

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Anorganická chemie



Bc. Adam Svítok

**Roztoková dynamika komplexů Ln^{III} s monofosforovými deriváty
H₄dota sledovaná metodou NMR**

Roztoková dynamika komplexů Ln^{III} s monofosforovými deriváty H₄dota
sledovaná metodou NMR

NMR study of solution dynamics of Ln^{III} complexes
of monophosphorus H₄dota analogues

Diplomová práce

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

Praha, 2021

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

Adam Svítok

Abstrakt

Lantanoidy majú niekoľko špecifických vlastností, ktorými sa líšia od ostatných prvkov periodickej sústavy, s čím súvisí ich použitie. Dôležitým použitím týchto špecifických vlastností lantanoidov je použitie komplexov Ln^{III} v medicíne napr. ako kontrastných látok, lumiscenčných sond či rádiofarmak. Tieto komplexy musia byť kineticky inertné, aby sa zabránilo uvoľneniu vysoko toxických „voľných“ iónov Ln^{III} . Kinetickú inertnosť možno dosiahnuť komplexáciou iónov Ln^{III} preorganizovanými ligandami, napr. derivátmi H_4dota (kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetraoctová). Mnohé vlastnosti komplexov Ln^{III} s H_4dota , napr. relaxivita a fluxionalita, závisia na roztokovej dynamike týchto komplexov.

Avšak, u komplexov derivátov H_4dota s fosfonátovou či fosfinátovou skupinou na pendantných ramenách je roztoková dynamika málo preskúmaná. Nedávno bol metódou DFT navrhnutý nový dynamický jav v roztokoch týchto komplexov, kde sa atómy kyslíka fosfonátovej skupiny vymieňajú cez intermediát s bidentátnou fosfonátovou skupinou („fosfonátová rotácia“), ale tento jav nebol potvrdený experimentálne. Za účelom experimentálneho potvrdenia tohto mechanizmu bola sledovaná roztoková dynamika komplexov Ln^{III} s monofosfonátovým a monofosfinátovým derivátom H_4dota . Spolu s bežnými technikami NMR bola na štúdium „P-rotácie“ použitá aj spektroskopia ^{17}O NMR.

Najprv som pripravil komplexy Ln^{III} s monofosfonátovým a monofosfinátovým derivátom H_4dota obohateným o ^{17}O na monoetyl-fosfonátovej či na metylfosfinátovej skupine. Následne som študoval „P-rotáciu“ komplexov celej série Ln^{III} metódou ^{17}O NMR pri rôznej teplote a získal kinetické parametre pre tento pohyb, čo potvrdilo nezastupiteľný význam metódy ^{17}O NMR pri štúdiu „P-rotácie“. Ďalej som spektroskopiou ^1H - ^1H EXSY a 1D ^1H EXSY získal informácie o mechanizme „P-rotácie“ u komplexov Eu^{III} s monofosfonátovým/monofosfinátovým derivátom H_4dota a taktiež som týmito metódami získal kinetické parametre pre rôzne dynamické javy v roztoku študovaných komplexov. Výsledky experimentov (rýchlostné konštanty, aktivačné parametre) boli hodnotené vzhľadom k veľkosti iónov Ln^{III} a vzhľadom ku konkrétnemu izoméru komplexov.

Na základe výsledkov experimentov NMR u komplexov Ln^{III} s monofosfo(i)nátovými derivátmi H_4dota dochádza okrem dynamických javov známych pre komplexy Ln^{III} s H_4dota (rotácia pendantných ramien, inverzia makrocyclu a karboxylátová rotácia) aj k fosfonátovej/fosfinátovej rotácii. Avšak, k tejto rotácii dochádza iba za špecifických podmienok. V prípade komplexov oboch študovaných ligandov dochádza k „P-rotácii“ iba medzi izomérami geometrie skríženej štvorcovej antiprizmy (TSA). Navyše, v prípade komplexov oboch ligandov rýchlosť tejto rotácie klesá so znižovaním koordinovaného Ln^{III} . Z týchto dôvodov nebol tento pohyb pozorovaný u komplexov Ln^{III} menších než Tb^{III} .

Získané výsledky experimentálne potvrdili rotáciu fosfonátovej/fosfinátovej skupiny u komplexov Ln^{III} ($\text{Ln} = \text{La}-\text{Tb}$) s fosfo(i)nátovými derivátmi H_4dota pre izoméru geometrie TSA. Na základe týchto výsledkov možno vysvetliť vlastnosti analogických komplexov. Tieto výsledky pomôžu taktiež v návrhu nových kontrastných látok pre MRI, nových rádiofarmák, prípadne posunových činidiel pre štúdium štruktúry proteínov pomocou NMR. Vykonané experimenty navyše poukazujú na užitočnosť metódy ^{17}O NMR pri štúdiu dynamických javov a môžu inšpirovať k použitiu tejto metódy na sledovanie dynamických javov v iných oblastiach chémie.

Kľúčové slová: komplexy kovov, deriváty azamacrocyclov, príprava ligandov, spektrálne metódy, NMR

Abstract

Lanthanides have several specific properties which cannot be found for other elements in the periodic table. Among various applications of lanthanides, complexes of Ln^{III} ions are used in medicine, e.g., as contrast agents in MRI, as luminescent probes or as radiopharmaceuticals, where their specific properties are important. These complexes must be kinetically inert to prevent release of highly toxic “free” Ln^{III} ions. This requirement is fulfilled with pre-organized ligands such as analogues of H₄dota (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid). Many of important properties of Ln^{III} complexes of H₄dota, such as relaxivity, isomerism and fluxionality, depend on the solution dynamics of the complexes.

However, the knowledge of this solution dynamics is limited for Ln^{III} complexes of H₄dota derivatives with phosphonate or phosphinate pendant arms. Recently, a new dynamical process where phosphonate oxygen atoms interchange through a bidentate phosphonate intermediate (“a phosphonate rotation”) has been proposed by DFT calculations but unconfirmed experimentally. To prove the process experimentally, solution dynamics of Ln^{III} complexes of monophosphonate and monophosphinate derivatives of H₄dota was investigated. Especially, to examine the “P-rotation”, ¹⁷O NMR spectroscopy was used along with the more common NMR techniques.

First, I prepared Ln^{III} complexes of monophosphorus acid H₄dota derivatives where the phosphonate monoester or methyl phosphinate groups were ¹⁷O-enriched. Subsequently, the “P-rotation” was monitored for the entire lanthanide series by variable-temperature ¹⁷O NMR to get kinetic parameters of the process confirming importance of ¹⁷O NMR for investigations of the “P-rotation”. Next, I investigated the mechanism of solution dynamics of Eu^{III} complexes of monophosphorus acid H₄dota derivatives by ¹H-¹H EXSY and 1D ¹H ESXY to determine kinetic parameters of multiple dynamic processes. The results (rate constants, activation parameters) were interpreted considering the size of the Ln^{III} ions and particular complex isomer.

The results show that, in addition to dynamic processes known for Ln^{III} complexes of H₄dota (arms rotation, macrocycle inversion and carboxylate rotation), phosphonate/phosphinate rotation also occurs in complexes of phosphorus acid derivatives of H₄dota. However, there are some special requirements for this rotation to occur. In complexes of both model ligands, the “P-rotation” occurs exclusively in isomers with the twisted-square antiprismatic (TSA) geometry. Furthermore, for both ligands, the rate of the “P-rotation” decreases with decreasing Ln^{III} size. Therefore, the process could not be detected in complexes of ions smaller than Tb^{III}.

The results experimentally confirmed that phosphinate/phosphonate group rotation occurs in solution of Ln^{III} complexes of phosphorus acid analogues of H₄dota (Ln = La–Tb) for isomers with TSA geometry. These results may be used to explain properties of analogous complexes and will help in design of new MRI contrast agents, radiotracers or even NMR shift reagents for proteins. Furthermore, these NMR experiments show the usefulness of ¹⁷O NMR in studies of dynamical processes and may inspire its use while studying dynamics in many different areas of chemistry.

Keywords: metal complexes, derivatives of azamacrocycles, ligand synthesis, spectral methods, NMR

Abstrakt

Lanthanoidy mají několik specifických vlastností, kterými se liší od ostatních prvků periodické soustavy, s čímž souvisí jejich použití. Jedním z důležitých využití těchto specifických vlastností lanthanoidů je použití komplexů Ln^{III} v medicíně např. jako kontrastních látek, lumiscenčních sond či radiofarmak. Tyto komplexy musí být kineticky inertní, aby se zamezilo uvolnění vysoce toxických „volných“ iontů Ln^{III} . Kinetickou inertnost lze dosáhnout komplexací iontů Ln^{III} preorganizovanými ligandy, např. analogy H_4dota (kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová). Mnohé vlastnosti komplexů Ln^{III} s H_4dota , např. relaxivita a fluxionalita, závisejí na roztokové dynamice těchto komplexů.

Avšak, roztoková dynamika komplexů derivátů H_4dota s fosfonátovou či fosfinátovou skupinou na pendantních ramenech je jen málo prozkoumána. Nedávno byl metodou DFT navržen nový dynamický jev v roztocích těchto komplexů, kde se atomy kyslíku fosfonátové skupiny vyměňují přes intermediát s bidentátní fosfonátovou skupinou („fosfonátová rotace“), ale tento jev nebyl potvrzen experimentálně. Za účelem experimentálního potvrzení tohoto mechanismu byla sledována roztoková dynamika komplexů Ln^{III} s monofosfonátovým a monofosfinátovým derivátem H_4dota . Spolu s běžnými technikami NMR byla ke studiu „P-rotace“ použita spektroskopie ^{17}O NMR.

Nejprve jsem připravil komplexy Ln^{III} s monofosfonátovým a monofosfinátovým derivátem H_4dota obohaceným o ^{17}O na monoethyl-fosfonátové či methylfosfinátové skupině. Následně jsem studoval „P-rotaci“ komplexů celé série Ln^{III} metodou ^{17}O NMR při různé teplotě a získal kinetické parametry pro tento pohyb, což potvrdilo nezastupitelný význam metody ^{17}O NMR při studiu „P-rotace“. Dále jsem spektroskopii ^1H - ^1H EXSY a 1D ^1H EXSY získal informace o mechanismu „P-rotace“ u komplexů Eu^{III} s monofosfonátovým/monofosfinátovým analogem H_4dota a také jsem těmito metodami získal kinetické parametry pro různé dynamické jevy v roztoku studovaných komplexů. Výsledky experimentů (rychlostní konstanty, aktivační parametry) byly hodnoceny vzhledem k velikosti iontů Ln^{III} a vzhledem ke konkrétnímu izomeru komplexů.

Na základě výsledků experimentů NMR u komplexů Ln^{III} s monofosfonátovým/monofosfinátovým derivátem H_4dota dochází kromě dynamických jevů známých pro komplexy Ln^{III} s H_4dota (rotace pendantních ramen, inverze makrocyclu a karboxylátová rotace) i k fosfonátové/fosfinátové rotaci. Nicméně, k této rotaci dochází pouze za specifických podmínek. V případě komplexů obou studovaných ligandů dochází k „P-rotaci“ pouze mezi izomery geometrie zkříženého čtvercového antiprizmatu (TSA). Navíc, v případě komplexů obou ligandů rychlost této rotace klesá s poklesem iontového poloměru koordinovaného Ln^{III} . Z těchto důvodů nebyl tento pohyb pozorován u komplexů Ln^{III} menších než Tb^{III} .

Získané výsledky experimentálně potvrdily rotaci fosfonátové/fosfinátové skupiny u komplexů Ln^{III} ($\text{Ln} = \text{La} - \text{Tb}$) s fosfonátovými/fosfinátovými deriváty H_4dota pro izomery geometrie TSA. Na základě těchto výsledků lze vysvětlit vlastnosti analogických komplexů. Tyto výsledky pomohou také v návrhu nových kontrastních látek pro MRI, nových radiofarmak, případně posunových činidel pro studium struktury proteinů pomocí NMR. Provedené experimenty navíc poukazují na užitečnost metody ^{17}O NMR při studiu dynamických jevů a mohou inspirovat k použití této metody ke sledování dynamických jevů v jiných oblastech chemie.

Klíčová slova: komplexy kovů, deriváty azamakrocyclů, příprava ligandů, spektrální metody, NMR

Obsah

Použité skratky.....	10
1 Teoretický úvod.....	11
1.1 Stereodynamika.....	11
1.1.1 Stereodynamika u koordinačných zlúčenín.....	11
1.1.2 Stereochemia makrocyclických komplexov.....	12
1.1.3 Zastúpenie izomérov komplexov Ln ^{III} s derivátmi H ₄ dota v roztoku.....	16
1.1.4 Roztoková dynamika komplexov Ln ^{III} s derivátmi H ₄ dota.....	17
1.1.5 Význam stereodynamiky u komplexov Ln ^{III} s derivátmi ligandu H ₄ dota.....	20
1.2 Sledovanie dynamických javov v roztoku.....	22
1.2.1 Sledovanie dynamických javov metódou NMR.....	22
1.2.2 Zmena tvaru signálov chemickou výmenou.....	23
1.2.3 Experiment EXSY.....	25
1.2.4 Štúdium dynamiky metódou NMR v roztokoch komplexov Ln ^{III} s derivátmi H ₄ dota.....	25
1.2.5 Využitie výpočtových metód na štúdium dynamiky komplexov Ln ^{III} s derivátmi H ₄ dota.....	27
1.3 Paramagnetické efekty v NMR.....	27
1.3.1 Oplyvnenie chemického posunu.....	28
1.3.2 Oplyvnenie relaxácie.....	28
1.4 Spektroskopia ¹⁷ O NMR.....	30
1.4.1 Značenie látok izotopom ¹⁷ O.....	30
1.4.2 Akustické zvonenie.....	30
1.4.3 Kvadrupolárna relaxácia.....	31
1.4.4 Štúdium dynamiky komplexov Ln ^{III} metódou ¹⁷ O NMR.....	32
1.5 Študované systémy.....	33
1.6 Ciele práce.....	34
2 Experimentálna časť.....	36
2.1 Metódy použité na charakterizáciu látok.....	36
2.1.1 Nukleárna magnetická rezonancia.....	36
2.1.2 Hmotnostná spektrometria.....	36
2.1.3 Tenkovrstvová chromatografia.....	36
2.1.4 Elementárna analýza.....	36
2.1.5 Röntgenová difrakcia.....	36
2.2 Použité chemikálie a východiskové látky.....	37
2.3 Syntetické cesty.....	37
2.4 Príprava neobohateného H ₄ do3ap ^{Me}	38
2.4.1 Príprava izopropyl-metylfosfinátu.....	38
2.4.2 Príprava tBu ₃ do3ap ^{OⁱPr, Me}	39
2.4.3 Príprava H ₄ do3ap ^{Me}	40
2.5 Príprava H ₄ do3ap ^{Me} obohateného o ¹⁷ O na fosfinátovej skupine.....	41

2.5.1	Príprava kyseliny metylfosfinovej obohatenej o ^{17}O	41
2.5.2	Príprava etyl-metylfosfinátu obohateného o ^{17}O	42
2.5.3	Príprava $\text{tBu}_3\text{do3ap}^{\text{OEt,Me}}$ obohateného o ^{17}O na fosfinátovej skupine	42
2.5.4	Príprava $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ obohateného ^{17}O na fosfinátovej skupine.....	43
2.6	Príprava komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$	44
2.7	Experimenty NMR u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$	47
2.7.1	Spektrá ^1H , ^{31}P a ^{17}O NMR pri rôznej teplote.....	47
2.7.2	Spektrá $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY	49
2.7.3	Spektrá 1D ^1H EXSY.....	49
2.8	Výpočty DFT	50
3	Výsledky a diskusia.....	51
3.1	Príprava ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ značeného ^{17}O	51
3.2	Spektrá NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$	52
3.2.1	Priradenie signálov v spektrách NMR	52
3.2.2	Spektrá ^{17}O NMR.....	55
3.3	Rovnováha v roztokoch komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}}$	57
3.3.1	Zastúpenie diastereoizomérov v roztokoch $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$	57
3.3.2	Rovnováha medzi diastereoizomérmí komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}}$	58
3.4	Teplotná závislosť ^{17}O NMR komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me/OEt}}$	62
3.4.1	Kvalitatívne posúdenie spektier ^{17}O NMR pri rôznej teplote	62
3.4.2	Kvantitatívne vyhodnotenie spektier ^{17}O NMR pri rôznej teplote.....	65
3.5	Štúdium komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ spektroskopiou EXSY.....	70
3.5.1	Kvalitatívne posúdenie spektier $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$	70
3.5.2	Spektroskopia 1D ^1H EXSY	73
3.5.3	Kvantitatívne vyhodnotenie spektier $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY.....	75
3.6	Výpočty DFT	77
4	Záver	80
	Referencie	82
	PodĎakovanie.....	89
	Prílohy.....	I
A.	Kryštalografické dáta	I
B.	Spektrá ^{17}O NMR $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$ pri rôznej teplote.....	II
C.	Spektrá ^{17}O NMR $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^- (n = 0; 1)$ pri rôznej teplote.....	VI
D.	Spektrá NMR komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$	X
E.	Spektrá NMR komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$	XII

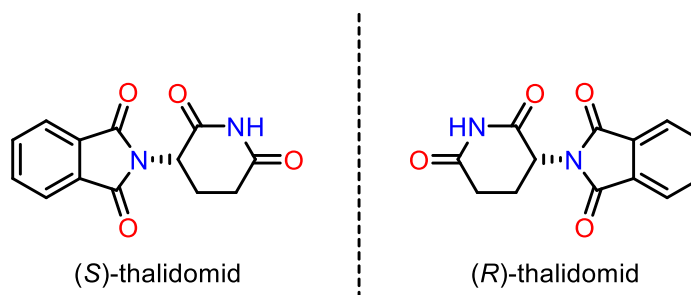
Použité skratky

Skratka	Význam
BMS	„Bulk Magnetic Susceptibility“ (magnetická susceptibilita celku)
BSA	„BandShape Analysis“ (analýza tvaru signálov)
DCC	<i>N,N'</i> -dicyklohexylmetándiimín
DFT	„Density Functional Theory“ (teória funkcionálu hustoty)
COSY	„COrrrelation SpectroscopY“
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)metándiimín
ESI ⁺ /ESI ⁻	ionizácia elektrosprejom v kladnom/v zápornom móde
EXSY	„EXchange SpectroscopY“
FID	„Free Induction Decay“ (voľný zánik magnetizácie)
FWHM	„Full Width at Half Maximum“ (šírka signálu v polovici výšky)
H ₃ do3a	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7-trioctová
H ₃ nota	kyselina 1,4,7-triazacyklonán-1,4,7-trioctová
H ₄ do3ap ^{Me}	kyselina 4,7,10-tris(karboxymetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metyl(metylfosfínová)
H ₄ do3ap ^{OEt}	monoetylexer- <i>P</i> kyseliny 4,7,10-tris(karboxymetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metylfosfónovej
H ₄ dota	kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetraoctová
H ₄ teta	kyselina 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekán-1,4,8,11-tetraoctová
H ₅ do3ap	kyselina 4,7,10-tris(karboxymetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1-metylfosfónová
H ₅ dtpa	kyselina dietyléntriámín-pentaoctová
<i>LB</i>	„line broadening factor“
l. t.	laboratórna teplota
LIS	„Lanthanide-Induced Shift“ (posun indukovaný lantanoidom)
MRI	„Magnetic Resonance Imaging“ (zobrazovanie magnetickou rezonanciou)
TMSBr	bróm(trimetyl)silán
RIDE	„RIng Down Elimination“
SA	„Square Antiprism“ (štvorcová antiprizma)
<i>t</i> Bu ₃ do3a	tris(<i>tert</i> -butoxykarbonylmetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán
tacn	1,4,7-triazacyklononán
TFA	kyselina trifluóroctová
THF	tetrahydrofurán
TMS	tetrametylsilán
TSA	„Twisted Square Antiprism“ (skrížená štvorcová antiprizma)

1 Teoretický úvod

1.1 Stereodynamika

Vo využití chemických látok má veľký význam ich stereoizoméria. Najmä v prípade medicínskych aplikácii je často nutné použiť enantiomérne čistú látku, pretože sa v tele nachádzajú opticky aktívne bielkoviny, ktoré interagujú odlišne s rozdielnymi enantiómami látky. Jeden z enantiomérov nemusí byť ako liečivo aktívny a niekedy môže byť jeden z enantiomérov i vysoko toxický^[1]. Známych prípadov, kde je podľa niektorých štúdií teratogénny iba jeden z enantiomérov, je thalidomidová aféra^[2]. Thalidomid je podávaný ako zmes aktívneho a neaktívneho enantioméru (Obr. 1), pričom neaktívnemu enantioméru je podľa niektorých štúdií pripisovaná teratogenita^[3]. Z tohto dôvodu je často mylne predpokladané, že podávaním enantiomérne čistého thalidomidu by nedošlo k poškodeniu plodov pacientiek. Tento predpoklad je však nesprávny, pretože v ľudskom tele dochádza k rýchlej racemizácii thalidomidu^[4]. Racemizácia thalidomidu je príkladom stereodynamiky, teda dynamického deja, kedy dochádza k vzájomnej premene medzi stereoizómami. Thalidomidová aféra potvrdzuje, že stereodynamické vlastnosti látky sú rovnako dôležité ako jej stereochemia.



Obr. 1: Enantioméry *R* a *S* liečiva thalidomidu.

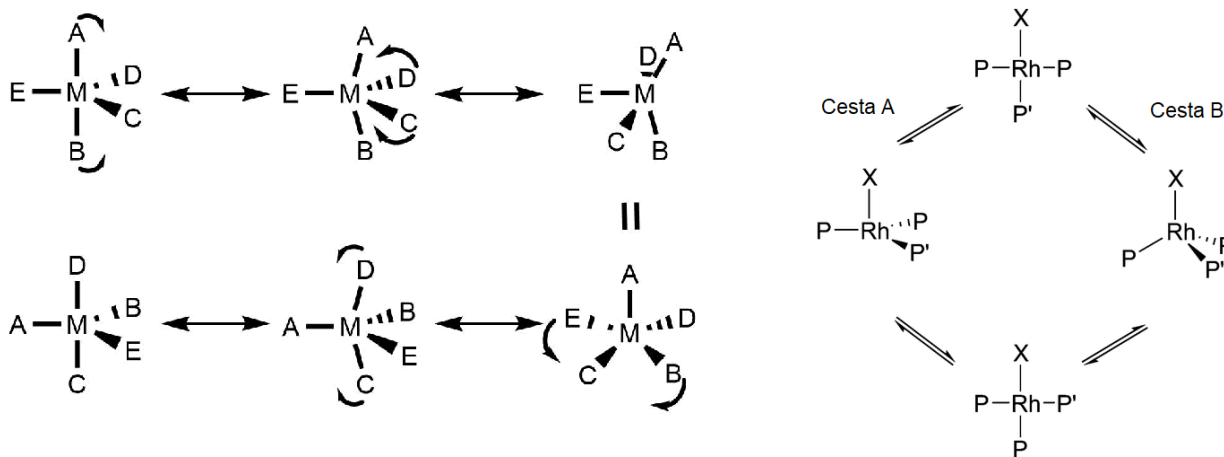
1.1.1 Stereodynamika u koordinačných zlúčenín

Stereoizoméry organických zlúčenín líšiace sa konfiguráciou na chirálnom atóme uhlíka sú väčšinou dostatočne konfiguračne stabilné, aby boli separovateľné a k ich vzájomnej výmene dochádza iba mechanizmami, pri ktorých dochádza k zániku a vzniku väzieb (napr. premena medzi *cis* a *trans* alkénom štiepením dvojitej väzby pôsobením UV svetla). Naopak, stereoizoméry koordinačných zlúčenín často podliehajú vzájomnej výmene preskupením atómov bez vzniku či zániku väzieb. Tieto pohyby sú zvyčajne energeticky výhodnejšie ako pohyby, pri ktorých dochádza k dekoordinácii ligandu. Z tohto dôvodu môže dochádzať k rýchlej výmene medzi energeticky blízkymi izomérami komplexov (tzv. fluxionalita komplexov). Izoméry potom nemožno separovať z dôvodu ich rýchlej vzájomnej premeny.

Príkladom fluxionálneho pohybu je Berryho pseudorotácia^[5] typická pre komplexy s koordinačným číslom päť. Najbežnejšie tvary komplexov s týmto koordinačným číslom sú (deformovaná) trojboká bipyramída a (deformovaná) štvorcová pyramída. Tieto dva tvary majú podobnú energiu, pričom stericky je mierne uprednostňovaná trojboká bipyramída a z hľadiska stabilizácie ligandovým poľom je mierne uprednostňovaná štvorcová pyramída. Nízky energetický rozdiel medzi týmito tvarmi a možnosť ich vzájomnej premeny Berryho pseudorotáciou bez porušenia väzieb často vedú k fluxionalite komplexov s koordinačným číslom päť.

Podobne bola fluxionalita pozorovaná u komplexov s ďalšími koordinačnými číslami. V prípade komplexov s koordinačným číslom štyri bola pozorovaná napr. u komplexov Rh^I a Ir^I podobných

Wilkinsonovmu katalyzátoru $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ ^[6]. Kombináciou NMR a výpočtových metód bolo zistené, že u komplexov tohto typu dochádza k výmene fosfinových ligandov v *cis* usporiadaní cez intermediát tvaru deformovanej tetragonálnej pyramídy alebo deformovaného tetraédru bez štiepenia väzieb (Obr. 2).



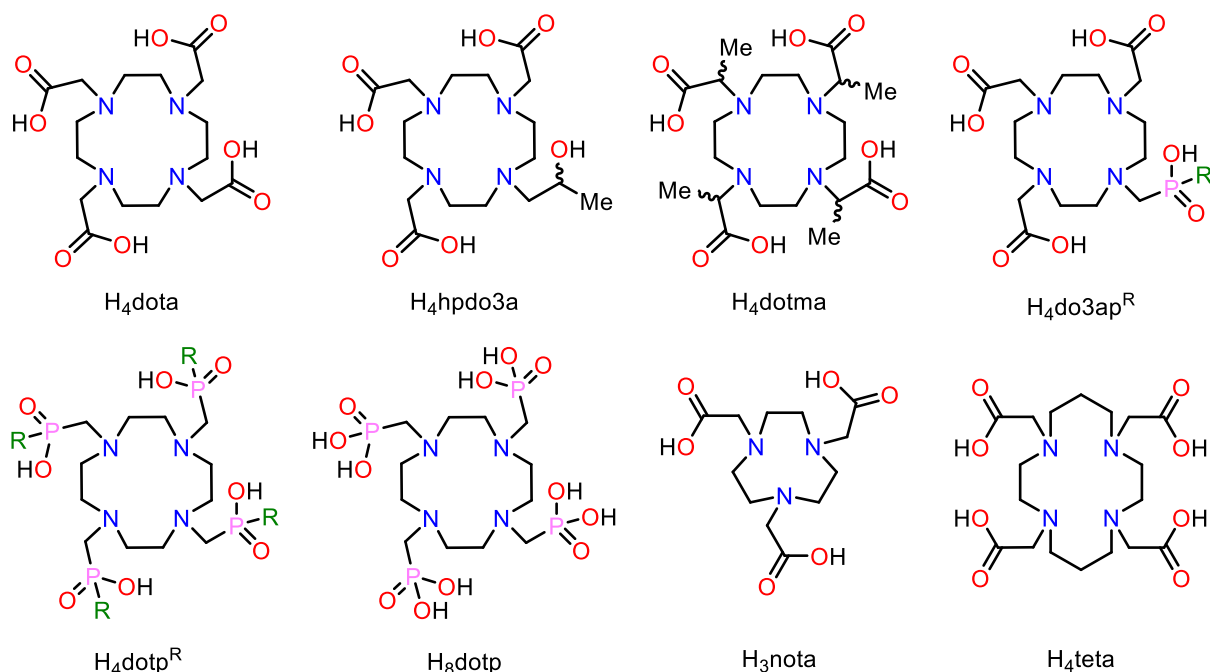
Obr. 2: Príklady dynamických pohybov bez štiepenia väzieb u koordinačných zlúčenín: schéma Berryho pseudorotácie u komplexov s koordinačným číslom päť (vľavo) a schéma výmeny koordinovaných fosfinov u komplexov typu $[\text{Rh}(\text{PR}_3)_3\text{X}]$ cez tranzitný stav s geometriou trojbokej pyramídy alebo deformovaného tetraédra (vpravo). Schéma vpravo bola prevzatá z literatúry^[6] a upravená.

Fluxionalita je častá u komplexov s koordinačným číslom osem, pretože u týchto komplexov sú možné geometrické usporiadania (najčastejšie štvorcová antiprizma, dodekaéder a skrížená štvorcová antiprizma) energeticky blízke. Okrem toho je toto vysoké koordinačné číslo typické pre komplexy Ln^{III} , u ktorých nie je žiadna alebo je iba minimálna stabilizačná energia ligandového poľa. Monodentátne komplexy Ln^{III} sú z tohto dôvodu kineticky labilné, ale komplexy s polydentátными, chelatujúcimi, a obzvlášť makrocyclickými, ligandami sú už zvyčajne kineticky inertné a možno u nich pozorovať dynamické javy, pri ktorých nedochádza k dekoordinácii ligandov, ale k zmene usporiadania koordinovaného ligandu. Táto fluxionalita bola pozorovaná napr. u komplexov Ln^{III} s lineárnymi polyaminokarboxylátmi^[7], crown-étermi^[8], či s derivátmi makrocyclov cyklénu (1,4,7,10-tetraazacyklododekán)^[9] a cyklámu (1,4,8,11-tetraazacyklotetradekán)^[10].

Roztoková dynamika komplexov Ln^{III} s makrocyclickými ligandami je často študovaná z dôvodu ich kinetickej inertnosti, ktorá umožňuje ich využitie v medicíne napr. ako kontrastných látok v MRI^{[11]-[13]} alebo luminiscenčných sond^{[14]-[16]}, ale aj mimo oblasti medicíny, napr. v katalýze vo vodnom roztoku^[17].

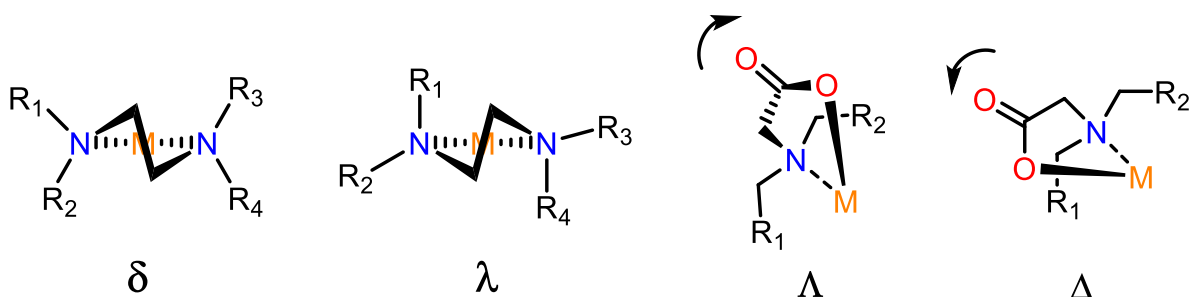
1.1.2 Stereochemia makrocyclických komplexov

Zástupcami ligandov obsahujúcich makrocycklus cyklén sú deriváty ligandu H_4dota (kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7,10-tetraoctová, Obr. 3). Tieto ligandy sú deriváty cyklénu, kde sú atómy dusíka substituované skupinami, ktoré zvyčajne obsahujú tvrdý koordinujúci sa atóm schopný chelatacie v kombinácii s atómom dusíka cyklénu. Substituenty na atómoch dusíka sú nazývané „pendantné ramená“. Dutina ligandov tohto typu veľkosťou vyhovuje veľkosti kationov Ln^{III} , ktoré s ním tvoria termodynamicky stabilné a kineticky inertné oktakoordinované komplexy^[18]. V prípade väčších iónov Ln^{III} je na centrálny kation okrem makrocyclického ligandu koordinovaná aj molekula vody.



Obr. 3: Diskutované makrocyclické ligandy odvodené od makrocyclov cyklén, cyklám a tacn. Skupina R predstavuje alkyl, aryl alebo alkoxy skupinu.

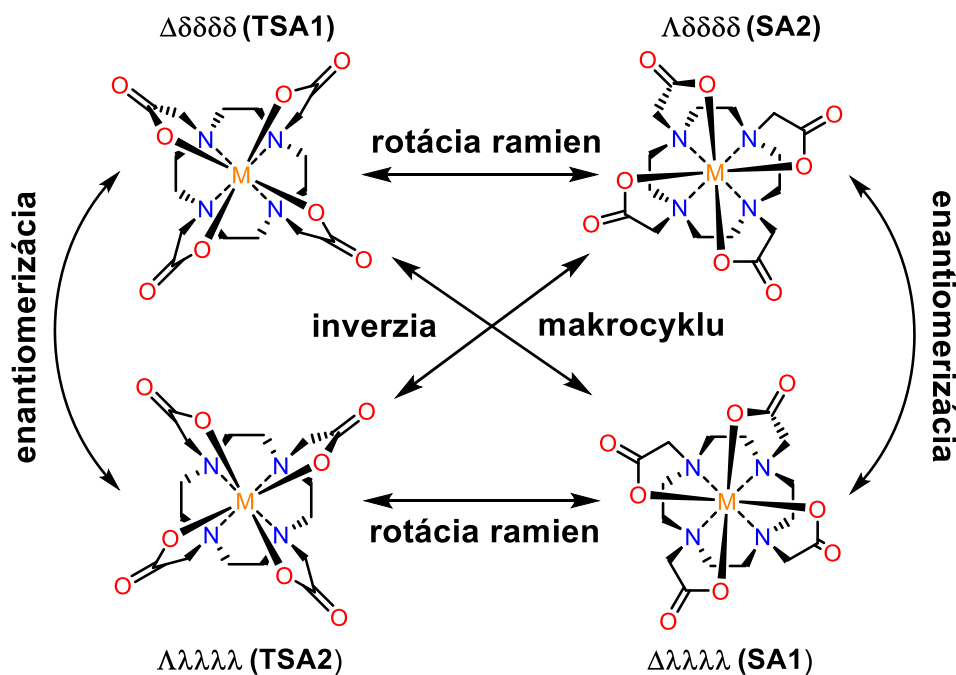
Ligand H₄dota je achirálny, ale jeho koordinácia vedie k vzniku dvoch stereogénnych centier daných rôznymi konformáciami makrocyclov a rôznymi natočeniami pendantných ramien. Dôvodom chiralítu sú v oboch prípadoch dve možné konformácie δ a λ päťčlenných cyklov vznikajúcich po koordinácii makrocyclického ligandu na ión Ln^{III} (Obr. 4). Koordináciu cyklénu dochádza k vzniku štyroch päťčlenných kruhov, z ktorých každý môže teoreticky zaujať konformáciu δ alebo λ , ale stabilné sú iba dve konformácie makrocyclov s rovnakým usporiadaním všetkých päťčlenných kruhov ($\delta\delta\delta\delta$ alebo $\lambda\lambda\lambda\lambda$)^[19].



Obr. 4: Možné konformácie δ a λ päťčlenných kruhov vznikajúcich koordináciou cyklénu na centrálny ión Ln^{III} (vľavo) a možné usporiadanie Λ alebo Δ po koordinácii pendantných ramien na centrálny ión Ln^{III} (vpravo) u makrocyclických komplexov typu [Ln(dota)(H₂O)_n]⁻ ($n = 0; 1$).

Koordináciu pendantných ramien ligandu na centrálny atóm taktiež vznikajú päťčlenné kruhy, ktoré môžu existovať v konformácii δ a λ . I v tomto prípade sú stabilné iba izoméry komplexu, v ktorých je konformácia päťčlenných cyklov vytvorených koordináciou pendantných ramien rovnaká^[19]. Za účelom odlišenia od označenia konformácie makrocyclov sú konformácie päťčlenných cyklov vytvorených koordináciou pendantných ramien označované Δ a Λ (na rozdiel od označenia $\delta\delta\delta\delta$ a $\lambda\lambda\lambda\lambda$ pre konformáciu makrocyclov). Usporiadanie pendantných ramien v makrocycle možno popísať aj ako pravotočivé (Λ) alebo ľavotočivé (Δ), Obr. 4.

Kombinácia konformácie makrocyklu a natočenia pendantných ramien vedie k vzniku štyroch stereoizomérov u komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$), konkrétne dvoch diastereoizomérov, z ktorých každý tvorí pár enantiomérov. Na základe ich geometrie sú tieto diastereoizoméry označované ako SA („Square Antiprism“ = štvorcová antiprizma) a TSA („Twisted Square Antiprism“ = skrížená štvorcová antiprizma)^{[11],[20]}, Obr. 5. Tieto označenia sú používané iba pre komplexy s koordinačným číslom deväť, ktoré obsahujú okrem koordinovaného oktaedratného makrocyklického ligandu aj koordinovanú molekulu vody. Pre izoméry komplexov s koordinačným číslom osem obsahujúce oktaedratný makrocyklický ligand ako jediný ligand, sú používané označenia SA' a TSA'^[21].



Obr. 5: Stereoizoméry komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) a spôsoby ich vzájomnej premeny v roztoku. Enantiomerizácia predstavuje kombináciu inverzie makrocyklu a rotácie pendantných ramien. Pre zjednodušenie nie je na obrázku uvádzaná koordinovaná molekula vody. Obrázok bol prevzatý z bakalárskej práce^[22] a upravený.

U komplexov derivátov H_4dota sa môže počet stereoizomérov líšiť. Vyšší počet izomérov sa vyskytuje u komplexov ligandov, ktoré obsahujú chirálny atóm uhlíka, ak nie je použitý ligand enantiomérne čistý. Deriváty H_4dota chirálne na uhlíkovom atóme možno získať zavedením substituentu na atóm uhlíka metylénovej skupiny pendantného ramena alebo etylénovej skupiny makrocyklu^{[23],[24]}. Príkladom chirálneho ligandu je ligand $\text{H}_4\text{hpdo3a}$ (Obr. 3), ktorý obsahuje chirálny atóm uhlíka, pretože má jedno acetátové pendantné rameno nahradené za 2-hydroxypropylové rameno. Chirálny atóm uhlíka sa nachádza už v samotnom ligande a nevzniká teda koordináciou. Ak sa použije ligand ako zmes enantiomérov pri príprave komplexov s Ln^{III} , komplex môže poskytnúť osem stereoizomérov (štyri páry enantiomérov). Avšak, v tomto prípade sa izoméry líšiace sa konfiguráciou na atóme uhlíka v roztoku navzájom nepremieňajú, keďže k zmene konfigurácie na atóme uhlíka nemôže dôjsť bez štiepenia väzieb^[25]. Z tohto dôvodu je možné dve štvorice izomérov s odlišnou konfiguráciou atómu uhlíka od seba separovať.

V prípade zavedenia metylvej skupiny na atómy uhlíka metylénových skupín všetkých pendantných ramien ligandu H_4dota sa získa ligand H_4dotma (Obr. 3). Podobne ako v prípade $\text{H}_4\text{hpdo3a}$ sa

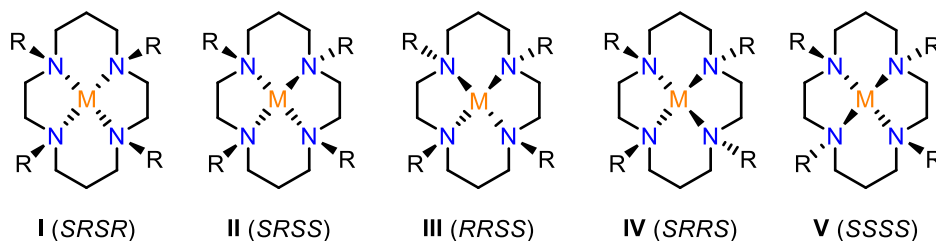
po koordinácii ligandu H₄dotma ako zmesi stereoizomérov získa daný komplex ako zmes stereoizomérov líšiacich sa konfiguráciou na atónoch uhlíka. Avšak, v tomto prípade je pri použití enantiomérne čistého ligandu H₄dotma počet izomérov v roztoku komplexu nižší ako v roztokoch komplexov [Ln(dota)(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1), pretože u metylacetátových pendantných ramien je stabilné iba natočenie pendantných ramien Λ a nie natočenie Δ ^[26]. Diastereoizoméry TSA a SA teda v tomto prípade existujú iba ako jeden enantiomér s natočením pendantných ramien Λ na rozdiel od dvojice enantiomérov s odlišným natočením pendantných ramien Λ/Δ u komplexov Ln^{III} s H₄dota. Podobne možno substitúciou atómu vodíka skupiny CH₂ makrocyklu ovplyvňovať stabilitu jeho konformácií.^[24]

Deriváty H₄dota obsahujúce fosfinátové skupiny alebo monoalkylfosfonátové skupiny sú achirálné, ale po koordinácii sa stáva atóm fosforu chirálnym. Chiralita na atóme fosforu spolu s chiralitou danou konformáciou makrocyklu a natočením pendantných ramien vedie k vzniku ôsmich stereoizomérov u komplexov derivátov H₄dota s jedným pendantným ramenom obsahujúcim fosfinátovú či monoalkyl/arylfosfonátovú skupinu H₄do3ap^R (R = H, alkyl, aryl, alkoxy; Obr. 3)^{[27]–[30]}. Všetky tieto izoméry sa môžu navzájom vymieňať.

Komplexy derivátov H₄dota, kde všetky štyri pendantné ramená obsahujú fosfonátovú alebo fosfinátovú skupinu (H₄dotp^R a H₈dotp, R = alkyl, aryl, alkoxy, aryloxy; Obr. 3) sa nachádzajú v roztoku i v pevnom stave iba v geometrii TSA'^{[31]–[34]} z dôvodu objemnosti fosfonátových či fosfinátových skupín. Avšak, po koordinácii týchto ligandov vzniká stereogénne centrum na každom zo štyroch atómov fosforu a v roztoku tak môže existovať 6 diastereoizomérov líšiacich sa konfiguráciou fosforových atómov: SSSS, SSSR, SSRR, SRSR, RRRS a RRRR^{[34]–[37]}. Stabilita jednotlivých diastereoizomérov sa zvyčajne výrazne líši, pričom je typicky najstabilnejší jeden z izomérov $\Lambda\lambda\lambda\lambda(\text{TSA}')\text{--SSSS}$ alebo $\Lambda\lambda\lambda\lambda(\text{TSA}')\text{--RRRR}$ (absolútnu konfiguráciu nie je možné určiť zo spektier NMR). Všetky uvádzané diastereoizoméry tvoria enantiomérne páry, preto je celkový počet izomérov komplexov tohto typu dvanásť a všetky sa môžu v roztoku vzájomne premieňať.

Podobne ako u komplexov derivátov H₄dota možno predpokladať stereoizoméry s rôznou konformáciou makrocyklu a rôznym natočením pendantných ramien i u derivátov ligandu H₃nota (kyselina 1,4,7-triazacyklonán-1,4,7-trioctová, Obr. 3), ktorý obsahuje makrocyklus tacn (1,4,7-triazacyklononán). U komplexov derivátov H₃nota nebola stereoizoméria podrobne skúmaná, ale u komplexov derivátov H₃nota s chirálnym atóm uhlíka boli v roztoku pozorované dva diastereoizoméry, ktoré môžu byť vysvetlené chiralitou spôsobenou natočením pendantných ramien^[38].

Stereoizoméria je odlišná u komplexov ligandov typu H₄teta (kyselina 1,4,8,11-tetrazacyklotetradekán-1,4,8,11-tetraoctová, Obr. 3), súčasťou ktorých je makrocyklus cyklám (1,4,8,11-tetrazacyklotetradekán). Keďže sa u tohto makrocyklu striedajú medzi atómami dusíka propylénové a etylénové skupiny, všetky štyri atómy dusíka sa stávajú po koordinácii chirálnymi. Kombinácia chiralít všetkých štyroch atómov dusíka vedie teoreticky k vzniku piatich diastereoizomérov označovaných I až V^[39] (Obr. 6), z ktorých termodynamicky najstabilnejšia konformácia je pre samotný cyklám konformácia III^[40]. Komplexy H₄teta s Ln^{III} na rozdiel od komplexov H₄dota nemajú tvar štvorcovej antiprizmy, ale tvar deformovaného dodekaédra^[19]. V roztoku sa nachádzajú ako zmes stereoizomérov s geometriou blízkou dodekaéдру, pričom jednotlivé izoméry sú vo vzájomnej výmene^[10].

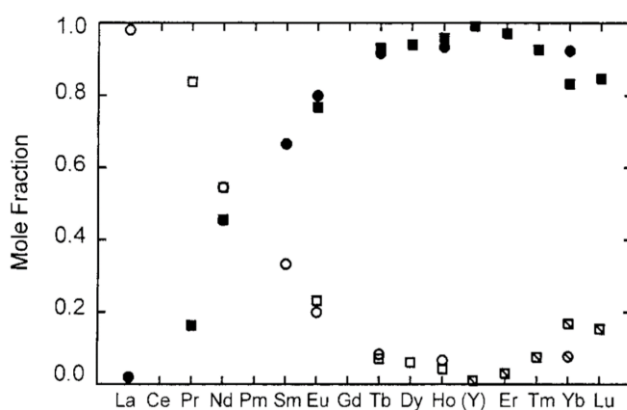


Obr. 6: Diastereoizoméry komplexov derivátov cyklámu, ktoré sú dôsledkom chiralít na koordinovaných atómov dusíka, a ich označenie I až V^[39], pričom je vždy zobrazený iba jeden z dvojice enantiomérov. Stereoizomérom I až V u komplexov derivátov cyklámu odpovedajú možné konformácie daných ligandov odvodených od cyklámu označované rovnako.

1.1.3 Zastúpenie izomérov komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota v roztoku

Zastúpenie diastereoizomérov SA a TSA v roztokoch komplexov Ln^{III} s ligandami typu H_4dota závisí na štruktúre ligandu, na iónovom polomere koordinovaného katiónu Ln^{III} , na teplote, na rozpúšťadle a na iónovej sile^[41]. Príkladom závislosti zastúpenia diastereoizomérov TSA a SA na štruktúre ligandu je už uvádzané 100% zastúpenie stereoizoméru TSA' u komplexov všetkých Ln^{III} s ligandom H_8dotp ^{[31],[32]}.

Závislosť pomeru diastereoizomérov TSA a SA v roztokoch komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1, \text{Ln} \neq \text{Pm}, \text{Gd}$) na centrálnom ióne Ln^{III} je uvedená na Obr. 7. Táto závislosť je dôsledkom veľkosti dutiny týchto komplexov, ktorá závisí na geometrii komplexov a klesá v poradí $\text{TSA} > \text{SA} > \text{TSA}' > \text{SA}'$ ^[42]. V roztokoch komplexov H_4dota s najväčšími iónmi Ln^{III} ($\text{La}^{\text{III}}, \text{Ce}^{\text{III}}$) je zastúpený iba izomér TSA s najväčšou dutinou. Vplyvom lantanoidovej kontrakcie dochádza v sérii La^{III} až Lu^{III} k výraznému poklesu iónového polomeru, čo vedie k znižovaniu zastúpenia izoméru TSA a k zvyšovaniu zastúpenia izoméru SA so znižovaním iónového polomeru koordinovaného Ln^{III} . S ďalším znižovaním iónového polomeru koordinovaného Ln^{III} dochádza k poklesu zastúpenia izoméru SA a k nárastu zastúpenia izoméru TSA', ktorý neobsahuje koordinovanú molekulu vody. U komplexov Ln^{III} s H_4dota je nárast zastúpenia izoméru TSA' pozorovaný u komplexu Er^{III} (Obr. 7). Avšak, u tohto komplexu môže roztok obsahovať aj zmes izomérov TSA a TSA', ktoré sú v rýchlej vzájomnej výmene a preto sú neodlíšiteľné spektroskopiou NMR.



Obr. 7: Molárne zlomky izomérov SA (vyplnené symboly), TSA (prázdne symboly) a TSA' (preškrtnuté symboly) v roztokoch komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) v závislosti na centrálnom ióne Ln^{III} pri $\text{pH} = 7,0$; $T = 298 \text{ K}$ a iónovej sile $0,3 \text{ mol dm}^{-3}$. Zdroje dát: štvorcové symboly: Aime et al., Inorganic Chemistry (1997)^[41] a kruhové symboly: Hoeft, Roth, Chemische Berichte (1993)^[43]. Obrázok je prevzatý z literatúry^[41].

So zvyšovaním teploty dochádza v roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota k zvyšovaniu zastúpenia diastereoizoméru SA^[41]. Zvyšovanie zastúpenia diastereoizoméru SA pri zvyšovaní teploty bolo rovnako pozorované aj v roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota s amidovými skupinami na pendantných ramenách^[44]. Naopak, zvyšovanie iónovej sily roztoku vedie k zvyšovaniu zastúpenia izoméru TSA, prípadne TSA' pri vysokej koncentrácii anorganických solí v roztoku^[41]. Tento efekt je vysvetľovaný stabilizáciou izoméru TSA jeho interakciou s anorganickou soľou a ovplyvnením stabilizácie izomérov solvatáciou molekulami vody. Pomer izomérov SA/TSA v roztoku komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota významne závisí aj na rozpúšťadle, napr. v prípade komplexov niektorých derivátov H₄dota bol majoritný izomér v roztoku v D₂O iný ako v roztoku v CD₃CN^[45].

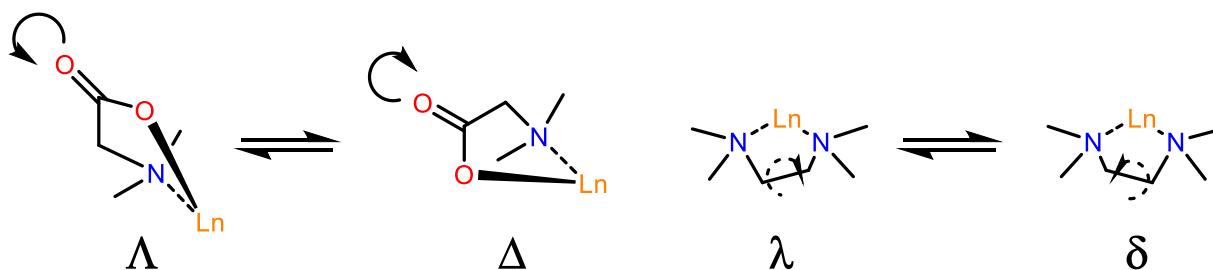
Zastúpenie diastereoizomérov SA a TSA vo vodných roztokoch komplexov [Ln(dota)(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1) nezávisí na hodnote pH roztoku. Spektroskopiou NMR bolo zistené, že pomer izomérov TSA a SA je v roztoku [Ln(dota)(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1) rovnaký pri pH = 1 a pH = 7^[46]. Avšak, pomer izomérov TSA a SA závisí na hodnote pH roztokov u komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota, ktoré obsahujú voľné skupiny podliehajúce acidobázickým reakciám, napr. voľnú fosfonátovú skupinu^[47] alebo aminoskupinu^[48].

U komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota obsahujúcimi pendantné ramená s monoalkylfosfonátovými či fosfinátovými skupinami nebola podrobne skúmaná závislosť zastúpenia diastereoizomérov líšiacich sa konfiguráciou *R/S* fosfonátovej či fosfinátovej skupiny na teplote či iónovom polomere centrálného iónu. Avšak, bola pozorovaná významná závislosť zastúpenia týchto diastereoizomérov na substituentoch na atóme fosforu. U komplexov Ln^{III} s ligandami H₄dotp^R (Obr. 3) bola pozorovaná zmes všetkých šiestich možných diastereoizomérov pre R = H, OCH₂CH₃, O-*n*Bu^[34], OCH₂CF₃^[49] a Ph^[35], ale prevažne jeden diastereoizomér (zastúpenie nad 90 %) pre R = CH₂OH^[34], CH₂CH₃^[34], CH₃^[50] a CH₂Ph^[36]. Táto závislosť stability diastereoizomérov na substituentoch na fosforovom atóme zatiaľ nebola objasnená, ale predpokladá sa, že dôvodom môžu byť elektrónové efekty, keďže zmes podobne zastúpených diastereoizomérov bola pozorovaná u komplexov ligandov so substituentami odťahujúcimi elektróny a jeden výrazne preferovaný diastereoizomér bol pozorovaný v roztokoch komplexov ligandov so substituentami donujúcimi elektróny.

1.1.4 Roztoková dynamika komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota

V roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota dochádza k viacerým dynamickým javom. Často sledovaným javom je výmena molekuly vody koordinovanej na centrálnom ióne Ln^{III} za molekulu vody rozpúšťadla. Táto výmena je často študovaná, pretože ovplyvňuje rýchlosť relaxácie atómov vodíka vody u kontrastných látok pre MRI^{[51],[52]}. Rýchlosť výmeny molekuly vody v roztoku daného komplexu je daná najmä pomerom diastereoizomérov TSA a SA, pričom u komplexov s geometriou TSA je zvyčajne cca 40 až 50-násobne rýchlejšia ako u komplexov geometrie SA, čo bolo potvrdené experimentálne pomocou NMR^{[51],[53]} aj pomocou výpočtových metód^[54]. Navyše, u komplexov niektorých ligandov odvodených od H₄dota je výmena koordinovanej molekuly vody u izoméru TSA až 780-krát rýchlejšia ako u izoméru SA^[44]. Rýchlosť výmeny koordinovanej molekuly vody závisí aj na hodnote pH, pričom so znižovaním hodnoty pH dochádza k významnému spomaleniu tejto výmeny oproti jej rýchlosti pri hodnote pH = 7^[46].

Ďalšie dynamické javy v roztokoch komplexov Ln^{III} s ligandami typu H₄dota vedú k výmene medzi jednotlivými izomérmi. Diastereoizoméry TSA a SA sa vzájomne premieňajú inverziou konformácie makrocyklu (premena medzi λλλλ a δδδδ) alebo zmenou rotácie pendantných ramien (premena medzi Λ a Δ)^[55], Obr. 8. Kombináciou týchto dvoch pohybov dochádza k premene medzi jednotlivými enantiomérmi.



Obr. 8: Schematické znázornenie dynamických javov vedúcich k premene medzi diastereoizomermi TSA a SA v roztokoch komplexov Ln^{III} s ligandami typu H_4dota : rotácia pendantných ramien (vľavo) a inverzia konformácie makrocyklu (vpravo).

Hodnoty aktivačnej Gibbsovej energie pre tieto pohyby vo vodných roztokoch niektorých komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) prevzaté z literatúry sú uvedené v Tab. 1. Hodnoty ΔG^\ddagger sú vyššie pre enantiomerizáciu ako pre rotáciu pendantných ramien či inverziu makrocyklu, keďže enantiomerizácia je kombináciou týchto dvoch pohybov. Hodnoty v Tab. 1 taktiež ukazujú, že so znižovaním centrálného iónu Ln^{III} dochádza k zvyšovaniu aktivačnej energie jednotlivých pohybov, čo je dôsledkom lantanoidovej kontrakcie. Znižovaním centrálného iónu Ln^{III} dochádza k zvyšovaniu jeho povrchového náboja a k silnejšej elektrostatickej interakcii medzi ligandom a Ln^{III} , čo zvyšuje rigiditu komplexu.

Tab. 1: Hodnoty aktivačnej Gibbsovej energie pre výmenu medzi izomermi SA a TSA rotáciou pendantných ramien a inverziou makrocyklu a hodnoty aktivačnej Gibbsovej energie enantiomerizácie vo vodných roztokoch komplexov niektorých iónov Ln^{III} s ligandom H_4dota spolu s metódami NMR použitými na stanovenie týchto hodnôt.

Komplex	$\Delta G_{298\text{K}}^\ddagger$ (SA \rightarrow TSA) [kJ mol $^{-1}$]	$\Delta G_{298\text{K}}^\ddagger$ (enantiomerizácia) [kJ mol $^{-1}$]	Metóda stanovenia ^a
$[\text{La}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$	–	$60,7 \pm 1,2^{[56]}$	^{13}C NMR BSA
$[\text{Pr}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$	$50 \pm 3^{[57]}$	$65 \pm 2^{[57]}$	^1H NMR BSA
	$54 \pm 4^{[57]}$	–	^{13}C NMR BSA
$[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$	$^b62,7 \pm 0,9^{[58]}$	–	^1H 1D EXSY
	$^c64 \pm 1^{[58]}$	–	^1H 1D EXSY
$[\text{Ho}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$	$65 \pm 3^{[59]}$	–	^1H NMR BSA
$[\text{Tm}(\text{dota})]^-$	$65 \pm 2^{[60]}$	–	^1H NMR BSA
$[\text{Yb}(\text{dota})]^-$	$^b65,7 \pm 1,3^{[61]}$	$65,9 \pm 1,0^{[61]}$	$^1\text{H}-^1\text{H}$ 2D EXSY
	$^c65,1 \pm 1,8^{[61]}$		$^1\text{H}-^1\text{H}$ 2D EXSY
$[\text{Lu}(\text{dota})]^-$	$63 \pm 2^{[62]}$	$65,9 \pm 1,2^{[62]}$	^{13}C NMR BSA

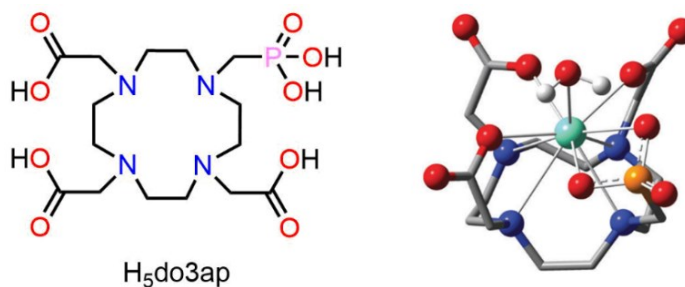
^aMetóda NMR BSA predstavuje analýzu tvaru signálov v spektrách NMR pri rôznej teplote („BandShape Analysis“) a metóda EXSY predstavuje výmennú spektroskopiu (EXchange Spectroscopy). ^bHodnota aktivačnej Gibbsovej energie pre výmenu inverziou makrocyklu. ^cHodnota aktivačnej Gibbsovej energie pre výmenu rotáciou pendantných ramien

Pri veľmi nízkych hodnotách pH (<2) roztokov komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) dochádza k zrýchleniu dynamických javov^[46]. Tento efekt môže byť vysvetlený oslabením väzby $\text{Ln}^{\text{III}}-\text{O}_2\text{C}$ protonizáciou nekoordinovaného atómu kyslíka karboxylátovej skupiny alebo prenosom protónu na jeden

z atómov dusíka makrocyklu za dekoordinácie a následnej spätnej koordinácie tohto atómu dusíka po inverzii makrocyklu.

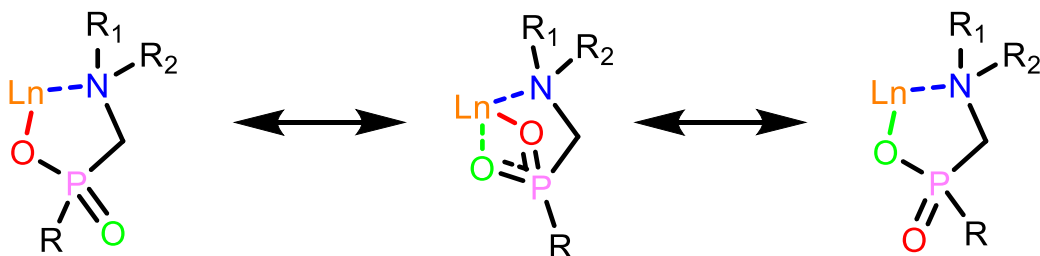
Rýchlosť inverzie makrocyklu je podobná pre komplexy Ln^{III} rôznych derivátov H_4dota líšiacich sa substituentami na pendantných ramenách^[9]. Avšak, rýchlosť rotácie pendantných ramien sa u týchto komplexov významne líši. Ako príklad možno uviesť porovnanie Gibbsovej aktivačnej energie pre rotáciu pendantných ramien u komplexov Eu^{III} s ligandom H_4dota , resp. s ligandom H_4dta , tetrakis(monometylamidovým) derivátom H_4dota na pendantných ramenách, resp. s ligandom H_4dotam , tetraamidovým derivátom H_4dota na pendantných ramenách, kde hodnoty aktivačnej Gibbsovej energie rotácie pendantných ramien predstavujú pri 298 K: $\Delta G_{298}^\ddagger = 64 \text{ kJ mol}^{-1}$ ^[58], resp. $\Delta G_{298}^\ddagger = 57,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ^[63], resp. $\Delta G_{298}^\ddagger = 54,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ ^[63]. U komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota substituovanými na atóme uhlíku metylénovej skupiny dochádza k výraznému spomaleniu, prípadne úplnému zastaveniu rotácie pendantných ramien^{[63],[64]}. Podobne dochádza v prípade komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota substituovanými na atómoch uhlíka makrocyklu k výraznému spomaleniu inverzie makrocyklu^[24].

U komplexu $[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ je inverzia makrocyklu rýchlejšia ako rotácia pendantných ramien. Avšak, u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (Obr. 9) je rýchlejšia rotácia pendantných ramien. Hodnota aktivačnej Gibbsovej energie tejto rotácie je pre $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ o cca 7 kJ mol^{-1} ^[58] nižšia ako pre komplex $[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$. Tento rozdiel v hodnote aktivačnej Gibbsovej energie bol vysvetlený výpočtami DFT^[58]. Dôvodom je rozdielny mechanizmus rotácie pendantných ramien. Kým u komplexu $[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ dochádza k rotácii všetkých pendantných ramien súčasne, u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ dochádza k postupnej rotácii pendantných ramien, pričom dochádza najprv k rotácii metylfosfonátového pendantného ramena za vzniku intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou, kde sú oba atómy kyslíka fosfonátovej skupiny súčasne koordinované na centrálny ión (Obr. 9).



Obr. 9: Štruktúra ligandu $\text{H}_5\text{do3ap}$ (vľavo) a štruktúra intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou vypočítaná metódou DFT u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (vpravo). Obrázok vpravo je prevzatý z literatúry^[58].

Intermediát s bidentátnou fosfonátovou či fosfinátovou skupinou možno predpokladať aj v prípade výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfonátovej či fosfinátovej skupiny, ktorou sa môžu vymieňať diastereoizoméry líšiace sa konfiguráciou R/S na koordinovanej chirálnej fosfonátovej či fosfinátovej skupine. Táto fosfonátová/fosfinátová rotácia (Obr. 10) zatiaľ nebola dokázaná experimentálne a jej štúdium je predmetom tejto diplomovej práce. Existenciu tohto pohybu naznačuje analýza posunov indukovaných lantanoidom (LIS, „Lanthanide-Induced Shift), ktorá poukazuje na anomálnu geometriu u komplexov monoetylfosfonátového analógu H_4dota s väčšími iónmi Ln^{III} (Ce^{III} , Pr^{III} , Nd^{III}), u ktorých možno predpokladať vyššiu pravdepodobnosť fosfonátovej rotácie^[22].



Obr. 10: Schéma fosfonátovej/fosfinátovej rotácie predpokladanej v roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota s fosfonátovými/fosfinátovými skupinami na pendentných ramenách.

Podobný dynamický jav bol študovaný na karboxylátových skupinách komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) metódou ^{17}O NMR pri rôznej teplote a výpočtami DFT. V tomto prípade dochádza k výmene koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka karboxylátovej skupiny mechanizmom zahŕňajúcim intermediát s bidentátnou karboxylátovou skupinou u komplexov najväčších iónov Ln^{III} (La^{III} až Sm^{III})^{[65],[66]}. U komplexov menších Ln^{III} (Tm^{III} , Lu^{III}) dochádza k výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka karboxylátovej skupiny iba dekoordináciou koordinovaného atómu kyslíka a následnou koordináciu pôvodne nekoordinovaného atómu kyslíka^[65]. Výmena koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka karboxylátovej skupiny je pomalšia ako inverzia makrocyklu či rotácia pendentných ramien. Už v prípade komplexu $[\text{La}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ je hodnota aktivačnej Gibbsovej energie pre karboxylátovú rotáciu vyššia o viac než 10 kJ mol^{-1} než pre rotáciu pendentných ramien či inverziu makrocyklu.

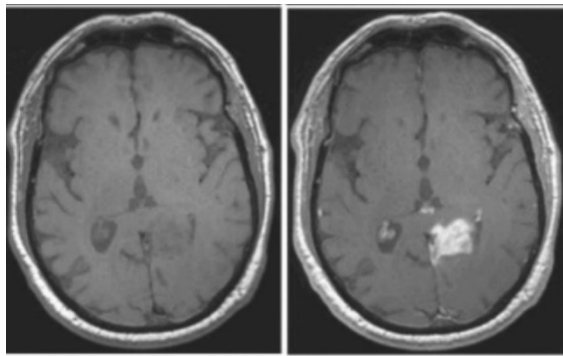
1.1.5 Význam stereodynamiky u komplexov Ln^{III} s derivátmi ligandu H_4dota

Ligand H_4dota a jeho deriváty tvoria kineticky inertné a termodynamicky stabilné komplexy s iónmi Ln^{III} . Koordináciou iónov Ln^{III} dochádza k výraznému zníženiu ich toxicity oproti nekoordinovaným „voľným“ iónom Ln^{III} , preto možno tieto komplexy využiť na medicínske účely, najčastejšie ako kontrastné látky v MRI^{[12],[13]}, ako luminiscenčné sondy^{[14],[15]} a ako rádiofarmaká^{[67],[68]}. Väčšinou sú komplexy Ln^{III} s derivátmi H_4dota využívané vo forme vodných roztokov, v ktorých sa nachádzajú ako zmes vzájomne sa premieňajúcich diastereoizomérov. Z tohto dôvodu má na vlastnosti týchto komplexov a tým aj ich využitie veľký vplyv ich stereochemia a roztoková stereodynamika.

Ako kontrastné látky v MRI sú využívané najmä komplexy Gd^{III} s derivátmi H_4dota . Metódu MRI možno použiť bez prítomnosti kontrastnej látky v tele pacienta, ale kontrastná látka významne zvyšuje kontrast zobrazenia (Obr. 11). Relaxivitu kontrastnej látky pre MRI ovplyvňuje rýchlosť výmeny koordinovanej molekuly vody za molekulu vody z rozpúšťadla. Táto rýchlosť je u komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota mnohonásobne vyššia pre diastereoizomér TSA ako pre diastereoizomér SA^{[44],[51],[53]}. Keďže pomer diastereoizomérov TSA a SA v roztokoch komplexov Ln^{III} závisí na štruktúre ligandu, možno zmenou štruktúry ligandu zvyšovať zastúpenie izoméru TSA v roztoku a tým zvyšovať relaxivitu.

Komplexy paramagnetických iónov Ln^{III} možno využiť aj na monitorovanie lokálnej teploty v tele pomocou NMR. Väčšinou je na tento účel využívaná závislosť LIS na teplote^{[69],[70]}, prípadne závislosť paramagnetického relaxačného času na teplote^[60]. Avšak, chemický posun a relaxačný čas signálov v spektrách NMR sú ovplyvnené aj pomalou chemickou výmenou spôsobenou dynamickými javmi vo vodných roztokoch komplexov Ln^{III} s ligandami typu H_4dota . Dynamika v roztokoch daných komplexov teda môže skresľovať výsledky monitorovania lokálnej teploty. Na druhej strane, dynamické pohyby, ktoré

dostatočne menia chemický posun či relaxačný čas signálov v spektrách NMR už pri malých zmenách teploty, by mohli byť využité na monitorovanie lokálnej teploty.



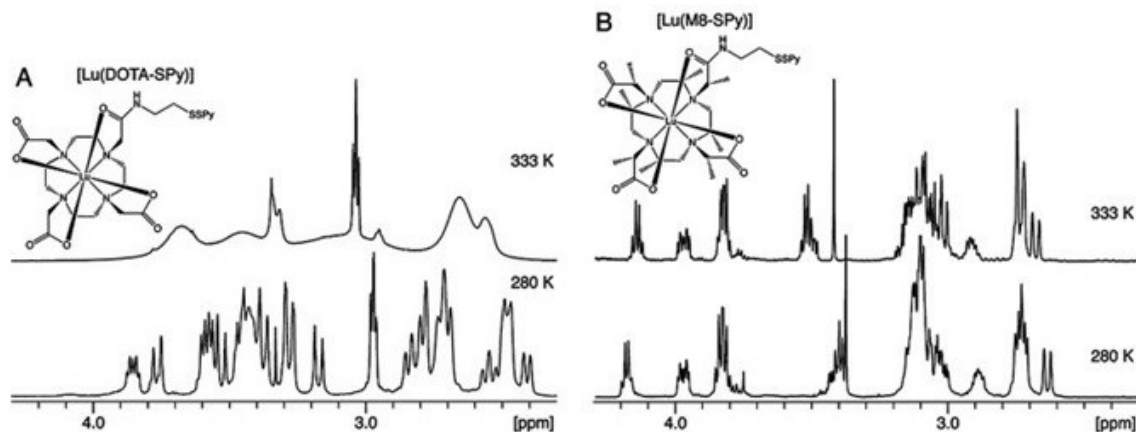
Obr. 11: Snímka mozgu pacienta s gliómom získaná metódou MRI bez aplikácie kontrastnej látky (vľavo) a s intravenóznou aplikáciou kontrastnej látky s obsahom Gd^{III} (vpravo). Obrázok bol prevzatý z literatúry^[71].

Stereochémia komplexov derivátov cyklénu s Ln^{III} umožňuje ich použitie ako chirálnych luminiscenčných sond^[15], pričom ako luminiscenčné sondy sú najčastejšie používané komplexy Eu^{III} a Tb^{III} . Keďže komplexy derivátov cyklénu s Eu^{III} a Tb^{III} existujú v roztoku ako zmes izomérov a obsahujú okrem ligandu odvodeného od cyklénu koordinovanú molekulu vody, môže sa namiesto tejto molekuly vody na centrálny ión koordinovať chirálna látka za tvorby diastereoizomérov s rozdielnymi luminiscenčnými vlastnosťami, napr. luminiscenčnými dobami života. Pomocou komplexu Eu^{III} s derivátom cyklénu bolo možné napr. odlišiť *(R)*-laktát a *(S)*-laktát na základe ich fotolumiscenčných spektrier^[72].

Vplyv stereochemie komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4 dota na ich využitie ako rádiofarmák nebol podrobne študovaný. Avšak, vplyv stereochemie bol sledovaný u komplexov technécia. V tomto prípade bol pozorovaný výrazný vplyv stereochemie na biologické vlastnosti daných rádiofarmák. Z dôvodu rozdielnej lipofility stereoizomérov sa líši ich biodistribúcia či rýchlosť exkrécie^[73]. U komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4 dota, kde dochádza vo vodnom roztoku k rýchlej vzájomnej výmene medzi stereoizomérmí, pravdepodobne stereochemia neovplyvňuje ich biologické vlastnosti podobne ako u komplexov technécia z dôvodu ich rýchlej stereodynamiky. Avšak, vplyv stereochemie na biologické vlastnosti rádiofarmák možno očakávať u komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4 dota, kde je stereodynamika výrazne spomalená alebo u komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4 dota obsahujúcimi stereoogénne centrum prítomné na ligande pred jeho koordináciou, napr. na atóme uhlíka makrocyklu či pendantného ramena.

Okrem medicínskych aplikácií sú deriváty H_4 dota s paramagnetickými iónmi Ln^{III} využívané aj ako posunové činidlá pri sledovaní štruktúry biomakromolekúl v roztoku pomocou NMR^[74]. V tomto prípade je využívaná závislosť paramagnetických efektov (najmä pseudokontaktného posunu a paramagnetickej relaxácie) na vzdialenosti pozorovaného atómu od paramagnetického centra. Komplexy paramagnetických Ln^{III} s ligandom H_4 dota nie sú na toto využitie vhodné z dôvodu ich stereochemických vlastností. Prítomnosť dvoch diastereoizomérov (TSA a SA) v roztoku vedie k nežiadúcemu zvýšeniu počtu pozorovaných signálov. Navyše, rýchla výmena medzi jednotlivými izomérmí vedie k spriemerovaniu pseudokontaktných posunov a tým k strate informácií o štruktúre biomakromolekuly (Obr. 12), preto je žiaduce zvyšovať rigiditu daných posunových činidiel spomaľovaním dynamických javov v ich vodných roztokoch^{[74],[75]}. Z tohto dôvodu sú zvyčajne ako paramagnetické posunové činidlá pre sledovanie štruktúry

biomakromolekul využívajú komplexy derivátov H_4 dota, ktoré obsahujú substituenty na skupinách CH_2 makrocyklu i pendantných ramien. Táto derivatizácia vedie k zníženiu počtu izomérov, pretože destabilizuje konformáciu $\lambda\lambda\lambda\lambda$ makrocyklu^[24] a taktiež vedie k spomaleniu rotácie pendantných ramien.



Obr. 12: Spektrá 1H NMR pri 280 K a 333 K komplexu Lu (A.) s derivátom H_4 dota s rýchlou výmenou medzi diastereoizomérmí, ktorá vedie k spriemerovaniu chemických posunov pri 333 K a (B.) s derivátom H_4 dota s výrazne spomalenou roztokovou dynamikou, kde takmer nedochádza k spriemerovaniu chemických posunov pri 333 K. Obrázok bol prevzatý z literatúry^[76].

1.2 Sledovanie dynamických javov v roztoku

Komplexy derivátov H_4 dota s iónmi Ln^{III} sú v medicíne či ako posunové činidlá využívané vo vodnom roztoku. Na sledovanie ich stereochemie a dynamických javov medzi ich stereoizomérmí sú z tohto dôvodu využívané najmä metódy NMR, prípadne chiroptická spektroskopia^[9]. Informácie o štruktúre v pevnom stave, získané napr. s použitím difrakcie röntgenového žiarenia, nemožno priamo korelovať z dátami získanými pre roztoky komplexov, pretože štruktúra látky v pevnom stave významne závisí na interakciách medzi atómami (napr. na vodíkových väzbách) v kryštáli. Z tohto dôvodu zvyčajne prednostne kryštalizuje len jeden z izomérov, ktorý ale nemusí byť preferovaným izomérom vo vodnom roztoku^[77]. Navyše, dynamické javy v pevnej fáze sú odlišné od dynamických javov v roztoku.

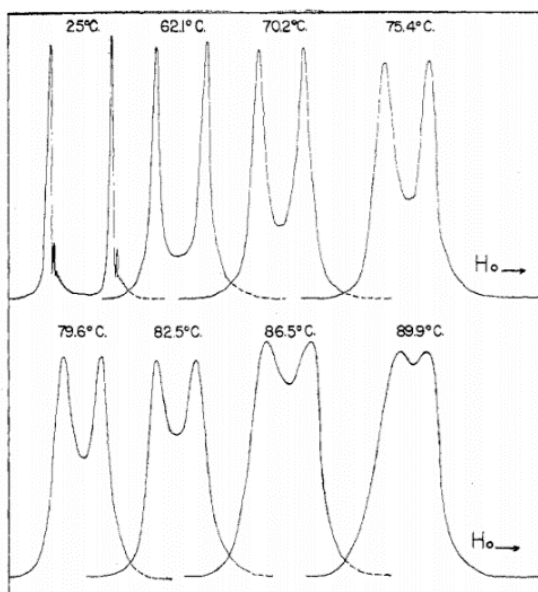
Metóda NMR umožňuje určiť počet a zastúpenie diastereoizomérov v roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4 dota a umožňuje sledovať dynamické javy medzi nimi^{[43],[55],[56]}. Metódou NMR možno stanoviť kinetické parametre jednotlivých dynamických javov, ktoré vedú k vzájomnej výmene stereoizomérov. Avšak, NMR neumožňuje sledovať mechanizmus týchto premien z dôvodu krátkej doby života intermediátov. Informácie o mechanizme jednotlivých premien sú preto získavané na základe výpočtových metód^[78]. Relevantnosť mechanizmu popísaného na základe výpočtových metód možno posúdiť porovnaním vypočítaných kinetických parametrov s kinetickými parametrami získanými experimentálne.

1.2.1 Sledovanie dynamických javov metódou NMR

Spektroskopia NMR umožňuje sledovať dynamické javy, pričom voľba vhodného experimentu závisí na rýchlosti dynamického javu (chemickej výmeny). Chemická výmena vedie k rozšíreniu signálov a k zmene, prípadne až k spriemerovaniu chemických posunov vymieňaných signálov, pretože chemickou výmenou dochádza k zmene magnetického okolia signálu.

Pokiaľ je rýchlosť chemickej výmeny oveľa nižšia ako je rozdiel frekvencií vymieňaných signálov, výmenu možno považovať z hľadiska NMR za pomalú. V tomto prípade dochádza k malým zmenám šírky signálov, ktoré nemožno spoľahlivo odlíšiť od iných efektov, ako sú napr. nehomogenity magnetického poľa. Z tohto dôvodu je pomalá chemická výmena sledovaná technikami NMR, ktoré zahŕňajú prenášanie magnetizácie ako napr. EXSY (excitačná spektroskopia)^{[79]-[81]}.

V prípade stredne rýchlej výmeny je rýchlosť chemickej výmeny blízka rozdielu frekvencií vymieňaných signálov. Stredne rýchla výmena významne ovplyvňuje chemický posun a šírku signálov v spektre NMR na rozdiel od rýchlej či pomalej chemickej výmeny. Stredne rýchlu chemickú výmenu možno sledovať na základe teplotných závislostí spektier NMR, v ktorých dochádza so zvyšovaním teploty k rozširovaniu signálov, k zmene ich chemických posunov a pri dostatočne vysokej teplote k ich koalescencii (Obr. 13). Analýzou závislosti tvaru signálov na teplote možno získať kinetické parametre danej chemickej výmeny.



Obr. 13: Zmena tvaru signálov v spektre NMR *N,N*-dimetyltrifluoroacetamidu v závislosti na teplote z dôvodu chemickej výmeny metylových skupín na atóme dusíka rotáciou okolo amidovej väzby. Obrázok bol prevzatý z literatúry^[82].

Ak je rýchlosť chemickej výmeny podstatne vyššia ako rozdiel frekvencií vymieňajúcich sa signálov, dochádza z hľadiska NMR k rýchlej chemickej výmene. V tomto prípade je v spektre namiesto dvoch vymieňajúcich sa signálov pozorovaný iba jeden signál, ktorý je chemickou výmenou rozšírený, ale rozšírenie je blízke prirodzenej šírke signálu. Chemickú výmenu možno v tomto prípade sledovať presným meraním relaxačného času T_2 za odstránenia rozšírenia signálov nehomogenitami magnetického poľa^[81].

1.2.2 Zmena tvaru signálov chemickou výmenou

Vplyv chemickej výmeny na tvar spektra NMR je zobrazený na Obr. 13. Štúdium zmeny tvaru spektra NMR pri zmene teploty je najviac využiteľné v prípade stredne rýchlej chemickej výmeny. S postupným zvyšovaním teploty dochádza k zmene širok (relaxačných časov T_2) a chemických posunov vymieňaných signálov a k ich následnej koalescencii. Pre rýchlostnú konštantu pri teplote koalescencie v prípade rovnakého zastúpenia vymieňaných jadier platí vzťah (1), kde predstavuje k rýchlostnú konštantu daného deja pri teplote koalescencie a ν predstavuje rozdiel frekvencií signálov jadier, medzi ktorými

dochádza k vzájomnej výmene. Tento vzťah umožňuje určiť rýchlostnú konštantu sledovaného deja iba pri teplote koalescencie.

$$k = \frac{\pi \Delta\nu}{\sqrt{2}} \quad (1)$$

Na určenie aktivačných parametrov daného deja možno využiť analýzu zmeny tvaru spektier NMR v závislosti na teplote. Chemickú výmenu medzi jadrami A a B možno popísať Bloch-McConnelovými^[83] rovnicami (vzťahy (2) až (5)). Vo vzťahoch (2) až (5) predstavuje M_x , resp. M_y zložku magnetizácie v osi x , resp. y pre jadro A, prípadne B. Veličina \vec{M} predstavuje vektor magnetizácie daného jadra a veličina \vec{B} vektor magnetického poľa pôsobiaceho na dané jadro. Veličina T_2 predstavuje priečny relaxačný čas daného jadra a veličina k_A , resp. k_B rýchlostnú konštantu chemickej výmeny spinu A za spin B, resp. spinu B za spin A. Zvýraznená časť rovníc predstavuje vplyv chemickej výmeny na hodnotu magnetizácie.

$$\frac{dM_x^A}{dt} = \gamma(\vec{M}^A \times \vec{B}^A)_x - \frac{M_x^A}{T_2^A} - k_A M_x^A + k_B M_x^B \quad (2)$$

$$\frac{dM_y^A}{dt} = \gamma(\vec{M}^A \times \vec{B}^A)_y - \frac{M_y^A}{T_2^A} - k_A M_y^A + k_B M_y^B \quad (3)$$

$$\frac{dM_x^B}{dt} = \gamma(\vec{M}^B \times \vec{B}^B)_x - \frac{M_x^B}{T_2^B} - k_B M_x^B + k_A M_x^A \quad (4)$$

$$\frac{dM_y^B}{dt} = \gamma(\vec{M}^B \times \vec{B}^B)_y - \frac{M_y^B}{T_2^B} - k_B M_y^B + k_A M_y^A \quad (5)$$

Po Fourierovej transformácii je analytickým riešením Bloch-McConnelových rovníc (2) až (5) pre symetrickú chemickú výmenu dvoch jadier (rovnaké zastúpenie spinov A a B a $k_A = k_B$) vzťah (6)^{[81],[83]}. Vo vzťahu (6) predstavuje $S(\omega)$ spektrum, γ magnetogyrický pomer daného jadra, B_1 intenzitu aplikovaného radiofrekvenčného poľa, M_0 rovnovážnu magnetizáciu jadra, R_A , resp. R_B rýchlosť priečnej relaxácie jadra A, resp. B a ω_A , resp. ω_B uhľovú rezonančnú frekvenciu jadra A, resp. B. Na základe tohto vzťahu možno usudzovať na závislosť tvaru spektra na rýchlostnej konštante k vo vzťahu k rozdielu rezonančných frekvencií ω_A a ω_B , pričom u stredne rýchlej výmeny dochádza k najväčšiemu ovplyvneniu priečných relaxačných časov a chemických posunov signálov vymieňaných jadier.

$$S(\omega) = \gamma B_1 M_0 \frac{R_A - i(\omega_A - \omega) + R_B - i(\omega_B - \omega) + 4k}{2(k + R_A - i(\omega_A - \omega))(k + R_B - i(\omega_B - \omega)) - 2k^2} \quad (6)$$

Podobne možno analyticky riešiť sústavu diferenciálnych rovníc (2) až (5) pre rozdielne rýchlostné konštanty k_A a k_B a rôzne populácie p_A , resp. p_B vymieňaných jadier A, resp. B. Analytickým riešením je v tomto prípade vzťah (7)^{[84],[85]}, kde označenia veličín majú rovnaký význam ako vo vzťahu (6). Vzťah (7) je platný i mimo termodynamickej rovnováhy, pretože obsahuje aj rýchlostné konštanty k_A , k_B , aj populácie p_A , p_B ^[84]. Avšak, v stave termodynamickej rovnováhy sú nezávislé iba dva z týchto štyroch parametrov, pretože platia vzťahy (8) a (9).

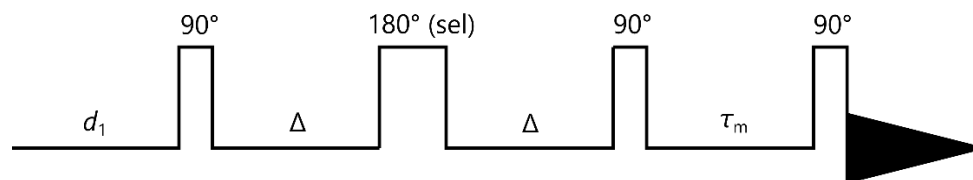
$$S(\omega) = M_0 \frac{k_A + k_B + p_A(R_B - i(\omega_B - \omega)) + p_B(R_A - i(\omega_A - \omega))}{(R_B - i(\omega_A - \omega))(R_B - i(\omega_B - \omega)) + k_A(R_B - i(\omega_A - \omega)) + k_B(R_A - i(\omega_A - \omega))} \quad (7)$$

$$\frac{k_A}{k_B} = \frac{p_B}{p_A} \quad (8)$$

$$p_A + p_B = 1 \quad (9)$$

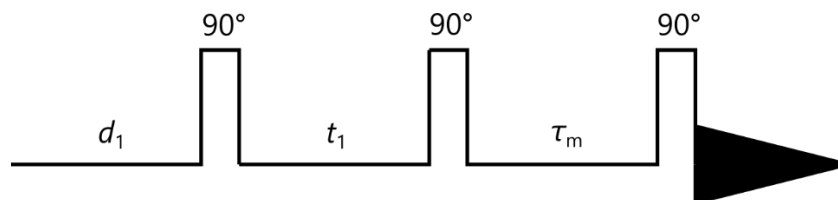
1.2.3 Experiment EXSY

Experiment EXSY umožňuje pomocou NMR sledovať pomalú chemickú výmenu. Experiment EXSY môže byť uskutočnený ako experiment 1D využívajúci selektívnu inverziu signálu nasledovanú prenosom magnetizácie alebo ako 2D EXSY experiment. Pulzná sekvencia pre experiment 1D EXSY^{[86],[87]} je uvedená na Obr. 14. Po pôsobení 90° pulzu je aplikované spinové echo so selektívnym 180° pulzom, ktoré selektívne refokusuje požadovaný signál. Po pôsobení následného 90° pulzu počas zmiešavacieho času τ_m dochádza k chemickej výmene a tým k prenosu magnetizácie medzi vymieňanými jadrami. Po záverečnom 90° pulze je spektrum zaznamenané.



Obr. 14: Pulzná sekvencia pre experiment 1D EXSY. Označenie d_1 predstavuje relaxačné oneskorenie („relaxation delay“) a τ_m predstavuje zmiešavací čas. Pulzná sekvencia obsahuje 180° selektívny pulz.

Nevýhodou experimentu 1D EXSY je nemožnosť selektívnej excitácie len jedného signálu v spektre pri prekryve signálov, kedy sú rozdiely ich chemických posunov malé^[58]. Tento problém možno potlačiť použitím experimentu 2D EXSY. Pulzná sekvencia pre experiment 2D EXSY^{[79],[80]} je uvedená na Obr. 15. Po rotácii magnetizácie do roviny kolmej k vonkajšiemu magnetickému poľu prvým 90° pulzom sa magnetizácia vyvíja po dobu t_1 . Po nasledujúcom 90° pulze je získaná magnetizácia v osi vonkajšieho magnetického poľa. Táto magnetizácia je frekvenčne označená frekvenciou jedného zo spinov. Počas zmiešavacieho času τ_m dochádza k chemickej výmene a tým k prenosu magnetizácie medzi vymieňanými spinmi. Po záverečnom 90° pulze dochádza k akvizícii 2D spektra, ktoré v prípade chemickej výmene obsahuje signály s frekvenčnými súradnicami vymieňaných jadier.



Obr. 15: Pulzná sekvencia pre experiment 2D EXSY NMR. Označenie d_1 predstavuje relaxačné oneskorenie („relaxation delay“) a označenie τ_m predstavuje zmiešavací čas.

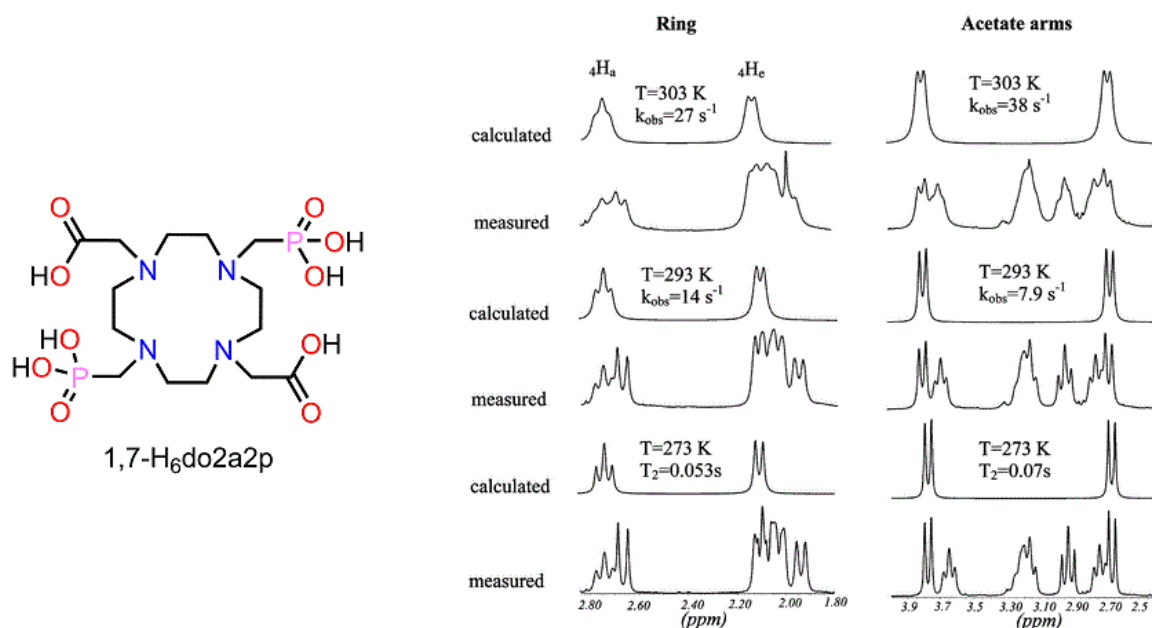
Výhodou spektroskopie 2D EXSY oproti 1D EXSY je vyššie rozlíšenie. Nevýhodou spektroskopie 2D EXSY je nižšia presnosť stanovenia integrálnych intenzít signálov v 2D spektre ako u 1D EXSY a teda nižšia presnosť získaných kinetických parametrov.

1.2.4 Štúdium dynamiky metódou NMR v roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota

Metóda NMR bola použitá na štúdium roztokovej dynamiky komplexov Ln^{III} s ligandom H_4dota a jeho derivátmi. Keďže v spektrách ^1H NMR týchto komplexov často dochádza k prekryvu signálov, zvyčajne sú kinetické parametre určované analýzou teplotnej závislosti tvaru signálov v spektrách ^{13}C NMR. Takto boli analýzou tvaru signálov v spektrách ^{13}C NMR stanovené kinetické parametre pre dynamické javy komplexov viacerých Ln^{III} s ligandom H_4dota ^{[56],[57],[62]} či s derivátmi ligandu

H₄dota^{[88]–[90]}. V prípadoch, kedy sú signály v spektrách ¹H NMR daných komplexov dostatočne rozlíšené, možno získať kinetické parametre dynamických javov v roztokoch týchto komplexov i analýzou tvaru signálov v spektre ¹H NMR v závislosti na teplote. Týmto spôsobom boli stanovené aktivačné parametre pre dynamické javy vo vodných roztokoch komplexov Ln^{III} s ligandom H₄dota či jeho derivátmi^{[57],[59],[60],[91]}.

Analýza tvaru signálov v spektre ¹H NMR v závislosti na teplote umožnila u komplexu La^{III} s derivátom H₄dota, 1,7-H₆do2a2p (Obr. 16), odlišiť aktivačné parametre pre inverziu makrocyklu a pre rotáciu pendančných ramien^[92] analýzou teplotnej závislosti zmeny tvaru signálov atómov ¹H pendančných ramien a signálov atómov ¹H makrocyklu. Keďže u tohto komplexu bol v spektrách NMR detekovaný iba izomér TSA, pravdepodobne v jeho roztoku dochádza iba k enantiomerizácii. Avšak, rýchlosť rotácie pendančných ramien a inverzie makrocyklu je odlišná a počas enantiomerizácie pravdepodobne dochádza k viacnásobnej inverzii makrocyklu a až následnej rotácii pendančných ramien.



Obr. 16: Štruktúra ligandu 1,7-H₆do2a2p (vľavo) a experimentálne a vypočítané spektrá ¹H NMR jeho komplexu s La^{III} pri rôznych teplotách použité pri analýze tvaru signálov v závislosti na teplote (vpravo). Obrázok vpravo bol prevzatý z literatúry^[92].

Zmena tvaru signálov v spektrách NMR chemickou výmenou je často používaná i na kvalitatívne posúdenie výmeny medzi izomermi v roztoku. Na tento účel bola využitá teplotná závislosť tvaru signálov v spektrách ¹H NMR^{[55],[93],[94]}, ¹³C NMR^{[55],[64]} i ³¹P NMR^{[27],[28]}.

Na stanovenie kinetických parametrov dynamických javov vo vodných roztokoch komplexov Ln^{III} s H₄dota bola použitá taktiež metóda 1D ¹H EXSY^[58], prípadne 2D ¹H–¹H EXSY^[61]. Podobne umožnili metódy 1D EXSY^{[63],[77]} či 2D ¹H–¹H EXSY^{[26],[95]} stanoviť kinetické parametre dynamických javov v roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota. Metódami EXSY možno jednoznačne rozlíšiť jednotlivé mechanizmy výmeny stereoizomérov, pretože inverzia makrocyklu vedie k výmene medzi axiálnym atómom vodíka izoméru TSA alebo SA a ekvatoriálnym atómom vodíka druhého z diastereoizomérov TSA a SA, kým rotácia pendančných ramien vedie k výmene axiálneho, resp. ekvatoriálneho atómu vodíka jedného z diastereoizomérov za axiálny, resp. ekvatoriálny atóm vodíka druhého z diastereoizomérov. Z tohto dôvodu bola metóda 2D ¹H–¹H EXSY použitá na kvalitatívne potvrdenie výmeny medzi izomermi

TSA a SA jednotlivými mechanizmami u komplexov Ln^{III} s ligandom H_4dota a jeho derivátmi.^{[43],[55],[77],[91],[93],[96]} S použitím tejto metódy bolo potvrdené zabrzdenie rotácie pendantných ramien u komplexov derivátov H_4dota obsahujúcich substituent na atóme uhlíka skupiny CH_2 pendantných ramien^{[26],[93]} a zabrzdenie inverzie makrocyklu u komplexov derivátov H_4dota obsahujúcich substituent na atóme uhlíka skupiny CH_2 makrocyklu^[96].

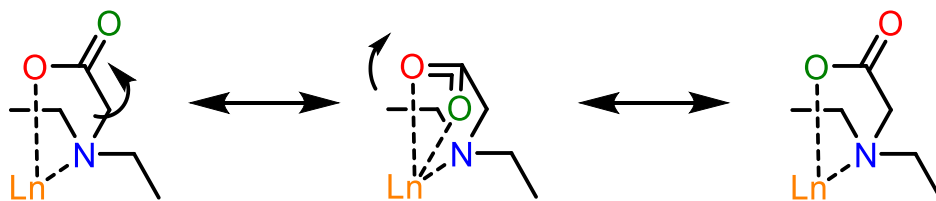
Metóda NMR bola použitá i na štúdium rýchlosti výmeny koordinovanej molekuly vody za vodu z rozpúšťadla u komplexov Ln^{III} s ligandom H_4dota a jeho derivátmi. Rýchlosť výmeny molekuly vody bola stanovená s využitím teplotnej závislosti tvaru signálov v spektrách ^1H NMR^[63] alebo ^{17}O NMR^{[53],[93]}, prípadne pomocou experimentov s prenosom magnetizácie^[97].

1.2.5 Využitie výpočtových metód na štúdium dynamiky komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota

Na popisanie mechanizmov dynamických javov v roztokoch komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota sú využívané výpočtové metódy a ich porovnanie s experimentálnymi dátami. Najväčšie praktické využitie pri skúmaní vlastností komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota má spomedzi výpočtových metód metóda DFT („Density Functional Theory“, teória funkcionálu hustoty)^[78].

Metóda DFT umožnila určiť, že výmena medzi izomérmi TSA a SA u komplexov Ln^{III} s H_4dota a jeho derivátmi inverziou makrocyklu prebieha krokovo postupnou zmenou konformácie každého z etylénových mostíkov^{[58],[88],[89]}. K výmene medzi izomérmi SA a TSA rotáciou pendantných ramien na základe metódy DFT dochádza u komplexov Ln^{III} s H_4dota a niektorými jeho derivátmi synchronným mechanizmom^{[58],[89]}, kedy je rýchlejšia inverzia makrocyklu. U komplexov Ln^{III} s niektorými derivátmi H_4dota , napr. s derivátmi obsahujúcimi na pendantných ramenách fosfonátovú skupinu, dochádza k postupnej rotácii pendantných ramien^{[58],[92],[98]}. V tomto prípade je rotácia pendantných ramien energeticky výhodnejším mechanizmom výmeny izomérov SA a TSA. Metódou DFT bol ako intermediát pre prvý krok výmeny pendantných ramien stanovený intermediát s bidentátnou fosfonátovou skupinou (Obr. 9, str. 19).

Metóda DFT bola použitá aj na štúdium rotácie karboxylátu u komplexov Ln^{III} s H_4dota ^[65] schematicky znázornenej na Obr. 17. Na základe výsledkov výpočtu DFT bolo zistené, že k výmene atómov kyslíka karboxylátovej skupiny dochádza u komplexov väčších Ln^{III} u izomérov TSA aj SA cez intermediát obsahujúci bidentátnu karboxylátovú skupinu, kým u komplexov menších Ln^{III} dochádza k výmene až po dekoordinácii koordinovaného atómu kyslíka. Aktivačná Gibbsova energia karboxylátovej rotácie vypočítaná metódou DFT sa zvyšuje so znižovaním Ln^{III} , čo je v zhode s experimentálnymi dátami zo spektier ^{17}O NMR.



Obr. 17: Schéma karboxylátovej rotácie u komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$.

1.3 Paramagnetické efekty v NMR

Ióny Ln^{III} s výnimkou La^{III} a Lu^{III} sú paramagnetické, preto sa v spektrách NMR ich komplexov prejavujú paramagnetické efekty. Paramagnetizmus centrálného iónu ovplyvňuje šírky a chemické posuny

signálov v spektrách NMR, ktoré sú vyhodnocované pri posudzovaní vplyvu dynamických javov na spektrá NMR. Z tohto dôvodu je pri analýze zmeny tvaru spektier NMR v závislosti na teplote u paramagnetických komplexov potrebné započítať vplyv paramagnetického iónu. Paramagnetické efekty závisia na teplote, keďže so zvyšovaním teploty dochádza k poklesu paramagnetických vlastností látky. Túto závislosť možno najjednoduchšie (so zanedbaním interakcie magnetických momentov) popísať Curieovým zákonom (10) ako závislosť magnetickej susceptibility χ na termodynamickú teplotu T , pričom C predstavuje Curieho konštantu:

$$\chi = \frac{C}{T} \quad (10)$$

1.3.1 Oplyvnenie chemického posunu

Elektrónové spinové stavy sa vymieňajú rádovo rýchlejšie ako spinové stavy jadra. Z tohto dôvodu jadro vníma elektrónový spin ako priemerný magnetický moment, ktorý je príspevkom k celkovému magnetickému momentu počítavanom daným jadrovým spinom. Jadro sa teda nachádza v inom magnetickom poli ako bez prítomnosti paramagnetického iónu, čo vedie k zmene chemického posunu jeho signálu v spektre NMR. Rozdiel medzi chemickým posunom daného jadra v paramagnetickom systéme a analogickom diamagnetickom systéme sa nazýva hyperjemný posun. Hyperjemný posun vyvolaný paramagnetickým iónom Ln^{III} sa označuje ako posun indukovaný lantanoidom (LIS)^[99]. Táto zmena chemického posunu môže byť využitá na odlíšenie signálov v spektrách NMR.

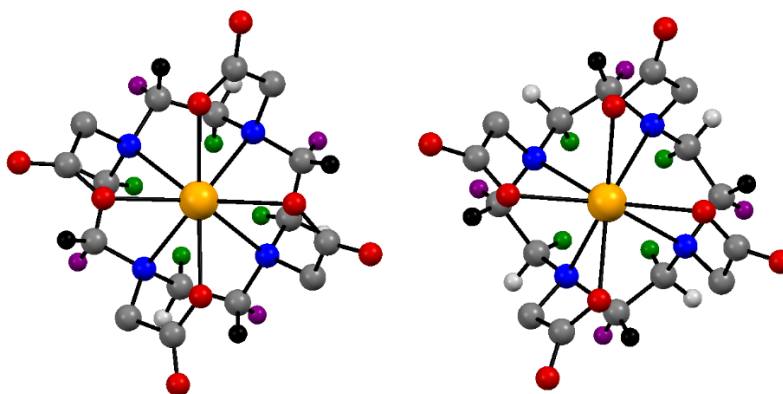
Hyperjemný posun pozostáva z dvoch príspevkov: kontaktného a pseudokontaktného. Kontaktný príspevok k hyperjemnému posunu je dôsledkom prítomnosti nespárovaného elektrónu priamo na jadre. Pseudokontaktný príspevok je dôsledkom dipól-dipólovej interakcie spinového magnetického momentu daného jadra so spinovým magnetickým momentom nespárovaného elektrónu cez priestor. U jadier, ktoré nie sú priamo naviazané na paramagnetický ión, je zvyčajne dominantným príspevkom k paramagneticky indukovanému posunu pseudokontaktný príspevok. Avšak, u jadier priamo koordinovaných na paramagnetický ión, ako napríklad u jadier ^{17}O priamo koordinovaných na paramagnetický Ln^{III} , je väčšinou dominantný kontaktný príspevok k paramagneticky indukovanému posunu^[100].

Pseudokontaktný a kontaktný príspevok k hyperjemnému posunu závisia na vzdialenosti^[101], čo možno využiť na priradenie signálov v spektrách NMR paramagnetických látok. Ako príklad možno uviesť priradenie tzv. axiálnych atómov vodíka (označené zelenou farbou na Obr. 18) v spektrách ^1H NMR komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota . Tieto axiálne atómy vodíka sa nachádzajú najbližšie k osi C_4 daného komplexu^[55] a hodnota LIS ich signálov v spektrách ^1H NMR je najvyššia, čo umožňuje jednoduché priradenie signálov týchto atómov vodíka.

1.3.2 Oplyvnenie relaxácie

Prítomnosť paramagnetického iónu v molekule indukuje okrem zmeny chemického posunu aj skrátenie relaxačných časov jadrových spinov v paramagnetickej molekule. Skrátenie relaxačných časov môže priniesť informácie o štruktúre látky, keďže závisí na vzdialenosti daného jadra od paramagnetického centra^[99]. Na druhej strane toto skrátenie relaxačných časov sledovaného jadra vedie k rozšíreniu signálov skrátením relaxačných časov T_2 , čo môže viesť k ich prekryvu, ak je vplyv paramagnetickej indukovanej relaxácie jadrového spinu významnejší ako vplyv hyperjemného posunu. Navyše skrátenie relaxačných časov T_1 môže viesť k rýchlej relaxácii pozdĺžnej magnetizácie, ktorá môže prebiehať rýchlejšie ako

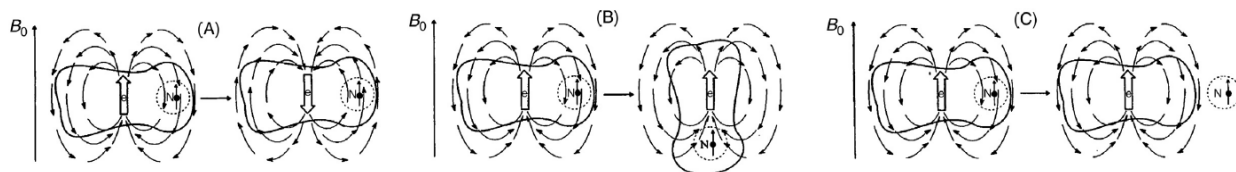
nadobudne pozorovaný signál v spektrách s prenosom magnetizácie (napr. EXSY) dostatočnú intenzitu^[102]. Avšak, skrátenie relaxačných časov umožňuje rýchlejšiu akumuláciu experimentov NMR, keďže umožňuje skrátenie akvizičného času a doby čakania medzi meraniami.



Obr. 18: Typy atómov vodíka makrocyklu u komplexov H_4dota a jeho derivátov s Ln^{III} na príklade komplexov $[Ln(dota)(H_2O)]^-$ (koordinovaná molekula vody je pre zjednodušenie z obrázku vynechaná) u diastereoizomérov SA (vľavo) a TSA (vpravo). **Zelené atómy vodíka predstavujú axiálne atómy vodíka typu 1**, ktorých chemický posun je najviac ovplyvnený paramagnetickým iónom a **fialové atómy vodíka predstavujú ekvatoriálne atómy vodíka typu 2**, s ktorými sa axiálne vodíky typu 1 vymieňajú inverziou makrocyklu. Biele atómy vodíka predstavujú ekvatoriálne atómy vodíka typu 1 a **čierne atómy vodíka predstavujú axiálne atómy vodíka typu 2**.

Skrátenie relaxačných časov vplyvom paramagnetického iónu prebieha viacerými mechanizmami^[101], ktoré sú schematicky znázornené na Obr. 19:

1. Elektrónová relaxácia vedúca k rýchlej zmene orientácie elektrónového magnetického momentu. Elektrónová relaxácia vytvára fluktuujúce magnetické polia, ktoré urýchľujú relaxáciu jadrových spinov.
2. Rotácia molekuly, ktorá vedie k vzniku fluktuujúceho magnetického poľa zmenou orientácie elektrónového magnetického momentu voči orientácii jadrového spinu počas rotácie.
3. Curieho spinová relaxácia, ktorá je tiež spôsobená rotáciou molekuly. Avšak, v tomto prípade rotácia vedie k vzniku fluktuujúceho indukovaného elektrónového magnetického momentu spôsobeného rozdielnymi populáciami Zeemanových hladín.
4. Chemická výmena, ktoré taktiež vytvára v blízkosti daného jadra fluktuujúce magnetické polia.



Obr. 19: Schematické znázornenie mechanizmov paramagnetickej indukovanej jadrovej relaxácie: elektrónová spinová relaxácia (A), rotácia molekuly (B) a chemická výmena (C). Obrázok bol prevzatý z literatúry^[101].

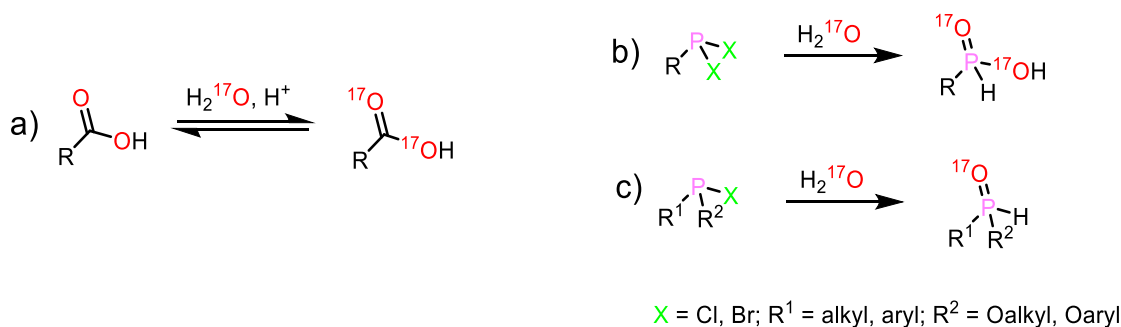
1.4 Spektroskopia ^{17}O NMR

Spektroskopia ^{17}O NMR môže poskytnúť informácie o dynamických javoch u látok obsahujúcich atóm kyslíka. Avšak, od roku 1951, kedy bol po prvý raz pozorovaný signál v spektre ^{17}O NMR a stanovený jeho jadrový spin $5/2$ ^[103], bol záujem o spektroskopiu ^{17}O NMR nízky^[104]. Dôvodom nízkeho záujmu sú vlastnosti jadra ^{17}O , ktoré je jediným prirodzene zastúpeným izotopom kyslíka aktívnym v NMR, ale jeho zastúpenie činí iba $3,7 \cdot 10^{-2} \%$ ^[104] a má nízky magnetogyrický pomer ($\gamma_{\text{O}} = -3,688 \cdot 10^{-7} \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$), čo vedie k relatívnej citlivosti ^{17}O NMR v porovnaní s ^1H NMR $1,1 \cdot 10^{-5}$ pri prírodnom zastúpení izotopu ^{17}O ^[104]. Taktiež, nenulový kvadrupolárny moment tohto jadra ($-2,63 \cdot 10^{-30} \text{ e m}^2$)^[104] vedie k rýchlej kvadrupólovej relaxácii signálov. Krátke relaxačné časy jadra ^{17}O často znemožňujú nameranie korelačných spektier NMR medzi ^{17}O a iným jadrom, pričom korelačné experimenty medzi jadrami ^1H a ^{17}O boli namerané iba pre malé molekuly kde hodnoty relaxačných časov ^{17}O boli vyššie než 5 ms ^[105].

1.4.1 Značenie látok izotopom ^{17}O

Z dôvodu nízkeho prirodzeného zastúpenia izotopu ^{17}O je zvyčajne potrebné študované látky o tento izotop obohatiť, pričom zvýšením zastúpenia izotopu ^{17}O na 100 % možno dosiahnuť zvýšenie relatívnej citlivosti až o 3 rády^[104].

Najdostupnejšou východiskovou látkou pri príprave látok obohatených o ^{17}O je voda obohatená o tento izotop. Reakciou H_2^{17}O s karboxylovou kyselinou za kyslej katalýzy možno pripraviť látky s karboxylovou skupinou obohatenou o ^{17}O ^[106] (Obr. 20). Táto metóda umožňuje jednoducho pripraviť karboxylové kyseliny obohatené o ^{17}O , ale zároveň v kyslých roztokoch týchto kyselín obohatených o ^{17}O v izotopicky neobohatenej vode dochádza k strate izotopického značenia ^{17}O spätnou výmenou za kyslej katalýzy. Z tohto dôvodu je potrebné spektrá ^{17}O NMR karboxylových kyselín v kyslom prostredí merať vo vode obohatenej o izotop ^{17}O . Izotopickou výmenou za kyslej katalýzy bol pripravený ligand H_4dota obohatený o ^{17}O na karboxylových skupinách na štúdium dynamických javov vo vodných roztokoch jeho komplexov s Ln^{III} metódou ^{17}O NMR^{[65],[66],[107]}.



Obr. 20: Schéma prípravy a) karboxylátov b) fosfinátov a c) fosfonátov obohatených o izotop ^{17}O .

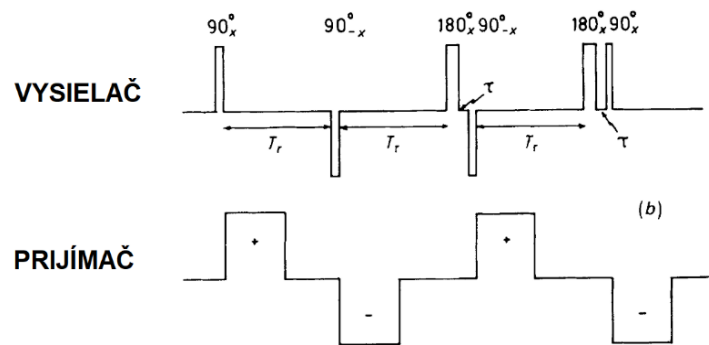
K analogickej reakcii nedochádza u fosfínových a fosfónových kyselín. Z tohto dôvodu sa k príprave fosfinátov či fosfonátov obohatených o ^{17}O využíva substitúcia príslušného halogénderivátu vodou obohatenou o ^{17}O ^[106], Obr. 20. Touto metódou bol pripravený derivát H_4dota s monoetylfosfonátovou skupinou na pendantnom ramene, $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$, obohatený o ^{17}O ^[22].

1.4.2 Akustické zvonenie

U jadier s nízkym magnetogyrickým momentom (napr. ^{17}O) dochádza k efektu „akustického zvonenia (acoustic ringing)“. Tento efekt je spôsobený rádiovýkvenčným pulzom o vysokom výkone, ktorý

je potrebný na excitáciu jadier s nízkou Larmorovou frekvenciou ako je ^{17}O . Rádiofrekvenčný pulz vyvoláva mechanické oscilácie v sonde, ktoré sú zaznamenané ako signál v NMR a vedú k porušeniu „baseline“ a fázy signálov, čím komplikujú pozorovanie širokých signálov. Kombinácia akustického zvonenia a kvadrupólovej relaxácie u ^{17}O NMR výrazne komplikuje identifikáciu signálov. Z tohto dôvodu je pri meraní spektier ^{17}O NMR vhodné potlačiť efekt akustického zvonenia.

Najjednoduchšou metódou potlačenia akustického zvonenia je prevedenie merania ^{17}O NMR bez vzorky za rovnakých podmienok^[108]. Avšak, efekt akustického zvonenia je často iný v prítomnosti vzorky ako bez nej, a tak je táto metóda nedostatočná. Akustické zvonenie možno obmedziť i matematickými metódami. Keďže tento efekt sa prejavuje najmä na počiatočných bodoch FID-u, možno ich nahradiť hodnotou nula alebo hodnotami získanými lineárnou predikciou. Nevýhodou tohto prístupu je distorzia signálov, pričom najmä u širokých signálov dochádza k významnej distorzii, pretože počiatočné body FIDu tvoria ich významnú časť^[108]. Tieto nevýhody možno odstrániť potlačením akustického zvonenia vhodnou pulznou sekvenciou. Na tento účel možno využiť pulznú sekvenciu RIDE^[109] (Obr. 21). Táto sekvencia využíva na potlačenie akustického zvonenia fakt, že akustické zvonenie nie je ovplyvnené pôsobením predchádzajúcich pulzov, kým magnetizácia vzorky ním ovplyvnená je.



Obr. 21: Pôvodná pulzná sekvencia RIDE („RIng Down Elimination“) používaná na odstránenie efektov akustického zvonenia pri meraní spektier NMR jadier s nízkym magnetogyrickým pomerom. Obrázok bol prevzatý z literatúry^[109].

1.4.3 Kvadrupolárna relaxácia

Keďže kvadrupolárny moment jadra ^{17}O je nenulový, relaxácia magnetizácie ^{17}O je ovplyvnená kvadrupolovými efektami. U jadier so spinom vyšším ako $\frac{1}{2}$ nezaniká magnetizácia exponenciálne, ale je váženou sumou $I + \frac{1}{2}$ exponenciál^[110], kde I predstavuje spin daného jadra. Pozdĺžna magnetizáciu M_1 a priečna magnetizácia M_2 jadra ^{17}O so spinom $I = 5/2$ sa potom riadia vzťahmi:

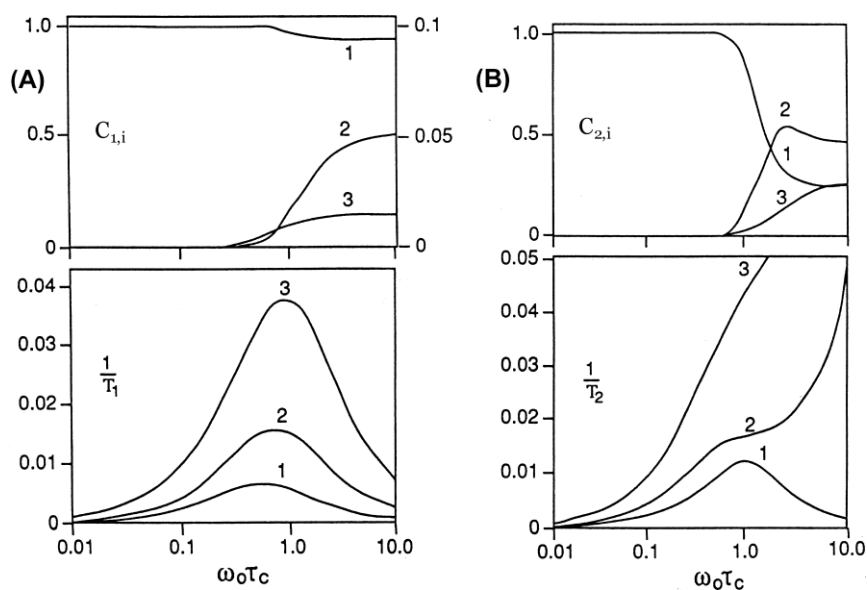
$$M_1(t) = M_1(0) \sum_{i=1}^3 C_{1,i} e^{-R_{1,i}t} \quad (11)$$

$$M_2(t) = M_2(0) \sum_{i=1}^3 C_{2,i} e^{-R_{2,i}t} \quad (12)$$

Vo vzťahoch (11) a (12) predstavuje $M_1(0)$, resp. $M_2(0)$ hodnotu počiatočnej pozdĺžnej, resp. priečnej magnetizácie pred relaxáciou a $R_{1,i}$, resp. $R_{2,i}$ predstavuje rýchlosť pozdĺžnej, resp. priečnej relaxácie. Veličina t predstavuje čas a $C_{1,i}$ a $C_{2,i}$ predstavujú koeficienty, pre ktoré platí vzťah (13).

$$\sum_{i=1}^3 C_{1,i} = \sum_{i=1}^3 C_{2,i} = 1 \quad (13)$$

Hodnoty koeficientov $C_{1,i}$ a $C_{2,i}$ a hodnoty jednotlivých relaxačných časov závisia na hodnote súčinu $\omega_0\tau_c$ (Obr. 22), kde ω_0 predstavuje rezonančnú frekvenciu a τ_c korelačný čas, ktorého hodnota klesá so zvyšovaním teploty. Ako možno vidieť na Obr. 22, pozdĺžnu relaxáciu možno popísať s dostatočnou presnosťou jednou exponenciálou pre všetky hodnoty $\omega_0\tau_c$, kým priečnu relaxáciu možno popísať jednou exponenciálou iba pre hodnoty $\omega_0\tau_c < 1$. Pri vyššej teplote a teda nižšej hodnote τ_c sa zvyšuje vplyv zložky 1 na relaxačný čas T_2 a zároveň dochádza k znižovaniu hodnoty rýchlosti relaxácie $R_{2,1}$ odpovedajúcej tejto zložke. Zvyšovaním teploty teda dochádza k spomaleniu kvadrupolárnej relaxácie a k zúženiu signálov v spektre ^{17}O NMR, čiže zvýšenie teploty možno využiť k zvýšeniu rozlíšenia tohto spektra. Keďže kvadrupolárna relaxácia závisí na teplote, je potrebné túto závislosť uvažovať pri vyhodnocovaní vplyvov dynamiky na spektrá NMR.



Obr. 22: Závislosť normalizovaných koeficientov jednotlivých exponenciálnych zložiek úbytku jadrovej magnetizácie $C_{1,i}$ a $C_{2,i}$ (hore) a relaxačných časov odpovedajúcich jednotlivým exponenciálnym zložkám úbytku jadrovej magnetizácie (dole) pre pozdĺžnu (A) a priečnu (B) magnetizáciu na súčine rezonančnej frekvencie a korelačného času $\omega_0\tau_c$ pre jadrá o spine 5/2. Obrázok bol prevzatý z literatúry^[110].

1.4.4 Štúdium dynamiky komplexov Ln^{III} metódou ^{17}O NMR

Spektroskopiu ^{17}O NMR možno využiť na štúdium komplexov Ln^{III} s ligandami obsahujúcimi atómy kyslíka, napr. zmena chemických posunov signálov ligandov v ^{17}O NMR po ich koordinácii na paramagnetický ión Ln^{III} bola využitá na stanovenie počtu ligandov koordinovaných atómom kyslíka^[111].

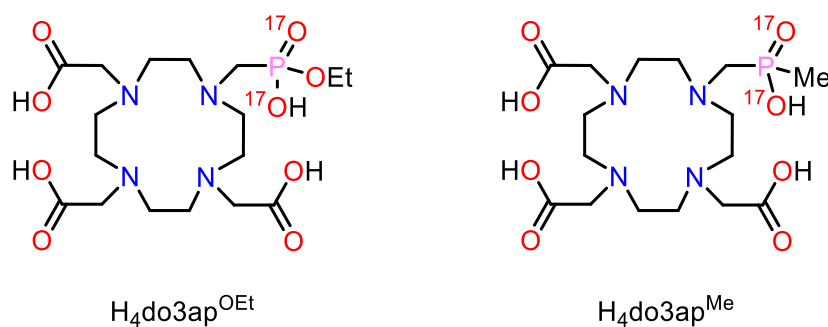
Metóda ^{17}O NMR bola využitá aj na štúdium dynamických javov v komplexoch Ln^{III} . Meraním spektier ^{17}O NMR komplexov Ln^{III} s ligandom H_5dtpa (kyselina dietyléntriámín-pentaoctová) pri rôznej teplote bola pozorovaná výmena koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka karboxylátovej skupiny u týchto komplexov a stanovené aktivačné parametre tohto javu^[112]. Podobne bola rotácia karboxylátovej skupiny za výmeny koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka pozorovaná u komplexov Ln^{III} s ligandom H_4dota obohateným o ^{17}O ^{[65],[112]}. U komplexu Gd^{III} s ligandom H_4dota značeným ^{17}O bolo možné v spektre ^{17}O NMR pozorovať signál nekoordinovaného atómu kyslíka

karboxylátovej skupiny^[113]. Zvyčajne nie je možné spektroskopiou NMR zaznamenať signály atómov ligandu koordinovaného na Gd^{III}, pretože paramagnetické efekty Gd^{III} spôsobujú ich prirýchlu relaxáciu. Avšak, v prípade ¹⁷O NMR majú na relaxáciu významnejší vplyv kvadrupólové efekty ako paramagnetické efekty. Táto skutočnosť a dostatočná vzdialenosť nekoordinovaného atómu kyslíka karboxylátovej skupiny od Gd^{III} umožňujú pozorovať jeho signál v spektre ¹⁷O NMR komplexu [Gd(dota)(H₂O)]⁻^[113].

V rámci bakalárskej práce bolo overené, že je možné podobne študovať dynamické javy u komplexov derivátov H₄dota s fosfonátovými skupinami obohatenými o ¹⁷O^[22]. Na základe analýzy LIS u signálov v ¹⁷O NMR komplexov rôznych Ln^{III} bolo zistené, že vlastnosti komplexov s väčšími iónmi Ln^{III} (Ce^{III} až Nd^{III}) vo vodnom roztoku sú odlišné od vlastností komplexov s menšími iónmi Ln^{III}. Možným vysvetlením tohto pozorovania je výmena koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfonátovou rotáciou.

1.5 Študované systémy

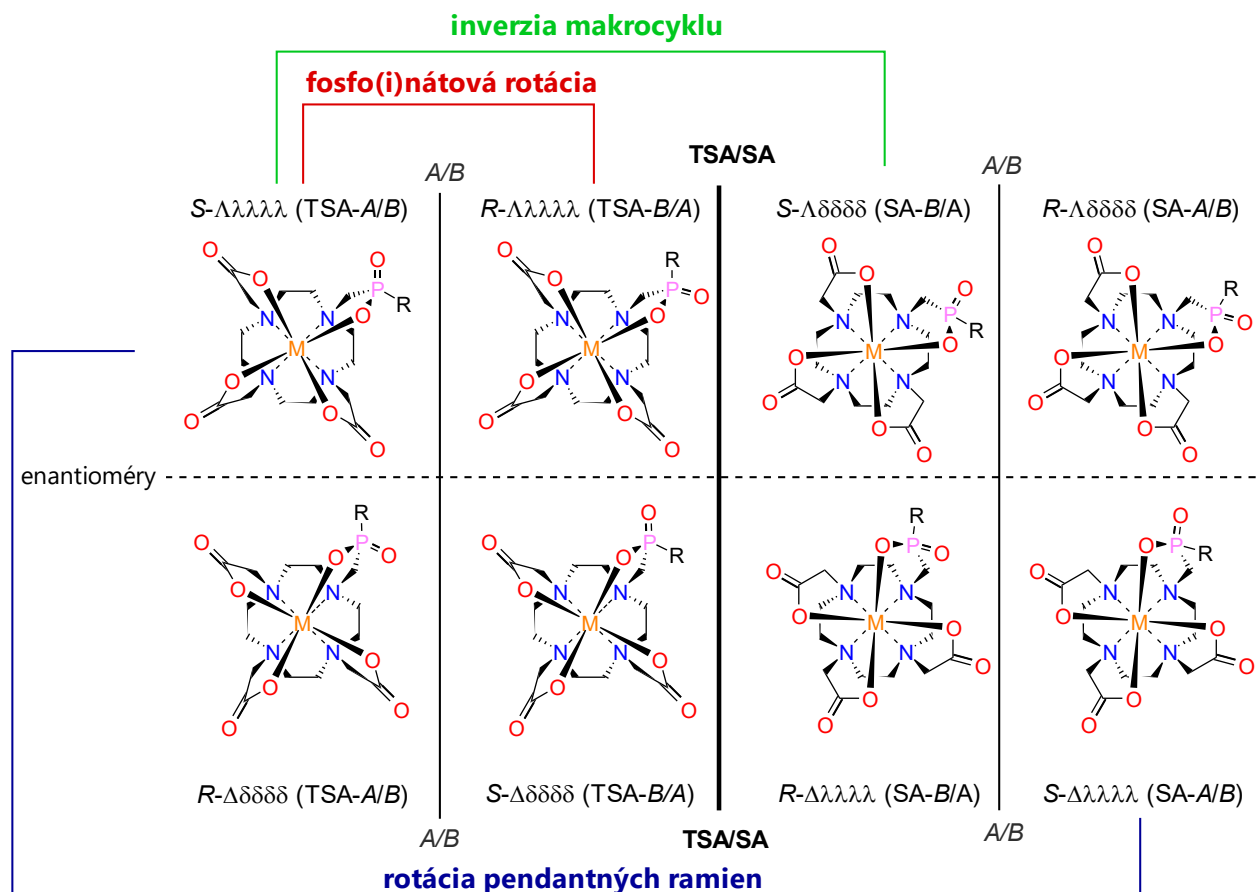
Ako modelové systémy na štúdium výmeny koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfonátovej a fosfinátovej skupiny boli zvolené komplexy Ln^{III} (Ln ≠ Pm) s ligandami H₄do3ap^{OEt} (štúdium fosfonátovej rotácie) a H₄do3ap^{Me} (štúdium fosfinátovej rotácie) obohatenými izotopom ¹⁷O na fosfonátovej či fosfinátovej skupine, Obr. 23.



Obr. 23: Modelové ligandy zvolené na štúdium rotácie fosfonátovej (vľavo) a fosfinátovej (vpravo) skupiny vo vodných roztokoch ich komplexov s Ln^{III}.

Ligand H₄do3ap^{OEt} obohatený o ¹⁷O na fosfonátovej skupine a jeho komplexy s Ln^{III} (Ln ≠ Pm) boli pripravené v rámci bakalárskej práce^[22], príprava ligandu H₄do3ap^{Me} obohateného o ¹⁷O na fosfinátovej skupine a jeho komplexov s Ln^{III} je jedným z cieľov tejto diplomovej práce. U komplexov Ln^{III} s oboma ligandami možno predpokladať existenciu ôsmich stereoizomérov (štyroch párov enantiomérov) ako dôsledok kombinácie rôznych natočení pendantných ramien Λ/Δ , konformácií makrocyklu $\lambda\lambda\lambda/\delta\delta\delta$ a rôznej konfigurácie *R/S* na fosforovom atóme (Obr. 24). Stereoizoméry boli označené TSA a SA na základe ich geometrie danej konformáciou makrocyklu a natočením pendantných ramien. Stereoizoméry líšiace sa iba konfiguráciou atómu fosforu sú označené *A* a *B*. U komplexov Ln^{III} s H₄do3ap^{OEt} boli v spektrách NMR pozorované signály všetkých štyroch diastereoizomérov^{[22],[29]}. Prítomnosť signálov všetkých diastereoizomérov možno predpokladať aj u komplexov Ln^{III} s ligandom H₄do3ap^{Me}. Avšak, v tomto prípade možno predpokladať výraznú preferenciu pre jeden z izomérov *A* a *B*, keďže takáto preferencia bola pozorovaná u komplexov Ln^{III} s derivátom H₄dota obsahujúcom metylfosfinátovú skupinu na každom zo štyroch pendantných ramien^[50].

U komplexov Ln^{III} s oboma modelovými ligandami možno predpokladať výmeny medzi diastereoizomérmí SA a TSA inverziou makrocyklu a rotáciou pendantných ramien. Ak prípadne dochádza i k fosfonátovej či fosfinátovej rotácii, táto môže ovplyvňovať rotáciu pendantných ramien, ako bolo predpokladané na základe metódy DFT^[58] alebo môže viesť k výmene medzi stereoizomérmí A a B zmenou konfigurácie atómu fosforu. Možné výmeny medzi diastereoizomérmí komplexov modelových systémov týmito dynamickými javmi sú znázornené na Obr. 24.



Obr. 24: Možné stereoizoméry u komplexov Ln^{III} s modelovými ligandami $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ a predpokladané dynamické javy, ktoré vedú k ich vzájomnej premene.

1.6 Ciele práce

Cieľom tejto diplomovej práce je štúdium rotácie fosfonátovej skupiny u komplexov Ln^{III} s modelovým ligandom $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a rotácie fosfinátovej skupiny u komplexov Ln^{III} s modelovým ligandom $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ pomocou ^{17}O , ^1H a ^{31}P NMR pri rôznej teplote a pomocou ^1H EXSY. Tento cieľ možno rozdeliť na niekoľko častí:

1. Príprava ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ s fosfinátovou skupinou obohatenou o ^{17}O a jeho komplexov s Ln^{III} ($\text{Ln} \neq \text{Pm}$).
2. Štúdium dynamických javov vo vodných roztokoch komplexov Ln^{III} ($\text{Ln} \neq \text{Pm}$) s ligandami $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ obohatenými o ^{17}O na fosfonátovej či fosfinátovej skupine metódou ^{17}O NMR, ^1H NMR a ^{31}P NMR pri rôznej teplote.

3. Štúdium dynamických javov vo vodných roztokoch komplexov Eu^{III} s ligandami $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ metódami 1D ^1H EXSY a 2D ^1H - ^1H EXSY.
4. Stanovenie kinetických a termodynamických parametrov na základe popísaných experimentov, dokázanie či vyvrátenie fosfonátovej a fosfinátovej rotácie a prípadne porovnanie ich kinetických parametrov s kinetickými parametrami ostatných dynamických javov.

2 Experimentálna časť

2.1 Metódy použité na charakterizáciu látok

2.1.1 Nukleárna magnetická rezonancia

Charakterizačné spektrá ^1H a ^{31}P NMR pripravených ligandov boli namerané na spektrometroch Varian VNMRS 300 a Bruker Avance III 400 MHz, charakterizačné spektrá $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a ^{17}O NMR ligandov boli namerané na spektrometri Bruker Avance III 400 MHz so širokopásmovou sondou, pričom spektrá $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ boli namerané so širokospektrálnym decouplingom ^1H . Na sledovanie priebehu reakcií spektroskopiou ^{31}P NMR bol taktiež použitý spektrometer Varian VNMRS 300. Charakterizačné spektrá ^1H , ^{31}P a ^{17}O NMR pripravených komplexov boli namerané na spektrometri Bruker Avance III 600 MHz so širokopásmovou sondou. V prípade komplexov Ln^{III} s vysokým magnetickým momentom (Tb^{III} , Dy^{III} a Ho^{III}) boli spektra zaznamenané bez „locku“ na signál D_2O a bez úpravy homogenity magnetického poľa pomocou „shimmingu“. Uvádzané hodnoty pD v roztokoch v D_2O boli získané pripočítaním hodnoty 0,4 k nameranej hodnote pH roztoku v kvete. Spektrá NMR boli spracované v programe MestReNova.

V spektrách ^1H a ^{13}C NMR bol ako referencia chemického posunu použitý signál TMS ($\delta_{\text{H}} = 0,00$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 0,00$ ppm) u vzoriek meraných v CDCl_3 a signál interného štandardu *t*BuOH u vzoriek meraných v D_2O , pričom referenčný chemický posun *t*BuOH ($\delta_{\text{H}} = 1,25$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 30,29$ ppm) bol prevzatý z literatúry^[14]. Ako referencia chemického posunu v spektrách ^{31}P NMR bol použitý externý štandard 70%_{hm} H_3PO_4 v D_2O ($\delta_{\text{P}} = 0,00$ ppm). U spektier ^{17}O NMR meraných v D_2O bol použitý ako štandard signál D_2^{17}O , u spektier ^{17}O NMR meraných v CDCl_3 bol použitý externý štandard 1%_{obj} H_2^{17}O v D_2O ($\delta_{\text{O}} = 0,00$ ppm).

2.1.2 Hmotnostná spektrometria

Hmotnostné spektrá boli namerané na prístroji Waters ACQUITY QDa s integrovanou turbomolekulárnou vákuovou pumpou a externou rotačnou vákuovou pumpou s ionizáciou elektrosprejom a s kvadrupólovým analyzátorom v rozsahu $m/z = 30$ až 1250. Stanovované látky boli v závislosti na ich rozpustnosti merané v 0,1%_{obj} roztoku TFA v deionizovanej vode alebo v 0,1%_{obj} roztoku TFA v CH_3CN .

2.1.3 Tenkovrstvová chromatografia

Tenkovrstvová chromatografia bola vykonaná na hliníkovej platničke, na ktorej bol nanosený silikagél TLC Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck). Látky boli zviditeľňované ponorením platničky do roztoku KMnO_4 v deionizovanej vode (u látok obsahujúcich väzbu P—H) alebo ponechaním platničky v komore nasýtenej parami I_2 po dobu 15 min.

2.1.4 Elementárna analýza

Elementárna analýza bola vykonaná na Ústave organickej chémie a biochémie AV ČR pracovníkmi tohto ústavu. Zastúpenie uhlíka, vodíka a dusíka vo vzorke bolo stanovené na prístroji PE 2400 II spaľovacou analýzou. Zastúpenie fosforu vo vzorke bolo stanovené na prístroji SPECTRO iQ II röntgenovou fluorescenčnou analýzou.

2.1.5 Röntgenová difrakcia

Difrakčné dáta boli namerané na prístroji NoniusKappaCCD s detektorom Bruker APEX-II CCD s monochromatickým röntgenovým žiarením $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda_{\text{Mo}} = 0,71073$ Å) alebo na prístroji Bruker D8

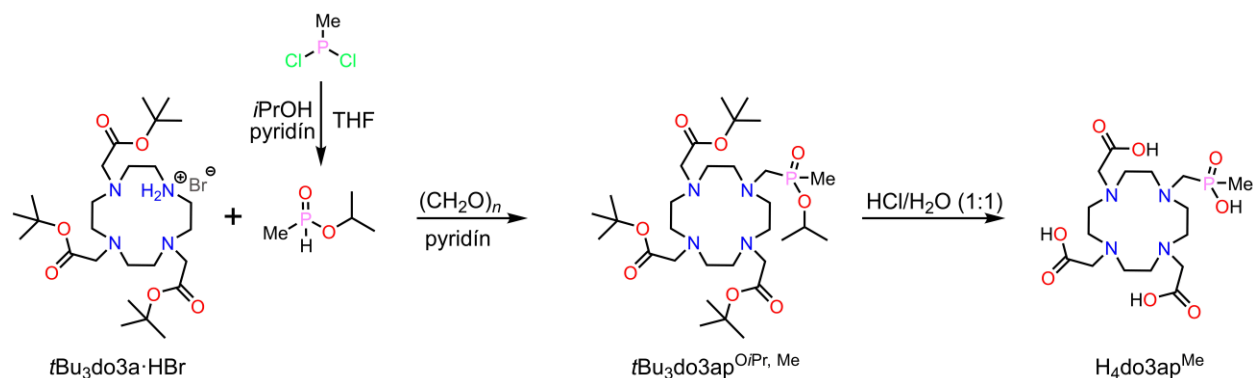
VENTURE Kappa Duo PHOTON100 s monochromatickým röntgenovým žiarením Cu-K α ($\lambda_{\text{Cu}} = 1,54178 \text{ \AA}$). Kryštálové štruktúry boli namerané a vyriešené RNDr. Ivanou Císařovou, CSc. Záverečné spresnenie štruktúr vykonal doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

2.2 Použité chemikálie a východiskové látky

Pri syntéze ligandu a jeho prekursorov boli použité činidlá, rozpúšťadla a východiskové látky od komerčných výrobcov (napr. Acros, Merck, Fluorochem, Georganics). Východisková látka *t*Bu₃do3a·HBr bola pripravená z cyklénu podľa postupu uvádzaného v literatúre^[115]. Východisková látka CH₃PCl₂ pochádzala z komerčných zdrojov a obsahovala cca 5 %_{mol} nečistoty PCl₃. Použitý bezvodý THF a bezvodý pyridín pochádzali z komerčných zdrojov a boli skladované nad molekulovými sitami A3. Bezvodý CH₂Cl₂, resp. CHCl₃ bol získaný destiláciou CH₂Cl₂, resp. CHCl₃ po jeho vysušení nad P₂O₅. Bezvodý *i*PrOH bol získaný destiláciou *i*PrOH po jeho vysušení nad BaO a bezvodý 2,6-lutidín bol získaný jeho destiláciou za zníženého tlaku po jeho zahrievaní na reflux cez noc s roztaveným sodíkom. Pokiaľ nie je uvedené inak, ako H₂O je v ďalšom texte označovaná voda deionizovaná reverznou osmózou a ako EtOH je označovaný denaturovaný azeotropný EtOH.

2.3 Syntetické cesty

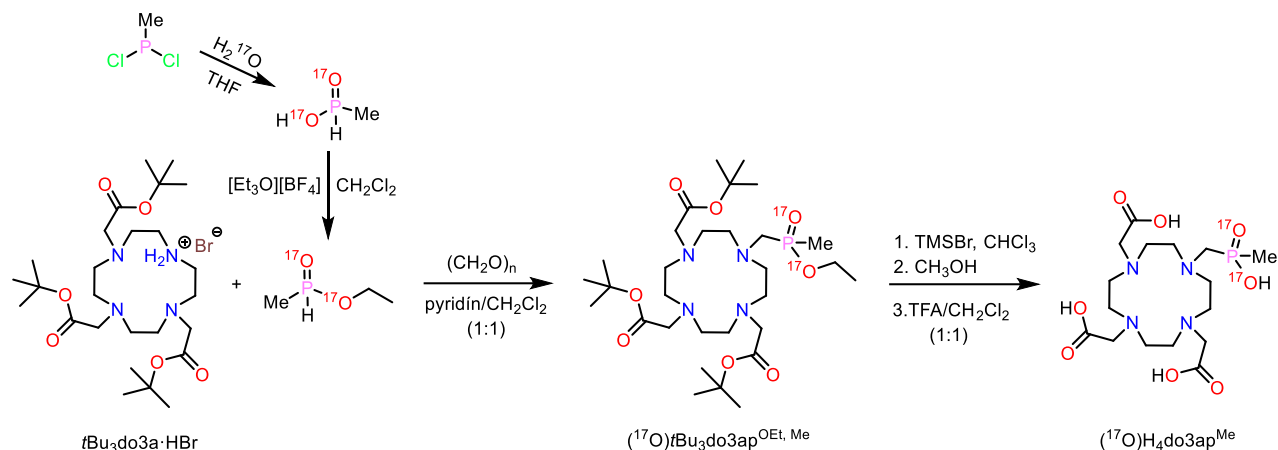
Príprava ligandu H₄do3ap^{OE_t} obohateného o ¹⁷O na fosfonátovej skupine a jeho komplexov s Ln^{III} (Ln \neq Pm) bola vykonaná v rámci bakalárskej práce^[22]. V tomto prípade bol postup prípravy neobohateného ligandu známy a jeho úpravou bolo možné pripraviť ligand obohatený o ¹⁷O na fosfonátovej skupine^[29]. Ligand H₄do3ap^{Me} bol pripravený v rámci tejto práce modifikáciou postupu prípravy ligandu H₄do3ap^{OE_t} (Obr. 25). V prvom kroku bol reakciou Mannichovho typu z východiskovej látky *t*Bu₃do3a·HBr, paraformaldehydu a izopropyl-metylfosfinátu pripravený medziprodukt *t*Bu₃do3ap^{OⁱPr, Me}, z ktorého bol po de-esterifikácii zahrievaním v kyseline chlorovodíkovej pripravený ligand H₄do3ap^{Me}.



Obr. 25: Schéma prípravy ligandu H₄do3ap^{Me} s prirodzeným zastúpením ¹⁷O.

Uvedený postup prípravy ligandu H₄do3ap^{OE_t} je nevhodný pre prípravu jeho analógu obohateného o ¹⁷O na fosfinátovej skupine z H₂¹⁷O z dôvodu zlej dostupnosti izopropyl-metylfosfinátu obohateného o ¹⁷O na oboch atónoch kyslíka. Navyše, počas de-esterifikácie kyselinou chlorovodíkovou v poslednom kroku syntetickej cesty môže dochádzať k výmene kyslíka ¹⁷O fosfinátovej skupiny za izotop ¹⁶O vody. Z tohto dôvodu bol ligand H₄do3ap^{Me} obohatený ¹⁷O na fosfinátovej skupine pripravený modifikovanou syntetickou cestou (Obr. 26) V tomto prípade bol pripravený medziprodukt *t*Bu₃do3ap^{OE_t, Me} obohatený o izotop ¹⁷O na fosfinátovej skupine reakciou Mannichovho typu medzi etyl-metylfosfinátom obohateným

o ^{17}O , makrocyclickým prekuzorom $t\text{Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$ a paraformaldehydom. Izotopicky obohatený etylmetylfosfinát bol pripravený alkylačnou esterifikáciou kyseliny metylfosfínovej obohatenej o ^{17}O , ktorá bola pripravená hydrolyzou metyl(dichlór)fosfinu vodou obohatenou o ^{17}O (cca 12%).

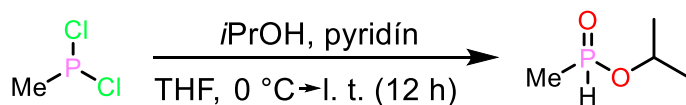


Obr. 26: Schéma prípravy ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ obohateného o ^{17}O na fosfinátovej skupine.

Kým u ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ značeného ^{17}O činilo obohatenie približne 6 % na jeden atóm kyslíka fosfonátovej skupiny, u ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ značeného ^{17}O činilo obohatenie približne 12 % na jeden atóm kyslíka fosfinátovej skupiny, pretože v priebehu syntézy došlo k obohateniu oboch kyslíkových atómov fosfinátovej skupiny.

2.4 Príprava neobohateného $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$

2.4.1 Príprava izopropyl-metylfosfinátu



Trojhrdlá banka o objeme 250 ml s miešadlom a prikvapávací lievik boli pred použitím zahriate a ponechané vychladnúť v argónovej atmosfére na odstránenie vody zo skla. Následne bol v atmosfére argónu pridaný roztok bezvodého $i\text{PrOH}$ (2,1 ml; 1,6 g; 27 mmol) a bezvodého pyridínu (1,0 ml; 0,98 g; 12 mmol) v bezvodom THF (50 ml) po kvapkách do roztoku CH_3PCl_2 (1,1 ml; 1,5 g; 12 mmol, znečistený cca 5%_{mol} PCl_3) v bezvodom THF (40 ml) v trojhrdlej guľatej banke o objeme 250 ml za intenzívneho miešania a chladenia na 0 °C ľadovým kúpeľom, pričom počas pridávania roztoku $i\text{PrOH}$ a pyridínu dochádzalo k vzniku bielej zrazeniny hydrochloridu pyridínia. Následne bola reakčná zmes miešaná po dobu 12 h, počas ktorej sa ponechala ohriať z 0 °C na laboratórnu teplotu. Priebeh reakcie bol sledovaný metódou ^{31}P NMR. Po uplynutí 12 h bol vyzrážaný hydrochlorid pyridínia odfiltrovaný na frite (S4) a premytý THF (2 × 15 ml). Následne bol filtrát zahustený za zníženého tlaku do takmer úplného odparenia THF. Odparok bol rozpustený v EtOAc a nanesený na stĺpec SiO_2 (50 g). Nečistota $\text{HP}(\text{O})(\text{O}i\text{Pr})_2$ bola eluovaná EtOAc a produkt bol eluovaný $i\text{PrOH}$ ($R_f \approx 0,5$). Po odparení $i\text{PrOH}$ za zníženého tlaku z frakcií obsahujúcich čistý produkt bol získaný izopropyl-metylfosfinát v podobe čirej kvapaliny vo výťažku 1,1 g (72 % vzhľadom k CH_3PCl_2).

Charakterizácia izopropyl-metylfosfinátu

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 1,29 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,1$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{CP}(\text{H})(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1,33 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,1$ Hz, 3H, $\text{H}_3\text{CP}(\text{H})(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1,47 (dd, $^2J_{\text{PH}} = 15,1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, 3H, $\underline{\text{H}}_3\text{CP}(\text{H})(\text{O})\text{O}i\text{Pr}$);

4,60 (dheptd, $^3J_{\text{PH}} = 9,4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0,9$ Hz, 1H, $\text{H}_3\text{CP}(\text{H})(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 7,21 (dq, $^1J_{\text{PH}} = 535$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2,1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0,8$ Hz, 1H, $\text{H}_3\text{CP}(\underline{\text{H}})(\text{O})\text{O}i\text{Pr}$).

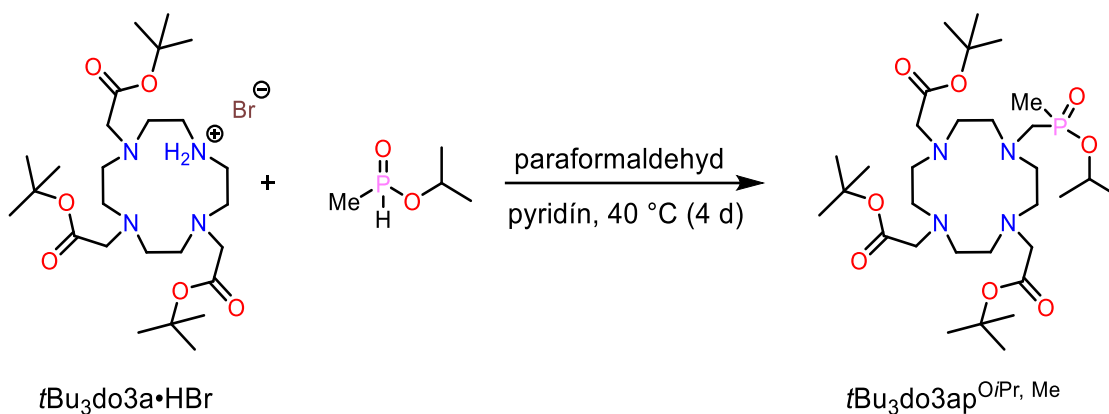
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 15,52 (d, $^2J_{\text{CP}} = 96,0$ Hz, $\text{H}_3\text{C}\underline{\text{P}}(\text{H})(\text{O})\text{O}i\text{Pr}$); 23,36 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,4$ Hz, $\text{H}_3\text{CP}(\text{H})(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 24,31 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,4$ Hz, $\text{H}_3\text{CP}(\text{H})(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 70,99 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, $\text{H}_3\text{CP}(\text{H})(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 31,0 (dq, $^1J_{\text{PH}} = 535$ Hz, $^2J_{\text{PH}} = 14,9$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 9,9$ Hz).

MS (ESI⁺): $m/z = 145,1$ [M + Na]⁺.

TLC (*i*PrOH): $R_f = 0,47$.

2.4.2 Príprava $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{O}i\text{Pr}, \text{Me}}$



Do guľatej banky o objeme 250 ml bol umiestnený roztok $t\text{Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$ (5,0 g; 8,4 mmol), a izopropyl-metylfosfinátu (1,1 g; 9,0 mmol) v pyridíne (200 ml). K roztoku bol následne pridaný paraformaldehyd (0,81 g; 27 mmol) a reakčná zmes bola miešaná 4 dni pri 40 °C, pričom vždy po 24 h bol do zmesi pridaný paraformaldehyd (cca 0,25 g; 8,3 mmol). Priebeh reakcie bol sledovaný hmotnostnou spektrometriou. Po kvantitatívnej konverzii $t\text{Bu}_3\text{do3a}\cdot\text{HBr}$ bol pyridín odparený z reakčnej zmesi za zníženého tlaku. Odparok bol suspendovaný v toluéne (100 ml) a premytý 20%_{hm} vodným roztokom K_2CO_3 (2 × 100 ml) a následne H_2O (100 ml). Organická fáza bola vysušená Na_2SO_4 , ktorý bol následne odfiltrovaný na frite (S3) a premytý toluénom (cca 50 ml). Z filtrátu bol odparený toluén za zníženého tlaku, čím bol získaný produkt $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{O}i\text{Pr}, \text{Me}}$ v podobe žltého oleja vo výťažku 5,0 g (92 %).

Charakterizácia $t\text{Bu}_3\text{do3ap}^{\text{O}i\text{Pr}, \text{Me}}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 1,29 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6,2$ Hz, $^4J_{\text{PH}} = 3,3$ Hz, 6H, $\text{P}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1,43 (s, 27H, $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 1,54 (d, $^2J_{\text{PH}} = 13,8$ Hz, 3H, $\text{P}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{O})\text{O}i\text{Pr}$); 2,62 až 3,10 (m, 18H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ a NCH_2P); 3,32 (s, 6H, $\text{NCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$); 4,68 (dhept, $^3J_{\text{PH}} = 8,4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,2$ Hz, 1H, $\text{P}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

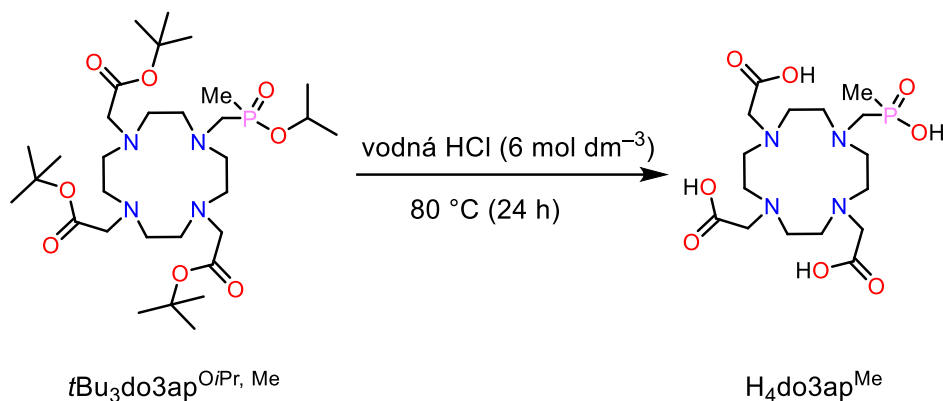
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 15,34 (d, $^1J_{\text{CP}} = 88,1$ Hz, $\text{P}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{O})\text{O}i\text{Pr}$); 24,44 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, $\text{P}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 24,73 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, $\text{P}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 28,19 a 28,21 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 50,98; 51,40 a 51,90 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 52,13 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{P}$); 53,92 (d, $^1J_{\text{CP}} = 103,0$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{P}$); 55,98 ($\text{NCH}_2\text{COO}t\text{Bu}$); 69,77 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, $\text{P}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)(\text{O})\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 82,44 a 82,48 ($\text{C}(\text{O})\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 169,22 a 169,3 ($\underline{\text{C}}(\text{O})\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 49,3 až 49,8 (m).

MS (ESI⁺): $m/z = 649,6$ [M + H]⁺; 671,6 [M + Na]⁺.

TLC (EtOH—25%_{hm} vodný roztok NH_3 35 : 1): $R_f = 0,59$.

2.4.3 Príprava H_4do3ap^{Me}



Roztok $tBu_3do3ap^{OiPr, Me}$ (5,1 g; 7,86 mmol) vo vodnom roztoku HCl ($c \approx 6 \text{ mol dm}^{-3}$, cca 150 ml) bol miešaný a zahrievaný na 80 °C po dobu 24 h, pričom priebeh reakcie bol sledovaný hmotnostnou spektrometriou. Následne boli prchavé látky oddestilované za zníženého tlaku. Odparok bol nanesený na stĺpec katexu DOWEX 50W×4 (H^+ -cyklus, 6 × 80 cm). Stĺpec katexu bol premývaný vodou, kým nebolo pH vytekajúceho roztoku neutrálne. Následne bol z katexu eluovaný produkt 10%_{obj} roztokom pyridínu vo vode. Z eluátu boli odparené rozpúšťadlá za zníženého tlaku. Odparok bol rozpustený v minimálnom množstve H_2O a prefiltrovaný cez slabý katex Amberlite CG50 (6 × 4 cm), pričom slabý katex bol premytý H_2O (cca 600 ml). Z filtrátu boli odparené prchavé látky za zníženého tlaku. Následne boli z odparku odstránené zbytky pyridínu jeho mnohonásobným odparovaním s vodou za zníženého tlaku. Po odstránení pyridínu bol odparok rozpustený v minimálnom množstve CH_3OH obsahujúceho cca 0,5 %_{obj} H_2O . Z takto získaného roztoku bol produkt vyzrážaný pomalým prídavkom $EtOH$ (cca 20 ml) a následne Et_2O (cca 50 ml). Produkt bol odfiltrovaný na frite (S4), premytý Et_2O (5 × 10 ml) a vysušený v sušiarňi pri 80 °C po dobu 15 min, čím bol izolovaný vo forme bieleho prášku zloženia $H_4do3ap^{Me} \cdot 2H_2O$ vo výťažku 2,9 g (73 % vzhľadom k $tBu_3do3a \cdot HBr$).

Charakterizácia H_4do3ap^{Me}

1H NMR (300 MHz, D_2O , 25 °C, pD \approx 13,5) δ : 1,28 (d, $^2J_{PH} = 13,1$ Hz, 3H, $CH_2P(O)(OH)CH_3$); 2,78 (d, $^2J_{PH} = 7,9$ Hz, 2H, $NCH_2P(O)(OH)CH_3$); 2,85 až 3,02 (m, 16H, NCH_2CH_2N); 3,29 (s, 2H, NCH_2COOH); 3,33 (s, 4H, NCH_2COOH).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (101 MHz, D_2O , 25 °C, pD \approx 13,5) δ : 17,14 (d, $^1J_{CP} = 88,7$ Hz, $CH_2P(O)(OH)CH_3$); 50,33; 51,18 a 51,21 (NCH_2CH_2N); 51,50 (d, $^3J_{CP} = 4,7$ Hz, $NCH_2CH_2NCH_2P$); 56,27 (d, $^1J_{CP} = 98,9$ Hz, $NCH_2P(O)(OH)CH_3$); 58,45 a 58,59 (NCH_2COOH); 178,45 a 179,01 (NCH_2COOH).

^{31}P NMR (121 MHz, D_2O , 25 °C, pD \approx 13,5) δ : 40,0 (qt, $^2J_{HP} = 13,2$ Hz, $^2J_{HP} = 8,1$ Hz).

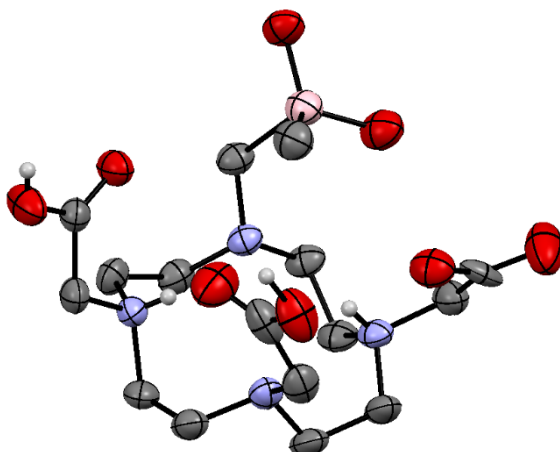
MS (ESI⁺): $m/z = 439,3 [M + H]^+$, $461,3 [M + Na]^+$.

TLC (EtOH—25%_{hm} vodný roztok NH_3 2 : 1): $R_f = 0,45$.

Elementárna analýza: stanovené (vypočítané pre $H_4do3ap^{Me} \cdot 2H_2O$): C 40,86 % (40,51 %), H 7,10 % (7,44 %), N 11,86 % (11,81 %), P 6,0 % (6,53 %).

Difrakcia RTG žiarenia: Na Obr. 27 je znázornená kryštalová štruktúra látky H_4do3ap^{Me} v monokryštáli $H_4do3ap^{Me} \cdot 3H_2O$ získaného pomalou difúziou pár THF do roztoku ligandu H_4do3ap^{Me} v 30%_{obj} roztoku CH_3OH vo vode. V štruktúre sú protonizované dva protiľahlé atómy dusíka a dve karboxylátové skupiny v polohe *cis*. Táto protonizácia karboxylátových skupín v polohe *cis* nebola očakávaná, pretože protonizáciou protiľahlých karboxylátových skupín by došlo k minimalizácii repulzie záporne nabitých skupín. Dôvodom tejto neočakávanej protonizácie karboxylátovej skupiny v polohe *cis* voči

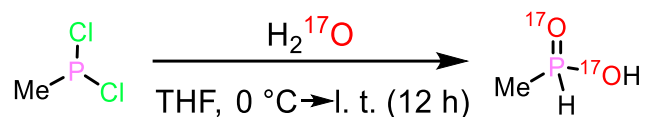
metylfosfinátovej skupine je tvorba vodíkovej väzby medzi protónom tejto karboxylovej skupiny a atómom kyslíka metylofosfinátovej skupiny ďalšej molekuly $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ v monokryštáli. Na Obr. 27 je znázornená viac pravdepodobná z dvoch pozorovaných štruktúr $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$, ktoré sa líšia neusporiadanosťou spôsobenou rozdielom v polohe karboxylátovej a metylofosfinátovej skupiny v týchto dvoch štruktúrach.



Obr. 27: Molekulová štruktúra ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ v monokryštáli zloženia $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Molekuly vody a atómy vodíka na skupinách C–H nie sú zobrazené pre zjednodušenie. Červená farba znázorňuje atómy kyslíka, modrá farba atómy dusíka, šedá farba atómy uhlíka, biela farba atómy vodíka a ružová farba atómy fosforu. Teplotné elipsoidy sú znázornené pre 75% pravdepodobnosť výskytu atómov. Obrázok znázorňuje viac pravdepodobnú štruktúru z dvoch pozorovaných štruktúr z dôvodu neusporiadanosti.

2.5 Príprava $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ obohateného o ^{17}O na fosfinátovej skupine

2.5.1 Príprava kyseliny metylofosfínovej obohatenej o ^{17}O



Kyselina metylofosfínová obohatená izotopom ^{17}O bola pripravená postupom, ktorý je úpravou postupu používaného pri príprave kyseliny metylénbis(fosfínovej)^[116]. V atmosfére argónu bol CH_3PCl_2 (0,75 ml; 1,0 g; 8,6 mmol, znečistený cca 5 %_{mol} PCl_3) v bezvodom THF (40 ml) po kvapkách za intenzívneho miešania pridaný do roztoku vody obohatenej o 12 % ^{17}O (400 μl) v bezvodom THF (40 ml) v Schlenkovej banke o objeme 100 ml za chladenia na 0 °C ľadovým kúpeľom. Následne bola reakčná zmes miešaná po dobu 12 h, počas ktorej sa ponechala ohriať na teplotu laboratória. Priebeh reakcie bol sledovaný metódou ^{31}P NMR. Po 12 h boli z reakčnej zmesi odparené prchavé látky za zníženého tlaku. Surový produkt obsahujúci cca 5%_{mol} H_3PO_3 bol prečistený chromatograficky (SiO_2 , 50 g, elúcia zmesou 28%_{hm} vodného roztoku NH_3 a EtOH 1 : 10, R_f (produkt) = 0,51 a R_f (H_3PO_3) = 0). Zo spojených frakcií obsahujúcich čistý metylofosfinát amónny boli odparené prchavé látky za zníženého tlaku. Odparok bol rozpustený v minimálnom množstve H_2O a aplikovaný na stĺpec katexu DOWEX 50W×4 (H^+ -cyklus, 4 × 10 cm). Produkt bol eluovaný z katexu H_2O , kým nebolo pH vytekajúceho roztoku neutrálne. Následne boli z eluátu odparené rozpúšťadlá za zníženého tlaku. Odparok bol prevrstvený toluénom, ktorý bol následne odparený za zníženého tlaku. Takto získaný odparok bol rozpustený v CH_2Cl_2 (cca 50 ml) a získaný roztok CH_2Cl_2 bol vysušený sušidlom Na_2SO_4 . Sušidlo bolo odfiltrované na frite (S2)

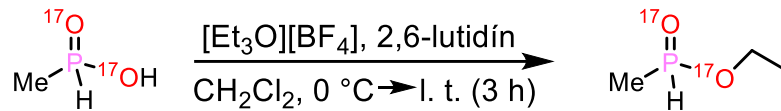
a premyté CH₂Cl₂ (3 × 10 ml). Po odparení rozpúšťadiel z filtrátu za zníženého tlaku bola izolovaná kyselina metylfosfinová obohatená o ¹⁷O v podobe čirej kvapaliny s výťažkom 0,58 g (85 %).

Charakterizácia kyseliny metylfosfinovej obohatenej o ¹⁷O

Spektrá ¹H, ¹³C a ³¹P NMR sa zhodovali s dátami v literatúre^[117].

¹⁷O NMR (54 MHz, D₂O, 25 °C, pD = 2,4) δ: 94 (d, ¹J_{OP} = 105 Hz).

2.5.2 Príprava etyl-metylfosfinátu obohateného o ¹⁷O

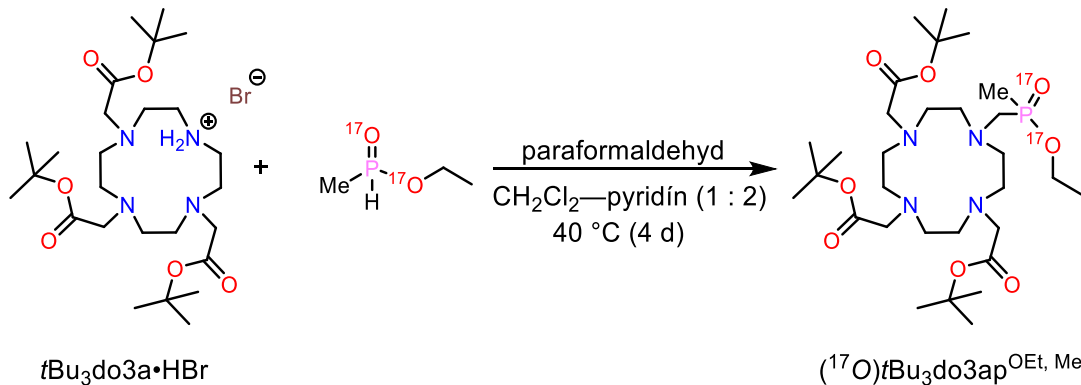


Etyl-metylfosfinát obohatený o ¹⁷O bol pripravený alkylačne optimalizáciou postupu uvádzaného v literatúre pre fosfináty s väzbou P—H^[118]. Schlenkova banka o objeme 25 ml s miešadlom bola zahriata horkovzdušnou pištoľou a ponechaná v atmosfére argónu do vychladnutia na laboratórnu teplotu. Následne bol v tejto banke rozpustený [Et₃O][BF₄] (3,7 g; 19 mmol) v bezvodom CH₂Cl₂ (12 ml). V atmosfére argónu bol do takto pripraveného roztoku za intenzívneho miešania po kvapkách pridaný roztok kyseliny metylfosfinovej obohatenej o ¹⁷O (0,58 g; 7,3 mmol) v bezvodom CH₂Cl₂ (4 ml) za chladenia na 0 °C ľadovým kúpeľom a následne roztok bezvodého 2,6-lutidínu (1,6 ml; 1,5 g; 14 mmol) v bezvodom CH₂Cl₂ (4 ml) taktiež za chladenia na 0 °C ľadovým kúpeľom. Ľadový kúpeľ bol odstránený a reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 3 h. Konverzia podľa ³¹P NMR predstavovala 100 %. Z dôvodu nízkej stability a prchavosti nebol etyl-metylfosfinát značený ¹⁷O izolovaný a v ďalšej reakcii bol použitý jeho roztok v CH₂Cl₂.

Charakterizácia etyl-metylfosfinátu obohateného o ¹⁷O

Spektrá ¹H, ³¹P a ¹³C{¹H} NMR sa zhodovali s dátami v literatúre^[119].

2.5.3 Príprava tBu₃do3ap^{OEt,Me} obohateného o ¹⁷O na fosfinátovej skupine



V guľatej banke o objeme 100 ml bol rozpustený tBu₃do3a·HBr (4,87 g; 8,2 mmol) v bezvodom pyridíne (40 ml). K tomuto roztoku bol pridaný roztok etyl-metylfosfinátu obohateného o ¹⁷O (7,3 mmol) v bezvodom CH₂Cl₂ (20 ml) pripravený v predchádzajúcom kroku a paraformaldehyd (0,90 g; 30 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri 40 °C po dobu 36 h, pričom bol priebeh reakcie sledovaný spektroskopiou ³¹P NMR a hmotnostnou spektrometriou. Po tejto dobe boli z reakčnej zmesi odparené rozpúšťadlá za zníženého tlaku. Odparok bol čiastočne rozpustený v CH₂Cl₂ (100 ml) a premytý 20%_{hm} vodným roztokom K₂CO₃ (2 × 100 ml) a následne H₂O (100 ml). Organická fáza bola vysušená Na₂SO₄, sušidlo bolo odfiltrované na frite (S3) a premývané CH₂Cl₂ do odfarbenia. Po odparení prchavých látok z filtrátu

bol získaný oranžový olej, ktorý bol zmesou produktu (^{17}O)*t*Bu₃do3ap^{OE_t, Me}, nezreagovaného reaktantu *t*Bu₃do3a·HBr a vedľajšieho produktu *N*-metylácie (obsah produktu (^{17}O)*t*Bu₃do3ap^{OE_t, Me} v zmesi predstavoval cca 50 %_{mol} na základe ^1H NMR). Získaná zmes bola použitá v následnej reakcii bez separácie.

Charakterizácia *t*Bu₃do3ap^{OE_t, Me}

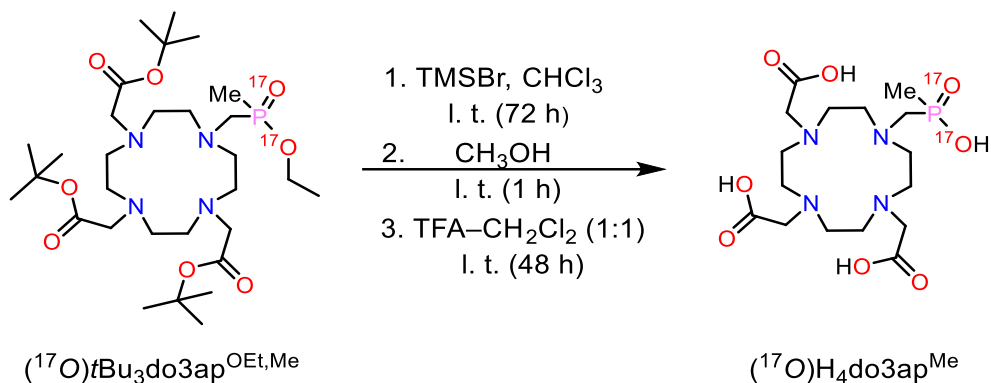
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ : 52,5 až 52,9 (m).

^{17}O NMR (54 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ : 97 (bs, 1O, CH₂P(O)(CH₃)OEt), 101 (bs, 1O, CH₂P(O)(CH₃)OEt).

MS (ESI⁺): m/z = 635,7 [M(^{16}O) + H]⁺, 636,5 [M(^{17}O) + H]⁺.

TLC (EtOH—25%_{hm} vodný roztok NH₃ 20 : 1): R_f = 0,67.

2.5.4 Príprava *H*₄do3ap^{Me} obohateného ^{17}O na fosfinátovej skupine



Olejovitá zmes získaná v predchádzajúcom kroku obsahujúca (^{17}O)*t*Bu₃do3ap^{OE_t, Me} bola rozpustená v bezvodom CHCl₃ (cca 200 ml). Do tohto roztoku bol pridaný bróm(trimetyl)silán (12 ml; 91 mmol) a zmes bola miešaná po dobu 72 h pri laboratórnej teplote bez prístupu svetla k reakčnej zmesi. Následne boli prchavé látky zo zmesi odparené za zníženého tlaku. Odparok bol rozpustený v CH₃OH (cca 200 ml) a vzniknutý roztok bol miešaný pri laboratórnej teplote po dobu 1 h.

Po tejto dobe boli zo zmesi prchavé látky odparené za zníženého tlaku a odparok bol rozpustený v zmesi CH₂Cl₂–TFA 1 : 1 (cca 200 ml). Reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote po dobu 48 h. Po tejto dobe boli prchavé látky z reakčnej zmesi odparené za zníženého tlaku. Odparok bol rozpustený v CH₃OH (cca 50 ml) a prchavé látky boli opäť zo zmesi odparené za zníženého tlaku. Odparok bol rozpustený v minimálnom množstve H₂O a prefiltrovaný cez katex Amberlite CG50 (6 × 4 cm), pričom bol Amberlite CG50 premytý H₂O (cca 400 ml). Z filtrátu boli odparené prchavé látky za zníženého tlaku.

Odparok bol rozpustený v minimálnom množstve H₂O a prečistený na stĺpci katexu DOWEX 50W×4 (H⁺-cyklus, 5 × 40 cm). Stĺpec bol premývaný H₂O do neutrálnej hodnoty pH eluátu a následne 10%_{obj} roztokom pyridínu v H₂O na elúciu produktu. Z frakcií obsahujúcich produkt boli odparené prchavé látky za zníženého tlaku, pričom zbytky pyridínu boli odstránené mnohonásobným odparením s H₂O. Odparok bol rozpustený v minimálnom množstve H₂O a prečistený chromatograficky (Amberlite CG50, 5 × 40 cm, elúcia H₂O), čím došlo k odstráneniu vedľajších produktov *H*₃do3a (kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7-trioctová) a *N*-metyl derivátu *H*₃do3a. Z frakcií obsahujúcich čistý produkt boli odparené rozpúšťadlá za zníženého tlaku. Odparok bol rozpustený v minimálnom množstve CH₃OH s kvapkou H₂O. Z takto pripraveného roztoku bol produkt vyzrážaný pomalým prídavkom EtOH (cca 30 ml) a následne Et₂O (cca 30 ml). Produkt bol odfiltrovaný na frite (S4), premytý Et₂O (3 × 30 ml) a vysušený v sušiarňi pri 90 °C po dobu 15 min. Takto bol získaný produkt v podobe bieleho prášku (^{17}O)*H*₄do3ap^{Me}·2H₂O vo výťažku 0,7 g (17 % vzhľadom k CH₃P(O)Cl₂).

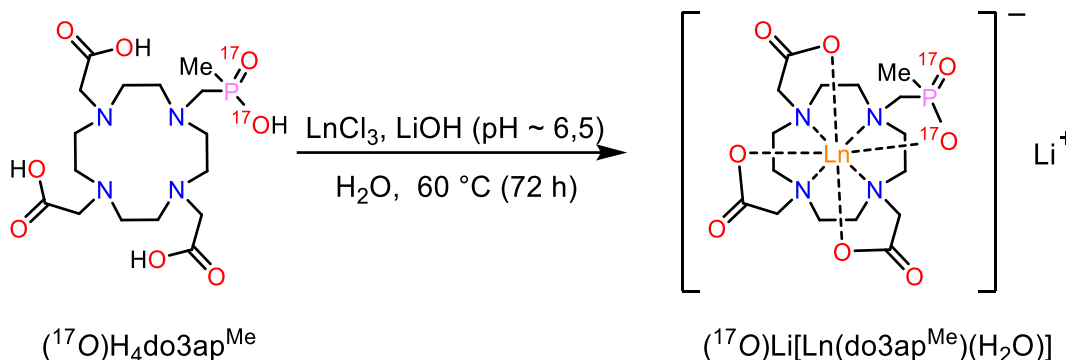
Charakterizácia (¹⁷O)H₄do3ap^{Me}

Spektrá ¹H, ¹³C a ³¹P NMR a TLC sa zhodujú s dátami pre neobohatený H₄do3ap^{Me}.

¹⁷O NMR (54 MHz, D₂O, 85 °C, pD ≈ 14) δ: 121 (d, ¹J_{OP} = 109 Hz).

MS (ESI⁺): *m/z* = 439,3 [M(¹⁶O) + H]⁺, 440,4 [M(¹⁷O) + H]⁺, 461,3 [M(¹⁶O) + Na]⁺, 462,3 [M(¹⁷O) + Na]⁺.

2.6 Príprava komplexov [Ln(do3ap^{Me})(H₂O)_{*n*}]⁻ (*n* = 0; 1)



Komplexy Ln^{III} s ligandom H₄do3ap^{Me} značeným ¹⁷O boli pripravené rozpustením ligandu H₄do3ap^{Me} značeného ¹⁷O (1,1 ekv.) a príslušného LnCl₃·xH₂O (1 ekv.) vo vode, úpravou pH na hodnotu 6 až 8 zriedeným vodným roztokom LiOH (cca 0,5 %_{hm}) a následným miešaním reakčnej zmesi pri 60 °C po dobu 72 h. Po tejto dobe boli z reakčných zmesí odparené rozpúšťadlá za zníženého tlaku. Zbytky H₂O boli z odparkov odstránené odparením s CH₃OH za zníženého tlaku. Odparky boli rozpustené v minimálnom množstve CH₃OH a komplexy boli zo svojich roztokov vyzrážané pomalým prídavkom Et₂O (cca 30 ml). Vyzrážané prášky boli premyté Et₂O (3 × 10 ml) a vysušené v sušiarňi pri 60 °C po dobu 15 min. Výťažky daných komplexov za predpokladu zloženia Li[Ln(do3ap^{Me})(H₂O)] vzhľadom k LnCl₃·xH₂O predstavovali 80 až 95 % (cca 60 mg). Analogickým postupom boli pripravené komplexy La^{III}, Ce^{III}, Eu^{III} a Yb^{III} s prirodzeným zastúpením izotopu ¹⁷O z ligandu H₄do3ap^{Me} s prirodzeným zastúpením ¹⁷O. Tieto komplexy boli použité na kryštalizácie za účelom získania ich kryštálových štruktúr, pričom ako monokryštál vykryštalizoval iba komplex Yb^{III}.

Príprava vzoriek na NMR: Vzorky komplexov použité v experimentoch NMR boli pripravené rozpustením daného komplexu (cca 50 mg) v D₂O (cca 0,6 ml). Koncentrácia diamagnetických komplexov bola odhadnutá z navážky komplexu, koncentrácia paramagnetických komplexov bola stanovená Evansovou metódou^[120] sledovania zmeny BMS („Bulk Magnetic Susceptibility“, magnetická susceptibilita celku) na základe zmeny chemického posunu v spektre ¹H NMR *t*BuOH pridaného priamo do vzorky a *t*BuOH rozpusteného v D₂O v koaxiálnom inserte vloženom v kvete so vzorkou. Koncentrácia paramagnetického komplexu na základe zmeny magnetickej susceptibility roztoku vzorky vplyvom paramagnetického Ln^{III}, a tým zmeny chemického posunu *t*BuOH, bola stanovená podľa vzťahu (14)^[121]:

$$c = 10^{-3} \cdot \frac{\Delta\delta T}{4\pi \left(\frac{1}{3} - \alpha\right)} \left(\frac{2,84}{\mu_{\text{eff}}}\right)^2 \quad (14)$$

Vo vzťahu (14) predstavuje *c* koncentráciu paramagnetického komplexu (v mol dm⁻³), Δδ rozdiel chemického posunu *t*BuOH vo vzorke a v inserte (v ppm), *T* termodynamickú teplotu, α demagnetizačný geometrický faktor vzorky (α = 0 pre vzorky valcovitého tvaru paralelné s vonkajším magnetickým poľom) a μ_{eff} predstavuje efektívny magnetický moment, ktorý závisí najmä na ióne Ln^{III}. Hodnoty μ_{eff} boli prevzaté

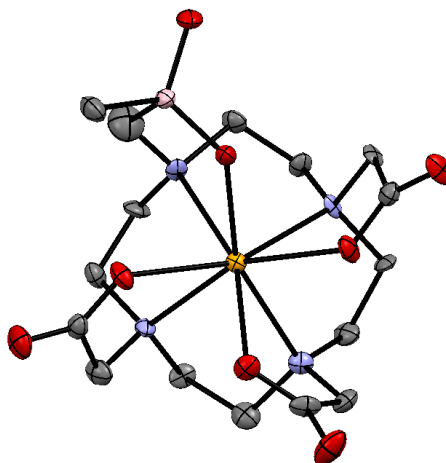
z literatúry^[122]. Stanovené koncentrácie paramagnetických komplexov sú uvedené v Tab. 2, Tab. 3 a Tab. 4 spolu s chemickými posunmi v spektrách ¹H, ³¹P a ¹⁷O NMR daných komplexov.

Charakterizácia komplexov Li[Ln(do3ap^{Me})(H₂O)_n] (*n* = 0; 1) obohatených o ¹⁷O

TLC (*i*-PrOH—28%_{ohm} vodný NH₃—H₂O 5 : 1 : 4): *R*_f (Ln = La – Er) = 0,72; *R*_f (Ln = Tm, Yb, Lu) = 0,64.

MS (ESI⁻): 573,2 [¹³⁹La(do3ap^{Me})]⁻; 574,2 [¹⁴⁰Ce(do3ap^{Me})]⁻; 575,1 [¹⁴¹Pr(do3ap^{Me})]⁻; 576,1 a 578,3 [^{1402/144}Nd(do3ap^{Me})]⁻; 586,1 a 588,1 [^{152/154}Sm(do3ap^{Me})]⁻; 585,1 a 587,3 [^{151/153}Eu(do3ap^{Me})]⁻; 590,0; 591,9 a 594,7 [^{156/158/160}Gd(do3ap^{Me})]⁻; 593,3 [¹⁵⁹Tb(do3ap^{Me})]⁻; 596,3; 597,2 a 598,2 [^{162/163/164}Dy(do3ap^{Me})]⁻; 599,3 [¹⁶⁵Ho(do3ap^{Me})]⁻; 600,1 a 601,6 [^{166/168}Er(do3ap^{Me})]⁻; 603,0 [¹⁶⁹Tm(do3ap^{Me})]⁻; 607,9 [¹⁷⁴Yb(do3ap^{Me})]⁻; 609,2 [¹⁷⁵Lu(do3ap^{Me})]⁻.

RTG difrakcia: Monokryštál komplexu [Yb(do3ap^{Me})]⁻ bol pripravený pomalou difúziou pár acetónu do roztoku komplexu [Yb(do3ap^{Me})]⁻ v zmesi H₂O—CH₃OH 1 : 1. Kryštálová štruktúra [Yb(do3ap^{Me})]⁻ v monokryštáli zloženia [Li(H₂O)₃][Yb(do3ap^{Me})] je uvedená na Obr. 28. Komplex [Yb(do3ap^{Me})]⁻ sa nachádza v kryštálovej mriežke v podobe dvoch enantiomérov *R*-Λλλλλ a *S*-Δδδδδ, čo odpovedá geometrii TSA. Geometrii TSA odpovedajú aj namerané uhly pootočenia medzi rovinami O4 a N4 molekuly 26,5° až 27,1°, ktoré sú typické pre túto geometriu^[123]. Uhly *trans*-O—Yb—O v molekule predstavujú 119,73 ° a 130,10 °. Tieto hodnoty sú nižšie ako uhol 136 °, čo predstavuje najnižšiu hodnotu uhlu *trans*-O—Ln—O u komplexov Ln^{III} s derivátmi H₄dota, pri ktorej bola u izoméru TSA ešte pozorovaná koordinácia molekuly vody na centrálny ión Ln^{III}. Geometria molekuly [Yb(do3ap^{Me})]⁻ v monokryštáli je teda TSA^{†[124]}.



Obr. 28: Molekulová štruktúra komplexu [Yb(do3ap^{Me})]⁻ v monokryštáli [Li(H₂O)₃][Yb(do3ap^{Me})]·H₂O stanovená metódou difrakcie žiarenia RTG. V štruktúre pre zjednodušenie nie sú zobrazené atómy vodíka, molekuly vody a kation Li⁺. Červenou farbou sú vyznačené atómy kyslíka, šedou farbou atómy uhlíka, modrou farbou atómy dusíka, ružovou farbou atóm fosforu a oranžovou farbou atóm Yb. Zobrazený je enantiomér *R*-Λλλλλ, pričom v kryštálovej mriežke sa vyskytuje zmes enantiomérov *R*-Λλλλλ a *S*-Δδδδδ. Teplotné elipsoidy sú zobrazené pre 75% pravdepodobnosť výskytu atómov.

NMR: Chemické posuny axiálnych protónov (Obr. 18, s. 29) v spektrách ¹H NMR paramagnetických komplexov a protónov metylovej skupiny v spektrách ¹H NMR diamagnetických komplexov [Ln(do3ap^{Me})(H₂O)_n] (*n* = 0; 1) pri *T* = 5 °C sú uvedené v Tab. 2. Chemické posuny v spektrách ³¹P NMR daných komplexov pri *T* = 5 °C sú uvedené v Tab. 3 a chemické posuny v spektrách ¹⁷O NMR daných komplexov pri *T* = 25 °C sú uvedené v Tab. 4. U spektier ¹H a ³¹P NMR bola zvolená teplota 5 °C, pretože pri tejto teplote je vyššie rozlíšenie signálov v spektrách NMR z dôvodu spomalenia dynamických javov.

V prípade spektier ^{17}O NMR sú signály lepšie rozlíšené pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ z dôvodu značného rozšírenia signálov kvadrupólovou relaxáciou pri nižších teplotách. Signály axiálnych atómov vodíka v spektrách ^1H NMR paramagnetických komplexov boli priradené na základe ich hodnôt LIS a predpokladu analógie s komplexami H_4dota , pričom bol zároveň predpokladaný väčší rozdiel chemických posunov medzi diastereoizomérmi SA a TSA ako medzi diastereoizomérmi *A* a *B*. Signály v spektrách ^{31}P NMR a ^{17}O NMR boli priradené jednotlivým diastereoizomérom porovnaním ich relatívnych integrálnych intenzít s relatívnymi integrálnymi intenzitami signálov axiálnych atómov vodíka v spektrách ^1H NMR. Podrobnejšie je priradenie signálov v spektrách paramagnetických komplexov diskutované v podkapitole 3.2.1 (str. 52).

Tab. 2: Chemické posuny signálov (v ppm) axiálnych protónov typu 1 u paramagnetických komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{M(c)}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ a signálov protónov metylovej skupiny u diamagnetických komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{M(c)}})(\text{H}_2\text{O})_n]$ v spektrách ^1H NMR pri $5\text{ }^\circ\text{C}$.

Ln^{III}	c_{Ln} [mM]	pD	^1H NMR (600 MHz, D_2O) δ [ppm]:			
			TSA/TSA'-A	TSA/TSA'-B	SA-A	SA-B
La^{III}	≈ 140	7,0	1,48 (d, $^2J_{\text{PH}} = 14,3\text{ Hz}$) ^a			– ^b
Ce^{III}	81	7,5	-12,1; -8,4; -8,3 ^c	-13,7; -10,4; -6,8; -6,3	-30,5; -23,0; -19,3 ^c	– ^d
Pr^{III}	113	8,6	-47,6; -45,0; -27,3 ^c	-38,0; -31,9; -21,3; -19,1	-53,5; -50,5; -48,0; -36,0	– ^d
Nd^{III}	121	8,5	-14,9; -11,1; -5,3; -4,7	-15,3; -11,6; -8,4; -6,1	-27,7 (2 \times) ^e ; -25,0; -21,6	-28,0; -21,9
Sm^{III}	114	7,6	– ^d	0,1; 0,7; 1,3 ^c	-3,5 (2 \times) ^e ; -2,8; -1,8	– ^d
Eu^{III}	123	6,9	9,8; 12,3; 17,3; 21,3	10,4; 13,1; 18,1; 23,6	29,5; 36,4; 39,8; 41,3	29,9; 35,2; 38,5; 40,1
Tb^{III}	119	7,2	-389; -328; -242; -240	-298; -218; -206 ^c	-473; -451; -427; -350	-468; -443; -408; -347
Dy^{III}	103	7,6	– ^d	-503,2; -426,6; -297; -271	-587; -532; -518; -383	– ^d
Ho^{III}	131	7,8	– ^d	-248; -185; -161; -112	-293; -282; -257; -217	– ^d
Er^{III}	115	7,5	– ^d	147; 196 ^e ; 213 ^e ; 235	196 ^e ; 213 ^e ; 289; 299	– ^d
Tm^{III}	104	8,3	536; 685 ^c	555; 574; 636; 701	431 (2 \times) ^e ; 515; 543	394; 462; 495 ^c
Yb^{III}	93	7,8	72; 98; 123 ^c	54; 74; 99; 126	129; 163; 173; 186	– ^d
Lu^{III}	≈ 140	7,0	1,19 (d, $^2J_{\text{PH}} = 14,7\text{ Hz}$) ^a			– ^d

^aV spektre nebolo možné odlíšiť signály izomérov *A* a *B*. ^bSpektrum neobsahovalo signály daného izoméru. ^cNiektoré signály axiálnych protónov nebolo možné odlíšiť z dôvodu prekrytia signálov. ^dSignály daného izoméru neboli v spektre rozlíšené. ^eDošlo k náhodnému prekrytiu signálov.

Tab. 3: Chemické posuny (v ppm) signálov v spektrách ^{31}P NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri $5\text{ }^\circ\text{C}$.

Ln^{III}	c_{Ln} [mM]	pD	^{31}P NMR (243 MHz, D_2O) δ [ppm]:			
			TSA/TSA'-A	TSA/TSA'-B	SA-A	SA-B
La^{III}	≈ 140	7,0	42,8 ^a		- ^b	
Ce^{III}	81	7,5	34 ^a		- ^b	
Pr^{III}	113	8,6	38 ^a		39 ^b	
Nd^{III}	121	8,5	3,6	5,6	8,3 ^a	
Sm^{III}	114	7,6	49,9	51,0	56,9	55,5
Eu^{III}	123	6,9	90	78	89	104
Tb^{III}	119	7,2	431	446	514 ^a	
Dy^{III}	103	7,6	530 ^a		599 ^a	
Ho^{III}	131	7,8	278 ^a		317 ^a	
Er^{III}	115	7,5	-80	-47	-122 ^a	
Tm^{III}	104	8,3	-363	-371	-270	-258
Yb^{III}	93	7,8	-21	-26	-66 ^a	
Lu^{III}	≈ 140	7,0	62,6	60,7	57,9	55,8

^aV spektre nebolo možné odlišiť signály izomérov A a B. ^bSpektrum neobsahovalo signály daného izoméru.

2.7 Experimenty NMR u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$)

2.7.1 Spektrá ^1H , ^{31}P a ^{17}O NMR pri rôznej teplote

Spektrá ^1H , ^{31}P a ^{17}O NMR pri rôznej teplote ($0\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$) pre komplexy $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ s Ln^{III} boli namerané na prístroji Bruker AVANCE III 600 so širokopásovou sondou s akvizícnymi časmi a relaxačnými oneskoreniami prispôbenými urýchleniu relaxácie paramagnetickými, prípadne kvadrupolárnymi efektami (parametre sú uvedené v Tab. 5). Spektrá ^1H a ^{31}P NMR boli merané experimentom „pulse-acquire“, v prípade spektier ^{17}O NMR bola použitá pulzná sekvencia RIDE s tvarovanými inverznými pulzami^[125] na potlačenie vplyvu akustického zvonenia. Počet meraní bol zvolený tak, aby bol dosiahnutý dostatočný pomer intenzít signálov a šumu. Rovnakým postupom boli zmerané pri rôznej teplote aj spektrá ^{17}O NMR vzoriek samotných ligandov $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ pri hodnote pD ≈ 14 (hodnota pD upravená pomocou pevného CsOH).

Spektrá NMR boli namerané pre vzorky komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pripravené podľa postupu uvedeného na str. 44 a pre vzorky komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) podľa postupu uvedeného v bakalárskej práci na str. 36^[22]. Hodnoty pD a koncentrácií pripravených vzoriek sú uvedené v Tab. 2, Tab. 3 a Tab. 4 pre komplexy Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ a v Tab. 4, Tab. 5 a Tab. 6 v bakalárskej práci^[22] pre komplexy Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$.

Teplota merania bola kalibrovaná pomocou štandardných vzoriek čistého CD_3OD (teploty $0\text{ }^\circ\text{C}$ až $40\text{ }^\circ\text{C}$)^{[126],[127]} a 80%_{hm} roztoku etylénglykolu v $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (teploty $45\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$)^[128] na základe rozdielu v chemickom posune ich signálov v spektrách ^1H NMR. Vzorky boli vždy pri požadovanej teplote ponechané minimálne 15 min na dosiahnutie termickej rovnováhy.

Tab. 4: Chemické posuny (v ppm) v spektrách ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri 25 °C. Označenie O^{K} predstavuje koordinovaný atóm kyslíka a označenie O^{N} predstavuje nekoordinovaný atóm kyslíka.

Ln^{III}	c_{Ln} [mM]	pD	^{17}O NMR (81 MHz, D_2O) δ [ppm]:					
			TSA/TSA' (O^{N})	TSA/TSA' (O^{K})		SA (O^{N})	SA (O^{K})	
				A	B		A	B
La ^{III}	≈140	7,0	156	131		– ^a	– ^a	
Ce ^{III}	81	7,5	133	391		– ^a	– ^a	
Pr ^{III}	113	8,6	147	704		– ^a	– ^a	
Nd ^{III}	121	8,5	118 ^b	695 ^b		118 ^b	695 ^b	
Sm ^{III}	114	7,6	98 ^b	124 ^b		98 ^b	124 ^b	
Eu ^{III}	123	6,9	105 ^b	–868	–922	105 ^b	–953	
Gd ^{III}	126	7,8	101 ^b	– ^c		101 ^b	– ^c	
Tb ^{III}	119	7,2	249/254 ^d	–2227		249/254 ^d	–2110	
Dy ^{III}	103	7,6	278/292 ^d	–1612		278/292 ^d	–1394	
Ho ^{III}	131	7,8	200 ^b	–1735		200 ^b	–1660	
Er ^{III}	115	7,5	51 ^b	–2082		51 ^b	–1963	
Tm ^{III}	104	8,3	–44 ^b	–1426		–44 ^d	–1694	
Yb ^{III}	93	7,8	98	–304	–351	71	–505	
Lu ^{III}	≈140	7,0	157	137 ^b		157	137 ^b	

^aSpektrum neobsahovalo signály izoméru SA. ^bV spektre neboli signály jednotlivých izomérov SA a TSA dostatočne rozlíšené.

^cSignál koordinovaného atómu kyslíka nebol zaznamenaný v spektre z dôvodu jeho rýchlej relaxácie.. ^dSignály jednotlivých izomérov SA a TSA nebolo možno priradiť z dôvodu ich podobnej intenzity a čiastočného prekrytia.

Tab. 5: Experimentálne parametre (relaxačné oneskorenie d_1 a akvizitný čas at) použité pri meraní spektier ^1H , ^{31}P a ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri rôznej teplote.

$[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$)	^1H NMR		^{31}P NMR		^{17}O NMR	
	d_1 [ms]	at [ms]	d_1 [ms]	at [ms]	d_1 [ms]	at [ms]
La ^{III} , Lu ^{III}	5000	3400	3000	300	100	80
Ce ^{III} , Pr ^{III} , Nd ^{III} , (Gd ^{III}) ^a	200	150	200	150	70	40
Sm ^{III}	300	1000	200	300	70	40
Eu ^{III}	300	400	200	300	70	30
Tb ^{III} , Dy ^{III} , Ho ^{III} , Er ^{III} , Tm ^{III} , Yb ^{III}	100	100	100	100	70	30

^aPre komplexy Gd^{III} boli merané iba spektrá ^{17}O NMR.

Za účelom stanovenia termodynamických parametrov boli spektrá NMR spracované v programe MestReNova, kde bola u spektier ^{31}P NMR aplikovaná apodizácia exponenciálnou funkciou s faktorom $LB = 10$ Hz a u spektier ^1H NMR apodizácia exponenciálnou funkciou s $LB = 5$ Hz. Následne bola

v programe MestReNova prevedená fázová korekcia, korekcia „baseline“ a boli určené integrálne intenzity jednotlivých signálov po ich preložení Lorentziánsko-Gaussovskou funkciou.

Za účelom stanovenia kinetických parametrov boli spektrá ^{17}O NMR pri rôznej teplote spracované v programe TopSpin, kde bola vykonaná ich fázová korekcia a korekcia „baseline“ a spektrá boli referencované na signál H_2^{17}O ($\delta_{\text{O}} = 0,00$ ppm). Následne boli zmeny spektier v závislosti na teplote vyhodnotené s použitím balíčka Asymexfit pre Matlab od Řimala^[84] ich fitovaním podľa rovnice (7) uvedenej na str. 24, čím boli získané aktivačné parametre pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka.

2.7.2 Spektrá ^1H - ^1H EXSY

Spektrá ^1H - ^1H EXSY komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ a $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ boli namerané na spektrometri Bruker AVANCE III 600 s kryosondou pri teplotách $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $5\text{ }^\circ\text{C}$ s použitím štandardnej pulznej sekvencie pre experiment 2D EXSY s relaxačným oneskorením $d_1 = 0,2$ s; počtom opakovaní 32, s rozsahom FID v priamej dimenzii 2048 a v nepriamej dimenzii 1024. Spektrálna šírka predstavovala 76 Hz pre oba komplexy („offset“ = 7,5 ppm). Meranie bolo uskutočnené pre deväť hodnôt zmiešavacích časov v rozsahu $t_m = 1$ ms až 25 ms. Spektrá boli vyhodnotené v programe TopSpin 4.0.7, kde bola vykonaná fázová korekcia a korekcia „baseline“ v oboch dimenziách. Dáta v oboch dimenziách boli vynásobené váziacou funkciou \cos^2 (QSINE s hodnotou SSB = 2). Následne boli integrálne intenzity cross-peakov odpovedajúcich chemickej výmene stanovené ich dekonvolúciou v programe TopSpin 4.0.7. Na stanovenie počiatočných integrálnych intenzít diagonálnych signálov v spektrách ^1H - ^1H EXSY boli spektrá ^1H - ^1H EXSY namerané pri daných teplotách pri nízkych zmiešavacích časoch ($t_m = 0,10$ ms; $0,25$ ms a $0,50$ ms) a vyhodnotené rovnakým spôsobom. Závislosť integrálnych intenzít cross-peakov na zmiešavacom čase bola vyhodnotená metódou počiatočnej rýchlosti v programe Matlab.

2.7.3 Spektrá 1D ^1H EXSY

Spektrá 1D ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ boli namerané na spektrometri Bruker AVANCE III 600 s kryosondou pri teplotách $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $5\text{ }^\circ\text{C}$ (kalibrácia na štandardnú vzorku CD_3OD ^{[126],[127]}). Spektrá boli namerané s použitím pulznej sekvencie pre 1D EXSY so selektívnou refokusáciou tvarovaným 180° pulzom (Obr. 14, str. 25) optimalizovanej pre paramagnetické systémy RNDr. Janom Blahutom, Ph. D.^[58]. Optimalizácia pulznej sekvencie spočíva v nahradení používaných gradientov v osi z ^[86] za fázový cyklus, ktorý je kombináciou EXORCYCLE na selektívnom 180° pulze a záverečnom 90° pulze a dvojkrového fázového cyklu na prvom 90° pulze na zníženie efektov priečnej relaxácie striedavým presunom magnetizácie do osí $+z$ a $-z$ pred zmiešavacím časom^[58]. Taktiež bola aplikovaná presaturácia na potlačenie signálu vody.

Spektrá 1D ^1H EXSY boli namerané pre 32 hodnôt zmiešavacieho času medzi hodnotami $0,05$ ms a 250 ms. Experimenty boli namerané pre hodnoty relaxačného oneskorenia $d_1 = 100$ ms a hodnoty akvizíčného času $at = 700$ ms, počet opakovaní experimentu predstavoval 1024. Selektívne refokusované boli signály axiálnych protónov izomérov TSA-A a TSA-B s najvyššou hodnotou LIS, ktoré boli navzájom najlepšie rozlíšené. Dĺžka selektívneho 180° pulzu bola zvolená tak, aby došlo k selektívnej refokusácii iba požadovaného signálu a zároveň, aby bola čo najkratšia ($4000\text{ }\mu\text{s}$).

Namerané spektrá 1D ^1H EXSY boli spracované v programe MestReNova, kde bola vykonaná automatická korekcia „baseline“, fázová korekcia a aplikovaná apodizácia exponenciálnou funkciou s faktorom $LB = 15$ Hz. Následne boli v tomto programe stanovené integrálne intenzity pozorovaných

signálov. Závislosť integrálnych intenzít signálov na zmiešavacom čase bola vyhodnotená metódou počiatočnej rýchlosti v programe Matlab.

2.8 Výpočty DFT

Výpočty metódou DFT vykonal RNDr. Jan Blahut, Ph.D. Všetky výpočty boli vykonané v programe Gaussian 09 metódou DFT s aproximáciou meta-GGA („meta generalized gradient approximation“) s výmenno-korelačným funkcionálom M06. Pre všetky atómy okrem Ce^{III} bola použitá báza 6-31+G(d,p). Pre atóm Ce^{III} bol použitý efektívny potenciál jadra Stuttgartovho typu (zahŕňajúci 46 + 4f^I elektrónov v efektívnom potenciáli jadra) s bázou (7s6p5d)/[5s4p3d]. V priebehu výpočtov bol použitý model polarizačného kontinua na započítanie účinkov rozpúšťadla. Výpočty boli vykonané na modeli obsahujúcom jednu koordinovanú molekulu vody.

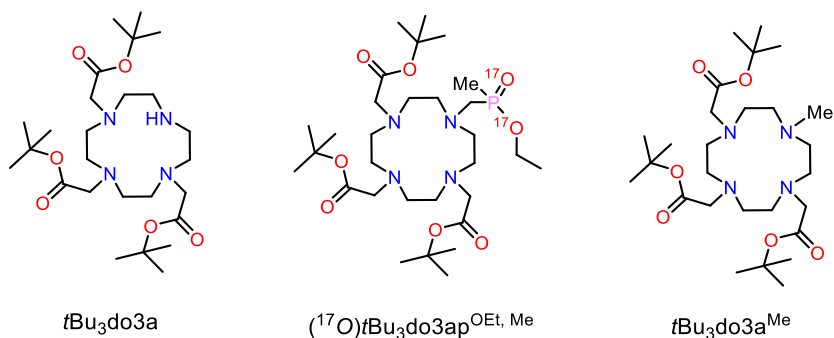
Popísané výpočty DFT boli využité na stanovenie energetického rozdielu medzi jednotlivými stereoizomérmi TSA-*A*, TSA-*B*, SA-*A* a SA-*B* u komplexu [Ce(do3ap^{OEt})(H₂O)]⁻ a k popisu výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfonátovej skupiny vedúcej k výmene medzi izomérmi TSA-*A* a TSA-*B*, prípadne SA-*A* a SA-*B* u tohto komplexu.

3 Výsledky a diskusia

3.1 Príprava ligandu H_4do3ap^{Me} značeného ^{17}O

Príprava neznačeného ligandu H_4do3ap^{Me} z izopropyl-metylfosfinátu poskytovala čistý produkt H_4do3ap^{Me} s výťažkami nad 70 %. Avšak, pri príprave izopropyl-metylfosfinátu z kyseliny metylfosfinovej obohatenej o ^{17}O bežnými esterifikačnými postupmi s použitím izopropylalkoholu a kaplovacích činidiel ako DCC (*N,N'*-dicyklohexylmetándiimín) či EDC (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)metándiimín) by dochádzalo k strate atómu kyslíka kyseliny metylfosfinovej obohateného o ^{17}O . Z tohto dôvodu bolo potrebné pripraviť ester kyseliny metylfosfinovej alkylačnou esterifikáciou, kde nedochádza k strate izotopicky značeného atómu kyslíka. Ako alkylačné činidlo bol zvolený $[Et_3O]BF_4$, ktorý poskytol etyl-metylfosfinát obohatený o ^{17}O na oboch atómoch kyslíka. Alternatívou by bola príprava metyl-metylfosfinátu obohateného o ^{17}O alkyláciou kyseliny metylfosfinovej pomocou CH_2N_2 , ale u metyl-metylfosfinátu možno ešte predpokladať nižšiu stabilitu a vyššiu prchavosť ako u etyl-metylfosfinátu.

Sledovaním priebehu reakcie etyl-metylfosfinátu s makrocyclom tBu_3do3a a paraformaldehydom v pyridíne spektroskopiou ^{31}P NMR bolo zistené, že etyl-metylfosfinát je podstatne menej stabilný ako izopropyl-metylfosfinát a počas jeho reakcie s makrocyclom tBu_3do3a dochádza k jeho de-esterifikácii už po 2 h jeho reakcie s makrocyclickým prekursorom tBu_3do3a v roztoku v pyridíne. Po reakčnom čase >12 h dochádzalo k následnej oxidácii vzniknutej kyseliny metylfosfinovej za vzniku vedľajšieho produktu tBu_3do3a^{Me} *N*-metyláciou tBu_3do3a (Obr. 29). Pokusy oddeliť produkt $(^{17}O)tBu_3do3ap^{OEt, Me}$ od nezreagovaného reaktantu tBu_3do3a a vedľajšieho produktu tBu_3do3a^{Me} chromatograficky či zrážaním zlyhali a z tohto dôvodu bol zo zmesi izolovaný až záverečný produkt $(^{17}O)H_4do3ap^{Me}$ po de-esterifikácii. Výťažok tohto produktu bol nízky (17 %) z dôvodu nízkej stability etyl-metylfosfinátu v reakcii Mannichovho typu s makrocyclickým prekursorom.

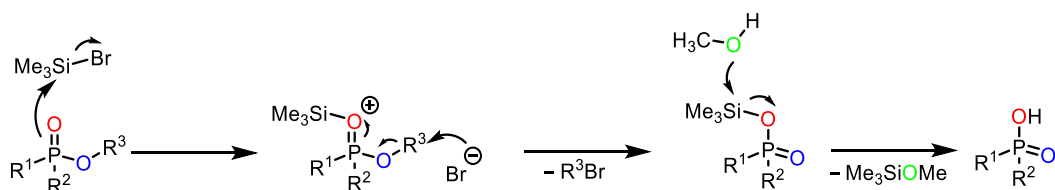


Obr. 29: Zmes získaná pri reakcii tBu_3do3a s etyl-metylfosfinátom značeným ^{17}O a paraformaldehydom v pyridíne pri 40 °C.

Z dôvodu nízkeho výťažku reakcie boli vykonané pokusy o optimalizáciu reakcie etyl-metylfosfinátu s tBu_3do3a . Keďže k rozkladu etyl-metylfosfinátu dochádzalo i po jeho ponechaní po dobu 12 h v bezvodom pyridíne (de-esterifikácia cca 20 %_{mol} etyl-metylfosfinátu na základe ^{31}P NMR), boli vykonané experimenty s nahradením bezvodého pyridínu ako rozpúšťadla za bezvodý 2,6-lutidín, ktorý má nižšiu nukleofilitu, prípadne s nahradením čistého pyridínu zmesou pyridín—toluén (1 : 4). Avšak, i za týchto podmienok dochádzalo k de-esterifikácii etyl-metylfosfinátu. Navyše, zmenou rozpúšťadla dochádzalo k výraznému spomaleniu reakcie a cca 90% etyl-metylfosfinátu sa rozložilo pred jeho reakciou

s *t*Bu₃do3a. Snahy o urýchlenie reakcie zvýšením teploty nad 40 °C taktiež zlyhali, pretože viedli k urýchleniu nežiadúcej *N*-metylácie. Z tohto dôvodu bol ligand (¹⁷O)H₄do3ap^{Me} pripravený pôvodným postupom, kde prvý krok zahŕňal reakciu *t*Bu₃do3a s paraformaldehydom a etyl-metylfosfinátom obohateným o ¹⁷O v bezvodom pyridíne pri 40 °C.

Ďalším krokom prípravy ligandu H₄do3ap^{Me} obohateného o ¹⁷O na fosfinátovej skupine bola de-esterifikácia esterov v molekule *t*Bu₃do3ap^{OEt,Me}. Keďže pri kyslej či zásaditej hydrolyze esterov by mohlo dochádzať k nukleofilnému ataku H₂O či OH⁻ na atóm fosforu a tým k strate izotopicky značeného atómu kyslíka, de-esterifikácia bola vykonaná McKennovou reakciou, pri ktorej dochádza k zachovaniu atómu kyslíka naviazaného na atóm fosforu^[129]. Mechanizmus tejto reakcie je uvedený na Obr. 30. Z tohto mechanizmu možno usudzovať, že pri de-esterifikácii McKennovou reakciou nedochádza k strate izotopicky obohateného atómu kyslíka naviazaného na atóm fosforu.



Obr. 30: Mechanizmus de-esterifikácie esterov fosfinových kyselín McKennovou reakciou znázorňujúci, že počas tejto de-esterifikácie dochádza k zachovaniu atómov kyslíka naviazaných na atóme fosforu.

3.2 Spektrá NMR komplexov [Ln(do3ap^{OEt/Me})(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1)

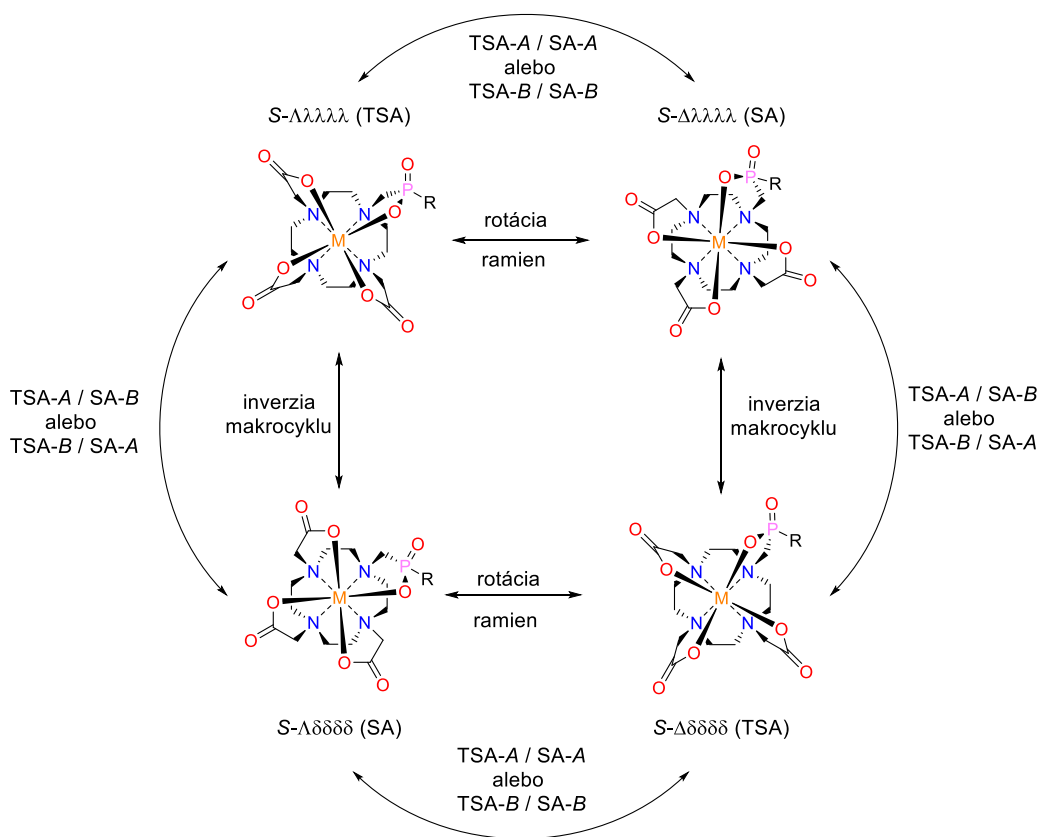
3.2.1 Priradenie signálov v spektrách NMR

Spektrá ¹H NMR komplexov [Ln(do3ap^{Me})(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1) môžu teoreticky obsahovať až 100 signálov (25 signálov pre každý zo štyroch diastereoizomérov). Napriek tomu, že v spektrách paramagnetických komplexov dochádza k zvýšeniu rozlíšenia signálov paramagneticky indukovaným posunom, pri tomto vysokom počte signálov v spektrách ¹H NMR dochádza k náhodnému prekrytiu signálov, čo komplikuje ich priradenie. Ďalšou komplikáciou pri priradení signálov je ich rozšírenie vplyvom chemickej výmeny, čo možno čiastočne potlačiť znížením teploty. Naopak, znížením teploty dochádza k zvyšovaniu rozšírenia signálov paramagneticky indukovanou relaxáciou, ale tento efekt bol v spektrách študovaných komplexov menej významný ako rozšírenie chemickou výmenou. Z uvedených dôvodov boli v spektrách ¹H NMR paramagnetických komplexov [Ln(do3ap^{Me})(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1) priradené iba signály tzv. axiálnych atómov vodíka (Obr. 18, str. 29), ktoré sa nachádzajú najbližšie k pseudo-C₄ osi molekuly a ich chemický posun je najviac ovplyvnený paramagnetickým iónom. Z tohto dôvodu je možné tieto signály v spektrách ¹H NMR odlíšiť.

Signály axiálnych protónov boli priradené k diastereoizomérom SA a TSA na základe analógie so spektrami ¹H NMR komplexov [Ln(dota)(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1), kde je vyšší posun indukovaný Ln^{III} pre izomér SA ako pre izomér TSA u komplexov všetkých paramagnetických Ln^{III} s výnimkou Tm^{III}, kde je vyšší paramagneticky indukovaný posun u izoméru TSA^[55]. Zároveň bol pri priradení predpokladaný vyšší rozdiel chemických posunov medzi diastereoizoméromi TSA a SA ako medzi diastereoizoméromi A a B.

Signály v spektrách ¹H NMR komplexov [Ln(do3ap^{OEt})(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1) boli priradené izomérom TSA a SA v rámci bakalárskej práce^[22], ale nebolo možné priradiť signály izomérom A a B. Označenie TSA-A, resp. SA-A bolo zvolené pre majoritne zastúpený diastereoizomér geometrie TSA, resp. SA

u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$). K týmto majoritne zastúpeným diastereoizomérom nebolo možné priradiť absolútnu konfiguráciu. Avšak, na základe spektier $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ bolo možné určiť relatívnu konfiguráciu týchto majoritných izomérov. Keďže tieto spektrá $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY obsahujú medzi signálmi majoritných diastereoizomérov cross-peak, ktorý odpovedá výmene medzi týmito diastereoizomérmí rotáciou pendentných ramien (axiálny atóm vodíka jedného z diastereoizomérov sa vymieňa s axiálnym atómom vodíka druhého diastereoizoméru), diastereoizoméry TSA-A a SA-A musia byť jednou z dvojíc izomérov, ktoré sa líšia iba natočením pendentných ramien. Možné dvojice majoritných diastereoizomérov TSA-A a SA-A u $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ sú zobrazené v jednom riadku na Obr. 31.



Obr. 31: Relatívna konfigurácia majoritných diastereoizomérov komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{R}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) stanovená na základe mechanizmu ich vzájomnej premeny podľa metódy $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY. Pre zjednodušenie sú uvádzané iba enantioméry konfigurácie (S) na atóme fosforu. Pre komplexy Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ sú majoritne zastúpené diastereoizoméry TSA-A a SA-A vymieňajúce sa rotáciou pendentných ramien, čiže ide o jednu z dvojíc diastereoizomérov zobrazených na obrázku v jednom riadku. Pre komplexy Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ sú majoritne zastúpené stereoizoméry TSA-A a SA-A vymieňajúce sa inverziou makrocyclu, čiže ide o jednu z dvojíc stereoizomérov zobrazených na obrázku v jednom stĺpci.

V prípade komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) boli signály axiálnych atómov vodíka v spektrách ^1H NMR priradené izomérom A a B za predpokladu, že relatívny chemický posun týchto signálov je analogický relatívnemu posunu signálov axiálnych protónov v spektrách ^1H NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$). Na základe tejto analógie bolo určené, že majoritné diastereoizoméry sú u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) SA-A a TSA-B, a majoritný diastereoizomér geometrie TSA má teda opačnú konfiguráciu na atóme fosforu ako v prípade komplexov ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$. Tomuto faktu odpovedá aj pozorovanie v spektrách $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, kde bol medzi majoritnými

diastereoizomérmi pozorovaný cross-peak odpovedajúci výmene inverziou makrocyklu (výmena axiálneho atómu vodíka jedného izoméru za ekvatoriálny atóm vodíka druhého izoméru). Majoritné diastereoizoméry u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) teda predstavujú SA-A a TSA-B, ktoré sa líšia v konformácii makrocyklu a predstavujú jednu z dvojíc uvedených na Obr. 31 v jednom stĺpci.

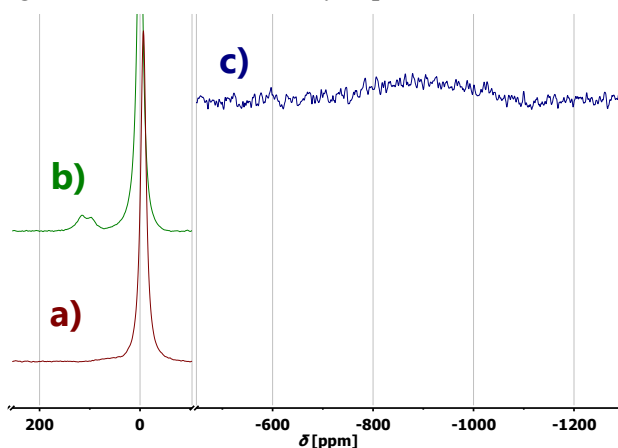
Toto priradenie podporuje aj rozdiel medzi konfiguráciou $[\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$ v jeho monokryštáli (dvojica enantiomérov $R\text{-}\Delta\delta\delta\delta\delta$ a $S\text{-}\Lambda\lambda\lambda\lambda$)^[22] a konfiguráciou $[\text{Yb}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ v jeho monokryštáli (dvojica enantiomérov $R\text{-}\Lambda\lambda\lambda\lambda$ a $S\text{-}\Delta\delta\delta\delta\delta$). Obe tieto látky kryštalizujú v podobe izoméru geometrie TSA', ale líšia sa konfiguráciou atómu fosforu a teda konfiguráciou A/B. Avšak, na základe konfigurácie týchto komplexov v kryštálovej mriežke nemožno usudzovať, že konfigurácia majoritného izoméru TSA-A u komplexu $[\text{Er}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$ je aj v roztoku $R\text{-}\Delta\delta\delta\delta\delta/S\text{-}\Lambda\lambda\lambda\lambda$ a konfigurácia majoritného izoméru TSA.B v roztoku $[\text{Yb}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ je $R\text{-}\Lambda\lambda\lambda\lambda/S\text{-}\Delta\delta\delta\delta\delta$, pretože preferencia jedného z izomérov v kryštálovej mriežke môže byť daná jeho výhodnejším usporiadaním v kryštáli^[77].

V prípade komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ bolo za účelom štúdia dynamických javov v ich roztokoch spektroskopiou $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ EXSY a 1D ^1H EXSY potrebné v ich spektrách ^1H NMR priradiť jednotlivým diastereoizomérom aj signály ekvatoriálnych atómov vodíka typu 2 (Obr. 18, str. 29), ktoré sa vymieňajú s axiálnymi atómami vodíka typu 1. Toto priradenie bolo vykonané kombináciou experimentov $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ COSY a $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ EXSY. Na základe experimentov $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ COSY boli priradené signály štyrom štvoriciam atómov vodíka každej etylénovej skupiny makrocyklu pre každý diastereoizomér. Z každej štvorice bol následne priradený signál ekvatoriálneho atómu vodíka typu 2 na základe jeho cross-peaku s axiálnym atómom vodíka typu 1 iného diastereoizoméru v spektre $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ EXSY.

Signály v spektrách ^{31}P a ^{17}O NMR $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) boli priradené k jednotlivým diastereoizomérom porovnaním ich relatívnych integrálnych intenzít s relatívnymi integrálnymi intenzitami axiálnych atómov vodíka jednotlivých stereoizomérov v spektrách ^1H NMR daných komplexov s výnimkou signálov v spektrách $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, kde predstavoval pomer izomérov TSA a SA cca 1 : 1 a signály v spektrách ^{31}P a ^{17}O NMR boli priradené stereoizomérom za predpokladu ich rovnakého relatívneho chemického posunu ako v spektrách ^{31}P a ^{17}O NMR komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$. V prípade spektier ^{17}O NMR boli signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfonátovej či fosfinátovej skupiny priradené pre všetky paramagnetické komplexy (s výnimkou komplexu Sm^{III} , pretože hodnota LIS Sm^{III} je nízka) na základe predpokladu vyššej hodnoty indukovaného chemického posunu u koordinovaného atómu kyslíka. Tento predpoklad je oprávnený, keďže koordinovaný atóm kyslíka sa nachádza bližšie k paramagnetickému Ln^{III} a je teda viac ovplyvnený paramagnetickými efektami. Navyše, tento atóm kyslíka je priamo naviazaný na paramagnetický Ln^{III} a paramagneticky indukovaný posun jeho signálu má významný kontaktný príspevok^{[22],[100],[112]}.

U komplexov La^{III} , Sm^{III} a Lu^{III} boli signály v spektrách ^{17}O NMR priradené koordinovanému a nekoordinovanému atómu kyslíka na základe zmeny ich chemického posunu po prídavku cca 1 ekv. pevného $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ do vzoriek týchto komplexov. Keďže sledované komplexy sú kineticky inertné, prídavok paramagnetického Eu^{III} takmer neovplyvnil chemický posun atómu kyslíka fosfo(i)nátovej skupiny koordinovaného na centrálny ión Ln^{III} , ale viedol k významnej zmene chemického posunu atómu kyslíka fosfo(i)nátovej skupiny nekoordinovaného na centrálny ión Ln^{III} , pretože sa tento pôvodne nekoordinovaný atóm kyslíka koordinoval na ión Eu^{III} . Popísaným postupom bolo taktiež dokázané, že dva pozorované signály v spektre ^{17}O NMR komplexu $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ sú signály nekoordinovaných atómov kyslíka izomérov TSA a SA a nie signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka

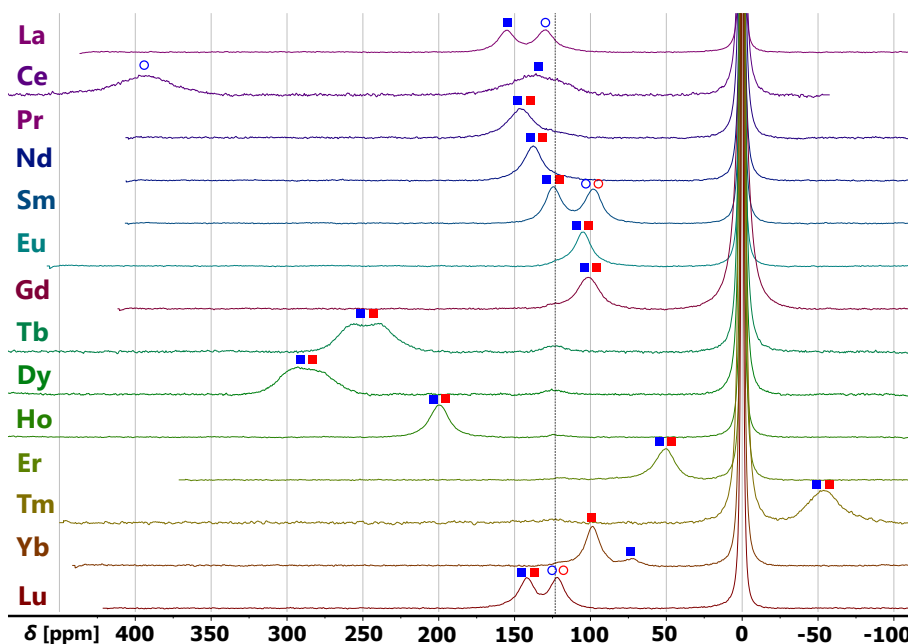
(Obr. 32). Prídavok 1 ekv. $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ k vzorke $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ v D_2O viedol k zmene chemického posunu oboch pozorovaných signálov do oblasti chemických posunov atómov ^{17}O koordinovaných na Eu^{III} .



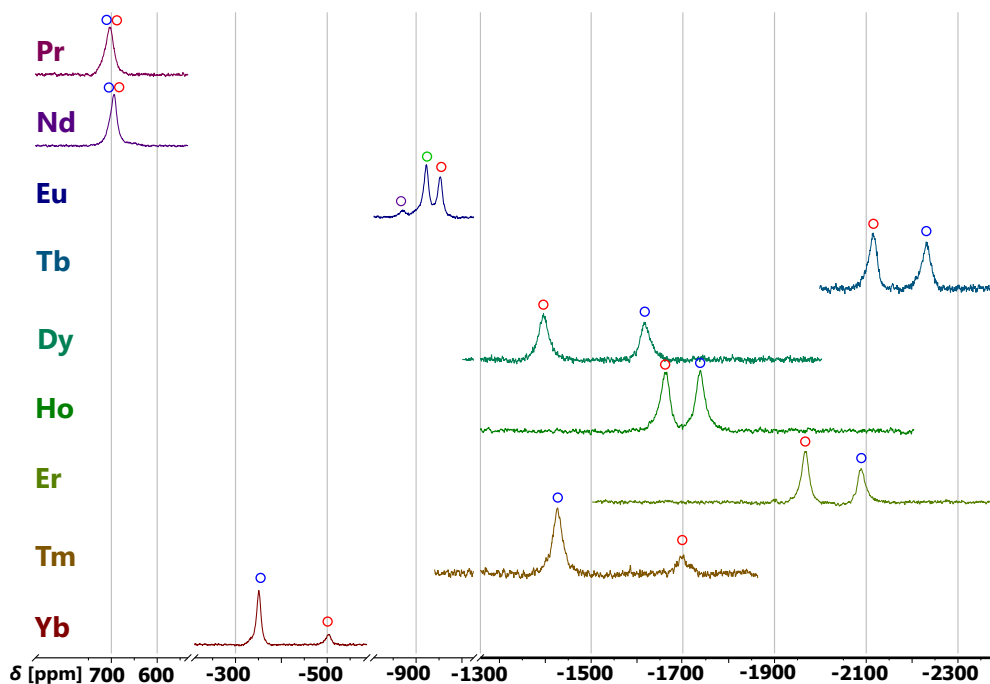
Obr. 32: Spektrum ^{17}O NMR komplexu $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ pri $25\text{ }^\circ\text{C}$: a) pred prídavkom Eu^{III} b) po prídavku 1 ekv. Eu^{III} v oblasti chemických posunov pôvodne pozorovaných signálov a c) po prídavku 1 ekv. Eu^{III} v oblasti chemických posunov signálov ^{17}O koordinovaných na Eu^{III} .

3.2.2 Spektrá ^{17}O NMR

Spektrá ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) boli uvedené a diskutované v rámci bakalárskej práce^[22]. Spektrá ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri $25\text{ }^\circ\text{C}$ sú uvedené na Obr. 33 a Obr. 34. Spektrá ^{17}O NMR komplexov môžu teoreticky obsahovať až osem signálov (signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka všetkých štyroch diastereoizomérov). Avšak, z dôvodu náhodného prekrytia signálov či ich rýchlej výmeny nebol pozorovaný teoretický počet signálov v spektrách ^{17}O NMR.



Obr. 33: Spektrá ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) v oblasti signálov s nízkym paramagneticky indukovaným posunom. Plné štvorcové symboly predstavujú signály nekoordinovaných atómov kyslíka a prázdne kruhové symboly signály koordinovaných atómov kyslíka, pričom modrou farbou sú označené signály izomérov TSA/TSA' a červenou farbou signály izomérov SA. Signál pri 0 ppm predstavuje signál D_2^{17}O a prerušovaná čiara znázorňuje chemický posun voľného ligandu vo vzorkách.



Obr. 34: Spektrá ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) v oblastiach signálov s vysokým paramagneticky indukovaným posunom. Všetky signály v týchto oblastiach odpovedajú koordinovaným atómom kyslíka, pričom modrou farbou je označený signál izoméru TSA, červenou farbou signál izoméru SA, zelenou farbou signál izoméru TSA-B a fialovou farbou signál izoméru TSA-A (signály izomérov TSA-A a TSA-B sú rozlíšené iba u komplexu Eu^{III})

Signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka boli rozlíšené v prípade komplexov všetkých Ln^{III} vrátane La^{III} , v prípade ktorého neboli rozlíšené signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfonátovej skupiny v spektre ^{17}O NMR komplexu $[\text{La}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ ^[22] ani signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka karboxylátovej skupiny v spektre ^{17}O NMR komplexu $[\text{La}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ ^{[65],[100]}. Dôvodom tohto pozorovania je pravdepodobne nižšia rýchlosť výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfinátovej skupiny u $[\text{La}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ ako je rýchlosť výmeny u ostatných spomínaných komplexov alebo väčší rozdiel chemických posunov signálov týchto atómov kyslíka pred ich ovplyvnením chemickou výmenou. Na rozdiel od signálu nekoordinovaného atómu kyslíka komplexu $[\text{Tm}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$, ktorý sa prekryval so signálom D_2^{17}O ^[22], bol v spektre ^{17}O NMR komplexu $[\text{Tm}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ signál nekoordinovaného atómu kyslíka rozlíšený.

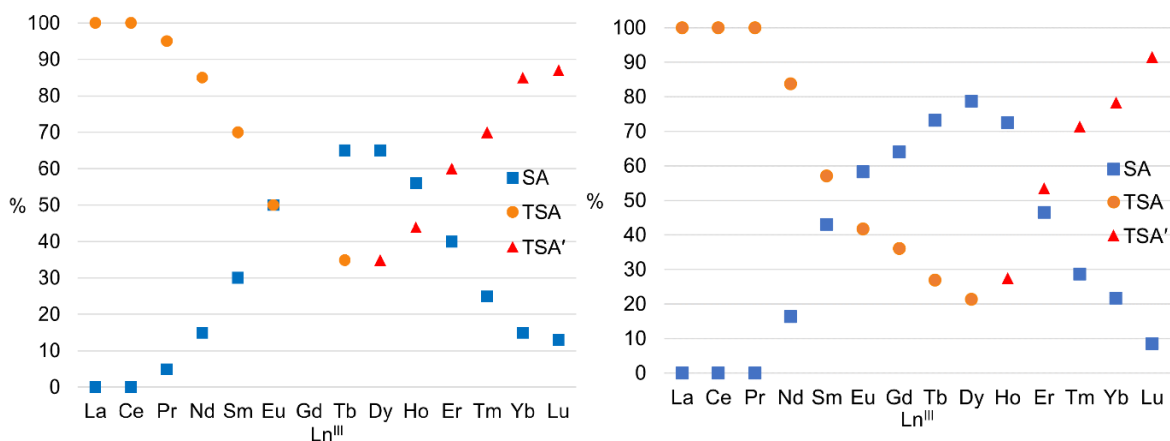
Signály izomérov TSA a SA nekoordinovaných ^{17}O bolo možné rozlíšiť iba u komplexov Tb^{III} a Dy^{III} , kde je najvyššia hodnota LIS, a u komplexu Yb^{III} . Kým u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) s najvyšším LIS boli signály koordinovaného atómu kyslíka izomérov A a B s odlišnou konfiguráciou atómu fosforu rozlíšené v spektre ^{17}O NMR, v prípade komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) boli v spektre ^{17}O NMR pri 25 °C odlišené signály koordinovaných atómov kyslíka izomérov TSA-A a TSA-B iba v spektre komplexu Eu^{III} . Signály koordinovaných atómov kyslíka izomérov SA-A a SA-B neboli rozlíšené v spektre ^{17}O NMR žiadneho komplexu $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$). Toto nízke rozlíšenie signálov izomérov A a B možno pripísať nízkemu zastúpeniu minoritných izomérov SA-B a TSA-A, ktoré vedie k nízkej intenzite ich signálov a následne k nízkemu rozlíšeniu týchto málo intenzívnych signálov od intenzívnejších signálov či šumu.

Šírky signálov v spektrách ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) sú ovplyvnené najmä chemickou výmenou a kvadrupolárnymi efektami, pričom paramagnetizmom centrálného iónu sú ovplyvnené menej. Analogický vplyv na šírku signálov bol pozorovaný i u signálov v spektrách ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ a $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0, 1$)^{[22],[107]}.

3.3 Rovnováha v roztokoch komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}}$

3.3.1 Zastúpenie diastereoizomérov v roztokoch $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$)

Molárne zlomky diastereoizomérov TSA, TSA' a SA u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) boli stanovené na základe pomeru integrálnych intenzít signálov jednotlivých izomérov v spektrách ^{31}P a ^1H NMR. Stanovené zastúpenie diastereoizomérov TSA, TSA' a SA je uvedené na Obr. 35 spolu so zastúpením týchto diastereoizomérov u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$), ktoré bolo stanovené v rámci bakalárskej práce^[22]. U komplexu $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ bolo možné určiť pomer diastereoizomérov TSA a SA na základe integrálnych intenzít signálov nekoordinovaných atómov kyslíka týchto diastereoizomérov v jeho spektre ^{17}O NMR. Pomer diastereoizomérov TSA a SA u komplexu $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ nebolo možné týmto spôsobom určiť, pretože signály daných izomérov neboli v jeho spektre ^{17}O NMR rozlíšené a signály v spektrách ^{31}P NMR a ^1H NMR sú u komplexov Gd^{III} nemerateľné. Dôvodom nemerateľnosti sú vlastnosti iónu Gd^{III} , ktorý spôsobuje najväčšie paramagneticky indukované rozšírenie signálov spomedzi iónov Ln^{III} , čo vedie k tak značnému rozšíreniu signálov v spektrách ^1H a ^{31}P NMR, že ich nemožno v spektrách rozlíšiť. Zaznamenať teda možno u komplexov Gd^{III} iba signály nekoordinovaného atómu kyslíka v spektrách ^{17}O NMR, pretože je dostatočne vzdialený od iónu Gd^{III} a u jadra ^{17}O prevláda kvadrupolárne rozšírenie signálov nad paramagneticky indukovaným rozšírením signálov^[113].



Obr. 35: Zastúpenie diastereoizomérov TSA, TSA' a SA pri 25 °C u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{R}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$, R = Me (vľavo) a R = OEt (vpravo)) určené na základe pomeru integrálnych intenzít signálov daných stereoizomérov v spektrách ^1H , ^{31}P , prípadne ^{17}O NMR. Zastúpenie diastereoizomérov u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) bolo prevzaté z bakalárskej práce^[22].

Podobne ako u komplexov Ln^{III} s H_4dota , aj v prípade komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}}$ dochádza k poklesu zastúpenia stereoizoméru TSA so znižovaním polomeru centrálného Ln^{III} a následne k zvyšovaniu zastúpenia stereoizoméru TSA' neobsahujúceho koordinovanú molekulu vody. Avšak, kým

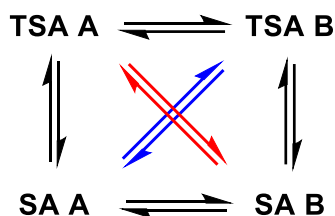
u komplexov H_4do3ap je nárast zastúpenia izoméru TSA' pozorovaný iba u komplexu s Er^{III} ^{[41],[43]} a menších Ln^{III} , u komplexov Ln^{III} s $H_4do3ap^{OEt/Me}$ dochádza k nárastu zastúpenia tohto izoméru už u komplexov väčších Ln^{III} (Dy^{III} a Ho^{III}).

Zastúpenie diastereoizomérov *A* a *B* bolo vyhodnotené na základe pomeru integrálnych intenzít daných diastereoizomérov v spektrách 1H a ^{31}P NMR pri 5 °C, kedy je dynamická výmena medzi izomémi dostatočne pomalá, aby bolo možné s dobrou presnosťou stanoviť integrálne intenzity ich signálov. Zastúpenie diastereoizomérov *A* a *B* v roztokoch komplexov $[Ln(do3ap^{OEt/Me})(H_2O)_n]^-$ ($n = 0; 1$) nezávisí na iónovom polomere centrálného Ln^{III} , pričom u komplexov $[Ln(do3ap^{OEt})(H_2O)_n]^-$ ($n = 0; 1$) geometrie TSA i TSA' tvorilo zastúpenie majoritného diastereoizoméru TSA-*A* cca 65 % pri 5 °C pre $Ln^{III} = Nd^{III}$, Sm^{III} , Eu^{III} , Tb^{III} až Lu^{III} , kde boli pri 5 °C signály jednotlivých diastereoizomérov v spektrách 1H a/alebo ^{31}P NMR dostatočne rozlíšené na stanovenie ich integrálnych intenzít. Podobne u izomérov týchto komplexov geometrie SA tvorí zastúpenie majoritného diastereoizoméru SA-*A* cca 65 až 70 %. Majoritne zastúpené diastereoizoméry u komplexov $[Ln(do3ap^{Me})(H_2O)_n]^-$ ($n = 0; 1$) predstavujú SA-*A* a TSA-*B*/TSA'-*B*. Tieto dva diastereoizoméry sú u týchto komplexov výrazne termodynamicky stabilnejšie ako stereoizoméry SA-*B* a TSA-*A*/TSA'-*A*, keďže na základe pomeru integrálnych intenzít signálov daných stereoizomérov v spektrách 1H a ^{31}P NMR komplexov $Ln^{III} = Pr^{III}$, Nd^{III} , Sm^{III} , Eu^{III} , Tb^{III} , Dy^{III} a Yb^{III} , tvorilo u týchto komplexov pri 5 °C zastúpenie izoméru *A* v rámci geometrie SA cca 97 % a zastúpenie izoméru *B* v rámci geometrie TSA/TSA' cca 95 %.

Nezávislosť pomeru izomérov *A* a *B* na rozdiel od pomeru izomérov TSA/ TSA' a SA na centrálnom ióne Ln^{III} je pravdepodobne spôsobená podobnou geometriou izomérov *A* a *B*. Kým u izomérov TSA, TSA' a SA sa významne líši veľkosť dutiny komplexu^[42] a vyhovujú teda inej veľkosti centrálného iónu Ln^{III} , u izomérov *A* a *B* možno predpokladať zanedbateľný rozdiel vo veľkosti dutiny, keďže sa líšia iba konfiguráciou atómu fosforu. Pri podobnej veľkosti dutiny u diastereoizomérov *A* a *B* možno predpokladať zanedbateľný vplyv veľkosti centrálného iónu Ln^{III} na stabilitu jedného z diastereoizomérov *A* a *B*.

3.3.2 Rovnováha medzi diastereoizomérmí komplexov Ln^{III} s $H_4do3ap^{OEt/Me}$

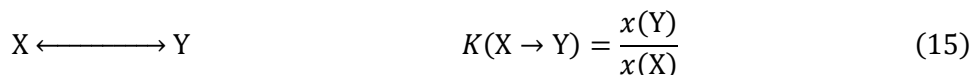
Vo vodných roztokoch komplexov $[Ln(do3ap^{OEt/Me})(H_2O)_n]^-$ ($n = 0; 1$) sa štyri diastereoizoméry TSA-*A*, TSA-*B*, SA-*A* a SA-*B* nachádzajú v rovnováhe (Obr. 36). Tieto rovnovážne deje možno popísať dvanástimi rovnovážnymi konštantami, ktorých hodnoty možno stanoviť na základe pomerov integrálnych intenzít signálov jednotlivých izomérov v spektrách NMR. Na základe závislosti pomeru jednotlivých diastereoizomérov na teplote možno určiť termodynamické parametre ΔG , ΔS a ΔH pre jednotlivé rovnováhy.



Obr. 36: Rovnováha medzi diastereoizomérmí v roztokoch komplexov $[Ln(do3ap^{Me/OEt})(H_2O)_n]^-$ ($n = 0; 1$).

Zastúpenie jednotlivých diastereoizomérov $[Ln(do3ap^{OEt})(H_2O)_n]^-$ ($n = 0; 1$) v ich vodných roztokoch bolo určené na základe pomeru integrálnych intenzít signálov daných diastereoizomérov v spektrách ^{31}P a 1H NMR týchto komplexov v prípade $Ln^{III} = Eu^{III}$, Dy^{III} , Ho^{III} , Er^{III} a Yb^{III} , kde boli signály

diastereoizomérov dostatočne rozlíšené z dôvodu dostatočne vysokého posunu indukovaného danými Ln^{III}. Molárne zlomky jednotlivých diastereoizomérov boli stanovené pri teplotách, kde ešte nedochádzalo k ich koalestencii alebo významnému prekrytiu z dôvodu dynamickej výmeny medzi diastereoizomérmi ($T = 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ až max. $45\text{ }^{\circ}\text{C}$). Hodnoty šiestich nezávislých rovnovážnych konštánt boli určené z molárnych zlomkov daných diastereoizomérov $x(X)$, $x(Y)$ podľa vzťahu (15), kde $K(X \rightarrow Y)$ predstavuje rovnovážnu konštantu pre premenu diastereoizoméru X na diastereoizomér Y:



Rovnovážne konštanty vo vodných roztokoch $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) stanovené popísaným postupom pri teplotách $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ sú uvedené v Tab. 6. Ako možno vidieť z hodnôt rovnovážnych konštánt, so zvyšovaním teploty dochádza k zvyšovaniu termodynamickej stability diastereoizomérov geometrie TSA či TSA' voči izomérom geometrie SA. Táto závislosť termodynamickej stability izomérov sa líši od závislosti relatívnej stability diastereoizomérov TSA/ TSA' a SA na teplote u komplexov Ln^{III} s ligandom H₄data^[41] či jeho derivátmi s amidovými skupinami na pendantných ramenách^[44], kde so zvyšovaním teploty dochádza k zvyšovaniu zastúpenia stereoizoméru SA. Tento rozdiel môže byť spôsobený objemnosťou fosfonátovej skupiny, ktorá vedie k preferencii izoméru TSA, ktorý je stericky výhodnejší pre objemné skupiny na pendantných ramenách, keďže je u neho dutiny väčšia a pendantné ramená sú viac vzdialené od makrocyclu ako u izoméru SA^[42]. Toto vysvetlenie podporuje fakt, že komplexy Ln^{III} s derivátom H₄data obsahujúcim fosfonátové skupiny na všetkých pendantných ramenách sa v roztoku nachádzajú iba v podobe izoméru TSA'^[32].

Tab. 6: Rovnovážne konštanty pre rovnováhy medzi diastereoizomérmi vo vodných roztokoch komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) stanovené na základe pomerov integrálnych intenzít signálov v spektrách ¹H a ³¹P NMR daných komplexov. Rovnovážne konštanty sú značené $K(X \rightarrow Y)$ pre premenu X na Y, pričom označenie T predstavuje izomér TSA, S izomér SA a dolné indexy _A a _B izoméry A a B.

Ln ^{III}	T [°C]	K(T _A →S _A)	K(T _B →S _B)	K(T _A →S _B)	K(T _B →S _A)	K(T _A →T _B)	K(S _A →S _B)
Eu ^{III}	5	1,3	1,5	0,79	2,4	0,52	0,62
	25	1,1	1,2	0,65	2,0	0,55	0,59
Dy ^{III}	5	5,5	4,9	3,2	8,4	0,65	0,58
	25	2,3	2,8	1,2	5,5	0,42	0,51
Ho ^{III}	5	6,7	5,9	2,4	17	0,40	0,35
	25	3,1	3,5	1,8	5,9	0,52	0,59
Er ^{III}	5	1,4	2,6	1,2	2,9	0,47	0,89
	25	0,90	1,7	0,81	1,8	0,49	0,90
Yb ^{III}	5	0,26	0,44	0,21	0,69	0,48	0,82
	25	0,076	0,10	0,055	0,74	0,53	0,72

Ako možno vidieť z údajov v Tab. 6, termodynamická stabilita izoméru TSA-A voči TSA-B a izoméru SA-A voči SA-B sa líši pre komplexy rôznych Ln^{III}. Táto skutočnosť naznačuje, že zvyšovanie teploty nevedie k významnému zvyšovaniu stability jedného z izomérov A a B a ich vzájomný pomer je

pravdepodobne daný najmä ostatnými rovnovážnymi dejmi v roztoku, kde so zvyšovaním teploty významne narastá termodynamická stabilita diastereoizomérov geometrie TSA/TSA' oproti diastereoizomérom geometrie SA.

Pre rovnovážnu reakciu medzi majoritnými diastereoizomérmi SA-A a TSA-A/TSA'-A a pre rovnovážnu reakciu medzi minoritnými diastereoizomérmi SA-B a TSA-B/TSA'-B v roztokoch komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) boli stanovené hodnoty zmeny entalpie ΔH a zmeny entropie ΔS z hodnôt rovnovážnych konštánt pre tieto deje pri rôznych teplotách podľa vzťahu (16), kde $\Delta G(X \rightarrow Y)$ predstavuje Gibbsovu energiu pre premenu X na Y pri danej teplote, $R = 8,145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ univerzálnu plynovú konštantu a T termodynamickú teplotu:

$$\Delta G(X \rightarrow Y) = -RT \ln(K(X \rightarrow Y)) = \Delta H(X \rightarrow Y) - T\Delta S(X \rightarrow Y) \quad (16)$$

Hodnoty ΔH a ΔS pre dané deje boli stanovené za predpokladu ich nezávislosti na teplote a sú uvedené v Tab. 7. V tejto tabuľke sú pre porovnanie uvedené aj hodnoty ΔH a ΔS pre premenu stereoizoméru TSA na stereoizomér SA v roztokoch analogických komplexov Ln^{III} s H₄dota prevzaté z literatúry^[41]. Podobne ako v prípade komplexov Ln^{III} s H₄dota je premena izoméru TSA na izomér SA entropicky podstatne nevýhodnejšia u komplexov menších iónov Ln^{III} ako u komplexu Eu^{III} , pretože u komplexu Dy^{III} a menších Ln^{III} dochádza k rovnováhe medzi izomérom SA s koordinačným číslom 9 a TSA' s koordinačným číslom 8. Táto zmena koordinačného čísla vedie k významnej zmene entropie. U komplexu Eu^{III} je absolútna hodnota zmeny entropie nižšia, pretože sú v jeho roztoku v rovnováhe izoméry SA a TSA, ktoré majú oba koordinačné číslo 9.

Tab. 7: Hodnoty ΔH a ΔS pre výmenu medzi diastereoizomérmi TSA-A a SA-A a diastereoizomérmi TSA-B a SA-B vo vodných roztokoch vybraných komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) stanovené spektroskopiou ¹H a ³¹P NMR pri rôznej teplote a hodnoty ΔH a ΔS pre výmenu medzi diastereoizomérmi TSA a SA u vybraných komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) prevzaté z literatúry^[41].

Ln^{III}	$[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$)				$[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$)	
	TSA-A→SA-A		TSA-B→SA-B		TSA→SA	
	ΔH [kJ mol ⁻¹]	ΔS [J mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔH [kJ mol ⁻¹]	ΔS [J mol ⁻¹ K ⁻¹]	$\Delta H^{[41]}$ [kJ mol ⁻¹]	$\Delta S^{[41]}$ [J mol ⁻¹ K ⁻¹]
Eu^{III}	-4,4±0,2	-14,1±0,7	-8,3±0,8	-26±3	-3,4	1
Dy^{III}	-19±3	-56±9	-12,0±1,6	-32±5	-	-
Ho^{III}	-25±4	-74±14	-26±3	-77±9	-	-
Er^{III}	-18±2	-62±8	-16,6±1,2	-52±4	-	-
Yb^{III}	-7,9±0,9	-40±3	-8,9±1,4	-40±5	-17,5	-45

V roztokoch komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) majú minoritné diastereoizoméry SA-B a TSA-A veľmi nízke zastúpenie (menej než 5 %) a preto nemožno zmeny integrálnych intenzít ich signálov v spektrách ¹H či ³¹P NMR s teplotou spoľahlivo stanoviť. Z tohto dôvodu boli pre tieto komplexy stanovené iba termodynamické parametre pre rovnovážnu reakciu premeny medzi majoritnými diastereoizomérmi TSA-B/TSA'-B a SA-A na základe pomeru integrálnych intenzít signálov týchto diastereoizomérov v spektrách ¹H a ³¹P NMR daných komplexov. Hodnoty rovnovážnej konštanty pre túto

reakciu (v smere premeny TSA-*B*/TSA'-*B* na SA-*A*) pri teplotách 5 °C a 25 °C a hodnoty ΔH a ΔS pre túto reakciu u vybraných komplexov sú uvedené v Tab. 8. Termodynamické parametre boli stanovené pre komplexy, u ktorých boli v spektrách ^1H a/alebo ^{31}P NMR signály majoritných diastereoizomérov dostatočne rozlíšené. Pomery integrálnych intenzít týchto signálov bolo možné stanoviť vo väčšom rozpätí teplôt ako u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$), pretože signály odpovedajúce minoritným diastereoizomérom boli málo intenzívne a zvyčajne nedochádzalo k ich významnému prekrytiu so signálmi majoritných diastereoizomérov.

Na základe hodnôt v Tab. 8 možno usudzovať, že u komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ dochádza so zvyšovaním teploty k zvyšovaniu zastúpenia diastereoizoméru geometrie TSA či TSA' rovnako ako u komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$. Toto pozorovanie môže taktiež súvisieť s objemnosťou metylfosfinátovej skupiny, ktorej sterické nároky vedú k preferencii izoméru geometrie TSA. Taktiež u komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ podobne ako v prípade komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ je absolútna hodnota zmeny entropie pri premene medzi izomérmi geometrií TSA a SA podstatne vyššia u komplexov iónov menších ako Eu^{III} , kde aspoň čiastočne dochádza k výmene medzi izomérmi geometrie SA a TSA' a teda k zmene koordinačného čísla.

Tab. 8: Hodnoty rovnovážnych konštánt pri 278 K a 298 K a hodnoty ΔH a ΔS pre rovnováhu medzi majoritnými diastereoizomérmi TSA-*B*/TSA'-*B* a SA-*B* uvedené pre reakciu v smere vzniku SA-*B* vo vodných roztokoch vybraných komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$).

Ln^{III}	TSA- <i>B</i> /TSA'- <i>B</i> → SA- <i>A</i>			
	K^{278}	K^{298}	ΔH [kJ mol $^{-1}$]	ΔS [J K $^{-1}$ mol $^{-1}$]
Eu^{III}	0,97	0,95	-2,9±0,3	-10,0±0,8
Tb^{III}	2,3	2,0	-9,3±1,4	-26±5
Dy^{III}	2,1	1,8	-12,5±1,1	-38±3
Ho^{III}	1,8	1,3	-12,7±0,3	-40,5±0,9
Er^{III}	1,0	0,66	-11,9±0,8	-43±3
Yb^{III}	0,24	0,22	-6,1±0,7	-33±2

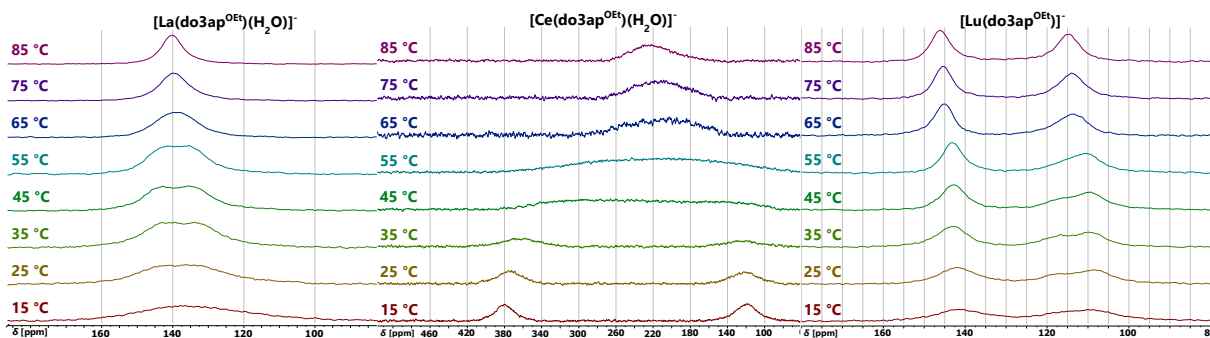
Kým relatívna termodynamická stabilita diastereoizomérov *A* a *B* líšiacich sa konfiguráciou atómu fosforu je významne odlišná u komplexov Ln^{III} so študovanými ligandami $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$, relatívna termodynamická stabilita diastereoizomérov líšiacich sa geometriou TSA a SA je podobná pre komplexy Ln^{III} s oboma študovanými ligandami. Toto pozorovanie môže byť zdôvodnené tým, že stabilita diastereoizomérov *A* a *B* je značne ovplyvnená elektrónovými efektami, ktoré sú opačné pre skupiny naviazané na atóme fosforu pozorovaných ligandov (OEt predstavuje skupinu odčerpávajúcu elektróny a Me skupinu donujúcu elektróny), kým stabilita diastereoizomérov TSA a SA je ovplyvnená najmä sterickými efektami, ktoré sú u komplexov oboch študovaných ligandov podobné. Tento predpoklad podporuje fakt, že u komplexov derivátov H_4dota s fosfonátovými či fosfinátovými skupinami na všetkých štyroch pendantných ramenách bola pozorovaná závislosť zastúpenia stereoizomérov líšiacich sa konfiguráciou atómu fosforu na elektrónových efektoch skupín naviazaných na atóm fosforu^[34].

3.4 Teplotná závislosť ^{17}O NMR komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me/OEt}}$

3.4.1 Kvalitatívne posúdenie spektier ^{17}O NMR pri rôznej teplote

Spektrá ^{17}O NMR pri rôznych teplotách (v rozsahu teplôt $T = 5\text{ }^\circ\text{C}$ až $90\text{ }^\circ\text{C}$) boli namerané pre všetky pripravené komplexy $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) s výnimkou komplexov Tm^{III} , pretože signál nekoordinovaného atómu kyslíka $[\text{Tm}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$ v jeho spektre ^{17}O NMR sa prekrýval so signálom D_2^{17}O v tomto spektre a k prekrytiu signálu nekoordinovaného atómu kyslíka $[\text{Tm}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ v jeho spektre ^{17}O NMR so signálom H_2^{17}O v tomto spektre by mohlo dochádzať po jeho rozšírení výmenou s koordinovaným atómom kyslíka. Spektrá ^{17}O NMR týchto komplexov z týchto dôvodov neboli vhodné na sledovanie výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfo(i)nátovej skupiny daných komplexov. Taktiež v spektrách ^{17}O NMR komplexov Er^{III} a Yb^{III} s iónovým polomerom blízkym iónovému polomeru Tm^{III} neboli pozorované zmeny chemických posunov a relaxačných časov T_2 signálov odpovedajúce chemickej výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka.

V spektrách ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri rôznej teplote bol pozorovaný rozdiel v dynamických javoch v roztokoch komplexov väčších iónov Ln^{III} v D_2O oproti dynamickým javom v roztokoch komplexov menších iónov Ln^{III} v D_2O . Tento rozdiel je zobrazený na Obr. 37, kde sú pri rôznych teplotách uvedené spektrá ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) najväčších $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{La}^{\text{III}}$, Ce^{III} a spektrá ^{17}O NMR komplexu najmenšieho $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{Lu}^{\text{III}}$. Spektrá ^{17}O NMR pri rôznej teplote pre komplexy ostatných Ln^{III} sú uvedené v Prílohách. V spektrách ^{17}O NMR komplexov La^{III} a Ce^{III} možno pozorovať prejavy chemickej výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka, pričom dochádza k vzájomnému približovaniu chemických posunov signálov týchto atómov kyslíka so zvyšovaním teploty a k ich následnej koalestencii. V prípade spektier ^{17}O NMR komplexu $[\text{La}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ neboli signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka pri najnižších teplotách $15\text{ }^\circ\text{C}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$ rozlíšené z dôvodu ich rozšírenia kvadrupólovou relaxáciou.



Obr. 37: Zmena spektier ^{17}O NMR v závislosti na teplote pre niektoré komplexy $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$), kde v spektrách komplexov väčších iónov Ln^{III} (La^{III} a Ce^{III}) možno pozorovať chemickú výmenu medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfonátovej skupiny, kým u komplexu menšieho Lu^{III} v spektre túto výmenu nemožno pozorovať.

V spektrách ^{17}O NMR komplexu $[\text{Lu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$ možno pozorovať chemickú výmenu medzi koordinovanými atómami kyslíka izomérov TSA a SA, ktorých signály sú v týchto spektrách rozlíšené. Avšak, žiadne prejavy chemickej výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka v týchto spektrách pozorované neboli. Chemické posuny signálov koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfonátovej skupiny sa so zvyšovaním teploty nemenili a šírka signálov so zvyšovaním teploty klesala z dôvodu spomalenia kvadrupólovej relaxácie. U spektier ^{17}O NMR komplexov La^{III} a Ce^{III}

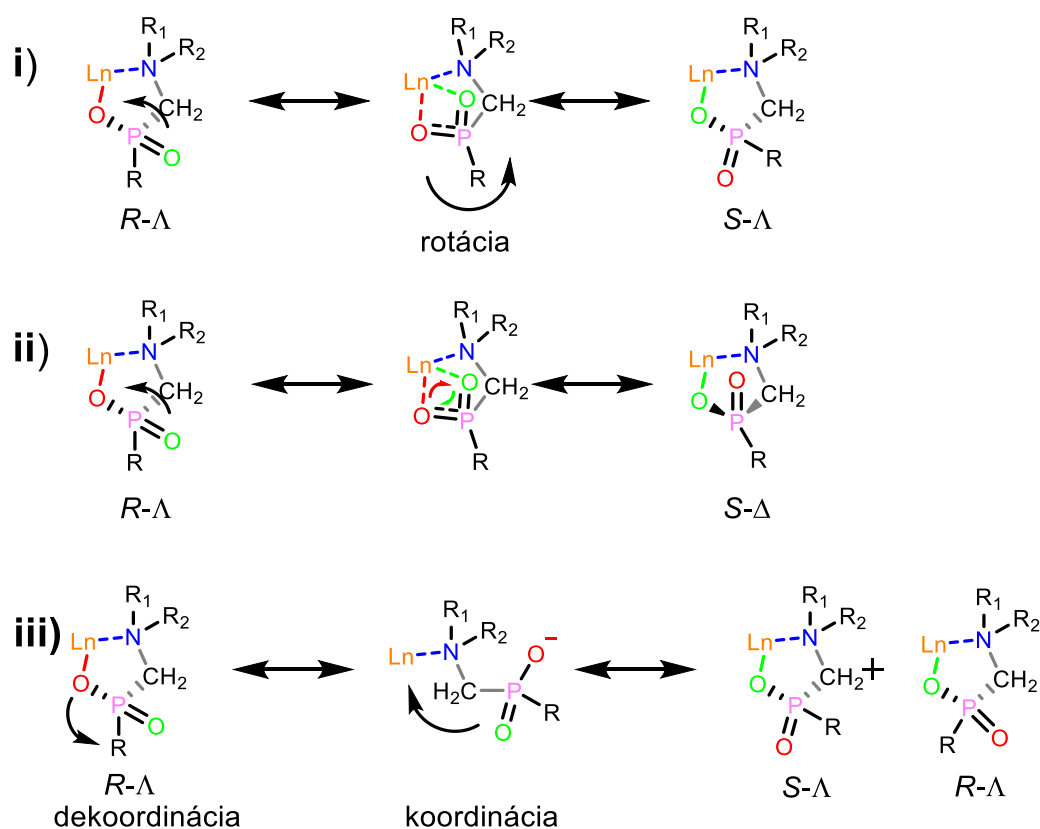
naopak dochádzalo so zvyšovaním teploty pred teplotou koalescencie k rozširovaniu signálov chemickou výmenou, pričom tento efekt bol významnejší ako spomalenie kvadrupolovej relaxácie. Na základe zmien v spektrách ^{17}O NMR $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) v závislosti na teplote možno usudzovať, že u komplexov väčších iónov Ln^{III} dochádza k výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka, kým u komplexov menších iónov Ln^{III} k tejto výmene nedochádza alebo je u nich táto výmena veľmi pomalá.

Pozorovaná výmena koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka môže prebiehať tromi mechanizmami zobrazenými na Obr. 38:

i) Fosfonátovou rotáciou, ktorá mení konfiguráciu atómu fosforu vznikom intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou nasledovaným dekoordináciou jedného z atómov kyslíka za rotácie fosfonátovej skupiny.

ii) Výmenou medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfonátovej skupiny cez intermediát s bidentátnou fosfonátovou skupinou bez rotácie fosfonátovej skupiny.

iii) Dekoordináciou pôvodne koordinovaného atómu kyslíka nasledovanou koordináciou pôvodne nekoordinovaného atómu kyslíka.



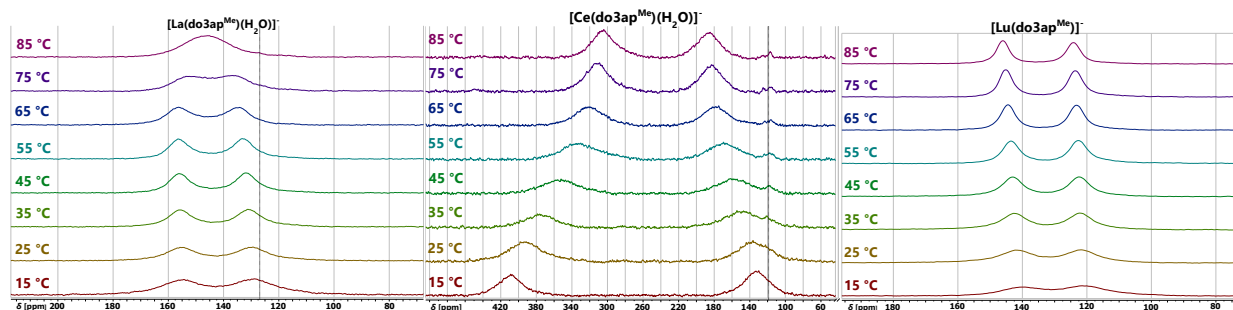
Obr. 38: Možné mechanizmy výmeny atómov kyslíka fosfo(i)natovej skupiny u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{R}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$): **i)** fosfo(i)natová rotácia, ktorá vedie k zmene konfigurácie na atóme fosforu po vzniku intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou **ii)** výmena atómov kyslíka cez intermediát s bidentátnou fosfonátovou skupinou bez rotácie, ktorá vedie k zmene konfigurácie na atóme fosforu a k zmene zatočenia pendantných ramien **iii)** výmena atómov kyslíka fosfonátovej skupiny dekoordináciou jedného atómu kyslíka nasledovanou koordináciou druhého atómu kyslíka.

Mechanizmus **i)** vedie k zmene konfigurácie na atóme fosforu bez zmeny natočenia pendantných ramien, kým mechanizmus **ii)** vedie k zmene konfigurácie na atóme fosforu spolu so zmenou natočenia

pendantného ramena obsahujúceho fosfonátovú skupinu, čím indukuje rotáciu pendantných ramien. Mechanizmus **iii**) môže viesť k zmene konfigurácie na atóme fosforu, keďže po dekoordinácii atómu kyslíka dochádza k voľnej rotácii fosfonátovej skupiny.

Mechanizmus **ii**) bol predpovedaný u komplexu Eu^{III} s $\text{H}_5\text{do3ap}$ (derivátom H_4dota obsahujúcim fosfonátovú skupinu na jednom z pendantných ramien, Obr. 9 na str. 19) metódou DFT^[58]. Avšak, tento mechanizmus indukuje rotáciu pendantných ramien, ktorá vedie k výmene medzi izomérmi geometrie TSA a SA. Keďže výmena medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka bola pozorovaná aj u komplexov La^{III} a Ce^{III} , ktoré sa nachádzajú vo vodnom roztoku iba v geometrii TSA (Obr. 35), táto výmena u nich nie je možná. Mechanizmus **ii**) by bol v prípade týchto komplexov možný iba v kombinácii s inverziou makrocyklu, čo by viedlo k zmene konfigurácie všetkých centier chiralít týchto komplexov a tým k enantiomerizácii. Keďže tento mechanizmus zahŕňa kombináciu troch pohybov, je málo pravdepodobný a k výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka pravdepodobne dochádza u komplexov La^{III} a Ce^{III} mechanizmom **i**). Výmena mechanizmom **iii**) zahŕňajúcim dekoordináciu atómu kyslíka v prvom kroku pravdepodobne nie je hlavným mechanizmom výmeny koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka u komplexov La^{III} a Ce^{III} , pretože v prípade tohto mechanizmu nie je dôvod predpokladať tak významnú závislosť na centrálnej ióne Ln^{III} , ako bola pozorovaná v spektrách ^{17}O NMR sledovaných komplexov. Na odlíšenie jednotlivých mechanizmov výmeny atómov kyslíka boli stanovené kinetické parametre tejto výmeny a taktiež boli za týmto účelom namerané spektrá ^1H - ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$. Výsledky týchto experimentov sú diskutované v nasledujúcich kapitolách.

Spektrá ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri rôznej teplote sú pre komplexy $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{La}^{\text{III}}, \text{Ce}^{\text{III}}$ a Lu^{III} uvedené na Obr. 39 a pre komplexy ostatných Ln^{III} v Prílohách. Podobne ako u komplexov Ln^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ sú v spektrách ^{17}O NMR komplexov La^{III} a Ce^{III} na rozdiel od spektier ^{17}O NMR komplexu Lu^{III} prejavy chemickej výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfinátovej skupiny. Avšak, na rozdiel od komplexov La^{III} a Ce^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$, u komplexov La^{III} a Ce^{III} s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ dochádza ku koalescencii signálov atómov kyslíka pri vyššej teplote (u komplexu Ce^{III} je táto teplota vyššia ako je teplotný rozsah merania), čo naznačuje vyššiu hodnotu aktivačnej energie pre túto výmenu u komplexov $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ ako u komplexov $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$. Dôvod tohto rozdielu nie je známy, ale možno predpokladať, že je daný elektrónovými efektami, keďže medzi skupinami $-\text{CH}_3$ a $-\text{OEt}$ na atóme fosforu sledovaných komplexov možno predpokladať len malý rozdiel v sterickú náročnosti, ale významný rozdiel v ich elektrónových efektoch.



Obr. 39: Zmena spektier ^{17}O NMR v závislosti na teplote pre komplexy $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$), pričom v spektrách ^{17}O NMR komplexov väčších Ln^{III} ($\text{La}^{\text{III}}, \text{Ce}^{\text{III}}$) sa na rozdiel od spektier komplexu menšieho Lu^{III} prejavuje chemická výmena medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfinátovej skupiny.

3.4.2 Kvantitatívne vyhodnotenie spektier ^{17}O NMR pri rôznej teplote

Spektrá ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me/OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) teoreticky môžu obsahovať osem signálov vo vzájomnej výmene, pričom nekoordinovaný a koordinovaný atóm kyslíka sa môžu vymieňať fosfo(i)nátovou rotáciou a atómy kyslíka rôznych diastereoizomérov TSA a SA inverziou makrocyclu alebo rotáciou pendantských ramien (Obr. 24, str. 34). Avšak, nie je možné vyhodnotiť chemickú výmenu v spektrách ^{17}O NMR pre výmenu týchto ôsmich signálov so stanovením rýchlostných konštánt pre všetky deje z dôvodu nedostatočného rozlíšenia signálov. Na takéto vyhodnotenie teplotnej závislosti spektier ^{17}O NMR je potrebné poznať hodnoty chemických posunov a relaxačných časov T_2 jednotlivých signálov bez chemickej výmeny. Tieto hodnoty nemožno získať zo spektier ^{17}O NMR pri nízkych teplotách, kde je chemická výmena spomalená, pretože znižovanie teploty vedie k znižovaniu rozlíšenia signálov ich rozšírením z dôvodu zrýchlenia kvadrupolárnej relaxácie.

Avšak, rozdiel chemických posunov signálov koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka v spektrách ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me/OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) je podstatne vyšší ako rozdiel chemických posunov signálov rôznych diastereoizomérov v týchto spektrách. Z tohto dôvodu u komplexov $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{La}^{\text{III}}, \text{Ce}^{\text{III}}, \text{Pr}^{\text{III}}, \text{Nd}^{\text{III}}, \text{Sm}^{\text{III}}$ dochádza ku koalescencii signálov jednotlivých diastereoizomérov v spektrách ^{17}O NMR pri nižšej teplote ako bola najnižšia teplota merania ($0\text{ }^\circ\text{C}$). V meranom teplotnom rozsahu sú teda signály jednotlivých diastereoizomérov v rýchlej výmene, kým signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka sú v stredne rýchlej výmene. Z tohto dôvodu bol považovaný vplyv dynamických javov medzi atómami kyslíka rôznych diastereoizomérov na šírku signálov v spektrách ^{17}O NMR za zanedbateľný oproti vplyvu chemickej výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka. Na základe tohto predpokladu bola v spektrách ^{17}O NMR predpokladaná výmena medzi dvomi signálmi s populáciami $p = 0,50$ a systém bol vyhodnotený ako systém dvoch signálov v chemickej výmene pomocou balíka Asymxfit pre Matlab^[84] preložením spektier ^{17}O NMR pri rôznej teplote vzťahom (7) uvedeným na str. 24.

Na vyhodnotenie teplotnej závislosti spektier ^{17}O NMR komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me/OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ bolo potrebné poznať parametre signálov bez chemickej výmeny. Chemický posun signálov bez chemickej výmeny bol určený ako ich chemický posun pri $0\text{ }^\circ\text{C}$, kde sú dynamické procesy v roztoku spomalené. Zmena chemického posunu signálu nekoordinovaného atómu kyslíka so zvyšovaním teploty poklesom paramagnetizmu bola zanedbaná, keďže u pozorovaných systémov bola hodnota LIS u signálu nekoordinovaného atómu kyslíka nízka a hodnota jeho chemického posunu bola blízka hodnote chemického posunu signálu v spektrách ^{17}O NMR samotných ligandov $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ a v spektrách ich komplexov s diamagnetickými Lu^{III} a La^{III} . U koordinovaného atómu kyslíka komplexov paramagnetických Ln^{III} bola predpokladaná závislosť chemického posunu podľa Curieho zákona a hodnota prirodzeného chemického posunu signálu tohto atómu kyslíka bez chemickej výmeny δ_{prir} bola získaná extrapoláciou hodnôt chemického posunu tohto signálu pri $0\text{ }^\circ\text{C}$ až $15\text{ }^\circ\text{C}$ na vyššie hodnoty teploty podľa vzťahu (17), kde hodnota diamagnetického posunu δ_{dia} a konštanta c predstavovali parametre preloženia touto funkciou.

$$\delta_{\text{prir}} = \delta_{\text{dia}} + \frac{c}{T} \quad (17)$$

Hodnota relaxačného času T_2 signálov v spektrách ^{17}O NMR bez chemickej výmeny bola určená ako hodnota relaxačného času T_2 týchto signálov pri $0\text{ }^\circ\text{C}$. Avšak, hodnota relaxačného času T_2 v spektrách

^{17}O NMR významne stúpa so zvyšovaním teploty z dôvodu spomalenia kvadrupólovej relaxácie. Toto predĺženie relaxačného času T_2 s rastúcou teplotou T bolo aproximované vzťahom (18)^[65]. Parameter a v tomto vzťahu bol určený preložením teplotnej závislosti relaxačného času signálu v spektre ^{17}O NMR príslušného ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ či $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ vzťahom (18) pri $\text{pD} \approx 14$, kde bol príslušný ligand plne deprotonovaný a hodnota relaxačného času T_2 nemohla teda byť ovplyvnená protolytickou výmenou. Hodnota pD vzorky bola upravená prídavkom pevného CsOH do roztoku vzorky daného ligandu v D_2O . Na tento účel bol zvolený CsOH , pretože deriváty H_4dota tvoria s kationmi ľahších alkalických kovov komplexy^[130] a dynamické javy u týchto komplexov ovplyvňujú hodnoty relaxačných časov T_2 signálov v ich spektrách NMR.

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_2^{273}} e^{\left(a\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{273,2}\right)\right)} \quad (18)$$

Hodnoty rýchlostných konštánt pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfo(i)átovej skupiny boli získané popísanou analýzou tvaru spektier ^{17}O NMR pre komplexy $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$), kde $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{La}^{\text{III}}, \text{Ce}^{\text{III}}, \text{Pr}^{\text{III}}, \text{Nd}^{\text{III}}, \text{Sm}^{\text{III}}$ s výnimkou spektier ^{17}O NMR komplexu $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, kde síce so zvyšovaním teploty dochádzalo k zmene posunu signálov v ^{17}O NMR smerom k ich koalescencii, ale zároveň dochádzalo k zužovaniu týchto signálov. Tento pokles širok neodpovedá zmenám chemických posunov signálov vplyvom chemickej výmeny. Dôvod tohto poklesu zatiaľ nebol objasnený.

Získané hodnoty rýchlostných konštánt k pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka pri rôznej teplote boli použité na stanovenie aktivačných parametrov tejto výmeny podľa Eyringovej rovnice (19), kde predstavuje $k_{\text{B}} = 1,381 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$ Boltzmannovu konštantu, $h = 6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J s}$ Planckovu konštantu, $R = 8,145 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ univerzálnu plynovú konštantu a ΔH^\ddagger , resp. ΔS^\ddagger zmenu aktivačnej entalpie, resp. zmenu aktivačnej entropie.

$$k = \frac{k_{\text{B}}T}{h} e^{\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} \quad (19)$$

Získané hodnoty aktivačných parametrov výmeny koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfonátovej skupiny u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) a koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfinátovej skupiny u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) sú uvedené v Tab. 9. Hodnota ΔH^\ddagger sa pre výmenu v komplexoch oboch ligandov zvyšuje so znižovaním iónového polomeru centrálného Ln^{III} . Toto pozorovanie možno pripísať dvom efektom:

a) So znižovaním iónového polomeru centrálného Ln^{III} dochádza k zvyšovaniu jeho povrchovej hustoty náboja, čím sa zvyšuje elektrostatická interakcia medzi ligandom a Ln^{III} a komplex je rigidnejší.

b) So znižovaním iónového polomeru centrálného Ln^{III} dochádza k jeho približovaniu k rovine N4 oproti rovine O4 komplexu, čo bolo pozorované v kryštálových štruktúrach komplexov Ln^{III} s analogickými ligandami^[131]. So znižovaním iónového polomeru sa teda daný Ln^{III} nachádza hlbšie v dutine ligandu a koordinácia oboch atómov kyslíka fosfo(i)átovej skupiny na tento centrálny ión za vzniku bidentátneho fosfo(i)átového intermediátu je energeticky náročnejšia.

Hodnoty ΔS^\ddagger pre výmenu koordinovaného atómu kyslíka fosfo(i)átovej skupiny u študovaných komplexov sú záporné. Z tohto dôvodu možno predpokladať, že pri vzniku intermediátu s bidentátnou fosfo(i)átovou skupinou nedochádza k dekoordinácii molekuly vody koordinovanej na centrálny ión Ln^{III} , čo by viedlo k zvýšeniu entropie. Táto záporná hodnota je zároveň v zhode so zápornou hodnotou

stanovenou spektroskopiou 1D ¹H EXSY pre premenu izoméru TSA na izomér SA zmenou rotácie pendantých ramien u komplexu [Eu(do3ap)(H₂O)]²⁻[58], pričom ako rýchlosť-určujúci krok tejto zmeny rotácie bol metódou DFT predpovedaný vznik intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou (Obr. 9, str. 19).

Tab. 9: Hodnoty aktivačných parametrov pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfo(i)nátovej skupiny komplexov [Ln(do3ap^{OEt/Me})(H₂O)_n]⁻ (*n* = 0; 1) stanovené zo spektier ¹⁷O NMR pri rôznej teplote.

Ln ^{III}	[Ln(do3ap ^{OEt})(H ₂ O) _n] ⁻ (<i>n</i> = 0; 1)		[Ln(do3ap ^{Me})(H ₂ O) _n] ⁻ (<i>n</i> = 0; 1)	
	Δ <i>H</i> ‡ [kJ mol ⁻¹]	Δ <i>S</i> ‡ [J K ⁻¹ mol ⁻¹]	Δ <i>H</i> ‡ [kJ mol ⁻¹]	Δ <i>S</i> ‡ [J K ⁻¹ mol ⁻¹]
La ^{III}	36 ± 2	-37 ± 6	45 ± 2	-44 ± 7
Ce ^{III}	40 ± 2	-33 ± 4	– ^a	– ^a
Pr ^{III}	45 ± 3	-33 ± 4	31 ± 2	-75 ± 7
Nd ^{III}	49 ± 4	-31 ± 8	47 ± 2	-33 ± 7
Sm ^{III}	67 ± 3	1 ± 9	54 ± 5	-31 ± 9

^aHodnoty nebolo možné stanoviť, pretože zmeny relaxačných časov signálov neodpovedali použitému modelu chemickej výmeny.

Z hodnôt Δ*S*‡ a Δ*H*‡ boli vypočítané hodnoty Δ*G*‡ pri 25 °C pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka u študovaných komplexov. Tieto hodnoty sú uvedené v Tab. 10, kde sú pre porovnanie uvedené aj hodnoty Δ*G*‡ pri 25 °C pre dynamické javy v analogických komplexoch Ln^{III} s H₄dota vrátane hodnôt Δ*G*‡ pre karboxylátovú rotáciu u týchto komplexov stanovených analýzou závislosti spektier ¹⁷O NMR týchto komplexov na teplote^[66] alebo vypočítaných metódou DFT^[65].

Tab. 10: Hodnoty Δ*G*‡ pri 25 °C získané pre rotáciu fosfonátovej skupiny u komplexov vybraných Ln^{III} s H₄do3ap^{OEt} a pre rotáciu fosfinátovej skupiny u komplexov vybraných Ln^{III} s H₄do3ap^{Me} v ich roztoku v D₂O získané analýzou závislosti tvaru spektier ¹⁷O NMR týchto komplexov na teplote. Pre porovnanie sú v tabuľke uvedené hodnoty Δ*G*‡ pri 25 °C pre rotáciu karboxylátu a pre ďalšie dynamické javy u komplexov daných Ln^{III} s H₄dota prevzaté z literatúry.

Ln ^{III}	Δ <i>G</i> ‡ (25 °C) [kJ mol ⁻¹]			
	[Ln(do3ap ^{OEt})(H ₂ O)] ⁻ Rotácia fosfonátu	[Ln(do3ap ^{Me})(H ₂ O)] ⁻ Rotácia fosfinátu	[Ln(dota)(H ₂ O)] ⁻ Rotácia karboxylátu Iný pohyb	
La ^{III}	48 ± 4	59 ± 4	76,2 ^{a[65]}	60,7 ^{b[56]}
Ce ^{III}	50 ± 3	– ^c	–	–
Pr ^{III}	54 ± 4	53 ± 4	77,5 ^{d[66]}	50 ^{e[57]} 65 ^{b[57]}
Nd ^{III}	58 ± 7	57 ± 5	87,1 ^[65]	–
Sm ^{III}	67 ± 6	64 ± 7	90,9 ^[65]	–

^aHodnoty vypočítané metódou DFT. ^bHodnota pre enantiomerizáciu. ^cSnahy o vyhodnotenie spektier ¹⁷O NMR zlyhali, preto hodnota nie je známa. ^dHodnota získaná vyhodnotením závislosti tvaru spektier ¹⁷O NMR na teplote. ^eHodnota pre zmenu rotácie pendantných ramien/inverziu makrocyclu.

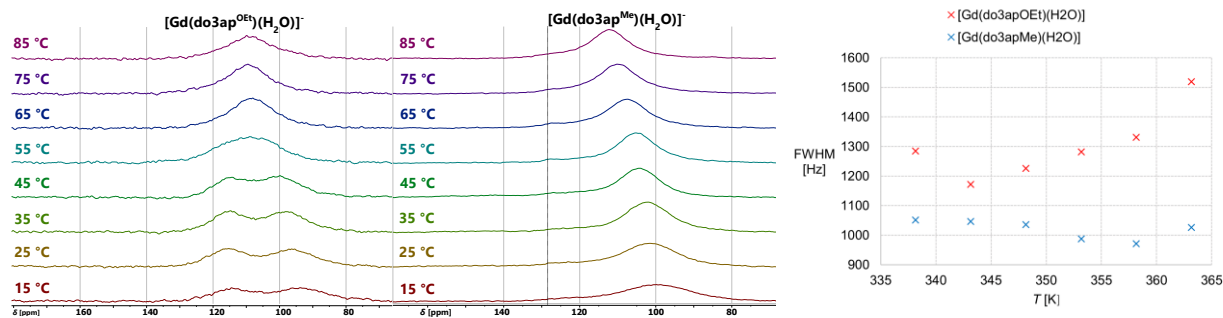
Na základe hodnôt Δ*G*‡ uvedených v Tab. 10 možno usudzovať, že rotácia fosfo(i)nátovej skupiny u sledovaných komplexov je energeticky výhodnejšia ako rotácia karboxylátovej skupiny u analogických komplexov [Ln(dota)(H₂O)]⁻. Tento rozdiel možno prisúdiť rozdielu medzi planárnou geometriou

karboxylátovej skupiny a tetraédrickou geometriou fosfonátovej, či fosfinátovej skupiny. Taktiež sú atómy kyslíka fosfo(i)natovej skupiny tvrdšie ako atómy kyslíka karboxylátovej skupiny a ich koordinácia na tvrdý ión Ln^{III} je teda energeticky výhodnejšia. Hodnoty ΔG^\ddagger pre fosfo(i)natovú rotáciu sa zvyšujú s klesajúcim iónovým polomerom centrálného iónu, čo je dané najmä zvyšovaním ΔH^\ddagger s poklesom iónového polomeru centrálného iónu Ln^{III} (Tab. 9).

Hodnoty ΔG^\ddagger pre rotáciu fosfo(i)natovej skupiny v roztokoch študovaných komplexov v D_2O sú blízke hodnotám ΔG^\ddagger pre ostatné dynamické javy v roztokoch analogických komplexov H_4dota (inverzia makrocyclu, zmena rotácie pendantných ramien a enantiomerizácia). Hodnoty aktivačných Gibbsových energií ΔG^\ddagger týchto dynamických javov nezahŕňajúcich porušenie väzieb u komplexov Ln^{III} s H_4dota ^{[56],[58]–[62]} a jeho derivátmi^{[9],[58],[63]} predstavujú cca 50 až 70 kJ mol^{-1} . Keďže v oblasti týchto hodnôt sa nachádzajú i hodnoty ΔG^\ddagger pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka v roztokoch sledovaných komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, možno predpokladať, že k výmene týchto atómov kyslíka dochádza najmä jedným z mechanizmov **i**) a **ii**) zobrazených na Obr. 38 (str. 63) a nie mechanizmom **iii**) zobrazeným na tomto obrázku, kde v prvom kroku dochádza k porušeniu väzby dekoordináciou koordinovaného atómu kyslíka fosfo(i)natovej skupiny. Pre túto výmenu s dekoordináciou v prvom kroku možno predpokladať vyššie hodnoty aktivačnej Gibbsovej energie ako sú experimentálne stanovené hodnoty. Hodnoty pre analogický pohyb zahŕňajúci dekoordináciu v prvom kroku u karboxylátových skupín komplexov $[\text{Tm}(\text{dota})]^-$ a $[\text{Lu}(\text{dota})]^-$ vypočítané metódou DFT predstavujú $\Delta G^\ddagger > 120 \text{ kJ mol}^{-1}$ ^[65].

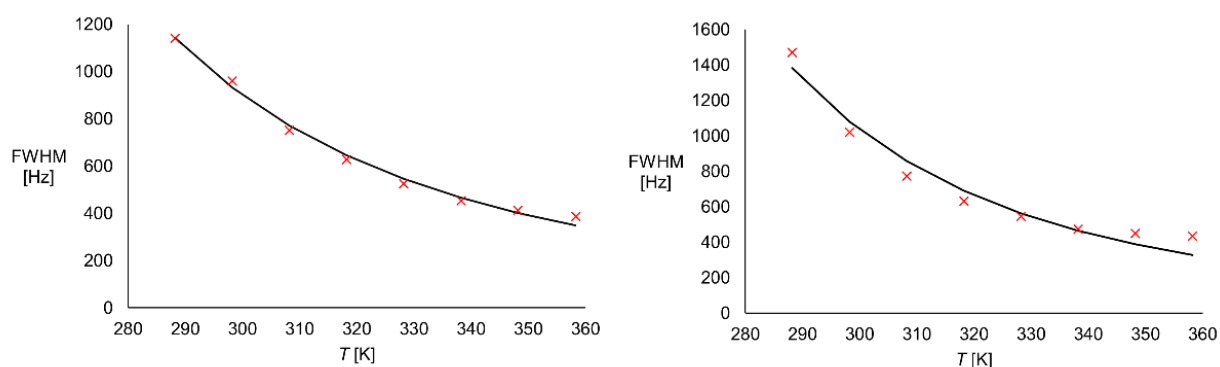
V spektrách ^{17}O NMR komplexov paramagnetických iónov Ln^{III} menších ako Sm^{III} boli z dôvodu vysokej hodnoty LIS-u v rozsahu teplôt použitých pri experimentoch rozlíšené signály viacerých izomérov. Avšak, u žiadneho z komplexov nebolo rozlíšených všetkých osem signálov a signály neboli rozlíšené pri nízkych teplotách, tak nebolo možné určiť hodnoty ich chemických posunov a relaxačných časov T_2 bez chemickej výmeny. Z tohto dôvodu nebolo možné vyhodnotiť kinetické parametre výmeny koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfo(i)natovej skupiny u týchto komplexov. Avšak, u komplexov iónov Ln^{III} menších než Tb^{III} neboli so zvyšovaním teploty pozorované v spektrách ^{17}O NMR prejavy chemickej výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka (zmeny chemických posunov a relaxačných časov T_2 signálov).

U komplexov Gd^{III} nebolo možné stanoviť kinetické parametre výmeny koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka, pretože signál koordinovaného atómu kyslíka nebol v spektre detekovateľný z dôvodu jeho rýchlej relaxácie. So zvyšovaním teploty dochádzalo v spektrách ^{17}O NMR týchto komplexov najprv k poklesu šírky signálov spomalením kvadrupolárnej relaxácie, ale pri ďalšom zvyšovaní teploty došlo k rozšíreniu signálov (Obr. 40), čo možno vysvetliť chemickou výmenou medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfo(i)natovej skupiny týchto komplexov. Taktiež bola pozorovaná zmena chemických posunov daných signálov pri zvyšovaní teploty. Na základe týchto zmien možno usudzovať, že u komplexov Gd^{III} dochádza k fosfo(i)natovej rotácii. Rotácia fosfo(i)natovej skupiny teda môže ovplyvňovať relaxivitu kontrastných látok na báze komplexov Gd^{III} s derivátmi H_4dota obsahujúcimi fosfonátovú či fosfinátovú skupinu na pendantných ramenách. Chemická výmena medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka sa podobne prejavovala na spektrách komplexov Tb^{III} , u komplexov menších Ln^{III} už neboli prejavy tejto chemickej výmeny pozorované.



Obr. 40: Teplotná závislosť spektier ^{17}O NMR komplexov $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ (vľavo) a $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ (v strede) a závislosť šírky signálov v týchto spektrách v polovici ich výšky (FWHM) na teplote v rozsahu teplôt 65 °C až 90 °C (vpravo). Spektrá obsahujú iba signály nekoordinovaného atómu kyslíka, pričom v prípade komplexu $[\text{Gd}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ sú rozlíšené signály nekoordinovaného atómu kyslíka izomérov SA a TSA.

V spektrách ^{17}O NMR komplexu $[\text{Lu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ boli pri všetkých experimentálnych teplotách signály rôznych izomérov v rýchlej výmene (Obr. 39) a boli teda rozlíšené iba signály koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka tohto komplexu, čo teoreticky umožňuje vyhodnotenie kinetických parametrov chemickej výmeny medzi týmito atómami kyslíka u daného komplexu. Avšak, v spektrách ^{17}O NMR tohto komplexu neboli pozorované prejavy chemickej výmeny, relaxačné časy T_2 signálov sa zvyšovali s teplotou z dôvodu spomalenia kvadrupólovej relaxácie a závislosť týchto relaxačných časov na teplote bolo možné preložiť vzt'ahom (18) uvedeným na s. 66, ktorý nezahŕňa chemickú výmenu. Závislosť šírky signálov v spektrách ^{17}O NMR komplexu $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ v polovici ich maximálnej intenzity (FWHM) na teplote je uvedená na Obr. 41, pričom platí $\text{FWHM} = 1/(\pi T_2)$. Na tomto obrázku je zároveň znázornená krivka preložená touto závislosťou podľa vzt'ahu (18). Získaná závislosť dobre odpovedá vzt'ahu (18), k výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfínátovej skupiny $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ teda nedochádza alebo dochádza pomaly, čiže mechanizmom **iii**) na Obr. 38, kde je prvým krokom dekoordinácia koordinovaného atómu kyslíka. Podobne bolo možné preložiť vzt'ahom (18) závislosť FWHM na teplote u signálu nekoordinovaného atómu kyslíka komplexu $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})]^-$, kde teda taktiež nedochádza k výmene atómov kyslíka fosfonátovej skupiny alebo k nej dochádza pomaly.



Obr. 41: Závislosť šírky v polovici výšky (FWHM) signálov nekoordinovaného (vľavo) a koordinovaného (vpravo) atómu kyslíka v spektrách ^{17}O NMR $[\text{Lu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})]^-$ na teplote. Závislosti sú preložené vzt'ahom (18) nezahŕňajúcim chemickú výmenu.

Na základe výsledkov získaných spektroskopiou NMR možno usudzovať, že u sledovaných komplexov dochádza k fosfo(i)nátovej rotácii v ich roztokoch v D_2O pre komplexy $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{La}^{\text{III}}$ až Tb^{III} ,

pričom u komplexov Ln^{III} menších ako Tb^{III} nebola táto rotácia pozorovaná. Pozorovaná rotácia môže prebiehať mechanizmami **i**) a/alebo **ii**) uvedenými na Obr. 38, pričom spektroskopia ^{17}O NMR neumožňuje tieto mechanizmy odlíšiť a na ich odlíšenie boli použité spektroskopia ^1H - ^1H EXSY a porovnanie aktivačných parametrov rotácie s výpočtami DFT.

3.5 Štúdium komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ spektroskopiou EXSY

Roztoky komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) boli študované spektroskopiou ^1H - ^1H EXSY za účelom odlíšenia medzi dvomi možnými mechanizmami fosfo(i)nátovej rotácie (mechanizmy **i**) a **ii**) na Obr. 38) u týchto komplexov a taktiež na porovnanie tejto rotácie s ostatnými dynamickými dejmi v roztoku. Keďže tieto komplexy môžu teoreticky obsahovať v spektrách ^1H NMR až 100 (komplexy s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$) či 104 (komplexy s $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$) signálov, spektrá ^1H - ^1H EXSY bolo potrebné namerať na paramagnetickom systéme, ktorý indukuje dostatočne vysoký posun na rozlíšenie signálov, ale nespôsobuje príliš rýchlu relaxáciu, ktorá by bránila pozorovaniu signálov spôsobených chemickou výmenou. Ako vhodné systémy boli zvolené komplexy Eu^{III} , kde v prípade komplexov s oboma študovanými ligandami predstavovala hodnota T_1 (600 MHz, 5 °C) ≈ 30 ms pre najrýchlejšie relaxujúce signály axiálnych protónov typu 1 (Obr. 18, str. 29). Kým u komplexu $[\text{Yb}(\text{dota})]^-$ boli úspešne namerané spektrá ^1H - ^1H EXSY^[61], v spektrách ^1H - ^1H EXSY $[\text{Yb}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})]^-$ nebolo možné pozorovať cross-peaky pre chemickú výmenu z dôvodu krátkych relaxačných časov T_1 (600 MHz, 5 °C) ≈ 2 ms pre axiálne atómy vodíka typu 1. Podobne boli u komplexov ostatných paramagnetických Ln^{III} relaxačné časy T_1 veľmi krátke alebo signály v ich spektrách ^1H NMR neboli dostatočne rozlíšené z dôvodu nízkej hodnoty LIS a rozšírenia chemickou výmenou ($\text{Ln}^{\text{III}} = \text{Ce}^{\text{III}}, \text{Pr}^{\text{III}}, \text{Nd}^{\text{III}}, \text{Sm}^{\text{III}}$). Z týchto dôvodov boli metódou ^1H - ^1H EXSY študované iba komplexy Eu^{III} .

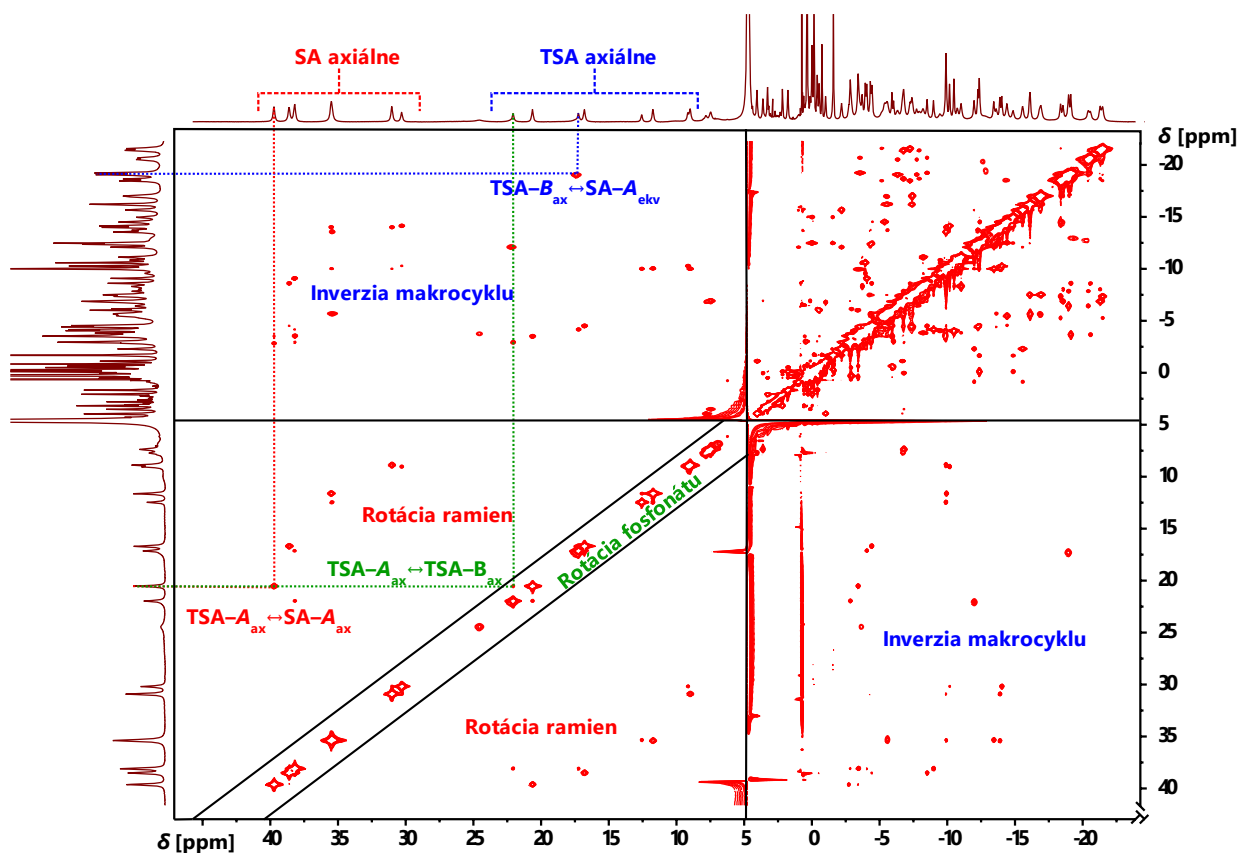
3.5.1 Kvalitatívne posúdenie spektier ^1H - ^1H EXSY komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$

Spektrum ^1H - ^1H EXSY pre komplex $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ v jeho roztoku v D_2O pri 0 °C so zmiešavacím časom $t_m = 8$ ms je uvedené na Obr. 42. Na tomto obrázku sú zároveň ukázané príklady cross-peakov, ktoré odpovedajú výmenám medzi axiálnymi a ekvatoriálnymi atómami vodíka jednotlivých izomérov. Výmena medzi axiálnym a ekvatoriálnym atómom vodíka vedie k inverzii makrocyklu a tým k premene medzi izomérmí líšiacimi sa v konformácii $\lambda\lambda\lambda/\delta\delta\delta$. Výmena medzi dvomi axiálnymi (prípadne ekvatoriálnymi) atómami vodíka rôznych stereoizomérov nevedie k inverzii makrocyklu a preto odpovedá ostatným pohybom: zmene rotácie pendantných ramien alebo rotácii fosfonátovej skupiny.

Cross-peaky odpovedajúce inverzii makrocyklu či zmene rotácie pendantných ramien bez zmeny konfigurácie atómu fosforu vedúce k výmene izomérov s rozdielnou geometriou TSA a SA boli u sledovaných komplexov predpokladané, keďže tieto výmeny boli pozorované i u komplexov Ln^{III} s ligandom H_4dota ^{[58],[61]}. Oblasti, kde sa nachádzajú cross-peaky odpovedajúce týmto dvom pohybom, sú vyznačené na Obr. 42. Avšak, v spektrách ^1H - ^1H EXSY boli pozorované aj cross-peaky medzi diastereoizomérmí TSA-A a TSA-B, ktoré sa nachádzajú v blízkosti diagonály spektra (označené zelenou farbou na Obr. 42).

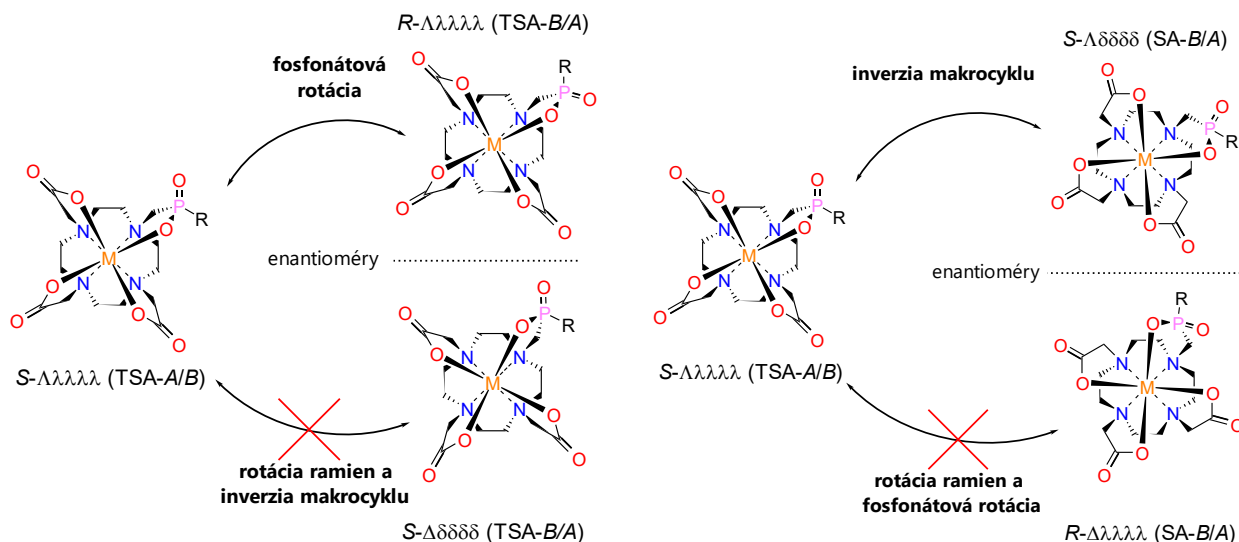
K výmene medzi izomérmí TSA-A a TSA-B môže dochádzať dvomi spôsobmi, pretože sa nachádzajú v roztoku v podobe dvoch enantiomérov, ktoré nemožno odlíšiť spektroskopiou NMR. Tieto dva spôsoby výmeny týchto izomérov sú znázornené na Obr. 43 (vľavo): fosfonátovou rotáciou bez zmeny natočenia pendantných ramien (mechanizmus **i**) na Obr. 38) alebo kombináciou inverzie makrocyklu a rotácie pendantných ramien. Keďže bol v spektrách ^1H - ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$

pozorovaný cross-peak medzi axiálnymi atómami vodíka izomérov TSA-*A* a TSA-*B* (označený zelenou farbou na Obr. 42), pri premene medzi týmito izomérmí nedochádza k inverzii makrocyklu a teda k výmene medzi izomérmí TSA-*A* a TSA-*B* dochádza fosfonátovou rotáciou bez zmeny natočenia pendantných ramien.

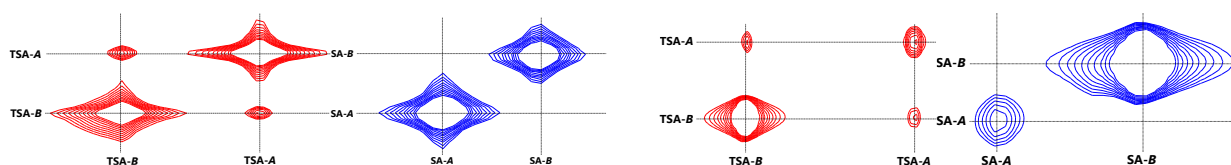


Obr. 42: Spektrum ^1H - ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ v D_2O pri teplote $0\text{ }^\circ\text{C}$ a zmiešavacom čase $\tau_m = 8\text{ ms}$. V spektre sú vyznačené príklady cross-peakov odpovedajúce rôznym pohybom vedúcim k premene medzi diastereoizomérmí komplexu. Spektrum je zároveň rozdelené na oblasti, ktoré obsahujú cross-peaky odpovedajúce jednotlivým pohybom.

Cross-peak odpovedajúci výmene medzi axiálnymi atómami vodíka izomérov SA-*A* a SA-*B* komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ nebol v spektrách ^1H - ^1H EXSY pozorovaný (Obr. 44), takže medzi izomérmí SA-*A* a SA-*B* nedochádza k vzájomnej premene fosfonátovou rotáciou alebo k nej dochádza veľmi pomaly. Medzi týmito izomérmí nebola pozorovaná ani výmena iným mechanizmom. Analogické bolo pozorovanie v spektrách ^1H - ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, kde taktiež nebol pozorovaný cross-peak pre fosfinátovú rotáciu medzi signálmi axiálnych protónov izomérov SA-*A* a SA-*B*, ale bol pozorovaný medzi signálmi axiálnych protónov izomérov TSA-*A* a SA-*B* (Obr. 44). K fosfonátovej a fosfinátovej rotácii teda dochádza iba u diastereoizomérov geometrie TSA. Toto pozorovanie možno vysvetliť menšou veľkosťou dutiny u izoméru SA ako u izoméru geometrie TSA^[42], čo vedie k tomu, že vznik bidentátneho fosfo(i)nátového intermediátu je u izoméru SA s malou dutinou stericky nevýhodný. Keďže veľkosť dutiny u izoméru TSA' neobsahujúceho koordinovanú molekulu vody je ešte menšia ako u izoméru SA, možno predpokladať, že ani u tohto izoméru nedochádza k fosfo(i)nátovej rotácii.



Obr. 43: Možné výmeny medzi izomérom $S\text{-}\Lambda\lambda\lambda\lambda$ (TSA- A/B) a oboma enantiomérmí izoméru TSA- B/A (vľavo) a SA- A/B (vpravo) u komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{R}})(\text{H}_2\text{O})]^-$. Signály enantiomérov nemožno v spektrách ^1H NMR odlíšiť, ale jednotlivé mechanizmy výmeny medzi izomérmí možno odlíšiť, pretože u mechanizmov zahŕňajúcich inverziu makrocyklu dochádza k chemickej výmene medzi axiálnym atómom vodíka jedného izoméru a ekvatoriálnym atómom vodíka druhého izoméru.



Obr. 44: Približené časti spektier $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ EXSY v oblasti diagonály pre oblasti najlepšie rozlíšených signálov axiálnych atómov vodíka u izomérov TSA a SA pre komplexy $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ (vľavo) a $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ (vpravo). Medzi signálmi izomérov TSA možno pozorovať cross-peak odpovedajúci fosfonátovej rotácii, kým medzi signálmi izomérov SA takýto cross-peak pozorovať nemožno..

Na základe pozorovaní v spektrách $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ EXSY možno vysvetliť, prečo v spektrách ^{17}O NMR pri rôznej teplote nebola pre komplexy $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) s centrálnym iónom Ln^{III} menším ako Tb^{III} pozorovaná chemická výmena atómov kyslíka fosfo(i)nátovej skupiny. Keďže v roztokoch komplexov s menšími centrálnymi Ln^{III} v D_2O sa vyskytujú komplexy prevažne vo forme izomérov TSA' a SA, u ktorých nedochádza k rotácii fosfo(i)nátovej skupiny, nedochádza u týchto komplexov k výmene koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka fosfo(i)nátovej skupiny, prípadne je táto výmena veľmi pomalá.

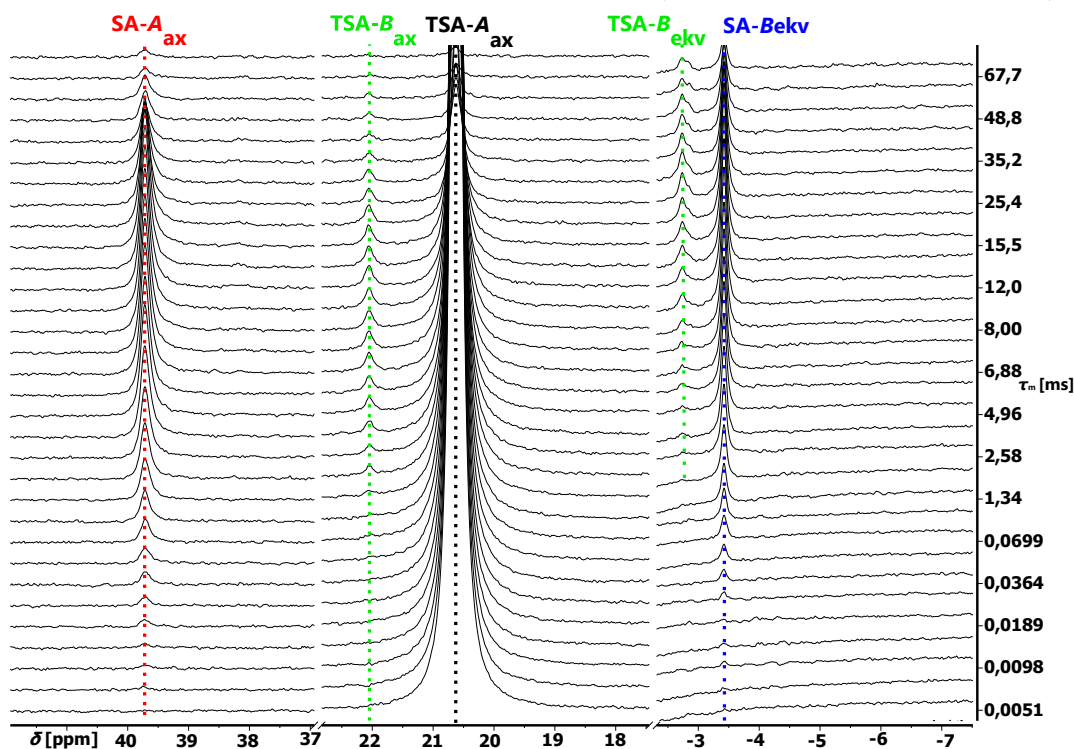
V roztokoch komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ by teoreticky mohlo k výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfo(i)nátovej skupiny okrem pozorovanej rotácie fosfo(i)nátovej skupiny mechanizmom **i**) znázorneným na Obr. 38 dochádzať aj mechanizmom **ii**) znázorneným na tomto obrázku. Avšak, v prípade tohto mechanizmu dochádza k zmene konfigurácie atómu fosforu a súčasne zatočenia pendantských ramien, čo vedie k premene napr. izoméru TSA- A na izomér SA- B . Avšak, k premene izoméru TSA- A na SA- B môže dôjsť aj inverziou makrocyklu, pričom takto vznikne opačný enantiomér ako v predchádzajúcom prípade (Obr. 43, vpravo). Signály enantiomérov SA- B nemožno odlíšiť v spektrách NMR, ale v spektrách $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ EXSY $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ by v prípade fosfo(i)nátovej rotácie mechanizmom **ii**) mal byť medzi izomérmí TSA- A a SA- B pozorovaný aj

cross-peak medzi axiálnym a ekvatoriálnymi atómom vodíka odpovedajúci inverzii makrocyklu (premena zobrazená na Obr. 43 vpravo hore), aj cross-peak medzi axiálnymi atómami vodíka odpovedajúci fosfo(i)átovej rotácii (premena zobrazená na Obr. 43 vpravo dole). Avšak, v spektrách ^1H - ^1H EXSY daných komplexov bol pozorovaný iba cross-peak odpovedajúci premene medzi týmito izomérmi inverziou makrocyklu. K fosfo(i)átovej rotácii mechanizmom **ii**) znázorneným na Obr. 38 vedúcim k zmene konfigurácie atómu fosforu aj natočenia pendantných ramien teda u skúmaných komplexov nedochádza.

Spektroskopia ^1H - ^1H EXSY potvrdila fosfo(i)átovú rotáciu u komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, pričom k nej dochádza mechanizmom, ktorý vedie iba k zmene konfigurácie atómu fosforu (mechanizmus **i**) na Obr. 38) za zachovania konformácie makrocyklu a zatočenia pendantných ramien. Spektroskopia ^1H - ^1H EXSY taktiež ukázala, že k tomuto dynamickému javu dochádza iba u izomérov komplexov geometrie TSA.

3.5.2 Spektroskopia 1D ^1H EXSY

Pretože sa cross-peaky pre fosfonátovú rotáciu nachádzali v blízkosti diagonály v spektrách ^1H - ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, boli za účelom získania kinetických parametrov pre tieto rotácie namerané u týchto komplexov spektrá 1D ^1H EXSY so selektívnou refokusáciou signálov axiálnych atómov vodíka izomérov TSA-A a TSA-B, ktoré boli najlepšie rozlíšené. Spektrá 1D ^1H EXSY $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ získané selektívnou refokusáciou najlepšie rozlíšeného signálu axiálneho atómu vodíka izoméru TSA-A pri 0 °C sú uvedené na Obr. 45. Aby bolo možné určiť rýchlostnú konštantu fosfonátovej rotácie v oboch smeroch (premena TSA-A na TSA-B a premena TSA-B na TSA-A), boli namerané aj spektrá 1D ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ so selektívnou refokusáciou signálu najlepšie rozlíšeného axiálneho atómu vodíka izoméru TSA-B (označeného TSA-B_{ax} na Obr. 45).



Obr. 45: Príklad spektier 1D ^1H EXSY nameraných pre komplex $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ so selektívnou refokusáciou jedného zo signálov axiálnych atómov vodíka izoméru TSA-A tohto komplexu pri 0 °C v D_2O pre rôzne zmiešavacie časy. Označenie _{ax} predstavuje axiálne atómy vodíka a _{ekv} ekvatoriálne atómy vodíka.

V spektrách 1D ^1H EXSY (refokusácia signálu TSA-*A*) boli pozorované rovnaké dynamické javy ako v spektrách ^1H - ^1H EXSY: zmena rotácie pendantných ramien pozorovaná ako nárast intenzity signálu axiálneho atómu vodíka SA-*A*, inverzia makrocyklu pozorovaná ako nárast intenzity signálu ekvatoriálneho atómu vodíka SA-*B* a fosfonátová rotácia pozorovaná ako nárast intenzity signálu axiálneho atómu vodíka TSA-*B*. V spektrách bol pri vyšších zmiešavacích časoch taktiež pozorovaný nárast intenzity signálu ekvatoriálneho atómu vodíka TSA-*B*, čo je dôsledkom výmeny axiálneho atómu vodíka TSA-*A* (ktorého signál bol refokusovaný) za ekvatoriálny atóm vodíka SA-*B* inverziou makrocyklu a následne výmenou tohto ekvatoriálneho atómu vodíka za ekvatoriálny atóm vodíka TSA-*B* rotáciou pendantných ramien. Ide teda o dvojestupňový proces, ktorý je kombináciou inverzie makrocyklu a zmeny rotácie pendantných ramien a u komplexov $[\text{Ln}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) by odpovedal enantiomerizácii. U komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ tento pohyb nevedie k enantiomerizácii, pretože mení iba konfiguráciu na dvoch z troch centier chiralít. Táto kombinácia zmeny rotácie pendantných ramien a inverzie makrocyklu bola pozorovaná u komplexov Ln^{III} s H_4dota ^{[56]-[58],[61],[62]} i s jeho derivátom s fosfonátovou skupinou na pendantnom ramene^[58]. V spektrách 1D ^1H EXSY $[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ a $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ sa rovnako ako u spektier študovaných komplexov Eu^{III} objavoval signál pre túto kombináciu dynamických javov s oneskorením oproti ostatným dynamickým javom^[58] na základe čoho možno usudzovať, že u všetkých týchto komplexov ide o dvojestupňový proces.

Rýchlosť fosfonátovej rotácie u $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ bola zo spektra 1D ^1H EXSY určená metódou počiatkovej rýchlosti, ktorá predpokladá pre premenu látky A na látku B lineárnu závislosť (20) medzi integrálnou intenzitou signálu produktu B v spektre 1D EXSY $I(B)$ a zmiešavacím časom τ_m pre nízke hodnoty τ_m , pričom smernicou tejto lineárnej závislosti je súčin rýchlostnej konštanty k a integrálnej intenzity reaktantu A v spektre 1D EXSY pri nulovom zmiešavacom čase $I_0(A)$.

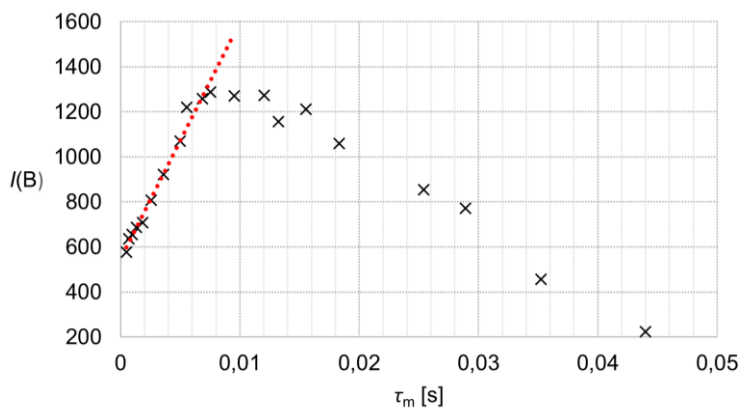
$$I(B) = k I_0(A) \tau_m \quad (20)$$

Popísaný spôsob vyhodnotenia spektier 1D ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ je znázornený na Obr. 46. Takto boli získané hodnoty rýchlostnej konštanty pri 5 °C pre fosfonátovú rotáciu u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ pre reakciu v oboch smeroch premeny medzi izomémi TSA-*A* a TSA-*B* tohto komplexu: $k(\text{TSA-}A \rightarrow \text{TSA-}B) = 1,59 \pm 0,17 \text{ s}^{-1}$ a $k(\text{TSA-}B \rightarrow \text{TSA-}A) = 2,2 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}$. Rovnovážna konštantá vypočítaná pre rovnováhu TSA-*A* \rightarrow TSA-*B* z hodnôt rýchlostných konštánt podľa vzťahu (21) predstavovala $K(\text{EXSY}) = 0,74 \pm 0,14$. Táto hodnota sa mierne líši od hodnoty vypočítanej pre túto rovnováhu na základe pomeru integrálnych intenzít signálov daných izomérov v spektrách ^1H a ^{31}P NMR $K(\text{int}) = 0,52$ (Tab. 6 na s. 59). Dôvodom tohto rozdielu je nepresnosť použitého modelu počiatkovej rýchlosti a najmä nepresnosť stanovenia nízkej integrálnej intenzity signálov v spektrách 1D ^1H EXSY pri takto pomalých dejoch a malom rozdiely chemických posunov selektívne refokusovaného a sledovaného signálu.

$$K(\text{TSA-}A \rightarrow \text{TSA-}B) = \frac{k(\text{TSA-}A \rightarrow \text{TSA-}B)}{k(\text{TSA-}B \rightarrow \text{TSA-}A)} \quad (21)$$

Analogickým spôsobom nebolo možné stanoviť rýchlosť fosfonátovej rotácie medzi izomémi TSA-*A* a TSA-*B* u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, pretože u tohto komplexu bolo zastúpenie izoméru TSA-*A* nízke (<10 %_{mol}) a teda integrálna intenzita jeho signálov bola taktiež príliš nízka. Avšak, u tohto komplexu boli signály axiálnych atómov vodíka izomérov TSA v spektrách ^1H NMR lepšie rozlíšené ako

u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ a rýchlostnú konštantu pre výmenu týchto izomérov fosfinátovou rotáciou bolo možné s prijateľnou presnosťou určiť zo spektier $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY.



Obr. 46: Príklad vyhodnotenia spektier 1D ^1H EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ metódou počiatkovej rýchlosti, kde je závislosť integrálnej intenzity produktu $I(B)$ na zmiešavacom čase τ_m pri nízkych hodnotách τ_m preložená lineárnou závislosťou. Na obrázku je znázornená závislosť integrálnej intenzity signálu axiálneho atómu vodíka TSA-A po selektívnej refokusácii signálu axiálneho atómu vodíka izoméru TSA-B.

3.5.3 Kvantitatívne vyhodnotenie spektier $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY

Spektrá $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ boli kvantitatívne vyhodnotené za účelom porovnania rýchlostných konštánt jednotlivých dynamických dejov. Spektrá boli vyhodnotené metódou počiatkovej rýchlosti rovnako ako v prípade spektier 1D ^1H EXSY preložením závislosti intenzity cross-peaku pre daný pohyb na zmiešavacom čase podľa vzťahu (20), kde v tomto prípade predstavuje $I(B)$ intenzitu cross-peaku a $I_0(A)$ intenzitu príslušného diagonálneho peaku pri nulovom zmiešavacom čase. Kvantitatívne boli vyhodnotené spektrá $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY pri teplote 5 °C, pretože pri tejto teplote sú dynamické javy v roztoku $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ v D_2O dostatočne pomalé, aby boli signály v spektre $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY dostatočne rozlíšené a pri tejto teplote boli namerané rýchlostné konštanty v roztokoch analogických komplexov v D_2O ^[58] a možno ich teda porovnať.

Takto získané hodnoty rýchlostných konštánt pre jednotlivé deje v roztokoch študovaných komplexov sú uvedené v Tab. 11, kde sú taktiež uvedené hodnoty rovnovážnych konštánt pre jednotlivé deje vypočítané z týchto hodnôt rýchlostných konštánt a ich porovnanie s hodnotami rovnovážnych konštánt získaných z pomerov integrálnych intenzít signálov daných komplexov v spektrách ^1H a ^{31}P NMR. Hodnoty rovnovážnych konštánt vypočítaných z rýchlostných konštánt získaných spektroskopiou EXSY mali u viacerých dejov významné odchýlky od hodnôt získaných zo spektier 1D ^1H a ^{31}P NMR. Dôvodom týchto nepresností je nízka presnosť použitej metódy vyhodnotenia spektier EXSY a taktiež nepresnosť stanovenia integrálnych intenzít v spektrách $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY. V prípade hodnôt pre komplex $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ je nepresnosť taktiež spôsobená nepresným stanovením integrálnych intenzít signálov izomérov TSA-A a SA-B v spektrách 1D ^1H a ^{31}P NMR tohto komplexu, nakoľko sú ich integrálne intenzity veľmi nízke. Avšak, získané hodnoty rovnovážnych konštánt sú v dostatočne dobrej zhode s hodnotami získanými z pomeru integrálnych intenzít v ^1H NMR, aby bolo možné považovať hodnoty rýchlostných konštánt za dostatočne presné.

Tab. 11: Rýchlostné konštanty k a rovnovážne konštanty K pre dynamické deje premieňajúce diastereoizoméry v roztokoch komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ získané zo spektier $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY, prípadne 1D ^1H EXSY. Hodnoty $K(\text{EXSY})$ predstavujú rovnovážne konštanty získané zo spektier EXSY a hodnoty $K(\text{int})$ rovnovážne konštanty získané na základe integrálnych intenzít v spektrách ^1H a ^{31}P NMR daných komplexov. Jednotlivé dynamické javy sú v tabuľke farebne rozlíšené: hodnoty pre fosfo(i)nátovú rotáciu sú zelené, pre rotáciu ramien sú červené a pre inverziu makrocyklu sú modré.

Izomerizácia	Pohyb ^a	$[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$			$[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$		
		k [s^{-1}]	$K(\text{EXSY})$	$K(\text{int})$	k [s^{-1}]	$K(\text{EXSY})$	$K(\text{int})$
TSA-A→TSA-B	FosR	1,6 ± 0,2 ^b	0,74 ± 0,16	0,52	13,0 ± 1,0	8,9 ± 1,4	9,3
TSA-B→TSA-A	FosR.	2,2±0,2 ^b	1,4±0,3	1,9	1,48±0,12	0,115±0,018	0,11
TSA-A→SA-A	RRam	23,8±1,0	1,13±0,10	1,3	27,0±1,8	7,4±1,1	8,7
SA-A→TSA-A	RRam	21,0±1,0	0,89±0,08	0,77	3,7±0,3	0,14±0,02	0,11
TSA-B→SA-B	RRam.	7,6±0,5	1,12±0,14	1,5	2,4±0,3	0,038±0,010	0,041
SA-B→TSA-B	RRam	6,8±0,4	0,90±0,11	0,67	66±10	28±8	25
TSA-A→SA-B	IMak	11,1±0,4	0,81±0,06	0,79	– ^c	–	–
SA-B→TSA-A	IMak	13,7±0,5	1,24±0,07	1,3	– ^c	–	–
TSA-B→SA-A	IMak	11,1±0,5	2,0±0,2	2,4	17,9±0,5	1,33±0,12	0,97
SA-A→TSA-B	IMak	5,7±0,3	0,51±0,05	0,42	13,5±0,8	0,76±0,07	1,03

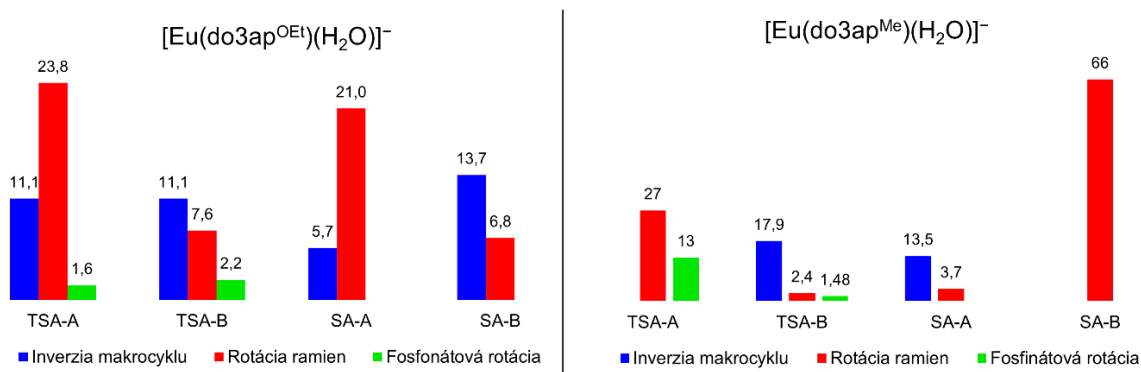
^aSkratky použité pre dynamické javy: FosR = fosfo(i)nátová rotácia, RRam = zmena rotácie pendentných ramien, IMak. = inverzia makrocyklu. ^bHodnoty boli získane vyhodnotením spektier 1D ^1H EXSY. ^cHodnotu rýchlostnej konštanty nebolo možné určiť z dôvodu nízkej intenzity cross-peakov.

Hodnoty rýchlostných konštánt pre výmenu izomérov TSA-A a SA-B u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ inverziou makrocyklu nebolo možné stanoviť experimentom $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY, pretože zastúpenie oboch vymieňaných izomérov bolo nízke a intenzita ich cross-peaku bola preto porovnateľná s intenzitou šumu.

Hodnoty uvedené v Tab. 11 možno rozdeliť na premeny jednotlivých izomérov rôznymi pohybmi. Takéto rozdelenie je uvedené na Obr. 47. Kým u komplexu $[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ je inverzia makrocyklu rýchlejšia ako zmena rotácie pendentných ramien a u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ je naopak rýchlejšia rotácia pendentných ramien, pretože zahŕňa v prvom kroku vznik intermediátu s bidentátnou fosfonátovou skupinou^[58], u študovaných komplexov je vždy rýchlejší ten z týchto dvoch dejov, ktorý vedie k vzniku stabilnejšieho z príslušných izomérov TSA-A/TSA-B, prípadne SA-A/SA-B. Tento rozdiel je najviac zreteľný u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, kde je veľký rozdiel stability izomérov A a B.

Na základe hodnôt rýchlostných konštánt pre jednotlivé deje možno usudzovať, že fosfonátová a fosfinátová rotácia sú najpomalší dej pre izomér TSA-A aj TSA-B v roztoku komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ a $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$. Hodnoty rýchlostných konštánt pre tieto rotácie sú pri 5 °C ($k = 1,6 \text{ s}^{-1}$ a $2,2 \text{ s}^{-1}$ pre fosfonátovú rotáciu a $k = 1,48 \text{ s}^{-1}$ a $13,0 \text{ s}^{-1}$ pre fosfinátovú rotáciu) taktiež nižšie ako hodnoty rýchlostných konštánt pri tejto teplote pre dynamické deje v roztokoch analogických komplexov $[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ a $[\text{Eu}(\text{do3ap})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ ^[58]. Výnimkou je premena fosfinátovou rotáciou TSA-A→TSA-B u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, ktorá je rýchlejšia ($k = 13,0 \text{ s}^{-1}$) ako premena SA→TSA u komplexu $[\text{Eu}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ zmenou rotácie pendentných ramien, resp. inverziou makrocyklu ($k = 5,58 \text{ s}^{-1}$, resp. $10,60 \text{ s}^{-1}$ ^[58]). Túto pomerne vysokú rýchlosť fosfinátovej rotácie vedúcej k premene

TSA-*A* → TSA-*B* možno vysvetliť výrazne vyššou stabilitou izoméru TSA-*B* oproti TSA-*A*, na základe čoho možno predpokladať, že vznik intermediátu s bidentátou fosfinátovou skupinou s geometriou bližšou geometrii stabilnejšieho TSA-*B* z málo stabilného TSA-*A* bude energetický výhodnejší ako v ostatných prípadoch fosfo(i)nátovej rotácie.



Obr. 47: Hodnoty rýchlostných konštánt pri 5 °C pre dynamická deje v roztokoch komplexov [Eu(do3ap^{OEt/Me})(H₂O)]⁻ v D₂O získané zo spektier ¹H-¹H EXSY alebo 1D ¹H EXSY rozdelené podľa jednotlivých pohybov a izomérov.

Rýchlosť fosfo(i)nátovej rotácie je u komplexov Eu^{III} nižšia ako rýchlosť inverzie makrocyklu či zmeny rotácie pendentných ramien. Avšak, možno predpokladať, že táto rýchlosť je vyššia ako rýchlosť rotácie karboxylátových skupín, ktorú nie je možné stanoviť zo spektier ¹H-¹H EXSY. Avšak, hodnota rýchlostnej konštanty pre túto rotáciu u komplexu [Pr(dota)(H₂O)]⁻ predstavuje pri 5 °C $k = 0,016 \text{ s}^{-1}$ ^[66] a u komplexu [Eu(dota)(H₂O)]⁻ možno pre tento pohyb očakávať ešte nižšiu hodnotu rýchlostnej konštanty^[65].

Rýchlostná konštantá fosfonátovej rotácie pri 5 °C u komplexu [Eu(do3ap^{OEt})(H₂O)]⁻ ($k_{\text{Eu}} = 1,6 \text{ s}^{-1}$ a $2,2 \text{ s}^{-1}$) je blízka hodnote rýchlostnej konštanty stanovenej pre analogický komplex Sm^{III} spektroskopiou ¹⁷O NMR ($k_{\text{Sm}} = 1,7 \text{ s}^{-1}$ vypočítaná podľa Eyringovej rovnice z hodnoty ΔG^\ddagger získanej analýzou spektier ¹⁷O NMR pri rôznej teplote) a teda možno predpokladať, že výmena medzi izomérmi TSA-*A* a TSA-*B* je jedinou výmenou, ktorá významne prispieva k výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka. Hodnota tejto rýchlostnej konštanty významne stúpa so zväčšovaním iónového polomeru centrálného Ln^{III} a u komplexu [La(do3ap^{OEt})(H₂O)]⁻ predstavuje hodnota tejto rýchlostnej konštanty stanovená spektroskopiou ¹⁷O NMR (vypočítaná podľa Eyringovej rovnice z hodnoty ΔG^\ddagger získanej analýzou spektier ¹⁷O NMR pri rôznej teplote) $k_{\text{La}} = 1,2 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$, čiže rýchlosť fosfonátovej rotácie u komplexu La^{III} je o 4 rády vyššia ako u komplexu Eu^{III}. U komplexov väčších iónov Ln^{III} sa teda fosfo(i)nátová rotácia stáva významnejším dynamickým javom a môže byť rýchlejšia ako rotácia pendentných ramien či inverzia makrocyklu.

3.6 Výpočty DFT

Pomocou výpočtov DFT, vykonaných RNDr. Janom Blahutom, Ph.D., boli stanovené relatívne energie jednotlivých izomérov komplexu [Ce(do3ap^{OEt})(H₂O)]⁻ a taktiež bola spočítaná štruktúra tranzitného stavu fosfonátovej rotácie u tohto komplexu. Tento komplex bol zvolený, pretože u neho boli najlepšie pozorovateľné dynamické javy v jeho spektrách ¹⁷O NMR, kde ku koalescencii dochádzalo už v teplotnom rozsahu merania. Taktiež je tento komplex jeden z komplexov s najnižšou stanovenou energetickou bariérou fosfonátovej rotácie.

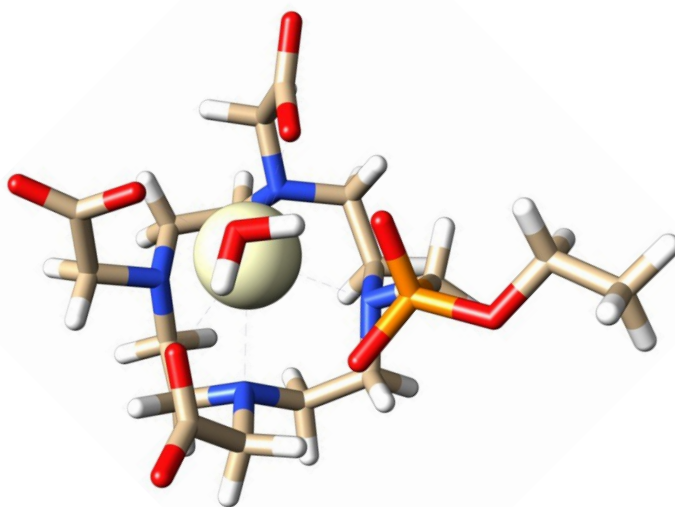
Hodnoty vypočítaných energií jednotlivých izomérov $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ sú uvedené v Tab. 12. Izoméry geometrie TSA sú u tohto komplexu podľa výpočtu stabilnejšie ako izoméry SA, čo odpovedá výsledkom zo spektroskopie NMR (Tab. 6, str. 59), kde v spektrách ^1H NMR, ^{31}P a ^{17}O NMR neboli pozorované signály izomérov SA. Avšak, vypočítané energetické rozdiely medzi izomérmí geometrie *A* a *B* sú blízko presnosti metódy DFT a nemožno teda použiť ich vypočítané relatívne stability na priradenie signálov v spektrách NMR na základe ich intenzít. Toto potvrdzuje i fakt, že podľa vypočítaných energií by malo medzi stabilnejším izomérom SA a stabilnejším izomérom TSA dochádzať k výmene inverziou makrocyclu, ale na základe spektroskopie ^1H - ^1H EXSY u komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ dochádza medzi týmito izomérmí k vzájomnej výmene zmenou rotácie pendantných ramien a pomer izomérov *A* a *B* nezávisí na centrálnom Ln^{III} . Priradenie signálov izomérov v spektrách NMR na základe ich relatívnej stability by mohlo byť možné u komplexov ligandu $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$, kde je výraznejší rozdiel v stabilite izomérov *A* a *B*.

Tab. 12: Relatívne energie izomérov komplexu $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ a tranzitných stavov pre ich vzájomnú premenu fosfonátovou rotáciou vypočítané metódou DFT RNDr. Janom Blahutom, Ph.D.

Izoméry geometrie SA		Izoméry geometrie TSA	
Geometria	E^a [kJ mol $^{-1}$]	Geometria	E^a [kJ mol $^{-1}$]
<i>R</i> - $\Delta\lambda\lambda\lambda\lambda$ / <i>S</i> - $\Lambda\delta\delta\delta\delta$	18,3	<i>R</i> - $\Lambda\lambda\lambda\lambda$ / <i>S</i> - $\Delta\delta\delta\delta$	0
<i>S</i> - $\Delta\lambda\lambda\lambda\lambda$ / <i>R</i> - $\Lambda\delta\delta\delta\delta$	10,4	<i>S</i> - $\Lambda\lambda\lambda\lambda$ / <i>R</i> - $\Delta\delta\delta\delta$	5,8
tranzitný stav-SA	76,2	tranzitný stav-TSA	59,5

^aRelatívna voľná energia vztiahnutá k najstabilnejšej vypočítanej geometrii (*R*- $\Lambda\lambda\lambda\lambda$ /*S*- $\Delta\delta\delta\delta$).

Na základe výpočtov DFT zahŕňa premena medzi izomérmí TSA-*A* a TSA-*B* iba jeden tranzitný stav, ktorý obsahuje bidentáttnu fosfonátovú skupinu a je zobrazený na Obr. 48. Energetická bariéra pre výmenu medzi týmito izomérmí predstavuje 59,5 kJ mol $^{-1}$ v jednom smere izomerizácie a 53,7 kJ mol $^{-1}$ v opačnom smere izomerizácie. Tieto hodnoty sú v dobrej zhode s experimentálnou hodnotou $\Delta G^\ddagger = 50 \pm 3$ kJ mol $^{-1}$ (priemerná hodnota pre výmenu v oboch smeroch stanovená zo spektier ^{17}O NMR) s uvažovaním zjednodušenia efektov rozpúšťadla pri výpočtoch DFT.



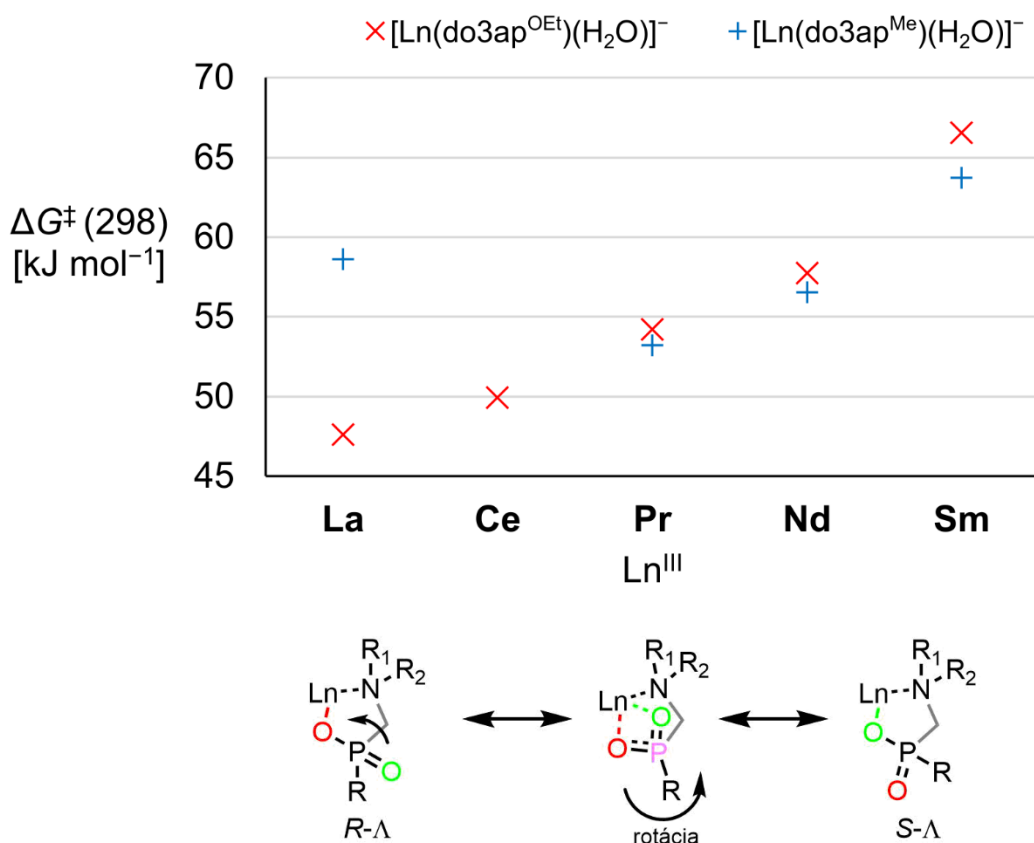
Obr. 48: Štruktúra tranzitného stavu pre výmenu izomérov TSA-*A* a TSA-*B* fosfonátovou rotáciou u komplexu $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ optimalizovaná metódou DFT. Atómy dusíka sú vyznačené modrou farbou, atómy kyslíka červenou farbou, atóm fosforu oranžovou farbou a atómy vodíka bielou farbou.

Na základe výpočtov DFT by teoreticky mohlo dochádzať k fosfonátovej rotácii aj u izoméru SA $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, ale v tomto prípade je energetická bariéra vyššia o cca 5 kJ mol^{-1} , čo je v súlade s výsledkami experimentov $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$, kde bola fosfonátová rotácia pozorovaná iba u izomérov geometrie TSA a nie u izomérov geometrie SA. Avšak, energetická bariéra vypočítaná metódou DFT nie je natoľko vysoká, aby medzi izomérmi geometrie SA $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ nemohla fosfonátová rotácia prebiehať, keby boli u tohto komplexu zastúpené. Zastúpenie diastereoizoméru SA ale nebolo pozorované v spektrách NMR študovaných komplexov. Možno teda predpokladať, že u komplexov $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ s väčšími iónmi Ln^{III} , u ktorých sú zastúpené i izoméry SA, môže dochádzať k výmene medzi izomérmi SA-*A* a SA-*B* fosfonátovou rotáciou. Pravdepodobne ale bude výhodnejšia výmena koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka u týchto komplexov premenou izoméru SA na izomér TSA inverziou makrocylu alebo zmenou rotácie pendentných ramien na izomér TSA a až následnou fosfonátovou rotáciou.

4 Záver

V rámci riešenia tohto diplomového projektu bol pripravený a charakterizovaný modelový ligand $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ obohatený o izotop ^{17}O na fosfinátovej skupine a jeho komplexy s Ln^{III} ($\text{Ln}^{\text{III}} \neq \text{Pm}^{\text{III}}$). Roztoky týchto komplexov v D_2O boli použité na štúdium fosfinátovej rotácie medzi izomérmi komplexov v týchto roztokoch. Na štúdium fosfonátovej rotácie v ich roztokoch boli použité komplexy Ln^{III} ($\text{Ln}^{\text{III}} \neq \text{Pm}^{\text{III}}$) s modelovým ligandom $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ obohateným o ^{17}O na fosfonátovej skupine, ktoré boli pripravené v rámci riešenia bakalárskeho projektu^[22].

Fosfonátová či fosfinátová rotácia bola dokázaná u modelových komplexov na základe teplotnej závislosti ich spektier ^{17}O NMR pre $\text{Ln}^{\text{III}} = \text{La}^{\text{III}}$ až Tb^{III} . Avšak, u komplexov menších iónov Ln^{III} nebola táto rotácia pozorovaná a taktiež jej rýchlosť klesala so znižovaním centrálného Ln^{III} . Tento pokles rýchlosti rotácie je zobrazený Obr. 49 ako zvyšovanie aktivačnej Gibbsovej energie (získanej pre tento jav vyhodnotením tvaru spektier ^{17}O NMR pri rôznej teplote) so znižovaním centrálného Ln^{III} . Spektroskopia ^{17}O NMR potvrdila výmenu medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosf(i)átovej skupiny u študovaných komplexov, ale neposkytla informácie o jej mechanizme.



Obr. 49: Závislosť aktivačných Gibbsových energií ΔG^\ddagger pri 25 °C fosfo(i)átovej rotácie získaných zo spektier ^{17}O NMR na centrálnom ióne Ln^{III} komplexov $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ (hore) a schéma mechanizmu fosfo(i)átovej rotácie (dole).

Z tohto dôvodu boli na odlíšenie medzi možnými mechanizmami pozorovanej výmeny medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka fosfonátovej či fosfinátovej skupiny u modelových komplexov študované komplexy $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt/Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ spektroskopiou $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY. Touto metódou bolo dokázané, že k výmene medzi koordinovaným a nekoordinovaným atómom kyslíka dochádza

fosfo(i)nátovou rotáciou so zmenou konfigurácie na atóme fosforu, ale bez zmeny konfigurácie ostatných centier chiralít komplexu (Obr. 49, dole).

Následne bol tento mechanizmus premeny izomérov TSA-*A* a TSA-*B* fosfonátovou rotáciou popísaný metódou DFT u komplexu $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$. Na základe výpočtov DFT dochádza k výmene medzi týmito izomérmí mechanizmom s jedným tranzitným stavom, ktorým je intermediát s bidentátnou fosfonátovou skupinou odpovedajúci fosfonátovej rotácii. Energetická bariéra vypočítaná pre premenu týmto mechanizmom bola v dobrej zhode s experimentálnou hodnotou pre výmenu koordinovaného a nekoordinovaného atómu kyslíka $[\text{Ce}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ získanou spektroskopiou ^{17}O NMR. Výpočet DFT teda u študovaných komplexov potvrdil mechanizmus predpokladaný na základe spektroskopie $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY.

Výsledky získané zo spektroskopie $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY taktiež ukázali, že k výmene fosfo(i)nátovou rotáciou dochádza iba medzi izomérmí komplexov geometrie TSA a nie medzi izomérmí komplexov geometrie SA či TSA'. Toto pozorovanie vysvetľuje, prečo nebola spektroskopiou ^{17}O NMR zaznamenaná fosfo(i)nátová rotácia u komplexov $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{OEt}}$ a $\text{H}_4\text{do3ap}^{\text{Me}}$ s Ln^{III} menšími ako Tb^{III} , u ktorých nie sú izoméry geometrie TSA zastúpené alebo sú zastúpené minimálne.

Navyše, kombináciou spektroskopie $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY a 1D ^1H EXSY boli stanovené rýchlostné konštanty pre jednotlivé dynamické deje v roztokoch komplexov $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me/OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$ v D_2O , aby mohli byť porovnané ich rýchlosti. Na základe týchto konštánt bolo zistené, že fosfo(i)nátová rotácia je u komplexov Eu^{III} pomalším javom ako zmena rotácie pendantných ramien či inverzia makrocyclu. Avšak, rýchlosť tejto rotácie podľa spektroskopie ^{17}O NMR významne závisí na iónovom polomere centrálného Ln^{III} a u komplexov väčších Ln^{III} môže byť najrýchlejšim dynamickým javom.

Fosfo(i)nátová rotácia bola dokázaná u komplexov Ln^{III} s derivátmi H_4dota s fosfo(i)nátovou skupinou na pendantnom ramene kombináciou ^{17}O NMR a $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY, pričom k tomuto pohybu dochádza iba u izomérov geometrie TSA a jeho rýchlosť klesá so znižovaním centrálného Ln^{III} . Popísaná rotácia môže ovplyvniť vlastnosti týchto komplexov dôležité pre ich využitie a to najmä u komplexov veľkých Ln^{III} , kde dochádza napr. k značnému rozšíreniu signálov v spektrách NMR fosfo(i)nátovou rotáciou. Keďže tieto rotácie boli potvrdené i u komplexov Gd^{III} , fosfo(i)nátová rotácia môže tiež ovplyvňovať relaxivitu kontrastných látok v MRI. Tento efekt nemožno bližšie posúdiť, pretože rozdiel relaxivity medzi izomérmí týchto komplexov TSA-*A* a TSA-*B* nie je známy. Štúdium rozdielu relaxív týchto izomérov môže byť ďalším smerovaním výskumu v tejto oblasti.

Referencie

- [1] Nguyen, L. A., He, H. & Pham-Huy, C.: Chiral drugs: an overview. *Int. J. Biomed. Sci.* 2. 85–100 (2006).
- [2] De Camp, W. H.: The FDA perspective on the development of stereoisomers. *Chirality* 1. 2–6 (1989).
- [3] Günzler, V.: Thalidomide in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients: A Review of Safety Considerations. *Drug Saf.* 7. 116–134 (1992).
- [4] Reist, M., Carrupt, P. A., Francotte, E. & Testa, B.: Chiral inversion and hydrolysis of thalidomide: Mechanisms and catalysis by bases and serum albumin, and chiral stability of teratogenic metabolites. *Chem. Res. Toxicol.* 11. 1521–1528 (1998).
- [5] Stephen Berry, R.: Correlation of rates of intramolecular tunneling processes, with application to some group V compounds. *J. Chem. Phys.* 32. 933–938 (1960).
- [6] Goodman, J., Grushin, V. V., Larichev, R. B., MacGregor, S. A., Marshall, W. J. & Roe, D. C.: Fluxionality of $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{M}(\text{X})]$ (M = Rh, Ir). the red and orange forms of $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Ir}(\text{Cl})]$. Which phosphine dissociates faster from Wilkinson's catalyst? *J. Am. Chem. Soc.* 132. 12013–12026 (2010).
- [7] Jenkins, B. G. & Lauffer, R. B.: Solution Structure and Dynamics of Lanthanide(III) Complexes of Diethylenetriaminepentaacetate: A Two-Dimensional NMR Analysis. *Inorg. Chem.* 27. 4730–4738 (1988).
- [8] Babailov, S. P. & Nikulina, L. D.: NMR studies of mixed-ligand lanthanide complexes in solution: Pseudorotation and ring inversion of 18-crown-6 molecule in cerium subgroup chelates. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 51. 103–109 (2005).
- [9] 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).
- [10] Desreux, J. F. & Loncin, M. F.: NMR Investigation of the Lanthanide Complexes with a 14-Membered Polyaza Polyacetic Macrocyclic, TETA. Another Rare Example of Nonlabile Lanthanide Compounds. *Inorg. Chem.* 25. 69–74 (1986).
- [11] Hermann, P., Kotek, J., Kubiček, V. & Lukeš, I.: Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: Ligand design and properties of the complexes. *Dalton Trans.* 3027–3047 (2008).
- [12] 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).
- [13] Rashid, H. U., Martines, M. A. U., Jorge, J., de Moraes, P. M., Umar, M. N., Khan, K. & Rehman, H. U.: Cyclen-based Gd^{3+} complexes as MRI contrast agents: Relaxivity enhancement and ligand design. *Bioorg. Med. Chem.* 24. 5663–5684 (2016).
- [14] Mathieu, E., Sipos, A., Demeyere, E., Phipps, D., Sakaveli, D. & Borbas, K. E.: Lanthanide-based tools for the investigation of cellular environments. *Chem. Commun.* 54. 10021–10035 (2018).
- [15] Staszak, K., Wieszczycka, K., Marturano, V. & Tylkowski, B.: Lanthanides complexes – Chiral sensing of biomolecules. *Coord. Chem. Rev.* 397. 76–90 (2019).
- [16] Cho, U. & Chen, J. K.: Lanthanide-Based Optical Probes of Biological Systems. *Cell Chem. Biol.* 27. 921–936 (2020).
- [17] Dickins, R. S., Gaillard, S., Hughes, S. P. & Badari, A.: Asymmetric catalysis by chiral lanthanide complexes in water. *Chirality* 17. 357–363 (2005).
- [18] Nielsen, L. G., Junker, A. K. R. & Sørensen, T. J.: Composed in the f-block: solution structure and function of kinetically inert lanthanide(III) complexes. *Dalton Trans.* 47. 10360–10376 (2018).
- [19] Meyer, M., Dahaoui-Gindrey, V., Lecomte, C. & Guilard, 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).
- [20] Aime, S., Barge, A., Benetollo, F., Bombieri, G., Botta, M. & Uggeri, F.: A Novel Compound in the Lanthanide(III) DOTA Series. X-ray Crystal and Molecular Structure of the Complex $\text{Na}[\text{La}(\text{DOTA})\text{La}(\text{HDOTA})]\cdot 10\text{H}_2\text{O}$. *Inorg. Chem.* 36. 4287–4289 (1997).
- [21] 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).
- [22] Svítok, A.: Štúdium komplexov Ln^{III} s ligandom $\text{H}_4\text{do}3\text{ap}^{\text{OEt}}$ metódou ^{17}O NMR. Bakalárska práca. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra anorganické chemie. Praha, 2019. Dostupné z

- <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/108643/130260514.pdf?sequence=1&isAllowed=y>,
- [23] Ranganathan, R. S., Pillai, R. K., Raju, N., Fan, H., Nguyen, H., Tweedle, M. F., Desreux, J. F. & Jacques, V.: Polymethylated DOTA ligands. 1. Synthesis of rigidified ligands and studies on the effects of alkyl substitution on acid-base properties and conformational mobility. *Inorg. Chem.* 41. 6846–6855 (2002).
- [24] Ranganathan, R. S., Raju, N., Fan, H., Zhang, X., Tweedle, M. F., Desreux, J. F. & Jacques, V.: Polymethylated DOTA ligands. 2. Synthesis of rigidified lanthanide chelates and studies on the effect of alkyl substitution on conformational mobility and relaxivity. *Inorg. Chem.* 41. 6856–6866 (2002).
- [25] Bianchi, A., Calabi, L., Claudia Giorgi, P. L., Mariani, P., Paoli, P., Rossi, P., Valtancoli, B. & Virtuani, M.: Thermodynamic and structural properties of Gd^{3+} complexes with functionalized macrocyclic ligands based upon 1,4,7,10-tetraazacyclododecane. *Dalton Trans.* 697–705 (2000).
- [26] Di Bari, L., Pintacuda, G. & Salvadori, P.: Solution Equilibria in YbDOTMA, a Chiral Analogue of One of the Most Successful Contrast Agents for MRI, GdDOTA. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2000. 75–82 (2000).
- [27] Rudovský, J., Kotek, J., Hermann, P., Lukeš, I., Mainero, V. & Aime, S.: Synthesis of a bifunctional monophosphinic acid DOTA analogue ligand and its lanthanide(III) complexes. A gadolinium(III) complex endowed with an optimal water exchange rate for MRI applications. *Org. Biomol. Chem.* 3. 112–117 (2005).
- [28] Rudovský, J., Botta, M., Hermann, P., Koridze, A. & Aime, S.: Relaxometric and solution NMR structural studies on ditopic lanthanide(III) complexes of a phosphinate analogue of DOTA with a fast rate of water exchange. *Dalton Trans.* 2323–2333 (2006).
- [29] 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).
- [30] Vitha, T., Kubíček, V., Kotek, J., Hermann, P., Vander Elst, L., Muller, R. N., Luke, I. & Peters, J. A.: Gd(III) complex of a monophosphinate-bis(phosphonate) DOTA analogue with a high relaxivity; Lanthanide(III) complexes for imaging and radiotherapy of calcified tissues. *Dalton Trans.* 3204–3214 (2009).
- [31] Avecilla, F., Peters, J. A. & Geraldes, C. F. G. C.: X-ray Crystal Structure of a Sodium Salt of $[Gd(DOTP)]^{5-}$: Implications for Its Second-Sphere Relaxivity and the ^{23}Na NMR Hyperfine Shift Effects of $[Tm(DOTP)]^{5-}$. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2003. 4179–4186 (2003).
- [32] Geraldes, C. F. G. C., Sherry, A. D. & Kiefer, G. E.: The solution structure of Ln (DOTP) $^{5-}$ complexes. A comparison of lanthanide-induced paramagnetic shifts with the MMX energy-minimized structure. *J. Magn. Reson.* 97. 290–304 (1992).
- [33] Aime, S., Batsanov, A. S., Botta, M., Howard, J. A. K., Parker, D., Senanayake, K. & Williams, G.: Solution and Solid-State Characterization of Highly Rigid, Eight-Coordinate Lanthanide(III) Complexes of a Macrocyclic Tetrabenzylphosphinate. *Inorg. Chem.* 33. 4696–4706 (1994).
- [34] 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 H₄DOTA as model compounds for the evaluation of the second-sphere hydration. *Eur. J. Inorg. Chem.* 119–136 (2009).
- [35] 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., Dalt. Trans.* 3585–3592 (1999).
- [36] 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.: Nuclear magnetic resonance, luminescence and structural studies of lanthanide complexes with octadentate macrocyclic ligands bearing benzylphosphinate groups. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* 3623–3636 (1997).
- [37] Kim, W. D., Kiefer, G. E., Huskens, J. & Dean Sherry, A.: NMR Studies of the Lanthanide(III) Complexes of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetrakis(methanephosphonic acid mono(2',2'-trifluoroethyl) ester). *Inorg. Chem.* 36. 4128–4134 (1997).
- [38] Schlesinger, J., Rajander, J., Ihalainen, J. A., Ramesh, D., Eklund, P., Fagerholm, V., Nuutila, P. & Solin, O.: Isomerism of [^{64}Cu -NOTA-Bn]-labeled radiotracers: Separation of two complex isomers and determination of their interconversion energy barrier using ion pair chromatography. *Inorg.*

- Chem.* 50. 4260–4271 (2011).
- [39] Bosnich, B., Poon, C. K. & Tobe, M. L.: Complexes of Cobalt(III) with a Cyclic Tetradentate Secondary Amine. *Inorg. Chem.* 4. 1102–1108 (1965).
- [40] Bandoli, G., Dolmella, A. & Gatto, S.: Structural investigation of [H₂cyclam] [O₃SCF₃]₂ (cyclam=1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane). *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* 23. 755–758 (1993).
- [41] 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 ¹H-NMR spectroscopy. *Inorg. Chem.* 36. 2059–2068 (1997).
- [42] Peters, J. A., Djanashvili, K., Geraldes, C. F. G. C. & Platas-Iglesias, C.: The chemical consequences of the gradual decrease of the ionic radius along the Ln-series. *Coord. Chem. Rev.* 406. 213146 (2020).
- [43] Hoefl, S. & Roth, K.: Struktur und Dynamik von Lanthanoid-Tetraazacyclododecantetraacetat-(DOTA-)Komplexen in Lösung. *Chem. Ber.* 126. 869–873 (1993).
- [44] Zhang, S., Kovacs, Z., Burgess, S., Aime, S., Terreno, E. & Sherry, A. D.: {DOTA-bis(amide)}lanthanide Complexes: NMR Evidence for Differences in Water-Molecule Exchange Rates for Coordination Isomers. *Chem. Eur. J.* 7. 288–296 (2001).
- [45] Miller, K. J., Saherwala, A. A., Webber, B. C., Wu, Y., Sherry, A. D. & Woods, M.: The population of SAP and TSAP isomers in cyclen-based lanthanide(III) chelates is substantially affected by solvent. *Inorg. Chem.* 49. 8662–8664 (2010).
- [46] Szilágyi, E., Tóth, É., Brücher, E. & Merbach, A. E.: Lanthanide(III)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid complexes in acidic medium: Significant decrease in water exchange rate. *J. Chem. Soc. - Dalt. Trans.* 2481–2486 (1999).
- [47] 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 H₄dota: 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).
- [48] Urbanovský, P., Kotek, J., Carniato, F., Botta, M. & Hermann, P.: Lanthanide Complexes of DO3A-(Dibenzylamino)methylphosphinate: Effect of Protonation of the Dibenzylamino Group on the Water-Exchange Rate and the Binding of Human Serum Albumin. *Inorg. Chem.* 58. 5196–5210 (2019).
- [49] 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).
- [50] Aime, S., Botta, M., Parker, D. & Williams, J. A. G.: Extent of hydration of octadentate lanthanide complexes incorporating phosphinate donors: Solution relaxometry and luminescence studies. *J. Chem. Soc. - Dalt. Trans.* 17–23 (1996).
- [51] Aime, S., Botta, M., Fasano, M. & Terreno, E.: Prototropic and water-exchange processes in aqueous solutions of Gd(III) chelates. *Acc. Chem. Res.* 32. 941–949 (1999).
- [52] 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).
- [53] Dunand, F. A., Aime, S. & Merbach, A. E.: First ¹⁷O NMR observation of coordinated water on both isomers of [Eu(DOTAM)(H₂O)]³⁺: A direct access to water exchange and its role in the isomerization. *J. Am. Chem. Soc.* 122. 1506–1512 (2000).
- [54] Dimelow, R. J., Burton, N. A. & Hillier, I. H.: The dynamics of water exchange in gadolinium DOTA complexes studied by transition path sampling and potential of mean force methods. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 9. 1318–1323 (2007).
- [55] 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).
- [56] Desreux, J. F.: Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lanthanide complexes with a tetraacetic tetraaza macrocycle. Unusual conformation properties. *Inorg. Chem.* 19. 1319–1324 (1980).
- [57] Babailov, S. P., Zapolotsky, E. N., Kruppa, A. I., Stabnikov, P. A., Godovikov, I. A., Bocharov, E. V. & Fomin, E. S.: Two types of conformational dynamics and thermo-sensor properties of praseodymium-DOTA by ¹H/¹³C NMR. *Inorganica Chim. Acta* 486. 340–344 (2019).
- [58] 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).
- [59] Babailov, S. P., Dubovskii, P. V. & Zapolotsky, E. N.: Paramagnetic lanthanides as magnetic resonance thermo-sensors and probes of molecular dynamics: Holmium-DOTA complex. *Polyhedron* 79. 277–283 (2014).

- [60] Babailov, S. P. & Zapolotsky, E. N.: Tm-DOTA as responsive relaxation and shift probe for NMR local temperature monitoring at high magnetic fields. *Inorganica Chim. Acta* 517. 120153 (2021).
- [61] Jacques, V. & Desreux, J. F.: Quantitative Two-Dimensional EXSY Spectroscopy and Dynamic Behavior of a Paramagnetic Lanthanide Macrocyclic Chelate: YbDOTA (DOTA = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-tetraacetic Acid). *Inorg. Chem.* 33. 4048–4053 (1994).
- [62] 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. *Inorganica Chim. Acta* 246. 423–429 (1996).
- [63] Dunand, F. A., Dickins, R. S., Parker, D. & Merbach, A. E.: Towards rational design of fast water-exchanging Gd(dota-like) contrast agents? Importance of the M/m Ratio. *Chem. Eur. J.* 7. 5160–5167 (2001).
- [64] Aime, S., Botta, M., Ermondi, G., Terreno, E., Anelli, P. L., Fedeli, F. & Uggeri, F.: Relaxometric, Structural, and Dynamic NMR Studies of DOTA-like Ln(III) Complexes (Ln = La, Gd, Ho, Yb) Containing a *p*-Nitrophenyl Substituent. *Inorg. Chem.* 35. 2726–2736 (1996).
- [65] Mayer, F., Platas-Iglesias, C., Helm, L., Peters, J. A. & Djanashvili, K.: ¹⁷O 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).
- [66] Fusaro, L. & Luhmer, M.: An oxygen-17 dynamic NMR study of the Pr-DOTA complex. *Dalton Trans.* 43. 967–972 (2014).
- [67] Price, E. W. & Orvig, C.: Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* 43. 260–290 (2014).
- [68] Cutler, C. S., Hennkens, H. M., Sisay, N., Huclier-Markai, S. & Jurisson, S. S.: Radiometals for combined imaging and therapy. *Chem. Rev.* 113. 858–883 (2013).
- [69] Babailov, S. P.: Lanthanide paramagnetic probes for NMR spectroscopic studies of molecular conformational dynamics in solution: Applications to macrocyclic molecules. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 52. 1–21 (2008).
- [70] Trübel, H. K. F., Maciejewski, P. K., Farber, J. H. & Hyder, F.: Brain temperature measured by ¹H-NMR in conjunction with a lanthanide complex. *J. Appl. Physiol.* 94. 1641–1649 (2003).
- [71] Gahramanov, S., Muldoon, L. L., Varallyay, C. G., Li, X., Kraemer, D. F., Fu, R., Hamilton, B. E., Rooney, W. D. & Neuwelt, E. A.: Pseudoprogession of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: Diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology* 266. 842–852 (2013).
- [72] Carr, R., Puckrin, R., McMahon, B. K., Pal, R., Parker, D. & Pålsson, L. O.: Induced circularly polarized luminescence arising from anion or protein binding to racemic emissive lanthanide complexes. *Methods Appl. Fluoresc.* 2. 24007–24014 (2014).
- [73] Liu, S.: The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* 33. 445–461 (2004).
- [74] Joss, D., Winter, F. & Häussinger, D.: A novel, rationally designed lanthanoid chelating tag delivers large paramagnetic structural restraints for biomolecular NMR. *Chem. Commun.* 56. 12861–12864 (2020).
- [75] Chen, J. L., Li, B., Li, X. Y. & Su, X. C.: Dynamic Exchange of the Metal Chelating Moiety: A Key Factor in Determining the Rigidity of Protein-Tag Conjugates in Paramagnetic NMR. *J. Phys. Chem. Lett.* 9493–9500 (2020).
- [76] Häussinger, D., Huang, J. R. & Grzesiek, S.: DOTA-M8: An extremely rigid, high-affinity lanthanide chelating tag for PCS NMR spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* 131. 14761–14767 (2009).
- [77] Howard, J. A. K., Kenwright, A. M., Moloney, J. M., Parker, D., Port, M., Navet, M., Rousseau, O. & Woods, M.: Structure and dynamics of all of the stereoisomers of europium complexes of tetra(carboxyethyl) derivatives of dota: Ring inversion is decoupled from cooperative arm rotation in the *RRRR* and *RRRS* isomers. *Chem. Commun.* 1381–1382 (1998).
- [78] Platas-Iglesias, C.: The Solution Structure and Dynamics of MRI Probes Based on Lanthanide(III) DOTA as Investigated by DFT and NMR Spectroscopy. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012. 2023–2033 (2012).
- [79] Perrin, C. L. & Dwyer, T. J.: Application of Two-Dimensional NMR to Kinetics of Chemical Exchange. *Chem. Rev.* 90. 935–967 (1990).
- [80] Nikitin, K. & O’Gara, R.: Mechanisms and Beyond: Elucidation of Fluxional Dynamics by Exchange NMR Spectroscopy. *Chem. Eur. J.* 25. 4551–4589 (2019).
- [81] Bain, A. D.: Chemical exchange in NMR. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 43. 63–103 (2003).
- [82] Woodbrey, J. C. & Rogers, M. T.: Solvent Effects on the Energy Barrier for Hindered Internal

- Rotation in Some *N,N*-Disubstituted Amides. *J. Am. Chem. Soc.* 84. 13–16 (1962).
- [83] McConnell, H. M.: Reaction rates by nuclear magnetic resonance. *J. Chem. Phys.* 28. 430–431 (1958).
- [84] Římal, V., Štěpánková, H. & Štěpánek, J.: Analysis of NMR spectra in case of temperature-dependent chemical exchange between two unequally populated sites. *Concepts Magn. Reson. Part A* 38A. 117–127 (2011).
- [85] Gutowsky, H. S. & Saika, A.: Dissociation, chemical exchange, and the proton magnetic resonance in some aqueous electrolytes. *J. Chem. Phys.* 21. 1688–1694 (1953).
- [86] Stott, K., Keeler, J., Hwang, T. L., Shaka, A. J. & Stonehouse, J.: Excitation Sculpting in High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Application to Selective NOE Experiments. *J. Am. Chem. Soc.* 117. 4199–4200 (1995).
- [87] Kessler, H., Oschkinat, H., Griesinger, C. & Bermel, W.: Transformation of homonuclear two-dimensional NMR techniques into one-dimensional techniques using Gaussian pulses. *J. Magn. Reson.* 70. 106–133 (1986).
- [88] 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).
- [89] Lima, L. M. P., Lecointre, A., Morfin, J. F., De Blas, A., Visvikis, D., Charbonnière, L. J., Platas-Iglesias, C. & Tripier, R.: Positively charged lanthanide complexes with cyclen-based ligands: Synthesis, solid-state and solution structure, and fluoride interaction. *Inorg. Chem.* 50. 12508–12521 (2011).
- [90] Takács, A., Napolitano, R., Purgel, M., Bényei, A. C., Zékány, L., Brücher, E., Tóth, I., Baranyai, Z. & Aime, S.: Solution structures, stabilities, kinetics, and dynamics of DO3A and DO3A-sulphonamide complexes. *Inorg. Chem.* 53. 2858–2872 (2014).
- [91] 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) (DO2A2P) and its complexes with Ca(II), Cu(II), Zn(II) and lanthanide(III) ions. *Inorg. Chem.* 47. 3851–3862 (2008).
- [92] 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).
- [93] Delli Castelli, D., Caligara, M. C., Botta, M., Terreno, E. & Aime, S.: Combined high resolution NMR and ¹H and ¹⁷O relaxometric study sheds light on the solution structure and dynamics of the lanthanide(III) complexes of HPDO3A. *Inorg. Chem.* 52. 7130–7138 (2013).
- [94] Polásek, M., Kotek, J., Hermann, P., Císařová, I., Binnemans, K. & Lukeš, I.: Lanthanide(III) complexes of pyridine-*N*-oxide analogues of DOTA in solution and in the solid state. A new kind of isomerism in complexes of DOTA-like ligands. *Inorg. Chem.* 48. 466–475 (2009).
- [95] Mason, K., Rogers, N. J., Sutura, E. A., Kuprov, I., Aguilar, J. A., Batsanov, A. S., Yufit, D. S. & Parker, D.: PARASHIFT Probes: Solution NMR and X-ray Structural Studies of Macrocyclic Ytterbium and Yttrium Complexes. *Inorg. Chem.* 56. 4028–4038 (2017).
- [96] Woods, M., Kovacs, Z., Kiraly, R., Brücher, E., Zhang, S. & Sherry, A. D.: Solution Dynamics and Stability of Lanthanide(III) (*S*)-2-(*p*-Nitrobenzyl)DOTA Complexes. *Inorg. Chem.* 43. 2845–2851 (2004).
- [97] 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).
- [98] Regueiro-Figueroa, M., Esteban-Gómez, D., de Blas, A., Rodríguez-Blas, T. & Platas-Iglesias, C.: Structure and Dynamics of Lanthanide(III) Complexes with an *N*-Alkylated do3a Ligand (H3do3a = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic Acid): A Combined Experimental and DFT Study. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. 3586–3595 (2010).
- [99] Gorbunova, Y. G., Martynov, A. G., Birin, K. P. & Tsvadze, A. Y.: NMR Spectroscopy—A Versatile Tool for Studying the Structure and Magnetic Properties of Paramagnetic Lanthanide Complexes in Solutions. *Russ. J. Inorg. Chem.* 66. 202–216 (2021).
- [100] Fusaro, L.: An ¹⁷O NMR study of diamagnetic and paramagnetic lanthanide-tris(oxydiacetate) complexes in aqueous solution. *Magn. Reson. Chem.* 56. 1168–1175 (2018).
- [101] 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.

- [102] Peters, J. A., Huskens, J. & Raber, D. J.: Lanthanide induced shifts and relaxation rate enhancements. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 28. 283–350 (1996).
- [103] Alder, F. & Yu, F. C.: On the spin and magnetic moment of O¹⁷. *Phys. Rev.* 81. 1067–1068 (1951).
- [104] Gerotheranassis, I. P.: Oxygen-17 NMR spectroscopy: Basic principles and applications (Part I). *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 56. 95–197 (2010).
- [105] Schulte, J. & Lauterwein, J.: 2D ¹⁷O,¹H Chemical Shift Correlation Spectroscopy. *Magn. Reson. Chem.* 34. 703–707 (1996).
- [106] Theodorou, V., Skobridis, K., Alivertis, D. & Gerotheranassis, I. P.: Synthetic methodologies in organic chemistry involving incorporation of [¹⁷O] and [¹⁸O] isotopes. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 57. 481–508 (2014).
- [107] Fusaro, L. & Luhmer, M.: ¹⁷O NMR study of diamagnetic and paramagnetic lanthanide(III)-DOTA complexes in aqueous solution. *Inorg. Chem.* 53. 8717–8722 (2014).
- [108] Gerotheranassis, 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).
- [109] 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).
- [110] Bull, T. E., Forsén, S. & Turner, D. L.: Nuclear magnetic relaxation of spin 5/2 and spin 7/2 nuclei including the effects of chemical exchange. *J. Chem. Phys.* 70. 3106–3111 (1979).
- [111] Lin, Z. & Allen, M. J.: ¹⁷O-NMR spectroscopy to study the coordination of oxygen-based ligands to lanthanide ions in solution. *J. Coord. Chem.* 69. 1411–1418 (2016).
- [112] Fusaro, L., Mocci, F., Muller, R. N. & Luhmer, M.: Insight into the dynamics of lanthanide-DTPA complexes as revealed by oxygen-17 NMR. *Inorg. Chem.* 51. 8455–8461 (2012).
- [113] Fusaro, L., Casella, G. & Bagno, A.: Direct detection of ¹⁷O in [Gd(DOTA)]⁻ by NMR spectroscopy. *Chem. Eur. J.* 21. 1955–1960 (2015).
- [114] Gottlieb, H. E., Kotlyar, V. & Nudelman, A.: NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. *J. Org. Chem.* 62. 7512–7515 (1997).
- [115] 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).
- [116] David, T., Procházková, S., Havlíčková, J., Kotek, J., Kubíček, V., Hermann, P. & Lukeš, I.: Methylene-bis(aminomethyl)phosphinic acids: synthesis, acid–base and coordination properties. *Dalton Trans.* 42. 2414–2422 (2013).
- [117] Markoulides, M. S. & Regan, A. C.: Synthesis of a phosphinate analogue of the anti-tumour phosphate di-ester perifosine via sequential radical processes. *Org. Biomol. Chem.* 11. 119–129 (2013).
- [118] Zhang, J., Lambert, E., Xu, Z. F., Brioché, J., Remy, P. & Piettre, S. R.: From Oxygen to Sulfur and Back: Difluoro-*H*-phosphinothioates as a Turning Point in the Preparation of Difluorinated Phosphinates: Application to the Synthesis of Modified Dinucleotides. *J. Org. Chem.* 84. 5245–5260 (2019).
- [119] Kehler, J., Ebert, B., Dahl, O. & Krosgaard-Larsen, P.: Syntheses and GABA receptor binding properties of 4-amino-1-, 2-, and 3- hydroxybutylphosphinic acids. *Tetrahedron* 55. 771–780 (1999).
- [120] Evans, D. F.: The determination of the paramagnetic susceptibility of substances in solution by nuclear magnetic resonance. *J. Chem. Soc.* 2003–2005 (1959).
- [121] 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).
- [122] Gysling, H. & Tsutsui, M.: Organolanthanides and organoactinides. *Adv. Organomet. Chem.* 9. 361–395 (1971).
- [123] 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).
- [124] Lukeš, I., Kotek, J., Vojtíšek, P. & Hermann, P.: Complexes of tetraazacycles bearing methylphosphonic/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).
- [125] Koźmiński, W. & Jackowski, K.: Application of adiabatic inversion pulses for elimination of baseline distortions in Fourier transform NMR. A natural abundance ¹⁷O NMR spectrum for gaseous

- acetone. *Magn. Reson. Chem.* 38. 459–462 (2000).
- [126] Findeisen, M., Brand, T. & Berger, S.: A ^1H -NMR thermometer suitable for cryoprobes. *Magn. Reson. Chem.* 45. 175–178 (2007).
- [127] Hoffman, R. E.: Standardization of chemical shifts of TMS and solvent signals in NMR solvents. *Magn. Reson. Chem.* 44. 606–616 (2006).
- [128] Hoffman, R. E. & Becker, E. D.: Temperature dependence of the ^1H chemical shift of tetramethylsilane in chloroform, methanol, and dimethylsulfoxide. *J. Magn. Reson.* 176. 87–98 (2005).
- [129] Błazewska, K. M.: McKenna reaction - Which oxygen attacks bromotrimethylsilane? *J. Org. Chem.* 79. 408–412 (2014).
- [130] Delgado, R. & da Silva, J. J. R. J. R. F.: Metal complexes of cyclic tetra-azatetra-acetic acids. *Talanta* 29. 815–822 (1982).
- [131] Urbanovský, P., Kotek, J., Císařová, I. & Hermann, P.: The solid-state structures and ligand cavity evaluation of lanthanide(III) complexes of a DOTA analogue with a (dibenzylamino)methylphosphinate pendant arm. *Dalton Trans.* 49. 1555–1569 (2020).

Pod'akovanie

V prvom rade chcem pod'akovať svojmu školiteľovi prof. Petrovi Hermannovi za návrh zaujímavého projektu, za mnohé konzultácie, odporúčania, motiváciu a za priateľský prístup. Obzvlášť chcem pod'akovať za všetok čas, ktorý mi venoval a za jeho veľkú dôveru v moje schopnosti.

Veľká vďaka patrí RNDr. Janovi Blahutovi, Ph.D. za vykonané výpočty DFT, pomoc s experimentami 1D EXSY a pomoc s vyhodnotením dát. A sľubujem mu, že po odovzdaní sa (možno) pozriem na dohodnuté programovanie v Matlabe. Ďakujem RNDr. Zdeněkovi Tošnerovi, Ph.D. za pomoc s experimentami NMR, obzvlášť za naprogramovanie pulznej sekvencie RIDE, a za veľkú ochotu a pomoc vrátane ochoty vymieňať sondu za širokopásmovú vždy, keď som to potreboval.

Ďakujem RNDr. Ivane Cisařovej, CSc. za stanovenie kryštálových štruktúr z nie práve najkrajších kryštálov a doc. RNDr. Janovi Kotkovi, Ph.D. za vypresnenie týchto nameraných štruktúr.

Taktiež chcem pod'akovať kolegom za každú radu a pomoc, ktorú mi poskytli. Špeciálne ďakujem kolegom (kamarátom) z „Malého labu“ za skvelú atmosféru, príjemné pracovné prostredie, za všetky mimolaborkové akcie a za to, že som sa do labu väčšinou tešil. Petrovi chcem pod'akovať za nespočetné množstvo tipov, ktoré mi dal a za všetko, čo ma naučil, odkedy som ako prvák na bakalárovi nastúpil do laborok. HaFovi chcem pod'akovať za organizáciu laborokového výletu, po ktorom som mal konečne dosť energie, aby som bol schopný napísať túto prácu, a taktiež za ochotu si ma vypočuť vždy, keď som sa potreboval vyzprávať. Martinovi ďakujem, že ma presvedčil, aby som si popri písaní diplomovej práce našiel čas aj na spánok, a taktiež za všetky citrónové sušienky, ktoré mi položil na stôl. Honzovi ďakujem, že si vždy na mňa našiel čas a zašiel so mnou na „jedno buržoázne“, keď som to potreboval. Ďakujem vám.

Veľká vďaka patrí mojej rodine za všetok čas, ktorý mi venovala a za veľkú podporu. Špeciálne chcem pod'akovať mame, že ma presvedčila, aby som sa venoval prírodným vedám a následne ma v tom plne podporovala a ešte stále podporuje.

Taktiež ďakujem pánovi učiteľovi Miroslavovi Kozákovi, vďaka ktorému som sa naplno venoval chémii, dostal som sa na Medzinárodnú chemickú olympiádu a z nej postupne až k tomuto diplomovému projektu.

Na záver chcem pod'akovať všetkým, vďaka komu som sa v živote, a tým aj v riešení tohto diplomového projektu, posunul aspoň o krok ďalej.

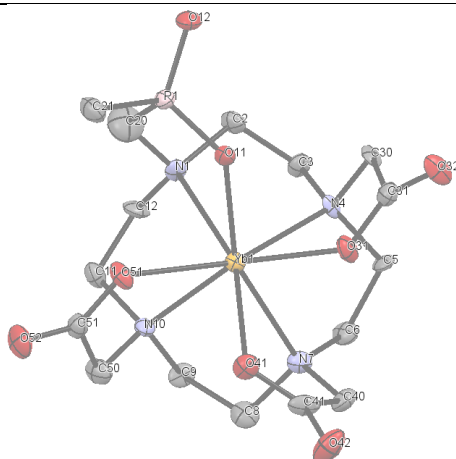
Prílohy

A. Kryštalografické dáta

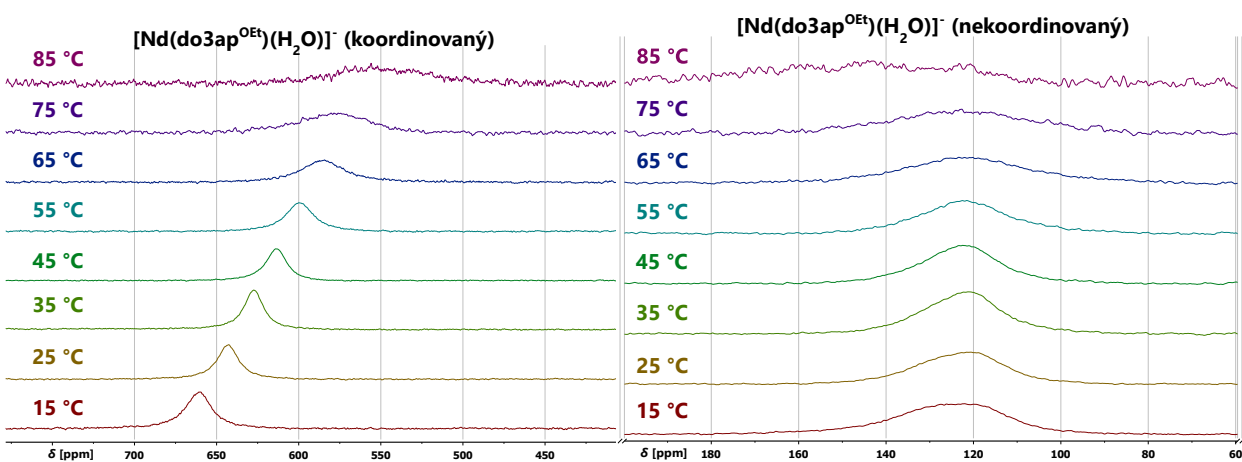
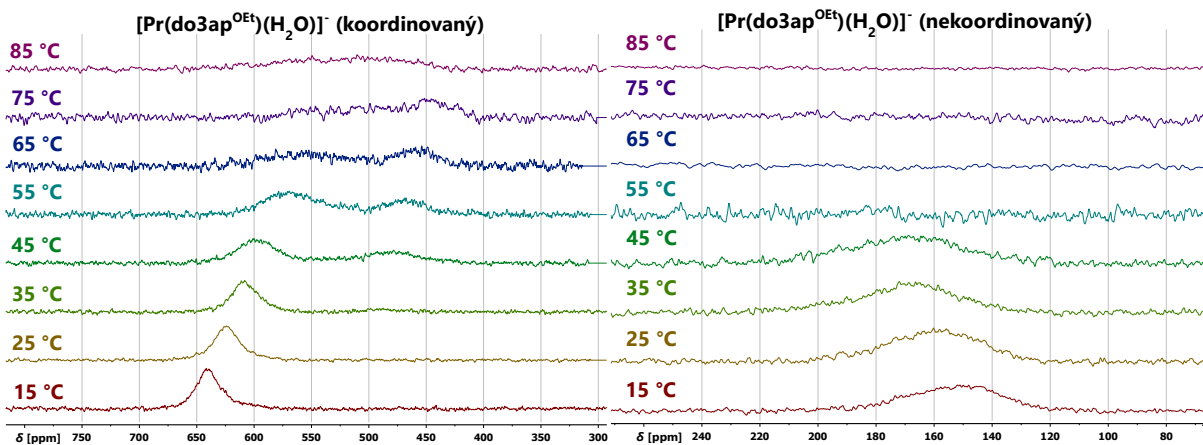
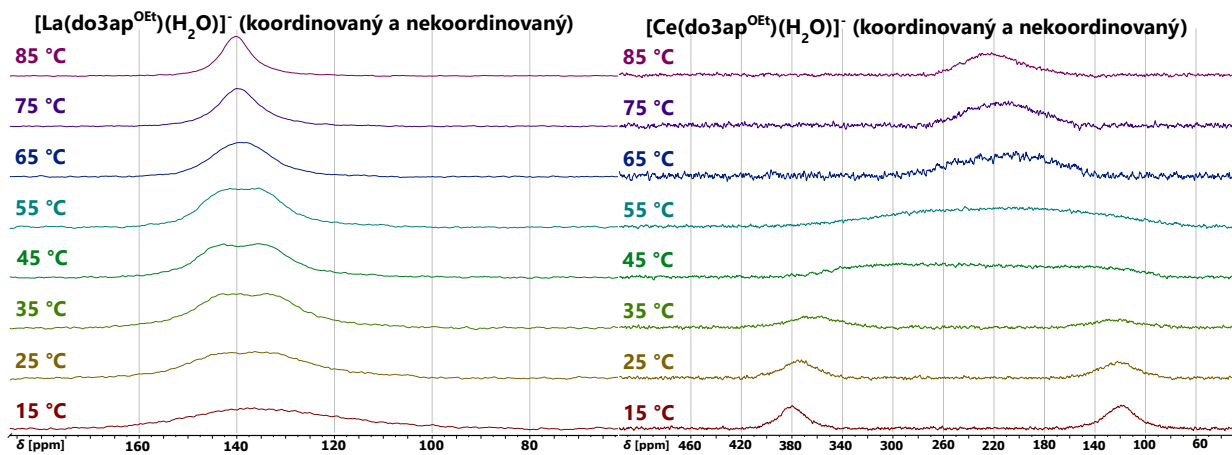
Látka	H ₄ do3ap ^{Me} ·3H ₂ O	[Li(H ₂ O) ₃][Yb(do3ap ^{Me})] ⁻ ·H ₂ O
Sumárny vzorec	C ₁₆ H ₃₇ N ₄ O ₁₁ P	C ₁₆ H ₃₅ LiN ₄ O ₁₂ PYb
Molárna hmotnosť <i>M</i> [g mol ⁻¹]	492,46	686,43
Kryštalografická sústava	monoklinická	monoklinická
Priestorová grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> [Å]	8,7824(3)	9,0666(4)
<i>b</i> [Å]	14,4066(4)	7,6453(3)
<i>c</i> [Å]	18,3812(5)	34,5406(16)
α [°]	90	90
β [°]	96,4310(11)	91,9875(15)
γ [°]	90	90
<i>V</i> [Å ³]	2311,04(12)	2392,81(18)
Počet vzorcových jednotiek <i>Z</i>	4	4
Celkový počet odrazov	4548	5441
Počet pozorovaných odrazov	4513	5435
<i>R</i> -faktor pre všetky odrazy	0,0662	0,0671
<i>R</i> -faktor pre pozorované odrazy	0,0660	0,0670
<i>wR</i> -faktor pre všetky odrazy	0,1419	0,1632
<i>wR</i> -faktor pre pozorované odrazy	0,1418	0,1631
<i>S</i> („goodness of fit“)	1,263	1,601

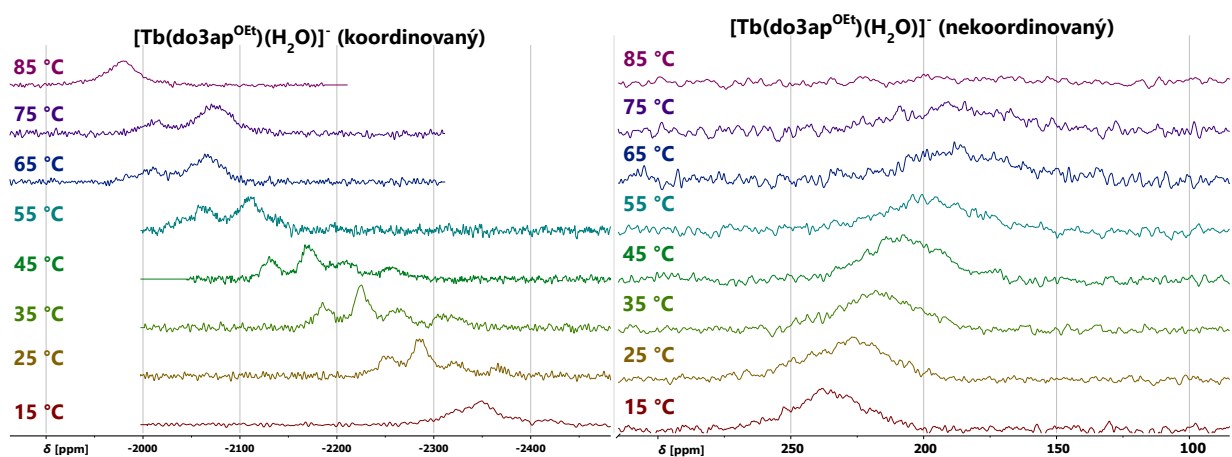
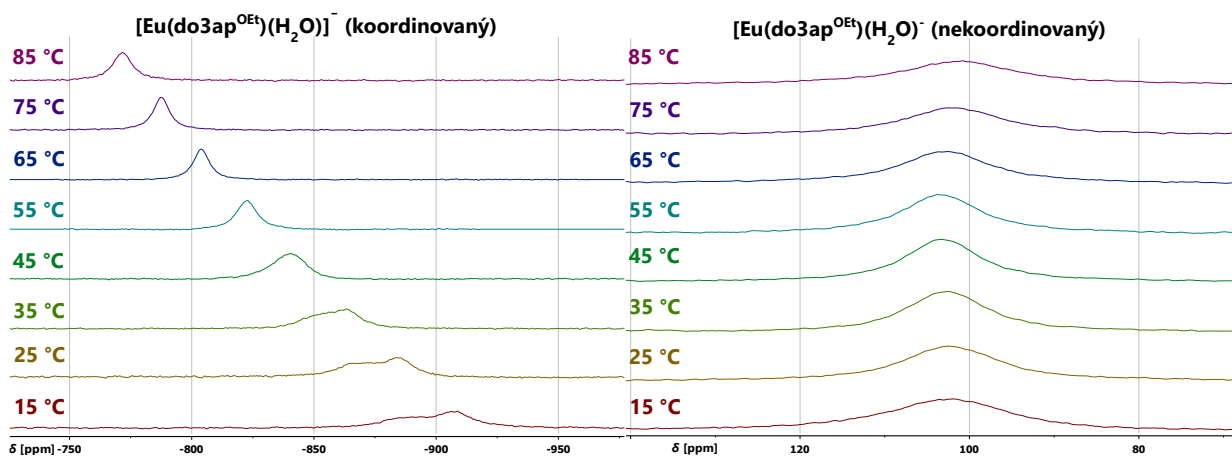
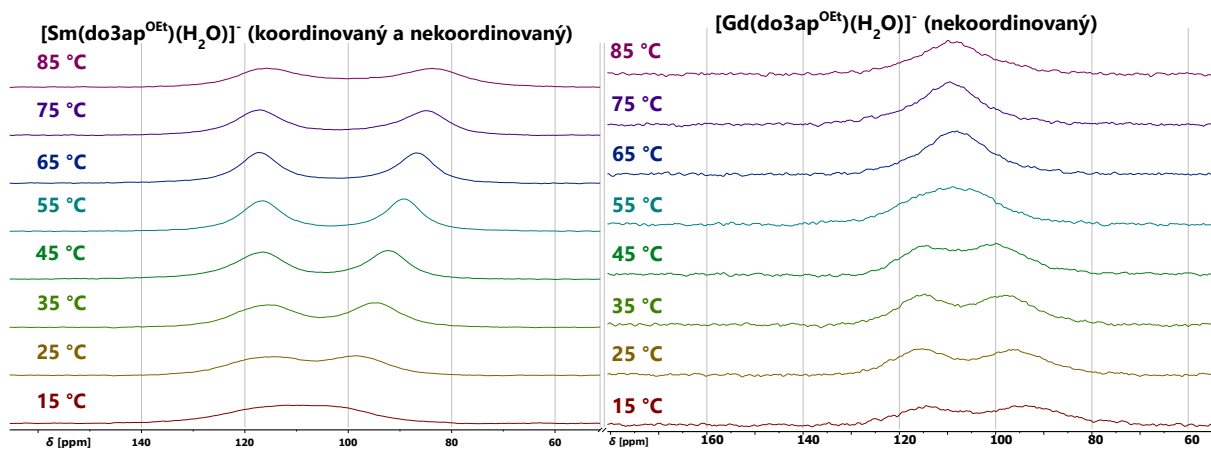
Vybrané vzdialenosti a uhly v molekulovej štruktúre [Yb(do3ap^{Me})]⁻ sú uvedené v nasledujúcej tabuľke a číslovanie jednotlivých atómov v štruktúre je zobrazené na nasledujúcom obrázku. Označenie C_N, resp. C_O predstavuje geometrický stred roviny N₄, resp. O₄ komplexu.

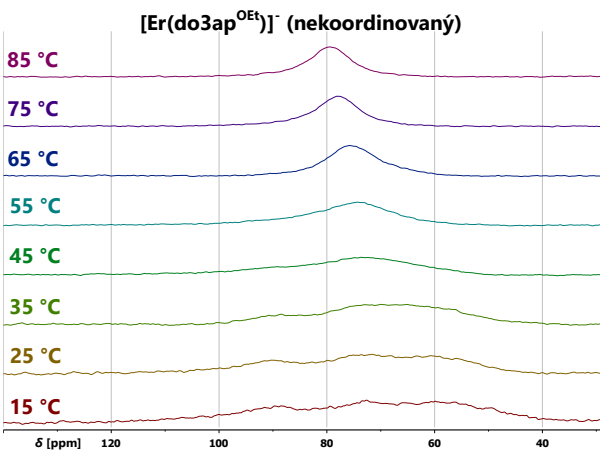
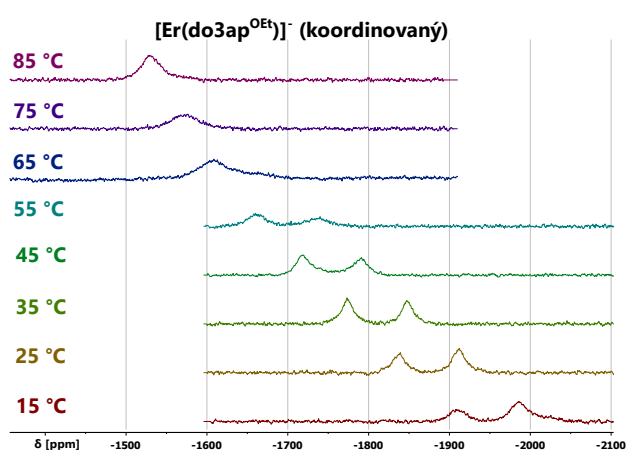
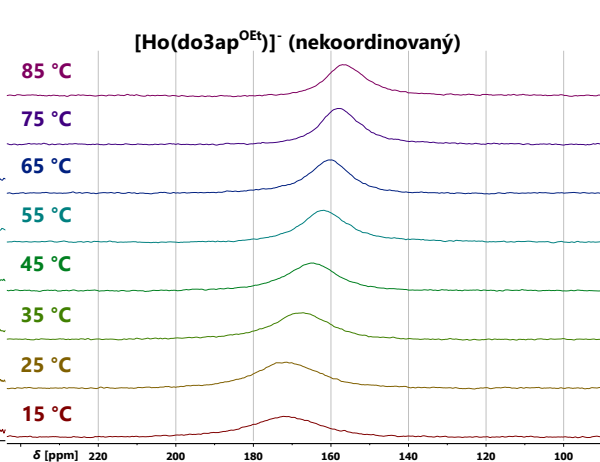
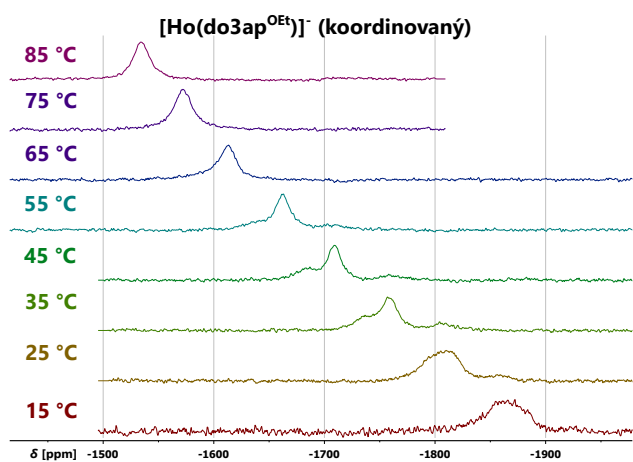
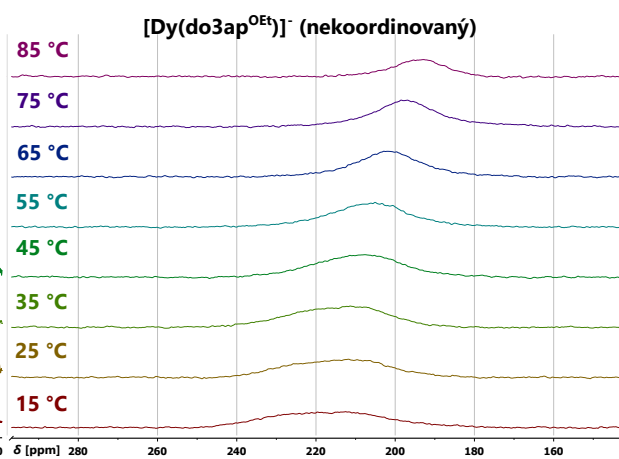
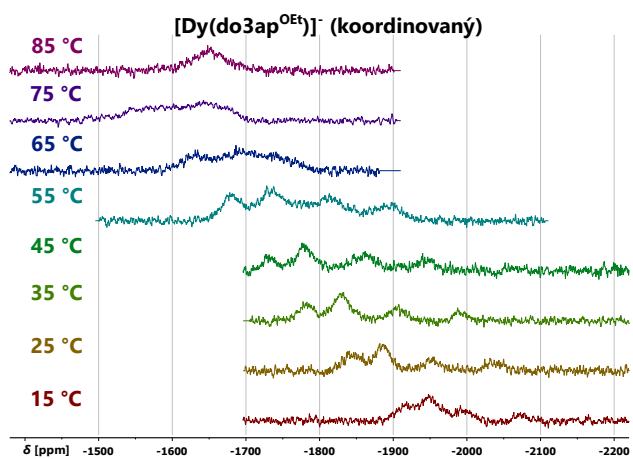
Vzdialenosti [Å]							
Yb—N1	Yb—N4	Yb—N7	Yb—N10	Yb—O11	Yb—O31	Yb—O41	Yb—O51
2,573(8)	2,542(8)	2,518(9)	2,533(8)	2,212(7)	2,287(7)	2,272(7)	2,300(7)
Uhly [°]							
O11—Yb—O41	O31—Yb—O51	N1—C _N —C _O —O11	N7—C _N —C _O —O41	N4—C _N —C _O —O31	N10—C _N —C _O —O51		
119,7(3)	130,1(3)	24,8	25,2	25,0	26,2		

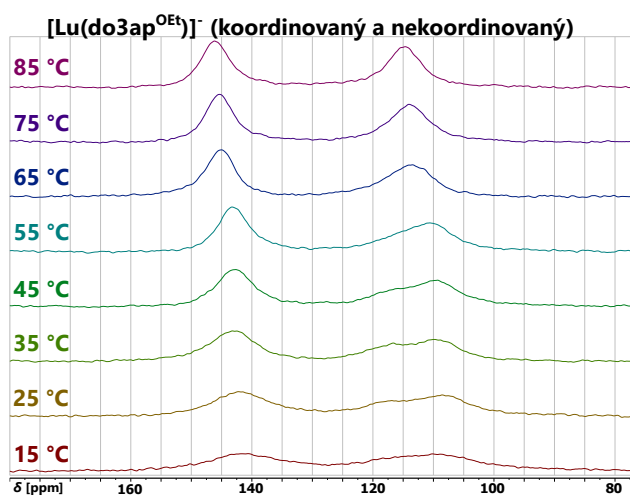
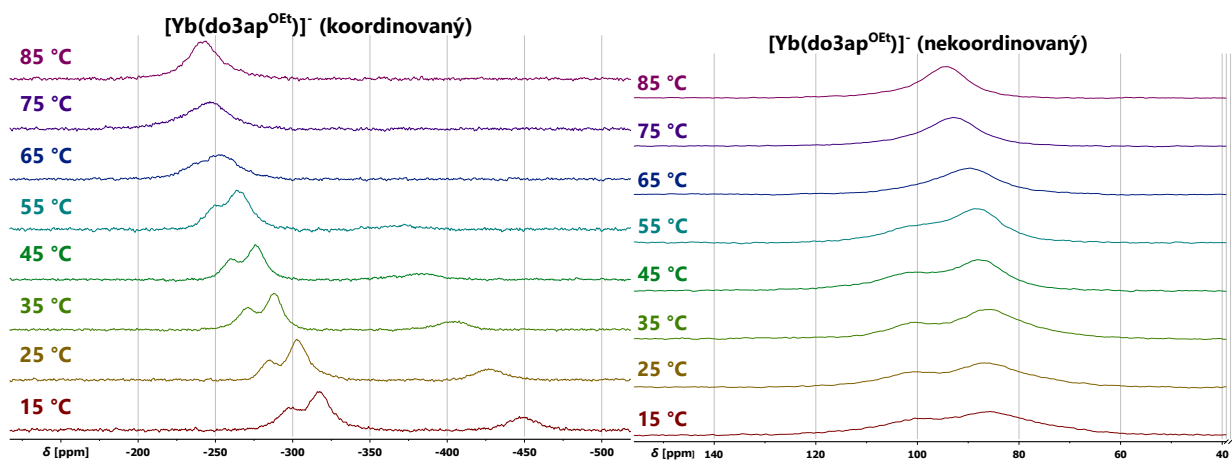


B. Spektrá ^{17}O NMR $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri rôznej teplote



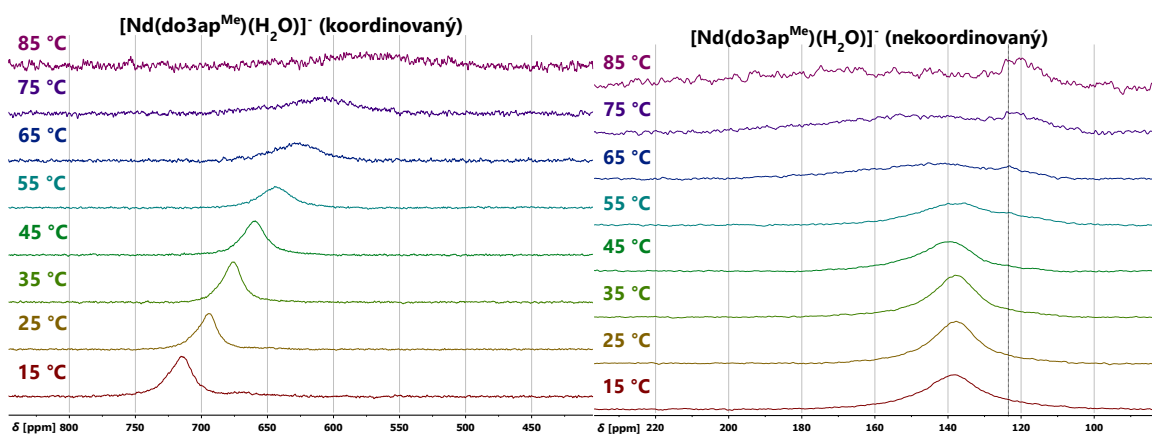
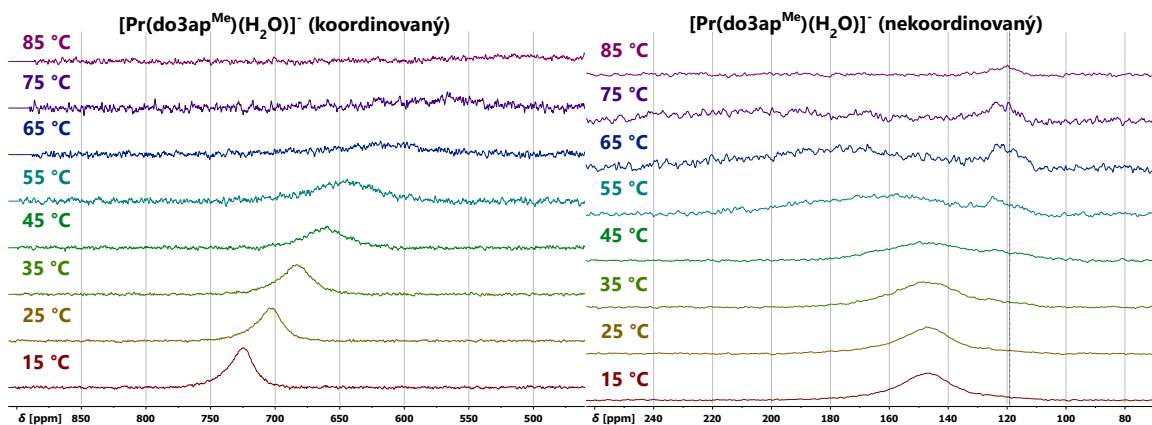
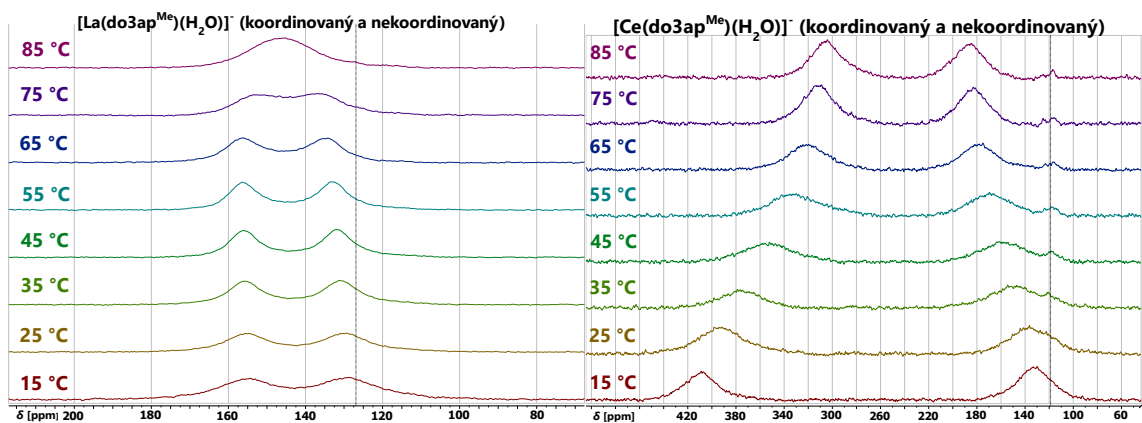


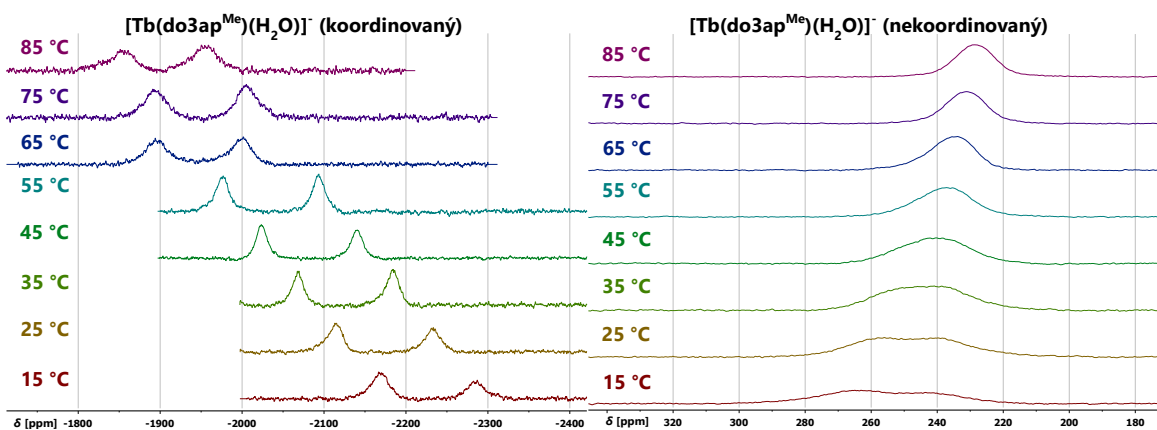
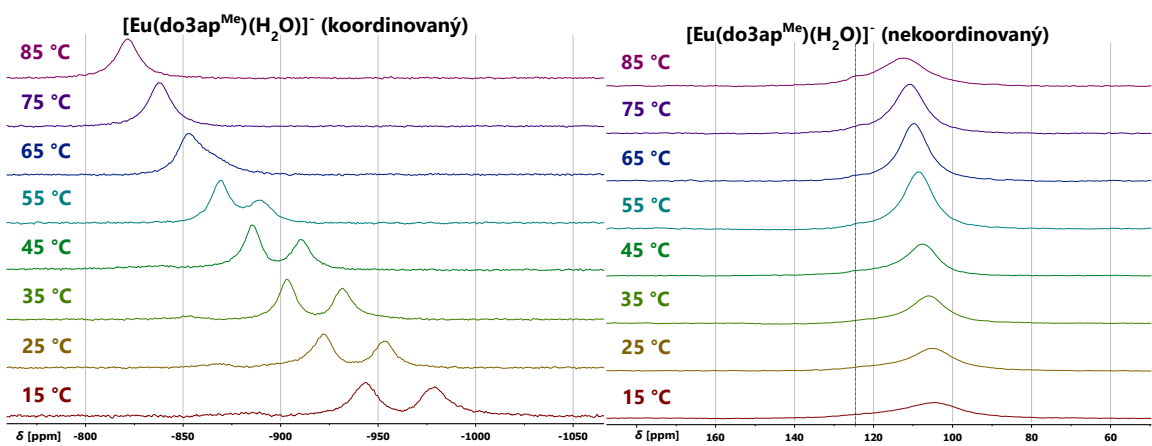
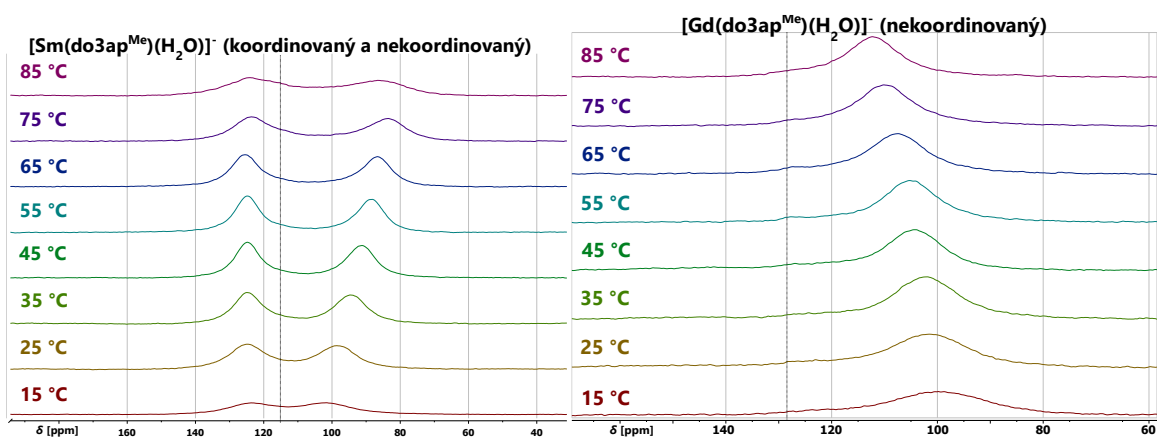


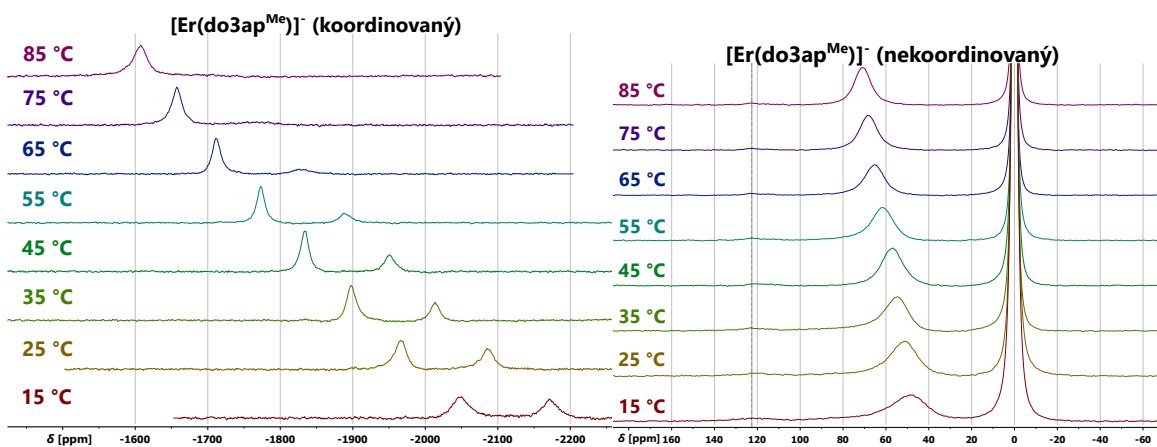
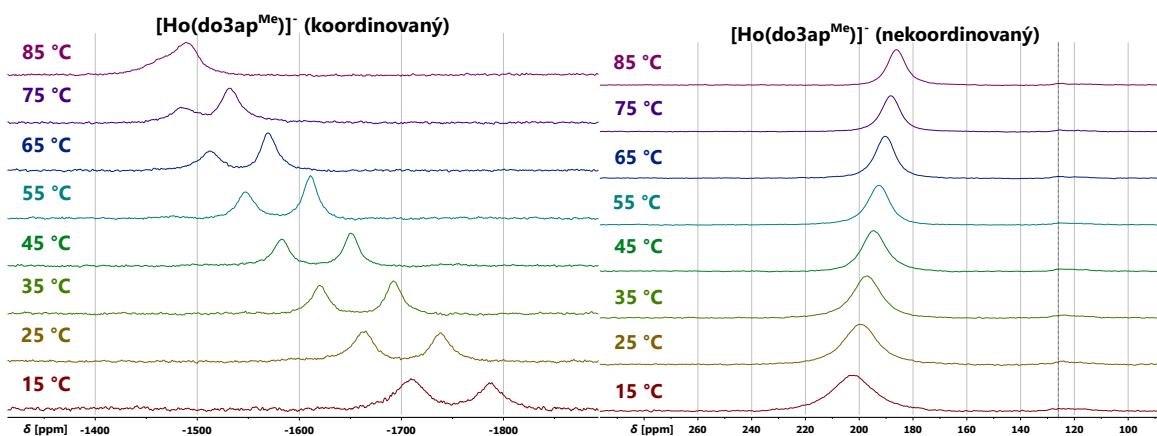
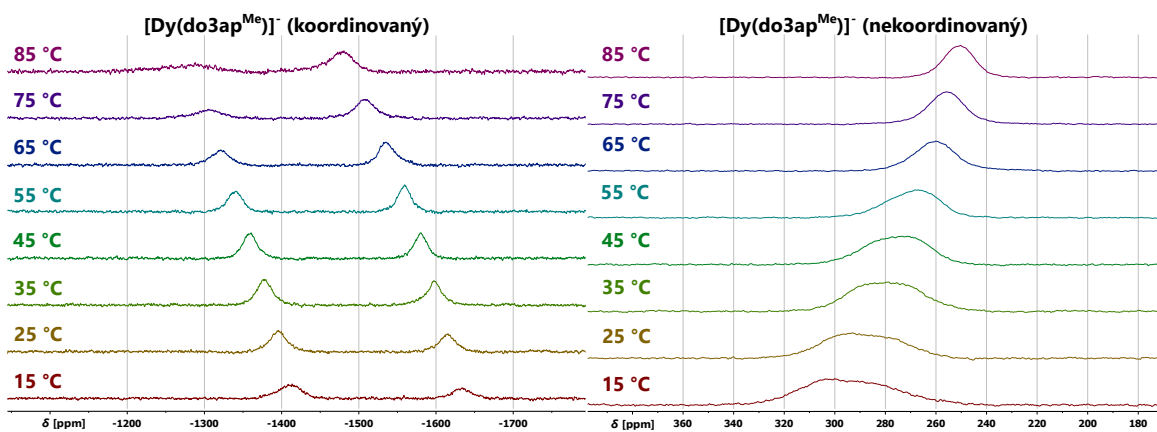


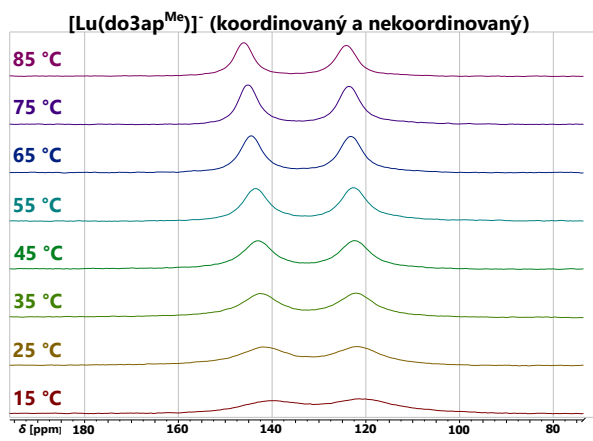
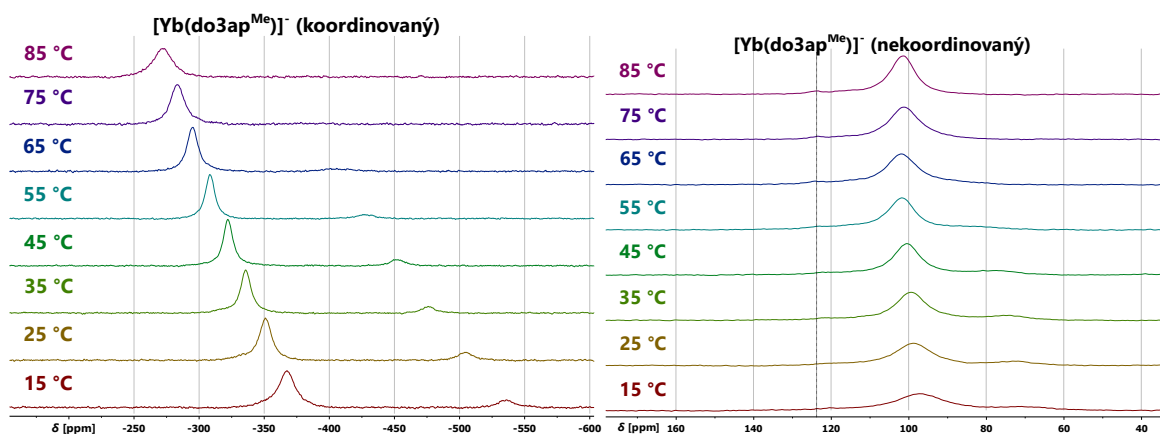
C. Spektrá ^{17}O NMR $[\text{Ln}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})_n]^-$ ($n = 0; 1$) pri rôznej teplote

Prerušovaná čiara v spektrách znázorňuje signál ligandu, prípadne jeho komplexu s Li^+ . Signál pri $\delta_0 = 0$ ppm v spektre komplexu Er^{III} predstavuje signál D_2^{17}O .



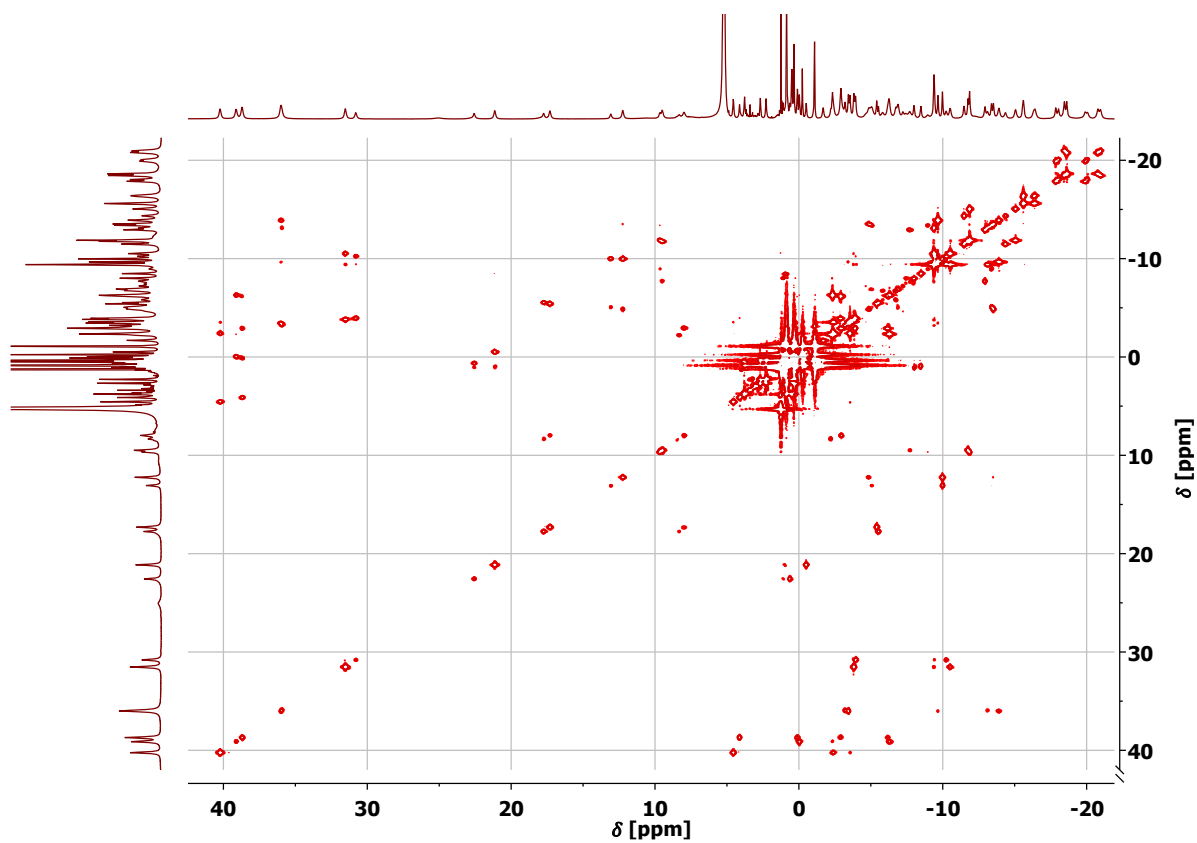




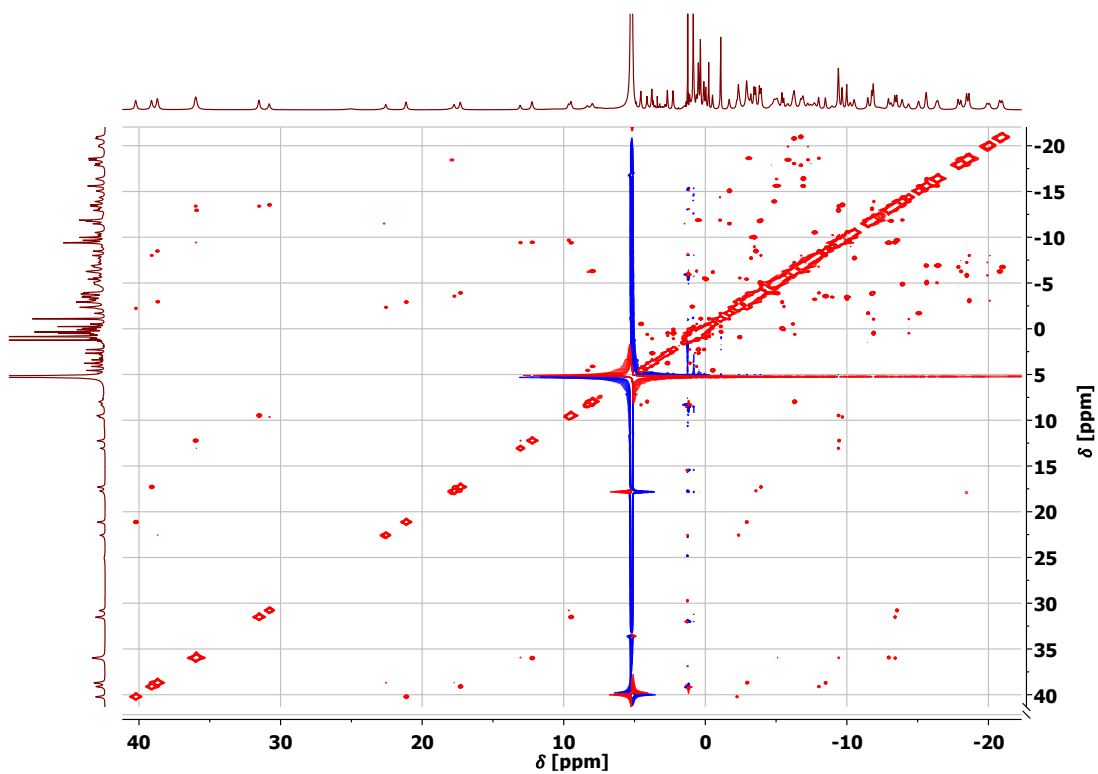


D. Spekrá NMR komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{OEt}})(\text{H}_2\text{O})]^-$

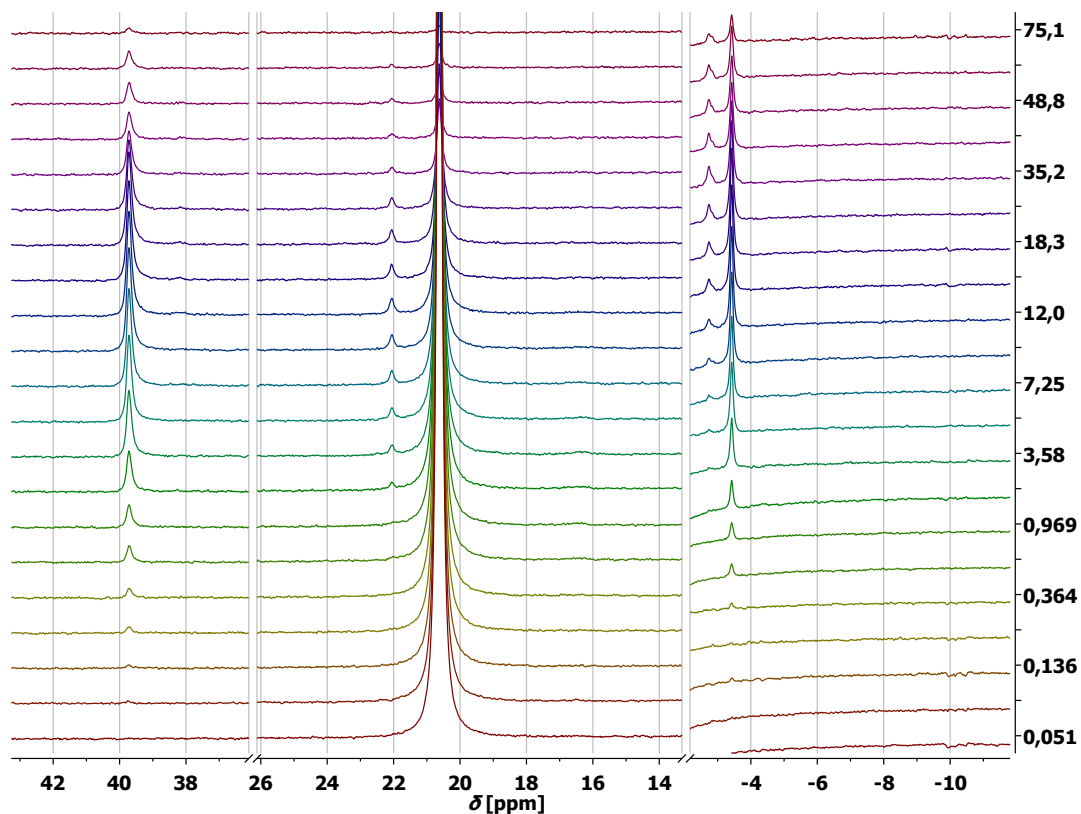
Spektrum ^1H - ^1H COSY pri $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ merané na spektrometri Bruker Avance III 600 MHz s kryosondou:



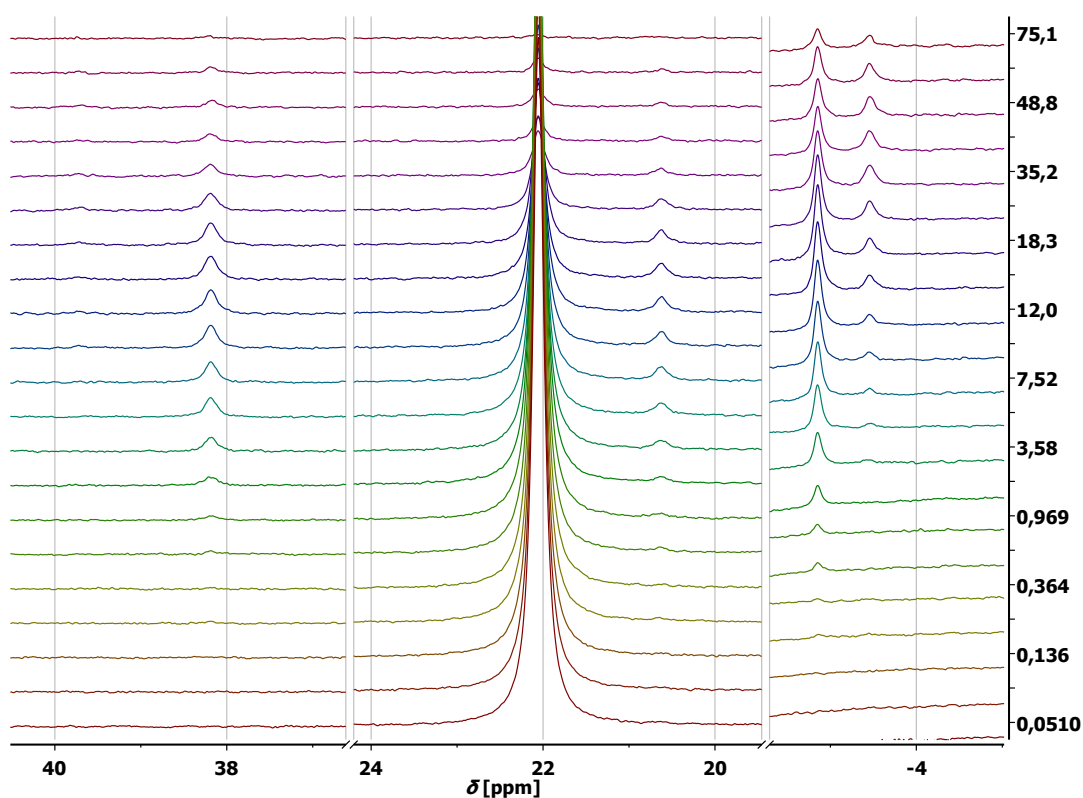
Spektrum ^1H - ^1H EXSY pri $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$ a $\tau_m = 8\text{ ms}$ na spektrometri Bruker Avance III 600 MHz s kryosondou:



Spektrá 1D ^1H EXSY merané na spektrometri Bruker Avance III 600 MHz s kryosondou pre vybrané τ_m pri 0 °C so selektívnou refokusáciou signálu axiálneho atómu vodíka izoméru TSA-A o $\delta = 20,6$ ppm:

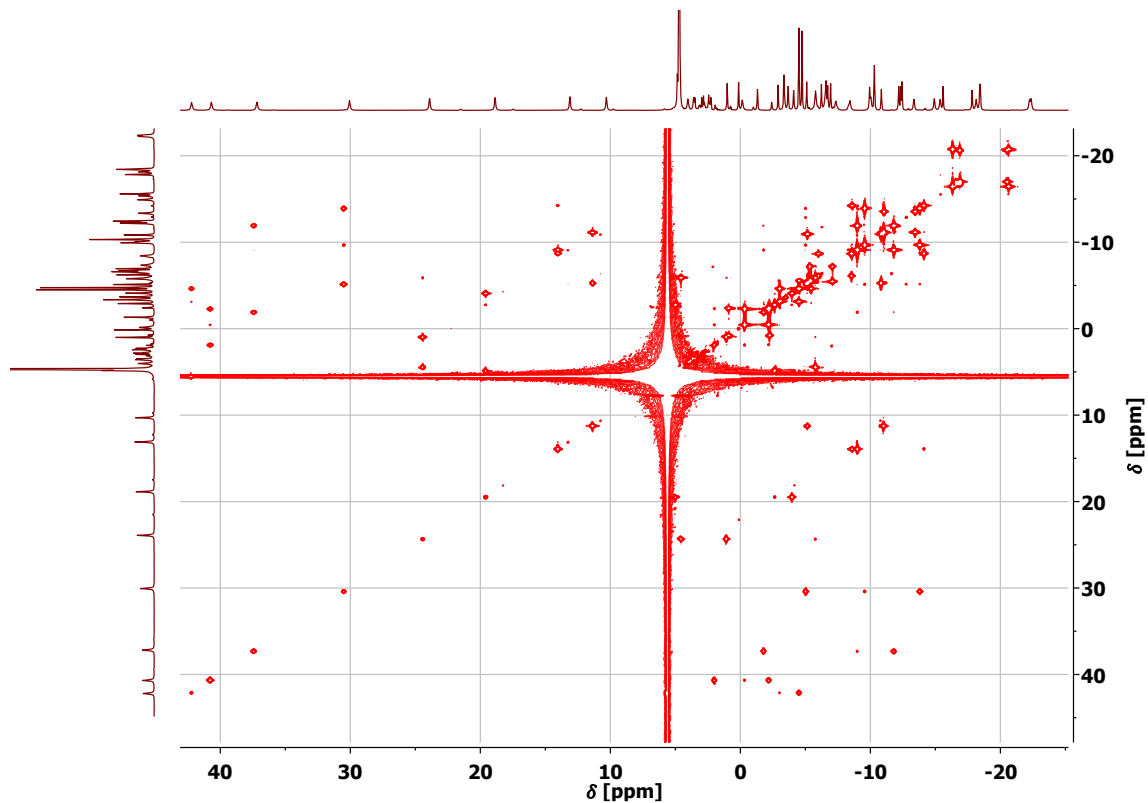


Spektrá 1D ^1H EXSY merané na spektrometri Bruker Avance III 600 MHz s kryosondou pre vybrané τ_m pri 0 °C so selektívnou refokusáciou signálu axiálneho atómu vodíka izoméru TSA-B o $\delta = 22,1$ ppm:



E. Spektá NMR komplexu $[\text{Eu}(\text{do3ap}^{\text{Me}})(\text{H}_2\text{O})]^-$

Spektrum $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY pri $T = 0^\circ\text{C}$ namerané na spektrometri Bruker Avance III 600 MHz s kryosondou:



Spektrum $^1\text{H}-^1\text{H}$ EXSY pri $T = 0^\circ\text{C}$ a $\tau_m = 13$ ms namerané na spektrometri Bruker Avance III 600 MHz s kryosondou:

