

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Autor: Veronika Čermáková

Školitel: doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Název diplomové práce: **Ovlivnění  $pK_a$  rozpoznávací části azaftalocyaninových senzorů**

Azaftalocyaniny (AzaPc) jsou makrocyclické sloučeniny obsahující rozsáhlý systém konjugovaných dvojných vazeb, který jim uděluje schopnost absorbovat světlo v červené oblasti spektra. Jsou charakterizovány intenzivní červenou fluorescencí jako jednou z možných cest deaktivace excitovaných stavů po absorpci fotonu. Fluorescence AzaPc substituovaných fenolickou skupinou na periferii může být vypnuta/zapnuta v závislosti na pH okolního prostředí a  $pK_a$  fenolické skupiny. V zásaditém prostředí se molekula nachází ve formě fenolátu a podstupuje tzv. intramolekulární přenos náboje mezi fenolátem, který slouží jako donor, a elektrondeficitním makrocyclickým jádrem, které slouží jako akceptor. Výsledkem je zhášení fluorescence. Přepínání mezi ON/OFF stavy u fenol-substituovaných AzaPc je závislé na koncentraci protonů, a proto mohou být tyto látky využity k monitorování pH.

Cílem této práce byla syntéza derivátů fenol-substituovaných AzaPc, jejichž  $pK_a$  fenolické skupiny je modulováno vhodnou substitucí v *ortho* pozici. Syntéza začala přípravou příslušných prekurzorů, tedy derivátů 5-(4-hydroxyfenyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilu. Byla provedena elektrofilní substituce (bromace nebo nitrace) komerčně dostupného 4-hydroxyacetofenonu. Produkty reakcí byly následně oxidovány pomocí oxidu seleničitého na ketoaldehydy, které nebyly izolovány, ale byly *in situ* v následné kondenzační reakci s diaminomaleonitrilem převedeny na příslušné pyrazin-2,3-dikarbonitrily. Pro získání nesymetrických AzaPc byla provedena smíšená cyklotetramerizace těchto prekurzorů (A) spolu s 5,6-bis(*terc*-butylsulfanyl)pyrazin-2,3-dikarbonitrilem (B) za použití butanolátu hořečnatého jako iniciátoru reakce. Výsledná směs obsahovala šest různých kongenerů (t.j. AAAA, AAAB, AABB, ABAB, ABBB, BBBB), z níž požadovaný kongener (ABBB) byl separován pomocí sloupcové chromatografie. AzaPc byly následně ukotveny do lipofilních nosičů (mikroemulze, lipozomy) a změny intenzity fluorescence byly hodnoceny jako funkce pH pufru. Závislost intenzity fluorescence na pH umožnila stanovení hodnoty  $pK_a$ .