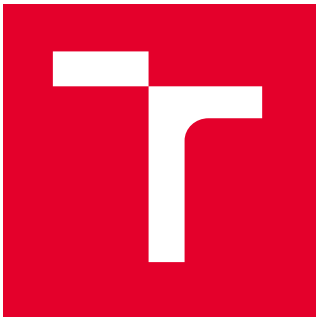



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

## ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY


# SYNTÉZA PŘÍRODOU-INSPIROVANÝCH LÁTEK PRO FOTOCHEMICKÉ PROCESY VYUŽITELNÉ V MEDICÍNSKÝCH APLIKACÍCH

SYNTHESIS OF NATURE-INSPIRED MATERIALS FOR PHOTOCHEMICAL PROCESSES APPLICABLE IN MEDICAL APPLICATIONS

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS


AUTOR PRÁCE — Bc. Nikola Švarcová

AUTHOR

VEDOUCÍ PRÁCE — prof. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.

SUPERVISOR



BRNO 2025

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
FAKULTA CHEMICKÁ

# Zadání diplomové práce

| | | |
|---|---|---|
| Číslo práce: | FCH-DIP2115/2024 | Akademický rok: 2024/25 |
| Ústav: | Ústav fyzikální a spotřební chemie | |
| Studentka: | **Bc. Nikola Švarcová** | |
| Studijní program: | Chemie pro medicínské aplikace | |
| Studijní obor: | Procesy a materiály medicínských aplikací | |
| Vedoucí práce: | **prof. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.** | |

## Název diplomové práce:

Syntéza přírodou–inspirovaných látek pro fotochemické procesy využitelné v medicínských aplikacích

## Zadání diplomové práce:

1. Zpracovat literární rešerši pojednávající o současném stavu problematiky PDT a PTT a představit metodologii pro syntézu nových derivátů
2. Na základě získaných informací připravit prekurzory pro syntézu finálních molekul.
3. Připravit cílové flavinové deriváty, provést strukturní a základní optickou charakterizaci.
4. Vyhodnotit výsledky.

## Termín odevzdání diplomové práce: 5.5.2025:

Diplomová práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí diplomové práce.

| | | |
|---|---|---|
| Bc. Nikola Švarcová<br>studentka | prof. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.<br>vedoucí práce | prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.<br>vedoucí ústavu |

V Brně dne 3.2.2025

prof. Ing. Michal Veselý, CSc.
děkan

## ABSTRAKT

Mezi fotochemické metody se řadí např. fotodynamická (PDT) a fototermální terapie (PTT), které využívají tzv. fotosenzitizéru pro generování singletového kyslíku a radikálových forem kyslíku za účelem eliminace a zničení nádorových buněk v tkáni. Fotosenzitizéry jsou pro tyto metody esenciální součástí a lze je připravit z řady přírodních i syntetických látek. Tato práce se zabývá přípravou fotosenzitizérů pro PDT a PTT a představuje flaviny jako atraktivní materiál pro přípravu fotosenzitizérů. Teoretická část práce popisuje princip, mechanismus a využití fotochemických reakcí v medicínských aplikacích, typy fotosenzitizérů a jejich vlastnosti. Praktická část práce se zabývá vývojem syntetické cesty a modifikací materiálů pro přípravu flavinů s indolovým a acenaftenovým systémem. Flaviny připravené se substituovanými deriváty uracilu poskytují lepší výtěžnost, vyšší rozpustnost a purifikace, oproti flavinům připravených z nesubstituovaných uracilů. V práci bylo připraveno a analyzováno celkem 21 prekurzorů a finálních flavinů, z toho 13 nebylo dosud publikovaných v literatuře. Finální flaviny byly podrobeny základní optické charakterizaci.



## KLÍČOVÁ SLOVA

Fotosenzitizér, fotodynamická terapie, fototermální terapie, acenaften, isatin, flavin, alkylace, bromace, kondenzace



## ABSTRACT

Photochemical methods include, for example, photodynamic (PDT) and photothermal (PTT) therapy, which use so-called photosensitizers to generate singlet oxygen and radical oxygen species for the purpose to eliminate and destroy tumor cells in tissues. Photosensitizers are essential component of these methods and can be prepared from a variety of natural and synthetic compounds. This work focuses on the preparation of photosensitizers suitable for PDT and PTT and introduces flavins as a promising and attractive material for photosensitizers preparation. The theoretical part of the thesis presents principles, mechanisms, and applications of photochemical methods in medical applications, discusses types of photosensitizers and their properties, and provides an overview of materials used for photosensitizers preparation. The experimental part deals with the development of flavins containing indole and acenaphthene systems. Flavins synthesized from substituted derivatives showed improved yields, solubility and purification efficiency compared to flavins prepared from unsubstituted derivatives. In total, 21 precursors and final flavins were prepared and analysed, which 13 of them have not been published in the literature yet. The final flavins underwent basic optical characterization.



## KEYWORDS

Photosensitizer, photodynamic therapy, photothermal therapy, acenaphthene, isatin, flavin, alkylation, bromination, condensation

ŠVARCOVÁ, Nikola. *Syntéza přírodou-inspirovaných látek pro fotochemické procesy využitelné v medicínských aplikacích* . Online, diplomová práce. Jozef KRAJČOVIČ (vedoucí práce). Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2025. Dostupné z: https://www.vut.cz/studenti/zav-prace/detail/164703. [cit. 2025-05-04].

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citovala. Diplomová práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího diplomové práce a děkana FCH VUT.

……..

podpis studenta

*Poděkování*

*Tímto bych chtěla poděkovat panu profesoru Krajčovičovi za možnost pokračovat pod jeho vedením na dané problematice a vypracovat tuto závěrečnou práci. Dále chci poděkovat panu doktoru Truksovi za spolupráci a poskytnuté výpočty z oblasti kvantové fyziky, panu doktoru Richtárovi za pomoc a nápady u průběhu syntéz, i mým fikaným, famózním a fantastickým spolužačkám, které při mně stojí a podporují mě. Velice chci poděkovat mé rodině (mým největším fanouškům) a mému příteli, kteří mě podporovali a motivovali. Mé největší díky patří mé konzultantce, úžasné paní doktorce Ivanové, za její neuvěřitelnou ochotu, trpělivost, motivaci a inspiraci nejen při psaní práce, ale i při vykonávání experimentů.*

# OBSAH

1 ÚVOD ..... 8
2 SOUČASNÁ PROBLEMATIKA ŘEŠENÉHO TÉMATU ..... 9
2.1 Metody na bázi fotochemických reakcí ..... 9
2.1.1 Fotodynamická terapie (PDT) ..... 9
2.1.2 Fototermální terapie (PTT) ..... 9
2.1.3 Mechanismus fotosenzitizéru s nádorovými buňkami ..... 10
2.2 Představení fotosenzitizérů ..... 11
2.2.1 Fotosenzitizéry první generace ..... 11
2.2.2 Fotosenzitizéry druhé generace ..... 11
2.2.3 Fotosenzitizéry třetí generace ..... 14
3 Strategické cesty pro přípravu fotosenzitizérů ..... 15
3.1 Flaviny ..... 15
3.1.1 Isatin ..... 17
3.1.2 Acenaften ..... 18
3.2 Použité analytické metody ..... 19
3.2.1 Nukleární magnetická rezonanční spektroskopie ..... 19
3.2.2 Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací ..... 20
3.2.3 UV−VIS spektroskopie ..... 20
4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST ..... 21
4.1 Souhrnné informace k provedeným experimentům a používání přístrojů ..... 21
4.2 Seznam použitých chemikálií ..... 22
4.3 Příprava materiálů ..... 23
4.3.1 Příprava isatinových derivátů ..... 23
4.3.2 Příprava acenaftenových derivátů ..... 38
5 VÝSLEDKY A DISKUZE ..... 47
5.1 Výběr isatinu a příprava jeho derivátů ..... 47
5.1.1 Alkylační reakce isatinu na *NH* pozici ..... 47
5.1.2 Bromace alkylovaného isatinu na *C5* pozici ..... 48
5.1.3 Kondenzační reakce isatinu ..... 50
5.1.4 Syntéza butyl-substituovaných flavinových derivátů ..... 50
5.1.5 Syntéza s (ethyl)adamantylem a DEG-substituovaných flavinových derivátů 53
5.2 Výběr acenaftenu a příprava jeho derivátů ..... 57

5.2.1 Kondenzační reakce butylovaného acenaftenového diketonu ..... 58
5.2.2 Deriváty acenaftenu s 2-ethyl-1-hexylovým řetězcem ..... 59
5.2.3 Deriváty acenaftenu s triethylenglykolovým řetězcem ..... 60
6 ZÁVĚR ..... 62
7 POUŽITÁ LITERATURA ..... 64
8 SEZNAM PŘIPRAVENÝCH LÁTEK ..... 81
9 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ ..... 86
10 PŘÍLOHY ..... 87
10.1 NMR spektra ..... 87
10.2 FT-IR spektra ..... 102

# CÍLE PRÁCE

Cíl této závěrečné práce spočívá ve vypracování literární rešerše, pojednávající o současném stavu problematiky PDT a PTT a představit metodologii pro syntézu nových derivátů. Na základě literární rešerše zahájit přípravu prekurzorů pro syntézu finálních molekul. Dále připravit cílové flavinové deriváty, provést strukturní a základní optickou charakterizaci a na závěr vyhodnotit a shrnout dosažené výsledky.

# 1 ÚVOD

Počty nových případů onemocnění rakovinou pořád stoupají a stále se pro jejich léčbu využívají invazivní metody (operace, chemoterapie, radioterapie), které svými účinky negativně zatěžují lidský organismus. Proto dochází v medicíně k vývoji méně invazivních metod, které by byly stejně účinné, ne-li účinnější než jejich invazivní předchůdci. Jedním ze zástupců těchto méně invazivních metod jsou metody na bázi fotochemických reakcí, které se v medicíně mohou využívat jako terapie pro léčbu rakoviny více typů (kůže, prsu, plic, prostaty, hlavy a krku, nebo leukémie). Do kategorie fotochemických reakcí patří fotodynamická (PDT) a fototermální (PTT) terapie, které využívají tzv. fotosenzitizéru, což je látka schopná produkce singletového kyslíku a reaktivních forem kyslíku. Aby terapie byly co nejúčinnější, musí fotosenzitizér splňovat řadu požadavků (např. biokompatibilita, minimální cytotoxicita a fotocytotoxicita, netoxické biodegradabilní účinky, dobrá fotostabilita). Připravit takový fotosenzitizér, který by splňoval veškeré požadavky, je výzvou, a proto se těmito látkami zabývá vědecká obec již několik desetiletí.

V medicínské praxi se fotosenzitizéry z hlediska vývoje dělí do tří generací, přičemž každá následující generace vychází z nedostatků té předchozí. Látek pro jejich přípravu existuje celá řada a mohou mít přírodní nebo syntetický původ. Tato práce se zabývá materiály, které jsou inspirovány přírodním riboflavinem, který se také používá jako fotosenzitizér v léčbě rakoviny pokožky. Riboflavin a jeho deriváty absorbují záření v modré oblasti spektra a nemohou být použity pro léčbu nádorů, nacházející se hlouběji ve tkáních. Proto byly jako materiál pro přípravu fotosenzitizérů vybrány flaviny, jejichž modifikováním je ve snaze připravit fotosenzitizéry absorbující světlo vyšších vlnových délek. Aby byla absorpční schopnost flavinů posunuta do vyšších vlnových délek, je potřeba modifikovat jejich strukturu rozšířením konjugovaného systému vhodným stavebním blokem. Pro tuto práci byly vybrány dva bloky, jeden přírodního (isatin) a jeden syntetického (acenaften) původu. Isatin, oxidovaný derivát přírodního indolu, nabízí široký potenciál pro jeho modifikovatelnost a přípravu flavinů s indolovým motivem, které dosud nebyly publikovány. Isatin byl podroben reakcím jako alkylace, bromace, Stilleho coupling a kondenzace. Acenaften představuje takový stavební blok, který by dokázal rozšířit konjugovaný systém finálního flavinu tak, aby jeho absorpce byla posunuta do vyšších vlnových délek, nicméně jeho syntetická modifikace je časově náročnější, než je tomu u isatinu, a proto byl u jeho modifikace sledován jeden syntetický přístup.

Příprava prekurzorů a finálních flavinů s indolovým a acenaftenovým motivem je hlavní náplní této závěrečné práce. Připravené látky byly podrobeny strukturní a optické analýze.

# 2 SOUČASNÁ PROBLEMATIKA ŘEŠENÉHO TÉMATU

## 2.1 Metody na bázi fotochemických reakcí

Využívání invazivních metod v léčbě rakoviny, jakou jsou chemoterapie, operace, radioterapie, má negativní dopad na lidský organismus ve formě nežádoucích vedlejších účinků. Proto je velmi atraktivní vyhledávat tzv. neinvazivní metody, jedním z příkladů těchto metod jsou světlem stimulující terapie. Metod na bázi fotochemických reakcí, které se využívají v medicínských aplikacích, je mnoho, např. fotodynamická terapie (PDT), fototermální terapie (PTT), fluorescenční zobrazování a diagnostika, fotochemické biosenzory, fotogenická terapie (PGT), fotochemická detoxikace a další [1].

### 2.1.1 Fotodynamická terapie (PDT)

Jedná se o klinickou metodu, s minimálním zásahem do lidského organismu. Terapie využívá fotosenzitizér, světlo a molekulární kyslík. Neaktivní fotosenzitizér by neměl být pro zdravé buňky toxický a k jeho aktivaci dojde po vystavení světelnému záření. Aktivovaný fotosenzitizér reaguje s molekulovým kyslíkem a dojde tak ke vzniku singletového kyslíku či reaktivních (radikálových) forem kyslíku (ROS), které jsou schopné zneškodnit nádorové buňky [2].

Mechanismus PDT: Po ozáření fotosenzitizéru dojde k excitaci elektronu ze základního stavu na vyšší energetickou hladinu. Poté podlehne tzv. mezisystémovému přechodu, tzn. dojde ke změně orientace spinu, a proto fotosenzitizér má v tripletovém stavu dostatek energie na další reakce. Aktivovaný fotosenzitizér může reagovat následovně: *Typ II*: reakce s kyslíkem za vzniku singletového ($^1O_2$) nebo *Typ I*: reakce se substrátem (biomolekulou) za vzniku ROS, spojený s návratem fotosenzitizéru do základního elektronového stavu [3].

### 2.1.2 Fototermální terapie (PTT)

Jak už název napovídá, tato metoda využívá tepelnou energii, generovanou vibracemi vazeb molekuly fotosenzitizéru pro zničení nádorových buněk. Stejně jako fotodynamická terapie je i tato metoda zařazena mezi klinické metody a používá světelnou energii. Její výhodou oproti fotodynamické terapii spočívá v tom, že při jejím mechanismu není vyžadována přítomnost kyslíku. Biologické tkáně mají omezenou propustnost světla, proto metoda nejčastěji používá blízké infračervené záření NIR (*z angl. near-infrared*), jelikož proniká do biologické tkáně lépe než viditelné světlo [4] a lze jej rozdělit na tři kategorie: NIR-I (700–1000 nm), NIR II (1000–1350 nm) [5; 6; 7], a NIR-III neboli krátkovlnné IR záření SWIR (*z angl. shortwave*, 1550–1870 nm) [8; 9; 10; 11]. Benefity metody spočívají ve vysoká specifitě, účinnosti a tělo je minimálně vystavené chirurgické invazi. Nicméně může způsobit denaturaci proteinů, rozpad buněčných membrán, dokonce vypařování cytosolu [12]. Terapie může probíhat současně s PDT [13], navíc má potenciál díky nízké tepelné odolnosti nádorových buněk [14; 15].

Na vlastnosti fototermálních fotosenzitizérů jsou kladeny požadavky jako je biokompatibilita, minimální toxicita, netoxické biodegradabilní účinky, netoxické účinky před aplikováním světla, dobrá fotostabilita, zvýšená permeabilita (propustnost) a retenční účinky ve tkáních [16]. Jako fototermální fotosenzitizéry mohou být použity organická barviva (indocyaniny), organické nanočástice (polovodivé nanočástice obalené polymerem), nanočástice obsahující atomy zlata, uhlíkové nanomateriály (uhlíkové nanotrubice, grafen) nebo anorganické nanočástice (křemíkové nanočástice, kvantové tečky) [17].

Mechanismus fototermální terapie je podobný mechanismu fotodynamické terapie. Fotosenzitizér je ozářen NIR zářením, které absorbuje. Absorpcí následně dojde k excitaci ze základního stavu na excitovaný singletový stav. Nezářivou vibrační relaxací z excitované zpět na základní hladinu dojde k produkci tepla, což má za následek apoptózu/nekrózu nádorových buněk. Nedávné studie dokonce pozorovaly při PTT tzv. „nekroptózu“ neboli kontrolovanou nekrózu. Tento jev nastává při 46 °C v lidském organismu, spolu s apoptózou [18], zatímco nekróza je pozorovatelná až při 49 °C [19]. Samotná terapie nese i jisté riziko: zničení zdravých buněk okolo tkání, zasažených nádorovými buňkami. Proto je třeba vyvíjet vhodnou optimalizaci: zařídit apoptózu jako primární cestu zániku nádorových buněk změnou parametrů jako je výkon laseru, doba expozice nebo koncentrace fototermálního fotosenzitizéru [20].

### 2.1.3 Mechanismus fotosenzitizéru s nádorovými buňkami

Jakmile je fotosenzitizér aplikován do těla, dojde k jeho přenosu do nádorové buňky. Fotosenzitizéry mohou být transportovány do buňky v závislosti na jejich polaritě. Nepolární fotosenzitizéry mohou prostupovat plazmatickou membránou bez pomoci přenašečů, zatímco polární naopak potřebují pro transport přítomnost přenašečů, např. membránových proteinů. Dále mohou být polární fotosenzitizéry přeneseny do buněk pomocí endocytózy, nebo adsorbují na povrch plazmatické membrány. Jakmile jsou ukotveny buď na povrchu buněk nebo v organelách, dojde k jeho selektivnímu shromažďování [21]. Pevné nádorové buňky mají specifickou anatomickou a patofyziologickou charakteristiku, souhrnně jsou známé jako efekt zvýšené propustnosti a retence (*z angl. enhanced permeability and retention effect EPR*) [22]. Tento efekt popisuje schopnost fotosenzitizéru postupně se hromadit v oblasti nádoru a dosáhnout tak cíleného dodání a retence protinádorových látek do pevných nádorových buněk [23; 24].

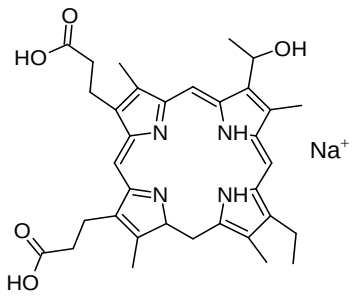
Specifická cytotoxická reakce závisí na místě, kde se fotosenzitizér po podání hromadí [25; 26]. Bylo pozorováno hromadění PS v plazmatické membráně buňky, což může potenciálně vést k nekróze, narušení plazmatické membrány, a tedy k náhlému uvolnění ATP [26]. Naopak, když se fotosenzitizér hromadí v mitochondriích a jiných organelách, nastává apoptóza, která zahrnuje aktivaci efektorových kaspáz (soubor proteinů, které provádějí aktivaci procesu apoptózy) [2; 26].

## 2.2 Představení fotosenzitizérů

Fotosenzitizéry jsou látky, které jsou schopné absorbovat záření o určité vlnové délce. Obecné požadavky na vlastnosti fotosenzitizéru zahrnují přednostní hromadění v nádorové buňce, vysokou produkci singletového kyslíku a reaktivních forem kyslíku, nezpůsobit cytotoxicitu a fotocytotoxicitu zdravých buněk, mít amfifilní charakter, rychlou eliminaci z organismu a absorbovat světelné záření mezi 600 nm a 800 nm [27; 75]. Fotosenzitizéry mohou být přírodního či syntetického původu a lze je rozdělit do tří generací.

### 2.2.1 Fotosenzitizéry první generace

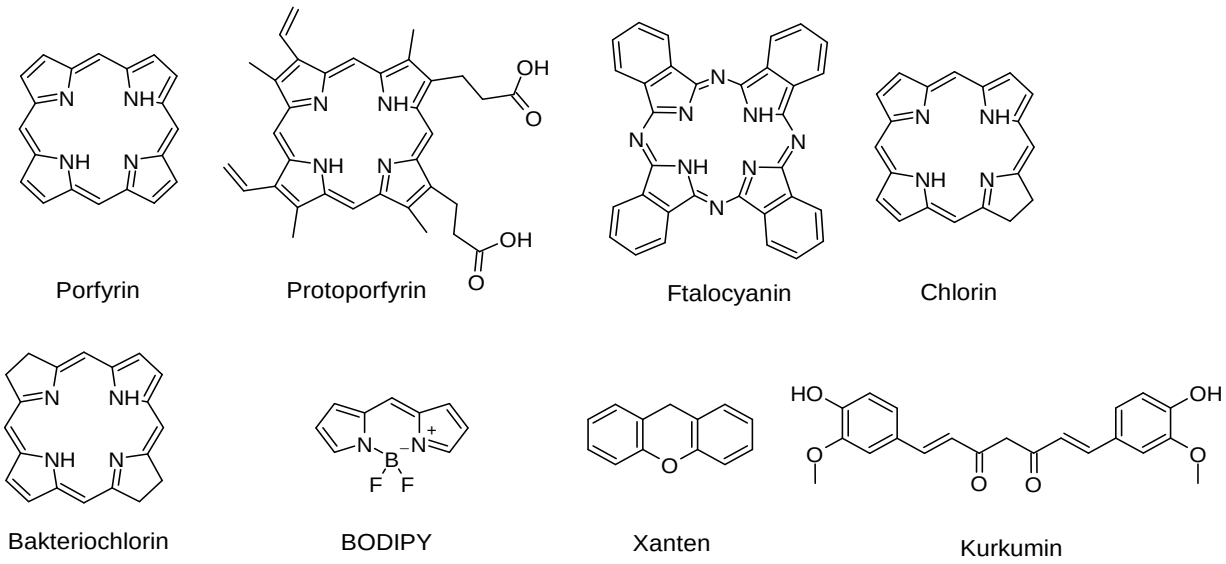
První generace fotosenzitizérů zahrnuje hematoporfyrin a jeho deriváty [29]. Prvním, komerčně dostupným fotosenzitizérem se stal tzv. Photofrin, jehož struktura je zobrazena na Obrázek 1 [30]. Tato látka je tvořena směsí monomerů, dimerů a oligomerů z derivátu hematoporfyrinu [31]. Photofrin byl schválen ke klinickému používání na léčbu různých druhů rakoviny: rakovina plic, jícnu, močového měchýře, raného stádia rakoviny děložního čípku [32]. Ovšem vykazoval nežádoucí vedlejší účinky: dlouhý poločas rozpadu a intenzivní shromažďování v kůži, což způsobovalo její fotosenzitivitu další dva až tři měsíce po podání Photofrinu. Navíc nebyl schopný absorbovat záření v delších vlnových délkách [33; 34; 35; 36]. Kvůli těmto limitujícím faktorům došlo k jeho omezenému využití a vývoji nové generace fotosenzitizérů [37].




Obrázek 1 Struktura Photofrinu [38]

### 2.2.2 Fotosenzitizéry druhé generace

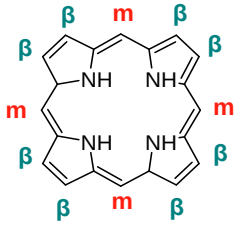
Pro překonání nedostatků fotosenzitizérů první generace byla vyvinuta široká skupina fotosenzitizérů druhé generace [35]. Do druhé generace fotosenzitizérů lze zařadit nejen molekuly s tetrapyrrolovým cyklem (porfyrin, protoporfyrin, ftalocyanin, chlorin, bakteriochlorin), ale i další molekuly (kurkumin, boron-dipyrromethen BODIPY, xanten), jejichž struktury jsou zobrazeny na Obrázek 2. Oproti fotosenzitizérům první generace absorbují záření v oblasti spektra kolem 650 nm, navíc generují singletový kyslík a reaktivní formy kyslíku ve větším množství. Díky tomu lze používat PDT při léčbě nádorů, nacházející se hlouběji ve tkáních [39]. Nicméně tyto fotosenzitizéry mohou být méně stabilní a způsobit toxicitu kůže [40]. Některé skupiny fotosenzitizérů budou představeny dále v textu.




Obrázek 2 Struktury vybraných fotosenzitizérů druhé generace

### *2.2.2.1 Porfyriny*

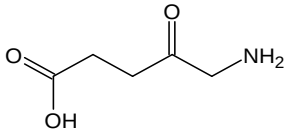
Porfyriny jsou organické látky s tetrapyrrolovým cyklem, které bývají označovány za „pigmenty života“, jelikož jsou obsaženy v nepostradatelných látkách pro lidské tělo i rostliny, jako je hem, chlorofyl, bakteriochlorofyl a další [41]. Struktura je složena ze čtyř pyrrolových cyklů, spojených methenylovými můstky [42]. Deriváty porfyrinů lze syntetizovat substitučními reakcemi na *meso*- a *beta*- pozicích, jak je zobrazeno na Obrázek 3[43].




Obrázek 3 Struktura porfyrinu s označenými *meso*- a *beta*-pozicemi [43]

Fotosenzitizérů na bázi porfyrinů je velké množství a využívají se v medicínských aplikacích na léčbu rakoviny hlavy a krku (Foscan), plic (NPe6), na léčbu bazaliomů (Metvix) a aktinické keratózy (Levulan) [37].

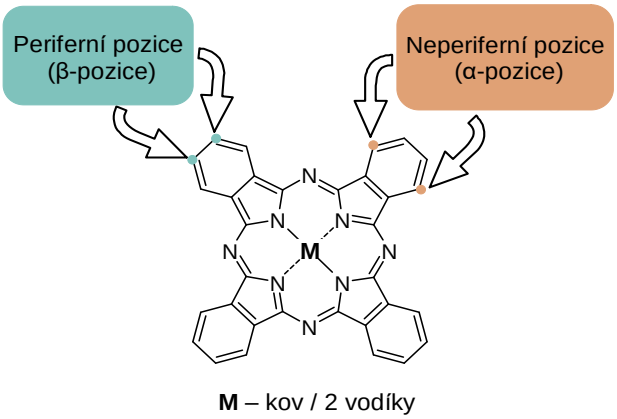
Dalším příkladem běžně využívaného fotosenzitizéru druhé generace je biologickým prekurzorem protoporfyrinu, 5-aminolevulová kyselina (5-ALA), struktura je zobrazena na Obrázek 4 [44]. Tato kyselina je v PDT nejčastěji využívána na léčbu rakoviny kůže. 5-ALA je schopná absorbovat záření s vlnovou délkou 630 nm, na druhou stranu samotná 5-ALA neproniká hlouběji do tkání a způsobuje bolestivý průběh terapie [45; 60].



Obrázek 4 Struktura 5-aminolevulové kyseliny (5-ALA) [45]

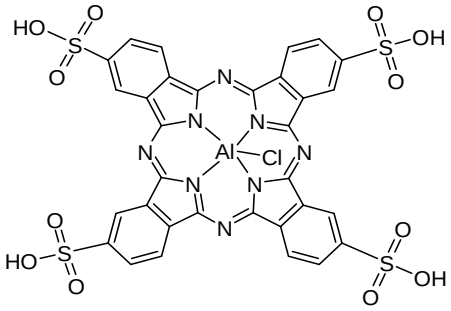
### *2.2.2.2 Ftalocyaniny*

Ftalocyaniny jsou aromatické heterocykly, sestávající ze čtyř izoindolových cyklů, spojených dusíkatými můstky [47]. Díky své struktuře jsou schopné absorbovat záření v tzv. biologickém optickém oknu (rozsah vlnových délek od 650 do 1350 nm, kde má záření maximální intenzitu pronikání hlouběji do tkáně), navíc vykazují nízkou až nulovou absorpci světla při 400–600 nm, tedy při nejvyšší intenzitě slunečního záření. Ftalocyaniny lze modifikovat začleněním kovových kationtů ($Zn^{2+}$, $Al^{3+}$, $Ga^{3+}$) axiálně do centra molekuly, nebo připojením substituentů do periferních a neperiferních pozic, jak je zobrazeno na Obrázek 5 [49]. Začleněním kovových kationtů lze docílit delšího setrvání PS v tripletovém stavu a zvýšení produkce singletového kyslíku [50].




Obrázek 5 Obecná struktura ftalocyaninu s vyznačenými α a β-pozicemi [51]

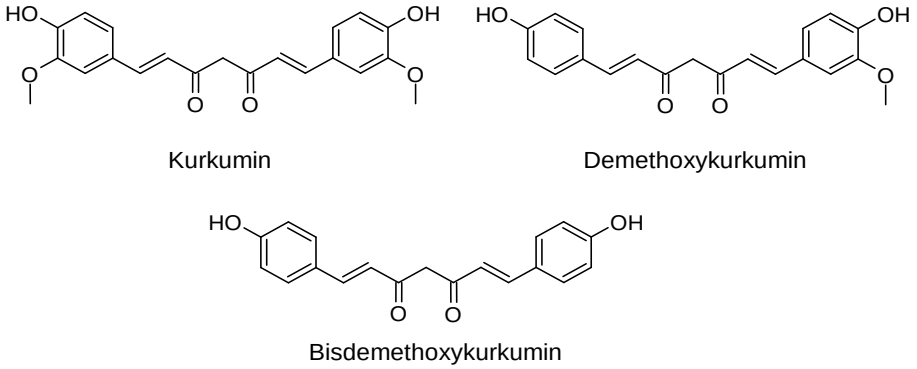
Ftalocyaniny a jejich deriváty s kovovými kationty se ukázaly jako slibné fotosenzitizéry pro klinické účely, nicméně jejich nízká rozpustnost a tendence k agregaci limitovaly jejich další klinické použití [52; 53; 54]. Těmto limitacím lze zamezit substitucemi funkčních skupin na periferní pozice molekuly ftalocyaninu [55; 56], pro uvedení příkladu to může být sulfonace, fosfonace [57; 58], glykosylace [59], karboxylace či připojení skupin podporující rozpustnost jako je glukóza, hydroxylové a nitro skupiny [55]. Jedním ze zástupců ftalocyaninových fotosenzitizérů je léčivo Photosens, jehož struktura je zobrazena na Obrázek 6. Jedná se o sulfoftalocyanin, obsahující hlinitý kation, na nějž je navázaný chloridový anion. Photosens je používán na léčbu rakoviny kůže, úspěšně prošel také testy na léčbu rakoviny prsu, hlavy a krku, včetně rtů a jazyka [60; 61; 62].




Obrázek 6 Struktura léčiva Photosens [63]

#### *2.2.2.3 Kurkumin*

Další látkou, kterou lze zařadit do fotosenzitizérů druhé generace, je kurkumin. Kurkumin je komerčně dostupný, přírodní produkt, který se používá jako barvivo, koření, v léčivech a kosmetice. Extrakt z oddenku kurkumy neobsahuje samotný kurkumin, ale i jeho deriváty. Skupina těchto látek se nazývají kurkumoidy, které obsahují 60–70 % kurkuminu, 20–27 % demethoxykurkuminu a 10–15 % bisdemethoxykurkuminu a jejich struktury jsou zobrazeny na Obrázek 7 [64]. Kurkumin má spoustu pozitivních účinků jako jsou protizánětlivé, biokompatibilní, antibakteriální a antioxidační vlastnosti. Díky své struktuře je kurkumin fotodynamicky aktivní, nicméně v PDT jako fotosenzitizér je poměrně novým, ale přesto hojně studovaným kandidátem [65; 66; 67]. Kurkumin je aktivován pomocí modrého světla v rozmezí 300–500 nm, proto je vhodný pro léčbu povrchových infekcí a rakoviny kůže [68; 69].

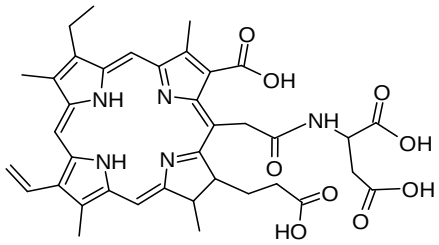



Obrázek 7 Struktura kurkuminoidů [64]

V medicínských aplikacích je kurkumin využíván jako antibakteriální fotosenzitizér ve stomatologii k odstranění orálních patogenů [70] a je testován na další typy rakoviny, např. kůže [71], prsu [72], ledvin [73], jater [74] a prostaty [75; 76]. Ovšem jako hydrofobní molekula vyžaduje pro aplikaci v PDT modifikaci struktury za účelem posunutí absorpce do vyšších vlnových délek, podpoření rozpustnosti ve vodných roztocích a zvýšení výtěžků singletového kyslíku a ROS [76; 77].

### 2.2.3 Fotosenzitizéry třetí generace

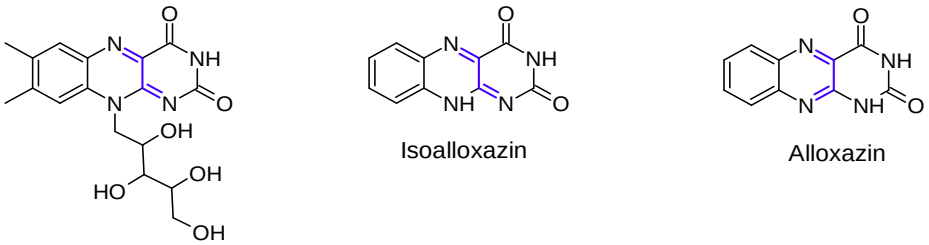
Do třetí generace fotosenzitizérů spadají fotosenzitizéry druhé generace, které byly modifikovány buď o specifické látky, jako jsou protilátky, aminokyseliny, sacharidy a peptidy, nebo mohou být zapouzdřeny do liposomů, nanočástic a micel. Tyto modifikace slouží ke zvýšení selektivního shromažďování fotosenzitizéru v cílových místech nádorových buněk [78; 79]. Jedním ze zástupců fotosenzitizérů třetí generace je *N*-aspartyl chlorin e6, léčivo známé pod komerčním názvem Laserphyrin, jehož struktura je zobrazena na Obrázek 8. Tato molekula dokáže absorbovat záření při 664 nm a používá se v klinické praxi na léčbu rakoviny jater, mozku a ústní dutiny [80; 81].



Obrázek 8 Struktura léčiva Laserphyrin [82]

# 3 Strategické cesty pro přípravu fotosenzitizérů

Pro přípravu fotosenzitizérů, vhodných pro fotochemické reakce, jsou často jako inspirace využívané přírodní látky. Tyto přírodní látky ve svém nativním stavu nemusí svými vlastnostmi vyhovovat dané aplikaci v klinické praxi (způsobují bolest, neabsorbují záření v NIR oblasti, neprodukují dostatečné množství singletového kyslíku a ROS, nejsou rozpustné ve vodných roztocích atd.). Takovou přírodní látkou je např. riboflavin (vitamín $B_2$), který je jako fotosenzitizér využíván pro léčbu rakoviny kůže [83]. Nicméně riboflavin a jeho deriváty absorbují záření pouze v UV oblasti a nemohou být použity pro léčbu nádorů, nacházejících se hlouběji ve tkáních, navíc jsou díky své struktuře omezeně rozpustné ve vodných roztocích [84]. Ovšem riboflavin je tvořen strukturním motivem, který se nazývá isoalloxazin. Tento strukturní motiv, spolu s jeho izomerem alloxazinem, jsou základním stavebním kamenem flavinů, které mají velký potenciál pro možné modifikace a na základě své syntetické dostupnosti mohou být použity pro vytvoření širokého portfolia fotosenzitizérů s požadovanými vlastnostmi [85]. Struktury riboflavinu, isoalloxazinu a alloxazinu jsou zobrazeny na Obrázek 9.



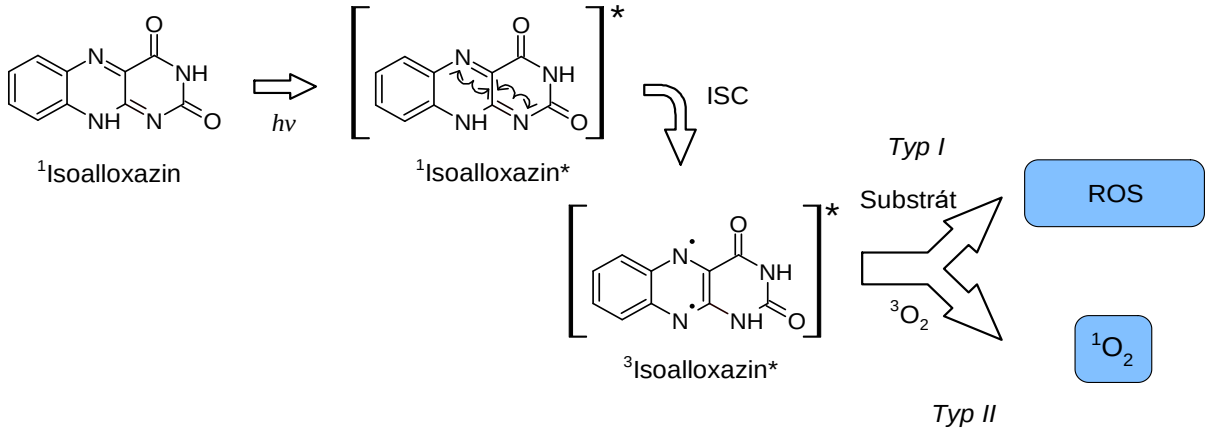

Obrázek 9 Struktura riboflavinu, isoalloxazinu a jeho izomeru alloxazinu [86]

## 3.1 Flaviny

Flaviny jsou známé, přírodní organické látky, vyskytující se v rostlinách a v lidském těle, např. ve formě riboflavinu (vitamin $B_2$) nebo ve formě oxidačně redukčních kofaktorů, flavin mononukleotidu (FMN) a flavin adenindinukleotidu (FAD) [87]. Mezi flaviny patří nejen riboflavin a jeho deriváty, ale i isoalloxaziny, alloxaziny a lumaziny. Alloxaziny jsou z těchto skupin látek synteticky nejdostupnější, vykazují vyšší fotostabilitu, ovšem jsou omezeně rozpustné ve vodných roztocích [88; 89; 90]. Díky syntetické modifikaci alloxazinů je možné přizpůsobit jejich vlastnosti tak, aby byly vhodnými fotosenzitizéry pro fotochemické reakce, např. posunout absorpci záření blíže NIR oblasti, podpořit rozpustnost ve vodných roztocích, zvýšit produkce singletového kyslíku a ROS atd. [91; 92]. U flavinů jsou obecně nejvíce studovány fotosenzitické reakce dvou typů, které jsou zobrazeny na Obrázek 10:

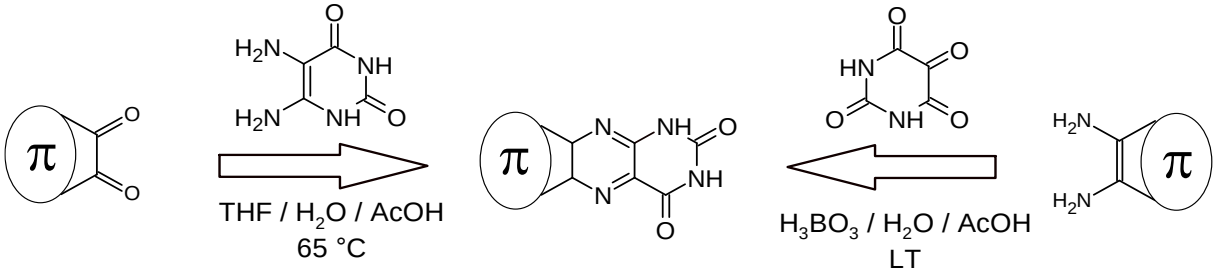
- *Typ I*: světlem aktivovaný fotosenzitizér reaguje se substrátem (biomolekulou) za vzniku ROS
- *Typ II*: světlem aktivovaný fotosenzitizér reaguje s tripletovým kyslíkem za vzniku singletového kyslíku [93; 94].

Flaviny se jako fotosenzitizéry nevyužívají pouze v medicínských oblastech (PDT/PTT), ale mohou sloužit také jako katalyzátory v syntézních reakcích [95], k rozkladu polutantů ve vodě nebo jako antibiotika díky antibakteriálním vlastnostem [96; 97].




Obrázek 10 Přehled možných fotosenzitických reakcí isoalloxazinu; ISC: mezisystémový přechod (*z angl. inter-system crossing*); Isoalloxazin ve svém základním stavu je ozářen a dojde k jeho excitaci do vyšší singletové hladiny. V excitovaném stavu dojde k rozsáhlé distribuci elektronové hustoty. Konjugace isoalloxazinu je tak dočasně přerušena [86].

Alloxazinové struktury lze připravit dvěma komplementárními cestami, které jsou popsány na Obrázek 11. První cesta využívá kondenzace vybraného 1,2-diketonu s nesubstituovaným 5,6-diaminouracilem, za kyselé katalýzy ledovou kyselinou octovou. Tento přístup je používán zejména pro přípravu nekondenzovaných aromatických systémů alloxazinových derivátů. Druhá syntetická cesta majoritně umožňuje přípravu kondenzovaných aromatických systémů alloxazinových derivátů kondenzací vybraných 1,2-diaminů s alloxanem. Syntéza probíhá za kyselé katalýzy kyseliny trihydrogenborité a ledové kyseliny octové. Alloxan lze připravit oxidací kyseliny barbiturové oxidem chromovým v kyselém prostředí ledové kyseliny octové. 1,2-diaminy jsou synteticky méně dostupné než 1,2-diketony. Lze použít komerčně dostupné diketony, nebo je připravit vhodnou syntetickou cestou. [88; 98].



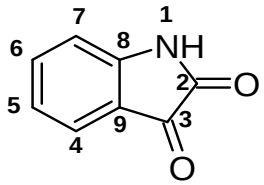

Obrázek 11 Přehled syntetických reakcí pro přípravu alloxazinových derivátů [88]

Kondenzace amino-skupin na uracilovém motivu s keto skupinami diketonového motivu probíhá v kyselém prostředí za využitích kyselin octové ledové, hydrochloridové nebo *para*-toluensulfonové jako katalyzátorů. Kondenzace také probíhá při zvýšené teplotě, za refluxu použitého rozpouštědla [88].

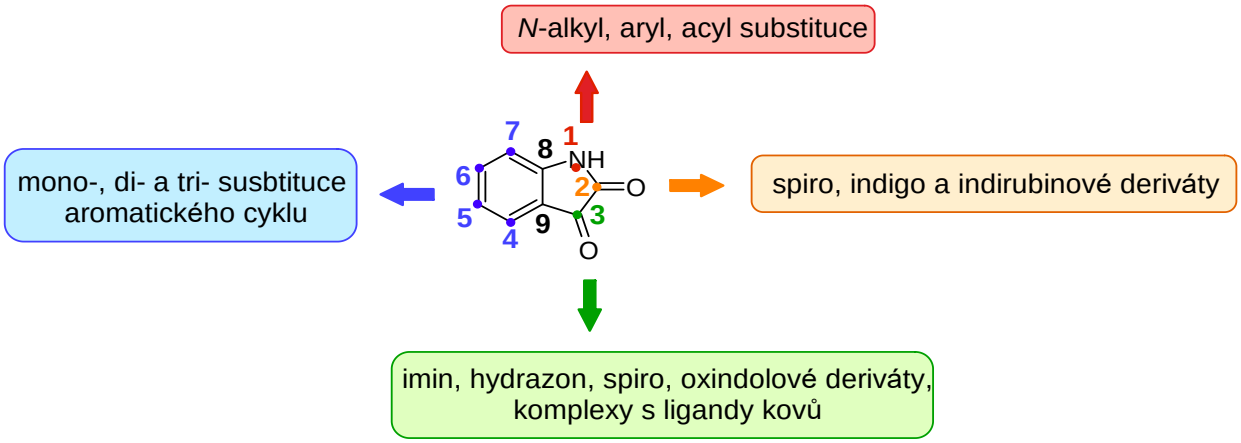
5,6-diaminouracil lze připravit již známou syntetickou cestu, popsanou v literatuře [99]. Důležitější je výběr stavebního bloku pro diketonový motiv. Diketony mohou být přírodního původu, nebo mohou být připraveny synteticky ověřenými cestami a dále je vhodně modifikovat. Jako zástupce přírodně dostupných diketonů lze zmínit isatin, což je derivát přírodního barviva indiga [100]. Ze synteticky dostupných diketonů lze vybírat ze široké škály molekul, ovšem za zmínku stojí zajímavý stavební blok acenaften, ze kterého lze připravit acenaftenový diketon ověřenu syntetickou cestou v literatuře [101; 102; 103]. Oba tyto diketony jsou dále popsány v textu.

### 3.1.1 Isatin

Isatin je heterocyklická sloučenina, skládající se ze šestičlenného a pětičlenného kruhu, systematickým názvem 1-*H*-indol-2,3-dion. Struktura je zobrazena na Obrázek 12 a obsahuje atom dusíku na pozici *1,* dále karbonylové skupiny na pozicích *C2* a *C3*, které umožňují kondenzační reakce. Jedná se o komerčně dostupnou látku a poprvé byl izolován Erdmannem a Laurentem jako oxidovaný produkt indiga, s použitím dusičné a chromové kyseliny. Přirozeně se vyskytuje v různých formách v lidském těle, např. jako metabolický derivát adrenalinu [104], nebo v rostlinách [105; 106]. *N*-substituované isatiny nacházejí řadu biologických, dokonce medicínských uplatnění. Například inhibují enzym karboanhydrázu, přesněji její isoformu IX, která se často vyskytuje v pevných tumorech (tj. abnormální množství tkáně, která neobsahuje cysty ani tekutiny) [107]. Halogenované deriváty isatinu, zejména bromované na pozici *C5* a *C6*, vykazují aktivitu vůči buněčným liniím krevních nádorů (lymfomu) a rakoviny prsu v lidském organismu [108; 109]. Isatiny lze derivovat na pozicích 1–7, možnosti derivace jsou zobrazeny na Obrázek 13.




Obrázek 12 Struktura isatinu, spolu s jeho pozicemi [110]

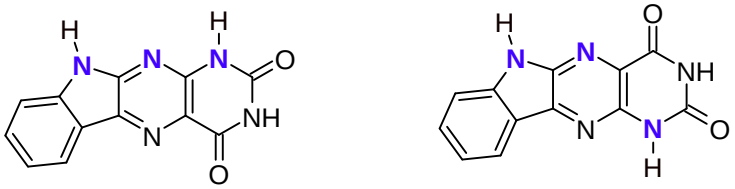



Obrázek 13 Souhrn možností pro přípravu isatinových derivátů [97]

Isatin lze modifikovat celou škálou reakcí. Elektrofilní aromatickou substitucí lze na *C5* a *C6* pozice připojit halogenidy [108], -$NO_2$ [109] a -$SO_3H$ skupiny [110], cross-couplingovými reakcemi lze rozšířit konjugované jádro o arylové skupiny [111]. Diketonovou skupinu na *C3* pozici lze využít na syntézu spiro sloučenin, aldolových kondenzací aj. [112]. Připojením alkylových a arylových skupin na *NH* pozici se zvýší jeho solubilizační vlastnosti [112; 113]. Všechny tyto možnosti zvyšují atraktivitu samotného isatinu na jeho modifikaci při syntézních reakcích.

Isatin a jeho deriváty nachází využití nejen na poli medicínských aplikací, ale zvláště je hojně využíván v průmyslu. Z biologických využití je lze aplikovat na léčbu rakoviny jako inhibitory enzymů [107; 114–116], nebo pro jeho antibakteriální a fungicidní účinky [117; 118], dále vykazuje aktivitu vůči diabetes obou typů [119] a vůči virovým onemocněním [120]. Z průmyslového využití může být zmíněna aplikace isatinových derivátů jako inhibitory vůči korozi [121], fluorescenční sondy [122] a nakonec jako barviva [123].

Kondenzace isatinu na indolpteridinové struktury je popsána v literatuře. Vzhledem k nesymetrickému charakteru vzniklého systému lze po kondenzační reakci očekávat přítomnost dvou regioizomerů, zobrazených na Obrázek 14, o kterých se literatura taktéž zmiňuje. Za majoritní produkt je v literatuře považován izomer s N-N-N postavením [124; 125]. Na tuto skutečnost bude v práci brán ohled.



Obrázek 14 Očekávaný izomer N-N-N a jeho regioizomer N-N-O

### 3.1.2 Acenaften

Acenaften je aromatická sloučenina, kterou lze modifikovat a oxidovat poměrně zdlouhavou a složitější syntézou. Reakce pro optimalizaci poskytují vysoké výtěžky a také možnost modifikovat tento zajímavý stavební blok, např. připojením alkylových řetězců pro zvýšení rozpustnosti a zlepšení zpracovatelnosti, nebo možností rozšíření konjugovaného systému. [126]. 1,2-diketony, připravené z acenaftenových derivátů, jsou v literatuře uváděny jako výchozí látky pro kondenzační reakce s diaminy, přičemž tímto způsobem jsou

připravovány organické materiály vhodné pro výrobu tranzistorů, organických polovodičů [127], nebo k využití v optoelektronice [128]. Také v medicínských aplikacích se využívají se při fototerapiích nebo jako fluorescenční sondy [129].

Příprava diketonové struktury acenaftenu je zobrazena na Schéma 1. První krok syntézy probíhá mechanismem Friedel-Craftsovy acylace za přítomnosti Lewisovy kyseliny, chloridu hlinitého. Acenaften reaguje s dimethylkarbamoyl chloridem za vzniku $N^5,N^5,N^6,N^6$-tetramethyl-1,2-dihydroacenafthylen-5,6-dikarboxamidu. Tato látka podléhá kondenzaci v přítomnosti koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vzniká tak anhydrid kyseliny 5,6-acenaftendikarboxylové. Anhydrid podléhá aminaci za vzniku 2-alkyl-6,7-dihydro-*1H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3(*2H*)-dionu, který je oxidován oxidem chromovým na 2-alkyl-*1H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3,6,7(*2H*)-tetron, což je finální struktura 1,2-diketonu.

Reakce s diaminy umožňuje připravit celou řadu aromatických systému. Např. kondenzace acenaftenového diketonu s 1,2-fenylendiaminem poskytuje vysoké a výtěžky, produkt je dobře rozpustný v organických rozpouštědlech a svými vlastnostmi je skvělý kandidát ve využití organických elektronických zařízeních [130].

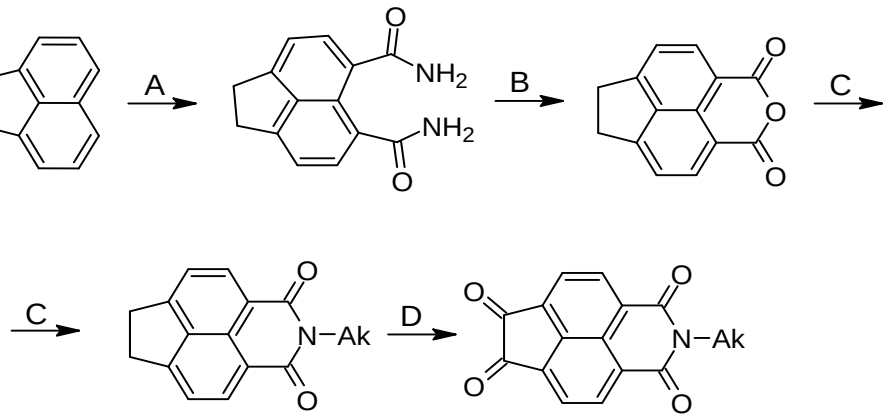



Schéma 1 Příprava acenaftenového diketonu, podmínky A: $(CH_3)_2NCOCl$, $AlCl_3$, chlorbenzen, 1. 0 °C → 80 °C, 12 h, 2. 0 °C → reflux, 12 h; B: konc. HCl, reflux, 5 h; C: R-$NH_2$, abs. EtOH, reflux, 12 h; D: $CrO_3$, $(CH_3CO)_2O$, 110 °C, 3 h [98–100]

## 3.2 Použité analytické metody

### 3.2.1 Nukleární magnetická rezonanční spektroskopie

Nukleární magnetická rezonanční spektroskopie (*z angl. Nuclear magnetic resonance spectroscopy NMR*) je analytická, nedestruktivní metoda, využívající magnetické pole k získání kvantitativní i kvalitativní informace o zkoumaném vzorku plynného, kapalného a pevného stavu [131–133]. NMR spektroskopie popisuje, jak vnější magnetické pole ovlivňuje protony a neutrony atomu. Protony a neutrony jsou charakterizované jaderným spinovým kvantovým číslem, které nabývá hodnot +1/2 nebo –1/2. Po vystavení magnetickému poli o intenzitě $B_0$ jsou energetické hladiny jádra rozděleny, magnetické momenty jader se zorientují dle magnetického pole $B_0$. Pokud jádro, vystavené intenzitě $B_0$, je ozářeno radiofrekvenčním zářením, dojde k magnetické rezonanci. Jakmile se přestane aplikovat záření, dojde k relaxaci jader, která je zaznamenána do NMR spektra. Tato spektra zobrazují chemický posun $\delta$ jednotlivých jader, který je popsán v jednotkách [ppm]. Spektra navíc zobrazují tzv.

multiplicitu, tj. vzájemnou interakci mezi spiny sousedních jader [132; 134]. NMR spektroskopie je v organické syntéze hojně využívána pro potvrzení struktury organických látek, nebo také ke zjištění přítomnosti produktu, nečistot, vlhkosti, nebo také umožňuje sledovat vznik izomerních struktur [135; 136].

### 3.2.2 Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací

Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací představuje nedestruktivní analytickou metodu, která využíváním blízkého infračerveného záření (2,5–25 μm = 4000–400 $cm^{-1}$) zaznamenává vibrační a rotační stavy funkčních skupin molekul ve vzorku, který může být plynný, kapalný i pevný. Po ozáření vzorku infračerveným zářením dojde k určitým vibracím dle typu vazby. Vibrace může být ve formě tzv. protažení (změna vzdálenosti mezi atomy ve vazbě) nebo k tzv. ohnutí (změna úhlu mezi atomy ve vazbě). Aby byla molekula pozorována na spektru, musí mít dipólový moment, díky kterému je schopná absorbovat záření. Metoda FT-IR nejprve shromáždí interferogram pro signál vzorku pomocí interferometru, a poté provede Fourierovu transformaci (matematický algoritmus) na interferogramu pro získání infračerveného spektra. FT-IR spektrometr tedy shromažďuje a digitalizuje interferogram, provádí Fourierovu transformaci a zobrazuje FT-IR spektrum. Toto spektrum zobrazuje intenzitu absorbovaného infračerveného záření v závislosti na vlnočtu. Vlnočet odpovídá převrácené hodnotě vlnové délky a uvádí se v jednotkách [$cm^{-1}$] [137; 138]. V organické syntéze je FT-IR uplatňována zejména pro analýzu struktury, kdy je možné detekovat přítomnost konkrétních funkčních skupin. Každá funkční skupina má svou specifickou odezvu, a proto lze vyhodnotit, zda daný produkt byl či nebyl připraven.

### 3.2.3 UV−VIS spektroskopie

Spektroskopie, využívající ultrafialové a viditelné záření (v rozmezí 200–800 nm), je analytická metoda, která měří absorbanci či transmitanci molekul [139]. Princip metody je založen na interakci elektromagnetického záření s atomy či molekulami. Dojde tedy k absorpci světla, což má za následek excitaci elektronů na vyšší energetické hladiny. Absorpce světla závisí na typu látky, její struktuře a použité vlnové délce. Klíčovým faktorem UV-VIS spektroskopie je Lambert-Beerův zákon, který interpretuje přímou úměrnost mezi absorbancí, koncentrací látky a délce dráhy, kterou záření prochází vzorkem. UV-VIS spektrofotometr sestává ze zdroje elektromagnetického záření, monochromátoru, detektoru, zesilovače signálu a systému, který zaznamenává signál [139; 140].

# 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

## 4.1 Souhrnné informace k provedeným experimentům a používání přístrojů

Experimenty, které jsou popsané v závěrečné práci, byly provedeny dle postupů uvedených v literatuře nebo jimi byly inspirovány. Komerčně dostupné chemikálie a rozpouštědla byly použity pro experimenty v takovém stavu, v jakém byly doručeny od výrobců Acros Organics, Erba Lachema, a. s., Fisher Chemical, Lach-Ner, s. r. o., Merck spol., s. r. o., Penta, s. r. o., Sigma-Aldrich s. r. o., Thermo Scientific, s. r. o., pokud nebylo v postupu uvedeno jinak. Chemikálie byly chráněny proti vzdušné vlhkosti ve vysušených baňkách, naplněných argonovou atmosférou s teflonovým uzávěrem, gumovým septem, skleněnou nebo plastovou zátkou. Rozpouštědla a chemikálie v kapalném skupenství byly od vlhkosti a kyslíku přenášeny pomocí injekční stříkačky. Organické látky byly sušeny síranem sodným $Na_2SO_4$, rozpouštědla byla odpařována pomocí rotační odparky HeidolphHei-VAP Precision (Heidolph, Schwabach, Německo). Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na destičkách Supelco 60 TLC Plates (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) s fluorescentním indikátorem pod 254 nm. Skvrny byly monitorovány UV lampou s vlnovými délkami 254 a 354 nm. Pro sloupcovou chromatografii byl použit jako stacionární fáze Silika gel 60 Å (Merck, velikost částic 0,064–0,200 nm).

$^{1}H$ a $^{13}C$ spektra nukleární magnetické rezonanční spektroskopie (NMR) byly měřeny přístrojem Bruker Avance III 500 MHz (Bruker, Billerica, MA, USA) s frekvencí 500 MHz a 126 MHz při teplotě 30 °C v deuterovaném chloroformu ($CDCl_3$) a dimethylsulfoxidu (DMSO). Chemický posun $\delta$ je popsán v jednotkách [ppm], vztahující se na referenční signál $CDCl_3$ ($\delta$7,25 ppm) a DMSO ($\delta$2,50 ppm). Interakční konstanta $J$ je popsána v jednotkách [Hz]. Jednotlivé interakce jsou popsány: s – singlet, d – dublet, dt – dublet tripletu, t – triplet, m – multiplet. Body tání byly naměřeny pomocí Koflerova bodotávku v kombinaci s mikroskopem Nagema PHMK 05 (Nagema, Drážďany, Německo). Infračervená spektra byla zaznamenána na Bruker Alpha II kompaktním FT-IT spektrometru (Bruker, BioSpin GmbH, Německo). Absorpční spektra byla měřena pomocí V-670 spektrofotometrem (JASCO Corposration, Tokyo, Japonsko). Body tání byly naměřeny pomocí Koflerova bodotávku v kombinaci s mikroskopem Nagema PHMK 05 (Nagema, Drážďany, Německo).

Pro vyhodnocení naměřených dat byly použity programy MestreNova (NMR), OriginLab (FT-IR, UV-VIS), jako textový editor byl použit Microsoft Word 365 a reakční schémata i struktury byly vytvořeny v programu ACD/ChemSketch.

## 4.2 Seznam použitých chemikálií

*Laboratoř syntézy pokročilých materiálů*

5,6-diaminopyrimidin-2,4(*1H*,*3H*)-dion hydrochlorid (**1**), 5,6-acenaftendikarboxanhydrid (**20**), 2-butyl-*1H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3,6,7(*2H*)-tetron (**15**), 5,6-diamino-1,3-dibutyluracil hydrochlorid (**9**), 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethan-1-amin (TEG-$NH_2$), 1-(2-bromoethyl)adamantan, 1-bromo-2-(2-methoxyethoxy)ethan

*Erba Lachema, s. r. o.*

močovina technická, dusitan sodný ($NaNO_2$)

*Lach-Ner, s. r. o.*

hydroxid sodný (mikroperly), kyselina chlorovodíková (HCl) (35%), octan amonný ($NH_4OAc$), ethyl acetát (EtOAc), kyselina trihydrogenboritá ($B(OH)_3$)

*Merck spol., s. r. o.*

Celit® **(**545 velikost částic 0,02−0,1 mm), Silika gel 60 Å (velikost částic 0,064–0,200 mm), sodík v parafinovém oleji (průměr 2,5 cm)

*Thermo Scientific, s. r. o.*

tetrahydrofuran (THF) (bezvodý, >99,8%)

*Fisher Chemical*

acetonitril (MeCN) (≥99,9%), chloroform ($CHCl_3$) (≥99%, stabilizovaný ethanolem)

*Acros Organics*

1-bromododekan (98%), 1-bromobutan (BuBr) (99%)

*Penta, s. r. o.*

oxid chromový ($CrO_3$), acetanhydrid čistý, ledová kyselina octová (AcOH) (>99,8%), toluen p. a. (Tol), methanol p. a. (MeOH), aceton p. a., uhličitan draselný ($K_2CO_3$), dimethylformamid p. a. (DMF), fluorid draselný bezvodý p. a., ethanol p.a. (EtOH)

*Sigma-Aldrich, s. r. o.*

2-ethyl-1-hexylamin (2-Et-1-HexBr), *N*-bromsukcinimid (NBS), dichlormethan (DCM) (≥99,5%), isatin (97%), (**2**), kyselina *para*-toluensulfonová monohydrát (*p*-TSA) (98%), diaminomaleonitril (DAMN) (98%) (**19**), 2-(tributyl-$\lambda^4$-sulfanyl)thiofen (**7**)

## 4.3 Příprava materiálů

### 4.3.1 Příprava isatinových derivátů

#### *4.3.1.1 Příprava N-alkylovaných isatinů*

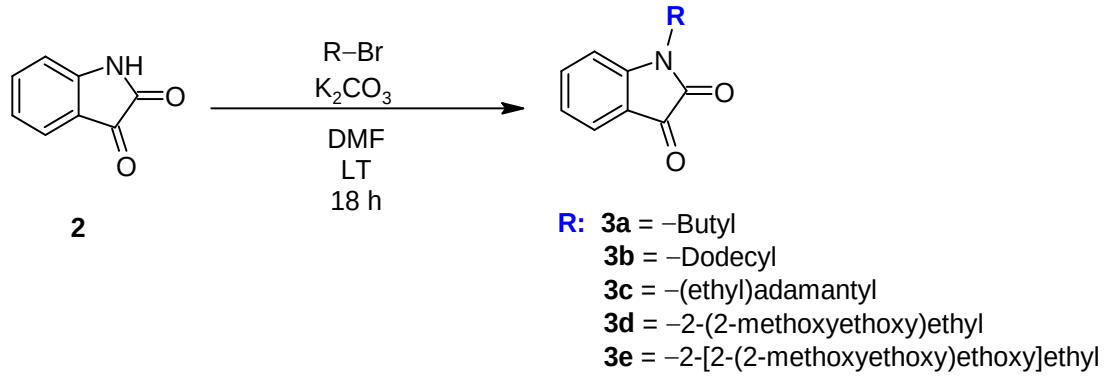
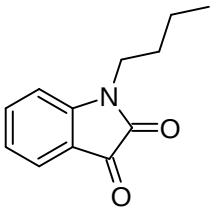



Schéma 2 Obecná syntéza alkylovaných isatinů

Obecný postup:

Látka **2** (1,0 ekv.) a uhličitan draselný (1,5 ekv.) byly rozpuštěny v 10 ml dimethylformamidu (DMF). Po rozpuštění obou látek reakční směs změnila barvu na tmavě hnědou. Dále byl přidán 1-bromoalkan (1,5 ekv.), v případě látky **3e** byl přidán 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethan-1-amin (TEG-$NH_2$) (1,5 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 18 hodin a poté ukončena přídavkem vody (**3a-3d**). V případě **3e** bylo rozpouštědlo odstraněno *in vacuo*.

**1-butyl-1*H*-indol-2,3-dion (3a)**




Zpracování a purifikace:

Reakční směs byla extrahována dichlormethanem (DCM) a ethyl acetátem (EtOAc). Organická fáze byla promyta solankou, vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Byl získán surový produkt, který byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, $CHCl_3$). Purifikací byla získána červená olejovitá látka (870 mg, 89 %).

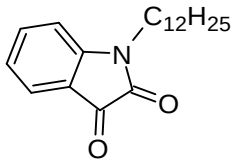
**Molekulový vzorec**: $C_{12}H_{13}NO_2$

**Molekulová hmotnost**: 203,24 g/mol

**Rf** = 0,51 ($CHCl_3$)

**FTIR-ATR ($cm^{-1}$)**: 2917 (valenční vibrace C−H), 2848 (valenční vibrace C−H), 1733 (valenční vibrace C=O), 1610 (valenční vibrace C=O), 1466 (valenční vibrace C=C), 1354 (valenční vibrace C−N), 1090 (valenční vibrace C−C).

**1-dodecylindolin-2,3-dion (3b)**




Zpracování a purifikace:

Reakční směs byla extrahována diethyletherem. Organická fáze byla vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Byl získán surový produkt, který byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM). Purifikací byla získána červená pevná látka (310 mg, 72 %).

**Molekulový vzorec**: $C_{20}H_{29}NO_2$

**Molekulová hmotnost**: 315,45 g/mol

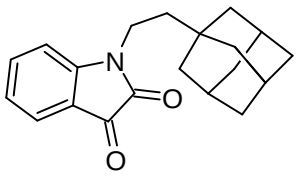
**Rf** = 0,49 (DCM)

**Bod tání**: 69,1–69,9 °C [141]

**$^1$H NMR:** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.10 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.37 (dddd, *J* = 14.1, 11.2, 6.6, 1.8 Hz, 4H), 1.28 (dd, *J* = 7.3, 5.1 Hz, 4H), 1.25 (s, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 2911 (valenční vibrace C−H), 2845 (valenční vibrace =C−H), 1733 (valenční vibrace C=O), 1604 (valenční vibrace C=O), 1463 (valenční vibrace C=C), 1351 (valenční vibrace C−N), 1090 (valenční vibrace C−C)

**1-(2-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)ethyl)indolin-2,3-dion (3c)**




Zpracování a purifikace:

Reakční směs byla extrahována diethyletherem. Organická fáze byla vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit a rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí vakuové odparky. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM), byla tak získána červená pevná látka (990 mg, 99 %).

**Molekulový vzorec**: $C_{20}H_{23}NO_2$

**Molekulová hmotnost**: 309,40 g/mol

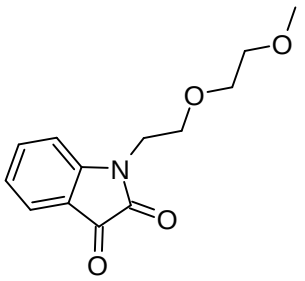
**Rf** = 0,44 (DCM)

**$^1$H NMR:** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.10 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 3H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.68 – 1.59 (m, 8H), 1.55 – 1.35 (m, 3H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183.66, 158.13, 151.12, 138.24, 125.43, 123.55, 117.65, 110.13, 40.30, 31.90, 29.70 – 28.94 (m), 27.26, 26.90, 22.67, 14.10.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 2893 (valenční vibrace C−H), 2842 (valenční vibrace C−H), 1733 (valenční vibrace C=O), 1601 (valenční vibrace C=O), 1469 (valenční vibrace C=C), 1354 (valenční vibrace C−N), 1165 (valenční vibrace C−C).

**1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-1*H*-indol-2,3-dion (3d)**



Zpracování a purifikace:

Reakční směs byla extrahována diethyletherem. Organická fáze byla vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit a rozpouštědlo bylo odpařeno pomocí vakuové odparky. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM → EtOAc). Byla získána červená olejovitá látka (460 mg, 90 %).

**Molekulový vzorec**: $C_{13}H_{15}NO_4$

**Molekulová hmotnost**: 249,26 g/mol

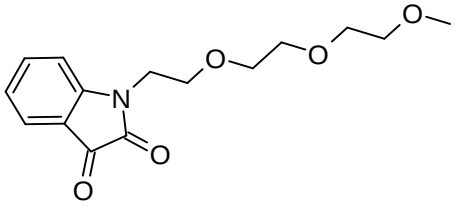
**Rf** = 0,71 (EtOAc)

**$^{1}$H NMR:** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (s, 2H), 7.08 (td, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.61 – 3.58 (m, 2H), 3.47 – 3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).

**$^{13}$C NMR:** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183.39, 158.47, 151.52, 138.18, 125.10, 123.61, 117.57, 111.29, 71.89, 70.53, 68.60, 58.98, 40.44.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 2920 (valenční vibrace C−H), 2872 (valenční vibrace C−H), 1730 (valenční vibrace C=O), 1607 (valenční vibrace C=O), 1469 (valenční vibrace C=C), 1342 (valenční vibrace C−N), 1188 (valenční vibrace C−O−C), 1090 (valenční vibrace C−C).

**1-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}-1*H*-indol-2,3-dion (3e)**



K surové směsi byl přidán diethylether (10 ml) a ethyl acetát (10 ml) pro vysrážení anorganického podílu. Reakční směs byla zfiltrována přes celit, filtrát byl odpařen. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silik gel, EtOAc). Byla získána červená olejovitá látka (510 mg, 85 %).

**Molekulový vzorec**: $C_{15}H_{19}NO_5$

**Molekulová hmotnost**: 293,32 g/mol

**Rf** = 0,37 (EtOAc)

**$^{1}$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 2H), 3.58 – 3.53 (m, 4H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 3H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 182.40, 157.44, 150.57, 137.18, 124.06, 122.57, 116.56, 110.36, 70.89, 69.63, 69.59, 69.54, 67.66, 57.99, 39.51.

### *4.3.1.2 Příprava 5-bromo-1-alkyl-1H-indol-2,3-dionu (5)*

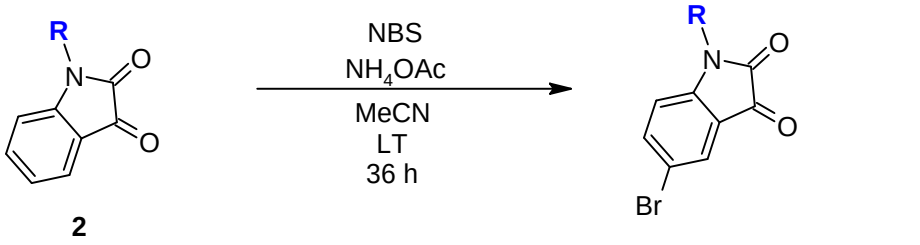
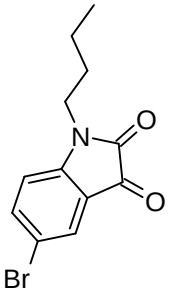



Schéma 3 Obecná bromace alkylovaného isatinu

Obecný postup:

Látka **2** (1,0 ekv.) s octanem amonným ($NH_4OAc$) (0,2 ekv.) byly rozpuštěny v acetonitrilu (10 ml) bez přístupu světla. Poté byl během 30 minut přidán NBS (1,05 ekv.). Reakční směs byla za tmy míchána při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Poté bylo přidáno stejné množství NBS během 30 minut a reakční směs byla míchána dalších 18 hodin při laboratorní teplotě. Reakce byla zastavena přidáním 5% roztoku $Na_2S_2O_3$ a reakční směs byla extrahována (EtOAc). Organická fáze byla promyta solankou, vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit a rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce.

**5-bromo-1-butyl-1*H*-indol-2,3-dion (5a)**



Purifikace:

Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM) za zisku červené pevné látky (130 mg, 99 %).

**Molekulový vzorec**: $C_{12}H_{12}BrNO_2$

**Molekulová hmotnost**: 282,13 g/mol

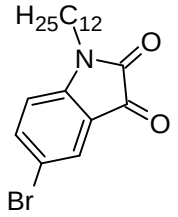
**Rf** = 0,42 (DCM)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.67 (m, 2H), 6.83 – 6.79 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.40 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, CDCl3) δ 182.58, 157.55, 149.93, 140.61, 128.35, 118.94, 116.55, 111.97, 40.31, 29.34, 20.25, 13.77.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3083 (valenční vibrace =C−H), 2953 (valenční vibrace C−H), 2926 (valenční vibrace C−H), 2869 (valenční vibrace C−H), 1721 (valenční vibrace C=O), 1598 (valenční vibrace C=O), 1436 (valenční vibrace C=C), 1329 (valenční vibrace C−N), 1174 (valenční vibrace C−C), 1120 (valenční vibrace C−C).

**5-bromo-1-dodecylindolin-2,3-dion (5b)**




Purifikace:

Surový produkt byl přečištěn sloupovou chromatografií (silika gel, DCM). Čistý produkt byl izolován jako červená pevná látka (290 mg, 93 %).

**Molekulový vzorec**: $C_{20}H_{28}BrNO_2$

**Molekulová hmotnost**: 394,35 g/mol

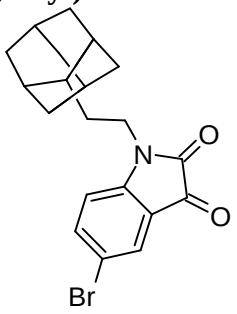
**Rf** = 0,65 (DCM)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.67 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 1.39 – 1.21 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

**$^{13}$C NMR:** (126 MHz, CDCl3) δ 182.60, 157.55, 149.95, 140.61, 128.36, 118.95, 116.55, 111.97, 77.36, 40.59, 32.04, 29.73, 29.66, 29.58, 29.46, 29.33, 27.32, 27.01, 22.82, 14.24.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3072 (valenční vibrace =C−H), 2917 (valenční vibrace C−H), 2848 (valenční vibrace C−H), 1727 (valenční vibrace C=O), 1598 (valenční vibrace C=O), 1469 (valenční vibrace C=C), 1329 (valenční vibrace C−N), 1122 (valenční vibrace C−C).

**1-(2-((1R,2r,3S,5r)-adamantan-2-yl)ethyl)-5-bromoindolin-2,3-dion (5c)**




Purifikace:

Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, Tol). Byla získána červená pevná látka (320 mg, 99 %).

**Molekulový vzorec**: $C_{20}H_{22}BrNO_2$

**Molekulová hmotnost**: 388,30 g/mol

**Rf** = 0,11 (Tol)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.66 (m, 2H), 6.79 – 6.75 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 2H), 2.19 – 1.63 (m, 12H), 1.58 – 1.23 (m, 5H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, CDCl3) δ 182.66, 157.33, 149.76, 140.58, 128.35, 119.06, 116.51, 111.88, 42.27, 40.60, 37.07, 35.61, 32.13, 28.63.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3462 (valenční vibrace =C−H), 2899 (valenční vibrace C−H), 2842 (valenční vibrace C−H), 1727 (valenční vibrace C=O), 1604 (valenční vibrace C=O), 1436 (valenční vibrace C=C), 1167 (valenční vibrace C−C).

### *4.3.1.3 Příprava 1-butyl-5-(thiofen-2-yl)indolin-2,3-dionu (6)*

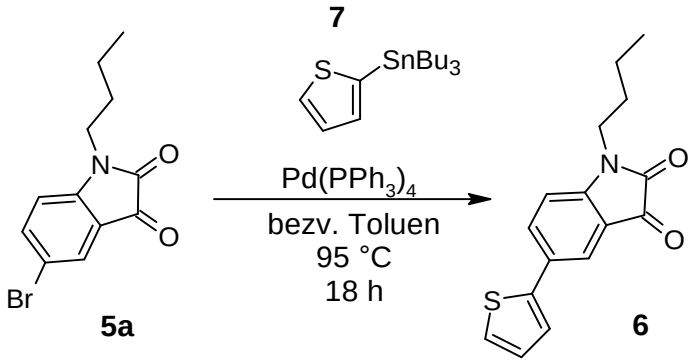
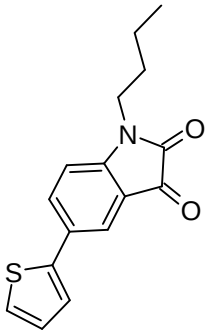



Schéma 4 Syntéza látky **6**

Do 25ml vysušené baňky byl přidán roztok látky **5a** (0,03 g, 1,0 ekv.) v bezvodém toluenu (6 ml). Poté byla přidána látka **7** (0,04 ml, 1,2 ekv.). Reakční směs byla probublána Ar, poté byl přidán katalyzátor $Pd(PPh_3)_4$ (0,006 g, 0,05 ekv.). Reakční směs byla zahřívána při 95 °C po dobu 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu, reakce byla ukončena přídavkem vody (20 ml). Organická fáze byla promyta roztokem 1M fluoridu draselného, vodou a solankou, vysušena síranem sodným a zfiltrována přes celit. Rozpouštědlo bylo odpařeno pod vakuem a byl získán červený surový produkt. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM). Byla získána červená pevná látka (20 mg, 67 %).

**1-butyl-5-(thiofen-2-yl)indolin-2,3-dion (6)**



**Molekulový vzorec**: $C_{16}H_{15}NO_2S$

**Molekulová hmotnost**: 285,36 g/mol

**Rf** = 0,33 (DCM)

**FTIR-ATR ($cm^{-1}$)**: 3104 (valenční vibrace =C−H), 2959 (valenční vibrace C−H), 2924 (valenční vibrace C−H), 1720 (valenční vibrace C=O), 1611 (valenční vibrace C=O), 1481 (valenční vibrace C=C), 1333 (valenční vibrace C−N), 1104 (valenční vibrace C−C).

### *4.3.1.4 Příprava 10-butyl-1H-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3H,10H)-dionu (8)*

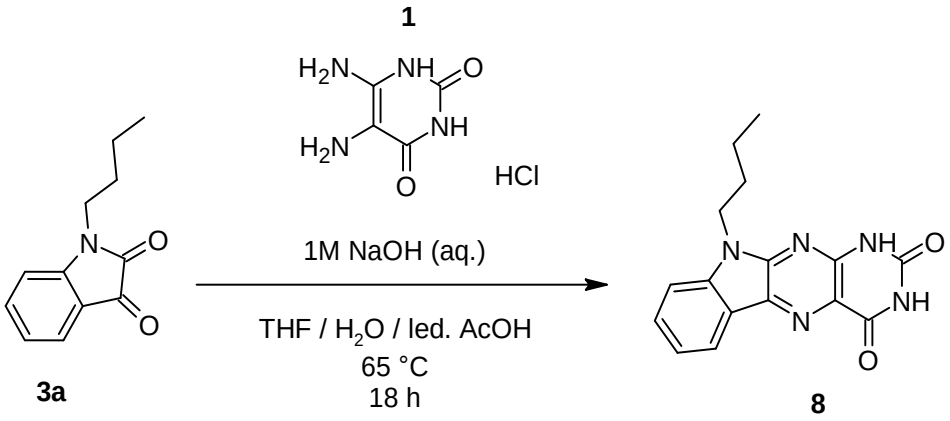
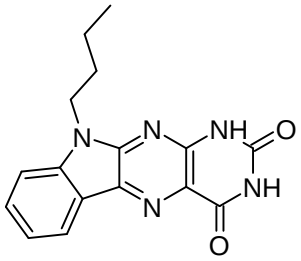



Schéma 5 Syntéza látky **8** v THF a kyselém prostředí AcOH (*podmínky 1*)

Látka **1** (0,05 g, 1 ekv.) byla rozpuštěna ve vodě (1,5 ml) za vzniku růžového roztoku. Do reakční směsi byl přidán roztok 1M NaOH (0,42 ml, 1,5 ekv.) pro uvolnění uracilu ze stavu hydrochloridové soli, kdy došlo ke změně barvy z růžové na žlutou. Poté byla přidána látka **3a** (0,06 g, 1 ekv.), zředěná v THF (1,5 ml). Reakční směs byla zahřívána na 65 °C, poté byla přidána ledová kyselina octová (1,5 ml, 0,1 ekv). Po přidání kyseliny byla pozorována barevná změna, z červené barvy na tmavě červenou. Po 18 hodinách byla reakce ukončena přidáním destilované vody, směs se stala heterogenní a pevný podíl byl zfiltrován. Surový produkt byl přečištěn vařením v methanolu, poté byl zfiltrován a byla získána oranžová pevná látka (130 mg, 75 %).

**10-butyl-1*H*-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion (8)**



**Molekulový vzorec**: $C_{16}H_{15}N_5O_2$

**Molekulová hmotnost**: 309,32 g/mol

TLC: Rf = 0,5 (DCM/MeOH – 80/20)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.32 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**$^{13}$C NMR:** (126 MHz, DMSO) δ 162.91, 155.17, 152.47, 149.49, 145.79, 144.73, 131.36, 126.33, 121.97, 120.10, 108.87, 102.78, 39.29, 29.79, 20.05, 14.10.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3378 (valenční vibrace N−H), 3276 (valenční vibrace N−H), 3072 (valenční vibrace =C−H), 2966 valenční vibrace (C−H), 2790 (valenční vibrace C−H), 1709 (valenční vibrace C=O), 1614 (valenční vibrace C=O), 1558 (valenční vibrace C=C), 1513 (valenční vibrace C=C), 1368 (valenční vibrace C−N), 1192 (valenční vibrace C−C).

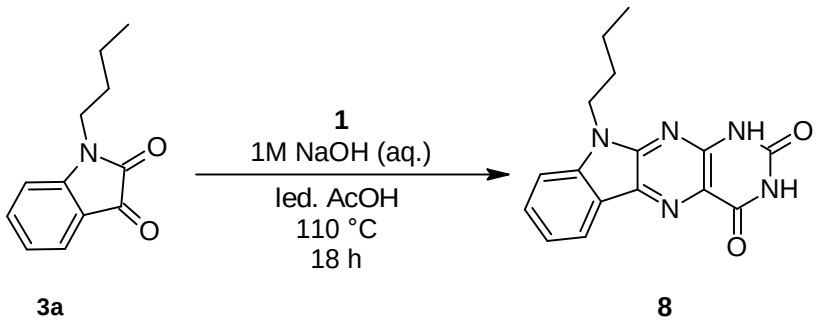



Schéma 6 Syntéza látky **8** v kyselém prostředí AcOH (*podmínky 2*)

Látka **1** (0,05 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v 1,5 ekv. 1M roztoku NaOH (0,42 ml). Poté byla přidána látka **3a** (0,06 g, 1,0 ekv.), rozpuštěná v ledové kyselině octové (5 ml). Reakční směs byla míchána při 110 °C 18 hodin. Reakční směs byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou, kdy vypadlo malé množství heterogenního podílu. Filtrací bylo získáno stopové množství produktu, které nebylo možné dále purifikovat a analyzovat, proto je tato reakce považována za neúspěšnou.

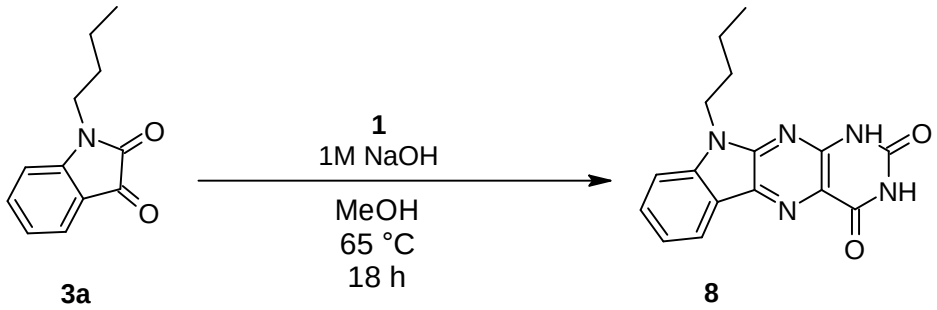



Schéma 7 Syntéza látky **8** v MeOH (*podmínky 3*)

Látka **1** (0,05 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v roztoku 1M NaOH (0,42 ml, 1,5 ekv.). Látka **3a** (0,06 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v MeOH (5 ml) a přidána k rozpuštěnému uracilu. Reakční směs byla zahřívána na 65 °C a míchána 18 hodin. Reakční směs zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou, kdy vypadlo malé množství heterogenního podílu, který byl zfiltrován a promyt destilovanou vodou. Po filtraci byl surový produkt purifikován vařením v MeOH, kdy byl pevný podíl zfiltrován a byla získána pevná oranžová látka (1,4 mg, 2 %).

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3382 (valenční vibrace N−H), 3273 (valenční vibrace N−H), 3191 (valenční vibrace =C−H), 3142 (valenční vibrace =C−H), 3086 (valenční vibrace =C−H), 2959 (valenční vibrace C−), 2924 (valenční vibrace C−H), 1717 (valenční vibrace C=O), 1614 (valenční vibrace C=O), 1558 (valenční vibrace C=C), 1516 (valenční vibrace C=C), 1372 (valenční vibrace C−N), 1192 (valenční vibrace C−C).

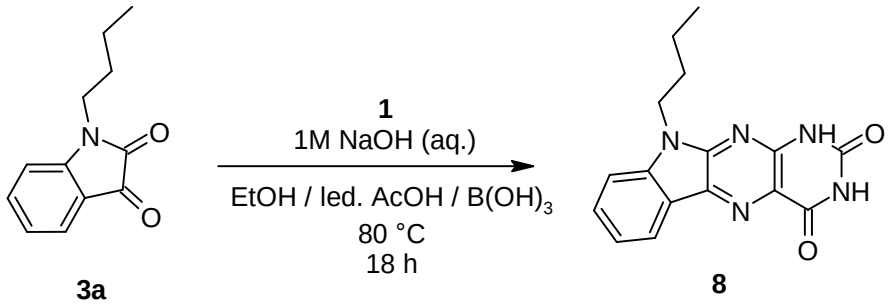



Schéma 8 Syntéza látky **8** v kyselém prostředí AcOH a $B(OH)_3$ (*podmínky 4*)

Látka **1** (0,07 g, 1,0 ekv.) a látka **3a** (0,08 g, 1,0 ekv.) byly rozpuštěny v EtOH (15 ml), zahřívány na 80 °C. Byla přidána ledové kyseliny octové (0,5 ml). Po 10 min byla přidána kyselin trihydrogenboritá (5 mg, 0,1 ekv.). V rámci dvou hodin bylo v půlhodinových intervalech přidána ledová kyselina octová (0,5 ml). Reakční směs byla míchána 18 hodin, poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou. Vzniklý pevný podíl byl zfiltrován a promyt malým množstvím destilované vody. Byla získána pevná oranžová látka (40 mg, 29 %).

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3382 (valenční vibrace N−H), 3276 (valenční vibrace N−H), 3086 (valenční vibrace =C−H), 2959 (valenční vibrace C−H), 2927 (valenční vibrace C−H), 1713 (valenční vibrace C=O), 1614 (valenční vibrace C=O), 1558 (valenční vibrace C=C), 1513 (valenční vibrace C=C), 1372 (valenční vibrace C−N), 1192 (valenční vibrace C−C).

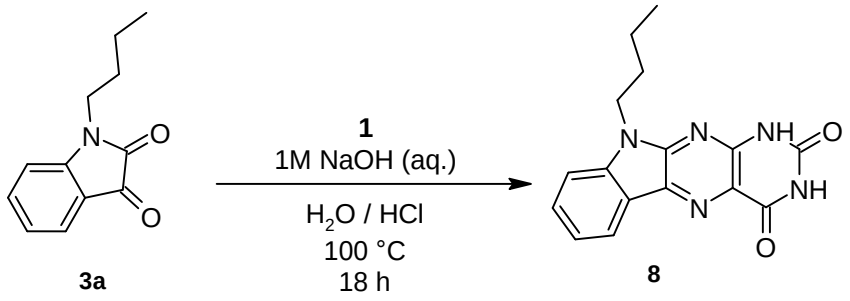



Schéma 9 Syntéza látky **8** v kyselém prostředí HCl (*podmínky 5*)

Látka **1** (0,05 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v roztoku 1M NaOH (0,42 ml, 1,5 ekv.) Látka **3a** (0,06 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (5 ml), okyselené HCl (0,05 ml), a přidána k reakční směsi. Reakční směs byla zahřívána na 100 °C a míchána 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou, kdy vypadlo malé množství heterogenního podílu. Filtrací bylo získáno stopové množství produktu, které nebylo možné dále purifikovat a analyzovat, proto je tato reakce považována za neúspěšnou.

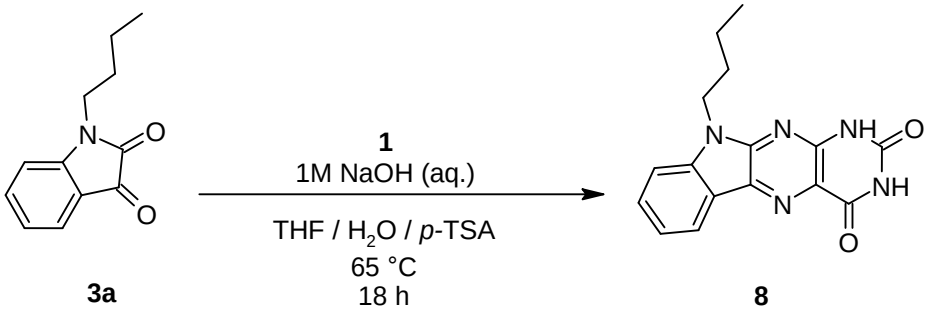



Schéma 10 Syntéza látky **8** v kyselém prostředí *p*-TSA (0,1 ekv.) (*podmínky 6*)

Látka **1** (0,10 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (1 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (0,84 ml, 1,5 ekv.) a látka **3a** (0,11 g, 1,0 ekv.), zředěná v THF (10 ml). Reakční směs byla zahřívána na 65 °C. Poté byla přidána *p*-TSA (0,01 g, 0,1 ekv.) a reakční směs byla míchána 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou. Heterogenní podíl byl zfiltrován a promyt destilovanou vodou. Surový produkt byl přečištěn vařením v MeOH, po filtraci byla získána červená pevná látka (50 mg, 26 %).

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3382 (valenční vibrace N−H), 3276 (valenční vibrace N−H), 3086 (valenční vibrace =C−H), 2959 (valenční vibrace C−H), 2954 (valenční vibrace C−H), 2924 (valenční vibrace C−H), 1713 (valenční vibrace C=O), 1614 (valenční vibrace C=O), 1561 (valenční vibrace C=C), 1516 (valenční vibrace C=C), 1372 (valenční vibrace C−N), 1192 (valenční vibrace C−C).

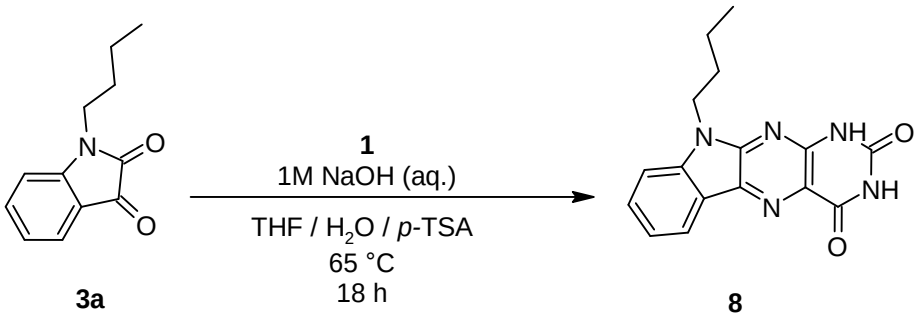



Schéma 11 Syntéza látky **8** v kyselém prostředí *p*-TSA (0,5 ekv.) (*podmínky 7*)

Látka **1** (0,10 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (1 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (0,84 ml, 1,5 ekv.). Dále byla přidána látka **3a** (0,11 g, 1,0 ekv.), zředěná v THF (10 ml). Reakční směs byla zahřívána na 65 °C. Poté byla přidána *p*-TSA (0,05 g, 0,5 ekv.) a reakční směs byla míchána 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu, zředěna destilovanou vodou pro vypadnutí pevného podílu, který byl zfiltrován. Surový produkt byl přečištěn vařením v MeOH, reakční směs byla zfiltrována za horka a byla získána oranžová pevná látka (123 mg, 70 %).

**$^1$H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.63 – 1.53 (m, 2H), 1.32 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3383 (valenční vibrace =C−H), 3271 (valenční vibrace N−H), 3143 (valenční vibrace =C−H), 3086 (valenční vibrace =C−H), 2959 (valenční vibrace C−H), 2924 (valenční vibrace C−H), 1715 (valenční vibrace C=O), 1616 (valenční vibrace C=O), 1556 (valenční vibrace C=C), 1376 (valenční vibrace C−N), 1192 (valenční vibrace C−C).

### *4.3.1.5 Příprava 1,3,6-tributyl-1H-indolo[2,3-g]pteridin-2,4(3H,6H)-dionu (10)*

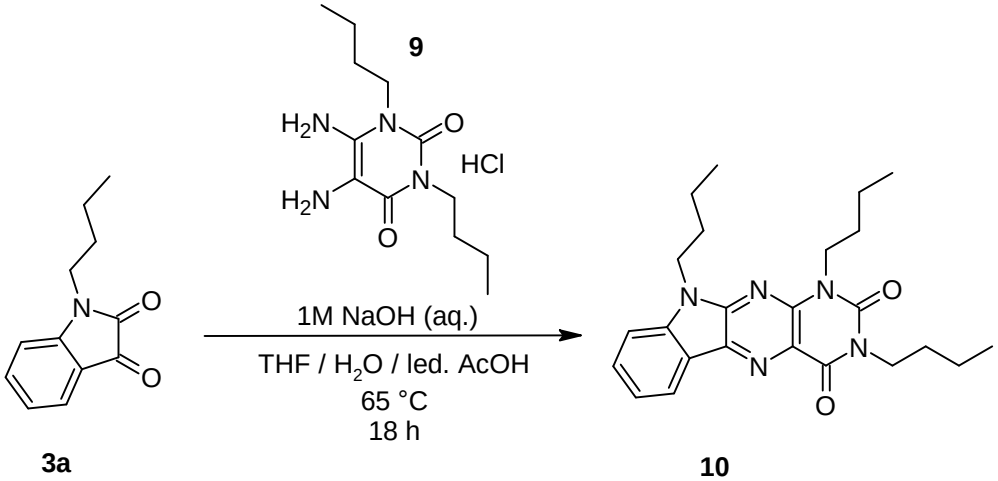
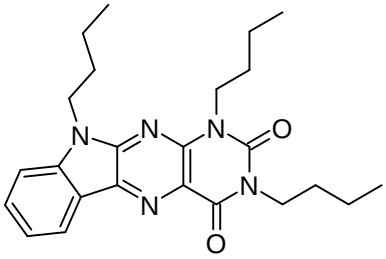



Schéma 12 Syntéza látky **10** (*podmínky 1*)

Látka **9** (0,10 g, 1,0 ekv.) byla míchána v destilované vodě (2 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (0,52 ml, 1,5 ekv.). Látka **3a** (0,07 g, 1,0 ekv.) byla zředěna THF (4 ml) a přidána k reakční směsi. Následně byla zvýšena teplota na 65 °C. Byla přidána ledová kyselina octová (1,7 ml, 1,5 ekv.), kdy nastala barevná změna z červené na tmavě rudou. Reakční směs byla míchána za refluxu po dobu 18 hodin. Poté byla extrahována (DCM), organická fáze byla promyta

solankou, sušena síranem sodným, zfiltrována přes celit a odpařena *in vacuo*. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, EtOAc). Byla získána pevná oranžová látka (110 mg, 75 %).

**1,3,6-tributyl-1*H*-indolo[2,3-g]pteridin-2,4(3*H*,6*H*)-dion (10)**



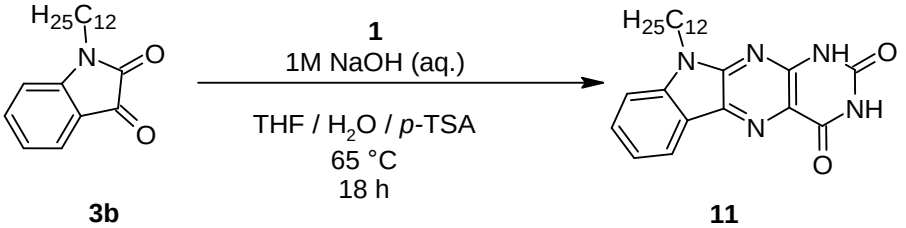
**Molekulový vzorec**: $C_{24}H_{31}N_5O_2$

**Molekulová hmotnost**: 421,54 g/mol

**$^1$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 4.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 5H), 1.46 – 1.31 (m, 7H), 0.98 – 0.92 (m, 9H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.13, 162.02, 158.94, 156.60, 148.98, 148.72, 146.57, 134.85, 134.10, 132.06, 131.83, 130.78, 125.01, 124.10, 123.94, 123.60, 123.25, 123.00, 41.80, 41.48, 39.52, 29.46, 29.08, 28.76, 19.36, 19.20, 19.09, 12.81, 12.78, 12.76.

#### *4.3.1.6 Příprava 10-dodecyl-1H-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3H,10H)-dionu (11)*

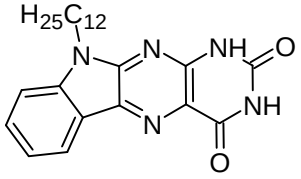



**3b** **11**

Schéma 13 Syntéza látky **11** (*podmínky 7*)

Látka **1** (0,10 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (1 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (0,84 ml, 1,5 ekv.). Dále byla přidána látka **3b** (0,18 g, 1,0 ekv.), zředěná v THF (10 ml), reakční směs byla zahřívána na 65 °C. Byla přidána *p*-TSA (0,05 g, 0,5 ekv.) a reakční směs byla míchána 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu, zředěna destilovanou vodou a extrahována (EtOAc), organická fáze byla promyta destilovanou vodou a solankou, vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit, filtrát byl odpařen pod vakuem. Surový produkt byl přečištěn vařením v MeOH, po filtraci byla získána pevná oranžová látka (20 mg, 7 %).

**10-dodecyl-1*H*-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion (11)**




**Molekulový vzorec**: $C_{24}H_{31}N_5O_2$

**Molekulová hmotnost**: 421,54 g/mol

**$^1$H NMR**: (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 13H), 8.68 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.58 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 7H), 8.53 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 8.36 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 8.25 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3138 (valenční vibrace =C−H), 2911 (valenční vibrace C−H), 2845 (valenční vibrace C−H), 1688 (valenční vibrace C=O), 1607 (valenční vibrace C=O), 1463 (valenční vibrace C=C), 1357 (valenční vibrace C−N), 1096 (valenční vibrace C−C).

#### *4.3.1.7 Příprava 10-(2-((1R,2r,3S,5r)-adamantan-2-yl)ethyl)-1H-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3H,10H)-dionu (12)*

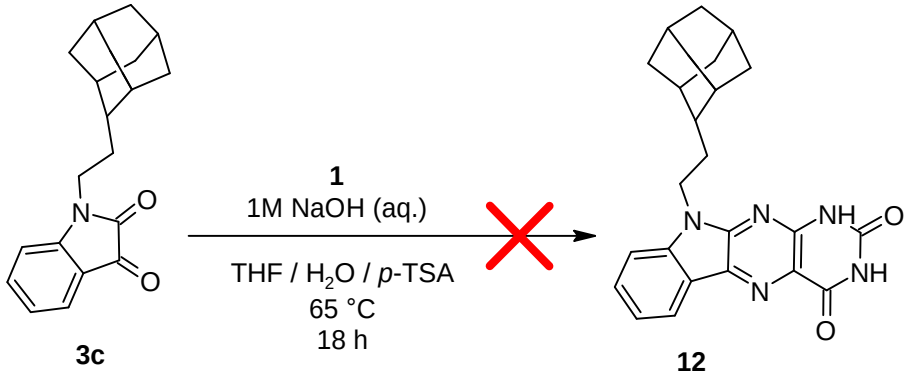



Schéma 14 Neúspěšná syntéza látky **12** (*podmínky 7*)

Látka **1** (0,10 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (1 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (0,84 ml, 1,5 ekv.) a látka **3c** (0,17 g, 1,0 ekv.), zředěná v THF (10 ml). Reakční směs byla zahřáta na 65 °C, poté byla přidána *p*-TSA (0,05 g, 0,5 ekv.) a reakční směs byla míchána 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou. Vzniklý heterogenní podíl byl zfiltrován a promyt vodou. Surový produkt byl přečištěn v MeOH a zfiltrován za horka. Byla získána pevná červená látka (20 mg, 6 %). Veškerý materiál byl použit na strukturní analýzu, která látku **12** nepotvrdila a reakce byla prohlášena za neúspěšnou.

#### *4.3.1.8 Příprava 10-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-1H-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion (13)*

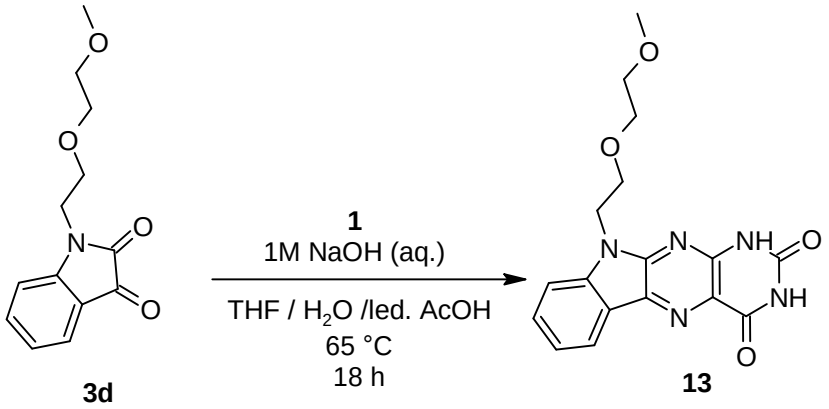
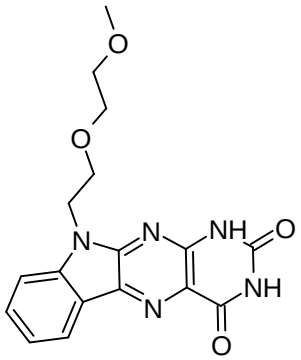



Schéma 15 Syntéza látky **13** (*podmínky 1*)

Látka **1** (0,07 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v roztoku 1M NaOH (0,61 ml, 1,5 ekv.). Poté byla přidána postupně látka **3d** (0,10 g, 1,0 ekv.), rozpuštěná v ledové kyselině octové (10 ml) a reakční směs byla míchána při 110 °C po dobu 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a extrahována ($CHCl_3$), organická fáze byla promyta solankou, vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit, rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové odparce. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, EtOAc) za zisku žlutého prášku (20 mg, 14 %).

**10-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-1H-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion (13)**



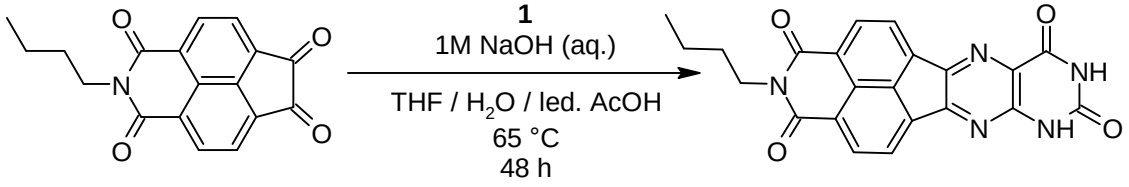
**Molekulový vzorec:** $C_{17}H_{17}N_5O_4$

**Molekulová hmotnost:** 355,35 g/mol

**$^1$H NMR**: (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 8.32 – 8.13 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 4.66 – 4.52 (m, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 3H).

### 4.3.2 Příprava acenaftenových derivátů

#### *4.3.2.1 Příprava 2-butyl-1H-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2H,7H,9H)-tetraonu (15)*

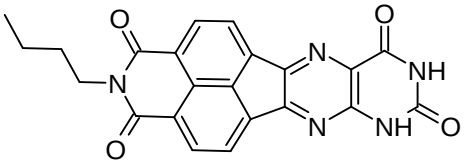



**14** **15**

Schéma 16 Syntéza látky **16**

Látka **1** (0,07 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (2 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (0,59 ml, 1,5 ekv.) a látka **14** (0,11 g, 0,9 ekv.), zředěná v THF (4 ml). Nakonec byla přidána ledová kyselina octová (1,7 ml, 1,5 ekv.) a reakční směs byla zahřívána na 65 °C po dobu 48 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu, zředěna destilovanou vodou. Vzniklý heterogenní podíl byl zfiltrován a promyt destilovanou vodou. Surový produkt byl přečištěn vařením v MeOH, byla získána pevná červená látka (110 mg, 70 %).

**2-butyl-*1H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(*2H,7H,9H*)-tetraon (15)**



**Molekulární vzorec**: $C_{22}H_{15}N_5O_4$

**Molekulární hmotnost**: 413,39 g/mol

**$^1$H NMR (500 MHz, DMSO-$d_6$):** δ 12.14 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.75 – 8.63 (m, 1H), 8.55 – 8.47 (m, 2H), 8.40 – 8.36 (m, 1H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 2H), 1.38 (dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 0.94 (td, *J* = 7.4, 6.1 Hz, 3H).

#### *4.3.2.2 Příprava 2,7,9-tributyl-1H-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2H,7H,9H)-tetraonu (16)*

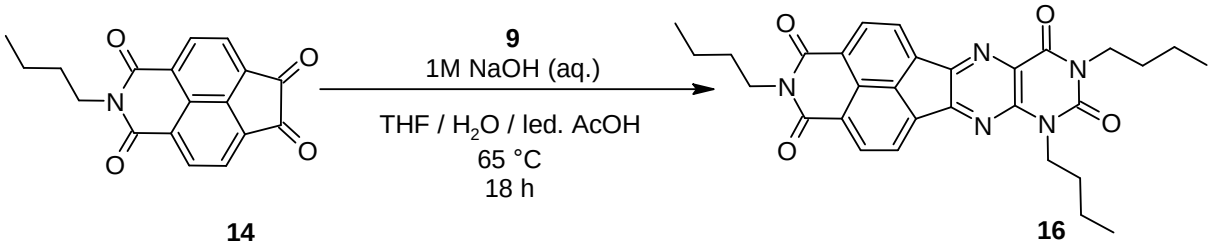
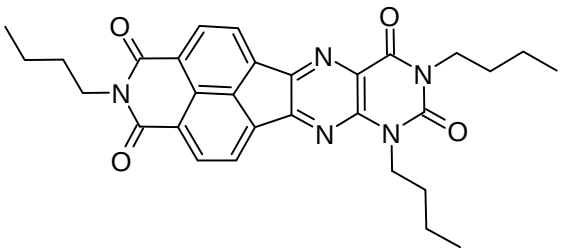



Schéma 17 Syntéza látky **16** kondenzací látek **14** a **9**

Látka **9** (0,21 g, 1,0 ekv.) byla míchána v destilované vodě (1,5 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (1,09 ml, 1,5 ekv.) a látka **14** (0,22 g, 1,0 ekv.), zředěná v THF (1,5 ml). Poté byla přidána ledová kyselina octová (1,7 ml) a reakční směs byla zahřívána při 65 °C po dobu 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou, došlo ke vzniku heterogenní směsi. Pevný podíl byl zfiltrován a promyt destilovanou vodou. Surový produkt byl přečištěn vařením v MeOH, byla získána pevná oranžová látka s oranžovou emisí (270 mg, 72 %).

**2,7,9-tributyl-*1H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(*2H,7H,9H*)-tetraon (16)**



**Molekulový vzorec**: $C_{30}H_{31}N_5O_4$

**Molekulová hmotnost**: 525,60 g/mol

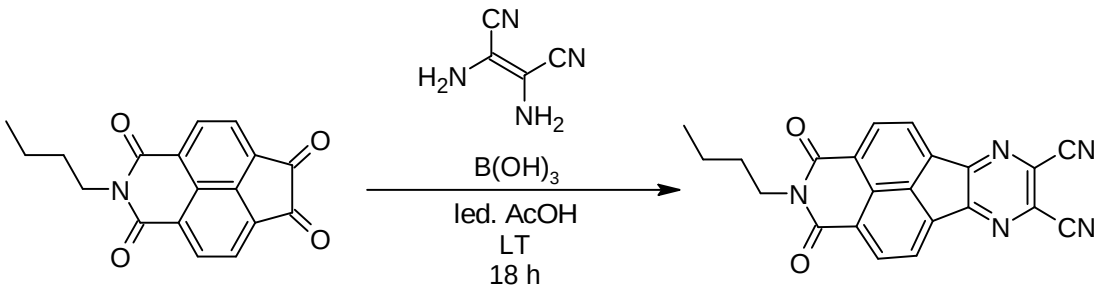
**$^1$H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (dd, *J* = 7.3, 4.1 Hz, 2H), 8.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.53 – 4.46 (m, 2H), 4.19 (ddd, *J* = 11.3, 6.5, 3.6 Hz, 4H), 1.83 (ddt, *J* = 9.2, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 4H), 1.54 – 1.42 (m, 6H), 1.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 6H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.13, 162.02, 158.94, 156.60, 148.98, 148.72, 146.57, 134.85, 134.10, 132.06, 131.83, 130.78, 125.01, 124.10, 123.94, 123.60, 123.25, 123.00, 41.80, 41.48, 39.52, 29.46, 29.08, 28.76, 19.36, 19.20, 19.09, 12.81, 12.78, 12.76.

**FTIR-ATR ($cm^{-1}$):** 3072 (valenční vibrace =C−H), 2960 (valenční vibrace C−H), 2934 (valenční vibrace C−H), 2874 (valenční vibrace C−H), 1713 (valenční vibrace C=O), 1704 (valenční vibrace C=O), 1670 (valenční vibrace C=O), 1499 (valenční vibrace C=C), 1448 (valenční vibrace C=C), 1329 (valenční vibrace C−N), 1228 (valenční vibrace C−C).

#### *4.3.2.3 Příprava 2-butyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrazino[2',3':2,3]indeno[6,7,1-def]isochinolin-7,8-dikarbonitrilu (17)*

**18**

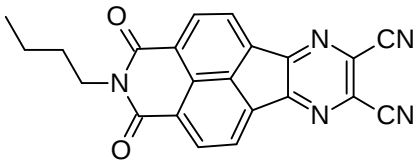



**14** **17**

Schéma 18 Syntéza látky **17**

Látka **14** (0,20 g, 1,0 ekv.), látka **18** (0,07 g, 1,0 ekv.) a $B(OH)_3$ (0,05 g, 1,1 ekv.) byly rozpuštěny v ledové kyselině octové (14 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Poté byla extrahována (Tol/EtOAc), promyta destilovanou vodou a solankou, vysušena síranem sodným, zfiltrována přes celit a rozpouštědlo bylo odpařeno *in vacuo*. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM). Byla získána červená pevná látka (160 mg, 64 %).

**2-butyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-*1H*-pyrazino[2',3':2,3]indeno[6,7,1-def]isochinolin-7,8-dikarbonitril (17)**

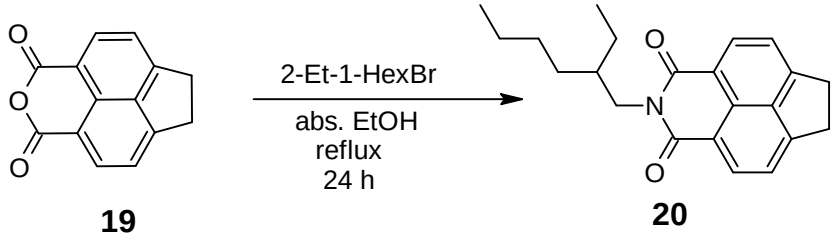



**Molekulový vzorec**: $C_{22}H_{13}N_5O_2$

**Molekulová hmotnost**: 379,37 g/mol

**FTIR-ATR ($cm^{-1}$)**: 3076 (valenční vibrace =C−H), 2962 (valenční vibrace C−H), 2238 (valenční vibrace C−H), 2875 (valenční vibrace C−H), 2854 (valenční vibrace C−H), 2238 (valenční vibrace C≡N), 1956 (valenční vibrace C=O), 1706 (valenční vibrace C=O), 1664 (valenční vibrace C=N), 1589 (valenční vibrace C=C), 1430 (valenční vibrace C=C), 1330 (valenční vibrace C−N), 1229 (valenční vibrace C−C).

#### *4.3.2.4 Příprava 2-(2-Ethylhexyl)-6,7-dihydro-1H-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3(2H)-dionu (20)*

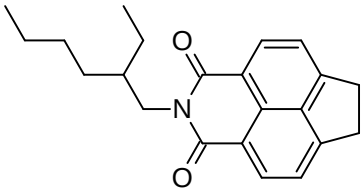



**19** **20**

Schéma 19 Syntéza látky **20**

Látka **19** (0,24 g, 1,0 ekv.) spolu s 2-Et-1-HexBr (0,20 ml, 1,15 ekv.) byly rozpuštěny v absolutním ethanolu (20 ml). Reakční směs byla zahřívána přes noc k refluxu. Po 24 hodinách byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou pro vysrážení pevného podílu, který byl zfiltrován. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM), byla získána pevná žlutá látka s modrou emisí (290 mg, 97 %).

**2-(2-Ethylhexyl)-6,7-dihydro-1*H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3(*2H*)-dion (20)**




**Molekulový vzorec**: $C_{22}H_{25}NO_2$

**Molekulová hmotnost**: 335,44 g/mol

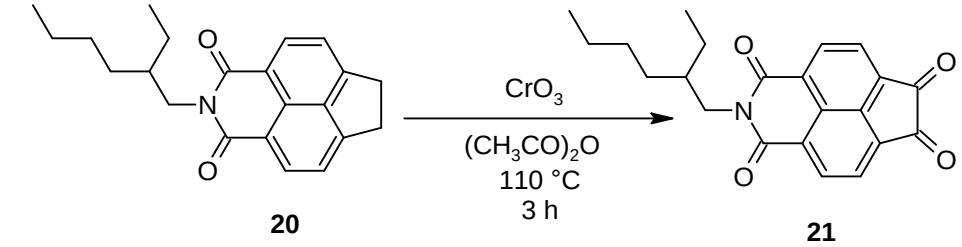
**Rf** = 0,61 (DCM)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.12 (qd, *J* = 12.9, 7.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 1.94 (dh, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 1.52 – 1.16 (m, 9H), 0.96 – 0.84 (m, 6H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.76, 152.60, 136.78, 131.72, 125.45, 119.87, 118.28, 43.01, 37.01, 30.66, 29.81, 27.78, 23.12, 22.07, 13.07, 9.71.

**FTIR-ATR ($cm^{-1}$)**: 2947 (valenční vibrace C−H), 2929 (valenční vibrace C−H), 1688 (valenční vibrace C=O), 1658 (valenční vibrace C=O), 1625 (valenční vibrace C=C), 1412 (valenční vibrace C−H), 1328 (valenční vibrace C−N), 1238 (valenční vibrace C−N).

#### *4.3.2.5 Příprava 2-(2-Ethylhexyl)-1H-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3,6,7(2H)-tetronu (21)*

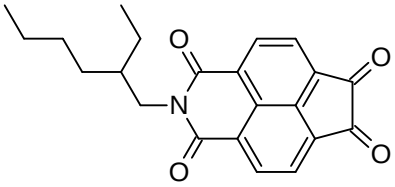



**20** **21**

Schéma 20 Syntéza látky **21**

Látka **20** (0,10 g, 1,00 ekv.) byla rozpuštěna v acetanhydridu (10 ml). Po malých dávkách byl postupně přidáván oxid chromový (0,15 g, 5,0 ekv.). Reakční směs byla zahřáta na 110 °C po dobu 3 hodin. Poté byla ochlazena na laboratorní teplotu a následně přelita na led. Byla přidána 5% kyselina chlorovodíková (3 ml) pro vysrážení pevného podílu, který byl zfiltrován a promyt vodou. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, $CHCl_3$), byla izolován pevná žlutá látka (90 mg, 57 %).

**2-(2-Ethylhexyl)-*1H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3,6,7(2*H*)-tetron (21)**




**Molekulový vzorec**: $C_{22}H_{21}NO_4$

**Molekulová hmotnost**: 363,41 g/mol

**Rf** = 0,87 (EtOAc)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 4H), 3.55 (s, 4H), 3.47 – 3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

**$^{13}$C NMR:** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 185.21, 161.91, 161.57, 157.83, 142.79, 132.15, 131.14, 131.01, 130.26, 126.91, 125.75, 125.26, 121.90, 121.80, 43.77, 36.99, 29.72, 27.63, 23.06, 22.03, 13.04, 9.60.

**FTIR-ATR ($cm^{-1}$)**: 2956 (valenční vibrace C−H), 2926 (valenční vibrace C−H), 2857 (valenční vibrace C−H), 1791 (valenční vibrace C=O), 1739 (valenční vibrace C=O), 1709 (valenční vibrace C=O), 1670 (valenční vibrace C=O), 1442 (valenční vibrace C−H), 1315 (valenční vibrace C−N), 1229 (valenční vibrace C−N).

#### *4.3.2.6 Příprava 2-(2-Ethylhexyl)-1H-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2H,7H,9H)-tetraonu (22)*

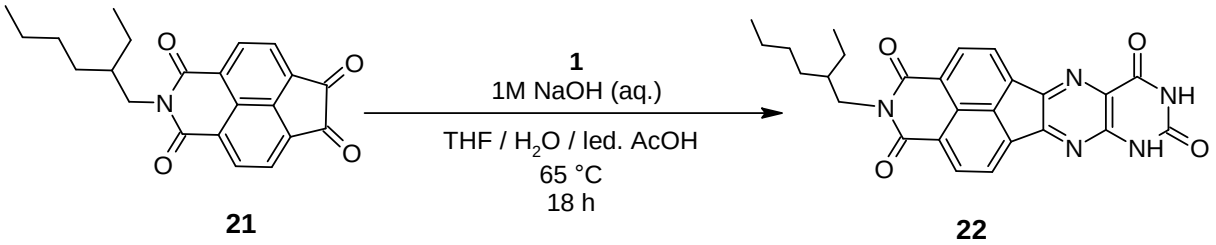
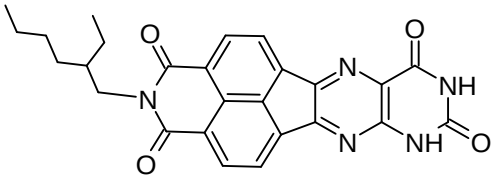



Schéma 21 Syntéza látky **22**

Látka **1** (0,007 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (1,5 ml). Byl přidán roztok 1M NaOH (0,06 ml, 1,5 ekv.) a látka **21** (0,01 g, 1,0 ekv.), zředěná v THF (4 ml). Dále byla přidána ledová kyselina octová (1,5 ml). Reakční směs byla zahřívána při 65 °C po dobu 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou. Vzniklý heterogenní podíl byl zfiltrován a promyt destilovanou vodou. Byla získána pevná červená látka (110 mg, 55 %).

**2-(2-Ethylhexyl)-*1H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(*2H,7H,9H*)-tetraon (22)**



**Molekulový vzorec**: $C_{26}H_{23}N_5O_4$

**Molekulová hmotnost**: 469,49 g/mol

**Rf** = 0 (DCM)

**$^1$H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 2.08 (s, 12H), 1.32 – 1.24 (m, 4H), 0.88 – 0.82 (m, 3H).

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3413 (valenční vibrace N−H), 3198 (valenční vibrace =C−H), 2959 (valenční vibrace C−H), 2926 (valenční vibrace C−H), 2857 (valenční vibrace C−H), 1727 (valenční vibrace C=O), 1688 (valenční vibrace C=O), 1655 (valenční vibrace C=O), 1449 (valenční vibrace C=C), 1333 (valenční vibrace C−N), 1229 (valenční vibrace C−C).

#### *4.3.2.7 Příprava 7,9-dibutyl-2-(2-ethylhexyl)-1H-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2H,7H,9H)-tetraonu (23)*

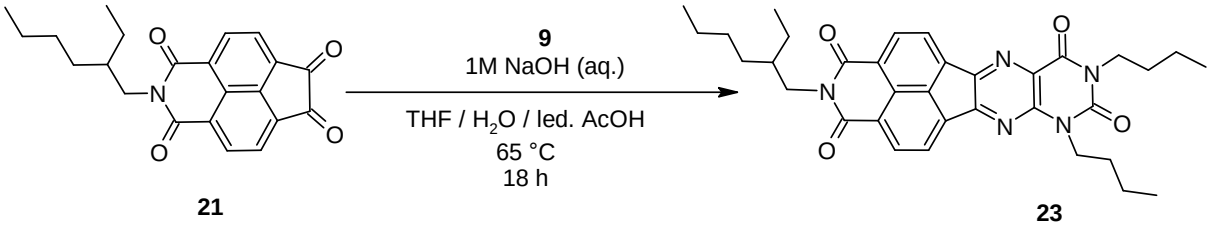
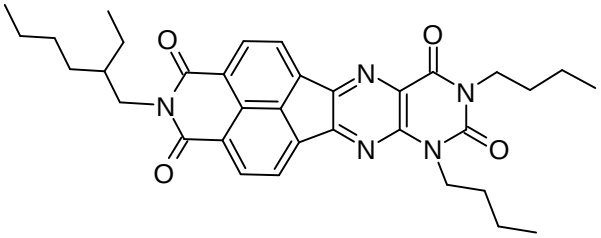



Schéma 22 Syntéza látky **23**

Látka **9** (0,04 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v destilované vodě (1,5 ml). Poté byl přidán roztok 1M NaOH (5 ml, 1,50 ekv.) a látka **21** (0,05 g, 1,0 ekv.), zředěná v THF (1,50 ml). Poté byla přidána ledová kyselina octová (1,5 ml, 1,5 ekv.). Reakční směs byla zahřáta na 55 °C a míchána 18 hodin. Poté byla zchlazena na laboratorní teplotu a zředěna destilovanou vodou, vzniklý heterogenní podíl byl zfiltrován. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM → MeOH). Byla získána pevná žlutá látka (60 mg, 75 %).

**7,9-dibutyl-2-(2-ethylhexyl)-*1H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(*2H,7H,9H*)-tetraon (23)**



**Molekulový vzorec**: $C_{34}H_{39}N_5O_4$

**Molekulová hmotnost**: 581,70 g/mol

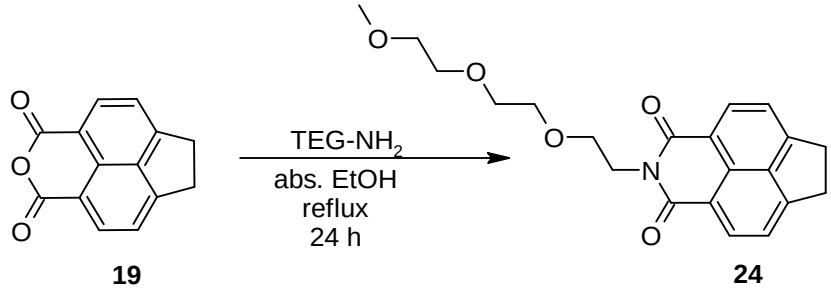
Rf = 0,40 (DCM/MeOH – 90/10)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.57 – 8.49 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 1.36 – 1.21 (m, 17H), 0.89 – 0.78 (m, 15H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, DMSO) δ 163.65, 157.52, 153.03, 150.83, 150.57, 148.41, 133.47, 133.13, 132.64, 125.44, 122.08, 120.98, 120.29, 119.07, 98.16, 86.87, 86.50, 43.15, 42.80, 37.22, 30.18, 29.75, 28.10, 23.65, 23.62, 22.34, 19.62, 19.14, 13.86, 13.83, 13.65, 13.59, 13.56, 10.57.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 3434 (valenční vibrace N−H), 3302 (valenční vibrace =C−H), 2959 (valenční vibrace C−H), 2929 (valenční vibrace C−H), 2860 (valenční vibrace C−H), 1685 (valenční vibrace C=O), 1631 (valenční vibrace C=O), 1544 (valenční vibrace C=N), 1452 (valenční vibrace C=C), 1326 (valenční vibrace C−N), 1231 (valenční vibrace C−N), 1167 (valenční vibrace C−C).

#### *4.3.2.8 Příprava 2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-6,7-dihydro-1H-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3(2H)-dionu (24)*

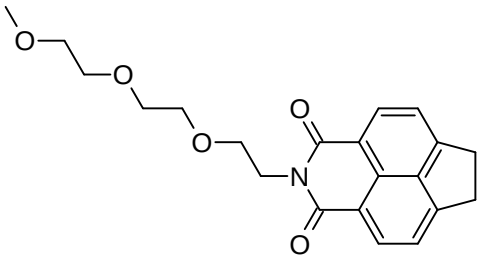



**19** **24**

Schéma 23 Syntéza látky **24**

Látka **19** (0,4 g, 1,0 ekv.) spolu s TEG-$NH_2$ (0,3 ml, 1,2 ekv.) byly rozpuštěny v absolutním ethanolu (30 ml), dále byla reakční směs zahřívána k refluxu přes noc pod argonovou atmosférou. Druhý den byla zchlazena na laboratorní teplotu, rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM → MeOH). Byla získána žlutá pevná látka (0,49 g, 60 %).

**2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-6,7-dihydro-*1H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3(*2H*)-dion (24)**



**Molekulový vzorec**: $C_{21}H_{23}NO_5$

**Molekulová hmotnost**: 369,41 g/mol

**Rf** = 0,59 (DCM/MeOH – 95/5)

**$^1$H NMR**: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 2H), 4.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.64 – 3.58 (m, 4H), 3.55 (s, 4H), 3.47 – 3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).

**$^{13}$C NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163.37, 152.81, 136.77, 131.76, 125.49, 119.88, 118.15, 70.90, 69.62, 69.49, 69.19, 67.12, 57.95, 37.96, 30.67.

**FTIR-ATR (cm$^{-1}$)**: 2863 (valenční vibrace C−H), 1690 (valenční vibrace C=O), 1650 (valenční vibrace C=O), 1622 (valenční vibrace C=C), 1325 valenční vibrace (C−N), 1111 (valenční vibrace C−O−C).

#### *4.3.2.9 Příprava 2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-1H-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3,6,7(2H)-tetraonu (25)*

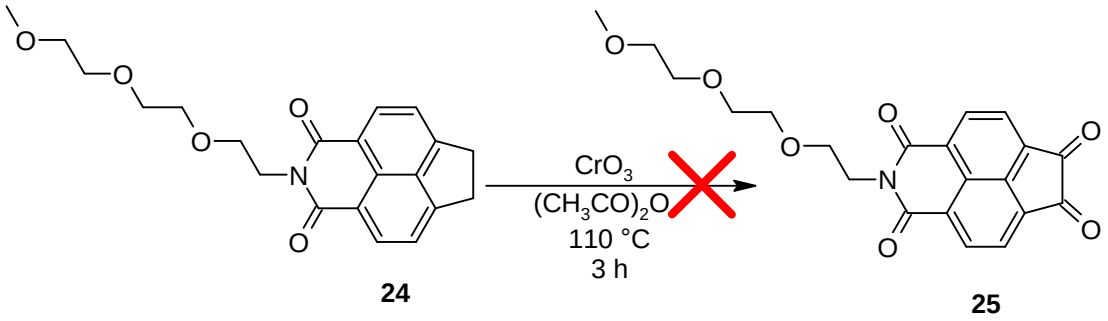



Schéma 24 Syntéza látky **25**

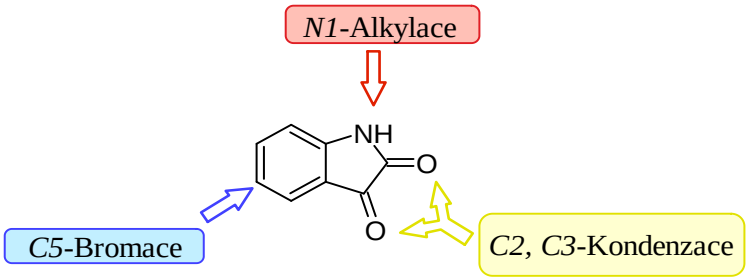
Látka **24** (0,38 g, 1,0 ekv.) byla rozpuštěna v acetanhydridu (20 ml). Po rozpuštění byl přidáván po malých částech oxid chromový (0,27 g, 5 ekv.). Po úplném rozpuštění byla směs zahřívána při 110 °C po dobu 3 hodin. Po 3 hodinách byla směs zchlazena na laboratorní teplotu a přelita na led. Dále byla po kapkách přidávána 5% HCl do vysrážení pevného podílu. Vysrážená část byla zfiltrována a promyta malým množstvím destilované vody. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM → MeOH). Byla získána pevná žlutá látka (170 mg, 46 %). Strukturní analýzou látka **25** nebyla potvrzena, syntéza byla považována za neúspěšnou.

# 5 VÝSLEDKY A DISKUZE

Jak bylo zmíněno v teoretické části práce, v praxi se pro fotosenzitické vlastnosti využívá široká škála přírodních i modifikovaných látek jako fotosenzitizéry. Jednou skupinou z těchto látek jsou flaviny, které pro své optické vlastnosti a všestrannou modifikovatelnost představují pro vědeckou obec široké možnosti připravit a vyvinout celé portfolio nových, atraktivních a kvalitních fotosenzitizérů. Flaviny lze připravit kondenzační reakcí dvou prekurzorů, uracilu a 1,2-diketonu. Tato práce je zaměřena na výběr a modifikaci 1,2-diketonů, ze kterých jsou finální flaviny připraveny. 1,2-diketony byly vybrány takovým způsobem, aby byl finální flavin strukturně rozšířen o zajímavý a snadno modifikovatelný stavební blok. Rozšíření molekuly flavinu představuje klíčovou modifikaci pro posunutí absorpčních vlastností flavinu do vyšších vlnových délek. Pro závěrečnou práci byly vybrány dva stavební bloky: isatin a acenaften.

## 5.1 Výběr isatinu a příprava jeho derivátů

Isatin byl vybrán jako vstupní materiál pro syntézu fotosenzitizérů, jelikož jeho struktura již obsahuje 1,2-diketonový motiv a je komerčně snadno dostupný. Isatin byl v práci modifikován připojením alkylačních řetězců na *NH* pozici, bromací na *C5*, a nakonec kondenzací *C2* a *C3* pozice na flavin. Modifikace isatinu jsou shrnuty na Obrázek 15.




Obrázek 15 Modifikace isatinu, provedené v práci

### 5.1.1 Alkylační reakce isatinu na *NH* pozici

Připojení alkylačních řetězců na *NH* pozici isatinu bylo provedeno pro snadnější zpracování a purifikaci flavinových prekurzorů i samotných flavinů. Alkylace isatinu alkylačními činidly probíhá v přítomnosti báze, v prostředí aprotického rozpouštědla při laboratorní teplotě. Tato modifikace isatinu je synteticky dostupná reakce, provedena dle literatury a poskytuje vysoké výtěžky [112]. Mechanismus reakce probíhá nukleofilní substitucí $SN_2$: báze (nukleofil) atakuje proton *NH* skupiny na molekule isatinu, vzniká amidový anion. Tento anion funguje jako nukleofil, který reaguje s alkylačním činidlem za vzniku alkylovaného isatinu. Obecný mechanismus reakce je zobrazen na Schéma 25.

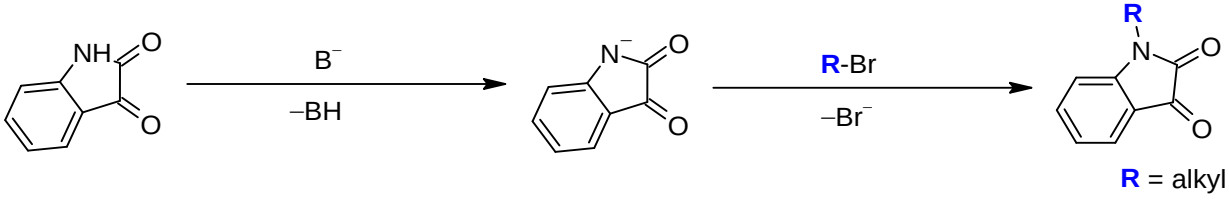
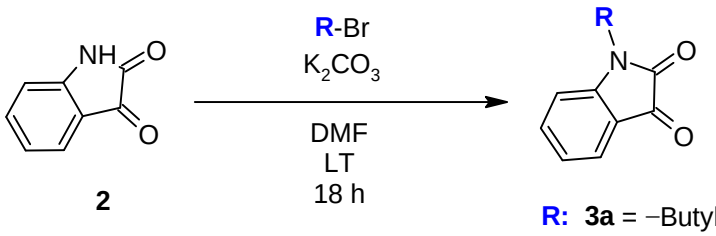



Schéma 25 Mechanismus alkylační reakce molekuly isatinu

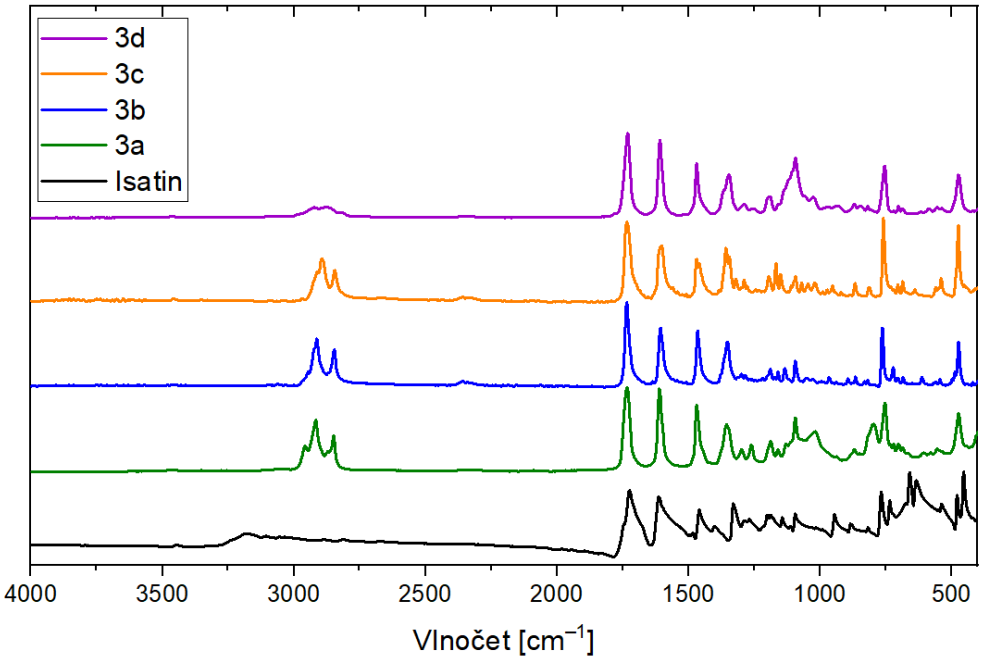
Jako báze byl použit uhličitan draselný. Množství alkylačního činidla i báze jsou v nadbytku (1,5 ekv.) ku vstupní látce, isatinu. Báze byla přidávána v nadbytku, aby došlo k úplné deprotonaci *NH* skupiny. Přebytek alkylačního činidla zajistí vyšší výtěžek produktu, eliminuje přítomnost nezreagovaného isatinu a posouvá rovnováhu směrem k produktu. Mechanismus reakce, připravené alkylované isatiny a jejich výtěžky jsou shrnuty na Schéma 26.




**R:** **3a** = −Butyl [89 %]
**3b** = −Dodecyl [72 %]
**3c** = −(ethyl)adamantyl [99 %]
**3d** = −2-(2-methoxyethoxy)ethyl [90 %]
**3e** = −2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl [85 %]

Schéma 26 Alkylační reakce isatinu s různými řetězci

Alkylované isatiny (**3a** – **3d**) byly na FT-IR porovnány s výchozí látkou, kde lze pozorovat vibrace alkylových C−H vazeb v oblasti 2800–3000 $cm^{-1}$. FT-IR spektrum látek **3a** – **3d** je zobrazeno na Obrázek 16.




Obrázek 16 Porovnání FT-IR spektra isatinu s jeho alkylovanými deriváty (**3a** – **3d**)

### 5.1.2 Bromace alkylovaného isatinu na *C5* pozici

Bromace isatinu na *C5* pozici byla provedena pro přípravu prekurzoru pro cross-couplingové reakce za účelem rozšíření konjugovaného jádra cílového flavinu s indolovým cyklem. Navíc bromované deriváty isatinu mohou být použity jako finální medikamenty pro léčbu rakoviny prsu díky jeho antirakovinným vlastnostem. Mechanismus reakce probíhal elektrofilní aromatickou substitucí, reakce je zobrazena na Schéma 27. Připojení bromo skupiny probíhalo přednostně na *C5* pozici než na ostatní pozice aromatického cyklu isatinu v důsledku

mezomerního efektu karbonylové skupiny na pozici *C2*, která stahuje elektrony z pozic *C3* a *C7*. Díky tomu má pozice *C5* vyšší elektronovou hustotu [106; 142; 143]. Reakce probíhala s použitím NBS (1,05 ekv.) jako bromačního činidla a octanu amonného ($NH_4OAc$) (0,2 ekv.). Lehký nadbytek NBS zajišťuje dostatečné množství NBS, kdyby došlo k jeho částečnému rozkladu např. vystavením záření, a aby docházelo k monobromaci pouze *C5* pozice aromatického cyklu isatinu a nevznikaly tak dibromo deriváty. Nízký ekvivalent $NH_4OAc$ poskytuje lehce kyselé prostředí reakce pro aktivaci NBS, navíc slouží jako mírný pufr pro průběh reakce. Bromací byly připraveny tři bromované isatiny s alkylačními řetězci. S látkou **5a** byl proveden Stilleho coupling dle Schéma 28.

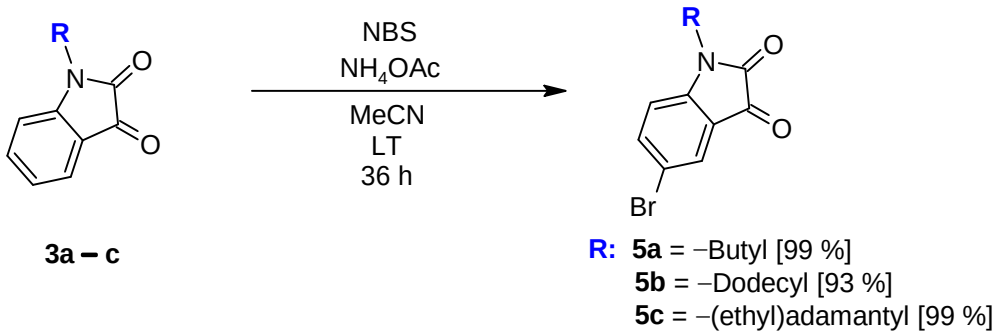



Schéma 27 Bromace alkylovaného isatinu s výtěžky připravených látek **5a** – **5c**

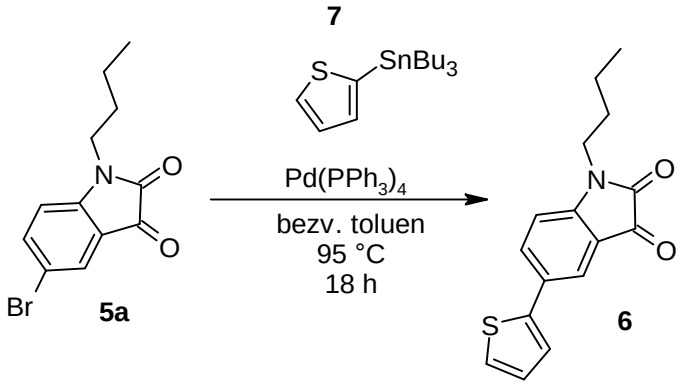



Schéma 28 Reakce Stilleho couplingu s bromovaným butylisatinem

Syntéza byla inspirována literaturou, popisující reakci 5-bromoisatinu pro přípravu rozšířeného konjugovaného cyklu Suzukiho couplingem [144]. Couplingové reakce jsou používané pro syntézu C−C vazeb [145]. Stilleho coupling byl vybrán pro syntézu rozšířeného konjugovaného systému isatinu díky komerčně dostupnému Stilleho prekurzoru. Reakce probíhá mechanismem elektrofilní aromatické substituce. V prvním kroku mechanismu dochází k oxidativní adici z Pd(0) na Pd(II). Poté dojde k transmetalačnímu kroku, kdy organocín naváže svou aromatickou část na Pd(II), výměnou za bromo skupinu z *C5* pozice isatinu. Na závěr dojde k reduktivní eliminaci Pd(II) na Pd(0), katalyzátor je recyklován a dojde ke vzniku nové C−C vazby.

Byla provedena modelová reakce s látkou **7**, která byla použita v nadbytku (1,12 ekv.) ku výchozí látce **5a**, jelikož Stilleho coupling neprobíhá vždy s úplnou konverzí, a navíc se organocíny těžko odstraňují z reakční směsi při zpracování a mohou během reakce degradovat. Tyto reakční podmínky tedy zajistily přímočarý průběh reakce a zpracování bez komplikací, kdy byla rezidua cínu odstraněna protřepáním s roztokem fluoridu draselného (1 M).

Katalyzátor $Pd(PPh_3)_4$ se řadí mezi efektivní katalyzátory, do reakce byl přidán v katalytickém množství (0,05 ekv.). Surová reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM), reakcí byla získána červená pevná látka 67 % (0,02 g), purifikace však nebyla dostatečná. Pomocí $^1$H NMR analýzy byl cílový produkt potvrzen, nicméně na NMR spektru byly také pozorovány signály vodíků v alifatické části spektra, které neodpovídaly produktu. Tyto signály patří s vysokou pravděpodobností alkylovým řetězcům reziduí tributylcínových derivátů, vzniklých jako vedlejší produkty během Stilleho reakce. Z časového hlediska nebyla další purifikace provedena, nicméně při budoucím opakování syntézy bude na tuto skutečnost brán ohled a bude provedena vícenásobná purifikace. V budoucím výzkumu bude také brán ohled na toxickou povahu organocínových sloučenin, a proto je plánovaná také syntéza prekurzorů pro Suzukiho reakci a její provedení.

### 5.1.3 Kondenzační reakce isatinu

V literatuře jsou popsány kondenzační reakce isatinu, probíhající v kyselém prostředí kyseliny octové, např. s 1,2-fenylendiaminem, která poskytla výtěžek 97 %, tedy je potvrzeno, že reakce probíhá [146]. Kondenzačními reakcemi mohou vznikat různé typy produktů, které jsou značně závislé na použitých reakčních podmínkách (Iminy na *C3* pozici: EtOH/primární amin/–50 °C [147]; Hydrazony: EtOH/hydrazin/reflux/kyselé nebo neutrální pH [148]; spiroderiváty: EtOH/piperidin/reflux [149]). V případě vzniku monokondenzovaného produktu poskytuje literatura také možnosti dodatečného zacyklení s použitím kyselého prostředí [146].

### 5.1.4 Syntéza butyl-substituovaných flavinových derivátů

Pro pilotní experimenty kondenzace modifikovaných isatinů s 5,6-diaminouracilem (látka **1**) byl vybrán *N*-butylisatin (látka **3a**) z důvodu nejmenšího sterického vlivu postranního řetězce. Bylo vyzkoušeno sedm typů různých podmínek, kdy všechny běžely při refluxu po dobu 18 hodin:

- *Podmínky 1*: rozpouštědlo THF s destilovanou vodou, s roztokem 1M NaOH v kyselém prostředí led. kyseliny octové
- *Podmínky 2*: kyselé prostředí led. kyseliny octové s roztokem 1M NaOH
- *Podmínky 3*: polární prostředí methanolu s roztokem 1M NaOH
- *Podmínky 4*: polární EtOH s kyselým prostředím led. kyseliny octové s kyselinou boritou
- *Podmínky 5*: kyselé prostředí zředěné kyseliny chlorovodíkové s roztokem 1M NaOH
- *Podmínky 6*: rozpouštědlo THF, s roztokem 1M NaOH v kyselém prostředí *para*-toluensulfonové kyseliny (*p*-TSA), 0,1 ekv.
- *Podmínky 7*: rozpouštědlo THF, s roztokem 1M NaOH v kyselém prostředí *para*-toluensulfonové kyseliny (*p*-TSA), 0,5 ekv.

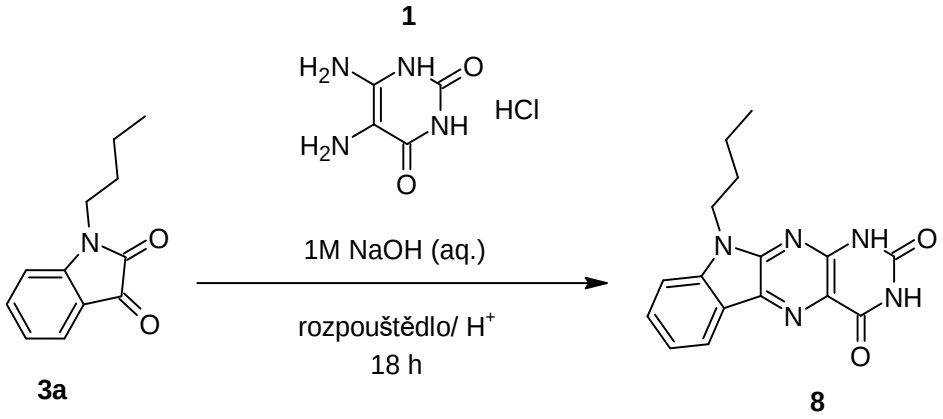



Schéma 29 Obecná syntézní cesta látky **8**; rozpouštědlo (THF/$H_2O$, led. AcOH, MeOH, EtOH, $H_2O$); $H^+$: kyselý katalyzátor (led. AcOH, $B(OH)_3$, HCl),

Následující Tabulka 1 shrnuje informace o provedených pilotních experimentech s nesubstituovaným uracilem.

Tabulka 1 Reakce probíhaly při refluxu po dobu 18 hodin, s přídavkem 1M NaOH (kromě *podmínek 4*)

| Podmínky | Rozpouštědlo | Katalyzátor | Teplota [°C] | Ekv. | Výtěžek [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | THF/$H_2O$ | Led. AcOH | 65 | 1,5 | 75 |
| 2 | Led. AcOH | Led. AcOH | 110 | 5 | / |
| 3 | MeOH | / | 65 | / | 8 |
| 4 | EtOH | Led. AcOH + $B(OH)_3$ | 80 | 1,5 + 0,1 | 29 |
| 5 | $H_2O$ | HCl | 100 | 0,1 | / |
| 6 | THF/$H_2O$ | *p*-TSA | 65 | 0,1 | 26 |
| 7 | THF/$H_2O$ | *p*-TSA | 65 | 0,5 | 70 |

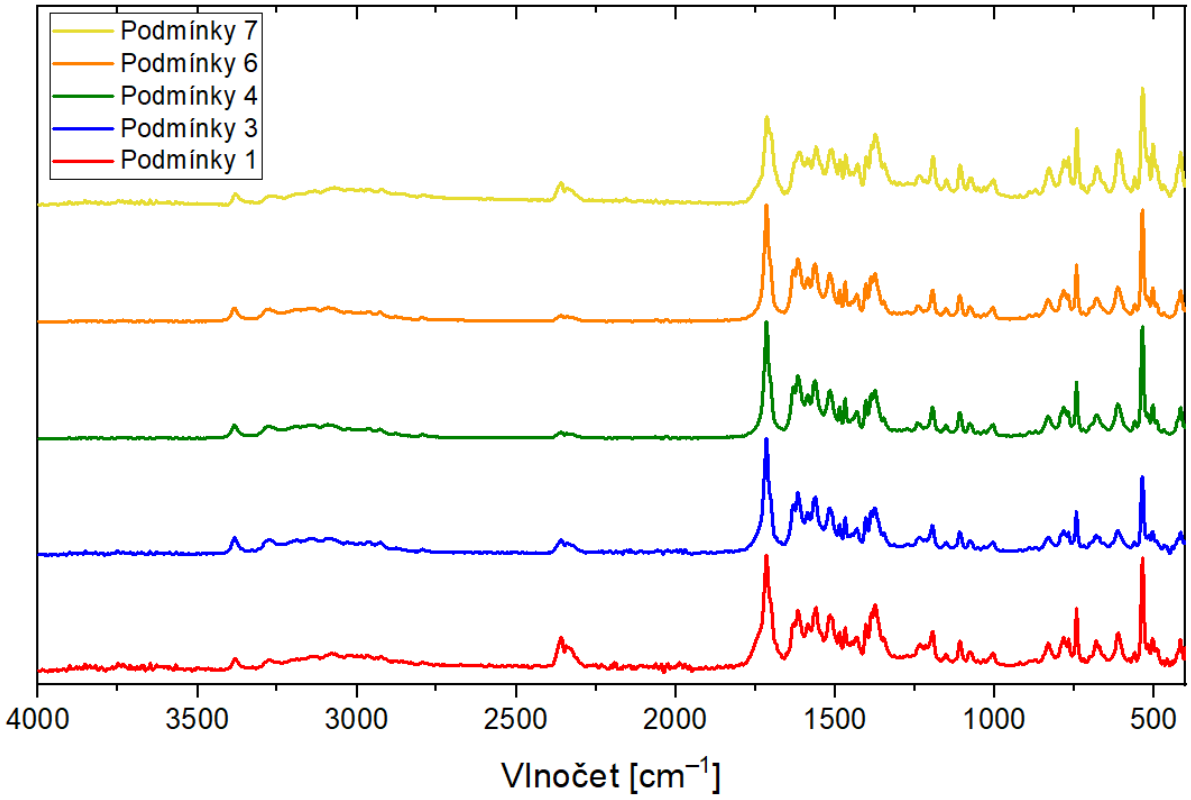
Jak z Tabulka 1 vyplývá, pro přípravu látky **8** jsou nejoptimálnější *podmínky 1* (Schéma 5) v kyselém prostředí ledové kyseliny octové (1,5 ekv.) při 65 °C, kdy bylo dosaženo nejvyššího výtěžku. U produktu byla pozorována snížená rozpustnost v běžných organických rozpouštědlech, a proto jeho purifikace probíhala vařením v MeOH a filtrací za horka. Struktura produktu byla potvrzena $^{1}H$ a $^{13}C$ NMR a FT-IR spektroskopií. *Podmínky 3* (Schéma 7) poskytují nízký výtěžek kvůli nepřítomnosti kyselého katalyzátoru, přesto po zastavení reakce vzniklo malé množství heterogenního podílu, které bylo izolováno. K průběhu reakce tedy pravděpodobně stačily i slabě kyselé vlastnosti rozpouštědla EtOH, avšak reakční čas pro dosažení vyšší konverze by byl mnohem delší.

Jak je zmíněno v popisu experimentu (Schéma 8), v reakci dle *podmínek 4* byla kyselá katalýza přidávána postupně, což mohlo nepříznivě ovlivnit náběh reakce a pravděpodobně působit kyselou hydrolýzu vznikajících meziproduktů. Z tohoto důvodu je předpokládán nižší výtěžek reakce.

Při použití *podmínek 2* a *5* (Schéma 6 Schéma 9) probíhala reakce za vysoké teploty (>100 °C) v značně kyselém prostředí, přičemž nebylo možné izolovat cílový produkt **8**. V průběhu reakce mohlo dojít k snížení nukleofility použitého uracilu v důsledku nadměrné protonace aminoskupin, k možnému hydrolytickému rozkladu laktonového kruhu isatinu, nebo k jiným nechtěným reakcím.

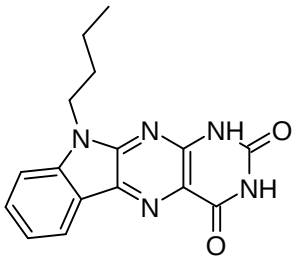
*Podmínky 7* (Schéma 11) se silnější kyselinou *p*-TSA (pak = –6,6 [150]) poskytly srovnatelný výtěžek s *podmínkami 1*, syntéza byla tedy úspěšná. Jedná se o komerčně dostupnou chemikálii, často ve stavu monohydrátu, navíc je velmi levná a chemicky stabilní. Svými vlastnostmi je *p*-TSA slibný kandidát pro organické reakce nezatěžující životní prostředí, jelikož je netoxická, netěkavá, recyklovatelná, nevýbušná a tepelně odolná [151; 152]. V rámci provedených experimentů byly testovány podmínky se sníženým množstvím *p*-TSA (*podmínky 6,* Schéma 10), které však poskytly nižší výtěžek nejspíše z důvodů nedostatečného množství kyselých protonů.

Úspěšná syntéza produktu **8**, s využitím *podmínek 1, 3, 4, 6, 7,* byla potvrzena porovnáním FT-IR metodou. Jak je vyobrazeno na Obrázek 17, FT-IR spektra jsou totožná, což potvrzuje vznik jednoho dikondenzovaného indolopteridinového produktu napříč podmínkami. V oblasti 3380 $cm^{-1}$ lze pozorovat signál valenční vibrace N–H vazby a v oblasti 1715 $cm^{-1}$ jsou přítomné signály valenční vibrace C=O vazby.




Obrázek 17 FT-IR spektrum látky **8**, připravené za různých podmínek. Pozn. 2358 $cm^{-1}$ = artefakt ATR krystalu

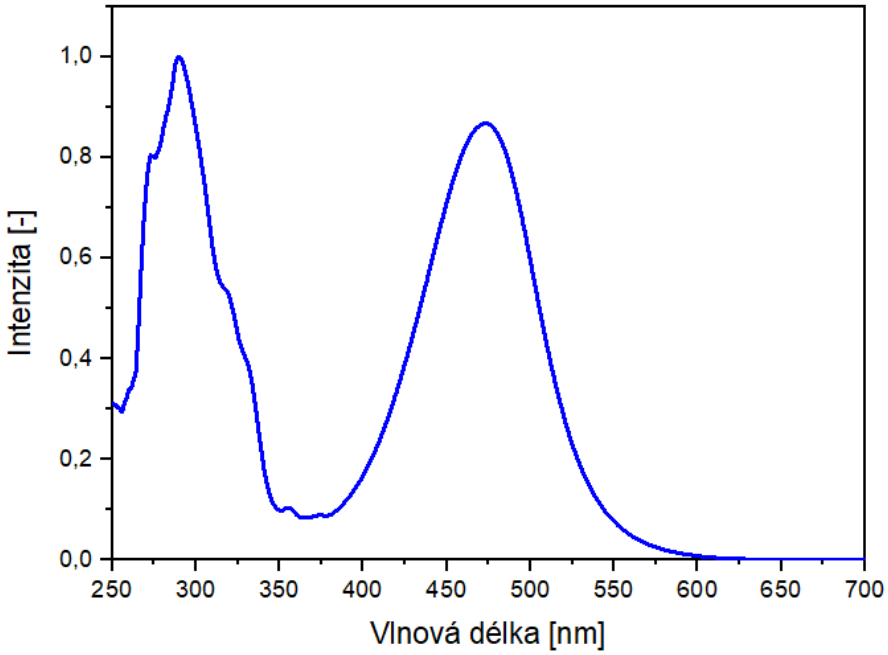
Ze zkušeností, nabytých v průběhu tohoto výzkumu, bylo uváženo, že nejjednodušší cestou přípravy *N*,*N*′-alkylovaných flavinů z isatinových prekurzorů je přímá kondenzace s již substituovaným uracilem. Tato domněnka se ukázala jako pravdivá, neboť provedená kondenzační reakce látky **8** s 5,6-diamino-1,3-dibutyluracilem (látka **9**) s využitím *podmínek 1* (Tabulka 1) byla úspěšná.




**10**

Obrázek 18 Připravená látka **9**

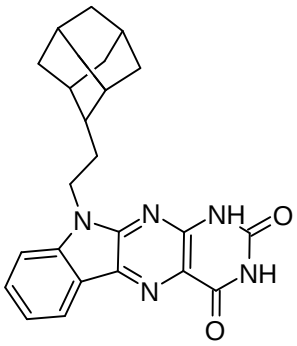
V reakci dle schématu (Schéma 12)**Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.** byla připravena látka **10** oranžové barvy (110 mg, 75 %). Její povýšená rozpustnost v běžných organických rozpouštědlech zabezpečila lepší purifikaci pomocí sloupcové chromatografie. Struktura produktu byla potvrzena $^{1}$H a $^{13}$C NMR spektroskopií. U získaného produktu byly zkoumány optické vlastnosti měřením absorpce pomocí UV-VIS spektrometru v roztoku THF, spektrum je zobrazeno na Obrázek 19. Absorpční maximum látky **10** je pozorované kolem 480 nm. Tato vlnová délka nedostačuje pro proniknutí záření hlouběji do tkání, jelikož nespadá do intervalu vlnových délek biologického okna. Využití látky **10** je možné pro maligní onemocnění kůže, nebo pro jeho antimikrobiální aktivitu v použití jako alternativu za antibiotika.




Obrázek 19 UV-VIS spektrum látky **10** (THF, $5\times10^{-5}$ M)

### 5.1.5 Syntéza s (ethyl)adamantylem a DEG-substituovaných flavinových derivátů

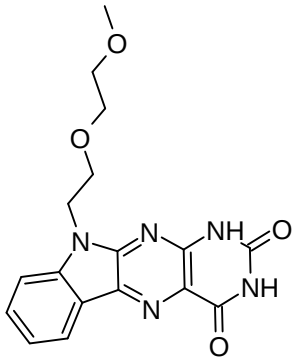
Na základě získaných poznatků ze syntézy derivátu **8** byly provedeny i kondenzace isatinů, substituovaných (ethyl)adamantylovým (*podmínky 7*) a diethylenglykolovým (DEG) (*podmínky 1*) řetězcem.




**12**

Obrázek 20 Předpokládaná struktura látky **12**

Na syntézu látky **12** byly použity *podmínky 7* (Schéma 14). Látka **12** nejspíše nebyla připravena kvůli stérickému bránění robustního alkylového řetězce na *C2* pozici alkylovaného isatinu. Veškerý výtěžek (20 mg, 6 %) byl použit na strukturní analýzu, která látku **12** nepotvrdila. Z časových důvodů bylo upuštěno od další optimalizace.

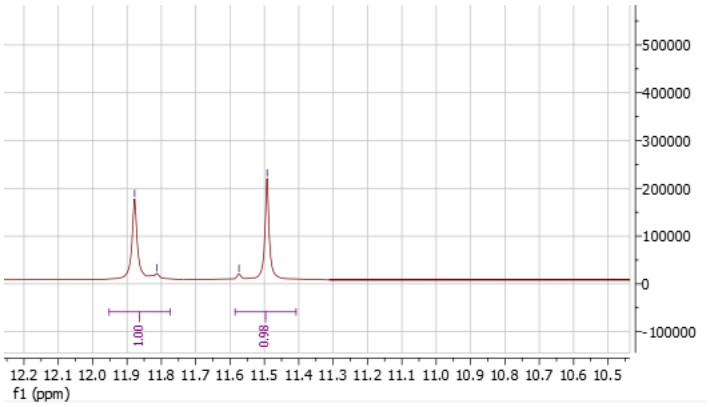



**13**

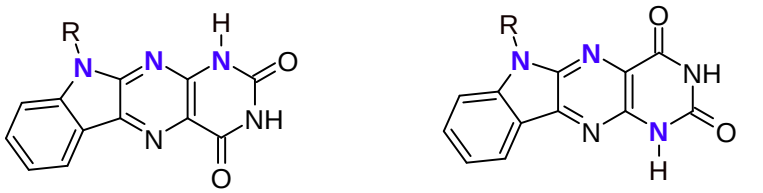
Obrázek 21 Připravená látka **13** (*podmínky 1*)

Pro přípravu látky **13** byly použity *podmínky 1* (Schéma 15), tedy při nižší teplotě refluxu rozpouštědla, aby nedošlo k hydrolýze etherových vazeb glykolového řetězce. Byla připravena žlutá látka se žlutou emisí (20 mg, 14 %). Struktura byla potvrzena $^{1}$H NMR spektroskopií, kdy byl na spektru pozorován vznik izomerů. Izomery jsou na spektru zobrazeny na Obrázek 22.

Flaviny s indolovým cyklem mohou poskytovat dva typy izomerů, v závislosti na připojení uracilového motivu, vyobrazené na Obrázek 23. V závěrečné práci není syntéza těchto izomerů brána za cíl práce, přesto jejich příprava byla úspěšná, i když nebyla cílem syntézy. Tyto izomery nelze od sebe oddělit, přesto jejich přítomnost je velice dobře rozeznatelná pomocí NMR analýzy, kdy na spektru v hodnotách 11,5 ppm a 11,8 ppm lze pozorovat izomerní píky.




Obrázek 22 Výřez NMR spektra izomerů připraveného indolového flavinu




Izomer prvního typu Izomer druhého typu

R: alkyl, glykol

Obrázek 23 Izomery flavinů s indolovým motivem

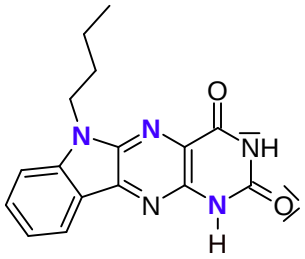
Postavení dusíku v molekule u prvního (N-N-N) a druhého typu (N-N-O) má za následek změnu fyzikálně chemických vlastností, jako je energetická stabilita nebo absorpce záření. V literatuře vznik těchto izomerů je popsán pouze minimálně, leč jejich vznik a přítomnost by měla být vždy brána v úvahu. Proto byly v programu Gaussian 16 (*Gaussian 16, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et. al.*), s pomocí Ing. Jana Truksy, Ph.D. provedeny výpočty pro predikci stability izomerů N-N-N a N-N-O a jejich absorpčních vlastností. Navíc tyto izomery byly počítány jak pro alloxaziny, tak pro isoalloxaziny s butylovým řetězcem na indolovém cyklu.

Pro výpočet byl vybrán bezvodý DMSO jako modelové prostředí kvůli zabránění tautomerizace [153]. Pokud by byly použity reálné podmínky kondenzační reakce, včetně její kinetiky, do výpočtu by bylo potřeba zahrnout spoustu proměnných, které by výpočet velmi zkomplikovaly. Proto byly výpočty zjednodušeny na bezvodé prostředí DMSO. Pro stabilitu izomerů byla vypočítána jejich vnitřní energie v jednotkách [kJ/mol], která vyplývá z atomových jader a elektronů zkoumaných izomerů. Dále bylo vypočítáno, v jaké oblasti vlnových délek může být očekávána absorpce těchto izomerů. Vypočítané hodnoty jsou popsány v Tabulka 2.

Tabulka 2 Vypočítaná energetická stabilita izomerů; AL = alloxazin; iAL = isoalloxazin

| *Izomer* | *Energie [kJ/mol]* |
|---|---|
| N-N-$N_{AL}$ | -654 665 |
| N-N-$N_{iAL}$ | -654 653 |
| N-N-$O_{AL}$ | -654 666 |
| N-N-$O_{iAL}$ | -654 656 |

Z Tabulka 2 vyplývá, že obecně alloxazinové struktury jsou termodynamicky stabilnější oproti isoalloxazinům. Z dat lze dále vyčíst, že nejnižší energetickou hodnotu lze přiřadit izomeru N-N-O s alloxazinovou strukturou. Tento výsledek vyplývá z konjugované struktury alloxazinu, který je zobrazen na Obrázek 24. Volné elektronové páry na atomech kyslíku a dusíku se mohou zapojit do konjugace, jsou tedy více schopné lépe stabilizovat excitované stavy.




Obrázek 24 Struktura energeticky stabilnějšího alloxazinu s butylovým řetězcem na indolovém řetězci

Absorpční vlastnosti byly vypočítány pro stejné izomery, data jsou uvedeny v Tabulka 3. Kromě N-N-N alloxazinu vykazují izomery dva absorpční přechody, které nejsou charakteristické pro N-N-$O_{AL}$ izomer. Alloxaziny dle literatury vykazují jeden absorpční pás v oblasti viditelného světla, oproti isoalloxazinům, které naopak vykazují 2 pásy [153]. Tato skutečnost je z hlediska optických vlastností zajímavá a stála by za detailnější výzkum.

Tabulka 3 Predikované absorpční vlastnosti zkoumaných izomerů, kde $\lambda$ – absorbovaná vlnová délka, $f$ – síla oscilátoru.

| *Izomer* | $\lambda_1$ *[nm]* | $f_1$ *[-]* | $\lambda_2$ *[nm]* | $f_2$ *[-]* |
|---|---|---|---|---|
| N-N-$N_{AL}$ | 377 | 0,46 | / | / |
| N-N-$N_{iAL}$ | 417 | 0,06 | 464 | 0,40 |
| N-N-$O_{AL}$ | 362 | 0,52 | 457 | 0,07 |
| N-N-$O_{iAL}$ | 423 | 0,29 | 547 | 0,17 |

V Tabulka 3 je zmíněna tzv. síla oscilátoru, což je bezrozměrná veličina, která kvantitativně popisuje pravděpodobnost přechodu mezi dvěma energetickými hladinami při absorpci nebo emisi elektromagnetického záření a je přímo úměrná výšce píku. Čím vyšší pravděpodobnost energetického přechodu, tím je vyšší síla oscilátoru a tím vyšší pík bude [154]. Z Tabulka 3 vyplývá, že alloxaziny velice ochotně excitují do vyšších hladin v oblasti od 360 do 370 nm. Tato skutečnost ovšem poukazuje na to, že absorpce nastává ve viditelné oblasti spektra. Proto je stále potřeba modifikovat konjugované jádro indolových flavinů, aby nastala absorpce v oblasti vyšších vlnových délek.

Ovšem, zajímavá je absorpce N-N-O isoalloxazinu v oblasti 547 nm. Tato absorpce je ve vyšších hodnotách vlnové délky, než bylo předpokládáno, tudíž také stojí za další a podrobnější prozkoumání jeho optických vlastností.

Izomer druhého typu (N-N-O) je předpokládán kondenzačními podmínkami jako majoritní produkt a bude vznikat v nadbytku, zatímco izomer prvního typu (N-N-N) je při kondenzacích minoritní. Lze-li syntézu jednoho či druhého izomeru upřednostnit nebo naopak potlačit, není v literatuře dostatečně popsáno.

Souhrnně byly úspěšně prozkoumány syntetické přístupy, optimalizované podmínky a připraveny 2 typy molekul:

1. Isatinové prekurzory a flaviny
2. Alkylované isatiny s Br skupinou na *C5* pozici pro cross-couplingové reakce

## 5.2 Výběr acenaftenu a příprava jeho derivátů

Acenaften je, stejně jako isatin, velmi zajímavá molekula pro rozšíření konjugovaného jádra finálního flavinu. Oproti isatinu má jednu nevýhodu, 1,2-diketon se z něj musí připravit časově náročnou, ale literaturou popsanou syntetickou cestou, poskytující vysoké výtěžky. V předchozím výzkumu, prováděném v rámci bakalářského studia, byl již prozkoumán syntetický přístup přípravy diketonu na acenaftenové struktuře s butylovým substituentem. Butylový derivát acenaftenu byl připraven dle Schéma 1.

V této práci byly ověřovány možnosti kondenzačních podmínek pro tvorbu flavinového motivu. Příprava flavinu byla provedena podle přístupu **a)** a **b)**, které jsou popsány na Schéma 30. Dle přístupu **a)** byl nesubstituovaný flavin **15** připraven v uspokojivém výtěžku, ačkoliv čistota materiálu nebyla dostačující. Omezená rozpustnost látky **15** komplikovala její přečištění a následná NMR analýza stále ukazovala přítomnost nečistot. Naproti tomu přístup **b)** poskytl jednokrokovou kondenzaci se substituovaným uracilem pro přípravu látky **16**, která byla purifikována a analyzována $^{1}H$ a $^{13}C$ NMR spektroskopií. Tyto poznatky posloužily jako základ pro přípravu acenaftenových flavinů s různými řetězci. Výběr vhodného postranního řetězce může zajistit zvýšenou rozpustnost, a tedy i lepší purifikaci pomocí sloupcové chromatografie.

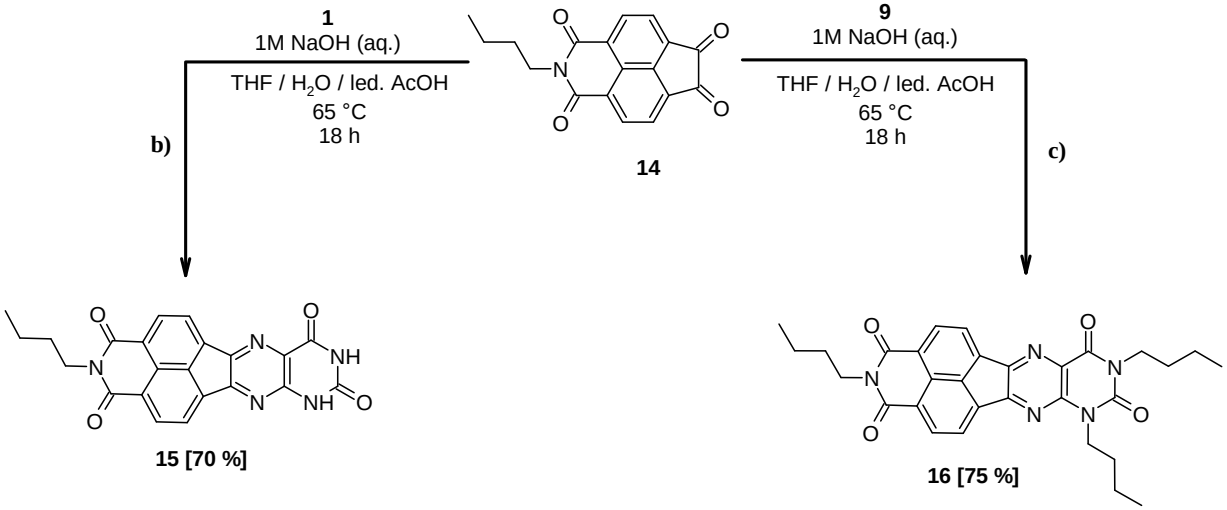
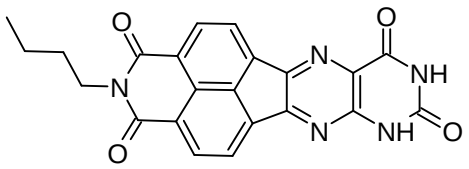



Schéma 30 Znázorněné přístupy pro přípravu acenaftenových flavinů

### 5.2.1 Kondenzační reakce butylovaného acenaftenového diketonu

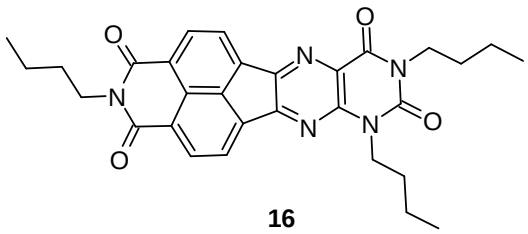
Pro kondenzační reakce butylacenaftenového diketonu byly použity kondenzační *podmínky 1* (Tabulka 1) pro přípravu požadovaného flavinu. Látka **15** byla připravena syntézní cestou jako oranžová pevná látka (0,11 g, 70 %). Látka **15** byla potvrzena strukturní $^{1}$H NMR analýzou.



**15**

Obrázek 25 Připravená látka **15**

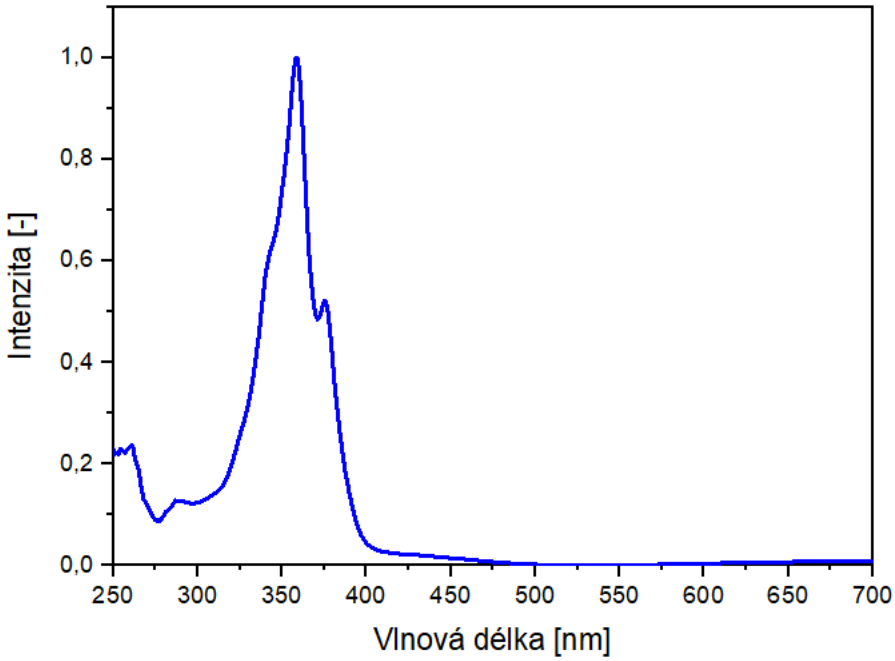
Syntézní cesta s *podmínkami 1* (Schéma 17) poskytuje úspěšnou syntézu pro přípravu acenaftenových flavinů, jak substituovaných, tak nesubstituovaných. Látka **16** byla izolována jako oranžový produktu (0,27 g, 72 %), byla strukturně potvrzena $^{1}$H a $^{13}$C NMR analýzou.



**16**

Obrázek 26 Připravená látka **16** podle ***Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.***

Látka **16** byla připravena v dostatečném množství a následně purifikována. Pro zjištění optických vlastnosti látky **16** byla změřena na UV-VIS spektrometru její absorpce. Látka **16** byla měřena v prostředí THF, spektrum je zobrazeno na Obrázek 27.



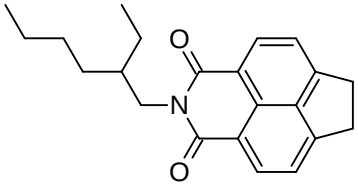

Obrázek 27 UV-VIS spektrum látky **16** (THF, $5\times10^{-5}$ M)

Absorpční maximum látky **16** lze pozorovat při 360 nm, což je oblast nacházející se v modré oblasti spektra. Acenaftenové fotosenzitizéry se mohou tedy lépe aplikovat v medicíně jako fotosenzitizéry pro léčbu rakoviny pokožky nebo jako alternativa pro antibiotika díky jejich antimikrobiálním účinkům.

Příznivé výsledky syntézy látky **16** motivovaly k syntéze dalších derivátů s odlišnými alkylovými řetězci. Kromě butylového řetězce byly na alkylaci vybrány i rozvětvený řetězec, ethylhexylový, a jeden polární řetězec, triethylenglykolový, pro podporu rozpustnosti finálních flavinů v organických i vodných prostředí.

### 5.2.2 Deriváty acenaftenu s 2-ethyl-1-hexylovým řetězcem

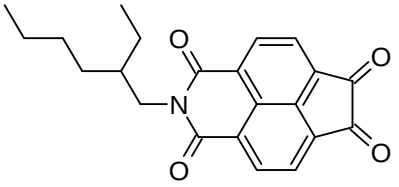
Dále bylo za cíl připravit další acenaftenové diketony s jinými řetězci pro rozšíření portfolia flavinů, obsahující acenaftenový stavební blok. Připojení postranního řetězce probíhá mechanismem nukleofilní substituce, kdy rozvětvený ethylhexylový řetězec dokáže zvýšit rozpustnost flavinu a zajistit tak snadnější purifikaci. Ověřenou syntetickou cestou byla připravena a purifikována sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM) látka **20** žluté barvy (0,29 g, 97 %), která byla strukturně analyzována $^{1}$H a $^{13}$C NMR spektroskopií a dále oxidována na 1,2-diketon.




**20**

Obrázek 28 Připravená látky **20**

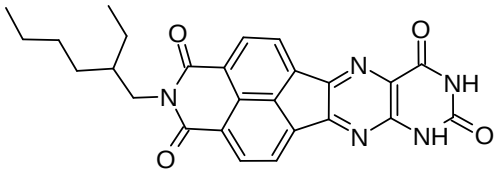
Příprava finálního prekurzoru pro tvorbu acenaftenového flavinu vyžaduje zavedení ketonových skupin oxidací na *C6* a *C7* pozice. Látka **21** byla získána oxidací pomocí $CrO_3$, purifikována sloupcovou chromatografií (silika gel, $CHCl_3$) a izolována jako pevná žlutá látka bez emise (0,09 g, 57 %), strukturní analýza byla provedena $^{1}H$ a $^{13}C$ NMR spektroskopií.




**21**

Obrázek 29 Připravená látka **21**

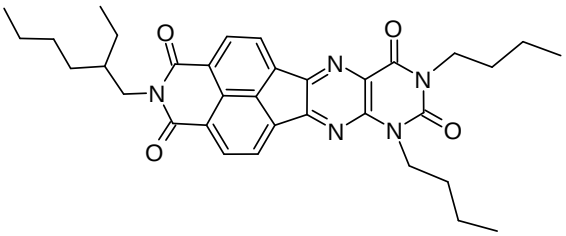
Látka **22** byla připravena dle *podmínek 1* (Schéma 21) a byla získána cihlově červená pevná látka (0,11 g, 55 %), která se díky své omezené rozpustnosti těžko purifikovala. Struktura byla potvrzena $^{1}H$ NMR analýzou.




**22**

Obrázek 30 Připravená látka **22** kondenzačními *podmínkami 1*

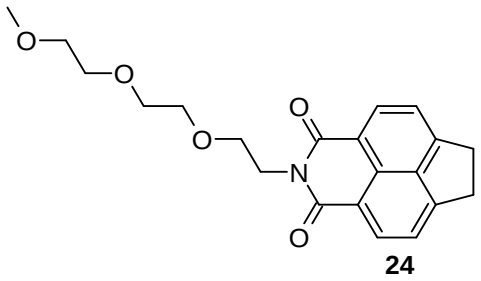
Kondenzační reakcí podle *podmínek 1* (Schéma 22) byla získána látka **23** oranžové barvy s oranžovou emisí (0,06 g, 75 %). Přítomnost rozvětveného a butylových řetězců umožnila purifikaci látky **23** sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM → MeOH). Látka **23** byla strukturně potvrzena $^{1}H$ a $^{13}C$ analýzou NMR analýzou.




Obrázek 31 Připravená látka **23** podle *podmínek 1*

### 5.2.3 Deriváty acenaftenu s triethylenglykolovým řetězcem

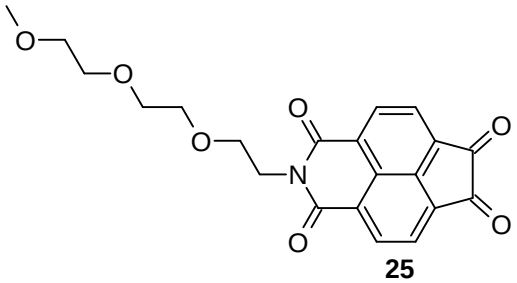
Po přípravě flavinu s rozvětveným řetězcem bylo pokročeno k přípravě hydrofilního flavinu, připojením triethylglykolového řetězce. Připojení postranního řetězce probíhá mechanismem nukleofilní substituce, reakcí látky **19** s TEG-$NH_2$ v absolutním ethanolu (Schéma 23) byla získána a purifikována sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM → MeOH) žlutá pevná látka **24** se zelenou emisí (0,49 g, 60 %). Poté byla látka **24** oxidována na diketon.




**24**

Obrázek 32 Připravená látka **24**

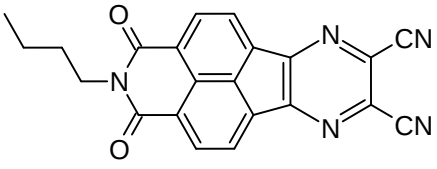
Oxidací látky **24** oxidem chromovým (Schéma 24) byla získána žlutá pevná látka (170 mg, 46 %). Pro oxidaci acenaftenu na pozicích *C6* a *C7* jsou třeba takové podmínky, aby byly oxidovány obě pozice, proto je pro syntézu potřeba silné oxidační činidlo a vysoká teplota. Glykolový řetězec pravděpodobně při vyšších teplotách podléhá hydrolýze a dochází k jeho rozkladu, což bylo pozorováno na NMR spektru (absence signálu vodíků nasycených uhlíku).




**25**

Obrázek 33 Předpokládaná struktura látky **25**

V závěru laboratorní práce byla ověřena kondenzační reakce s DAMN (látka **18**), který je komerčně dostupný. Dikyano deriváty jsou významným prekurzorem syntézy ftalocyaninů, kdy reakce probíhá mechanismem nukleofilní adice DAMN. Příprava látky **17** byla inspirována literaturou [155]. Reakce byla úspěšná, purifikace proběhla sloupcovou chromatografií (silika gel, DCM), kdy byla získána červen pevná látka **17** (0,16 g, 64 %). Na budoucí práce se syntéza těchto prekurzorů plánuje pro přípravu nových ftalocyaninů.




**17**

Obrázek 34 Připravená látka **17**

Pro souhrn byly úspěšně prozkoumány syntetické přístupy, optimalizované podmínky a připraveny 2 typy molekul pro kondenzaci s (ne)substituovaným uracilem:

1. Acenaftenové prekurzory a flaviny
2. Acenafteny se dikyano skupinami jako prekurzor na syntézu ftalocyaninů

# 6 ZÁVĚR

Diplomová práce pojednává o přípravě, modifikaci a charakterizaci flavinových fotosenzitizérů, které jsou tvořeny indolovým nebo acenaftenovým strukturním motivem, za účelem jejich možné aplikace v PDT a PTT.

V teoretické části práce byl popsán současný stav problematiky, princip a mechanismus fotodynamické a fototermální terapie, které se v medicínských aplikacích využívají nejen na léčbu rakoviny. Důraz byl také kladen na požadované vlastnosti organických fotosenzitizérů pro aplikaci a byl popsán přehled vývoje a kategorizace fotosenzitizérů na základě jejich optických a cytotoxických vlastností. Poté byly představeny cílové materiály, flaviny, a dále byla popsána jejich syntéza, pro kterou je klíčový výběr vhodného materiálu, obsahující 1,2-diketonový motiv. Na základě této skutečnosti byly vybrány pro experimentální část stavební bloky isatin a acenaften pro rozšíření konjugovaného systému cílové struktury flavinu a posunuly by tak absorpci flavinového motivu do vyšších vlnových délek.

Praktická část se nejprve zabývala modifikací isatinového motivu. Isatin byl ze všeho nejdříve alkylován jak nepolárními, tak polárními řetězci pro zvýšení rozpustnosti finálního flavinu v organických i vodných rozpouštědlech. Poté byly alkylované isatiny podrobeny elektrofilní aromatické substituci za účelem připojení atomu bromu na *C5* pozici isatinu. Tato modifikace měla dva účely: připravit bromovaný derivát pro Stilleho coupling a rozšířit tak konjugovaný systém flavinu, a připravit bromovaný isatin, který sám o sobě může být aplikován jako léčivo. Nakonec byly alkylované isatiny kondenzovány s 5,6-diaminouracilem a 5,6-diamino-1,3-dibutyluracilem za vzniku flavinů s indolovým motivem. Bylo vyzkoušeno sedm typů reakčních podmínek pro úspěšnou syntézu flavinů. Připravené prekurzory i flaviny byly strukturně analyzovány, opticky byl charakterizován 1,3,6-tributyl-1H-indolo[2,3-g]pteridin-2,4(3H,6H)-dion (látka **10**) jako zástupce indolových flavinů za účelem charakterizace jeho absorpčních vlastností. Bylo zjištěno, že indolové flaviny absorbují záření v oblasti kolem 480 nm. Tato oblast záření není dostačující pro proniknutí záření hlouběji do tkání a je tedy žádoucí jejich další modifikace, což nabízí příležitost pro další výzkum a vývoj.

Po přípravě indolových flavinů byla provedena příprava diketonů z acenaftenového motivu. Kromě butylového řetězce byl použit také rozvětvený řetězec, 2-ethyl-1-hexylový, a triethylenglykolový za účelem zvýšení rozpustnosti finálního flavinu v organických a vodných rozpouštědlech. Alkylace, oxidace a kondenzace acenaftenu jsou časově náročné kvůli většímu počtu syntetických kroků. Připravené acenaftenové prekurzory a finální flaviny byly strukturně analyzovány, opticky charakterizován byl 2-butyl-1*H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2*H*,7*H*,9*H*)-tetron (látka **18**) jako zástupce acenaftenových flavinů, u nějž byla pozorována absorpční aktivita v oblasti záření kolem 360 nm. V rámci studie acenaftenu byla provedena pilotní kondenzace na dikyano derivát za účelem připravit prekurzor pro možnou syntézu ftalocyaninů jako další možný typ fotosenzitizérů pro PDT a PTT, což poskytuje příležitost rozšířit výzkum pro přípravu fotosenzitizérů o další materiál.

V rámci práce bylo připraveno a strukturně charakterizováno celkem 21 molekul, z toho 13 nebylo dosud publikováno v literatuře. Všechny cíle práce byly úspěšně splněny. Syntéza flavinových struktur kondenzací substituovaných derivátů je cesta, kterou lze připravovat pokročilé materiály.

Získané poznatky v rámci prováděného výzkumu také představují výchozí bod pro budoucí výzkum v rámci doktorského studia. Nabízí se možnost připravit pestré portfolio flavinových derivátů, ať už bromované flavinové deriváty pro cross-couplingové reakce, nebo implementovat další typy postranních řetězců na stavební bloky.

# 7 POUŽITÁ LITERATURA


[1] CHAN, Barbara Pui. Biomedical Applications of Photochemistry. *Tissue Engineering Part B: Reviews* [online]. 2010, **16**(5), 509-522 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1937-3368. Dostupné z: doi:10.1089/ten.teb.2009.0797

[2] ALVAREZ, Niuska a Ana SEVILLA. Current Advances in Photodynamic Therapy (PDT) and the Future Potential of PDT-Combinatorial Cancer Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2024, **25**(2) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms25021023

[3] FOOTE, Christopher S. Mechanisms of Photosensitized Oxidation. *Science* [online]. 1968, 1968-11-29, **162**(3857), 963-970 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.162.3857.963

[4] PARRISH, John A. New Concepts in Therapeutic Photomedicine; Photochemistry, Optical Targeting and the Therapeutic Window. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 1981, **77**(1), 45-50 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1111/1523-1747.ep12479235

[5] SMITH, Andrew M., Michael C. MANCINI a Shuming NIE. Second window for in vivo imaging. *Nature Nanotechnology* [online]. 2009, **4**(11), 710-711 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1748-3387. Dostupné z: doi:10.1038/nnano.2009.326

[6] SORDILLO, Laura A., Lukas LINDWASSER, Yury BUDANSKY, Philippe LEPROUX a Robert R. ALFANO. Near-infrared supercontinuum laser beam source in the second and third near-infrared optical windows used to image more deeply through thick tissue as compared with images from a lamp source. *Journal of Biomedical Optics* [online]. 2015, 2015-03-01, **20**(3) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1083-3668. Dostupné z: doi:10.1117/1.JBO.20.3.030501

[7] SORDILLO, Laura A., Yang PU, Sebastião PRATAVIEIRA, Yury BUDANSKY a Robert R. ALFANO. Deep optical imaging of tissue using the second and third near-infrared spectral windows. *Journal of Biomedical Optics* [online]. 2014, 2014-05-01, **19**(5) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1083-3668. Dostupné z: doi:10.1117/1.JBO.19.5.056004

[8] WILSON, Robert H., Kyle P. NADEAU, Frank B. JAWORSKI, Bruce J. TROMBERG a Anthony J. DURKIN. Review of short-wave infrared spectroscopy and imaging methods for biological tissue characterization. *Journal of Biomedical Optics* [online]. 2015, 2015-03-01, **20**(3) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1083-3668. Dostupné z: doi:10.1117/1.JBO.20.3.030901

[9] HEMMER, Eva, Antonio BENAYAS, François LÉGARÉ a Fiorenzo VETRONE. Exploiting the biological windows: current perspectives on fluorescent bioprobes emitting above 1000 nm. *Nanoscale Horizons* [online]. 2016, **1**(3), 168-184 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2055-6756. Dostupné z: doi:10.1039/C5NH00073D

[10] FRANKE, Daniel, Daniel K. HARRIS, Ou CHEN, Oliver T. BRUNS, Jessica A. CARR, Mark W. B. WILSON a Moungi G. BAWENDI. Continuous injection synthesis of indium arsenide quantum dots emissive in the short-wavelength infrared. *Nature Communications* [online]. 2016, 2016-11-25, **7**(1) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/ncomms12749

[11] ZEVON, Margot, Vidya GANAPATHY, Harini KANTAMNENI, et al. CXCR-4 Targeted, Short Wave Infrared (SWIR) Emitting Nanoprobes for Enhanced Deep Tissue Imaging and Micrometastatic Cancer Lesion Detection. *Small* [online]. 2015, **11**(47), 6347-6357 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1613-6810. Dostupné z: doi:10.1002/smll.201502202

[12] LAPOTKO, Dmitri. Therapy with Gold Nanoparticles and Lasers: What Really Kills The Cells? *Nanomedicine* [online]. 2009, **4**(3), 253-256 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1743-5889. Dostupné z: doi:10.2217/nnm.09.2

[13] CHEN, Qian, Chao LIANG, Xin WANG, Jingkang HE, Yonggang LI a Zhuang LIU. An albumin-based theranostic nano-agent for dual-modal imaging guided photothermal therapy to inhibit lymphatic metastasis of cancer post surgery. *Biomaterials* [online]. 2014, **35**(34), 9355-9362 [cit. 2025-05-01]. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2014.07.062

[14] CHEN, Junqi, Chengyun NING, Zhengnan ZHOU, Peng YU, Ye ZHU, Guoxin TAN a Chuanbin MAO. Nanomaterials as photothermal therapeutic agents. *Progress in Materials Science* [online]. 2019, **99**, 1-26 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00796425. Dostupné z: doi:10.1016/j.pmatsci.2018.07.005

[15] LIU, Yijing, Pravin BHATTARAI, Zhifei DAI a Xiaoyuan CHEN. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer. *Chemical Society Reviews* [online]. 2019, 2019-04-1, **48**(7), 2053-2108 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/C8CS00618K

[16] MATSUMOTO, Yu, Joseph W. NICHOLS, Kazuko TOH, et al. Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery. *Nature Nanotechnology* [online]. 2016, **11**(6), 533-538 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1748-3387. Dostupné z: doi:10.1038/nnano.2015.342

[17] BAO, Zhihong, Xuerong LIU, Yangdi LIU, Hongzhuo LIU a Kun ZHAO. Near-infrared light-responsive inorganic nanomaterials for photothermal therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2016, **11**(3), 349-364 [cit. 2025-05-01]. ISSN 18180876. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajps.2015.11.123

[18] ZHANG, Yujuan, Xuelin ZHAN, Juan XIONG, et al. Temperature-dependent cell death patterns induced by functionalized gold nanoparticle photothermal therapy in melanoma cells. *Scientific Reports* [online]. 2018, **8**(1) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-26978-1

[19] KNAVEL, Erica M. a Christopher L. BRACE. Tumor Ablation: Common Modalities and General Practices. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* [online].

2013, **16**(4), 192-200 [cit. 2025-05-01]. ISSN 10892516. Dostupné z: doi:10.1053/j.tvir.2013.08.002

[20] MELAMED, Jilian R., Rachel S. EDELSTEIN a Emily S. DAY. Elucidating the Fundamental Mechanisms of Cell Death Triggered by Photothermal Therapy. *ACS Nano* [online]. 2015, 2015-01-27, **9**(1), 6-11 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1936-0851. Dostupné z: doi:10.1021/acsnano.5b00021

[21] HAMBLIN, Michael R. a E. LUKE NEWMAN. New trends in photobiology. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* [online]. 1994, **23**(1), 3-8 [cit. 2025-05-01]. ISSN 10111344. Dostupné z: doi:10.1016/S1011-1344(94)80018-9

[22] IYER, Arun K., Khaled GREISH, Takahiro SEKI, Shoko OKAZAKI, Jun FANG, Keizo TAKESHITA a Hiroshi MAEDA. Polymeric micelles of zinc protoporphyrin for tumor targeted delivery based on EPR effect and singlet oxygen generation. *Journal of Drug Targeting* [online]. 2008, 2008-10-08, **15**(7-8), 496-506 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1061-186X. Dostupné z: doi:10.1080/10611860701498252

[23] WU, Jun. The Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect: The Significance of the Concept and Methods to Enhance Its Application. *Journal of Personalized Medicine* [online]. 2021, **11**(8) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2075-4426. Dostupné z: doi:10.3390/jpm11080771

[24] FANG, Jun, Waliul ISLAM a Hiroshi MAEDA. Exploiting the dynamics of the EPR effect and strategies to improve the therapeutic effects of nanomedicines by using EPR effect enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2020, **157**, 142-160 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0169409X. Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2020.06.005

[25] HSIEH, Ya-Ju, Chih-Ching WU, Cheng-Jen CHANG a Jau-Song YU. Subcellular localization of Photofrin® determines the death phenotype of human epidermoid carcinoma A431 cells triggered by photodynamic therapy: When plasma membranes are the main targets. *Journal of Cellular Physiology* [online]. 2003, **194**(3), 363-375 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0021-9541. Dostupné z: doi:10.1002/jcp.10273

[26] HUIS IN 'T VELD, Ruben V., Jeroen HEUTS, Sen MA, Luis J. CRUZ, Ferry A. OSSENDORP a Martine J. JAGER. Current Challenges and Opportunities of Photodynamic Therapy against Cancer. *Pharmaceutics* [online]. 2023, **15**(2) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics15020330

[27] SIMÕES, João C. S., Sophia SARPAKI, Panagiotis PAPADIMITROULAS, Bruno THERRIEN a George LOUDOS. Conjugated Photosensitizers for Imaging and PDT in Cancer Research. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2020, 2020-12-10, **63**(23), 14119-14150 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00047

[28] ABRAHAMSE, Heidi a Michael R. HAMBLIN. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal* [online]. 2016, 2016-02-15, **473**(4), 347-364 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0264-6021. Dostupné z: doi:10.1042/BJ20150942

[29] ESCAREÑO, Noé, Adrián A. VILLANUEVA-BRISEÑO, Antonio TOPETE a Adrián DANERI-NAVARRO. Translational aspects of photodynamic therapy in drug-resistant cancer. *Nanomaterials for Photodynamic Therapy* [online]. Elsevier, 2023, 459-488 [cit. 2025-05-01]. ISBN 9780323855952. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-85595-2.00001-3

[30] DOUGHERTY, Thomas J. STUDIES ON THE STRUCTURE OF PORPHYRINS CONTAINED IN PHOTOFRIN® II. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1987, **46**(5), 569-573 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.1987.tb04815.x

[31] ZHANG, Juan, Chengshi JIANG, João Paulo FIGUEIRÓ LONGO, Ricardo Bentes AZEVEDO, Hua ZHANG a Luis Alexandre MUEHLMANN. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [online]. 2018, **8**(2), 137-146 [cit. 2025-05-01]. ISSN 22113835. Dostupné z: doi:10.1016/j.apsb.2017.09.003

[32] SCHUITMAKER, J.J., P. BAAS, H.L.L.M. VAN LEENGOED, F.W. VAN DER MEULEN, W.M. STAR a N. VAN ZANDWIJK. Photodynamic therapy: a promising new modality for the treatment of cancer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* [online]. 1996, **34**(1), 3-12 [cit. 2025-05-01]. ISSN 10111344. Dostupné z: doi:10.1016/1011-1344(96)07342-3

[33] TRIESSCHEIJN, Martijn, Paul BAAS, Jan H. M. SCHELLENS a Fiona A. STEWART. Photodynamic Therapy in Oncology. *The Oncologist* [online]. 2006, 2006-10-01, **11**(9), 1034-1044 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1083-7159. Dostupné z: doi:10.1634/theoncologist.11-9-1034

[34] BELLNIER, David A., William R. GRECO, Gregory M. LOEWEN, Hector NAVA, Allan R. OSEROFF a Thomas J. DOUGHERTY. Clinical Pharmacokinetics of the PDT Photosensitizers Porfimer Sodium (Photofrin), 2-[1-Hexyloxyethyl]-2-Devinyl Pyropheophorbide-a (Photochlor) and 5-ALA-Induced Protoporphyrin IX. *Lasers in Surgery and Medicine* [online]. 2006, **38**(5), 439-444 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0196-8092. Dostupné z: doi:10.1002/lsm.20340

[35] SHARMAN, Wesley M., Cynthia M. ALLEN a Johan E. VAN LIER. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *Drug Discovery Today* [online]. 1999, **4**(11), 507-517 [cit. 2025-05-01]. ISSN 13596446. Dostupné z: doi:10.1016/S1359-6446(99)01412-9

[36] MACDONALD, IAN J. a THOMAS J. DOUGHERTY. Basic principles of photodynamic therapy. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* [online]. 2012, 2012-04-17, **05**(02), 105-129 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1088-4246. Dostupné z: doi:10.1002/jpp.328

[37] O'CONNOR, Aisling E., William M. GALLAGHER a Annette T. BYRNE. Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 2009, **85**(5), 1053-

1074 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.2009.00585.x

[38] JOSEFSEN, Leanne B. a Ross W. BOYLE. Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitisers. *Metal-Based Drugs* [online]. 2008, 2008-09-07, **2008**, 1-23 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0793-0291. Dostupné z: doi:10.1155/2008/276109

[39] NGUYEN, Van-Nghia, Yuxin YAN, Jianzhang ZHAO a Juyoung YOON. Heavy-Atom-Free Photosensitizers: From Molecular Design to Applications in the Photodynamic Therapy of Cancer. *Accounts of Chemical Research* [online]. 2021, 2021-01-05, **54**(1), 207-220 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0001-4842. Dostupné z: doi:10.1021/acs.accounts.0c00606

[40] OLUWAJEMBOLA, Abimbola M., Wisdom D. CLEANCLAY, Abimbola F. ONYIA, Bruno N. CHIKERE, Suleiman ZAKARI, Ebong NDIFREKE a Opeyemi C. DE CAMPOS. Photosensitizers in photodynamic therapy: An advancement in cancer treatment. *Results in Chemistry* [online]. 2024, **10** [cit. 2025-05-01]. ISSN 22117156. Dostupné z: doi:10.1016/j.rechem.2024.101715

[41] BATTERSBY, Alan R. Tetrapyrroles: the pigments of life. *Natural Product Reports* [online]. **17**(6), 507-526 [cit. 2025-05-01]. ISSN 02650568. Dostupné z: doi:10.1039/b002635m

[42] HIROTO, Satoru, Yoshihiro MIYAKE a Hiroshi SHINOKUBO. Synthesis and Functionalization of Porphyrins through Organometallic Methodologies. *Chemical Reviews* [online]. 2017, 2017-02-22, **117**(4), 2910-3043 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.6b00427

[43] SHI, Yingyan, Fuming ZHANG a Robert J. LINHARDT. Porphyrin-based compounds and their applications in materials and medicine. *Dyes and Pigments* [online]. 2021, **188** [cit. 2025-05-01]. ISSN 01437208. Dostupné z: doi:10.1016/j.dyepig.2021.109136

[44] OLEINICK, Nancy L., Rachel L. MORRIS a Irina BELICHENKO. *The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how* [online]. 2002, **1**(1), 1-21 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1474-905X. Dostupné z: doi:10.1039/b108586g

[45] PENG, Qian, Kristian BERG, Johan MOAN, Magne KONGSHAUG a Jahn M. NESLAND. 5-Aminolevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy: Principles and Experimental Research. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1997, **65**(2), 235-251 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.1997.tb08549.x

[46] ALLISON, Ron R, Gordon H DOWNIE, Rosa CUENCA, Xin-Hua HU, Carter JH CHILDS a Claudio H SIBATA. Photosensitizers in clinical PDT. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [online]. 2004, **1**(1), 27-42 [cit. 2025-05-01]. ISSN 15721000. Dostupné z: doi:10.1016/S1572-1000(04)00007-9

[47] SINGH, Sunaina, Amit AGGARWAL, N. V. S. Dinesh K. BHUPATHIRAJU, Gianluca ARIANNA, Kirran TIWARI a Charles Michael DRAIN. Glycosylated Porphyrins, Phthalocyanines, and Other Porphyrinoids for Diagnostics and Therapeutics. *Chemical Reviews* [online]. 2015, 2015-09-23, **115**(18), 10261-10306 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.5b00244

[48] ROEDER, B., D. NAETHER, T. LEWALD, M. BRAUNE, C. NOWAK a W. FREYER. Photophysical properties and photodynamic activity in vivo of some tetrapyrroles. *Biophysical Chemistry* [online]. 1990, **35**(2-3), 303-312 [cit. 2025-05-01]. ISSN 03014622. Dostupné z: doi:10.1016/0301-4622(90)80017-2

[49] JIANG, Zhou, Jingwei SHAO, Tingting YANG, Jian WANG a Lee JIA. Pharmaceutical development, composition and quantitative analysis of phthalocyanine as the photosensitizer for cancer photodynamic therapy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. 2014, **87**, 98-104 [cit. 2025-05-01]. ISSN 07317085. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpba.2013.05.014

[50] LI, Xingshu, Bing-De ZHENG, Xiao-Hui PENG, Song-Zi LI, Jia-Wen YING, Yuanyuan ZHAO, Jian-Dong HUANG a Juyoung YOON. Phthalocyanines as medicinal photosensitizers: Developments in the last five years. *Coordination Chemistry Reviews* [online]. 2019, **379**, 147-160 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00108545. Dostupné z: doi:10.1016/j.ccr.2017.08.003

[51] WASIELEWSKI, Michael R. Self-Assembly Strategies for Integrating Light Harvesting and Charge Separation in Artificial Photosynthetic Systems. *Accounts of Chemical Research* [online]. 2009, 2009-12-21, **42**(12), 1910-1921 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0001-4842. Dostupné z: doi:10.1021/ar9001735

[52] CHEN, Juanjuan, Yingming WANG, Yuting FANG, Zhihuan JIANG, Aiping WANG a Jinping XUE. Improved photodynamic anticancer activity and mechanisms of a promising zinc(II) phthalocyanine-quinoline conjugate photosensitizer in vitro and in vivo. *Biomedical Optics Express* [online]. 2020, **11**(7) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2156-7085. Dostupné z: doi:10.1364/BOE.394186

[53] REVUELTA-MAZA, Miguel A., Cormac HALLY, Santi NONELL, Gema DE LA TORRE a Tomás TORRES. Crosswise Phthalocyanines with Collinear Functionalization: New Paradigmatic Derivatives for Efficient Singlet Oxygen Photosensitization. *ChemPlusChem* [online]. 2019, **84**(6), 673-679 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2192-6506. Dostupné z: doi:10.1002/cplu.201800631

[54] LO, Pui-Chi, M. Salomé RODRÍGUEZ-MORGADE, Ravindra K. PANDEY, Dennis K. P. NG, Tomás TORRES a Fabienne DUMOULIN. The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer. *Chemical Society Reviews* [online]. 2020, 2020-02-24, **49**(4), 1041-1056 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/C9CS00129H

[55] TEDESCO, Antonio, Jeane ROTTA a Claure LUNARDI. Synthesis, Photophysical and Photochemical Aspects of Phthalocyanines for Photodynamic Therapy. *Current*

*Organic Chemistry* [online]. 2003, 2003-01-01, **7**(2), 187-196 [cit. 2025-05-01]. ISSN 13852728. Dostupné z: doi:10.2174/1385272033373076

[56] ALI, Hasrat a Johan E. VAN LIER. Metal Complexes as Photo- and Radiosensitizers. *Chemical Reviews* [online]. 1999, 1999-09-08, **99**(9), 2379-2450 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr980439y

[57] SHARMAN, Wesley M., Svetlana V. KUDREVICH a Johan E. VAN LIER. Novel water-soluble phthalocyanines substituted with phosphonate moieties on the benzo rings. *Tetrahedron Letters* [online]. 1996, **37**(33), 5831-5834 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/0040-4039(96)01243-9

[58] WÖHRLE, Dieter. Phthalocyanines C. C. Leznoff and A. B. P. Lever , VCH, Weinheim 1993, 303 pp., hardcover, DM 198, ISBN3-527-89638-4: Properties and applications, volume 3. Edited by C. C. Leznoff and A. B. P. Lever , VCH, Weinheim 1993, 303 pp., hardcover, DM 198, ISBN3-527-89638-4. *Advanced Materials* [online]. 1993, **5**(12), 943-944 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0935-9648. Dostupné z: doi:10.1002/adma.19930051218

[59] LI, Ying-Syi, S. I. A. ZAIDI, Michael A. J. RODGERS, et al. The Synthesis, Photophysical and Photobiological Properties and in vitro Structure-Activity Relationships of a Set of Silicon Phthalocyanine PDT Photosensitizers. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1997, **65**(3), 581-586 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.1997.tb08609.x

[60] ALLEN, CYNTHIA M., WESLEY M. SHARMAN a JOHAN E. VAN LIER. Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines* [online]. 2012, 2012-04-17, **05**(02), 161-169 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1088-4246. Dostupné z: doi:10.1002/jpp.324

[61] MISHCHENKO, T.A., E.V. MITROSHINA, V.D. TURUBANOVA, R. ALZEIBAK, I.V. BALALAEVA, M.V. VEDUNOVA a D.V. KRYSKO. Effect of Photosensitizers Photosens, Photodithazine and Hypericin on Glioma Cells and Primary Neuronal Cultures: a Comparative Analysis. *Sovremennye tehnologii v medicine* [online]. 2019, **11**(4) [cit. 2025-05-01]. ISSN 20764243. Dostupné z: doi:10.17691/stm2019.11.4.06

[62] SCHNEIDER, Claus, Odaine N. GORDON, Rebecca L. EDWARDS a Paula B. LUIS. Degradation of Curcumin: From Mechanism to Biological Implications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2015, 2015-09-09, **63**(35), 7606-7614 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0021-8561. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jafc.5b00244

[63] GHOSH, Shatadal, Sharmistha BANERJEE a Parames C. SIL. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 2015, **83**, 111-124 [cit. 2025-05-01]. ISSN 02786915. Dostupné z: doi:10.1016/j.fct.2015.05.022

[64] SALEM, Melessa, Sohrab ROHANI a Elizabeth R. GILLIES. Curcumin, a promising anti-cancer therapeutic: a review of its chemical properties, bioactivity and approaches

to cancer cell delivery. *RSC Advances* [online]. 2014, **4**(21) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/c3ra46396f

[65] KUNNUMAKKARA, Ajaikumar B., Devivasha BORDOLOI, Choudhary HARSHA, Kishore BANIK, Subash C. GUPTA a Bharat B. AGGARWAL. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clinical Science* [online]. 2017, 2017-08-01, **131**(15), 1781-1799 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0143-5221. Dostupné z: doi:10.1042/CS20160935

[66] BERND, August. Visible light and/or UVA offer a strong amplification of the anti-tumor effect of curcumin. *Phytochemistry Reviews* [online]. 2014, **13**(1), 183-189 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1568-7767. Dostupné z: doi:10.1007/s11101-013-9296-2

[67] PRIYADARSINI, K. Indira. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* [online]. 2009, **10**(2), 81-95 [cit. 2025-05-01]. ISSN 13895567. Dostupné z: doi:10.1016/j.jphotochemrev.2009.05.001

[68] LEITE, Diego Portes Vieira, Fernanda Rossi PAOLILLO, Thiago Nogueira PARMESANO, Carla Raquel FONTANA a Vanderlei Salvador BAGNATO. Effects of Photodynamic Therapy with Blue Light and Curcumin as Mouth Rinse for Oral Disinfection: A Randomized Controlled Trial. *Photomedicine and Laser Surgery* [online]. 2014, **32**(11), 627-632 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1549-5418. Dostupné z: doi:10.1089/pho.2014.3805

[69] ABDEL FADEEL, Doaa A., Rabab KAMEL a Maha FADEL. PEGylated lipid nanocarrier for enhancing photodynamic therapy of skin carcinoma using curcumin: in-vitro/in-vivo studies and histopathological examination. *Scientific Reports* [online]. 2020, **10**(1) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-67349-z

[70] RAHIMI-MOGHADDAM, F, N SATTARAHMADY a N AZARPIRA. Gold-Curcumin Nanostructure in Photothermal Therapy on Breast Cancer Cell Line: 650 and 808 nm Diode Lasers as Light Sources. *Journal of Biomedical Physics and Engineering* [online]. 2012, 2012-12-23 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2251-7200. Dostupné z: doi:10.31661/jbpe.v0i0.906

[71] RUTZ, Jochen, Sebastian MAXEINER, Saira JUSTIN, et al. Low Dosed Curcumin Combined with Visible Light Exposure Inhibits Renal Cell Carcinoma Metastatic Behavior in Vitros. *Cancers* [online]. 2020, **12**(2) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers12020302

[72] ZHANG, Chenchen, Shan JIANG, Kun LI, Mei WANG, Rongrong ZHU, Xiaoyu SUN, Qingxiu WANG a ShiLong WANG. The triplet state of tanshinone I and its synergic effect on the phototherapy of cancer cells with curcumin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [online]. 2015, **150**, 181-186 [cit. 2025-05-01]. ISSN 13861425. Dostupné z: doi:10.1016/j.saa.2015.05.062

[73] KAZANTZIS, K. T., K. KOUTSONIKOLI, B. MAVROIDI, et al. *Curcumin derivatives as photosensitizers in photodynamic therapy: photophysical properties and in vitro studies with prostate cancer cells* [online]. 2020, **19**(2), 193-206 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1474-905X. Dostupné z: doi:10.1039/c9pp00375d

[74] WIKENE, Kristine Opsvik, Anne Bee HEGGE, Ellen BRUZELL a Hanne Hjorth TØNNESEN. Formulation and characterization of lyophilized curcumin solid dispersions for antimicrobial photodynamic therapy (aPDT): studies on curcumin and curcuminoids LII. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2014, 2014-10-24, **41**(6), 969-977 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0363-9045. Dostupné z: doi:10.3109/03639045.2014.919315

[75] DOUGHERTY, T. J., C. J. GOMER, B. W. HENDERSON, G. JORI, D. KESSEL, M. KORBELIK, J. MOAN a Q. PENG. Photodynamic Therapy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [online]. 1998, 1998-06-17, **90**(12), 889-905 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0027-8874. Dostupné z: doi:10.1093/jnci/90.12.889

[76] AIRES-FERNANDES, Mariza, Ramon BOTELHO COSTA, Stéphanie ROCHETTI DO AMARAL, Cassamo Ussemane MUSSAGY, Valéria C. SANTOS-EBINUMA a Fernando Lucas PRIMO. Development of Biotechnological Photosensitizers for Photodynamic Therapy: Cancer Research and Treatment—From Benchtop to Clinical Practice. *Molecules* [online]. 2022, **27**(20) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules27206848

[77] ORMOND, Alexandra a Harold FREEMAN. Dye Sensitizers for Photodynamic Therapy. *Materials* [online]. 2013, **6**(3), 817-840 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1996-1944. Dostupné z: doi:10.3390/ma6030817

[78] MANSOORI, Behzad, Ali MOHAMMADI, Mohammad AMIN DOUSTVANDI, Fatemeh MOHAMMADNEJAD, Farzin KAMARI, Morten F. GJERSTORFF, Behzad BARADARAN a Michael R. HAMBLIN. Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* [online]. 2019, **26**, 395-404 [cit. 2025-05-01]. ISSN 15721000. Dostupné z: doi:10.1016/j.pdpdt.2019.04.033

[79] REZENDE, Thaís K. L., Helliomar P. BARBOSA, Luiz F. DOS SANTOS, Karmel DE O. LIMA, Patrícia ALVES DE MATOS, Tayana M. TSUBONE, Rogéria R. GONÇALVES a Jefferson L. FERRARI. Upconversion rare Earths nanomaterials applied to photodynamic therapy and bioimaging. *Frontiers in Chemistry* [online]. 2022, 2022-11-17, **10** [cit. 2025-05-01]. ISSN 2296-2646. Dostupné z: doi:10.3389/fchem.2022.1035449

[80] WANGSUWAN, Suparat a Jitlada MEEPHANSAN. Comparative Study Of Photodynamic Therapy With Riboflavin-Tryptophan Gel And 13% 5-Aminolevulinic Acid In The Treatment Of Mild To Moderate Acne Vulgaris . *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* [online]. 2019, **12**, 805-814 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1178-7015. Dostupné z: doi:10.2147/CCID.S227737

[81] HEELIS, P. F. The photophysical and photochemical properties of flavins (isoalloxazines). *Chemical Society Reviews* [online]. 1982, **11**(1) [cit. 2025-05-01]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/cs9821100015

[82] MÉNOVÁ, Petra, Václav EIGNER, Jan ČEJKA, Hana DVOŘÁKOVÁ, Miloslav ŠANDA a Radek CIBULKA. Synthesis and structural studies of flavin and alloxazine adducts with O-nucleophiles. *Journal of Molecular Structure* [online]. 2011, **1004**(1-3), 178-187 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00222860. Dostupné z: doi:10.1016/j.molstruc.2011.08.002

[83] RIBES, Jonathan, Pauline COSSARD, Khaled AL YAMAN, Isabelle BESTEL a Eduard BADARAU. Investigating the photosensitization activities of flavins irradiated by blue LEDs. *RSC Advances* [online]. 2023, 2023-01-11, **13**(4), 2355-2364 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/D2RA07379J

[84] SASSETTI, Elisa, Mads H. CLAUSEN a Luca LARAIA. Small-Molecule Inhibitors of Reactive Oxygen Species Production. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2021, 2021-05-13, **64**(9), 5252-5275 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01914

[85] RICHTAR, Jan, Patricie HEINRICHOVA, Dogukan Hazar APAYDIN, et al. Novel Riboflavin-Inspired Conjugated Bio-Organic Semiconductors. *Molecules* [online]. 2018, **23**(9) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules23092271

[86] KAIM, Wolfgang, Brigitte SCHWEDERSKI, Oliver HEILMANN a Fridmann M. HORNUNG. Coordination compounds of pteridine, alloxazine and flavin ligands: structures and properties. *Coordination Chemistry Reviews* [online]. 1999, **182**(1), 323-342 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00108545. Dostupné z: doi:10.1016/S0010-8545(98)00193-3

[87] ZHOU, Yimin, Ying-Kit CHEUNG, Chao MA, et al. Endoplasmic Reticulum-Localized Two-Photon-Absorbing Boron Dipyrromethenes as Advanced Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2018, 2018-05-10, **61**(9), 3952-3961 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0022-2623. Dostupné z: doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01907

[88] MARLIN, Fanny, Philippe SIMON, Stéphanie BONNEAU, et al. Flavin Conjugates for Delivery of Peptide Nucleic Acids. *ChemBioChem* [online]. 2012, 2012-11-26, **13**(17), 2593-2598 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1439-4227. Dostupné z: doi:10.1002/cbic.201200505

[89] RIBES, Jonathan, Nataliia BEZTSINNA, Remy BAILLY, Sabine CASTANO, Estelle RASCOL, Nada TAIB-MAAMAR, Eduard BADARAU a Isabelle BESTEL. Flavin-Conjugated Nanobombs: Key Structural Requirements Governing Their Self-Assemblies' Morphologies. *Bioconjugate Chemistry* [online]. 2021, 2021-03-17, **32**(3), 553-562 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1043-1802. Dostupné z: doi:10.1021/acs.bioconjchem.1c00028

[90] DOLMANS, Dennis E.J.G.J., Dai FUKUMURA a Rakesh K. JAIN. Photodynamic therapy for cancer. *Nature Reviews Cancer* [online]. 2003, 2003-05-01, **3**(5), 380-387 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc1071

[91] BAPTISTA, Maurício S., Jean CADET, Paolo DI MASCIO, et al. Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 2017, **93**(4), 912-919 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/php.12716

[92] ROMERO, Nathan A. a David A. NICEWICZ. Organic Photoredox Catalysis. *Chemical Reviews* [online]. 2016, 2016-09-14, **116**(17), 10075-10166 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.6b00057

[93] XIE, Yixi, Weijie YANG, Fen TANG, Xiaoqing CHEN a Licheng REN. Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism. *Current Medicinal Chemistry* [online]. 2014, 2014-11-26, **22**(1), 132-149 [cit. 2025-05-01]. ISSN 09298673. Dostupné z: doi:10.2174/09298673216661409161134 43

[94] YOUF, Raphaëlle, Max MÜLLER, Ali BALASINI, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy: Latest Developments with a Focus on Combinatory Strategies. *Pharmaceutics* [online]. 2021, **13**(12) [cit. 2025-05-01]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics13121995

[95] ALLOXAN MONOHYDRATE. *Organic Syntheses* [online]. 1952, **32** [cit. 2025-05-01]. ISSN 00786209. Dostupné z: doi:10.15227/orgsyn.032.0006

[96] DIAMINOURACIL HYDROCHLORIDE. *Organic Syntheses* [online]. 1957, **37** [cit. 2025-05-01]. ISSN 00786209. Dostupné z: doi:10.15227/orgsyn.037.0015

[97] VARUN, Varun, Sonam SONAM a Rita KAKKAR. Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications. *MedChemComm* [online]. 2019, 2019-03-20, **10**(3), 351-368 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2040-2503. Dostupné z: doi:10.1039/C8MD00585K

[98] BARATTIN, Régis a André GOURDON. Synthesis of Two Complementary Molecular Moulds. *European Journal of Organic Chemistry* [online]. 2009, **2009**(7), 1022-1026 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1434-193X. Dostupné z: doi:10.1002/ejoc.200800954

[99] LI, Haiyan, Felix Sunjoo KIM, Guoqiang REN, Emily C. HOLLENBECK, Selvam SUBRAMANIYAN a Samson A. JENEKHE. Tetraazabenzodifluoranthene Diimides: Building Blocks for Solution-Processable n-Type Organic Semiconductors. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2013, 2013-05-17, **52**(21), 5513-5517 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1433-7851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.201210085

[100] ZHOU, Pengxin, Lanlan DENG, Zengtao HAN, Xiaolong ZHAO, Zhe ZHANG a Shuhui HUO. Benzo[de]isoquinoline-1,3-dione condensed asymmetric azaacenes as strong acceptors. *RSC Advances* [online]. 2022, 2022-04-28, **12**(21), 13480-13486 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/D2RA01074G

[101] D'ISCHIA, Marco, Anna PALUMBO a Giuseppe PROTA. Adrenalin oxidation revisited. New products beyond the adrenochrome stage. *Tetrahedron* [online]. 1988,

**44**(20), 6441-6446 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00404020. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4020(01)89832-X

[102] SILVA, Bianca N. M., Bárbara V. SILVA, Fernando C. SILVA, Daniel T. G. GONZAGA, Vitor F. FERREIRA a Angelo C. PINTO. Synthesis of novel isatin-type 5'-(4-Alkyl/Aryl-1H-1,2,3-triazoles) via 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Journal of the Brazilian Chemical Society* [online]. 2013, **24**(2), 179-183 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0103-5053. Dostupné z: doi:10.1590/S0103-50532013000200002

[103] SILVA, Joaquim F. M. da, Simon J. GARDEN a Angelo C. PINTO. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society* [online]. 2001, **12**(3), 273-324 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0103-5053. Dostupné z: doi:10.1590/S0103-50532001000300002

[104] ELDEHNA, Wagdy M., Mahmoud F. ABO-ASHOUR, Alessio NOCENTINI, et al. Enhancement of the tail hydrophobic interactions within the carbonic anhydrase IX active site via structural extension: Design and synthesis of novel N-substituted isatins-SLC-0111 hybrids as carbonic anhydrase inhibitors and antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2019, **162**, 147-160 [cit. 2025-05-01]. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2018.10.068

[105] VINE, Kara L., Julie M. LOCKE, Marie RANSON, Stephen G. PYNE a John B. BREMNER. *In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives* [online]. 2007, **15**(2), 931-938 [cit. 2025-05-01]. ISSN 09680896. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmc.2006.10.035

[106] KUMAR, Ramesh a Mahesh KUMAR. Synthesis of novel 5-Bromoisatin based pyrimidine derivatives and their antimicrobial evaluation. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology* [online]. 2019, **5**(6), 1244-1250 [cit. 2025-05-01]. ISSN 24552674. Dostupné z: doi:10.31024/ajpp.2019.5.6.24

[107] KUMAR, Sunil, Aathira Sujathan NAIR, Mohamed A. ABDELGAWAD a Bijo MATHEW. Exploration of the Detailed Structure–Activity Relationships of Isatin and Their Isomers As Monoamine Oxidase Inhibitors. *ACS Omega* [online]. 2022, 2022-05-17, **7**(19), 16244-16259 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2470-1343. Dostupné z: doi:10.1021/acsomega.2c01470

[108] ESKANDARI, Mehdi, Khosrow JADIDI a Behrouz NOTASH. Substrate-Controlled Diastereo- and Enantiodivergent Synthesis of Bis-Spirocyclopropyloxindoles from Available Isatin as a Single Starting Material. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2023, 2023-05-05, **88**(9), 5254-5274 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/acs.joc.2c02452

[109] YEFIDOFF-FREEDMAN, Revital, Ting CHEN, Rupam SAHOO, Limo CHEN, Gerhard WAGNER, Jose A. HALPERIN, Bertal H. AKTAS a Michael CHOREV. 3-Substituted Indazoles as Configurationally Locked 4EGI-1 Mimetics and Inhibitors of the eIF4E/eIF4G Interaction. *ChemBioChem* [online]. 2014, 2014-03-03, **15**(4), 595-611 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1439-4227. Dostupné z: doi:10.1002/cbic.201300723

[110] CAI, Jinfang, Hua JIANG, Weiguo CHEN a Zhihua CUI. Design, synthesis, characterization of water-soluble indophenine dyes and their application for dyeing of wool, silk and nylon fabrics. *Dyes and Pigments* [online]. 2020, **179** [cit. 2025-05-01]. ISSN 01437208. Dostupné z: doi:10.1016/j.dyepig.2020.108385

[111] MARTINEZ, Francisco a Herbert NAARMANN. New isatin derivatives: synthesis and reactions. *Synthetic Metals* [online]. 1990, **39**(2), 195-203 [cit. 2025-05-01]. ISSN 03796779. Dostupné z: doi:10.1016/0379-6779(90)90184-M

[112] POOMATHI, Nataraj, Sivakalai MAYAKRISHNAN, Doraiswamy MURALIDHARAN, Rajagopal SRINIVASAN a Paramasivan T. PERUMAL. Reaction of isatins with 6-amino uracils and isoxazoles: isatin ring-opening vs. annulations and regioselective synthesis of isoxazole fused quinoline scaffolds in water. *Green Chemistry* [online]. 2015, **17**(6), 3362-3372 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1463-9262. Dostupné z: doi:10.1039/C5GC00006H

[113] WANG, Tao, Wen-Bin WANG, Yan-Ming FU, Cheng-Feng ZHU, Lan-Jun CHENG, Yang-En YOU, Xiang WU a You-Gui LI. Asymmetric Double Oxidative [3 2] Cycloaddition for the Synthesis of CF 3 -Containing Spiro[pyrrolidin-3,2′-oxindole]. *Organic Letters* [online]. 2023, 2023-05-05, **25**(17), 3152-3156 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/acs.orglett.3c01083

[114] WEST, Alison C. a Ricky W. JOHNSTONE. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2014, 2014-1-2, **124**(1), 30-39 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI69738

[115] PEDDIBHOTLA, Satyamaheshwar. 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an Emerging New Scaffold for Drug Discovery with Potential Anti-Cancer and other Biological Activities. *Current Bioactive Compounds* [online]. 2009, 2009-03-01, **5**(1), 20-38 [cit. 2025-05-01]. ISSN 15734072. Dostupné z: doi:10.2174/157340709787580900

[116] SUPURAN, Claudiu T a Jean-Yves WINUM. Carbonic Anhydrase Ix Inhibitors in Cancer Therapy: An Update. *Future Medicinal Chemistry* [online]. 2015, **7**(11), 1407-1414 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1756-8919. Dostupné z: doi:10.4155/fmc.15.71

[117] BHARATHI DILEEPAN, A.G., T. DANIEL PRAKASH, A. GANESH KUMAR, P. SHAMEELA RAJAM, V. VIOLET DHAYABARAN a R. RAJARAM. Isatin based macrocyclic Schiff base ligands as novel candidates for antimicrobial and antioxidant drug design: In vitro DNA binding and biological studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* [online]. 2018, **183**, 191-200 [cit. 2025-05-01]. ISSN 10111344. Dostupné z: doi:10.1016/j.jphotobiol.2018.04.029

[118] LIAN, Zhi-Min, Juan SUN a Hai-Liang ZHU. Design, synthesis and antibacterial activity of isatin derivatives as FtsZ inhibitors. *Journal of Molecular Structure* [online]. 2016, **1117**, 8-16 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00222860. Dostupné z: doi:10.1016/j.molstruc.2016.03.036

[119] RAHIM, Fazal, Fazal MALIK, Hayat ULLAH, et al. Isatin based Schiff bases as inhibitors of α-glucosidase: Synthesis, characterization, in vitro evaluation and

molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* [online]. 2015, **60**, 42-48 [cit. 2025-05-01]. ISSN 00452068. Dostupné z: doi:10.1016/j.bioorg.2015.03.005

[120] MELEDDU, Rita, Simona DISTINTO, Angela CORONA, et al. (3Z)-3-(2-[4-(aryl)-1,3-thiazol-2-yl]hydrazin-1-ylidene)-2,3-dihydro-1H-indol-2-one derivatives as dual inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2015, **93**, 452-460 [cit. 2025-05-01]. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejmech.2015.02.032

[121] SINGH, D. D. N., M. M. SINGH, R. S. CHAUDHARY a C. V. AGARWAL. Inhibitive effects of isatin, thiosemicarbazide and isatin-3-(3-thiosemicarbazone) on the corrosion of aluminium alloys in nitric acid. *Journal of Applied Electrochemistry* [online]. 1980, **10**(5), 587-592 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0021-891X. Dostupné z: doi:10.1007/BF00615480

[122] CHEN, Jiayi, Wei SHU a Enju WANG. A fluorescent and colorimetric probe based on isatin-appended rhodamine for the detection of Hg2. *Chemical Research in Chinese Universities* [online]. 2016, **32**(5), 742-745 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1005-9040. Dostupné z: doi:10.1007/s40242-016-6001-1

[123] RONDÃO, R., J. Seixas DE MELO, F. A. SCHABERLE a G. VOSS. Excited state characterization of a polymeric indigo. *Phys. Chem. Chem. Phys* [online]. 2012, **14**(5), 1778-1783 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1463-9076. Dostupné z: doi:10.1039/C2CP23266A

[124] LALOR, F. J. a F. L. SCOTT. Intramolecular oxime–acyl attack: new routes to 1,2,4-triazine 4-oxides and 1,2,3-triazoles. *J. Chem. Soc. C* [online]. 1969, (7), 1034-1043 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0022-4952. Dostupné z: doi:10.1039/J39690001034

[125] DANDIA, Anshu, Vijay PAREWA, Shuchi MAHESHWARI a Kuldeep S. RATHORE. Cu doped CdS nanoparticles: A versatile and recoverable catalyst for chemoselective synthesis of indolo[2,3- b ]quinoxaline derivatives under microwave irradiation. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* [online]. 2014, **394**, 244-252 [cit. 2025-05-01]. ISSN 13811169. Dostupné z: doi:10.1016/j.molcata.2014.07.022

[126] HERRERA, Helena, Paula DE ECHEGARAY, Marta URDANPILLETA, Maria J. MANCHEÑO, Elena MENA-OSTERITZ, Peter BÄUERLE a José L. SEGURA. Linear and star-shaped naphthalimide-fused pyrazinacenes. *Chem. Commun* [online]. 2013, **49**(7), 713-715 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C2CC36791B

[127] ALONSO-NAVARRO, Matías J., Alexandra HARBUZARU, Marcos MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, Paula PÉREZ CAMERO, J. Teodomiro LÓPEZ NAVARRETE, M. Mar RAMOS, Rocío PONCE ORTIZ a José L. SEGURA. Synthesis and electronic properties of nitrogen-doped π-extended polycyclic aromatic dicarboximides with multiple redox processes. *Journal of Materials Chemistry C* [online]. 2021, 2021-07-1, **9**(25), 7936-7949 [cit. 2025-05-01]. ISSN 2050-7526. Dostupné z: doi:10.1039/D1TC01239H

[128] WANG, Zhichao, Qinqin PENG, Xuan HUANG, Qianli MA, Jinjun SHAO a Qian SHEN. Recent progress of Acenaphthylene-imide-fused polycyclic aromatic

hydrocarbons: Synthesis and application. *Dyes and Pigments* [online]. 2021, **185** [cit. 2025-05-01]. ISSN 01437208. Dostupné z: doi:10.1016/j.dyepig.2020.108877

[129] JI, Chendong, Wenyu CHENG, Qipeng YUAN, Klaus MÜLLEN a Meizhen YIN. From Dyestuff Chemistry to Cancer Theranostics: The Rise of Rylenecarboximides. *Accounts of Chemical Research* [online]. 2019, 2019-08-20, **52**(8), 2266-2277 [cit. 2025-05-01]. ISSN 0001-4842. Dostupné z: doi:10.1021/acs.accounts.9b00221

[130] SHAO, Quanqin, Xingjian GUO, Yuzhe LI, Yangchun WANG, Dongliang WANG, Jiyuan LIU, Jiangwen FAN a Fan YANG. Using UAV remote sensing to analyze the population and distribution of large wild herbivores. *National Remote Sensing Bulletin* [online]. 2018, **22**(3), 497-507 [cit. 2025-05-01]. ISSN 1007-4619. Dostupné z: doi:10.11834/jrs.20187267

[131] JAMESON, Cynthia J. Fundamental Intramolecular and Intermolecular Information from NMR in the Gas Phase. *Gas Phase NMR* [online]. The Royal Society of Chemistry, 2016, 2016-2-18, 1-51 [cit. 2025-05-01]. ISBN 978-1-78262-161-4. Dostupné z: doi:10.1039/9781782623816-00001

[132] TAMPIERI, Alberto, Márk SZABÓ, Francesc MEDINA a Henrik GULYÁS. A brief introduction to the basics of NMR spectroscopy and selected examples of its applications to materials characterization. *Physical Sciences Reviews* [online]. 2021, 2021-02-03, **6**(1) [cit. 2025-05-01]. ISSN 2365-659X. Dostupné z: doi:10.1515/psr-2019-0086

[133] BHARTI, Santosh Kumar a Raja ROY. Quantitative 1H NMR spectroscopy. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [online]. 2012, **35**, 5-26 [cit. 2025-05-01]. ISSN 01659936. Dostupné z: doi:10.1016/j.trac.2012.02.007

[134] MACOMBER, Roger S. *A complete introduction to modern NMR spectroscopy* [online]. New York: John Wiley, c1998 [cit. 2025-05-01]. ISBN 04-711-5736-8.

[135] QUINTANILLA-LICEA, Ramiro, Juan F. COLUNGA-VALLADARES, Adolfo CABALLERO-QUINTERO, Cristina RODRÍGUEZ-PADILLA, Reyes TAMEZ-GUERRA, Ricardo GÓMEZ-FLORES a Noemí WAKSMAN. NMR Detection of Isomers Arising from Restricted Rotation of the C-N Amide Bond of N-Formyl-o-toluidine and N,N'-bis-Formyl-o-tolidine. *Molecules* [online]. 2002, **7**(8), 662-673 [cit. 2025-05-02]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/70800662

[136] HUSSAINI, Syed Raziullah, Adama KUTA, Arpan PAL, Zhiguo WANG, Margaret A. EASTMAN a Ramon DURAN. Application of NMR Spectroscopy for the Detection of Equilibrating E – Z Diastereomers. *ACS Omega* [online]. 2020, 2020-09-29, **5**(38), 24848-24853 [cit. 2025-05-02]. ISSN 2470-1343. Dostupné z: doi:10.1021/acsomega.0c03554

[137] BERNA, Francesco. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). *Encyclopedia of Geoarchaeology* [online]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2017, 2017-8-12, 285-286 [cit. 2025-05-02]. Encyclopedia of Earth Sciences Series. ISBN 978-94-007-4827-9. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4020-4409-0_15

[138] GONG, Yahui, Xuerong CHEN a Wei WU. Application of fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy in sample preparation: Material characterization and mechanism investigation. *Advances in Sample Preparation* [online]. 2024, **11** [cit. 2025-05-02]. ISSN 27725820. Dostupné z: doi:10.1016/j.sampre.2024.100122

[139] ROCHA, Fellipy S., Anderson J. GOMES, Claure N. LUNARDI, Serge KALIAGUINE a Gregory S. PATIENCE. Experimental methods in chemical engineering: Ultraviolet visible spectroscopy—UV-Vis. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* [online]. 2018, **96**(12), 2512-2517 [cit. 2025-05-02]. ISSN 0008-4034. Dostupné z: doi:10.1002/cjce.23344

[140] YADAV, L. D. S. Ultraviolet (UV) and Visible Spectroscopy. *Organic Spectroscopy* [online]. Dordrecht: Springer Netherlands, 2005, 7-51 [cit. 2025-05-02]. ISBN 978-94-017-2508-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4020-2575-4_2

[141] SUN, Jie, Bingxin LIU a Bin XU. Copper-catalyzed tandem oxidative cyclization of arylacetamides: efficient access to N-functionalized isatins. *RSC Advances* [online]. 2013, **3**(17) [cit. 2025-05-02]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/c3ra40657a

[142] PAL, Kaushik, Indranil SAMANTA, Rahul Kumar GUPTA, Debabrata GOSWAMI a Apurba Lal KONER. Deciphering micro-polarity inside the endoplasmic reticulum using a two-photon active solvatofluorochromic probe. *Chemical Communications* [online]. 2018, **54**(75), 10590-10593 [cit. 2025-05-02]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C8CC03962C

[143] MARQUES, Carolina S., Patrick MCARDLE, Andrea ERXLEBEN a Anthony J. BURKE. Accessing New 5-α-(3,3-Disubstituted Oxindole)-Benzylamine Derivatives from Isatin: Stereoselective Organocatalytic Three Component Petasis Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* [online]. 2020, 2020-06-30, **2020**(24), 3622-3634 [cit. 2025-05-02]. ISSN 1434-193X. Dostupné z: doi:10.1002/ejoc.202000334

[144] AGAMENNONE, Mariangela, Dmitry S. BELOV, Antonio LAGHEZZA, et al. Fragment-Based Discovery of 5-Arylisatin-Based Inhibitors of Matrix Metalloproteinases 2 and 13. *ChemMedChem* [online]. 2016, 2016-09-06, **11**(17), 1892-1898 [cit. 2025-05-02]. ISSN 1860-7179. Dostupné z: doi:10.1002/cmdc.201600266

[145] BUSCH, Michael, Matthew D. WODRICH a Clémence CORMINBOEUF. A Generalized Picture of C–C Cross-Coupling. *ACS Catalysis* [online]. 2017, 2017-09-01, **7**(9), 5643-5653 [cit. 2025-05-02]. ISSN 2155-5435. Dostupné z: doi:10.1021/acscatal.7b01415

[146] MANNA, Kuntal a Yadvendra K. AGRAWAL. *Microwave assisted synthesis of new indophenazine 1,3,5-trisubstruted pyrazoline derivatives of benzofuran and their antimicrobial activity* [online]. 2009, **19**(10), 2688-2692 [cit. 2025-05-02]. ISSN 0960894X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmcl.2009.03.161

[147] VERBEEK, Joost, Jonas ERIKSSON, Stina SYVÄNEN, et al. Synthesis and preliminary preclinical evaluation of fluorine-18 labelled isatin-4-(4-methoxyphenyl)-3-thiosemicarbazone ([18F]4FIMPTC) as a novel PET tracer of P-glycoprotein

expression. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* [online]. 2018, **3**(1) [cit. 2025-05-02]. ISSN 2365-421X. Dostupné z: doi:10.1186/s41181-018-0046-z

[148] SRIDHAR, Seshaiah Krishnan, Muniyandy SARAVANAN a Atmakuru RAMESH. Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2001, **36**(7-8), 615-625 [cit. 2025-05-02]. ISSN 02235234. Dostupné z: doi:10.1016/S0223-5234(01)01255-7

[149] MALI, Prakash R., Prashishkumar K. SHIRSAT, Navnath KHOMANE, Lakshama NAYAK, Jagadeesh Babu NANUBOLU a H. M. MESHRAM. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions for the Synthesis of Novel Oxindole Derivatives and Their Cytotoxic Properties. *ACS Combinatorial Science* [online]. 2017, 2017-10-09, **19**(10), 633-639 [cit. 2025-05-02]. ISSN 2156-8952. Dostupné z: doi:10.1021/acscombsci.7b00044

[150] *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* [online]. 2001, 2001-04-15 [cit. 2025-05-02]. Dostupné z: doi:10.1002/047084289X.rt134.pub2

[151] DAS, Sharmistha, Subhankar PAUL, Bijeta MITRA, Gyan CHANDRA PARIYAR a Pranab GHOSH. P -Toluene Sulphonic Acid (PTSA): An Efficient Catalyst for One-Pot Three-Component Synthesis of Novel 3-Pyrazolyl-Thiazolidin-4-One Derivatives. *ChemistrySelect* [online]. 2024, 2024-08-12, **9**(30) [cit. 2025-05-02]. ISSN 2365-6549. Dostupné z: doi:10.1002/slct.202401822

[152] BAGHERNEJAD, Bita. Application of p-toluenesulfonic Acid (PTSA) in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry* [online]. 2011, 2011-09-01, **15**(17), 3091-3097 [cit. 2025-05-02]. ISSN 13852728. Dostupné z: doi:10.2174/138527211798357074

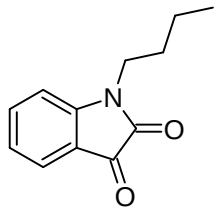
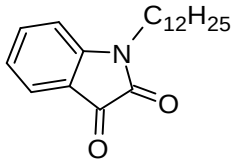
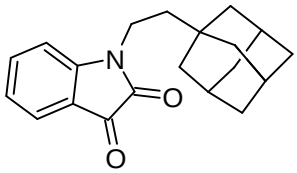
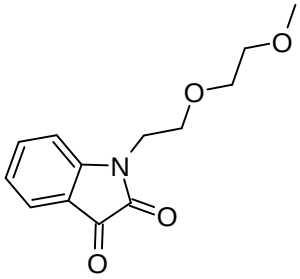
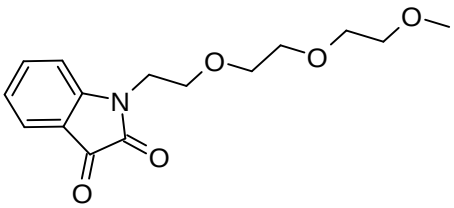
[153] CAGARDOVÁ, Denisa, Jan TRUKSA, Martin MICHALÍK, Jan RICHTÁR, Martin WEITER, Jozef KRAJČOVIČ a Vladimír LUKEŠ. Spectroscopic behavior of alloxazine-based dyes with extended aromaticity: Theory vs Experiment. *Optical Materials* [online]. 2021, **117** [cit. 2025-05-02]. ISSN 09253467. Dostupné z: doi:10.1016/j.optmat.2021.111205

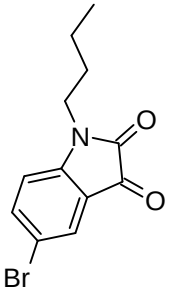
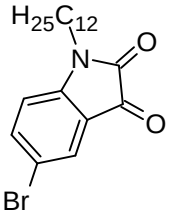
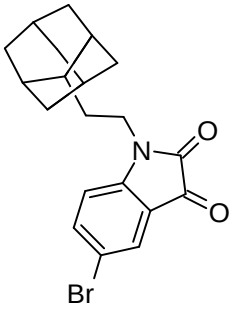
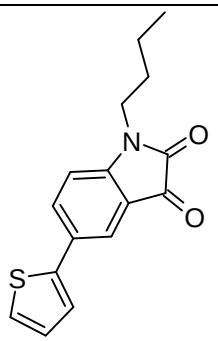
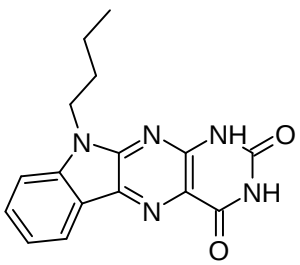
[154] EDINGTON, Sean C., Stephanie LIU a Carlos R. BAIZ. Infrared spectroscopy probes ion binding geometries. *Rare-Earth Element Biochemistry: Characterization and Applications of Lanthanide-Binding Biomolecules* [online]. Elsevier, 2021, 157-191 [cit. 2025-05-02]. Methods in Enzymology. ISBN 9780323910859. Dostupné z: doi:10.1016/bs.mie.2020.12.028

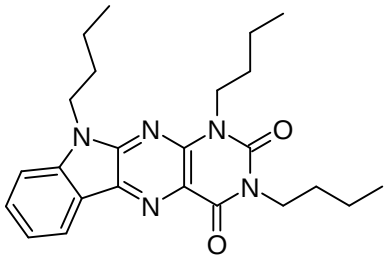
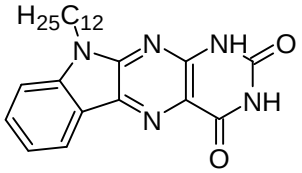
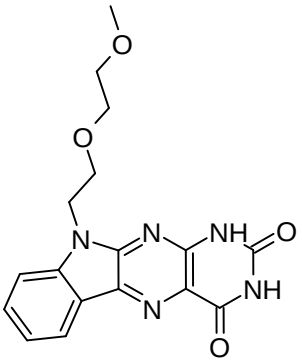
[155] HE, Min, Xiaoqiang YU, Yi WANG a Ming BAO. Tunable Redox Potential Photocatalyst: Aggregates of 2,3-Dicyanopyrazino Phenanthrene Derivatives for the Visible-Light-Induced α-Allylation of Amines. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2021, 2021-11-05, **86**(21), 14720-14731 [cit. 2025-05-02]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/acs.joc.1c01533

# 8 SEZNAM PŘIPRAVENÝCH LÁTEK

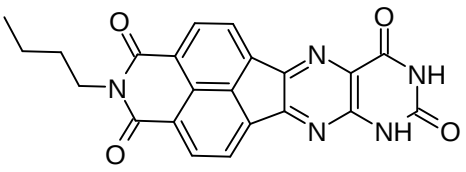
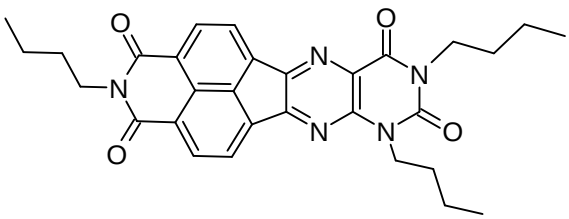
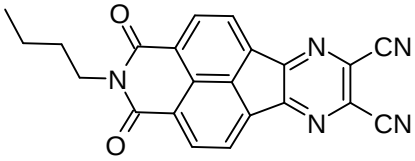
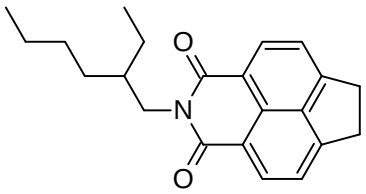
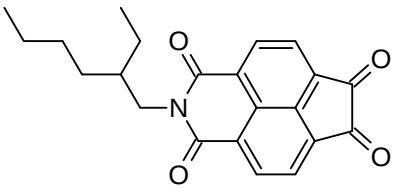
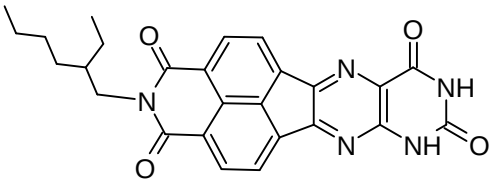
Tabulka 4 Přehled isatinových derivátů

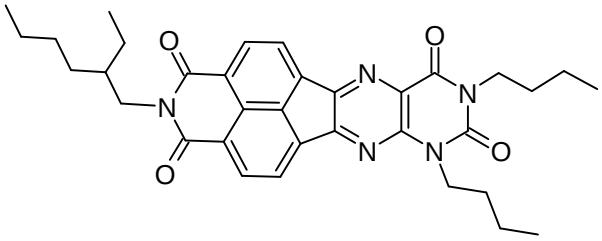
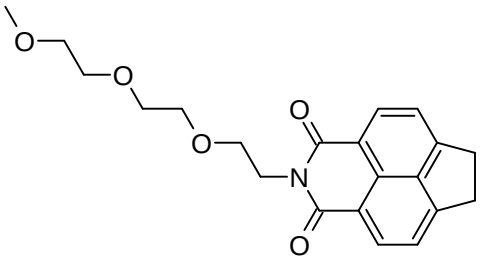
| Název/vlastnosti | Struktura |
|---|---|
| **Molekula 3a**<br>1-butyl-1*H*-indol-2,3-dion<br>**CAS: 4290-91-9**<br>**Molekulový vzorec**: $C_{12}H_{13}NO_2$<br>**Molekulová hmotnost**: 203,24 g/mol |  |
| **Molekula 3b**<br>1-dodecylindolin-2,3-dion<br>**CAS: 201990-39-8**<br>**Molekulový vzorec**: $C_{20}H_{29}NO_2$<br>**Molekulová hmotnost**: 315,45 g/mol |  |
| **Molekula 3c**<br>1-(2-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)ethyl)indolin-2,3-dion<br>**Molekulový vzorec**: $C_{20}H_{23}NO_2$<br>**Molekulová hmotnost**: 309,40 g/mol |  |
| **Molekula 3d**<br>1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-1*H*-indol-2,3-dion<br>**CAS: 1490901-70-6**<br>**Molekulový vzorec**: $C_{13}H_{15}NO_4$<br>**Molekulová hmotnost**: 249,26 g/mol |  |
| **Molekula 3e**<br>1-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}-1*H*-indol-2,3-dion<br>**CAS: 1917134-25-8**<br>**Molekulový vzorec: $C_{15}H_{19}NO_5$**<br>**Molekulová hmotnost: 293,32 g/mol** |  |

| Název/vlastnosti | Struktura |
|---|---|
| **Molekula 5a**<br>5-bromo-1-butyl-1*H*-indol-2,3-dion<br>**CAS: 332929-55-2**<br>**Molekulový vzorec**: $C_{12}H_{12}BrNO_2$<br>**Molekulová hmotnost**: 282,13 g/mol |  |
| **Molekula 5b**<br>5-bromo-1-dodecylindolin-2,3-dion<br>**CAS: 2568117-10-0**<br>**Molekulový vzorec: $C_{20}H_{28}BrNO_2$**<br>**Molekulová hmotnost: 394,35 g/mol** |  |
| **Molekula 5c**<br>1-(2-((1R,2r,3S,5r)-adamantan-2-yl)ethyl)-5-bromoindolin-2,3-dion<br>**Molekulový vzorec:** $C_{20}H_{22}BrNO_2$<br>**Molekulová hmotnost:** 388,30 g/mol |  |
| **Molekula 6**<br>1-butyl-5-(thiofen-2-yl)indolin-2,3-dion<br>**Molekulový vzorec:** $C_{16}H_{15}NO_2S$<br>**Molekulová hmotnost:** 285,36 g/mol |  |
| **Molekula 8**<br>10-butyl-1*H*-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion<br>**Molekulový vzorec:** $C_{16}H_{15}N_5O_2$<br>**Molekulová hmotnost:** 309,32 g/mol |  |

| Název/vlastnosti | Struktura |
|---|---|
| **Molekula 10**<br>1,3,6-tributyl-1*H*-indolo[2,3-g]pteridin-2,4(3*H*,6*H*)-dion<br>**Molekulový vzorec:** $C_{24}H_{31}N_5O_2$<br>**Molekulová hmotnost:** 421,54 g/mol |  |
| **Molekula 11**<br>10-dodecyl-1*H*-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion<br>**Molekulový vzorec:** $C_{24}H_{31}N_5O_2$<br>**Molekulová hmotnost:** 421,54 g/mol |  |
| **Molekula 13**<br>10-(2-(2-methoxyethoxy)ethyl)-1H-indolo[3,2-g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion<br>**Molekulový vzorec:** $C_{17}H_{17}N_5O_4$<br>**Molekulová hmotnost:** 355,35 g/mol |  |

Tabulka 5 Přehled acenaftenových derivátů

| Název/vlastnosti | Struktura |
|---|---|
| **Molekula 15**<br>2-butyl-1*H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2*H*,7*H*,9*H*)-tetraon<br>**Molekulární vzorec**: $C_{22}H_{15}N_5O_4$<br>**Molekulární hmotnost**: 413,39 g/mol |  |
| **Molekula 16**<br>2,7,9-tributyl-1*H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2*H*,7*H*,9*H*)-tetraon<br>**Molekulový vzorec**: $C_{30}H_{31}N_5O_4$<br>**Molekulová hmotnost**: 525,60 g/mol |  |
| **Molekula 17**<br>2-butyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazino[2',3':2,3]indeno[6,7,1-def]isochinolin-7,8-dikarbonitril<br>**Molekulový vzorec**: $C_{22}H_{13}N_5O_2$<br>**Molekulová hmotnost**: 379,37 g/mol |  |
| **Molekula 20**<br>2-(2-Ethylhexyl)-6,7-dihydro-1*H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3(2*H*)-dion<br>**CAS: 1417365-45-7**<br>**Molekulový vzorec**: $C_{22}H_{25}NO_2$<br>**Molekulová hmotnost**: 335,44 g/mol |  |
| **Molekula 21**<br>2-(2-Ethylhexyl)-1*H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3,6,7(2*H*)-tetron<br>**CAS: 1417365-46-8**<br>**Molekulový vzorec:** $C_{22}H_{21}NO_4$<br>**Molekulová hmotnost:** 363,41 g/mol |  |
| **Molekula 22**<br>2-(2-Ethylhexyl)-1*H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridin-1,3,8,10(2*H*,7*H*,9*H*)-tetraon<br>**Molekulový vzorec:** $C_{26}H_{23}N_5O_4$<br>**Molekulová hmotnost:** 469,49 g/mol |  |

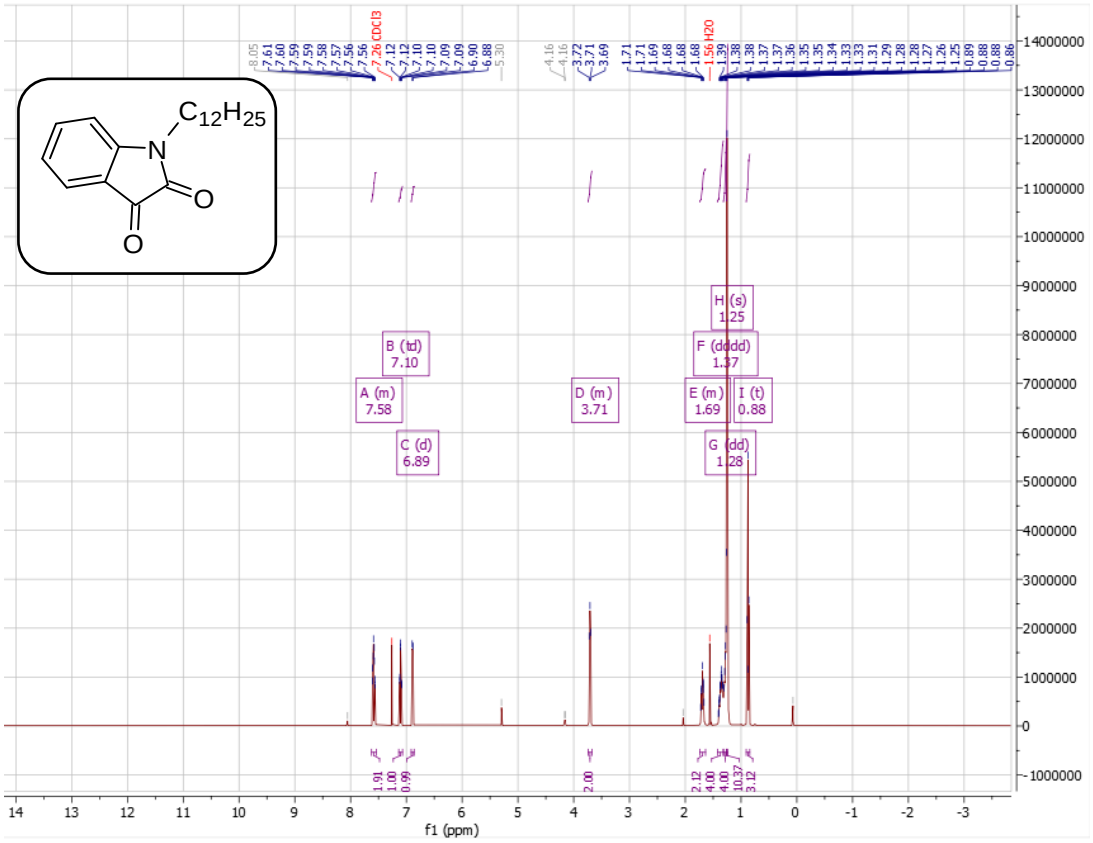
| Název/vlastnosti | Struktura |
|---|---|
| **Molekula 23**<br>7,9-dibutyl-2-(2-ethylhexyl)-1*H*-pyrido[3',4',5':5,6]acenafto[1,2-g]pteridine-1,3,8,10(2*H*,7*H*,9*H*)-tetraon<br>**Molekulový vzorec**: $C_{34}H_{39}N_5O_4$<br>**Molekulová hmotnost**: 581,70 g/mol |  |
| **Molekula 24**<br>2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-6,7-dihydro-1*H*-indeno[6,7,1-def]isochinolin-1,3(2*H*)-dion<br>**Molekulový vzorec**: $C_{21}H_{23}NO_5$<br>**Molekulová hmotnost**: 369,41 g/mol |  |

# 9 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

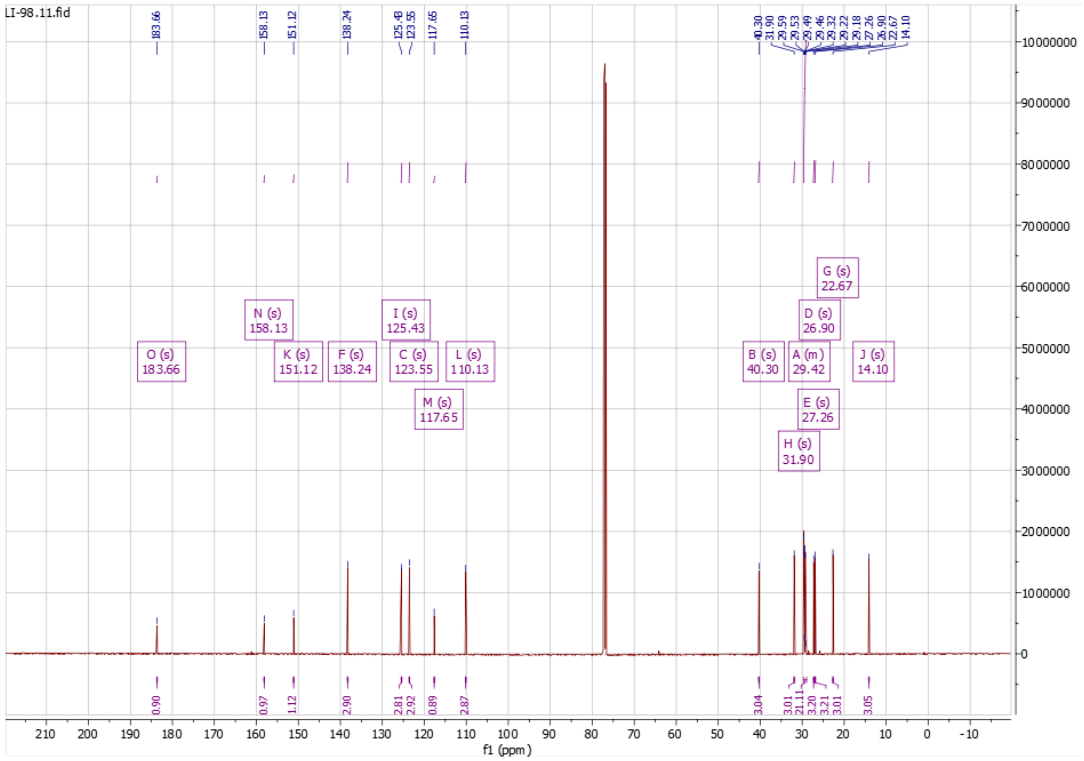
| Zkratka/symbol | Význam |
|---|---|
| $^1O_2$ | singletový kyslík |
| 5-ALA | kyselina 5-aminolevulová |
| δ | chemický posun |
| $(CH_3)_2NCOCl$ | dimethylkarbamoyl chlorid |
| $AlCl_3$ | chlorid hlinitý |
| ATP | adenosin monofosfát |
| EPR | efekt zvýšení propustnosti a retence |
| FAD | flavinadenindinukleotid |
| FMN | flavinmononukleotid |
| FT-IR | infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací |
| *J* | interakční konstanta |
| NIR | blízké infračervené záření |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| *p*-TSA | *para*-toluensulfonová kyselina |
| PDT | fotodynamická terapie |
| PGT | fotogenická terapie |
| PS | fotosenzitizér |
| PTT | fototermální terapie |
| Rf | retenční faktor |
| ROS | reaktivní formy kyslíku |
| SWIR | krátkovlnné infračervené záření |
| TLC | tenkovrstvá chromatografie |
| UV | ultrafialové záření |
| VIS | záření ve viditelné oblasti |

# 10 PŘÍLOHY

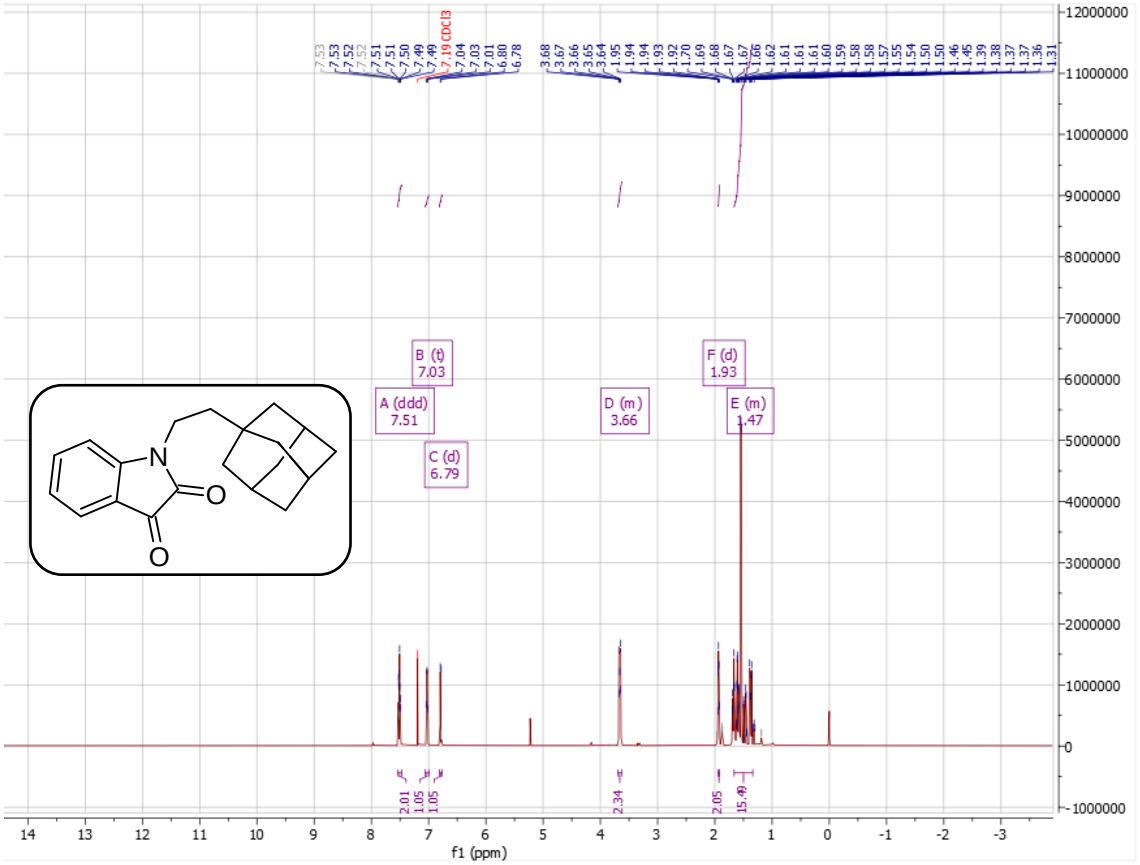
## 10.1 NMR spektra



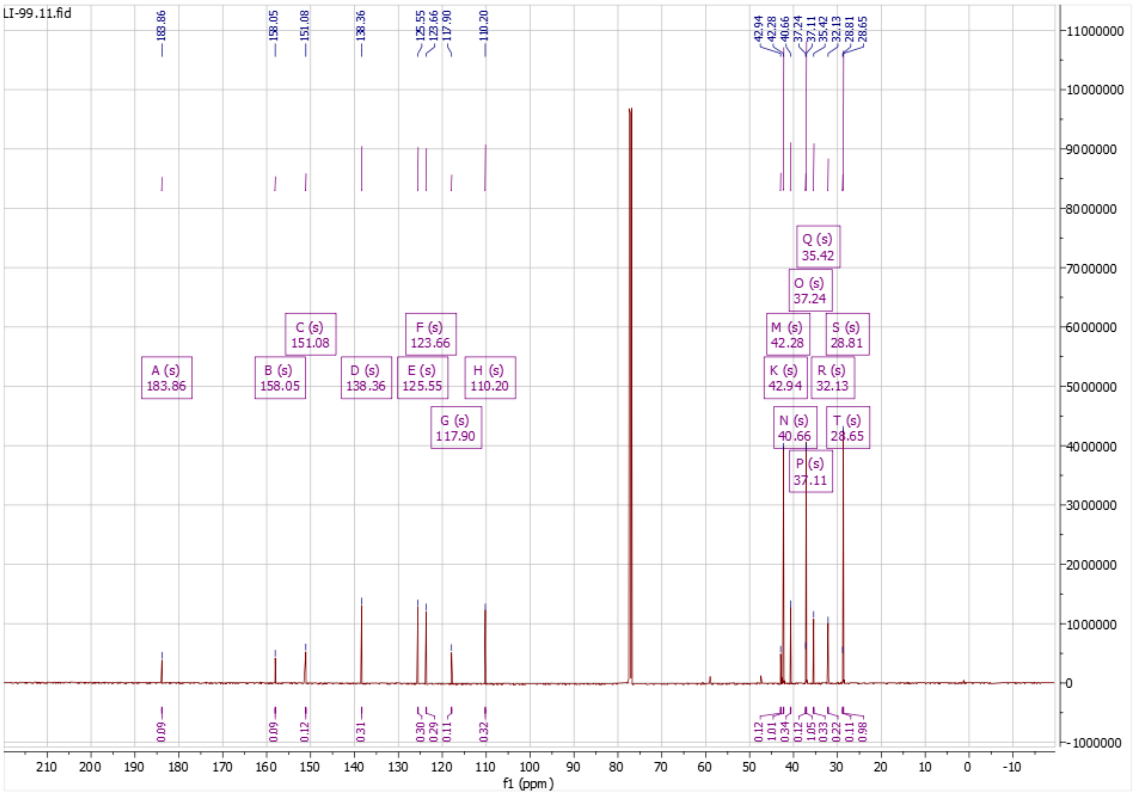

Obrázek 35 $^{1}$H NMR spektrum látky **3b**



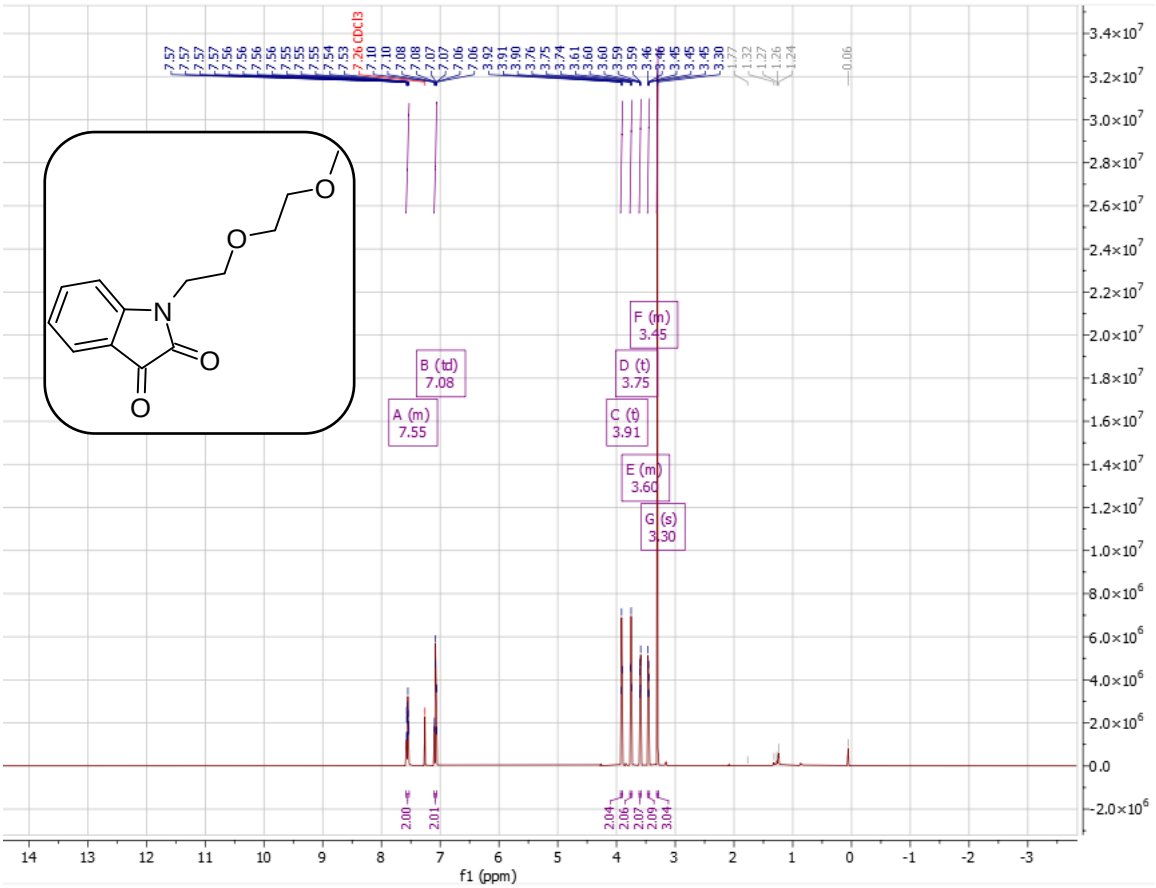

Obrázek 36 $^{13}$C NMR spektrum látky **3b**



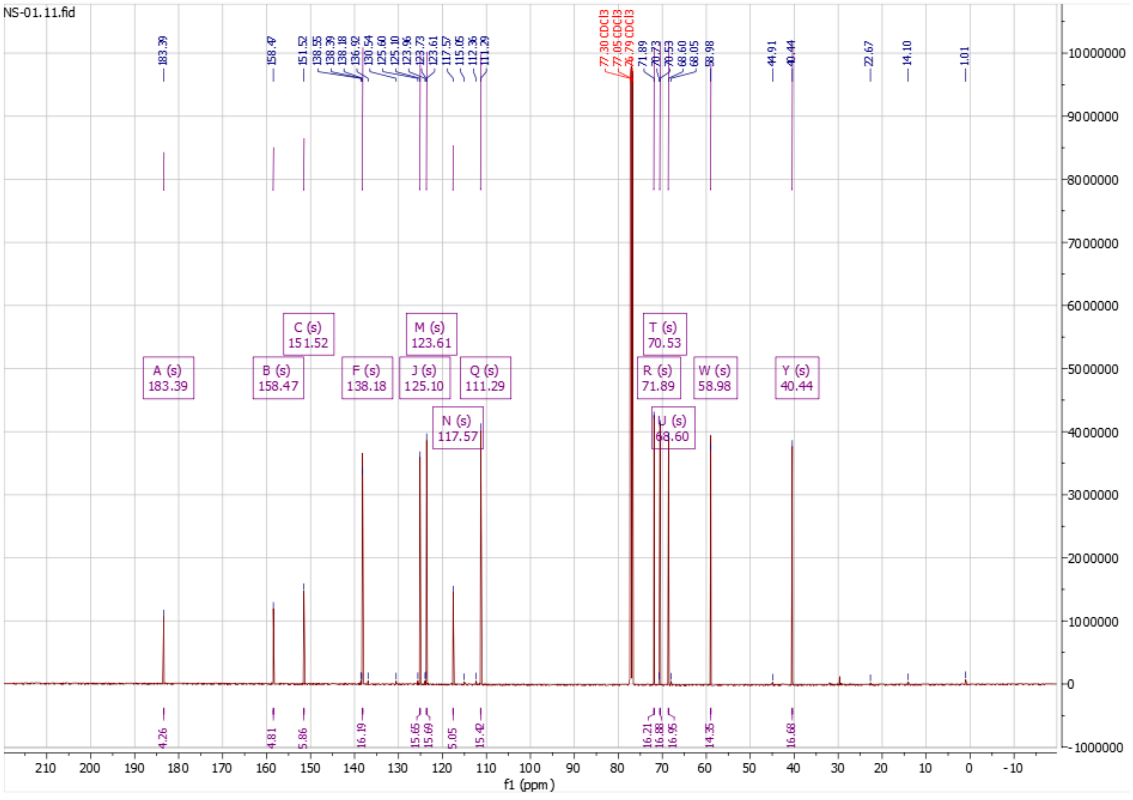

Obrázek 37 $^{1}$H NMR spektrum látky **3c**



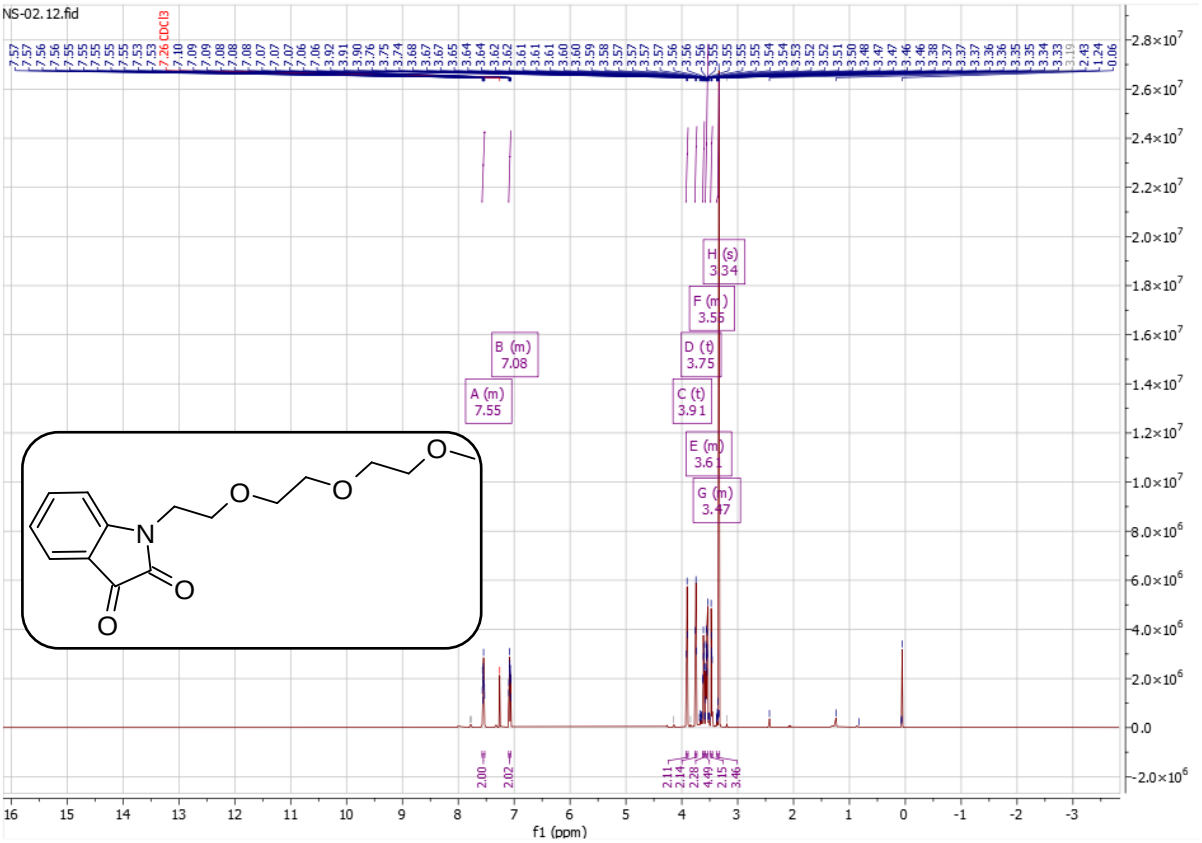

Obrázek 38 $^{13}$C NMR spektrum látky **3c**



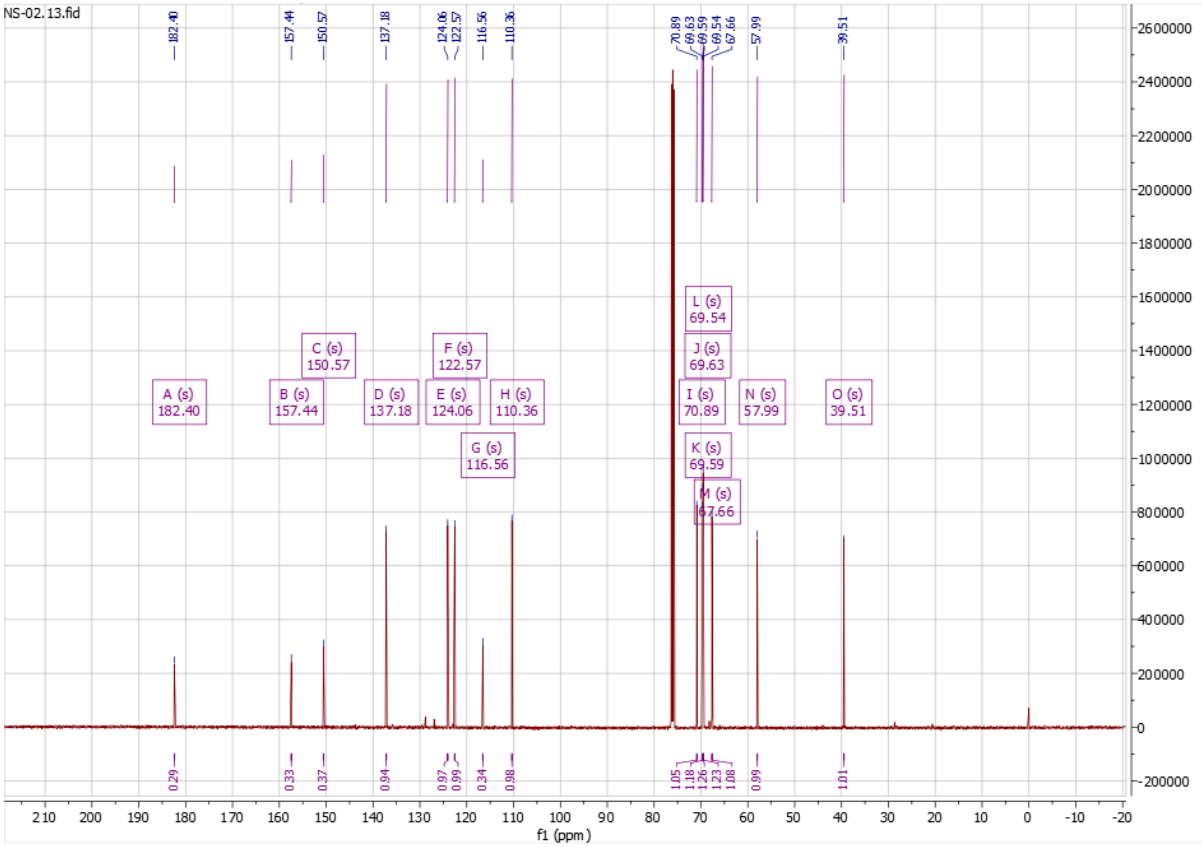

Obrázek 39 $^{1}$H NMR spektrum látky **3d**



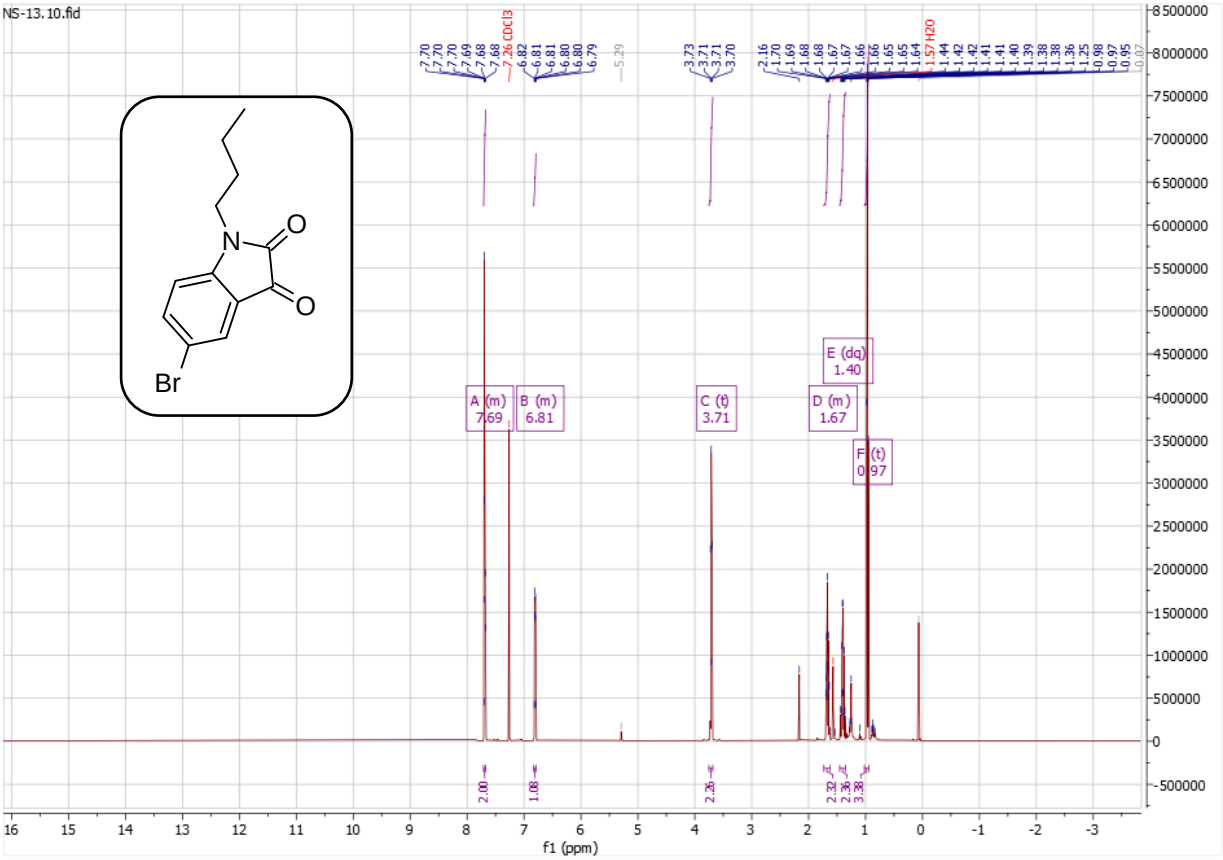

Obrázek 40 $^{13}$C NMR spektrum látky **3d**



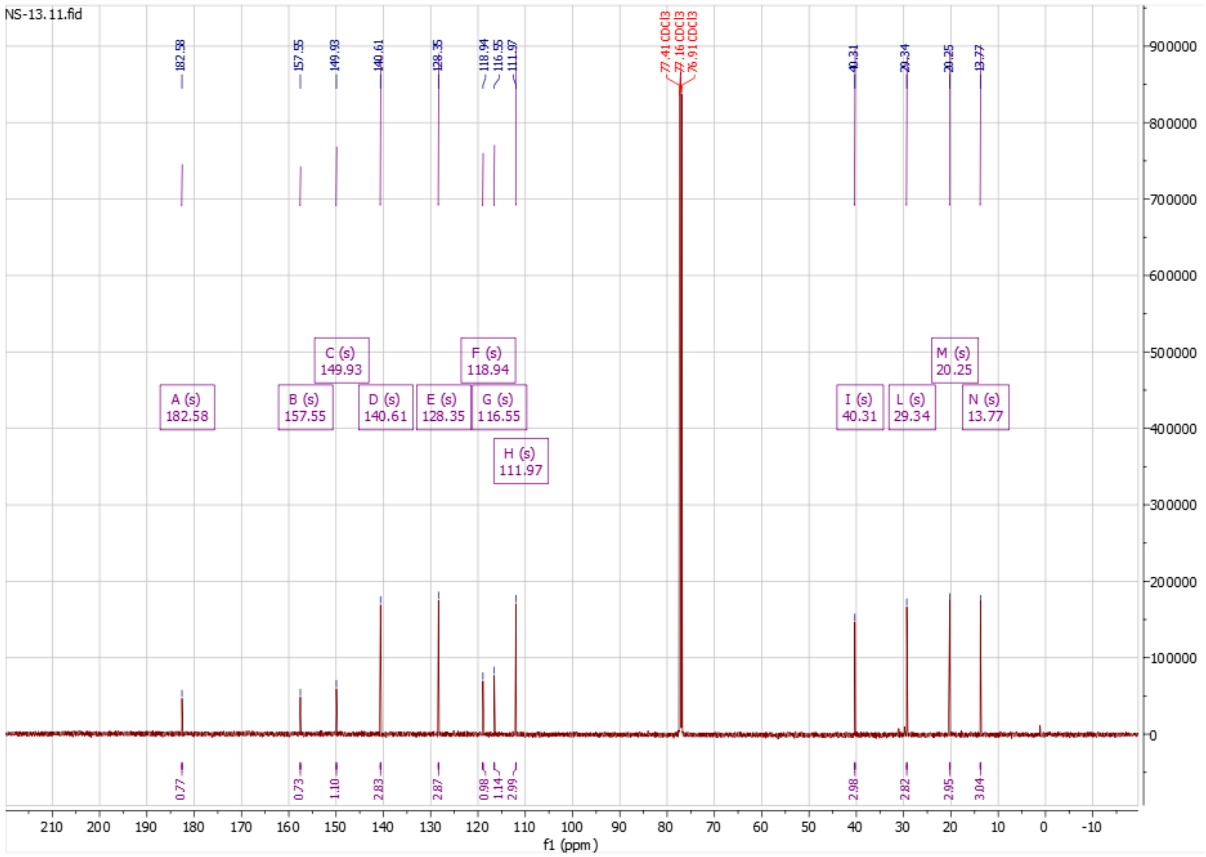

Obrázek 41 $^{1}$H NMR spektrum látky **3e**



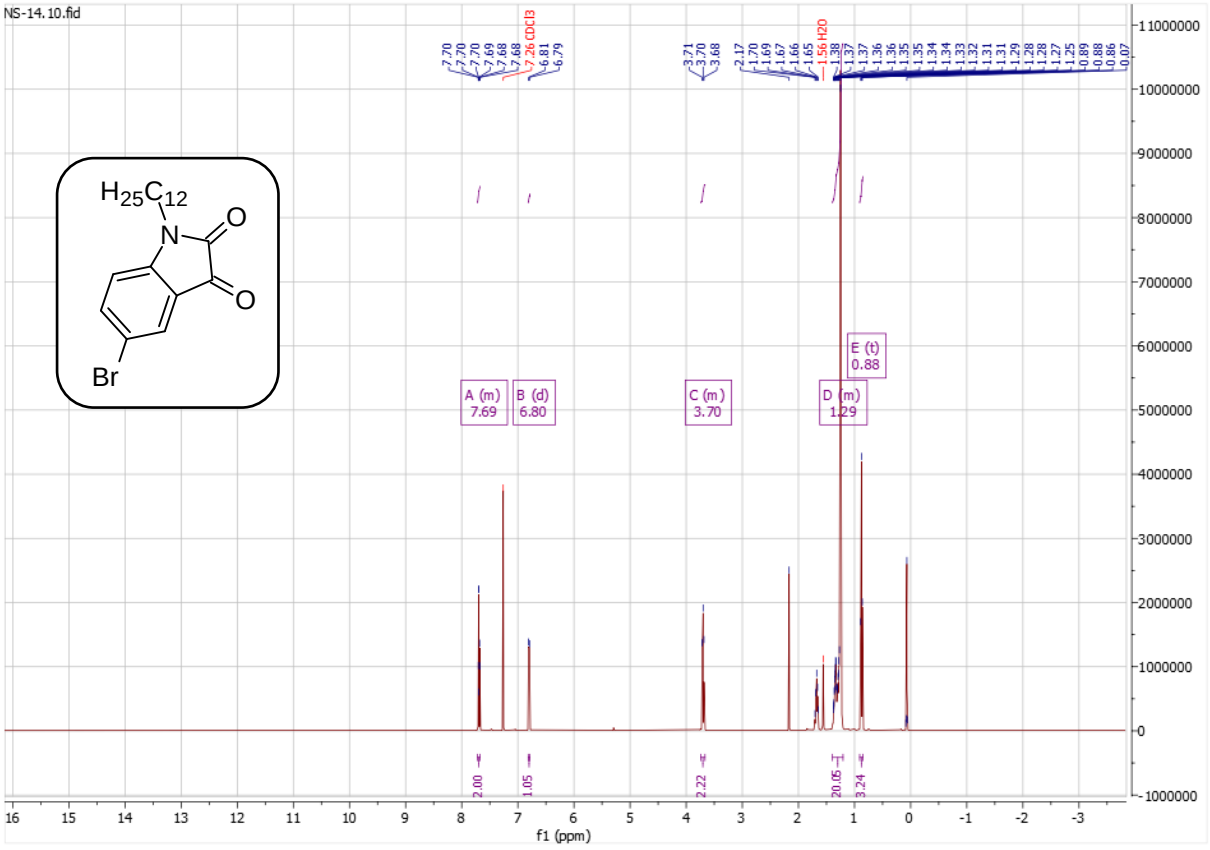

Obrázek 42 $^{13}$C NMR spektrum látky **3e**



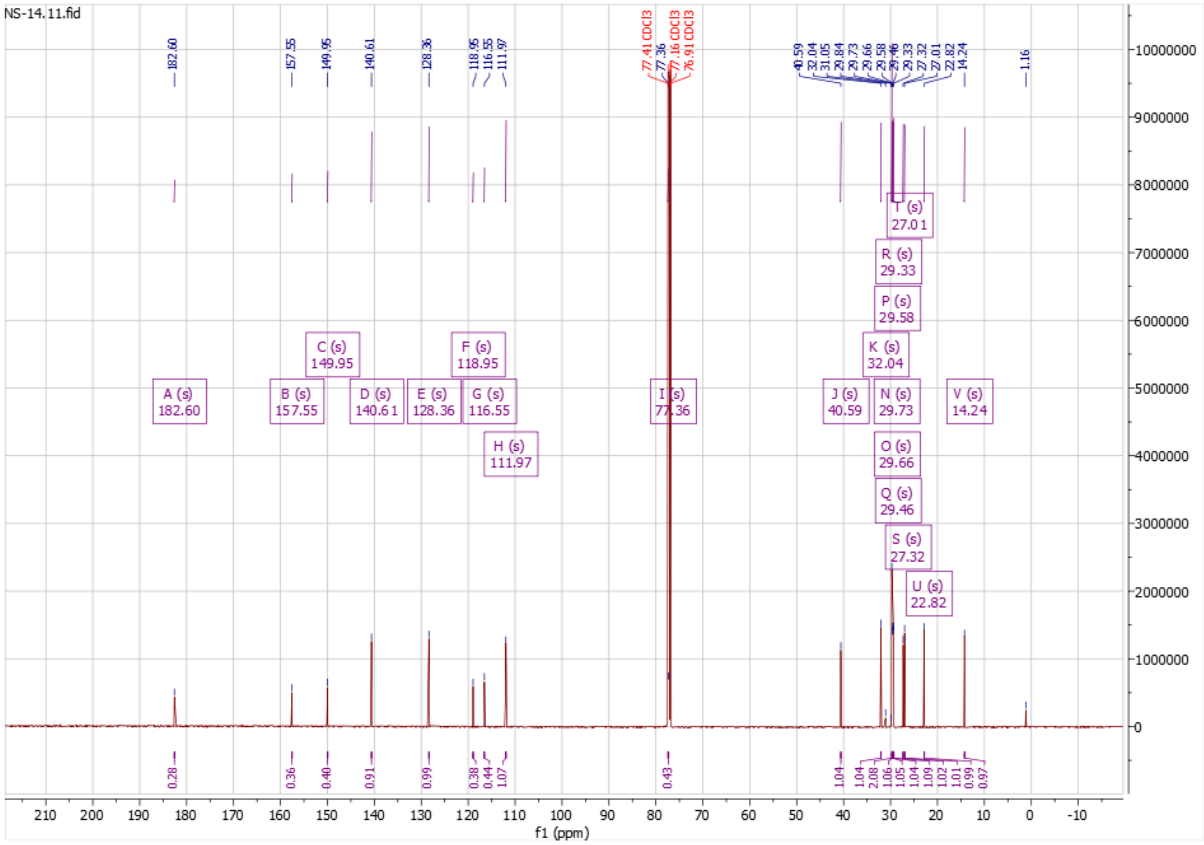

Obrázek 43 $^{1}$H NMR spektrum látky **5a**



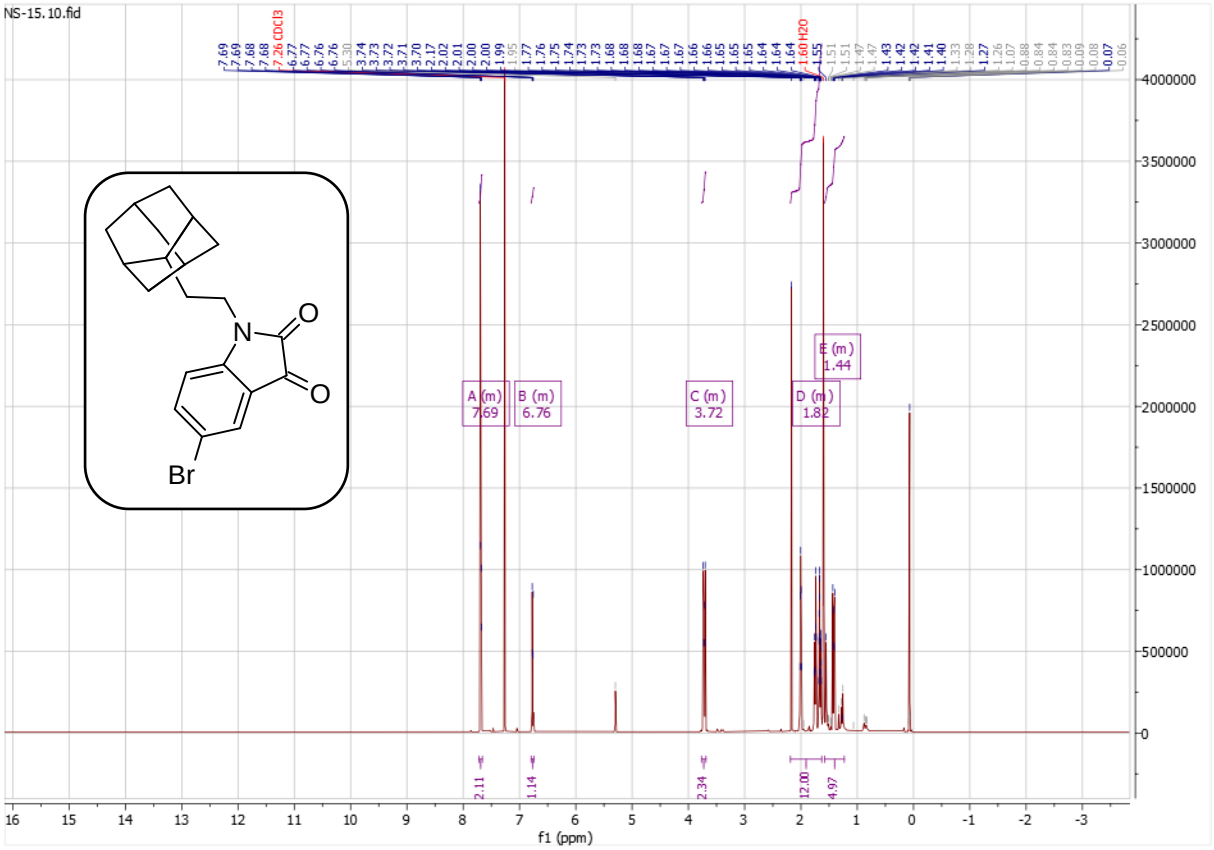

Obrázek 44 $^{13}$C NMR spektrum látky **5a**



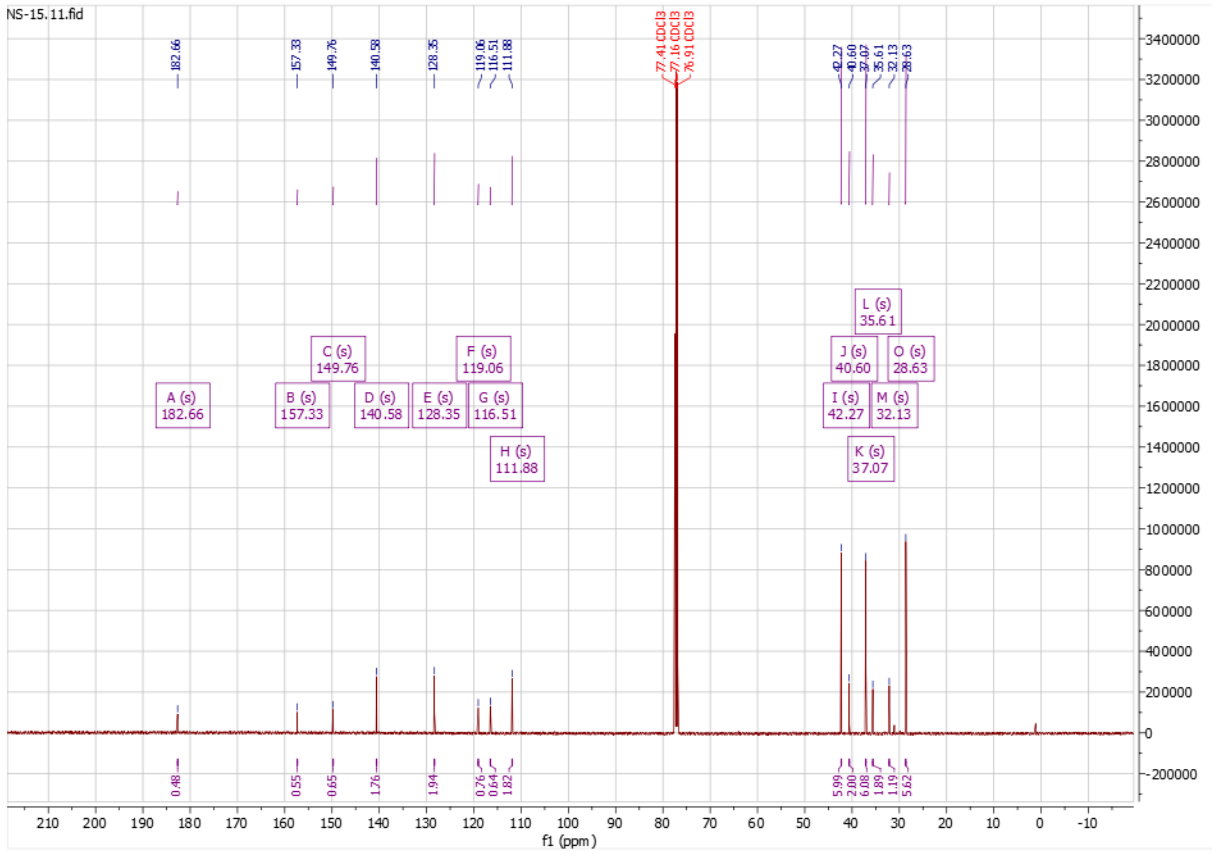

Obrázek 45 $^{1}$H NMR spektrum látky **5b**



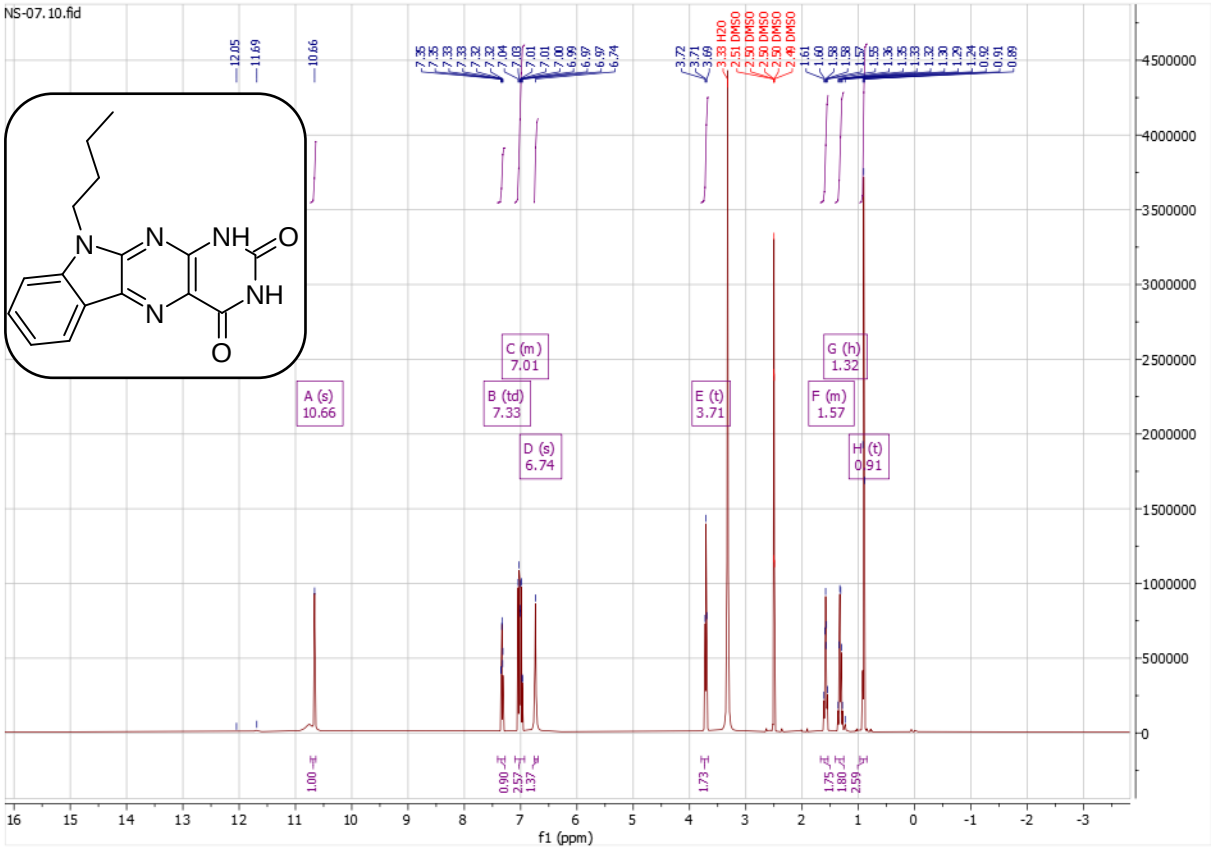

Obrázek 46 $^{13}$C NMR spektrum látky **5b**



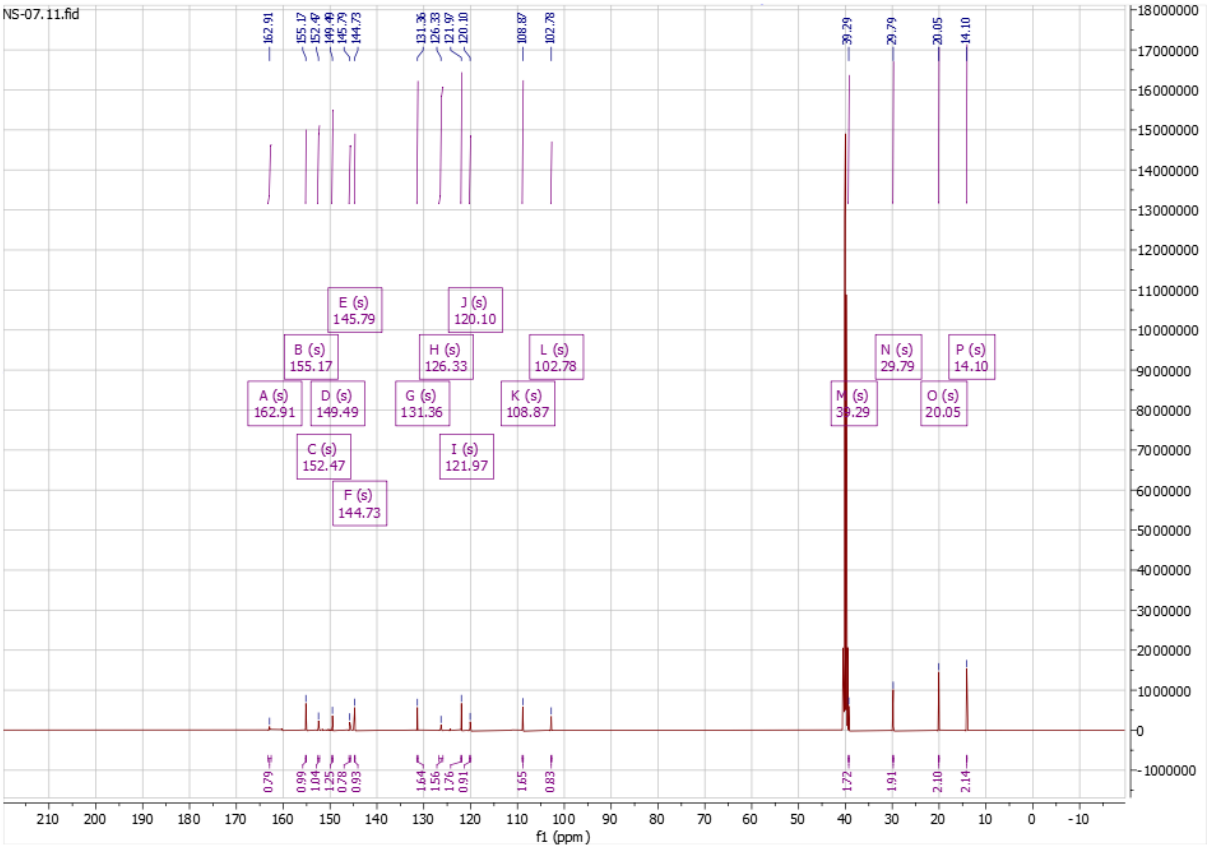

Obrázek 47 $^{1}$H NMR spektrum látky **5c**



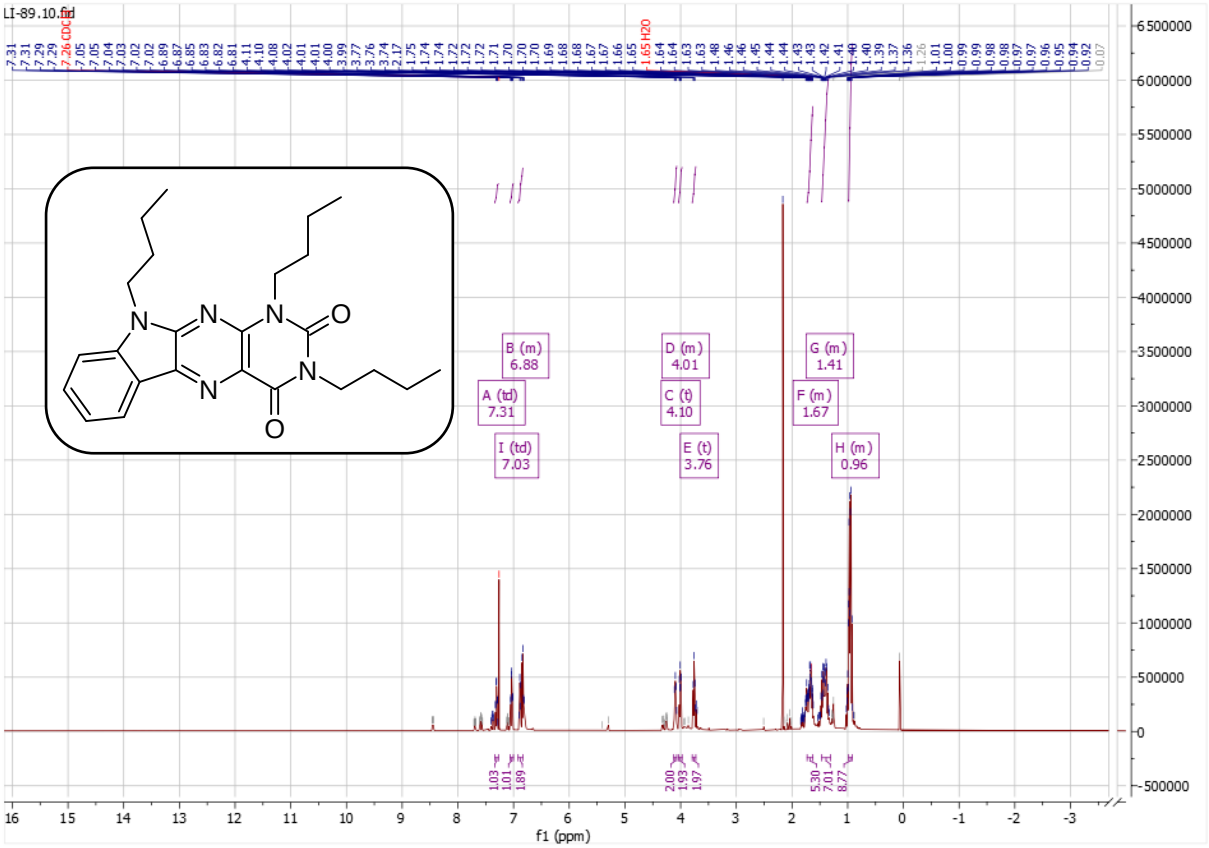

Obrázek 48 $^{13}$C NMR spektrum látky **5c**



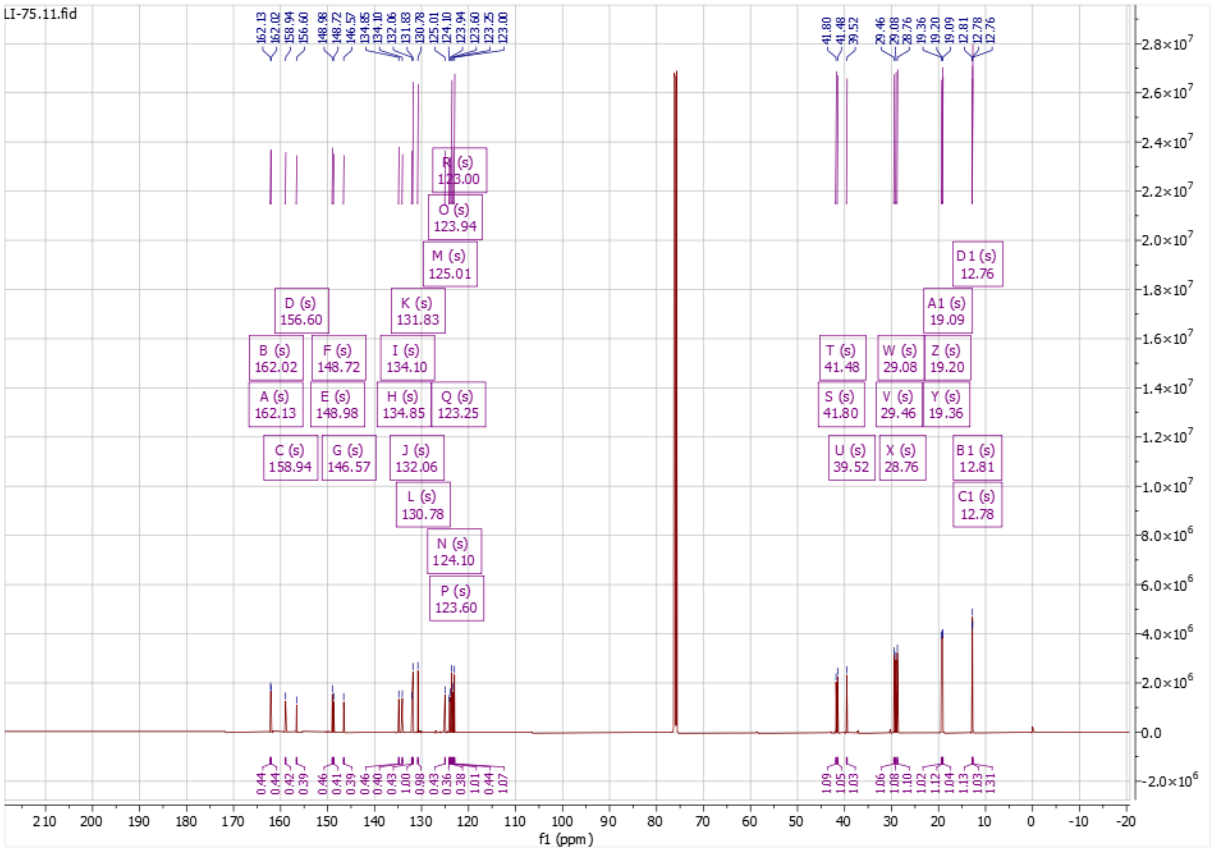

Obrázek 49 $^{1}$H NMR spektrum látky **8**



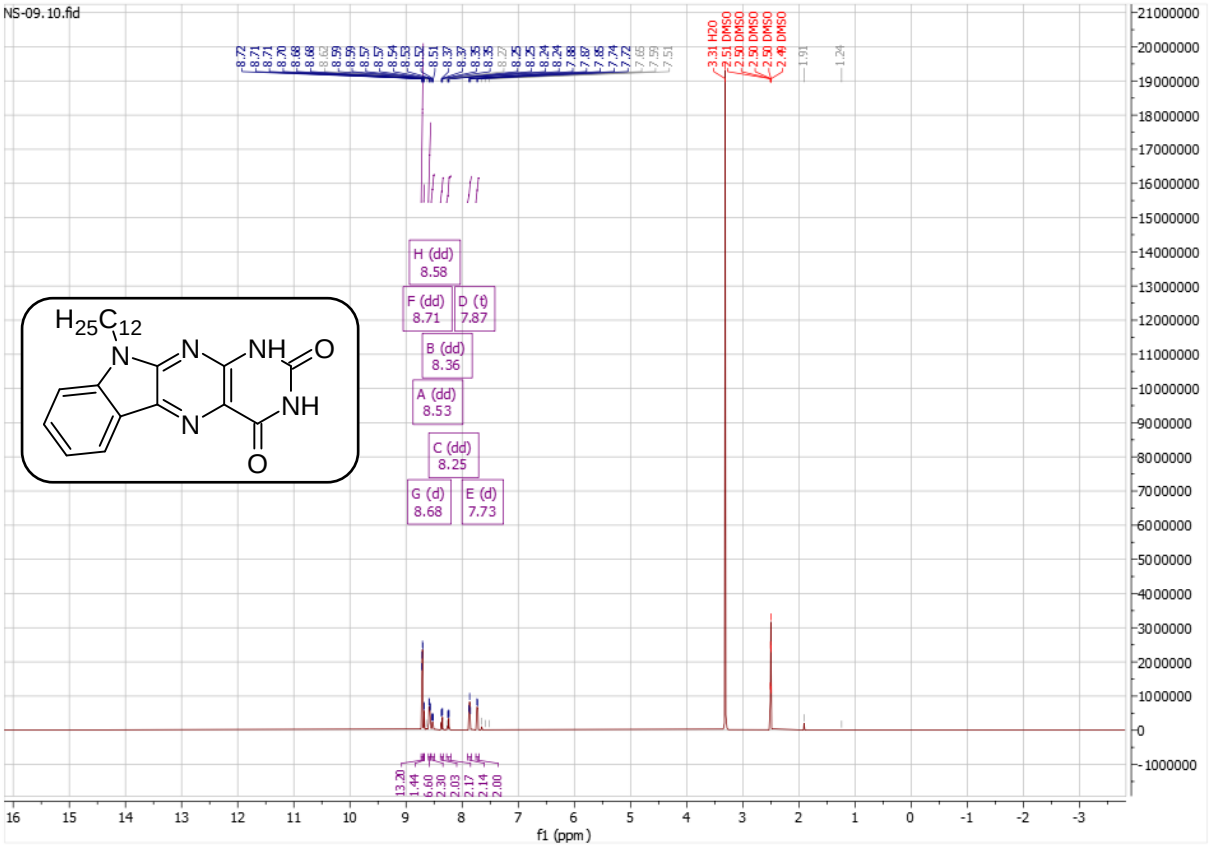

Obrázek 50 $^{13}$C NMR spektrum látky **8**



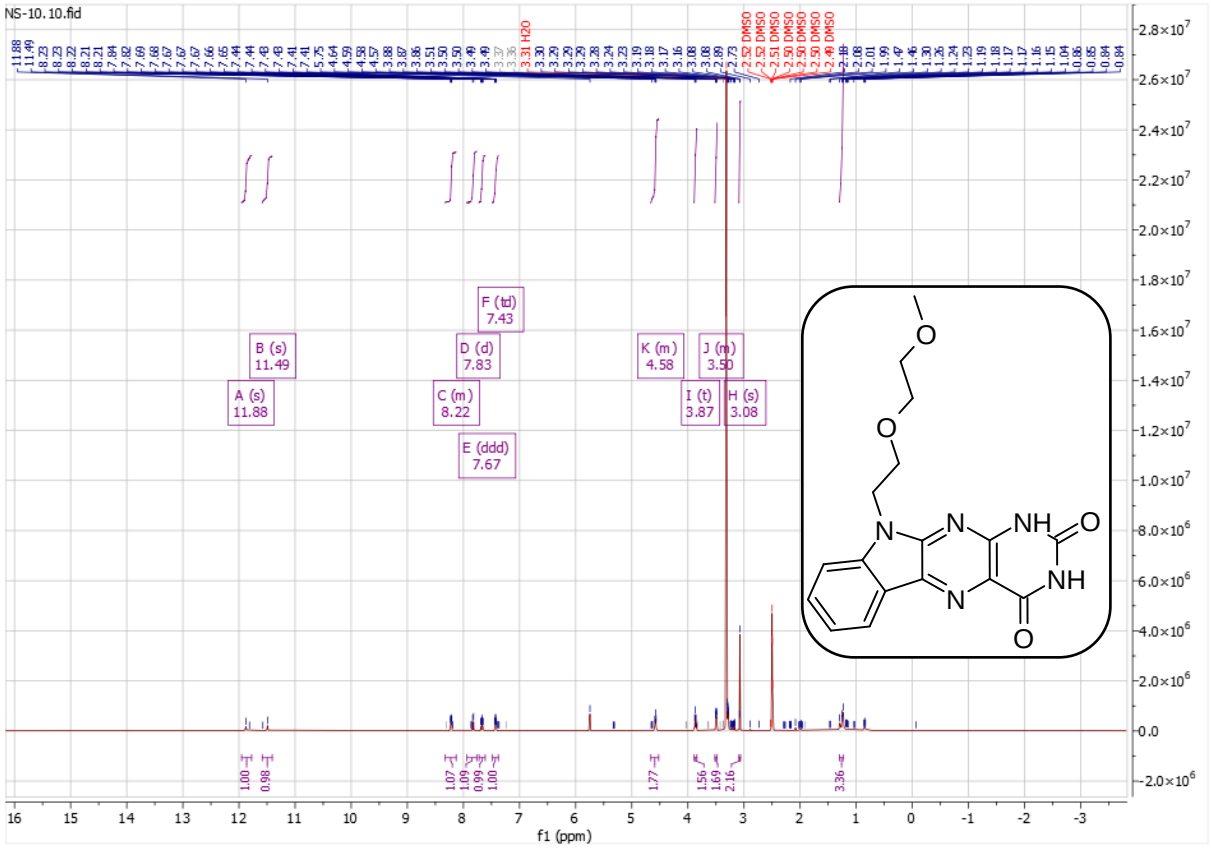

Obrázek 51 $^{1}$H NMR spektrum látky **10**



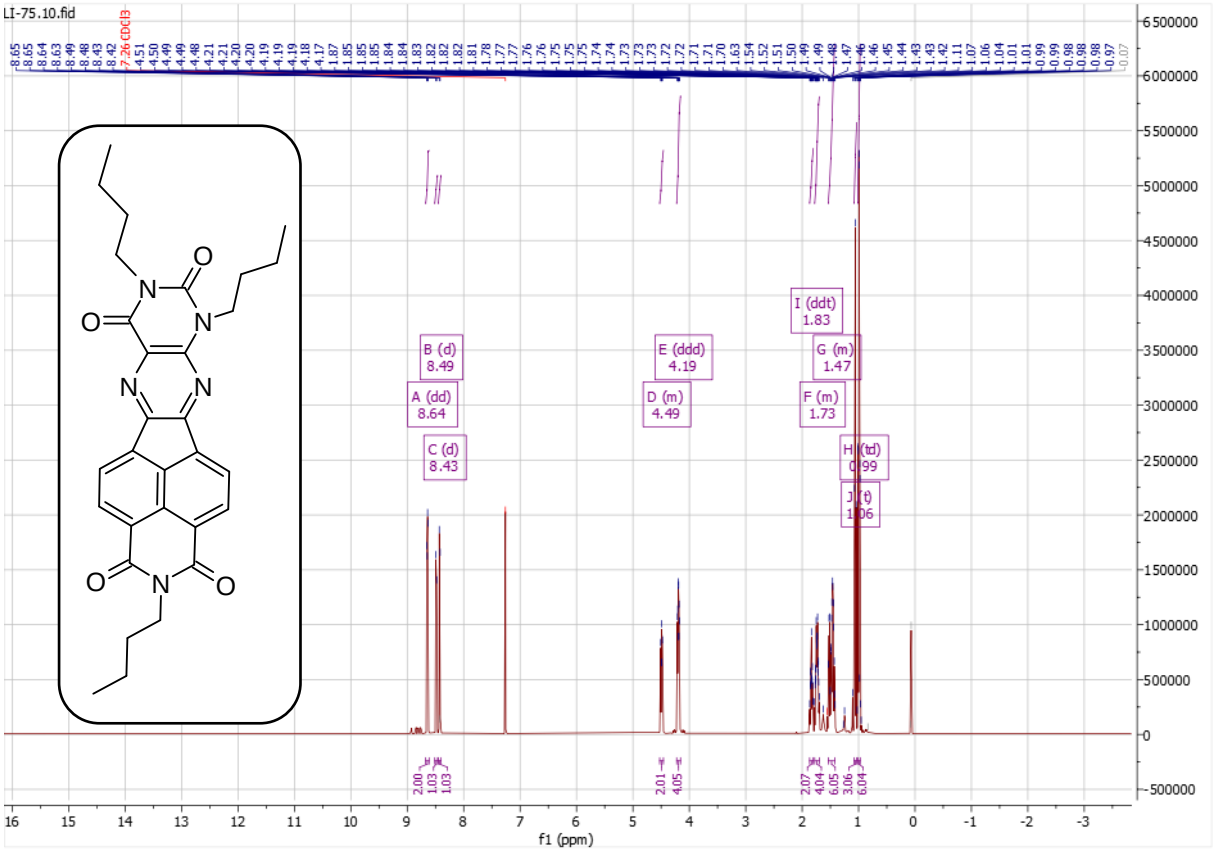

Obrázek 52 $^{13}$C NMR spektrum látky **10**



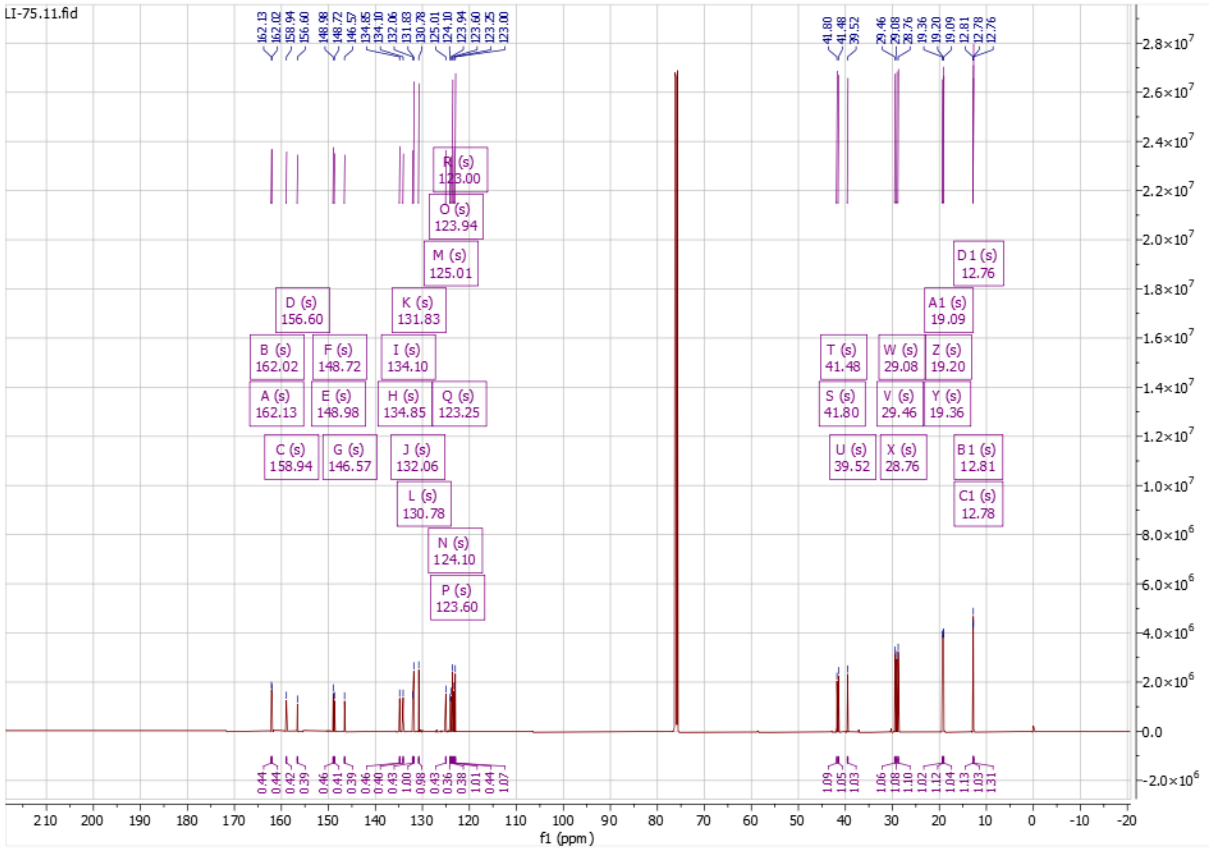

Obrázek 53 $^{1}$H NMR spektrum látky **11**



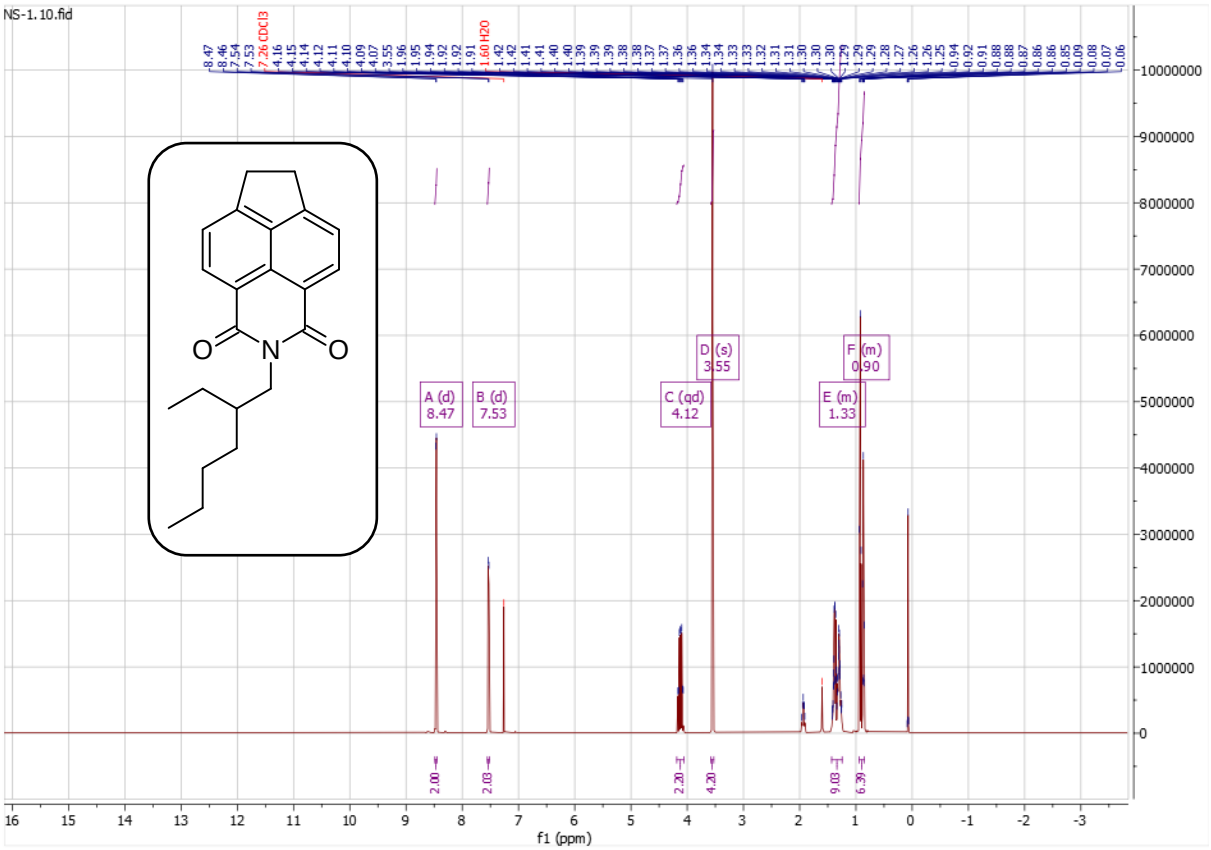

Obrázek 54 $^{1}$H NMR spektrum látky **13**



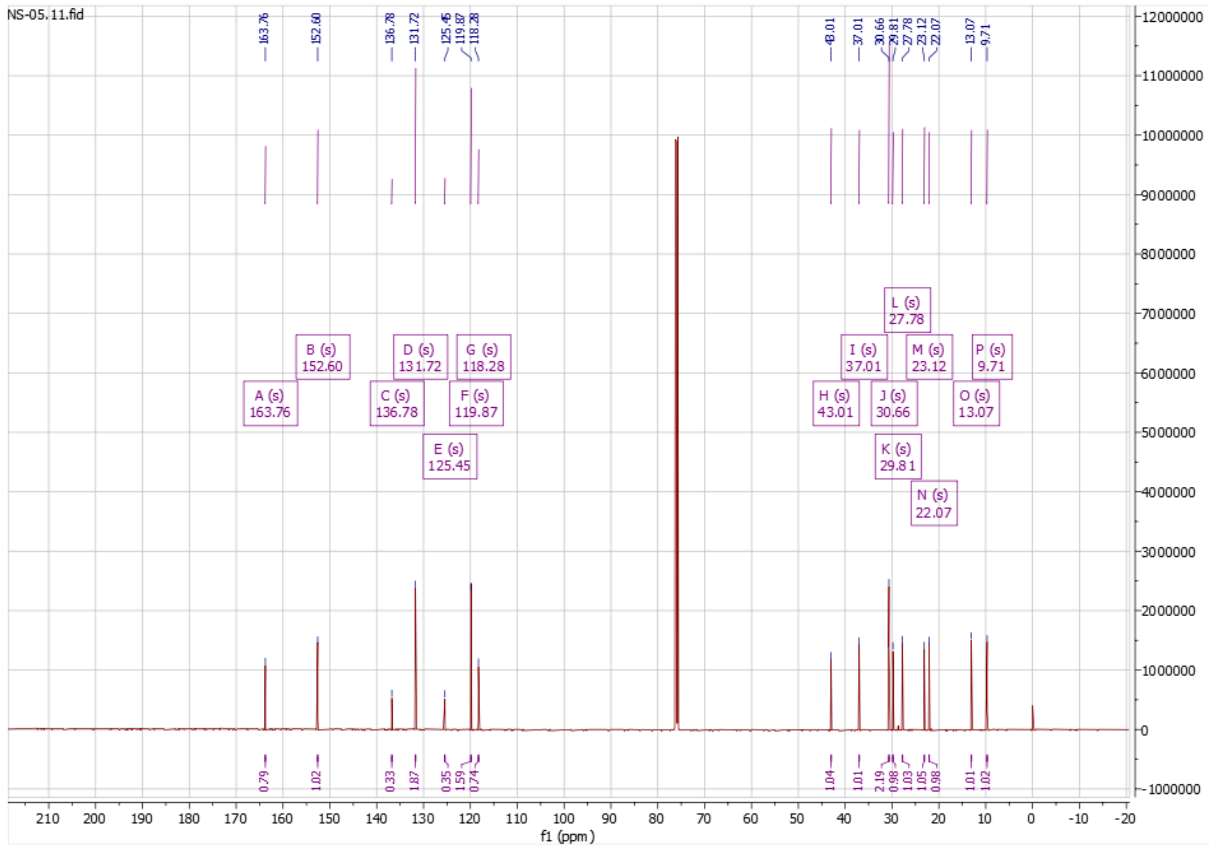

Obrázek 55 $^{1}$H NMR spektrum látky **18**



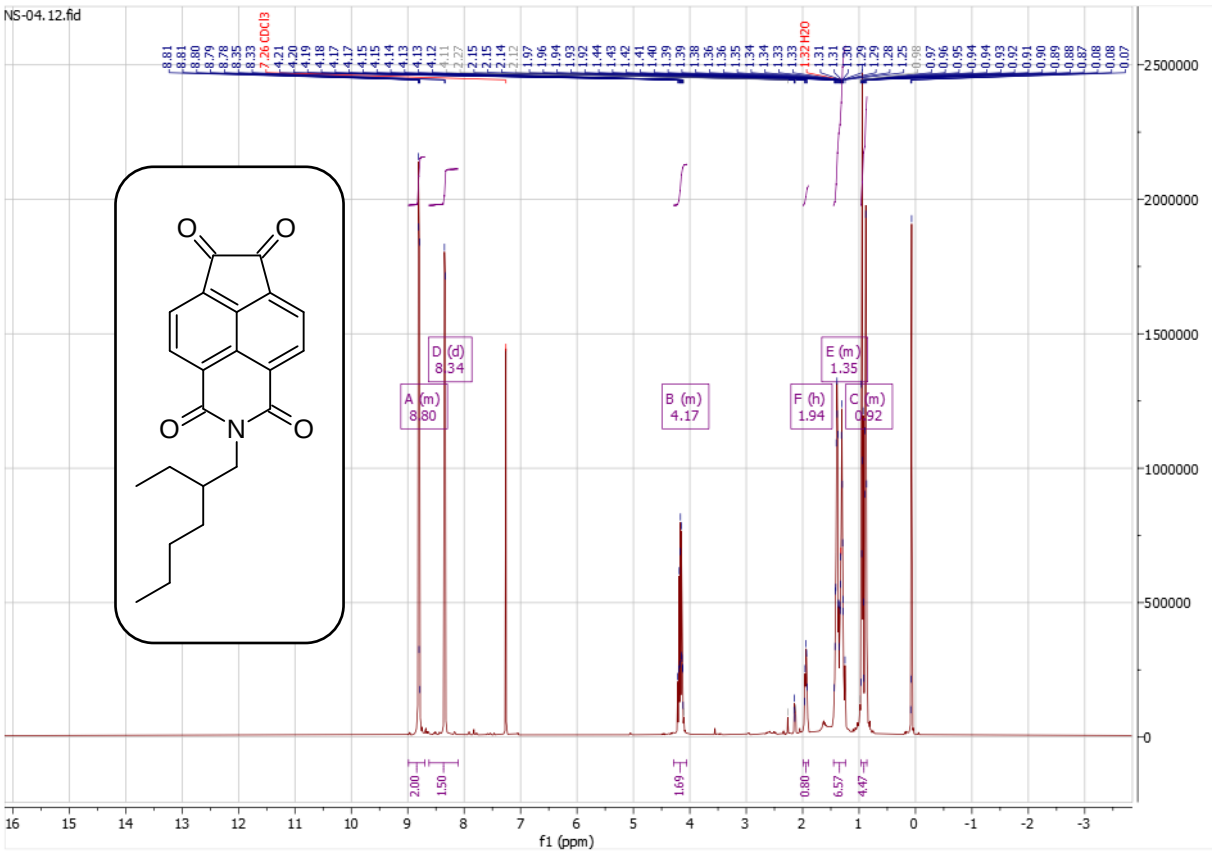

Obrázek 56 $^{13}$C NMR spektrum látky **18**



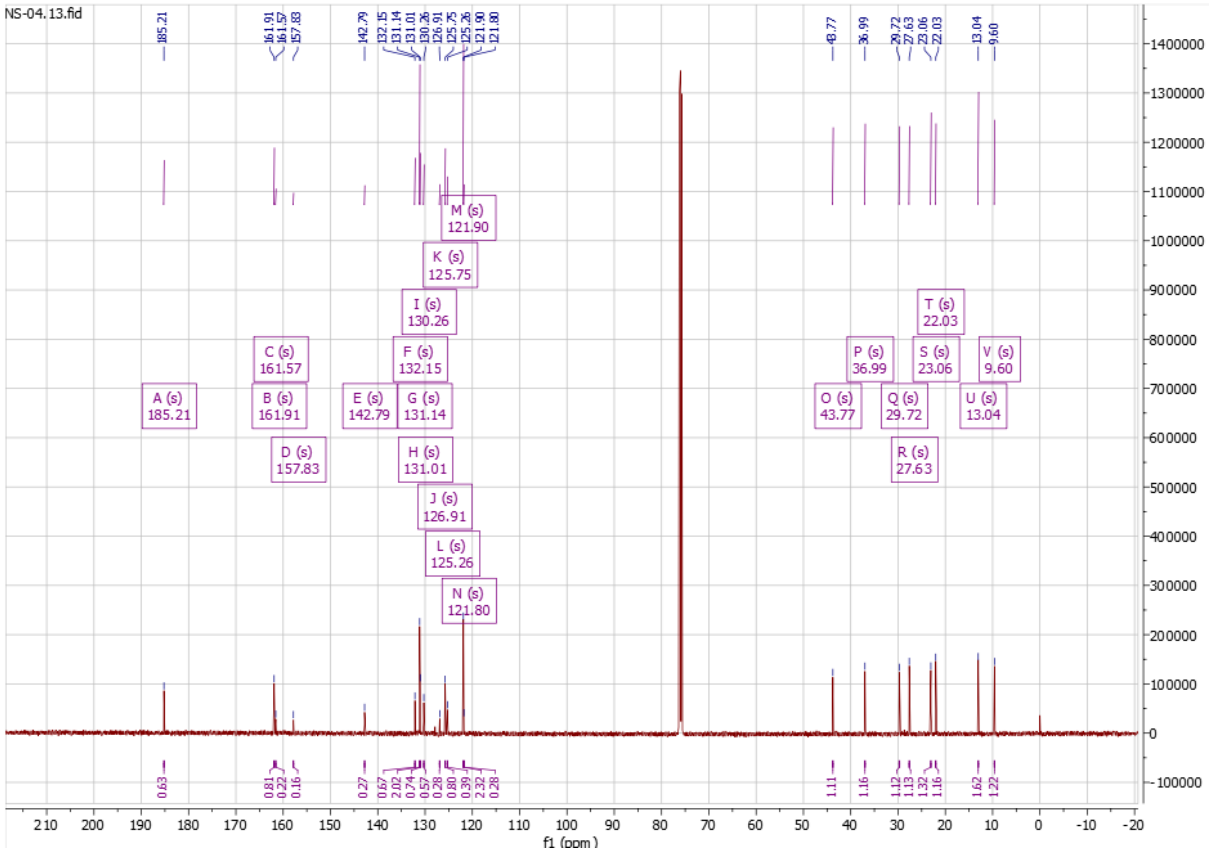

Obrázek 57 $^{1}$H NMR spektrum látky **20**



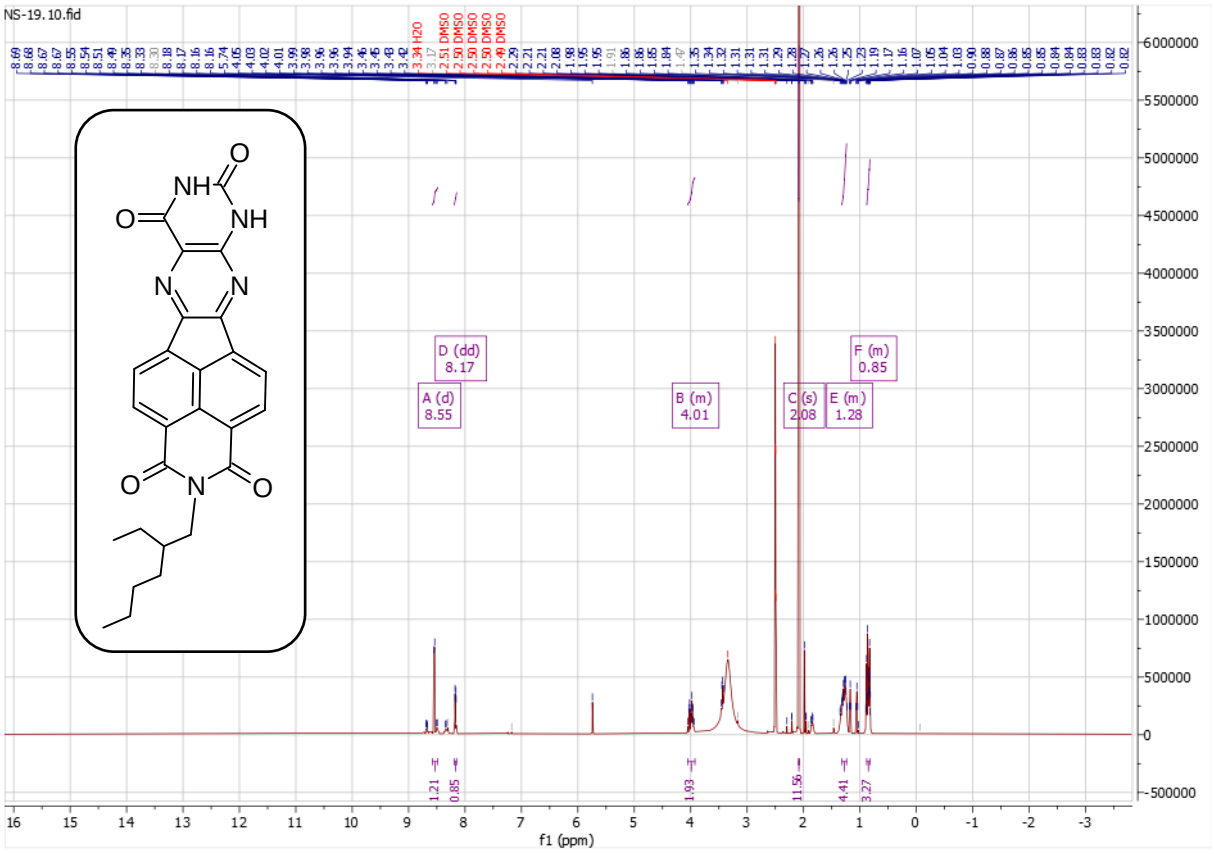

Obrázek 58 $^{13}$C NMR spektrum látky **20**



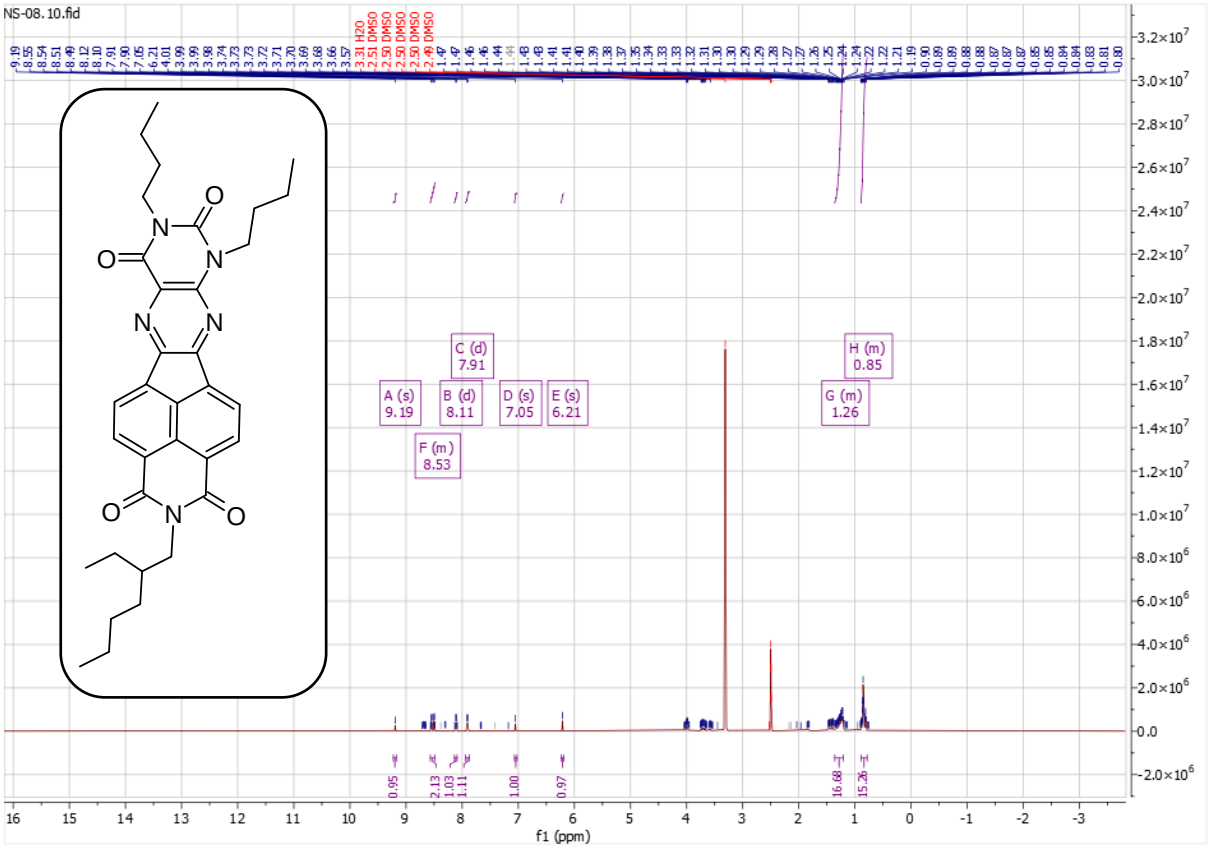

Obrázek 59 $^{1}$H NMR spektrum látky **21**



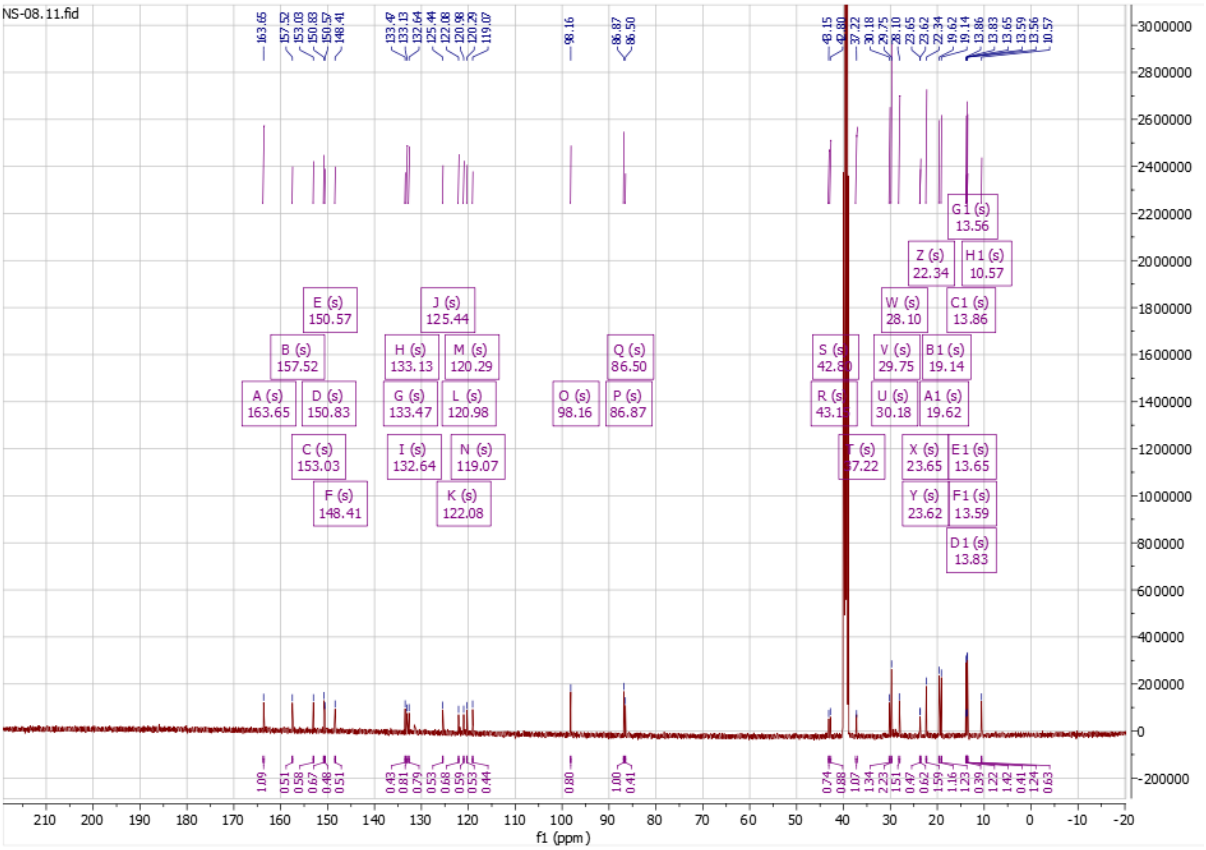

Obrázek 60 $^{13}$C NMR spektrum látky **21**



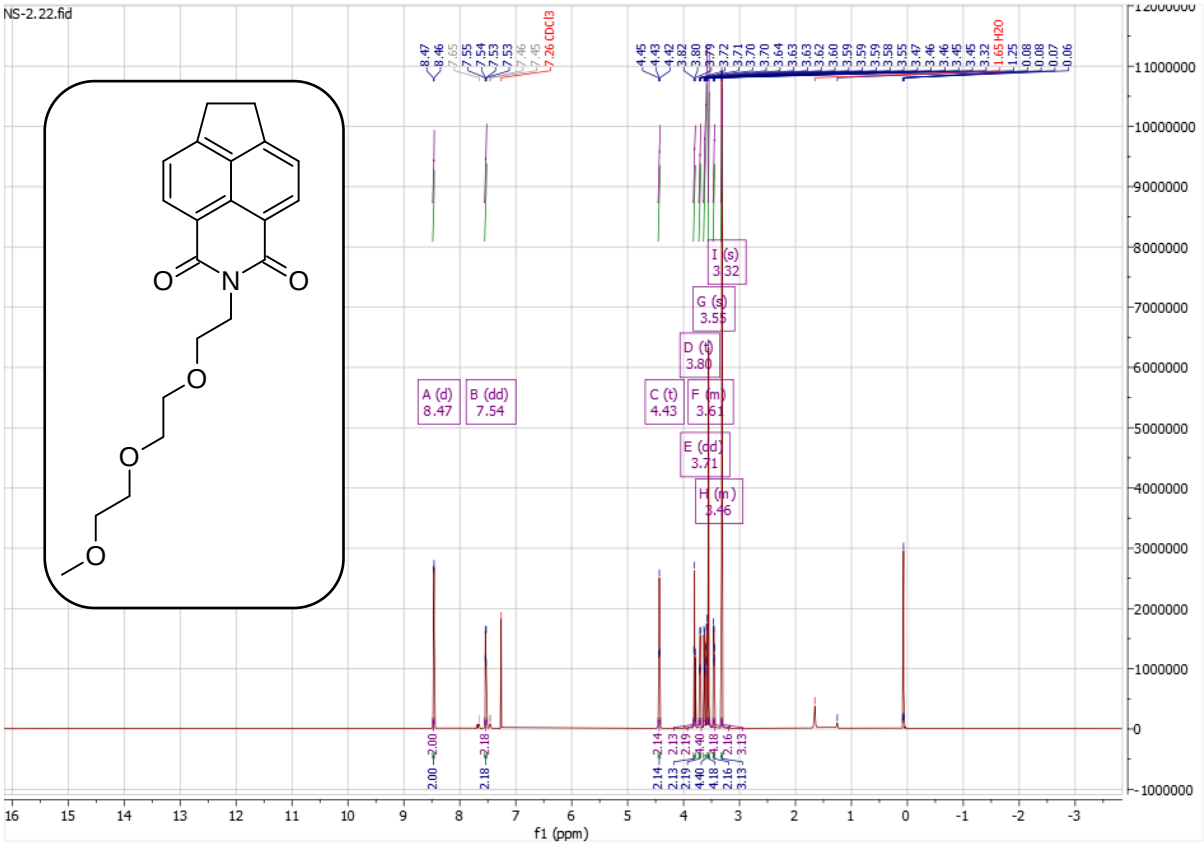

Obrázek 61 $^{1}$H NMR spektrum látky **22**



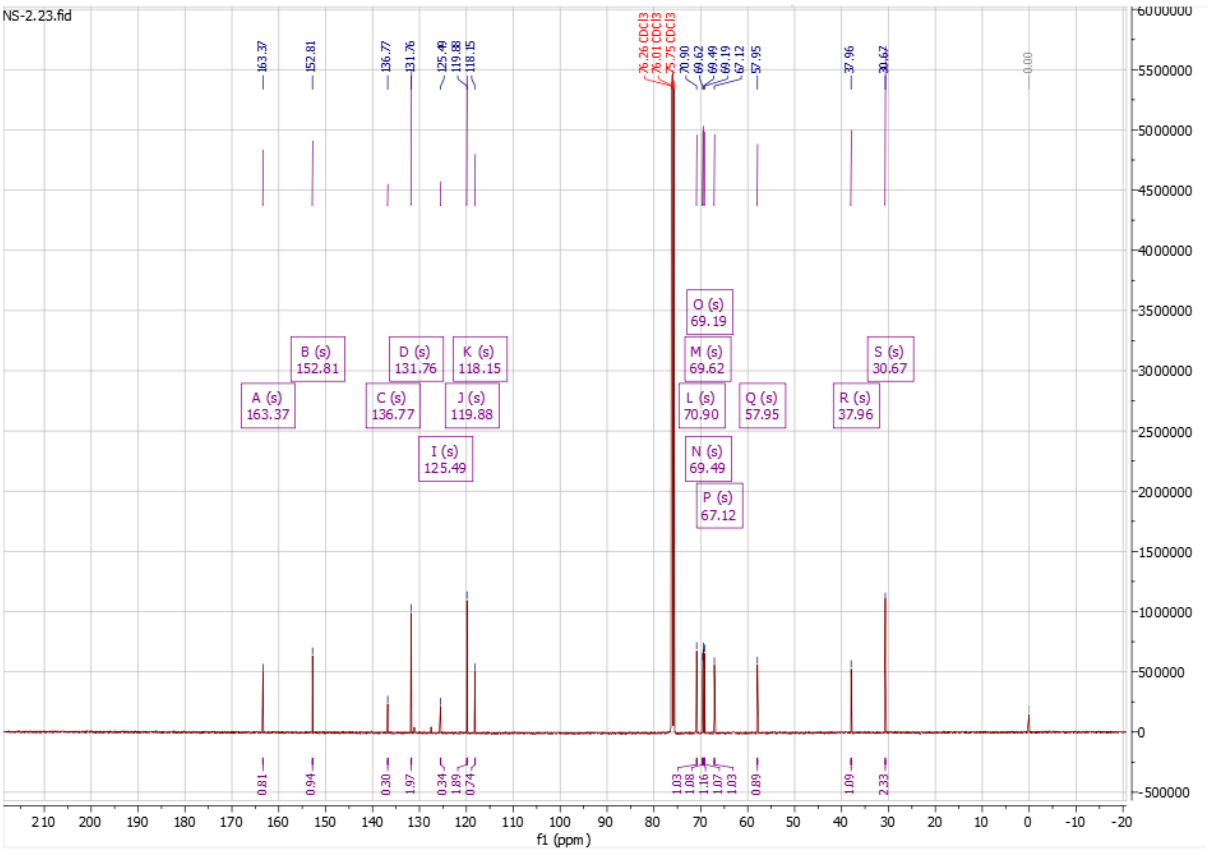

Obrázek 62 $^{1}$H NMR spektrum látky **23**




Obrázek 63 $^{13}$C NMR spektrum látky **23**

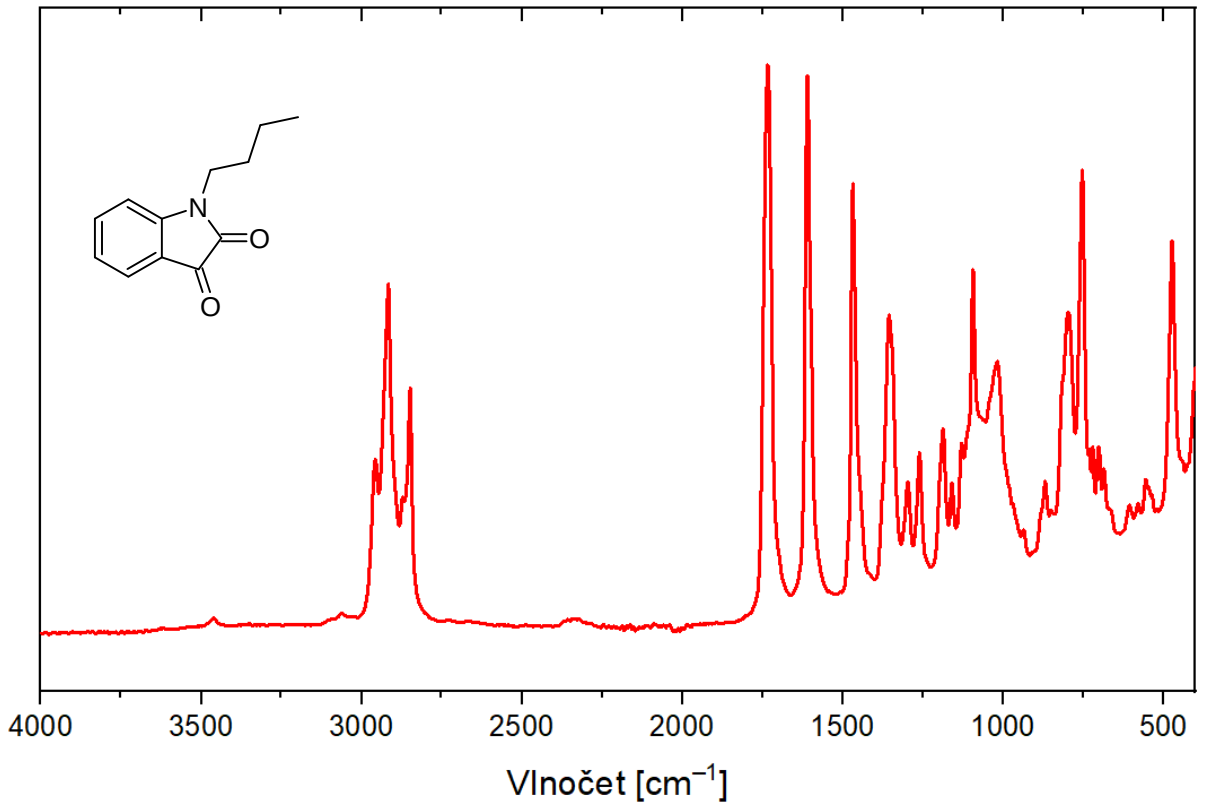



Obrázek 64 $^{1}$H NMR spektrum látky **24**

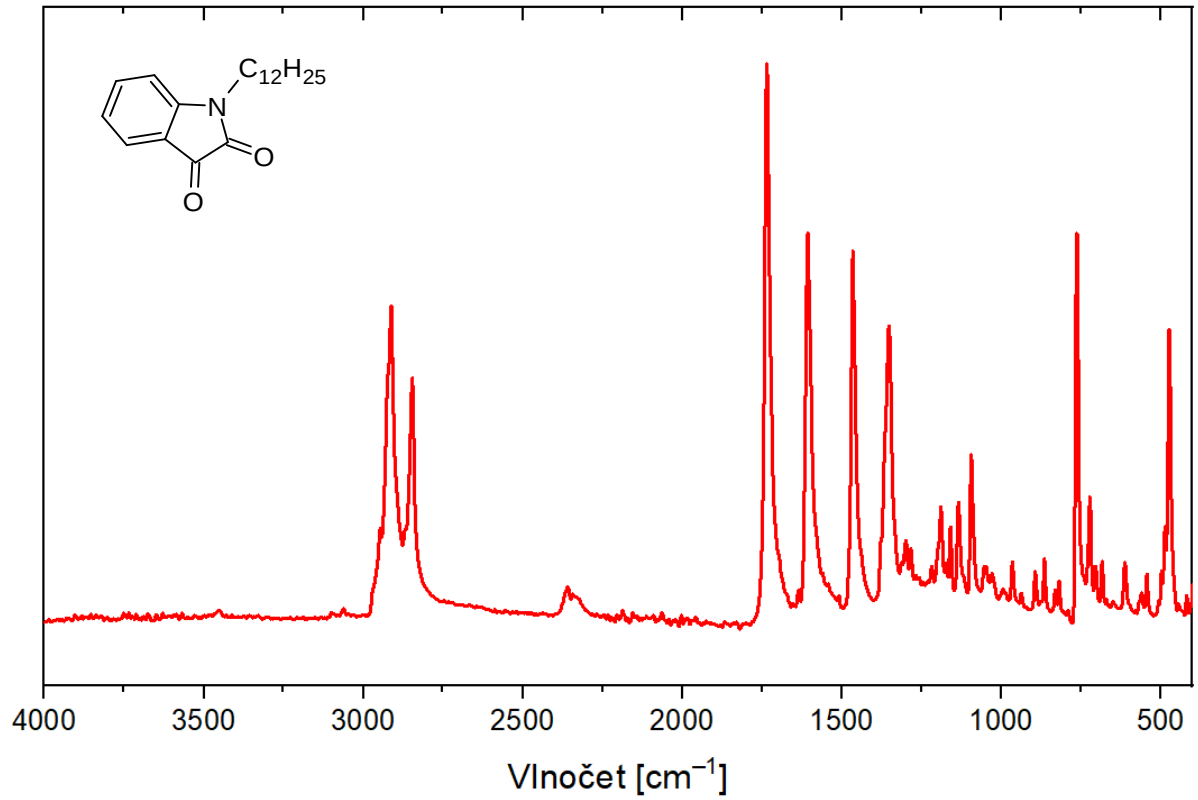



Obrázek 65 $^{13}$C NMR spektrum látky **24**

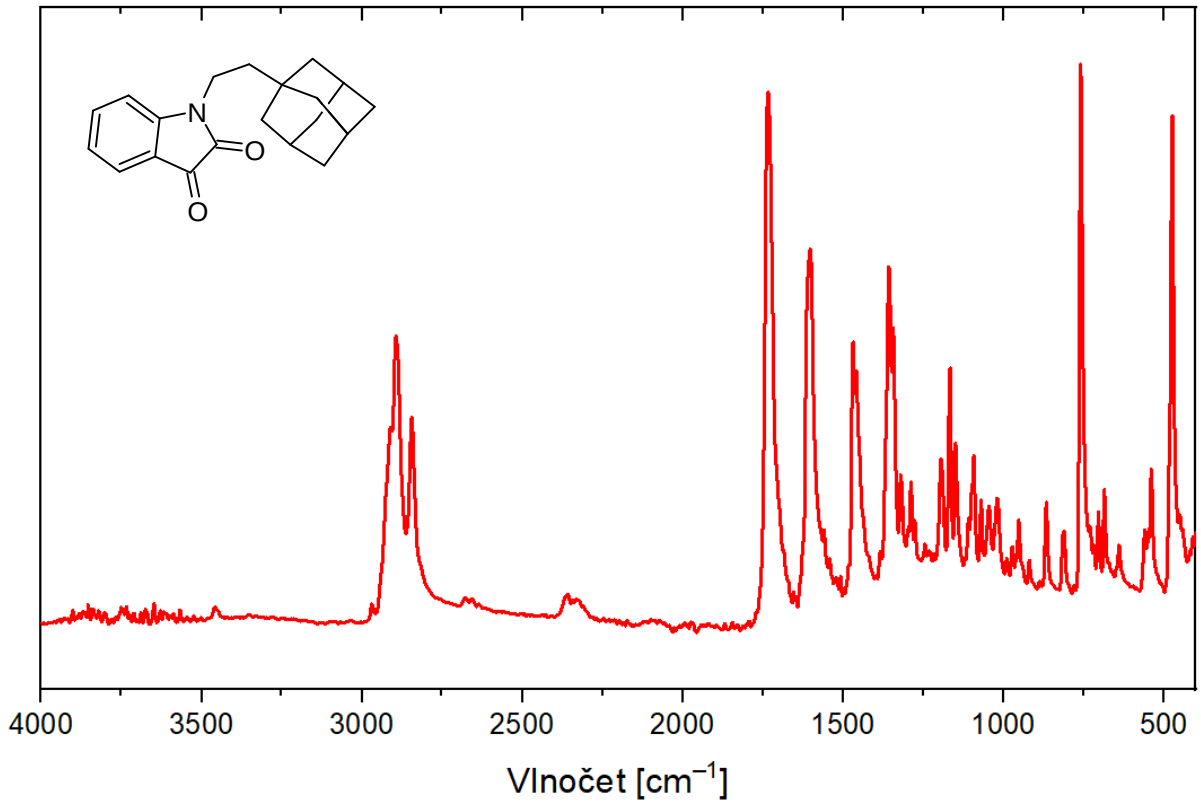
## 10.2 FT-IR spektra



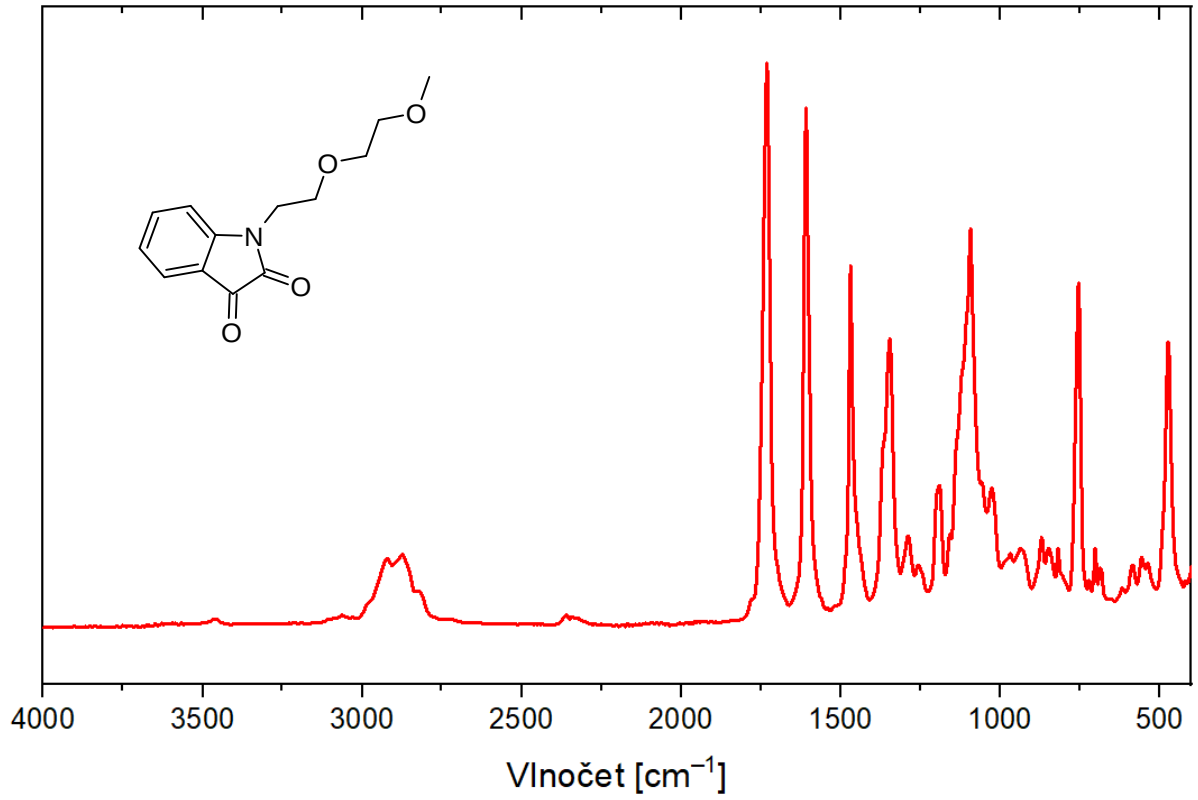

Obrázek 66 FT-IR spektrum látky **3a**



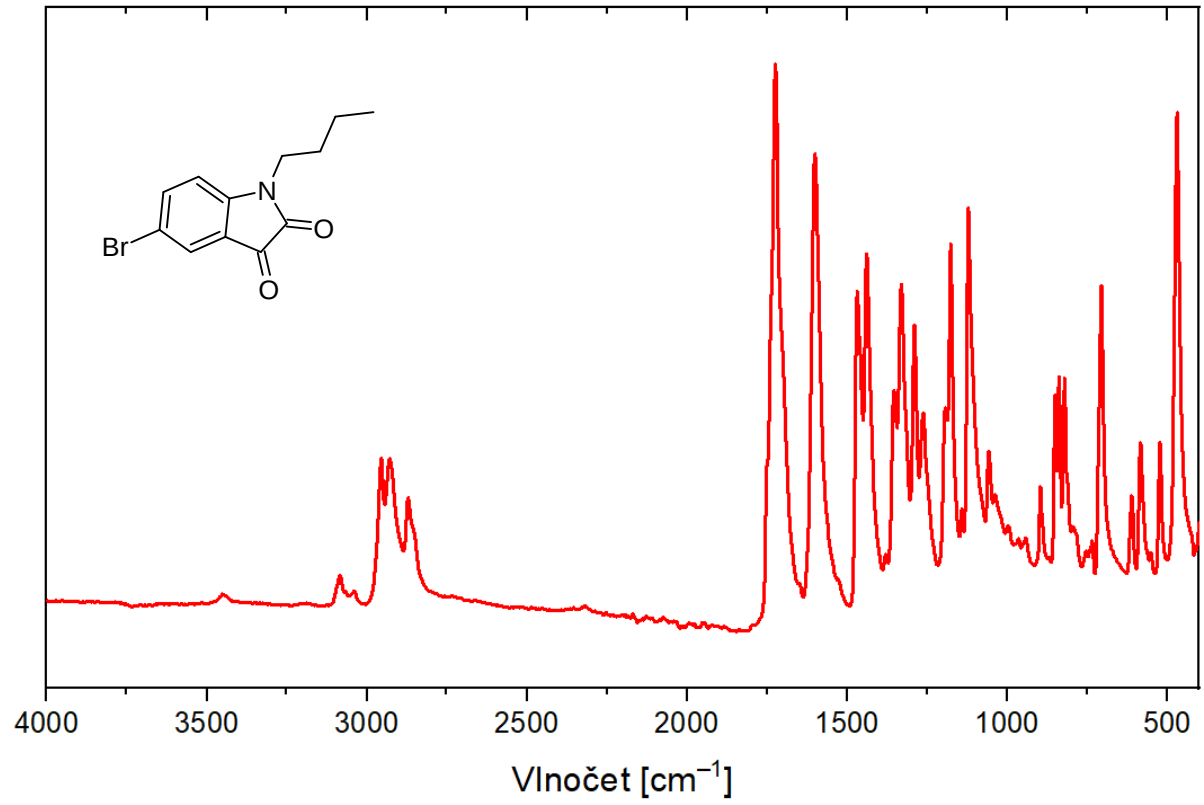

Obrázek 67 FT-IR spektrum látky **3b**



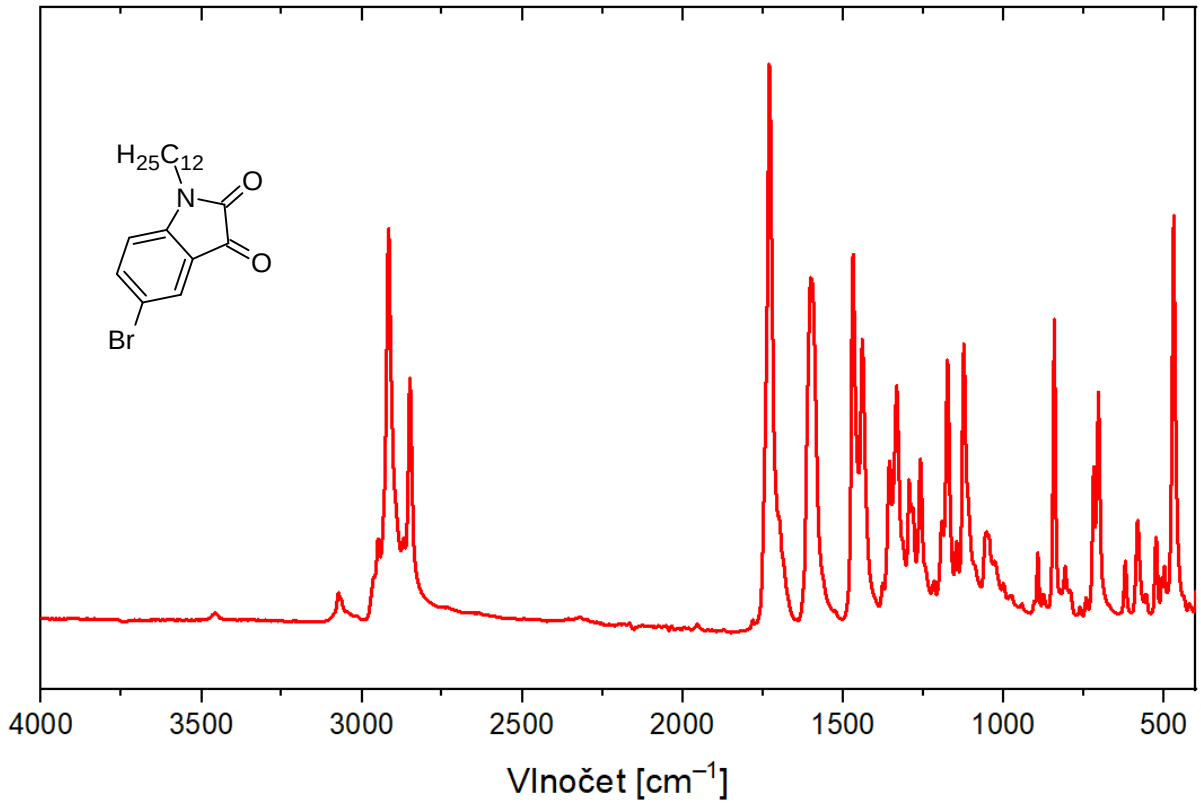

Obrázek 68 FT-IR spektrum látky **3c**



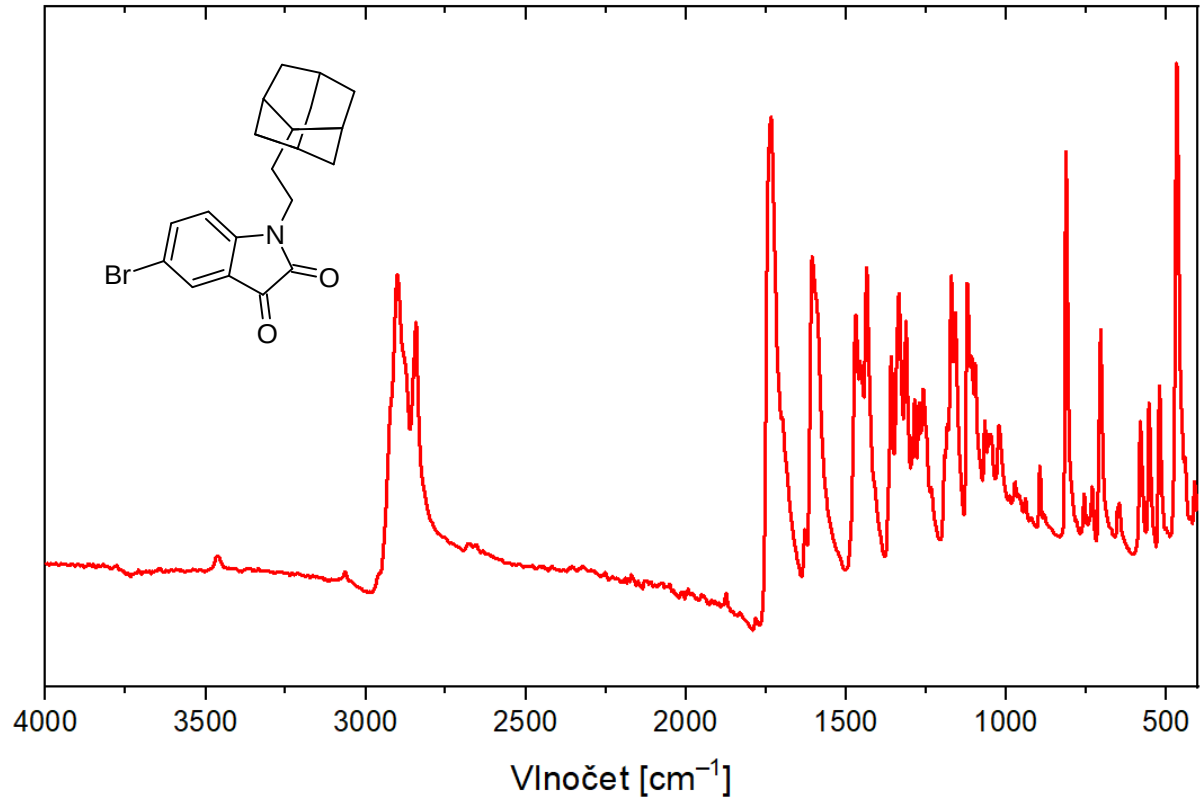

Obrázek 69 FT-IR spektrum látky **3d**



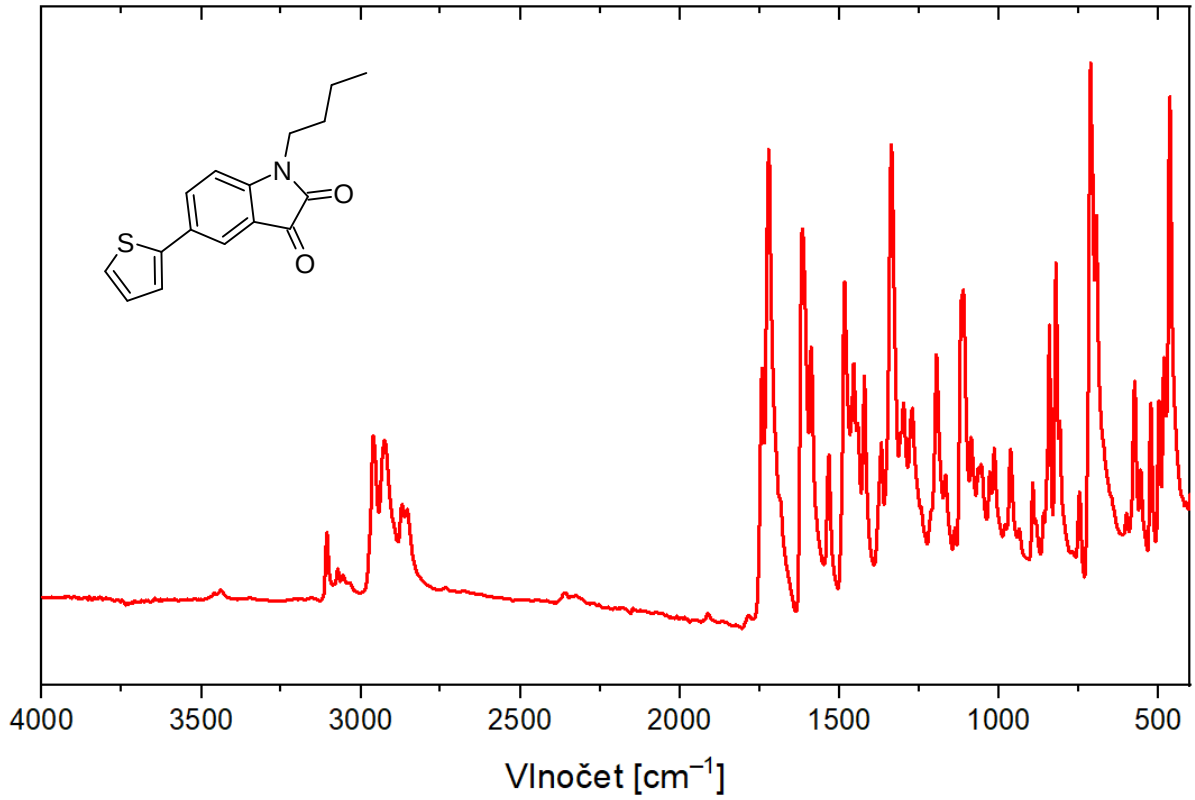

Obrázek 70 FT-IR spektrum látky **5a**



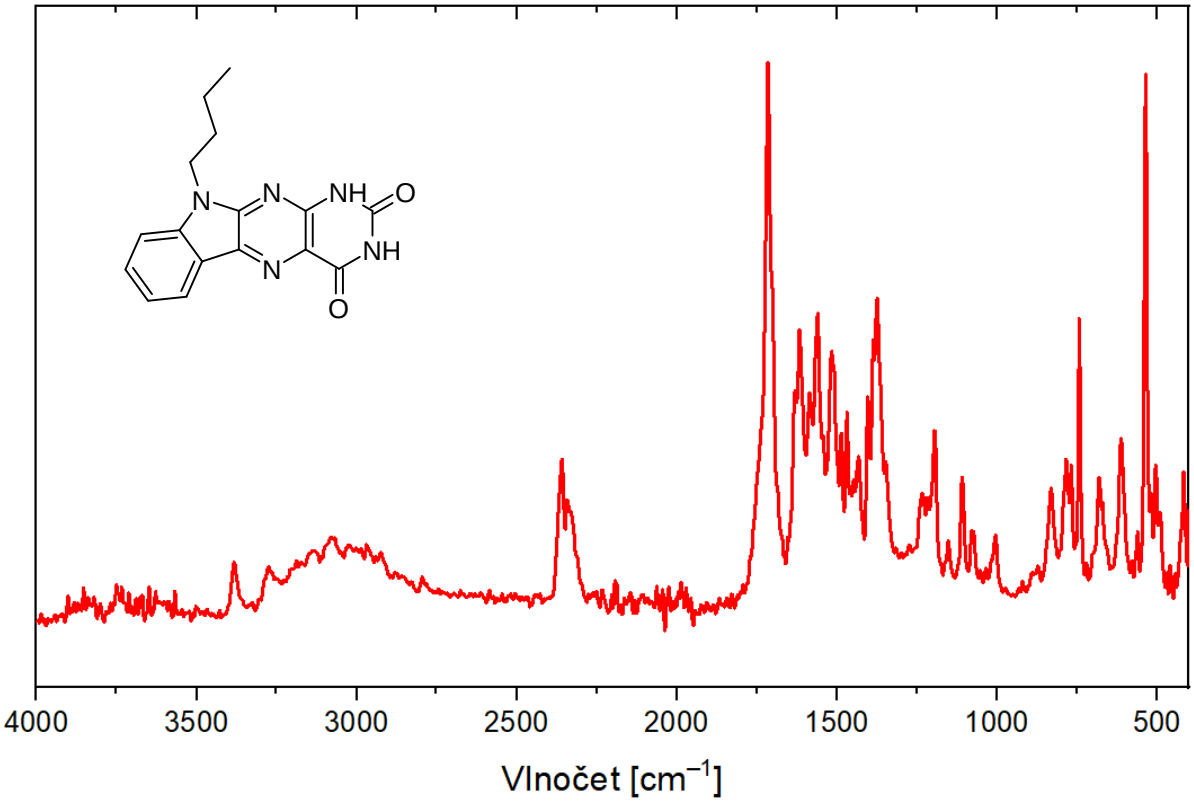

Obrázek 71 FT-IR spektrum látky **5b**



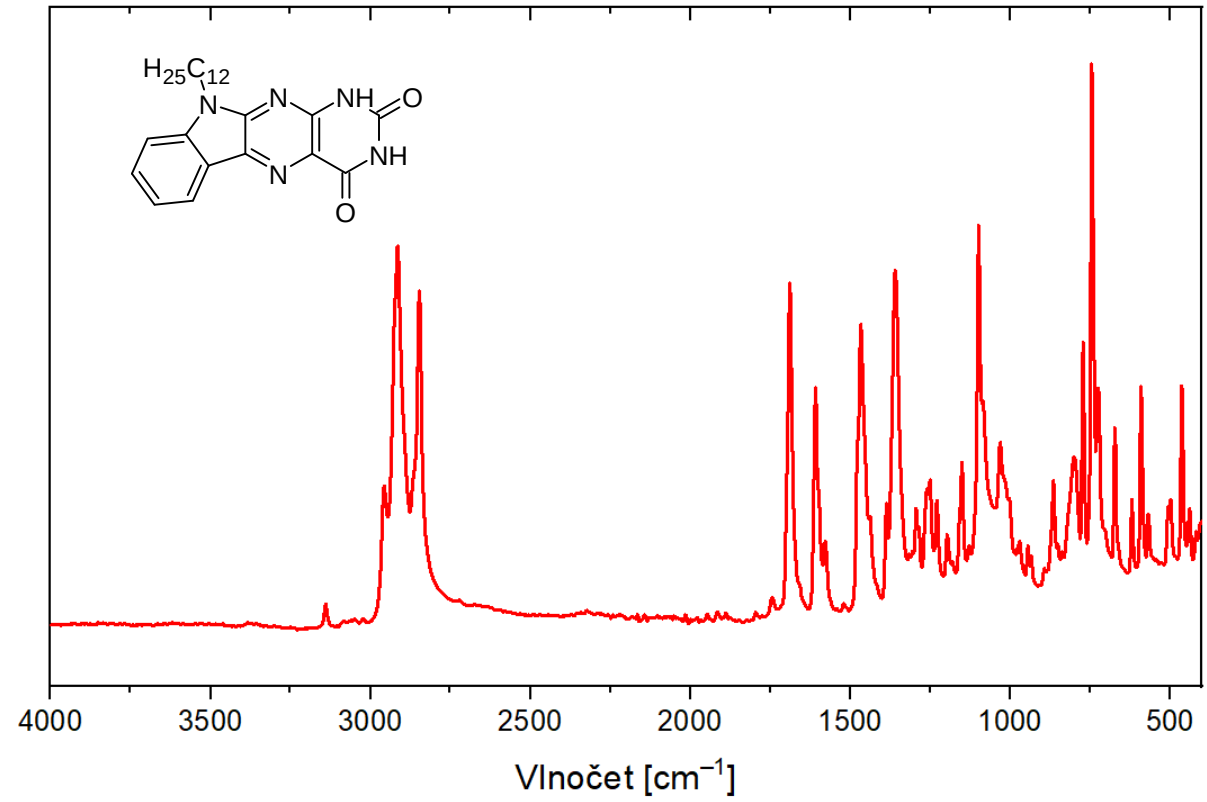

Obrázek 72 FT-IR spektrum látky **5c**



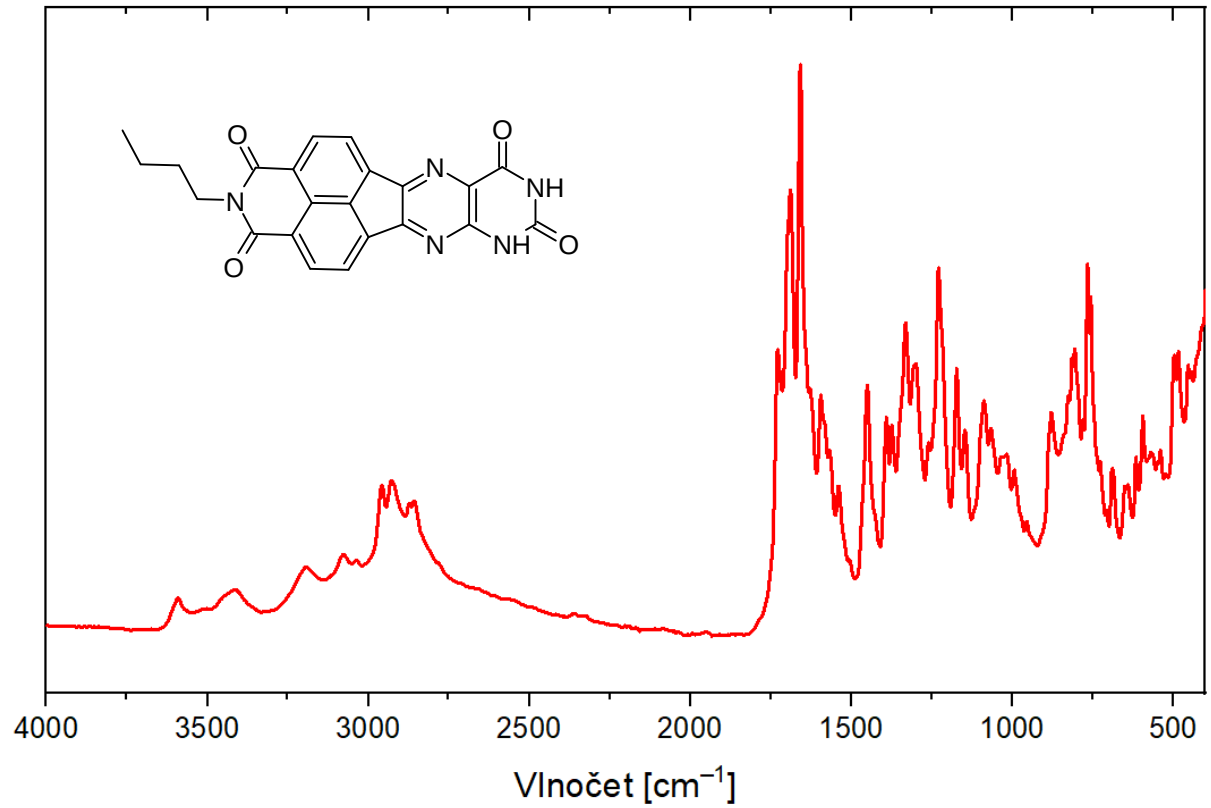

Obrázek 73 FT-IR spektrum látky **6**



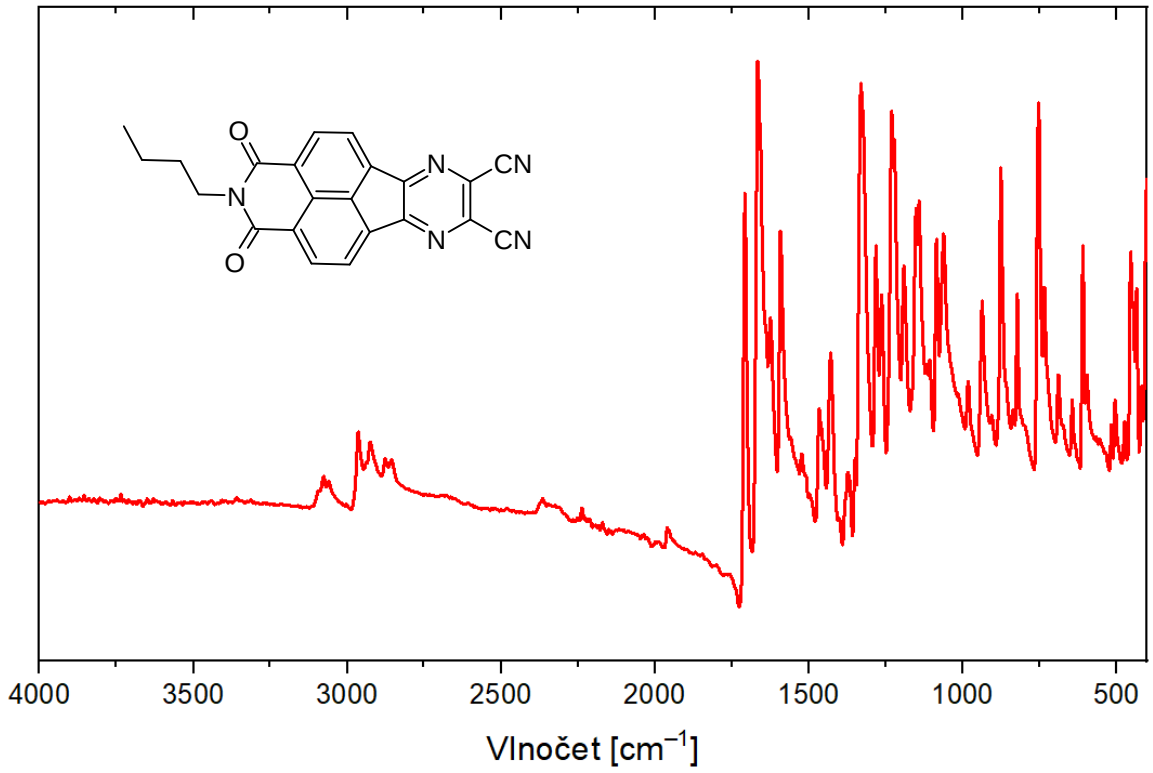

Obrázek 74 FT-IR spektrum látky **8**



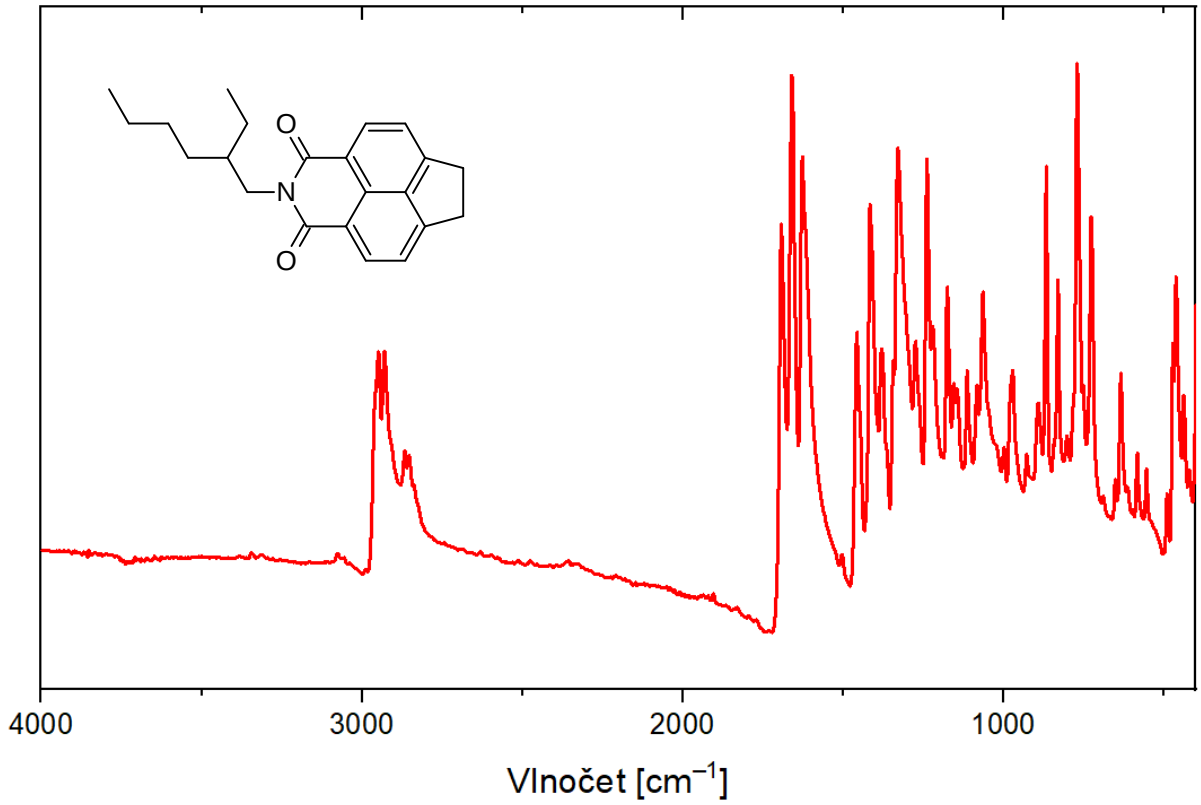

Obrázek 75 FT-IR spektrum látky **11**



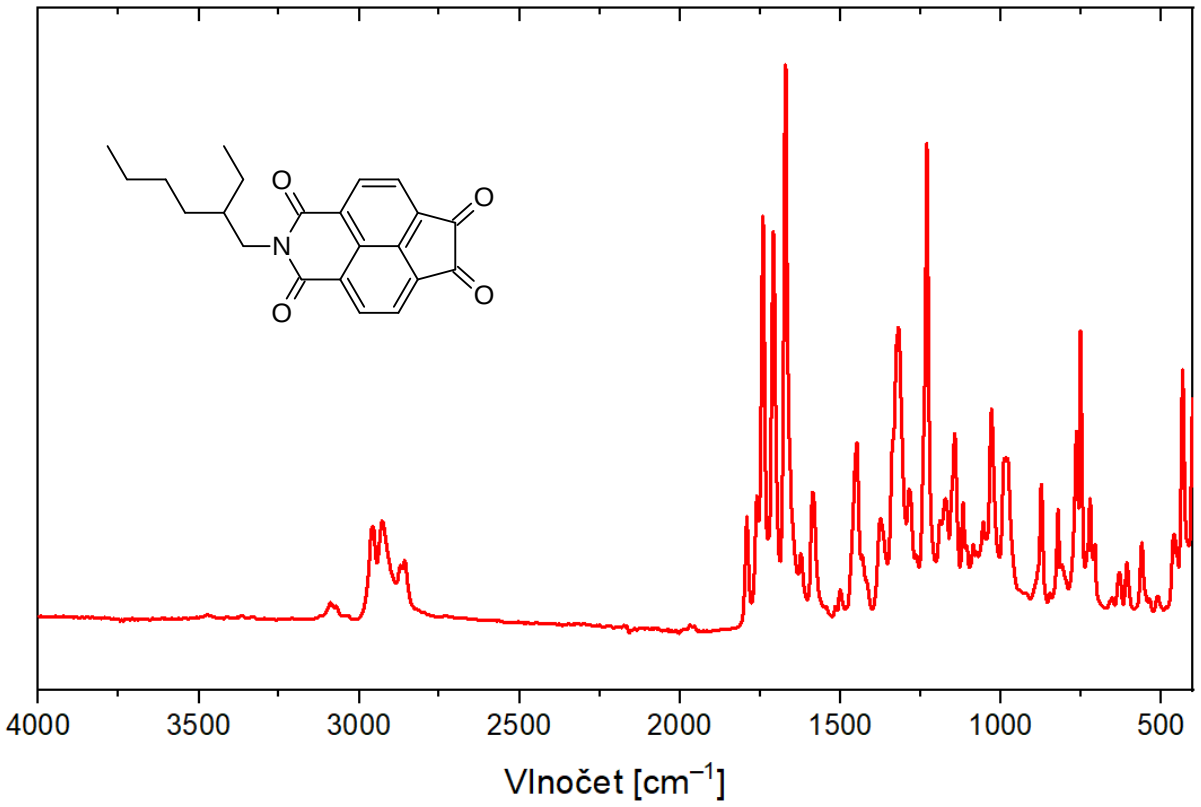

Obrázek 76 FT-IR spektrum látky **15**



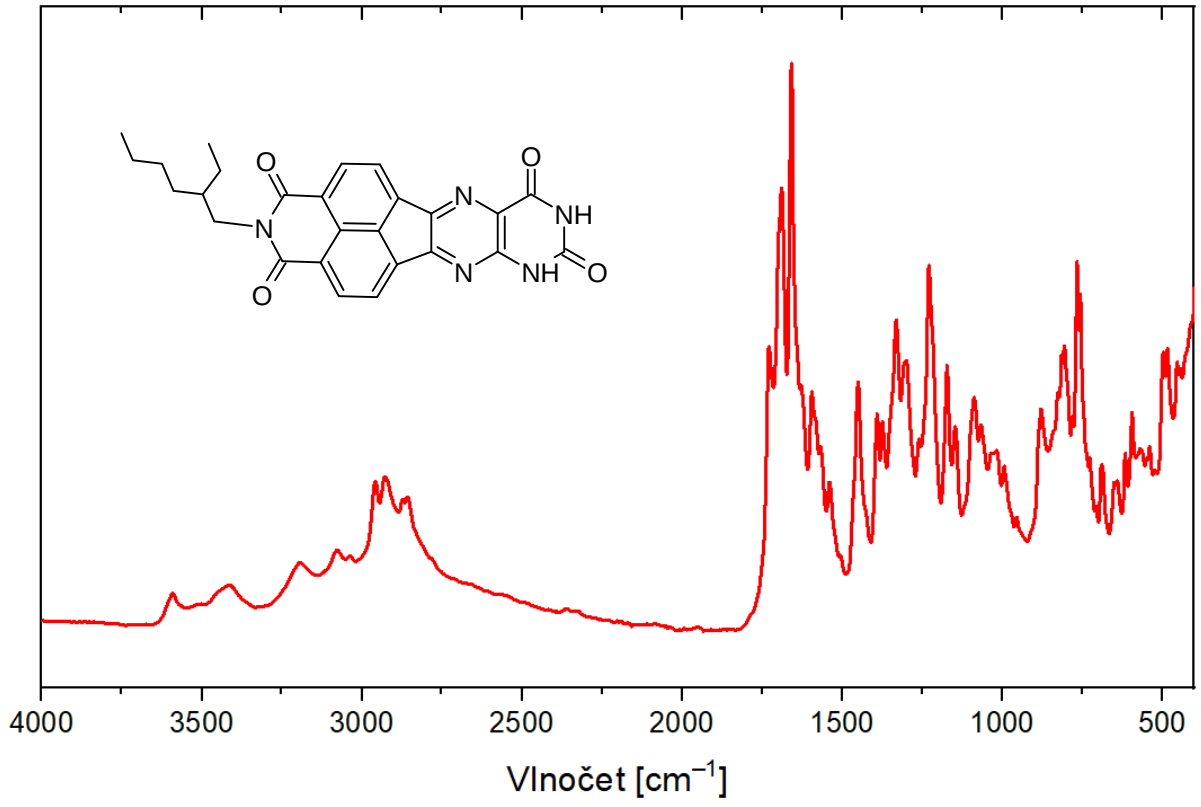

Obrázek 77 FT-IR spektrum látky **17**



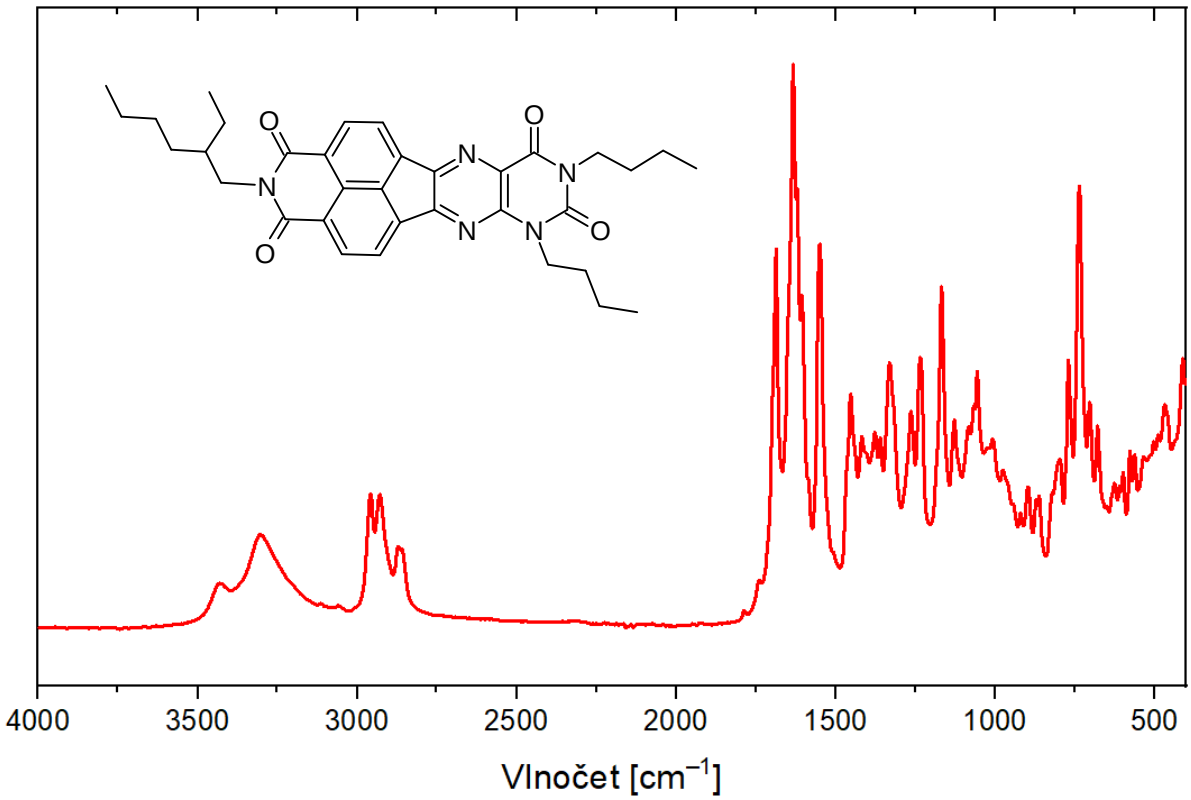

Obrázek 78 FT-IR spektrum látky **21**



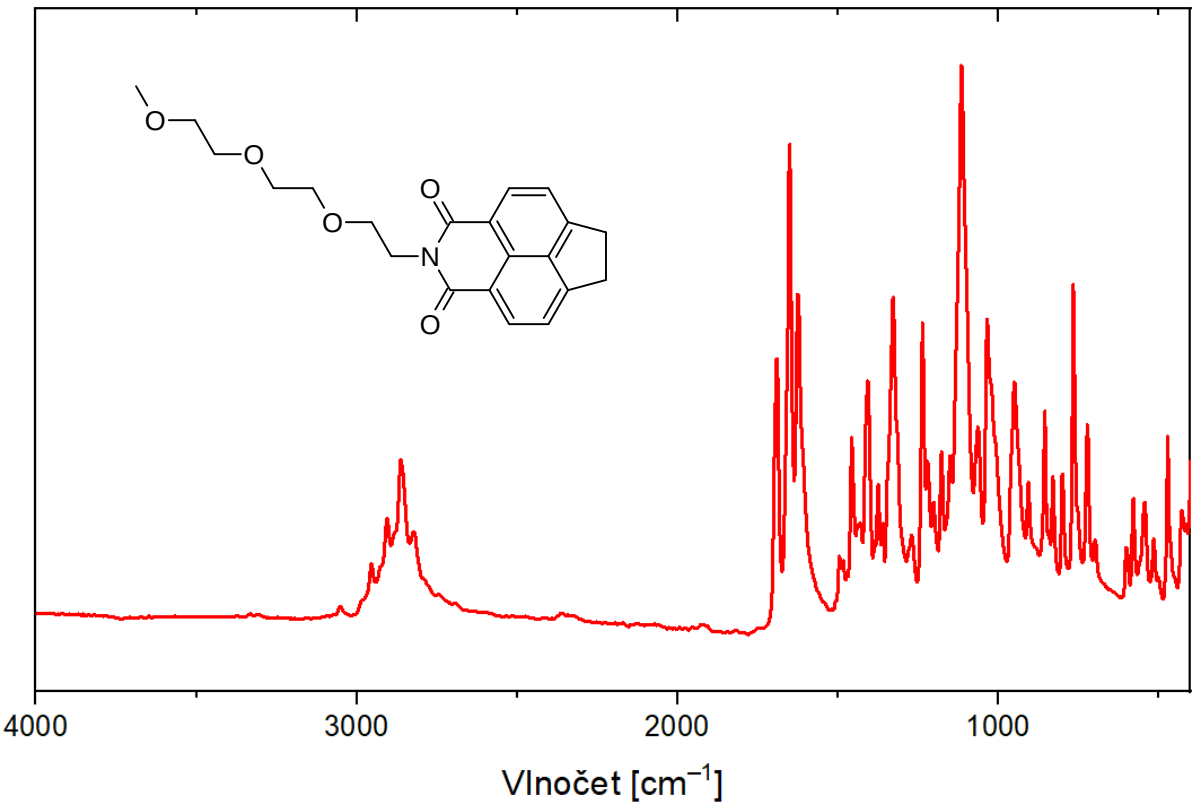

Obrázek 79 FT-IR spektrum látky **21**




Obrázek 80 FT-IR spektrum látky **22**




Obrázek 81 FT-IR spektrum látky **23**




Obrázek 82 FT-IR spektrum látky **24**