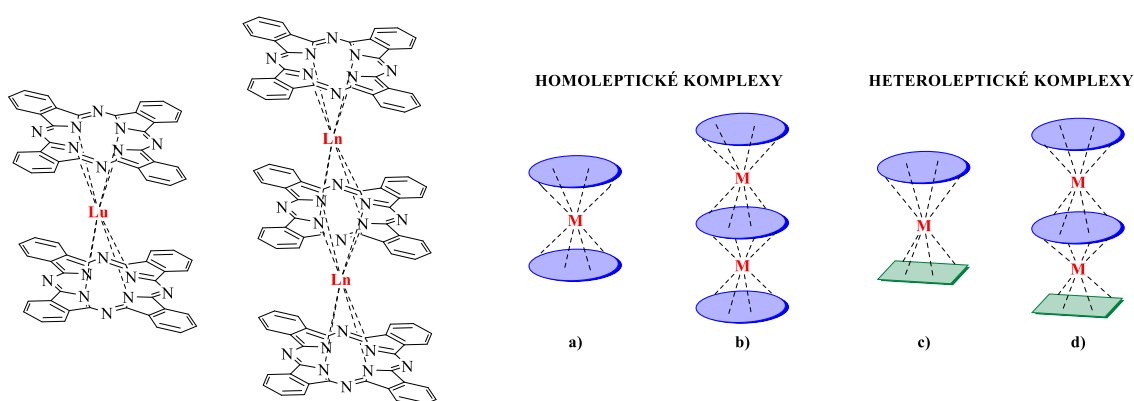
**Obr. 3** Jednotlivé aza-analógy ftalocyanínov. V **rámčeku** sú všeobecné štruktúry, ktorými sa zaoberá táto práca – Pc a tetrapyrázínoporfyrázín (TPyzPz, z angl. tetrapyrizinoporphyrazine).

Odobratím jednej izoindolovej podjednotky získame menšie analógy Pcs, a to konkrétne subftalocyaníny. Tieto zlúčeniny boli syntetizované úplnou náhodou v roku 1972 v snahe získať Pcs obsahujúci bór vo svojom centre. Syntéza týchto analógov pozostáva z cyklotrimerizačnej reakcie ftalonitrilových prekursorov s trihalogenidmi bóru (napr. chlorid boritý).<sup>4</sup> Molekuly subftalocyanínov majú na rozdiel od Pcs kónický tvar a nižšiu tendenciu agregovať. Agregácia je jedným z nežiaducich dejov zodpovedná za zhášanie a stratu fotofyzikálnych vlastností u Pcs.<sup>5</sup> Pokiaľ kondenzácia ftalonitrilov je vykonávaná za prítomnosti uranylu, vzniká makrocyklus obsahujúci päť izoindolových jednotiek nazývaný superftalocyanín.<sup>6</sup>



**Obr. 4** Všeobecná štruktúra subftalocyanínu a superftalocyanínu.

Niektoré prvky (kovy vzácnych zemín, aktinoidy a prechodné kovy 4. skupiny) vytvárajú s makrocyclickými zlúčeninami molekuly sendvičového typu, tzv. double-decker a triple-decker komplexy. Tieto molekuly sú charakteristické silnými interakciami  $\pi$ -elektrónového systému.<sup>7</sup> Počas predošlých dekád bolo syntetizovaných značné množstvo homoleptických a heteroleptických double-decker a triple-decker sendvičových komplexov. Zlúčeniny sú predmetom skúmania v rôznych oblastiach – unipolárne tranzistory, molekulárne magnety alebo receptory pre ióny kovov, dikarboxylových kyselín a sacharidov.<sup>8</sup>



**Obr. 5** Príklad double-decker a triple-decker komplexu, **a)** homoleptický double-decker komplex, **b)** homoleptický triple-decker komplex, **c)** heteroleptický double-decker komplex, **d)** heteroleptický triple-decker komplex. Prevzaté a upravené z lit.<sup>8</sup>

### 4.3. Vlastnosti ftalocyanínov

Vďaka svojmu konjugovanému systému dvojitých väzieb dokážu ftalocyaníny absorbovať svetlo určitých vlnových dĺžok ( $\lambda$ ), čo spôsobuje ich farebnosť.<sup>1</sup> Schopnosť látky absorbovať svetlo určitej vlnovej dĺžky sa nazýva **absorbancia**. Absorbanciu zlúčenín dokážeme stanoviť na základe Lambert-Beerovho zákona (Rovnica 1).<sup>9</sup> Ten vyjadruje závislosť absorpcie elektromagnetického žiarenia od vlastnosti materiálu, cez ktorý žiarenie prechádza. Podľa Lambert-Beerovho zákona je absorbancia priamoúmerná koncentrácii roztoku a hrúbke vrstvy. Každá zlúčenina má pre každú vlnovú dĺžku charakteristickú hodnotu molárneho absorpčného koeficientu ( $\epsilon$ ), ktorý je daný chemickou štruktúrou danej zlúčeniny.<sup>10</sup>

$$A = \epsilon \cdot c \cdot d$$

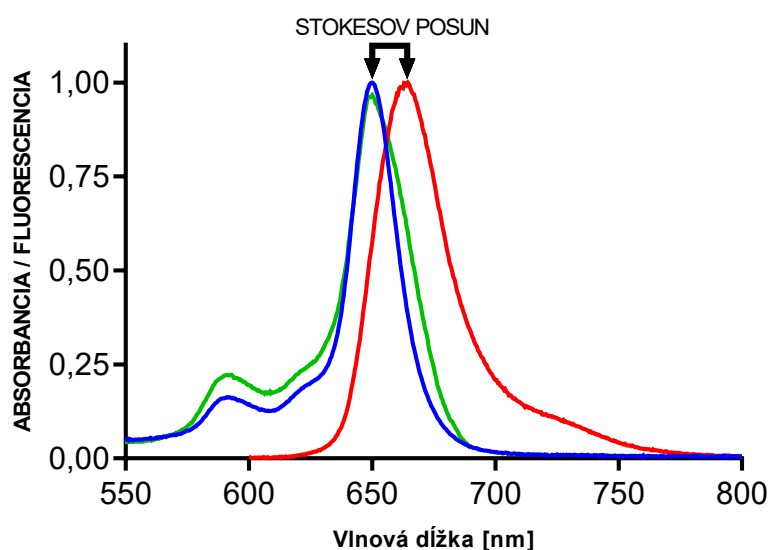
**Rovnica 1** Výpočet absorbancie (**A**) na základe Lambert-Beerovho zákona – molárny absorpčný koeficient ( $\epsilon$ ) [ $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ], koncentrácia vzorky (**c**) [ $\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ], hrúbka absorbovanej vrstvy (**d**) [cm].

Graf závislosti absorbancie na vlnovej dĺžke sa nazýva **absorpčné spektrum** (Obr. 6 modrá krivka).<sup>9</sup> Každá molekula má jedinečné absorpčné, ale aj fluorescenčné emisné spektrum. Fluorescenčné **emisné spektrum** je závislosť emisie fotónov (uvoľnenej energie) na vlnovej dĺžke emitovaných fotónov pri konštantnej excitačnej vlnovej dĺžke (Obr. 6 červená krivka) a je zrkadlovým obrazom voči absorpčnému spektru. Fluorescenčné **excitačné spektrum** je grafom závislosti intenzity fluorescencie na vlnovej dĺžke pri konštantnej vlnovej dĺžke emitovaného žiarenia (excitačná vlnová dĺžka je variabilná) (Obr. 6 zelená krivka). Fluorescenčné excitačné spektrum by malo kopírovať absorpčné spektrum, preto prípadný rozdiel medzi týmito dvoma spektrami indikuje, že za pozorovanou emisiou je zodpovedná iná zlúčenina prítomná vo vzorke (iná forma zlúčeniny ako napr. jej dimér, alebo nečistota vo vzorke apod.).<sup>11, 12</sup>

Rozdiel medzi maximom absorpčného a fluorescenčného emisného spektra je tzv. **Stokesov posun** (Obr. 6) – energia emitovaného žiarenia je typicky nižšia ako energia absorbovaného žiarenia, pretože časť absorbovanej energie je vždy stratená ostatnými spôsobmi relaxácie. Dôsledkom toho

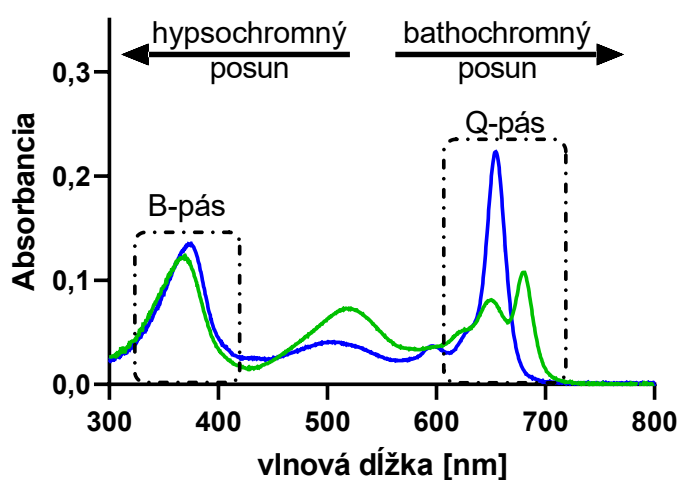


je maximum emisného spektra vždy posunuté k vyšším vlnovým dĺžkam v porovnaní s maximum absorpčného spektra.<sup>9, 11, 12</sup>



**Obr. 6** Normalizované spektra nesymetrického derivátu **Pc1-Zn**, kde je znázornené **absorpčné**, **emisné** a **excitačné** spektrum. Rozdiel medzi maximum emisného a absorpčného spektra znázorňuje Stokesov posun.

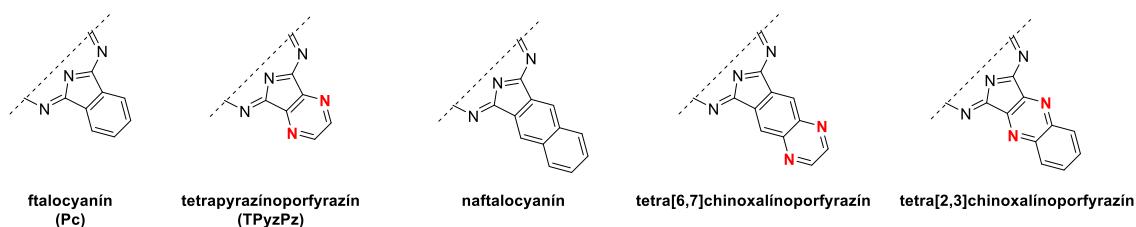
Pri spektrálnych meraniach Pcs a AzaPcs pozorujeme zvyčajne dva charakteristické absorpčné pásy (Obr. 7) – **vysokoenergetický B pás** (Soretov pás) v blízkosti ultrafialovej časti spektra (300–450 nm) a **nízkoenergetický Q pás** nachádzajúci sa vo viditeľnej oblasti spektra (600–800 nm).<sup>13</sup>



**Obr.7** Vzorové absorpčné spektrum ftalocyanínu – **kovový/bezkovový**.

Nízkoenergetický Q pás nám dokáže bližšie špecifikovať symetriu, resp. asymetriu danej molekuly. Pokiaľ je Q pás ostrý, neštiepený, jedná sa o symetrický Pc/AzaPc komplex s koordinačne viazaným kationom kovu. Nesymetrická substitúcia periférnych skupín v makrocyclickom komplexe spôsobí narušenie symetrie, čoho dôsledkom je rozštiepený Q pás. Symetricky substituované bezkovové deriváty Pc/AzaPc sa takisto vyznačujú rozštiepeným Q pásom, pretože dva izoindolové dusíky v jadre vytvárajú imínovú formu a zvyšné dva viažu atómy vodíka.<sup>14</sup>

Tetrapyrazinoporfyrazíny (TPyzPzs, z angl. tetrapyrazinoporphyrazines) majú Q pás hypsochromne posunutý približne o 30–40 nm v porovnaní s odpovedajúcimi derivátmi Pcs. Posun Q pásu smerom k vyšším hodnotám vlnových dĺžok vieme docieľiť napríklad rozšírením o ďalší aromatický kruh alebo použitím vhodných substituentov. Vyššie homológy Pcs (Obr. 8), ktorými sú známe naftalocyaníny, sú charakteristické signifikantným posunom 80–100 nm do červenej oblasti oproti derivátom Pcs. Rozšírením TPyzPz benzénovým kruhom vzniká jeden z chinoxalínoporfyrazínov.<sup>15</sup> Silnejšie  $\pi$ - $\pi$  interakcie vyšších homológov majú však vyššiu tendenciu agregovať a takisto nižšiu rozpustnosť vedúcu k strate optimálnych spektrálnych a fotofyzikálnych vlastností.<sup>1</sup>

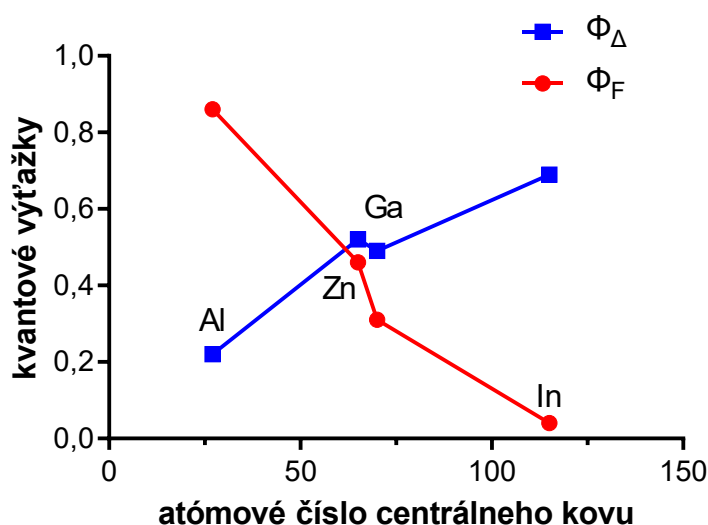


**Obr. 8** Pcs a AzaPcs rozšírené o ďalší aromatický kruh.

Efekt periférnych substituentov na posun Q pásu môže byť dvojaký. Pokiaľ molekula obsahuje alkyloxy alebo aryloxy skupiny, dochádza väčšinou k hypsochromnému posunu. Na druhú stranu, periférnou substitúciou alkylsulfanylovými alebo (di)alkylamino skupinami nastáva v prípade komplexov s centrálnne viazanými kationmi kovov bathochromný posun o 15–20 nm. U bezkovových derivátov sa posun Q pásu k vyšším vlnovým dĺžkam prejavuje výraznejšie, a to dokonca až o 30–35 nm.<sup>3</sup>

Prítomnosť, ako aj typ centrálného katiónu kovu významne ovplyvňujú vlastnosti výsledných derivátov. Makrocyclus tvoriaci komplex s katiónom kovu, ktorý má zaplnené všetky svoje molekulové orbitály (napr.  $Zn^{II}$ ,  $Mg^{II}$ ,  $Al^{III}$ ,  $Ga^{III}$ ,  $In^{III}$ ), poskytuje dobré fotofyzikálne parametre. Naproti tomu komplex obsahujúci kovy prechodných prvkov s nekompletne zaplnenými orbitálmi (napr.  $Fe^{II}$ ,  $Co^{II}$ ,  $Ni^{II}$ ,  $Cu^{II}$ ) nemá fotofyzikálne využitie, pretože nevykazuje fluorescenciu a produkciu singletového kyslíka.<sup>13</sup>

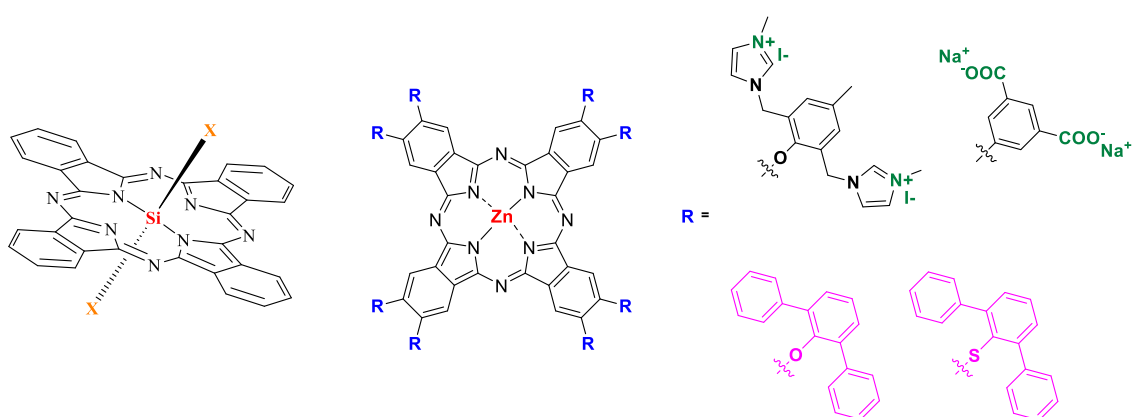
Pomer medzi kvantovým výťažkom fluorescencie a singletového kyslíka ovplyvňujú nielen naviazané periférne substituenty, ale aj použitý centrálny katión kovu. Pokiaľ je v makrocycle chelatovaný kov s vyšším atómovým číslom, rastie pravdepodobnosť medzisystémového prechodu, dôsledkom čoho je zvýšenie produkcie singletového kyslíka so súčasným poklesom fluorescencie. Tento jav sa nazýva **efekt ťažkého atómu** (angl. „heavy atom effect“).<sup>13, 16</sup> Bezkovové deriváty TPyzPzs majú zníženú emisiu fluorescencie, ako aj singletového kyslíka. Relaxácia energie nastáva inými kompetitívnymi procesmi, napríklad kolíziou.<sup>17</sup>



**Obr. 9** Efekt ťažkého atómu. Prevzaté a upravené z lit.<sup>16</sup>

Nevýhodou Pcs je **agregácia**, ktorá vzniká dôsledkom  $\pi$ - $\pi$  interakcií makrocyclických jadier. Tento nežiaduci efekt možno ovplyvniť niekoľkými spôsobmi. Jedným z nich je voľba vhodného periférneho substituentu, kde použitím priestorovo objemných substituentov ako napríklad difenylfenylsulfanyl alebo jeho kyslíkového izostéru – difenylfenoxy stericky zabránime priblíženiu ďalších molekúl Pcs. Agregáciu vieme minimalizovať aj použitím vhodného

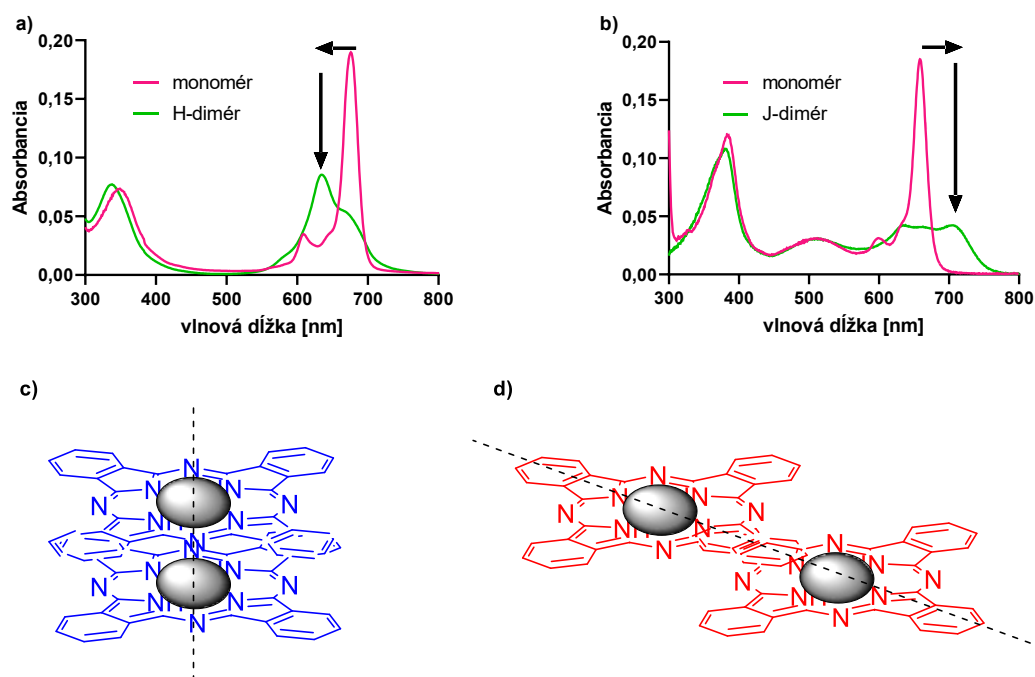
centrálneho atómu. Axiálnou substitúciou kremičitých Pcs (SiPc) možno naviazať substituenty nad a pod rovinu planárneho makrocyklu a zaručiť tak výsledný monomérny charakter. Pre Pcs bez možnosti axiálnej substitúcie (napr. zinočnatý alebo horečnatý) je nevyhnutné pristúpiť k modifikácii periférie makrocyklu objemnými substituentmi alebo nabitými substituentmi.<sup>18</sup> Agregáciu možno eliminovať použitím periférne polárne nabitých substituentov, a to buď kationického (kvartérne amóniové soli) alebo aniónického charakteru (karboxyláty alebo sulfonáty). V prípade takýchto zlúčenín pôsobením elektrostatických odpudivých síl dochádza k zamedzeniu agregácie.<sup>19</sup>



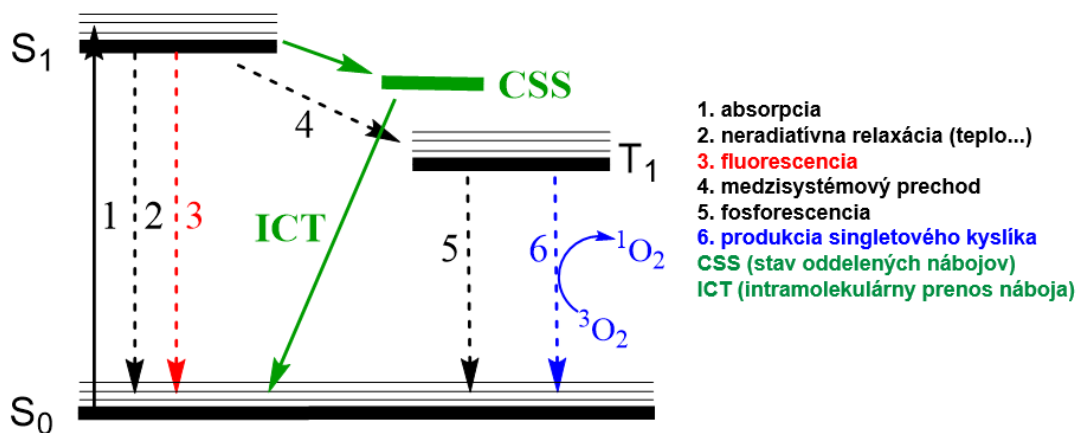
**Obr. 10** Štruktúra SiPc s možnosťou **axiálnej substitúcie**,<sup>18</sup> prevencia agregácie Pcs polárne nabitými substituentmi kationického (vľavo) a aniónického (vpravo) charakteru alebo **objemnými** periférnymi substituentmi.<sup>19</sup>

Agregáciou dochádza k tvorbe supramolekulárnych útvarov, tzv. agregátov. V praxi pozorujeme v rámci Pcs a AzaPcs dva základne typy agregátov, a to **H-agregáty** alebo **J-agregáty** (Obr. 11). H-agregát, inak označovaný ako „head-to-head“ alebo „face-to-face“ je veľmi často sa vyskytujúci typ agregácie, kde os pretínajúca stredy molekúl Pcs je kolmá k ich rovine. Tvorba týchto agregátov spôsobuje hypsochromný posun Q pásu a zníženie jeho intenzity. Takisto dochádza k zníženiu rozpustnosti Pcs. Druhý typ agregácie je tzv. J-agregát alebo „head-to-tail“, či „edge-to-edge“ konfigurácia, pri ktorom sú jednotlivé Pcs usporiadané tak, že os pretínajúca centrálnymi kationmi nie je kolmá k rovine makrocyklu. Tento minoritný typ agregátu spôsobuje bathochromný posun Q pásu, čo je opačný fenomén než u H-agregátov.<sup>20</sup> Zvláštne správanie J-agregátov možno pozorovať u oktakis(dialkylamino) substituovaných derivátov

TPyzPzs. Pokiaľ sú tieto deriváty v monomérnom stave, dochádza k zhášaniu excitovaných stavov pomocou ICT (vid. Obr. 12), teda zlúčeniny nevykazujú fluorescenciu ani produkciu singletového kyslíka ( $^1\text{O}_2$ ). Použitím nekoordináčnych rozpúšťadiel je umožnený vznik J-dimérov, kde priestorovým bránením druhou molekulou dochádza k zablokovaniu ICT. Dôsledkom tohto javu možno pozorovať prítomnosť fluorescencie a produkcie singletového kyslíka aj u alkylamino substituovaných TPyzPzs.<sup>21, 22</sup>



**Obr. 11** Vplyv agregátov na absorpčné spektrum a) H-typ agregácie, b) J-typ agregácie, kde zelená charakterizuje agregované spektrum a ružová spektrum monomérne. Zobrazenie usporiadania agregátov, kde os pretína centrá jednotlivých molekúl – c) H-dimér d) J-dimér.



**Obr. 12** Modifikovaný Jablonského diagram.

Zlúčeniny, ktoré majú intenzívny  $\pi$ -systém dokážu prijať energiu vo forme fotónu a dostať sa tak zo základného stavu  $S_0$  do excitovaného stavu  $S_1$ , ktorý je však nestabilný. Existuje niekoľko možností relaxácie molekuly, kde molekula uvoľňuje energiu, aby sa dostala opäť do svojho základného stavu  $S_0$ . Medzi najbežnejšie formy uvoľnenia nadbytočnej energie patrí nežiarivá relaxácia pomocou uvoľnenia tepla alebo fluorescenčná emisia fotónu. Relaxácia môže nastať aj inverziou spinu (medzisystémový prechod) vedúca k vzniku tripletového stavu  $T_1$ . Z tripletového stavu  $T_1$  môže molekula relaxovať pomocou emisie fotónu (fosforescencia) alebo odovzdaním energie inej molekule, napr. molekule tripletového kyslíka ( $^3O_2$ ) vedúca k vzniku jeho reaktívnej formy – singletového kyslíka ( $^1O_2$ ). Pravdepodobnosť uvoľnenia energie určitou cestou vieme stanoviť pomocou tzv. kvantových výťažkov, ktoré definujú schopnosť molekuly produkovať fluorescenciu ( $\Phi_F$ , Rovnica 2a), respektíve molekuly singletového kyslíka ( $\Phi_\Delta$ , Rovnica 2b).<sup>12</sup>

$$\text{a) } \Phi_F = \frac{\text{počet emitovaných fotónov}}{\text{počet absorbovaných fotónov}} \quad \text{b) } \Phi_\Delta = \frac{\text{počet vzniknutých molekúl } ^1O_2}{\text{počet absorbovaných fotónov}}$$

**Rovnica 2a)** Kvantový výťažok fluorescencie  $\Phi_F$ . **Rovnica 2b)** Kvantový výťažok singletového kyslíka  $\Phi_\Delta$ .

Deriváty Pcs obsahujúce periférny dialkylamínový substituent sú schopné relaxovať pomocou stavu oddelených nábojov (CSS, z angl. charge separated state) s následným rýchlym prechodom do základného stavu.<sup>23</sup> Tento spôsob deaktivácie excitovaného stavu molekuly sa nazýva **intramolekulárny prenos náboja**, skrátene ICT. Celý proces začína excitáciou molekuly pomocou svetla, kde je následne absorbovaná energia spotrebovaná na delokalizáciu elektrónového páru z donorickej časti molekuly na akceptor, čo je v tomto prípade ftalocyanínové jadro. Všetky vyššie spomínané deje relaxácie molekuly (fluorescencia, produkcia singletového kyslíka, ICT,...), sú kompetitívne, z čoho vyplýva, že pokiaľ je jedna forma relaxácie preferovaná, tak ostatné sú potlačované.<sup>12</sup>

Najväčší vplyv na účinnosť ICT má charakter rozpúšťadla, vzdialenosť medzi donormom a akceptorom, typ donoru a akceptoru, a ďalej substituent susediaci s donorovou skupinou. Polárne rozpúšťadla ako napríklad

*N,N*-dimetylformamid (DMF) a dimetylsulfoxid (DMSO) uľahčujú ICT, zatiaľ čo v nepolárnych rozpúšťadlách typu toluén (TOL) a benzén je tento proces inhibovaný.<sup>21</sup> Pre ICT je zásadné, aby bol donor a akceptor vo vzájomnej konjugácii, pričom s rastúcou dĺžkou spojovacieho reťazca sa znižuje účinnosť ICT.<sup>24</sup> Účinnosť ICT je úmerná schopnosti donoru poskytnúť elektróny. Túto vlastnosť možno charakterizovať hodnotou oxidačného potenciálu daného amínu. Takto napríklad účinnosť ICT rástla v rade *n*-butylamín < *N,N*-dietylamin < anilín < fenotiazín, čo bolo v súlade s ich hodnotami oxidačného potenciálu (1,70; 1,14; 0,98 a 0,60 V vs. nasýtená kalomelová elektróda v acetonitrile).<sup>25</sup> Úloha substituentu v *orto* polohe voči donoru zatiaľ nebola vysvetlená a je nutné ju brať ako empirický poznatok. Podľa experimentálnych výsledkov u TPyzPz makrociklov viedla prítomnosť metylu, fenylu, *tert*-butylsulfanylu, butoxy, -Cl alebo -H v *orto* polohe voči donoru k rozdielnej účinnosti ICT, čo bolo monitorované na súčte  $\Phi_{\Delta} + \Phi_F$ , ktorý sa líšil v rozmedzí od 0,11 (butoxy) až k ~0,82 (-H, metyl, -Cl).<sup>26</sup>

#### 4.4. Využitie ftalocyanínov

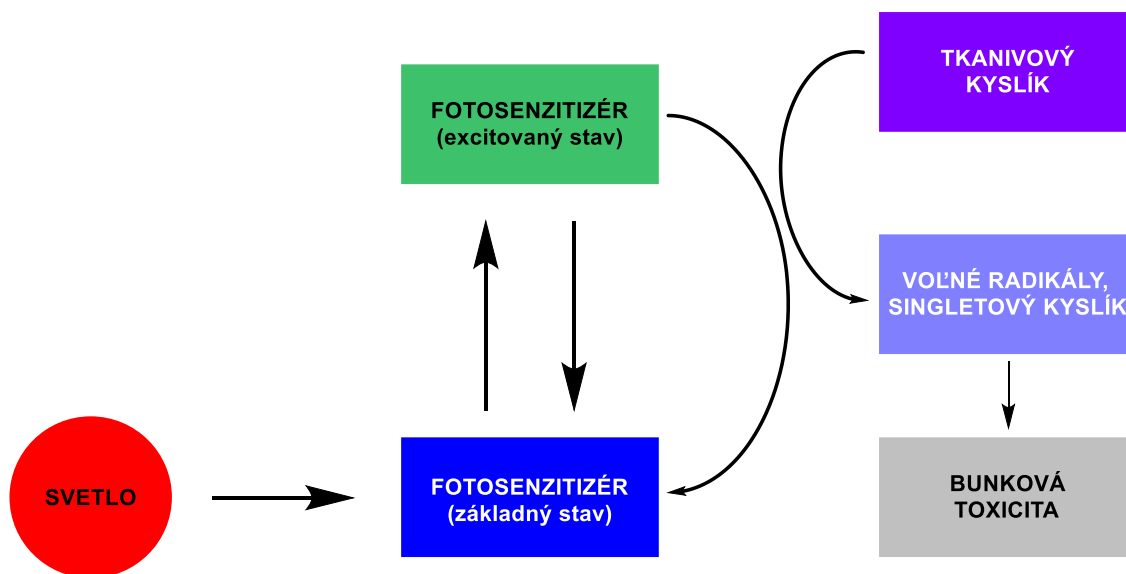
Prvé zmienky o Pcs pochádzajú z roku 1907, ale širšie skúmanie Pcs započína v roku 1928, kedy po slede niekoľkých udalostí spozorovala skupina štyroch chemikov v spoločnosti Scottish Dyes Ltd. nerozpustnú modrú zlúčeninu počas rutínnej prípravy ftalimidu z anhydridu kyseliny ftalovej. Jej štruktúra bola neskôr objasnená Patrickom Linsteadom na Imperial College v Londýne.<sup>27</sup>

V súčasnosti sú Pcs dôležitou skupinou komerčne dostupných farbív, kde svoje využitie našli v textile a papiernictve. Mednatý ftalocyanín je v priemysle jedným z najpredávanejších farbív. Mimo iné sa Pcs používajú do tonerov laserových tlačiarní, farbív náterov alebo ako farebné filtre v LCD displejoch. Hexadekafluór zinočnatý ftalocyanín je jedným z popredných elektrón transportných materiálov pre organické polovodiče.<sup>28</sup>

##### 4.4.1. Fotodynamická terapia

Fotodynamická terapia (PDT, z angl. photodynamic therapy) je moderná neinvazívna terapia predovšetkým nádorových ochorení. Liečba pomocou PDT vyžaduje tri samostatne netoxické komponenty: fotosenzitizér, svetlo vhodnej

vlnovej dĺžky a prítomnosť kyslíka. Fotosenzitizér po aplikácii absorbuje svetlo o určitej vlnovej dĺžke, čím sa iniciujú procesy vedúce k deštrukcii cieľových buniek alebo tkaniva. Samotný mechanizmus PDT spočíva v aktivácii fotosenzitívnej molekuly pomocou svetla, kde sa fotosenzitizér dostáva zo základného stavu do stavu excitovaného. Relaxáciou prebytočnej energie s cieľom vrátiť sa do pôvodného stavu je uvoľnená energia prenesená na molekulu kyslíka ( $^3\text{O}_2$ ), čo vedie k vzniku reaktívnych foriem kyslíka, akými sú napríklad singletový kyslík ( $^1\text{O}_2$ ) a iné voľné radikály. Následne tieto reaktívne formy kyslíka sprostredkovávajú oxidatívny stres a deštrukciu bunky (Obr. 13).<sup>29</sup>



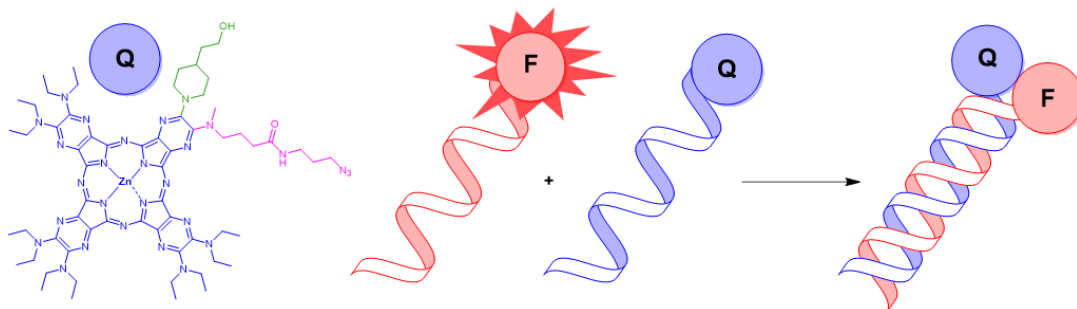
Obr. 13 Mechanizmus PDT. Prevzaté a upravené z lit.<sup>29</sup>

#### 4.4.2. Zhášače fluorescencie

Zhášače fluorescencie sú zlúčeniny, ktoré majú schopnosť potlačiť fluorescenciu iných molekúl (fluorofórov) a svoje uplatnenie nachádzajú napr. v DNA (z angl. deoxyribonucleic acid) sondách. DNA sondy sa využívajú v genetickej analýze, kde slúžia k detekcii a kvantifikácii sekvencií DNA alebo pri monitorovaní polymerázových reťazových reakcií v reálnom čase. Existujú dva hlavné typy DNA sond z pohľadu počtu naviazaných značiek – jednoducho a dvojito značené sondy. Pokiaľ je každá značka naviazaná na samostatný reťazec oligodeoxynukleotidov, tak takéto sondy nazývame jednoducho značené. V prípade dvojito značených sond možno nájsť na rovnakom reťazci obe značky – na jednom konci naviazaný fluorofór a na druhom zhášač.<sup>30-32</sup> Zistilo sa, že TPyzPzs obsahujúce viac ako štyri dialkylamino donorové



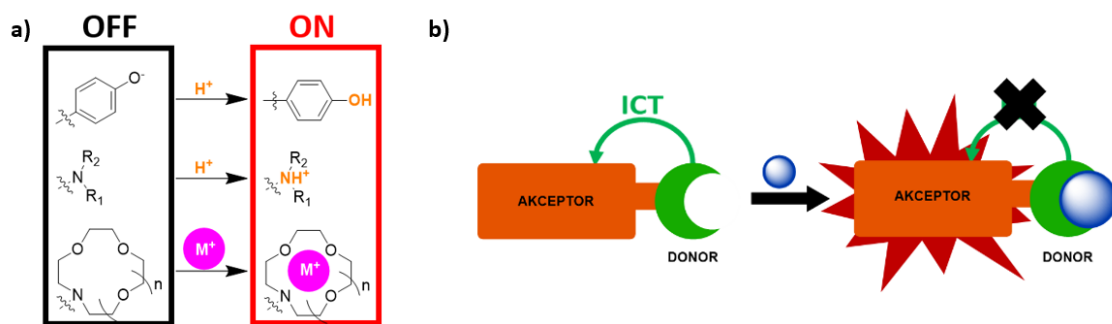
substituenty môžu byť využívané ako zhášače bez vlastnej fluorescence, tzv. dark quenchers.<sup>21</sup> Absencia fluorescence zhášača vedie k zníženiu fluorescence neaktivovanej sondy, čo môže zvýšiť presnosť odpočtu fluorescence vlastnej metódy.<sup>30, 31</sup> Výhodou TPyzPz zhášačov je vysoká efektivita zhášania a panchromatická absorpcia (300-700 nm), preto vhodne substituované dialkylamino deriváty TPyzPzs dokážu zhášať väčšinu komerčne dostupných fluorofórov.<sup>32</sup>



**Obr. 14** Príklad použitia TPyzPz v rámci zhášania fluorescence. **Azidová** skupina slúži k naviazaniu zhášača na pevnú fázu pomocou click reakcie. Na **hydroxylovej** skupine začína syntéza oligodeoxynukleotívneho reťazca zamýšľanej DNA sondy. **Q** = zhášač fluorescence, **F** = fluorofór. Prevzaté a upravené z lit.<sup>30</sup>

#### 4.4.3. Senzory

Intramolekulárny prenos náboja (vid. Obr. 12) môže byť efektívne využívaný v rámci fluorescenčných senzorov, u ktorých možno protonizáciou donorovej skupiny alebo väzbou katiónu kovu selektívne zapínať a vypínať fluorescenciu. Pretože je ICT rýchlejšia cesta relaxácie molekuly ako fluorescencia, bude oproti nej uprednostnená. Vo východiskovom stave (OFF stav) poskytuje donor elektróny pre ICT a neprebíha teda fluorescencia. Pokiaľ dôjde k naviazaniu analytu (ON stav), dôjde k zablokovaniu ICT a molekula začne následne vykazovať fluorescenciu.<sup>33-35</sup>



**Obr. 15 a)** Príklad donorových skupín pre ICT, kde **protonizáciou** alebo **väzbou katiónu** kovu dochádza k prepnutiu OFF-ON stavu. **b)** Schematické znázornenie princípu senzoru, kedy po kontakte donorovej skupiny s **analytom** sa fluorescenčný senzor prepne do **ON stavu** vďaka zablokovaniu ICT.

## 5. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

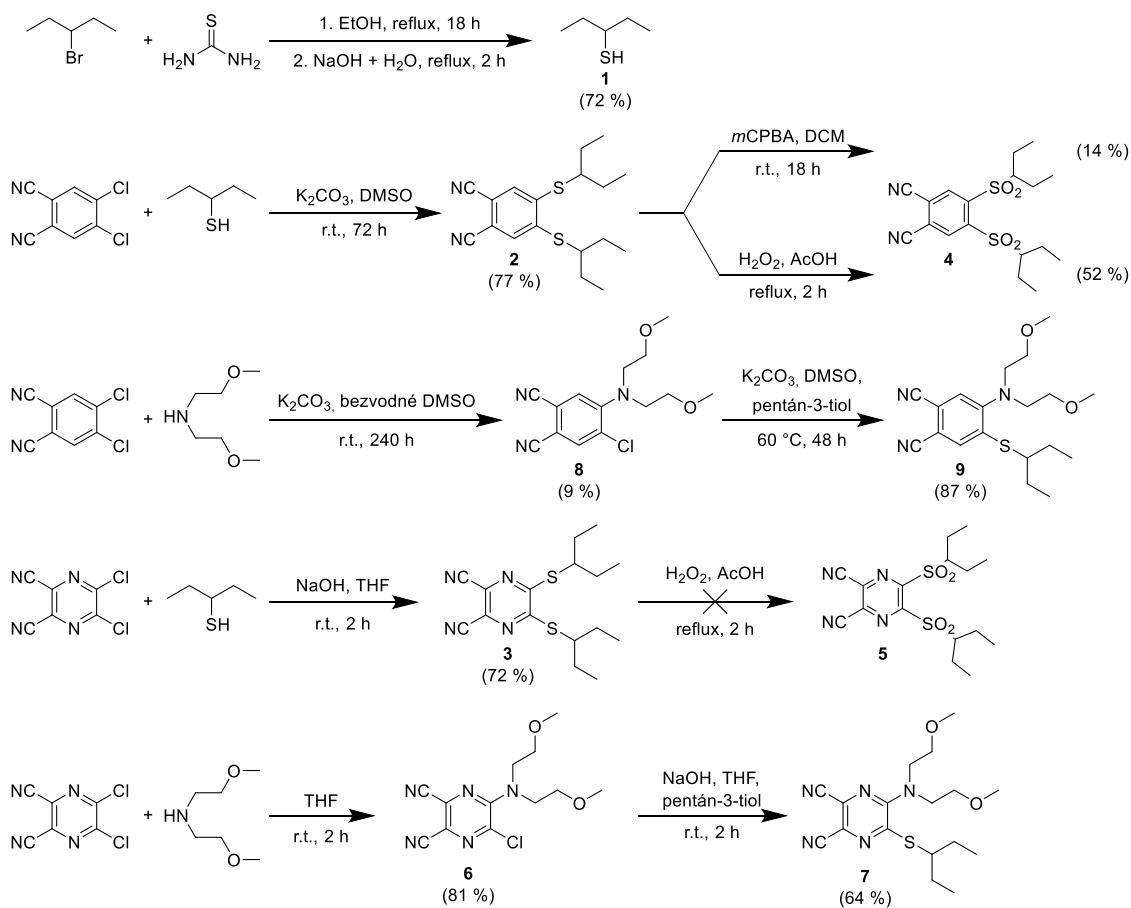
Rozpúšťadlá a východiskové látky pre syntézy boli dodané firmami Penta, TCI Chemicals, Fluorochem, Lach-Ner, Merck a Sigma-Aldrich. Priebeh reakcií a čistota výsledných produktov boli monitorované chromatografiou na tenkej vrstve (TLC) na doskách Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, detekcia UV lampou prebiehala pri 254 nm alebo 366 nm. Na separáciu látok za použitia stĺpcovej chromatografie bola ako stacionárna fáza použitá Merck Kieselgel 60 (0,040 – 0,063 mm). Použité mobilné fázy sú uvedené pri jednotlivých reakciách.

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 500 MHz a 600 MHz) a <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, 126 MHz a 151 MHz) spektrá boli merané na Katedře organické a bioorganické chemie na prístrojoch Varian Mercury Vx BB 300 (Varian, USA), Varian VNMR S500 (Varian, USA) a Jeol JNM-ECZ 600R (Jeol, USA). Na rovnakej katedre prebiehali aj merania IR spektier v móde ATR na prístroji Nicolet 6700 (Thermo Scientific, USA). Hmotnostné spektrá s vysokým rozlíšením (HR-MS) boli merané na UHPLC systéme Acquity UPLC I-class (Waters, Millford, USA) v zapojení s hmotnostným spektrometrom s vysokým rozlíšením Synapt G2Si (Waters, Manchester, UK) pracujúcim na princípe detektoru Q-TOF. Prístroj bol kalibrovaný s použitím leucín-enkefalínového štandardu a mravenčanu sodného (50-1200 *m/z*) alebo jodidu sodného (50-5000 *m/z*) ako externej kalibrácie. Hmotnostné spektrá s nízkym rozlíšením (MS) boli merané na Katedře farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy na prístroji Expression<sup>®</sup> Compact Mass Spectrometer (Advion, USA) pracujúcim na princípe „single-quad detector“.

UV-VIS spektrá boli merané na prístroji Shimadzu UV-2600 Spectrophotometer. Fluorescenčné merania boli vykonané na prístrojoch FS5 Spectrofluorometer a FLS1000 Photoluminescence Spectrometer (Edinburg Instruments, Veľká Británia). Ožarovacia lampa a použité filtry pri meraniach  $\Phi_{\Delta}$  boli zakúpené od firmy Newport (Irvine, Kalifornia, USA). Nesubstituovaný zinočnatý ftalocyanín (ZnPc) bol zakúpený od firmy Sigma-Aldrich.

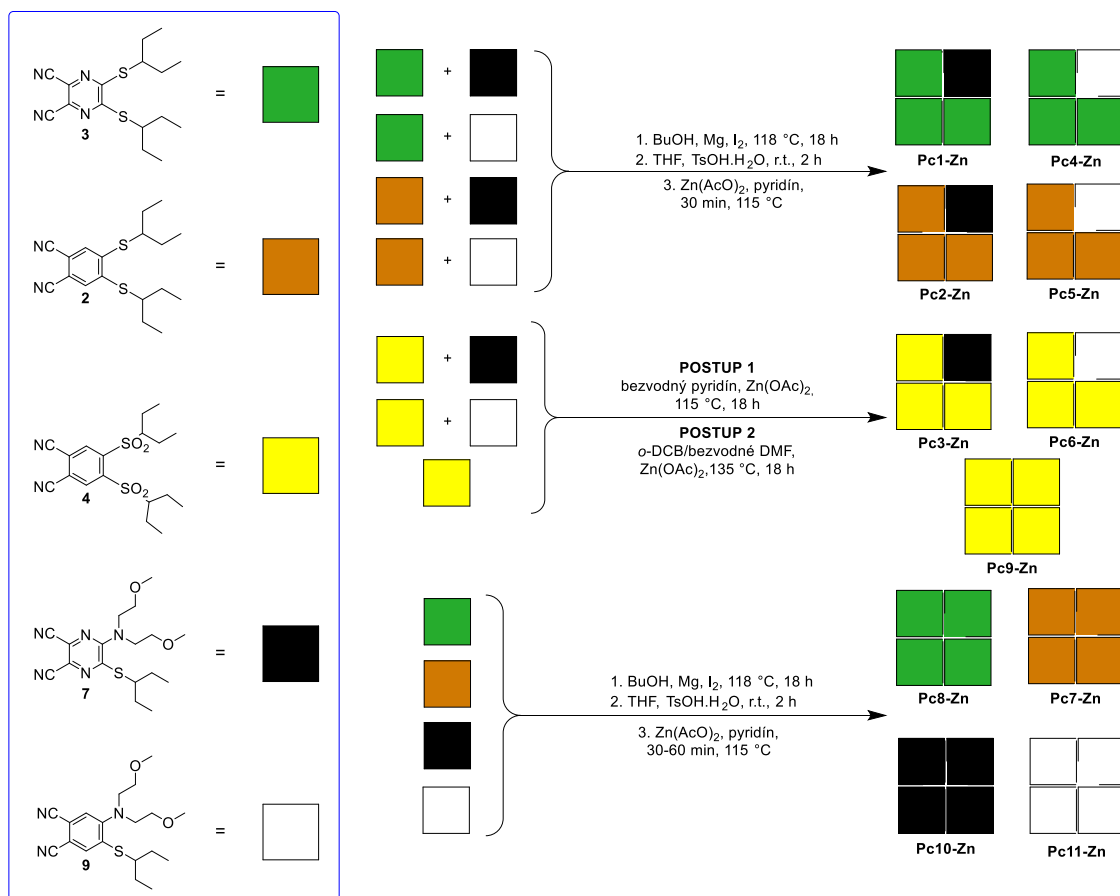
## 5.1. Zoznam vykonaných reakcií

### 5.1.1. Prekurzory



Obr. 16 Schéma cieľových prekurzorov.

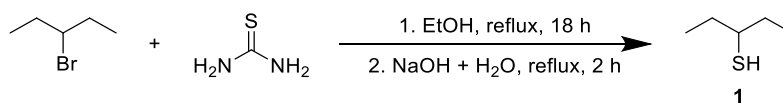
## 5.1.2. Cyklotetraméry



Obr. 17 Všeobecné reakčné schéma vykonaných cyklotetramerizačných reakcií. V **rámčeku** sú znázornené východiskové prekurzory.

## 5.2. Syntéza prekurzorov

### 5.2.1. Príprava pentán-3-tiolu (1)

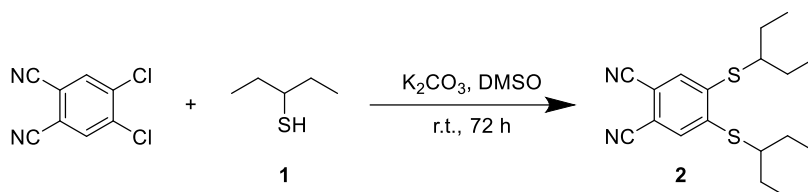


Zlúčenina bola pripravená podľa publikovaného postupu.<sup>36</sup> K tiomočovine (11,5 g; 151 mmol) rozpustenej v etanole (EtOH; 60 ml) bol pridaný 3-brómpentán (22,8 g; 18,69 ml; 151 mmol). Reakčná zmes bola zahrievaná za varu rozpúšťadla do druhého dňa. Potom sa pridal NaOH (7,3 g; 182,5 mmol) rozpustených v 45 ml vody, kde celá zmes podliehala refluxu ešte 2 hodiny. Následne bola zmes odparená do sucha a vyextrahovaná za použitia destilovanej vody (100 ml) a etylacetátu (EtAc, 3× 75 ml), kde sa finálny produkt

dostal do organickej fázy. Výťažok reakcie bol 11,3 g (13,6 ml, 72 %) produktu **1** ako charakteristicky zapáchajúcej tekutiny.

Keďže sa jedná o publikovanú zlúčeninu, identita pentán-3-tiolu bola overená iba pomocou hmotnostnej spektrometrie MS (APCI): (m/z): 103,2 [M-H]<sup>-</sup> (teor.: 103,1).

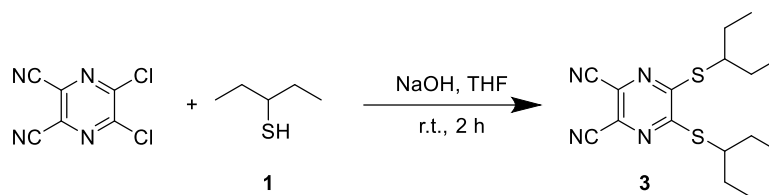
### 5.2.2. Príprava 4,5-bis(pentán-3-yltio)ftalonitrilu (**2**)



Do vytárovej banky sa pridalo 1 g (5,08 mmol) dichlórfthalonitrilu, ktorý bol rozpustený v 25 ml DMSO. Do reakcie bolo pridaných 1,6 ml (12,74 mmol) pentán-3-tiolu a 2,81 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,33 mmol) a reakcia sa miešala za laboratórnej teploty (r.t., z angl. room temperature) 24 hodín. Spravilo sa TLC za použitia mobilnej fázy (MF) hexán (HEX)/chloroform (CHF) 2 : 1, na ktorom bolo zistené veľké množstvo východiskovej látky a preto reakcia pokračovala ďalších 48 hodín pokiaľ bola konverzia východiskovej látky dokončená. Po skončení reakcie bola reakčná zmes naliata do 200 ml vody a produkt bol vyextrahovaný pomocou CHF (3× 50 ml). Organická fáza bola vysušená bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrovaná cez vatu a odparená do sucha na rotačnej vákuovej odparke. Finálny produkt bol prečistený rekryštalizáciou z metanolu (MeOH). Bolo získaných 1,29 g (77 %) produktu **2**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz; Acetón-*d*<sub>6</sub>) δ 7,87 (s; 2H) ; 3,62 (p; *J* = 6,2 Hz; 2H); 1,82 – 1,65 (m; 8H) ; 1,01 (t; *J* = 0,7 Hz; 12H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz; Acetón-*d*<sub>6</sub>) δ 144,70; 130,49; 115,68; 111,13; 50,28; 29,39; 29,26; 29,14; 29,01; 28,88; 28,75; 28,62; 26,34; 10,39. IR (ATR): ν = 2968, 2933, 2875, 2855, 2230, 1562, 1489, 1380, 1342, 1271, 1226, 1109 cm<sup>-1</sup>. HR-MS (ESI): (m/z): 397,1985 [M+MeOH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> (teor.: 397,1978).

### 5.2.3. Príprava 5,6-bis(pentán-3-yltio)pyrazín-2,3-dikarbonitrilu (3)

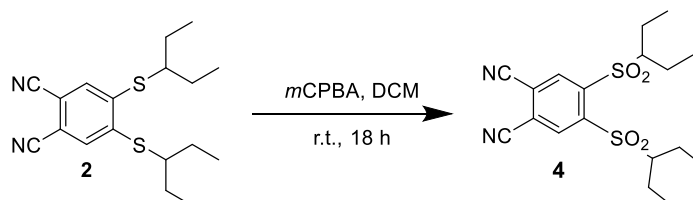


6,02 g (30,25 mmol) 5,6-dichlóropyrazín-2,3-dikarbonitrilu bolo rozpustených v 100 ml tetrahydrofuránu (THF). Do 66 ml 1M vodného roztoku NaOH bolo pridaných 6,96 g pentán-3-tiolu (8,39 ml; 66,9 mmol). Následne bol roztok pentán-3-tiolu naliaty do banky s roztokom 5,6-dichlóropyrazín-2,3-dikarbonitrilu a reakcia bola miešaná 2 hodiny pri laboratórnej teplote. Priebeh reakcie sa sledoval pomocou TLC s mobilnou fázou HEX/TOL 2 : 1. Reakčná zmes bola odparená do sucha a potom rozsuspendovaná v 100 ml H<sub>2</sub>O, pričom produkt bol zo suspenzie vyextrahovaný za použitia EtAc (3× 50 ml). Organická fáza bola vysušená bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a prefiltrovaná cez vatú. Produkt bol získaný stĺpcovou chromatografiou použitím rovnakej mobilnej fázy. Finálnym krokom bola rekryštalizácia produktu z MeOH s aktívnym uhlím. Takto bolo získaných 7,25 g (72 %) produktu **3**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 4,00 – 3,92 (m; 2H); 1,89 – 1,70 (m; 8H); 1,03 (t; *J* = 7,4 Hz; 12H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 160,97; 125,68; 113,86; 77,25; 77,00; 76,75; 50,53; 26,61; 11,19. IR (ATR): ν = 2967, 2938, 2876, 2233, 1480, 1383, 1289, 1158, 1141, 985 cm<sup>-1</sup>.

### 5.2.4. Príprava 4,5-bis(pentán-3-ylsulfonyl)ftalonitrilu (4)

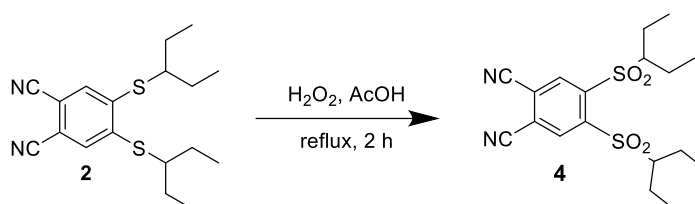
#### 1. postup



0,5 g (1,50 mmol) zlúčeniny **2** sa rozpustilo v 20 ml dichlórmétáne (DCM). Za stáleho miešania sa pri laboratórnej teplote pridalo 1,3 g kyseliny *m*-chlórperoxybenzoovej (*m*CPBA; 7,53 mmol). Reakcia bola monitorovaná pomocou TLC za použitia MF HEX/dietyléter (Et<sub>2</sub>O) 1 : 1, kde síce vznikal produkt, no taktiež tam bolo značné množstvo východiskovej látky. Reakčná

zmes bola na druhý deň odparená do sucha a potom rozsuspendovaná v 100 ml 5% vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub>, pričom produkt bol zo suspenzie vyextrahovaný za použitia Et<sub>2</sub>O (3× 50 ml). Organická fáza bola vysušená bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a prefiltrovaná cez vatú. Separáciu pomocou stĺpcovej chromatografie so spomínanou mobilnou fázou sa získalo iba 84 mg (14 %) (vid. diskusia) požadovaného produktu **4**.

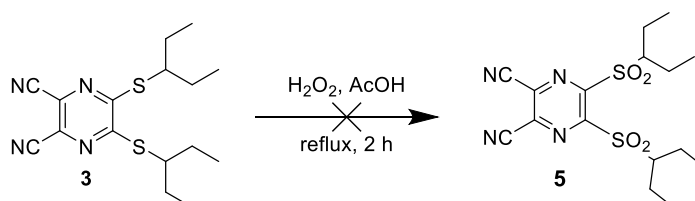
## 2. postup



Reakcia bola vykonaná na základe postupu publikovaného pre podobné zlúčeniny.<sup>37</sup> Za stáleho miešania bolo rozpustených 500 mg zlúčeniny **2** (1,50 mmol) v 4,5 ml kyseliny octovej. Pri postupnom zahrievaní sa východisková látka rozpustila kompletne. Postupne sa po častiach pridávalo 8,3 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a zmes bola zahrievaná za varu rozpúšťadla po dobu dvoch hodín. Reakcia začala intenzívne bublať a bola kontinuálne monitorovaná TLC za použitia čistého DCM. Po zreagovaní takmer celého množstva východiskovej látky bola zmes vyliala do 250 ml destilovanej vody, kde produkt následne vykryštalizoval. Kryštáliky zo suspenzie boli odsaté na Büchnerovom lieviku. Týmto postupom bolo získaných 311 mg (52 %) čistého produktu **4**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s; 2H); 4,07 – 4,01 (m; 2H); 1,89 – 1,77 (m; 8H); 1,05 (t; *J* = 7,5 Hz; 12H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 144,37; 138,24; 138,01; 120,51; 113,19; 77,25; 77,00; 76,75; 67,70; 20,06; 10,68. HR-MS (ESI): (*m/z*): 461,1780 [M+MeOH<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup> (teor.: 461,1774).

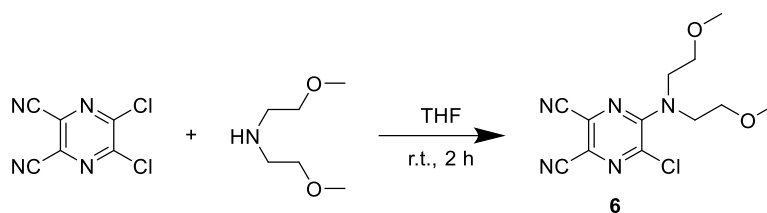
### 5.2.5. Príprava 5,6-bis(pentán-3-ylsulfonyl)pyrazín-2,3-dikarbonitrilu (**5**)





Za stáleho miešania bolo rozpustených 100 mg látky **3** (0,3 mmol) v 1 ml kyseliny octovej. Po zahriatí a rozpustení východiskovej látky sa postupne po častiach pridalo 1,7 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, kde zmes bola zahrievaná za varu rozpúšťadla a miešaná po dobu dvoch hodín. Reakcia začala intenzívne bublať a bola kontinuálne monitorovaná po 30 minútach pomocou TLC za použitia čistého DCM. Bohužiaľ, drvivá väčšina východiskovej látky zostala nezreagovaná, takže od syntézy zlúčeniny **5** sa upustilo (vid. diskusia).

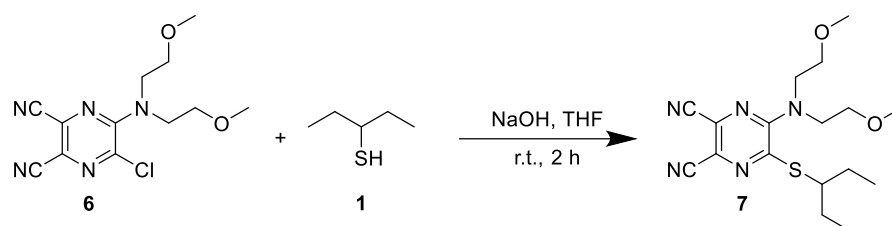
### 5.2.6. Príprava 5-(bis(2-metoxyetyl)amino)-6-chlórpyrazín-2,3-dikarbonitrilu (**6**)



2,08 g (10,5 mmol) 5,6-dichlórpyrazín-2,3-dikarbonitrilu bolo rozpustených v 50 ml THF, ktorý bol intenzívne miešaný za chladenia v ľadovom kúpeli. V druhej banke bolo v 50 ml THF rozpustených 2,67 g (2,96 ml; 20,04 mmol) bis(2-metoxyetyl)amínu. Zmes bola po kvapkách pridávaná k vychladenej zmesi s východiskovou látkou. V priebehu reakcie začala vznikať biela soľ hydrochloridu sekundárneho amínu, ktorá postupom času mizla. Monitorovanie reakcie prebiehalo pomocou TLC, kde mobilná fáza pozostávala z EtAc/HEX v pomere 1 : 1. Po odparení oranžového roztoku sa dospelo k tmavo-hnedej olejovitej kvapaline, ktorá bola rozpustená v 150 ml EtAc a následne premytá destilovanou vodou (3× 50 ml) za dodatočného použitia roztoku NaCl (brine). Organická fáza bola vysušená bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrovaná cez vatú a odparená do sucha. Výsledný produkt bol vyčistený pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia rovnakej mobilnej fázy ako pri monitoringu. Týmto spôsobom sa získalo 2,50 g (81 %) zlúčeniny **6**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 4,08 (t; *J* = 5,3 Hz; 4H); 3,64 (t; *J* = 5,2 Hz; 4H); 3,33 (d; *J* = 0,6 Hz; 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 152,00; 135,73; 129,02; 118,06; 113,06; 112,86; 70,63; 59,05; 51,80. HR-MS (ESI): (*m/z*): 296,0912 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 296,0909).

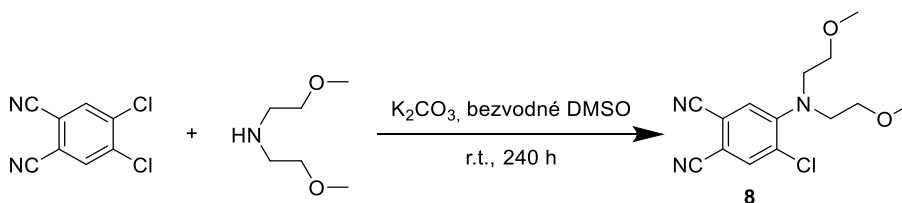
### 5.2.7. Príprava 5-(bis(2-metoxyetyl)amino)-6-(pentán-3-yltio)pyrazín-2,3-dikarbonitrilu (7)



Za stáleho miešania bolo rozpustených 858 mg (0,95 ml, 8,25 mmol) pentán-3-tiolu v 50 ml THF, kde sa pridalo 9,0 ml 1 M roztoku NaOH za vzniku príslušného tiolátu. V druhej banke sa rozpustilo 2,22 g (7,51 mmol) zlúčeniny **6** v 50 ml THF, ktorá bola následne po kvapkách pridaná k prvej zmesi a za kontinuálneho miešania reagovala s tiolátom po dobu 2 hodín. Na monitorovanie reakcie bolo použité TLC s MF HEX/EtAc v pomere 2 : 1. Vzniknutý oranžový produkt bol odparený a rozpustený v 150 ml EtAc, ktorý bol následne vytrepaný s 3× 50 ml destilovanej vody. Organická fáza bola vysušená bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrovaná cez vatú a odparená. Finálny produkt **7** bol izolovaný pomocou stĺpcovej chromatografie za použitia rovnakej mobilnej fázy ako pri monitoringu. Takýmto spôsobom sa získalo 1,75 g (64 %) žltého oleja.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 3,98 (t; *J* = 5,4 Hz; 4H); 3,88 – 3,82 (m; 1H); 3,62 (t; *J* = 5,4 Hz; 4H); 3,33 (s; 6H); 1,84 – 1,64 (m; 4H); 1,01 (t; *J* = 7,4 Hz; 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 152,55; 149,76; 124,96; 119,53; 114,53; 114,10; 77,25; 77,00; 76,75; 70,92; 58,98; 51,00; 50,55; 26,49; 11,29. HR-MS (ESI): (*m/z*): 364,1807 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 364,1802).

### 5.2.8. Príprava 4-(bis(2-metoxyetyl)amino)-5-chlórftalonitrilu (8)

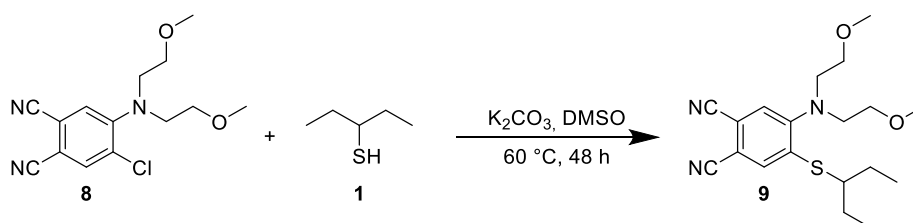


Do vopred vysušenej banky sa navážilo 5 g dichlórftalonitrilu (25,38 mmol) a 21 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (152,24 mmol). Pod inertnou atmosférou sa pridalo 40 ml bezvodného DMSO a 16,90 g (18,74 ml; 126,88 mmol) bis(2-metoxyetyl)amínu. Zmes časom menila farbu od bielej po hnedo-červenú. Priebeh reakcie bol monitorovaný, a to po 24 hodinách a potom aj po 72 hodinách, no východisková

zlúčenina bola stále prítomná v reakcii. Po 10 dňoch bola zmes vyliata do 250 ml destilovanej vody a následne vyextrahovaná pomocou EtAc (3× 100 ml). Organická fáza bola vysušená bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a prefiltrovaná cez vatú. Nezreagovaný dichlórfталonitril z reakcie bol následne izolovaný stĺpcovou chromatografiou za použitia mobilnej fázy HEX/EtAc v pomere 1 : 1, kde sa získali takmer 3 gramy východiskovej zlúčeniny (vid. diskusia). Následne bola použitá mobilná fáza HEX/EtAc v pomere 2 : 1, v ktorom bolo izolovaných 689 mg (9 %) produktu **8** olejovitej konzistencie žltej farby, ktorá po čase stvrdla.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (s; 1H); 7,51 (s; 1H); 3,59 (t; J = 5,3 Hz; 4H); 3,52 (t; J = 5,5 Hz; 4H); 3,29 (s; 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 152,55; 135,98; 130,95; 126,72; 115,25; 115,02; 114,56; 106,84; 70,52; 58,90; 51,66. HR-MS (ESI): (m/z): 294,1009 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 249,1004).

### 5.2.9. Príprava 4-(bis(2-metoxyetyl)amino)-5-(pentán-3-yl)ftalonitrilu (**9**)



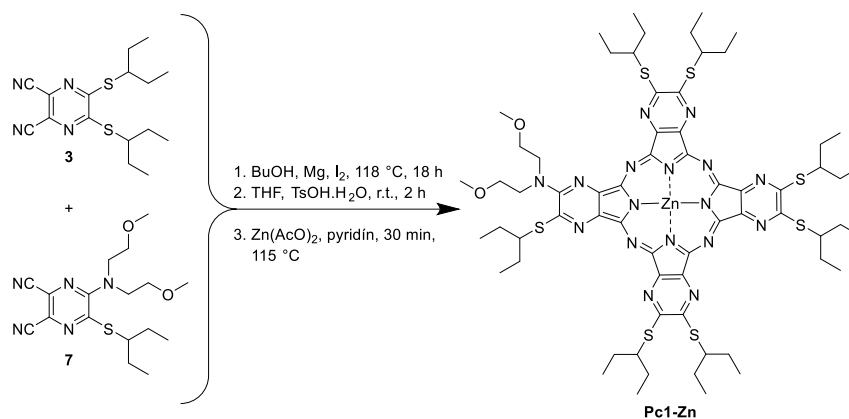
V banke bolo rozpustených 689 mg východiskovej zlúčeniny **8** (2,35 mmol) v 50 ml DMSO pri 60 °C. Za stáleho miešania bolo pridaných 611 mg pentán-3-tiolu (736,14 μl; 5,86 mmol) a 1134 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,21 mmol). Reakcia bola monitorovaná pomocou TLC za použitia mobilnej fázy TOL/acetón v pomere 10 : 1. Po 48 hodinách bola reakčná zmes vyliata do 300 ml destilovanej vody. Vznikla žlto-biela zmes, ktorá sa vyextrahovala s EtAc (3× 100 ml). Organické fázy boli spojené a vysušené bezvodným Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, prefiltrované cez vatú a odparené. Na separáciu výsledného produktu bola použitá stĺpcová chromatografia s MF TOL/acetón 10 : 1. Drobné nečistoty boli finálne odstránené rekryštalizáciou z MeOH s aktívnym uhlím. Týmto postupom bolo získaných 738 mg (87 %) žltého olejovitého produktu **9**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s; 1H); 7,42 (s; 1H); 3,50 (t; J = 4,5 Hz; 4H); 3,45 (t; J = 5,2 Hz; 4H); 3,27 (s; 6H); 3,21 (p; J = 6,3 Hz; 1H); 1,75 – 1,57 (m; 4H); 1,01 (t; J = 7,4 Hz; 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 153,16; 140,82;

132,57; 126,46; 115,97; 115,94; 111,41; 108,53; 70,48; 58,73; 51,70; 51,62; 49,21; 26,21; 10,96. HR-MS (ESI): (m/z): 362,1903 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 362,1897).

### 5.3. Syntéza cyklotetramérov

#### 5.3.1. Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxyetyl)amino]-3,9,10,16,17,23,24-heptakis[propán-3yltio]-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanínu (**Pc1-Zn**)



Do banky sa pridalo približne 20 ml čerstvo predestilovaného butanolu (BuOH), 349 mg aktivovaného horčíka (14,36 mmol) a pár zrníek jódu. Celá zmes bola pod spätným chladičom opatreným sušiacou zátkou zahrievaná na 118 °C po dobu 4 hodín za vzniku butanolátu horečnatého. Následne bolo pridaných 502 mg zlúčeniny **3** (1,50 mmol) a 185 mg zlúčeniny **7** (0,51 mmol) a reakcia pokračovala do druhého dňa (počas tejto doby bola banka krytá pomocou alobalu pred svetlom). Postupom času došlo k silne tmavozelenému sfarbeniu. Monitorovanie reakcie prebiehalo pomocou TLC za použitia mobilnej fázy CHF/THF 40 : 1. Po skončení reakcie sa nechala zmes vychladiť a odparila do sucha. Medzitým sa pripravil roztok H<sub>2</sub>O/MeOH/kyselina octová (AcOH) (10 : 10: 1,5), ktorý sa pridala k odparenej zmesi. Banka so suspenziou bola na 15 minút vložená do ultrazvuku a následne bol obsah banky prefiltrovaný cez skladaný filtračný papier. Horečnaté kongenery boli z filtračného papiera rozpustené a odparené. Celkovo sa získalo 693 mg celej zmesi jednotlivých kongenerov. Nesymetrický kongener bol izolovaný až po odkovení.

630 mg zmesi horečnatých kongenerov (0,45 mmol vziať na nesymetrický horečnatý kongener **Pc1-Mg**) bolo rozpustených v 20 ml THF, kde sa pridalo 864 mg monohydrátu *p*-toluénsulfónovej kyseliny (TsOH.H<sub>2</sub>O; 4,54 mmol). Po 30 minútach stáleho miešania pri laboratórnej teplote bola

reakcia monitorová TLC za použitia mobilnej fázy CHF/TOL/THF 10 : 30: 1. Na kompletne odkovenie bola reakcia miešaná 2 hodiny. Následne bola zbavená rozpúšťadla pomocou rotačnej vákuovej odparky. Do banky bola priliata voda, kde sa zbavilo *p*-toluénsulfónovej kyseliny, 10 min ultrazvukovaná a prefiltrovaná cez skladaný filter. Na izoláciu požadovaného kongeneru bola použitá stĺpcová chromatografia za použitia mobilnej fázy CHF/TOL/THF 10 : 30: 1, kde sa po niekoľkých čisteniach získalo 122 mg požadovaného asymetrického derivátu **Pc1-H<sub>2</sub>**. Pri čistení bolo izolovaných aj 161 mg symetrického cyklotetraméru **Pc8-H<sub>2</sub>**, ktorej 4 podjednotky boli tvorené prekursorom **3**.

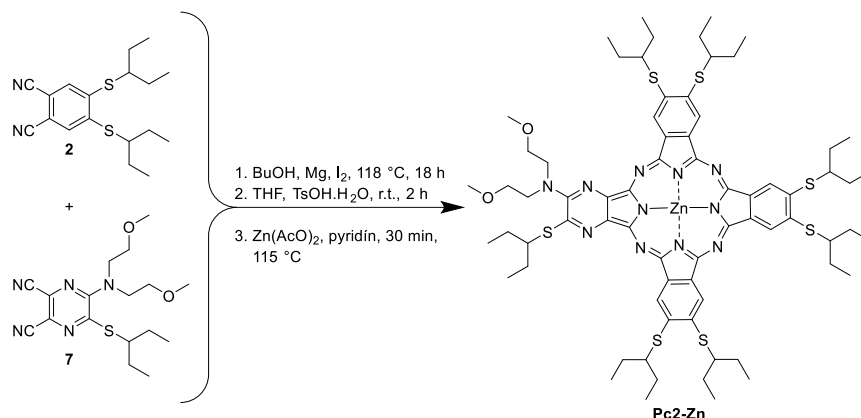
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 5,19 – 5,09 (m; 5H); 5,08 – 5,01 (m; 2H); 4,63 (t; *J* = 5,7 Hz; 4H); 4,24 (t; *J* = 5,7 Hz; 4H); 3,68 (s; 6H); 2,50 – 2,32 (m; 28H); 1,67 – 1,55 (m; 42H); -1,06 (s; 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 160,59; 159,43; 157,04; 154,83; 145,20; 142,66; 142,41; 72,07; 59,52; 51,91; 50,46; 50,37; 50,17; 50,15; 50,10; 27,88; 27,84; 27,80; 12,37; 12,34; 12,25; 12,21. HR-MS (ESI): (*m/z*): 1368,5779 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1365,5816).

Týmto spôsobom pripravený bezkovový nesymetrický derivát **Pc1-H<sub>2</sub>** (57 mg; 41,64 μmol) bol rozpustený v 10 ml pyridínu. Po pridaní 78 mg (425,11 μmol) bezvodného octanu zinočnatého bola reakcia intenzívne miešaná pri teplote 115 °C pod spätným chladičom po dobu 30 minút. Reakčná zmes bola odparená do sucha, do ktorej bola následne pridaná destilovaná voda, aby sa zbavilo nadbytku octanu zinočnatého a prefiltrovaná cez skladaný papier. Produkt bol prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie, kde bola použitá mobilná fáza CHF/TOL/THF 10 : 30 : 2,5. Finálnou rekryštalizáciou z MeOH, ktorá prebiehala komplikovane, pretože zlúčenina bola čiastočne rozpustná, sa po následnom dosušení získalo 24 mg (40 %) produktu **Pc1-Zn**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 5,11 – 5,01 (m; 5H); 4,94 (qt; *J* = 6,5; 3,4 Hz; 2H); 4,46 (t; *J* = 5,8 Hz; 4H); 4,11 (t; *J* = 5,8 Hz; 4H); 3,56 (s; 6H); 2,40 – 2,25 (m; 28H); 1,57 – 1,46 (m; 42H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 157,40; 157,33; 157,29; 155,49; 152,24; 151,33; 151,27; 150,70; 150,30; 150,15; 149,98; 149,88; 149,79; 144,59; 144,52; 144,47; 144,42; 144,39; 144,03; 142,32; 70,95; 58,27; 50,63; 49,24; 48,87; 48,85; 48,81; 48,67;

26,72; 26,68; 26,65; 11,21; 11,16; 11,08; 11,04. HR-MS (ESI): (m/z): 1430,4907 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1430,4951).  $\lambda_{\max}$  (THF, 1  $\mu\text{M}$ )/nm 650 ( $\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$  227 160), 592 (36 590), 378 (147 410).

### 5.3.2. Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxyetyl)amino]-3,9,10,16,17,23,24-heptakis[propán-3yltio]-1,4-diazaftalocyanínu (Pc2-Zn)



Aktivovaný horčičk (347 mg; 14,28 mmol) a 20 ml čerstvo predestilovaného BuOH spolu s pár zrnkami jódu bolo zahrievané na 118 °C po dobu 4 hodín za vzniku šedej „hmoty“ butanolátu horečnatého. Následne sa pridalo 500 mg zlúčeniny **2** (1,50 mmol) a 182 mg zlúčeniny **7** (0,50 mmol). Na monitorovanie reakcie bolo použité TLC s mobilnou fázou TOL/CHF/THF 30 : 10 : 1,5. Po skončení reakcie (18 hodín) sa nechala zmes vychladiť a bola odparená do sucha. Medzitým sa pripravil roztok H<sub>2</sub>O/MeOH/AcOH (10 : 10 : 1,5), ktorý sa pridal k odparenej zmesi. Banka so suspenziou bola na 15 minút vložená do ultrazvuku a následne bol obsah banky prefiltrovaný cez skladaný filtračný papier. Horečnaté kongenery boli z filtračného papiera rozpustené a odparené. Takto sa získalo 683 mg zmesi horečnatých kongenerov, ktorá sa opäť neizolovala a putovala na odkovenie.

Pripravených 683 mg (0,49 mmol) vzťahnuté na nesymetrický horečnatý kongener **Pc2-Mg**) zmesi horečnatých derivátov bolo rozpustených v 20 ml THF. Odkovenie z makrocyclického jadra prebiehalo 2 hodiny pri laboratórnej teplote pridaním 961 mg monohydrátu *p*-toluénsulfónovej kyseliny (5 mmol). Po skončení reakcie sa zmes odparila do sucha, bola priliata voda a ultrazvukovaná 10 minút. Nakoniec prefiltrovaná cez skladaný filter. Pri separácii nesymetrického derivátu sa izoloval aj derivát symetrický, a to použitím stĺpcovej chromatografie TOL/THF 50 : 1. V priebehu separácie bola zmena

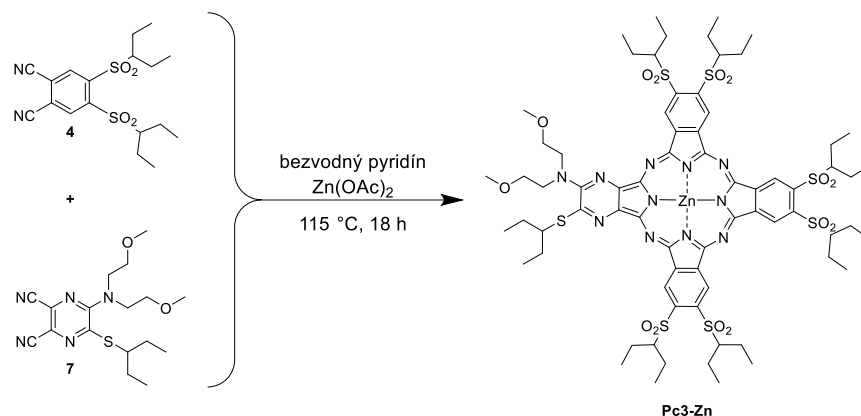
mobilnej fázy na TOL/CHF/THF 40 : 10 : 1. Kongenery boli ešte raz jednotlivo dočistené stĺpcovou chromatografiou, kde v prípade symetrického kongeneru **Pc7-H<sub>2</sub>** bola použitá mobilná fáza TOL/HEX 2 : 1. Nesymetrický derivát bol opätovne dočistený TOL/CHF/THF 40 : 10 : 1. Zlúčeniny boli rozpustené v minimálnom množstve CHF, nakvapkané do MeOH a následne prefiltrované. Separáciou sa takto získalo 92 mg (14 %) bezkovového nesymetrického derivátu **Pc2-H<sub>2</sub>** a 93 mg (19 %) bezkovového symetrického cyklotetraméru **Pc7-H<sub>2</sub>**, ktorej 4 podjednotky boli tvorené prekurzorom **2**.

Izolovaných 92 mg nesymetrického kongeneru **Pc2-H<sub>2</sub>** (67,50  $\mu$ mol) bolo rozpustených v 15 ml pyridínu a pridalo sa 124 mg (676  $\mu$ mol) bezvodného octanu zinočnatého. Celá reakčná zmes bola zahrievaná 30 minút pri 115 °C, následne odparená do sucha. Naliatím destilovanej vody bola zmes ešte ultrazvukovaná 10 minút a prefiltrovaná cez skladaný filter. Výsledný zinočnatý kongener bol dvakrát čistený stĺpcovou chromatografiou za použitia rovnakej mobilnej fázy ako pri monitorovaní reakcie – TOL/CHF/THF 40 : 10 : 1. Po finálnom dosušení sa získalo 16,8 mg (17 %) čistého produktu **Pc2-Zn**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1)  $\delta$  9,55 (s; 1H); 9,53 (s; 1H); 9,51 (s; 1H); 9,50 (s; 1H); 9,49 (s; 1H); 9,49 (s; 1H); 4,78 (p; *J* = 6,4 Hz; 1H); 4,36 (t; *J* = 6,0 Hz; 4H); 4,06 (t; *J* = 6,0 Hz; 4H); 3,92 – 3,84 (m; 6H); 3,54 (s; 6H); 2,31 – 2,18 (m; 4H); 2,15 – 2,05 (m; 24H); 1,48 (t; *J* = 7,4 Hz; 6H); 1,41 – 1,34 (m; 36H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1)  $\delta$  155,96; 155,65; 155,47; 155,37; 155,09; 153,70; 153,44; 152,74; 148,63; 148,60; 143,16; 142,33; 141,04; 140,86; 140,76; 140,49; 139,95; 137,12; 136,82; 136,68; 136,63; 136,41; 136,20; 127,92; 123,77; 122,88; 122,83; 114,18; 71,75; 59,10; 51,67; 51,64; 51,59; 51,55; 51,47; 51,44; 51,42; 49,51; 27,54; 27,14; 27,08; 27,06; 12,20; 11,70; 11,67; 11,64. HR-MS (ESI): (*m/z*): 1424,5219 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1424,5236).  $\lambda_{\max}$  (THF, 1  $\mu$ M)/nm 692 ( $\epsilon$ /mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>cm<sup>-1</sup> 276 330), 623 (49 920), 369 (101 260).

### 5.3.3. Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxyetyl)amino]-3-[propán-3yltio]-9,10,16,17,23,24-hexakis[pentán-3yl-sulfonyl]-1,4-diazaftalocyanínu (Pc3-Zn)

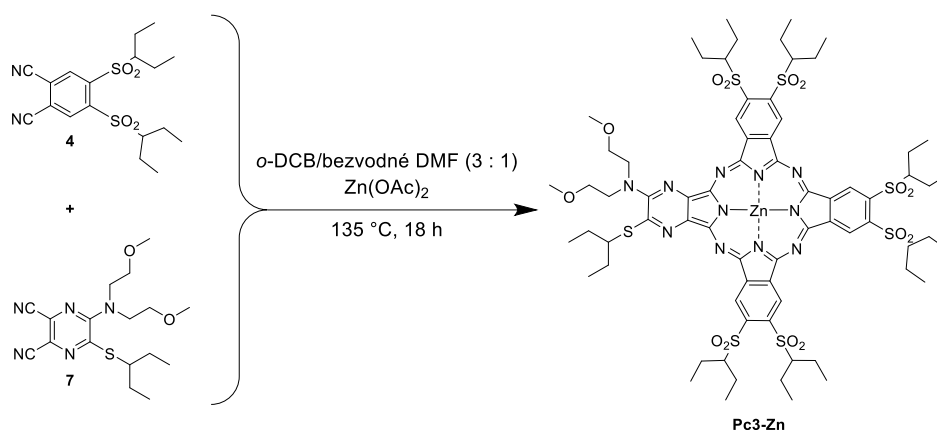
#### 1. postup



Do Schlenkovej banky bolo pridaných 59 mg zlúčeniny **7** (162  $\mu\text{mol}$ ) spolu s 196 mg zlúčeniny **4** (494  $\mu\text{mol}$ ) a 120 mg bezvodného octanu zinočnatého (654  $\mu\text{mol}$ ). Reakčná aparatúra bola vopred vyfúkaná argónom a následne bol do banky pridaný bezvodný pyridín (10 ml). Alobalom zakrytá reakcia sa zahrievala na  $115\text{ }^\circ\text{C}$  cez noc po dobu 18 hodín. Došlo k zmene sfarbenia na tmavozelenú. Reakcia bola v úvode monitorovaná TLC s mobilnou fázou CHF/THF 40 : 1. Na druhý deň bol pyridín odparený a reakčná zmes sa rozsuspendovala v destilovanej vode a prefiltrovala cez skladaný filtračný papier, aby sa zbavilo octanu zinočnatého, ktorý bol v nadbytku. Na izoláciu bola použitá stĺpcová chromatografia, kde prvou mobilnou fázou bol CHF/THF 40 : 1. Následne sa použila mobilná fáza  $\text{Et}_2\text{O}$ /THF 40 : 1. Získalo sa 13 mg (5 %) produktu **Pc3-Zn**.



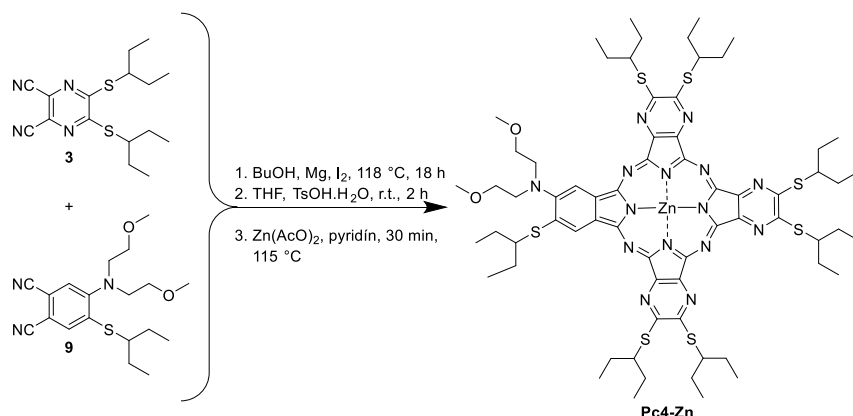
## 2. postup



Do argónom vyfúkanej aparatúry bolo pridaných 105 mg zlúčeniny **7** (289  $\mu\text{mol}$ ) spolu s 344 mg zlúčeniny **4** (868  $\mu\text{mol}$ ) a 53 mg bezvodného octanu zinočnatého (289  $\mu\text{mol}$ ). Po pridaní zmesi rozpúšťadiel 1,2-dichlórbenzén (*o*-DCB)/bezvodný DMF (4 ml; 3 : 1) sa alobalom zakrytá reakcia zahrievala na  $135\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 18 hodín.<sup>38</sup> Došlo k zmene sfarbenia na tmavozelenú. Zmes bola v úvode monitorovaná TLC s mobilnou fázou CHF/THF 40 : 1. Na druhý deň bola zmes odparená a rozsuspendovaná v destilovanej vode (100 ml) a následne vyextrahovaná pomocou DCM (3 $\times$  100 ml). Na izolovanie produktu bola použitá stĺpcová chromatografia, kde prvou mobilnou fázou bol CHF/THF 40 : 1. Následne sa použila mobilná fáza CHF/THF 100 : 1 a nakoniec Et<sub>2</sub>O/THF 40 : 1. Odparený produkt bol finálne zoškrabaný zo stien do HEX a prefiltrovaný na Büchnerovom lieviku. Získalo sa 27 mg (6 %) nesymetrického kongeneru **Pc3-Zn**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1)  $\delta$  10,58 (s; 6H); 4,68 – 4,65 (m; 1H); 4,55 – 4,44 (m; 10H); 4,09 – 4,06 (m; 4H); 3,59 (s; 6H); 2,26 – 2,11 (m; 28H); 1,55 (t;  $J = 7,5\text{ Hz}$ ; 6H); 1,20 (s; 36H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1)  $\delta$  156,42; 153,34; 145,08; 142,22; 140,48; 129,84; 129,62; 71,11; 67,09; 58,81; 50,91; 50,43; 32,56; 27,27; 20,25; 12,02; 10,85. HR-MS (ESI): (m/z): 1616,4612 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1616,4626).  $\lambda_{\text{max}}$  (THF, 1  $\mu\text{M}$ )/nm 691 ( $\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$  112 470), 672 (110 010), 610 (28 310), 379 (62 300).

### 5.3.4. Príprava zinočnatého 23-[bis(2-metoxyetyl)amino]-2,3,9,10,16,17,24-heptakis[pentán-3yl-tio]-1,4,8,11,15,18-hexaazaftalocyanínu (Pc4-Zn)



Do banky sa pridalo približne 25 ml čerstvo predestilovaného BuOH a 426 mg aktivovaného horčíka (17,53 mmol) a pár zrníček jódu. Celá zmes bola pod spätným chladičom zahrievaná na 118 °C po dobu 4 hodín za vzniku šedej „hmoty“ butanolátu horečnatého. Následne bolo pridaných 628 mg prekursoru **3** (1,88 mmol) a 226 mg prekursoru **9** (0,63 mmol). Monitorovanie reakcie prebiehalo pomocou TLC za použitia mobilnej fázy CHF/THF 100 : 1. Spracovanie prebiehalo rovnako ako v prípade iných syntéz za použitia Linsteadovej metódy – zmes sa nechala vychladiť a bola odparená do sucha. Medzitým sa pripravil roztok H<sub>2</sub>O/MeOH/AcOH (10 : 10 : 1,5), ktorý sa pridal k odparenej zmesi. Banka so suspenziou bola na 15 minút vložená do ultrazvuku a následne bol obsah banky prefiltrovaný cez skladaný filtračný papier. Horečnaté kongenery boli z filtračného papiera rozpustené a odparené. Celkovo sa získalo 1,19 g zmesi horečnatých derivátov. Nesymetrický kongener bol opäť izolovaný až po odkovení.

1,19 g zmesi horečnatých kongenerov (0,86 mmol vztiahnuté na nesymetrický horečnatý kongener **Pc4-Mg**) bolo rozpustených v 40 ml THF, kde sa pridal 1631 mg monohydrátu *p*-toluénsulfónovej kyseliny (8,58 mmol). Po 2 hodinách bola reakčná zmes zbavená rozpúšťadla pomocou rotačnej vákuovej odparky. Do banky bola priliata voda, kde sa zbavilo *p*-toluénsulfónovej kyseliny, 10 min ultrazvukovaná a prefiltrovaná cez skladaný filter. Na izoláciu bola použitá stĺpcová chromatografia, kde bola v úvode použitá mobilná fáza CHF/TOL 2 : 1 a neskôr sa spomalila na CHF/TOL 5 : 1. Na finálne dočistenie sa použila mobilná fáza CHF/TOL 100 : 1. Pri rekryštalizácii z MeOH zlúčenina

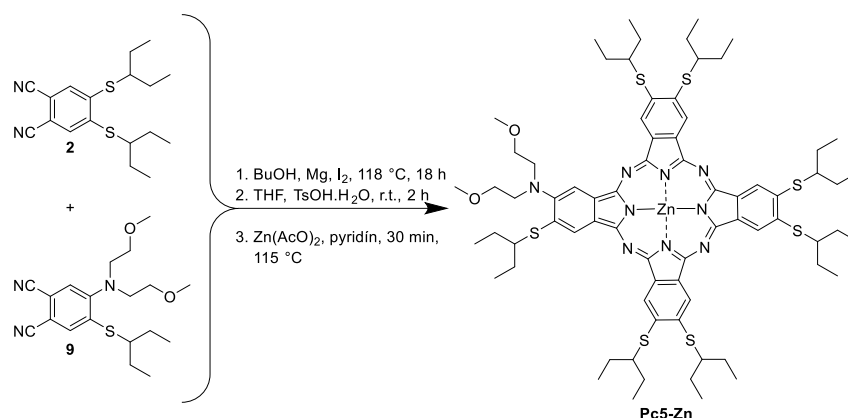
vykryštalizovala v podobe jemnej suspenzie. Následne bola suspenzia scentrifugovaná, supernatant zdekantovaný a precipitát bol vysušený. Získalo sa 131 mg (15 %) nesymetrického kongeneru **Pc4-H<sub>2</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 9,44 (s; 1H); 9,36 (s; 1H); 4,93 – 4,82 (m; 5H); 4,74 (dp; *J* = 19,0; 6,4 Hz; 2H); 3,85 (t; *J* = 6,1 Hz; 4H), 3,74 (t; *J* = 6,0 Hz; 4H); 3,39 (s; 6H); 2,24 – 2,12 (m; 24H); 2,07 – 1,99 (m; 4H); 1,46 – 1,33 (m; 36H); 1,28 (t; *J* = 7,4 Hz; 6H); -0,71 (s; 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 159,71; 158,92; 158,79; 158,56; 158,39; 152,36; 144,97; 144,16; 142,85; 141,14; 121,81; 117,81; 71,07; 58,92; 53,73; 50,05; 49,95; 49,82; 49,74; 49,59; 48,99; 27,30; 27,27; 27,24; 26,80; 11,95; 11,93; 11,74; 11,57. HR-MS (ESI): (m/z): 1366,5902 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1366,5911).

Izolovaný kongener (83 mg; 60,7 μmol) bol rozpustený v 5 ml pyridínu. Následne bolo pridaných 111 mg (605 μmol) bezvodného octanu zinočnatého a reakcia bola intenzívne miešaná pri teplote 115 °C pod spätným chladičom po dobu 30 minút. Reakčná zmes bola odparená do sucha, do ktorej bola následne pridaná destilovaná voda a prefiltrovaná cez skladaný papier. Produkt bol prečistený pomocou stĺpcovej chromatografie (MF CHF/THF 100 : 1). Odparený produkt bol zoškrabaný zo stien do HEX a prefiltrovaný na Büchnerovom lieviku. Po finálnom dosušení sa získalo 62 mg (71 %) produktu **Pc4-Zn**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 9,50 (s; 1H); 9,43 (s; 1H); 5,03 – 4,96 (m; 5H); 4,88 (p; *J* = 6,3 Hz; 1H); 4,83 (p; *J* = 6,4 Hz; 1H); 3,94 – 3,89 (m; 4H); 3,82 (t; *J* = 6,1 Hz; 4H); 3,44 (s; 6H); 2,33 – 2,20 (m; 24H); 2,13 – 2,06 (m; 4H); 1,51 (t; *J* = 7,3 Hz; 6H); 1,48 (t; *J* = 7,3 Hz; 6H); 1,43 (td; *J* = 7,3; 2,4 Hz; 24H); 1,36 (t; *J* = 7,4 Hz; 6H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 157,93; 157,84; 157,64; 157,49; 157,37; 157,13; 151,51; 151,40; 151,32; 145,11; 144,34; 144,27; 140,68; 136,42; 123,52; 121,57; 117,49; 70,97; 58,59; 53,71; 49,83; 49,58; 49,31; 49,25; 48,66; 27,15; 26,71; 11,75; 11,53; 11,37. HR-MS (ESI): (m/z): 1428,5044 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1428,5046). λ<sub>max</sub> (THF, 1 μM)/nm 670 (ε/mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>cm<sup>-1</sup> 167 950), 659 (172 350), 599 (33 200), 374 (133 920).

### 5.3.5. Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxyetyl)amino]-3,9,10,16,17,23,24-heptakis[propán-3yltio]ftalocyanínu (Pc5-Zn)



Aktivovaný horčičk (435 mg; 17,90 mmol) a 25 ml čerstvo predestilovaného BuOH sa spolu s pár zrnkami jódu nechali zahrievať na 118 °C po dobu 4 hodín za vzniku šedej „hmoty“ butanolátu horečnatého. Následne sa pridalo 638 mg zlúčeniny **2** (1,92 mmol) a 231 mg zlúčeniny **9** (0,64 mmol). Na monitorovanie reakcie bolo použité TLC s mobilnou fázou CHF/TOL 100 : 1. Zmes bola odparená do sucha, pripravil sa roztok H<sub>2</sub>O/MeOH/AcOH (10 : 10 : 1,5), ktorý sa pridal k odparenej zmesi a suspenzia bola ultrazvukovaná 15 minút. Následne bola zmes prefiltrovaná cez skladaný filtračný papier. Získaných 890 mg zmesi sa opäť neizolovalo a putovalo na odkovenie.

Pripravených 890 mg (0,64 mmol vztiahnuté na nesymetrický horečnatý kongener **Pc5-Mg**) zmesi horečnatých derivátov bolo rozpustených v 40 ml THF. Po pridaní 1224 mg monohydrátu *p*-toluénsulfónovej kyseliny (6,44 mmol) bola reakcia miešaná po dobu 2 hodín za laboratórnej teploty. Bezkovová nesymetrická zlúčenina bola izolovaná pomocou stĺpcovej chromatografie (MF – CHF/TOL/THF 50 : 50 : 1). Kongener bol zoškrabaný zo stien do HEX a prefiltrovaný na Büchnerovom lieviku. Po finálnom dosušení sa získalo 186 mg (21 %) nesymetrického derivátu **Pc5-H<sub>2</sub>**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 9,26 (s; 1H); 9,24 (s; 1H); 9,21 (s; 1H); 9,20 (s; 1H); 9,19 (s; 2H); 9,17 (s; 1H); 9,15 (s; 1H); 3,86 (t; 4H); 3,82 – 3,72 (m; 11H); 3,42 (s; 6H); 2,06 – 2,00 (m; 28H); 1,33 – 1,27 (m; 42H); -0,29 (s; 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 151,59; 141,59; 141,17; 141,09; 140,94; 140,84; 140,72; 140,28; 134,85; 133,31; 123,73; 122,84; 122,77; 122,61; 122,53; 122,31; 121,44; 117,10; 71,22; 58,89; 53,95; 51,53; 51,39; 51,37; 51,17; 48,92; 26,89; 26,86;

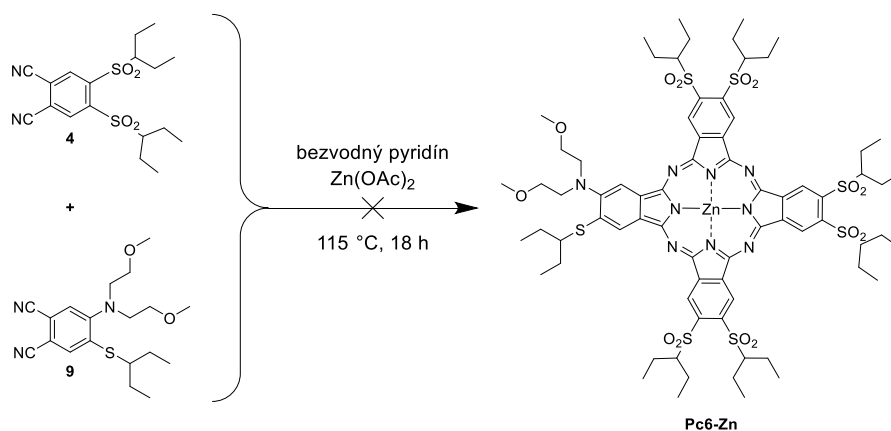
26,83; 26,81; 11,65; 11,57; 11,54; 11,48. HR-MS (ESI): (m/z): 1360,6193 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1360,6196).

Izolovaných 141 mg **Pc5-H<sub>2</sub>** (0,10 mmol) bolo rozpustených v 5 ml pyridínu a pridalo sa 190 mg (1,04 mmol) bezvodného octanu zinočnatého. Reakčná zmes bola zahrievaná pri 115 °C po dobu 30 minút. Následne bola odparená do sucha, bola pridaná destilovaná voda a prefiltrovaná cez skladaný papier. Výsledný zinočnatý kongener bol dvakrát čistený stĺpcovou chromatografiou za použitia mobilnej fázy CHF/THF 100 : 1. Zinočnatý kongener bol zoškrabaný zo stien do HEX a prefiltrovaný na Büchnerovom lieviku. Po finálnom dosušení sa získalo 94 mg (64 %) produktu **Pc5-Zn**.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 9,54 (s; 1H); 9,51 – 9,48 (m; 5H); 9,43 (s; 1H); 9,39 (s; 1H); 3,92 (t; J = 5,9 Hz; 4H); 3,89 – 3,85 (m; 7H); 3,83 (t; J = 7,2 Hz; 4H); 3,45 (s; 6H); 2,13 – 2,06 (m; 28H); 1,39 – 1,34 (m; 42H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 154,39; 154,07; 153,62; 153,22; 153,13; 150,75; 149,54; 140,56; 139,82; 139,34; 136,35; 136,09; 135,90; 123,72; 121,25; 117,01; 71,03; 58,57; 53,88; 51,31; 51,23; 51,04; 48,62; 26,77; 26,74; 11,45; 11,35; 11,27. HR-MS (ESI): (m/z): 1422,5306 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1422,5331). λ<sub>max</sub> (THF, 1 μM)/nm 705 (ε/mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>cm<sup>-1</sup> 318 520), 634 (54 700), 363 (93 250).

### 5.3.6. Príprava zinočnatého 2-[bis(2-metoxyetyl)amino]-3-[propán-3yltio]-9,10,16,17,23,24-hexakis[pentán-3yl-sulfonyl]ftalocyanínu (**Pc6-Zn**)

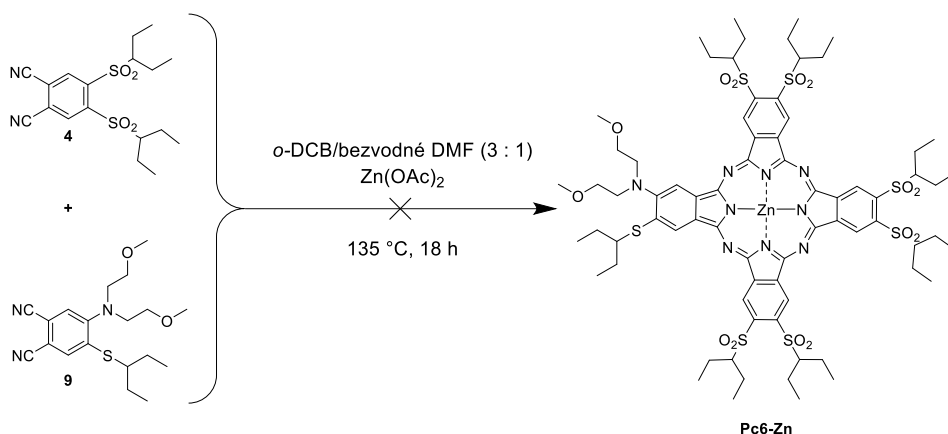
#### 1. postup



Do banky podľa Schlenka sa pridalo 89 mg prekursoru **9** (0,25 mmol) spolu s 293 mg prekursoru **4** (0,74 mmol) a 181 mg bezvodného octanu

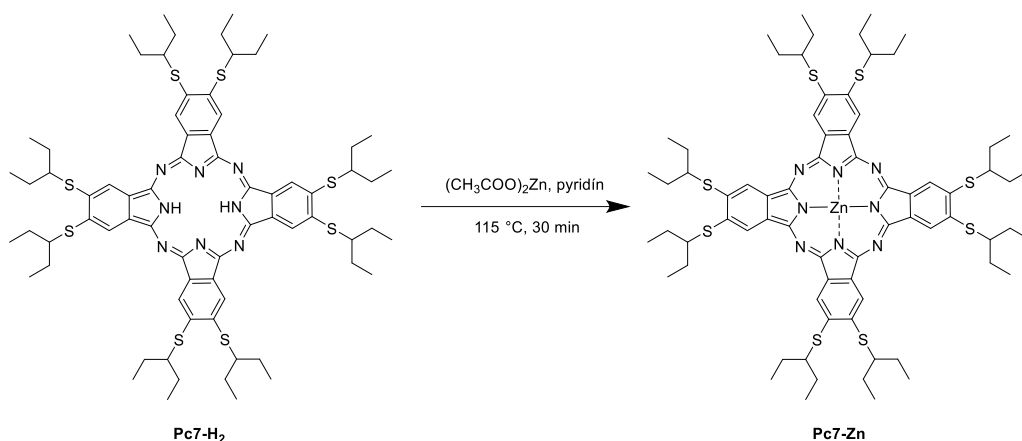
zinočnatého (0,99 mmol). Reakčná aparatura bola vopred vyfúkaná argónom a následne bol do banky pridaný bezvodný pyridín (10 ml). Alobalom zakrytá reakcia bola cez noc zahrievaná na 115 °C po dobu 18 hodín. Došlo k zmene sfarbenia na tmavozelenú. Zmes bola v úvode monitorovaná TLC s mobilnou fázou TOL/pyridín 10 : 1. Reakcia vôbec neprebehla (vid. diskusia), vznikalo minoritné množstvo symetrického kongeneru zloženého zo 4 podjednotiek prekursoru **4** a nečistoty.

## 2. postup



Syntéza **Pc6-Zn** bola vyskúšaná ešte jedným postupom, kde reagovalo 94 mg zlúčeniny **9** (0,26 mmol) a 311 mg zlúčeniny **4** (0,78 mmol). Následne sa pridalo 48 mg bezvodného octanu zinočnatého (0,26 mmol) a zmes *o*-DCB/bezvodné DMF (4 ml; 3 : 1). Celá reakcia bola zakrytá alobalom a zahrievaná pri 135 °C po dobu 18 hodín. V tomto prípade už vznikalo majoritné množstvo symetrického derivátu a iná zlúčenina. Bohužiaľ, tento derivát však nebolo možné separovať, pretože obe škvrnky boli zliate súčasne do seba, a preto sa od tejto reakcie upustilo (vid. diskusia).

### 5.3.7. Príprava zinočnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[propán-3-yltio]ftalocyanínu (Pc7-Zn)



V 10 ml pyridínu bolo rozpustených 60 mg **Pc7-H<sub>2</sub>** (45 μmol). Následne bolo pridaných 83 mg bezvodného octanu zinočnatého (452 μmol) a zmes bola zahrievaná na 115 °C. Reakcia bola monitorovaná TLC použitím MF TOL/CHF/THF 40 : 5 : 2. Pyridín bol po 30 minútach odparený, látka premytá destilovanou vodou a prefiltrovaná cez skladaný filter. Suspenzia na filtračnom papieri bola rozpustená a následne prečistená stĺpcovou chromatografiou. V prvom prípade bola použitá mobilná fáza TOL/CHF/THF 20 : 10 : 1. Pri finálnej separácii produktu sa použila MF TOL/CHF/THF 40 : 5 : 2. Získalo sa 27 mg (43 %) **Pc7-Zn**.

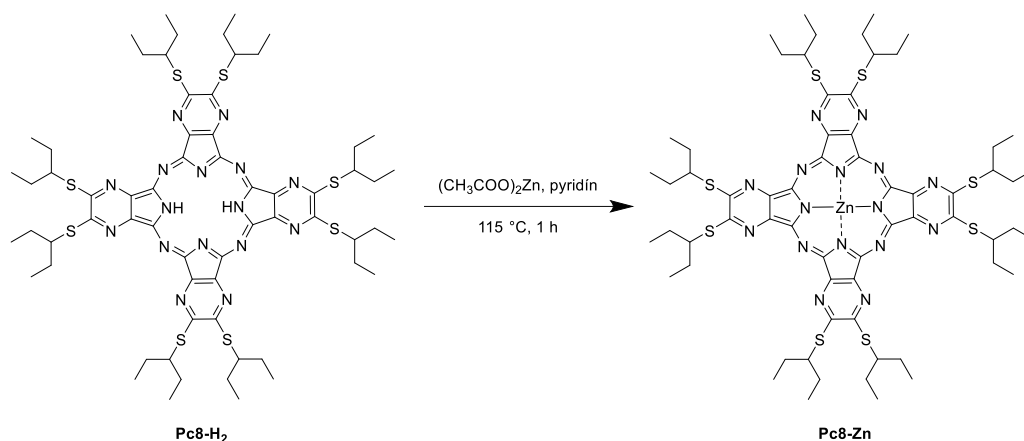
#### Analýza pre Pc7-H<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 8,83 – 8,44 (bs; 8H); 3,48 (p; *J* = 6,1 Hz; 8H); 1,79 (p; *J* = 7,3 Hz; 32H); 1,07 (t; *J* = 7,3 Hz; 48H); -1,92 (s; 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 141,13; 51,32; 26,91; 11,70 (niektoré aromatické signály neboli detegované).

#### Analýza pre Pc7-Zn

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 9,49 (s; 8H); 3,88 (p; *J* = 6,1 Hz; 8H); 2,11 (d; *J* = 6,5 Hz; 32H); 1,38 (t; *J* = 7,3 Hz; 48H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 153,86; 140,26; 136,41; 51,55; 27,08; 11,72. IR (ATR): ν = 2964; 2932; 2874; 2577; 2360; 2342; 1597; 1458; 1405; 1371; 1331; 1299; 1279; 1209; 1114; 1086; 1067; 946 cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub>(THF, 1 μM)/nm 706 (ε/mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>cm<sup>-1</sup> 280 110), 635 (46 530), 380 (95 980).

### 5.3.8. Príprava zinočnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[propán-3-yltio]-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanínu (Pc8-Zn)

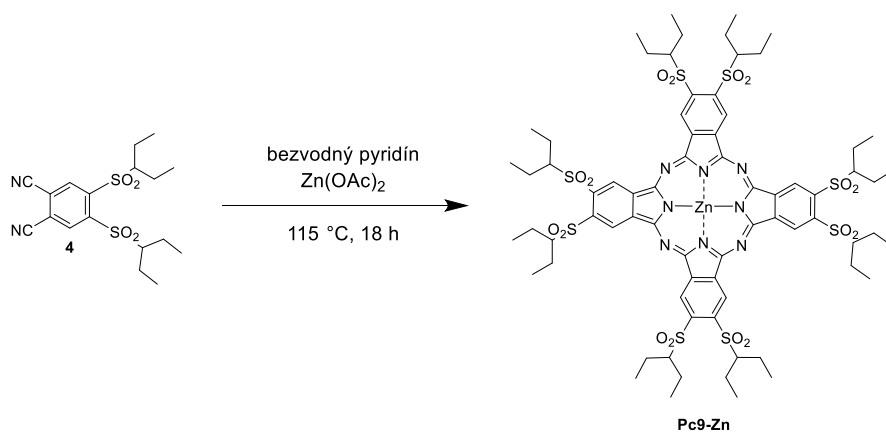


V 15 ml pyridínu bolo rozpustených 156 mg **Pc8-H<sub>2</sub>** (116  $\mu\text{mol}$ ). Po pridaní 213 mg bezvodného octanu zinočnatého (1161  $\mu\text{mol}$ ) do banky bola reakčná zmes zahrievaná pri 115 °C jednu hodinu. Reakcia bola monitorovaná TLC s MF TOL/CHF/THF 20 : 10 : 1,5. Pyridín bol z reakčnej banky po hodine odparený, zlučenie premytá destilovanou vodou a prefiltrovaná cez skladaný filter. Filtračný koláč bol následne prečistený stĺpcovou chromatografiou s vyššie uvedenou mobilnou fázou. Získalo sa 138 mg (84 %) **Pc8-Zn**.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz;  $\text{CDCl}_3/\text{pyridín-}d_5$  3 : 1)  $\delta$  5,01 (p;  $J = 6,4$  Hz; 8H); 2,27 (p;  $J = 7,3$  Hz; 32H); 1,45 (t;  $J = 7,3$  Hz; 48H), HR-MS (ESI): (m/z): 1401,4459  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (teor.: 1401,4508).  $\lambda_{\text{max}}$  (THF, 1  $\mu\text{M}$ )/nm 649 ( $\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$  299 580), 589 (38 920), 378 (154 770).

### 5.3.9. Príprava zinočnatého 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis[propán-3-ylsulfonyl]ftalocyanínu (Pc9-Zn)

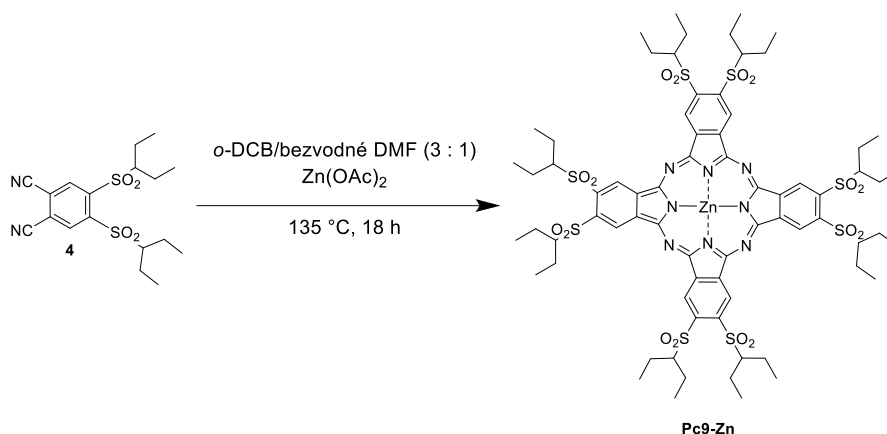
#### 1. postup





Do Schlenkovej banky sa pridalo 150 mg prekursoru **4** (0,38 mmol) a 69 mg bezvodného octanu zinočnatého (0,38 mmol). Aparatúra bola dôkladne vyfúkaná argónom, do banky bolo následne pridaných 10 ml bezvodného pyridínu a reakčná zmes bola zahrievaná pri 115 °C po dobu 18 hodín. Na izoláciu bola použitá dvakrát stĺpcová chromatografia, kde mobilnou fázou bola zmes TOL/pyridín 10 : 1. Výťažok bol len 2 mg (1 %) produktu **Pc9-Zn**, preto sa vyskúšal alternatívny postup.

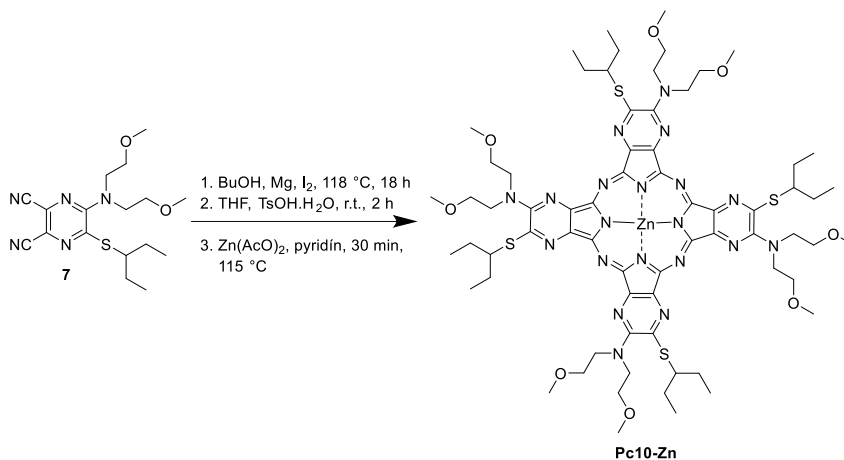
## 2. postup



Zmes *o*-DCB/bezvodný DMF (4 ml; 3 : 1) bola pridaná k 245 mg prekursoru **4** (0,62 mmol) a 28 mg bezvodného octanu zinočnatého (0,15 mmol). Celá reakcia bola zakrytá alobalom a zahrievaná pri 135 °C po dobu 18 hodín. Nastala zmena sfarbenia číreho roztoku na modrozelenú. V tomto prípade už vznikalo majoritné množstvo symetrického derivátu. Reakčná zmes bola odparená a vyextrahovaná pomocou 100 ml destilovanej vody a DCM (3× 100 ml). Zlúčenina bola izolovaná stĺpcovou chromatografiou za použitia mobilnej fázy TOL/pyridín 10 : 1, kde sa získalo 214 mg (84 %) symetrickej **Pc9-Zn**.

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz;  $\text{CDCl}_3/\text{pyridín-}d_5$  3 : 1)  $\delta$  10,54 (s; 8H); 4,49 (bs; 8H); 2,18 (bs; 32H); 1,20 (bs; 48H).  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,32; 154,29; 149,69; 149,62; 145,27; 140,67; 137,08; 135,92; 129,86; 128,73; 123,68; 123,44; 67,24; 20,41; 19,98; 10,98; 10,69. IR (ATR):  $\nu = 2971$ ; 2939; 2881; 2360; 2342; 1489; 1458; 1290; 1137; 1099; 1079  $\text{cm}^{-1}$ . HR-MS (ESI): (m/z): 1649,4026  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (teor.: 1649,4074).  $\lambda_{\text{max}}$  (THF, 1  $\mu\text{M}$ )/nm 684 ( $\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$  228 740), 617 (35 040), 378 (46 190).

### 5.3.10. Príprava zinočnatého 2,9,16,23-tetrakis[bis(2-metoxyetyl)amino]-3,10,17,24-tetrakis[propán-3-yltio]-1,4,8,11,15,18,22,25-oktaazaftalocyanínu (Pc10-Zn)



Do banky bolo pridaných približne 10 ml čerstvo predestilovaného BuOH, 426 mg aktivovaného horčička (17,53 mmol) a pár zrníek jódu. Celá zmes bola pod spätným chladičom zahrievaná na 118 °C po dobu 4 hodín za vzniku šedej „hmoty“ butanolátu horečnatého. Následne bolo pridaných 281 mg zlúčeniny **7** (0,77 mmol). Monitorovanie reakcie prebiehalo pomocou TLC za použitia MF TOL/pyridín 10 : 1. Spracovanie prebiehalo rovnako ako v prípade iných syntéz za použitia Linsteadovej metódy - zmes bola odparená do sucha, pripravil sa roztok H<sub>2</sub>O/MeOH/AcOH (10 : 10 : 1,5), ktorý sa pridal k odparenej zmesi. Banka so suspenziou bola na 15 minút vložená do ultrazvuku a následne bol obsah banky prefiltrovaný cez skladaný filtračný papier. Z filtru sa získalo 248 mg (0,17 mmol) zmesi polohových izomérov spolu s nečistotami. Obsah filtra sa rozpustil v 20 ml THF a bolo k nemu pridaných 319 mg monohydrátu *p*-toluénsulfónovej kyseliny (1,68 mmol), čím došlo po dvoch hodinách k odkoveniu horečnatého kationu z centra. Reakčná zmes bola odparená, do banky bola naliata destilovaná voda, následne ultrazvukovaná a prefiltrovaná cez skladaný filter. Reakcia prebiehala bez čistenia do nasledujúceho kroku. Z filtračného papiera sa získalo 258 mg zmesi bezkovových polohových izomérov (0,19 mmol) s nečistotami. Zmes polohových izomérov bola rozpustená v 5 ml pyridínu, kde sa pridal 313 mg bezvodného octanu zinočnatého (1,71 mmol). Celá zmes bola zahrievaná pri 115 °C po dobu 30 minút. Priebeh reakcie sa monitoroval pomocou TLC MF TOL/pyridín 10 : 1. Reakčná zmes bola odparená do sucha, bola pridaná destilovaná voda a prefiltrovaná cez skladaný

papier. Pevná látka zachytená na filtračnom papieri bola prečistená pomocou stĺpcovej chromatografie. Použitím MF TOL/pyridín 10 : 1 sa podarilo izolovať 14 mg prvého polohového izoméru a následne 78 mg druhého polohového izoméru. Zvyšných 20 mg bola zmes polohových izomérov **Pc10-Zn**, ktorú už nebolo možné oddeliť od seba. Súčet jednotlivých výťažkov činí 112 mg (41 %).

#### Analýza pre Pc10-Zn izomér 1 – izomér **C<sub>4h</sub>**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 4,89 (p; *J* = 6,4 Hz; 4H); 4,48 (t; *J* = 5,8 Hz; 16H); 4,16 (t; *J* = 5,8 Hz; 16H); 3,62 (s; 24H); 2,44 – 2,28 (m; 16H); 1,59 (t; *J* = 7,3 Hz; 24H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 155,85; 152,76; 150,94; 150,73; 144,13; 142,78; 71,46; 58,82; 51,14; 49,36; 27,22; 11,78. HR-MS (ESI): (m/z): 1517,6250 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1517,6280). λ<sub>max</sub> (THF, 1 μM)/nm 654 (ε/mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>cm<sup>-1</sup> 188 610), 596 (31 310), 482 (28 920), 37 (115 340).

#### Analýza pre Pc10-Zn izomér 2 – izomér **C<sub>2v</sub>**

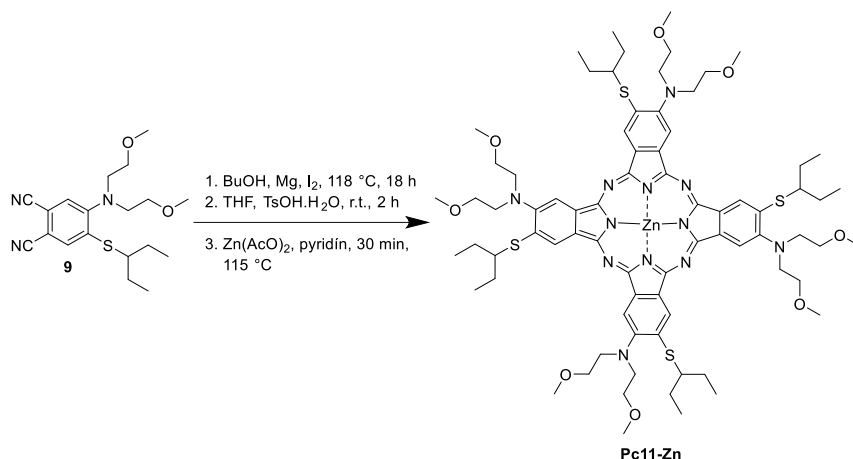
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 5,06 – 4,99 (m; 2H); 4,92 – 4,84 (m; 2H); 4,51 – 4,44 (m; 16H); 4,21 – 4,12 (m; 16H); 3,64 (s; 12H); 3,64 – 3,61 (m; 12H); 2,43 – 2,27 (m; 16H); 1,62 – 1,57 (m; 12H); 1,56 – 1,51 (m; 12H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 155,90; 153,01; 152,98; 152,93; 152,83; 152,78; 152,69; 151,31; 151,25; 151,08; 151,00; 150,87; 150,58; 150,54; 150,51; 150,45; 150,39; 144,29; 144,23; 144,07; 144,00; 143,95; 143,00; 142,96; 142,85; 142,80; 142,75; 71,47; 71,32; 58,83; 51,17; 51,13; 51,04; 50,99; 49,40; 49,35; 48,92; 48,87; 27,24; 27,21; 11,81; 11,61. λ<sub>max</sub> (THF, 1 μM)/nm 654 (ε/mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>cm<sup>-1</sup> 201 030), 596 (34 570), 483 (31 400), 375 (125 780).

#### Analýza pre Pc10-Zn zmes izomérov

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 5,06 – 5,00 (m; 2H); 4,92 – 4,85 (m; 2H); 4,53 – 4,43 (m; 16H); 4,16 (q; *J* = 6,0 Hz; 16H); 3,65 – 3,61 (m; 24H); 2,42 – 2,28 (m; 16H); 1,62 – 1,57 (m; 12H); 1,55 – 1,51 (m; 12H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 156,02; 153,14; 153,09; 152,93; 152,89; 152,81; 151,41; 151,34; 151,18; 151,11; 150,99; 150,67; 150,61; 150,53; 150,45; 144,38; 144,32; 144,14; 144,07; 144,03; 143,09; 143,04; 142,94; 142,89; 142,84; 71,55; 71,40; 71,35; 58,90; 51,27; 51,23; 51,16; 51,11; 51,00; 49,48;

49,42; 49,02; 48,97; 29,62; 27,31; 11,86; 11,76; 11,68; 11,55.  $\lambda_{\max}$  (THF, 1  $\mu\text{M}$ )/nm 654 ( $\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$  147 140), 598 (28 790), 485 (28 400), 377 (113 140).

### 5.3.11. Príprava zinočnatého 2,9,16,23-tetrakis[bis(2-metoxyetyl)amino]-3,10,17,24-tetrakis[propán-3-yltio]ftalocyanínu (Pc11-Zn)



Aktivovaný horčik (68 mg; 2,80 mmol) v 10 ml čerstvo predestilovaného BuOH sa nechal zahrievať s pár zrnkami jódu na 118 °C po dobu 4 hodín za vzniku šedej „hmoty“ butanolátu horečnatého. Následne sa pridalo 145 mg zlúčeniny **9** (0,40 mmol) a pokračovalo sa v zahrievaní, kde reakcia bola priebežne monitorovaná pomocou TLC za použitia mobilnej fázy TOL/pyridín 10 : 1. Po 18 hodinách bola reakčná zmes odparená, bol pridaný roztok H<sub>2</sub>O/MeOH/AcOH (10 : 10 : 1,5), ultrazvukovaná 15 minút a prefiltrovaná cez skladaný filtračný papier. Z filtračného papiera sa získalo 115 mg (0,08 mmol) zmesi polohových izomérov spolu s nečistotami. Zmes izomérov bola rozpustená v 15 ml THF, následne bolo pridaných 148 mg monohydrátu *p*-toluénsulfónovej kyseliny (0,78 mmol), čím došlo počas dvojhodinového miešania za laboratórnej teploty k odkoveniu horečnatého katiónu z centra. Reakčná zmes bola odparená, následne k nej bola pridaná destilovaná voda a vzniknutá suspenzia bola prefiltrovaná cez skladaný filtračný papier. Zmes bezkovových polohových izomérov (0,08 mmol) s nečistotami sa rozpustila v 5 ml pyridínu, kde sa pridalo 145 mg bezvodného octanu zinočnatého (0,79 mmol). Priebeh reakcie sa monitoroval pomocou TLC MF TOL/pyridín 10 : 1. Po 30 minútach bola zmes odparená do sucha. Po pridaní destilovanej vody sa zmes nechala 10 minút ultrazvukovať, kde bola ďalej prefiltrovaná cez skladaný filtračný papier. Pevná

zlúčenina z filtračného papiera bola prečistená stĺpcovou chromatografiou použitím MF TOL/pyridín 10 : 1, čo viedlo k zisku 114 mg (75 %) zmesi polohových izomérov **Pc11-Zn**, ktoré už nebolo možné ďalej od seba oddeliť.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 9,33 (s; 1,24H); 3,77 (bs; 6,12H); 3,50 – 3,43 (m; 1,85H); 3,43 – 3,36 (m; 4,82H); 3,26 (s; 1H); 2,02 (s; 3,14H); 1,77 – 1,62 (m; 1,15H); 1,38 – 1,24 (m; 5,47H); 1,02 (t; J = 7,4 Hz; 1,17H). Pretože sa jedná o zmes izomérov, tak nie sme schopní priradiť počet vodíkov k jednotlivým signálom. Preto je pomer signálov vyjadrený iba relatívne tým, že metoxy skupine pri 3,26 bol prisúdený 1 ekvivalent H. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>/pyridín-*d*<sub>5</sub> 3 : 1) δ 169,88; 169,65; 153,79; 142,54; 121,83; 117,16; 71,04; 70,96; 70,58; 58,66; 58,55; 54,06; 53,93; 52,54; 48,60; 48,41; 26,83; 26,78; 26,22; 11,53; 11,43; 10,92. HR-MS (ESI): (m/z): 1509,6614 [M+H]<sup>+</sup> (teor.: 1509,6660). λ<sub>max</sub> (THF, 1 μM)/nm 684 (ε/mol<sup>-1</sup>dm<sup>3</sup>cm<sup>-1</sup> 228 740), 617 (35 040), 387 (46 190).

## 5.4. Spektrálne a fotofyzikálne vlastnosti

### 5.4.1. Stanovenie kvantových výťažkov fluorescence

Na stanovenie kvantových výťažkov fluorescence jednotlivých Pcs a TPyzPzs bola využitá porovnávacia metóda, kde referenčnou látkou bol nesubstituovaný zinočnatý ftalocyanín – ZnPc ( $\Phi_F = 0,32$  v THF).<sup>39</sup> Princíp metódy spočíva v tom, že oba roztoky, tj. roztok pripravenej referenčnej zlúčeniny a roztok Pc, resp. AzaPc sú excitované pri rovnakej vlnovej dĺžke. Z emisného spektra jednotlivých zlúčenín sa vypočíta plocha pod krivkou, ktorá určuje celkovú intenzitu fluorescence. Následne sa tieto zistené hodnoty dosadia do nižšie uvedenej rovnice (Rovnica 3)<sup>25</sup> a vypočíta sa  $\Phi_F$ :

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

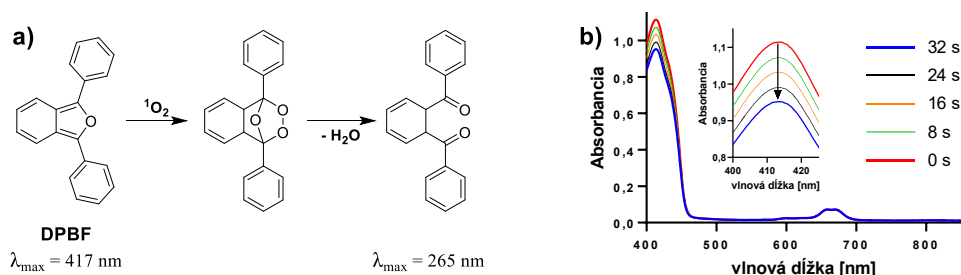
**Rovnica 3** Výpočet  $\Phi_F$  – referenčná zlúčenina (**R**), stanovovaná vzorka (**S**), integrovaná plocha pod emisným spektrom (**F**), absorbančia pri excitačnej vlnovej dĺžke (**A**), index lomu rozpúšťadla (**n**).

Použitie rozpúšťadla má takisto vplyv na výslednú hodnotu  $\Phi_{F,21}$  avšak jeho vplyv je možno korigovať pomerom indexov lomu ( $n$ ) použitých rozpúšťadiel. Merania pre každú zlúčeninu boli zhotovené vždy v triplicate v dvoch rôznych rozpúšťadlách (THF, DMF).

#### 5.4.2. Stanovenie kvantových výťažkov singletového kyslíka

Stanovenie kvantových výťažkov singletového kyslíka bolo vykonané porovnávacou metódou, v ktorej sa sleduje pokles absorpcie molekuly, ktorá je selektívne rozkladaná prítomnosťou  $^1\text{O}_2$  (tzv. scavenger). Ako scavenger  $^1\text{O}_2$  bol použitý 1,3-difenylizobenzofurán (DPBF, z angl. 1,3-diphenylisobenzofuran), kde pôsobením  $^1\text{O}_2$  dochádza k cykloadícii a následnému rozštípeniu furánového cyklu, čoho dôsledkom je pokles absorpcie DPBF v oblasti 417 nm (Obr. 18).<sup>40</sup> Ako už bolo vyššie zmienené, stanovenie  $\Phi_{\Delta}$  bolo vykonané porovnávacou metódou, a preto musí byť logicky prítomná aj referenčná zlúčenina, ktorou bol opäť ZnPc ( $\Phi_{\Delta(\text{DMF})} = 0,56$ ;  $\Phi_{\Delta(\text{THF})} = 0,53$ ).<sup>41</sup>

42



**Obr. 18 a)** schéma rozkladu DPBF **b)** grafické znázornenie poklesu absorpcie DPBF pri 417 nm v závislosti na dobe ožiarenia.

Meranie  $\Phi_{\Delta}$  pomocou sledovania rozkladu DPBF sa v našej výskumnej skupine vykonáva na optickej lavici, kde sa ako zdroj používa 100 W lampa (bez ozónová xenónová lampa, Newport). Svetlo prechádza skrz vodný filter, ktorý odfiltruje infračervené spektrum. Následne prechádza cez cut-off filter OG530, ktorý má za úlohu odfiltrovať svetlo o vlnovej dĺžke nižšej ako 530 nm, ktoré by mohlo nešpecificky rozkladať DPBF. V optickej sústave sa ďalej nachádza šošovka, ktorá sústreďuje svetelné lúče do držiaku s kyvetou, v ktorej sa nachádza roztok so vzorkou. Roztoky v kyvetách sú počas experimentu premiešavané pomocou miniatúrneho magnetického miešadla.

Na úvod bol pripravený zásobný roztok DPBF v THF, ktorého absorbanca pri 417 nm bola okolo 1,0. Do kyvety bolo pipetovaných 2,5 ml zásobného roztoku, ktorý bol prebublávaný 1 minútu kyslíkom. Následne bola zmeraná baseline absorpčného spektra roztoku DPBF proti čistému THF, ktorý slúžil ako porovnávací roztok. Potom bola do kyvety pridaná vzorka tak, aby absorbanca v maxime Q pásu odpovedala približne hodnote 0,1 a bolo zmerané absorpčné spektrum. Následne bola vykonaná iridácia vzorku svetlom po dobu presne stanoveného časového úseku a opäť zmerané absorpčné spektrum. Dĺžka jedného ožarovania by mala znížiť absorbanciu DPBF okolo 3 %, pretože celkový rozklad DPBF po 4 ožarovacích cykloch by nemal prekročiť 15 %, a to z dôvodu zachovania lineárneho trendu rozkladu. Zaznamenané hodnoty maxima absorbancie DPBF (okolo 417 nm) sa použijú na stanovenie smernice priamky ( $k$ ) závislosti prirodzeného logaritmu poklesu absorbancie na dobe ožiarovania. Výsledky sú následne použité na výpočet  $\Phi_{\Delta}$  podľa rovnice (Rovnica 4a), kde sa celkové množstvo prijatého svetla ( $I_{aT}$ ) spočíta na základe Beerovej rovnice (Rovnica 4b):<sup>25</sup>

$$\mathbf{a) } \Phi_{\Delta}^S = \Phi_{\Delta}^R \left( \frac{k^S I_{aT}^R}{k^R I_{aT}^S} \right) \quad \mathbf{b) } I_a = I_0(1 - e^{-2,3A})$$

**Rovnica 4a)** Výpočet  $\Phi_{\Delta}$  – referenčná zlúčenina (**R**), stanovovaná vzorka (**S**), smernica krivky závislosti  $\ln(A_0/A_t)$  na dobe ožiarovania ( $A_0$  a  $A_t$  sú absorbancie DPBF pred a po ožiarení), celkové množstvo prijatého svetla ( $I_{aT}$ ); **Rovnica 4b)** výpočet množstva prijatého svetla na základe Beerovej rovnice – transmitancia filtru pri danej vlnovej dĺžke ( $I_0$ ) a absorbanca vzorku pri danej vlnovej dĺžke (**A**).

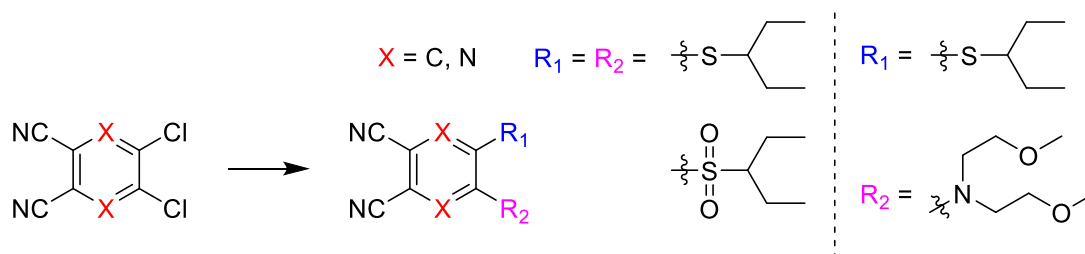
Stanovenia pre každú zlúčeninu boli zhotovené vždy v triplicate, z ktorého bol na záver vypočítaný priemer. Vyššie uvedený postup bol vykonaný aj s použitím druhého rozpúšťadla – DMF.

## 6. DISKUSIA A VÝSLEDKY

Zlúčeniny pre moju diplomovú prácu boli navrhnuté tak, aby obsahovali N-donorovú skupinu pre ICT. Ako centrálny kation bol zvolený zinočnatý kation, pretože zinočnaté komplexy Pc a TPyzPzs sú väčšinou lepšie synteticky dostupné, stabilné a majú vysoké hodnoty  $\Phi_{\Delta}$  a  $\Phi_F$  (pokiaľ nie sú ovplyvnené inými procesmi ako napr. ICT). Symetrické zlúčeniny bez donorového centra sú následne využité ako kontrola, pretože v týchto molekulách neprebíha ICT.

### 6.1. Prekurzory

Syntéza prekurzorov vychádzala z komerčne dostupného 5,6-dichlóropyrazín-2,3-dikarbonitrilu a 4,5-dichlórfthalonitrilu, ktorý bol v elektrón-deficitných polohách 5, 6, respektíve 4, 5 periférne modifikovaný pomocou aromatickej nukleofilnej substitúcie (Obr. 19). Nukleofilná substitúcia bola v prípade pyrazínového derivátu oproti benzénovému analógu uľahčená vďaka záporným indukčným efektom pyrazínových dusíkov. V oboch látkach napomáhal nukleofilnej aromatickej substitúcii záporný mezomérny efekt karbonitrilových skupín, a takisto záporný indukčný efekt chlóru.



Obr. 19 Všeobecné schéma pripravených prekurzorov.

Syntéza väčšiny prekurzorov prebiehala bez väčších problémov pomocou rutinných postupov. Avšak pri spracovaní prekurzoru 4,5-bis(pentán-3-ylsulfonyl)ftalonitrilu (**4**) nastal problém v jeho rozpustnosti, kde sa časť produktu „zasekla“ na silikagéle počas separácie stĺpcovou chromatografiou, preto pri opakovaní syntézy prekurzoru **4** bola počas jeho finálnej purifikácie zmenená mobilná fáza na čisté DCM (z pôvodnej mobilnej fázy HEX/Et<sub>2</sub>O 1 : 1). Žiaľ, zmena MF nevedla k vyšším výťažkom, čo bolo pravdepodobne spôsobené mylným predpokladom o zlej rozpustnosti zlúčeniny **4** v pôvodnej MF. Následne sa vyskúšalo použitie bezvodného DCM počas reakcie, navýšenie *m*CPBA



z 5 ekvivalentov na 10 ekvivalentov a takisto krytie pred svetlom pomocou alobalu. Výťažky sa síce zvýšili, avšak stále sa pohybovali v rozmedzí 15 až 17 %. Táto reakcia bola vykonaná mojím bývalým kolegom, kde sa použitím rovnakého postupu<sup>38</sup> dosiahlo výťažku 73 %. Po sérii mojich neúspešných pokusov sa našiel alternatívny postup prípravy, kde bola oxidácia vykonaná pomocou 30% peroxidu vodíku v prostredí koncentrovanej kyseliny octovej, čím bol dosiahnutý výťažok 52 %.

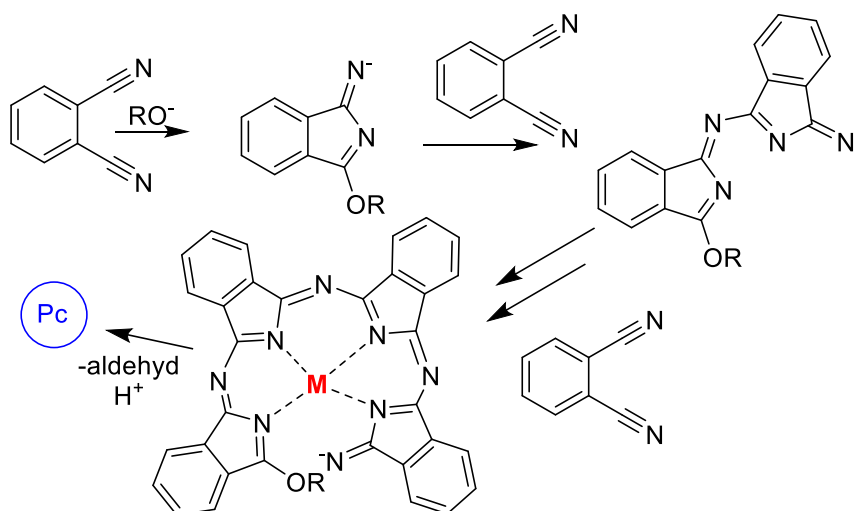
Oxidácia sulfanylových skupín prekursoru **3** pri syntéze 5,6-bis(pentán-3-ylsulfonyl)pyrazín-2,3-dikarbonitrilu (**5**) bola prakticky nemožná, pretože je, pravdepodobne, elektrónovo nevýhodná, a to z dôvodu silného kladného parciálneho náboja na uhlíku medzi sírou a pyrazínovými dusíkmi, a tak sa od tejto syntézy upustilo.

Nukleofilná aromatická substitúcia s bis(2-metoxyetyl)amínom, pri ktorej vznikal ftalonitrilový derivát **8** mala podstatne nižšie výťažky (9 %) než syntéza jeho pyrazínového analógu **6** (81 %). Je to pravdepodobne z toho dôvodu, že ftalonitrilový derivát neposkytuje tak ochotne nukleofilné substitúcie ako jeho analogický pyrazínový derivát.

## 6.2. Cyklotetramerizačné reakcie

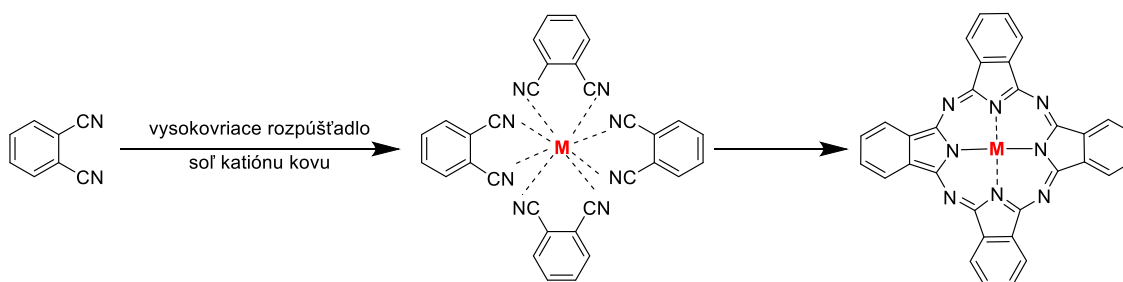
Pri syntéze Pcs/TPyzPzs sa všeobecne používajú dve základné metódy cyklotetramerizačných reakcií prekursorov. Prvou možnosťou, v tejto diplomovej práci najčastejšie používanou, je metóda postupnej výstavby makrocyklu (tzv. Linsteadova metóda), ktorá je iniciovaná atakom karbonitrilovej skupiny pomocou alkoholátu (Obr. 20).<sup>43</sup> V našej výskumnej skupine je bežne používaná Linsteadova metóda s butanolátom lítnym alebo horečnatým. Pri cyklotetramerizačných reakciách v tejto diplomovej práci bol použitý butanolát horečnatý, a preto bol v centre makrocyklu po cyklotetramerizácii viazaný horečnatý kation. Pre zisk bezkovových derivátov v jednom kroku by bolo výhodné využiť cyklotetramerizáciu pomocou butanolátu lítneho, ale v prípade prekursorov s alkylsulfanylovými skupinami dochádza k ich nahradeniu za alkoxy skupiny, takže tento postup nemohol byť v rámci tohto projektu použitý.<sup>44</sup> Kvôli jednoduchšej purifikácii (zamedzeniu chvostovania na silikagéle), ale aj následnej príprave zinočnatých kongenerov boli jednotlivé horečnaté komplexy

Pcs, resp. TPyzPzs prevedené na bezkovové deriváty za použitia kyseliny *p*-toluénsulfónovej. Následným krokom je potom zavedenie zinočnatého katiónu do centra makrocyklu zahrievaním bezkovového derivátu v pyridíne s octanom zinočnatým. Pomocou tohto postupu boli pripravené cieľové makrocykly **Pc1-Zn**, **Pc2-Zn**, **Pc4-Zn**, **Pc5-Zn**, **Pc7-Zn**, **Pc8-Zn**, **Pc10-Zn**, **Pc11-Zn**.



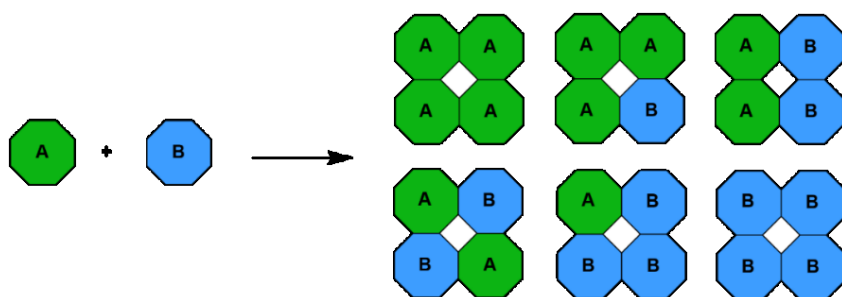
Obr. 20 Schematicky znázornený princíp Linsteadovej metódy.

Druhou metódou cyklotetramerizácie je tzv. templátová metóda, kde je príslušný prekurzor zahrievaný vo vysoko vriacom rozpúšťadle (DMF, pyridín, chinolín) so soľou príslušného kovu.<sup>45</sup> Použitý katión kovu funguje ako matrica, kde sa jednotlivé prekurzory zoskupia dostatočne blízko seba a dôjde k vzájomnému spojeniu zlúčenín za vzniku finálneho Pc/TPyzPz komplexu (Obr. 21). Tento spôsob bol použitý pri syntéze komplexov, ktoré obsahovali na periférii alkylsulfonylové skupiny, a to práve z dôvodu minimalizácie rizika výmeny alkylsulfonylových skupín za butoxy skupiny (syntéza zlúčenín **Pc3-Zn**, **Pc6-Zn** a **Pc9-Zn**), ku ktorému môže v malej miere dôjsť aj použitím butanolátu horečnatého.



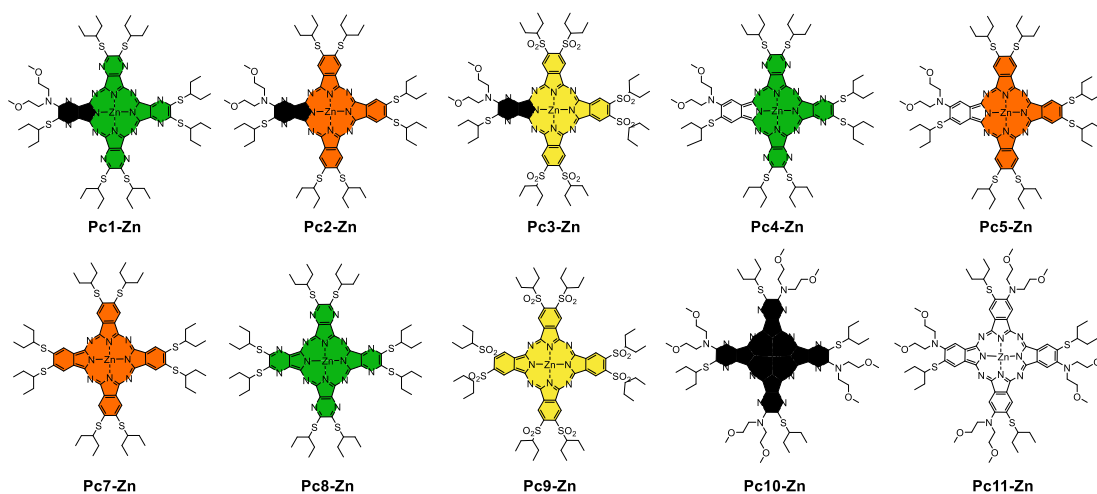
Obr. 21 Schéma cyklotetramerizácie použitím templátovej metódy.

Pri cyklizačných reakciách sa buď použil len jeden prekursor, kde vznikal symetrický Pc/TPyzPz alebo boli použité dva rozdielne prekursor (A a B) za vzniku zmesi 6 kongenerov (Obr. 22) s rôzne nakombinovanými podjednotkami (AAAA, AAAB, ABAB atď.), z ktorej sa následne izoluje pomocou stĺpcovej chromatografie požadovaný kongener. Táto metóda štatistickej kondenzácie, ktorá slúži pre syntézu asymetrických derivátov, nie je selektívna a výsledné výťažky jednotlivých kongenerov sú všeobecne nízke. Pokiaľ je cieľovým produktom nesymetrický kongener typu AAAB, používa sa najčastejšie pomer východiskových prekursorov 3 : 1 (A : B).<sup>46</sup>



**Obr. 22** Všeobecné schéma vzniku štatistickej zmesi 6 rôznych kongenerov pri príprave nesymetrického Pc komplexu (použitím prekursoru A a B).

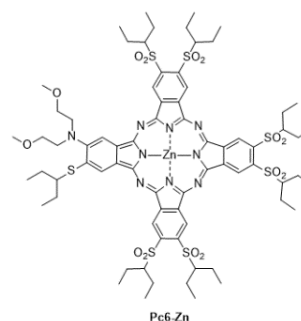
Syntéza väčšiny Pcs/TPyzPzs prebiehala bez väčších problémov, hoci bolo náročné vyizolovať požadované kongenery. Získali sme tak požadované symetrické (**Pc7-Zn**, **Pc8-Zn**, **Pc9-Zn**, **Pc10-Zn**, **Pc11-Zn**) aj nesymetrické deriváty (**Pc1-Zn**, **Pc2-Zn**, **Pc3-Zn**, **Pc4-Zn**, **Pc5-Zn**) vo výťažkoch odpovedajúcich týmto typom zlúčenín (Obr. 23).



**Obr. 23** Prehľad pripravených cyklotetramérov.

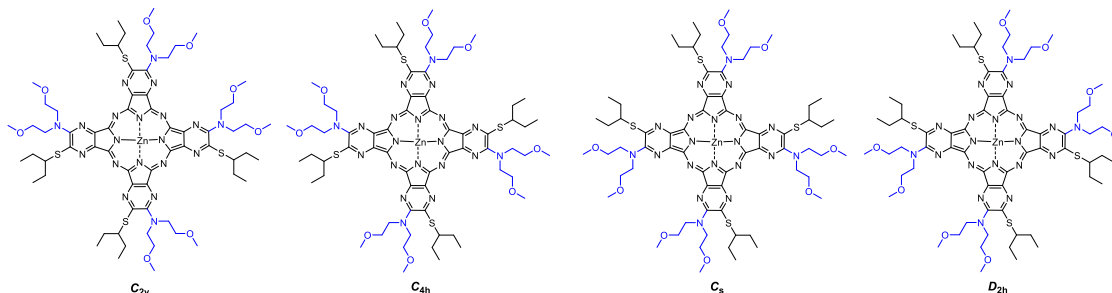
Problémy nastali pri príprave nesymetrického **Pc6-Zn**. Bol pripravovaný oboma typmi cyklotetramerizačných reakcií, ale v oboch prípadoch nebola syntéza úspešná, čo mohlo byť aj v dôsledku toho, že substituovaný ftalocyanínový prekursor (prekursor **9**) nemá tak dobrú reaktivitu ako jeho pyrazínový analóg (prekursor **7**).

Použitím templátovej metódy pri syntéze **Pc6-Zn** v prostredí zmesi *o*-DCB/bezvodný DMF (3 : 1) vznikali okrem symetrického kongeneru zloženého zo 4 podjednotiek prekursoru **4** aj iné kongenery, no tie sa nedali od seba vyseparovať, pretože mali rovnaký retenčný faktor ( $R_f$ ) a nebolo možné nájsť vhodné chromatografické podmienky, pri ktorých by sme ich oddelili od seba (Obr. 24).

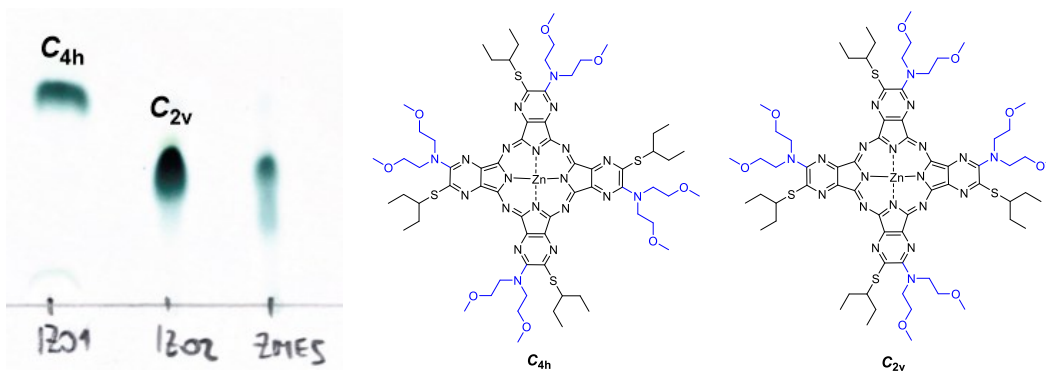


**Obr. 24** TLC syntézy **Pc6-Zn** v prostredí zmesi *o*-DCB/bezvodný DMF (3 : 1).

Nesymetrický prekursor **7** poskytne cyklotetramerizačnou reakciou zmes tzv. konštitučných izomérov (Obr. 25).<sup>47</sup> Separácia takýchto izomérov je v literatúre ojedinelá, pretože také izoméry majú veľmi podobné vlastnosti. Za veľký úspech možno považovať fakt, že sa nám podarilo odseparovať pomocou stĺpcovej chromatografie samostatné polohové izoméry zlúčeniny **Pc10-Zn**, a to  $C_{4h}$  a  $C_{2v}$ . Zvyšné izoméry boli izolované a študované ako zmes polohových izomérov **Pc10-Zn** (Obr. 26). Štruktúry boli určené na základe NMR, pretože použitím iných analytických metód vykazujú molekuly identické vlastnosti (HR-MS, elementárna analýza, atď.).

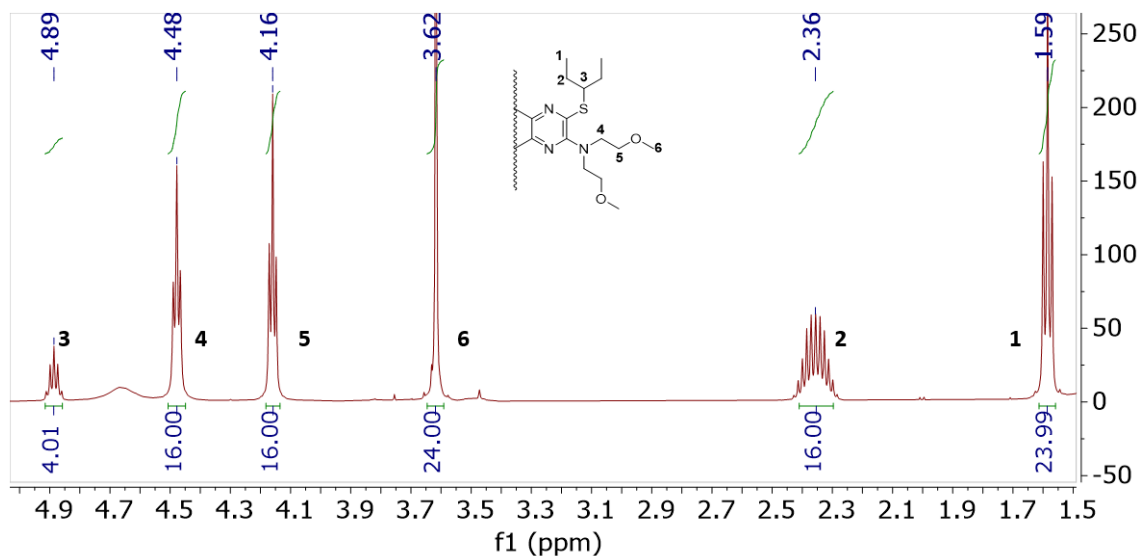


**Obr. 25** Prehľad možných konštitučných izomérov zlúčeniny **Pc10-Zn**, ktoré vznikajú cyklotetramerizačnou reakciou nesymetrického prekursoru **7**.



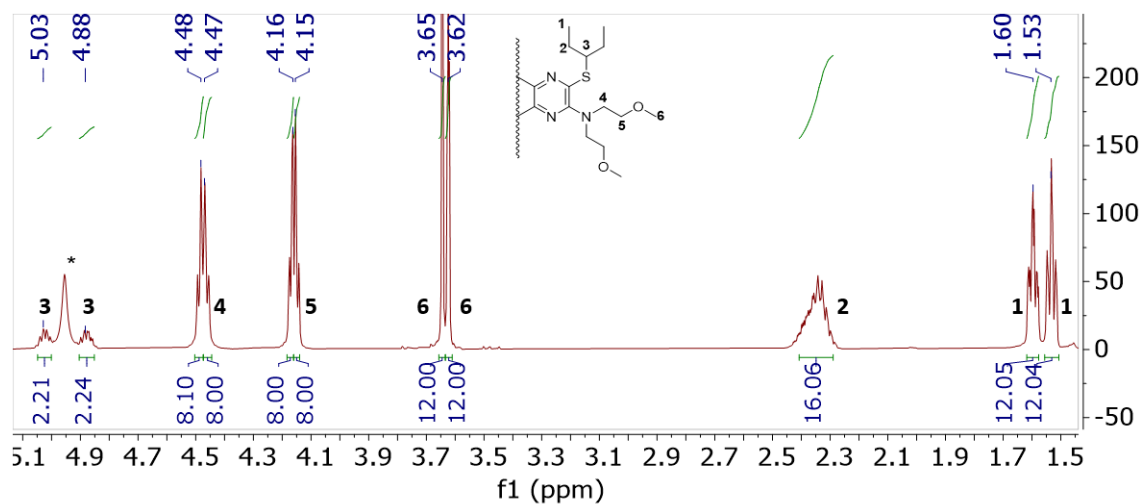
Obr. 26 TLC Pc10-Zn a získané izolované izoméry.

Pre určenie typu izolovaných polohových izomérov TPyzPzs **Pc10-Zn** bolo študované ich <sup>1</sup>H NMR spektrum. Izomér **C<sub>4h</sub>** vykazuje vďaka svojej bodovej symetrii najmenšie štiepenie vodíkových signálov (Obr. 27). V tomto prípade je určitá možnosť, že tento izomér bol nesprávne interpretovaný a mohlo by sa jednať o izomér **D<sub>2h</sub>**, pretože ten so svojimi dvomi osami symetrie by mal vykazovať taktiež jednu sadu signálov.



Obr. 27 <sup>1</sup>H NMR spektrum izoméru C<sub>4h</sub> zlúčeniny Pc10-Zn.

Druhý izomér bol určený ako **C<sub>2v</sub>**, pretože dochádza k ekvivalentnému rozštiepeniu vodíkových signálov na dve sady z dôvodu prítomnosti iba jednej osi symetrie. Najlepšie je toto štiepenie vidieť na signáloch vodíkov, ktoré sú na terciárnom uhlíku sulfanylového substituentu, pri 5,03 a 4,88 (Obr. 28).



**Obr. 28**  $^1\text{H}$  NMR spektrum izoméru  $C_{2v}$  zlučieniny **Pc10-Zn**. Hviezdička (\*) odpovedá signálu zvyškovej vody z rozpúšťadla.

### 6.3. Výsledky spektrálnych a fotofyzikálnych meraní

Po syntéze a charakterizácii cieľových zlúčenín (symetrických aj nesymetrických Pcs/TPyzPzs) boli namerané ich spektrálne a fotofyzikálne vlastnosti (Tabuľka 1). Poloha absorpčných a emisných maxim odpovedala predpokladaným hodnotám. Konkrétne, aza-analógy majú Q-pás posunutý ku kratším vlnovým dĺžkam (napr. 649 vs. 706 nm pre **Pc8-Zn** vs. **Pc-7zn**). Rovnako tak oxidácia periférnych alkylsulfanylových skupín viedla k hypsochromnému posunu Q pásu (684 vs. 706 nm pre **Pc9-Zn** vs. **Pc7-Zn**). Nižšie hodnoty extinkčného koeficientu v prípade zmesi polohových izomérov **Pc10-Zn** mohli byť spôsobené prítomnosťou nízkomolekulárnych nečistôt vo vzorke.

Tabuľka 1 Namerané spektrálne vlastnosti pripravených derivátov.

ZLÚČENINA	$\lambda_{\text{abs}}$ [nm]	$\epsilon$ [dm <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> ·cm <sup>-1</sup> ]	$\lambda_{\text{em}}$ [nm]
<b>Pc1-Zn</b>	650	227 150	664
<b>Pc2-Zn</b>	692	276 060	702
<b>Pc3-Zn</b>	672/690	111 010 / 112 390	695
<b>Pc4-Zn</b>	659/669	171 510 / 167 630	679
<b>Pc5-Zn</b>	706	317 320	714
<b>Pc7-Zn</b>	706	280 120	713
<b>Pc8-Zn</b>	649	298 330	655
<b>Pc9-Zn</b>	684	228 750	692
<b>Pc10-Zn izomér 1</b>	654	188 600	664
<b>Pc10-Zn izomér 2</b>	654	200 640	664
<b>Pc10-Zn zmes izomérov</b>	654	147 140	664
<b>Pc11-Zn</b>	703	196 360	711

Nasledovalo stanovenie kvantových výťažkov fluorescencie a singletového kyslíka. Pre porovnanie boli v rámci stanovenia kvantových výťažkov použité aj symetrické deriváty (ako kontrolné vzorky), ktoré neobsahujú donor na prenos intramolekulárneho náboja, takže výsledné hodnoty ich kvantových výťažkov boli vyššie. Predpokladalo sa, že symetrické deriváty nesúce sulfanylové alebo sulfonylové periférne skupiny budú mať približne rovnaké hodnoty kvantových výťažkov. Deriváty TPyzPz obsahujúce viac ako štyri dialkylamino donorové substituenty môžu byť využívané ako

zhášače fluorescencie, tzv. dark quenchers (vid. Kapitola 4.4.2).<sup>21</sup> Dôsledkom toho sa očakávali takmer nulové hodnoty  $\Phi_F$  v prípade derivátov **Pc10-Zn** a **Pc11-Zn**. Kvantové výťažky stanovené pri polohových izoméroch **Pc10-Zn** sú približne rovnaké.

Účinnosť ICT možno monitorovať pomocou súčtu  $\Phi_{\Delta} + \Phi_F$ , pretože čím je ICT silnejšie, tým poklesne účinnosť ostatných kompetitívnych dejov ako produkcia singletového kyslíka a fluorescencia. Musí byť však zaručené, že k zhášaniu excitovaných stavov nedochádza inými spôsobmi (napr. agregáciou). Z tohto dôvodu sme vybrali ako rozpúšťadlo DMF a THF, ktoré vďaka svojim koordinačným vlastnostiam zaručí monoméry charakter študovaných zlúčenín.<sup>21</sup>

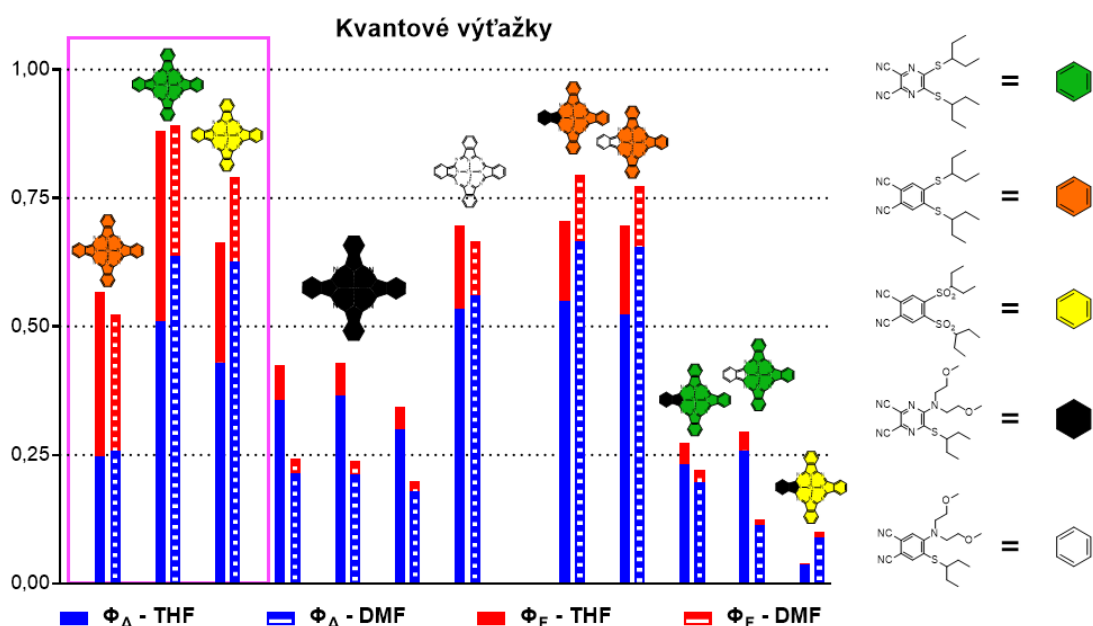
Z nameraných fotofyzikálnych parametrov vyplýva, že nesymetrické makrocikly obsahujúce pyrazínový skelet majú nižšie kvantové výťažky ako benzénové analógy, teda silnejší ICT. Zlúčeniny majúce iba benzénové jadrá dosahovali podobných hodnôt kvantových výťažkov ako zlúčeniny bez donoru pre ICT. Pozitívny vplyv prítomnosti pyrazínových jadier v makrocikly na účinnosť ICT je zreteľný napr. pri porovnaní hodnôt  $\Phi_{\Delta} + \Phi_F = 0,27$  vs.  $0,71$  pre **Pc1-Zn** vs. **Pc2-Zn** (v THF) alebo  $0,30$  vs.  $0,70$  pre **Pc4-Zn** vs. **Pc5-Zn** (v THF). Typ jadra (benzén vs. pyrazín) nesúci donorickú časť u nesymetrických derivátov má zanedbateľný vplyv na výsledne hodnoty kvantových výťažkov (vid.  $\Phi_{\Delta} + \Phi_F = 0,71$  vs.  $0,70$  pre **Pc2-Zn** vs. **Pc5-Zn** alebo  $0,27$  vs.  $0,30$  pre **Pc1-Zn** vs. **Pc4-Zn**, v THF). Porovnateľné hodnoty namerané v DMF potvrdzujú správnosť získaných dát.

Najnižšie kvantové výťažky ( $\Phi_{\Delta} + \Phi_F = 0,04$  v THF), teda najsilnejší ICT, bol zistený u nesymetrického **Pc3-Zn**, ktorý obsahoval benzénový typ akceptorového systému s alkylsulfonylovými substituentmi a pyrazínový typ donorickej časti makromolekuly. Tento fakt naznačuje, že zvýšené elektrónakceptorové vlastnosti makrociklu majú zásadný vplyv na účinnosť ICT.



Tabuľka 2 Stanovené kvantové výťažky fluorescence a singletového kyslíka.

ZLÚČENINA	$\Phi_{\Delta}(\text{THF})$	$\Phi_{\Delta}(\text{DMF})$	$\Phi_F(\text{THF})$	$\Phi_F(\text{DMF})$	$\Sigma\phi(\text{THF})$	$\Sigma\phi(\text{DMF})$
Pc1-Zn	0,23	0,20	0,04	0,02	0,27	0,22
Pc2-Zn	0,55	0,67	0,16	0,13	0,71	0,80
Pc3-Zn	0,04	0,09	0,00	0,01	0,04	0,10
Pc4-Zn	0,26	0,11	0,04	0,01	0,30	0,13
Pc5-Zn	0,52	0,66	0,17	0,12	0,70	0,77
Pc7-Zn	0,25	0,26	0,32	0,27	0,57	0,52
Pc8-Zn	0,51	0,64	0,37	0,25	0,88	0,89
Pc9-Zn	0,43	0,63	0,23	0,16	0,66	0,79
Pc10-Zn izomér 1	0,36	0,21	0,07	0,03	0,42	0,24
Pc10-Zn izomér 2	0,37	0,21	0,06	0,03	0,43	0,24
Pc10-Zn zmes izomérov	0,30	0,18	0,04	0,02	0,34	0,20
Pc11-Zn	0,53	0,56	0,16	0,11	0,70	0,67



Obr. 29 Graficky znázornený prehľad nameraných hodnôt kvantových výťažkov fluorescence a singletového kyslíka. V **rámčeku** sú zvýraznené **symetrické deriváty**, ktoré **neobsahujú donor na ICT**.

## 7. ZÁVER

Táto diplomová práca sa zaoberala syntézou nesymetrických derivátov ftalocyanínov v snahe nájsť najlepšie modifikácie makrocyklu alebo periférne substituenty, ktoré najlepšie ovplyvnia výsledný intramolekulárny prenos náboja. Sensory navrhnuté podľa zistenia z tejto diplomovej práce budú mať po kontakte s analytom veľký nárast fluorescence (vysoký pomer signálu k šumu). Prvá kapitola diplomovej práce opisuje štruktúru ftalocyanínu, jeho možnosti modifikácie, vlastnosti a využitie Pcs a TPyzPzs. Ďalšia kapitola pojednávala o syntetických cestách k finálnym Pcs/TPyzPzs. Príprava prekursorov pozostávala z komerčne dostupných zlúčenín, a to dichlórfталonitrilu a jeho aza-analógu (5,6-dichlóropyrazín-2,3-dikarbonitrilu). Syntéza prekursorov bola založená primárne na aromatickej nukleofilnej substitúcii, ktorá prebiehala až na pár výnimiek bez komplikácií s prijateľnými výťažkami. Po získaní požadovaných prekursorov nasledovala štatistická cyklotetramerizácia, ktorá vo väčšine prípadoch prebiehala v prostredí butanolátu horečnatého. Cyklotetramerizácia s butanolátom horečnatým sa nemohla použiť v prípade prekursorov obsahujúcich alkylsulfonylové skupiny, pretože by mohlo dôjsť k výmene periférnych alkylsulfonylových skupín za butoxy skupiny. V rámci fotofyzikálnych meraní boli pre porovnanie použité aj symetrické kongenery, ktoré boli izolované počas separácie nesymetrických kongerov alebo pripravené cyklotetramerizáciou samostatného prekursoru. Celkovo sa pripravilo 5 nesymetrických a 5 symetrických derivátov. V prípade symetrického derivátu majúci pyrazínový typ jadra a štyri dialkylamino substituenty sa podarilo izolovať aj polohové izoméry. Výsledky fotofyzikálnych meraní ukázali, že najsilnejší ICT proces, teda najnižšie kvantové výťažky boli namerané u nesymetrického Pc zloženého z troch podjednotiek majúcich periférne sulfonylové skupiny a jednu podjednotku obsahujúcu pyrazínový donor dôležitý pre ICT. Nejasnosti, resp. odchýlky niektorých hodnôt kvantových výťažkov budú predmetom doplnkových štúdií. Výsledky tejto práce môžu v budúcnosti pomôcť pri designe štruktúry nových fluorescenčných senzorov v našej výskumnej skupine.

## 8. POUŽITÁ LITERATÚRA

1. CIDLINA, A.; PAUSIMOVA, Z.; MILETIN, M.; ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V., The effect of substituents at alkylsulfanyl/arylsulfanyl non-peripherally substituted phthalocyanines: Spectral and photophysical properties, basicity and photostability. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2015**, *19* (10), 1095-1106.
2. KOMATSU, Y.; TAKIZAWA, K., A quantum chemical study on the effects of varying the central metal in extended photosynthetic pigments. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23* (26), 14404-14414.
3. MILETIN, M.; ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V., Photodynamic properties of aza-analogues of phthalocyanines. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *17* (11), 1749-1766.
4. CLAESSENS, C. G.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, D.; RODRIGUEZ-MORGADE, M. S.; MEDINA, A.; TORRES, T., Subphthalocyanines, subporphyrines, and subporphyrins: Singular nonplanar aromatic systems. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2192-2277.
5. DEMUTH, J.; GALLEGRO, L.; KOZLIKOVA, M.; MACHACEK, M.; KUCERA, R.; TORRES, T.; MARTINEZ-DIAZ, M. V.; NOVAKOVA, V., Subphthalocyanines as Efficient Photosensitizers with Nanomolar Photodynamic Activity against Cancer Cells. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (23), 17436-17447.
6. MARKS, T. J.; STOJAKOVIC, D. R., Large metal ion-centered template reactions. Chemical and spectral studies of the "superphthalocyanine" dioxocyclopentakis (1-iminoisoindolato) uranium (VI) and its derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100* (6), 1695-1705.
7. NG, D. K.; JIANG, J., Sandwich-type heteroleptic phthalocyaninato and porphyrinato metal complexes. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26* (6), 433-442.
8. JIANG, J.; NG, D. K., A decade journey in the chemistry of sandwich-type tetrapyrrolo-rare earth complexes. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (1), 79-88.
9. SAUER, M.; HOFKENS, J.; ENDERLEIN, J., *Handbook of fluorescence spectroscopy and imaging: from ensemble to single molecules*. John Wiley & Sons, 2010. ISBN 3527633529
10. ATKINS, P.; ATKINS, P. W.; DE PAULA, J., *Atkins' physical chemistry*. Oxford university press, Oxford 2014. ISBN 019969740X
11. VALEUR, B.; BERBERAN-SANTOS, M. N., *Molecular fluorescence: principles and applications*. John Wiley & Sons, Weinheim 2012. ISBN 3527328378
12. LAKOWICZ, J. R., *Principles of fluorescence spectroscopy*. Springer Science & Business Media, 2013. ISBN 1475730616
13. NOVAKOVA, V.; DONZELLO, M. P.; ERCOLANI, C.; ZIMCIK, P.; STUZHIN, P. A., Tetrapyrazinoporphyrines and their metal derivatives. Part II: Electronic structure, electrochemical, spectral, photophysical and other application related properties. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *361*, 1-73.
14. CLAESSENS, C. G.; HAHN, U.; TORRES, T., Phthalocyanines: From outstanding electronic properties to emerging applications. *Chem. Rec.* **2008**, *8* (2), 75-97.
15. MUSIL, Z.; ZIMCIK, P.; MILETIN, M.; KOPECKY, K.; LENCO, J., Synthesis, separation and UV/Vis spectroscopy of pyrazino-quinoxalino-porphyrine macrocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, (27), 4535-4542.
16. TUHL, A.; MAKHSEED, S.; ZIMCIK, P.; AL-AWADI, N.; NOVAKOVA, V.; SAMUEL, J., Heavy metal effects on physicochemical properties of non-aggregated azaphthalocyanine derivatives. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2012**, *16* (7-8), 817-825.
17. ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V.; MILETIN, M.; KOPECKY, K., Azaphthalocyanines containing pyrazine rings with focus on the alkylheteroatom, aryl and heteroaryl substitution and properties important in photodynamic therapy *Macroheterocycles* **2008**, *1* (1), 21-29.
18. ZIMCIK, P.; MALKOVA, A.; HRUBA, L.; MILETIN, M.; NOVAKOVA, V., Bulky 2,6-diphenylphenylsulfanyl substituents efficiently inhibit aggregation in phthalocyanines and

tetrapyrizinoporphyrazines and control their photophysical and electrochemical properties. *Dyes Pigm.* **2017**, *136*, 715-723.

19. KOLLAR, J.; MACHACEK, M.; HALASKOVA, M.; LENCO, J.; KUCERA, R.; DEMUTH, J.; ROHLICKOVA, M.; HASONOVA, K.; MILETIN, M.; NOVAKOVA, V.; ZIMCIK, P., Cationic Versus Anionic Phthalocyanines for Photodynamic Therapy: What a Difference the Charge Makes. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (14), 7616-7632.

20. GADDE, S.; BATCHELOR, E. K.; WEISS, J. P.; LING, Y.; KAIFER, A. E., Control of H-and J-aggregate formation via host-guest complexation using cucurbituril hosts. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (50), 17114-17119.

21. NOVAKOVA, V.; ZIMCIK, P.; MILETIN, M.; VACHOVA, L.; KOPECKY, K.; LANG, K.; CHÁBERA, P.; POLÍVKA, T., Ultrafast Intramolecular charge transfer in tetrapyrizinoporphyrazines controls the quantum yields of fluorescence and singlet oxygen. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 2555-2563.

22. DEMUTH, J.; MILETIN, M.; MACHAN, M.; KANTOR, M.; ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V., Synthesis and J-Dimer Formation of Tetrapyrizinoporphyrazines with Different Functional Groups for Potential Biomolecular Probe Applications. *ChemPlusChem* **2020**, *85* (3), 527-537.

23. CIDLINA, A.; NOVAKOVA, V.; MILETIN, M.; ZIMCIK, P., Peripheral substitution as a tool for tuning electron-accepting properties of phthalocyanine analogs in intramolecular charge transfer. *Dalton Trans.* **2015**, *44* (15), 6961-6971.

24. CIDLINA, A.; MILETIN, M.; FATHI-RASEKH, M.; NEMYKIN, V. N.; ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V., OFF-ON-OFF red-emitting fluorescent indicators for a narrow pH window. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23* (8), 1795-1804.

25. NOVAKOVA, V.; HLADIK, P.; FILANDROVA, T.; ZAJICOVA, I.; KREPSOVA, V.; MILETIN, M.; LENCO, J.; ZIMCIK, P., Structural factors influencing the intramolecular charge transfer and photoinduced electron transfer in tetrapyrizinoporphyrazines. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (11), 5440-5446.

26. NOVAKOVA, V.; LOCHMAN, L.; ZAJICOVA, I.; KOPECKY, K.; MILETIN, M.; LANG, K.; KIRAKCI, K.; ZIMCIK, P., Azaphthalocyanines: red fluorescent probes for cations. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (16), 5025-5028.

27. MCKEOWN, N. B., *Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure and Function*. Cambridge University Press, Cambridge 1998. ISBN

28. GREGORY, P., Industrial applications of phthalocyanines. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2000**, *4* (4), 432-437.

29. DOLMANS, D. E. J. G. J.; FUKUMURA, D.; JAIN, R. K., Photodynamic therapy for cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3* (5), 380-387.

30. KOPECKY, K.; NOVAKOVA, V.; MILETIN, M.; KUCERA, R.; ZIMCIK, P., Synthesis of new azaphthalocyanine dark quencher and evaluation of its quenching efficiency with different fluorophores. *Tetrahedron* **2011**, *67* (33), 5956-5963.

31. DEMUTH, J.; KUCERA, R.; KOPECKY, K.; HAVLINOVA, Z.; LIBRA, A.; NOVAKOVA, V.; MILETIN, M.; ZIMCIK, P., Efficient synthesis of a wide-range absorbing azaphthalocyanine dark quencher and its application to dual-labeled oligonucleotide probes for quantitative real-time polymerase chain reactions. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (38), 9658-9666.

32. KOPECKY, K.; NOVAKOVA, V.; MILETIN, M.; KUCERA, R.; ZIMCIK, P., Solid-phase synthesis of azaphthalocyanine-oligonucleotide conjugates and their evaluation as new dark quenchers of fluorescence. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21* (10), 1872-1879.

33. NOVAKOVA, V.; MILETIN, M.; KOPECKY, K.; ZIMCIK, P., Red-Emitting Dyes with Photophysical and Photochemical Properties Controlled by pH. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (50), 14273-14282.

34. LOCHMAN, L.; SVEC, J.; ROH, J.; KIRAKCI, K.; LANG, K.; ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V., Metal cation recognition in water by a tetrapyrizinoporphyrazine-based tweezer receptor. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (7), 2417-2426.

35. NOVAKOVA, V.; LASKOVA, M.; VAVRICKOVA, H.; ZIMCIK, P., Phenol-substituted tetrapyrazinoporphyrazines: pH-dependent fluorescence in basic media. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (41), 14382-14392.
36. SMALDONE, R. A.; MOORE, J. S., Foldamers as reactive sieves: Reactivity as a probe of conformational flexibility. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (17), 5444-5450.
37. MAYA, E. M.; VÁZQUEZ, P.; TORRES, T., Synthesis of Alkynyl-Linked Phthalocyanine Dyads: Push–Pull Homo- and Heterodimetallic Bisphthalocyaninato Complexes. *Chem. – Eur. J.* **1999**, *5* (7), 2004-2013.
38. RAGOUSI, M.-E.; KATSUKIS, G.; ROTH, A.; MALIG, J.; DE LA TORRE, G.; GULDI, D. M.; TORRES, T. S., Electron-donating behavior of few-layer graphene in covalent ensembles with electron-accepting phthalocyanines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (12), 4593-4598.
39. ZIMCIK, P.; NOVAKOVA, V.; KOPECKY, K.; MILETIN, M.; USLU KOBAK, R. Z.; SVANDRLIKOVA, E.; VÁCHOVÁ, L.; LANG, K., Magnesium azaphthalocyanines: an emerging family of excellent red-emitting fluorophores. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (7), 4215-4223.
40. MICHELSEN, U.; KLIESCH, H.; SCHNURPFEIL, G.; SOBBI, A. K.; WOHRLE, D., Unsymmetrically substituted benzonaphthoporphyrazines: A new class of cationic photosensitizers for the photodynamic therapy of cancer. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *64* (4), 694-701.
41. OGUNSIPE, A.; MAREE, D.; NYOKONG, T., Solvent effects on the photochemical and fluorescence properties of zinc phthalocyanine derivatives. *J. Mol. Struct.* **2003**, *650* (1-3), 131-140.
42. KAESTNER, L.; CESSON, M.; KASSAB, K.; CHRISTENSEN, T.; EDMINSON, P. D.; COOK, M. J.; CHAMBRIER, I.; JORI, G., Zinc octa-*n*-alkyl phthalocyanines in photodynamic therapy: photophysical properties, accumulation and apoptosis in cell cultures, studies in erythrocytes and topical application to Balb/c mice skin. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2* (6), 660-667.
43. LINSTED, R. P.; NOBLE, E. G.; WRIGHT, J. M., 187. Phthalocyanines. Part IX. Derivatives of thiophen, thionaphthen, pyridine, and pyrazine, and a note on the nomenclature. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1937**, (0), 911-921.
44. VACHOVA, L.; MACHACEK, M.; KUCERA, R.; DEMUTH, J.; CERMAK, P.; KOPECKY, K.; MILETIN, M.; JEDLICKOVA, A.; SIMUNEK, T.; NOVAKOVA, V.; ZIMCIK, P., Heteroatom-substituted tetra(3,4-pyrido)porphyrazines: a stride toward near-infrared-absorbing macrocycles. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (20), 5608-5612.
45. DONZELLO, M. P.; ERCOLANI, C.; NOVAKOVA, V.; ZIMCIK, P.; STUZHIN, P. A., Tetrapyrazinoporphyrazines and their metal derivatives. Part I: Synthesis and basic structural information. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *309*, 107-179.
46. DE LA TORRE, G.; CLAESSENS, C. G.; TORRES, T., Phthalocyanines: The need for selective synthetic approaches. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (16), 2821-2830.
47. NOVAKOVA, V.; ROH, J.; GELA, P.; KUNES, J.; ZIMCIK, P., Azaphthalocyanines with fused triazolo rings: formation of sterically stressed constitutional isomers. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (36), 4326-4328.