

Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta

KATEDRA ANORGANICKÉ CHÉMIE

Studijní obor: Chemie



ADAM SVÍTOK

*Štúdium komplexov Ln<sup>III</sup> s ligandom H<sub>4</sub>do3ap<sup>OEt</sup> metódou <sup>17</sup>O NMR*

*<sup>17</sup>O NMR study of Ln<sup>III</sup> complexes of H<sub>4</sub>do3ap<sup>OEt</sup> ligand*

*Studium komplexů Ln<sup>III</sup> s ligandem H<sub>4</sub>do3ap<sup>OEt</sup> metódou <sup>17</sup>O NMR*

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce:  
prof. RNDr. Petr Hermann, Dr.

Praha, 2019



**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 28. 05. 2019

Adam Svítok



## Abstrakt

Komplexy makrocyclických ligandov odvodených od H<sub>4</sub>dota sú používané v rôznych oblastiach, najmä v medicíne ako napr. kontrastné látky pre MRI či luminiscenčné sondy. Na využitie týchto komplexov má významný vplyv ich stereochemia. Stereoizoméry daných komplexov zväčša podliehajú v roztoku vzájomnej výmene, ktorá môže byť sledovaná spektroskopiou NMR.

Táto práca skúma možnosť využiť spektroskopiu <sup>17</sup>O NMR na sledovanie dynamiky fosfonátovej skupiny komplexov metylfosfonátových derivátov H<sub>4</sub>dota. Za týmto účelom bol pripravený ligand H<sub>4</sub>do3ap<sup>OE<sub>t</sub></sup> s fosfonátovou skupinou značenou izotopom <sup>17</sup>O a jeho komplexy s iónmi Ln<sup>III</sup> (Ln ≠ Pm).

Ďalej sa namerali a vyhodnotili spektrá <sup>17</sup>O NMR týchto komplexov. Rovnako ako v prípade analogických komplexov H<sub>4</sub>dota boli zaznamenané signály ako nekoordinovaných atómov, tak i koordinovaných atómov (okrem komplexu Gd<sup>III</sup>) kyslíka pripravených komplexov. Zo získaných spektier sa stanovilo molárne zastúpenie izomérov TSA (pootočená štvorcová antiprizma) a SA (štvorcová antiprizma) v roztoku každého z týchto komplexov. Získané hodnoty sa porovnali s hodnotami získanými zo spektier <sup>1</sup>H a <sup>31</sup>P NMR komplexov, ktoré boli taktiež namerané.

Ako najvhodnejšie pre výskum dynamických procesov ich fosfonátovej skupiny pomocou spektroskopie <sup>17</sup>O NMR je možné navrhnúť komplexy Tb<sup>III</sup>, Dy<sup>III</sup> a Yb<sup>III</sup> z dôvodu dobrého rozlíšenia ich spektier <sup>17</sup>O NMR a komplex Ce<sup>III</sup> z dôvodu anomálneho správania jeho signálov v spektre <sup>17</sup>O NMR.

## Abstract

Macrocyclic complexes of H<sub>4</sub>dota-like ligands are used in various fields, mainly in medicine. e. g. as MRI contrast agents or luminescent probes. Their applications are greatly influenced by stereochemistry. Stereoisomers of these complexes mostly interconvert with each other in solution. This interconversion can be studied by NMR spectroscopy

This work is intended to test <sup>17</sup>O NMR spectroscopy as a tool for monitoring dynamic processes where phosphonate group in the complexes of methylphosphonate derivatives of H<sub>4</sub>dota is involved. To this end, ligand H<sub>4</sub>do3ap<sup>OE<sub>t</sub></sup> and his Ln<sup>III</sup>-complexes (Ln ≠ Pm) containing <sup>17</sup>O-labeled phosphonate group were synthesized. Next, <sup>17</sup>O NMR spectra of these complexes were measured and analysed. In an analogy with H<sub>4</sub>dota complexes, signals of both non-coordinated and coordinated oxygen atoms (except Gd<sup>III</sup>) in the complexes could be detected. Fraction of TSA (twisted square-antiprism) and SA (square-antiprism) isomers was determined from the acquired <sup>17</sup>O NMR spectrum for each complex. The determined values were compared with those obtained by analysing <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P NMR spectra of the complexes, which were also measured.

The Tb<sup>III</sup>, Dy<sup>III</sup> and Yb<sup>III</sup> complexes (because of high resolution of their <sup>17</sup>O NMR spectra) and Ce<sup>III</sup> complex (because of anomalous properties of its peaks in <sup>17</sup>O NMR spectrum) are suggested to be the most suitable, among the synthesised complexes, for the analysis of their phosphonate group dynamics.

## Abstrakt

Komplexy makrocyclických ligandů odvozených od H<sub>4</sub>dota jsou používány v různých oblastech, zejména v medicíně jako např. kontrastní látky pro MRI či luminiscenční sondy. Na využití těchto komplexů má významný vliv jejich stereochemie. Stereoizomery daných komplexů většinou podléhají v roztoku vzájemné výměně, která může být sledována spektroskopii NMR.

Tato práce zkoumá možnost využít spektroskopii <sup>17</sup>O NMR ke sledování dynamiky fosfonátové skupiny komplexů methylfosfonátových derivátů H<sub>4</sub>dota. Proto byl připraven ligand H<sub>4</sub>do3ap<sup>OEt</sup> s fosfonátovou skupinou značenou isotopem <sup>17</sup>O a jeho komplexy s ionty Ln<sup>III</sup> (Ln ≠ Pm).

Dále byly naměřeny a vyhodnoceny spektra <sup>17</sup>O NMR těchto komplexů. Stejně jako v případě analogických komplexů H<sub>4</sub>dota, byly zamenány signály jak nekoordinovaných, tak koordinovaných (kromě komplexu Gd<sup>III</sup>) atomů kyslíku připravených komplexů. Ze získaných spekter bylo možné stanovit molární zastoupení izomerů TSA (pootočený čtvercový antiprizma) a SA (čtvercový antiprizma) v roztoku pro všechny komplexy. Získané zastoupení izomerů bylo porovnáno se zastoupením izomerů získaným ze spekter <sup>1</sup>H a <sup>31</sup>P NMR komplexů, které byly také naměřeny.

Jako nejvhodnější pro výzkum dynamických procesů, v nichž je zahrnuta fosfonátová skupina, pomocí spektroskopie <sup>17</sup>O NMR mohou být navrženy komplexy Tb<sup>III</sup>, Dy<sup>III</sup> a Yb<sup>III</sup> z důvodu dobrého rozlišení jejich spekter <sup>17</sup>O NMR a komplex Ce<sup>III</sup> z důvodu anomálního chování jeho signálů v spektru <sup>17</sup>O NMR.

# Obsah

Použité skratky.....	7
1 Teoretický úvod.....	9
1.1 Stereochémia.....	9
1.1.1 Stereochémia komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$ .....	9
1.1.2 Stereochémia komplexov derivátov $\text{H}_4\text{dota}$ .....	10
1.1.3 Význam stereochémie vo využití komplexov ligandov typu $\text{H}_4\text{dota}$ .....	11
1.2 Dynamické procesy v roztoku.....	12
1.2.1 Sledovanie dynamických procesov spektroskopiou NMR.....	12
1.2.2 Premeny izomérov komplexov typu $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$ .....	13
1.2.3 Dynamika rotácie fosfonátovej skupiny.....	14
1.3 Efekty paramagnetických iónov na NMR.....	15
1.3.1 Skrátenie relaxačných časov.....	15
1.3.2 Indukovaný posun.....	15
1.4 Spektroskopia $^{17}\text{O}$ NMR.....	17
1.5 Modelový ligand.....	18
1.6 Ciele práce.....	19
2 Experimentálna časť.....	20
2.1 Metódy použité na charakterizáciu látok.....	20
2.1.1 NMR.....	20
2.1.2 Hmotnostná spektrometria.....	20
2.1.3 TLC.....	20
2.1.4 Elementárna analýza.....	20
2.1.5 Röntgenová difrakcia.....	20
2.2 Navrhnuté syntetické cesty.....	21
2.3 Príprava východiskovej látky $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{a}\cdot\text{HBr}$ ( <b>1</b> ).....	23
2.4 1. syntetická cesta.....	24
2.4.1 Príprava $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}_2}$ ( <b>2</b> ).....	24
2.4.2 Neúspešná príprava $t\text{Bu}_3\text{Hdo}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ ( <b>3</b> ).....	25
2.5 2. syntetická cesta.....	26
2.5.1 Neúspešný pokus o prípravu $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{H,OEt}}$ ( <b>7</b> ).....	26
2.5.2 Príprava $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{H,OEt}}$ ( <b>7</b> ) z $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{a}\cdot\text{HBr}$ ( <b>1</b> ).....	27
2.5.3 Neúspešná príprava $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}\text{Cl}$ ( <b>4</b> ).....	28
2.6 3. syntetická cesta.....	28

2.6.1	Príprava dietylfosfitu značeného $^{17}\text{O}$ .....	28
2.6.2	Príprava $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}_2}$ ( <b>2</b> ) značeného $^{17}\text{O}$ .....	29
2.6.3	Príprava $\text{H}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}_2}$ značeného $^{17}\text{O}$ ( <b>10</b> ) .....	30
2.6.4	Optimalizácia podmienok prípravy $\text{H}_4\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ ( <b>6</b> ) z $\text{H}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}_2}$ ( <b>10</b> ) .....	30
2.6.5	Príprava $\text{H}_4\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ značeného $^{17}\text{O}$ ( <b>6</b> ) .....	31
2.7	Prípravy komplexných zlúčenin ligandu $\text{H}_4\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ .....	33
2.7.1	Príprava komplexov $\text{Ln}^{\text{III}}$ s ligandom $\text{H}_4\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ ( <b>6</b> ) značeným $^{17}\text{O}$ .....	33
2.7.2	Príprava komplexu $[\text{Y}(\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ ) .....	34
2.7.3	Štruktúra komplexu $\text{Li}[(\text{Er}(\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}))]^+$ v monokryštáli .....	35
2.8	Spektrá NMR komplexov $\text{Li}[\text{Ln}(\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ ) .....	36
2.8.1	Stanovenie koncentrácie vzoriek $[\text{Ln}(\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ ) .....	36
2.8.2	Spektrá $^1\text{H}$ a $^{31}\text{P}$ NMR .....	37
2.8.3	Spektrá $^{17}\text{O}$ NMR .....	39
3	Diskusia a výsledky .....	41
3.1	1. syntetická cesta, príprava $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}_2}$ ( <b>2</b> ) .....	41
3.2	1. syntetická cesta, neúspešná príprava $t\text{Bu}_3\text{Hdo}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ ( <b>3</b> ) .....	41
3.3	2. syntetická cesta .....	42
3.4	3. syntetická cesta, príprava ( $^{17}\text{O}$ ) $t\text{Bu}_3\text{Hdo}3\text{ap}^{\text{OEt}_2}$ ( <b>9</b> ) .....	43
3.5	3. syntetická cesta – príprava $\text{H}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ značeného $^{17}\text{O}$ ( <b>6</b> ) .....	43
3.6	Prípravy komplexov látky $\text{H}_4\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ ( <b>6</b> ) .....	45
3.7	Spektrá $^{17}\text{O}$ NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ ) .....	46
3.7.1	Šírky signálov .....	48
3.7.2	Zastúpenie izomérov TSA/TSA' a SA .....	49
3.7.3	Separácia príspevkov k LIS .....	50
3.7.4	Kontaktné a pseudokontaktné príspevky k LIS .....	54
4	Záver .....	57
	Referencie .....	58
	PodĎakovanie .....	62
5	Prílohy .....	I
5.1	Spektrá NMR komplexu $[\text{Na}(t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}})]\text{Cl}$ .....	I
5.1.1	Spektrum $^1\text{H}$ NMR .....	I
5.1.2	Spektrum $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR .....	II
5.1.3	Spektrum HSQC .....	II
5.1.4	Spektrum HMBC .....	III
5.1.5	Spektrum DQF-COSY .....	III

5.2	Kryštalografické dáta .....	IV
5.2.1	Vybrané parametre molekulovej štruktúry komplexu $[\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$ ....	IV
5.3	Niektoré spektrá NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ ) .....	IV
5.3.1	Spektrá $^1\text{H}$ NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ ) .....	IV
5.3.2	Spektrá $^{31}\text{P}$ NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ ) .....	VI
5.4	Efektívne magnetické momenty a veličiny $C^{\text{D}}$ a $\langle S_z \rangle$ iónov $\text{Ln}^{3+}$ .....	VI

## Použité skratky

Skratka	Význam
$[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ )	komplexy $\text{Ln}^{\text{III}}$ s monoetyl- <i>P</i> 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-4,7,10-tris(karboxymetyl)-1-metylfosfonátom
$[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ )	komplexy $\text{Ln}^{\text{III}}$ s 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetraacetátom
AAS	atómová absorpčná spektroskopia
BM	Bohrov magnetón
BMS	„bulk magnetic susceptibility“ (magnetická susceptibilita celku)
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexylmetándiimín
denat.	denaturovaný
DFT	„density functional theory“ (teória funkcionálu hustoty)
DIPEA	diizopropyletylamín
DMA	<i>N,N</i> -dimetylacetamid
DMF	dimetylformamid
DQF-COSY	„Double-Quantum Filtered Correlation Spectroscopy“
ekv.	ekvivalenty
ESI <sup>+</sup> /ESI <sup>-</sup>	ionizácia elektrosprejom v kladnom/v zápornom móde
FWHM	„Full Width at Half Maximum“ (šírka signálu v polovici výšky)
H <sub>3</sub> do3a	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7-trioctová
H <sub>3</sub> do3ap <sup>OEt</sup>	dietyl- <i>P,P</i> 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-4,7,10-tris(karboxymetyl)-1-metylfosfonát
H <sub>4</sub> do3ap <sup>OEt</sup>	monoetylexer- <i>P</i> kyseliny 4,7,10-tris(karboxymetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metylfosfónovej
H <sub>4</sub> dota	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetraoctová
H <sub>5</sub> do3ap	kyselina 4,7,10-tris(karboxymetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metylfosfónová
HMBC	„Heteronuclear Multiple Bond Correlation“
HSQC	„Heteronuclear Single-Quantum Correlation“
konc.	koncentrovaný
<i>lb</i>	„line broadening factor“
LIS	„Lanthanide Induced Shift“ (posun indukovaný lantanoidom)
MRI	„Magnetic Resonance Imaging“ (zobrazovanie magnetickou rezonanciou)
nas.	nasýtený
py	pyridín
r. t.	laboratórna teplota
RIDE	„RIng Down Elimination“

RVO	rotačná vákuová odparka
SA	„square antiprism“ (tetragonálna antiprizma)
<i>t</i> Bu <sub>3</sub> do3a	tris( <i>tert</i> -butoxykarbonylmetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán
<i>t</i> Bu <sub>3</sub> do3ap <sup>OE<sub>2</sub></sup>	dietyl- <i>P,P</i> 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-4,7,10- tris( <i>tert</i> -butoxykarbonylmetyl)-1-metylfosfonát
<i>t</i> Bu <sub>3</sub> do3ap <sup>Cl,OE<sub>t</sub></sup>	etyl- <i>P</i> 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-4,7,10- tris( <i>tert</i> -butoxykarbonylmetyl)-1-metylfosfonochloridát
<i>t</i> Bu <sub>3</sub> do3ap <sup>H,OE<sub>t</sub></sup>	etyl- <i>P</i> 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-4,7,10- tris( <i>tert</i> -butoxykarbonylmetyl)-1-metylfosfinát
<i>t</i> Bu <sub>3</sub> Hdo3ap <sup>H</sup>	kyselina 4,7,10-tris( <i>tert</i> -butoxykarbonylmetyl)-1,4,7,10- tetraazacyklododekán-1-metylfosfinová
<i>t</i> Bu <sub>3</sub> Hdo3ap <sup>OE<sub>t</sub></sup>	etyléster kyseliny-4,7,10-tris( <i>tert</i> -butoxykarbonylmetyl)- 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metylfosfónovej
TFA	kyselina trifluóroctová
THF	tetrahydrofurán
TLC	tenkovrstvová chromatografia
TMS	tetrametylsilán
TSA	„twisted square antiprism“ (pootočená tetragonálna antiprizma)

# 1 Teoretický úvod

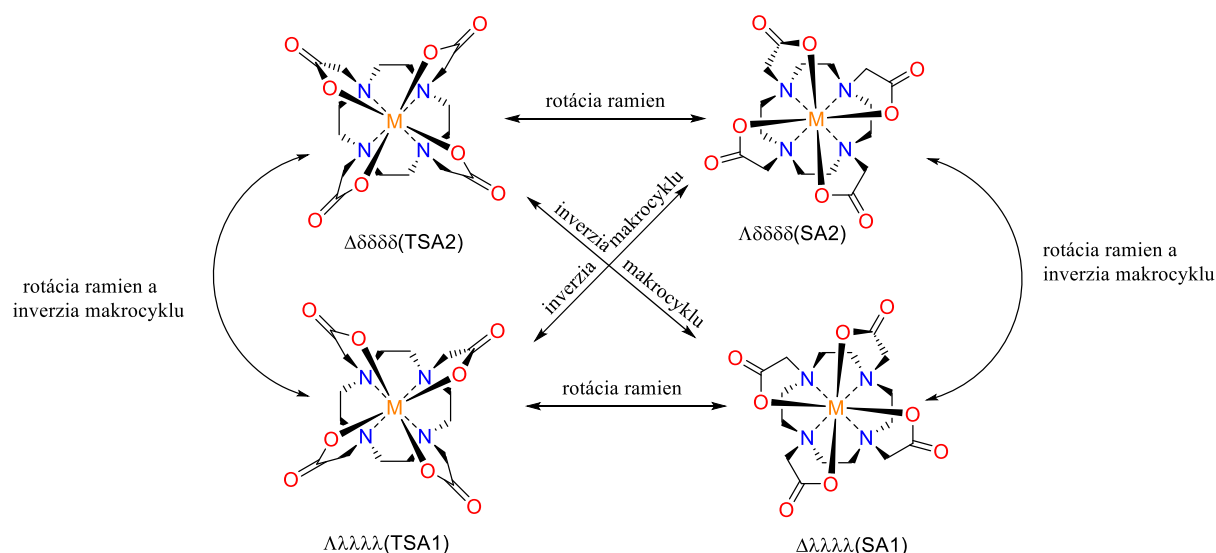
## 1.1 Stereochemia

Za počiatky stereochemie možno považovať rok 1842, kedy Louis Pasteur pozoroval stáčanie roviny polarizovaného svetla soľami kyseliny vínnej<sup>[1]</sup>. Vtedy ešte ľudstvo nepoznalo významný vplyv stereochemie na vlastnosti a využiteľnosť látok.

V súčasnosti sa pri využití látok berie ohľad na ich stereochemiu. Rozdielne fyzikálne a chemické vlastnosti diastereoizomérov či chirálnych látok pri interakcii s inými chirálnymi centrami sa obzvlášť prejavujú pri použití látok v medicíne.

Stereochemia má významný vplyv i na komplexy makrocyclických ligandov používaných v medicíne. V tomto prípade dochádza k premenám medzi izomérmi dynamickými procesmi<sup>[2],[3]</sup>. Preto väčšinou nie je možné oddeliť diastereoizoméry týchto látok a ovplyvňuje sa iba ich pomer zmenou štruktúry komplexov a podmienok, za ktorých sú prítomné.

### 1.1.1 Stereochemia komplexov $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$ ( $n = 0; 1$ )



Obr. 1: Stereoizoméry komplexov  $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) a spôsoby ich vzájomnej premeny.

Pre zjednodušenie nie je uvádzaný náboj komplexov ani koordinovaná molekula vody.

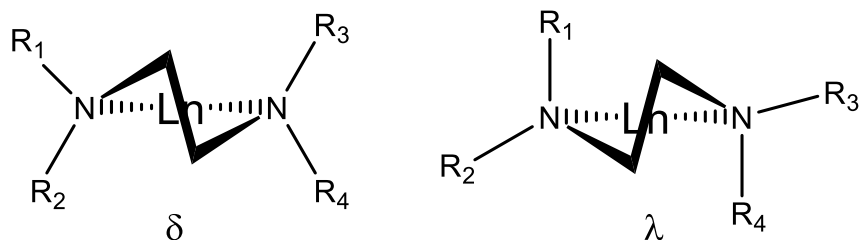
Komplexy ligandu  $H_4dota$  a jeho derivátov (Obr. 1) z dôvodu kinetickej inertnosti a termodynamickej stability našli rôzne aplikácie, predovšetkým v medicíne<sup>[4]-[6]</sup>. Najpoužívanejšími komplexami tohto typu sú komplexy s  $Ln^{III}$ , prípadne kationmi im podobnými ( $Y^{3+}$ ,  $Sc^{3+}$ ).

Komplexy  $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) obsahujú 4 atómy dusíka (rovina  $N_4$ ) a 4 karboxylátové atómy kyslíka pendentných ramien (rovina  $O_4$ ) ligandu koordinované na kation lantanoidu  $Ln^{III}$ . Zvyčajne obsadzuje 9. koordináčne miesto molekula vody.

Koordináciu makrocyklu vznikajú 5-členné kruhy obsahujúce vždy 2 atómy dusíka a centrálny atóm. Sú možné dve konformácie týchto cyklov  $\delta$  a  $\lambda$  (Obr. 2). Všetky takto vzniknuté kruhy majú rovnakú konformáciu, makrocyklus môže teda zaujať dve konformácie  $\delta\delta\delta\delta$  alebo  $\lambda\lambda\lambda\lambda$ . Z rovnakého dôvodu sú možné iba dva rôzne smery natočenia pendentných ramien ligandu  $\Delta$  a  $\Lambda$ . Kombináciou oboch zdrojov chiralít môžu u komplexov  $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) existovať dva diastereoizoméry a každý z nich vo forme dvoch enantiomérov<sup>[3],[7]</sup>.

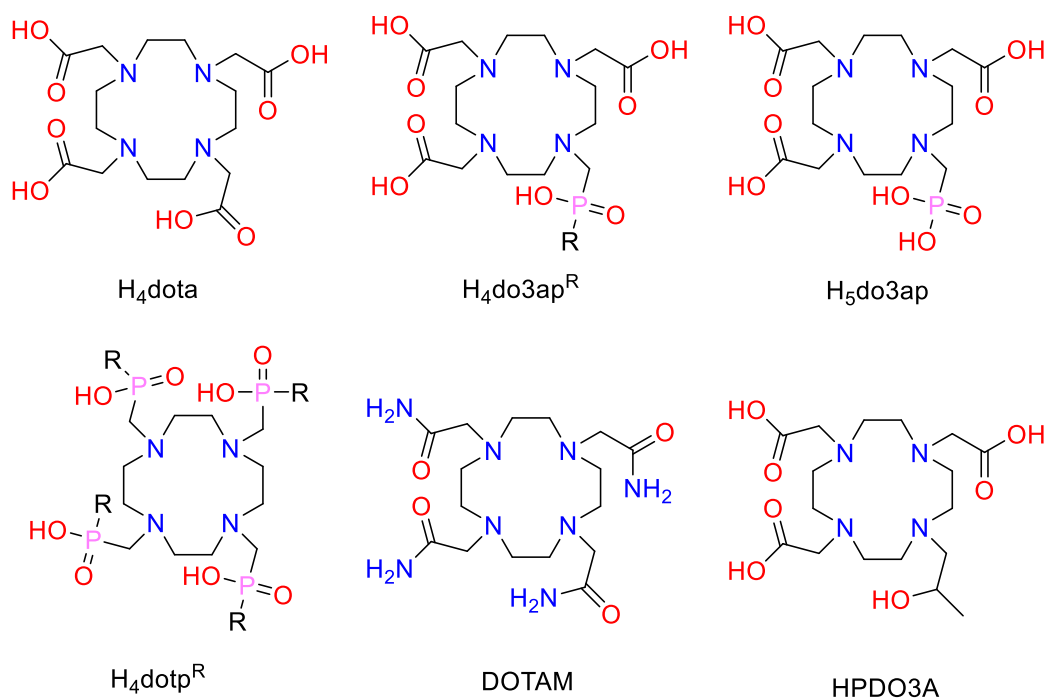
Tieto diastereoizoméry sú označované SA („square antiprism“ – štvorcová antiprizma) alebo TSA („twisted square antiprism“ – pootočená štvorcová antiprizma) na základe ich geometrického tvaru,

ktorý sa líši napr. v uhle vzájomného pootočenia rovín  $N_4$  a  $O_4$  komplexu (Obr. 1). Izomér SA má menšiu dutinu, preto jeho zastúpenie stúpa s klesajúcim iónovým polomerom centrálnemu atómu<sup>[3]</sup>. Katióny  $Ln^{3+}$  o malom iónovom polomere či stericke nároky ligandu môžu viesť k vzniku izoméru TSA', u ktorého nie je koordinovaná molekuly vody a oproti izoméru TSA má menšiu dutinu. Izomér SA' neobsahujúci koordinovanú molekulu vody má najmenšiu dutinu z možných izomérov, preto bol pozorovaný v prípade komplexov  $H_4dota$  iba u skanditého komplexu<sup>[8]</sup>.



Obr. 2: Konformácie  $\delta$  a  $\lambda$  u päťčlenných cyklov vytvorených pri koordinácii makrocyclu ligandu  $H_4dota$  a jeho derivátov.

### 1.1.2 Stereochemia komplexov derivátov $H_4dota$



Obr. 3: Ligand  $H_4dota$  a príbuzné ligandy spomínané v texte.

Komplexy derivátov ligandu  $H_4dota$  (Obr. 3) môžu obsahovať ďalšie chirálne centrá, čím sa zvyšuje teoretický počet diastereoizomérov. Komplexy monofosfonátu  $H_5do3ap$  (Obr. 3) vykazujú stereochemiu podobnú komplexom  $[Ln(dota)(H_2O)]^-$ , ale oktakoordinovaný izomér TSA' sa pre komplexy  $Ln^{III}$  pozoroval iba u komplexu  $Lu^{III}$ <sup>[9]</sup>. U monoesterov fosfonátov  $H_4do3ap^{OR'}$  vzniká po koordinácii chirálne centrum na atóme fosforu, čím sa zvyšuje počet možných diastereoizomérov na 4. Všetky štyri boli pozorované<sup>[10]</sup>.

V prípade komplexov tetrakis(monoalkylfosfonátov)  $H_4dotp^{OR'}$  stericke efekt objemných fosfonátov vynucuje izomériu TSA či TSA'. SA izoméry neboli pozorované. Pozorovalo sa 6 rôznych diastereoizomérov z dôvodu chiralít štyroch fosfonátových skupín (TSA-SSSS, TSA-SSSR,

TSA-SSRR, TSA-SRRR, TSA-SRSR, TSA-RRRR)<sup>[11]</sup>. Zmes všetkých 6 diastereoizomérov bola pozorovaná pre OR' = OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>[11]</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub><sup>[11]</sup> a OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub><sup>[12]</sup>.

Podobne pri koordinácii fosfinátov H<sub>4</sub>do3ap<sup>R</sup> (R = H, alkyl, aryl) dochádza k vytvoreniu stereogénneho centra na atóme fosforu. Tetrafosfináty H<sub>4</sub>dotp<sup>R</sup> (R = H, alkyl, aryl) by teoreticky mali poskytovať 6 rôznych diastereoizomérov rovnako ako tetrakis(monoalkylfosfonáty) H<sub>4</sub>dotp<sup>OR'</sup>. Všetkých 6 diastereoizomérov bolo pozorovaných u komplexov H<sub>4</sub>dotp<sup>R</sup>, kde R = H<sup>[11]</sup>, Ph<sup>[13]</sup>. V prípade, kedy R = CH<sub>2</sub>Ph<sup>[14]</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>[11]</sup>, CH<sub>2</sub>OH<sup>[11]</sup> sa komplexy daných fosfinátov vyskytujú v roztoku prevažne vo forme jedného diastereoizoméru (> 90 %), ktorý existuje vo forme enantiomérov RRRR-λλλλ a SSSS-Δδδδ. Dôvod vysokej preferencie pre danú geometriu nie je známy. Ako možné vysvetlenie sú navrhované elektrónové efekty, pretože preferencia jedného z diastereoizomérov nastáva u substituentov donujúcich elektróny<sup>[11]</sup>.

Komplexy tetraamidových derivátov H<sub>4</sub>dota ako DOTAM (Obr. 3), prípadne deriváty obsahujúce monometylamidové a dimetylamidové skupiny, vykazujú stereochemické vlastnosti podobné komplexom H<sub>4</sub>dota<sup>[15]</sup>.

Ligand HPDO3A obsahuje chirálny atóm uhlíka. Samotný ligand je chirálny a jeho chiralita sa prenáša aj na komplexy (pokial' sa nepoužije opticky čistý ligand). U komplexov sú teoreticky možné 4 diastereoizoméry, pričom každému odpovedajú dva enantioméry. Detekované ale boli iba dva z nich<sup>[16]</sup>. Na rozdiel od ostatných spomínaných komplexov, u komplexov HPDO3A neprebíha samovoľná výmena medzi enantiómami, lebo by muselo dôjsť k zmene konfigurácie na chirálnom atóme uhlíka.

### 1.1.3 Význam stereochemie vo využití komplexov ligandov typu H<sub>4</sub>dota

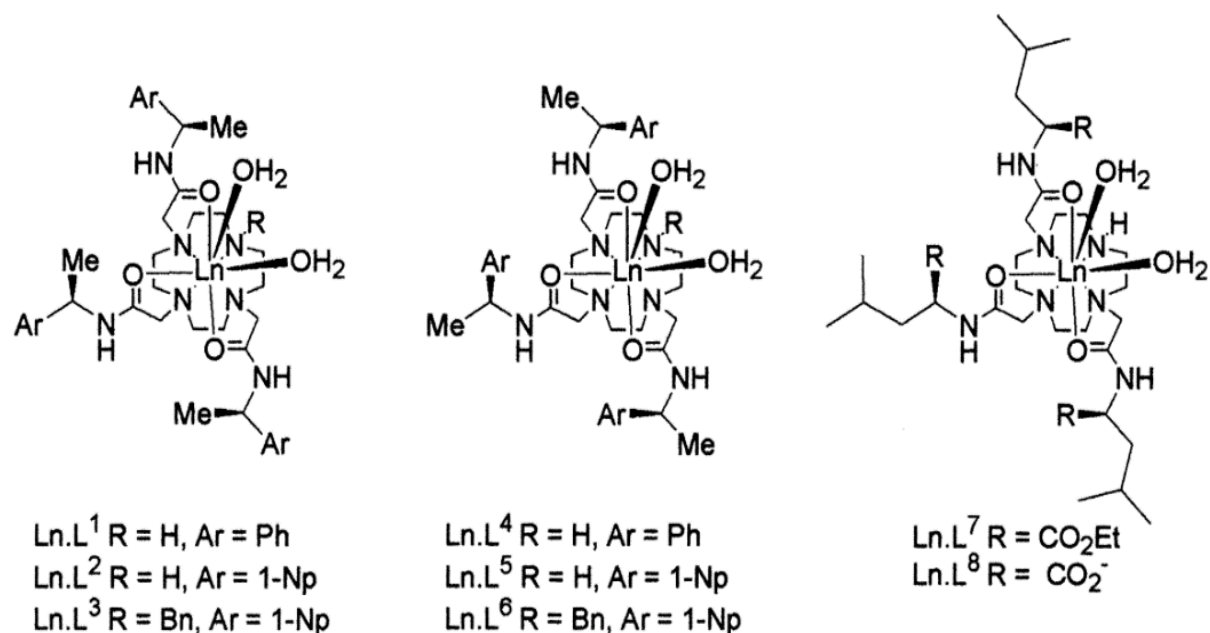
Makrocyclické ligandy typu H<sub>4</sub>dota sú známe použitím ich komplexov s Gd<sup>III</sup> ako kontrastných látok pri zobrazovaní magnetickej rezonanciou (MRI)<sup>[5],[17]-[19]</sup>. Valenčná sféra Gd<sup>III</sup> obsahuje 7 elektrónov s pomerne dlhým elektrónovým relaxačným časom  $\tau_e = 4 \cdot 10^{-10} - 10^{-8}$  s<sup>[20]</sup>, vďaka čomu je Gd<sup>III</sup> najvhodnejší ión pre využitie v kontrastných látkach v MRI. Jeho makrocyclické komplexy s ligandami typu H<sub>4</sub>dota sa používajú z dôvodu ich kinetickej inertnosti, ktorá zabraňuje uvoľneniu toxických iónov Gd<sup>3+</sup> do organizmu.

K najdôležitejším parametrom kontrastnej látky patrí rýchlosť výmeny koordinovanej molekuly H<sub>2</sub>O. Izomér TSA komplexov typu [Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> vykazuje mnohonásobne rýchlejšiu výmenu koordinovanej molekuly H<sub>2</sub>O ako izomér SA<sup>[21],[22]</sup>. Vzájomná výmena izomérov TSA a SA sa ukázala ako pomalšia než výmena molekuly vody v rámci jednotlivých izomérov, preto sú vyvíjané nové ligandy odvodené od H<sub>4</sub>dota s cieľom zvýšiť zastúpenie izoméru TSA u komplexov Gd<sup>III</sup>. Z uvedených dôvodov je stereochemii a zmenám stereochemie týchto makrocyclických komplexov venovaný rozsiahly výskum. Stereochemia komplexov podobných [Ln(dota)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (n = 0; 1) má význam i pri ich ďalších aplikáciách.

Katióny Ln<sup>III</sup> našli využitie ako luminiscenčné sondy závislé napr. na pH či prítomnosti niektorých aniónov<sup>[23]</sup>. Využívajú sa pri tom nezvyčajné luminiscenčné vlastnosti týchto katiónov (predovšetkým Tb<sup>3+</sup>, Eu<sup>3+</sup>, Nd<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup>) ako sú dlhé doby života excitovaných stavov alebo úzke emisné čiary<sup>[24]</sup>. V luminiscenčných sondách sú používané ióny Ln<sup>III</sup> často vo forme ich komplexov s derivátmi H<sub>4</sub>dota<sup>[23]</sup>. Lumiscencia závisí na štruktúre komplexov, a teda aj na ich stereochemii.

Význam stereochemie daných komplexov je zjavný pri ich použití v chirálnej katalýze<sup>[25]</sup>. Komplexy Ln<sup>III</sup> sú z pohľadu katalýzy zaujímavé vďaka možnosti ich využitia vo vodnom prostredí, zachovávaní aktivity pri regenerácii i vďaka možnosti dosahovať vysoké koordinačné čísla. Keďže stereoizoméry komplexov katiónov Ln<sup>III</sup> s H<sub>4</sub>dota a derivátmi sú fluxionálne, nemožno ich separovať. Preto sa pripravujú komplexy derivátov H<sub>4</sub>dota, ktoré výrazne uprednostňujú len jeden diastereoizomér. Príklady takýchto katalyzátorov sú uvedené na Obr. 4.

Uvedené príklady slúžia na ilustráciu vplyvu stereochemie makrocyclických komplexov ligandov typu H<sub>4</sub>dota na ich aplikácie, ale rozhodne nepokrývajú celú škálu využitia týchto komplexov. Korelácia medzi štruktúrou a stabilitou<sup>[26]</sup> naznačuje vplyv stereochemie na akékoľvek využitie týchto komplexov v medicíne.



Obr. 4: Príklady chirálnych katalyzátorov, kde sú ako ligandy využívané deriváty H<sub>4</sub>dota. Obrázok je prevzatý z literatúry<sup>[25]</sup>, skratka 1-Np predstavuje 1-naftyl.

## 1.2 Dynamické procesy v roztoku

### 1.2.1 Sledovanie dynamických procesov spektroskopiou NMR

Komplexy H<sub>4</sub>dota a podobných makrocyclov sú fluxionálne. Výmena medzi stereoizomérmí lantanoiditých komplexov s týmito ligandami je dostatočne pomalá, aby mohla byť sledovaná spektroskopiou NMR. Využívajú sa dva hlavné typy experimentov.

Na sledovanie dynamických procesov daných komplexov možno využiť experimenty NMR založené na prenose magnetizácie. Sleduje sa prenos magnetizácie na ostatné signály po inverzii, prípadne saturácii určitého signálu. Závislosť prenosu tejto magnetizácie na zmiešavacom čase umožňuje kvantifikovať rýchlosť sledovaného deja. Táto technika bola použitá pri popise dynamických javov u rôznych komplexov [Ln(dota)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (n = 0; 1) a ich derivátov<sup>[7],[16],[27]-[31]</sup>. Sledoval sa prenos magnetizácie medzi atómami vodíka makrocyclov, acetátovými atómami vodíka, prípadne atómami fosforu. Metódu nie je možné použiť, pokiaľ je relaxácia signálov príliš rýchla, napr. u paramagnetických látok s vysokým magnetickým momentom alebo u jadier s nenulovým kvadrupólovým momentom.

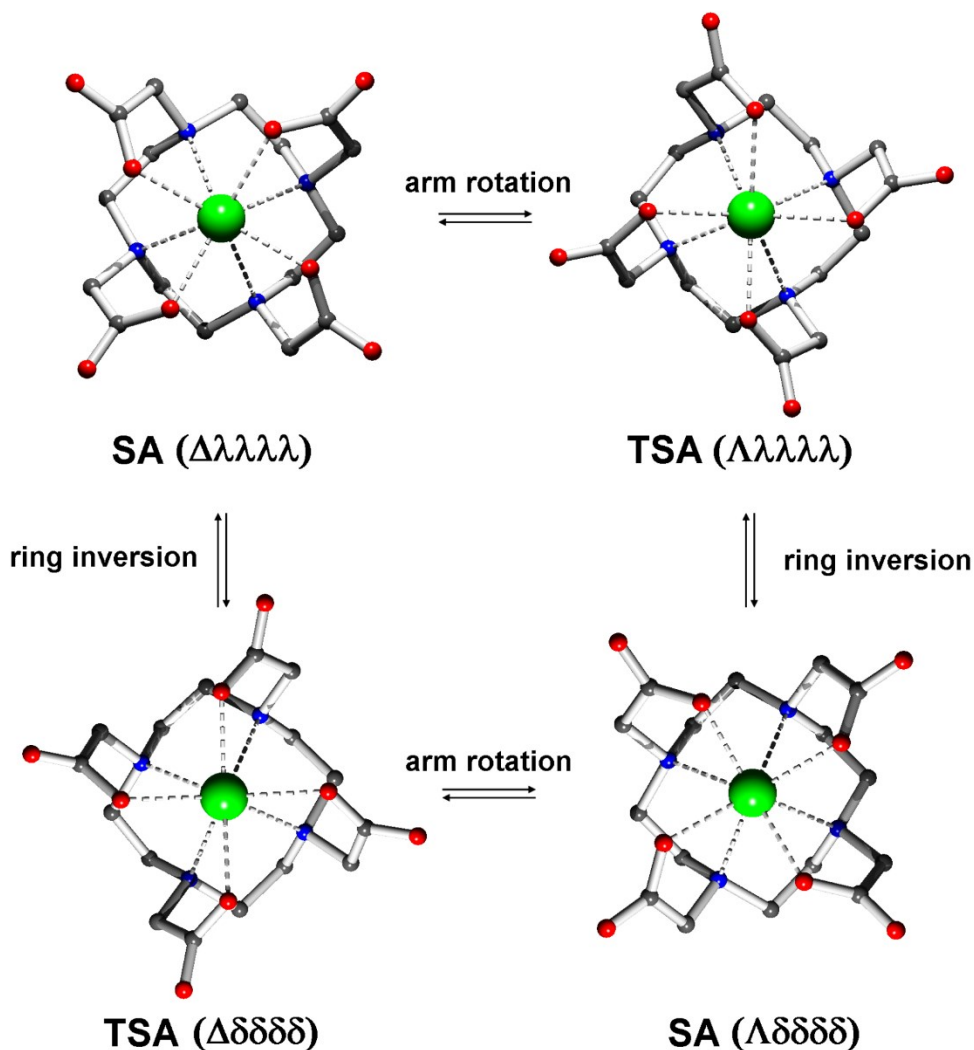
Alternatívnou možnosťou je sledovať spektrá NMR pri rôznych teplotách. Kvalitatívnu informáciu predstavuje teplota, pri ktorej dochádza ku koalescencii daných signálov. Výmenu izomérov možno kvantifikovať na základe závislosti šírky signálu v polovici jeho výšky (FWHM) na teplote. Takto získané hodnoty aktivačných parametrov sú presnejšie, ale prípadný prekryv signálov obmedzuje použiteľnosť tejto metódy. Signály v spektrách <sup>1</sup>H NMR komplexov [Ln(dota)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (n = 0; 1) a ich derivátov zvyčajne nie sú dostatočne rozlíšené. Teplotné závislosti FWHM týchto signálov často slúžia k získaniu kvalitatívnych informácií a v niektorých prípadoch i k získaniu kvantitatívnych informácií

o dynamike systému<sup>[10],[16],[27],[32]</sup>. Za účelom stanovenia aktivačných parametrov je častejšie používaná teplotná závislosť šírky signálov v spektre <sup>13</sup>C NMR <sup>[33]–[36]</sup>, pretože toto jadro poskytuje väčšiu škálu chemických posunov, čím sa znižuje náhodný prekryv signálov.

Spektroskopia <sup>17</sup>O NMR je bežne používaná na stanovenie počtu koordinovaných molekúl vody<sup>[9],[10]</sup> a kvantifikáciu rýchlosti výmeny koordinovanej molekuly H<sub>2</sub>O<sup>[15],[21]</sup>. Experimenty NMR skúmajúce kyslíkové atómy ligandu boli publikované iba nedávno a iba pre komplexy ligandu H<sub>4</sub>dota<sup>[37]–[39]</sup>. Dôvodom je najmä nízke prírodné zastúpenie izotopu <sup>17</sup>O. Taktiež sa (nesprávne) predpokladali veľmi široké a nedetekovateľné signály atómov kyslíka ligandov typu H<sub>4</sub>dota koordinovaných na paramagnetický ión.

### 1.2.2 Premeny izomérov komplexov typu $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$ ( $n = 0; 1$ )

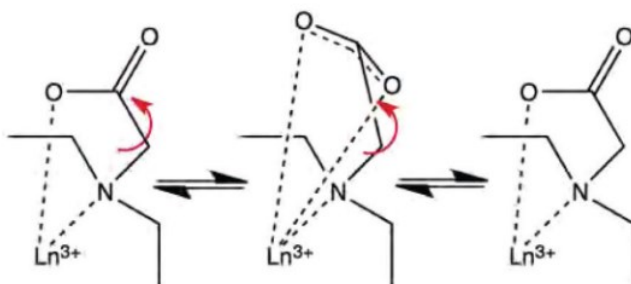
Spomínané experimenty ozrejmili dynamické procesy v roztokoch komplexov ligandov typu H<sub>4</sub>dota. Na Obr. 5 a schematicky na Obr. 1 (s. 9) sú znázornené dynamické procesy vedúce k premenám medzi izomérmi komplexov  $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ). Všetky 4 izoméry sa v roztoku vzájomne premieňajú<sup>[3]</sup>. K premene medzi diastereoizomérmi môže dochádzať inverziou makrocyklu alebo rotáciou pendantých ramien. Výsledkom týchto procesov je odlišný enantiomér daného diastereoizoméru. K premene medzi enantiomérmi v rámci diastereoizoméru dochádza kombináciou inverzie makrocyklu a rotácie pendantých ramien.



Obr. 5: Dynamické procesy vedúce k premenám medzi izomérmi  $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ). Obrázok bol prevzatý z literatúry<sup>[5]</sup>.

Porovnaním rýchlostí oboch procesov pre rôzne ligandy sa zistilo, že rýchlosť inverzie makrocyclu neprejavuje závislosť na štruktúre pendantných ramien, kým rýchlosť rotácie pendantných ramien je silne závislá na donorovej skupine<sup>[40]</sup>.

Boli pozorované i ďalšie dynamické procesy, ktoré nevedú k zmene stereochemie. Jedným z nich je vyššie spomínaná výmena molekuly vody, ktorá má význam v MRI. Ďalším dynamickým procesom je rotácia karboxylátových skupín, pričom sa vymieňa koordinovaný atóm kyslíka za nekoordinovaný. Na základe teplotných závislostí signálov v spektrách <sup>17</sup>O NMR komplexov [Ln(dota)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (n = 0; 1) sa popísal tento proces<sup>[38],[41]</sup>. V prípade komplexov Ln<sup>III</sup> o väčšom iónovom polomere prebieha výmena atómov kyslíka cez takmer symetrický intermediát (Obr. 6), kedy sú oba atómy kyslíka koordinované na centrálny atóm. Rýchlosť tohto pohybu je nižšia ako ostatných dynamických procesov a pravdepodobne je od nich nezávislá<sup>[38]</sup>. U komplexov Ln<sup>III</sup> o menšom iónovom polomere takýto intermediát pozorovaný nebol a jediným možným mechanizmom je dekoordinácia atómu kyslíka nasledovaná otočením karboxylátovej skupiny a opätovnou koordináciou tejto skupiny.



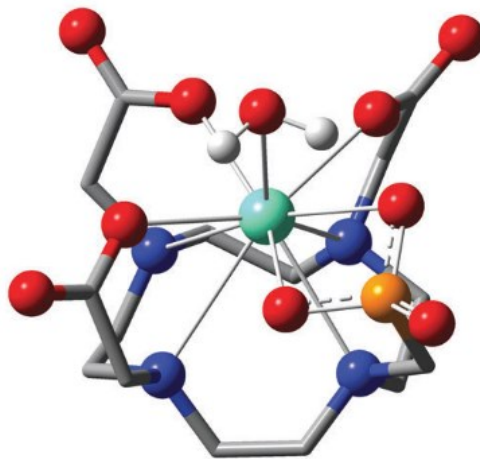
Obr. 6: Mechanizmus rotácie karboxylátových skupín [Ln(dota)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (n = 0; 1) pre ióny Ln<sup>III</sup> o väčšom iónovom polomere. Obrázok bol prevzatý z literatúry<sup>[38]</sup>.

### 1.2.3 Dynamika rotácie fosfonátovej skupiny

K skúmaným derivátom H<sub>4</sub>dota patria fosfonátové a fosfínátové deriváty. Gadolinité komplexy týchto derivátov majú väčšiu preferenciu pre izomér TSA, vďaka čomu komplexy ligandu H<sub>5</sub>do3ap či H<sub>5</sub>do3ap<sup>OEt</sup> vykazujú rýchlejšiu výmenu vody ako komplexy H<sub>4</sub>dota a sú vhodnými kontrastnými látkami pre MRI<sup>[9],[10]</sup>. Komplexy tetrafosfonátových a tetrafosfínátových derivátov H<sub>4</sub>dota s Gd<sup>III</sup> neobsahujú molekulu vody v 1. koordinačnej sfére, ale vykazujú vyššiu hydratáciu v 2. koordinačnej sfére, čo zrýchľuje relaxáciu vody dôležitú pre MRI<sup>[11]</sup>. Okrem toho fosfínáty dávajú možnosť jednoduchého naviazania kontrastnej látky na proteín. Z týchto dôvodov boli skúmané pohyby vedúce k vzájomnej výmene izomérov komplexov H<sub>5</sub>do3ap<sup>[28]</sup>.

S použitím DFT bol pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu fosfonátu u komplexu [Eu(do3ap)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>2-</sup> (n = 0; 1) predpovedaný intermediát, v ktorom sú oba kyslíkové atómy fosfonátu koordinované na centrálny atóm (Obr. 7). Na rozdiel od vzniku podobného derivátu pri výmene kyslíkových atómov karboxylátovej skupiny u komplexov [Ln(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>, výmena atómov kyslíka fosfonátovej skupiny vynucuje i výmenu medzi izomérmi TSA a SA. V tomto prípade môže ísť o najrýchlejší proces v roztoku, nie najpomalší ako u spomínanej rotácie karboxylátu, pretože sterické pnutie je u cyklu vytvoreného z tetraédrickej fosfonátovej skupiny nižšie ako u cyklu vznikajúceho z planárnej karboxylovej skupiny.

Uvedený intermediát zatiaľ nebol experimentálne potvrdený. Pre jeho potvrdenie či vyvrátenie možno využiť teplotné závislosti šírky signálov v polovici výšky v spektrách <sup>17</sup>O NMR. Overenie použiteľnosti tejto metódy na dokázanie daného intermediátu a určenie najvhodnejších centrálnych atómov Ln<sup>III</sup> pre takéto experimenty sú predmetom tejto práce.



Obr. 7: Intermediát s bidentátnou fosfonátovou skupinou vypočítaný pomocou DFT pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfonátu u  $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ . Obrázok bol prevzatý z literatúry<sup>[28]</sup>.

### 1.3 Efekty paramagnetických iónov na NMR

Spektrá NMR diamagnetických komplexov ako  $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Lu}, \text{Y}; n = 0; 1$ ) a obzvlášť komplexov nesymetrických derivátov  $\text{H}_4\text{dota}$  obsahujú mnoho neekvivalentných signálov rozmiestnených v danej spektrálnej šírke, čo vedie k ich častému prekryvu. Lepšie rozlíšenie poskytujú spektrá paramagnetických komplexov, pretože prítomnosť paramagnetického iónu spôsobuje zmeny chemických posunov. Spektrálna šírka sa zväčšuje, čím sa zvyšuje i rozlíšenie.

Na druhej strane prítomnosť paramagnetického iónu vedie k skráteniu relaxačného času, čím sa rozširujú signály a znižuje sa rozlíšenie i citlivosť. U komplexov  $\text{Gd}^{\text{III}}$  tento efekt rozširuje signály natoľko, že väčšinu atómov ligandov nemožno zaznamenať v spektrách NMR<sup>[39]</sup>. Ostatné paramagnetické katióny  $\text{Ln}^{\text{III}}$  zrýchľujú relaxáciu menej a ich spektrá NMR možno použiť na vyhodnotenie stereochemie a dynamiky komplexov.

#### 1.3.1 Skrátenie relaxačných časov

Magnetizácia sa po ožiarení rádiovfrekvenčným pulzom vracia do svojej rovnovážnej polohy. Zánik priečných zložiek magnetizácie popisuje relaxačný čas  $T_2$ , obnovenie pozdĺžnej zložky magnetizácie relaxačný čas  $T_1$ . Paramagnetický ión skracuje oba tieto časy<sup>[20]</sup>. Urýchlenie relaxácie prebieha viacerými mechanizmami. Nespárované elektróny vytvárajú fluktuujúce magnetické polia, ktoré môžu vzniknúť relaxáciou spinov elektrónov, rotáciou molekuly či chemickou výmenou.

Dôsledkom zrýchlenej relaxácie je rozšírenie NMR signálov, ale aj zníženie citlivosti. Efekt zníženia citlivosti možno čiastočne potlačiť skrátením akvizíčného času<sup>[20]</sup>.

#### 1.3.2 Indukovaný posun

Paramagnetické látky vytvárajú lokálne magnetické pole, ktoré sa na chemických posunoch spinov jadier môže prejaviť omnoho viac ako magnetické polia vytvárané spárovanými elektrónmi. Táto vlastnosť viedla v minulosti k využitiu komplexov  $\text{Eu}^{\text{III}}$  ako posuvných činidiel pre NMR<sup>[42]</sup>. Zmena chemického posunu určitého jadra spôsobená paramagnetickým iónom závisí na jeho polohe v priestore voči tomuto paramagnetickému iónu. Z tohto dôvodu umožňuje vyhodnotenie indukovanej zmeny chemického posunu získať štruktúrne údaje.

Zmena chemického posunu jadra ligandu aktívneho v NMR po koordinácii ligandu na katión lantanoidu sa nazýva posun indukovaný lantanoidom („lanthanide induced shift“ – LIS). Hodnotu LIS možno u kineticky inertných komplexov určiť priamo na základe chemického posunu signálu v spektre NMR. U kineticky labilných komplexov to výmena ligandov neumožňuje a hodnoty LIS sa zisťujú NMR titráciami<sup>[43]</sup>.

LIS ( $\Delta$ ) obsahuje 3 príspevky: diamagnetický posun  $\Delta_d$ , pseudokontaktný posun  $\Delta_p$  a kontaktný posun  $\Delta_c$ . Diamagnetický posun je spôsobený prenosom elektrónovej hustoty spárovaných elektrónov na centrálny katión lantanoidu a konformačnými zmenami. Možno ho aproximovať zmenou chemického posunu po koordinácii ligandu na diamagnetický ión  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Príspevky  $\Delta_p$  a  $\Delta_c$  predstavujú paramagnetické príspevky. Kontaktný príspevek je spôsobený prenosom elektrónovej hustoty nespárovaných elektrónov na atómy ligandu cez chemické väzby, pseudokontaktný príspevek dipolárnou interakciou medzi magnetickými momentami nespárovaných elektrónov a daného jadra.

Kontaktný a pseudokontaktný príspevek k LIS možno separovať<sup>[44]</sup>, napr. s použitím Bleaneyho teórie<sup>[45]</sup>. Po odpočítaní diamagnetického príspevku sa získa paramagnetický príspevek k LIS  $\Delta'$  (vzťah (1)). Pseudokontaktný, prípadne kontaktný posun možno vyjadriť ako súčin veličiny  $C^D$ , prípadne  $\langle S_z \rangle$  závislej iba na centrálnom atóme a veličiny  $F$ , prípadne  $G$  závislej iba na danom atóme ligandu a jeho okolí (vzťahy (2) a (3)).

$$\Delta' = \Delta - \Delta_d = \Delta_c + \Delta_p \quad (1)$$

$$\Delta_c = F \cdot \langle S_z \rangle \quad (2)$$

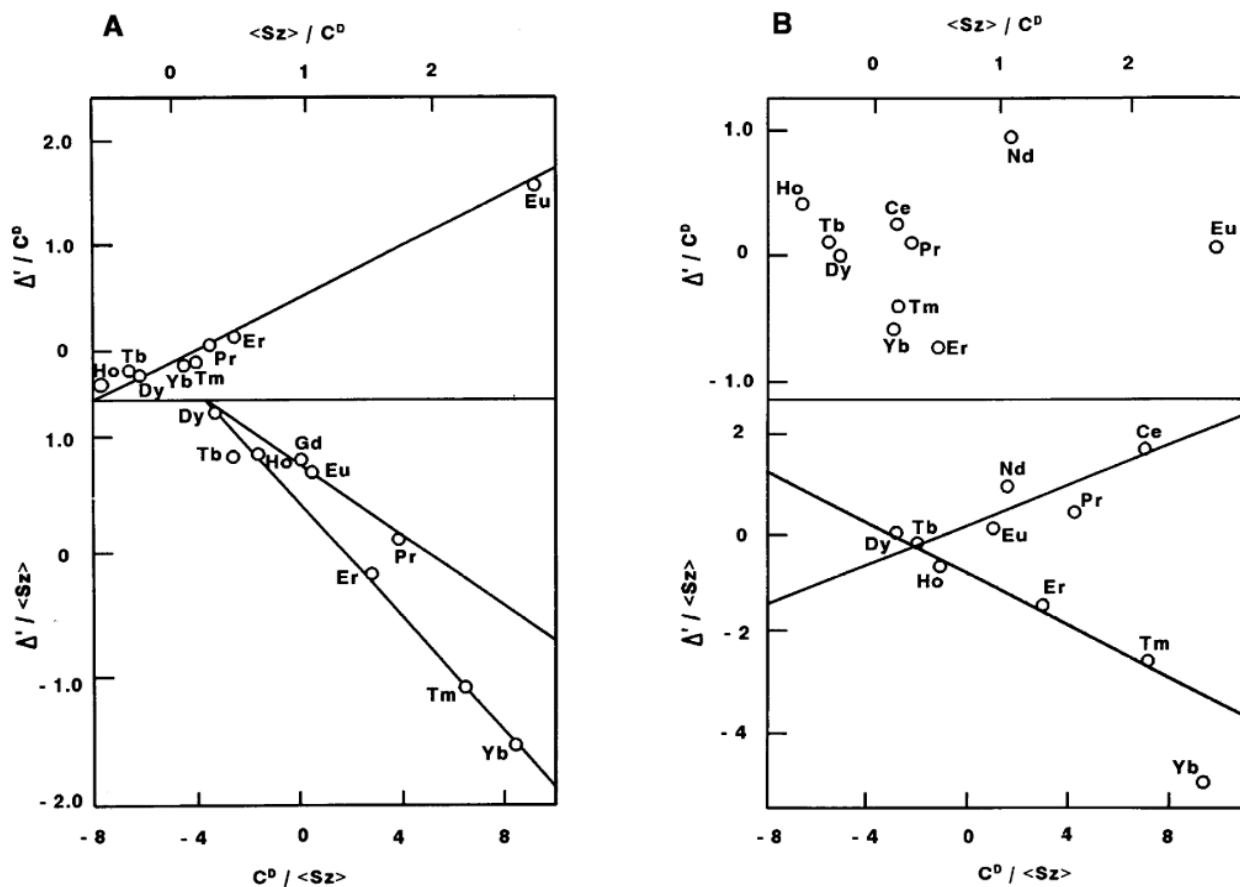
$$\Delta_p = G \cdot C^D \quad (3)$$

Spojením uvedených vzťahov sa získa vzťah, ktorý možno linearizovať dvomi spôsobmi. Vzťah (4) uvádza postup linearizácie **I** a vzťah (5) postup linearizácie **II**. Metóda linearizácie **I** je vhodnejšia, ak je kontaktný posun vyšší ako pseudokontaktný posun. Metóda **II** je vhodnejšia, ak je pseudokontaktný posun vyšší ako kontaktný posun. Hodnoty  $C^D$  a  $\langle S_z \rangle$  boli teoreticky vypočítané<sup>[46]</sup>. S použitím týchto hodnôt možno vyniesť závislosť  $\Delta'/C^D$ , resp.  $\Delta'/\langle S_z \rangle$  určitého atómu pre komplexy s rovnakým ligandom, ale s odlišným centrálnym atómom lantanoidu na  $\langle S_z \rangle/C^D$ , resp.  $C^D/\langle S_z \rangle$ . Pokiaľ je závislosť lineárna, možno ju vyhodnotiť lineárnou regresiou a získať tak parametre  $F$  a  $G$  daného atómu ligandu. Hodnoty týchto parametrov umožňujú vypočítať príspevky  $\Delta_c$  a  $\Delta_p$  pre jednotlivé atómy v jednotlivých komplexoch podľa vzťahov (2) a (3).

$$\frac{\Delta'}{C^D} = \frac{\langle S_z \rangle}{C^D} F + G \quad (4)$$

$$\frac{\Delta'}{\langle S_z \rangle} = \frac{C^D}{\langle S_z \rangle} G + F \quad (5)$$

Ak závislosti popísané rovnicami (4) a (5) nie sú lineárne, dochádza v sérii komplexov s rôznymi  $\text{Ln}^{\text{III}}$  k štruktúrnej zmene. Závislosti v takom prípade možno väčšinou rozdeliť na niekoľko lineárnych závislostí, pričom zlom medzi nimi predstavujú parametre komplexu, u ktorého došlo k štruktúrnej zmene. Príklady prejavu postupnej a náhlejšej štruktúrnej zmeny sú zobrazené na Obr. 8.



Obr. 8: Prejav postupnej štruktúrnej zmeny (A) a náhlejštruktúrnej zmeny (B) na závislostiach  $\Delta' / C^D$  na  $\langle S_z \rangle / C^D$  a  $\Delta' / \langle S_z \rangle$  na  $C^D / \langle S_z \rangle$ . Závislosť A bola zosťorená pre karboxylátový uhlík *L*-prolínu<sup>[47]</sup> a závislosť B pre karboxylátový uhlík oxydiacetátu<sup>[48]</sup>. Obrázok je prevzatý z literatúry<sup>[43]</sup>.

## 1.4 Spektroskopia <sup>17</sup>O NMR

Spektroskopia <sup>17</sup>O NMR je, v porovnaní s <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P alebo <sup>19</sup>F NMR, používaná málo. Dôvodom sú vlastnosti jadra <sup>17</sup>O, ktoré je jediným stabilným jadrom kyslíka aktívnym v NMR. Vlastností <sup>17</sup>O významné pre spektroskopiu NMR sú uvedené v Tab. 1. Jadro <sup>17</sup>O má spin 5/2, z čoho vyplýva jeho nenulový kvadrupólový moment. S touto vlastnosťou sú spojené krátke relaxačné časy a široké signály v spektrách. Nevýhodu širokých signálov kompenzuje rozsiahla škála chemických posunov. Spektroskopia <sup>17</sup>O NMR je využívaná zriedkavo najmä z dôvodu nízkeho prirodzeného zastúpenia jadra <sup>17</sup>O. Nízke prírodné zastúpenie natoľko znižuje citlivosť, že je prakticky možné bez obohatenia <sup>17</sup>O merať iba spektrá <sup>17</sup>O NMR rozpúšťadiel z dôvodu ich vysokej koncentrácie. Až po obohatení kyslíkových atómov vzorky izotopom <sup>17</sup>O sa dosiahne dostatočná citlivosť na vykonanie <sup>17</sup>O NMR experimentov.

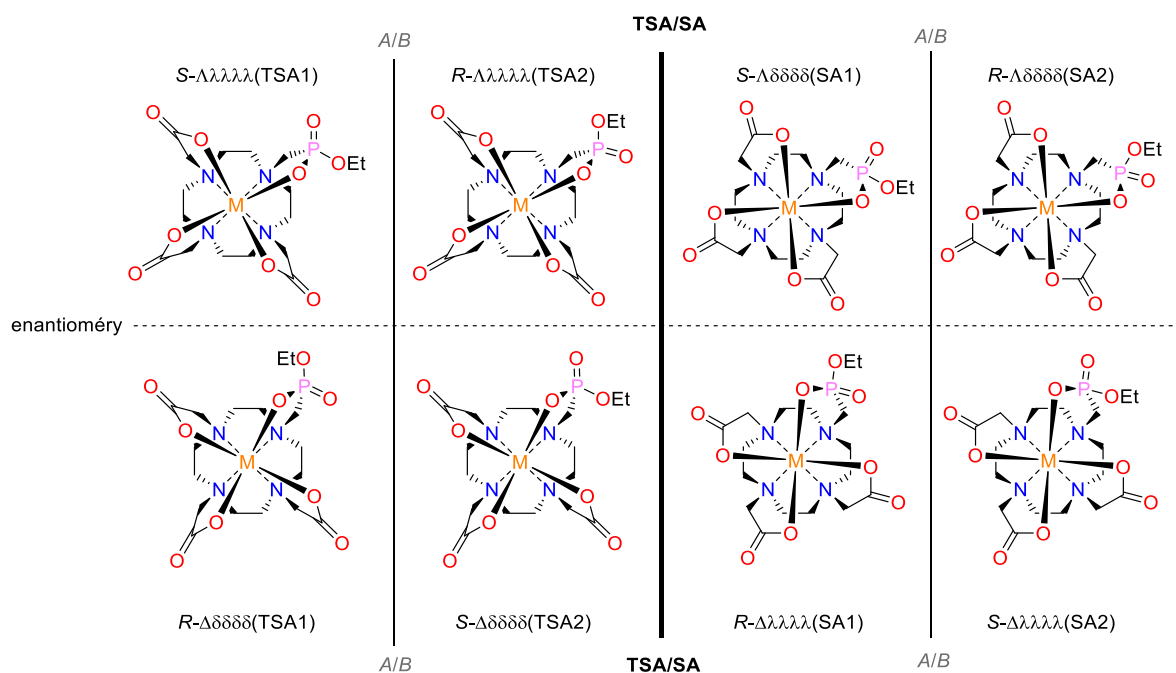
Magnetogyrický pomer jadra <sup>17</sup>O je pomerne nízky, ale jeho rezonančná frekvencia sa nachádza v škále rezonančných frekvencií merateľných na bežných širokopásmových sondách. Nevýhodou spektroskopie NMR jadier o nízkom magnetogyrickom pomere je distorzia „baseline“ spôsobená mechanickými osciláciami vyvolanými v sonde. Problém sa viac prejavuje pri excitácii širšej škály chemických posunov a pri vyššom magnetickom poli<sup>[49]</sup>. V odstránení týchto distorzií bola úspešná pulzná frekvencia RIDE, ktorá využíva nemennosť vyvolaných oscilácií pri opakovaní experimentu<sup>[50]</sup>.

Rýchla relaxácia jadier  $^{17}\text{O}$  zväčša znemožňuje experimenty s prenosom magnetizácie<sup>[51]</sup>. Široká škála chemických posunov ale často umožňuje dobre rozlíšiť signály v spektre  $^{17}\text{O}$  NMR, preto je možné sledovať dynamické javy spektroskopiou  $^{17}\text{O}$  NMR pri rôznej teplote.

Tab. 1: Vlastnosti jadra  $^{17}\text{O}$  významné pre spektroskopiou  $^{17}\text{O}$  NMR. Hodnoty boli prevzaté z literatúry<sup>[51]</sup>.

Vlastnosť	Hodnota
Spinové číslo $s$	5/2
Magnetogyrický pomer $\gamma$	$-3,688 \cdot 10^7 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$
Rezonančná frekvencia ( $B = 9,395 \text{ T}$ )	54,227 MHz
Relatívna citlivosť oproti $^1\text{H}$	$2,9 \cdot 10^{-2}$
Relatívna citlivosť oproti $^1\text{H}$ v prírodnom zastúpení	$1,1 \cdot 10^{-5}$
Škála chemických posunov	>2500 ppm
Relaxačné časy	<0,2 s
Kvadrupólový moment	$-2,63 \cdot 10^{-30} \text{ e m}^2$
Prírodné zastúpenie	0,037 %

## 1.5 Modelový ligand



Obr. 9: Stereoizoméry komplexov  $[\text{M}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ). Koordinovaná molekula vody ani náboj komplexu nie sú znázornené. Vľavo sú uvedené izoméry geometrie TSA a vpravo sú uvedené izoméry geometrie SA. U izomérov geometrie TSA i geometrie SA sú v stĺpcoch vedľa seba uvedené diastereoizoméry  $A/B$ , ktoré sa líšia vzťahom medzi chiralitou na atóme fosforu ( $R/S$ ) a konformáciami päťčlenných cyklov. Jednotlivé enantioméry sú uvedené nad sebou.

Ako systémy na sledovanie dynamiky fosfonátovej skupiny spektroskopiou NMR boli zvolené komplexy ligandu  $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ . Bol zvolený tento ligand, pretože sa u jeho komplexov prejavuje rotácia

fosfonátových skupín i v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR a pomer izomérov TSA/TSA' a SA jeho komplexov nezávisí na pH v oblasti pH = 4 – 11 na rozdiel od pomeru izomérov TSA/TSA' a SA komplexov  $\text{H}_4\text{do3ap}$ <sup>[9],[10]</sup>.

Izoméry komplexov sú uvedené na Obr. 9. Etylfosfonátova skupina sa po koordinácii stane chirálnou, preto môžu komplexy tvoriť 4 diastereoizoméry. Diastereoizoméry líšiace sa vo vzťahu medzi natočením pendantských ramien (konformácie  $\Delta$  a  $\Lambda$ ) a konformáciou kruhov vytvorených koordináciou makrocyclu (konformácie  $\delta\delta\delta\delta$  a  $\lambda\lambda\lambda\lambda$ ) sú označované TSA a SA ako v prípade komplexov  $\text{H}_4\text{dota}$ . Pre izomér TSA i izomér SA existujú dva diastereoizoméry v závislosti na vzťahu medzi chiralitou fosfonátovej skupiny (*R/S*) a konformáciami päťčlenných kruhov vytvorených koordináciou (uvedené vedľa seba na Obr. 9). Tieto izoméry boli označené *A* a *B*. Všetky 4 diastereoizoméry boli pozorované spektroskopiou  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR<sup>[10]</sup>.

Príprava ligandu  $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$  a jeho komplexov s  $\text{Ln}^{\text{III}}$  je publikovaná<sup>[10]</sup>, ale publikovaný spôsob prípravy nie je vhodný na prípravu ligandu a komplexov obohatených o  $^{17}\text{O}$ . Z tohto dôvodu boli navrhnuté alternatívne spôsoby prípravy ligandu, uvedené ďalej.

## 1.6 Ciele práce

Cieľom práce je otestovať využiteľnosť spektroskopie  $^{17}\text{O}$  NMR pri sledovaní dynamiky fosfonátových skupín u komplexov derivátov ligandu  $\text{H}_4\text{dota}$ . Táto metóda je aplikovaná na konkrétny problém potvrdenia či vyvrátenia vzniku intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou v procese výmeny nekoordinovaného a koordinovaného atómu kyslíka fosfonátovej skupiny u komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ). Cieľ možno rozdeliť do troch bodov:

1. Príprava ligandu  $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$  s fosfonátovou skupinou značenou izotopom  $^{17}\text{O}$  a príprava komplexov takto značeného ligandu s  $\text{Ln}^{\text{III}}$ .
2. Porovnanie spektier  $^{17}\text{O}$  NMR týchto komplexov s ich spektrami  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR a so spektrami  $^{17}\text{O}$  NMR komplexov  $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ).
3. Výber komplexov vhodných na sledovanie dynamiky výmeny medzi ich izomérmi z komplexov rôznych iónov  $\text{Ln}^{\text{III}}$ .

## 2 Experimentálna časť

### 2.1 Metódy použité na charakterizáciu látok

#### 2.1.1 NMR

Spektrá  $^{31}\text{P}$  NMR a  $^1\text{H}$  NMR boli za účelom sledovania priebehu reakcií a priebežného sledovania čistoty látok merané na spektrometri Varian VNMRS 300. Na danom spektrometri sa merali i spektrá  $^{19}\text{F}$  NMR za účelom vylúčenia prítomnosti TFA. Rezonančné frekvencie príslušných jadier na tomto prístroji sú:  $\nu(^1\text{H}) = 300$  MHz,  $\nu(^{31}\text{P}) = 121$  MHz a  $\nu(^{19}\text{F}) = 282$  MHz.

Charakterizačné spektrá  $^{31}\text{P}$  NMR a  $^1\text{H}$  NMR pripravených látok sa merali na spektrometri Varian VNMRS 300 alebo na prístroji Bruker Avance III 400 MHz. Charakterizačné spektrá  $^{13}\text{C}$  a  $^{17}\text{O}$  NMR boli merané na prístroji Bruker Avance III 400 MHz. Rezonančné frekvencie daných jadier na tomto prístroji sú:  $\nu(^1\text{H}) = 400$  MHz,  $\nu(^{31}\text{P}) = 162$  MHz,  $\nu(^{13}\text{C}) = 101$  MHz a  $\nu(^{17}\text{O}) = 54$  MHz. Spektrá  $^{13}\text{C}$  NMR boli merané s dekaplingom  $^1\text{H}$ .

Spektrá boli spracované v programe MestReNova. Ako referencia pre chemický posun sa v prípade spektier  $^{31}\text{P}$  NMR použil externý štandard 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  vo vode. V prípade spektier  $^1\text{H}$  NMR sa použil pridaný TMS pre merania v  $\text{CDCl}_3$ , pridaný *t*BuOH alebo  $\text{CH}_3\text{CN}$  (v prípade prekryvu signálov látky s *t*BuOH) pre merania v  $\text{D}_2\text{O}$ . Ako referencia pre spektrá  $^{13}\text{C}$  NMR merané v  $\text{CDCl}_3$  sa použil signál rozpúšťadla. Do vzoriek rozpustených v  $\text{D}_2\text{O}$  bol za týmto účelom pridaný *t*BuOH alebo  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Ako referencia chemického posunu v spektrách  $^{17}\text{O}$  NMR sa použil externý štandard 1%  $\text{H}_2^{17}\text{O}$  v  $\text{D}_2\text{O}$  pre vzorky rozpustené v  $\text{CDCl}_3$ . U vzoriek rozpustených v  $\text{D}_2\text{O}$  sa použil signál rozpúšťadla. Použité hodnoty chemických posunov štandardov pre spektrá  $^{13}\text{C}$  a  $^1\text{H}$  NMR sú dostupné v literatúre<sup>[52]</sup>.

#### 2.1.2 Hmotnostná spektrometria

Hmotnostné spektrá boli namerané na prístroji Shimadzu LCMS 2020 Mgr. Ondřejom Zemkom. Vzorky boli v prístroji ionizované elektrosprejom. Prístroj je vybavený kvadрупólovým analyzátorom.

#### 2.1.3 TLC

Chromatografia na tenkej vrstve bola vykonaná na platni TLC Silica Gel 60 F<sub>254</sub> (Merck), obsahujúcej silikagél na fólii z hliníka. Škrvny látok sa zviditeľnili umiestnením platne do sklenej nádoby nasýtenej parami  $\text{I}_2$  na dobu 5 – 15 min.

#### 2.1.4 Elementárna analýza

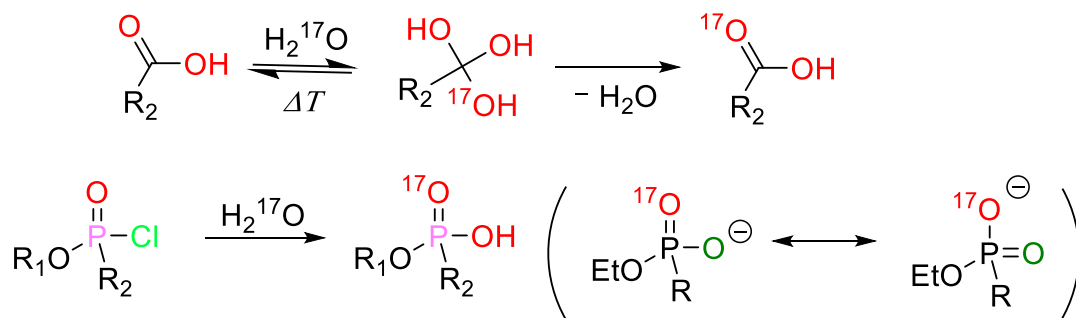
Elementárna analýza bola vykonaná na Ústave organickej chemie a biochemie AV ČR. Hmotnostné zastúpenie uhlíka, vodíka a dusíka bolo stanovené na prístroji PE 2400 II. Analýza obsahu fluóru bola uskutočnená potenciometrickou titráciou s iónovo-selektívnou fluoridovou elektródou na prístroji CyberScan 510. Hmotnostné zastúpenie ostatných prvkov sa určilo röntgenovou fluorescenčnou analýzou na analyzátoře SPECTRO iQ II.

#### 2.1.5 Röntgenová difrakcia

Difrakčné dáta boli namerané pri teplote 120 K na prístroji NoniusKappaCCD s detektorom Bruker APEX-II CCD využívajúcom monochromatické žiarenie Mo-K $\alpha$  ( $\lambda_{\text{Mo}} = 0,71073$  Å) alebo na prístroji Bruker D8 VENTURE Kappa Duo PHOTON100 využívajúcom žiarenie Cu-K $\alpha$

( $\lambda_{\text{Cu}} = 1,54178 \text{ \AA}$ ). Kryštálové štruktúry boli namerané a vyriešené RNDr. Ivanou Císařovou, CSc. Konečné spresnenie vykonal doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

## 2.2 Navrhnuté syntetické cesty



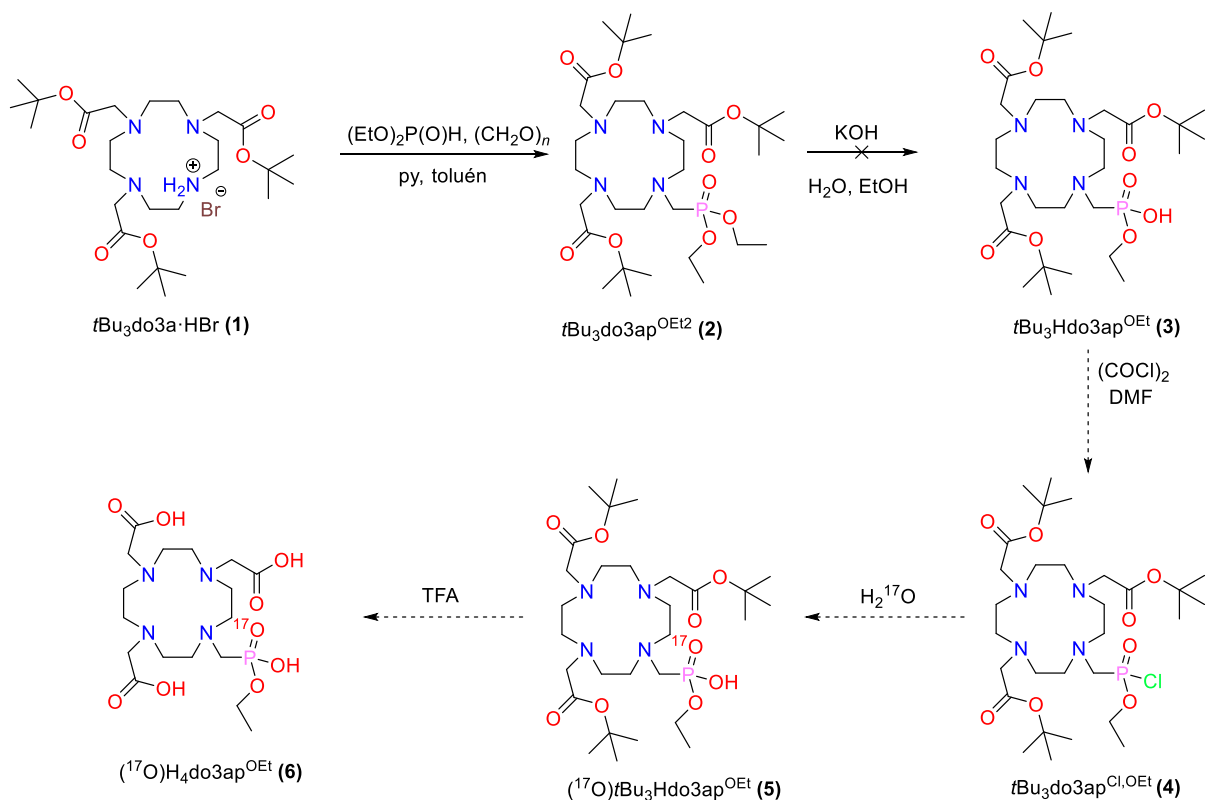
Obr. 10: Syntetické metódy používané na obohatenie karboxylátovej a fosfonátovej skupiny izotopom  $^{17}\text{O}$ .

Obohatenie kyslíkových atómov karboxylátovej skupiny o izotop  $^{17}\text{O}$  možno doceliť zahrievaním karboxylátovej kyseliny s vodou obohatenou o  $^{17}\text{O}$  za podmienok kyslej katalýzy za vzniku tetraedrického intermediátu<sup>[53]</sup>. Tento postup bol použitý pri príprave komplexov  $\text{H}_4\text{dota}$ <sup>[37]</sup> obohatených izotopom  $^{17}\text{O}$ <sup>[37]</sup>. Podobný intermediát obsahujúci pentavalentný atóm fosforu za rovnakých podmienok u fosfonátov nevzniká, preto sa fosfonáty obohacujú o  $^{17}\text{O}$  hydrolyzou ich vhodného derivátu, najčastejšie chlórderivátu<sup>[53]</sup>. Uvedené syntetické cesty boli navrhnuté s ohľadom na túto skutočnosť, zobrazenú na Obr. 10.

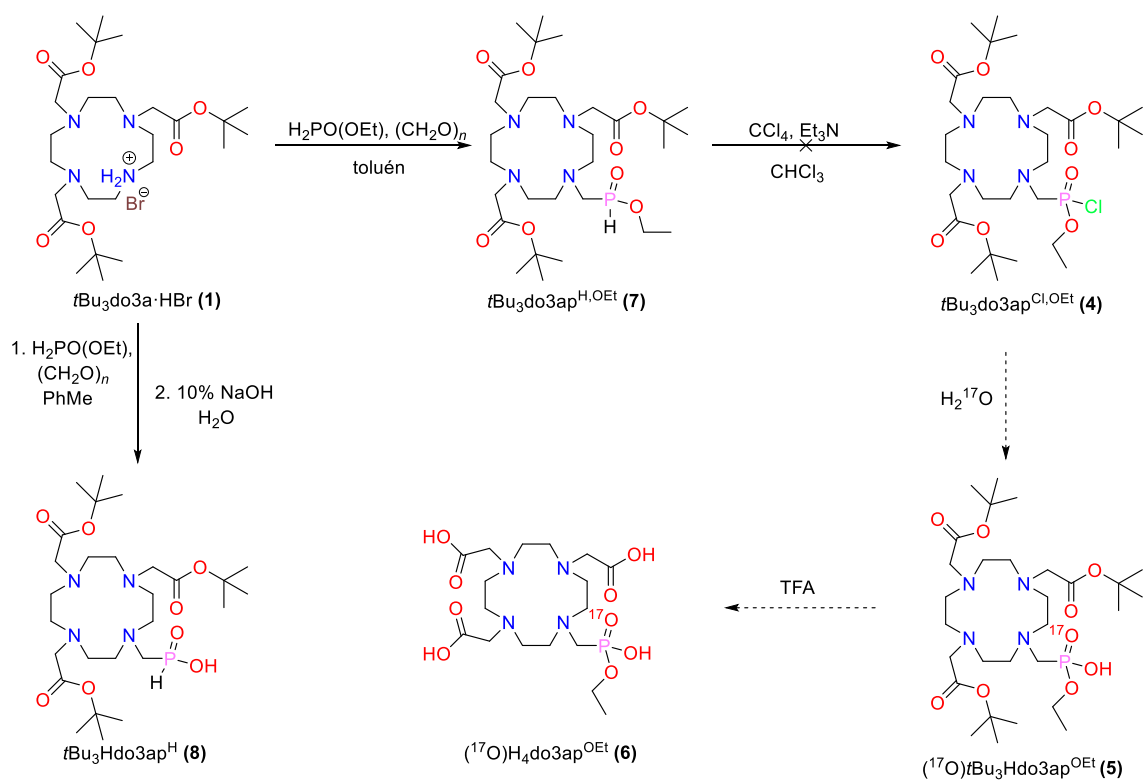
Navrhnuté boli 3 syntetické cesty (Obr. 11, 12 a 13). Prvá je zobrazená na Obr. 11. Prvým krokom k príprave ligandu **6** značenému izotopom  $^{17}\text{O}$  mala byť príprava látky **2** z látky **1** reakciou s dietylfosfitom a paraformaldehydom. Tento krok je modifikáciou prípravy látky **2** publikovanej v literatúre<sup>[10]</sup>. Po čiastočnej de-esterifikácii za vzniku látky **3** a po chlorácii by sa získal chránený chlórderivát **4**. Reakcia chlórderivátu **4** s vodou obohatenou o izotop  $^{17}\text{O}$  a následné odstránenie chrániacej skupiny mali viesť k vzniku ligandu **6** značenom izotopom  $^{17}\text{O}$ . Z dôvodu nestability derivátu **3** syntéza neuspela.

Alternatívna syntetická cesta s rovnakou východiskovou látkou **1** je zobrazená na Obr. 12. Ligand **6** značený  $^{17}\text{O}$  sa mal pripraviť rovnako ako v predošlom prípade hydrolyzou jeho chráneného chlórderivátu **4** vodou obohatenou o  $^{17}\text{O}$ . Chlórderivát **4** sa mal pripraviť z chráneného fosfinátu **7** za podmienok Athertonovej-Toddovej reakcie<sup>[54]</sup>, pričom fosfinát **7** bol pripravený reakciou látky **1** s etylfosfinátom a paraformaldehydom. Táto sekvencia ale nevedla k vzniku požadovaného chlórderivátu.

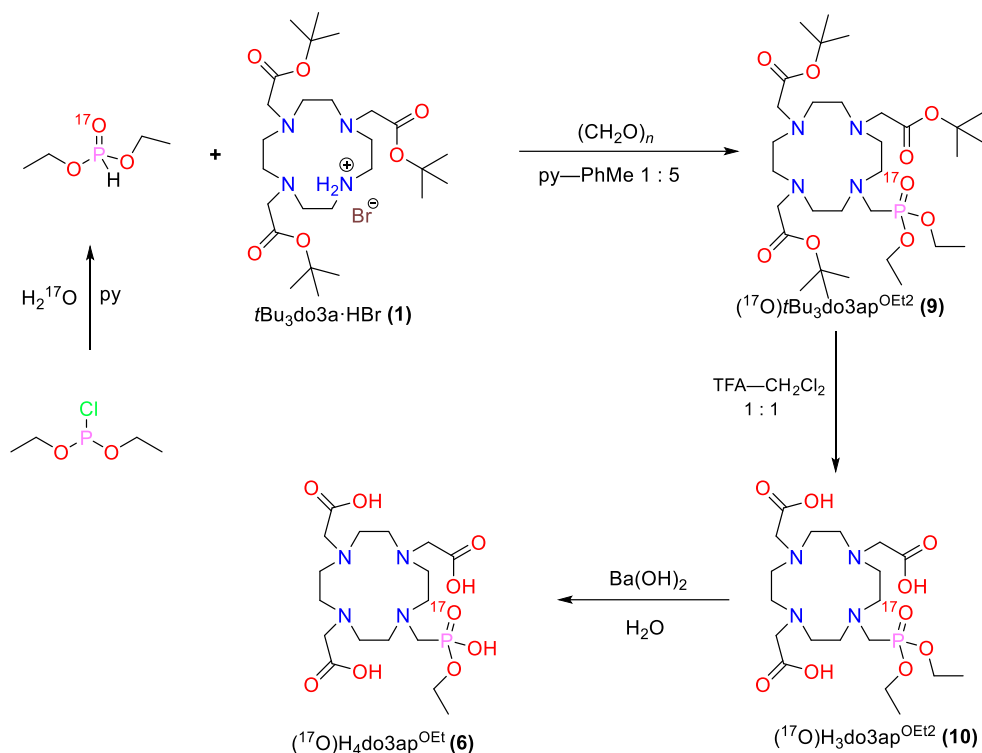
Úspešná syntetická cesta je uvedená na Obr. 13. Vychádza z optimalizácie postupu syntézy ligandu **6** uvedenom v literatúre<sup>[10]</sup>. Najväčším rozdielom je úprava 1. kroku, kde sa používa dietylfosfit značený  $^{17}\text{O}$  namiesto trietylfosfitu na prípravu látky **9** značenej  $^{17}\text{O}$ . Tejto skutočnosti boli prispôbené reakčné podmienky a separácia látky **9**, ktorá predstavuje látku **2** značenú izotopom  $^{17}\text{O}$  a pripravila sa analogickým postupom. Ostatné kroky syntézy predstavujú de-esterifikáciu *tert*-butylových skupín kyselinou trifluóroctovou za vzniku ligandu **10** značeného izotopom  $^{17}\text{O}$  nasledovanú selektívnou de-esterifikáciou jednej z etylových skupín fosfonátu hydroxidom bárnatým za vzniku monoesteru **6**.



Obr. 11: 1. Navrhnutá syntetická cesta na prípravu ligandu **6** značeného izotopom  $^{17}\text{O}$ . Prerušované šípky označujú reakcie, ktoré sa neuskutočnili, pretože sa nepodarilo izolovať medziprodukt **3**.

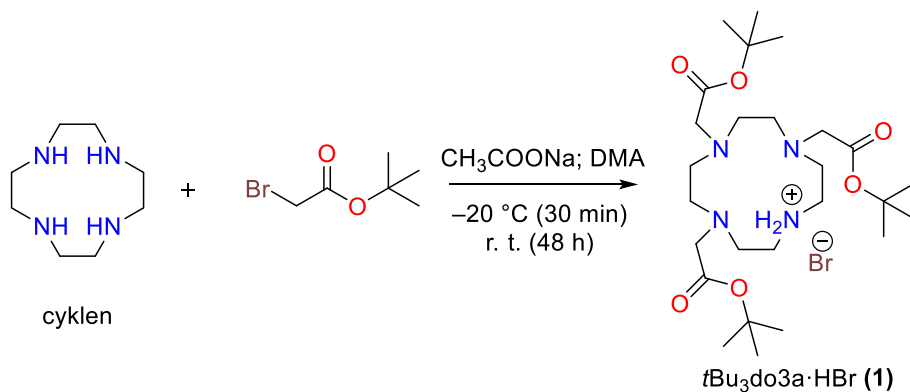


Obr. 12: Alternatívna syntetická cesta (č. 2) prípravy ligandu **6** značeného izotopom  $^{17}\text{O}$  využívajúca Athertonovu-Toddovu reakciu. Prerušované sú vyznačené syntetické kroky, ktoré sa neuskutočnili, pretože syntéza derivátu **4** bola neúspešná.



Obr. 13: Úspešná syntetická cesta (č. 3) vedúca k príprave ligandu **6** značeného izotopom  $^{17}\text{O}$ . Postup je modifikáciou a optimalizáciou postupu v literatúre<sup>[10]</sup>, v ktorom bol použitý v 1. kroku  $(\text{EtO})_3\text{P}$  a v poslednom kroku vodný roztok KOH.

### 2.3 Príprava východiskovej látky $t\text{Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$ (**1**)



Postupovalo sa podľa postupu v literatúre<sup>[55]</sup>. Zmes cyklénu (16,3 g; 94,6 mmol) a bezvodého  $\text{CH}_3\text{COONa}$  (27,4 g; 334 mmol) sa suspendovala v bezvodom  $N,N$ -dimetylacetamide (200 ml) v guľatej banke o objeme 500 ml. Počas cca 30 min sa k suspenzii po kvapkách pridal roztok *tert*-butyl bromoacetátu (46 ml; 312 mmol) v 50 ml bezvodého DMA za chladenia kúpeľom naplneným zmesou suchého ľadu a EtOH. Teplota kúpeľa ňl sa udržiavala v rozmedzí  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  až  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ . Následne sa reakčná zmes nechala miešať 48 h pri r. t. Vzniknutá suspenzia sa preliala do asi 300 ml deionizovanej vody, čím sa získal žltkavý roztok. Po častiach a za miešania sa k roztoku pridalo 48 g  $\text{KHCO}_3$  na vyvráždanie surového produktu, ktorý sa oddelil filtráciou na frite hrubosti S4. Surový produkt sa rozpustil v  $\text{CHCl}_3$  (300 ml) a premyl deionizovanou vodou ( $5 \times 300$  ml). Organická fáza obsahujúca produkt sa vysušila bezvodým  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Sušidlo sa odstránilo filtráciou cez fritu hrubosti S3. Filtrát sa zahustil do formy hustého žltkastého oleja na RVO. Produkt **1** sa z takto získaného oleja vyvrážal pomalým prídavkom

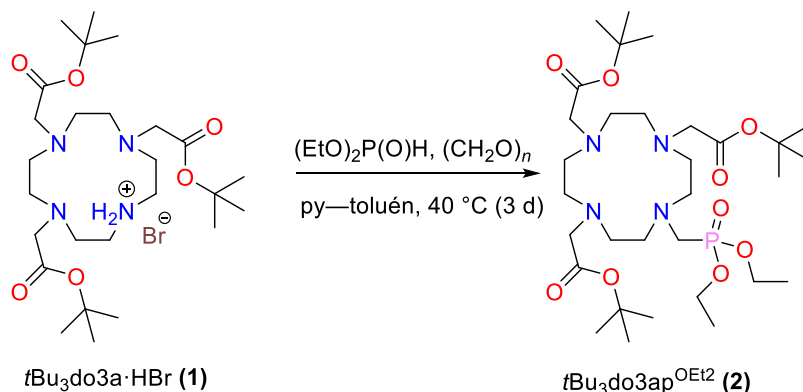
Et<sub>2</sub>O, odfiltroval sa na frite hrubosti S4 a vysušil sa voľne na vzduchu počas 24 h. Získal sa vo forme bieleho prášku s výťažkom 35,7 g (65 %). Takto získaná východisková látka **1** sa použila na prípravu <sup>17</sup>O značeného ligandu **6**.

### Charakterizácia *t*Bu<sub>3</sub>DO3A·HBr

Spektrá <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR sa zhodovali s dátami v literatúre<sup>[55]</sup>.

## 2.4 1. syntetická cesta

### 2.4.1 Príprava *t*Bu<sub>3</sub>do3ap<sup>OEt2</sup> (**2**)



Dietylfosfit (296  $\mu$ l; 2,30 mmol) sa pridal k suspenzii látky **1** (1,09 g; 1,83 mmol) a paraformaldehydu (0,12 g; 4,0 mmol) v toluéne (40 ml) v guľatej banke o objeme 100 ml. K suspenzii sa pridal pyridín (10 ml). Reakčná zmes sa miešala pri 40 °C po dobu 72 h. Priebeh reakcie sa sledoval spektroskopiou <sup>31</sup>P NMR.

Rozpúšťadlá sa odparili na RVO. Odparok sa rozpustil v denat. EtOH a nadbytočný paraformaldehyd sa odfiltroval na frite hrubosti S3. Filtrát sa zahustil na RVO a naniesol na stĺpec (12  $\times$  3 cm, H<sup>+</sup>-cyklus) silného kationového ionomeniča DOWEX 50WX4-100. Katex sa premýval deionizovanou vodou, kým nebolo pH vytekajúceho roztoku neutrálne. Následne sa ionex premyl denat. EtOH (3  $\times$  100 ml). Produkt **2** sa eluoval z ionomeniča zmesou denat. EtOH—25% vodný roztok NH<sub>3</sub> 5 : 1 (150 ml) a následne zmesou *i*-PrOH—25% vodný roztok NH<sub>3</sub> 4 : 1. Na RVO sa odparili rozpúšťadlá z frakcií obsahujúcich produkt.

Odparok sa rozpustil v CH<sub>3</sub>OH, ktorý sa následne odparil na RVO. Surový produkt sa rozpustil v minimálnom množstve CH<sub>3</sub>OH a naniesol na stĺpec (4  $\times$  20 cm) obsahujúci reverznú fázu C18-AQ-HG. Ako mobilná fáza sa použila zmes elučnej fázy (*i*) (0,1 % TFA v H<sub>2</sub>O) a elučnej fázy (*ii*) (0,1% TFA v zmesi CH<sub>3</sub>CN—H<sub>2</sub>O 9 : 1), pričom podiel fázy (*ii*) sa lineárne zvyšoval z 0 na 25 % v priebehu 4 min a následne na 45 % počas 25 min. Prítomnosť produktu v jednotlivých frakciách sa stanovovala meraním absorbancie pri 210 nm. Z frakcií obsahujúcich čistý produkt sa na RVO odparili rozpúšťadlá. Následne sa produkt päťkrát rozpustil v metanole, ktorý sa vždy následne odparil na RVO (odstránenie nadbytočnej TFA). Produkt sa odparovaním získal vo forme žltého oleja s výťažkom 1,10 g (67 % za predpokladu zloženia *t*Bu<sub>3</sub>do3ap<sup>OEt2</sup>·2TFA na základe hodnôt pK<sub>A</sub> pre ligand H<sub>4</sub>dota a jeho deriváty<sup>[11],[56]</sup>). Prítomnosť TFA v produkte bola potvrdená metódou <sup>19</sup>F NMR.

### Charakterizácia *t*Bu<sub>3</sub>do3ap<sup>OEt2</sup>·*n*TFA

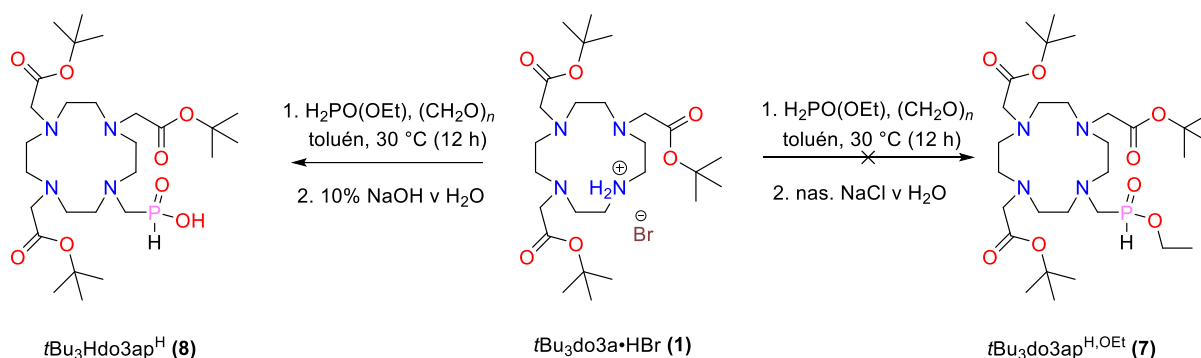
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$ : 1,32 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,0 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,49 (s, 27H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 3,09 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,17 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3,26 (d, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 10,8 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>P); 3,42 (s, 8H,



Druhá frakcia sa zriedila deionizovanou H<sub>2</sub>O na cca 10 ml. Následne sa 5% roztokom H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> vo vode upravilo pH tohto roztoku na 6,5. Vodný roztok sa extrahoval 3 × 10 ml CHCl<sub>3</sub>. Po odparení spojených chloroformových frakcií na RVO sa nezískal žiadny odparok. Produkt neprechádzal do CHCl<sub>3</sub> ani pri opakovaní extrakcie po upravení pH 5% vodným roztokom KOH na cca 9 a či cca 13.

## 2.5 2. syntetická cesta

### 2.5.1 Neúspešný pokus o prípravu tBu<sub>3</sub>do3ap<sup>H,OEt</sup> (7)



Pevná H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> (51 mg; 0,78 mmol) sa rozpustila v toluéne (30 ml) v slzovitej banke o objeme 50 ml. K roztoku sa pridal etoxytrimetylsilán (0,25 ml; 1,6 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri 50 °C po dobu 3 h. Kvantitatívny vznik etylfosfinátu sa potvrdil spektroskopiou <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, toluén, 25 °C): δ : 12,16 (tt, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 559 Hz; <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 9,9 Hz).

Pripravený roztok etylfosfinátu sa pridal k suspenzii látky **1** (0,25 g; 0,42 mmol) a paraformaldehydu (16 mg; 0,53 mmol) v toluéne (50 ml) v guľatej banke o objeme 250 ml. Následne sa k suspenzii pridal etoxytrimetylsilán (0,15 ml; 0,96 mmol). Zmes sa miešala pri 30 °C po dobu 12 h. Následne sa premyla 10% roztokom NaCl v 10% vodnom roztoku NaOH (50 ml). Toluénová frakcia sa extrahovala 10% roztokom pyridínu v H<sub>2</sub>O (3 × 50 ml). Zo spojených vodných frakcií sa odparili rozpúšťadlá na RVO. Zbytky vody a pyridínu sa oddelili rozpustením odparok v toluéne a následným odparením rozpúšťadiel na RVO (3 ×). Surový produkt sa rozpustil v toluéne (30 ml), k roztoku sa pridal hexán (10 ml) a produkt sa ponechal kryštalizovať 5 dní v mrazničke. Filtráciou na frite hrubosti S4 sa izolovala čistá látka vo forme bieleho prášku. Pomocou spektroskopie <sup>31</sup>P NMR a hmotnostnej spektrometrie sa zistilo, že nevznikol požadovaný produkt **7**, ale látka **8** vo forme sodného komplexu [Na(tBu<sub>3</sub>do3ap<sup>H</sup>)]. Výťažok činil 5,13 g (66 %).

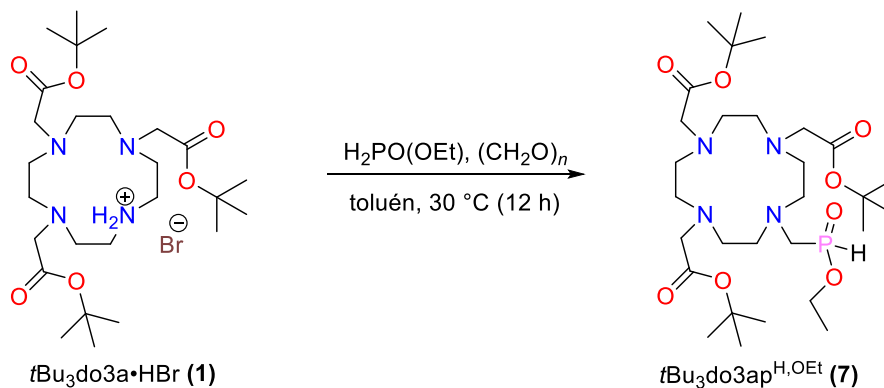
#### Charakterizácia [Na(tBu<sub>3</sub>do3ap<sup>H</sup>)]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ : 1,45 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1,47 (s, 18H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 2,10 – 2,74 (m, 18H, 16 × NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N + 2 × NCH<sub>2</sub>P); 2,90 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>COOtBu); 3,09 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>COOtBu); 7,26 (d, <sup>1</sup>J<sub>HP</sub> = 491 Hz).

<sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ : 8,34 (dp, <sup>1</sup>J<sub>PH</sub> = 491 Hz; <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 7,7 Hz).

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 615 [M + H]<sup>+</sup>.

### 2.5.2 Príprava $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{H,OEt}}$ (7) z $t\text{Bu}_3\text{do}3\text{a}\cdot\text{HBr}$ (1)



Látka 7 vznikala pri reakcii látky 1 s etylfosfinátom a paraformaldehydom (na základe spektra  $^{31}\text{P}$  NMR), ale počas bázičkej extrakcie dochádzalo k jej rozkladu. Preto bolo premývanie 10% vodným roztokom NaOH nahradené premývaním nasýteným vodným roztokom NaCl.

Pevná  $\text{H}_3\text{PO}_2$  (0,3 g; 5 mmol) sa miešala s etoxytrimetylsilánom (1,5 ml; 9,6 mmol) v toluéne (20 ml) pri 50 °C po dobu 3 h v guľatej banke o objeme 100 ml. Získaný roztok etylfosfinátu sa pridal k suspenzii látky 1 (1,49 g; 2,50 mmol) a paraformaldehydu (0,11 g; 3,7 mmol) v toluéne (40 ml) v guľatej banke o objeme 100 ml. Reakčná zmes sa miešala 12 h pri 30 °C. Toluén sa odparil na RVO. Surový produkt sa rozpustil v  $\text{CHCl}_3$  a premyl nas. vodným roztokom NaCl (20 ml nas. vodného roztoku NaCl,  $3 \times 20$  ml  $\text{CHCl}_3$ ). Spojené organické frakcie sa vysušili prídavkom  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Po odfiltrovaní sušidla na frite hrubosti S3 sa  $\text{CHCl}_3$  odparil na RVO. Odparok sa rozpustil v  $\text{CHCl}_3$  a miešal po dobu 12 h za vylučovania NaCl. Vyzrážaný NaCl sa odfiltroval na frite hrubosti S4. Po odparení  $\text{CHCl}_3$  na RVO sa odparok rozpustil v malom množstve 1,4-dioxánu za mierneho zahriatia (cca 50 °C) a ponechal sa stáť 48 h za zrážania produktu. Produkt sa oddelil filtráciou cez fritu hrubosti S4 za premytia 1,4-dioxánom. Nechal sa sušiť voľne na vzduchu po dobu 48 h. Bol izolovaný ako sodný komplex. Výťažok  $[\text{Na}(t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{H,OEt}})]\text{Cl}$  činil 1,41 g (82 %).

#### Charakterizácia $[\text{Na}(t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{H,OEt}})]\text{Cl}$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 1,26 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,38; 1,42 a 1,45 (s, 27H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,65 – 2,96 (m, 4H,  $2 \times \text{NCH}_2\text{P} + 2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,96 – 3,21 (m, 3H,  $1 \times \text{CH}_2\text{COO}t\text{Bu} + 2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,25 – 3,45 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,45 – 3,59 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,54 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 18,8$  Hz;  $\text{NCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ ); 3,69 – 3,85 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,85 – 4,37 (m, 12 H,  $10 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N} + 2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,09 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 17,4$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ ); 4,27 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 16,4$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ ); 4,62 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 16,3$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ ); 4,81 (d,  $^2J_{\text{HH}} = 17,2$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ ); 6,93 (dd,  $^1J_{\text{HP}} = 574$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{PHO}$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$ : 16,2 (d,  $^4J_{\text{CP}} = 5,6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 27,8; 28,0 a 28,2 ( $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ); 46,8 a 49,6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 49,6 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 114$  Hz;  $\text{NCH}_2\text{P}$ ); 50,4; 50,6; 50,9; 51,9; 52,4 a 53,3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 53,9; 55,1 a 55,9 ( $\text{CH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ ); 62,5 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6,6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 82,0; 84,6 a 84,9 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ); 166,3; 166,7 a 172,0 ( $\text{CH}_2\text{COO}t\text{Bu}$ ).

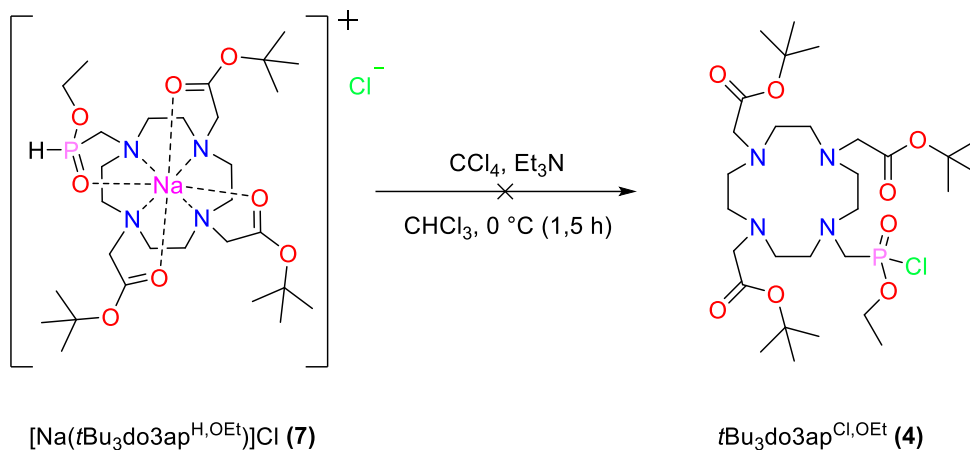
Priradenie signálov či skupín signálov v spektrách  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR k jednotlivým typom atómov sa vykonalo na základe experimentov DQF-COSY, HSQC a HMBC. Dané spektrá sú spolu so spektrami  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR  $[\text{Na}(t\text{Bu}_3\text{Hdo}3\text{ap}^{\text{H,OEt}})]\text{Cl}$  súčasťou príloh.

$^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  35,3 (d,  $^1J_{\text{HP}} = 575$  Hz).

TLC ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $R_f = 0,18$ .

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  643  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ .

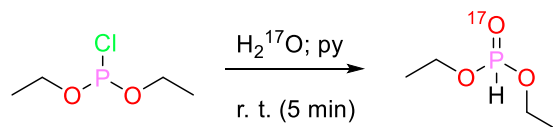
### 2.5.3 Neúspešná príprava $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{OEt}}\text{Cl}$ (**4**)



Látka **7** v podobe  $[\text{Na}(t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{H,OEt}})]\text{Cl}$  (22,6 mg; 35  $\mu\text{mol}$ ) sa rozpustila v bezvodom  $\text{CHCl}_3$  (približne 5 ml) v slzovitej banke o objeme 25 ml. K roztoku sa pridal  $\text{CCl}_4$  (10  $\mu\text{l}$ ; 0,10 mmol) a roztok sa schladil na 0  $^\circ\text{C}$ . Trietylamín (9,0  $\mu\text{l}$ ; 65  $\mu\text{mol}$ ) sa zriedil bezvodým  $\text{CHCl}_3$  (2 ml) a pridal sa po malých častiach za intenzívneho miešania do roztoku látky **7**. Po 90 min sa priebeh reakcie overil spektroskopiou  $^{31}\text{P}$  NMR. Spektrum  $^{31}\text{P}$  NMR obsahovalo iba dublet odpovedajúci väzbe P—H o chemickom posune odpovedajúcom chemickému posunu fosfinátu **8**.

## 2.6 3. syntetická cesta

### 2.6.1 Príprava dietylfosfitu značeného $^{17}\text{O}$



Do bezvodého pyridínu (10 ml) sa odpipetovala voda s 12% obohatením  $^{17}\text{O}$  (42,7  $\mu\text{l}$ ; 2,37 mmol). Za intenzívneho miešania sa k takto pripravenému roztoku pridal dietylchlórfošfit (310  $\mu\text{l}$ ; 2,16 mmol). Kvantitatívna konverzia sa po 5 min overila spektroskopiou  $^{31}\text{P}$  NMR. Získaný pyridínový roztok dietylfosfitu značeného izotopom  $^{17}\text{O}$  sa použil ako reaktant v nasledujúcej reakcii bezprostredne po jeho prípravení.

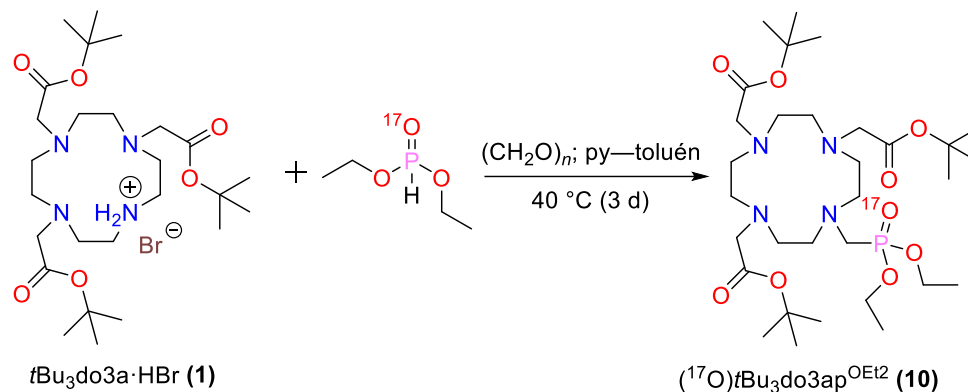
#### Charakterizácia dietylfosfitu značeného $^{17}\text{O}$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, py, 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 1,16 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,00 – 4,11 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz, py, 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 8,3 (dp,  $^1J_{\text{PH}} = 686$ ;  $^3J_{\text{PH}} = 9,2$  Hz).

$^{17}\text{O}$  NMR (54 MHz, py, 25  $^\circ\text{C}$ )  $\delta$ : 108 (d,  $^1J_{\text{OP}} = 161$  Hz).

## 2.6.2 Príprava $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{OEt}_2}$ (2) značeného $^{17}\text{O}$



Použil sa postup podobný postupu prípravy neznačenej látky **2** (s. 24). Separácia na ionexe sa nahradila extrakciou s cieľom zvýšiť výťažok. Látka **1** (1,07 g; 1,80 mmol) a paraformaldehyd (0,15 g; 5,0 mmol) sa suspendovali v toluéne (30 ml) v guľatej banke o objeme 250 ml. K suspenzii sa pridal pyridínový roztok dietylfosfitu značeného  $^{17}\text{O}$  pripravený v predošlom kroku (2,16 mmol za predpokladu 100% konverzie dietylchlórfosfitu na dietylfosfit a kvantitatívneho prenesenia do suspenzie). Zbytky roztoku dietylfosfitu sa do banky s pripravenou suspenziou preniesli vymytím toluénom (3 × 20 ml). Toluénová suspenzia sa miešala pri 40 °C, pričom sa reakcia sledovala spektroskopiou  $^{31}\text{P}$  NMR. Toluén a pyridín sa odparili za zníženého tlaku na RVO. Odparok sa čiastočne rozpustil v denat. EtOH. Nezreagovaný paraformaldehyd sa odfiltroval na frite hrubosti S4. Z filtrátu sa odparil etanol na RVO, čím sa získal hustý olej. Ten sa rozpustil v  $\text{CHCl}_3$  (70 ml) a premyl deionizovanou vodou (3 × 70 ml). Z organickej fázy sa na RVO odparil chloroform, čím sa získal hustý olej. Olej sa rozpustil v  $\text{CH}_3\text{OH}$ , ten sa následne odparil na RVO. Odparok sa rozpustil v minimálnom množstve  $\text{CH}_3\text{OH}$  a naniesol na stĺpec (20 × 4 cm) obsahujúci reverznú fázu C18-AQ-HG. Produkt **10** sa reverznou chromatografiou dočistil za elúcie zmesou elučnej fázy (i) (0,1 % TFA v  $\text{H}_2\text{O}$ ) a elučnej fázy (ii) (0,1% TFA v zmesi  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  9 : 1). Podiel fázy (ii) sa lineárne zvyšoval z 0 na 25 % v priebehu 4 min a následne na 45 % počas 25 min. Prítomnosť produktu v jednotlivých frakciách sa zisťovala meraním absorbanie pri 210 nm. Rozpúšťadlá sa z frakcií obsahujúcich čistý produkt odparili na RVO. Následne sa produkt 5× rozpustil v  $\text{CH}_3\text{OH}$ , pričom  $\text{CH}_3\text{OH}$  sa vždy odparil na RVO na odstránenie nadbytočnej TFA. Po odparení  $\text{CH}_3\text{OH}$  sa získal produkt vo forme žltého oleja s výťažkom 1,16 g (72 % za predpokladu zloženia  $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{OEt}_2}\cdot 2\text{TFA}$  na základe hodnôt  $\text{pK}_\text{A}$  pre ligand  $\text{H}_4\text{dota}$  a jeho deriváty<sup>[11],[56]</sup>).

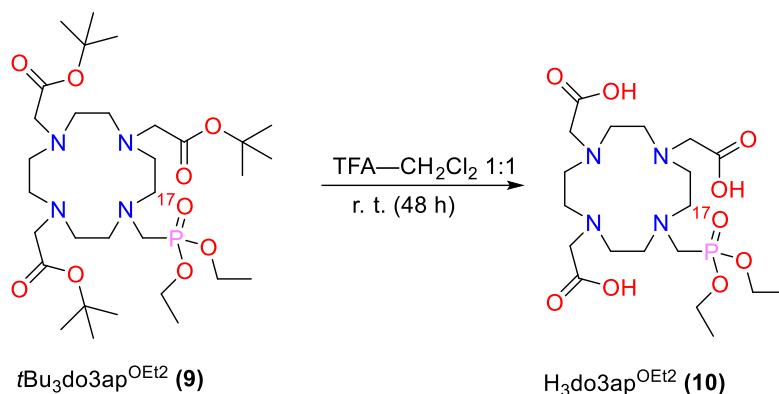
### Charakterizácia $(^{17}\text{O})t\text{Bu}_3\text{DO3AP}^{\text{OEt}_2}\cdot n\text{TFA}$

Spektrá  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR a  $R_f$  na platničke silikagélu v mobilnej fáze 25% vodný  $\text{NH}_3-\text{EtOH}$  1 : 10 sa zhodovali so spektrami a hodnotou neznačenej látky **2**.

**MS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z = 665$  [ $\text{M}(^{16}\text{O}) + \text{H}$ ]<sup>+</sup>;  $m/z = 666$  [ $\text{M}(^{17}\text{O}) + \text{H}$ ]<sup>+</sup>.

**$^{17}\text{O}$  NMR (54 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  :** 100 (s).

### 2.6.3 Príprava $H_3do3ap^{OEt2}$ značeného $^{17}O$ (10)



Použil sa postup publikovaný v literatúre<sup>[10]</sup>. Látka **9** (1,16 g) vo forme oleja získaná v predchádzajúcom kroku sa rozpustila v zmesi  $CH_2Cl_2$ —TFA 1:1 (16 ml) a miešala sa pri laboratórnej teplote po dobu 48 h. Následne sa rozpúšťadlá odparili na RVO. Odparok sa rozpustil v  $CH_3OH$  a odparil do sucha na RVO. Odparovanie s  $CH_3OH$  na RVO sa opakovalo, kým sa nezískal produkt **10** vo forme prášku zloženia  $H_3do3ap^{OEt2} \cdot 2,25TFA \cdot H_2O$ . Výťažok činil 0,9223 g (67% vzhľadom k **1**).

#### Charakterizácia $H_3do3ap^{OEt2} \cdot 2,25TFA$ značeného izotopom $^{17}O$

Pred meraním spektier  $^1H$  a  $^{13}C$   $\{^1H\}$  NMR sa zvýšilo pH vzorky prídavkom CsOH na zlepšenie rozlíšenia spektier. U spektier  $^{31}P$  a  $^{17}O$  NMR sa dosiahlo zlepšenie rozlíšenia zvýšením teploty.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ , 25 °C, pH = 11)**  $\delta$  : 1,35 (t,  $^3J_{HH} = 7,1$  Hz, 6H,  $OCH_2CH_3$ ); 2,94 (m, 4H,  $NCH_2CH_2N$ ); 3,03 (m, 4H,  $NCH_2CH_2N$ ); 3,10 (m, 8H,  $NCH_2CH_2N$ ); 3,29 (d,  $^2J_{HP} = 8,5$  Hz, 2H,  $NCH_2P$ ); 3,45 (s, 2H,  $CH_2COOH$ ); 3,52 (s, 4H,  $CH_2COOH$ ), 4,18 (p,  $^3J_{HC} = ^3J_{HP} = 7,0$  Hz, 4H,  $OCH_2CH_3$ ).

**$^{13}C\{^1H\}$  NMR (101 MHz,  $D_2O$ , 25 °C, pH = 11)**  $\delta$  : 16,4 (d,  $^2J_{CP} = 5,6$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ); 50,1 (d,  $^1J_{CP} = 146$  Hz,  $NCH_2P$ ); 50,5 ( $NCH_2CH_2N$ ); 51,4 (d,  $^3J_{CP} = 5,6$  Hz,  $NCH_2CH_2N$ ); 51,9 a 52,4 ( $NCH_2CH_2N$ ); 57,6 a 57,8 ( $NCH_2COO$ ); 64,1 (d,  $J = 7,1$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ); 176,9 a 177,7 ( $CH_2COO$ ).

**$^{31}P$  NMR (121 MHz,  $D_2O$ , 80 °C, pH = 0,8)**  $\delta$  24,8 – 25,4 (m).

**$^{17}O$  NMR (54 MHz,  $D_2O$ , 75 °C, pH = 0,8)**  $\delta$  : 101.

**TLC (25% vodný  $NH_3$ —EtOH 1 : 5)**  $R_f = 0,55$ .

**MS (ESI<sup>+</sup>):**  $m/z$  497 [M ( $^{16}O$ ) + H]<sup>+</sup>, 498 [M ( $^{17}O$ ) + H]<sup>+</sup>.

**Elementárna analýza:** nájdené (vypočítané pre  $H_3do3ap^{OEt2} \cdot 2,25TFA \cdot H_2O$ , sumárny vzorec  $C_{23,5}H_{41,25}F_{6,75}N_{4,5}O_{14,5}P$ ): C 36,47 % (36,60 %), H 4,97 % (5,39 %), F 16,49 % (16,63 %), N 7,09 % (7,26 %), P 3,60 % (4,02 %).

### 2.6.4 Optimalizácia podmienok prípravy $H_4do3ap^{OEt}$ (6) z $H_3do3ap^{OEt2}$ (10)

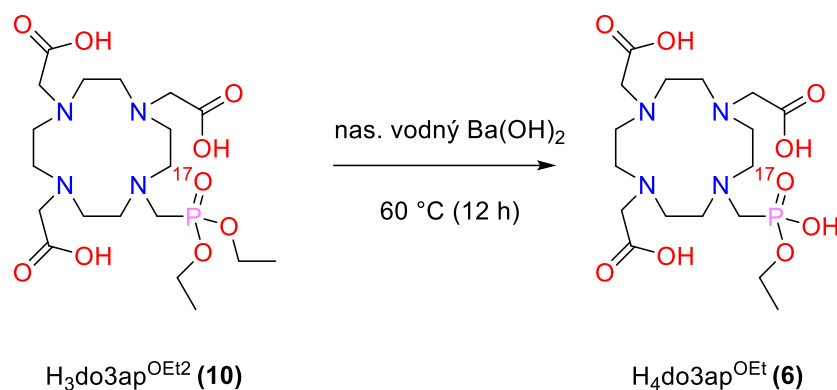
Na prípravu látky **6** z látky **10** (čiastočná de-esterifikácia dietylésteru fosfonátu) sa otestovali rôzne podmienky s cieľom skrátiť reakčný čas, prípadne obmedziť množstvo vedľajších produktov. Reakcia sa sledovala pri použití 4 rôznych reakčných činidiel: 1M LiOH, 1M NaOH, 1M KOH a nas.  $Ba(OH)_2$  (vodné roztoky) pri 2 rôznych teplotách: 50 °C a 80 °C. Nasýtený roztok  $Ba(OH)_2$  sa pripravil filtráciou nadbytočného  $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$  a  $BaCO_3$  z presýteného roztoku pri r. t.

Reakčná zmes sa pripravila rozpustením cca 20 mg látky **10** v nadbytku vodného roztoku príslušného hydroxidu (cca 10 ekv.). Priebeh reakcie sa sledoval porovnávaním integrálnych intenzít signálov reaktantu a produktu v spektre  $^{31}P$  NMR reakčnej zmesi po 3 h, 24 h a 120 h (Tab. 2).

Tab. 2: Sledovanie priebehu de-esterifikácie  $H_3do3ap^{OEt_2}$  (**10**) vodnými roztokmi anorganických hydroxidov pri teplotách 50 °C a 80 °C.

Činidlo	Teplota $t$ [°C]	Zastúpenie produktu (% <sub>mol.</sub> ) v čase:		
		$t = 3$ h	$t = 24$ h	$t = 120$ h
1M LiOH	50	32	86	100
1M LiOH	80	79	100	100
1M NaOH	50	18	44	90
1M NaOH	80	31	83	100
1M KOH	50	26	68	100
1M KOH	80	65	100	100
nas. $Ba(OH)_2$	50	100	100	100
nas. $Ba(OH)_2$	80	100	100	100

### 2.6.5 Príprava $H_4do3ap^{OEt}$ značeného $^{17}O$ (**6**)

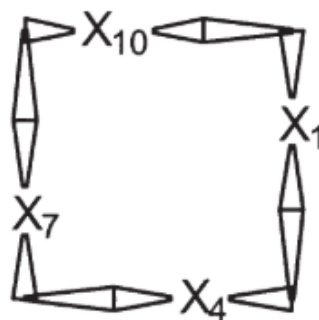


Bol použitý optimalizovaný postup z literatúry<sup>[2]</sup>. Pripravil sa nasýtený vodný roztok  $Ba(OH)_2$  pri teplote laboratória (47 ml) filtráciou nerozpusteného  $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$  a  $BaCO_3$  z presýteného roztoku. Látka **10** (0,8599 g) získaná v predošlom kroku sa rozpustila v pripravenom nasýtenom vodnom roztoku  $Ba(OH)_2$ . Reakčná zmes sa miešala pri 60 °C po dobu 12 h. Potom sa do zmesi pridal 1 ml konc.  $H_2SO_4$  za miešania. Vyzrážaný jemný  $BaSO_4$  sa odstránil centrifugáciou na prístroji NF 800 (3000 otáčok, 15 min).

Rozpúšťadlá sa odparili na RVO, čím sa získal hustý olej. Olej sa rozpustil v malom množstve deionizovanej vody. Pripravený roztok sa cez mikrofilter s veľkosťou pórov 0,2  $\mu\text{m}$  naniesol na stĺpec (12  $\times$  3 cm,  $H^+$ -cyklus) silného kationového ionomeniča DOWEX 50WX4-100. Stĺpec ionexu sa premýval deionizovanou vodou, kým nebolo pH vytekajúceho roztoku 7. Následne sa eluoval produkt zmesou pyridín—deionizovaná voda 1:1. Rozpúšťadlá sa odparili na RVO. Odparok sa rozpustil v deionizovanej vode a opäť odparil dosucha na RVO. Tento postup sa opakoval do vymiznutia zápachu pyridínu.

Odparok sa následne rozpustil v deionizovanej  $H_2O$  a zahustil takmer do sucha. Koncentrovaný roztok sa zriedil  $CH_3OH$  (cca 5 ml). Produkt sa vyzrážal prídavkom denat. EtOH (cca 10 ml) a dozrážal prídavkom  $Et_2O$  (cca 30 ml). Produkt **6** sa po filtrácii na frite hrubosti S4 a vysušení v sušiarňi pri 70 °C získal vo forme bieleho prášku zloženia  $H_4do3ap^{OEt} \cdot 2H_2O$  vo výťažku 565,0 mg (62 % vzhľadom k **1**).

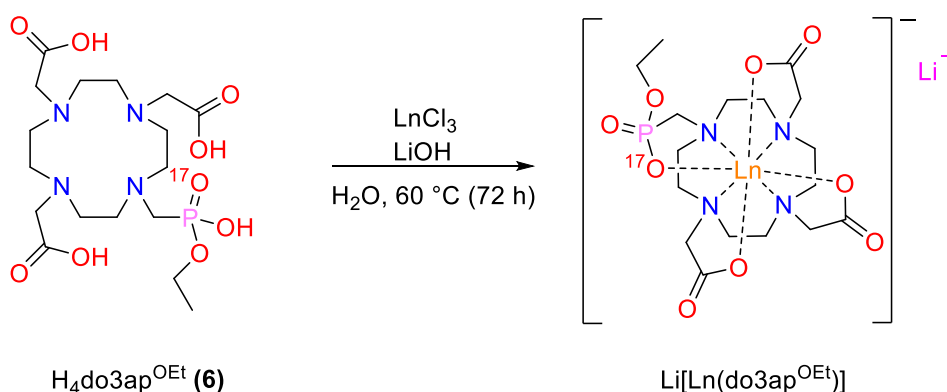




Obr. 15: Konformácia (3,3,3,3)-B 12-členného makrocyklu. Obrázok bol prevzatý z literatúry<sup>[4]</sup>.

## 2.7 Prípravy komplexných zlúčenín ligandu $H_4do3ap^{OEt}$

### 2.7.1 Príprava komplexov $Ln^{III}$ s ligandom $H_4do3ap^{OEt}$ (**6**) značeným $^{17}O$



Ligand **6** značený  $^{17}O$  pripravený vyššie uvedený postupom sa zmiešal s miernym nadbytkom príslušného hydrátu chloridu daného lantanoidu (cca 1,1 – 1,3 ekv.). Hodnota pH roztoku sa upravila na hodnotu 6,5 – 8 vodným roztokom LiOH (0,5 %). Pripravený roztok sa miešal 3 dni pri 60 °C. Nadbytočné ióny kovu sa oddelili filtráciou vyzrážaného hydroxidu cez mikrofilter (0,2  $\mu$ m) po úprave pH roztoku na 11 – 12 vodným roztokom LiOH (0,5 %). Následne sa vodným roztokom HCl (0,5 %) upravilo pH filtrátu na hodnotu 4 – 6. Voda sa odstránila odparením na RVO. Odparok sa rozpustil v  $CH_3OH$ . Po odparení  $CH_3OH$  na RVO sa odparok opäť rozpustil v malom množstve  $CH_3OH$ . Daný komplex sa vyzrážal prídavkom nadbytku  $Et_2O$  ( $Ln \neq Pm, Ho$ ) alebo acetónu ( $Ln = Ho$ ). Zrazenina sa odfiltrovala na frite hrubosti S4, premyla  $Et_2O$  a vysušila v sušiarňi pri 60 °C v priebehu 10 min. Navážené množstvá  $H_4do3ap^{OEt}$  a príslušné výtťažky priprav komplexov z týchto množstiev sú uvedené v Tab. 3. Percentuálne výtťažky sa vypočítali za predpokladu zloženia  $Li[Ln(do3ap^{OEt})(H_2O)]$ .

#### Charakterizácia $^{17}O$ -značených komplexov $Li[Ln(do3ap^{OEt})(H_2O)_n]$ ( $n = 0; 1$ )

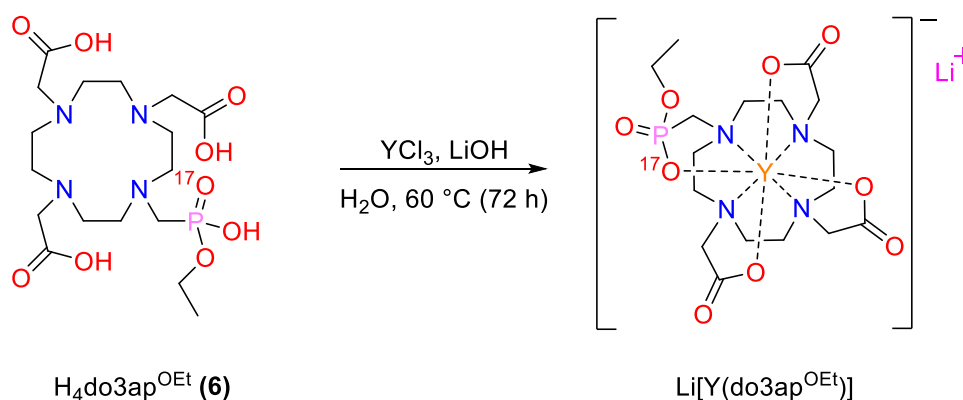
TLC (*i*-PrOH—28% vodný  $NH_3$ — $H_2O$  5 : 1 : 4)  $R_f$  ( $Ln = La - Er$ ) = 0,73 – 0,75,  $R_f$  ( $Ln = Tm, Yb, Lu$ ) = 0,70.

MS (ESI<sup>-</sup>): (uvedené sú iba najintenzívnejšie signály, čiže tie prislúchajúce komplexom s izotopom  $^{16}O$ )  $m/z$  603 [ $^{139}La(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 604 [ $^{140}Ce(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 605 [ $^{141}Pr(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 608 [ $^{144}Nd(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 618 [ $^{154}Sm(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 617 [ $^{153}Eu(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 622 [ $^{158}Gd(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 623 [ $^{159}Tb(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 628 [ $^{164}Dy(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 629 [ $^{165}Ho(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 632 [ $^{168}Er(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 633 [ $^{169}Tm(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 638 [ $^{174}Yb(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>, 639 [ $^{175}Lu(do3ap^{OEt})$ ]<sup>-</sup>.

Tab. 3: Navážky ligandu **6** značeného  $^{17}\text{O}$   $m(\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}} \cdot 2\text{H}_2\text{O})$  navážené pri príprave komplexov, výtážky príprav týchto komplexov  $m(\text{Li}[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})])$  a percentuálne výtážky.

Ln	$m(\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}} \cdot 2\text{H}_2\text{O})$ [mg]	$m(\text{Li}[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})])$ [mg]	Výtážok [%]
La	43,3	50,3	93
Ce	42,8	49,7	93
Pr	52,6	60,6	92
Nd	50,0	56,6	90
Sm	62,1	59,5	75
Eu	48,9	44,2	71
Gd	50,3	63,6	98
Tb	48,6	55,6	89
Dy	51,8	53,9	81
Ho	51,5	58,8	88
Er	49,8	59,7	93
Tm	59,1	74,2	97
Yb	51,7	58,0	86
Lu	36,2	38,0	80

### 2.7.2 Príprava komplexu $[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ )



Pretože sú koordinačné vlastnosti iónu  $\text{Y}^{3+}$  podobné koordinačným vlastnostiam iónov  $\text{Ln}^{3+}$  a mohol by slúžiť ako diamagnetický štandard pre experiment NMR, pripravil sa jeho komplex s ligandom  $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ .

Ligand **6** (51,4 mg; 102  $\mu\text{mol}$ ) a  $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (40,3 mg; 133  $\mu\text{mol}$ ) sa rozpustili v deionizovanej vode vo vialke o objeme 5 ml. Pomocou 0,5% vodného roztoku  $\text{LiOH}$  sa upravilo pH roztoku reaktantov na 7,0. Reakčná zmes sa miešala pri 60  $^\circ\text{C}$  po dobu 3 d. Potom sa jej pH upravilo na 11,7. Vyzrážaný  $\text{Y}(\text{OH})_3$  sa odfiltraval cez mikrofilter (0,2  $\mu\text{m}$ ). Hodnota pH filtrátu sa upravila 0,5% vodným roztokom  $\text{HCl}$  na 6,4 a rozpúšťadlá sa odparili na RVO. Odparok sa rozpustil v  $\text{CH}_3\text{OH}$ , ktorý sa následne odparil na RVO. Zrážanie  $\text{Li}[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]$  z jeho metanolového roztoku dietyléterom alebo acetónom bolo neúspešné, nakoľko sa z roztoku vylúčil olej. Produkt sa podarilo vyzrážať iba rozpustením odparku v zmesi  $\text{THF}-\text{CH}_3\text{OH}$  1:1 a následným zahustením na RVO. Získaný biely prášok sa izoloval filtráciou cez fritu hrúbosti S4 a vysušil v sušiarňi pri 60  $^\circ\text{C}$  po dobu 15 min.

Spektrá  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR poukázali na prítomnosť približne 30 molárnych %  $\text{H}_3\text{PO}_2$  v získanom bielom prášku. Produkt sa zo získaného prášku oddelil chromatografiou na alumine s použitím mobilnej fázy *i*-PrOH—28% vodný  $\text{NH}_3$ — $\text{H}_2\text{O}$  5 : 1 : 4. Z frakcií obsahujúcich čistý produkt sa odparili rozpúšťadlá na RVO. Odparok sa rozpustil v malom množstve  $\text{H}_2\text{O}$  a naniesol na stĺpec silného katexu DOWEX 50WX4-100 (2 × 3 cm,  $\text{Li}^+$ -cyklus). Produkt sa eluoval deionizovanou  $\text{H}_2\text{O}$ . Voda sa odparila na RVO a jej zbytky sa odstránili odparením s  $\text{CH}_3\text{OH}$  na RVO. Surový produkt sa rozpustil v malom množstve  $\text{CH}_3\text{OH}$  a vyzrážal  $\text{Et}_2\text{O}$ .  $\text{Et}_2\text{O}$  sa odstránil sušením pri 60 °C po dobu 10 min. Výťažok činil 36,5 mg (59 % za predpokladu zloženia  $\text{Li}[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]$ ).

Vyšší výťažok sa získal po zmene reakčnej teploty na r. t. za súčasného predĺženia reakčného času na 7 d. Za týchto podmienok nevznikala  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , produkt bolo možné separovať a izolovať rovnakým spôsobom ako komplexy  $\text{Li}[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})](\text{H}_2\text{O})_n$  ( $n = 0; 1$ ) s výťažkom 83 % za predpokladu zloženia  $\text{Li}[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]$ .

#### Charakterizácia $\text{Li}[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]$ ( $n = 0; 1$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C,  $\text{pD} = 7,8$ )  $\delta$  : 1,29 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz; 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,16 – 2,59 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,52 – 2,96 (m, 8H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,88 – 3,88 (m, 12H,  $4 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $6 \times \text{NCH}_2\text{COO}$ ,  $2 \times \text{NCH}_2\text{P}$ ); 4,00 – 4,16 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C,  $\text{pD} = 7,8$ )  $\delta$  : 22,3 – 29,8 (m).

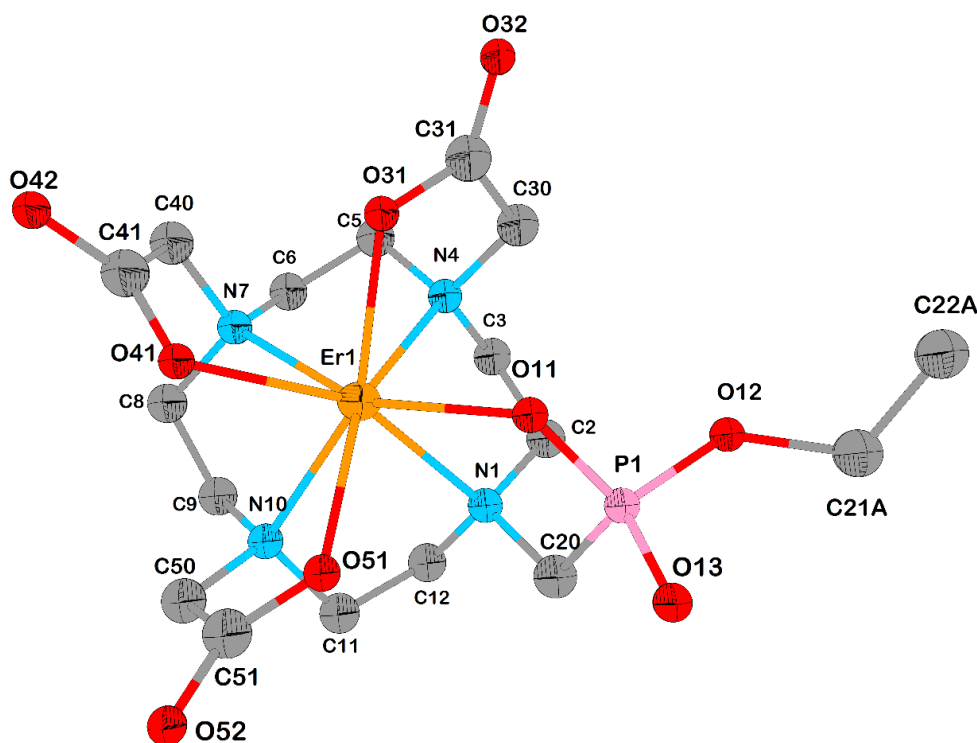
MS (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  553 [M – H]<sup>-</sup>.

TLC (*i*-PrOH—28% vodný  $\text{NH}_3$ — $\text{H}_2\text{O}$  5 : 1 : 4):  $R_f = 0,66$ .

#### 2.7.3 Štruktúra komplexu $\text{Li}[\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]$ v monokryštáli

Na Obr. 16. je uvedená molekulová štruktúra komplexu  $[\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$  v monokryštáli  $[\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_4][\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ . Na obrázku nie sú zobrazené molekuly  $\text{H}_2\text{O}$ , atómy vodíka ani ión  $\text{Li}^+$  pre väčšiu prehľadnosť.

V kryštálovej mriežke sa látka vyskytuje vo forme dvoch enantiomérov *R*- $\Delta\delta\delta\delta\delta$  a *S*- $\Lambda\lambda\lambda\lambda\lambda$  (Obr. 9, s. 18), z ktorých je na obrázku zobrazený *R*- $\Delta\delta\delta\delta\delta$ . Uhly vzájomného pootočenia medzi rovinami  $\text{N}_4$  a  $\text{O}_4$  komplexu 26,3 – 26,9 ° sú typické hodnoty pri izomér TSA<sup>[57]–[59]</sup>. Uhly trans-O–Er–O predstavujú 124,4 ° a 127,3 °. Obe hodnoty sú nižšie ako hodnota 136 °, ktorá je najnižšia pozorovaná v prípade koordinácie vody na ión lantanoidu u komplexov tohto typu<sup>[60]</sup>. V kryštálovej štruktúre sa teda komplex nachádza ako jeden z diastereoizomérov *A/B* usporiadania TSA'.



Obr. 16: Molekulová štruktúra komplexu  $[\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$  v kryštálovej mriežke monokryštálu  $[\text{Li}(\text{H}_2\text{O})_4][\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})] \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$  stanovená metódou difrakcie RTG žiarenia. Zobrazený je jeden z enantiomérov prítomných v štruktúre (*R*- $\Delta\delta\delta\delta$ ). Molekuly vody, ión  $\text{Li}^+$  a atómy vodíka nie sú zobrazené.

## 2.8 Spektrá NMR komplexov $\text{Li}[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]$ ( $n = 0; 1$ )

### 2.8.1 Stanovenie koncentrácie vzoriek $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ )

Vzorky pre experimenty NMR sa pripravili rozpustením pevných komplexov, pripravených podľa postupu uvedeného na s. 33, v  $\text{D}_2\text{O}$  (0,45 – 0,60 ml). Koncentrácia paramagnetických komplexov sa určila metódou BMS založenou na závislosti zmeny chemického posunu  $\Delta\delta$  sledovanej látky na koncentrácii  $c_M$  paramagnetickej látky vo vzorke<sup>[61]</sup>, pričom sledovaná látka musí byť voči paramagnetickej látke inertná. Na výpočet koncentrácie paramagnetického komplexu  $c_M$  sa použila rovnica (6)<sup>[62]</sup>.

$$c_M[\text{mmol dm}^{-3}] = \frac{2,84^2 \cdot T \cdot \Delta\delta}{4\pi \cdot \left(\frac{1}{3} - \alpha\right) \cdot \mu_{\text{eff}}^2} \quad (6)$$

V rovnici (6) predstavuje veličina  $T$  termodynamickú teplotu a  $\alpha$  je demagnetizačný faktor, ktorý závisí na geometrii vzorky a jej orientácii vzhľadom k vonkajšiemu poľu. Pre vzorky valcovitého tvaru paralelné s vonkajším poľom (usporiadanie u spektrometrov NMR so supravodivým magnetom) predstavuje  $\alpha = 0$ . Veličina  $\mu_{\text{eff}}$  predstavuje efektívny magnetický moment, ktorý závisí najmä na príslušnom paramagnetickom ióne. Hodnoty  $\mu_{\text{eff}}$  prevzaté z literatúry použité pri výpočte sú uvedené v prílohách<sup>[63]</sup>.

Koncentrácia paramagnetických komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) sa stanovila na základe rozdielu chemického posunu  $\Delta\delta$  metylovej skupiny *t*BuOH v kyvete a vo vlozenej kapiláre.

Koncentrácie diamagnetických vzoriek sa odhadli z naváženého množstva komplexu a objemu  $\text{D}_2\text{O}$ . Koncentrácie všetkých vzoriek sú uvedené v tabuľkách chemických posunov komplexov (Tab. 4

(s. 37), Tab. 5 (s. 38), Tab. 6 (s. 40)). Ich hodnoty sa významne líšia, pretože sa množstvo komplexov vo vzorkách zvyšovalo tak, aby sa dosiahla uspokojivá citlivosť experimentu  $^{17}\text{O}$  NMR.

### 2.8.2 Spektá $^1\text{H}$ a $^{31}\text{P}$ NMR

Spektá  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) boli namerané na spektrometri Varian VNMRS 300, kde sú rezonančné frekvencie príslušných jadier  $\nu(^1\text{H}) = 300$  MHz a  $\nu(^{31}\text{P}) = 121$  MHz.

Tab. 4: Chemické posuny signálov „axiálnych“ atómov vodíka paramagnetických komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $\text{Ln} \neq \text{La, Pm, Gd, Lu}; n = 0; 1$ ) a signálov atómov vodíka metylovej skupiny etylfosfonátovej skupiny diamagnetických komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $\text{Ln} = \text{La, Lu}; n = 0; 1$ ) v spektrách  $^1\text{H}$  NMR.

$\delta$ ( $^1\text{H}$ NMR)						
Ln	$c_{\text{Ln}}$ [mM]	pD	TSA/TSA'-A	TSA/TSA'-B	SA-A	SA-B
La	$\approx 100$	4,6	1,30 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 3H) <sup>a</sup>			– <sup>b</sup>
Ce	71	5,2	–11,8 <sup>a</sup> ; –9,5 <sup>a</sup> ; –6,5 <sup>a</sup> ; –5,5 <sup>a</sup>			– <sup>b</sup>
Pr	54	6,3	–32,5 <sup>a</sup> ; –27,2 <sup>a</sup> ; –19,2 <sup>a</sup> ; –17,1 <sup>a</sup>			– <sup>b</sup>
Nd	81	5,7	–12,1 <sup>a</sup> ; –9,1 <sup>a</sup> ; –6,9 <sup>a</sup> ; –4,6 <sup>a</sup>			–27 až –16 <sup>a</sup>
Sm	91	4,4	–3,7 až –0,9 <sup>c,d</sup>			
Eu	52	5,0	8 až 10 <sup>c</sup> ; 11,7; 15 až 17 <sup>c</sup> ; 20	8 až 10 <sup>c</sup> ; 12; 15 až 17 <sup>c</sup> ; 21	28; 31 až 33 <sup>c</sup> ; 33 až 35 <sup>e</sup> ; 36	27; 31 až 33 <sup>c</sup> ; 33 až 35 <sup>e</sup>
Tb	103	4,3	–340; –300; –233; –217	–357; –306; –247; –227	–424; –406; –382; –343	–416; –407; –383; –334
Dy	146	6,4	–441; –382; –293; –256	–459; –312; –293; –267;	–527; –478; –457/–475 <sup>c</sup> ; –457	–512; –476; –457/–475 <sup>c</sup> ; –423
Ho	126	4,6	–225/–221 <sup>e</sup> ; –182 až –170 <sup>a</sup> ; –157; –112	–225/–221 <sup>e</sup> ; –182 až –170 <sup>c</sup> ; –166; –118	–263; –251; –236 až –224 <sup>c</sup> ; –216	–257; –251; –236 až –224 <sup>c</sup> ; –210
Er <sup>f</sup>	85	6,2	136; 142; 170; 172; 180; 185; 185, 191; 192; 197; 241; 247; 255; 255			
Tm	79	5,7	445; 478; 532; 571	453; 489; 532; 576	371 <sup>c</sup> ; 384 <sup>c</sup> ; 425 až 441 <sup>c</sup> ; 456 až 473 <sup>c</sup>	
Yb	76	4,9	49; 68; 88; 106 až 111	51; 71; 87; 106 až 111	125; 142 až 148 <sup>c</sup> ; 155; 163	121; 142 až 148 <sup>c</sup> ; 153; 161
Lu	$\approx 50$	6,0	1,30 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 3H)		1,18 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 3H)	

<sup>a</sup>Spektrum neobsahovalo signály izoméru B. <sup>b</sup>Spektrum neobsahovalo signály izoméru SA. <sup>c</sup>Nebolo možné priradiť signály izomérom A a B z dôvodu prekryvu signálov. <sup>d</sup>Nebolo možné priradiť signály izomérom TSA/TSA' a SA z dôvodu prekryvu signálov. <sup>e</sup>Signál obsahoval signály 3 „axiálnych“ vodíkov. <sup>f</sup>Nebolo možné priradiť signály z dôvodu ich prekryvu a podobnej integrálnej intenzity.

Tab. 5: Chemické posuny signálov v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR atómov fosforu komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $\text{Ln} \neq \text{La, Pm, Gd, Lu; } n = 0; 1$ ).

$\delta$ ( $^{31}\text{P}$ NMR)						
Ln	$c_{\text{Ln}}$ [mM]	pD	TSA/TSA'-A	TSA/TSA'-B	SA-A	SA-B
La	$\approx 100$	4,6		23,4 <sup>a</sup>		– <sup>b</sup>
Ce	71,2	5,2		16,8 <sup>a</sup>		– <sup>b</sup>
Pr	53,9	6,3		14,3 <sup>a</sup>		– <sup>b</sup>
Nd	80,5	5,7			0,0 <sup>c</sup>	
Sm	91,0	4,4		29,3 až 33,8 <sup>d</sup>		34,6 až 39,0 <sup>d</sup>
Eu	52,1	5,0	37,2	35,0	47,8	51,5
Tb	103	4,3	252	249	309	301
Dy	146	6,4	256	235	286	299
Ho	126	4,6	161	144	170	179
Er	84,9	6,2	–80	–72	–137 <sup>A</sup>	–148
Tm	79,0	5,7	–363	–371	–270 <sup>A</sup>	–258
Yb	76,3	4,9	–51,6	–50,0		–90,9 až –78,8 <sup>d</sup>
Lu	$\approx 50$	6,0		24,2		22,7

<sup>a</sup>Bol pozorovaný iba jeden z izomérov A/B. <sup>b</sup>Spektrum neobsahovalo signály izoméru SA. <sup>c</sup>V spektre neboli dostatočne rozlíšené signály izomérov TSA/TSA' a SA. <sup>d</sup>V spektre neboli dostatočne rozlíšené signály izomérov A a B.

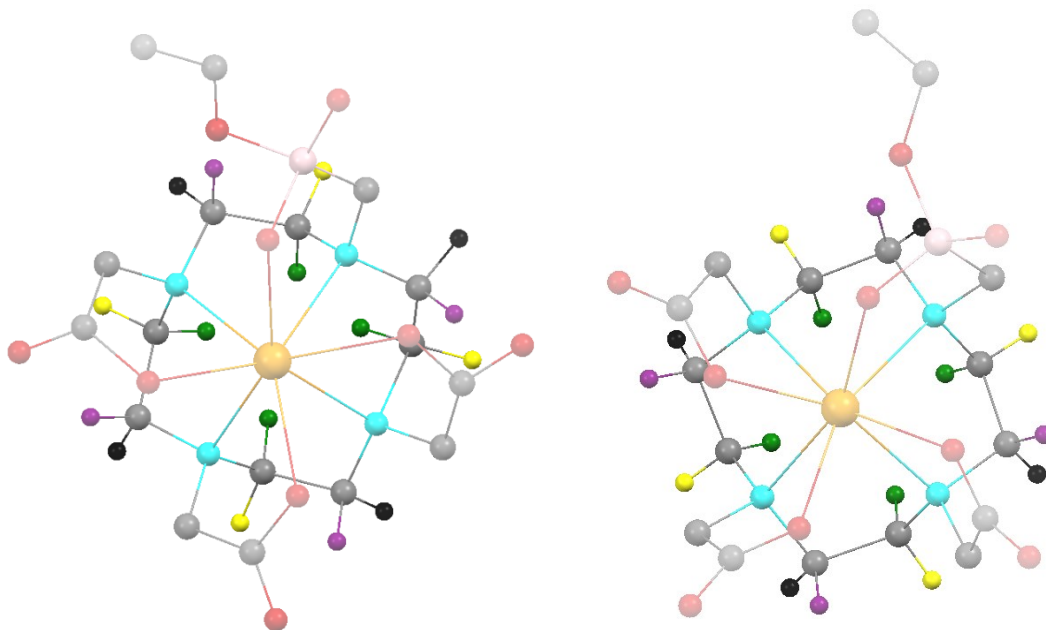
Pre vzorku  $[\text{Sm}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$  sa zvolil akvizičný čas 0,3 s; pre ostatné paramagnetické komplexy sa zvolil akvizičný čas 0,2 s pri meraní spektier  $^{31}\text{P}$  a  $^1\text{H}$  NMR. Relaxačná doba sa pre každý paramagnetický ión zvolila 0,1 s. Počet akumulácií sa volil podľa pomeru signál/šum. Pred fázovou korekciou a korekciou „baseline“ sa aplikovalo 1 × doplnenie nulami a apodizácia exponenciálou s  $lb = 2 - 20$ .

Spektrá  $^1\text{H}$  NMR sa najprv zmerali v celej škále chemických posunov pre komplex daného lantanoidu na určenie chemického posunu. Ako referencia sa použil *t*BuOH pridaný do roztoku vzorky. Následne sa zmerala iba oblasť chemických posunov „axiálnych“ protónov za účelom porovnania plôch signálov. V prípade spektier  $^{31}\text{P}$  NMR sa použil ako referencia chemického posunu roztok 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  v  $\text{D}_2\text{O}$  v kapiláre vlozenej do kyvety.

Dáta boli spracované v programe MestReNova. V prípade prekryvu dostatočne rozlíšených signálov sa s použitím programu MestReNova vykonala ich dekonvolúcia.

Spektrá sú uvedené v prílohách. Spektrá  $^1\text{H}$  NMR by teoreticky mohli obsahovať 104 signálov pre komplexy, u ktorých sú prítomne všetky 4 diastereoizoméry. Preto dochádzalo k prekryvu signálov a boli priradené iba signály „axiálnych“ atómov vodíka (zelené atómy na Obr. 17). „Axiálne“ atómy vodíka sa nachádzajú pod rovinou makrocyclu a paramagnetický ión u nich indukuje najvyšší chemický posun a najrýchlejšiu relaxáciu spomedzi atómov vodíka. U sledovaných komplexov boli priradené na základe analógie so signálmi v spektrách  $^1\text{H}$  NMR komplexov ligandu  $\text{H}_4\text{dota}$ , kde je väčšia zmena chemického posunu spôsobená paramagnetickým iónom priradená izoméru SA s výnimkou komplexu

iónu  $Tm^{III}$ , kde je priradená izoméru TSA<sup>[7]</sup>. Signály v spektre  $^{31}P$  NMR sa priradili koreláciou plôch signálov s plochami signálov v spektrách  $^1H$  NMR. Namerané chemické posuny sú uvedené v Tab. 4 ( $^1H$  NMR) a v Tab. 5 ( $^{31}P$  NMR).



Obr. 17: Typy vodíkových atómov makrocyklu u komplexov  $[Ln(do3ap^{OEt})(H_2O)_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) v štruktúrnom type SA (vľavo) a v štruktúrnom type TSA/TSA' (vpravo). Farebné označenie typov atómov vodíka makrocyklu:

**zelené – axiálne vodíky typu 1; žlté – ekvatoriálne vodíky typu 1; fialové – axiálne vodíky typu 2; čierne – axiálne vodíky typu 2.** Axiálne vodíky typu 1 (zelené) bývajú označované ako „axiálne“ a ich signály v spektre  $^1H$  NMR paramagnetického komplexu ligandu typu  $H_4dota$  sú najviac posunuté paramagnetickým iónom.

### 2.8.3 Spektrá $^{17}O$ NMR

Spektrá  $^{17}O$  NMR boli namerané na prístroji Bruker Avance III 400 MHz, kde rezonančná frekvencia jadra  $^{17}O$  predstavuje  $\nu(^{17}O) = 54$  MHz s použitím pulznej sekvencie RIDE na odstránenie vplyvu mechanických oscilácií sondy<sup>[50]</sup>. Merania sa uskutočnili pri teplote 25 °C. V prípade iónov indukujúcich väčší posun ( $Eu^{III} - Yb^{III}$ ) sa namerali samostatne spektrá koordinovaných a nekoordinovaných atómov  $^{17}O$ .

Počet akumulácií sa volil podľa pomeru signál/šum. Pred fázovou korekciou a zarovnaním „baseline“ sa aplikovalo 1 × doplnenie nulami a apodizácia exponenciálou s  $lb = 30 - 100$ .

Spektrá boli spracované v programe MestReNova. V prípade prekryvu signálov o dostatočnom rozlíšení sa vykonala ich dekonvolúcia. Ako referencia chemického posunu sa použil  $D_2O$ , v ktorom boli vzorky rozpustené.

Chemické posuny v spektrách  $^{17}O$  NMR sú uvedené v Tab. 6. Signály boli priradené jednotlivým izomérom porovnaním pomerov ich plôch s pomermi plôch signálov v spektrách  $^1H$  NMR. Priradenie signálov koordinovanému a nekoordinovanému atómu kyslíka predpokladalo vyššiu absolútnu hodnotu lantanoidom indukovaného posunu pre koordinovaný atóm.

Tab. 6: Chemické posuny signálov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $\text{Ln} \neq \text{Pm}$ ;  $n = 0; 1$ ) v spektre  $^{17}\text{O}$  NMR.

$\text{O}^{\text{K}}$  predstavuje koordinovaný a  $\text{O}^{\text{N}}$  predstavuje nekoordinovaný atóm kyslíka.

Ln	$c_{\text{Ln}}$ [mM]	pD	$\delta$ ( $^{17}\text{O}$ NMR)					
			TSA/TSA' ( $\text{O}^{\text{N}}$ )	TSA/TSA' ( $\text{O}^{\text{K}}$ )		SA ( $\text{O}^{\text{N}}$ )	SA ( $\text{O}^{\text{K}}$ )	
				A	B		A	B
La	$\approx 100$	4,6	137	137		$-^a$	$-^a$	
Ce	71	5,2	119	365		$-^a$	$-^a$	
Pr	54	6,3	128	623		$-^a$	$-^a$	
Nd	81	5,7	120	641		120	641	
Sm	91	4,4	98	116		98	116	
Eu	52	5,0	104	$-918$ až $-858^b$		104	$-918$ až $-858^b$	
Gd	82	6,8	94	$-^c$		114	$-^c$	
Tb	103	4,3	$202$ až $248^b$	$-2395$		$202$ až $248^b$	$-2304$	$-2267$
Dy	146	6,4	222	$-1974$		222	$-1911$	$-1860$
Ho	126	4,6	171	$-1850$ až $-1792^b$		171	$-1850$ až $-1792^b$	
Er	85	6,2	93	$-1933$		68	$-1858$	
Tm	79	5,7	$-84$ až $41^d$	$-1309$		$-84$ až $41^d$	$-1505$	
Yb	76	4,9	103	$-284$	$-303$	87	$-438$	
Lu	$\approx 50$	6,0	145	114		114	145	

<sup>a</sup>Spektrum neobsahovalo signály izoméru SA. <sup>b</sup>Signály izomérov TSA/TSA' a SA neboli dostatočne rozlíšené.

<sup>c</sup>Signál koordinovaného atómu kyslíka nebol detekovateľný. <sup>d</sup>Signál sa prekryval so signálom  $\text{D}_2\text{O}$ .

### 3 Diskusia a výsledky

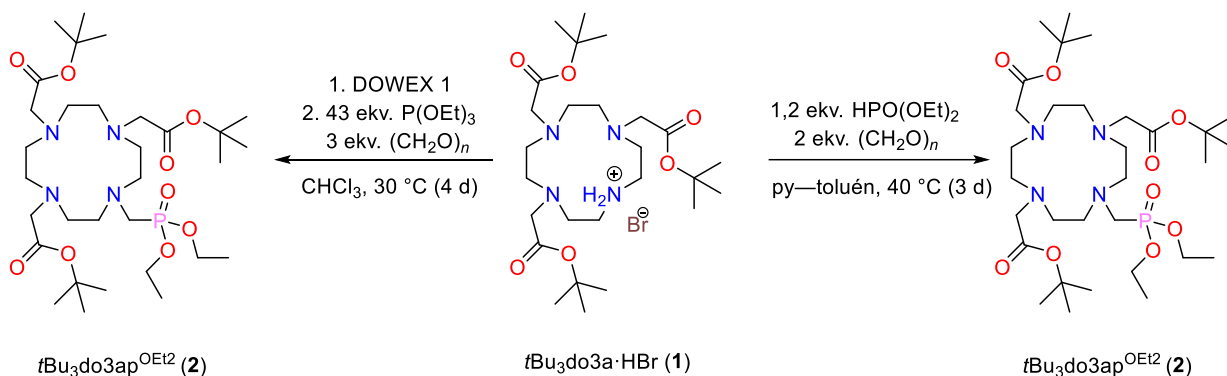
#### 3.1 1. syntetická cesta, príprava $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{OEt}2}$ (2)

(Obr. 11 (s. 22))

Príprava látky **2** je publikovaná v literatúre<sup>[10]</sup>. Nevýhodami publikovanej syntézy sú použitie veľkého nadbytku trietylfosfitu (43 ekv.) a nutnosť previesť východiskovú látku **1** do podoby voľnej bázy pred reakciou iónovou výmenou na anexe DOWEX 1. Tieto nevýhody boli odstránené použitím dietylfosfitu namiesto trietylfosfitu (Obr. 18). Takto upravený postup je popísaný na s. 24.

Po reakcii látky **1** s dietylfosfitom a paraformaldehydom je najviac zastúpenou nečistotou monoetylfosfit vznikajúci de-esterifikáciou dietylfosfitu. Konkurenčnou reakciou je *N*-metylácia látky **1** spojená s oxidáciou dietylfosfitu či monoetylfosfitu. Vznikajúce estery kyseliny fosforečnej sú málo rozpustné v toluéne. Ich vyzrážanie vo forme oleja zabraňuje oddeleniu nadbytočného paraformaldehydu filtráciou, preto sa filtrácia vykonala v EtOH.

Následná separácia produktu chromatografiou na reverznej fáze bola neúspešná. Produkt sa eluoval spolu s nečistotami v mŕtvom čase kolóny pri elúcii 0,1% TFA v H<sub>2</sub>O. Dôvodom bolo pravdepodobne vytvorenie iónového páru medzi látkou a HBr, prípadne niektorými nečistotami, ktoré sa na nepolárnej stacionárnej fáze nezadržovali z dôvodu vysokej polarity. HBr a čiastočne i deriváty kyseliny fosforečnej a fosforečnej sa preto pred chromatografickou separáciou oddelili od látky **2** na silnom katexe. Po tomto kroku bolo už chromatografické čistenie úspešné.



Obr. 18: Porovnanie reakčných podmienok pri príprave  $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{OEt}2}$  (2): vľavo – podmienky uvedené v literatúre<sup>[10]</sup>, vpravo – podmienky použité v tejto práci.

#### 3.2 1. syntetická cesta, neúspešná príprava $t\text{Bu}_3\text{Hdo3ap}^{\text{OEt}}$ (3)

(Obr. 11, s. 22)

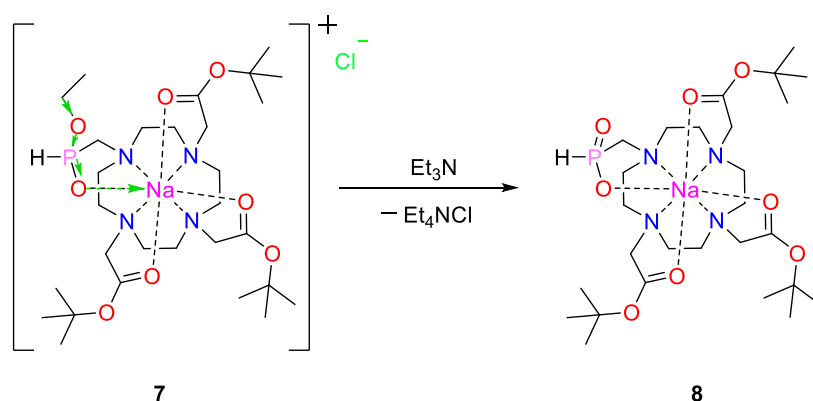
Neúspešné pokusy o prípravu látky **3** sú popísané na s. 25. Pri pokuse o de-esterifikáciu etylesteru **2** s použitím 1M NaOH v zmesi EtOH a H<sub>2</sub>O konverzia nedosiahla viac než 5 % ani so zvyšovaním reakčného času. Okrem toho vznikali vedľajšie produkty. Pri použití 1M KOH v zmesi EtOH a H<sub>2</sub>O reakcia prebehla kvantitatívne po 3 dňoch. V prípade analogickej reakcie, kde vystupovala ako substrát látka **10**, ktorej karboxyláty nie sú chránené *tert*-butylovými skupinami, reakcia v 1M NaOH prebiehala pomalšie ako v 1M KOH, ale produkt vznikol kvantitatívne a nedošlo k vzniku vedľajších produktov.

Konštanta stability komplexu  $[\text{Na}(\text{dota})]^{3-}$  ( $\log K = 4,4$  pri iónovej sile  $0,1\text{M}$   $(\text{Me}_4\text{N})\text{NO}_3^{[56]}$ ) má rádovo vyššiu hodnotu ako konštanta stability komplexu  $[\text{K}(\text{dota})]^{3-}$  ( $\log K = 1,6$  pri iónovej sile  $0,1\text{M}$   $(\text{Me}_4\text{N})\text{NO}_3^{[56]}$ ), pretože iónu  $\text{Na}^+$  vyhovuje veľkosť dutiny tohto ligandu. Podobné konštanty stability možno očakávať pre pripravované deriváty. V prostredí  $1\text{M}$   $\text{NaOH}$  počas hydrolyzy látka **2** teda pravdepodobne existuje vo forme sodného komplexu. Pri tejto komplexácii sa etylfosfonátová skupina presúva bližšie k hydrofóbnym *tert*-butylovým skupinám, ktoré môžu brániť nukleofilnému ataku aniónu  $\text{OH}^-$ . Takto možno odôvodniť rýchlejší priebeh reakcie so slabou komplexujúcim  $\text{KOH}$ .

Látku **3** sa nepodarilo izolovať extrakčne z dôvodu jej vysokej afinity k vode spôsobenej voľnou kyslou skupinou  $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ . Neúspešný bol i pokus o separáciu látky na silnom katexe, pretože dochádzalo k de-esterifikácii *tert*-butyl esterov. K de-esterifikáciám tohto typu dochádza pri pôsobení silných kyselín na *tert*-butylestery karboxylových kyselín v málo polárnych rozpúšťadlách. Keďže počas izolácie látky **2**, ktorej fosfonátová skupina je dvakrát esterifikovaná, na silnom katexe k de-esterifikácii nedochádzalo, k tomuto javu pravdepodobne dochádza pri zahustení do formy oleja. Olej pripravovanej látky **3** tvorí nepolárne prostredie obsahujúce kyslé fosfonátové skupiny  $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ , ktoré pravdepodobne spôsobujú de-esterifikáciu *tert*-butylkarboxylátov. Tento predpoklad je v súlade s používaním  $\text{H}_3\text{PO}_4$  na de-esterifikáciu *tert*-butylových chrániacich esterov<sup>[64]</sup>.

### 3.3 2. syntetická cesta

(Obr. 12, s. 22)



Obr. 19: De-esterifikácia látky **7** pri pokuse o prevedenie Athertonovej-Toddovej reakcie, pravdepodobne spôsobená jej koordináciou na kation  $\text{Na}^+$ . Zelené šípky znázorňujú prenos elektrónovej hustoty na centrálny atóm  $\text{Na}^+$ .

Druhá navrhnutá syntetická cesta bola neúspešná z dôvodu nízkej stability medzi produktu **7** voči bázam, vrátane báz o nízkej nukleofilite. Z tohto dôvodu dochádzalo pri premývaní roztoku látky **7** vodným roztokom  $\text{NaOH}$  k de-esterifikácii etylesteru (s. 26). De-esterifikácia bola potvrdená spektroskopiou  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR. K izolácii látky **7** preto bolo použité premytie nas. vodným roztokom  $\text{NaCl}$  nasledované zrážaním (s. 27).

Nestabilita látky **7** voči de-esterifikácii slabou nukleofilným  $\text{Et}_3\text{N}$  znemožnila priebeh Athertonovej-Toddovej reakcie (s. 28), pretože s  $\text{CCl}_4$  za podmienok Athertonovej-Toddovej reakcie reagujú iba fosfity a estery fosfinátov, prípadne fosfinoxidy, voľné fosfináty však nie<sup>[54]</sup>. Za analogických reakčných podmienok s nahradením  $\text{Et}_3\text{N}$  za  $\text{DIPEA}$  vznikla zmes látok, z ktorých najväčšie zastúpenie mal produkt de-esterifikácie etylesteru.

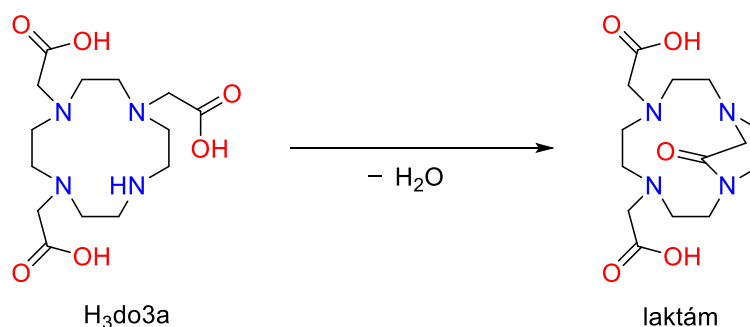
Nestabilita látky **7** voči  $\text{Et}_3\text{N}$  bola potvrdená reakciou za podmienok analogickým podmienkam Athertonovej-Toddovej reakcie, ale bez prídavku  $\text{CCl}_4$ . Za týchto podmienok bol výsledok rovnaký. Chemický posun dubletu v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR sa zhodoval s chemickým posunom látky **8**. De-esterifikácia mohla byť spôsobená komplexáciou kationu  $\text{Na}^+$  látkou **7**. Prenosom elektrónovej hustoty na  $\text{Na}^+$  sa väzby  $\text{P}-\text{O}$  a  $\text{O}-\text{C}$  oslabujú, čo mohlo podporiť nukleofilný atak  $\text{Et}_3\text{N}$  (Obr. 19). Vzniku komplexu by bolo možné zabrániť použitím nasýteného roztoku soli nekoordinujúceho sa kationu namiesto  $\text{NaCl}$ , napr.  $(\text{Me}_4\text{N})\text{Cl}$  pri izolácii látky extrakciou. Táto možnosť nebola testovaná, nakoľko bola úspešná 3. navrhnutá syntetická cesta.

### 3.4 3. syntetická cesta, príprava $(^{17}\text{O})t\text{Bu}_3\text{Hdo3ap}^{\text{OEt}_2}$ (**9**)

(Obr. 13, s. 23)

Teoreticky by bolo možné v 3. reakčnej ceste použiť ako východiskovú látku  $\text{H}_3\text{do3a}$  (Obr. 20) namiesto  $t\text{Bu}_3\text{do3a}$  (**1**), čím by nebolo potrebné de-esterifikovať *tert*-butylové skupiny v nasledujúcom kroku. Nevýhodou tohto postupu je nestálosť  $\text{H}_3\text{do3a}$ , ktorá ochotne tvorí vnútorný laktám (Obr. 20). Táto nestabilita bola pozorovaná a vznikajúci laktám bol v literatúre kryštalograficky charakterizovaný<sup>[57]</sup>. Nevýhodou použitia  $\text{H}_3\text{do3a}$  ako východiskovej látky bola i vysoká miera de-esterifikácie dietylfosfitu pri reakcii. Okrem toho je rozdiel polarít esterifikovaného medziproduktu  $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{OEt}_2}$  (**9**), pripraveného z  $t\text{Bu}_3\text{do3a}$  (**1**), a derivátov  $\text{H}_3\text{PO}_3$  a  $\text{H}_3\text{PO}_4$  vplyvom hydrofóbných *tert*-butylových skupín vysoký, čo zjednodušuje jeho izoláciu..

Syntéza látky **9** značenej izotopom  $^{17}\text{O}$  je popísaná na s. 29. Postupovalo sa analogicky ako v prípade neznačenej látky (s. 24). Rozdielom bolo nahradenie separácie na ionexe DOWEX 50 extrakciou. Tento krok viedol k zvýšeniu výťažku, pretože produkt **9** mal vysokú afinitu k ionexu, pravdepodobne spôsobenú hydrofóbnou interakciou medzi nepolárnymi *tert*-butylovými skupinami a nepolárnym skeletom ionexu.



Obr. 20: Látka  $\text{H}_3\text{do3a}$  a jej prislúchajúci laktám, ktorý sa z nej tvorí v kyslých podmienkach<sup>[57]</sup>. Látka  $\text{H}_3\text{do3a}$  nebola použitá pri syntéze ligandu **6** značeného  $^{17}\text{O}$  z dôvodu tejto nestability a vysokej miery hydrolyzy dietylfosfitu v jej prítomnosti.

### 3.5 3. syntetická cesta – príprava $\text{H}_3\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ značeného $^{17}\text{O}$ (**6**)

Použil sa upravený postup uvádzaný v literatúre<sup>[10]</sup>. Priebeh de-esterifikácie východiskovej látky **10** s použitím vodných roztokov anorganických hydroxidov  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  a  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  sa sledoval spektroskopiou  $^{31}\text{P}$  NMR (Tab. 2, s. 31).

Látka **10** tvorí s vysokou pravdepodobnosťou s iónmi  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ba}^{2+}$  počas reakcie komplexu, nakoľko je derivátom ligandu  $\text{H}_4\text{dota}$ , ktorý s nimi tvorí stabilné komplexy<sup>[56]</sup>. Klesajúca rýchlosť de-esterifikácie v poradí  $\text{Ba}(\text{OH})_2 > \text{LiOH} > \text{NaOH}$  môže byť pripísaná klesajúcemu pomeru náboj/iónový polomer katiónov a tým aj klesajúcej schopnosti polarizovať väzby  $\text{P}-\text{O}$  a  $\text{C}-\text{O}$ .

Stabilita komplexu  $\text{K}^+$  s derivátmi  $\text{H}_4\text{dota}$  je nižšia ako s katiónmi ľahších alkalických kovov, lebo jeho veľkosť nevyhovuje veľkosti dutiny týchto ligandov. V prípade použitia  $\text{KOH}$  boli v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR pozorované 2 signály, čo podporuje predpoklad neúplnej komplexácie. Pri reakcii s  $\text{KOH}$  preto môže dochádzať k de-esterifikácii odlišným mechanizmom ako v predošlých prípadoch. Konštanty stability komplexov spomínaných katiónov s  $\text{H}_4\text{dota}$  prevzaté z literatúry<sup>[56]</sup> sú uvedené v Tab. 7.

Tab. 7: Logaritmy konštant stability komplexov vybraných katiónov s  $\text{H}_4\text{dota}$ , od ktorej sú odvodené pripravované ligandy, pri teplote  $25,0\text{ }^\circ\text{C}$  a iónovej sile  $0,1\text{M}$   $(\text{Me}_4\text{N})\text{NO}_3$ . Hodnoty boli prevzaté z literatúry<sup>[56]</sup>.

Komplexovaný katión	$\text{Li}^+$	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Ba}^{2+}$	$\text{Ca}^{2+}$
$\log K$	4,32	4,38	1,64	12,87	17,23

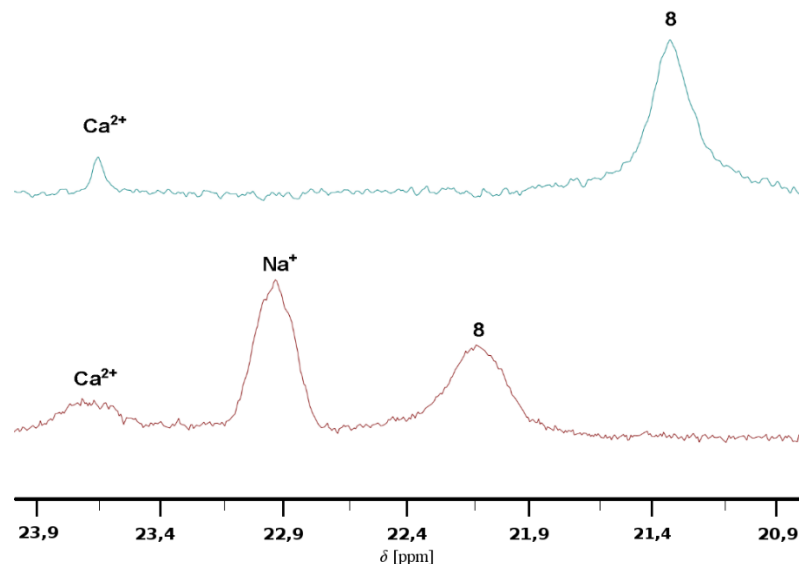
Dekomplexáciu a separáciu iónov  $\text{Ba}^{2+}$  po de-esterifikácii možno docieľiť iónovou výmenou na silne kyslom katexe. Na separáciu pripravovaného ligandu **6** značeného izotopom  $^{17}\text{O}$  bolo namiesto toho použité zrážanie roztokom  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Pri následnom zahusťovaní na RVO sa odstránila z reakčnej zmesi TFA, ktorá sa v opačnom prípade (podľa spektroskopie  $^{19}\text{F}$  NMR) čiastočne eluovala z ionexu DOWEX 50 spolu s produktom, s ktorým tvorila iónový pár.

De-esterifikácia bola pôvodne testovaná s menšou navážkou látky **10** ( $\approx 30\text{ mg}$ ). Po separácii na ionexe podľa spektra  $^1\text{H}$  NMR nameraného pri  $\text{pD} = 2,5$  v  $\text{D}_2\text{O}$  látka **6** neobsahovala nečistoty. Signál látky **6** v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR bol pri nízkom  $\text{pD}$  široký a strácal sa v šume, preto sa  $\text{pD}$  zvýšilo. Pri zvýšení  $\text{pD}$  roztoku vzorky na cca 10 28% vodným roztokom  $\text{NH}_3$  sa v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR pozorovali 2 signály, pri zvýšení  $\text{pD}$  na cca 12 prídavkom pevného  $\text{CsOH}$  sa v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR pozorovali až 3 signály (Obr. 21). Spektrum  $^{31}\text{P}$  NMR získanej látky sa nameralo pri  $\text{pD} = 2,5$  aj za zvýšenia teploty na  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . V tomto prípade spektrum obsahovalo iba jeden signál.

Pomocou Röntgenovej fluorescenčnej analýzy na analyzátoe SPECTRO iQ II vykonanej na Ústave organické chemie a biochemie AV ČR sa potvrdila prítomnosť iónov  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  v prášku takto pripravenej látky **6**. Táto skutočnosť sa potvrdila i metódou AAS vykonanou na katedre analytické chemie PŘF UK RNDr. Václavom Červeným, Ph.D.

Rozpustením látky **6** v deionizovanej vode nasledovaným odparovaním vody na RVO sa podiel komplexov v zmesi zvyšoval. Preto sa za pôvod iónov  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  považuje borosilikátové sklo, z ktorého sú zhotovené použité guľaté banky. Percentuálne množstvo komplexov v prášku ligandu **8** sa výrazne znížilo zvýšením návažky látky **10** pri syntéze (pri navážke  $1,5\text{ g}$  neboli v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR pozorovateľné signály komplexov) a vyzrážaním ligandu **6** (pôvodne sa získaval v pevnej forme iba odparením rozpúšťadiel na RVO).

Meraním spektier  $^{31}\text{P}$  NMR po prídavku malého množstva  $\text{NaCl}$  alebo  $\text{CaCl}_2$  k roztoku vzorky v zásaditom prostredí sa priradili signály v spektre NMR (Obr. 21). Vápenatý komplex vznikal už pri  $\text{pD} \approx 6$ , sodný komplex až pri  $\text{pD} \approx 11$ . Toto pozorovanie je v zhode predpokladanými stabilitami daných komplexov (Tab. 7).



Obr. 21: Spektrá  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °C) látky **8** namerané pri  $\text{pH} \approx 10$  (hore) a pri  $\text{pH} \approx 12,5$  (dole). Podrobnosti sú uvedené v sprievodnom texte. Spektrá obsahujú signály sodného (označený  $\text{Na}^+$ ) a vápenateho (označený  $\text{Ca}^{2+}$ ) komplexu látky **8**. Molárne zastúpenie komplexov získané porovnaním plôch signálov v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR odpovedalo hodnotám stanoveným AAS a RTG fluorescenčnou analýzou.

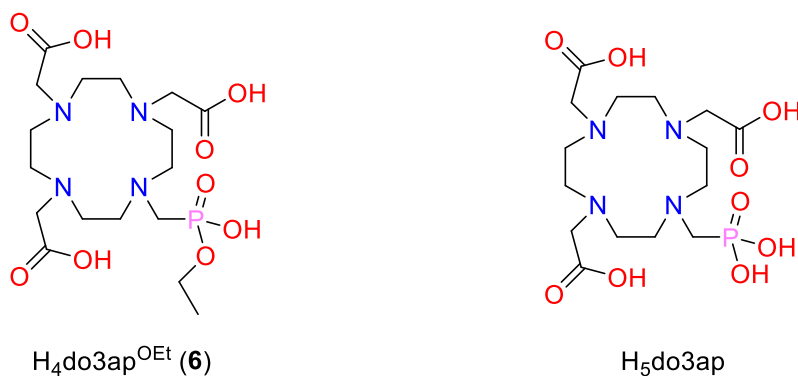
### 3.6 Prípravy komplexov látky $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ (**6**).

Komplexy ligandu **6** značeného  $^{17}\text{O}$  s iónmi  $\text{Ln}^{\text{III}}$  boli pripravené reakciou ligandu **6** s nadbytkom hydratovaného chloridu daného lantanoidu. Nadbytočný ión  $\text{Ln}^{\text{III}}$  bolo možné vyzrážať vo forme hydroxidu zvýšením  $\text{pH}$ . V prípade ligandu  $\text{H}_5\text{do3ap}$  (Obr. 22), od ktorého je ligand **6** odvodený, toto zrážanie podľa literatúry zlyhalo<sup>[9]</sup>. Predpokladaným dôvodom je tvorba komplexov s pomerom  $\text{H}_5\text{do3ap}-\text{Ln}^{\text{III}}$  1 : 2<sup>[9]</sup>. V prípade ligandu **6** tento problém nenastal. Dôvodom je pravdepodobne neprítomnosť voľnej skupiny P–OH v komplexoch ligandu **6**, ktorá by mohla komplexovať nadbytočné ióny  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Možno teda predpokladať, že použitá metóda je aplikovateľná na prípravu komplexov fosfínátov a esterov fosfonátov odvodených od  $\text{H}_4\text{dota}$ .

Pri príprave komplexu  $[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) došlo pri zahrievaní na 60 °C k čiastočnému rozkladu ligandu **6** za vzniku kyseliny fosfitej. U komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) tento jav nebol pozorovaný. Dôvod tohto anomálneho správania v tejto chvíli nie je známy.

Pri komplexácii iónov  $\text{Ln}^{3+}$  a podobných iónov  $\text{Y}^{3+}$  a  $\text{Sc}^{3+}$  ligandami typu vzniká najprv intermediát „*out-of-cage*“, kedy sú na centrálny atóm koordinované iba donorové atómy pendantných ramien ligandu a makrocyklus je dvakrát protonizovaný<sup>[65]</sup>. Tento intermediát sa pomaly premieňa na výsledný komplex „*in-cage*“ za uvoľnenia protónov z dutiny makrocyklu. Keďže sa komplex  $[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) nerozkladal pri zahrievaní po jeho izolácii, k rozkladu pravdepodobne dochádza vo forme komplexu „*out-of-cage*“ a komplex „*in-cage*“ je už stabilný.

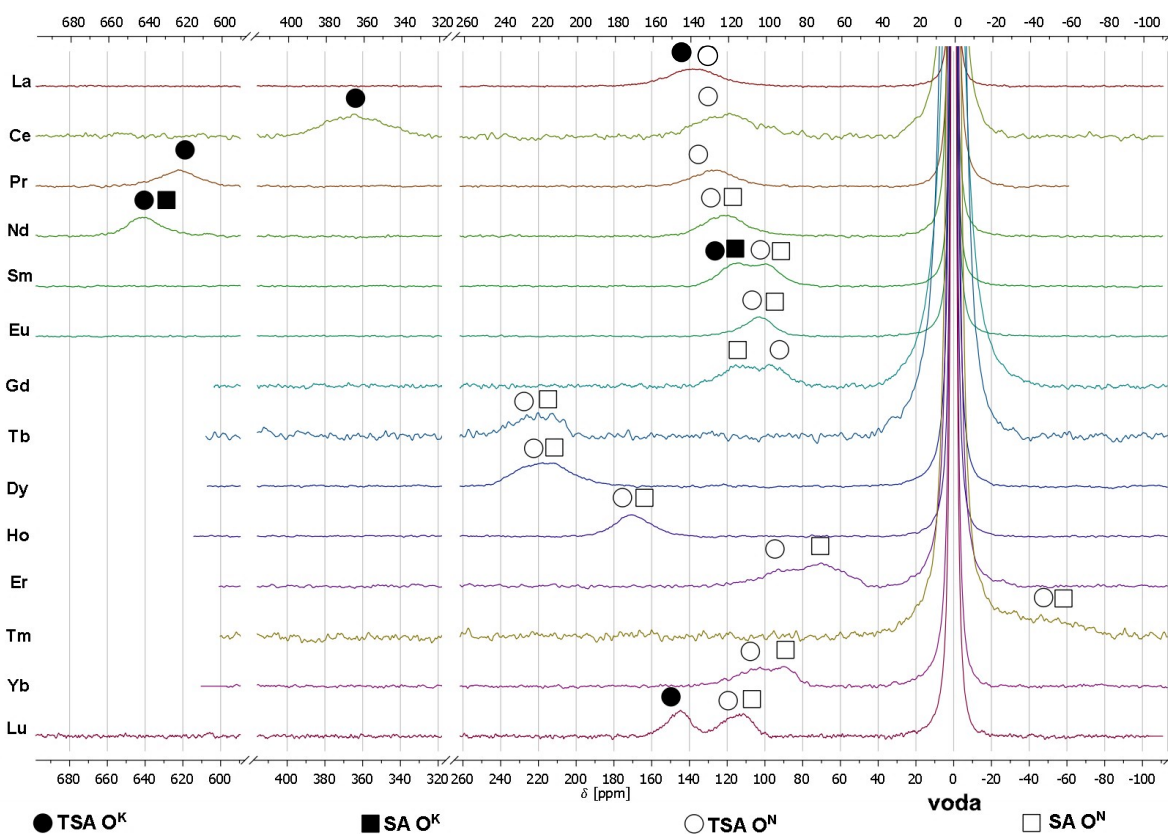
Komplex  $[\text{Y}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) sa napokon nepoužil ako štandard pri vyhodnocovaní spektier  $^{17}\text{O}$  NMR, pretože chemický posun diamagnetického komplexu SA aj TSA' poskytli spektrá  $^{17}\text{O}$  NMR komplexov  $\text{La}^{\text{III}}$  a  $\text{Lu}^{\text{III}}$ .



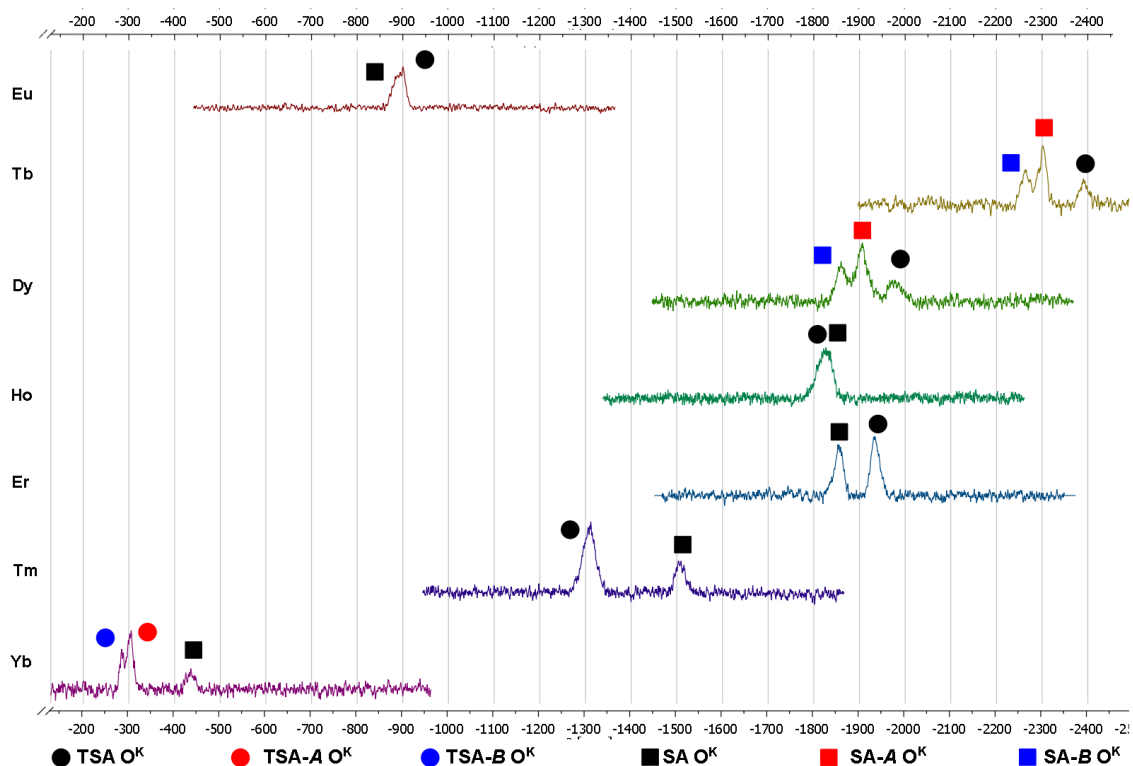
Obr. 22: Pripravený ligand  $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ , ktorého komplexy sa pripravovali (vľavo) a ligand  $\text{H}_5\text{do3ap}$ , od ktorého je odvodený a u ktorého podľa literatúry<sup>[9]</sup> nebolo možné pripraviť komplexy rovnakým postupom (vpravo).

### 3.7 Spektrá $^{17}\text{O}$ NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ ( $n = 0; 1$ )

Na Obr. 23 sú uvedené spektrá  $^{17}\text{O}$  NMR v oblasti kladných (a nízkych záporných) chemických posunov a na Obr. 24 sú uvedené spektrá  $^{17}\text{O}$  MMR v oblasti záporných chemických posunov.



Obr. 23: Spektrá  $^{17}\text{O}$  NMR komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$  ( $n = 0; 1$ ) v oblasti kladných a nízkych záporných hodnôt chemických posunov.



Obr. 24: Spektrá  $^{17}\text{O}$  NMR komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) v oblasti záporných hodnôt chemických posunov.

V spektrách  $^{17}\text{O}$  NMR komplexov  $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) bolo možné rozlíšiť signály nekoordinovaných atómov  $^{17}\text{O}$  izomérov TSA a SA iba u  $[\text{Dy}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ <sup>[37]</sup>. U meraných komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) bolo možné tieto signály odlišiť i pre  $\text{Ln} = \text{Gd}, \text{Er}, \text{Yb}$ . Dôvodom je pravdepodobne odlišná geometria fosfonátovej a karboxylátovej skupiny vedúca k odlišnému rozdielu indukovaného posunu fosfonátového a karboxylátového atómu kyslíka u izomérov TSA/TSA' a SA komplexov.

Ión  $\text{Gd}^{\text{III}}$  obsahuje 7 nespárovaných elektrónov, ktoré spôsobujú rýchlu relaxáciu jadrovej magnetizácie, preto sú signály v spektrách  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$  či  $^{19}\text{F}$  NMR jadier v blízkosti  $\text{Gd}^{\text{III}}$  natoľko rozšírené, že sú nedetekovateľné. Zastúpenie izomérov TSA a SA sa preto u komplexov  $\text{Gd}^{\text{III}}$  odhaduje na základe hodnôt zastúpenia SA a TSA u komplexov ostatných  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Úspešná bola detekcia nekoordinovaného atómu kyslíka u komplexu  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ , kde ale nebolo možné odlišiť signály izomérov TSA a SA<sup>[39]</sup>. Získané dáta pre komplex  $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$  výnimočne umožňujú priamo stanoviť zastúpenie izomérov TSA a SA komplexu v roztoku na základe jeho spektra  $^{17}\text{O}$  NMR.

Koordinované atómy kyslíka izomérov TSA/TSA' a SA pociťujú vyšší LIS z dôvodu kratšej vzdialenosti od paramagnetického iónu a priamej väzby s ním, čo viedlo k ich lepšiemu rozlíšeniu. U komplexov  $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) boli signály SA a TSA/TSA' v prípade  $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Ho}$  lepšie rozlíšené<sup>[37]</sup>, čo možno pripísať menšiemu počtu signálov.

Rozlíšenie diastereoizomérov rovnakej geometrie TSA/ TSA' či SA (diastereoizoméry A a B) bolo dosiahnuté pre komplexy  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ), kde  $\text{Ln} = \text{Dy}, \text{Tb}, \text{Yb}$ . Tieto komplexy sú vhodné na sledovanie dynamiky výmeny medzi ich izomérmi metódou  $^{17}\text{O}$  NMR, keďže vďaka rozlíšeniu signálov umožňujú sledovať aj výmenu medzi diastereoizomérmi A a B.

Spektrá  $^{17}\text{O}$ ,  $^1\text{H}$  ani  $^{31}\text{P}$  NMR neobsahovali odlišené signály diastereoizomérov A a B pre  $\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}$ . Dôvodom by mohol byť nízky LIS u týchto iónov. Tejto možnosti odporuje spektrum  $^{31}\text{P}$  NMR  $[\text{Sm}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ , ktoré obsahuje v prípade izoméru TSA signály oboch

izomérov *A* a *B* (nie však v dostatočnom rozlíšení, aby ich bolo možné separovať), aj keď  $\text{Sm}^{\text{III}}$  vykazuje najnižší LIS spomedzi paramagnetických  $\text{Ln}^{\text{III}}$ .

Signály komplexov  $\text{Ce}^{\text{III}}$ ,  $\text{Pr}^{\text{III}}$  a  $\text{Nd}^{\text{III}}$  v spektre  $^{31}\text{P}$  NMR a u  $\text{Ce}^{\text{III}}$  i v spektre  $^1\text{H}$  NMR sú ostré o malej šírke v polovici výšky, ale neposkytujú signály izomérov *A* a *B*. Tieto pozorovania možno vysvetliť nestabilitou jedného z izomérov, rovnakým chemickým posunom oboch izomérov alebo rýchlou výmenou medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka pri r. t. u komplexov väčších  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Rovnaký chemický posun pre oba izoméry je nepravdepodobný, keďže v spektrách  $^{31}\text{P}$  a  $^1\text{H}$  NMR väčšiny sledovaných komplexov možno izoméry rozlíšiť. Hypoteticky by mohla byť rýchla výmena koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka práve u komplexov väčších  $\text{Ln}^{\text{III}}$  odôvodnená tvorbou štvorčlenného cyklického intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou zobrazeného na Obr. 7 (s. 15).

### 3.7.1 Šírky signálov

Pretože väčšinu signálov tvorili prekryté signály diastereoizomérov *A* a *B*, prípadne aj TSA/TSA' a SA, nebolo možné vyhodnotiť šírku v polovici výšky signálov (FWHM). Vyhodnotila sa iba u signálov koordinovaného atómu kyslíka v spektrách komplexov, u ktorých bol pozorovaný iba jeden diastereoizomér ( $\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Pr}$ ) a v spektrách komplexov s dobre rozlíšenými signálmi diastereoizomérov *A* a *B* ( $\text{Ln} = \text{Tb}, \text{Dy}, \text{Yb}$ ). Tieto hodnoty sú uvedené v Tab. 8, pričom hodnoty pre komplexy  $\text{Tb}^{\text{III}}$  a  $\text{Dy}^{\text{III}}$  predstavujú aritmetický priemer hodnôt pre oba izoméry *A* a *B*.

Tab. 8: Hodnoty šírky v polovici výšky signálov koordinovaných atómov kyslíka v spektrách  $^{17}\text{O}$  NMR s u komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) vybraných lantanoidov. Hodnoty predstavujú pološíрку po aplikácii apodizácie exponenciálnou funkciou s  $lb = 60$ .

Ln	FWHM	Izomér
Ce	2024	TSA
Pr	1276	TSA
Tb	1266	SA
Dy	1480	SA
Yb	730	TSA'

Podobne ako u signálov v spektrách  $^{17}\text{O}$  NMR komplexov  $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ )<sup>[37]</sup> je šírka signálov iba málo závislá na katione lantanoidu. Keďže šírky signálov v polovici výšky odpovedajú rôznym izomérom, nemožno ich presne porovnávať. Táto hodnota pre komplex  $\text{Ce}^{\text{III}}$  je napriek tomu nezvyčajne vysoká, prevyšuje hodnotu FWHM komplexov lantanoidov s omnoho vyšším magnetickým momentom i hodnotu FWHM signálov, ktoré v sebe obsahujú signály oboch izomérov *A* a *B*. Okrem toho je FWHM signálu nekoordinovaného atómu kyslíka komplexu  $\text{Ce}^{\text{III}}$  takmer totožná s FWHM signálu koordinovaného atómu kyslíka.

Túto anomáliu by bolo možné vysvetliť chemickou výmenou. Existencia izoméru SA je u komplexov  $\text{Ce}^{\text{III}}$  o veľkom iónovom polomere veľmi málo pravdepodobná. K rozšíreniu signálov teda zrejme nedochádza výmenou medzi izomérmi TSA a SA. Keďže signály v spektre  $^1\text{H}$  NMR sú úzke, pravdepodobne nedochádza k inverzii makrocyclu a možno vylúčiť enantiomerizáciu. Rozšírenie signálov v spektre  $^{17}\text{O}$  NMR komplexu  $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$  by tak bolo možné pripísať výmene medzi atómami kyslíka. Keďže táto je pravdepodobne prepojená so zmenou konformácie päťčlenných cyklov vytvorených pendantnými ramenami<sup>[28]</sup>, muselo by k tejto výmene dochádzať za dekoordinácie fosfonátovej skupiny. Iným možným vysvetlením môže byť rovnováha medzi určitým stereoizomérom

[Ce(do3ap<sup>OEt</sup>)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> a intermediátom s bidentátnou fosfonátovou skupinou (Obr. 7, s. 15). Tieto hypotézy je možné vyvrátiť alebo potvrdiť ďalšími experimentami, napr. teplotnými závislosťami FWHM signálov v spektrách <sup>17</sup>O NMR, ale dané experimenty zatiaľ nemohli byť vykonané a prekračujú rámec tejto práce.

### 3.7.2 Zastúpenie izomérov TSA/TSA' a SA

Molárne zastúpenie izomérov TSA/TSA' a SA určené zo spektier <sup>1</sup>H a <sup>31</sup>P NMR je uvádzané v literatúre<sup>[10]</sup>. Tieto experimenty boli zopakované za účelom porovnania hodnôt získaných týmito metódami s hodnotami molárneho zastúpenia získanými zo spektier <sup>17</sup>O NMR. Hodnoty zastúpenia izomérov TSA (TSA') a SA určené zo spektier <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P a <sup>17</sup>O NMR porovnaním plôch im prislúchajúcich signálov sú uvedené v Tab. 9. Existencia izoméru TSA' sa predpokladala u komplexov Ho<sup>III</sup> – Lu<sup>III</sup> na základe zvyšovania zastúpenia izoméru TSA/TSA' u týchto komplexov (viď zlom na Obr. 25).

Tab. 9: Percentuálne zastúpenie izomérov TSA/TSA' a SA komplexov [Ln(do3ap<sup>OEt</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (n = 0; 1) určené z pomeru plôch príslušných signálov v spektrách <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P a <sup>17</sup>O NMR.

Ln	% TSA			% TSA'			% SA		
	<sup>1</sup> H NMR	<sup>31</sup> P NMR	<sup>17</sup> O NMR	<sup>1</sup> H NMR	<sup>31</sup> P NMR	<sup>17</sup> O NMR	<sup>1</sup> H NMR	<sup>31</sup> P NMR	<sup>17</sup> O NMR
La	100	100	100	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Ce	100	100	100	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Pr	100	100	100	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Nd	84	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	16	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>
Sm	– <sup>b</sup>	57	– <sup>b</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	43	– <sup>b</sup>
Eu	42	41	– <sup>b</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	58	59	– <sup>b</sup>
Gd	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	36	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	64
Tb	29	27	25	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	71	73	75
Dy	23	20	21	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	77	80	79
Ho	27	28	–	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	73	72	– <sup>b</sup>
Er	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	53	54	– <sup>b</sup>	47	46
Tm	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	74	70	70	26	30	30
Yb	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	79	77	79	21	23	21
Lu	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	92	91	– <sup>b</sup>	8	9	– <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Signál nebol detekovaný. <sup>b</sup>Prekryv signálov neumožnil kvantifikovať ich plochy.

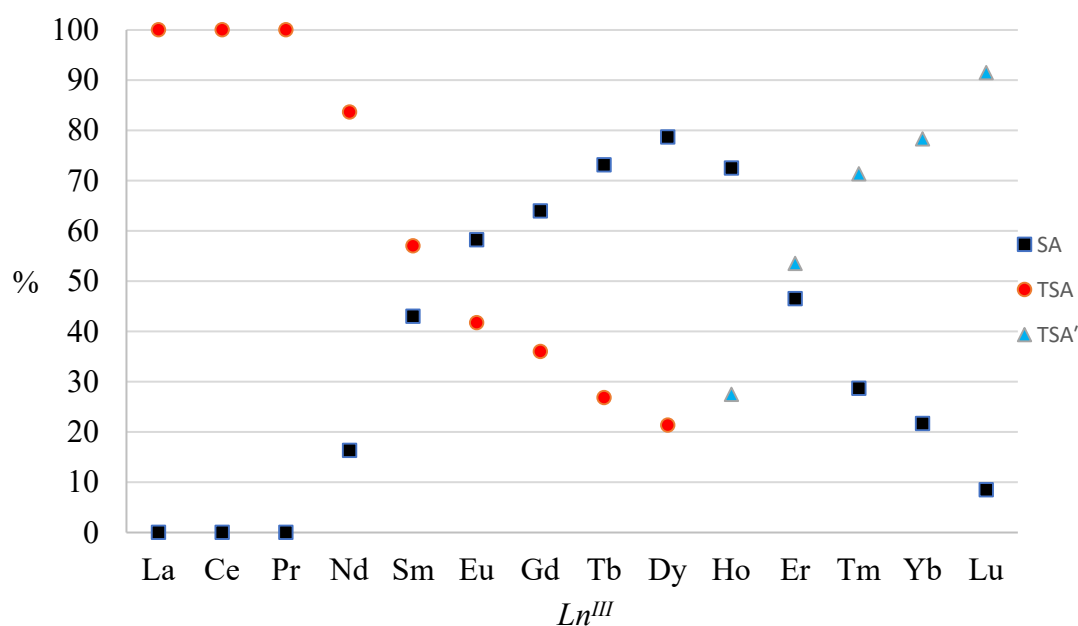
Percentuálne zastúpenie určené zo spektier <sup>1</sup>H NMR uvedené v Tab. 9 predstavuje aritmetický priemer tejto hodnoty stanovenej pre všetky rozlíšené signály axiálnych protónov.

Percentuálne hodnoty zastúpenia izomérov určené zo spektier <sup>17</sup>O NMR uvedené v Tab. 9 predstavujú pre komplex Gd<sup>III</sup> hodnotu určenú z pomeru plôch signálov nekoordinovaných atómov kyslíka, pre komplexy La<sup>III</sup>, Ce<sup>III</sup>, Pr<sup>III</sup>, Yb<sup>III</sup> a Dy<sup>III</sup> hodnotu určenú ako aritmetický priemer hodnôt určených z pomeru plôch koordinovaných a nekoordinovaných atómov kyslíka. U komplexov Tb<sup>III</sup>, Er<sup>III</sup> a Tm<sup>III</sup> sa zastúpenie izomérov určilo z pomeru plôch signálov koordinovaných atómov kyslíka.

Hodnoty stanovené jednotlivými metódami sú v dobrej zhode. Priradenie signálov v spektrách <sup>17</sup>O a <sup>31</sup>P NMR porovnaním plôch signálov s plochami signálov v spektre <sup>1</sup>H NMR možno preto považovať za správne.

Na Obr. 25 je zobrazené molárne zastúpenie izomérov TSA, TSA' a SA komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) v závislosti na centrálnom ióne lantanoidu (presnejšie ide o závislosť na jeho iónovom polomere). Táto závislosť sa zhoduje s publikovanou závislosťou<sup>[10]</sup> s výnimkou hodnôt pre komplex  $[\text{Nd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ , kde literatúra uvádza 100% zastúpenie izoméru TSA. Izoméru SA má u tohto komplexu pomerne nízke zastúpenie a v spektre  $^1\text{H}$  NMR sú jeho signály široké. Pri nižšom rozlíšení spektra  $^1\text{H}$  NMR mohlo byť z týchto dôvodov zastúpenie izoméru SA v literatúre nesprávne interpretované.

Hodnoty zastúpenia izomérov SA a TSA komplexu  $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$  uvádzané v literatúre boli získané interpoláciou z hodnôt zastúpenia izomérov komplexov  $\text{Eu}^{\text{III}}$  a  $\text{Tb}^{\text{III}}$ . Hodnota uvádzaná v Tab. 9 získaná zo spektra  $^{17}\text{O}$  NMR je v dokonalej zhode s interpolovanou hodnotou. Ako možno vidieť z Obr. 25, takto získaná hodnota je i v súlade so zobrazeným trendom. Tieto skutočnosti poukazujú na správnosť postupu použitého pre komplex  $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ . Hodnota molárneho pomeru izomérov TSA' a SA komplexu  $[\text{Lu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$  v literatúre nie je uvádzaná a bola stanovená prvýkrát.



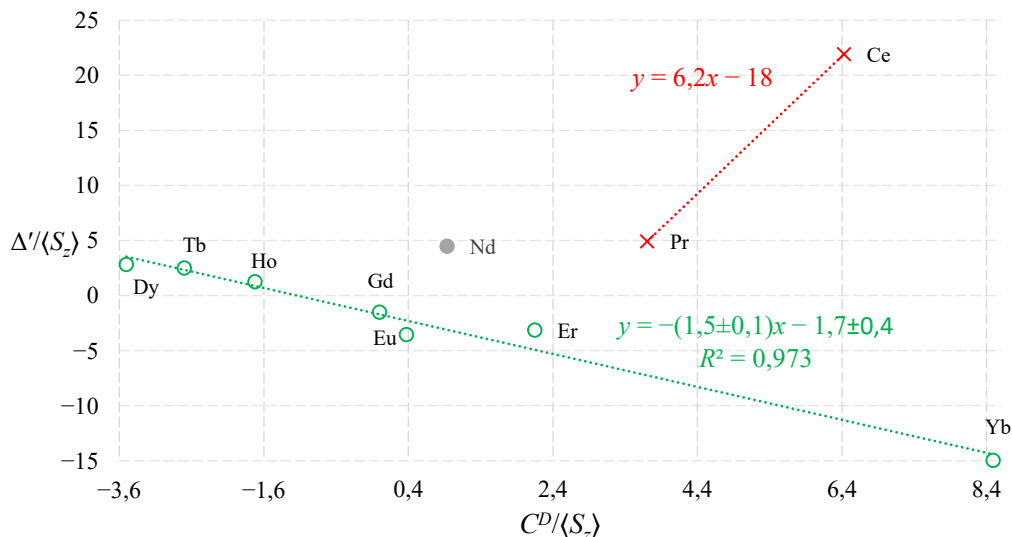
Obr. 25: Percentuálne zastúpenie izomérov TSA/TSA' a SA komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) určené zo spektier NMR komplexov.

### 3.7.3 Separácia príspevkov k LIS

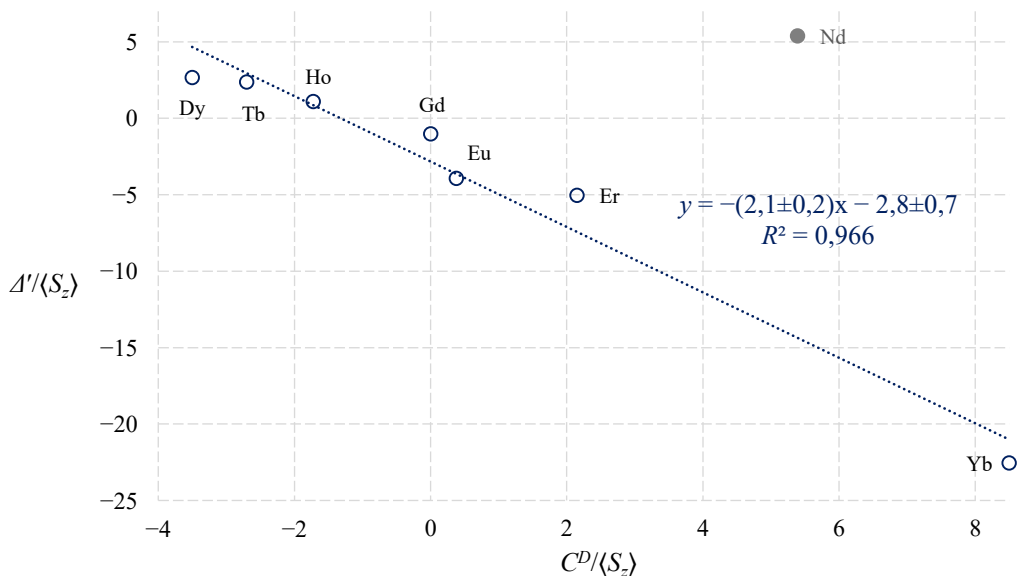
Paramagnetický príspevok k LIS pre chemické posuny signálov koordinovaných a nekoordinovaných atómov kyslíka izomérov TSA a SA ( $\Delta'$ ) sa určil ako rozdiel medzi celkovou hodnotou posunu LIS ( $\Delta$ ) a diamagnetickým posunom (rovnica (1), s. 16). Diamagnetický posun sa pre atómy kyslíka izoméru TSA aproximoval ako aritmetický priemer LIS signálu daného atómu kyslíka komplexov  $[\text{Lu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$  a  $[\text{La}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ . Diamagnetický posun atómov kyslíka izoméru SA sa odhadol ako LIS signálu daného atómu kyslíka komplexu  $[\text{Lu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$ . Kontaktný ( $\Delta_c$ ) a pseudokontaktný ( $\Delta_p$ ) príspevok k paramagnetickému príspevku sa oddelili a ich hodnoty sa stanovili s použitím rovníc (2) a (3) (s. 16). Teoreticky vypočítané hodnoty  $\langle S_z \rangle$  a  $C^D$  boli prevzaté z literatúry<sup>[46]</sup> a sú uvedené v prílohách (s. VI).

Hodnoty  $F$  a  $G$  pre jednotlivé atómy kyslíka izomérov TSA a SA sa určili odlišným spôsobom pre koordinované a pre nekoordinované atómy kyslíka. Keďže nekoordinované atómy kyslíka nie sú priamo viazané na paramagnetický ión, predpokladal sa u nich vyšší pseudokontaktný príspevok a hodnoty  $F$  a  $G$  sa určili vyhodnotením závislosti  $\Delta'/\langle S_z \rangle$  na  $C^D/\langle S_z \rangle$ . Závislosti spolu s preloženými priamkami a ich rovnicami pre izoméry TSA/TSA' a SA sú uvedené na Obr. 26 a 27.

Podobne u koordinovaného atómu kyslíka sa predpokladal vyšší kontaktný príspevok k paramagnetickému posunu a hodnoty  $F$ ,  $G$  sa stanovili vyhodnotením závislosti  $\Delta'/C^D$  na  $\langle S_z \rangle/C^D$  lineárnou regresiou. Závislosti spolu s preloženými priamkami a ich rovnicami pre izoméry TSA/TSA' a SA sú uvedené na Obr. 28 a 29.



Obr. 26: Závislosť  $\Delta'/C^D$  na  $\langle S_z \rangle/C^D$  pre nekoordinované atómy kyslíka komplexov geometrie TSA/TSA'.

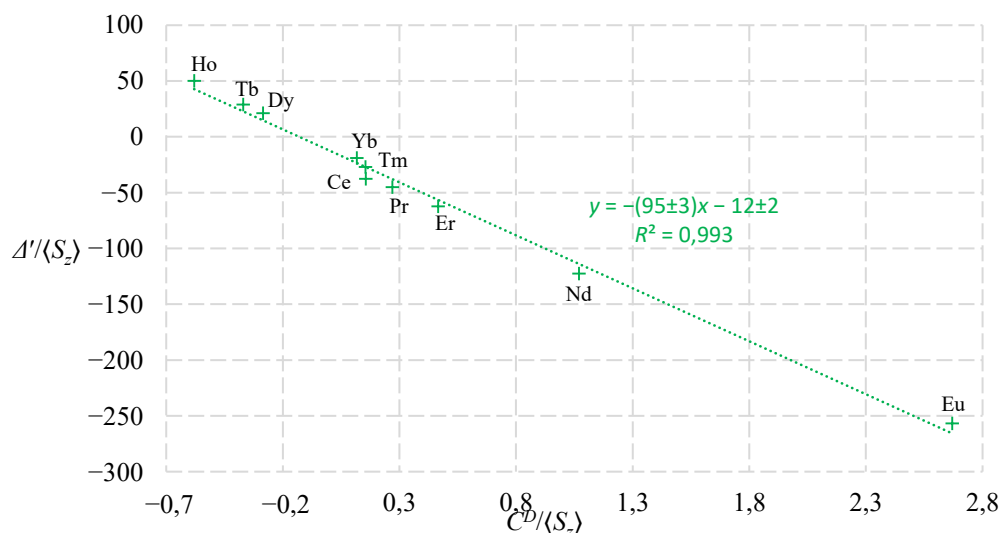


Obr. 27: Závislosť  $\Delta'/C^D$  na  $\langle S_z \rangle/C^D$  pre nekoordinované atómy kyslíka komplexov geometrie SA.

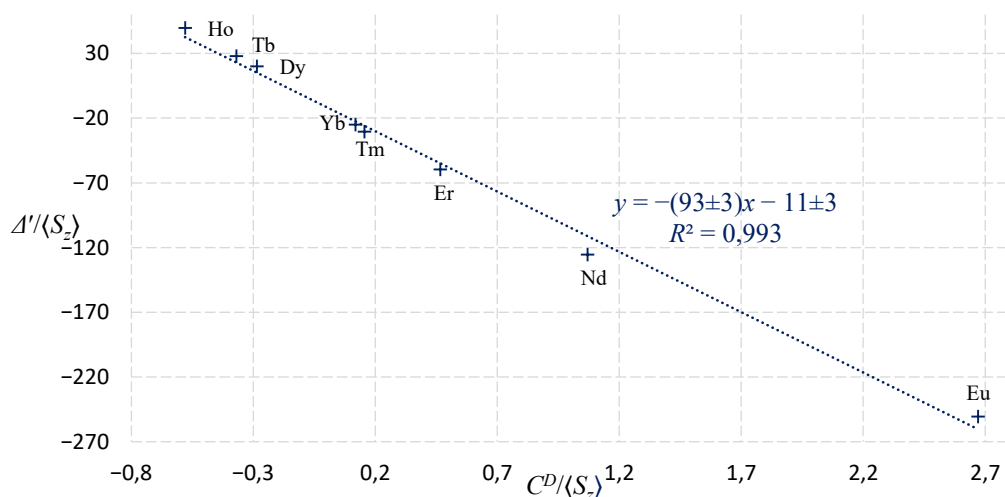
Do daných závislostí neboli zahrnuté dáta pre komplex  $\text{Sm}^{\text{III}}$ , u ktorého boli hodnoty parametrov výrazne odľahlé oproti hodnotám u ostatných komplexov. Dôvodom je nízka hodnota posunu indukovaná  $\text{Sm}^{\text{III}}$ . Do závislosti vynesenej pre nekoordinované atómy kyslíka komplexov neboli

zahrnuté ani hodnoty pre komplex  $Tm^{III}$ , pretože jeho chemický posun sa nepodarilo zo spektra  $^{17}O$  NMR určiť z dôvodu prekryvu daného signálu so signálom vody.

Zmena štruktúry prechodom od izoméru TSA k izoméru TSA' pri znižovaní iónového polomeru  $Ln^{III}$  predpokladaná z pomeru izomérov (Obr. 25, s. 50) sa neprejavila na vynesenej závislosti pre koordinovaný či nekoordinovaný atóm kyslíka komplexov. Táto štruktúrna zmena nebola pozorovateľná ani u analogických závislostí pre komplexy  $[Ln(dota)(H_2O)_n]^-$  ( $n = 0; 1$ )<sup>[37]</sup>. Možno teda predpokladať, že rozdiel geometrie TSA/TSA' má zanedbateľný vplyv na polohu fosfonátovej či karboxylátovej skupiny ligandu voči paramagnetickému iónu.



Obr. 28: Závislosť  $\Delta'/\langle S_z \rangle$  na  $C^D/\langle S_z \rangle$  pre koordinované atómy kyslíka komplexov geometrie TSA/TSA'.



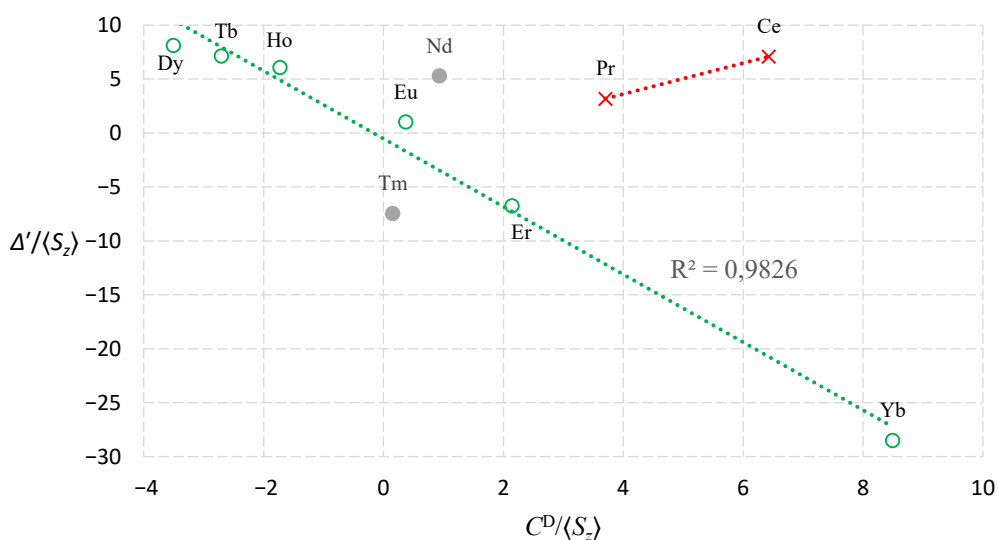
Obr. 29: Závislosť  $\Delta'/\langle S_z \rangle$  na  $C^D/\langle S_z \rangle$  pre koordinované atómy kyslíka komplexov geometrie SA.

U závislosti  $\Delta'/\langle S_z \rangle$  na  $C^D/\langle S_z \rangle$  pre nekoordinované atómy kyslíka izomérov TSA/TSA' bol pozorovaný rozdiel medzi štruktúrou komplexov  $Ce^{III}$ ,  $Pr^{III}$ , prípadne  $Nd^{III}$  a komplexov  $Eu^{III}$  –  $Yb^{III}$ . Túto štruktúrnú zmenu nemožno pripísať izoméru TSA', pretože jeho zastúpenie je na základe pomeru izomérov TSA/TSA' a SA významné až u komplexu  $[Ho(do3ap^{OEt})]^-$ . Okrem toho sa hodnota indukovaného posunu pre komplex  $Nd^{III}$  odchyľuje od hodnôt pre ostatné komplexy i u izoméru SA (Obr. 27). Keďže v grafe závislosti  $\Delta'/C^D$  na  $\langle S_z \rangle/C^D$  koordinovaného atómu kyslíka

komplexov izoméru TSA nebola pozorovaná nepravidelnosť, daná štruktúrna zmena ovplyvňuje oveľa významnejšie nekoordinovaný atóm kyslíka ako koordinovaný atóm kyslíka.

Pre chemické posuny signálov izoméru TSA v spektrách  $^{31}\text{P}$  NMR jednotlivých komplexov sa tiež zostrojila závislosť  $\Delta'/\langle S_z \rangle$  na  $C^D/\langle S_z \rangle$ . V tomto prípade sa ako diamagnetický posun zvolil aritmetický priemer LIS signálov izoméru TSA komplexov  $[\text{La}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$  a  $[\text{Lu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$ . Závislosť s preloženými priamkami je uvedená na Obr. 30. Pozorovaný trend bol rovnaký ako v prípade chemických posunov v spektre  $^{17}\text{O}$  NMR. Chemický posun komplexu  $[\text{Tm}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$  sa od lineárnej závislosti odchyľoval, čo je pre signály v spektrách  $^{31}\text{P}$  NMR komplexov tohto iónu bežne pozorované<sup>[9],[11]</sup>.

Podobný zlom v závislosti  $\Delta'/\langle S_z \rangle$  na  $C^D/\langle S_z \rangle$  pre signály v spektrách  $^{31}\text{P}$  NMR bol pozorovaný i u tetrafosfínátových či tetrafosfonátových komplexov derivátov komplexov  $\text{H}_4\text{dota}^{[11],[14]}$  a u komplexov  $\text{H}_5\text{do3ap}^{[9]}$ . V týchto prípadoch dochádzalo k zlomu u komplexov  $\text{Eu}^{\text{III}}$ , kým u skúmaných komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) k zlomu dochádzalo pre  $\text{Ln} = \text{Nd}$ . V prípade tetrafosfínátových či tetrafosfonátových komplexov derivátov komplexov  $\text{H}_4\text{dota}$  bol zlom vysvetľovaný zmenou polohy  $\text{Ln}^{\text{III}}$  v dutinách komplexov<sup>[11]</sup>, prípadne rozdielom v počte koordinovaných molekúl vody<sup>[14]</sup>. V prípade komplexov  $\text{H}_5\text{do3ap}$  bol zlom pripisovaný zmene parametrov kryštálového poľa<sup>[9]</sup>. V danom prípade nebolo možné pozorovanie pripísať zmene počtu koordinovaných molekúl vody, pretože nebol pozorovaný u závislosti  $\Delta'/C^D$  na  $\langle S_z \rangle/C^D$  pre signály vody v spektrách  $^{17}\text{O}$  NMR vodných roztokov daných komplexov<sup>[9]</sup>.



Obr. 30: Závislosť  $\Delta'/C^D$  na  $\langle S_z \rangle/C^D$  pre atómy fosforu komplexov geometrie TSA/TSA'.

Spomínané vysvetlenia možno (s výnimkou zmeny počtu koordinovaných molekúl vody) použiť i pre vysvetlenie závislosti u skúmaných komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ), ale neumožňujú vysvetliť prejav tejto štruktúrnej zmeny iba na atómoch fosforu a nekoordinovaných atómoch kyslíka, ale nie na koordinovaných atómoch kyslíka. Iným vysvetlením štruktúrnej zmeny môže byť rovnováha medzi izomérom TSA a intermediátom obsahujúcim bidentátny fosfonát. Vznik tohto intermediátu je pravdepodobnejší u väčších iónov  $\text{Ln}^{\text{III}}$  podobne ako vznik analogického bidentátneho karboxylátu<sup>[41]</sup>. Možno predpokladať, že rovnováha medzi týmto intermediátom a bežným izomérom TSA komplexu ovplyvní viac nekoordinovaný atóm kyslíka, ktorý by sa v tomto prípade čiastočne koordinoval. Tejto hypotéze odpovedá i podstatne vyššia hodnota parametru  $F$  odpovedajúceho kontaktnému posunu pre komplexy  $\text{Ce}^{\text{III}}$  a  $\text{Pr}^{\text{III}}$  v porovnaní s komplexami ostatných  $\text{Ln}^{\text{III}}$  (Tab. 10).

### 3.7.4 Kontaktné a pseudokontaktné príspevky k LIS

Parametre  $F$  a  $G$  stanovené uvedenou metódou sú zhrnuté v Tab. 10. Kontaktný príspevok k paramagnetickému posunu  $\Delta_c$  pre koordinovaný a nekoordinovaný atóm kyslíka jednotlivých izomérov komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) sa vypočítal ako súčin stanovenej hodnoty  $F$  a hodnoty  $\langle S_z \rangle$  pre daný  $\text{Ln}^{\text{III}}$  (rovnica (2), s. 16). Pseudokontaktný príspevok k paramagnetickému posunu  $\Delta_p$  pre koordinovaný a nekoordinovaný atóm kyslíka jednotlivých izomérov komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) sa vypočítal ako súčin stanovenej hodnoty  $G$  a hodnoty  $C^{\text{D}}$  pre daný  $\text{Ln}^{\text{III}}$  (rovnica (3)). Použité hodnoty  $\langle S_z \rangle$  a  $C^{\text{D}}$  boli prevzaté z literatúry<sup>[46]</sup> a sú uvedené v prílohách (s. VI).

Tab. 10: Stanovené parametre  $F$  a  $G$  pre koordinované a nekoordinované atómy kyslíka izomérov TSA/TSA' a SA komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ). TSA (1) označuje parametre stanovené pre komplexy  $\text{Ce}^{\text{III}}$  a  $\text{Pr}^{\text{III}}$  a TSA/TSA' (2) parametre stanovené pre izomér TSA/TSA' komplexov  $\text{Eu}^{\text{III}} - \text{Yb}^{\text{III}}$ .

Parametre	Nekoordinovaný atóm kyslíka $\text{O}^{\text{N}}$			Koordinovaný atóm kyslíka $\text{O}^{\text{K}}$	
	TSA (1)	TSA/TSA' (2)	SA	TSA/TSA'	SA
$F$	-18	-1,7±0,4	-2,8±0,7	-95±3	-93±3
$G$	6,2	-1,5±0,1	-2,1±0,2	-12±2	-11±3

Stanovené hodnoty pseudokontaktného a kontaktného príspevku k paramagnetickej časti LIS signálov nekoordinovaných atómov kyslíka sú zobrazené v grafe na Obr. 31 pre izomér TSA/TSA' a v grafe na Obr. 32 pre izomér SA. Hodnoty sú podobné ako v prípade komplexov  $\text{H}_4\text{dota}^{\text{[37]}}$ . Pre väčšinu komplexov prevažuje pseudokontaktný príspevok, ako bolo predpokladané. Výnimku tvoria komplexy  $\text{Nd}^{\text{III}}$ ,  $\text{Eu}^{\text{III}}$  a  $\text{Gd}^{\text{III}}$ , kde prevažuje kontaktný príspevok rovnako ako u komplexov  $\text{H}_4\text{dota}^{\text{[37]}}$ . Vysoký kontaktný príspevok je dôsledkom vlastností týchto iónov lantanoidov (vyššou absolútnou hodnotou  $\langle S_z \rangle$  v porovnaní s absolútnou hodnotou  $C^{\text{D}}$ ). Komplexy  $\text{Ce}^{\text{III}}$  a  $\text{Pr}^{\text{III}}$  vykazujú nízku hodnotu kontaktného príspevku k LIS napriek vysokej hodnote príspevku  $F$  ligandu ku kontaktnému posunu v prípade týchto komplexov. Dôvodom sú vlastnosti  $\text{Ce}^{\text{III}}$  a  $\text{Pr}^{\text{III}}$  (nízka hodnota  $\langle S_z \rangle$ ).

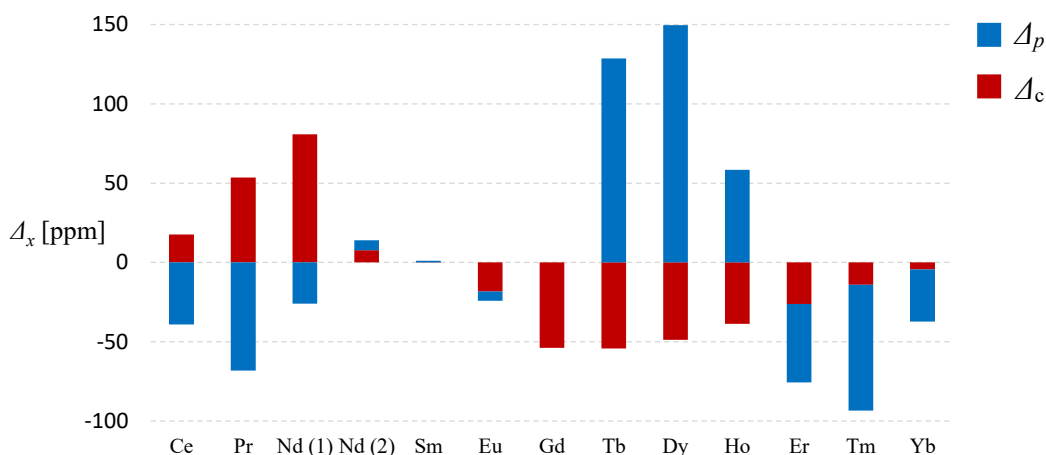
Stanovené hodnoty pseudokontaktného a kontaktného príspevku k LIS vysvetľujú najlepšie rozlíšenie signálov nekoordinovaného atómu kyslíka u komplexov  $\text{Gd}^{\text{III}}$ ,  $\text{Er}^{\text{III}}$  a  $\text{Yb}^{\text{III}}$ . Na rozdiel od komplexov ostatných  $\text{Ln}^{\text{III}}$  u týchto komplexov majú príspevky rovnaké znamienko a nepôsobia teda proti sebe (v prípade  $\text{Gd}^{\text{III}}$  je pseudokontaktný príspevok nulový a nepôsobí proti kontaktnému). Na základe stanovených hodnôt by rozlíšené signály pravdepodobne boli pozorované aj u komplexu  $\text{Tm}^{\text{III}}$ , keby sa neprekrývali so signálom vody.

Stanovené hodnoty pseudokontaktného a kontaktného príspevku k paramagnetickej časti LIS signálov koordinovaných atómov kyslíka sú zobrazené v grafe na Obr. 33 pre izomér TSA/TSA' a v grafe na Obr. 34 pre izomér SA. Ako bolo predpokladané, pre všetky komplexy prevažuje kontaktný príspevok k paramagnetickému posunu, rovnako ako u komplexov  $\text{H}_4\text{dota}$ . Najvyšší paramagnetický LIS odpovedá komplexu  $\text{Tb}^{\text{III}}$ , ktorému odpovedá vyšší kontaktný posun ako komplexom ostatných  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Najvyšší pseudokontaktný posun, ktorého vplyv bol v prípade koordinovaných atómov kyslíka nízky, poskytuje komplex  $\text{Dy}^{\text{III}}$ , preto preň bol stanovený napr. najvyšší chemický posun (v absolútnej hodnote) v spektre  $^1\text{H}$  NMR.

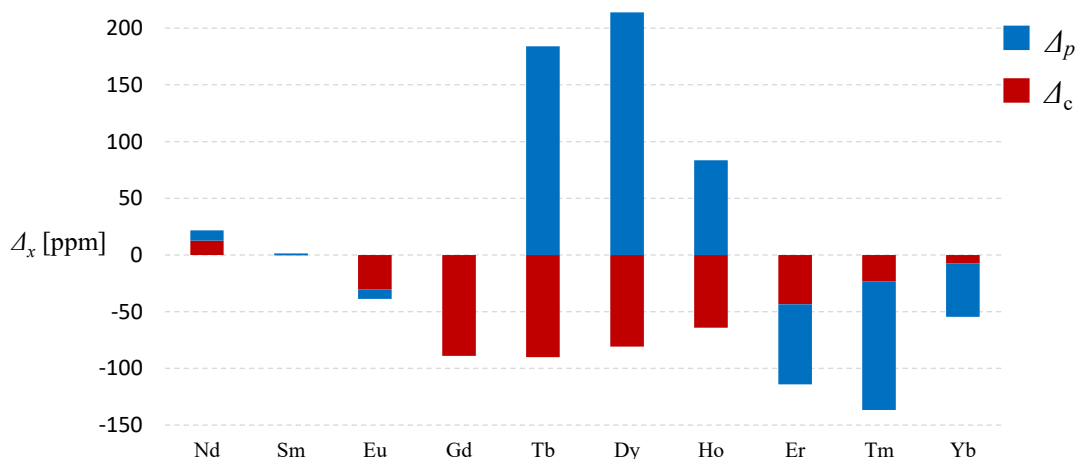
Z rovnakého dôvodu ako u posunov nekoordinovaných atómov kyslíka boli v spektre  $^{17}\text{O}$  NMR dobre rozlíšené signály koordinovaných atómov kyslíka izomérov TSA' a SA komplexov  $\text{Er}^{\text{III}}$ ,  $\text{Tm}^{\text{III}}$

a Yb<sup>III</sup>. Okrem toho boli dobre rozlíšené i signály koordinovaných atómov kyslíka izomérov TSA a SA komplexov Tb<sup>III</sup> a Dy<sup>III</sup>, pretože tieto ióny lantanoidov indukujú najvyššie hodnoty kontaktného a pseudokontaktného posunu.

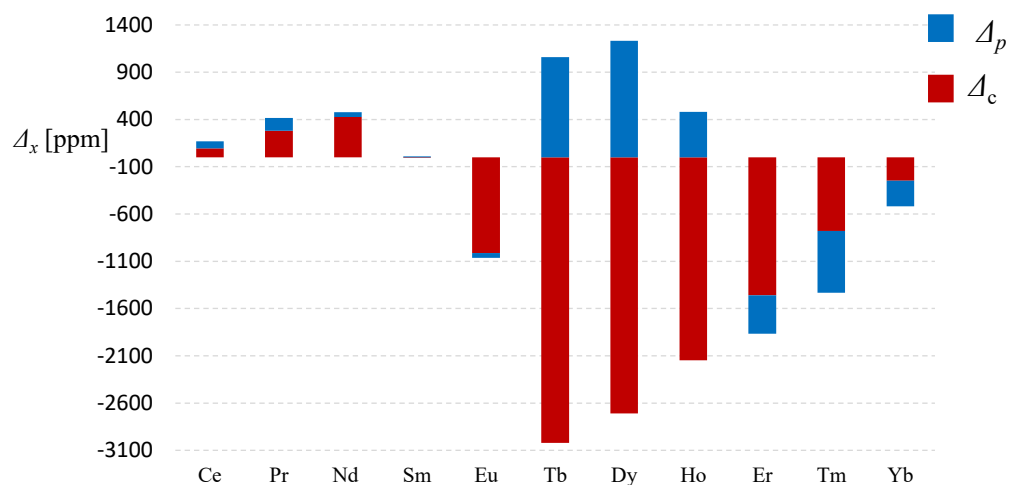
Signály diastereoizomérov *A* a *B* neboli dostatočne rozlíšené, aby bolo možné osobitne vyhodnotiť kontaktný a pseudokontaktný príspevok k LIS. Na základe ich nízkeho rozlíšenia však možno predpokladať pre oba izoméry podobné hodnoty týchto príspevkov, čo viedlo k ich rozlíšeniu iba u izoméru SA komplexov Dy<sup>III</sup> a Tb<sup>III</sup> a izoméru TSA' komplexu Yb<sup>III</sup>. Z dôvodu rozlíšenia signálov izomérov *A* a *B* v spektre <sup>17</sup>O NMR sú komplexy týchto iónov vhodné na sledovanie dynamiky výmeny izomérov daného systému pomocou teplotných závislostí spektier <sup>17</sup>O NMR daných komplexov.



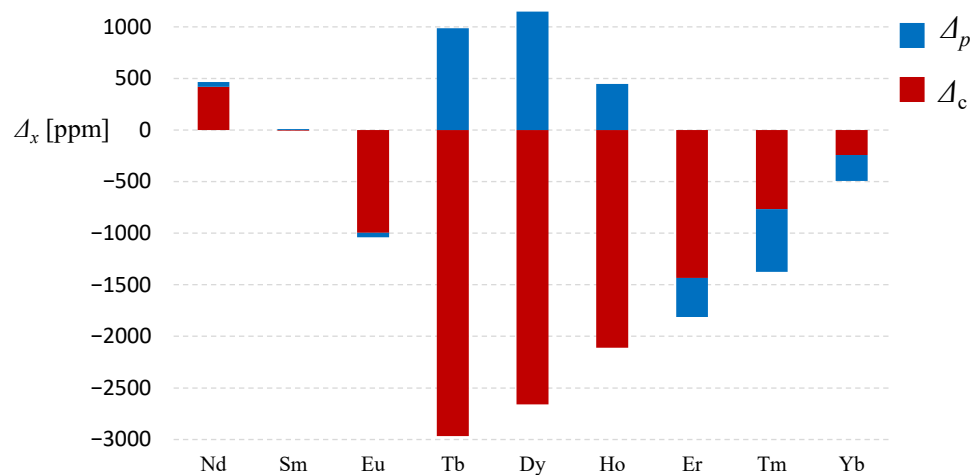
Obr. 31: Pseudokontaktné a kontaktné príspevky k paramagnetickému LIS nekoordinovaného atómu kyslíka izoméru TSA /TSA' komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ). Nd(1) označuje príspevky vypočítané pre komplex Nd<sup>III</sup> z rovnice priamky odpovedajúcej závislosti pre komplexy Ce<sup>III</sup> a Pr<sup>III</sup>. Nd(2) označuje hodnoty príspevkov vypočítané s použitím rovnice priamky prelozenej závislosťou pre komplexy Eu<sup>III</sup>–Yb<sup>III</sup>.



Obr. 32: Pseudokontaktné a kontaktné príspevky k paramagnetickému LIS nekoordinovaného atómu kyslíka izoméru SA komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ).



Obr. 33: Pseudokontaktné ( $\Delta_p$ ) a kontaktné ( $\Delta_c$ ) príspevky k paramagnetickému LIS koordinovaného atómu kyslíka izoméru TSA/TSA' komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ).



Obr. 34: Pseudokontaktné ( $\Delta_p$ ) a kontaktné ( $\Delta_c$ ) príspevky k paramagnetickému LIS koordinovaného atómu kyslíka izoméru SA komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ).

## 4 Záver

V rámci riešenia tohto bakalárskeho projektu bol pripravený ligand  $H_4do3ap^{OEt}$  značený izotopom  $^{17}O$  na fosfonátovej skupine a jeho komplexy s iónmi  $Ln^{III}$  ( $Ln^{III} \neq Pm^{III}$ ).

Tieto komplexy boli charakterizované spektroskopiou  $^1H$ ,  $^{31}P$  a  $^{17}O$  NMR. V spektrách  $^{17}O$  NMR sa detekovali signály nekoordinovaných atómov kyslíka fosfonátových skupín všetkých pripravených komplexov vrátane komplexu  $Gd^{III}$  a signály koordinovaných atómov kyslíka fosfonátových skupín všetkých pripravených komplexov s výnimkou komplexu  $Gd^{III}$ .

Ďalej sa vyhodnotili pomery izomérov TSA/TSA' a SA týchto komplexov na základe integrálnych intenzít signálov izomérov v spektrách  $^{17}O$  NMR. Tieto hodnoty sa porovnali s hodnotami pomerov daných izomérov, ktoré sa rovnakou metódou získali s využitím spektier  $^1H$  a  $^{31}P$  NMR komplexov, s ktorými boli v dobrej zhode. Z dôvodu dostatočného rozlíšenia signálov nekoordinovaných atómov kyslíka fosfonátovej skupiny u komplexu  $Gd^{III}$  i u neho bolo možné stanoviť pomer izomérov TSA a SA na základe integrálnej intenzity signálov. Takto získaná hodnota sa zhodovala s hodnotou pomeru izomérov TSA a SA tohto komplexu predpovedanou na základe pomeru týchto izomérov u komplexov ostatných  $Ln^{III}$ .

Spektrá  $^{17}O$  NMR komplexov sa vyhodnotili oddelením pseudokontaktného a kontaktného príspevku k paramagnetickému posunu vyvolaného paramagnetickými iónmi  $Ln^{III}$ . Vlastnosti skúmaných komplexov v spektrách  $^{17}O$  NMR boli analogické vlastnostiam komplexov  $H_4dota$  v spektrách  $^{17}O$  NMR s výnimkou anomálneho správania komplexov  $Ce^{III}$ ,  $Pr^{III}$ , prípadne  $Nd^{III}$ .

Dokázalo sa, že spektroskopiu  $^{17}O$  NMR bude možné použiť na sledovanie dynamických procesov ovplyvňujúcich fosfonátovú skupinu u komplexov fosfonátových derivátov  $H_4dota$ . Na základe vykonaných experimentov  $^{17}O$  NMR boli ako najvhodnejšie pre ďalšie experimenty (teplotné závislosti FWHM signálov v spektre  $^{17}O$  NMR za účelom sledovania dynamiky výmeny izomérov daných komplexov) navrhnuté komplexy  $Tb^{III}$ ,  $Dy^{III}$  a  $Yb^{III}$  z dôvodu dobrého rozlíšenia signálov koordinovaných atómov kyslíka fosfonátových skupín týchto komplexov. K pochopeniu dynamiky výmeny izomérov sledovaného systému môžu významne prispieť i ďalšie experimenty NMR vykonané na komplexe  $Ce^{III}$  z dôvodu jeho nezvyčajných vlastností.

## Referencie

- [1] Pasteur, L.: Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire. *C. R. Acad. Sci. Paris* 26. 535–538 (1848).
- [2] Hoefl, S. & Roth, K.: Struktur und Dynamik von Lanthanoid-Tetraazacyclododecantaetraacetat-(DOTA-)Komplexen in Lösung. *Chem. Ber.* 126. 869–873 (1993).
- [3] Aime, S., Botta, M., Fasano, M., Marques, M. P. M., Geraldes, C. F. G. C., Pubanz, D. & Merbach, A. E.: Conformational and coordination equilibria on DOTA Complexes of lanthanide metal ions in aqueous solution studied by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. *Inorg. Chem.* 36. 2059–2068 (1997).
- [4] Meyer, M., Dahaoui-Gindrey, V., Lecomte, C. & Guillard, R.: Conformations and coordination schemes of carboxylate and carbamoyl derivatives of the tetraazamacrocycles cyclen and cyclam, and the relation to their protonation states. *Coord. Chem. Rev.* 178–180. 1313–1405 (1998).
- [5] Hermann, P., Kotek, J., Kubíček, V. & Lukeš, I.: Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: Ligand design and properties of the complexes. *Dalton Trans.* 3027–3047 (2008).
- [6] Delgado, R., Costa, J., Guerra, K. P. & Lima, L. M. P.: Lanthanide complexes of macrocyclic derivatives useful for medical applications. *Pure Appl. Chem.* 77. 569–579 (2005).
- [7] Aime, S., Botta, M. & Ermondi, G.: NMR study of solution structures and dynamics of lanthanide(III) complexes of DOTA. *Inorg. Chem.* 31. 4291–4299 (1992).
- [8] Benetollo, F., Bombieri, G., Calabi, L., Aime, S. & Botta, M.: Structural variations across the lanthanide series of macrocyclic DOTA complexes: Insights into the design of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Inorg. Chem.* 42. 148–157 (2003).
- [9] Rudovský, J., Cígler, P., Kotek, J., Hermann, P., Vojtíšek, P., Lukeš, I., Peters, J. A., Vander Elst, L. & Muller, R. N.: Lanthanide(III) complexes of a mono(methylphosphonate) analogue of H<sub>4</sub>dota: The influence of protonation of the phosphonate moiety on the TSAP/SAP isomer ratio and the water exchange rate. *Chem. Eur. J.* 11. 2373–2384 (2005).
- [10] Lebdušková, P., Hermann, P., Helm, L., Tóth, É., Kotek, J., Binnemans, K., Rudovský, J., Lukeš, I. & Merbach, A. E.: Gadolinium(III) complexes of mono- and diethyl esters of monophosphonic acid analogue of DOTA as potential MRI contrast agents: Solution structures and relaxometric studies. *Dalton Trans.* 493–501 (2007).
- [11] Kotková, Z., Pereira, G. A., Djanashvili, K., Kotek, J., Rudovský, J., Hermann, P., Vander Elst, L., Muller, R. N., Geraldes, C. F. G. C., Lukeš, I. & Peters, J. A.: Lanthanide(III) complexes of phosphorus acid analogues of H<sub>4</sub>DOTA as model compounds for the evaluation of the second-sphere hydration. *Eur. J. Inorg. Chem.* 119–136 (2009).
- [12] Kim, W. D., Kiefer, G. E., Huskens, J. & Sherry, A. D.: NMR studies of the lanthanide(III) complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrakis(methanephosphonic acid mono(2,2',2'-trifluoroethyl) ester). *Inorg. Chem.* 36. 4128–4134 (2002).
- [13] Rohovec, J., Vojtíšek, P., Hermann, P., Mosinger, J., Žák, Z. & Lukeš, I.: Synthesis, crystal structures and NMR and luminescence spectra of lanthanide complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane with *N*-methylene(phenyl)phosphinic acid pendant arms. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 3585–3592 (1999).
- [14] Aime, S., Batsanov, A. S., Botta, M., Dickins, R. S., Faulkner, S., Foster, C. E., Harrison, A., Howard, J. a K., Moloney, J. M., Norman, T. J., Parker, D. & Williams, J. a G.: Benzylphosphinate Groups. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 3623–3636 (1997).
- [15] Aime, S., Barge, A., Bruce, J. I., Botta, M., Howard, J. A. K., Moloney, J. M., Parker, D., De Sousa, A. S. & Woods, M.: NMR, relaxometric, and structural studies of the hydration and exchange dynamics of cationic lanthanide complexes of macrocyclic tetraamide ligands. *J. Am. Chem. Soc.* 121. 5762–5771 (1999).

- [16] Delli Castelli, D., Caligara, M. C., Botta, M., Terreno, E. & Aime, S.: Combined high resolution NMR and  $^1\text{H}$  and  $^{17}\text{O}$  relaxometric study sheds light on the solution structure and dynamics of the lanthanide(III) complexes of HPDO3A. *Inorg. Chem.* 52. 7130–7138 (2013).
- [17] Caravan, P., Ellison, J. J., McMurry, T. J. & Lauffer, R. B.: Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. *Chem. Rev.* 99. 2293–2352 (1999).
- [18] Botta, M.: Second Coordination Sphere Water Molecules and Relaxivity of Gadolinium(III) Complexes: Implications for MRI Contrast Agents. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2000. 399–407 (2000).
- [19] Wahsner, J., Gale, E. M., Rodríguez-Rodríguez, A. & Caravan, P.: Chemistry of MRI contrast agents: Current challenges and new frontiers. *Chem. Rev.* 119. 957–1057 (2019).
- [20] Bertini, I., Luchinat, C., Parigi, G. & Ravera, E.: *Current methods in inorganic chemistry, vol. 2: Solution NMR of paramagnetic molecules: Applications to metallo- biomolecules and models.* Amsterdam: Elsevier B.V., 2017. 84 s. ISBN 978-0-444-63436-8.
- [21] Dunand, F. A., Aime, S. & Merbach, A. E.: First  $^{17}\text{O}$  NMR observation of coordinated water on both isomers of  $[\text{Eu}(\text{DOTAM})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ : A direct access to water exchange and its role in the isomerization. *J. Am. Chem. Soc.* 122. 1506–1512 (2000).
- [22] Woods, M., Aime, S., Botta, M., Howard, J. A. K., Moloney, J. M., Navet, M., Parker, D., Port, M. & Rousseaux, O.: Correlation of water exchange rate with isomeric composition in diastereoisomeric gadolinium complexes of tetra(carboxyethyl)dota and related macrocyclic ligands. *J. Am. Chem. Soc.* 122. 9781–9792 (2000).
- [23] Wang, X., Chang, H., Xie, J., Zhao, B., Liu, B., Xu, S., Pei, W., Ren, N., Huang, L. & Huang, W.: Recent developments in lanthanide-based luminescent probes. *Coord. Chem. Rev.* 273–274. 201–212 (2014).
- [24] Bünzli, J. C. G.: Benefiting from the unique properties of lanthanide ions. *Acc. Chem. Res.* 39. 53–61 (2006).
- [25] Dickins, R. S., Gaillard, S., Hughes, S. P. & Badari, A.: Asymmetric catalysis by chiral lanthanide complexes in water. *Chirality* 17. 357–363 (2005).
- [26] Viola-Villegas, N. & Doyle, R. P.: The coordination chemistry of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetra acetic acid ( $\text{H}_4\text{DOTA}$ ): Structural overview and analyses on structure-stability relationships. *Coord. Chem. Rev.* 253. 1906–1925 (2009).
- [27] Kálmán, F. K., Baranyai, Z., Tóth, I., Bányai, I., Király, R., Brücher, E., Aime, S., Sun, X., Sherry, A. D. & Kovács, Z.: Synthesis, potentiometric, kinetic, and NMR Studies of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,7-bis(acetic acid)-4,10-bis(methylenephosphonic acid) ( $\text{DO}_2\text{A}_2\text{P}$ ) and its complexes with  $\text{Ca}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$ ,  $\text{Zn}(\text{II})$  and lanthanide(III) ions. *Inorg. Chem.* 47. 3851–3862 (2008).
- [28] Blahut, J., Hermann, P., Tošner, Z. & Platas-Iglesias, C.: A combined NMR and DFT study of conformational dynamics in lanthanide complexes of macrocyclic DOTA-like ligands. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19. 26662–26671 (2017).
- [29] Jacques, V. & Desreux, J. F.: Quantitative Two-Dimensional EXSY Spectroscopy and Dynamic Behavior of a Paramagnetic Lanthanide Macrocyclic Chelate:  $\text{YbDOTA}$  ( $\text{DOTA} = 1,4,7,10\text{-Tetraazacyclododecane-}N,N',N'',N'''\text{-tetraacetic Acid}$ ). *Inorg. Chem.* 33. 4048–4053 (1994).
- [30] Purgel, M., Baranyai, Z., De Blas, A., Rodríguez-Blas, T., Bányai, I., Platas-Iglesias, C. & Tóth, I.: An NMR and DFT investigation on the conformational properties of lanthanide(III) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetate analogues containing methylenephosphonate pendant arms. *Inorg. Chem.* 49. 4370–4382 (2010).
- [31] Dunand, F. A., Dickins, R. S., Parker, D. & Merbach, A. E.: Towards rational design of fast water-exchanging  $\text{Gd}(\text{dota-like})$  contrast agents? Importance of the M/m Ratio. *Chem. Eur. J.* 7. 5160–5167 (2001).
- [32] Morrow, J. R., Amin, S., Lake, C. H. & Churchill, M. R.: Synthesis, structure, and dynamic properties of the lanthanum(III) complex of 1,4,7,10-tetrakis(2-carbamoylethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. *Inorg. Chem.* 32. 4566–4572 (1993).
- [33] Mani, F., Morassi, R., Stoppioni, P. & Vacca, A.: Synthesis and kinetic behaviour of lanthanide(III) complexes

- with the mixed pendant-arm macrocyclic ligand 1,7-bis(carboxymethyl)-4,10-bis(1-methylimidazol-2-ylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2116–2120 (2001).
- [34] Forsberg, J. H., Delaney, R. M., Zhao, Q., Harakas, G. & Chandran, R.: Analyzing lanthanide-induced shifts in the NMR spectra of lanthanide(III) complexes derived from 1,4,7,10-tetrakis(*N,N*-diethylacetamido)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. *Inorg. Chem.* 34. 3705–3715 (1995).
- [35] Aime, S., Barge, A., Botta, M., Fasano, M., Danilo Ayala, J. & Bombieri, G.: Crystal structure and solution dynamics of the lutetium(III) chelate of DOTA. *Inorg. Chim. Acta* 246. 423–429 (1996).
- [36] Natrajan, L. S., Khoabane, N. M., Dadds, B. L., Muryn, C. A., Pritchard, R. G., Heath, S. L., Kenwright, A. M., Kuprov, I. & Faulkner, S.: Probing the structure, conformation, and stereochemical exchange in a family of lanthanide complexes derived from tetrapyridyl-appended cyclen. *Inorg. Chem.* 49. 7700–7709 (2010).
- [37] Fusaro, L. & Luhmer, M.: <sup>17</sup>O NMR study of diamagnetic and paramagnetic lanthanide(III)-DOTA complexes in aqueous solution. *Inorg. Chem.* 53. 8717–8722 (2014).
- [38] Fusaro, L. & Luhmer, M.: An oxygen-17 dynamic NMR study of the Pr-DOTA complex. *Dalton Trans.* 43. 967–972 (2014).
- [39] Fusaro, L., Casella, G. & Bagnò, A.: Direct detection of <sup>17</sup>O in [Gd(DOTA)]<sup>-</sup> by NMR spectroscopy. *Chem. Eur. J.* 21. 1955–1960 (2015).
- [40] Parker, D., Dickins, R. S., Puschmann, H., Crossland, C. & Howard, J. A. K.: Being excited by lanthanide coordination complexes: Aqua species, chirality, excited-state chemistry, and exchange dynamics. *Chem. Rev.* 102. 1977–2010 (2010).
- [41] Mayer, F., Platas-Iglesias, C., Helm, L., Peters, J. A. & Djanashvili, K.: <sup>17</sup>O NMR and density functional theory study of the dynamics of the carboxylate groups in DOTA complexes of lanthanides in aqueous solution. *Inorg. Chem.* 51. 170–178 (2012).
- [42] Hinckley, C. C.: Paramagnetic shifts in solutions of cholesterol and the dipyridine adduct of trisdipivalomethanatoeuropium(III). A shift reagent. *J. Am. Chem. Soc.* 91. 5160–5162 (1969).
- [43] Peters, J. A., Huskens, J. & Raber, D. J.: Lanthanide induced shifts and relaxation rate enhancements. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 28. 283–350 (1996).
- [44] Reilley, C. N., Good, B. W. & Desreux, J. F.: Structure-independent method for dissecting contact and dipolar NMR shifts in lanthanide complexes and its use in structure determination. *Anal. Chem.* 47. 2110–2116 (1975).
- [45] Bleaney, B.: Nuclear magnetic resonance shifts in solution due to lanthanide ions. *J. Magn. Reson.* 8. 91–100 (1972).
- [46] Viswanathan, S., Kovacs, Z., Green, K. N., Ratnakar, S. J. & Sherry, A. D.: Alternatives to gadolinium-based metal chelates for magnetic resonance imaging. *Chem. Rev.* 110. 2960–3018 (2010).
- [47] Singh, M., Reynolds, J. J. & Sherry, A. D.: Aqueous *L*-proline solutions. *J. Am. Chem. Soc.* 105. 4172–4177 (1983).
- [48] Peters, J. A.: Analysis of multinuclear lanthanide induced shifts. Part 6. Structures of lanthanide(III) tris(oxydiacetate) complexes in aqueous solution. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 961–965 (1988).
- [49] Gerothanassis, I. P.: Methods of avoiding the effects of acoustic ringing in pulsed fourier transform nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 19. 267–329 (1987).
- [50] Belton, P. S., Cox, I. J. & Harris, R. K.: Experimental sulphur-33 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* 81. 63–75 (1985).
- [51] Gerothanassis, I. P.: Oxygen-17 NMR spectroscopy: Basic principles and applications (Part I). *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 56. 95–197 (2010).
- [52] Gottlieb, H. E., Kotlyar, V. & Nudelman, A.: NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J. Org. Chem.* 62. 7512–7515 (1997).
- [53] Theodorou, V., Skobridis, K., Alivertis, D. & Gerothanassis, I. P.: Synthetic methodologies in organic chemistry involving incorporation of [<sup>17</sup>O] and [<sup>18</sup>O] isotopes. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 57. 481–508 (2014).

- [54] Le Corre, S. S., Berchel, M., Couthon-Gourvès, H., Haelters, J. P. & Jaffrès, P. A.: Atherton-Todd reaction: Mechanism, scope and applications. *Beilstein J. Org. Chem.* 10. 1166–1191 (2014).
- [55] Jagadish, B., Brickert-Albrecht, G. L., Nichol, G. S., Mash, E. A. & Raghunand, N.: On the synthesis of 1,4,7-tris(tert-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane. *Tetrahedron Lett.* 52. 2058–2061 (2011).
- [56] Delgado, R. & da Silva, J. J. R. J. R. F.: Metal complexes of cyclic tetra-azatetra-acetic acids. *Talanta* 29. 815–822 (1982).
- [57] Procházková, S., Kubíček, V., Kotek, J., Vágner, A., Notni, J. & Hermann, P.: Lanthanide(III) complexes of monophosphinate/monophosphonate DOTA-analogues: Effects of the substituents on the formation rate and radiolabelling yield. *Dalton Trans.* 47. 13006–13015 (2018).
- [58] Kotek, J., Rudovský, J., Hermann, P. & Lukeš, I.: Three in one: TSA, TSA', and SA units in one crystal structure of a yttrium(III) complex with a monophosphinated H<sub>4</sub>dota analogue. *Inorg. Chem.* 45. 3097–3102 (2006).
- [59] Vojtíšek, P., Cígler, P., Kotek, J., Rudovský, J., Hermann, P. & Lukeš, I.: Crystal structures of lanthanide(III) complexes with cyclen derivative bearing three acetate and one methylphosphonate pendants. *Inorg. Chem.* 44. 5591–5599 (2005).
- [60] Lukeš, I., Kotek, J., Vojtíšek, P. & Hermann, P.: Complexes of tetraazacycles bearing methylphosphinic/phosphonic acid pendant arms with copper(II), zinc(II) and lanthanides(III). A comparison with their acetic acid analogues. *Coord. Chem. Rev.* 216–217. 287–312 (2001).
- [61] Evans, D. F.: The determination of the paramagnetic susceptibility of substances in solution by nuclear magnetic resonance. *J. Chem. Soc.* 2003–2005 (1959).
- [62] Chu, S. C.-K., Xu, Y., Balschi, J. A. & Springer, C. S.: Bulk magnetic susceptibility shifts in NMR studies of compartmentalized samples: Use of paramagnetic reagents. *Magn. Reson. Med.* 13. 239–262 (1990).
- [63] Gysling, H. & Tsutsui, M.: Organolanthanides and organoactinides. *Adv. Organomet. Chem.* 9. 361–395 (1971).
- [64] Li, B., Berliner, M., Buzon, R., Chiu, C. K. F., Colgan, S. T., Kaneko, T., Keene, N., Kissel, W., Le, T., Leeman, K. R., Marquez, B., Morris, R., Newell, L., Wunderwald, S., Witt, M., Weaver, J., Zhang, Z. & Zhang, Z.: Aqueous phosphoric acid as a mild reagent for deprotection of *tert*-butyl carbamates, esters, and ethers. *J. Org. Chem.* 71. 9045–9050 (2006).
- [65] Tóth, É., Brücher, E., Lázár, I. & Tóth, I.: Kinetics of formation and dissociation of lanthanide(III)-DOTA complexes. *Inorg. Chem.* 33. 4070–4076 (1994).

## Pod'akovanie

V prvom rade chcem poďakovať svojej rodine. Ďakujem za podporu a všetok čas, ktorý do mňa investovali, a vďaka ktorému som sa dostal až sem. A ďakujem mame, že ma presvedčila, aby som vyskúšal prírodovednú triedu. A tým zabránila chybe, ktorej som sa takmer dopustil.

Veľká vďaka patrí môjmu stredoškolskému učiteľovi chémie Miroslavovi Kozákovi a celej „chemickej rodine“, ktorú založil. Vďaka ním som objavil krásy chémie a zamiloval som si vedu.

Rád by som poďakoval svojmu školiteľovi prof. Petrovi Hermannovi za návrh nezvyčajnej a zaujímavej témy tejto bakalárskej práce, za všetky konzultácie, priateľský prístup a za kontrolu a pripomienky k tejto práci. Zároveň ďakujem, že na mňa nevyvíjal tlak i v čase, kedy som ho už na seba vyvíjal sám.

Mnohonásobne ďakujem svojim kolegom z našej výskumnej skupiny za všetky tipy, za každú pomoc a kolegom z „malého labu“ za skvelú atmosféru. Ďakujem, že som sa vďaka ním významne posunul, a to v širokej škále disciplín vrátane jazykovedy, botaniky, klasickej hudby či geografii. Špeciálna vďaka patrí Petrovi za nespočetné množstvo rád, nápadov, odporúčaní, predaných vedomostí a skúseností a za návrh syntézy, ktorý konečne fungoval. Ďakujem aj za zaškolenie do meraní paramagnetických komplexov na NMR, bez ktorého by ma stáli výsledky mojej práce omnoho viac potu a krvi.

Ďalšie veľké ďakujem patrí RNDr. Zdeněkovi Tošnerovi, Ph.D. za možnosť merať spektrá  $^{17}\text{O}$  NMR, za pomoc, keď spektrometer neposlúchal a za ochotu i naďalej mi pomáhať s týmto projektom.

Ďakujem RNDr. Ivane Císařovej, CSc. za stanovenie kryštálových štruktúr vrátane kryštálovej štruktúry ligandu z veľmi škaredého, priam až neviditeľného kryštálu. Ďakujem Honzovi Kotkovi za vypresnenie týchto štruktúr a Ondrovi za meranie hmotnostných spektier vrátane merania hmotnostných spektier celej lantanoidovej série naraz. A ďakujem RNDr. Václavovi Červenému, Ph.D. za stanovenie katiónov vo vzorke ligandu metódou AAS a tým veľkú pomoc v čase, kedy ma môj ligand privádzal k zúfalstvu.

Rovnako chcem poďakovať svojim kamarátom, ktorí zabezpečili, aby môj sociálny život úplne nepohltilo chemické laboratórium. Enrikovi ďakujem, že som ho porazil na chemickej olympiáde o jeden bod. Bez toho by som neštudoval chémiu a táto práca by neexistovala.

Ďakujem oponentovi za posúdenie mojej práce, pretože nič neposunie človeka tak, ako ho posunie objektívna kritika, či už pozitívna alebo negatívna.

Na záver sa chcem poďakovať každému, vďaka komu som sa posunul aspoň o krôčik bližšie k napísaniu tejto práce, lebo iba mnohými malými krokmi som mohol prejsť vzdialenosť, ktorá ma delila od jej napísania.

## 5 Prílohy

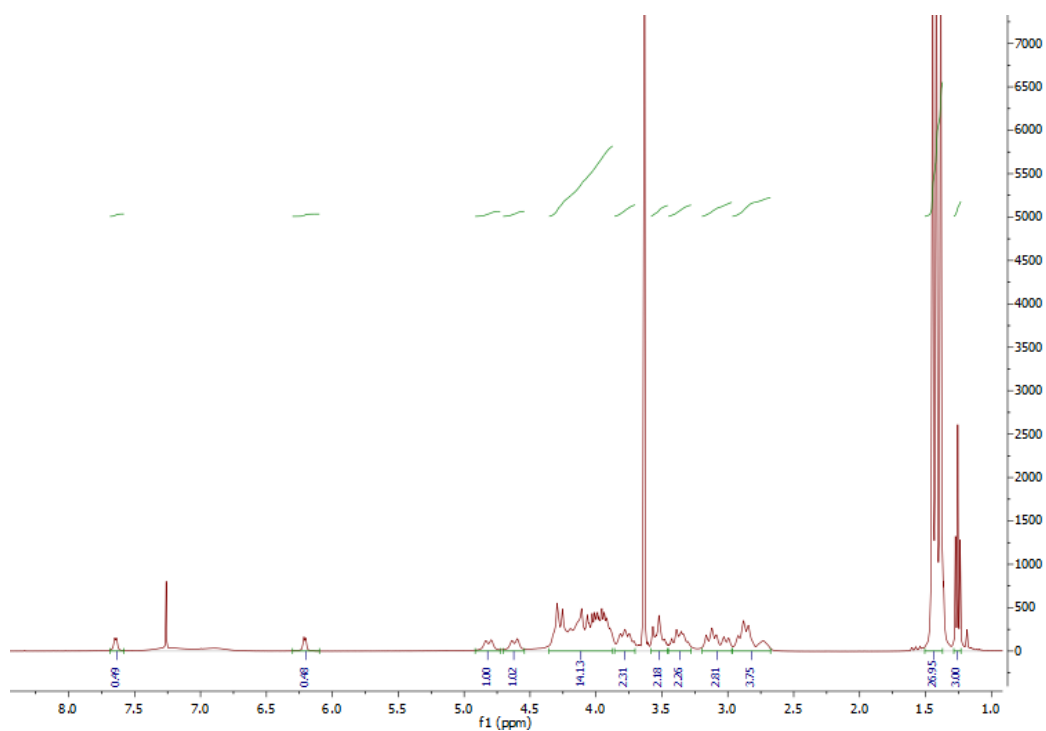
### 5.1 Spektrá NMR komplexu $[\text{Na}(t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}})]\text{Cl}$

Vysoký počet signálov v spektrách  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR komplexu  $[\text{Na}(t\text{Bu}_3\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}})]^+$  potvrdzuje, že ide o komplex. Pri jeho vzniku dochádza k obmedzeniu rotácie  $\text{CH}_2$  skupín molekuly tvorbou päťčlenných kruhov. Z tohto dôvodu sú napr. rozlíšené signály všetkých troch *tert*-butylkarboxylátov, ktoré sú z dôvodu odlišného natočenia protiľahlých pendantných ramien neekvivalentné.

Signály v spektrách NMR boli úzke a relatívne dobre rozlíšené. To nasvedčuje preferencii komplexu voči jednému zo štyroch teoretických diastereoizomérov, keďže rýchlou výmenou medzi viacerými izomermi by dochádzalo k rozšíreniu signálov a zhoršeniu rozlíšenia.

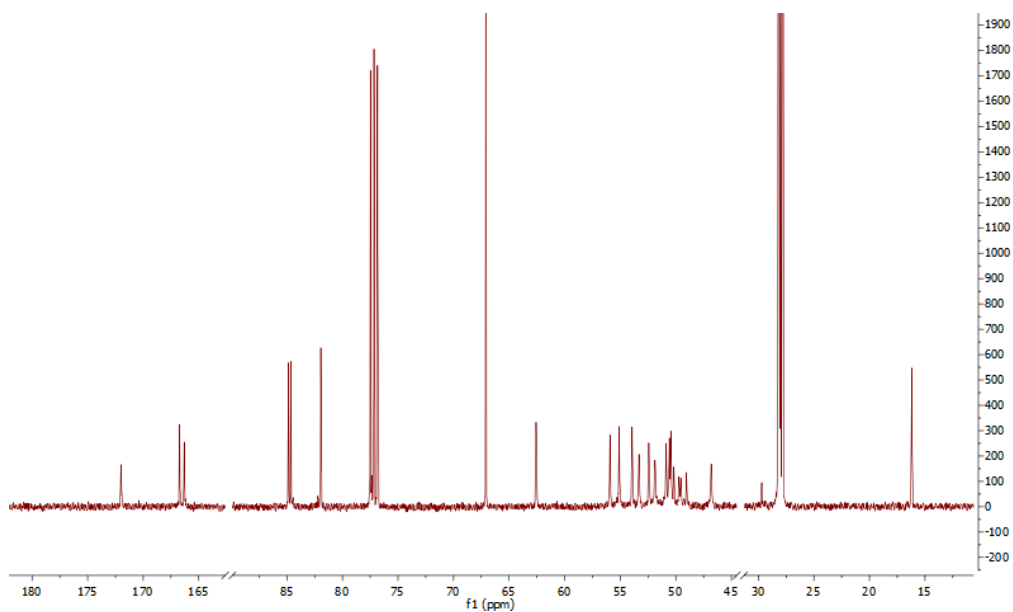
#### 5.1.1 Spektrum $^1\text{H}$ NMR

Spektrum bolo merané v  $\text{CDCl}_3$  pri  $25\text{ }^\circ\text{C}$  na prístroji s rezonančnou frekvenciou  $^1\text{H}$   $\nu(^1\text{H}) = 400\text{ MHz}$ . Pík o  $\delta = 3,71$  predstavuje 1,4-dioxán, ktorý nebol úplne odparený. Ako referencia chemického posunu sa použil signál TMS.



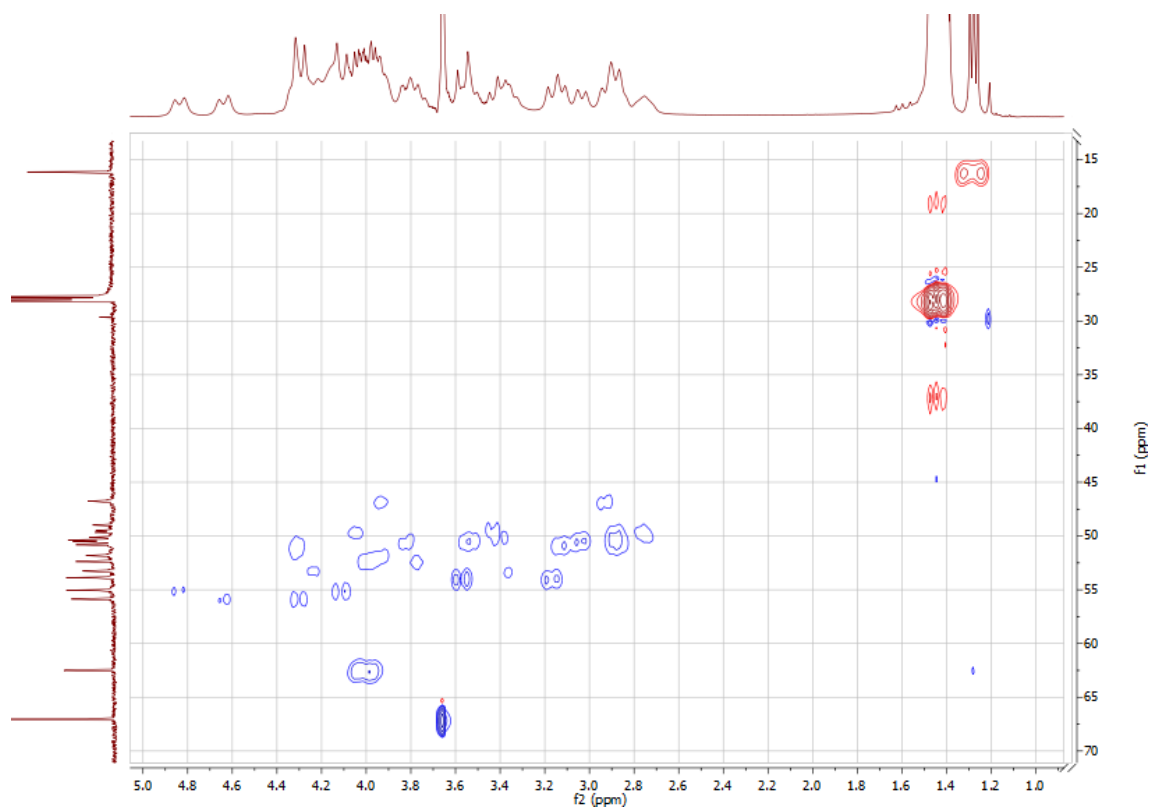
### 5.1.2 Spektrum $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR

Spektrum bolo merané v  $\text{CDCl}_3$  pri  $25\text{ }^\circ\text{C}$  na spektrometri s rezonančnou frekvenciou  $^{13}\text{C}$   $\nu(^{13}\text{C}) = 101\text{ MHz}$ . Pík o  $\delta = 67,14$  predstavuje 1,4-dioxán, ktorý nebol úplne odparený. Ako referencia chemického posunu sa použil signál  $\text{CDCl}_3$ .



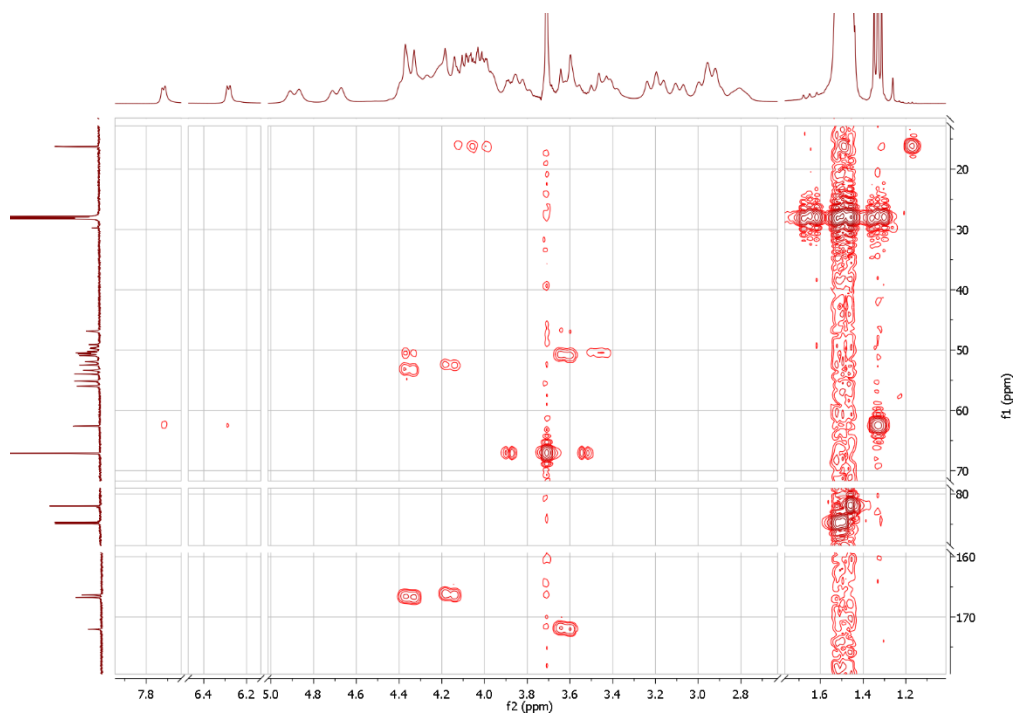
### 5.1.3 Spektrum HSQC

Spektrum bolo merané v  $\text{CDCl}_3$  pri  $25\text{ }^\circ\text{C}$  na spektrometri s rezonančnými frekvenciami daných jadier  $\nu(^1\text{H}) = 400\text{ MHz}$  a  $\nu(^{13}\text{C}) = 101\text{ MHz}$ . Pík o  $\delta = 67,14$  predstavuje 1,4-dioxán, ktorý nebol úplne odparený. Ako referencia chemického posunu sa použil signál  $\text{CDCl}_3$ .



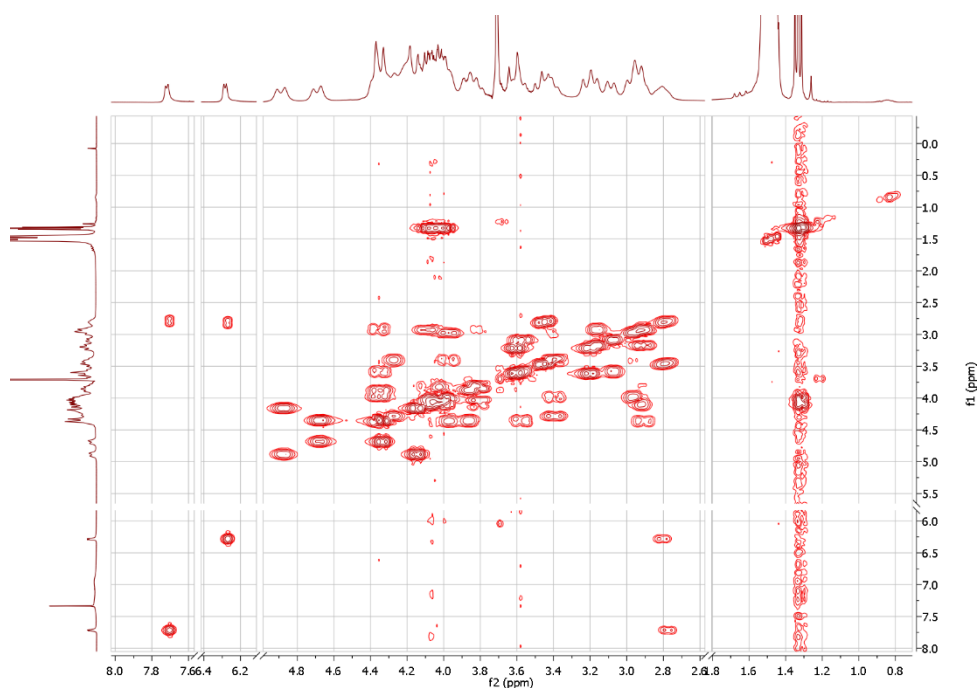
### 5.1.4 Spektrum HMBC

Spektrum bolo merané v  $\text{CDCl}_3$  pri  $25\text{ }^\circ\text{C}$  na spektrometri s rezonančnými frekvenciami daných jadier  $\nu(^1\text{H}) = 400\text{ MHz}$  a  $\nu(^{13}\text{C}) = 101\text{ MHz}$ . Ako referencia chemického posunu sa použil signál TMS v priamej dimenzii a signál  $\text{CDCl}_3$  v nepriamej dimenzii.



### 5.1.5 Spektrum DQF-COSY

Spektrum bolo merané v  $\text{CDCl}_3$  pri  $25\text{ }^\circ\text{C}$  na prístroji s rezonančnou frekvenciou  $^1\text{H}$   $\nu(^1\text{H}) = 400\text{ MHz}$ . Signál o  $\delta = 3,71$  predstavuje neúplne odparený 1,4-dioxán. Ako referencia chemického posunu sa použil signál TMS.



## 5.2 Kryštalografické dáta

Látka	H <sub>4</sub> do3ap <sup>OE<sub>t</sub></sup> ·3H <sub>2</sub> O	[Li(H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ][Er(do3ap <sup>OE<sub>t</sub></sup> )]·1,5H <sub>2</sub> O
Sumárny vzorec	C <sub>17</sub> H <sub>39</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> P	C <sub>17</sub> H <sub>40</sub> ErLiN <sub>4</sub> O <sub>14,5</sub> P
Molárna hmotnosť <i>M</i> [g mol <sup>-1</sup> ]	522,49	737,70
Kryštalografická sústava	monoklinická	monoklinická
Priestorová grupa	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>c</i>
<i>a</i> [Å]	17,7503(7)	20,9830(9)
<i>b</i> [Å]	7,8781(3)	20,3465(9)
<i>c</i> [Å]	19,0468(8)	14,6704(6)
<i>α</i> [°]	90	90
<i>β</i> [°]	117,483(2)	110,1300(10)
<i>γ</i> [°]	90	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	2362,90(17)	5880,6(4)
Počet vzorcových jednotiek <i>Z</i>	4	8
Celkový počet odrazov	4184	6756
Počet pozorovaných odrazov	3408	6064
<i>R</i> -faktor pre všetky odrazy	0,0757	0,0417
<i>R</i> -faktor pre pozorované odrazy	0,0622	0,0352
<i>wR</i> -faktor pre všetky odrazy	0,1618	0,0944
<i>wR</i> -faktor pre pozorované odrazy	0,1532	0,0909

### 5.2.1 Vybrané parametre molekulovej štruktúry komplexu [Er(do3ap<sup>OE<sub>t</sub></sup>)]<sup>-</sup>

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené vybrané uhly a vzdialenosti v molekule [Er(do3ap<sup>OE<sub>t</sub></sup>)]<sup>-</sup> v pevnom skupenstve. Číslovanie uvádzaných atómov je znázornené na Obr. 16 na s. 36. Geometrický stred roviny O<sub>4</sub> komplexu je označený C<sub>O</sub>, geometrický stred roviny N<sub>4</sub> komplexu C<sub>N</sub>.

#### Vzdialenosti [Å]

Er—N1	Er—N4	Er—N7	Er—N10	Er—O11	Er—O31	Er—O41	Er—O51
2,573(4)	2,546(4)	2,571(4)	2,534(4)	2,251(3)	2,281(3)	2,282(3)	2,333(3)

#### Uhly [°]

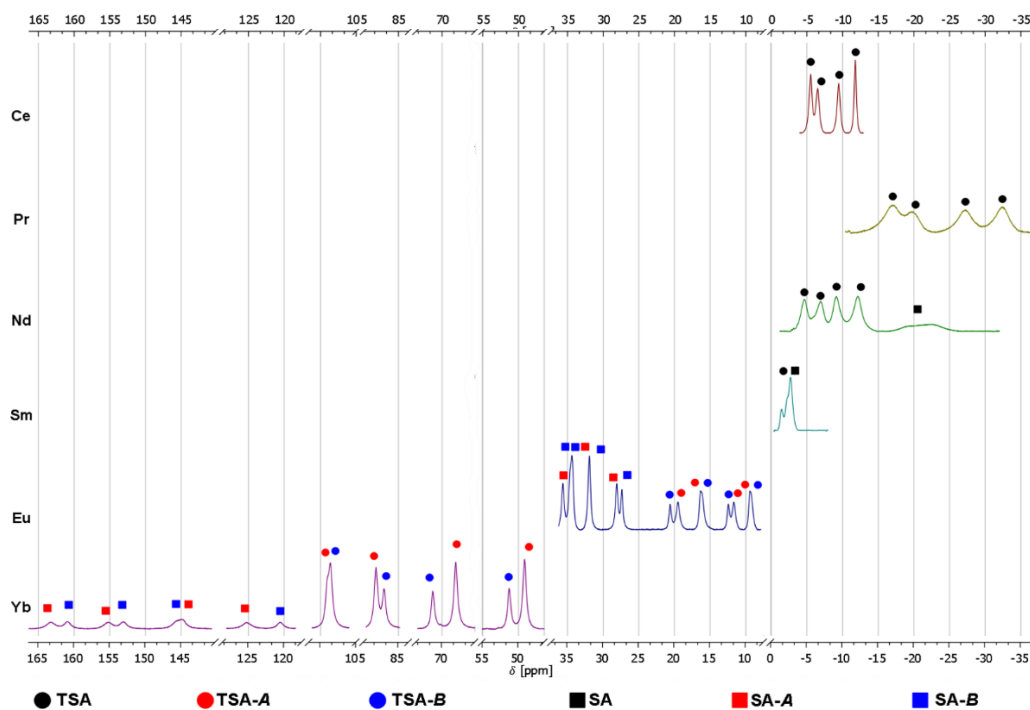
O11—Er—O41	O31—Er—O51	O11—C <sub>O</sub> —C <sub>N</sub> —N1	O31—C <sub>O</sub> —C <sub>N</sub> —N4	O41—C <sub>O</sub> —C <sub>N</sub> —N7	O51—C <sub>O</sub> —C <sub>N</sub> —N10
124,37(12)	127,29(12)	26,3	26,5	26,9	26,9

## 5.3 Niektoré spektrá NMR komplexov [Ln(do3ap<sup>OE<sub>t</sub></sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>*n*</sub>]<sup>-</sup> (*n* = 0; 1)

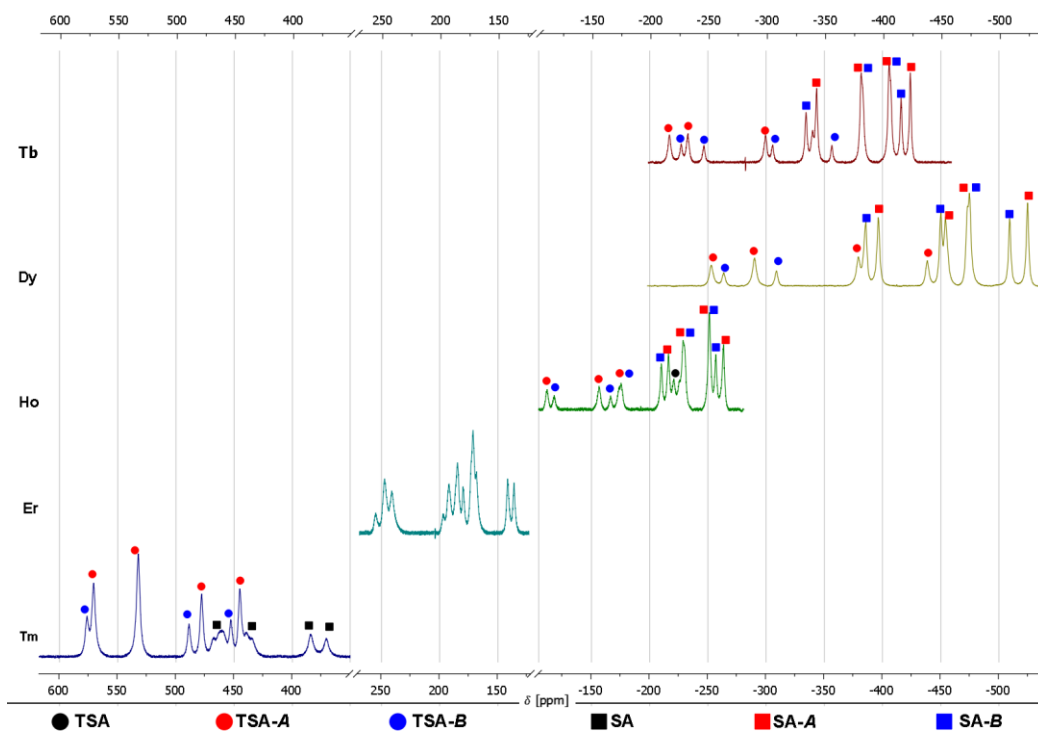
### 5.3.1 Spektrá <sup>1</sup>H NMR komplexov [Ln(do3ap<sup>OE<sub>t</sub></sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>*n*</sub>]<sup>-</sup> (*n* = 0; 1)

Na nasledujúcich obrázkoch sú zobrazené spektrá <sup>1</sup>H NMR axiálnych atómov vodíka (zelené atómy vodíka na Obr. 17, s. 39) komplexov [Ln(do3ap<sup>OE<sub>t</sub></sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>*n*</sub>]<sup>-</sup> (*n* = 0; 1, Ln ≠ Pm, Gd). Označené

sú iba signály, ktoré bolo možné priradiť. Spektrá sú rozdelené na spektrá komplexov Ln<sup>III</sup> s nižším a s vyšším LIS.



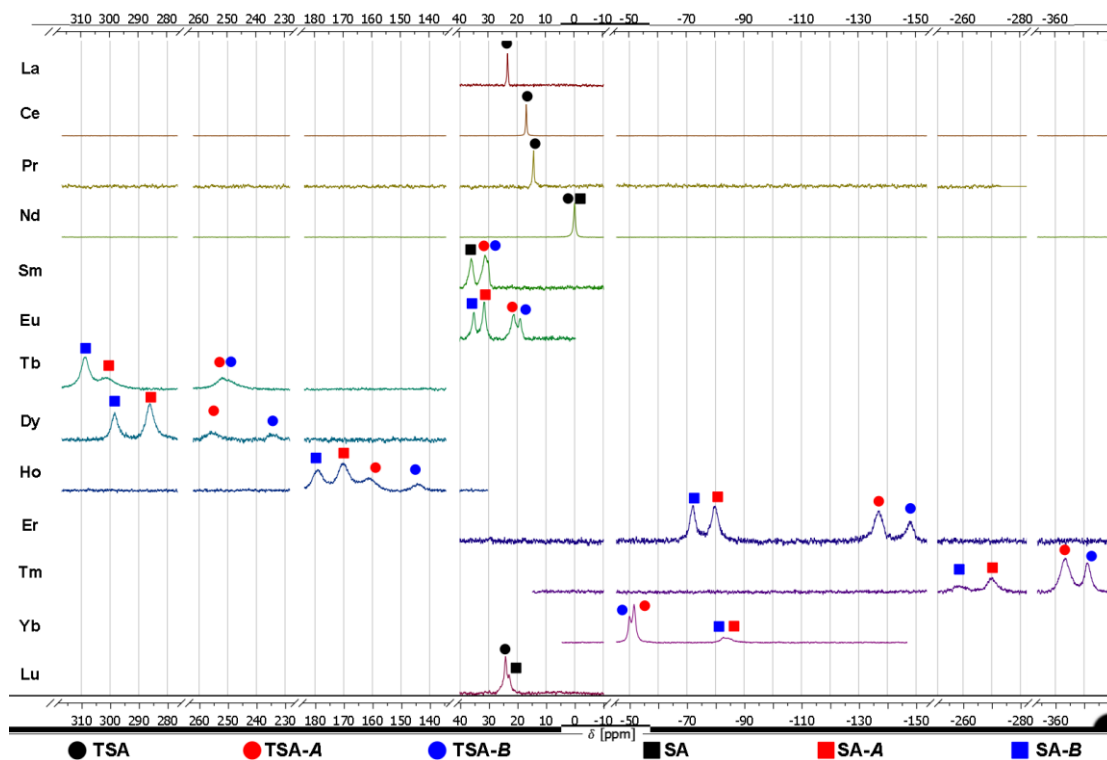
Spektrá <sup>1</sup>H NMR axiálnych atómov vodíka komplexov [Ln(do3ap<sup>OEt</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (*n* = 0; 1) pre Ln = Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Yb.



Spektrá <sup>1</sup>H NMR axiálnych atómov vodíka komplexov [Ln(do3ap<sup>OEt</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>]<sup>-</sup> (*n* = 0; 1) pre Ln = Tb, Dy, Ho, Er, Tm.

### 5.3.2 Spektrá $^{31}\text{P}$ NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ( $n = 0; 1$ )

Spektrá  $^{31}\text{P}$  NMR komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ,  $\text{Ln} \neq \text{Pm}, \text{Gd}$ ) sú uvedené na nasledujúcom obrázku.



### 5.4 Efektívne magnetické momenty a veličiny $C^D$ a $\langle S_z \rangle$ iónov $\text{Ln}^{3+}$

Efektívne magnetické momenty  $\text{Ln}^{3+}$   $\mu_{\text{eff}}$  (prevzaté z literatúry<sup>[63]</sup>) použité pri výpočte koncentrácie komplexov  $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$  ( $n = 0; 1$ ) vo vzorkách použitých na NMR experimenty metódou BMS sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. V tejto tabuľke sú uvedené i hodnoty parametrov  $\langle S_z \rangle$  a  $C^D$  vypočítané pre daný ión, ktoré boli prevzaté z literatúry<sup>[46]</sup>.

Ln	Ce	Pr	Nd	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb
$\mu_{\text{eff}}$ [BM]	2,56	3,62	3,68	1,6	3,45	7,94	9,7	10,6	10,6	9,6	7,6	4,5
$\langle S_z \rangle$	-0,98	-2,97	-4,49	0,06	10,68	31,50	31,82	28,55	22,63	15,37	8,21	2,59
$C^D$	-6,3	-11,0	-4,2	-0,7	4,0	0,0	-86	-100	-39	33	53	22