

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ CHEMIE A KONTROLY LÉČIV



## DIPLOMOVÁ PRÁCE



**Syntéza 3,6-bis(dialkylamino)substituovaných ftalonitrilů**

Hradec Králové, 2014

Helena Buršíková

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

V Hradci Králové 10. 5. 2014

.....

Na tomto místě bych ráda poděkovala svým školitelům PharmDr. Kamilu Kopeckému, Ph.D., doc. PharmDr. Miroslavu Miletínovi, Ph.D. a PharmDr. Veronice Novákové, Ph.D. za pomoc, odborné a cenné rady a vedení při vzniku této práce. Za příjemné pracovní prostředí a přátelskou atmosféru děkuji celému kolektivu laboratoře. Práce vznikla za finanční podpory projektu SVV 260 062.

# OBSAH

1.	SEZNAM ZKRATEK .....	6
2.	ABSTRAKT .....	7
3.	ABSTRACT .....	8
4.	CÍL PRÁCE .....	9
5.	TEORETICKÁ ČÁST.....	10
5.1.	Struktura ftalocyaninů .....	10
5.2.	Syntéza ftalocyaninů .....	11
5.3.	Substituce a vlastnosti ftalocyaninů .....	13
5.3.1.	Rozpustnost .....	13
5.3.2.	Agregace .....	13
5.3.3.	Absorpce světla .....	15
5.3.4.	Fotochemické a fotofyzikální vlastnosti .....	16
5.4.	Použití ftalocyaninů .....	17
5.4.1.	Oblasti využití v praxi.....	17
5.4.2.	Fotodynamická terapie.....	18
6.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	20
6.1.	Schéma prováděných reakcí .....	21
6.2.	Příprava 3,6-bis(trifluormetylsulfonyloxy)ftalonitrilu (1) .....	24
6.3.	Příprava 3,6-bis(diethylamino)ftalonitrilu (2) .....	25
6.4.	Příprava 3,6-di(piperidin-1-yl)ftalonitrilu (3) .....	26
6.5.	Příprava 2,3-dikyan-1,4-fenylen bis(4-methylbenzensulfonátu)(4) .....	27

6.6.	Příprava 3,6-di(piperidin-1-yl)ftalonitrilu (3) .....	28
6.7.	Příprava 3,6-bis(diethylamino)ftalonitrilu (2) .....	30
6.8.	Příprava 3-jodftalonitrilu (5) .....	31
6.9.	Příprava 3,4,5,6-tetrabromftalonitrilu (6) .....	32
6.10.	Příprava 4,7-dibromoisobenzofuran-1,3-dionu (7).....	34
6.11.	Příprava 4,7-dibromoisindolin-1,3-dionu (8) .....	37
6.12.	Příprava 4,7-dibromoisindolin-1,3-dionu (8) .....	38
6.13.	Příprava 4,7-bis(diethylamino)isoindolin-1,3-dionu (9).....	40
6.14.	Příprava 1,4,5-trinitonaftalenu (10) .....	42
6.15.	Příprava 3,6-dinitroftalové kyseliny (11).....	43
7.	DISKUZE .....	45
8.	ZÁVĚR .....	61
9.	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	62

## 1. SEZNAM ZKRATEK

BuLi	butyllithium
DCM	dichlormethan
DEA	<i>N,N</i> -diethylamin
DMF	dimethylformamid
EA	ethyl-acetát
HEX	hexan
CHF	chloroform
NBS	<i>n</i> -bromsukcinimid
NMP	1-methylpyrrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
Pc	ftalocyanin (z angl. phthalocyanine)
PDT	fotodynamická terapie (z angl. photodynamic therapy)
PS	fotosenzitizér (z angl. photosensitizer)
$R_f$	retenční faktor
ROS	reaktivní formy kyslíku (z angl. reactive oxygen species)
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie (z angl. thin layer chromatography)
TOL	toluen
T.t.	teplota tání

## 2. ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát **Helena Buršíková**

Školitel **doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.**

Konzultant **PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.**

Název diplomové práce **Syntéza 3,6-bis(dialkylamino)substituovaných ftalonitrilů**

Ftalonitrily se používají jako prekurzory pro syntézu ftalocyaninů. Ftalocyaniny (Pc) jsou planární makrocyclické látky se specifickými absorpčními a fotofyzikálními vlastnostmi, jež se využívají v řadě oblastí. Pro biologickou aplikaci je klíčová schopnost Pc absorbovat světelné záření v rozmezí 630-800 nm a následná produkce ROS a singletového kyslíku, které jsou podstatou principu fungování PDT. Bylo zjištěno, že neperiferní substituce ftalocyaninového jádra vhodnými substituenty zaručuje monomerizaci molekul Pc a posun absorpčního pásu k delším vlnovým délkám. Diplomová práce je proto zaměřena na syntézu ftalonitrilů substituovaných v polohách 3,6 alkylaminovými substituenty potenciálně vhodných pro následnou cyklotetramerizaci do finálních neperiferních ftalocyaninů.

Pro přípravu požadovaného prekurzoru bylo vyzkoušeno několik různých přístupů. Jednalo se o nukleofilní substituce vycházející z derivátu ftalonitrilu substituovaného v polohách 3,6 dobře odstupujícími skupinami (Tos, Tf). Poté byly provedeny pokusy o halogenaci ftalonitrilu, po které by následovala substituce halogenu za alkylamino skupinu. Další z přístupů využíval zavedení nitro skupin, které by následně po diazotaci poskytly vhodný meziprodukt. Ani jedna z metod nebyla úspěšná. Jako výchozí látka byl proto zvolen ftalanhydrid, který po optimalizaci bromace a přeměně na 4,7-dibromisindolin-1,3-dion poskytl vhodný meziprodukt pro cílový alkylaminosubstituovaný prekurzor Pc.

### 3. ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control

Candidate **Helena Buršíková**

Supervisor **doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.**

Consultant **PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.**

Title of Thesis **Synthesis of 3,6-bis(dialkylamino)substituted phthalonitriles**

Phthalonitriles are used as precursors for the synthesis of phthalocyanines (Pc). Pc are planar macrocyclic compounds with unique absorption and photophysical properties, for which they are used in many different fields. Capability to absorb light in range 630-800 nm and following production of ROS and singlet oxygen, both fundamental for principle of PDT, is essential for their biological applications. Non-peripheral substitution of Pc core by appropriate substituents was found to assure monomerization of Pc and cause the shift of the absorption band to higher wavelengths. Therefore, the diploma thesis is focused on the synthesis of phthalonitriles substituted in 3,6 positions by alkylamines, that are potentially suitable for the cyclotetramerization to the final non-peripherally substituted Pcs.

Synthesis of required precursor was carried out in several different pathways. In the first case, nucleophilic substitutions of phthalonitriles derivatives 3,6-disubstituted with good leaving groups (Tos, Tf) were performed. Thereafter, an attempt of halogenation of phthalonitrile, which would be followed by the substitution of halogen for alkylamine, was tried. Another approach included introduction of nitro groups into molecule, which would provide an intermediate for diazotization. However, none of these methods was successful. Consequently, a phthalic anhydride was used as a starting material and 4,7-dibromoisindolin-1,3-dion was obtained after two steps procedure. This compound seems to be promising intermediate for required alkylaminosubstituted precursor of Pc.

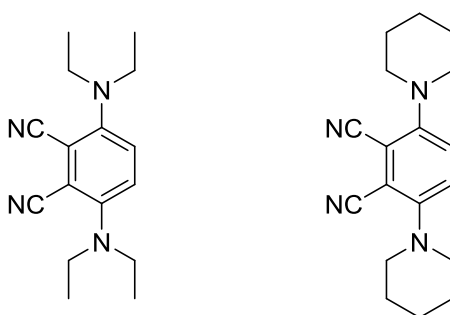


## 4. CÍL PRÁCE

Cílem mé diplomové práce bude příprava derivátů ftalonitrilů substituovaných v polohách 3 a 6 alkylaminovými substituenty, a tak vytvoření potenciálních prekurzorů pro následnou cyklotetramerizaci za vzniku ftalocyaninů.

Substituenty i polohy substituce bylo nutné navrhnout tak, aby zajistily požadované vlastnosti výsledných Pc. Osvědčily se Pc se substitucí v neperiferních polohách, proto byly zvoleny 3,6-disubstituované ftalonitrily jako jejich prekurzory. Neperiferní substituce nese dvě důležité vlastnosti finálních Pc - brání jejich agregaci a zároveň způsobuje posun absorpce světla k delším vlnovým délkám. Obě výše zmíněné vlastnosti jsou nezbytné pro využitelnost Pc v praxi v biologickém materiálu. Taktéž volba vhodného typu substituentu výrazně brání nežádoucí agregaci. K tomuto účelu jsou užívány substituenty nabitě či objemné, v tomto případě byly zvoleny substituenty objemné a představovaly je diethylamin a piperidin (Obrázek č. 1).

Výsledkem mojí práce by měly být deriváty ftalonitrilů substituované v polohách 3,6 objemnými alkylaminovými substituenty.

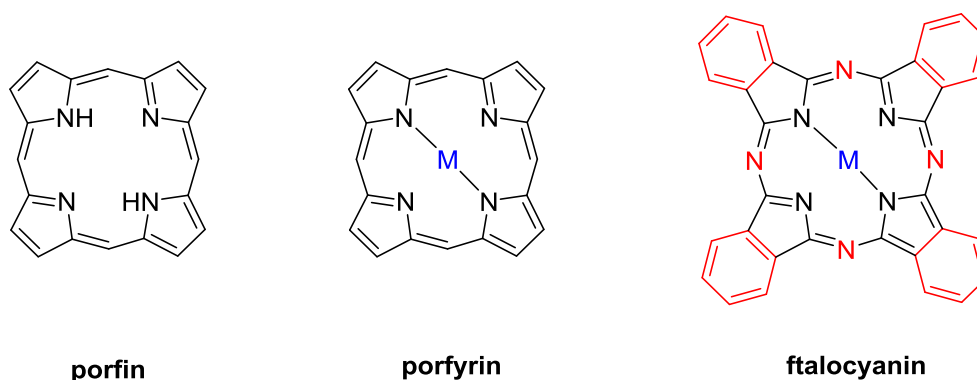


**Obrázek č. 1:** Zamýšlené 3,6-disubstituované ftalonitrily

## 5. TEORETICKÁ ČÁST

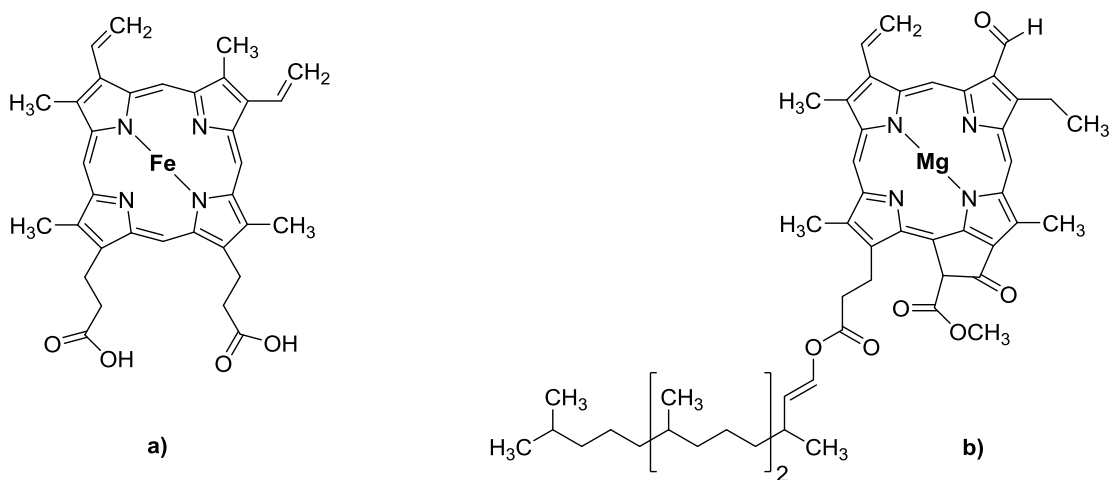
### 5.1. Struktura ftalocyaninů

Ftalocyaniny jsou makrocyclické rovinné sloučeniny, jejichž základní stavební jednotku představuje porfyrin. Vlastní struktura porfyrinu vychází z porfinu (složeného ze čtyř pyrrolových kruhů propojených methylenovými můstky) a v jeho středu je navázán kation kovu. Podobně také skelet Pc vzniká vzájemným spojením menších strukturních podjednotek. Molekula Pc je tedy získána propojením čtyř isoindolinových jednotek do podoby rozsáhlého planárního útvaru, jehož přesný chemický název zní 29*H*, 31*H*-tetrabenzo[*b,g,l,q*]-5,10,15,20-tetraazaporfin<sup>1</sup>. Oproti porfyrinu došlo v molekule Pc k isosterické náhradě uhlíkových atomů methylenových spojovacích můstků za atomy dusíku a na pyrrolové kruhy jsou navíc přikondenzována benzenová jádra (Obrázek č. 2).



**Obrázek č. 2:** Přehled základních struktur (*M* = kation kovu nebo 2*H*)

Předloha pro vznik ftalocyaninů vychází z přírody - porfyriny jsou totiž látky v přírodě se běžně vyskytující – např. jako součást hemoglobinu, myoglobinu, kobalaminu, cytochromu či chlorofylu (Obrázek č. 3). Význam přírodních porfyrinů je nesporný, každý má nezastupitelnou metabolickou funkci, jež úzce souvisí s typem kationtu kovového prvku, který je v jejich komplexu navázán. U těchto zástupců lze uvnitř tetrapyrrolového jádra nalézt kation hořčíku (chlorofyl), železa (hemoglobin, myoglobin, cytochrom), případně kobaltu (kobalamin).



**Obrázek č. 3:** Příklady přírodních porfyrinů: a) **hem b** (neželezná část hemoglobinu), b) **chlorofyl b**

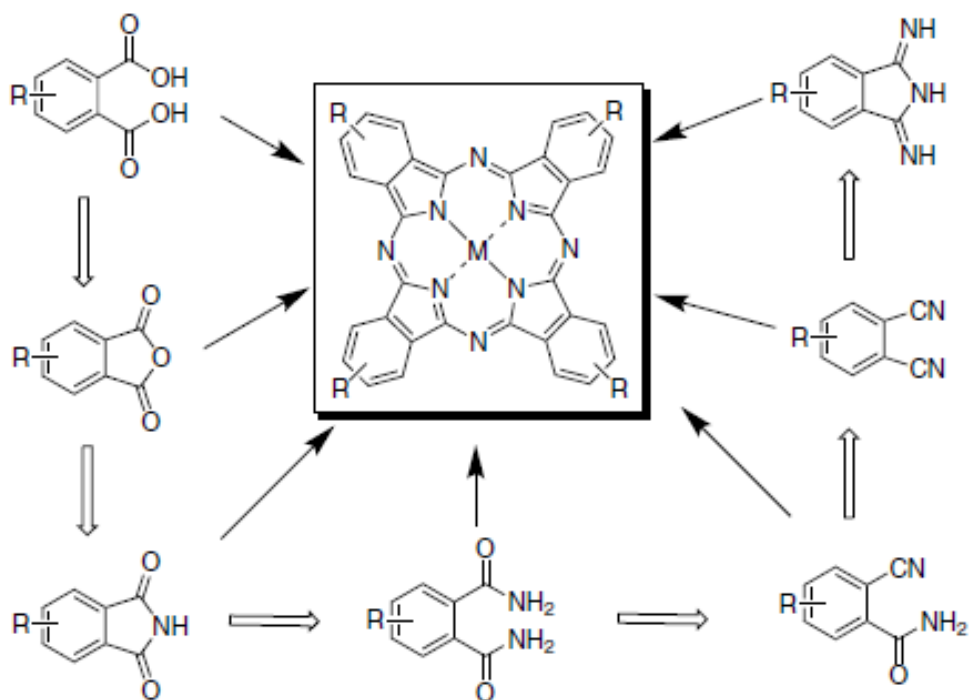
## 5.2. Syntéza ftalocyaninů

Ftalocyaniny jsou sice odvozeny od látek přírodních, získávají se však výhradně chemickou syntézou<sup>2</sup>. Vytvořit Pc požadované struktury lze dvěma základními způsoby. První metoda využívá kondenzace vhodně zvolených prekurzorů do podoby zamýšleného makrocyclického ftalocyaninu. V zásadě jsou výchozími látkami pro tuto cyklotetramerizační reakci různé deriváty kyseliny ftalové (Obrázek č. 4), může se jednat o samotnou kyselinu *ortho*-ftalovou, její anhydrid, imid, amid či nitril. Nitril kyseliny ftalové je nejčastější volbou, neboť se dusík nitrilové funkční skupiny následně podílí na vytvoření makrocyclického skeletu Pc. Druhý minoritně využívaný postup sestává z modifikace již existujícího ftalocyaninového jádra<sup>3</sup>.

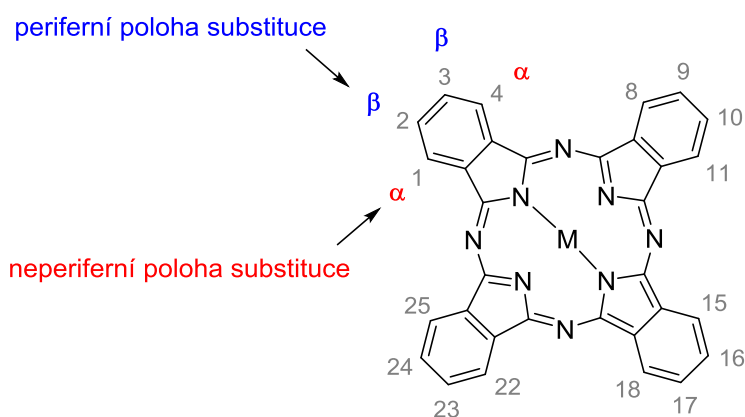
Při přípravě Pc s různými kationty kovů se centrální kation buď koordinuje do ftalocyaninového jádra během cyklotetramerizace, nebo je vytvořen nejprve samotný bezkovový Pc a do centra je požadovaný kovový kation chelátován až následně.

Strukturu a tím i vlastnosti (viz dále) finálních Pc lze modifikovat především třemi způsoby, a tedy výběrem centrálního kovového kationtu Pc, změnou v konjugovaném systému vazeb nebo substitucí na ftalocyaninovém skeletu<sup>4</sup>. Nejvíce možností strukturních obměn skýtá poslední postup. Podle umístění substituentu na jádře Pc

pak rozlišujeme neperiferní (polohy 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 – tzv. pozice  $\alpha$ ) a periferní (polohy 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 – tzv. pozice  $\beta$ ) polohy substituce (Obrázek č. 5).



**Obrázek č. 4:** Schéma prekurzorů použitelných pro cyclotetramerizaci za vzniku  $Pc^3$  ( $R = \text{alkyl}$  či aryl)



**Obrázek č. 5:** Číslování molekuly  $Pc$  a polohy substituce

### 5.3. Substituce a vlastnosti ftalocyaninů

Rozsáhlý konjugovaný systém dvojných vazeb udílí ftalocyaninům planární aromatický charakter, zaručuje jejich výhodné absorpční, fotofyzikální a fotochemické vlastnosti, zároveň ovlivňuje rozpustnost, zpracovatelnost a je i příčinou nežádoucí agregace. Výše zmíněné vlastnosti lze více či méně ovlivnit substitucí. Různé substituenty i polohy substituce se projevují různě u finálních Pc, díky tomu lze například vhodně zvolenou substitucí získat Pc předem předpokládaných vlastností, tzv. na míru.

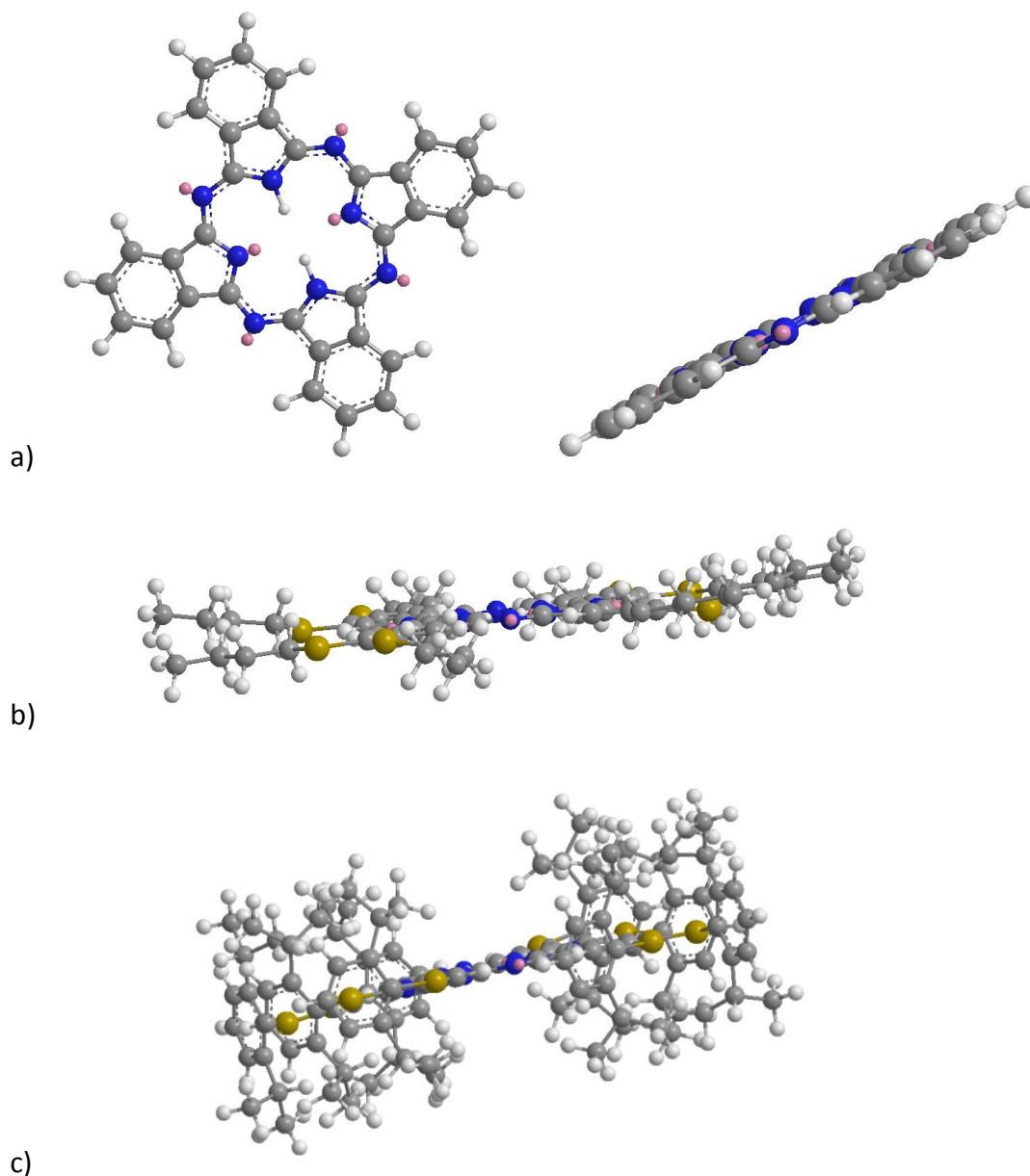
#### 5.3.1. Rozpustnost

Nesubstituované Pc vykazují velmi nízkou rozpustnost ve vodě a běžně používaných organických rozpouštědlech<sup>3</sup> (z důvodu rozsáhlého systému  $\pi$ -elektronů a planarity Pc skeletu), tudíž už jen pro možnost širšího praktického využití je jejich substituce téměř nezbytná. Modifikace rozpustnosti pomocí substituce je využíváno i u Pc uplatňovaných při biologické aplikaci. Vhodnou substitucí hydrofilními substituenty lze docílit rozpustnosti jinak lipofilních Pc i ve vodném (tedy biologickém) prostředí. K tomuto účelu jsou využívány substituenty nabitě - anionické<sup>5</sup> či kationické<sup>6</sup>. Další možností pro zvýšení hydrofilního charakteru Pc je zavedení substituentů nenabitých<sup>7</sup> obsahujících polární funkční skupiny (např. alkoholické funkční skupiny ve formě cukerných jednotek).

#### 5.3.2. Agregace

Planární charakter Pc se odráží v riziku agregace monomerů těchto látek za vzniku jejich dimerů či komplexů vyšších řádů. Jedná se o důsledek elektronových  $\pi$ - $\pi$  interakcí přítomných mezi jednotlivými molekulami. Tendence k agregaci je nežádoucí skutečnost, neboť negativně ovlivňuje rozpustnost Pc, komplikuje jejich vyčištění pomocí chromatografických metod a má neblahý dopad na absorpční a fotofyzikální vlastnosti, pro které se Pc připravují. Agregaci lze však omezit prostřednictvím vhodně zvolené substituce na periferii základního makrocyklu. Pro tento účel se osvědčilo použití objemných substituentů, jež se orientují nad a pod rovinu planárního ftalocyaninového jádra, čímž stericky brání nasedání monomerů na sebe a tím jejich dimerizaci<sup>8</sup>. Podobně funguje zavedení substituentů nabitých<sup>5,6</sup>.

Díky uplatnění elektrostatických odpuzivých sil mezi souhlasnými náboji, které nabitě substituenty nesou, je zabráněno shlukování monomerů a riziko agregace se tak minimalizuje (Obrázek č. 6). Jako perspektivní se jeví i možnost současného použití obou metod k zabránění agregaci, čili zavedení objemného nabitého substituentu<sup>6</sup>. Substituce neperiferní (v pozici  $\alpha$ ) potlačuje tendenci k agregaci výrazněji než je tomu u substituce periferní (na pozici  $\beta$ )<sup>9</sup>.



**Obrázek č. 6:** Prostorové uspořádání molekuly Pc - pohledy z boku:

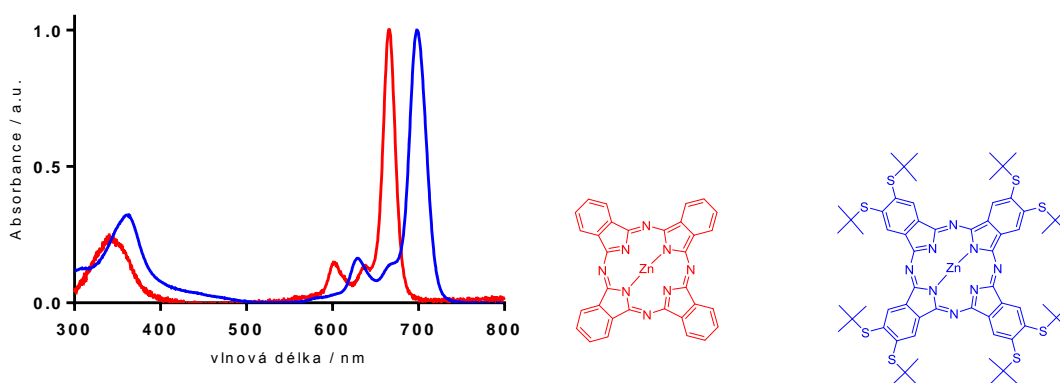
a) ftalocyaninové jádro bez substituce – planární útvar, snadno dochází ke shlukování

b) Pc s nerozvětveným substituentem – méně zabraňuje agregaci

c) Pc s objemným substituentem – výrazně brání agregaci molekul Pc

### 5.3.3. Absorpce světla

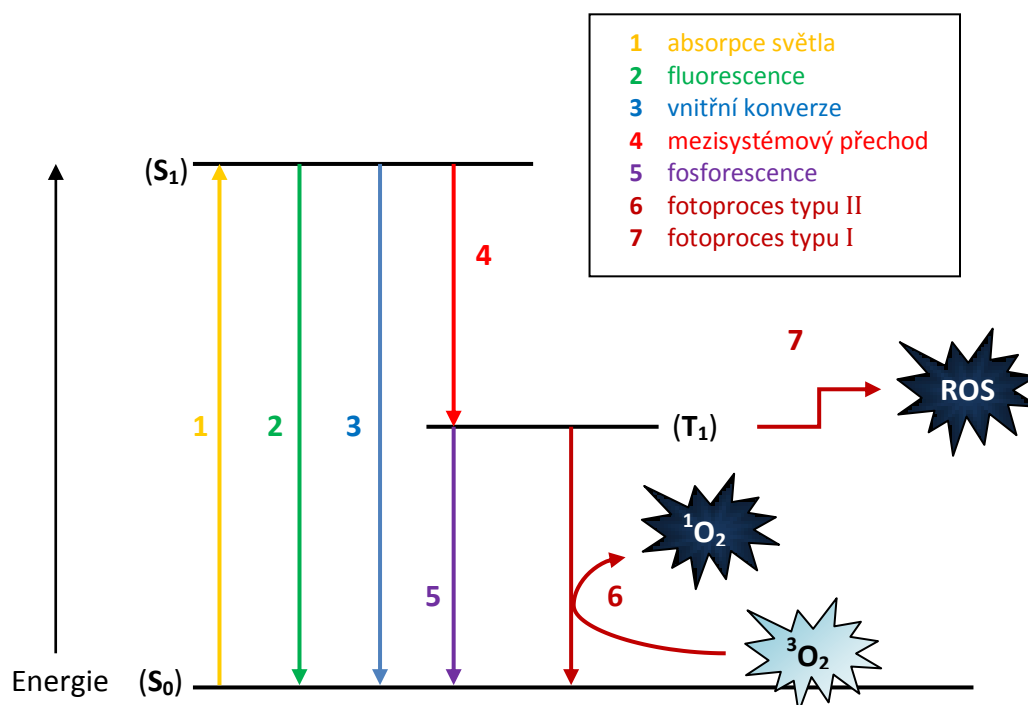
Ftalocyaniny se chovají jako chromofory. Konjugované dvojně vazby ftalocyaninového makrocyklu jsou nositeli jejich schopnosti absorbovat světelné záření charakteristických vlnových délek v ultrafialové a viditelné oblasti spektra. Elektronová spektra Pc jsou tvořena dvěma hlavními absorpčními pásy. Intenzivnější absorpční pás odpovídající viditelné oblasti se nachází v rozmezí 650-720 nm, je nízkoenergetický a je nazýván Q pás. Tento pás je také zodpovědný za typické zbarvení Pc. Druhý absorpční pás je vysokoenergetický, nazývá se B pás a najdeme jej v UV oblasti spektra v rozsahu 320-380 nm<sup>8</sup>. Polohu absorpčního Q pásu lze částečně ovlivnit substitucí v periférii ftalocyaninového jádra. Obecně vede zanesení substituentů do molekuly Pc k posunu absorpčního Q pásu k delším vlnovým délkám, tento jev je zároveň předpokladem pro následnou možnost biologické aplikace (viz dále). Výraznější posun způsobuje substituce v neperiferní  $\alpha$  pozici (Obrázek č. 7).



**Obrázek č. 7:** Absorpční spektra: *zinečnatý Pc bez periferní substituce*  
*zinečnatý Pc s terc-butylsulfanylovými substituenty na periférii* – patrný je posun Q pásu k delším  
vlnovým délkám v důsledku substituce  
(měřeno v THF, spektra normalizovaná v maximu Q pásu)

### 5.3.4. Fotochemické a fotofyzikální vlastnosti

Po absorbování energie světelného záření dochází u chromoforů k přechodu  $\pi$  elektronů do vyšších energetických hladin a fotofyzikální i fotochemické vlastnosti Pc souvisí právě s chováním jejich excitovaných elektronů. Pro názornou charakteristiku procesů nastávajících u molekul v excitovaném stavu ideálně poslouží tzv. modifikovaný Jablonského diagram (Obrázek č. 8).



Obrázek č. 8: Modifikovaný Jablonského diagram

Diagram popisuje procesy probíhající v molekule po absorpci energie světelného záření v podobě fotonu. Látka, která je schopna absorbovat světelné kvantum, je nazývána fotosenzitizér (PS). PS přejde díky zářením dodané energii ze základního singletového stavu ( $S_0$ ) do excitovaného singletového stavu ( $S_1$ ). V tomto stavu zůstává po velmi krátkou dobu (řádově nanosekundy) a své energie se zbavuje jedním z následujících mechanismů. Může dojít k vyzáření fotonu v podobě *fluorescence* či k tzv. *vnitřní konverzi*, pokud nastane odevzdání energie ve formě tepla. Třetí možností je *mezisystémový přechod*, při němž dojde ke změně spinového stavu látky na tripletový ( $T_1$ ). Jednou z variant úniku z tripletového stavu je *fosforescence*. V tripletovém stavu však setrvává PS poměrně dlouhou dobu (mikrosekundy až sekundy), proto zde vzniká prostor pro interakci excitovaného PS s okolím, nejčastěji



s molekulou kyslíku. Nastává pak jeden z možných typů fotoprocesu. Fotoproces typu I lze charakterizovat odštěpením protonu či přenosem elektronu z excitovaného PS za vzniku reaktivních radikálů, ty pak interakcí s molekulou kyslíku dávají za vznik *reaktivním formám kyslíku (ROS)*, které způsobují nevratné poškození biologické tkáně. Při fotoprocesu typu II dochází k přenosu energie z excitovaného tripletového stavu PS na základní stav molekulárního kyslíku za produkce *singletového kyslíku* v důsledku inverze jeho spinu. Singletový kyslík ( $^1\text{O}_2$ ) je velmi reaktivní a snadno způsobuje oxidaci různých biologických molekul, jejíž výsledkem je značná cytotoxicita<sup>9</sup>. Jak vznik singletového kyslíku, tak tvorba ROS jsou klíčové pro princip fungování fotodynamické terapie (PDT; viz dále).

## 5.4. Použití ftalocyaninů

### 5.4.1. Oblasti využití v praxi

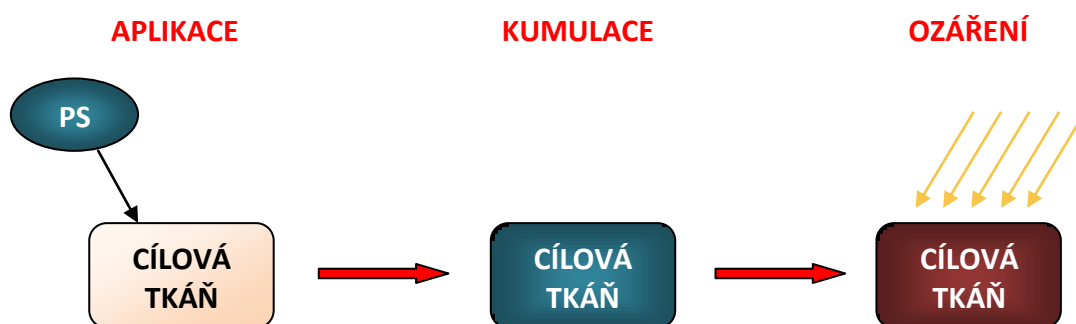
Již krátce po svém objevu a následné podrobné charakterizaci (30. léta 20. století<sup>3</sup>) byly ftalocyaniny široce používány především jako barevné pigmenty v textilním a papírenském průmyslu. Neboť se jedná o látky jak tepelně, tak chemicky a fotochemicky značně stabilní<sup>4</sup>, byla jejich obliba pro toto využití značná. Zprvu byla však velkou nevýhodou omezená rozpustnost těchto původně nesubstituovaných sloučenin v naprosté většině známých rozpouštědel. S rozšiřováním portfolia zástupců Pc díky rozličným substitučním obměnám docházelo ke změnám vlastností Pc, a tudíž k objevování dalších potenciálních oblastí vědy a techniky, kde mohly tyto látky najít své uplatnění. Substituce na periferii Pc kromě toho poskytují možnost vytvoření spojovacích můstků mezi jednotlivými ftalocyaninovými makrocykly za tvorby ještě větších supramolekulárních struktur<sup>3</sup>, které umožňují další případné využití. Kromě tradičního a nejširšího použití periferně substituovaných Pc jako barviv a pigmentů (Pc a jejich deriváty tvoří 25% celkové produkce syntetických organických barviv<sup>1</sup>) došlo k jejich rozšíření i do jiných neméně důležitých oblastí. Používají se v optickém průmyslu<sup>10</sup>, v oblasti nanotechnologií, funkčních polymerů a tekutých krystalů, dále jako chemické senzory a elektrochromní zařízení<sup>11</sup> a v neposlední řadě

je významné jejich použití biologické – Pc fungují jako fotosenzitizéry pro fotodynamickou terapii nádorových onemocnění<sup>12</sup>.

Každý typ aplikace s sebou nese specifické požadavky na vlastnosti Pc, ve všech oblastech jsou však tyto látky ceněny především pro snadno reprodukovatelné a proveditelné syntetické postupy, pro svou výbornou odolnost a stabilitu. V průmyslu barev se klade důraz na kvantitu a velké výtěžky reakcí, v novějších oblastech aplikace je cílem zejména získat produkty velmi vysoké čistoty<sup>1</sup>.

#### 5.4.2. Fotodynamická terapie

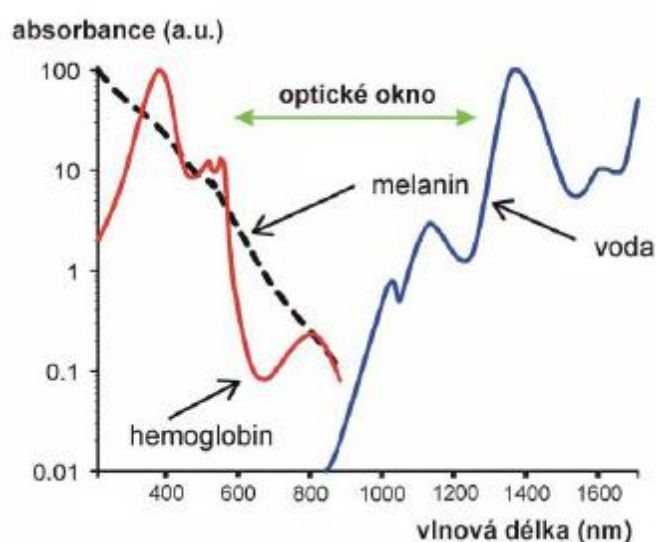
PDT je moderní metoda léčby onkologických onemocnění, jejíž princip je založen na součinnosti tří základních složek – světla, fotosenzitizéru a kyslíku<sup>13</sup>. PS je látka se schopností absorbovat světelné záření požadovaných vlnových délek, tím je převedena do stavu o vyšší energii, kterou využije na přeměnu molekulového kyslíku. Nejprve je tedy nutno podat do těla pacienta vhodný PS, který bude zachycen a kumulován v cílové tkáni. Následně dojde k jeho aktivaci světlem, což vede ke sledu procesů, jež jsou popsány výše (viz kapitola 5.3.4.). Výsledkem je přeměna kyslíku přirozeně přítomného ve tkáni na ROS a singletový kyslík, které díky svému cytotoxickému účinku záměrně destruuji cílovou nádorovou tkáň<sup>14,15</sup> (Obrázek č. 9).



Obrázek č. 9: Průběh fotodynamické terapie

Aby byl zaručen požadovaný terapeutický efekt, musí jak světelné záření, tak PS splňovat určitá kvalitativní kritéria. Vlnové délky použitého světla musí být voleny s ohledem na daný PS, pro biologickou aplikaci však platí jistá omezení. Lze použít

záření jen v určitém rozmezí vlnových délek, které je nazýváno „optické okno“ (Obrázek č. 10), neboť je záření kratších vlnových délek absorbováno endogenními chromofory (hemoglobin, melanin) a světlo určené k excitaci PS by bylo jimi částečně pohlceno. Záření delších vlnových délek (nad 850 nm) již nedosahuje dostatečné energie, jež je nutná k excitaci elektronů a aktivaci fotosenzitizéru. Optimální interval vlnových délek pro ideální PS je tedy 630 – 800 nm<sup>16</sup>. Právě ftalocyaninové deriváty jsou hojně využívány jako PS, neboť patří mezi omezené množství látek, které požadavky vhodného fotosenzitizéru splňují<sup>9</sup>.



**Obrázek č. 10:** Absorpční spektrum s absorpčními pásy některých endogenních látek<sup>16</sup>

*Optické okno = rozmezí vlnových délek požadovaných pro biologickou aplikaci*

PDT nachází čím dál více své uplatnění v terapeutické praxi. Výhody PDT vychází ze samotného principu, jímž funguje. Pro účinnost je nezbytná přítomnost všech tří složek podílejících se na terapeutickém efektu. Tato metoda je tak vysoce selektivní, účinná a zároveň způsobuje minimum nežádoucích účinků. Kromě onkologické léčby lze PDT využít také na fotodetekci nádorových onemocnění, v očím, protiinfekčním a kožním lékařství či v kosmetice<sup>13</sup>.

## 6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Chemikálie pro reakce byly zakoupeny od firem Lach-Ner, Penta, Sigma-Aldrich nebo Acros.

Teplota tání (T.t.) sloučenin byla měřena pomocí digitálního přístroje pro stanovení teploty tání ELECTROTHERMAL IA9200.

Průběh jednotlivých reakcí a čistota meziproduktů i výsledných produktů byly kontrolovány pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na deskách Merck Kieselgel 60 F254, detekce se prováděla UV světlem při vlnové délce 254 nm a 366 nm.

K čištění produktů byla využívána sloupcová chromatografie na stacionární fázi Merck Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm). Mobilní fáze, které byly použity, jsou uvedeny u jednotlivých reakcí níže.

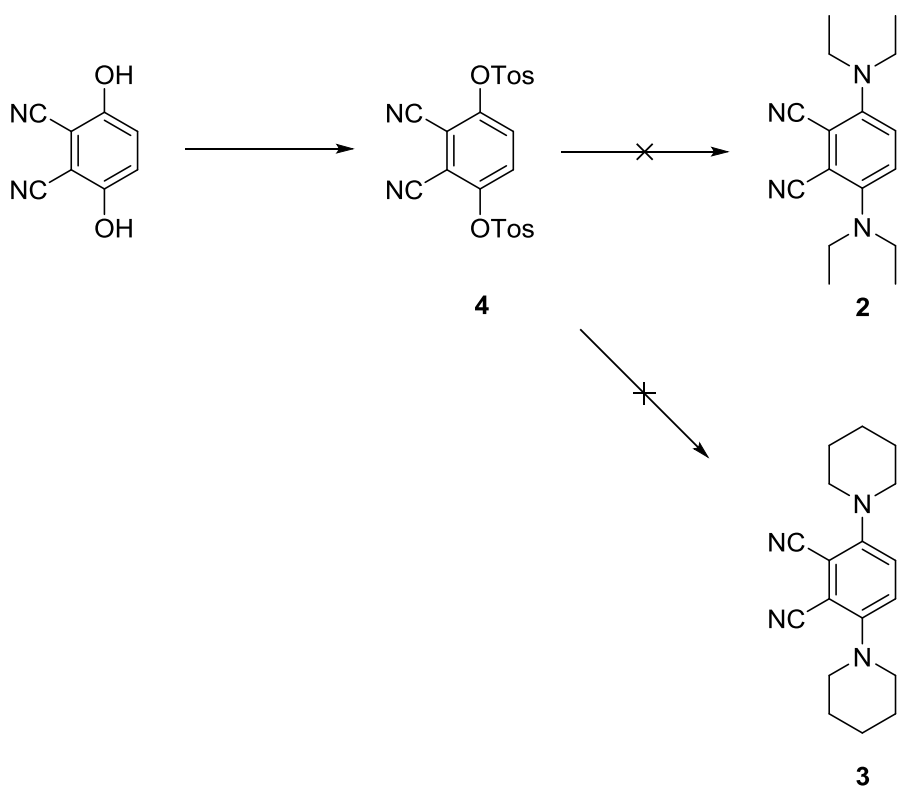
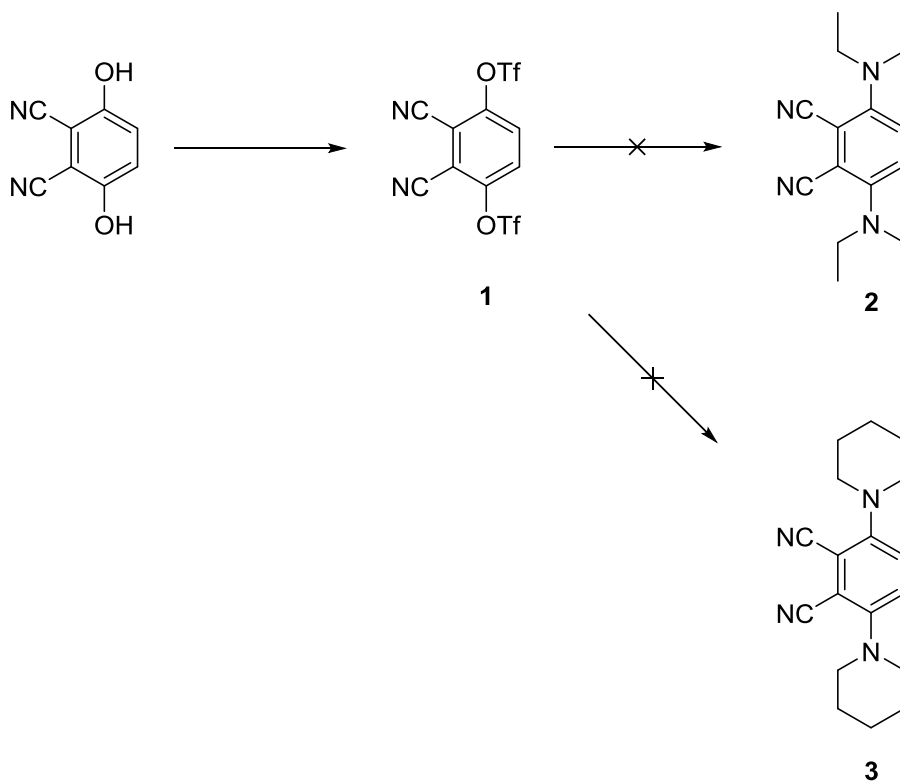
Infračervená spektra byla měřena IČ spektrofotometrem Nicolet 6700 v ATR módu na Katedře anorganické a organické chemie.

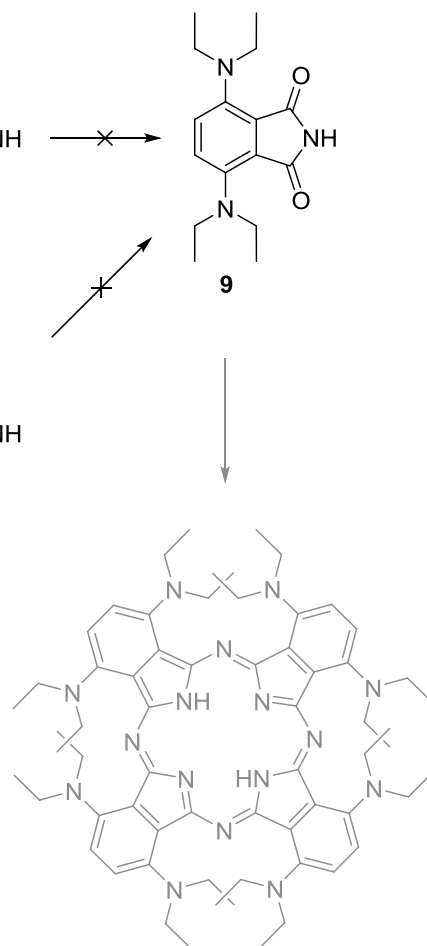
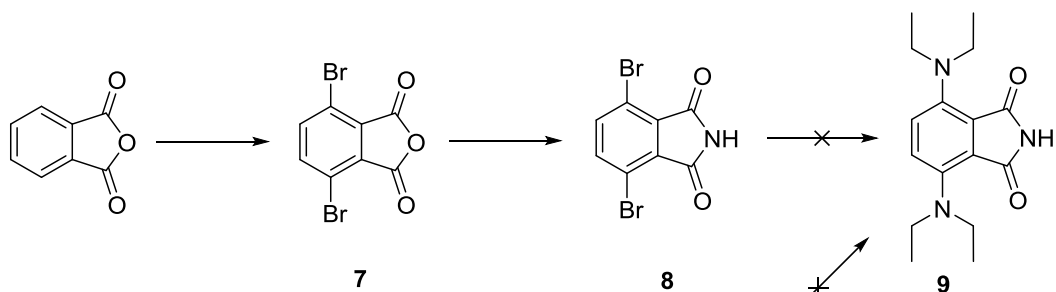
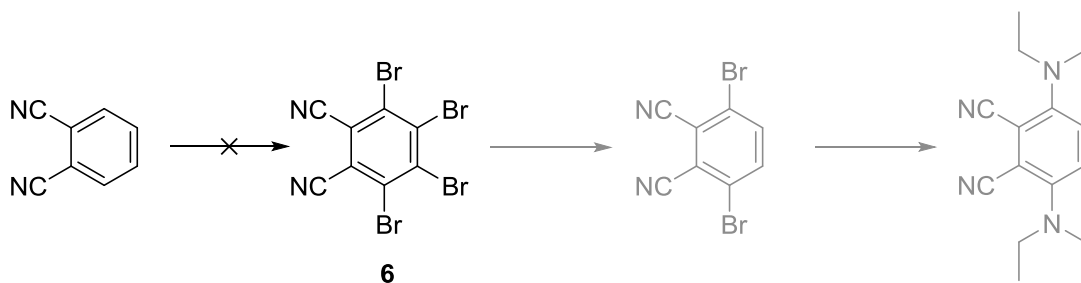
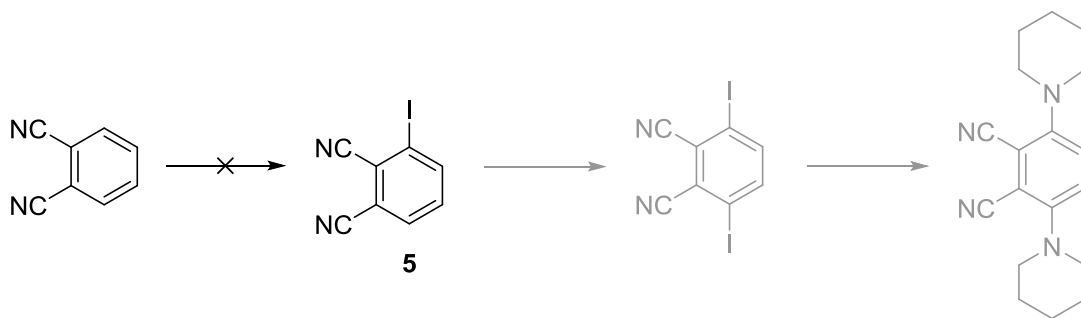
$^1\text{H}$  NMR (nukleární magnetická rezonance) a  $^{13}\text{C}$  NMR spektra byla měřena pomocí přístroje Varian Mercury Vx BB 300 nebo VNMR S500 na Katedře anorganické a organické chemie.

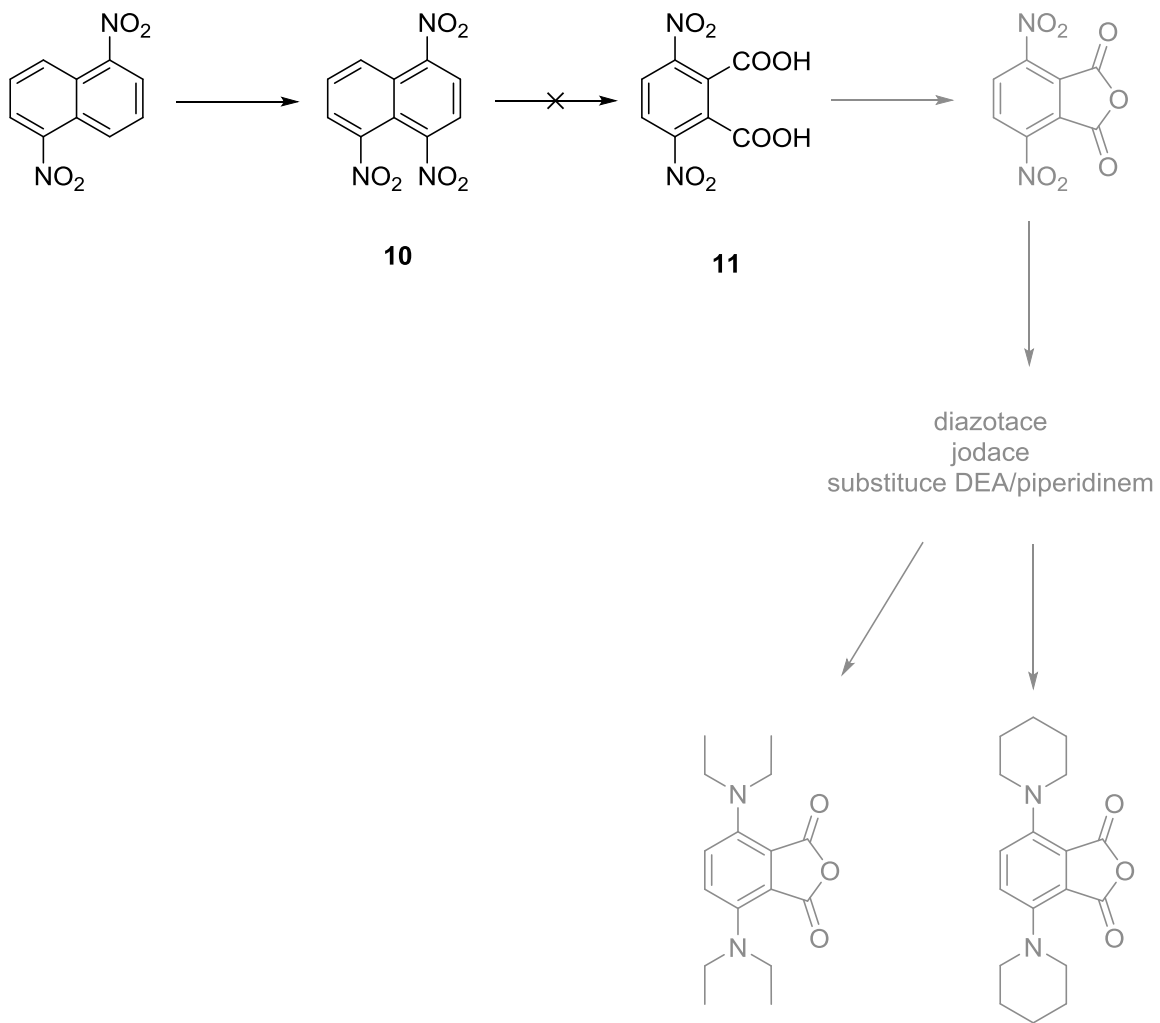
Elementární analýza byla provedena na přístroji Automatic Microanalyser EA1110CE (Fisons Instruments S.p.A., Milano, Italy).

Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LCQ Advantage Max mass spectrometer (Thermo Finnigan, San Jose, USA).

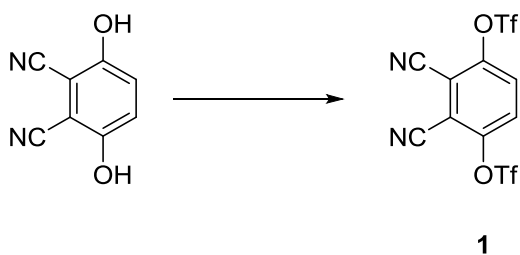
## 6.1. Schéma prováděných reakcí







## 6.2. Příprava 3,6-bis(trifluormetylsulfonyloxy)ftalonitrilu (**1**)



Příprava látky **1** byla provedena dle postupu již dříve popsáno v literatuře<sup>17</sup>. 3,6-dihydroxyftalonitril (0,32 g, 2 mmol) byl rozpuštěn ve směsi bezvodého dichlormethanu (DCM; 2 ml) a triethylaminu (0,3 ml, 2 mmol). Vzniklý roztok žluté barvy byl ochlazen na teplotu -20°C. Do ochlazené reakční směsi byl pomalu po kapkách přidáván roztok anhydridu trifluormethylsulfonové kyseliny (0,8 ml, 4,8 mmol) v bezvodém DCM (0,5 ml). Směs byla zahřáta na laboratorní teplotu a míchána 14 hodin v prostředí argonu na magnetické míchačce. Následně byl přidán chloroform a reakční směs byla vytřepána s destilovanou vodou s rozpuštěným chloridem sodným. Organická vrstva byla vysušena pomocí bezvodého síranu sodného, který byl odstraněn zfiltrováním přes fritu. Produkt reakce byl získán odpařením nadbytečného rozpouštědla, poté přečištěn a izolován pomocí sloupcové chromatografie, mobilní fáze: toluen (TOL).

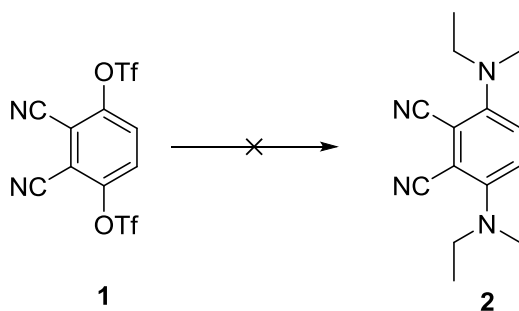
Bylo získáno 0,27 g čistého 3,6-bis(trifluormetylsulfonyloxy)ftalonitrilu (**1**), výtěžek reakce: 32%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,87 (s, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 109,29; 112,09; 112,80; 116,35; 120,62; 124,88; 128,63 a 148,84.

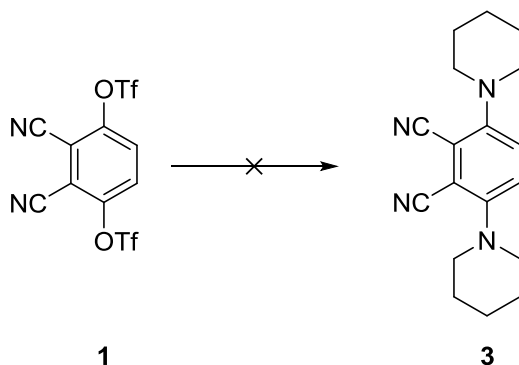


### 6.3. Příprava 3,6-bis(diethylamino)ftalonitrilu (2)



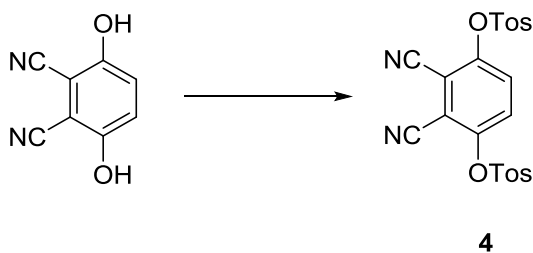
K produktu předchozí reakce **1** (0,269 g, 0,63 mmol) rozpuštěnému v 1-methylpyrrolid-2-onu (NMP; 6 ml) byl přidán DEA (325  $\mu$ l, 3,15 mmol). Vzniklý roztok byl rovnoměrně rozdělen do 3 zkumavek, každá zkumavka byla zahřívána různou dobu (5, 10 a 20 minut) v mikrovlnném reaktoru při teplotě 200°C. Produkty byly vytřepány ve směsi chloroform (CHF)/voda, CHF/solanka (solanka = nasycený vodný roztok chloridu sodného). Organická vrstva byla zahuštěna odpařením nadbytku rozpouštědla. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: CHF), jímž bylo zjištěno, že reakce proběhly neselektivně a výsledkem byla různorodá směs.

#### 6.4. Příprava 3,6-di(piperidin-1-yl)ftalonitrilu (3)



Produkt **1** (0,153 g, 0,36 mmol) byl rozpuštěn v NMP (4 ml). K roztoku byl přidán piperidin (365  $\mu$ l, 3,67 mmol) a reakční směs byla jednu hodinu míchána na magnetické míchačce. Prováděly se paralelně dvě reakce za různých teplotních podmínek - jedna při laboratorní teplotě a druhá při 100°C v olejové lázni pod zpětným chladičem. Po uplynutí reakční doby bylo provedeno vytřepání v soustavě ether/voda a ether/solanka. Organické vrstvy byly spojeny, zahuštěny a z nich byl průběh reakce zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: CHF) srovnáním s výchozí látkou **1**. Na TLC došlo v obou případech k rozložení výchozí látky a produkty sejevily jako různorodé směsi.

## 6.5. Příprava 2,3-dikyan-1,4-fenylen bis(4-methylbenzensulfonátu)(4)



Příprava látky **4** byla založena na postupu, který byl již dříve publikován<sup>18</sup>. Bezvodý uhličitan draselný (8,3 g, 6 mmol) byl smíchán s acetonem (25 ml) a vzniklá suspenze byla ponořena do ultrazvukové lázně na 15 minut. Následně byl přidán 3,6-dihydroxyftalonitril (2,5 g, 15,5 mmol) a *p*-toluensulfonyl chlorid (7,35 g a 39 mmol) a takto vzniklá směs byla zahřívána na olejové lázni 2,5 hodiny při teplotě varu rozpouštědla. Poté byla reakční směs převedena do destilované vody a míchána dvě hodiny za laboratorní teploty. Vzniklý produkt byl přefiltrován, promyt vodou a methanolem. Po vysušení byl produkt rozpuštěn v acetonu a opětovně vysrážen methanolem.

Bylo získáno 6,6 g nažloutlé krystalické látky. Výtěžek reakce: 90%

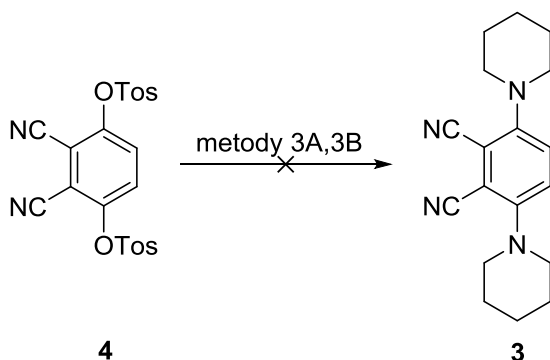
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 2,49 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 7,41 (d, *J* = 9Hz, 4H, TosH); 7,79 (s, 2 H, ArH) a 7,82 (d, *J* = 9Hz, 4H, TosH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 21,87; 110,53; 111,99; 128,76; 129,40; 130,43; 130,57; 147,35 a 148,95.

IČ (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 2240(CN), 1594, 1464, 1378, 1236, 1191, 1176, 1159, 1088, 1018, 937, 851.

T. t. 179 - 180°C.

## 6.6. Příprava 3,6-di(piperidin-1-yl)ftalonitrilu (3)



### Metoda 3A: substituce bez katalyzátoru v nadbytku piperidinu:

Látka **4** (47 mg, 0,1 mmol) připravená postupem uvedeným výše byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (THF; 3 ml) a ke vzniklému roztoku byl přidán piperidin (99  $\mu$ l, 1 mmol). Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce za laboratorní teploty po dobu jedné hodiny. Poté byl průběh reakce zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: TOL) a produkt byl přečištěn a izolován sloupcovou chromatografií za použití TOL jako mobilní fáze. Bylo získáno 19 mg pevné látky, která podle NMR neodpovídala požadovanému produktu, ale došlo ke vzniku 1-tosylpiperidinu.

Data vzniklého 1-tosylpiperidinu:

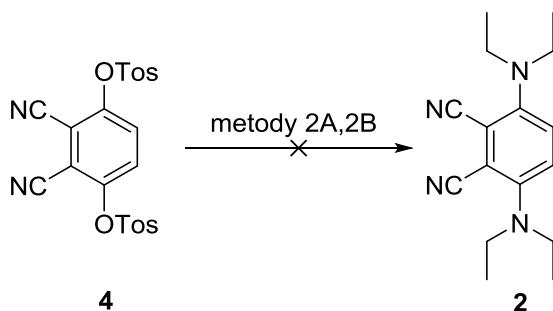
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,68 – 7,60 (m, 2H, ArH); 7,35 – 7,28 (m, 2H, ArH); 3,02 – 2,92 (m, 4H,  $\text{NCH}_2$ ); 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,63 (p,  $J = 6$  Hz, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1,47 – 1,35 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 21,48; 23,49; 25,14; 46,90; 127,69; 129,50; 133,26; 143,25.

Metoda 3B: substituce za použití katalyzátoru s přidavkem báze:

Byly provedeny souběžně dvě reakce, v každé byla použita jiná báze. K látce **4** (117 mg, 0,25 mmol) byla přidána báze – a) bezvodý uhličitán draselný (173 mg, 1,25 mmol), b) octan draselný (123 mg, 1,25 mmol) a nakonec katalyzátor tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (11,5 mg, 0,01 mmol). V atmosféře argonu byl následně přidán roztok piperidinu (74  $\mu$ l, 0,75 mmol) v dimethylformamidu (DMF; 2,5 ml). Reakční směs byla jednu hodinu zahřívána při teplotě 120°C na olejové lázni pod zpětným chladičem v prostředí argonu. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: TOL/CHF 1:1). Srovnáním s produktem předchozí reakce bylo zjištěno, že použití katalyzátoru nemělo na průběh reakce téměř žádný vliv. Substituce neproběhla, došlo k rozkladu výchozí látky.

## 6.7. Příprava 3,6-bis(diethylamino)ftalonitrilu (2)



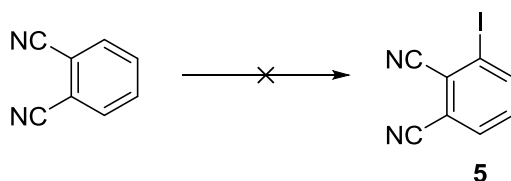
### Metoda 2A:

K látce **4** (17 mg, 0,036 mmol) rozpuštěné v THF (2 ml) byl přidán DEA (37  $\mu$ l, 0,36 mmol) a reakční směs byla míchána jednu hodinu při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC, jako mobilní fáze byla použita soustava CHF/TOL 1:1. Reakcí vzniklá směs se chovala na TLC téměř totožně jako v případě reakce s piperidinem. Substituce byla neúspěšná, proběhl rozklad výchozích látek.

### Metoda 2B: v prostředí butyllithia (BuLi):

DEA (155  $\mu$ l, 1,5 mmol) byl smíchán s THF (5 ml), vzniklý roztok byl ochlazen na teplotu  $-60^{\circ}\text{C}$  a vystaven atmosféře argonu. Následně byl přes septum vpraven roztok BuLi (1,6M v hexanu, 1 ml) a reakční směs byla 20 minut míchána na magnetické míchačce při teplotě  $-60^{\circ}\text{C}$ . Po odstranění chladicí lázně byla reakční směs vytemperována na laboratorní teplotu a při ní míchána další 3 hodiny. Poté byla reakce opět ochlazená na teplotu kolem  $-60^{\circ}\text{C}$  a přidal se roztok látky **4** (234 mg, 0,5 mmol) rozpuštěný v THF (7 ml). Za chlazení probíhalo míchání reakční směsi dalších 20 minut. Po uplynutí reakční doby a dosažení laboratorní teploty bylo provedeno vytřepání ve směsi CHF/solanka. Spojené organické vrstvy byly vysušeny bezvodým síranem sodným a zfiltrány přes fritu. Produkt byl zahuštěn na vakuové rotační odparce. Pro kontrolu průběhu reakce bylo provedeno TLC (mobilní fáze: CHF/TOL 1:1). Produktem byla různorodá směs včetně stop výchozí látky. Reakce neproběhla.

## 6.8. Příprava 3-jodftalonitrilu (5)



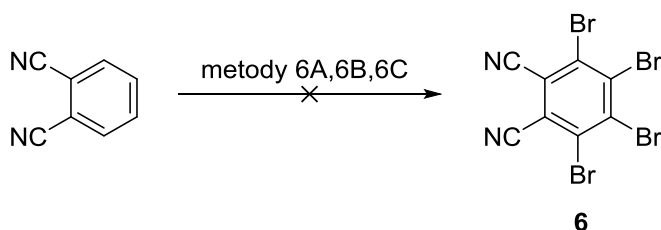
2,2,6,6-tetramethylpiperidin (1 ml, 6 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém THF (25 ml) a roztok byl ochlazen v ledové lázni s chloridem sodným na teplotu kolem 0°C. V atmosféře argonu byl přidán roztok BuLi (1,6 M v hexanu, 4 ml). Reakční směs byla 30 minut míchána pod argonem při teplotě kolem 0°C na magnetické míchačce. Poté byla reakce ochlazená na -78°C a přes septum byl injekční stříkačkou s jehlou opatrně vpraven roztok ftalonitrilu (0,77 g, 6 mmol) v THF (10 ml) a při této teplotě byla reakce míchána 1 hodinu. Následně byl přidán roztok jodu (1,68 g, 6,6 mmol) v THF (3,5 ml) taktéž injekční stříkačkou s jehlou přes septum a reakce byla další 2 hodiny míchána při teplotě -78°C. Po ukončení chlazení se vzniklý roztok 1 hodinu míchal při laboratorní teplotě. Produkt byl vytřepán ve směsi ether/voda, organická vrstva byla oddělena a následně vytřepána ještě se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, s destilovanou vodou, s roztokem thiosíranu sodného a naposled s roztokem chloridu sodného (solanka). Organická vrstva byla vysušena přidáním bezvodého síranu sodného a zfiltrována přes fritu. Filtrát byl zahuštěn odpařením rozpouštědla na vakuové rotační odparce. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: TOL,  $R_f$  ftalonitrilu=0,36). Na TLC byla patrná hlavní skvrna odpovídající výchozí látce a pouze stopy dvou skvrn s vyšším  $R_f$ . Pro potvrzení, zda se opravdu jedná o výchozí látku, byla nejintenzivnější skvrna vyizolována pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: TOL).

Bylo získáno 0,27 g látky, která byla pomocí NMR identifikována jako výchozí ftalonitril. Získaná data se shodují s publikovanými NMR hodnotami<sup>19</sup>.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,74-7,79 (m).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 115,31; 115,87; 133,17; 133,53.

## 6.9. Příprava 3,4,5,6-tetrabromftalonitrilu (6)



### Metoda 6A: bromace v prostředí kyseliny octové

Ftalonitril (2,56 g, 20 mmol) byl rozpuštěn v kyselině octové (50 ml), k vzniklému roztoku byl za laboratorní teploty přikapán brom (8,2 ml, 160 mmol) a reakce byla pod zpětným chladičem zahřívána na 120°C na olejové lázni po dobu 24 hodin. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, zředěna destilovanou vodou (1,7 l) a vytřepána s chloroformem. Organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena do sucha na vakuové rotační odparce. Metodou TLC (mobilní fáze: hexan(HEX)/ethyl-acetát(EA) 2:1) bylo srovnáním s výchozí látkou zjištěno, že reakce neproběhla. Vznikla směs mnoha látek se stopami výchozí látky.

### Metoda 6B: bromace za katalýzy železnými pilinami

Ftalonitril (256 mg, 2 mmol) byl po rozpuštění v DCM (5 ml) ochlazen v ledové lázni na teplotu kolem 0°C. Přidaly se železné piliny (23 mg, 0,4 mmol) a pomalu byl přikapán brom (0,8 ml, 15,6 mmol) smíchaný s DCM (2 ml). Po přidání veškerého bromu byla soustava míchána na magnetické míchačce za laboratorní teploty jednu hodinu. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce a k vysušenému produktu se přidala destilovaná voda. Vytvořily se krystaly pevné látky světle hnědé barvy, oddělily se filtrací a na filtru byly promyty 3% roztokem uhličitanu sodného, 5% roztokem kyseliny chlorovodíkové a destilovanou vodou. Po vysušení bylo naměřeno NMR. Reakce neproběhla, vyizolovali jsme výchozí látku. NMR data odpovídají publikovaným hodnotám<sup>19</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,74-7,87 (m).

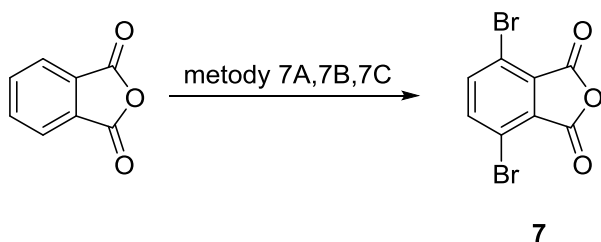
<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 115,30; 115,81; 133,18; 133,54.



### Metoda 6C: bromace za použití *n*-bromsukcinimidu jako zdroje bromu

Ftalonitril (128 mg, 1 mmol) a *n*-bromsukcinimid (NBS; 1,068 g, 6 mmol) byly smíchány a rozpuštěny v DCM (5 ml). Po ochlazení směsi v ledové lázni na teplotu kolem 0°C byl po kapkách přidáván anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (1,7 ml, 10 mmol). Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce za laboratorní teploty. Zprvu světlá směs po 24 hodinách zčernala. Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: HEX/EA 2:1). Srovnáním s výchozím ftalonitrilem bylo zjištěno, že reakce neproběhla. U výchozí látky a nejintenzivnější skvrny produktu byl naměřen stejný retenční faktor ( $R_f=0,59$ ).

## 6.10. Příprava 4,7-dibromoisobenzofuran-1,3-dionu (7)



### Metoda 7A: bromace v prostředí olea

Bromace ftalanhydridu byla založena na postupu již dříve publikovaném v literatuře<sup>20</sup>. K výchozímu anhydridu kyseliny ftalové (8,0 g, 54 mmol) bylo přidáno oleum (koncentrovaná kyselina sírová s oxidem sírovým; 12,5 ml), brom (3,3 ml, 65 mmol) a katalytické množství jodu (51 mg, 0,2 mmol). Směs byla pod zpětným chladičem zahřívána při 60°C na olejové lázni 24 hodin. Po uplynutí reakční doby byla směs ochlazená na laboratorní teplotu a zředěna nalitím na led z destilované vody (1 l). Po roztátí veškerého ledu bylo provedeno vytřepání ve směsi voda/DCM. Z Organické fáze byl odpařen nadbytek rozpouštědla na rotační vakuové odparce. Následně byl produkt dvakrát rekrystalizován s kyselinou octovou za použití aktivního uhlí. Produkt byl důkladně vysušen a podroben analýzám.

Bylo získáno 3,9 g bezbarvé krystalické látky, která dle NMR odpovídá výchozímu ftalanhydridu<sup>21</sup>.

T. t. 128,3-130,1°C (dle literatury<sup>22</sup> 129-131°C).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,98-8,11 (m).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 125,55; 131,47; 136,37; 163,47.

Elementární analýza: vypočteno pro C 64,87; H 2,72; N 0,00; nalezeno C 64,65; H 2,93; N 0,13.

## Metoda 7B: bromace v prostředí olea s větším nadbytkem všech činidel

Příprava vycházela z postupu již popsáno v literatuře<sup>23</sup>. K ftalanhydridu (8,0 g, 54 mmol) se přidalo oleum (60 ml), brom (6,2 ml, 120 mmol) a jod (0,2 g, 0,8 mmol) a vzniklá reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při 65°C na olejové lázni po dobu 24 hodin. Následně byla reakce ochlazená na laboratorní teplotu a zředěna nalitím na led z destilované vody (1 l). Po rozpuštění ledu bylo provedeno vytřepávání ve směsi voda/DCM, organické fáze byly spojeny a přebytečné rozpouštědlo odpařeno pod vakuem. Produkt byl poté ještě dvakrát rekrystalizován s kyselinou octovou za použití aktivního uhlí. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze HEX/EA 1:1) a bylo zjištěno, že vznikla směs látek. Dvě nejintenzivnější skvrny (1. frakce  $R_f^1=0,84$ , 2. frakce  $R_f^2=0,75$ ) byly vyizolovány a přečištěny pomocí sloupcové chromatografie, jako mobilní fáze byla použita směs HEX/EA 3:1. Bylo získáno 0,1 g první frakce (výtěžek 0,4%) (dle analýz se jednalo pravděpodobně o 4,5,6,7-tetrabromoisobenzofuran-1,3-dion) a 0,9 g produktu druhé frakce (výtěžek 5%) odpovídající požadovanému produktu **7**.

### 1. frakce (lipofilnější skvrna):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ve spektru pouze signál rozpouštědla

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 128,47; 131,09; 141,28; 158,88. Ve spektru se objevily další méně intenzivní signály, protože produkt není zcela čistý.

Elementární analýza: vypočteno pro C 20,72; H 0; N 0; nalezeno C 15,31; H 0; N 0,145.

T.t. taje za rozkladu při 296°C, tání doprovází uvolnění oranžových par bromu (literatura<sup>24</sup>: T.t. 279,5-280,5°C, rekrystalizace z xylenu).

## 2. frakce:

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,05 (s).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 118,68; 132,21; 141,40; 160,20.

Elementární analýza: vypočteno pro C 31,41; H 0,66; N 0; nalezeno C 31,81; H 0; N 0,02.

T.t. 205,5-206,2°C (dle literatury<sup>20</sup> 213°C).

Naměřené hodnoty uvedených analýz vypovídají o získání požadované sloučeniny (**7**).

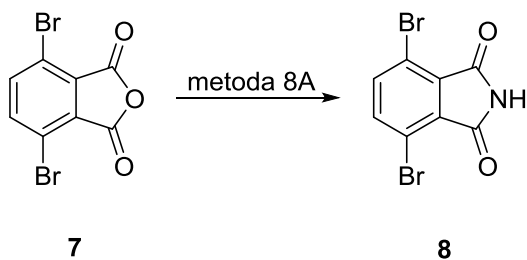
### Metoda 7C: bromace za použití NBS jako bromáčního činidla

Ftalanhydrid (0,5 g, 3,375 mmol) byl smísen s NBS (6 g, 33,75 mmol) a rozpuštěn v DMF (15 ml) v ultrazvukové lázni. Roztok byl zahříván pod zpětným chladičem při 65°C na olejové lázni 28 hodin. Vzniklá tmavě hnědá směs byla zahuštěna na vakuové rotační odparce a zředěna malým množstvím vody. Produkt byl vytřepán ve směsi voda/EA. Organické vrstvy byly spojeny a odpařeny pod vakuem. Byla získána hustá olejovitá kapalina tmavě oranžovohnědé barvy. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: HEX/EA 3:1) a nejlipofilnější skvrna ( $R_f=0,7$ ) byla přečištěna a izolována pomocí sloupcové chromatografie (HEX/EA 1:1). Po odpaření rozpouštědla a vysušení produktu bylo získáno 0,1 g bílé krystalické látky.

NMR produkt nepotvrdilo.

T.t. 221,7-224,0°C.

### 6.11. Příprava 4,7-dibromoisoinдолin-1,3-dionu (8)



Metoda 8A: za použití 4,7-dibromoisobenzofuran-1,3-dionu jako výchozí látky

Postup přípravy látky **8** byl již dříve publikován<sup>25</sup>. K produktu předchozí reakce **7** (0,47 g, 1,54 mmol) byla přidána močovina (0,14 g, 2,3 mmol) a xylén (5 ml). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě varu rozpouštědla (150°C) na olejové lázni 1 hodinu. Po uplynutí reakční doby a ochlazení na laboratorní teplotu byl produkt zfiltrován přes fritu za sníženého tlaku a na filtru promyt dostatečným množstvím vody na odstranění nadbytku močoviny.

Bylo získáno 0,37 g pevné látky žluté barvy, výtěžek reakce: 79%.

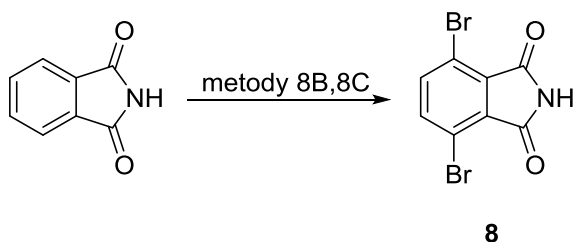
Srovnáním s publikovanými NMR daty<sup>25</sup> byla potvrzena totožnost produktu.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,84 (s, 2H, ArH); 11,68 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 116,64; 132,04; 139,90; 165,88.

T.t. 274,1-275,0°C.

## 6.12. Příprava 4,7-dibromoisoinindolin-1,3-dionu (8)



### Metoda 8B: bromace ftalimidu za použití bromu a olea

K ftalimidu (600 mg, 4,1 mmol) bylo přidáno oleum (5 ml), brom (1,1 ml, 21 mmol) a katalytické množství jodu (15 mg, 0,063 mmol). Směs byla zahřívána 24 hodin pod zpětným chladičem při teplotě 65°C na olejové lázni. Produkt byl po vychladnutí na laboratorní teplotu zředěn nalitím na led z destilované vody (150 ml), jehož rozpuštěním došlo ke vzniku suspenze. Vznikající pevná látka byla oddělena filtrací přes fritu za sníženého tlaku. Následně byla dvakrát provedena rekrystalizace produktu s ethanolem s přidavkem aktivního uhlí.

Bylo získáno 80 mg pevné bílé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 9%.

Analýzy potvrdily, že bromace proběhla pouze do jedné *ortho*-polohy ftalimidu.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 7,68-8,17 (m, 2H, ArH); 11,36 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 123,13; 125,05; 128,03; 132,79; 134,51; 137,20; 168,09 a 169,43.

Elementární analýza: vypočteno pro C 42,51; H 1,78; N 6,2; nalezeno C 42,62; H 2,17; N 6,18.

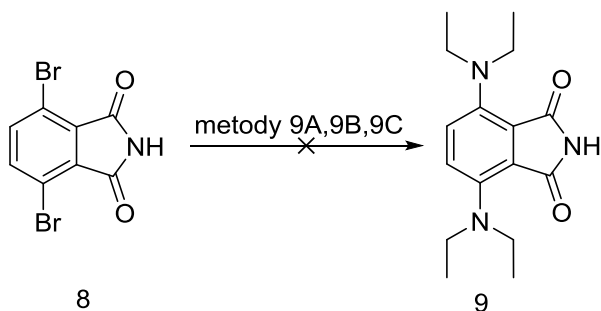
T.t. 212,6-220,1°C.

### Metoda 8C: bromace ftalimidu za použití NBS jako bromočního činidla

Ftalimid (600 mg, 4,1 mmol) byl smísen s NBS (7,3 g, 41 mmol) a rozpuštěn v DMF (20 ml) v ultrazvukové lázni. Celý postup byl proveden dvakrát za rozdílných teplotních podmínek. V prvním případě byla reakce nejprve míchána 3 hodiny na magnetické míchačce za laboratorní teploty a následně 21 hodin zahřívána při 60°C na olejové lázni pod zpětným chladičem. Po uplynutí reakční doby byla vzniklá oranžově zbarvená směs ochlazena na laboratorní teplotu a zahuštěna odpařením většiny rozpouštědla na vakuové rotační odparce. Produkt byl následně vytřepán ve směsi voda/EA a solanka/EA. Spojené organické vrstvy byly vysušeny přidáním bezvodého síranu sodného, jenž byl odstraněn filtrací přes skládaný filtr. Z filtrátu zbaveného vody bylo odpařeno rozpouštědlo a vznikla hustá olejovitá tekutina oranžové barvy. Průběh reakce byl průběžně monitorován pomocí TLC (mobilní fáze: HEX/EA 1:1;  $R_f$  produktu=0,71). Vznikla různorodá směs reakčních produktů, žádná ze získaných látek nebyla ve významném nadbytku, proto byl postup shledán neúspěšným a jednotlivé látky ze směsi nebyly izolovány.

Ve druhém případě byla reakce ihned zahřívána na teplotu 120°C na olejové lázni pod zpětným chladičem a průběžně byl sledován její průběh pomocí TLC (mobilní fáze HEX/EA 1:1). Po 6 hodinách zahřívání směs výrazně ztmavla, téměř zčernala, na TLC se objevily skvrny odpovídající svými  $R_f$  předchozímu postupu provedenému za nižší teploty. Po 24 hodinách přibyly skvrny méně lipofilní v blízkosti startu a po 48 hodinách došlo k rozkladu látky nejlipofilnější ( $R_f=0,73$ ) odpovídající svým  $R_f$  produktu bromace ftalimidu v prostředí olea (*ortho*-bromovaný ftalimid; metoda 8B). Vyšší reakční teplota tedy evidentně nezpůsobila podporu adice bromu do obou požadovaných poloh molekuly ftalimidu.

### 6.13. Příprava 4,7-bis(diethylamino)isoindolin-1,3-dionu (9)



#### Metoda 9A: substituce diethylaminem v prostředí anorganické báze

K produktu předchozí reakce **8** (100 mg, 0,33 mmol) rozpuštěnému v DMF (5 ml) byl přidán DEA (340  $\mu$ l, 3,3 mmol) a uhličitán draselný (200 mg, 1,5 mmol). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 100°C na olejové lázni po dobu 24 hodin. Průběh reakce byl průběžně hodnocen pomocí TLC (mobilní fáze: HEX/EA 4:1). Na TLC zůstala skvrna výchozí látky **8** a žádné nové skvrny se neobjevily. Substituce neproběhla.

#### Metoda 9B: substituce diethylaminem za použití katalyzátoru

K látce **8** (100 mg, 0,33 mmol) byl přidán katalyzátor jodid měďný (6 mg, 0,03 mmol) a acetonitril (5 ml). Po přidání DEA (340  $\mu$ l, 3,3 mmol) byla reakční směs zahřívána při teplotě 100°C na olejové lázni pod zpětným chladičem v atmosféře argonu. Po 24 hodinách byla reakce zastavena, ochlazená na laboratorní teplotu a její průběh byl zkontrolován pomocí TLC (mobilní fáze: HEX/EA 1:1). Na TLC byla patrna pouze skvrna výchozí látky, k substituci nedošlo.

#### Metoda 9C: substituce diethylaminem za modifikovaných podmínek Ullmannovy kondenzace<sup>26</sup>

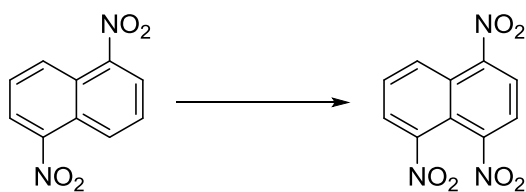
Látka **8** (15 mg, 0,05 mmol), jodid měďný (2 mg, 0,01 mmol) a uhličitán draselný (30 mg, 0,2 mmol) byly pod argonovou atmosférou suspendovány v bezvodém DMF (2 ml). Poté byl přes septum přidán DEA (9  $\mu$ l, 0,13 mmol) a reakce byla zahřívána při 100°C po dobu 8 hod. Podle TLC s mobilní fází HEX/AE 1:1 zmizela výchozí látka a objevila se nová skvrna. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku do sucha a produkt byl vyizolován pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází HEX/EA 1:1.



Byly získány 2 mg žluté pevné látky, která byla analyzována pomocí hmotnostní spektrometrie. Produkt bohužel nebyl potvrzen.

Reakce byla opakována za totožných podmínek, pouze uhličitan draselný byl nahrazen uhličitanem cesným. Průběh reakce byl shodný s předchozím. Opět byla získána pevná žlutá látka (1 mg). Ani v tomto případě nebyl na hmotnostním spektru patrný žádný signál.

## 6.14. Příprava 1,4,5-trinitonaftalenu (10)



10

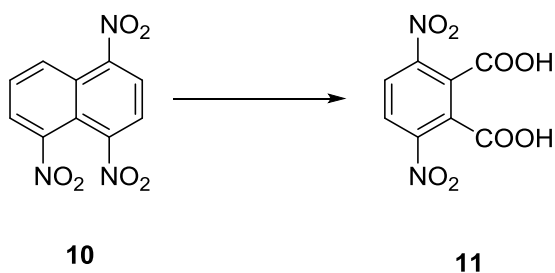
Příprava látky **10** byla založena na postupu již dříve zveřejněném v literatuře<sup>27</sup>. Dýmavá kyselina dusičná (3 ml) byla smíchána s koncentrovanou kyselinou sírovou (50 ml). Po ochlazení roztoku kyselin v ledové lázni na teplotu kolem 0°C byl přidán 1,5-dinitronaftalen (10 g, 46 mmol) a následně byla reakční směs míchána při teplotě mezi 10 a 20°C po dobu 4 hodin. Produktem byla hustá suspenze světle žluté barvy, jež byla zředěna nalitím na led z destilované vody (1 l). Pevný podíl byl oddělen odsátím přes fritu a důkladně promyt vodou. Ze získané pevné krystalické látky světle žluté barvy bylo odebráno malé množství pro identifikační analýzu (NMR) a zbytek byl rovnou použit do dalšího stupně syntézy. NMR hodnoty potvrdily vznik zamýšlené sloučeniny **10**.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,97 (t, *J*=8 Hz, 1H); 8,25-8,45 (m, 3H); 8,67 (d, *J*=9 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 117,87; 118,54; 123,23; 124,83; 125,12; 126,88; 126,96; 127,67; 128,48; 129,35.

T.t. 136,2-145,9°C (nedošlo přímo k roztátí, látka ztmavla a spekla se; T.t. dle literatury<sup>28</sup> 148-149°C. Nižší naměřená T.t. ukazuje na přítomnost nečistot v získaném produktu).

## 6.15. Příprava 3,6-dinitroftalové kyseliny (**11**)



Příprava látky **11** vycházela ze stejné publikace<sup>27</sup> jako příprava 1,4,5-trinitronaftalenu (**10**). K látce **10** (množství vzniklé v předchozím kroku) byla přidána voda (5 ml) a dýmavá kyselina dusičná (50 ml) a reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána na teplotu 120-130°C v olejové lázni. Po uplynutí reakční doby (24 hodin) byla reakce ochlazena na laboratorní teplotu a zředěna vodou (50 ml). Došlo ke vzniku dvou různých sraženin - bílé a nažloutlé pevné látky. Sraženina byla odfiltrována přes fritu za sníženého tlaku a promyta vodou. Větší část sraženiny se rozpustila v EA, nerozpuštěná pevná látka světle žluté barvy byla odfiltrována a zanalyzována (1. frakce; NMR data i T.t. ukazují na vedlejší produkt 1,4,5,7-tetranitronaftalen). Ethyl-acetátová frakce byla vytřepána se zředěným roztokem hydroxidu sodného. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny bezvodým síranem sodným, zfiltrány a odpařeny na vakuové rotační odparce do sucha. Byla provedena kontrola průběhu reakce pomocí TLC, na kterém se objevily dvě skvrny s velmi podobnou lipofilitou (mobilní fáze: HEX/EA 1:1; 2. frakce  $R_f^2=0,77$ ; 3. frakce  $R_f^3=0,74$ ). Látky byly přečištěny a odděleny sloupcovou chromatografií (mobilní fáze HEX/EA 1:1). U obou frakcí produktu bylo změřeno NMR a teplota tání. Analýzy nepotvrdily vznik požadované 3,6-dinitroftalové kyseliny (**11**). Podle NMR hodnot se 2. frakce jeví jako 1,3,5-trinitronaftalen a 3. frakce odpovídá výchozímu 1,4,5-trinitronaftalenu (**10**). Tento postup byl proto shledán neúspěšným.

Reakcí bylo vytvořeno 8 g směšného produktu, pro vyčištění a izolaci jednotlivých látek bylo použito 0,5 g získané směsi.

1. frakce (1,4,5,7-tetranitronaftalen)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,07-8,14 (m, 1H); 8,55-8,67 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 116,50; 124,30; 126,12; 127,20; 128,90; 129,20; 130,18; 144,99; 146,87; 149,94.

T.t. 146,6-147,8°C.

2. frakce (1,3,5-trinitronaftalen)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8,07 (dd,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=8$  Hz, 1H); 8,54 (dd,  $J_1=8$  Hz,  $J_2=1$  Hz, 1H); 8,86 (td,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=1$  Hz, 1H); 9,05 (d,  $J=2$  Hz, 1H); 9,80 (dd,  $J_1=2$  Hz,  $J_2=1$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 118,55; 124,82; 125,37; 126,94; 127,72; 129,35; 131,23; 145,73; 147,96.

T.t. 113,4-114,3°C (dle literatury<sup>29</sup> 119°C).

3. frakce (1,4,5-trinitronaftalen)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,97 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 8,24-8,46 (m, 3H); 8,67 (d,  $J=9$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 117,89; 119,06; 123,22; 124,45; 125,11; 125,78; 126,89; 127,66; 128,48; 129,35.

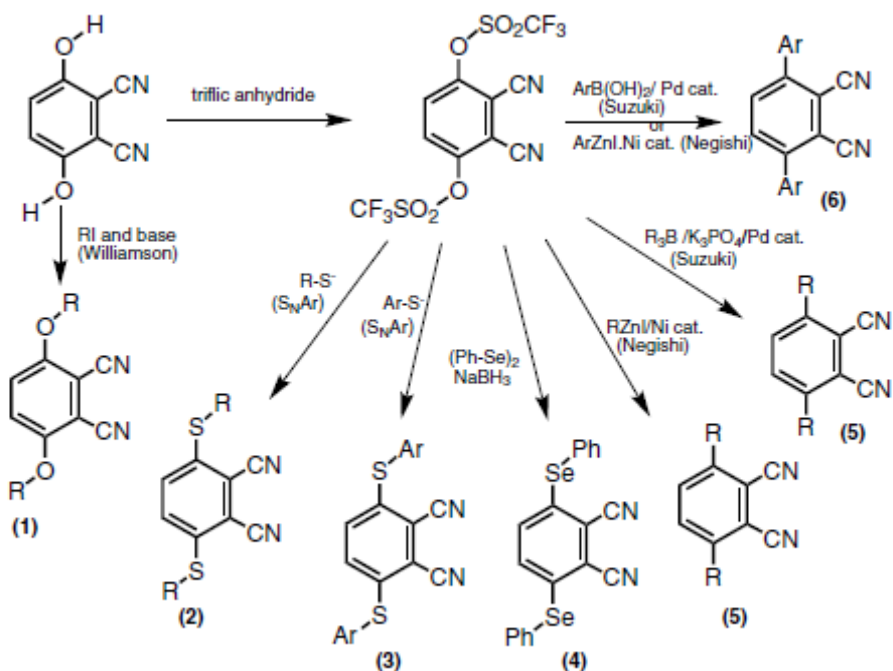
T.t. 137,6-146,6°C (dle literatury<sup>28</sup> 148-149°C).

## 7. DISKUZE

Cílem mojí diplomové práce bylo zaměřit se na přípravu ftalonitrilů substituovaných v polohách 3 a 6 alkylaminovými substituenty. Důvodem zájmu o 3,6-disubstituované ftalonitrily je jejich využití jako potenciální prekurzory pro tvorbu ftalocyaninů. Vlastní Pc pak vznikají metodou cyklotetramerizace spojením čtyř molekul ftalonitrilového prekurzoru. Planární uspořádání a rozsáhlý systém konjugovaných dvojných vazeb základního makrocyclického skeletu Pc je příčinou jejich vysoké tendence agregovat do podoby dimerů či vyšších agregátů. Agregace je jev nežádoucí, neboť snižuje rozpustnost Pc a zhoršuje či zamezuje možnost důkladného vyčištění Pc metodou sloupcové chromatografie. Zároveň dochází u agregátů ke ztrátě výhodných fotofyzikálních vlastností, pro které se Pc připravují. Ve snaze zabránit shlukování molekul a zajistit tak monomerní charakter Pc je využíváno zavedení objemných nebo nabitých substituentů do neperiferních poloh Pc. Prostorově výrazné substituenty se pak orientují nad i pod rovinu planárního makrocyclického skeletu a zabraňují tak jejich agregaci. Neperiferní substituce má i další neméně podstatný význam – zajišťuje posun absorpce světla k delším vlnovým délkám, což je podmínkou pro úspěšnou biologickou aplikaci Pc. Při kratších vlnových délkách totiž absorbují i endogenní chromofory (např. hemoglobin, melanin), které by částečně pohlcovaly světlo určené pro excitaci Pc.

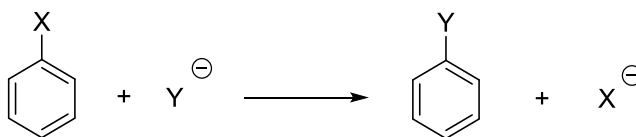
Po výběru poloh předpokládané substituce bylo nutné zvolit také vhodný typ objemného substituentu. V literatuře<sup>30</sup> byl publikován souhrnný přehled zdařilých syntetických pokusů v oblasti substitucí do poloh 3 a 6 molekuly ftalonitrilu. Jak je patrné (Obrázek č. 11), možnosti substituce jsou celkem široké. Podařilo se již připravit ftalonitrily substituované různými alkyly a aryly buď přímo navázáním na benzenové jádro, nebo pomocí vazebného můstku tvořeného heteroatomem – konkrétně kyslíkem, sírou či selenem. Prozatím nepopsanou oblastí je však vazba substituentů přes atom dusíku za vzniku alkylaminoftalonitrilů či arylaminoftalonitrilů. Zavedení alifatických objemných substituentů pomocí molekuly dusíku se proto stalo předmětem našeho zájmu. Na naší katedře se podařilo v minulosti připravit obdobné sloučeniny, a to se sírou jakožto heteroatomovým spojovacím můstkem za produkce aryl/alkylsulfanylftalonitrilů. Záměrem bylo plynule navázat na tento syntetický úspěch

za současného využití dříve získaných zkušeností především v otázce reakčních podmínek a vhodných výchozích látek pro následné substituční reakce.



**Obrázek č. 11:** Přehled 3,6-disubstituovaných ftalonitrilů ( $R = \text{alkyl}$ ,  $Ar = \text{aryl}$ )<sup>30</sup>

Jak již bylo uvedeno výše, zamýšlené deriváty ftalonitrilů mají sloužit jako prekurzory pro následnou tvorbu Pc. Princip přípravy těchto prekurzorů je založen na nukleofilní substituci, při níž je funkční skupina výchozí látky nahrazena příslušným nukleofilem (Obrázek č. 12).

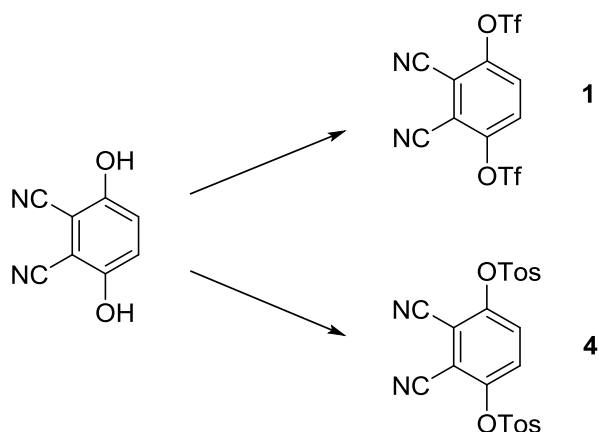


**Obrázek č. 12:** Obecné schéma nukleofilní substituce

( $X = \text{odstupující funkční skupina výchozí látky}$ ,  $Y = \text{nukleofil}$ )

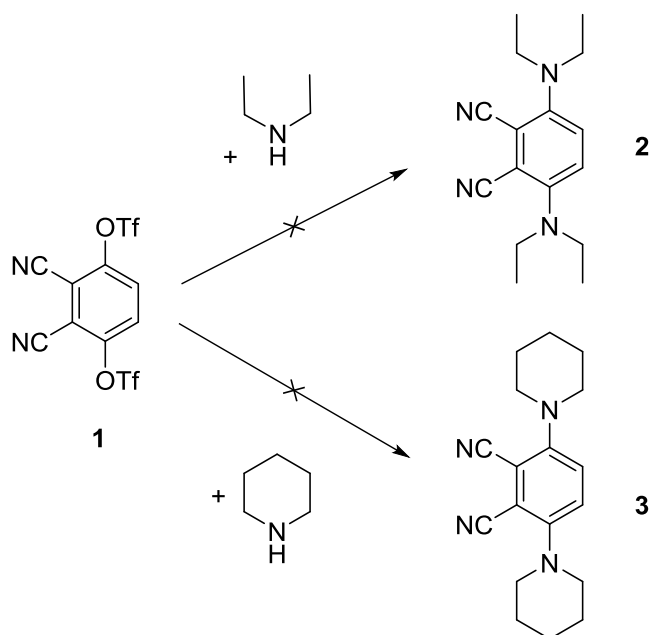
Nejprve však bylo nutno připravit sloučeninu, která by ochotně nukleofilní substituci poskytovala. Proto byly nasyntetizovány látky **1** a **4** (Obrázek č. 13), kdy byly původní špatně odstupující fenolické skupiny 3,6-dihydroxyftalonitrilu nahrazeny skupinami snadno odstupujícími (triflátovou a tosylovou). Triflátové a tosylové funkční

skupiny byly pro svou velkou ochotu odstupovat jednoznačně první volbou, neboť se při přípravě podobných látek již osvědčily.



**Obrázek č. 13:** Náhrada fenolických funkčních skupin za snadno odstupující triflátové (**1**) a tosylové funkční skupiny (**4**)

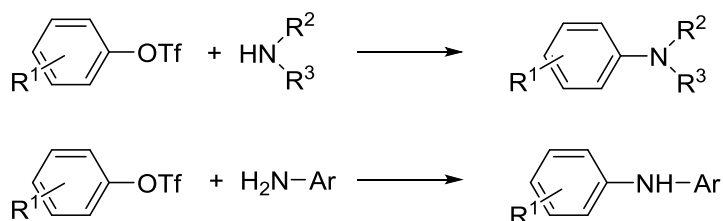
Látka **1** byla připravena již známým postupem<sup>17</sup> (32%) a následně byla vystavena působení nukleofilních činidel (Obrázek č. 14). Jako první byla se záměrem získat látku **2** provedena reakce s DEA při 200°C po různě dlouhou reakční dobu (5, 10 a 20 minut). Z kontrolního TLC bylo zřejmé, že čas na průběh reakce neměl vliv, ve všech třech případech se na TLC objevilo velké množství skvrn. K požadované substituci evidentně nedošlo, frakce ze směsi tedy nebyly izolovány.



**Obrázek č. 14:** Schéma předpokládané nukleofilní substituce diethylaminem a piperidinem

Podobně tomu bylo za použití piperidinu jako nukleofilu při přípravě látky **3**. Piperidin zde byl zvolen jako obdoba DEA. U piperidinu je ale na rozdíl od DEA omezena volná rotace alkylových substituentů a díky uzavřenému šestičlennému cyklu by mohl mít výhodnější vlastnosti pro zamýšlenou nukleofilní substituci. Výchozí sloučenina **1** byla s piperidinem po 1 hodině míchána jak při laboratorní teplotě, tak při 100°C. Ani jedny ze zvolených podmínek nevedly k úspěchu. Při kontrole průběhu reakce pomocí TLC bylo patrné větší množství skvrn, výchozí látka však přítomna nebyla, došlo pravděpodobně k jejímu rozkladu. Ani tato substituční reakce neproběhla.

Při výběru prostředí reakce pro náhradu triflátových funkčních skupin látky **1** za zvolené alkylaminy jsme vycházeli z již dříve zveřejněné publikace<sup>31</sup>, jejíž cílem bylo optimalizovat podmínky pro substituční reakce různých arylů obsahujících jednu triflátovou funkční skupinu jakožto skupinu odstupující a různé typy alifatických i aromatických aminů jako substituentů (Obrázek č. 15). Autoři zmiňují výtěžky v rozmezí 37-93% při reakcích s alifatickými aminy a méně než 1% výtěžku u aromatických aminů. Nejefektivnější kombinace rozpouštědla, reakční doby a teplotních podmínek byla pak aplikována na námi zvolené reaktanty, avšak ochota poskytovat tuto reakci se v našem případě prokázala jako mizivá. Příčina je připisována různé reaktivitě arylů obsahujících jednu a dvě triflátové funkční skupiny.

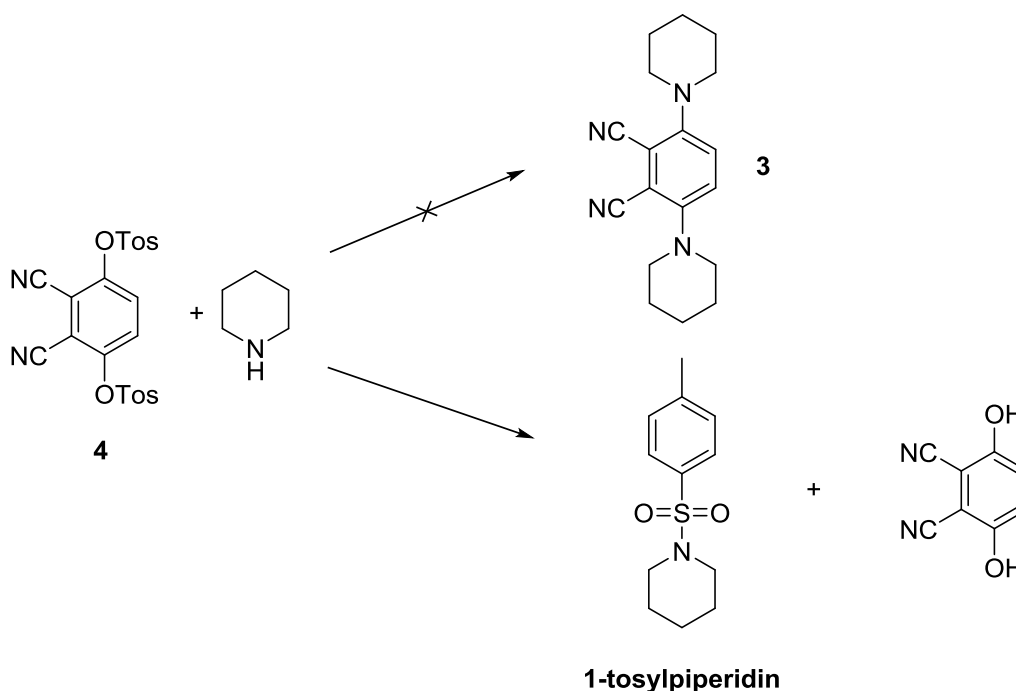


**Obrázek č. 15:** Schéma nukleofilní substituce aromatických látek obsahujících triflátovou funkční skupinu s alifatickými či aromatickými aminy<sup>31</sup> ( $R^1$ =alkyl, alkyloxy, nitroskupina v polohách meta- nebo para-;  $R^2, R^3$ =alkyl)

Z již publikovaného postupu<sup>18</sup> vycházela i příprava látky **4** (90%), jež byla následně vystavena působení piperidinu (metoda 3A). Nukleofilní substituce však ani v případě této metody nebyla zdařilá. Na TLC byl patrný rozklad výchozí látky a po izolaci produktu s nejintenzivnější skvrnou na TLC bylo analýzou pomocí NMR spektroskopie



zjištěno, že došlo k vedlejší reakci za vzniku 1-tosylpiperidinu a pravděpodobně také 3,6-dihydroxyftalonitrilu, který však nebyl izolován (Obrázek č. 16).

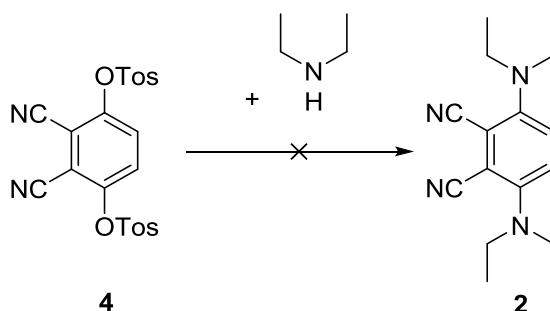


**Obrázek č. 16:** Schéma skutečného průběhu reakce látky **4** s piperidinem

Neboť předchozí postup nevedl ke zdárnému konci, byla reakce výchozí látky **4** a piperidinu zopakována za pozměněných podmínek – průběh reakce byl podpořen použitím katalyzátoru (metoda 3B) na základě inspirace v literárním zdroji<sup>32</sup>. Byl zvolen katalyzátor tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) s bezvodým uhlíčanem draselným či octanem draselným jako bází. Z TLC však bylo zřejmé, že použitý katalyzátor neměl na průběh reakce žádný vliv, došlo ke vzniku stejných rozkladných produktů jako v reakci bez něj.

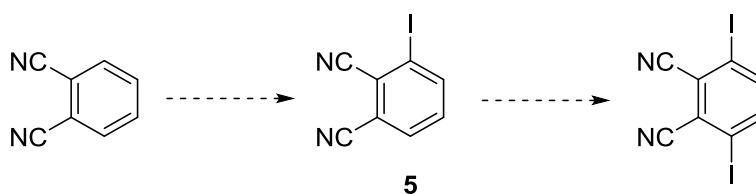
Totožný výsledek byl zaznamenán i v případě reakce sloučeniny **4** a DEA (Obrázek č. 17) za předpokladu získání látky **2** (metoda 2A). Produkt dle TLC odpovídal nezdařilým výsledkům předchozích substitucí (metody 3A, 3B) a tento postup byl vyhodnocen jako neúspěšný. Proto byla látka **4** vystavena opětovnému působení nukleofilu DEA tentokrát v nadbytku jiné báze - BuLi (metoda 2B). Reakce byla sledována průběžně pomocí TLC, po 20 minutách míchání byly v reakční směsi patrné stopy výchozí látky, po několika hodinách byl však již pozorován rozklad

či hydrolyza výchozí sloučeniny **4**. Na TLC se produkt jevil jako velmi různorodá směs, ani tento postup nevedl k získání zamýšleného substitučního produktu.



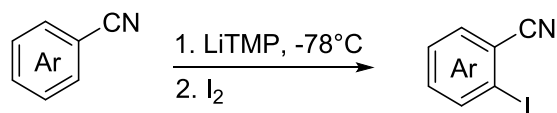
**Obrázek č. 17:** Schéma nukleofilní substituce diethylaminem u látky **4**

Látka **1** i látka **4** se tedy neosvědčily pro přípravu požadovaných 3,6-disubstituovaných ftalonitrilů, ani změna reakčních podmínek použitím katalyzátorů nevedla k získání předpokládaných sloučenin **2** a **3**. Proto byly hledány jiné výchozí látky, které by mohly posloužit jako substráty vhodné pro následnou nukleofilní substituci. S tímto záměrem byl zvolen 3,6-dijodftalonitril jakožto sloučenina s ochotně odstupujícími funkčními skupinami v podobě dvou molekul jódu. Příprava této látky měla sestávat z dvoustupňové jodace ftalonitrilu (Obrázek č. 18), podle které autoři připravili 3,6-dijodftalonitril ve výtěžku 74%<sup>33</sup>.



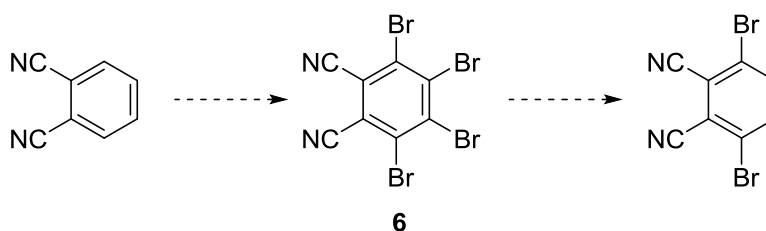
**Obrázek č. 18:** Předpokládaná dvoustupňová jodace ftalonitrilu

Ovšem ani první krok přípravy inspirovaný obecným postupem *ortho*-lithiace-jodace aromatických nitrilů (Obrázek č. 19) překvapivě nevedl ke vzniku zamýšleného *ortho*-monojodovaného ftalonitrilu (**5**). Na kontrolním TLC byla pozorována hlavní skvrna v oblasti výchozí látky a jen stopy látek lipofilnějších s vyšším retenčním faktorem. Po izolaci produktu s nejintenzivnější skvrnou na TLC sloupcovou chromatografií byla pomocí NMR zjištěna totožnost látky odpovídající výchozímu ftalonitrilu.



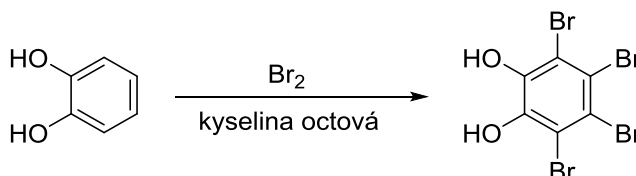
**Obrázek č. 19:** Schéma *ortho*-lithiace-jodace aromatických nitrilů<sup>33</sup>  
(TMP = tetramethylpiperidin)

Po nezdařilé jodaci byla pozornost věnována možnosti zavedení jiného halogenu do molekuly ftalonitrilu. Potenciál byl spatřen v bromaci do všech čtyř volných poloh benzenového jádra molekuly ftalonitrilu za vzniku tetrabromovaného produktu (**6**) s následnou eliminací dvou atomů bromu v polohách 4 a 5, která měla vést k zamýšlenému 3,6-dibromftalonitrilu (Obrázek č. 20).



**Obrázek č. 20:** Schéma předpokládané bromace ftalonitrilu

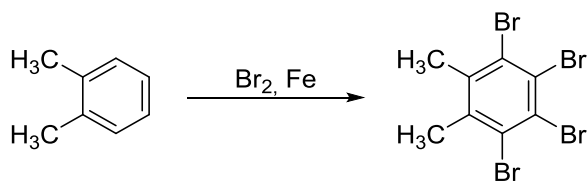
První způsob bromace (metoda 6A) byl inspirován postupem již dříve publikovaným<sup>34</sup>, v němž byl použit jako výchozí látka 1,2-dihydroxybenzen (Obrázek č. 21). Vycházeli jsme z jeho podobnosti s ftalonitrilem a předpokladem byla adice atomů bromu na benzenové jádro v kyselém prostředí. Výsledkem reakce však byla dle TLC směs řady látek se stopami látky výchozí. Metoda byla vyhodnocena jako neselektivní a produkty nebyly dále izolovány ani analyzovány.



**Obrázek č. 21:** Publikovaná bromace 1,2-dihydroxybenzenů<sup>34</sup>

Z inspirace literaturou<sup>35</sup> vycházel i další postup bromace (metoda 6B), kdy se využilo katalýzy reakce železnými pilinami. Předpokládali jsme podobnost v otázce

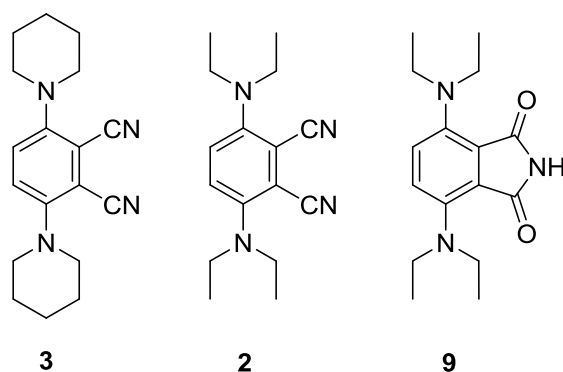
reaktivitu našeho výchozího ftalonitrilu a *ortho*-xylynu použitého v reakci výše zmíněného literárního zdroje (Obrázek č. 22).



**Obrázek č. 22:** Schéma bromace *ortho*-xylynu<sup>35</sup>

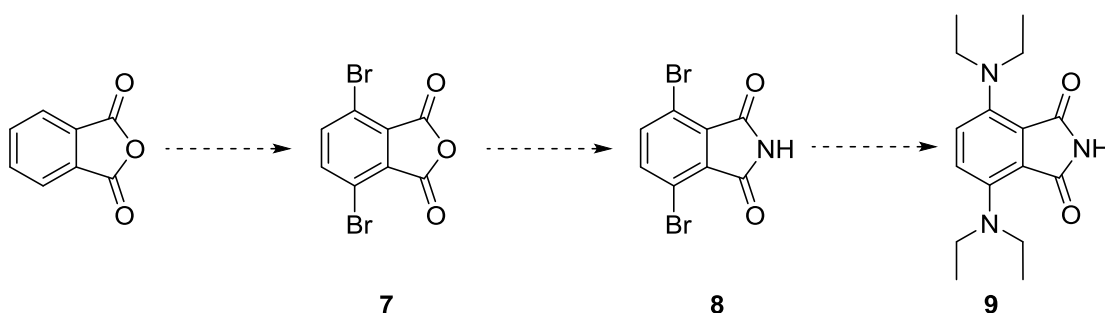
Po proběhnutí reakce a zpracování produktu bylo jeho zanalyzováním pomocí NMR zjištěno, že jsme vyizolovali výchozí ftalonitril. I tento postup byl tedy neúspěšný. Při třetím způsobu bromace (metoda 6C) se vycházelo z běžně používané adice bromu za využití NBS<sup>36</sup> jakožto bromočního činidla. Ač byl tento postup na naší katedře často využíván k zavádění atomů bromu do sloučenin, ani tato metoda nepřinesla kladný výsledek. Po ukončení reakce TLC potvrdilo výchozí látku, neboť hlavní skvrna produktu vykazovala stejné  $R_f$  jako výchozí ftalonitril. Příčina neúspěchu adičních reakcí bromu se připisuje stejně jako v případě nezdařilé jodace elektronovým efektům v molekule ftalonitrilu.

Snaha získat deriváty ftalonitrilů substituované alkylaminoskupinami či příprava sloučenin snadno tuto substituci poskytující nebyla úspěšná. Proto bylo pátráno po jiných syntetických možnostech chemicky podobných látek. Prekurzorem pro syntézu Pc nejsou totiž pouze substituované ftalonitrily, ale řada dalších derivátů uvedených na Obrázku č. 4. Předmětem našeho zájmu se proto stal ftalimid se záměrem připravit jeho disubstituované deriváty odpovídající svými polohami substituce původně zamýšleným 3,6-disubstituovaným ftalonitrilům (Obrázek č. 23). Díky odlišným elektronovým efektům v porovnání s ftalonitrilem by mohl být připraven požadovaný prekurzor pro Pc.



**Obrázek č. 23:** Zamýšlené 3,6-disubstituované ftalonitrily (**2,3**)  
a ftalimid s odpovídajícími polohami substituce (**9**)

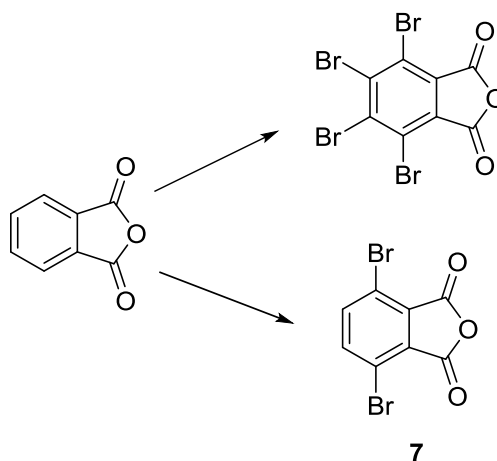
Stejně jako u derivátů ftalonitrilů bylo nutné alkylaminové substituenty zavést do molekuly ftalimidu nukleofilní substitucí. Tudíž bylo nezbytné získat nejprve vhodný substrát se snadno odstupujícími funkčními skupinami na místě požadované substituce. Vlastní syntéza proto byla navržena několikastupňová. Jako perspektivní byla shledána možnost bromace ftalanhydridu za vzniku látky nesoucí ochotně odstupující halogeny v polohách předpokládané substituce (**7**), následná přeměna anhydridové funkční skupiny na imid (**8**) a vlastní náhrada atomů bromu za DEA a vznik finálního disubstituovaného ftalimidu (**9**). Zamýšlený postup je naznačen na Obrázku č. 24.



**Obrázek č. 24:** Schéma předpokládané přípravy prekurzoru z ftalanhydridu

Pro adici bromu do molekuly ftalanhydridu byl zvolen postup probíhající v prostředí olea, v nadbytku bromu a za katalýzy malým množstvím jodu. První pokus o bromaci (metoda 7A), jenž vycházel z postupu již dříve publikovaného<sup>20</sup>, nepřinesl pozitivní výsledek. NMR, elementární analýza i T.t. určily, že získaná látka je výchozí ftalanhydrid. Proto byla reakce zopakována za lehce pozměněných podmínek.

Druhý postup (metoda 7B) taktéž vycházel z inspirace literárním zdrojem<sup>23</sup>, použil se však významnější nadbytek všech činidel. Nasycení reakčního prostředí nadměrným množstvím bromu a pravděpodobně také zajištění kyselého prostředí větším množstvím olea mělo za následek, že k adici bromu skutečně došlo. Získali jsme dvě frakce produktu. Látka dle  $R_f$  na TLC lipofilnější byla později identifikována jako tetrabromovaný produkt (4,5,6,7-tetrabrom-isobenzofuran-1,3-dion). Analýza druhé látky, s nižším retenčním faktorem oproti původní frakci, potvrdila, že se jedná o 4,7-dibrom-isobenzofuran-1,3-dion, čili požadovaný produkt (**7**; 5% výtěžek). Se zvyšujícím se množstvím reagensů je tedy průběh reakce podpořen, dokonce natolik, že v druhém případě došlo nečekaně k adici bromu do všech volných poloh benzenového jádra ftalanhydridu jako vedlejšího produktu reakce (Obrázek č. 25).

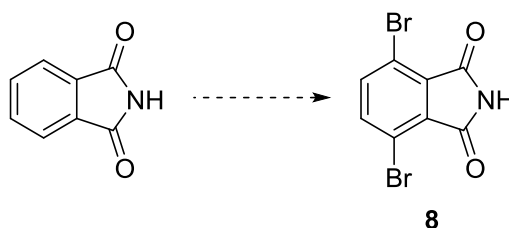


**Obrázek č. 25:** Produkty bromace ftalanhydridu v prostředí  $Br_2$  a olea

Ač byl předchozí pokus o bromaci molekuly ftalanhydridu úspěšný, byly vyzkoušeny ještě další reakční podmínky, tentokrát za použití NBS jako bromočního činidla (metoda 7C). Tento postup však nepřinesl pozitivní výsledek a dále mu již nebyla věnována pozornost.

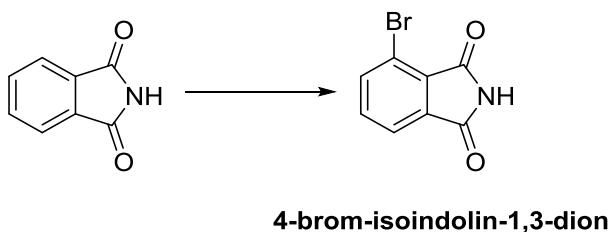
V dalším kroku bylo třeba převést anhydridovou funkční skupinu látky **7** na imidovou za vytvoření látky **8** (Obrázek č. 24). Tento postup byl již dříve s úspěchem proveden a publikován<sup>25</sup>. Reakcí s močovinou (metoda 8A) jsme získali požadovanou sloučeninu **8** (výtěžek reakce 79%).

Jistý potenciál byl spatřen i v možnosti přímé bromace ftalimidu, čímž by se ušetřil jeden krok výše navržené syntézy (Obrázek č. 26).



**Obrázek č. 26:** Zamýšlená přímá bromace ftalimidu

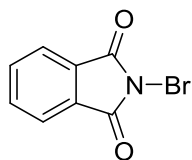
Při prvním pokusu byly použity podmínky bromace v prostředí olea (metoda 8B), neboť v případě ftalanhydridu vedly k získání očekávaného produktu (**7**). Po zanalyzování připravené látky bylo zřejmé, že adice bromu proběhla pouze do jedné polohy a získali jsme 4-brom-isoindolin-1,3-dion (Obrázek č. 27) ve výtěžku 9%.



**Obrázek č. 27:** Skutečný produkt bromace ftalimidu

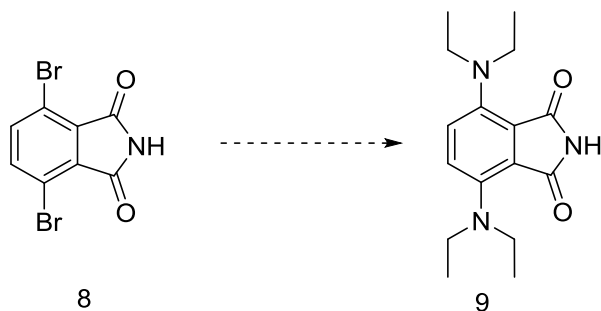
Následně byl tento monobromovaný produkt vystaven totožným reakčním podmínkám znovu s nadějí, že proběhne adice bromu i do polohy 7 isoindolinového jádra za vzniku látky **8**. Z naměřených NMR spekter bylo patrné, že vznikla směs řady látek. Bromace ftalimidu tímto postupem byla shledána za méně vhodnou, jako výhodnější se jevila původní dvoukroková syntéza z ftalanhydridu. Dále této metodě proto pozornost nebyla věnována. Podobný výsledek přinesla bromace ftalimidu za použití NBS<sup>36</sup>(metoda 8C), kde jsme získali hustou oranžovou olejovitou kapalinu. TLC analýza ukazovala stopy řady látek, žádnou však ve významném nadbytku, a tak byl postup považován za nezdařilý. U produktů obou metod (8B a 8C) bylo také zjišťováno, zda neproběhlo nežádoucí navázání bromu přímo na dusík imidové funkční skupiny ftalimidu (Obrázek č. 28). Tato skutečnost byla testována reakcí s ethanolem. Brom není na dusíku imidu vázán příliš pevně, naopak má velkou tendenci se z této

vazby uvolňovat a v reakčním prostředí pak působí jako účinné oxidační činidlo. Případný uvolňující se atom bromu by zoxidoval přítomný ethanol za vzniku acetaldehydu. Ani u jednoho produktu se tato skutečnost nepotvrdila a riziko nežádoucí bromace dusíku tak bylo vyloučeno.



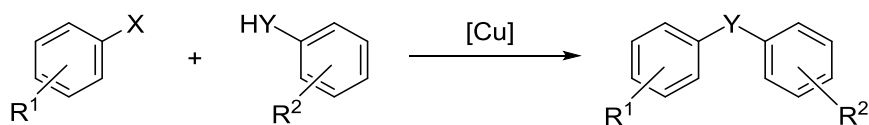
**Obrázek č. 28:** Produkt případné nežádoucí bromace dusíku imidové funkční skupiny

Po řadě různých syntetických pokusů se tedy podařilo získat jeden typ sloučeniny potenciálně vhodný pro nukleofilní substituci s diethylaminem - a to látku **8** (Obrázek č. 29). Pro tuto substituční reakci byly zvoleny různé podmínky – prostředí anorganické báze (metoda 9A) a podpora reakce použitím katalyzátoru (metoda 9B). Obě reakce byly zhodnoceny pomocí TLC, avšak ani v jednom případě nedošlo k vzniku předpokládané sloučeniny (**9**).



**Obrázek č. 29:** Schéma předpokládané substituce diethylaminem

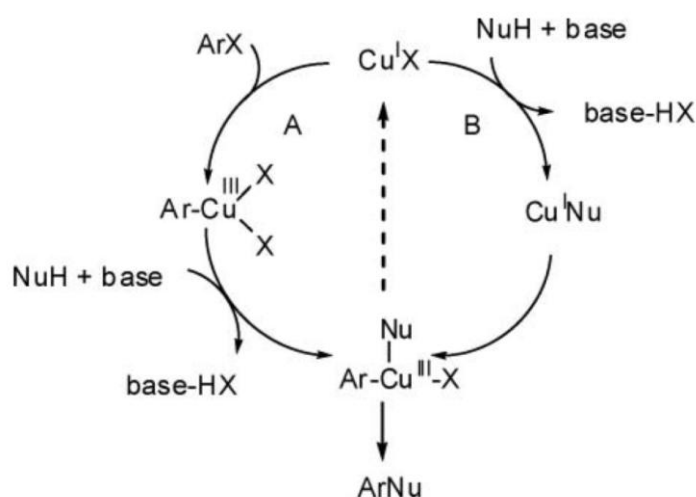
Metoda 9C využívala podmínky Ullmannovy kondenzace<sup>26</sup>, což je obecná metoda popisující aromatickou nukleofilní substituci pomocí mědi iniciovaných reakcí (Obrázek č. 30).



**Obrázek č. 30:** Obecné schéma Ullmannovy kondenzace ( $X = \text{halogen}$ ,  $Y = \text{NH}, \text{S}, \text{O}$ )<sup>26</sup>



Předpokládaný mechanismus byl popsán v literatuře<sup>26</sup> a je naznačen na Obrázku č. 31. V prvním kroku dochází k oxidativní adici arylhalogenidu na měďný katalyzátor za tvorby meziprojektu, v němž je halogenid vázaný na mědi následně vyměněn za nukleofilní skupinu. Takto je získán další meziprojekt, z něhož se přes redukčně-eliminální krok uvolní požadovaný produkt (aryl s navázaným nukleofilem) a zároveň dojde k regeneraci katalyzátoru do jeho původního aktivního stavu. V některých případech dojde rovnou k reakci nukleofilu s měďným katalyzátorem, aniž by nastala oxidativní adice.



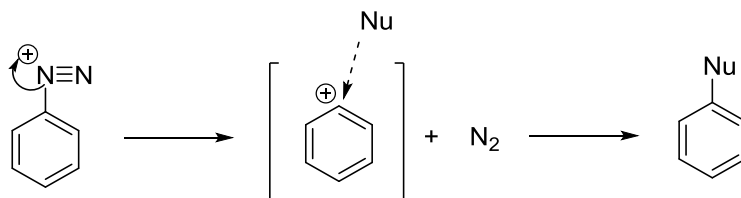
**Obrázek č. 31:** Mechanismus Ullmannovy kondenzace<sup>26</sup>

Jako báze byly v metodě 9C vyzkoušeny uhličitan draselný a uhličitan cesný, jakožto vlastní katalyzátor pak jodid měďný. V obou případech reakce probíhala podobně, na TLC bylo patrné, že výchozí látka zreagovala, objevila se nová skvrna. Navážky v obou případech byly ovšem malé, neboť výchozí látka **8** byla spotřebována na předchozí neúspěšné pokusy. Z toho důvodu jsme byli schopni vyzolovat jen velmi malé množství produktu, které stačilo pouze na provedení hmotnostní spektrometrie. Tato analýza ovšem produkt nepotvrdila, což mohlo být způsobeno ale i tím, že produkt při analýze nedostatečně ionizoval.

Závěrem této části by se dalo shrnout, že byly optimalizovány podmínky přípravy produktu **8** a nalezena nadějná příprava požadovaného prekurzoru **9**. V literatuře se uvádí, že průběh Ullmannovy kondenzace lze výrazně podpořit přidáním L-prolinu

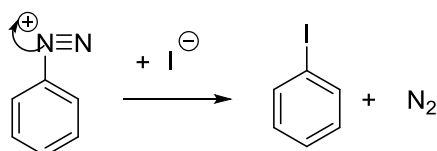


předpokladem pro další zamýšlenou reakci. Diazoniové soli reagují s nukleofily mechanismem nukleofilní substituce. V průběhu reakce dochází k odštěpení molekuly dusíku a vytvoření karbokationtu na aromatickém jádře, který je následně atakován nukleofilem za tvorby substituovaného produktu<sup>37</sup> (Obrázek č. 34).



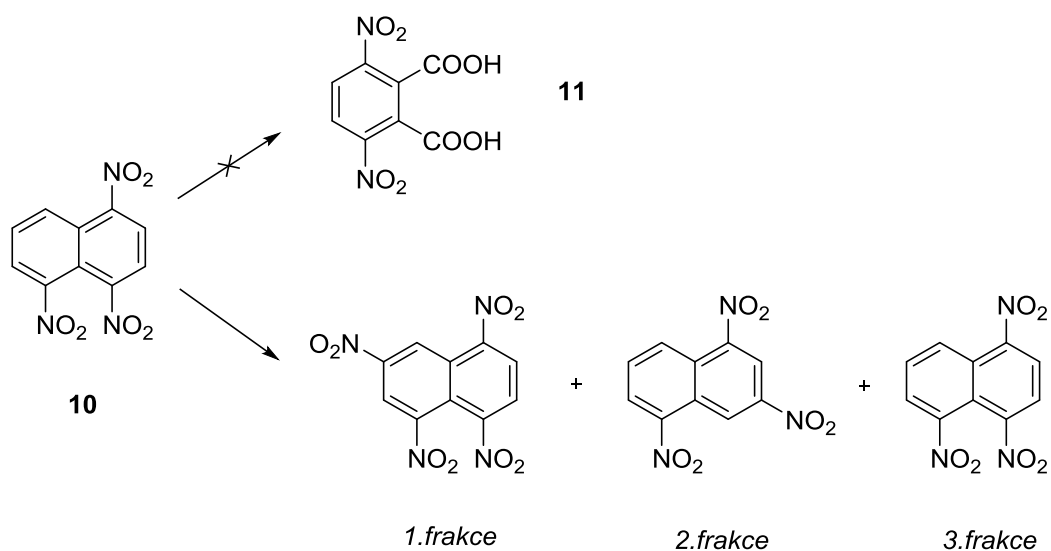
**Obrázek č. 34:** Mechanismus nukleofilní substituce diazoniových solí<sup>37</sup>

V našem případě bylo zamýšleno použití jodidu jakožto nukleofilního činidla se záměrem vytvořit předpokládaný aryljodid (Obrázek č. 35), který měl posloužit jako vhodný substrát pro nukleofilní substituci DEA, a tak produkci potenciálního prekursoru Pc.



**Obrázek č. 35:** Vznik aryljodidu nukleofilní substitucí

Při vlastní přípravě byla prvním krokem zvoleného postupu (Obrázek č. 32) nitrace výchozího 1,5-dinitronaftalenu, která se podle naměřených NMR spekter vydařila. Požadovaný 1,4,5-trinitronaftalen (**10**) se tedy podařilo získat. Problém však nastal v dalším kroku syntézy, kdy produktem následné nitrace nebyla předpokládaná 3,6-dinitroftalová kyselina (**11**), nýbrž 3 jiné vedlejší produkty. Analýzy pomocí NMR spektroskopie a T.t. potvrdily, že se jednalo o 1,4,5,7-tetranitronaftalen (1. frakce; hlavní z vedlejších produktů), v menší míře se také vyzoloval 1,3,5-trinitronaftalen (2. frakce) i výchozí 1,4,5-trinitronaftalen (3. frakce). Schéma nitračních produktů znázorňuje Obrázek č. 36.



**Obrázek č. 36:** Získané produkty nitrace 1,4,5-trinitronaftalenu (**10**)

Tento syntetický postup tedy nenaplnil očekávání, která jsme v něj vkládali. Dle popisu v literatuře<sup>27</sup> se reakce jevila jako snadno a jednoznačně probíhající, o to větší zklamání byl její celkem překvapující neúspěch.

## 8. ZÁVĚR

V rámci mé diplomové práce byly připraveny následující meziprodukty pro tvorbu prekurzorů ftalocyaninů:

- ✓ 3,6-bis(trifluormetylsulfonyloxy)ftalonitril (**1**)
- ✓ 2,3-dikyan-1,4-fenylen bis(4-methylbenzensulfonát) (**4**)
- ✓ 4,7-dibromoisobenzofuran-1,3-dion (**7**)
- ✓ 4,7-dibromoisindolin-1,3-dion (**8**)
- ✓ 1,4,5-trinitronaftalen (**10**)

Všechny připravené látky byly charakterizovány NMR spektry, u sloučenin **4**, **7**, **8** a **10** byla naměřena T.t., u látky **7** byla provedena elementární analýza a látka **4** byla charakterizována IČ spektroskopii.

V rámci mé diplomové práce se nepodařilo připravit následující sloučeniny:

- × 3,6-bis(diethylamino)ftalonitril (**2**)
- × 3,6-di(piperidin-1-yl)ftalonitril (**3**)
- × 3-jodftalonitril (**5**)
- × 3,4,5,6-tetrabromftalonitril (**6**)
- × 4,7-bis(diethylamino)isoindolin-1,3-dion (**9**)
- × 3,6-dinitroftalová kyselina (**11**)

Výsledky mé práce slouží jako cenná zkušenost v otázce syntetických možností při přípravě prekurzorů Pc.

## 9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

---

<sup>1</sup> WÖHRLE D., SCHNURPFEIL G., MAKAROV S. G., KAZARIN A., SUVOROVA O. N. Practical Applications of Phthalocyanines – from Dyes and Pigments to Materials for Optical, Electronic and Photo-electronic Devices, *Macroheterocycles*, 2012, 5 (3), s. 191-202.

<sup>2</sup> CLAESSENS C. G., HAHN U., TORRES T. Phthalocyanines: From Outstanding Electronic Properties to Emerging Applications, *Chem. Rec.*, 2008, 8, s. 75-97.

<sup>3</sup> LUKYANETS E. A., NEMYKIN V. N. The Key Role of Peripheral Substituents in the Chemistry of Phthalocyanines and Their Analogs, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 2010, 14, s. 2–40.

<sup>4</sup> NEMYKIN V. N., LUKYANETS E. A. Synthesis of Substituted Phthalocyanines, *Arkivoc*, 2010, 1, s. 136-208.

<sup>5</sup> YAKU H., MURASHIMA T., MIYOSHI D., SUGIMOTO N. Specific Binding of Anionic Porphyrin and Phthalocyanine to the G-Quadruplex with a Variety of in Vitro and in Vivo Applications, *Molecules*, 2012, 17, s. 10586-10613.

<sup>6</sup> MAKHSEED S., MACHACEK M., ALFADLY W., TUHL A., VINODH M., SIMUNEK T., NOVAKOVA V., KUBAT P., RUDOLF E., ZIMCIK P. Water Soluble Non-Aggregating Phthalocyanine and in Vitro Studies for Photodynamic Therapy, *Chem. Commun.*, 2013, 49 (95), s. 11149-11151.

<sup>7</sup> NOVAKOVA V., USLU KOBAC R. Z., KUCERA R., KOPECKY K., MILETIN M., KREPSOVA V., IVINCOVA J., ZIMCIK P., The Effect of Number of Carbohydrate Moieties on the Azaphthalocyanine Properties, *Dalton Trans.*, 2012, 41 (35), s. 10596-10604.

<sup>8</sup> KOSTKA M., ZIMCIK P., MILETIN M., KLEMERA P., KOPECKY K., MUSIL Z. Comparison of Aggregation Properties and Photodynamic Activity of Phthalocyanines and Azaphthalocyanines, *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.*, 2006, 178 (1), s. 16-25.

<sup>9</sup> NOVÁKOVÁ V., Příprava a studium vlastností azaanalogů ftalocyaninů. *Disertační práce*. Hradec Králové: Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2011, počet stran: 57.

<sup>10</sup> CHEN Y., HANACK M., BLAU W. J., DINI D., LIU Y., LIN Y., BAI J. Soluble axially substituted phthalocyanines: Synthesis and nonlinear optical response, *J. Mat. Sci.*, 2006, 41 (8), s. 2169-2185.

<sup>11</sup> ELEMANS J. A. A. W., VAN HAMEREN R., NOLTE R. J. M., ROWAN A. E. Molecular materials by self-assembly of porphyrins, phthalocyanines, and perylenes, *Adv. Mater.*, 2006, 18 (10), s. 1251-1266.

<sup>12</sup> DE LA TORRE G., CLAESSENS C. G., TORRES T. Phthalocyanines: old dyes, new materials. Putting color in nanotechnology, *Chem. Commun.*, 2007, 20, s. 2000-2015.

- 
- <sup>13</sup> ZIMČÍK P., MILETÍN M. Fotodynamická terapie jako nová perspektivní metoda léčby nádorových onemocnění. I. Historie, základní princip, *Čes. slov. farm.*, 2004, 53 (5), s. 219-224.
- <sup>14</sup> CASTANO A. P., MROZ P., HAMBLIN M. R., Photodynamic Therapy and Anti-Tumour Immunity, *Nat. Rev. Cancer*, 2006, 6 (7), s. 535-545.
- <sup>15</sup> AGOSTINIS P., BERG K., CENGEL K. A., FOSTER T. H., GIROTTI A. W., GOLLNICK S. O., HAHN S. M., HAMBLIN M. R., JUZENIENE A., KESSEL D., KORBELIK M., MOAN J., MROZ P., NOWIS D., PIETTE J., WILSON B. C., GOLAB J. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update, *CA Cancer J. Clin.*, 2011, 61, s. 250-281.
- <sup>16</sup> CASTANO A. P., DEMIDOVA T. N., HAMBLIN M. R., Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part One – Photosensitizers, Photochemistry and Cellular Localization, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2004, 1 (4), s. 279-293.
- <sup>17</sup> AL-RAQA S. Y. Synthesis, Photochemical and Photophysical Properties of Novel Unsymmetrically Substituted Zinc(II) Phthalocyanine. *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 2006, 10, s. 55-62.
- <sup>18</sup> MORITA J., NAKATSUJI H., MISAKI T. Water-Solvent Method for Tosylation and Mesylation of Primary Alcohols Promoted by KOH and Catalytic Amines. *Green Chem.*, 2005, 7 (10), s. 711-715.
- <sup>19</sup> LAULHÉ S., GORI S. S., NANTZ M. H. A Chemoselective, One-Pot Transformation of Aldehydes to Nitriles, *J. Org. Chem.*, 2012, 77 (20), s. 9334-9337.
- <sup>20</sup> GUO X., KIM F. S., JENEKHE S. A., WATSON M. D. Phthalimide-Based Polymers for High Performance Organic Thin-Film Transistors, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, s. 7206-7207.
- <sup>21</sup> AMBROZAK A., GUETSCHOW M. Preparation of Phthalamic Acid Derivatives and Ring Closure to Phthalimidobarbituric Acids, *J. Heterocycl. Chem.*, 2007, 44 (6), s. 1259-1263.
- <sup>22</sup> SIMSEK K. N., One-step synthesis of substituted isobenzofuran-1(3H)-ones and isobenzofuran-1,3-diones from indane derivatives in subcritical media. *Mon. Chem.*, 2013, 144 (8), s. 1183-1186.
- <sup>23</sup> CHEN J., SHI M., HU X., WANG M., CHEN H. Conjugated Polymers Based on Benzodithiophene and Arylene Imides: Extended Absorptions and Tunable Electrochemical Properties, *Polymer*, 2010, 51, s. 2897-2902.
- <sup>24</sup> YOUNG C. O., PRATT D. S. Phthalic Acid Derivatives: Constitution and Color, XIV. Some Derivatives of Tetrabromophthalimide, *J. Am. Chem. Soc.*, 1918, 40, s. 1415-1425.
- <sup>25</sup> LUPIN LIMITED. *Sulfone Derivates and Their Use as pkm2 Modulators for the Treatment of Cancer*. Průvodce vynálezu: KUKREJA G., PHUKAN S., KODAM J., MORE D. M., URAVENE M. V., PALLE V. P., KAMBOJ R. K. *PCT/IB 2012/053353, WO 2013 005157 A1*.

- 
- <sup>26</sup> SPEROTTO E., VAN KLINK G. P. M., VAN KOTEN G., DE VRIES J. G. The mechanism of the modified Ullmann reaction, *Dalton Trans.*, 2010, 39, s. 10338-10351.
- <sup>27</sup> HAVLÍK M., KRÁL V., DOLENSKÝ B. Overcoming Regioselectivity Issues Inherent in Bis-Tröger's Base Preparation, *Org. Lett.*, 2006, 8 (21), s. 4867-4870.
- <sup>28</sup> FENDLER J. H., HINZE W. L., LIU L. Intermediates in nucleophilic aromatic substitution. Part XIV. Interaction of lyate ions with polynitronaphthalenes. *J. Chem. Soc.*, 1975, s. 1751-1767.
- <sup>29</sup> WARD E. R., JOHNSON C. D., DAY L. A. 101. Polynitronaphthalenes. Part II. A quantitative Study of the Nitration of 1- and 2-Nitronaphthalene and of 1,5-Dinitronaphthalene. *J. Chem. Soc.*, 1959, s. 487-493.
- <sup>30</sup> HEENEY M. J., AL-RAQA S. A., AUGER A., BURNHAM P. M., CAMMIDGE A. N., CHAMBRIER I., COOK M. J. Routes to Some 3,6-Disubstituted Phthalonitriles and Examples of Phthalocyanine Derived Therefrom, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, 2013, 17, s. 649-664.
- <sup>31</sup> XU G., WANG Y. Microwave-Assisted Amination from Aryl Triflates without Base and Catalyst, *Org. Lett.*, 2004, 6 (6), s. 985-987.
- <sup>32</sup> HUANG X., ANDERSON K. W., ZIM D., JIANG L., KLAPARS A., BUCHWALD S. L. Expanding Pd-Catalyzed C-N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, s. 6653-6655.
- <sup>33</sup> PLETNEV A. A., TIAN Q., LAROCK R. C. Carbopalladation of Nitriles: Synthesis of 2,3-Diaryllindenones and Polycyclic Aromatic Ketones by the Pd-Catalyzed Annulation of Alkynes and Bicyclic Alkenes by 2-Iodoarenenitriles, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, s. 9276-9287.
- <sup>34</sup> BALAYDIN H. T., AKBABA Y., MENZEK A., SAHIN E., GÖKSU S. First and Short Syntheses of Biologically Active, Naturally Occurring Brominated Mono- and Dibenzyl Phenols, *Arkivoc*, 2009, 14, s. 75-87.
- <sup>35</sup> KAUR I., JAZDZYK M., STEIN N. N., PRUSEVICH P., MILLER G. P. Design, Synthesis, and Characterization of a Persistent Nonacene Derivative, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, s. 1261-1263.
- <sup>36</sup> DJERASSI C., Brominations with N-Bromosuccinimide and Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction, *Chem. Rev.*, 1948, 43 (2), s. 271-317.
- <sup>37</sup> HRABÁLEK A. et al., *Laboratorní cvičení z organické chemie pro farmaceuty*. 1. Vydání. Praha: Karolinum, 2002. Počet stran: 162. [ISBN 80-7184-968-5]