

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta
Katedra anorganické chemie

Studijní program: Anorganická chemie

Studijní obor: Anorganická chemie



Mgr. Monika Paúrová

Design ligandů pro medicínské aplikace

Ligand design for medicinal applications

Dizertační práce

Vedoucí dizertační práce: doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

Praha 2017

Charles University
Faculty of Science
Department of Inorganic Chemistry

Study program: Inorganic Chemistry

Field of study: Inorganic Chemistry



Mgr. Monika Paúrová

Ligand design for medicinal applications

Design ligandů pro medicínské aplikace

Ph.D. Thesis

Supervisor: doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

Prague 2017

Poděkování

Děkuji vedoucímu své dizertační práce Honzovi Kotkovi za pedagogickou a odbornou pomoc, za cenné rady a také za jeho neskutečnou trpělivost při čtení a opravování této rozsáhlé práce. Stejně tak děkuji Petru Hermannovi za přátelský přístup a poskytnutí cenných rad převážně v oblasti syntézy kdykoliv to bylo potřeba.

Velký dík patří také mým kolegům v laboratoři, jmenovitě Terce, Honzovi B., Peterovi, Markovi, Filipovi, Míše a Jirkovi, především za jejich nekonečné množství optimismu, příjemné pracovní prostředí a ochotu mi kdykoliv poradit a pomoci.

K této práci také jmenovitě významně přispěli Ivana Císařová (stanovení krystalových struktur), Zuzana Böhmová (pomoc s potenciometrickými titracemi), Přemysl Lubal (umožnění kinetických měření), Tomáš David (radioexperimenty), Ondřej Zemek (rady v oblasti organické syntézy) a Vladimír Zbranek (formátování a pomoc při tisku práce).

Speciální dík patří lidem, kteří mi byli vždy oporou i v těch nejtěžších chvílích mého doktorského studia – především mé rodině. Nesmím také zapomenout na své blízké přátele, kteří svou přítomností, optimismem, shovívavostí a povzbuzováním značně napomohli k dokončení této práce.

Tato dizertační práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumných grantů GAČR P207/11/1437, GAČR P304/12/0950 a GAUK č. 327515.

„Učenec v laboratoři není jen odborník, je to dítě, které hledí na vědu jako na pohádku. Vidí ve vědě krásu.“

Marie Curie-Sklodovská

Prohlášení:

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

V Praze, 23. března 2017

.....
Mgr. MONIKA PAÚROVÁ

Obsah

Abstrakt	7
Abstract.....	8
Předmluva.....	9
1. Teoretický úvod.....	10
1.1. Nukleární medicína.....	10
1.1.1. Radiodiagnostické metody.....	10
1.1.2. Radioterapeutické metody	12
1.2. Měď	13
1.2.1. Radionuklidy mědi používané v nukleární medicíně.....	14
1.2.2. Separace radionuklidů mědi	15
1.3. Design ligandů pro komplexaci mědi	15
1.3.1. Lineární ligandy.....	16
1.3.2. Makrocyclické ligandy	18
1.3.3. Kryptandové systémy typu sepulchrátu a sarkofaginu	21
1.4. Termodynamické a kinetické požadavky na ligandy pro komplexaci mědi.....	23
1.4.1. Termodynamická stabilita měďnatých komplexů	24
1.4.2. Rychlost vzniku měďnatých komplexů	27
1.4.3. Kinetická inertnost měďnatých komplexů.....	28
2. Cíle dizertační práce	31
3. Výsledky a diskuze.....	32
3.1. Deriváty cyklamu	32
3.1.1. Příprava cyklamových derivátů	32
3.1.2. Termodynamické studie derivátů cyklamu.....	42
3.1.3. Kinetické studie derivátů cyklamu	53
3.1.4. Radiochemická komplexace a separace radionuklidu mědi ^{64}Cu	65
3.1.5. Studium cyklamových derivátů v pevné fázi.....	70
3.2. Deriváty fosfinoxidů.....	77
3.2.1. Příprava fosfinoxidových derivátů.....	77

3.2.2. Termodynamická stabilita komplexů ligandu tampo	80
3.2.3. Studium komplexů fosfinoxidových derivátů v pevné fázi.....	84
4. Experimentální část.....	91
4.1. Použité přístroje	91
4.2. Syntetická část.....	93
4.3. Termodynamické studie	136
4.4. Kinetické studie.....	139
4.5. Radiochemické studie (chelatující pryskyřice, komplexace ^{64}Cu).....	143
4.6. Rentgenostrukturní analýza.....	144
5. Závěr	151
6. Použitá literatura	158
7. Přílohy.....	166
8. Apendix I.....	190

Abstrakt

Název práce: Design ligandů pro medicínské aplikace

Autor: Mgr. Monika Paúrová

Katedra: Katedra anorganické chemie

Vedoucí dizertační práce: doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

V posledních letech jsou díky své široké paletě koordinačních a fyzikálních vlastností ve větší míře studovány radionuklidy mědi (^{61}Cu , ^{64}Cu a ^{67}Cu). Tyto nuklidy nacházejí uplatnění především na poli nukleární medicíny, a to jak v diagnostických, tak i v terapeutických aplikacích.

Cílem dizertační práce je studium koordinačních vlastností komplexů dvojmocné mědi jako základní odrazový můstek pro další potenciální aplikace. Předkládaná dizertační práce je rozdělena do dvou částí.

První část se zabývá syntézou derivátů cyklamů. Bylo připraveno celkem 16 nových makrocyclických ligandů s fosforovými koordinujícími pendantními rameny (fosfínátové, fosfonátové, geminální P–C–P). Detailněji byl studován vliv druhu pendantních ramen na selektivitu a rychlost komplexace měďnatých iontů; pro porovnání byl připraven i analogický ligand s karboxylátovou pendantní skupinou a tetramethylcyklam bez koordinující skupiny. Pomocí potenciometrických a ^1H a ^{31}P NMR titrací byly stanoveny protonizační konstanty ligandů a konstanty stability komplexů s vybranými ionty přechodných kovů; byla pozorována obecně vysoká selektivita k iontu Cu^{2+} . Kinetické vlastnosti – tj. rychlost vzniku a kinetická inertnost měďnatých komplexů – byly studovány pomocí UV-Vis spektroskopie. Formační kinetika vybraných ligandů byla také studována při nízkých koncentracích s nuklidem ^{64}Cu . Při $\text{pH} < 5$ komplexoval nejrychleji ligand s karboxylátovým pendantním ramenem (při $\text{pH} \sim 3$ byla rychlost komplexace tímto ligandem o 3 řády vyšší než u ostatních ligandů), při $\text{pH} = 5\text{--}7$ komplexovaly nejrychleji ligandy s fosfonátovými, respektive geminálními P–C–P pendantními skupinami. Dva připravené bifunkční deriváty byly navázány na makromolekulární nosič. Připravené chelatující pryskyřice vykazovaly vysokou selektivitu k dvojmocné mědi proti konkurujícím iontům.

Druhá část je věnována syntéze a studiu tripodálních fosfinoxidových templátových prekurzorů určených pro přípravu kryptandových systémů sepulchrátového typu. Byly připraveny komplexy tris(aminomethyl)fosfinoxidu s přechodnými kovy a byla prokázána tripodální koordinace tohoto ligandu. Pomocí potenciometrických a ^{31}P NMR titrací byly stanoveny protonizační konstanty volného ligandu a konstanty stability jeho komplexů. Příprava kryptandových systémů se však nepodařila.

Klíčová slova: nukleární medicína, makrocyclické ligandy, cyklam, měďnaté komplexy, termodynamická stabilita, formační kinetika, kinetická inertnost, disociační kinetika, tripodální fosfinoxidové ligandy.

Abstract

Title: Ligand design for medicinal applications

Author: Mgr. Monika Paúrová

Department: Department of Inorganic Chemistry

Supervisor: doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

In recent years, copper radioisotopes have been extensively studied for their suitable coordination and physical properties. Nuclides ^{61}Cu , ^{64}Cu and ^{67}Cu are used in nuclear medicine – in diagnostic as well as in therapeutic applications.

The aim of the Thesis is a study of the coordination properties of divalent copper as a stepping stone for the next potential applications. The presented Thesis consists of two thematic parts.

The first part deals with the synthesis of cyclam derivatives. Sixteen new macrocyclic ligands with different phosphorus acid coordinating pendant arms (phosphinate, phosphonate, geminal P–C–P) were prepared; an analogous ligand endowed by carboxylic acid pendant arm as well as tetramethylcyclam without coordinating arm were prepared for comparison. The influence of the nature of coordinating acid pendant arms on selectivity and on the rate of copper(II) complexation was studied in detail. The protonation constants of the free ligands and the stability constants of the complexes with selected transition metal ions were determined by potentiometric titrations and by ^1H and ^{31}P NMR spectroscopy. Kinetic properties – *i.e.* studies of the formation rate and kinetic inertness of the copper(II) complexes – were performed by UV-Vis spectroscopy. The formation kinetics of the selected ligands was also studied at low concentration using ^{64}Cu nuclide. At pH ~ 3 , the ligand with a carboxylic acid pendant arm has significantly faster complexation (by ~ 3 orders in magnitude) comparing to other ligands. On the other hand, in pH range 5–7, ligands with phosphonic or geminal P–C–P pendant arms show the fastest complexation. The two new bifunctional derivatives of cyclam were bound to the macromolecular carrier and used as complexing units of a ion-exchange resin. These resins showed a high selectivity towards divalent copper over competing ions.

The second part deals with synthesis and investigation of template tripodal phosphineoxides as a precursors designed for cryptand (sepulchrates) systems. The tripodally coordinated complexes of transition metal ions with tris(aminomethyl)phosphineoxide were prepared. The protonation constants of the free ligand and the stability constants of the complexes with transition metal ions were determined by potentiometric titrations and by ^{31}P NMR spectroscopy. However, the trials of synthesis of cryptand systems failed.

Keywords: nuclear medicine, macrocyclic ligands, cyclam, copper complexes, thermodynamic stability, formation kinetics, kinetic inertness, dissociation kinetics, tripodal phosphineoxides.

Předmluva

Již od nepaměti nachází koordinační chemie uplatnění snad ve všech odvětvích lidské činnosti. Jednou z nejstarších aplikací je bezesporu barvení a malířství. Už před tisícovkami let, ve starověkém Egyptě a Číně, byly minerály i uměle připravované materiály obsahující barevné ionty přechodných kovů používány jako pigmenty (byť zde se nejednalo o komplexy v pravém smyslu slova). Asi nejznámějším pigmentem modré barvy starověku jsou tzv. egyptská a čínská modř, jejichž modrá barva je způsobena přítomností měďnatých iontů. Dalším příkladem využití koordinačních sloučenin jsou například středověké knihy, které byly psány tzv. duběnkovým inkoustem. Díky intenzivní barvě železitých komplexů s kyselinou gallovou můžeme obsah knih číst dodnes. Za důležitý objev koordinační chemie je považována příprava intenzivně modrého pigmentu, tzv. pruské (berlínské) modři. Tento pigment byl připraven na počátku 18. století a našel využití jako důkazové činidlo v analytické chemii, syntetický pigment na tkaniny za 1. světové války, jako protijed při otravě těžkými kovy a nebo také v histologii k detekci železa.

Koordinační sloučeniny (komplexy) jsou sloučeniny, ve kterých se uplatňuje koordinačně-kovalentní vazba, která vzniká sdílením volného elektronového páru mezi donorovým atomem ligandu a centrálním iontem kovu (a vede k dosažení vyššího počtu vazeb vycházejících z centrálního atomu než odpovídá jeho oxidačnímu číslu). Tento vazebný princip byl objeven Alfredem Wernerem (1866–1919) a za tento vědecký přínos byla Wernerovi v roce 1913 udělena Nobelova cena.

V současnosti nalézá koordinační chemie využití především v oblasti průmyslu. Setkáváme se s ní např. v řadě různých katalytických reakcí v organické syntéze.^[1] Dále se sloučeniny v hranatých závorkách využívají v extrakčních a separačních procesech, a také při izolacích sloučenin kovů z jejich zředěných roztoků (zpracování odpadních vod, zpracování radioaktivních odpadů a vyhořelého paliva, v hornictví při chemické těžbě nebo také v hydrometalurgii).^[1] Koordinační sloučeniny jsou rovněž neodmyslitelným pomocníkem v klasické analytické chemii (kvalitativní důkazové reakce přítomnosti iontů kovů, kvantitativní volumetrické metody – chelatometrie, aj.).^[2]

Velkého rozmachu došly koordinační sloučeniny též v oblasti humánní medicíny, kde skýtají mnohá použití hlavně v nukleární medicíně, a to jak v diagnostických, tak i v terapeutických aplikacích. Široké použití mají koordinační sloučeniny také jako kontrastní látky v zobrazování magnetickou rezonancí (MRI). Nedílnou součástí jsou také studie poruch metabolismu, komplexace nadbytečných iontů kovů či blokace vybraných enzymatických procesů v organismu.

Tato dizertační práce je zaměřena zejména na koordinační chemii dvojmocné mědi, která se díky široké paletě fyzikálních vlastností svých nuklidů stala v posledních letech vhodným a slibným kandidátem v oblasti výzkumu nukleární medicíny.

1. Teoretický úvod

1.1. Nukleární medicína

Nukleární medicína je definována jako interdisciplinární lékařský obor, jehož hlavní náplní je diagnostika a léčba nádorového onemocnění. Nachází uplatnění především na poli kostního (ortopedie, chirurgie) a tkáňového zobrazování (kardiologie, neurologie a onkologie). Jejím hlavním nástrojem je ionizující záření, které je vysíláno z externích zdrojů (rentgenová diagnostika) nebo radioaktivními látkami (radiofarmaky).

Radiofarmaka jsou látky, které ve většině případů obsahují jeden nebo více atomů vhodného radionuklidu. Lze je připravit v různých formách podle způsobu aplikace (roztoky, suspenze, želatinové tobolky, inhalační plyny, atd.). Pro diagnostiku a terapeutiku se volí dané radionuklidy podle požadovaných vlastností a podle typu a charakteru léčby. Při jejich volbě je potřeba dbát na vhodné poločasy přeměny, charakter záření a na energii vyzařovaných částic. Příhodnými kandidáty jsou především ty radionuklidy, které mají kratší poločasy přeměny kvůli omezení poškození organismu ozářením. Dávka záření pro dospělého člověka se pohybuje v rozmezí 1–30 mCi (1 mCi = $3,7 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$) a energie záření radiofarmaka je většinou v rozmezí 100–300 keV.^[3,4]

1.1.1. Radiodiagnostické metody

Diagnostické metody se používají k zobrazení orgánů a tkání. Nejčastěji využívají detekci ionizujícího záření (Roentgenova nebo γ záření), které má minimální interakci s tkání a tím nedochází k jejímu poškození. Jednou z nejstarších zobrazovacích metod je tzv. rentgen, který využívá vysokoenergetického Roentgenova záření, které je po průchodu sledovaným objektem detekováno na fotografickém papíře nebo desce. V dnešní době se používají i modernější skenery, umožňující rekonstrukci 3D obrazu – CT (Computed Tomography). Tyto metody jsou však vhodné hlavně na zobrazování „tvrdých“ tkání. Dobrého rozlišení měkkých tkání v těchto případech nelze dosáhnout kvůli slabé absorpci záření.^[3]

V moderní době byly proto vyvinuty nové zobrazovací techniky, které využívají zdroje vysokoenergetického záření umístěného přímo ve sledovaném objektu. Díky externím prostorovým detektorům lze pak lokalizovat místo původu detekovaného záření s vysokou přesností. Tím lze dosáhnout lepšího rozlišení měkkých tkání. Z důvodu vnější detekce lze pro tyto aplikace použít jen radionuklidy emitující γ záření, které vychází ze sledovaného objektu ven.

Jedna z nejpoužívanějších diagnostických metod je SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Tato metoda využívá radionuklidy, které emitují γ fotony o energii v rozsahu 100–200 keV. Externí detektory během snímání záření obíhají kolem zkoumaného objektu pod různými úhly a z naměřených intenzit emitovaného záření jsou počítačovou rekonstrukcí získávány 3D obrazy sledovaných tkání.^[5]

Další zobrazovací metodou je PET (Positron Emission Tomography), která využívá pozitronové zářiče (β^+ -zářiče).^[6] Vyzářený pozitron anihiluje s elektronem za vzniku dvou kolineárních γ fotonů o shodné energii 511 keV, které vyletí ve stejnou dobu pod úhlem cca 180°. Tím je PET v porovnání se SPECT mnohem citlivější metodou (přibližné rozlišení PET je v řádu $\sim 1 \text{ mm}^3$, u SPECT je to $\sim 1 \text{ cm}^3$). Nevýhodou PET je vysoká pořizovací cena a nákladnost samotného vyšetření.^[7,8]

V Tabulce 1 jsou uvedeny nejpoužívanější γ a β^+ -zářiče. Mezi nejpoužívanější γ -zářiče se řadí ^{99m}Tc . Tento nuklid je poměrně snadno dostupný díky vhodnému generátoru. Dalšími často používanými nuklidy jsou ^{67}Ga a ^{111}In . Nejpoužívanějším pozitronovým zářičem je bezpochyby ^{18}F , a to hlavně ve formě 2- ^{18}F -fluor-2-deoxyglukózy, která se používá na zobrazování mozku a v onkologii. V posledních letech se do většího povědomí a zájmu dostávají také radionuklidy přechodných prvků a lanthanoidů, které nabízejí širokou paletu poločasů přeměn, druh a energii vyzařovaných částic. V dalších kapitolách bude více pojednáno o radionuklidech mědi.

Tabulka 1. Vybrané radionuklidy kovů používané v diagnostických metodách.^[9]

Nuklid	Druh přeměny	Poločas přeměny	Zdroj nuklidu	Použití
^{67}Ga	γ	3,26 d	cyklotron, $^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$	onkologická diagnostika
^{99m}Tc	γ	6 h	generátor, $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, 66 h	vyšetření mozku a ledvin
^{123}I	γ	12 h	cyklotron, $^{123}\text{Te}(p,n)^{123}\text{I}$	poruchy štítné žlázy
^{201}Tl	γ	72 h	cyklotron, $^{203}\text{Tl}(p,3n)^{201}\text{Pb}(EC)^{201}\text{Tl}$, 9,33 h	vyšetření myokardu
^{111}In	γ	68 h	cyklotron, $^{111}\text{Cd}(p,n)^{111}\text{In}$	hematologická diagnostika
^{11}C	β^+	20 min	cyklotron, $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	vyšetření mozku
^{13}N	β^+	10 min	cyklotron, $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	vyšetření myokardu
^{15}O	β^+	2,1 min	cyklotron, $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	vyšetření mozku
^{18}F	β^+	110 min	cyklotron, $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	onkologická diagnostika
^{61}Cu	β^+	3,3 h	cyklotron, $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$	onkologická diagnostika
^{64}Cu	β^+	12,74 h	cyklotron, $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$	onkologická diagnostika
^{68}Ga	β^+	68,1 min	cyklotron, $^{63}\text{Cu}(p,n)^{68}\text{Ga}$	hematologická diagnostika
^{82}Rb	β^+	1,27 min	generátor, $^{82}\text{Sr}(\beta^-)^{82}\text{Rb}$, 25,6 d	vyšetření myokardu

1.1.2. Radioterapeutické metody

Radioterapie je část nukleární medicíny, která využívá účinku ionizujícího záření na živou tkáň. Použitím vhodné dávky záření dochází k usmrcování živých buněk, nebo alespoň k částečnému poškození jejich DNA. Tím se omezí další množení např. nádorových buněk v těle. Je také důležité, aby během terapie nedocházelo ke zbytečnému ozáření (a tím k poškození) zdravých buněk a tkání.

Radiační usmrcování nádorových buněk může být součástí tzv. kurativní terapie (lat. *cura* = léčení, úplné vyléčené nádorového onemocnění), nebo v pokročilejších případech i tzv. paliativní léčby (lat. *pallium* = plášť, zmírnění průběhu onemocnění).

Terapie se provádí buď pomocí externích zdrojů záření, nebo pomocí vnitřních zacílených zářičů. Externích zdrojů γ záření (γ -zářiče s nízkou energií emitovaného záření) využívá především teleterapie. Jako příklad lze uvést tzv. Leksellův gama nůž, který využívá fokusaci mnoha svazků paprsků do oblasti nádorů. Zdrojem γ záření je zde izotop ^{60}Co . Vnitřní zacílené zářiče využívá radioizotopová terapie – zde se jedná o β^- -zářiče (elektrony s doletem v řádu jednotek milimetru) nebo α -zářiče (jádra hélia s doletem v řádu desetin milimetru).^[10,11] Otevřené zářiče jsou aplikovány ve vhodné chemické formě přímo do těla pacienta (vlastní činidlo je selektivně distribuováno krevním řečištěm do cíleného místa; počas přeměny použitého izotopu se typicky pohybuje v řádu hodin kvůli času nutnému k „vychytání“ radioaktivního léčiva z krevního řečiště). Další možností je aplikace uzavřeného zapouzdřeného radionuklidu přímo do nádorového ložiska (brachyterapie).

V praxi nejpoužívanějšími izotopy jsou ^{90}Y a ^{67}Ga . V posledních letech je také hojně využíván radionuklid ^{67}Cu . V Tabulce 2 jsou uvedeny nuklidy používané v terapii nádorových onemocnění.

Tabulka 2. Vybrané radionuklidy kovů používaných v terapeutických aplikacích.^[5]

Nuklid	Druh přeměny	Poločas přeměny	Zdroj nuklidu
^{32}P	β^-	14,3 d	reaktor, $^{32}\text{S}(n,p)^{32}\text{P}$
^{67}Ga	γ /Auger	3,3 d	cyklotron, $^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$
^{67}Cu	β^-	61,8 h	cyklotron, $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$
^{90}Y	β^-	64 h	generátor, $^{90}\text{Sr}(\beta^-)^{90}\text{Y}$, 28 let
^{131}I	β^-	8 d	reaktor, $^{130}\text{Te}(n,\gamma)^{131}\text{Te} \rightarrow ^{131}\text{I}$

1.2. Měď

Měď zaujímá mezi kovy zcela zvláštní postavení. V koordinačních sloučeninách může dosahovat oxidačních čísel I, II, III a IV. Stabilní sloučeniny, ve kterých by měď měla nulové nebo záporné oxidační číslo, nejsou známy.^[1,12]

Oxidační číslo I s konfigurací d^{10} je u většiny koordinačních sloučenin nestálé. Tento stav lze stabilizovat v málo rozpustných sloučeninách nebo za pomoci π -akceptorových ligandů. Komplexy tohoto typu jsou většinou bezbarvé nebo nažloutlé a diamagnetické.

Oxidační číslo II s konfigurací d^9 je u sloučenin mědi nejběžnější. U komplexů lze očekávat převážně koordinační čísla 4, 5 a 6 a jsou paramagnetické. Toto oxidační číslo je stabilizováno dusíkatými donorovými atomy (aminy, Schiffovy báze, pyridin, bipyridyl), kyslíkatými donorovými atomy (β -diketonáty) a halogenidy.

Oxidační číslo III s elektronovou konfigurací d^8 je méně běžným stavem, neboť sloučeniny podléhají velmi snadno redukci. Komplexy jsou stabilizovány silnými elektronegativními ligandy. Na druhou stranu se ion Cu^{3+} podílí na řadě důležitých biochemických pochodů.

Měď (podobně jako zinek) patří mezi prvky s významným vlivem na živý organismus. Je třetím nejdůležitějším biogenním přechodným kovem (po železe a zinku), neboť je kofaktorem některých enzymů (např. ceruloplasmin, glutathion, metalothionein, atd.). Rovnováha mědi v lidském těle však může být narušena v důsledku různých chorob. Mezi nejznámější patří Menkeho a Wilsonovo onemocnění.^[13]

Menkeho onemocnění je způsobeno vzácnou genetickou poruchou střevní absorpce mědi s úplným nedostatkem tohoto prvku v organismu. Projevuje se odumíráním mozku, nervového systému a osteoporózou.

Wilsonovo onemocnění je dědičné metabolické onemocnění projevující se poškozením jater a centrálního nervového systému (hromadění mědi v tkáních jater a mozku). Příčina choroby je způsobena defektem (snížení sérové hladiny) ceruloplasminu, enzymu transportujícího měď. Onemocnění je diagnostikováno snížením hladiny ceruloplasminu v krvi, zvýšeným vylučováním mědi močí anebo tzv. Kayserovým-Fleischerovým prstencem vytvořeným na okraji duhovky oka. Uvedená porucha metabolismu může být elegantně řešena pomocí léků, které jsou založeny na selektivní komplexaci a vychytávání mědi z potravy a/nebo uložené v organismu. Komplexace může být dosaženo vhodně zvoleným nízkomolekulárním lineárním nebo makrocyclickým ligandem, který bývá zpravidla součástí netoxických polymerních nosičů.^[12,14-17]

1.2.1. Radionuklidy mědi používané v nukleární medicíně

Jak bylo uvedeno v předchozích kapitolách, díky existenci velkého množství nuklidů mědi (zastoupení nukleonových čísel od 52 do 80), široké nabídce jejich fyzikálních vlastností (poločas přeměny, druh a energie emitovaných částic) a koordinačním vlastnostem jsou radionuklidy mědi slibnými kandidáty pro aplikace v nukleární medicíně.^[18-21] V přírodě je měď zastoupena pouze dvěma stabilními nuklidy ^{63}Cu a ^{65}Cu . Ostatní byly připraveny uměle a některé z nich existují také ve svých metastabilních formách. V Tabulce 3 jsou uvedeny nejpoužívanější radionuklidy mědi.

Tabulka 3. Vybrané radionuklidy mědi.^[19]

Radionuklid	Poločas přeměny	Druh přeměny	Zdroje radionuklidu
^{60}Cu	23,7 min	β^+ (93 %), EZ (7 %)	cyklotron
^{61}Cu	3,3 h	β^+ (62 %), EZ (38 %)	reaktor/cyklotron
^{62}Cu	9,7 min	β^+ (98 %), EZ (2 %)	generátor/cyklotron
^{63}Cu	stabilní (69,2 %)	–	–
^{64}Cu	12,7 h	β^+ (19 %), EZ (41 %), β^- (40 %)	reaktor/cyklotron
^{65}Cu	stabilní (30,8 %)	–	–
^{66}Cu	5,1 min	β^- (100 %)	reaktor/cyklotron
^{67}Cu	61,8 h	β^- (100 %)	reaktor/cyklotron

Z uvedených nuklidů jsou předmětem největšího zájmu radionuklidy ^{61}Cu , ^{64}Cu a ^{67}Cu .^[19]

^{61}Cu je pozitronový zářič s poločasem přeměny 3,3 h. Připravuje se v medicínálním cyklotronu ozařováním obohacených kobaltových $^{59}\text{Co}(\alpha,2n)^{61}\text{Cu}$ nebo nikelnatých $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$ terčů.

^{64}Cu je jedním z nejuniverzálnějších a nejpoužívanějších radionuklidů mědi. Tento nuklid nabízí různé druhy jaderných přeměn (β^+ , β^- a EZ), které nacházejí uplatnění jak v diagnostice, tak i v terapii. Díky relativně nízké dávkové zátěži se používá při studiu metabolismu mědi, diagnostice metabolických poruch nebo jako radioaktivní značka pro specificky cílené nosiče. Poločas rozpadu 12,7 h odpovídá farmakokinetice mnoha makromolekulárních nosičů a poskytuje dostatečně dlouhou dobu pro přípravu radiofarmaka. Tento nuklid se připravuje buď v reaktorech, nebo v cyklotronech. Podle požadované aktivity se volí přímá aktivace měděného terče $^{63}\text{Cu}(n,\gamma)^{64}\text{Cu}$ nebo nepřímá aktivace zinkových terčů $^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$. Nejvyšších specifických aktivit lze dosáhnout ozařováním niklových terčů v cyklotronu.

^{67}Cu má oproti zmíněným nuklidům nejdelší poločas rozpadu (61,8 h). Připravuje se v reaktoru reakcí $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$ a podléhá β^- přeměně na ^{67}Zn v základním stavu za vyzáření elektronu β^- o energii 577 keV, nebo na některý ze tří metastabilních stavů ^{67}Zn , které následně přejdou do základního stavu vyzářením γ fotonů. Těchto přeměn je využíváno ve SPECT a v terapii.

1.2.2. Separace radionuklidů mědi

Radionuklidy mědi se připravují ozařování přírodních nebo obohacených kovových terčů neutrony v jaderných reaktorech nebo protony, deuterony či α částicemi v cyklotronech. Kromě požadovaných dceřiných izotopů jsou ve směsi přítomny i mateřské izotopy či jiné kovy. Nejčastěji se jedná o nikl, zinek a stopová množství kobaltu. Pro aplikace nukleární medicíny je velmi důležité, aby připravené radionuklidy byly co nejčistší a měly co nejvyšší požadovanou specifickou aktivitu. Proto je nutné nečistoty od požadovaných nuklidů oddělit pomocí vhodných separačních metod.^[22,23]

Radioseparační metody jsou velmi rozmanité a většina dělicích metod je založena na stejných principech jako klasické separační analytické metody. Při separaci radionuklidů je nutné brát zřetel na radioaktivitu, poločas přeměny daného nuklidu, druh emitovaných částic, atd. Přístroje a separační nádoby musí být co nejvíce automatizovány a stíněny, aby nedocházelo k nežádoucímu ozařování obsluhujícího personálu. Mezi nejstarší radioseparační metody patří krystalizace, srážení a sorpce. V některých případech jsou tyto metody stále využívány, ale z časového hlediska (krátké poločasy rozpadů radionuklidů) nejsou vhodné. V dnešní radiochemii nabývají stále většího významu extrakce, destilace, elektrolýza a iontoměničová chromatografie.^[19,24]

Největší pozornost je věnována kationtovým a aniontovým iontoměničům a nebo chelatujícím pryskyřicím, které mají na polymerním nosiči navázané vhodné organické molekuly s různě zvolenými aktivními skupinami. Jako aktivní molekuly se v chelatujících pryskyřicích používají lineární nebo makrocyclické ligandy. Výměna iontů vázaných na aktivní části molekuly je do značné míry ovlivňována pomocí pH sorpční/eluční směsi. Cílený radionuklid oddělený od nečistot je pak vytěsněn z chelatující pryskyřice působením např. nadbytku silné minerální kyseliny.^[25–27]

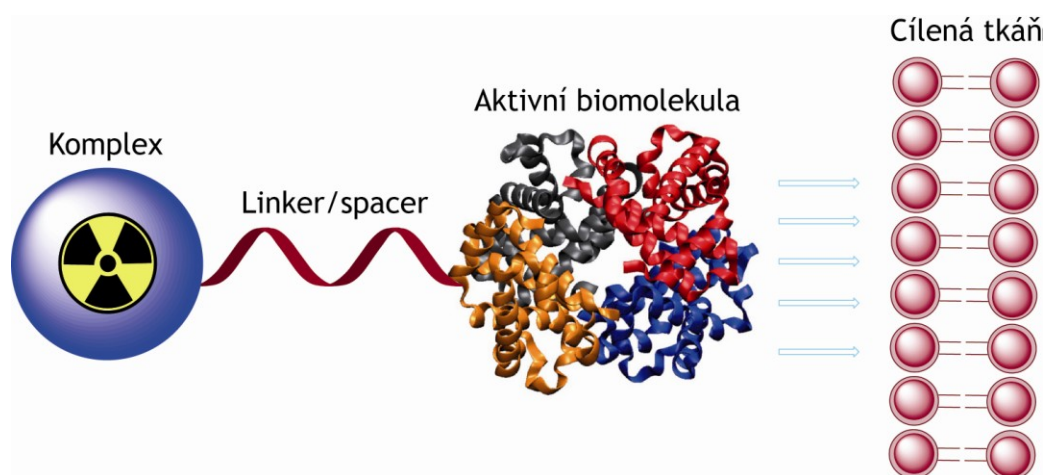
1.3. Design ligandů pro komplexaci mědi

Již mnoho let je předmětem výzkumu syntéza a studium koordinačních vlastností polyaminových sloučenin, jejichž dusíkaté atomy jsou substituovány vhodnými pendantními skupinami (rameny). Základní struktura polyaminové sloučeniny může být lineární nebo cyklická. Je známo, že ligandy s lineárním řetězcem komplexují kovy rychleji než sloučeniny s makrocyclickým skeletem. Z hlediska kinetické inertnosti vzniklých komplexů se komplexy s lineárním skeletem obvykle rozkládají rychleji než komplexy cyklických sloučenin. Selektivita a rychlost komplexace se dá elegantně ovlivňovat designem zvolených polyaminových sloučenin, a to především počtem a charakterem navázaných koordinujících pendantních skupin.^[28] Kromě zmíněných polyaminových sloučenin, které vynikají rozsáhlými možnostmi laditelnosti požadovaných vlastností (pendantní ramena ovlivňují kromě stability a inertnosti také hydrofobnost a tím přechod přes lipofilní buněčné membrány, tak i hydrofilitu a tím možnost přecházení přes extracelulární prostor nebo vylučování ledvinami) se zde také otevírá široké pole působnosti pro tzv. kryptandové systémy. Kryptandové komplexy se vyznačují neobyčejnou termodynamickou stabilitou a vysokou kinetickou inertností,

neboť příslušný kov je doslova „pohřben“ do kavity ligandu. Vhodně zvoleným designem lze jednoduše ladit vlastnosti právě velikost kavity.^[29]

Všechny výše uvedené systémy musí splňovat ještě jeden parametr, který je spojuje, a tím je možnost bifunkčnosti. Bifunkční ligandy jsou takové ligandy, které na jedné straně selektivně vážou požadovaný ion kovu a na straně druhé mají na svém skeletu postranní reaktivní spojku nebo organickou skupinu (např. aminy, karboxylové skupiny, thiolové skupiny), která umožní navázání/konjugaci komplexů radionuklidů na vhodný polymerní nosič, cukry, peptidy nebo monoklonální protilátky (biomolekuly, bioaktivní sloučeniny). Tato část se v literatuře běžně označuje jako linker nebo spacer. Kromě substituce dusíkových atomů může být bifunkcionality dosaženo i substitucí atomů na uhlíkové kostře cyklu. Vzniklé konjugáty interagují s buněčnými receptory vybrané tkáně a tím zajišťují cílenou distribuci radiofarmaka v organismu.^[30,31] Schématické znázornění konjugátu komplexu radionuklidu s vhodnou biomolekulou a interakce s cílovou tkání je uvedeno na Obrázku 1.

Obrázek 1. Schématické znázornění interakce konjugátu komplexu radionuklidu s cílenou tkání.



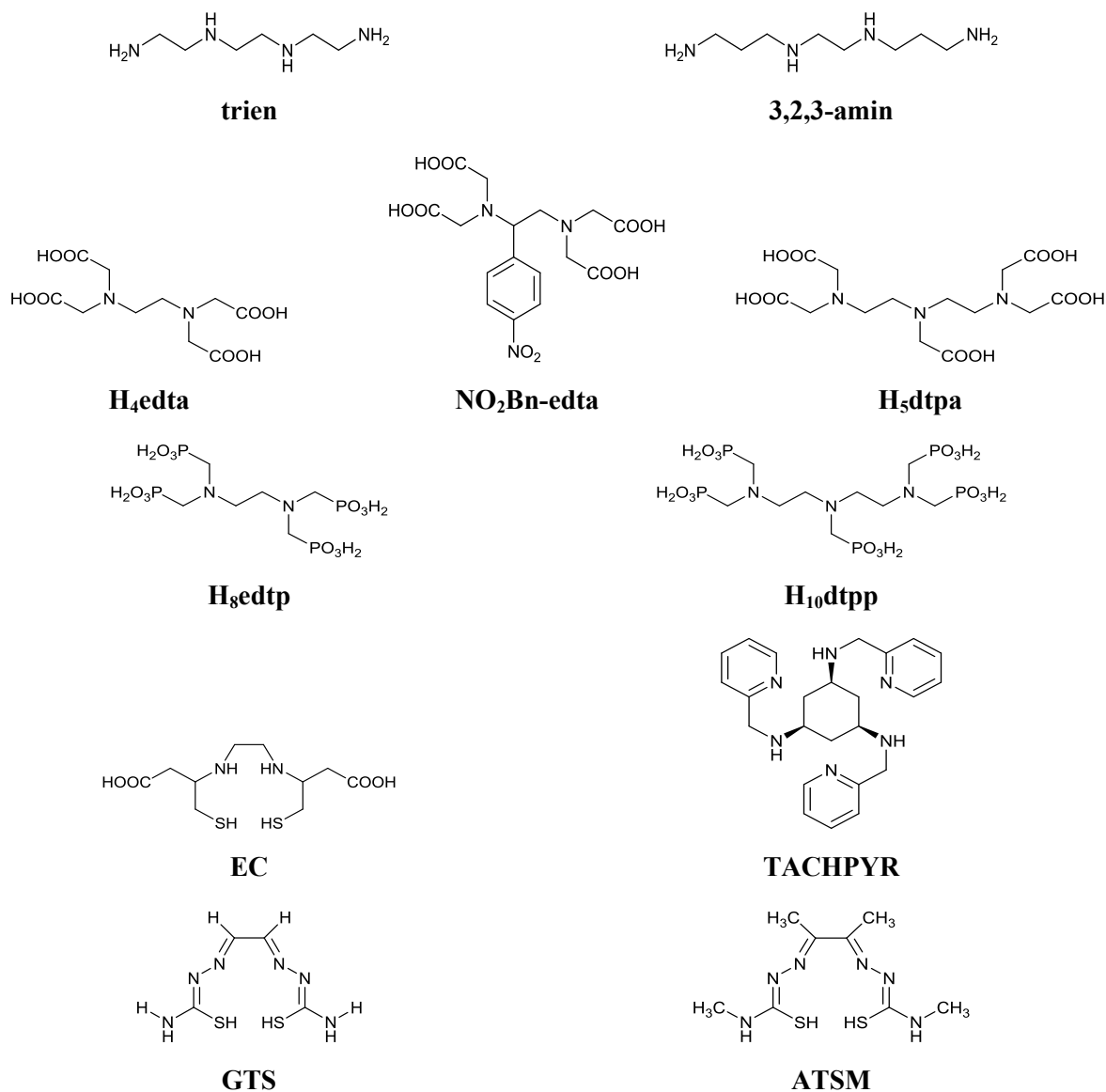
1.3.1. Lineární ligandy

Lineární aminy (např. **tren** nebo **3,2,3-amin**, Obrázek 2) a jejich vlastnosti byly zkoumány jako jedny z prvních potenciálních ligandů pro komplexace různých nuklidů. Nejvíce byly prostudovány ligandy s acetátovými pendantními rameny typu **H₄edta** nebo **H₅dtpa** (Obrázek 2), jejich analoga s fosfonátovými pendantními rameny (např. **H₈edtp** nebo **H₁₀dtp**, Obrázek 2) a množství jejich bifunkčních derivátů, např. **NO₂Bn-edta** (Obrázek 2). Komplexy tohoto typu však nejsou za podmínek *in vivo* dostatečně stabilní, neboť dochází k transchelataci mědi pomocí proteinů. Významný podíl této kinetické nestability je způsoben redoxní nestabilitou měďnatých iontů vůči redukci na jednomocnou měď, jejíž komplexy jsou obecně málo stálé.^[19,32,33]

Vyšší stability vykazují komplexy s dusíkatými (pyridylové skupiny, např. **TACHPYR**, Obrázek 2) a/nebo thiolovými pendantními skupinami (např. **EC**, Obrázek 2), nebo čtvercově planární

bis(thiosemikarbazony) s různými substituenty (např. **GTS** nebo **ATSM**, Obrázek 2).^[34–37] Bis(thiosemikarbazony) jsou známé již od 60. let 20. století především jako látky s výjimečným spektrem biologických účinků, jako kancerostatika, virostatika, antimykotika a nejnověji jako radioterapeutika.^[38–41]

Obrázek 2. Strukturální vzorce vybraných lineárních aminů.^[19,42]



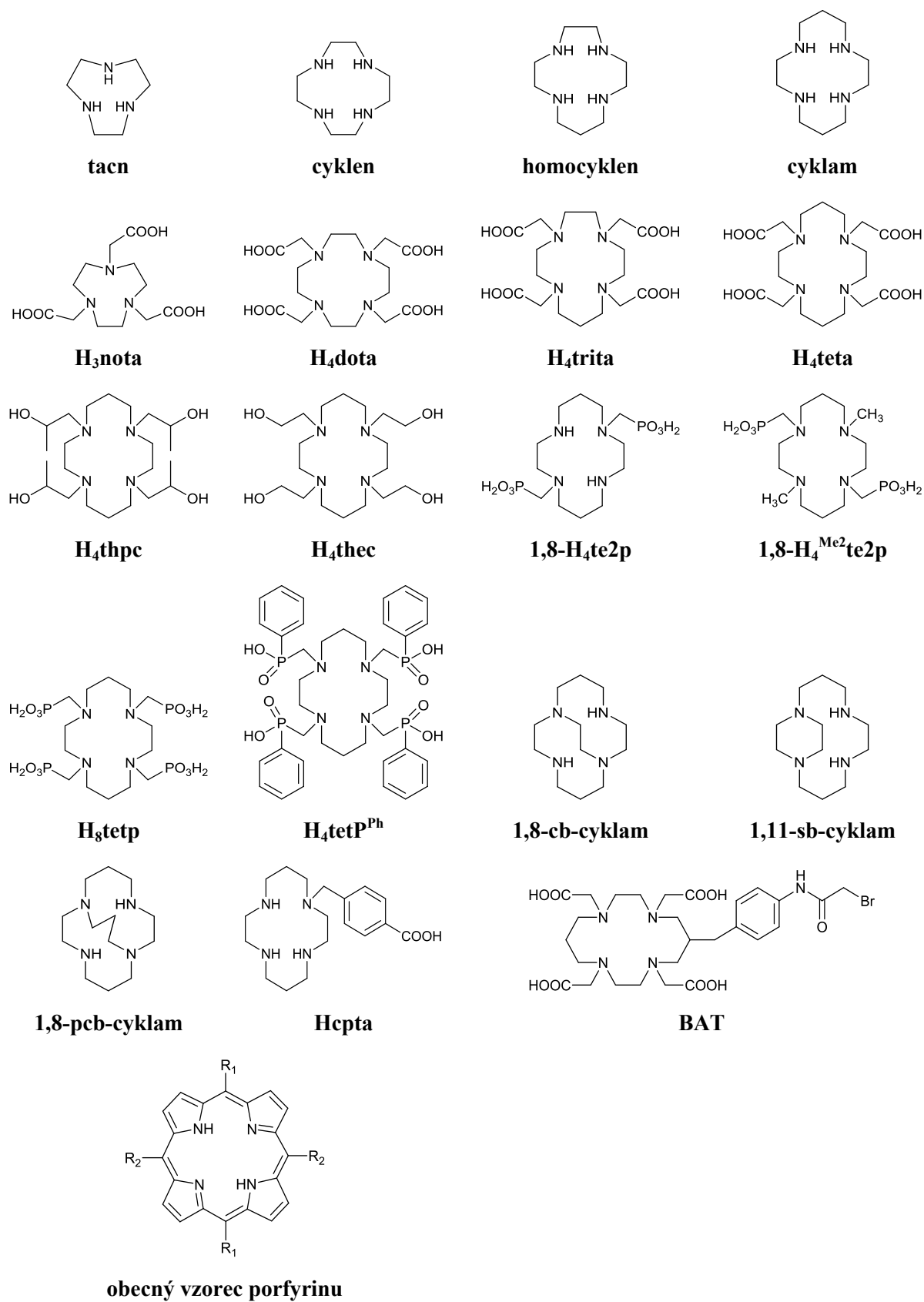
1.3.2. Makrocyclické ligandy

Předmětem největšího zájmu jsou především makrocyclické polyaminy, jejichž komplexy obecně vykazují větší termodynamickou stabilitu i kinetickou inertnost než komplexy lineárních derivátů. Mezi základní strukturní motivy se řadí tri- a tetraazacykloalkany **tacn** – 1,4,7-triazacyklononan, **cyklen** – 1,4,7,10-tetraazacyklododekan, **homocyklen** – 1,4,7,10-tetraazacyklotridekan, a **cyklam** – 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan (Obrázek 3).

Z chemického hlediska jsou optimálními kandidáty pro komplexaci dvojmocné mědi deriváty **cyklamu** a **homocyklu**.^[19,43–45] Díky vhodné velikosti kavity vytvářejí s mědí z termodynamického hlediska nejstabilnější a nejpevnější známé komplexy. Kinetika komplexace je však relativně pomalá, a proto byly intenzivně studovány jejich deriváty s různými koordinujícími pendantními skupinami. Obecně lze říci, že přítomnost koordinujících pendantních skupin zvyšuje rychlost komplexace v porovnání s nesubstituovanými makrocycly. Nejčastěji studovanými deriváty jsou ligandy s acetátovými pendantními skupinami, jako jsou **H₄teta**, **H₃nota** a **H₄dota** (Obrázek 3). Devíti- a dvanáctičlenné makrocyclické deriváty **H₃nota** a **H₄dota** sice z hlediska velikosti kavity neodpovídají parametrům měďnatého kationtu, dosavadní studie však ukazují, že tyto karboxymethylové deriváty **tacn** a **cyklu** s mědí vytvářejí poměrně stálé a kineticky inertní komplexy. Naopak, deriváty třináctičlenného homocyklu (**H₃trita**, Obrázek 3) využívány příliš nejsou z důvodů špatné syntetické dostupnosti výchozího makrocycly. Dále byly studovány deriváty s 2-hydroxyethylovými (**H₄thec**) a 2-hydroxypropylovými (**H₄thpc**) pendantními koordinujícími skupinami, Obrázek 3,^[46–54] a ligandy nesoucí aminopropylové, aminoethylové, acetamidové či pyridylmethylové skupiny.^[55–59] Další rozsáhlou studovanou skupinou jsou oxokyseliny fosforu (např. **H₈tetp** nebo **H₄tetp^{Ph}**, Obrázek 3), které se v posledních letech ukázaly slibnějšími adepty než ligandy s karboxylovými skupinami.^[33,60,61] U derivátů s fosforovými pendantními rameny se jednalo především o deriváty typu **1,8-H₄te2p** a **1,8-H₄^{Me2}te2p** (Obrázek 3).^[62,63] Bylo zjištěno, že různým stupněm substituce dusíkových atomů makrocycly může být velice snadno ovlivňována kinetická inertnost vzniklých komplexů. Tato vlastnost souvisí s izomerií vznikajících komplexů (viz níže); obecně lze říci, že ligandy s některými nesubstituovanými sekundárními aminoskupinami tvoří stabilnější komplexy, neboť se snadněji překlápí do stabilnějších konformací než ligandy mající všechny atomy dusíku plně substituované. Vzhledem ke koordinačnímu číslu mědi (5–6) jsou v případě plně substituovaných ligandů (např. **H₄teta**) některé pendantní skupiny nekoordinovány, což umožňuje jejich vázání k dalším iontům kovů a vznik takovýchto dinukleárních komplexů usnadňuje transmetalaci.^[64]

Kromě výše uvedených derivátů makrocyclických ligandů jsou ve větší míře také studovány jejich bifunkční deriváty odvozené od cyklamu. Bifunkcionality je ve většině případů dosaženo bifunkčním pendantním ramenem navázaným na aminoskupině cyklamu (např. **Hepta**) nebo zabudováním bifunkční spojky na C-kostře (např. aminobenzyllovou skupinou, ligand **BAT**, Obrázek 3).^[65–67]

Obrázek 3. Strukturní vzorce makrocyclických ligandů.



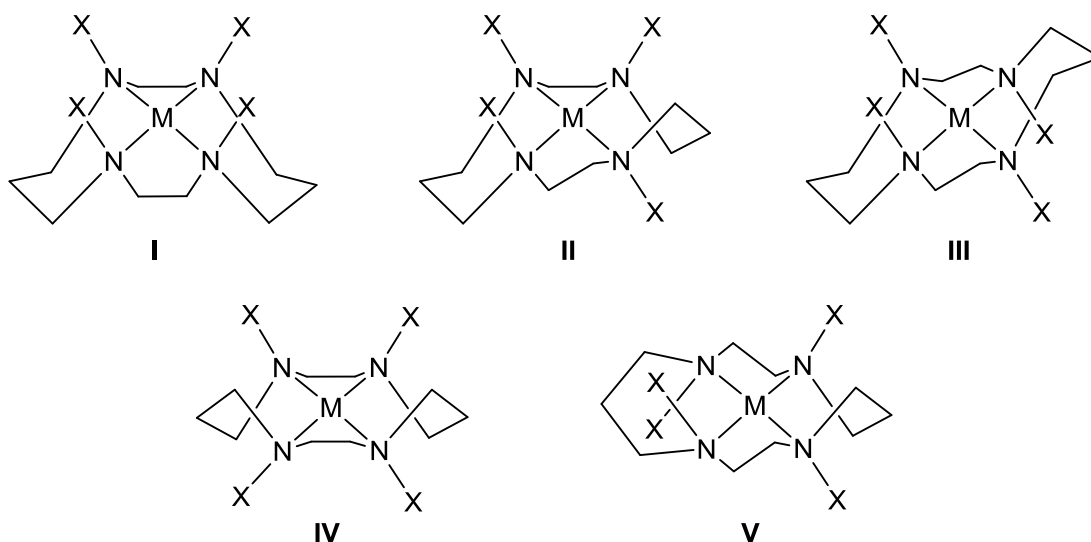
Další možností derivatizace ovlivňující požadované vlastnosti jsou přemostěné deriváty s ethylenovou skupinou, tzv. „cross-bridged“ (**1,8-cb-cyklam**) a „side-bridged“ (**1,4-sb-cyklam**), nebo s propylenovou skupinou (**1,8-pcb-cyklam**), Obrázek 3.^[68–75] Tato skupina látek a jejich deriváty vynikají extrémní stabilitou svých komplexů, a to i za podmínek *in vivo*, a vykazují až o 8 řádů vyšší kinetickou stabilitu při kyselé katalyzované dekomplexaci než analogické deriváty nepřemostěného cyklamu. Na druhou stranu, komplexace kovového iontu probíhá za běžných podmínek velmi pomalu, neboť volné ligandy se chovají jako tzv. protonové houby.^[76,77] Teploty pro rychlou komplexaci se pohybují nad 70 °C, což zvyšuje nároky na stabilitu biologického nosiče používaného ke konjugačním reakcím a znemožňuje použití např. některých monoklonálních protilátek a proteinů.

Poslední větší prozkoumanou skupinou cyklických ligandů jsou porfyriny (Obrázek 3). Porfyriny jsou odvozené od tetrapyrrolo porfinu složeného ze čtyř pyrrolových jader, která jsou spojena čtyřmi methinovými můstky. Nejvýznamnějšími příklady těchto látek v lidském těle jsou hemy – hemoglobiny, myoglobiny a cytochromy. Základní skelet těchto látek lze velmi snadno derivatizovat za tvorby neobyčejně stálých komplexů, které jsou odolné vůči disociaci. Tyto potenciální nosiče radionuklidů mědi mají také schopnost kumulovat se v zánětlivých a lymfatických tkáních a tím nacházejí uplatnění v zobrazovacích metodách (PET, SPECT, fluorescenční zobrazování) i ve fotodynamické terapii (fotosensitivní kontrastní látky).^[78,79]

Stereochemická uspořádání cyklamových komplexů

Ligandy s cyklamovým skeletem mohou vytvářet při koordinaci pět možných stereoizomerních uspořádání makrocyklu. Grafické znázornění jednotlivých možností je uvedeno na Obrázku 4.^[80]

Obrázek 4. Znázornění možných stereoizomerů komplexů derivátů cyklamu (X = libovolný alkyl, koordinující pendantní rameno nebo atom vodíku).

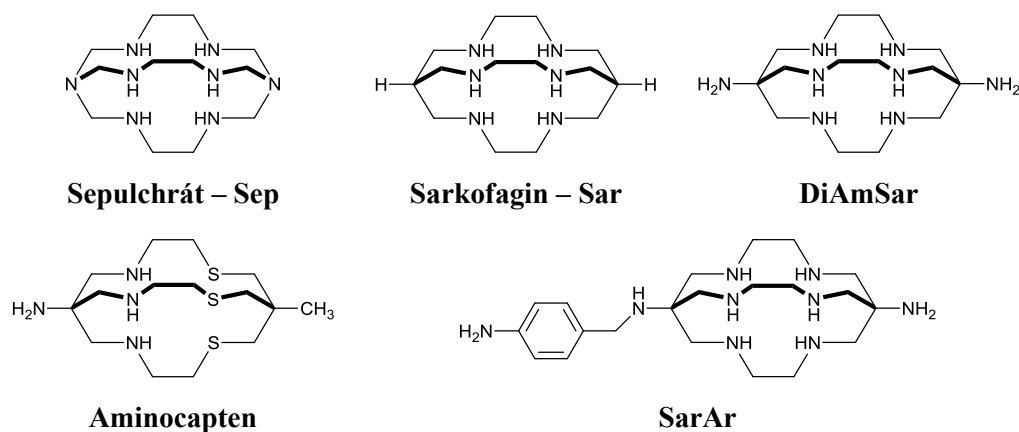


Nejstabilnějším uspořádáním je obecně konformace **III**,^[81] ve které je centrální atom umístěn přesně uprostřed roviny dusíkových atomů. Jen vzácně byl pozorován preferenční vznik i dalších izomerů.^[82] Komplexy ligandů se čtyřmi substituenty obecně preferují uspořádání **I** (u měďnatých komplexů často s pentakoordinací),^[83] zatímco ligandy s menším počtem substituovaných atomů dusíku makrocyklu (vzácně i s plně substituovanými skelety) vytváří obvykle jako konečný produkt komplexy s konformací *trans*-**III** se dvěma pendantními skupinami (nebo dvěma dalšími jednoduchými ligandy) koordinovanými nad a pod rovinou makrocyklu.^[84–86] V případě oktaedrických komplexů bývá někdy preferováno *cis* uspořádání s koordinací dvou pendantů (nebo dvou donorových atomů nesouvisejících s makrocyclickým ligandem); v takovém případě zaujímá makrocyklus konformaci **V**.^[87–89] Další uvedené konformace **II** a **IV** jsou méně běžné.^[90]

1.3.3. Kryptandové systémy typu sepulchrátu a sarkofaginu

Kryptandové ligandy se řadí do skupiny syntetických bi/polycyclických multidentátních sloučenin, které mohou komplexovat velké množství různých kovových iontů (např. alkalické kovy, Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cr^{3+} , Ir^{3+} , Pt^{4+} , atd.). První zmínka byla publikována cca před 50 lety J.-M. Lehnem a C. H. Parkem.^[91,92] Později, v roce 1987 získali D. J. Cram, J.-M. Lehn a C. J. Pederson Nobelovu cenu, mj. i za objev a využití makrocyclických sloučenin.

Obrázek 5. Strukturální vzorce vybraných ligandů kryptandového typu.



Kryptandové systémy vytvářejí v porovnání s polydentátními lineárními nebo makrocyclickými ligandy termodynamicky neobyčejně stabilní a kineticky velmi inertní komplexy (uvádí se, že konstanta stability těchto látek může být až o 3–4 řády vyšší než pro výše uvedené makrocyclické systémy).^[93] Ion kovu je doslova „pohřben“ do vnitřní kavity ligandu. Velký přínos do této oblasti měl A. M. Sargeson, který se ve svém výzkumu zabýval tzv. sepulchráty a sarkofaginy (např. **Sep** nebo **Sar**, Obrázek 5), a zvláště jejich kobaltitými komplexy.^[94] Sepulchráty, sarkofaginy a jejich deriváty jsou v současnosti studovány jako potenciální nosiče pro radionuklidy mědi, jako chelatační media

při léčbě Wilsonovy choroby nebo jako látky určené pro terapii.^[29,95,96] Látky tohoto typu se většinou připravují tzv. templátovou syntézou pomocí iontů přechodných kovů (Co, Ni, Cu).^[97,98] Bylo také připraveno velké množství bifunkčních derivátů a derivátů strukturně podobných těmto látkám (např. **DiAmSar**, **Aminocapten** nebo **SarAr**, Obrázek 5).

1.4. Termodynamické a kinetické požadavky na ligandy pro komplexaci mědi

Volné ionty těžkých kovů, respektive jejich radionuklidů, jsou pro organismus velice toxické a mohou se ukládat v různých orgánech a tkáních. Aby bylo možné ionty kovů použít v nukleární medicíně, je potřeba, aby byly pevně vázány ve stabilních sloučeninách (vhodných komplexech), ze kterých se centrální iont neuvolní v průběhu vyšetření/léčení do organismu. Je nutné si uvědomit, že v živém organismu je přítomno také mnoho jiných konkurenčních sloučenin – potenciálních ligandů (např. aminokyseliny, proteiny, laktát, citrát, karbonát, transferin, atd.) a že je zde relativně vysoká koncentrace mnoha jiných konkurenčních iontů (např. Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} a $\text{Fe}^{2/3+}$).^[99] Konkurenční ligandy a ionty mohou přispívat k disociaci příslušného komplexu (může se projevit zejména v některých tkáních, kde bývá o něco nižší pH než běžné pH ~7,4), a to jak transchelatačním, tak i transmetalačním mechanismem (konkurenční ligandy i ionty bývají v roztoku přítomny v mnohem větších koncentracích než samotné radiofarmakum a díky tomu může časem docházet k výměně původního radionuklidu za iont jiný). Z uvedených důvodů je kladen důraz především na vysokou termodynamickou stabilitu a vysokou kinetickou inertnost používaných komplexů, zvláště na vysokou selektivitu vůči požadovanému iontu kovu za podmínek *in vivo*.

Obecně se radiofarmaka většinou připravují těsně před jejich aplikací (komplexace aktivní biomolekuly s příslušným radionuklidem). Technika práce s radioaktivním materiálem, jehož požadovaná aktivita s časem velmi rychle klesá (krátké poločasy přeměn), je poměrně velmi náročná.

Ve výše uvedených kapitolách byla nastíněna i problematika radiochemické a chemické čistoty požadovaných radionuklidů mědi. Většinou se daná radioaktivní látka (farmakum) připravuje na místě před její aplikací. Vyrobené radionuklidy určené pro tyto aplikace nejsou ve většině případů čisté. V roztocích se nachází kromě požadovaných radionuklidů také mnoho jiných iontů – hlavně mateřských nuklidů, ale i produktů přeměn či jiné nečistoty vzniklé ozařováním obohacených materiálů. Čištění požadovaných nuklidů lze provést na vhodných separačních pryskyřicích, které mají ve svém skeletu navázané vhodné ligandové systémy. Komplexace lineárních či makrocyclických ligandů používaných na separaci by stejně jako komplexace ligandů používaných v medicíně měly být velmi rychlé a vysoce selektivní a vznikající komplexy by měly být termodynamicky stálé, ale na druhou stranu kineticky labilní, aby dekomplexace čistého nuklidu z chelatující pryskyřice byla co nejrychlejší, aby neklesala jeho aktivita.^[100–102]

Kromě využití koordinační chemie v nukleární medicíně a v radioseparačních metodách mohou být principy komplexace mědi (případně jiných iontů) medicíně využity i při léčbě poruch metabolismu mědi (nebo dalšího kovu). V takovém případě je nutné dodat selektivní ligand, zajišťující komplexaci příslušného iontu kovu a jeho vyloučení z těla ven (např. léčba Wilsonovy choroby). Rychlost tvorby komplexů (rychlost formační kinetiky) hraje v tomto případě také klíčovou roli.

S komplexací iontů kovů se setkáváme i v dalších odvětvích lidské činnosti, například v technologických procesech při čištění odpadních vod. Odstranění přebytečných/nežádoucích iontů z vod může být opět provedeno vhodnými separačními polymerními maticemi nebo kompozitními

adsorbenty, naplněnými polymerními nosiči s navázanými lineárními nebo makrocyclickými ligandy.^[103–108]

Problematikou designu ligandů s vhodnými termodynamickými a kinetickými vlastnostmi se v posledních letech zabývá velké množství výzkumných týmů, neboť v současné době dochází k prudkému nárůstu rozvoje a zdokonalování používaných medicínských metod (jak diagnostických, tak i terapeutických). K tomu také přispívá lepší porozumění molekulární biologie a lepší znalost biochemických procesů. Tím se v současné době zvyšuje poptávka po nových a sofistikovanějších léčivech, kde jsou vyžadovány vhodnější ligandové/komplexní systémy.^[42]

1.4.1. Termodynamická stabilita měďnatých komplexů

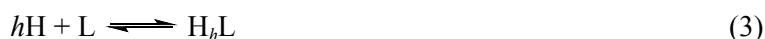
Disociaci vícesytné kyseliny H_hL popisuje rovnice (1) (pro přehlednost jsou v dalším textu vynechány náboje jednotlivých částic).



Pro každý disociační stupeň lze definovat odpovídající rovnovážnou disociační konstantu $K_A(H_hL)$, jak ukazuje rovnice (2).

$$K_A(H_hL) = \frac{H \cdot H_{h-1}L}{H_hL} \quad (2)$$

Hodnota disociační konstanty se pak nejčastěji uvádí jako pK_A ($pK_A = -\log K_A$). Celkový protonizační děj vícesytné kyseliny H_hL obecně znázorňuje rovnice (3).



Celková protonizační konstanta β_h vícesytné kyseliny pak popisuje celkovou protonizaci studované molekuly, viz rovnice (4).

$$\beta_h = \frac{[H_hL]}{[H]^h \cdot [L]} \quad (4)$$

Vztah mezi dílčí (konsekutivní) protonizační konstantou $K'(H_hL)$, celkovou protonizační konstantou β_h a konsekutivní disociační konstantou K_A lze popsat obecnou rovnicí (5).

$$\log K'(H_hL) = \log \beta_h(H_hL) - \log \beta(H_{h-1}L) = -\log K_A(H_hL) = pK_A \quad (5)$$

Termodynamická stabilita komplexních částic je velmi často vyjadřována rovnovážnou konstantou popisující vznik komplexní částice za základních reaktantů. Základními reaktanty jsou plně deprotonovaný ligand a volný ion kovu. Obecná rovnice vzniku komplexu je popsána rovnicí (6).



Celkovou rovnovážnou konstantu stability popsaného děje lze vyjádřit vztahem (7).

$$\beta_{lm} = \frac{[ML_l]}{[M] \cdot [L]^l} \quad (7)$$

Při zobecnění a uvažování možnosti protonizace komplexů s polydentátními ligandy lze vznik obecného polynukleárního protonizovaného komplexu $H_hL_lM_m$ popsat rovnicí (8).



Celková konstanta stability protonizovaného komplexu $H_hL_lM_m$ je pak definována vztahem (9).

$$\beta_{hlm} = \frac{[H_hL_lM_m]}{[H]^h \cdot [L]^l \cdot [M]^m} \quad (9)$$

Ke stanovení hodnot disociačních konstant K_A (respektive protonizačních konstant β_n) a konstant stability komplexů β_{hlm} se nejčastěji používají potenciometrické titrace. Kromě uvedených potenciometrických metod se dále dají určit protonizační konstanty volného ligandu pomocí např. 1H , ^{31}P nebo ^{13}C NMR spektroskopie.

Na koordinaci volného ligandu k iontu kovu se lze dívat tak, že dané donorové skupiny mají ochotu odštěpit proton za vzniku nové koordinačně-kovalentní vazby. Tento jev je pozorovatelný např. změnou tvaru titrační křivky (titrační křivka ligandu v přítomnosti kovu se posune k nižším hodnotám pH, protože přítomnost kovu usnadňuje deprotonizaci ligandu během přidavku titračního činidla). Obecně lze říci, že hodnoty konstant stability měďnatých komplexů lineárně korelují s celkovou bazicitou donorových atomů.^[109] Neznamená to ale, že komplex s největší hodnotou konstanty stability bude nejlépe komplexovat kov. Je třeba si uvědomit, že kromě vazby kov–ligand se v systému projevuje i konkurující vazba proton–ligand (ligand může dát přednost protonizaci donorové skupiny než koordinaci k iontu kovu). Ochota ligandu vázat daný kov do komplexu se proto dá nejlépe popsat pomocí distribučních diagramů, které zobrazují distribuci různých forem částic v závislosti na pH.

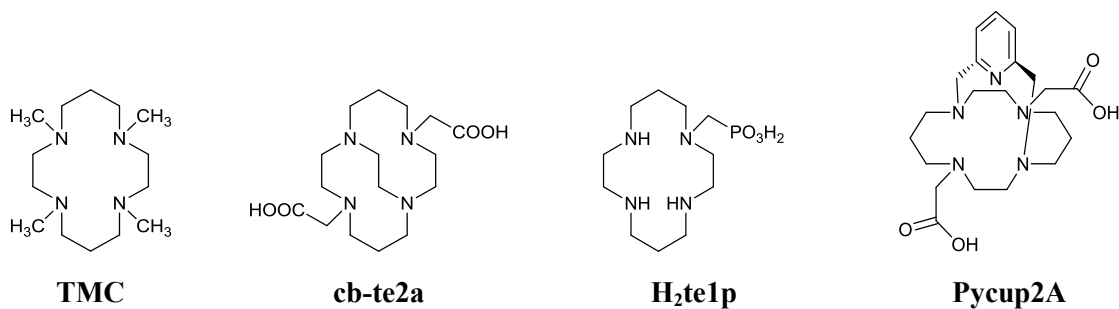
Chceme-li charakterizovat afinitu kovu k ligandu v závislosti na pH nějakým jednoduše porovnatelným číslem, je dobré např. zvolit nějakou hodnotu pH, při které je dané procentu kovu zakomplexováno. Tyto hodnoty (referenční body konkrétních distribučních diagramů) pak můžeme označit např. pH^{99} (kov je z 99 % zakomplexován) nebo pH^{50} (kov je z 50 % zakomplexován). Podle těchto hodnot (vypočítaných ve všech srovnávaných systémech pro stejné koncentrace ligandů a kovu, neboť distribuční diagramy jsou koncentračně závislé) se dají velice dobře srovnávat jednotlivé ligandy. V Tabulce 4 jsou pro představu srovnány hodnoty konstant stability a pH^{99} měďnatých komplexů s vybranými ligandy, které jsou relevantní pro zaměření této dizertační práce. Další alternativou je uvádění koncentrace volného iontu kovu za definovaných podmínek (celková koncentrace ligandu a kovu). Hodnota koncentrace volného iontu kovu se pak nejčastěji uvádí v logaritmické škále jako veličina $pM = -\log[M]$.

Tabulka 4. Srovnání hodnot konstant stability $\log\beta$ vybraných měďnatých komplexů a pH^{99} ($t = 25\text{ }^\circ\text{C}$, $I = 0,1\text{ M}$, $c_{\text{Cu}} = c_{\text{L}} = 4\text{ mM}$).

Ligand	Cu(II)	pH^{99}
trien*	20,06 ^[44]	3,88 ^[44]
3,2,3-amin*	19,34 ^[44]	4,74 ^[44]
H ₄ edta*	18,79 ^[44]	1,54 ^[44]
H ₅ dtpa*	21,20 ^[44]	1,69 ^[44]
cyklen [#]	24,60 ^[44]	1,26 ^[44]
homocyklen [#]	29,00 ^[44]	0,35 ^[44]
cyklam [#]	28,10 ^[44]	1,08 ^[44]
TMC ⁺	18,30 ^[44]	3,25 ^[110]
cb-cyklam [#]	27,10 ^[70]	0,95 ^[110]
sb-cyklam [#]	26,10 ^[110]	1,46 ^[67]
H ₄ teta [#]	21,74 ^[43]	3,06 ^[43]
thec [#]	16,20 ^[111]	3,81 ^[44]
thpc [#]	24,34 ^[112]	4,06 ^[44]
H ₈ tetp [#]	25,99 ^[50]	3,90 ^[110]
H ₂ te1p ⁺	27,34 ^[44]	2,42 ^[114]
1,8-H ₄ te2p [#]	25,40 (<i>pc</i>) ^[62]	3,69 ^[115]
1,8-H ₄ te2p [#]	26,50 (<i>trans</i>) ^[113]	3,69 ^[115]
H ₄ tetp ^{Ph#}	17,19 ^[61]	4,50 ^[115]
1,8-H ₄ ^{Me2} te2p [#]	24,03 ^[62]	3,80 ^[110]

* Obrázek 2 (kap. 1.3.1),[#] Obrázek 3 (kap. 1.3.2),⁺ Obrázek 6

Obrázek 6. Strukturální vzorce ligandů zmíněných v Tabulkách 4 a 5.



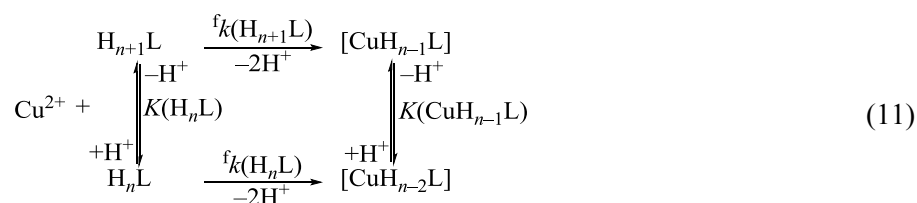
1.4.2. Rychlost vzniku měďnatých komplexů

Rychlost vzniku komplexů, tedy formační kinetika, se nejčastěji studuje optickými metodami (UV-Vis spektroskopií). Vznik komplexů lze pozorovat jak v oblasti CT-pásů, tak i v oblasti d-d přechodů. Časový průběh absorbance během komplexační reakce lze obvykle popsat rovnicí (10)

$$A(t) = A_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_{\text{obs}} \cdot t}), \quad (10)$$

kde A_{∞} je absorbance v čase úplného vzniku komplexu. Kromě UV-Vis metod se dají formační kinetiky vzniku komplexů sledovat např. pomocí metod nukleární magnetické rezonance, potenciometrie, polarografie atd.

Obecný model vzniku komplexu popisuje mechanismus znázorněný rovnicí (11)



kde K je protonizační konstanta a k je příslušná rychlostní konstanta popisující vznik komplexu.

Je-li c_{Cu} nebo c_{L} ve velkém nadbytku, pak se formační kinetiky řídí rovnicí pseudoprvního řádu a závislost konstanty k_{obs} na c_{Cu} nebo c_{L} je při zvoleném pH lineární. Obecně je pak rychlost vzniku komplexu v_f vyjádřena rovnicí (12).

$$v_f = k_{\text{obs}} \cdot c_{\text{Cu/L}} \quad (12)$$

Vydělíme-li pozorovanou rychlostní konstantu k_{obs} analytickou koncentrací měďnatých iontů c_{Cu} (případně analytickou koncentrací ligandu c_{L}), získáme rychlostní konstantu druhého řádu k_2 a rovnice (12) lze upravit do tvaru (13).

$$v_f = k_2 \cdot c_{\text{Cu}} \cdot c_{\text{L}} \quad (13)$$

Získané k_2 pro různé hodnoty pH (respektive $[\text{H}^+]$) studovaného komplexu jsou pak fitovány podle odpovídajícího mechanismu komplexace. Například mechanismu vzniku komplexu zobrazenému v rovnici (11) odpovídá závislost uvedená v rovnici (14) (pro přehlednost jsou vynechány náboje jednotlivých částic).

$$k_2 = \frac{k(\text{H}_n\text{L}) + k(\text{H}_{n+1}\text{L}) \cdot K_n \cdot [\text{H}]}{1 + K_n \cdot [\text{H}]} \quad (14)$$

1.4.3. Kinetická inertnost měďnatých komplexů

Závislost rychlosti disociace na parametrech reakčního prostředí je řadu let studována mnoha výzkumnými skupinami. Ve většině případů je disociace prováděna v přítomnosti silné minerální kyseliny (HCl, HClO₄, HNO₃) při zvolené teplotě. Obecně je pak rychlost disociační reakce v_d popisována kinetikou pseudoprvního řádu vůči komplexu, viz rovnice (15)

$$v_d = {}^d k_{\text{obs}} \cdot c_{\text{CuL}}, \quad (15)$$

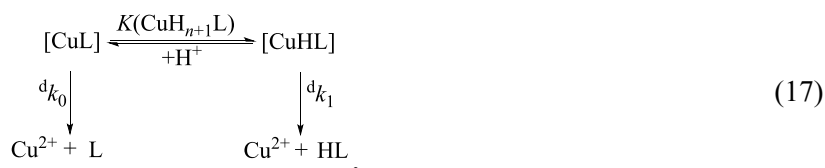
kde ${}^d k_{\text{obs}}$ je pozorovaná rychlostní konstanta (měnící se parametr v závislosti na koncentraci kyseliny) a c_{CuL} je analytická koncentrace komplexu.

Nejčastější metodou studia kinetické inertnosti je UV-Vis spektroskopie, a to jak v oblasti CT-pásů, tak i v oblasti d-d přechodů. Závislost absorbance A na čase t pro disociační kinetiku je pak popisována rovnicí prvního řádu (16)

$$A_t = A_0 \cdot e^{-{}^d k_{\text{obs}} \cdot t} + A_\infty, \quad (16)$$

kde A_∞ je absorbance v čase úplného rozkladu komplexu. Kromě UV-Vis metod se dají disociační kinetiku komplexů sledovat také pomocí metod nukleární magnetické rezonance, potenciometrie atd.

Obecný model disociace komplexu se dá popsat následujícím mechanismem uvedeným v rovnici (17) (pro přehlednost jsou v následujících rovnicích vynechány náboje jednotlivých částic)



kde K je protonizační konstanta a ${}^d k_0$ a ${}^d k_1$ jsou rychlostní konstanty popisující disociaci různě protonizovaných forem komplexu.

Pozorovaná rychlostní konstanta ${}^d k_{\text{obs}}$ a její závislost na koncentraci kyseliny v případě mechanismu uvedeného v rovnici (17) popisuje vztah (18).

$${}^d k_{\text{obs}} = \frac{{}^d k_0 + {}^d k_1 \cdot K \cdot [\text{H}]}{1 + K \cdot [\text{H}]} \quad (18)$$

Pokud komplex disociuje o mnoho řádů rychleji ve své protonizované formě, pak lze člen ${}^d k_0$ zanedbat. Jiná situace nastává, když je koncentrace $[\text{H}^+]$ příliš vysoká a člen $K \cdot \text{H}^+ = \frac{[\text{HCuL}]}{[\text{CuL}]} \gg 1$. Po zanedbání jedničky ve jmenovateli rovnice (18) se pak ${}^d k_{\text{obs}} = {}^d k_1$ a rychlost disociace není závislá na koncentraci kyseliny $[\text{H}^+]$.

Pro analýzu závislosti rychlostních konstant ${}^d k_0$ a ${}^d k_1$ (a pro stanovení kinetických parametrů) na teplotě lze použít Arrheniovy (19) a Eyringovy rovnice (20).

$$k T = Q \cdot e^{\frac{E_A}{RT}} \quad (19)$$

$$k T = \frac{k_B T}{h} \cdot e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \cdot e^{\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}}, \quad (20)$$

kde E_a je aktivační energie, R je univerzální plynová konstanta, Q je předexponenciální faktor v Arrheniově rovnici, k_B je Boltzmannova konstanta, h je Planckova konstanta a ΔS^\ddagger a ΔH^\ddagger jsou aktivační entropie a entalpie.

Pro popis chování rovnovážné konstanty K s teplotou lze použít rovnice (21).

$$K T = e^{\frac{\Delta S^0}{R}} \cdot e^{\frac{-\Delta H^0}{RT}}, \quad (21)$$

kde ΔS^0 a ΔH^0 jsou parametry udávající změnu entropie a entalpie dané rovnovážné reakce.

Velmi často se rychlost disociace kromě přiblížení z hodnot $^d k_{\text{obs}}$ vyjadřují pomocí poločasu disociace $\tau_{1/2}$ daného komplexu podle rovnice (22).

$$\tau_{1/2} = \frac{\ln 2}{^d k_{\text{obs}}} \quad (22)$$

Pokud chceme jednotlivá data poločasů disociace srovnávat mezi různými výzkumnými skupinami, nastává problém, neboť různé skupiny obvykle používají odlišné reakční podmínky (teplota, iontová síla, pH, druh minerální kyseliny). Díky stejné metodě experimentu je možné data porovnávat alespoň orientačně. V následující Tabulce 5 jsou pro ilustraci uvedeny hodnoty poločasů disociace vybraných komplexů. Strukturální vzorce příslušných ligandů jsou uvedeny na Obrázcích 2, 3, 5 a 6.

Tabulka 5. Porovnání poločasů disociace měďnatých komplexů s vybranými ligandy, které jsou relevantní pro zaměření této dizertační práce.

Ligand	$\tau_{1/2}$	T [°C]	I [M]	$[H^+]$ [M]
3,2,3-amin*	75 ms ^[117]	25	5,0	1,0 HClO ₄
cyklen[#]	16 min ^[118]	25	5,0	1,0 HClO ₄
homocyklen[#]	14,5 min ^[119]	25	5,0	1,0 HClO ₄
cyklam[#]	20,9 min ^[119]	25	5,0	1,0 HClO ₄
thpc[#]	0,17 s ^[54]	25	1,0	1,0 HClO ₄
thec[#]	0,28 s ^[61]	25	1,5	1,0 HNO ₃
H₄teta[#]	4 dny ^[120]	25	5,0	5,0 HCl
1,8-H₄te2p[#]	19,7 min (<i>pc</i>) ^[62]	25	5,0	1,0 HClO ₄
1,8-H₄te2p[#]	227 dní (<i>trans</i>) ^[62]	25	5,0	1,0 HClO ₄
H₄tetP^{Ph#}	26,2 s ^[61]	25	0,4	1,0 HClO ₄
1,8-H₄^{Me2}te2p[#]	2,5 min ^[62]	25	5,0	1,0 HClO ₄
cb-cyklam[#]	11,8 min ^[121]	90	5,0	5,0 HCl
cb-cyklam[#]	~3 min ^[111]	90	12,0	12,0 HCl
cb-te2a⁺	154 h ^[122]	90	5,0	5,0 HCl
cb-te2a⁺	1,6 h ^[111]	90	12,0	12,0 HCl
sb-cyklam[#]	24 dní ^[117]	60	1,0	1,0 HClO ₄
SarAr[§]	~40 h ^[123]	90	5,0	5,0 HCl
DiAmSar[§]	40 h ^[111]	90	5,0	5,0 HCl
DiAmSar[§]	~3 min ^[111]	90	12,0	12,0 HCl
Pycup2A⁺	2,7 h ^[123]	90	5,0	5,0 HCl

* Obrázek 2 (kap. 1.3.1), [#] Obrázek 3 (kap. 1.3.2), [§] Obrázek 5 (kap. 1.3.3), ⁺ Obrázek 6 (kap. 1.4.1)

2. Cíle dizertační práce

Cíle této dizertační práce jsou rozděleny do dvou částí. První část dizertační práce byla převážně směřována ke studiu derivátů makrocyclických ligandů. Tato část práce byla postavena na předchozích získaných datech a zkušenostech z diplomové práce.^[124] Cíle byly stanoveny na syntézu a charakterizaci nových derivátů cyklamu, které by mohly najít využití v nukleární medicíně a v radioseparačních metodách. Druhá část dizertační práce byla věnována syntéze a studiu koordinačních vlastností prekurzorů a přípravě kryptandů potenciálně použitelných pro medicínské aplikace.

Cíle první části dizertační práce: Deriváty cyklamu

- 1/I Optimalizace syntetické cesty nových dvou makrocyclických bifunkčních derivátů cyklamu připravených v diplomové práci.^[124] Navázání ligandů na vhodný makromolekulární nosič (chelatační pryskyřice) a optimalizace radioseparace ^{64}Cu v přítomnosti nadbytků konkurenčních iontů.
- 1/II Syntéza a charakterizace 9 nových modelových ligandů cyklamového typu s různými pendantními rameny (s preferovanou pentakoordinovanou geometrií měďnatých komplexů typu I) a srovnávacích sloučenin s karboxylátovou pendantní skupinou HL^3 a bez koordinujících pendantních skupin TMC . Vliv charakteru pendantní skupiny na kinetiku komplexace a dekomplexace měďnatých komplexů. Studium termodynamických vlastností volných ligandů a jejich komplexů. U vybraných ligandů studium komplexace s ^{64}Cu .
- 1/III Na základě vhodně zvolené pendantní skupiny podle výsledků z bodu 1/II navrhnout a připravit nové *N*-bifunkční deriváty cyklamu určené pro separaci radionuklidů mědi nebo pro radio-medicínské aplikace.
- 1/IV Na základě vhodně zvolené pendantní skupiny podle výsledků z bodu 1/II navrhnout a připravit nový *C*-bifunkční derivát cyklamu tvořící kineticky inertní komplexy pro aplikace v nukleární medicíně (PET/SPECT).

Cíle druhé části dizertační práce: Kryptandové systémy

- 2/I Studium koordinačních vlastností tris(aminomethyl)fosfinoxidu (**tampo**) s přechodnými kovy (Co^{3+} , Cu^{2+} , Ni^{2+}) a studium komplexů jako potenciálních látek určených pro templátovou syntézu kryptandových ligandů.
- 2/II Studium příbuzných cyklických aminofosfinoxidů a jejich komplexů s přechodnými kovy (Cu^{2+} , Ni^{2+}).

3. Výsledky a diskuze

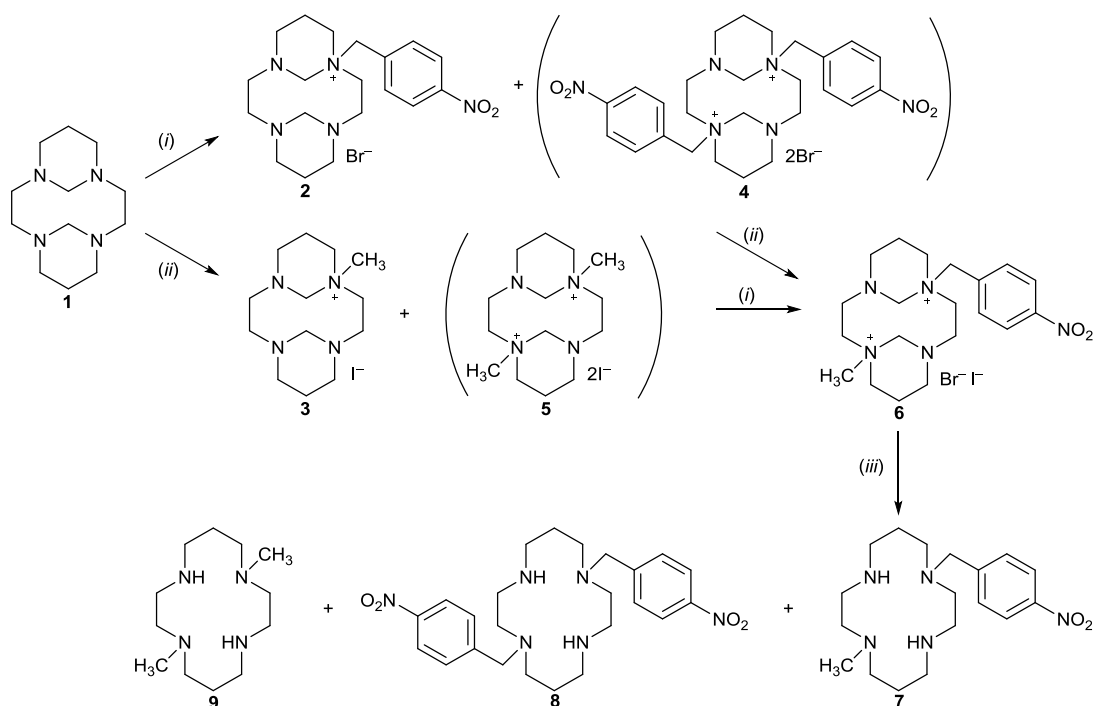
3.1. Deriváty cyklamů

3.1.1. Příprava cyklamových derivátů

1,8-disubstituované deriváty cyklamů s různými skupinami jsou velmi často připravovány postupnou alkyací formaldehydových (dva methylenové můstky, **1**), respektive glyoxalových (**10**) cyklamových bis(aminalů) a hydrolyzou vzniklých kvartérních solí (ze sterických a nábojových důvodů vznikají pouze deriváty v poloze *trans*). Obecně je glyoxalový bis(aminal) cyklamů **10** z hlediska alkylace (kvarternizace) více regioselektivní v porovnání s formaldehydovým bis(aminalem) **1**.

Stanovený cíl 1/I

Schéma 1. Schématické znázornění pokusů o syntézu nesymetrických bis(kvartérních) solí s výchozím formaldehydovým bis(aminalem) cyklamů **1**.



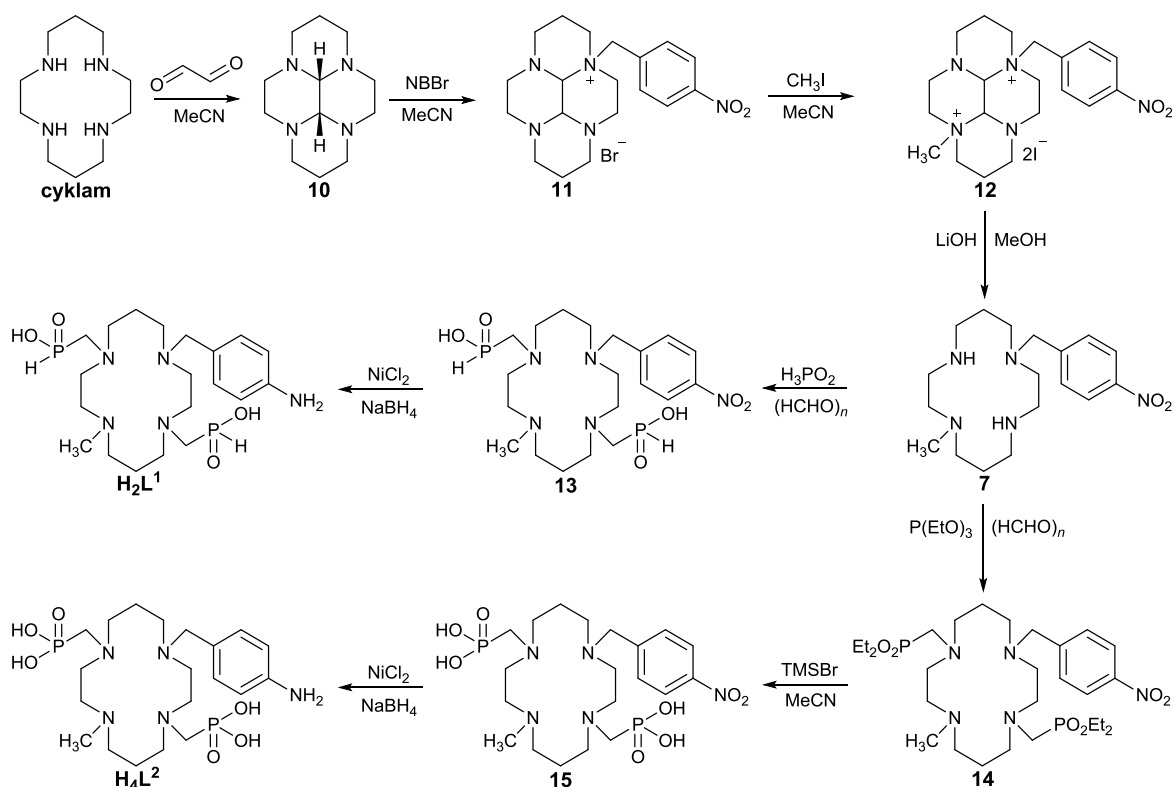
(i) *p*-NO₂BnBr, MeCN, 25 °C; (ii) CH₃I, MeCN, 25 °C; (iii) aq. NaOH, 25 °C

Cílem bylo připravit bifunkční deriváty cyklamů se dvěma různými substituenty v polohách *trans* a na zbylé dva atomy dusíku makrocyklu poté navázat methylfosfinátová/methylfosfonátová pendantní ramena. První pilotní syntézy mono a bis(kvartérních) solí nesymetrických derivátů cyklamů byly provedeny na formaldehydovém bis(aminalu) cyklamů **1** (Schéma 1). Tato syntetická cesta však z hlediska selektivity nevedla k přípravě čistých požadovaných nesymetrických bis(kvartérních) solí (připravovány byly *p*-nitrobenzylové a metylové deriváty). Obě použítá

alkylační činidla (*p*-nitrobenzylbromid i methyljodid) vytvářela sice požadované monokvartérní sole, ale kromě cílených prekurzorů byly ve vzorcích izolovány i vedlejší bis(kvartérní) soli, které po alkalické hydrolyze poskytují 1,8-bis(*p*-nitrobenzyl)cyklam **8** a 1,8-dimethylcyklam **9**. Požadovaná látka **7** byla izolována ze směsi chromatografií. Vedlejší produkt 1,8-bis(*p*-nitrobenzyl)cyklam **8** byl strukturně charakterizován pomocí rentgenové difrakční analýzy (viz kapitoly 3.1.5 a 4.6).

Kvůli další nutné purifikaci a nízkým dosaženým výtěžkům (výtěžky po chromatografii dosahovaly maximálně ~50 %) byly nesymetricky disubstituované prekurzory připraveny reakcí glyoxalového bis(aminalu)cykamu **10** s požadovaným alkylačním činidlem (Schéma 2).

Schéma 2. Syntetická cesta ligandů připravených v rámci řešení stanoveného cíle **1/I**.



Monokvartérní sůl **11** (připravena podle literatury)^[67] a bis(kvartérní) sůl **12** byly připraveny bez další nutné purifikace. Strategie syntézy byla zvolena na základě rozdílné reaktivity mezi prvním a druhým stupněm alkylace v závislosti na použitém alkylačním činidle. Nejprve byla provedena alkylace méně aktivním *p*-nitrobenzylbromidem (alkylace probíhala přes noc) a následně reaktivnějším methyljodidem (alkylace probíhala 14 dní s nadbytkem alkylačního činidla) v bezvodém acetonitrilu. Překvapivý byl druhý alkylační krok, kdy došlo k záměně aniontů – bromidu za jodid (identita látky **12** byla potvrzena pomocí RTG difrakce (viz kapitoly 3.1.5 a 4.6) a elementární analýzy).

Dalším krokem syntézy byla bazická hydrolyza aminalového můstku pomocí NaOH a KOH. Tyto bazické hydrolyzy ale vedly k částečnému odstoupení *p*-nitrobenzylové skupiny za vzniku

neidentifikovaných vedlejších produktů (reakce byla kontrolována pomocí TLC). Izolace čisté volné báze vyžadovala další čištění na chromatografii (izolovaný výtěžek byl ~50 %). Tento problém byl vyřešen bazickou hydrolyzou pomocí LiOH v methanolu. Látka **7** byla izolována téměř kvantitativně, v čisté podobě, pomocí jednoduché extrakce z bazického prostředí do dichlormethanu. Krystalická forma látky **7** byla charakterizována pomocí rentgenostrukturní analýzy (viz kapitoly 3.1.5 a 4.6). Další reakční krok (navázání pendantních ramen) byl proveden standardní reakcí Mannichova typu. Látka **7** reagovala s paraformaldehydem a kyselinou fosforovou ve vodném prostředí (a následně byla látka **13** purifikována na sloupci silného kationtového iontoměniče), respektive v nevodném prostředí s triethylfosfitem a paraformaldehydem (příprava látky **14**) s následnou hydrolyzou pomocí trimethylsilylbromidu za vzniku látky **15**.

Aromatická nitroskupina látek **13** a **15** byla redukována v obou případech na aminoskupinu pomocí NaBH₄ v přítomnosti *in situ* generovaného kovového niklu. V případě ligandu **13** byla nitroskupina redukována také pomocí sulfidu sodného. Nevýhodou této syntetické cesty je zápach při následném zpracování.

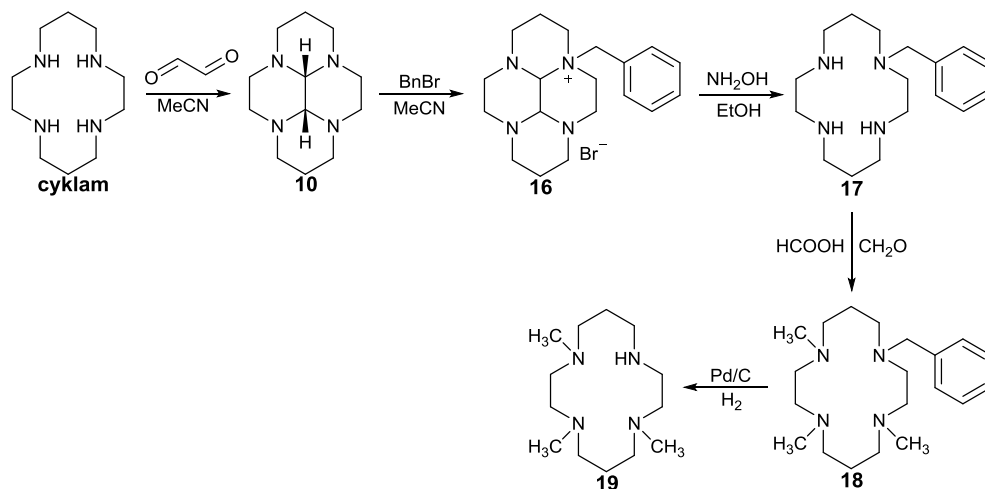
Cílové ligandy **H₂L¹** a **H₄L²** byly izolovány jako zwitterionty (volné báze) purifikací na silném kationtovém iontoměniči a elucí 5% pyridinem. Čisté nažloutlé oleje byly následně lyofilizovány z destilované vody. V obou případech byly získány světle žluté prášky.

Od obou ligandů byly připraveny měďnaté komplexy. Roztoky ligandů byly smíchány s měďnatými ionty v poměru 1:1. Reakce probíhaly ihned (vizuální kontrola – okamžitý vznik intenzivně zelených roztoků). Oba měďnaté komplexy jsou z hlediska izomerie stále – v kyselém, neutrálním i bazickém prostředí byla naměřena identická UV-Vis spektra vzorků i po 2 dnech zahřívání k varu, taktéž TLC chromatogramy zůstaly beze změny. TLC standardy se nezměnily stáním při laboratorní teplotě ani za několik měsíců.

Stanovený cíl I/II

Cílem této části bylo připravit výchozí prekurzor 1,4,8-trimethylcyklam a na zbylou sekundární aminoskupinu makrocyklu navázat různá koordinující pendantní ramena. Výchozí prekurzor 1,4,8-trimethylcyklam **19** byl připraven podle Schématu 3. Jednotlivé prekurzory (**10**, **16** a **17**) byly připraveny podle literatury.^[67,125,126] Výchozí látkou celé syntetické cesty je glyoxalový *cis*-bis(aminal) cyklam **10**. Monokvartérní sůl **16** byla připravena reakcí benzylbromidu a aminalu v bezvodém acetonitrilu. Dalším syntetickým krokem bylo odštěpení aminalového můstku ethanolickým roztokem hydroxylaminu za vzniku benzylycyklam **17**.^[125] Předposledním krokem byla methylace pomocí formaldehydu a kyseliny mravenčí při 100 °C olejové lázně (Leuckartova-Wallachova reakce) vedoucí ke sloučenině **18**. Posledním krokem byla hydrogenace benzylové skupiny v kyselém prostředí HCl/H₂O/EtOH plynným vodíkem v přítomnosti katalyzátoru Pd/C (reakce byla provedena podobně, jako je uvedeno v literatuře).^[127] Výchozí prekurzor 1,4,8-trimethylcyklam **19** byl poté izolován v podobě hydrochloridu.

Schéma 3. Příprava 1,4,8-trimethylcyklamu **19** – výchozího prekursoru pro přípravu látek definovaných pro stanovený cíl **I/II**.



Všechny studované ligandy (kromě **TMC** a **HL³**, viz níže) byly obecně připraveny reakcí Mannichova typu výchozího prekursoru **19** s paraformaldehydem a s příslušnou fosfinovou kyselinou (příprava kyselin je uvedena v experimentální části u syntézy příslušného ligandu) v kyselém prostředí (6 M HCl), Schéma 4. Studované ligandy byly dočištěny chromatografií na silném kationtovém nebo aniontovém iontoměničce a byly získány v podobě nažloutlých olejů.

Ligand **TMC** byl připraven Leuckartovou-Wallachovou reakcí **cyklamu** s vodným roztokem formaldehydu a kyselinou mravenčí podle literatury a byl izolován jako hydrochlorid.^[126] Při syntéze ligandu **HL³** byla nejprve vyzkoušena reakce 1,4,8-trimethylcyklamu **19** s kyselinou chloroctovou, respektive bromoctovou, ve vodném prostředí. Dále byly vyzkoušeny alternativní postupy syntézy s použitím esterů kyseliny bromoctové (*terc.* butyl, ethyl a benzyl) v bezvodném prostředí (acetonitril). Ve všech případech však kromě cílové sloučeniny vznikal též produkt se dvěma pendantními rameny, který se nepodařilo od cílové sloučeniny odseparovat – tj. zjevně docházelo k částečné kvarternizaci na některé z aminových skupin. Ligand **HL³** byl nakonec připraven alkylací **cyklamu** kyselinou chloroctovou do prvního stupně a následnou methylací zbývajících aminoskupin.^[128] Zavedení pendantního ramene bylo provedeno s nadbytkem **cyklamu** v bazickém prostředí hydroxidu lithného. Nezareagovaný **cyklam** byl z reakční směsi odstraněn extrakcí z bazického prostředí (nasycený roztok LiOH) do chloroformu a meziprodukt karboxymethylcyklam byl izolován jako hydrochlorid. Poslední krok reakce byl proveden Leuckartovou-Wallachovou reakcí karboxymethylcyklamu s formaldehydem a s kyselinou mravenčí. Ligand **HL³** byl izolován jako hydrochlorid.

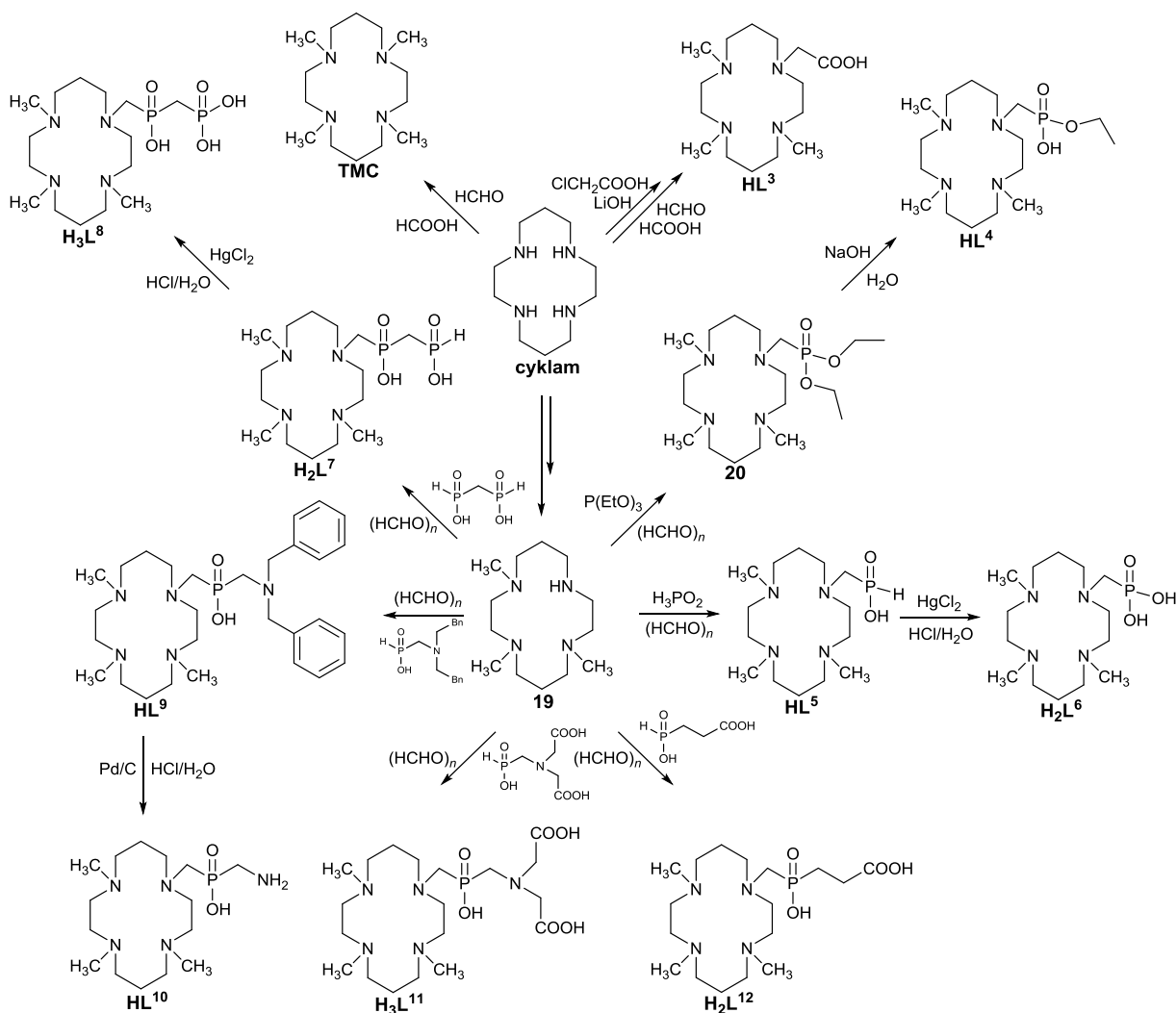
Oxidace P–H vazby fosfinátových pendantních skupin byla provedena rtuťnatými solemi v kyselém prostředí. Nadbytek rtuťnatých iontů byl z roztoků vysrážen plynným sulfanem za vzniku nerozpustného sulfidu rtuťnatého. Ligandy byly následně purifikovány na sloupci silného kationtového iontoměniče.

Hydrogenace benzylových skupin ligandu **HL**⁹ byla provedena plynným vodíkem na Pd/C v kyselém prostředí za vzniku ligandu **HL**¹⁰.

U všech ligandů byly připraveny měďnaté komplexy: roztoky ligandů byly smíchány s měďnatými ionty v poměru 1:1 při pH = 5. Rychlost komplexace byla individuální podle charakteru pendantního ramene. Připravené komplexy byly míchány při laboratorní teplotě přes noc. Měďnaté komplexy jsou z hlediska izomerie stálé – v mírně kyselém, neutrálním i bazickém prostředí byla čerstvě po zakomplexování i po 2 dnech zahřívání k varu naměřena stejná UV-Vis spektra, taktéž TLC chromatogramy zůstaly beze změny i po stání při laboratorní teplotě po dobu několika měsíců.

Dále byla pomocí rentgenostrukturní analýzy stanovena struktura ligandu **H₂L**⁶. Byly též připraveny monokrystaly měďnatých komplexů s ligandy **H₃L**⁸, **H₃L**¹¹ a **H₂L**¹² (viz kapitoly 3.1.5 a 4.6).

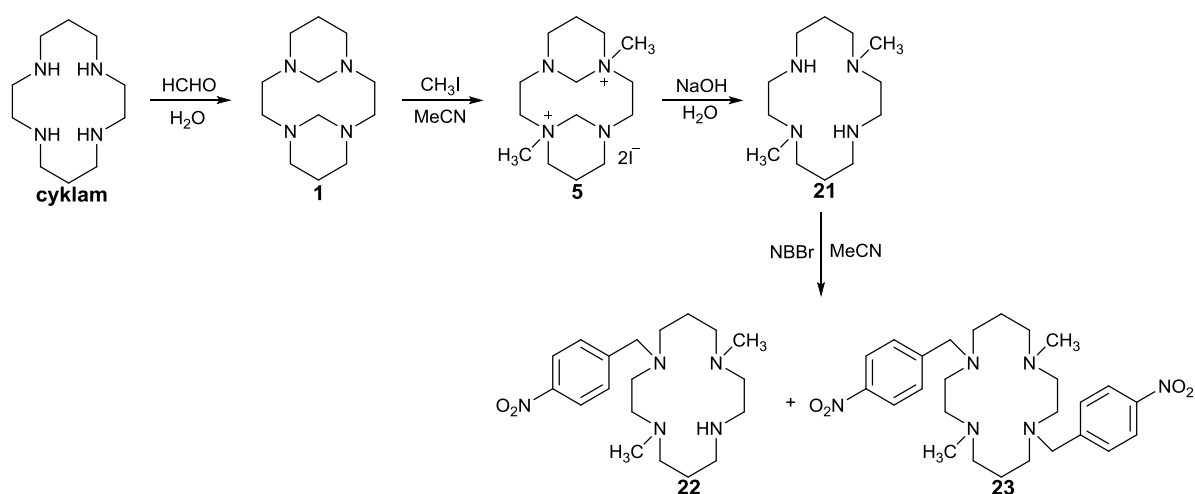
Schéma 4. Schéma syntézy studovaných ligandů (stanovený cíl I/II).



Stanovený cíl 1/III

Syntetickým cílem této části práce bylo připravit navržené bifunkční ligandy s různými koordinujícími pendantními rameny. Příprava nesymetrických 1,8-disubstituovaných derivátů s *p*-nitrobenzylovou a methylovou skupinou je popsána výše (stanovený cíl 1/I). Výchozí bis(kvartérní) sůl **5** a 1,8-dimethylcyklam **21** byly připraveny podle literatury.^[129] Klíčový prekurzor **22** byl připraven alkylací 1,8-dimethylcyklamu **21** s *p*-nitrobenzylbromidem (viz Schéma 5). Během reakce vznikl i dvakrát substituovaný vedlejší produkt 1,8-dimethyl-4,11-bis(*p*-nitrobenzyl)cyklam **23**. Vedlejší produkt byl z reakční směsi odstraněn krystalizací z horkého ethanolu a následnou filtrací, a jeho identita byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy (viz kapitoly 3.1.5 a 4.6).

Schéma 5. Syntetická cesta k přípravě výchozího prekurzoru **22** (stanovený cíl 1/III).



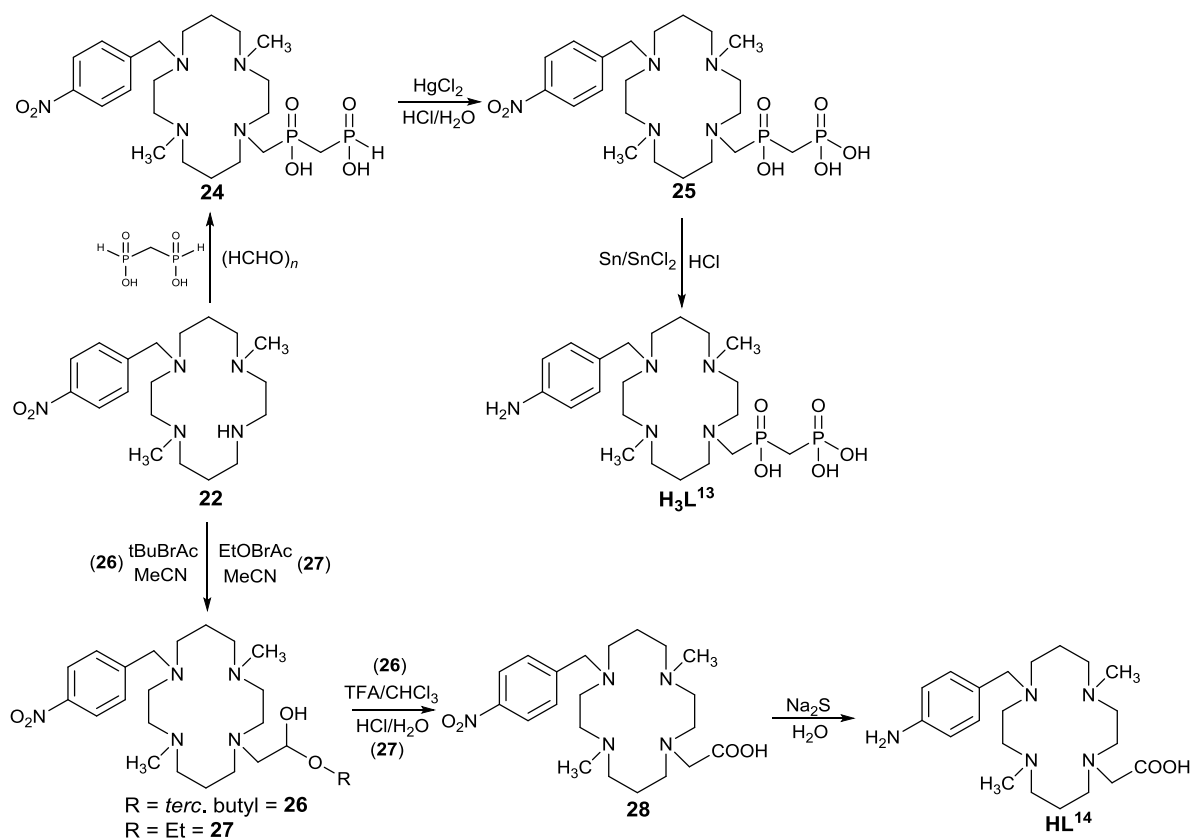
Ligand **24** byl připraven z výchozího nesymetrického derivátu **22** reakcí Mannichova typu v kyselém prostředí (kyselina methylen-bis(fosfinová) a paraformaldehyd, Schéma 6). Oxidace fosfinátového pendantního ramene vedoucí k meziprojektu **25** byla provedena pomocí rtuťnatých solí a látka **25** byla následně purifikována na sloupci silného kationtového iontoměniče.

Příprava látky **28** byla nejdříve vyzkoušena reakcí výchozího prekurzoru **22** s kyselinou chloroctovou v bazickém prostředí. V bazickém prostředí však docházelo k částečnému odstupování *p*-nitrobenzylové skupiny. Karboxylová skupina byla proto navázána alkylací *tert.* butylbromacetátem (produkt **26**), respektive ethylbromacetátem (produkt **27**) v bezvodém acetonitrilu s vyžíhaným K₂CO₃ při teplotě 25 °C. Esterové skupiny byly v obou případech odstraněny kyselé (*t*Bu: zahřívání k varu v kyselině trifluoroctové a chloroformu (1/1 v/v) přes noc, Et: zahřívání k varu v 6M HCl přes noc).

Nitroskupina meziprojektu **25** byla redukována v kyselém prostředí s kovovým cínem (ligand **H₃L¹³** byl od cínatých solí izolován chromatografií na sloupci silikagelu a následně na sloupci silného kationtového iontoměniče). Nitroskupina látky **28** byla redukována více způsoby. Nejprve byly vyzkoušeny redukce pomocí NaBH₄ s katalytickým působením *in situ* generovaného kovového niklu

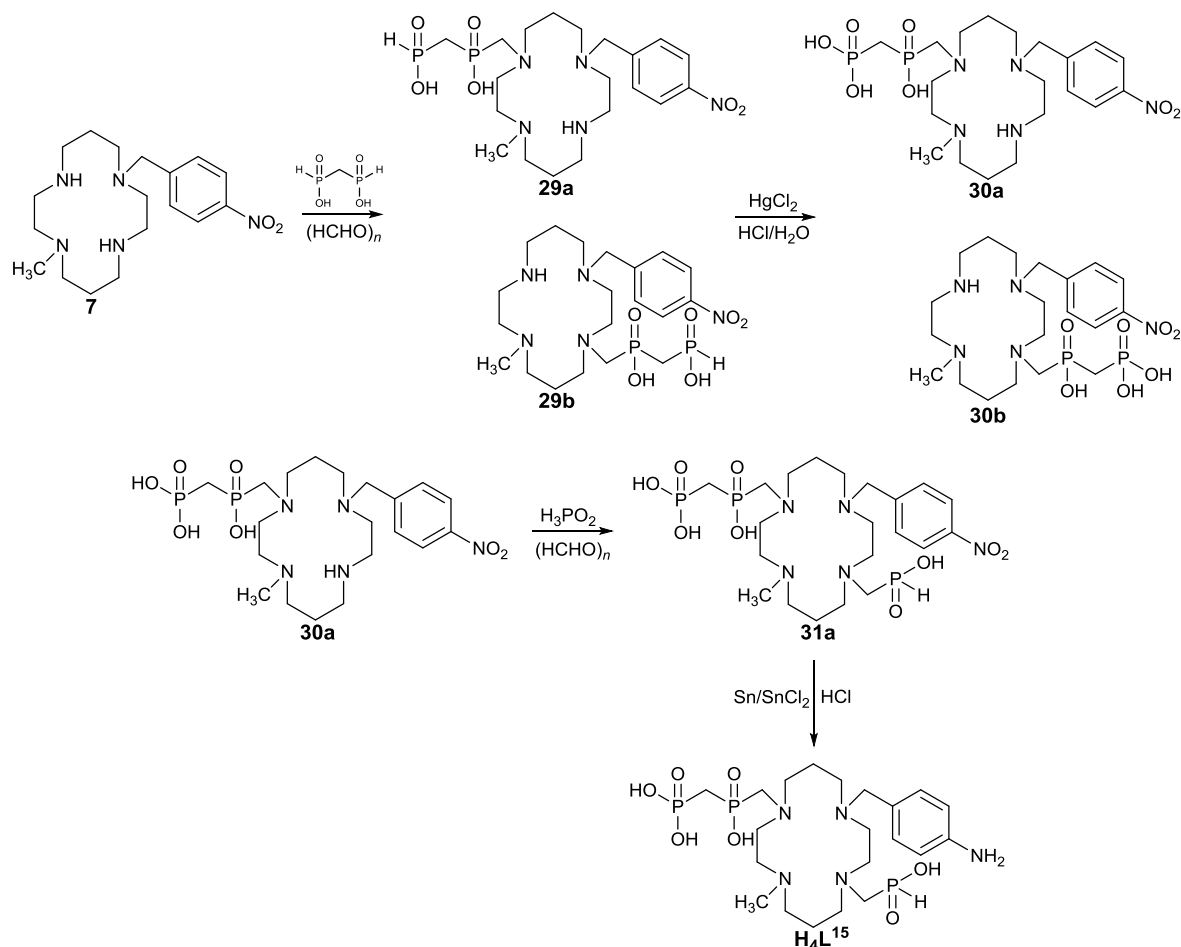
a redukce kovovým címem v kyselém prostředí. V obou případech však bohužel docházelo k částečnému odstupování *p*-nitrobenzylové skupiny. Nitroskupina byla nakonec zredukována pomocí sulfidu sodného při pH = 6 a ligand **HL**¹⁴ byl od sirmých nečistot izolován chromatografií na silném kationtovém iontoměničce.

Schéma 6. Syntetická cesta k nesymetrickým bifunkčním derivátům cyklamu v rámci řešení stanoveného cíle **1/III**.



Reakce Mannichova typu látky **7** s paraformaldehydem a kyselinou methylen-bis(fosfinovou) v kyselém prostředí poskytuje izomery **29a** a **29b** (Schéma 7). Oxidace fosfínátového pendantního ramene byla provedena rtuťnatou solí v kyselém prostředí. Díky tomu, že výchozí prekurzor **7** je nesymetrický, byly látky **29** a **30** připraveny jako směsi dvou izomerů (**29a,b** a **30a,b**). Izomery byly následně předčištěny flash-chromatografií na reverzní fázi (čistota izomerů byla kontrolována pomocí analytického HPLC). Pomocí semi-preparativního HPLC byl izolován izomer **30a**. Látka **30a** dále reagovala reakcí Mannichova typu v kyselém prostředí s paraformaldehydem a kyselinou fosforou. Následná purifikace na sloupci silného kationtového iontoměničce poskytla látku **31a**. Redukce *p*-nitrobenzylové skupiny látky **31a** byla provedena v kyselém prostředí s kovovým címem za laboratorní teploty. Vzniklý ligand **H₄L**¹⁵ byl následně purifikován na silném kationtovém iontoměničce (zbavení zbytků cínatých solí).

Schéma 7. Syntetická cesta k nesymetrickým bifunkčním fosforovým derivátům cyklamu v rámci řešení stanoveného cíle **1/III**.



Stanovený cíl 1/IV

Cílem syntézy ve stanoveném cíli **1/IV** je příprava vhodného glyoxalového prekursoru určeného k přípravě přemostěného *C*-bifunkčního „cross-bridged“ cyklamu (**NO₂Bn-cb-cyklam**), na který by mohly být posléze navázány koordinující pendantní skupiny (Schéma 8).

Klíčový prekursor pro zamýšlenou syntézu – 4-(4-nitrofenyl)-2-oxo-butanal **38** – byl připraven následujícím sledem reakcí (Schéma 9).

Prvním krokem syntézy byla redukce dvojnás vazby kyseliny skořicové **32** v methanolu plynným vodíkem s katalýzou Pd/C za zvýšeného tlaku v autoklávu (filtrace a následné odpaření na RVO, získání látky **33**). Dalším krokem byla nitrace látky **33** v *para* poloze v prostředí dýmavé kyseliny dusičné a ledové kyseliny octové. Reakce byla modifikována podle návodu uvedeného v literatuře.^[130] Kyselina 3-(4-nitrofenyl)propanová **34** byla z reakční směsi izolována rekrystalizací jako nažloutlá krystalická látka. Chlorid kyseliny 3-(4-nitrofenyl)propanové **35** byl připraven reakcí s thionylchloridem v chloroformu. Po ukončení reakce byl chloroform odpařen na RVO. Látka **35** byla bez další purifikace rozpuštěna v bezvodém diethyletheru. Ve speciálně upravené aparatuře (aparatura byla sestavena tak, aby v žádné části nedocházelo ke tření skleněných zábrusů, skleněné zátky byly

nahrazeny plastovými) byl generován diazomethan (reakcí Diazaldu s 20% vodným roztokem NaOH v diethylenglykolmonomethyletheru). Plyn byl zaváděn do míchacího se roztoku látky **35** při snížené teplotě (0 °C). Průběh reakce byl vizuálně kontrolován změnou barvy reakční směsi (změna ze světle žluté na světle zelenou barvu). Látka **36** nebyla izolována (charakterizace pouze hmotnostní spektrometrií). Po hodině míchání byl do reakční baňky přidán trifenyfosfin. Druhého dne byly nažloutlé krystaly látky **37** izolovány filtrací. Diazoniová sůl s trifenyfosfinem byla rozložena reakcí s dusitanem sodným v kyselém prostředí. Čistý keto-aldehyd **38** byl získán purifikací na sloupci silikagelu. Látka **38** nebyla skladována (byl pozorován její rozklad) a ihned po izolaci byla použita na další syntézu.

Schéma 8. Schéma syntézy zamyšleného prekurzoru ligandů **NO₂Bn-cb-cyklam** v rámci řešení stanoveného cíle **1/IV**.

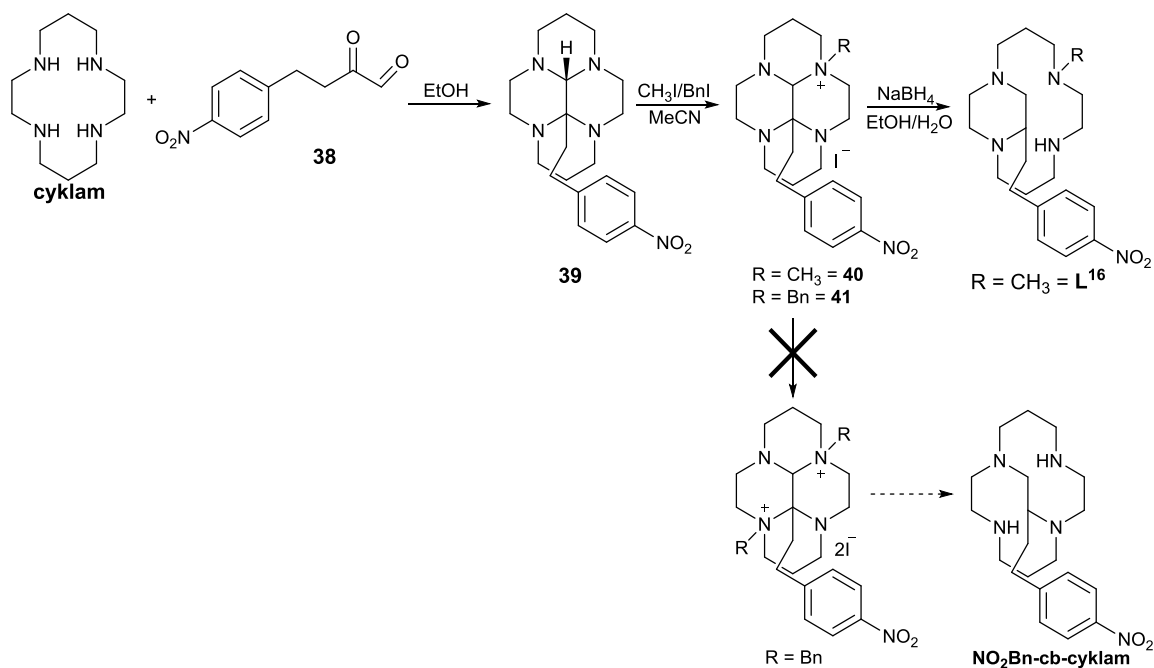
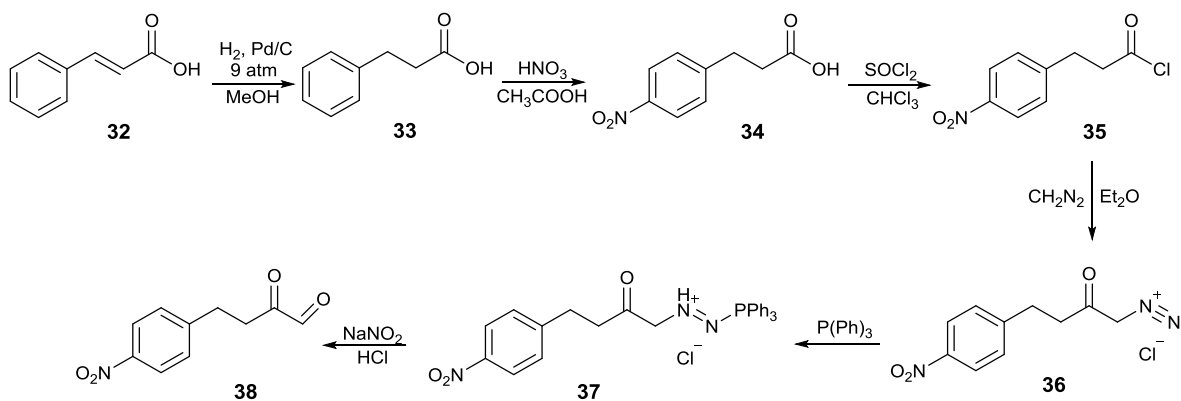


Schéma 9. Příprava výchozího C-substituovaného keto-aldehydového prekurzoru **38** (relevantní pro stanovený cíl **1/IV**).



Reakcí látky **38** a **cyklamu** byl připraven bis(aminal) cyklamu **39** s *p*-nitrofenyl-ethylovou boční skupinou slibující možnost bifunkčnosti po redukcí na aminofenylovou skupinu, Schéma 8. Reakce probíhala v bezvodém ethanolu při laboratorní teplotě přes noc. Nezareagovaný **cyklam** byl odstraněn filtrací z bezvodého diethyletheru pomocí mikrofiltrů. Bis(aminal) cyklamu **39** byl izolován rekrytalizací z horkého ethanolu (struktura látky **39** byla stanovena pomocí rentgenové difrakce, viz kapitoly 3.1.5 a 4.6).

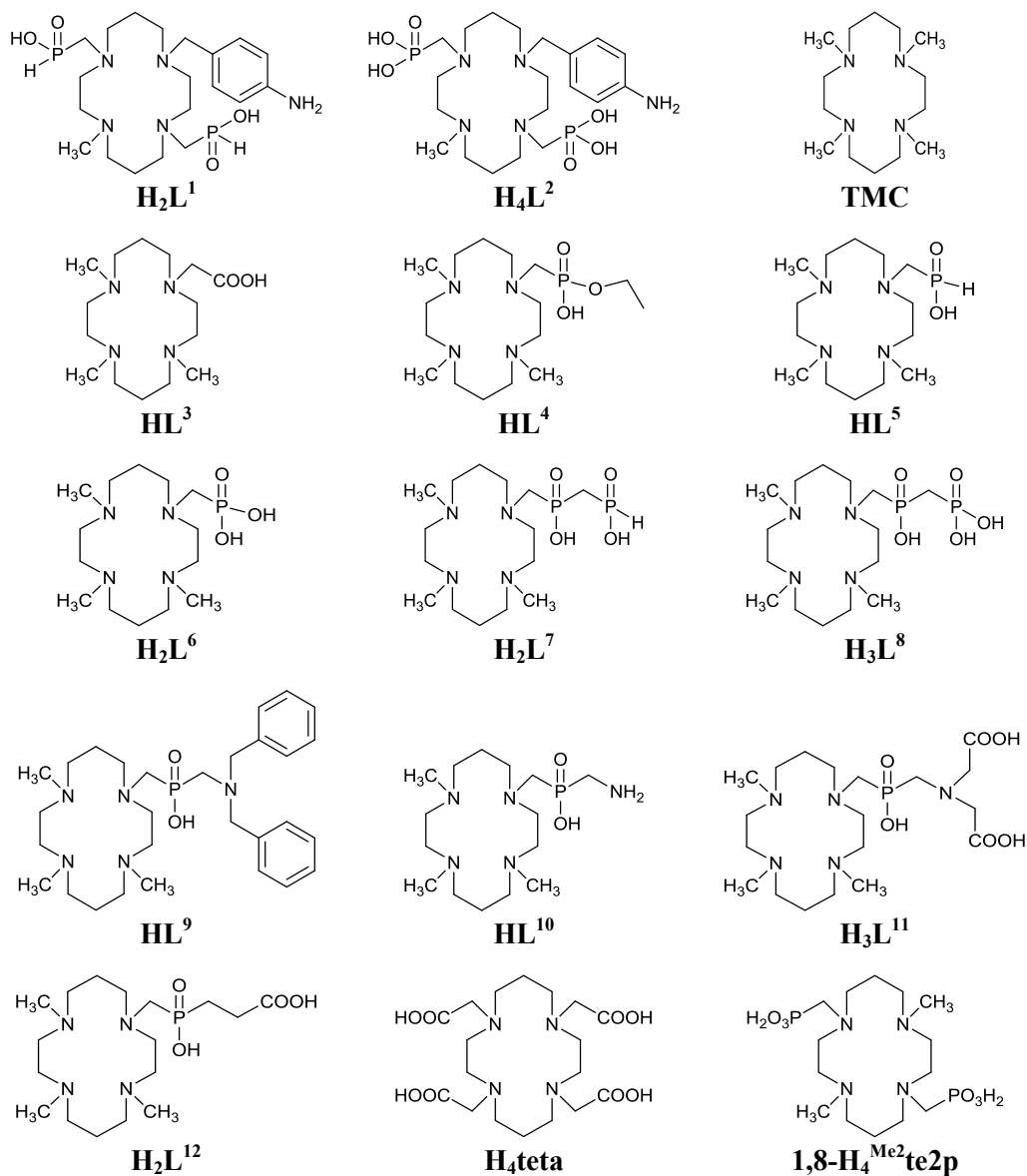
Dalším krokem syntézy byl pokus o přípravu bis(kvartérních) solí. Reakcí látky **39** s methyljodidem v bezvodém acetonitrilu byla připravena monokvartérní sůl **40** (purifikována rekrytalizací z horké vody). Analogicky byla připravena též monokvartérní sůl **41** reakcí látky **39** s benzyljodidem v bezvodém acetonitrilu. Látka **41** byla čištěna srážením z acetonitrilu diethyletherem. Překvapivě žádná z monokvartérních solí nepodléhala další kvarternizaci za vzniku zamýšlené bis(kvartérní) sole, ačkoliv byly ponechány reagovat velmi dlouho s velkým nadbytkem methyljodidu. Odpověď na otázku této nereaktivity přinesla stanovená krystalová struktura obou kvartérních solí, **40** i **41** (viz kapitoly 3.1.5 a 4.6). Z RTG struktur studovaných látek bylo zjištěno, že alkylace probíhá do jiné polohy, než je běžné u glyoxalového aminalu.^[68] Alkylace v připravených látkách **40** a **41** probíhala do polohy *endo* místo polohy *exo*. Tím vznikla stálá konformace v prostoru a ze sterických a nábojových důvodů je omezený prostor pro další alkylaci v *trans* poloze (*trans* aminoskupina má volný elektronový pár také v poloze *endo*). Podobná stereochemie byla pozorována při kvarternizaci pyruvátového aminalu cyklamu.^[131] Z výše uvedených důvodů tedy další krok plánované syntézy neprobíhal.

Proto byla provedena alespoň redukce monokvartérní sole **40** na derivát sb-cyklamu pomocí NaBH₄ v EtOH/H₂O při laboratorní teplotě. Ligand **L**¹⁶ byl izolován po chromatografii na sloupci silikagelu.

3.1.2. Termodynamické studie derivátů cyklamu

Na Obrázku 7 jsou strukturní vzorce studovaných ligandů a příbuzné ligandy, které byly použity ke srovnávání termodynamických vlastností.

Obrázek 7. Deriváty cyklamu studované z hlediska termodynamických vlastností (potenciometrické titrace, ^1H a ^{31}P NMR titrace).



Vybrané ligandy byly studovány potenciometrickými titracemi. Vypočítané celkové protonizační konstanty $\log\beta_h$ jsou uvedeny v Příloze 1 a dílčí protonizační konstanty $\log K_h$ jsou uvedeny v Tabulce 6. Na Obrázku 8 jsou ukázány distribuční diagramy studovaných ligandů.

Tabulka 6. Protonizační konstanty $\log K_h^a$ studovaných ligandů získané z potenciometrických titrací ($I = 0,1 \text{ M KNO}_3$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) a jejich srovnání s příbuznými ligandy.

<i>h</i>	cyklam ^[43]	TMC ^[43]	H₄teta ^[132]	H₄^{Me2}te2p ^[133]	H₂L ¹
1	11,4	9,36	10,70	11,47	10,32
2	10,28	9,02	10,13	12,17	9,87
3	1,60	2,54	4,10	7,20	3,44
4	2,10	2,25	3,27	6,33	–
5	–	–	–	1,52	–
<i>h</i>	H₄L ²	HL ³	HL ⁵	H₂L ⁶	H₃L ⁸
1	11,43	10,59	10,13	11,34	11,47
2	11,42	9,85	9,37	10,76	10,41
3	7,76	2,54	2,81	6,03	7,62
4	6,25	1,57	–	2,68	3,60
5	3,61	–	–	–	1,50
6	1,32	–	–	–	–

$$^a K_h = [\text{H}_h\text{L}] / \{[\text{H}] \cdot [\text{H}_{h-1}\text{L}]\}$$

Obecně, v bazické oblasti při $\text{pH} > 12$ se nacházejí plně deprotonizované částice ligandů. První dva protonizační kroky odpovídají protonizaci dusíkových atomů na makrocyklu v *trans* poloze (typicky $\log\beta_2 = \log K_1 + \log K_2 = \sim 21\text{--}23$). Bazicita dusíkových atomů makrocyklu je ovlivňována především tvorbou intramolekulárních vodíkových vazeb mezi aminoskupinami makrocyklu (protonizovanou a neprotonizovanou) a mezi protonizovanou aminoskupinou a kyslíkovým atomem pendantní skupiny). K ovlivnění bazicity dále také přispívá charakter pendantní skupiny (např. indukčním efektem).

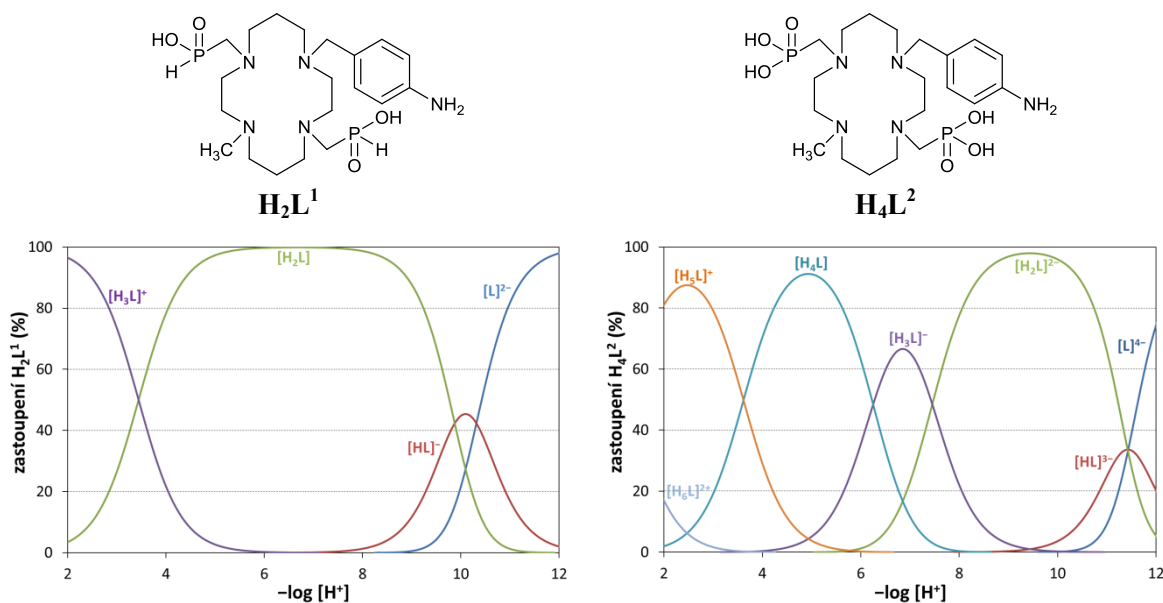
Aminofunkce derivátů nesoucích methylfosfonátové pendantní rameno jsou velmi bazické díky delokalizaci záporného náboje 2– fosfonové skupiny ($\log\beta_2(\text{H}_4\text{L}^2) = 22,85$), aminofunkce nesoucí karboxylové skupiny jsou středně bazické díky náboji 1– ($\log\beta_2(\text{teta}) = 22,83$) a dusíkaté atomy nesoucí methylfosfinátové pendantní skupiny jsou naopak nejméně bazické díky nižšímu kladnému indukčnímu efektu fosfinátové skupiny oproti karboxylové skupině ($\log\beta_2(\text{H}_2\text{L}^1) = 20,19$). Tento trend bazicity lze pozorovat i u dalších studovaných ligandů stejného strukturního motivu, které se liší pendantním ramenem: **H₂L**⁶ a **H₃L**⁸ mají fosfonátová pendantní ramena, $\log\beta_2(\text{H}_2\text{L}^6) = 22,09$, $\log\beta_2(\text{H}_3\text{L}^8) = 21,88$; karboxymethylový derivát **HL**³ má $\log\beta_2(\text{HL}^3) = 20,44$; a fosfinátový ligand **HL**⁵ má $\log\beta_2(\text{HL}^5) = 19,51$.

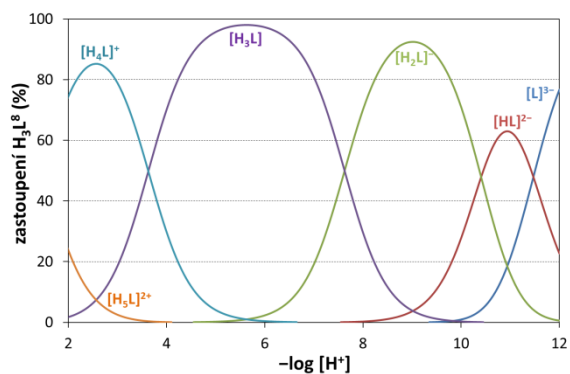
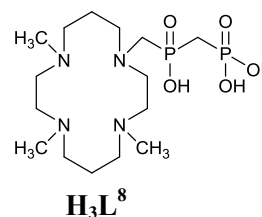
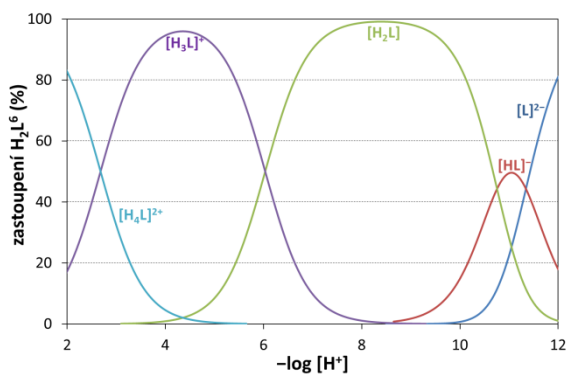
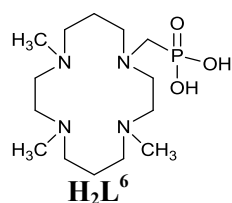
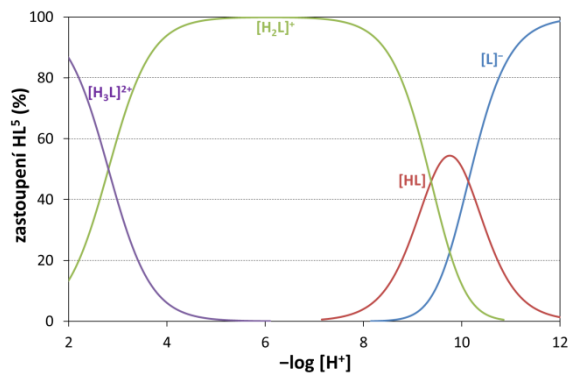
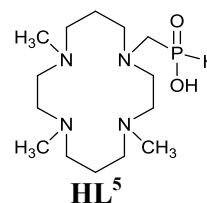
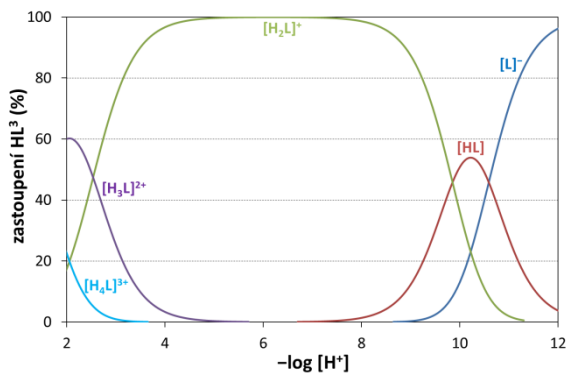
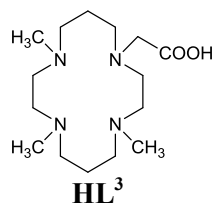
Dusíkové atomy makrocyklu u ligandu **TMC** vykazují nejmenší bazicitu ($\log\beta_2(\text{TMC}) = 18,38$), neboť nejsou přítomna pendantní ramena a tím zde chybí stabilizace intramolekulárních vodíkových vazeb. Podobná situace nastává i v případě **cyklam**. Nicméně samotný **cyklam** se sekundárními aminoskupinami je oproti **TMC** s terciárními skupinami podstatně bazičtější ($\log\beta_2(\text{cyklam}) = 21,68$).

U studovaných ligandů $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ a $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$ dochází ve středně kyselé oblasti pH $\sim 3,5$ ($\log K = 3,44$, respektive 3,61) k protonizaci *p*-aminobenzylové skupiny. Ligandy s fosfonátovými pendantními rameny (ligandy $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$, $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$ a $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$) mají protonizaci prvního stupně fosfonátu v neutrální a slabě kyselé oblasti ($\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$: 7,45 a 6,25; $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$: 6,03; $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$: 7,62). Druhý stupeň protonizace fosfonátu leží až v silně kyselé oblasti ($\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$: 1,32; $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$: ~ 1 ; $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$: 1,50). Protonizace karboxylové skupiny u studovaného ligandu \mathbf{HL}^3 probíhá v překvapivě kyselé oblasti s $\log K_4 = 1,57$ (pro srovnání lze uvést např. analogickou hodnotu pro glycin, $pK_{\text{COOH}} = 2,34$).^[134] Protonizace prvního stupně fosfinátových pendantních skupin je pozorovatelná také až ve velmi kyselé oblasti ($\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ a \mathbf{HL}^5 : ~ 1).

Konstanty popisující protonizaci zbylých atomů dusíku náležících makrocyklu se pohybují při nižších hodnotách pH, neboť protonizace je v tomto případě obtížná kvůli repulzi s $2\times$ protonizovaným makrocyklem (\mathbf{HL}^3 : 2,54; \mathbf{HL}^5 : 2,81; $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$: 2,68; $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$: 3,60) a navíc musí přistupující proton rozrušit intramolekulární vodíkové vazby mezi aminoskupinami makrocyklu. Obecné trendy u studovaných ligandů jsou ve shodě s literárními údaji.^[109]

Obrázek 8. Distribuční diagramy studovaných volných ligandů ($c_L = 0,004$ M, $I = 0,1$ M KNO_3 , $t = 25$ °C).





Pomocí ^1H a ^{31}P NMR spektroskopie byly stanoveny celkové protonizační konstanty $\log \beta_h$ (Příloha 2, závislost chemických posunů NMR signálů na pH viz Příloha 3) všech studovaných ligandů (Obrázek 7). Ze získaných konstant byly následně vypočítány dílčí protonizační konstanty $\log K_h$ (Tabulka 7). Pro ligandy studované potenciometrickými titracemi (viz výše) jsou hodnoty konstant zjištěných pomocí NMR spektroskopie ve velmi dobré shodě s hodnotami získanými potenciometricky. Menší odchylky jsou způsobeny jinou iontovou silou měřených roztoků ($I = 0,1 \text{ M KCl}$) a přesností měření pH pomocí skleněné kombinované elektrody (pouze tříbodová kalibrace při NMR titraci).

Data opět ukazují, že ligandy se silně koordinujícími geminálními bis(fosforovými) pendantními rameny (**H₂L⁷** a **H₃L⁸**) spolu s monofosfonátem (**H₂L⁶**) mají velmi podobné hodnoty

$\log\beta_2 = 21,42, 22,13$ a $22,26$, neboť přítomná pendantní ramena zvyšují bazicitu dusíkových atomů makrocyclu. Nižší hodnota $\log\beta_2 = 21,08$ byla zjištěna u karboxylátového ligandu **HL**³.

Hodnoty dílčích protonizačních konstant $\log K_h$ získané z NMR titrací byly následně použity k fitování dat při vyhodnocování formačních kinetik, neboť hodnoty byly získány za podmínek odpovídajících prováděným kinetickým experimentům.

Tabulka 7. Dílčí protonizační konstanty $\log K_h$ ^a studovaných ligandů získané z ¹H a ³¹P NMR titrací ($I = 0,1$ M KCl, $t = 25$ °C).

<i>h</i>	H₂L ¹	H₄L ²	TMC	HL ³	HL ⁴	HL ⁵	H₂L ⁶
1	10,72	11,78	10,30	10,60	10,67	10,82	11,11
2	10,32	11,64	9,84	10,48	10,14	10,04	11,15
3	3,63	7,48	3,26	2,88	3,03	3,26	6,32
4	–	6,56	2,67	0,85	–	–	3,47
5	–	3,44	–	–	–	–	–
6	–	1,25	–	–	–	–	–

<i>h</i>	H₂L ⁷	H₃L ⁸	HL ⁹	HL ¹⁰	H₃L ¹¹	H₂L ¹²
1	10,85	11,38	10,95	10,87	11,03	10,63
2	10,57	10,75	10,02	10,12	10,54	10,26
3	3,74	7,75	6,04	7,97	7,54	4,43
4	1,67	4,10	3,18	3,40	3,55	3,30
5	–	1,93	–	–	2,07	–
6	–	–	–	–	0,7	–

$$^a K_h = [\text{H}_h\text{L}] / \{[\text{H}] \cdot [\text{H}_{h-1}\text{L}]\}$$

Potenciometrickými titracemi byly také studovány komplexy přechodných kovů (Cu^{2+} , Ni^{2+} a Zn^{2+}) studovaných ligandů. Některé z titrovaných systémů byly studovány tzv. out-of-cell metodou, neboť k ustavení komplexační rovnováhy docházelo v kyselé oblasti poměrně pomalu (kapitola 4.3, v Tabulce 26 jsou uvedené použité čekací doby k ustanovení rovnováhy). Celkové konstanty stability $\log\beta_{hlm}$ studovaných komplexů s ionty přechodných kovů jsou uvedeny v Příloze 4. Vypočítané konsektivní rovnovážné konstanty stability studovaných komplexů $\log K_{hlm}$ jsou uvedeny v Tabulce 8. Distribuční diagramy studovaných systémů s ionty přechodných kovů jsou uvedeny na Obrázku 9.

Tabulka 8. Konsekutivní rovnovážné konstanty stability $\log K_{hlm}$ studovaných komplexů s vybranými ionty přechodných kovů (Cu^{2+} , Ni^{2+} a Zn^{2+} , $I = 0,1 \text{ M KNO}_3$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$).

rovnováha ^a	Cu^{2+}					
	H_2L^1	H_4L^2	HL^3	HL^5	H_2L^6	H_3L^8
$\text{M} + \text{L} \leftrightarrow [\text{M}(\text{L})]$	18,25	23,29	22,42	19,05	22,19	22,96
$[\text{M}(\text{L})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{HL})]$	3,87	6,90	–	2,26	5,77	7,50
$[\text{M}(\text{HL})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{H}_2\text{L})]$	–	5,14	–	–	2,58	2,20
$[\text{M}(\text{H}_2\text{L})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{H}_3\text{L})]$	–	3,95	–	–	–	–
$[\text{ML}(\text{OH})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{L})]$	–	–	12,77	–	–	–

^a náboje jsou pro přehlednost vynechány

rovnováha ^a	Ni^{2+}					
	H_2L^1	H_4L^2	HL^3	HL^5	H_2L^6	H_3L^8
$\text{M} + \text{L} \leftrightarrow [\text{M}(\text{L})]$	11,09	16,09	15,05	11,73	15,84	14,75
$[\text{M}(\text{L})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{HL})]$	5,44	7,62	–	–	–	7,00
$[\text{M}(\text{HL})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{H}_2\text{L})]$	–	5,00	–	–	–	–
$[\text{M}(\text{H}_2\text{L})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{H}_3\text{L})]$	–	6,10	–	–	–	–

^a náboje jsou pro přehlednost vynechány

rovnováha ^a	Zn^{2+}					
	H_2L^1	H_4L^2	HL^3	HL^5	H_2L^6	H_3L^8
$\text{M} + \text{L} \leftrightarrow [\text{M}(\text{L})]$	11,02	16,26	15,16	13,03	17,75	16,05
$[\text{M}(\text{L})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{HL})]$	5,48	7,35	–	–	4,66	7,16
$[\text{M}(\text{HL})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{H}_2\text{L})]$	–	5,20	–	–	–	–
$[\text{M}(\text{H}_2\text{L})] + \text{H} \leftrightarrow [\text{M}(\text{H}_3\text{L})]$	–	5,05	–	–	–	–

^a náboje jsou pro přehlednost vynechány

Potenciometrické titrace ligandů s přechodnými kovy ukázaly, že připravené ligandy tvoří s měďnatými ionty nejstálější komplexy v porovnání s nikelnatými a zinečnatými ionty (jsou cca až o 7 řádů stabilnější), což je zcela v souladu s Irvingovou-Williamsovou řadou. Nikelnaté a zinečnaté komplexy jsou z hlediska stability velice podobné. Obecně jsou studované systémy s Cu^{2+} z hlediska počtu komplexních částic bohatší než Ni^{2+} a Zn^{2+} .

Protonizační konstanta částice $[\text{Cu}(\text{HL}^1)]^+$ je srovnatelná s hodnotou $\log K_3 = 3,44$ *p*-aminobenzylové skupiny volného ligandu. V kyselé oblasti pH lze tedy v případě měďnatého komplexu očekávat kompletně vytvořený „in-cage“ komplex (kov je vázán všemi dusíkatými atomy v kavitě makrocyclu). U zbývajících dvou kovů je situace odlišná. Hodnoty první protonizační konstanty K_{111} jsou v logaritmické škále až o 2 jednotky vyšší, než je konstanta odpovídající *p*-aminobenzylové skupině volného ligandu, a neodpovídají tedy pouze protonizaci vzdálené *p*-aminobenzylové skupiny, ale musí se brát v úvahu i protonizace makrocyclu. Ionty Zn^{2+} a Ni^{2+}

nejdou tedy v protonizovaných částicích koordinovány všemi aminoskupinami makrocyklu, ale komplex $[M(\mathbf{HL}^1)]^+$ je částečně „out-of-cage“.

První dvě protonizační konstanty všech komplexů ligandu $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$ téměř odpovídají hodnotám protonizace fosfonátových pendantních ramen ($\log K_3 = 7,76$ a $\log K_4 = 6,25$). Výsledné dvakrát protonizované částice pak odpovídají tvorbě „in-cage“ komplexů u všech studovaných kovů (PO_3H^- skupina je vázána k centrálnímu iontu kovu). Stejně jako u analogu $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$, další protonizace zřejmě bude odpovídat protonizaci vzdálené *p*-aminobenzylové skupiny pouze u měďnatého komplexu ($\log K_3 = 3,61$). Analogická protonizace (z $[M(\mathbf{H}_2\mathbf{L}^2)]$ do $[M(\mathbf{H}_3\mathbf{L}^2)]^+$) je pro komplexy s Ni^{2+} a Zn^{2+} ionty opět jednodušší a podobně jako u ligandu $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ svědčí o protonizaci aminoskupin makrocyklu a tvorbě „out-of-cage“ protonizovaného komplexu.

Ligand \mathbf{HL}^3 vytváří s měďnatým kationtem stabilní komplex v rozmezí pH 3–11. V bazické oblasti pH je přítomna hydroxido částice $[\text{CuL}^3(\text{OH})]^+$.

I zbylé ligandy \mathbf{HL}^5 , $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$ a $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$ vytvářejí stálé měďnaté komplexy. U ligandu \mathbf{HL}^5 odpovídá protonizovaná částice $[\text{Cu}(\mathbf{HL}^5)]^{2+}$ ($\log K_3 = 2,81$) nejspíše protonizaci aminoskupin makrocyklu. Protonizační konstanty jednou protonizovaných částic $[\text{Cu}(\mathbf{HL}^6)]^+$, respektive $[\text{Cu}(\mathbf{HL}^8)]$, případně dvakrát protonizovaných částic $[\text{Cu}(\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6)]^{2+}$, respektive $[\text{Cu}(\mathbf{H}_2\mathbf{L}^8)]^+$, odpovídají protonizacím pendantních ramen ligandů (hodnoty odpovídajících $\log K_n$ jsou velmi podobné hodnotám pro analogické protonizace volných ligandů).

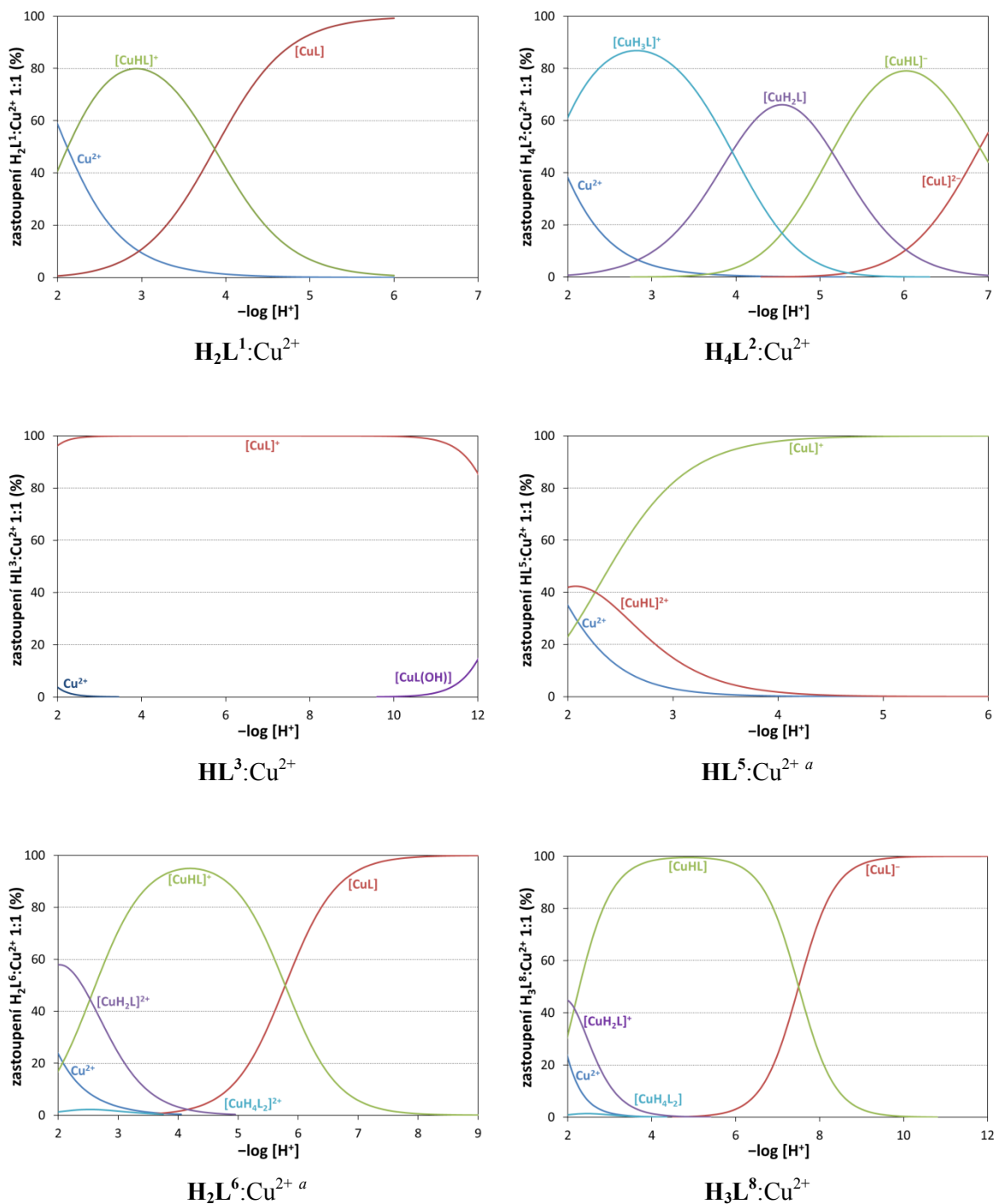
Byl také vypočítán parametr $p\text{Cu}$ pro pH = 7,4 za podmínek, které byly použity při potenciometrických titracích ($c_{\text{Cu}} = c_{\text{L}} = 0,004$ M, Tabulka 9). Nejstabilnější komplexy tvoří samotný **cyklam**, který se koordinuje v konformaci **III**, na rozdíl od série studovaných ligandů, které vytváří patrně konformaci **I** (u některých komplexů byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou (viz kapitola 3.1.5), a u ostatních se předpokládá na základě podobnosti UV-Vis spekter). Ze studovaných ligandů tvoří nejstálější komplexy \mathbf{HL}^3 s acetátovou pendantní skupinou ($p\text{Cu} = 9,59$). Komplexy ostatních ligandů s jedním pendantním ramenem jsou všechny obdobně stálé ($p\text{Cu} \sim 8-9$, a jejich stabilita je obdobná komplexům dříve studovaných ligandů se dvěma fosfonátovými skupinami i komplexům s ligandy **TMC** a **H₄teta**. Oproti tomu, významně nejméně stálé komplexy tvoří ligand $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ se dvěma fosfinátovými pendantními rameny (Tabulka 9).

Tabulka 9. Porovnání konstant stability komplexů s přechodnými kovy (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+}) a hodnot pCu se studovanými a příbuznými ligandy.

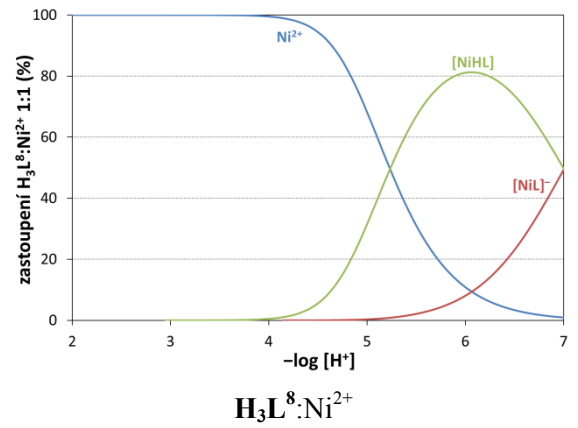
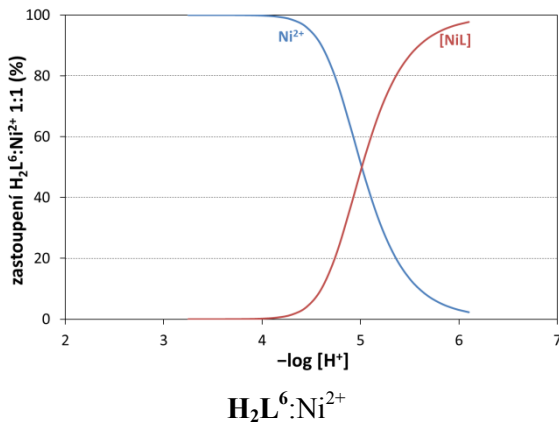
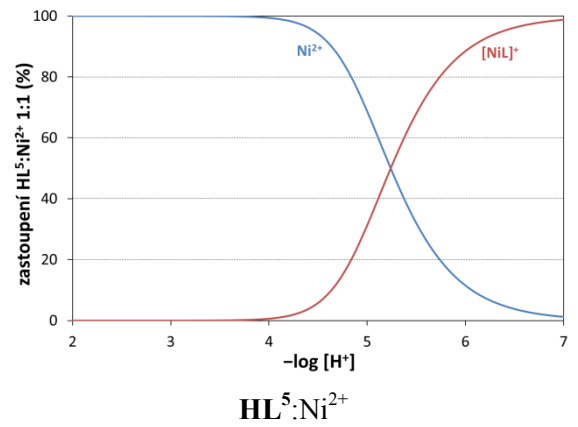
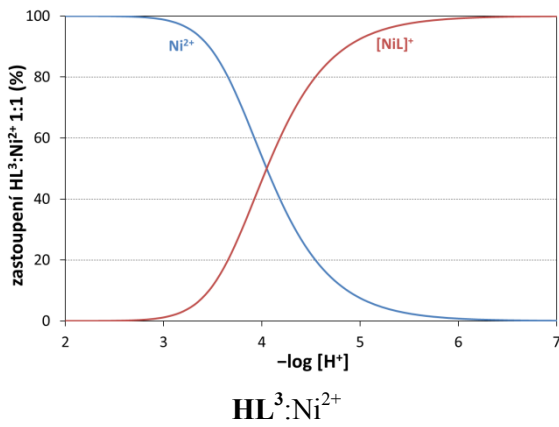
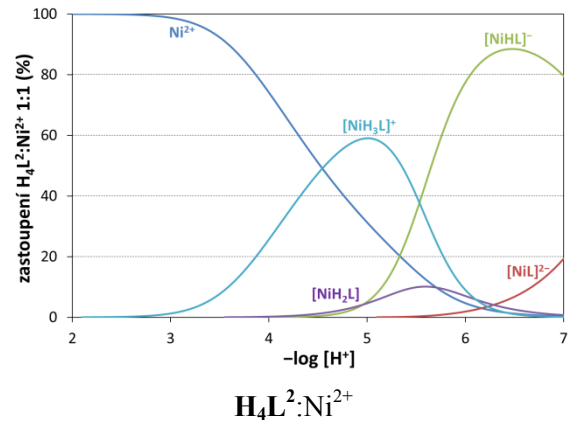
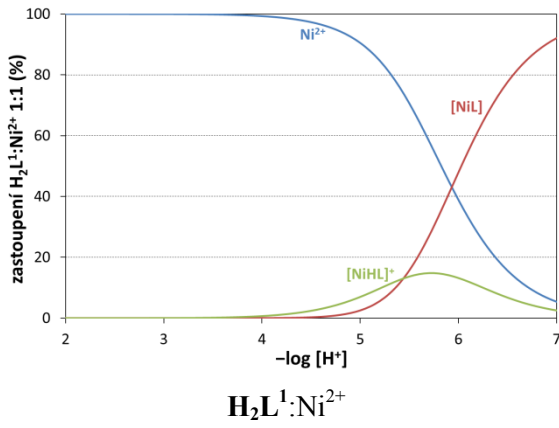
Ligand	$\log\beta_{\text{NiL}}$	$\log\beta_{\text{ZnL}}$	$\log\beta_{\text{CuL}}$	pCu^a
H_2L^1	11,09	11,02	18,25	7,63
H_4L^2	16,09	16,26	23,29	8,71
HL^3	15,05	15,16	22,42	9,59
HL^5	11,73	13,03	19,05	8,37
H_2L^6	15,84	17,75	22,19	8,65
H_3L^8	14,75	16,05	22,96	9,10
$\text{H}_4\text{te2p}$ (<i>pc</i>) ^b	21,99	20,35	25,40	8,13
$\text{H}_4\text{te2p}$ (<i>trans</i>) ^c	21,99	20,35	26,50	8,63
$1,8\text{-H}_4^{\text{Me}_2}\text{te2p}$	15,55	17,56	24,03	8,74
cyklam	22,2	15,20	28,10	11,81
TMC	8,65	10,40	18,30	8,55
H_4teta	20,00	16,62	21,74	9,03

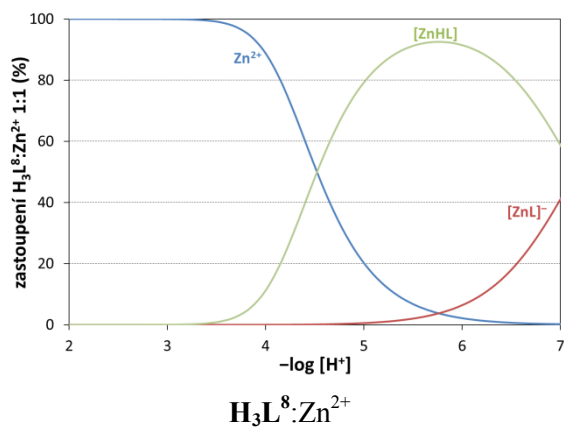
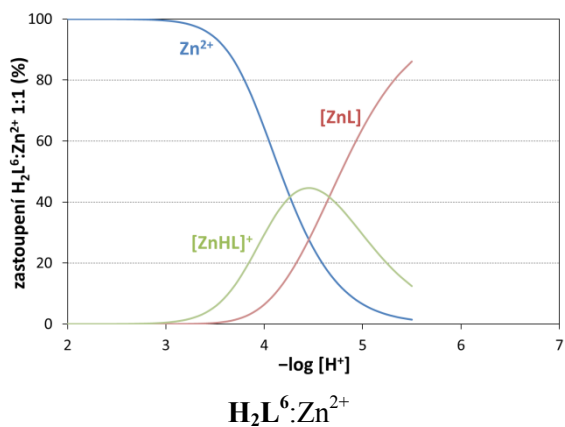
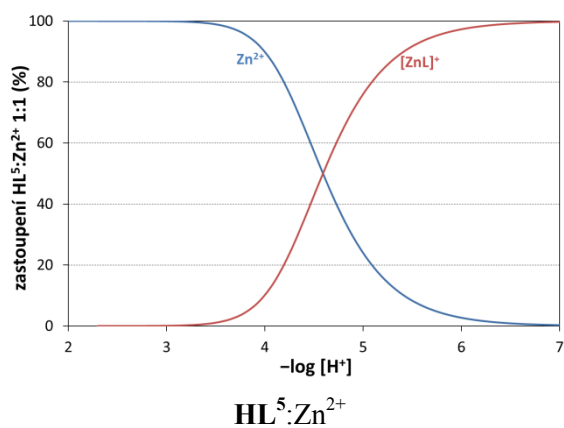
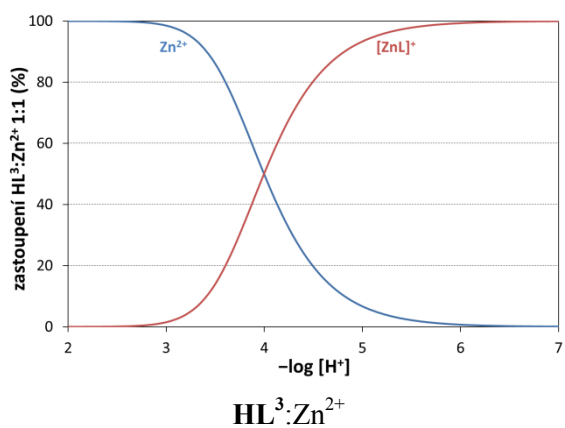
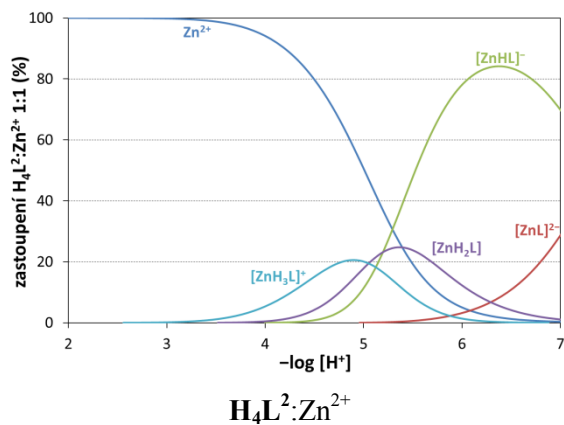
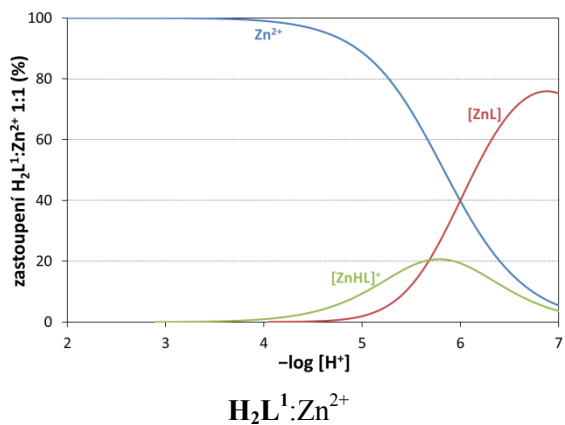
^a pCu je záporný dekadický logaritmus koncentrace volných Cu^{2+} iontů v roztoku ($c_{\text{Cu}} = c_{\text{L}} = 0,004 \text{ M}$, $\text{pH} = 7,4$), ^b *pc* = pentakoordinovaný izomer (konformace **I**), ^c *trans* = *trans-O,O'* oktaedrický izomer (konformace **III**)

Obrázek 9. Distribuční diagramy studovaných systémů M^{2+} -ligand (Cu^{2+} , Ni^{2+} a Zn^{2+}) v poměru ligand:kov 1:1 ($c_L = c_M = 0,004$ M, $I = 0,1$ M KNO_3 , $t = 25$ °C).



^a titrace byla provedena až do pH ~12, nicméně v bazické oblasti již nedochází ke změně složení komplexních částic, a proto je distribuční diagram ukončen při nižší hodnotě pH





3.1.3. Kinetické studie derivátů cyklamu

Tato kapitola se týká studií provedených v rámci řešení stanovených cílů **I/I** a **1/II**.

Formační kinetiky studovaných ligandů

Nejprve byla orientačně změřena formační kinetika měďnatých komplexů všech ligandů při $\text{pH} = 3$ za předpokládaných podmínek pseudoprvního řádu reakce (nadbytek jedné z reagujících komponent byl v rozsahu 10–50×). Lineární závislost pozorované rychlostní konstanty $^f k_{\text{obs}}$ na různých koncentracích Cu^{2+} , Přílohy 6 a 7, respektive na různých koncentracích ligandů, Přílohy 8 a 9, a podobné hodnoty směrnic těchto závislostí pro daný ligand (tj. hodnoty $^f k_2$) potvrzují, že reakce probíhají ve všech případech (s výjimkou ligandu H_3L^{11}) reakcí druhého řádu, tj. Cu^{2+} a L reagují v poměru 1:1. V případě ligandu H_3L^{11} při experimentech s nadbytkem ligandu byly pozorovány významné odchylky od linearity a regrese dat neprochází bodem [0,0]. Na základě struktury ligandu lze předpokládat vznik „out-of-cage“ komplexů v poměru Cu:L 1:2 s koordinací iminodiacetátových pendantních ramen ze dvou molekul ligandů. Rychlostní konstanty druhého řádu studovaných ligandů při nadbytcích měďnatého iontu, respektive nadbytcích ligandu, jsou uvedeny v Tabulce 10.

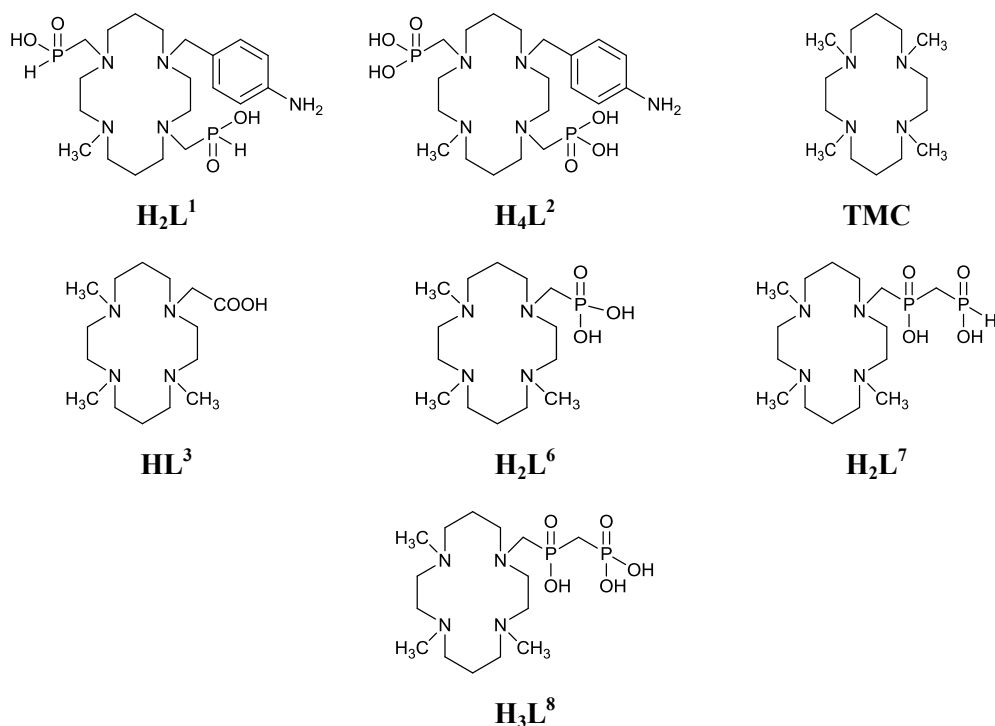
Tabulka 10. Hodnoty získaných rychlostních konstant druhého řádu $^f k_2$ při nadbytcích Cu^{2+} nebo L ($\text{pH} = 3$ chloracetátový pufr, $I = 0,1$ M KCl, $t = 25$ °C).

ligand	$^f k_2$ (nadbytek Cu^{2+}) [s^{-1}]	$^f k_2$ (nadbytek L) [s^{-1}]
TMC	0,178(3)	0,206(5)
HL^3	1134(5)	1232(14)
HL^4	1,41(2)	1,58(5)
HL^5	2,95(5)	3,2(1)
H_2L^6	3,07(3)	2,9(1)
H_2L^7	20,7(4)	24,2(4)
H_3L^8	37(1)	47(1)
HL^9	1,08(1)	0,93(2)
HL^{10}	1,378(7)	1,18(3)
H_3L^{11}	0,627(9)	– ^a
H_2L^{12}	2,11(2)	2,40(3)

^a významná nelinearita dat, viz Příloha 9

Na základě této studie byl vybrán set ligandů (Obrázek 10), které byly studovány z hlediska formačních a disociačních kinetik detailněji. Vznik komplexů studovaných ligandů byl sledován přímo pomocí UV-Vis spektroskopie v rozmezí pH 2,4–7,2 (ligandy H_2L^1 a H_4L^2 při $\text{pH} < 4,5$ klasickou metodou a při $\text{pH} > 4,5$ stopped-flow metodou; ligandy HL^3 , H_2L^6 , H_2L^7 , H_3L^8 a TMC v celém rozsahu pH (2,4–7,2) stopped-flow metodou). Při těchto experimentech byl v reakční směsi použit deseti- nebo padesátinásobný nadbytek Cu^{2+} oproti koncentraci ligandu ($c_L = 0,01$ mM pro ligandy H_2L^1 , H_4L^2 a HL^3 , respektive $c_L = 0,1$ mM pro ligandy TMC, H_2L^6 , H_2L^7 a H_3L^8).

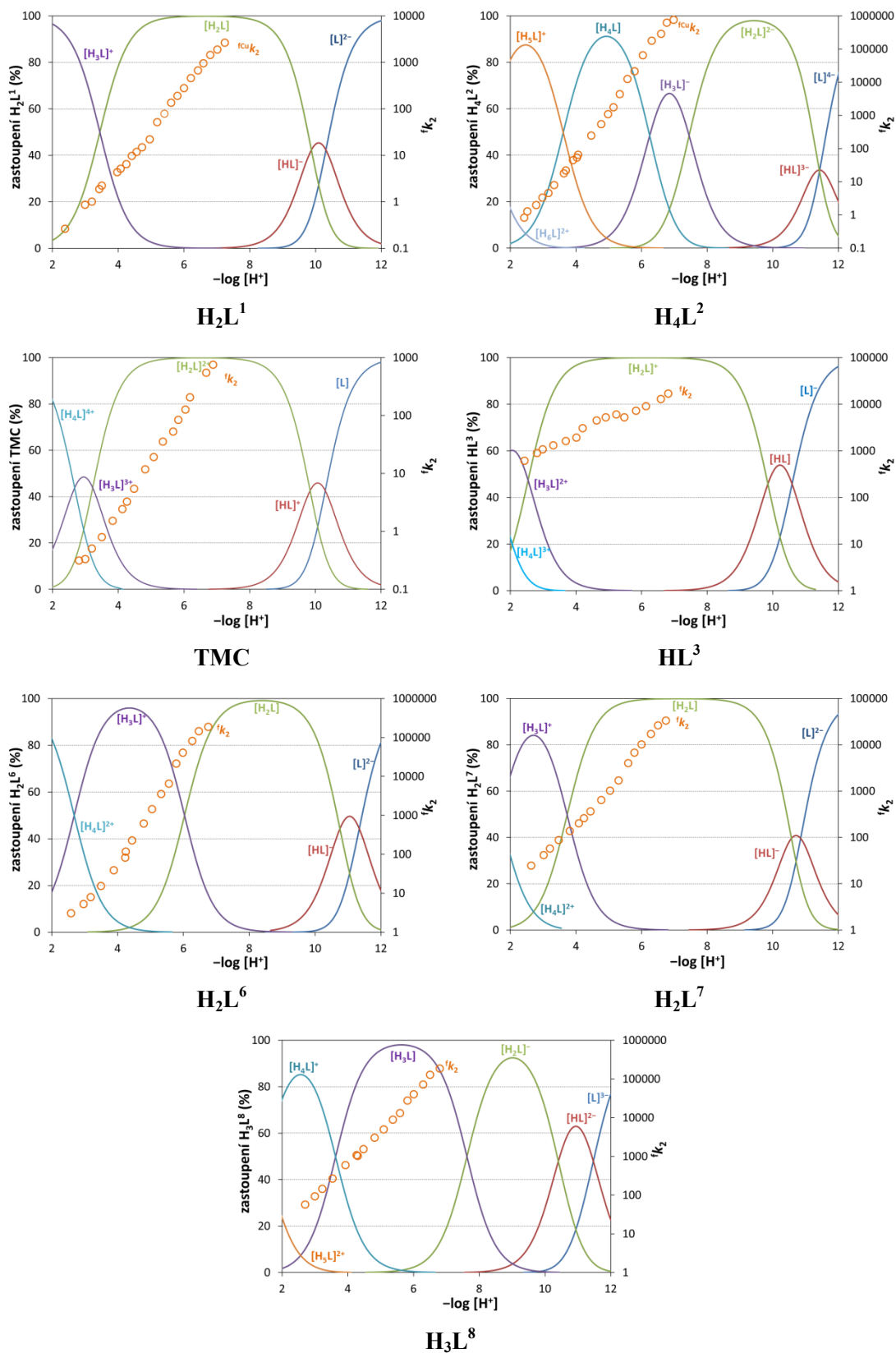
Obrázek 10. Ligandy vybrané pro detailní studium formačních kinetik.



Experimenty byly prováděny ve fosfátovém, chloracetátovém, acetátovém a MES (2-(*N*-morfolin)ethan sulfonová kyselina) pufru. Experimentálně bylo zjištěno, že vliv potenciálně koordinujících acetátového a fosfátového pufru na formační kinetiku je zanedbatelný (potvrzení nezávislosti $^f k_{obs}$ na různé koncentraci i druhu pufrů viz Příloha 5). Koordinační vlastnosti chloracetátového a MES pufru jsou zanedbatelné a taktéž nemají vliv na formační kinetiku.^[135]

Rychlostní konstanta druhého řádu pro formační reakci $^f k_2$ byla získána vydělením pozorované konstanty $^f k_{obs}$ koncentrací Cu^{2+} (získané hodnoty konstanty druhého řádu $^f k_2$ a hodnoty pH, při kterých byly prováděny experimenty, jsou uvedeny v Příloze 10). Na základě grafického znázornění překryvu distribučních diagramů volných ligandů a hodnot rychlostních konstant druhého řádu $^f k_2$ (Obrázek 11) byly navrženy modely pro fitování dat (modely byly sestaveny na základě přítomných částic v roztoku při daném pH; v případech, kdy se již neměnilo složení roztoku, ale hodnota $^f k_2$ se zvyšujícím se pH stále stoupala, bylo zjevné, že je nutné do mechanismu reakce zahrnout i více deprotonované částice, ačkoliv jejich analytická koncentrace v roztoku byla zanedbatelná). Na základě takto odhadnutého modelu byla odvozena příslušná závislost $^f k_2$ na pH (respektive na $[H^+]$) s využitím rychlostních konstant $^f k(H_hL)$ popisujících rychlost reakce příslušných protonizovaných částic ligandu a experimentální data byla touto rovnicí fitována. Navržený obecný mechanismus komplexace Cu^{2+} iontů studovaných systémů je uveden v Příloze 12.

Obrázek 11. Překryv distribučních diagramů volných studovaných ligandů s rychlostní konstantou druhého řádu pro vznik komplexu 1k_2 .



Rychlostní konstanty druhého řádu f_{k_2} pro vznik měďnatých komplexů u ligandů $\mathbf{H_2L^1}$ (K_h získána z potenciometrické titrace) a \mathbf{TMC} (K_h získána z ^1H a ^{31}P NMR titrace) byly fitovány rovnicí (23).

$$f_{k_2} = \frac{f_k \text{HL} + f_k \text{H}_2\text{L} \cdot K_2 \cdot [\text{H}]}{K_2 \cdot [\text{H}] + K_2 \cdot K_3 \cdot \text{H}^2} \quad (23)$$

V případě ligandu $\mathbf{H_4L^2}$ byla použita rovnice (24) (K_h získány z potenciometrické titrace).

$$f_{k_2} = \frac{f_k \text{H}_2\text{L} + f_k \text{H}_3\text{L} \cdot K_3 \cdot [\text{H}] + f_k \text{H}_4\text{L} \cdot K_3 \cdot K_4 \cdot \text{H}^2}{1 + K_3 \cdot [\text{H}] + K_3 \cdot K_4 \cdot \text{H}^2 + K_3 \cdot K_4 \cdot K_5 \cdot \text{H}^3} \quad (24)$$

V případě ligandu $\mathbf{HL^3}$ byla použita rovnice (25) (K_h získány z ^1H a ^{31}P NMR titrace).

$$f_{k_2} = \frac{f_k \text{HL} \cdot K_1 \cdot [\text{H}] + f_k \text{H}_2\text{L} \cdot K_1 \cdot K_2 \cdot \text{H}^2}{K_1 \cdot K_2 \cdot \text{H}^2 + K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot \text{H}^3 + K_1 \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot K_4 \cdot \text{H}^4} \quad (25)$$

V případě ligandů $\mathbf{H_2L^6}$ a $\mathbf{H_2L^7}$ byla použita rovnice (26) (K_h získány z ^1H a ^{31}P NMR titrace).

$$f_{k_2} = \frac{f_k \text{HL} + f_k \text{H}_2\text{L} \cdot K_2 \cdot [\text{H}] + f_k \text{H}_3\text{L} \cdot K_2 \cdot K_3 \cdot \text{H}^2}{K_2 \cdot [\text{H}] + K_2 \cdot K_3 \cdot \text{H}^2 + K_2 \cdot K_3 \cdot K_4 \cdot \text{H}^3} \quad (26)$$

V případě ligandu $\mathbf{H_3L^8}$ byla použita rovnice (27) (K_h získány z ^1H a ^{31}P NMR titrace).

$$f_{k_2} = \frac{f_k \text{H}_2\text{L} + f_k \text{H}_3\text{L} \cdot K_3 \cdot [\text{H}]}{K_3 \cdot [\text{H}] + K_3 \cdot K_4 \cdot \text{H}^2} \quad (27)$$

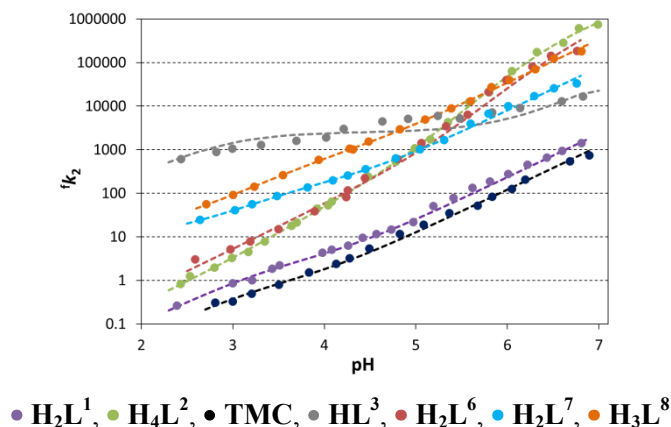
Vypočítané hodnoty rychlostních konstant druhého řádu různě protonizovaných reagujících částic studovaných ligandů jsou uvedeny v Tabulce 11 (v Příloze 11 jsou graficky ukázány příspěvky jednotlivých reagujících částic v daných systémech v závislosti na pH). Grafické znázornění fitu formačních kinetik studovaných systémů je uvedeno na Obrázku 12.

Nejvíce zastoupenou částicí ligandu ve studovaných rozsazích pH je typicky částice s dvojnásobnou protonizací aminoskupin makrocycly spolu s částicemi s protonizovanou pendantní skupinou. K získání dobrého fitu byla v případě ligandů s nejmenší bazicitou aminoskupin makrocycly ($\text{Cu-H}_2\text{L}^1$, Cu-TMC , Cu-HL^3 , $\text{Cu-H}_2\text{L}^6$ a $\text{Cu-H}_2\text{L}^7$) zahrnuta do kinetických modelů i částice $[\text{HL}]$ (i když je její zastoupení v porovnání s jinými částicemi zanedbatelné, viz distribuční diagramy na Obrázku 11). Naopak u ligandů, jejichž pendantní ramena zvyšují bazicitu systému ($\text{Cu-H}_4\text{L}^2$ a $\text{Cu-H}_3\text{L}^8$), se částice $[\text{HL}]$ ve studované oblasti pH neuplatňuje a hlavní reagující složkou je dvakrát protonizovaná částice $[\text{H}_2\text{L}]$. U ligandů $\mathbf{H_4L^2}$, $\mathbf{H_2L^6}$, $\mathbf{H_2L^7}$ a $\mathbf{H_3L^8}$ se komplexace také účastní částice $[\text{H}_3\text{L}]$ (a v případě ligandu $\mathbf{H_4L^2}$ také ještě $[\text{H}_4\text{L}]$), neboť ligandy mají snadno protonizovatelná fosfonátová pendantní ramena, které i v monoprotionizované podobě nesou záporný náboj a jsou schopny vytvářet „out-of-cage“ komplexy (měďnatý ion je držen pendantními rameny mimo kavitu makrocycly, avšak v její blízkosti), které se současnou deprotonací aminoskupin makrocycly přecházejí na stabilní „in-cage“ komplexy.

Tabulka 11. Hodnoty rychlostních konstant druhého řádu různě protonizovaných reagujících částic získaných z fitování dat.

systém	[s ⁻¹ ·mol ⁻¹ ·dm ³]			
	^f k(HL)	^f k(H ₂ L)	^f k(H ₃ L)	^f k(H ₄ L)
Cu–H ₂ L ¹	1,72(9)·10 ⁶	2,98(16)	–	–
Cu–H ₄ L ²	–	3,66(17)·10 ⁶	9,1(7)·10 ³	11,7(9)
Cu–TMC	8,35(4)·10 ⁵	0,94(8)	–	–
Cu–HL ³	8(1)·10 ⁷	2,5(4)·10 ³	–	–
Cu–H ₂ L ⁶	9(1)·10 ⁹	1,2(2)·10 ⁴	15(4)	–
Cu–H ₂ L ⁷	2,9(2)·10 ⁸	1,9(2)·10 ²	13(4)	–
Cu–H ₃ L ⁸	–	1,9(1)·10 ⁶	1,14(5)·10 ³	–

Obrázek 12. Závislost rychlostní konstanty druhého řádu ^fk₂ pro vnik měďnatých komplexů studovaných ligandů na pH (*I* = 0,1 M KCl, *t* = 25 °C). Křivky proložené daty jsou fity vedoucí k výpočtu hodnot uvedených v Tabulce 11.



Ze studované série ligandů je měďnatý kation nejpomaleji komplexován ligandem TMC, který nemá žádné koordinující skupiny. Poněkud rychleji komplexuje ligand H₂L¹ se dvěma methylfosfinátovými pendantními rameny. Ligandy H₄L², H₂L⁶, H₂L⁷, H₃L⁸ a HL³ s methylfosfonátovými, methylfosfino-fosfinátovými, methylfosfino-fosfonátovými a karboxylátovou pendantní skupinou komplexují nejrychleji a v mírně kyselé a neutrální oblasti (pH ~5–7) je rychlostní konstanta jejich komplexace o 2–3 řády vyšší než u předchozích ligandů TMC a H₂L¹. Rychlost jejich komplexace je srovnatelná s dříve studovanými ligandy s fosfonátovými pendantními skupinami **1,8-H₄te2p** a **1,8-H₄^{Me2}te2p** (Obrázek 3).^[62,116] Vysvětlení se dá opřít o fakt, že fosfonáty a methylenbis(fosfonáty/fosfináty) obecně mají vyšší afinitu k udržení kovového iontu ve své blízkosti a vytvářejí „out-of-cage“ komplexy (a tím zvyšují lokální koncentraci Cu²⁺ iontů v blízkosti kavity makrocyklu), které se poté přesmykují na stálé „in-cage“ komplexy. Vyšší zastoupení málo stálých „out-of-cage“ komplexů tak urychluje tvorbu stálých „in-cage“ komplexů, i když je odstoupení protonů z kavity makrocyklu obtížnější díky vyšší bazicitě těchto fosfonátových derivátů.

Ligand \mathbf{HL}^3 překvapivě vykazuje v kyselé oblasti ($\text{pH} < 5$) až o 4 řády rychlejší komplexaci než ostatní studované ligandy. Tento fakt lze vysvětlit tím, že ligand \mathbf{HL}^3 má nízkou hodnotu $\text{p}K_A$ karboxylové skupiny ($\text{p}K_A = 1,57$, pro srovnání lze uvést odpovídající hodnotu pro glycin, $\text{p}K_{\text{COOH}} = 2,34$)^[134] a karboxylová skupina je tedy v celém rozsahu pH , kdy byla komplexace studována, deprotonovaná. Dále se zde může projevovat slabší interakce intramolekulárních vodíkových vazeb karboxylové skupiny na dusíky makrocyklu. Pendantní acetátová skupina je mnohem kratší než fosforová analoga, a není schopna tak dobře stabilizovat protonizaci aminoskupin makrocyklu jako oxofosforové kyseliny. Tím dochází k snadnější deprotonaci makrocyklu a ion kovu tak má usnadněný přístup do kavity než u ligandů s fosforovými pendantními rameny. V méně kyselé oblasti ($\text{pH} > 5$) se však rychleji komplexujícími ligandy stávají deriváty s oxofosforovými pendantními skupinami (Obrázek 12).

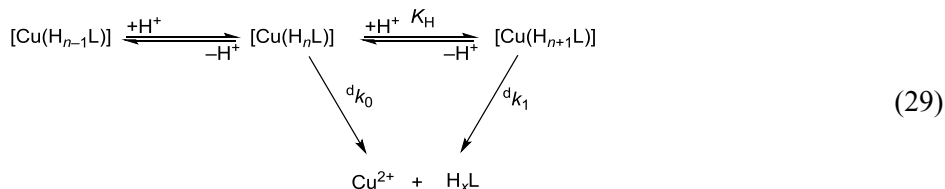
Porovnáme-li ligandy $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$ a $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^7$ (methylenfosfino-fosfonová a methylenfosfino-fosfinová skupina) s ligandy $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$ a $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$ (methylenfosfonová skupina), pak vznik komplexu ligandů s geminálními bis(fosforovými) pendantními rameny je v kyselé oblasti pH o 1–2 řády rychlejší. Komplexace měďnatých iontů ligandem $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ (methylfosfinátová skupina) a \mathbf{TMC} (bez koordinující skupiny) je v kyselé oblasti pH nejpomalejší.

Disociační kinetiky vybraných komplexů

Kysele katalyzovaná disociace měďnatých komplexů studovaných ligandů byla studována v prostředí silné minerální kyseliny. Měření probíhalo v rozsahu 0,025–4,89 M HClO_4 v prostředí $(\text{H,Na})\text{ClO}_4$ o iontové síle 5,0 M při laboratorní teplotě ($25\text{ }^\circ\text{C}$) a při zvýšených teplotách ($35\text{ }^\circ\text{C}$, $45\text{ }^\circ\text{C}$ a $55\text{ }^\circ\text{C}$). Hodnoty pozorovaných konstant disociace $^d k_{\text{obs}}$ studovaných měďnatých komplexů jsou uvedeny v Příloze 13.

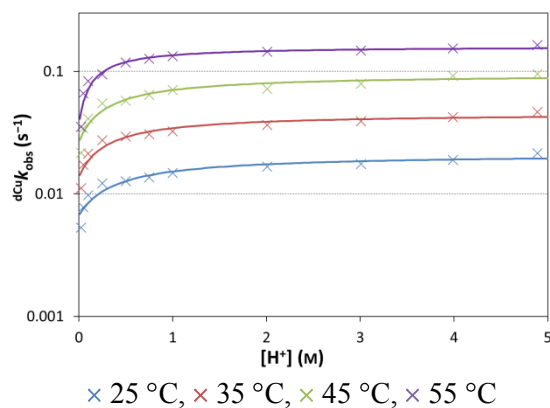
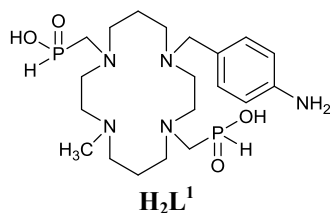
Hodnoty pozorovaných konstant disociace $^d k_{\text{obs}}$ měďnatých komplexů ligandů $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ a $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$ byly následně fitovány podle rovnice (28), která odpovídá mechanismu uvedenému v rovnici (29).

$$^d k_{\text{obs}} = \frac{^d k_0 + ^d k_1 \cdot K_H \cdot [\text{H}]}{1 + K_H \cdot [\text{H}]} \quad (28)$$



V případě těchto systémů je zřejmé, že počet protonů v kineticky aktivních částicích bude závislý na charakteru přítomné pendantní skupiny (methylfosfinátová/methylfosfonátová pendantní ramena). Závislosti pozorované disociační konstanty $^d k_{\text{obs}}$ na koncentraci silné minerální kyseliny při různých teplotách spolu s termodynamickou konstantou K_H a aktivačními/termodynamickými parametry jsou uvedeny v Tabulce 12. Aktivační parametry pro rychlostní konstantu disociace byly získány pomocí linearizace Arrheniovy a Eyringovy funkce, Příloha 14.

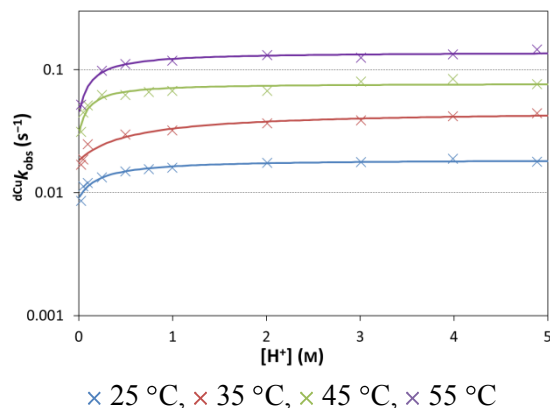
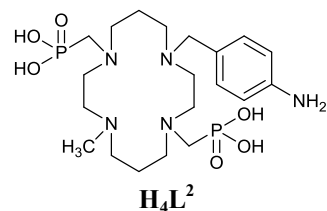
Tabulka 12. Kinetické parametry kyselě katalyzované disociace komplexů Cu–H₂L¹ a Cu–H₄L².



teplota [°C]	rychlostní konstanty		rovnovážná konstanta	
	^d k ₀ [s ⁻¹]	^d k ₁ [s ⁻¹]	K _H [mol ⁻¹ ·dm ³]	logK _H
25	4(1)·10 ⁻³	1,8(1)·10 ⁻²	5(2)	0,66
35	7(2)·10 ⁻³	4,0(2)·10 ⁻²	7(3)	0,81
45	1,6(4)·10 ⁻²	8,3(5)·10 ⁻²	5(2)	0,72
55	1(1)·10 ⁻²	1,5(1)·10 ⁻¹	10(3)	1,00

aktivační/termodynamické parametry				
E _a [kJ·mol ⁻¹] ^a	29(13)	57(2)	ΔH ⁰ [kJ·mol ⁻¹] ^c	17(9)
ΔH [#] [kJ·mol ⁻¹] ^b	27(13)	55(2)	ΔS ⁰ [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^c	69(28)
ΔS [#] [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^b	-200(42)	-95(5)		

^a lnk = -(E_a/RT) + lnA, ^b ln(k/T) = -(ΔH[#]/RT) + (ΔS[#]/R) + ln(k_b/h), ^c lnK_H = -(ΔH⁰/RT) + (ΔS⁰/R)



teplota [°C]	rychlostní konstanty		rovnovážná konstanta	
	^d k ₀ [s ⁻¹]	^d k ₁ [s ⁻¹]	K _H [mol ⁻¹ ·dm ³]	logK _H
25	8,0(8)·10 ⁻³	1,8(1)·10 ⁻²	5(2)	0,71
35	1,7(1)·10 ⁻²	4,1(2)·10 ⁻²	2,7(9)	0,43
45	2,8(5)·10 ⁻²	7,1(4)·10 ⁻²	5(3)	0,72
55	5(1)·10 ⁻²	1,3(1)·10 ⁻¹	6(3)	0,79

aktivační/termodynamické parametry				
E _a [kJ·mol ⁻¹] ^a	50(2)	53(2)	ΔH ⁰ [kJ·mol ⁻¹] ^c	10(15)
ΔH [#] [kJ·mol ⁻¹] ^b	47(2)	51(2)	ΔS ⁰ [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^c	43(48)
ΔS [#] [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^b	-127(6)	-108(7)		

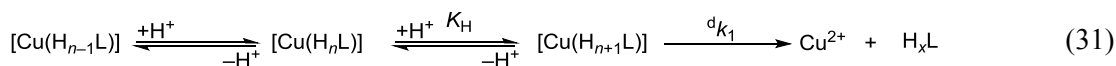
^a lnk = -(E_a/RT) + lnA, ^b ln(k/T) = -(ΔH[#]/RT) + (ΔS[#]/R) + ln(k_b/h), ^c lnK_H = -(ΔH⁰/RT) + (ΔS⁰/R)

U obou ligandů je očekávatelná protonizace vzdálené aminoskupiny na aminobenzylové skupině. V případě $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ dochází k disociaci prostřednictvím dvakrát ($n = 2$, $^d k_0$) a třikrát ($^d k_1$) protonizovaných částic. U ligandu $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$ jsou reaktivními částicemi čtyřikrát ($n = 4$, $^d k_0$) a pětkrát protonizované částice ($^d k_1$). U obou systémů lze předpokládat, že částice $[\text{Cu}(\text{HL}^1)]^+$, respektive $[\text{Cu}(\text{H}_3\mathbf{L}^2)]^+$, jsou stabilní.

Rychlost disociace je u obou systémů při různých teplotách velice podobná. Hodnoty aktivační energie E_a a aktivační entalpie jsou u obou systémů podobné, stejně jako hodnoty aktivačních entropií, které jsou záporné. Získané hodnoty protonizačních konstant popisující rovnováhy mezi částicemi podléhajícími disociaci ($\log K_H = \text{p}K_A \sim 0,7$) ukazují na protonizaci pendantních skupin, která předchází vlastní disociaci. Uvedené ligandy mají velmi podobný mechanismus disociace jako dříve studované strukturálně příbuzné ligandy $\mathbf{H}_4^{\text{Me}_2}\mathbf{te}2\mathbf{p}$ a $\mathbf{H}_4\mathbf{te}2\mathbf{p}$.^[62]

Hodnoty pozorovaných konstant disociace $^d k_{\text{obs}}$ měďnatých komplexů ligandů \mathbf{TMC} , \mathbf{HL}^3 , $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$, $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^7$ a $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$ byly fitovány podle rovnice (30), která odpovídá mechanismu uvedenému v rovnici (31).

$$^d k_{\text{obs}} = \frac{^d k_1 \cdot K_H \cdot [\text{H}]}{1 + K_H \cdot [\text{H}]} \quad (30)$$



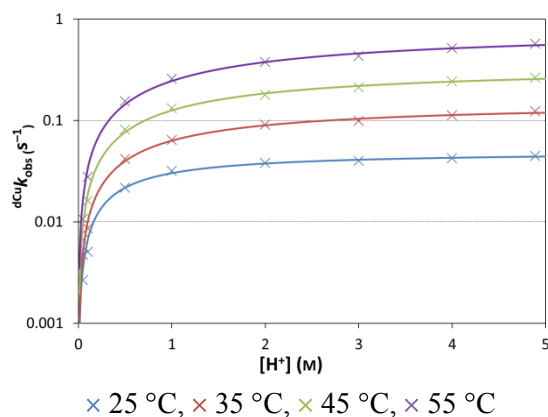
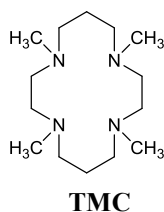
Všechny deriváty cyklamů s trimethylovaným skeletem a jednou koordinující pendantní skupinou disociují stejným mechanismem. Aktivační parametry rychlostní konstanty byly získány pomocí linearizace Arrheniovy a Eyringovy funkce, viz Příloha 14. Kinetické parametry jsou uvedeny v Tabulce 13.

Rychlost disociace komplexů ligandů \mathbf{TMC} , \mathbf{HL}^3 , $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$, $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^7$ a $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$ při různých teplotách je také velice podobná. Hodnoty aktivačních energií a aktivačních entalpií dosahují podobných kladných hodnot. Aktivační entropie jsou ve všech systémech záporné. Získané hodnoty protonizačních konstant popisujících rovnováhu vedoucí ke vzniku disociující částice jsou pro ligandy s koordinujícími skupinami v rozmezí $\log K_H = \text{p}K_A \sim 0,9-1,6$ a ukazují na protonizaci pendantních skupin. U ligandu \mathbf{TMC} je tato konstanta mnohem nižší ($\log K_H = \text{p}K_A = 0,18$ při 25 °C) a odpovídá patrně protonizaci jednoho z dusíkových atomů makrocycly.

Srovnání kinetické inertnosti bylo pro komplexy všech připravených ligandů provedeno za jednotných podmínek ($t = 25$ °C, $c(\text{HClO}_4) = 1$ M, $I = 5$ M ($\text{H}_2\text{Na})\text{ClO}_4$), a pro další srovnání byly vybrány ligandy, které stejně jako studovaný set ligandů tvoří komplexy s geometrií typu \mathbf{I} .^[80] Srovnání pozorovaných poločasů disociace je uvedeno v Tabulce 14. Komplex $\text{Cu}-\mathbf{TMC}$ vykazuje nejnižší kinetickou inertnost v porovnání s ostatními studovanými systémy, neboť centrální atom je pouze tetrakoordinovaný a díky absenci koordinující skupiny zde není žádné sterické bránění protonizace aminoskupin makrocycly. Komplexy $\text{Cu}-\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ a $\text{Cu}-\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$ se dvěma pendantními rameny disociují též relativně rychle, zřejmě z důvodu, že protonizace obou pendantních skupin vede k větší

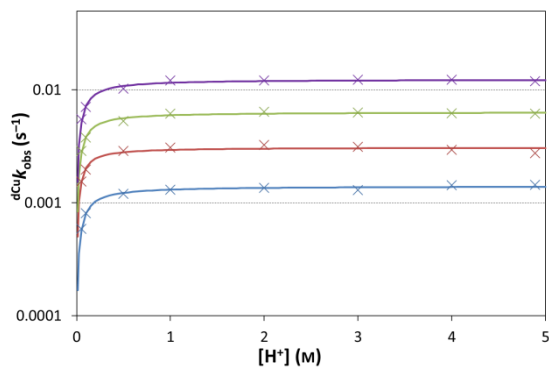
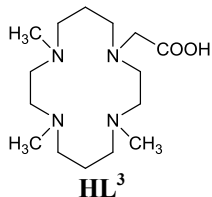
formální „koncentraci“ iontu H^+ v blízkosti centrální kavity a přenos protonu na aminoskupinu makrocyklu (což vede k disociaci komplexu) je tak usnadněn. S tímto zjištěním je konzistentní i relativně rychlá disociace dříve studovaného komplexu $Cu-H_4^{Me_2}te_2p$.^[62] Zbylé studované systémy vykazují poněkud vyšší kinetickou inertnost (Tabulka 14).

Tabulka 13. Kinetické parametry kyselě katalyzované disociace studovaných systémů $Cu-TMC$, $Cu-HL^3$, $Cu-H_2L^6$, $Cu-H_2L^7$ a $Cu-H_3L^8$.



teplota [°C]	rychlostní konstanta		rovnovážná konstanta	
	$^d k_1$ [s ⁻¹]	K_H [mol ⁻¹ ·dm ³]	$\log K_H$	
25	$4,98(11) \cdot 10^{-2}$	1,5(1)	0,18	
35	$1,5(1) \cdot 10^{-1}$	$7(1) \cdot 10^{-1}$	-0,15	
45	$3,5(1) \cdot 10^{-1}$	$6(1) \cdot 10^{-1}$	-0,25	
55	$8,1(5) \cdot 10^{-1}$	$4(1) \cdot 10^{-1}$	-0,36	
aktivační/termodynamické parametry				
E_a [kJ·mol ⁻¹] ^a	75(3)	ΔH^0 [kJ·mol ⁻¹] ^c	-33(7)	
ΔH^\ddagger [kJ·mol ⁻¹] ^b	72(3)	ΔS^0 [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^c	-109(23)	
ΔS^\ddagger [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^b	-27(9)			

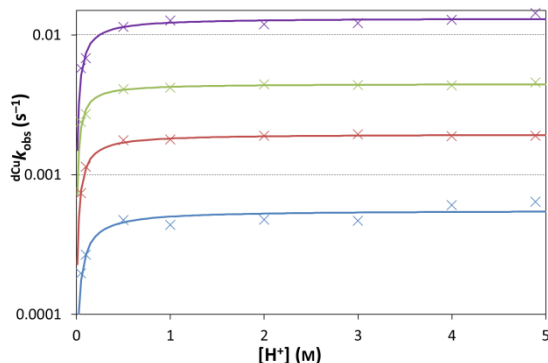
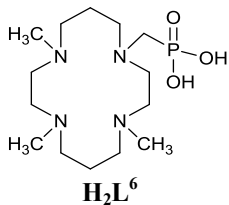
^a $\ln k = -(E_a/RT) + \ln A$, ^b $\ln(k/T) = -(\Delta H^\ddagger/RT) + (\Delta S^\ddagger/R) + \ln(k_b/h)$, ^c $\ln K_H = -(\Delta H^0/RT) + (\Delta S^0/R)$



× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

teplota [°C]	rychlostní konstanta		rovnovážná konstanta	
	$^d k_1$ [s ⁻¹]	K_H [mol ⁻¹ ·dm ³]	$\log K_H$	
25	$1,41(2) \cdot 10^{-3}$	14(1)	1,13	
35	$3,1(1) \cdot 10^{-3}$	19(4)	1,29	
45	$6,4(1) \cdot 10^{-3}$	15(2)	1,18	
55	$1,24(2) \cdot 10^{-2}$	14(2)	1,15	
aktivační/termodynamické parametry				
E_a [kJ·mol ⁻¹] ^a	58,9(4)	ΔH^0 [kJ·mol ⁻¹] ^c	-1(7)	
ΔH^\ddagger [kJ·mol ⁻¹] ^b	56,6(3)	ΔS^0 [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^c	20(23)	
ΔS^\ddagger [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^b	-109,5(8)			

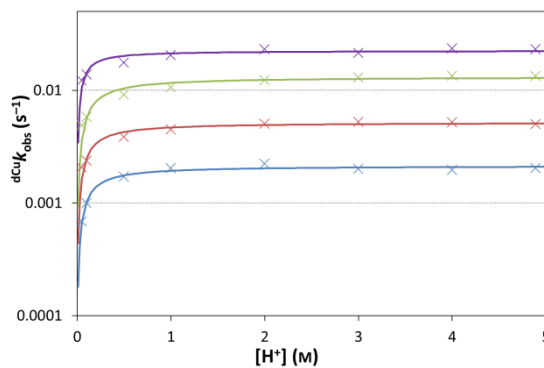
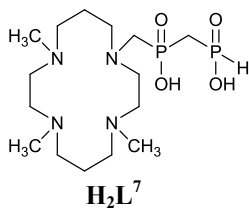
^a $\ln k = -(E_a/RT) + \ln A$, ^b $\ln(k/T) = -(\Delta H^\ddagger/RT) + (\Delta S^\ddagger/R) + \ln(k_b/h)$, ^c $\ln K_H = -(\Delta H^0/RT) + (\Delta S^0/R)$



× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

teplota [°C]	rychlostní konstanta		rovnovážná konstanta	
	$^d k_1$ [s ⁻¹]	K_H [mol ⁻¹ ·dm ³]	$\log K_H$	
25	$5,6(3) \cdot 10^{-4}$	9(4)	0,96	
35	$1,95(2) \cdot 10^{-3}$	13(1)	1,12	
45	$4,5(1) \cdot 10^{-3}$	19(2)	1,28	
55	$1,32(4) \cdot 10^{-2}$	13(4)	1,11	
aktivační/termodynamické parametry				
E_a [kJ·mol ⁻¹] ^a	84(4)	ΔH^0 [kJ·mol ⁻¹] ^c	11(11)	
ΔH^\ddagger [kJ·mol ⁻¹] ^b	82(4)	ΔS^0 [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^c	58(34)	
ΔS^\ddagger [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^b	-33(13)			

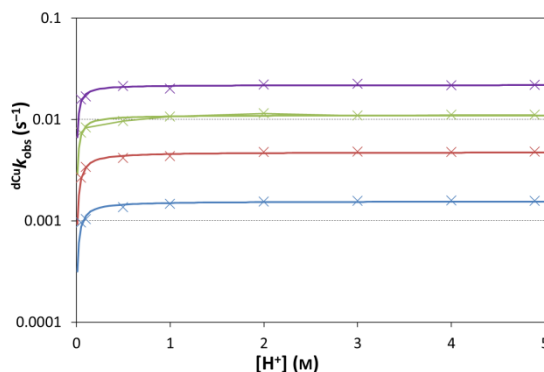
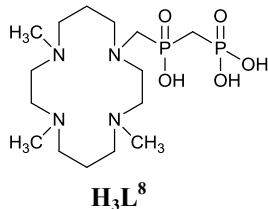
^a $\ln k = -(E_a/RT) + \ln A$, ^b $\ln(k/T) = -(\Delta H^\ddagger/RT) + (\Delta S^\ddagger/R) + \ln(k_b/h)$, ^c $\ln K_H = -(\Delta H^0/RT) + (\Delta S^0/R)$



× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

teplota [°C]	rychlostní konstanta		rovnovážná konstanta	
	^d k ₁ [s ⁻¹]		K _H [mol ⁻¹ ·dm ³]	logK _H
25	2,1(1)·10 ⁻³		9(2)	0,97
35	5,2(1)·10 ⁻³		9(2)	0,97
45	1,3(1)·10 ⁻²		8(2)	0,88
55	2,3(1)·10 ⁻²		18(4)	1,26
aktivační/termodynamické parametry				
<i>E_a</i> [kJ·mol ⁻¹] ^a	65(4)	ΔH^0 [kJ·mol ⁻¹] ^c	14(14)	
ΔH^\ddagger [kJ·mol ⁻¹] ^b	63(4)	ΔS^0 [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^c	66(43)	
ΔS^\ddagger [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^b	-86(13)			

^a $\ln k = -(E_a/RT) + \ln A$, ^b $\ln(k/T) = -(\Delta H^\ddagger/RT) + (\Delta S^\ddagger/R) + \ln(k_b/h)$, ^c $\ln K_H = -(\Delta H^0/RT) + (\Delta S^0/R)$



× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

teplota [°C]	rychlostní konstanta		rovnovážná konstanta	
	^d k ₁ [s ⁻¹]		K _H [mol ⁻¹ ·dm ³]	logK _H
25	1,55(3)·10 ⁻³		26(4)	1,41
35	4,8(1)·10 ⁻³		24(3)	1,38
45	1,10(2)·10 ⁻²		35(6)	1,55
55	2,20(4)·10 ⁻²		44(7)	1,64
aktivační/termodynamické parametry				
<i>E_a</i> [kJ·mol ⁻¹] ^a	72(4)	ΔH^0 [kJ·mol ⁻¹] ^c	16(5)	
ΔH^\ddagger [kJ·mol ⁻¹] ^b	69(4)	ΔS^0 [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^c	80(17)	
ΔS^\ddagger [J·K ⁻¹ ·mol ⁻¹] ^b	-67(13)			

^a $\ln k = -(E_a/RT) + \ln A$, ^b $\ln(k/T) = -(\Delta H^\ddagger/RT) + (\Delta S^\ddagger/R) + \ln(k_b/h)$, ^c $\ln K_H = -(\Delta H^0/RT) + (\Delta S^0/R)$

Tabulka 14. Porovnání poločasů disociace $\tau_{1/2}$ všech studovaných měďnatých komplexů ($t = 25\text{ }^\circ\text{C}$, $c(\text{HClO}_4) = 1\text{ M}$, $I = 5\text{ M}(\text{H}_2\text{Na})\text{ClO}_4$).

Komplex	$\tau_{1/2}$
Cu-TMC	22 s
Cu-H ₂ L ¹	42 s
Cu-H ₄ L ²	44 s
Cu-H ₄ ^{Me²} te2p	2,5 min ^[62]
Cu-H ₂ L ⁷	7,0 min
Cu-H ₃ L ⁸	8,8 min
Cu-HL ³	11,2 min
Cu-H ₂ L ⁶	14,8 min
Cu-H ₂ L ¹²	18,8 min
Cu-H ₄ te2p (<i>pc</i>)	19,7 min ^[62]
Cu-HL ¹⁰	20,3 min
Cu-HL ⁵	21,3 min
Cu-HL ⁹	24,7 min
Cu-HL ⁴	34,2 min
Cu-H ₃ L ¹¹	35,0 min

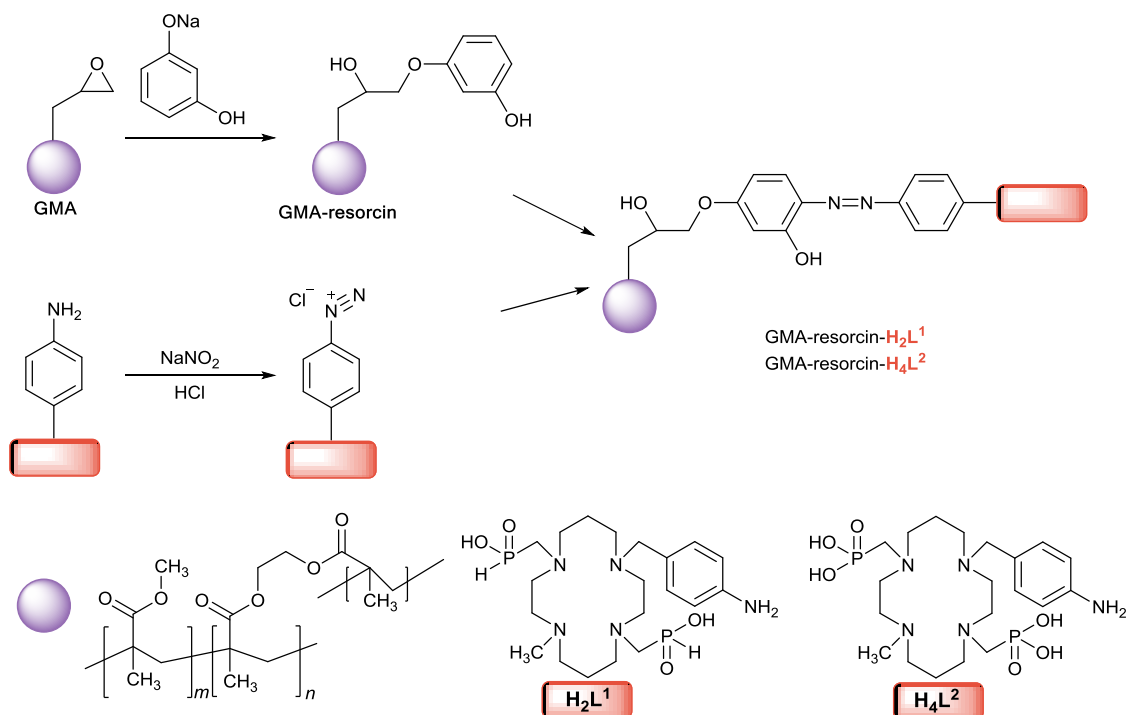
3.1.4. Radiochemická komplexace a separace radionuklidu mědi ^{64}Cu

Tato kapitola se týká studií provedených v rámci řešení stanovených cílů I/I a I/II.

Syntéza a charakterizace iontově selektivních pryskyřic s navázanými studovanými ligandy

Připravené ligandy H_2L^1 a H_4L^2 byly díky své vysoké selektivitě, poměrně rychlé komplexaci a tvorbě kineticky méně stálých měďnatých komplexů studovány z hlediska aplikací určených pro selektivní separaci radionuklidů mědi ze směsi konkurenčních iontů. Ligandy byly kovalentně navázány na hydrofilní makromolekulární nosič (Obrázek 13).

Obrázek 13. Schématické znázornění přípravy studovaných chelatujících pryskyřic.



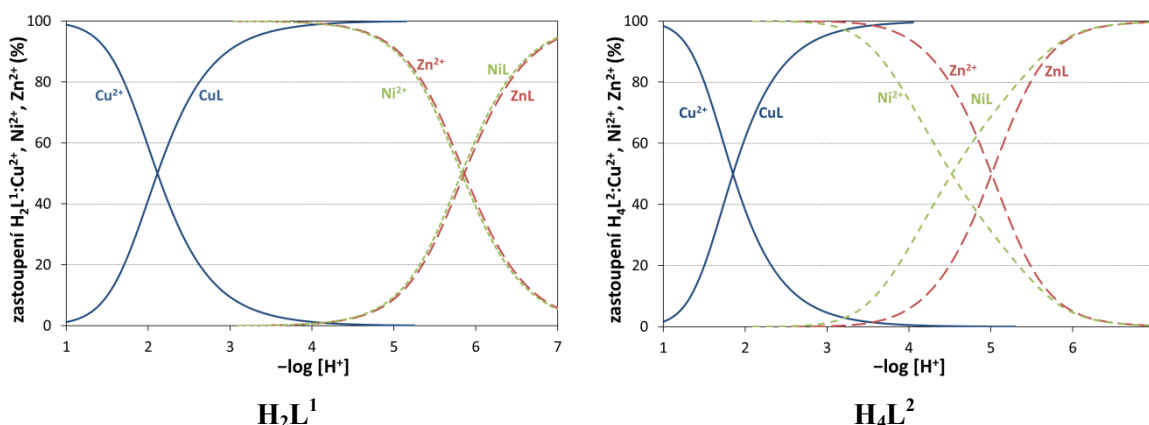
Syntéza polymerního nosiče, separace mědi ze směsi s nadbytkem nikelnatých a zinečnatých iontů a separace radionuklidu ^{64}Cu z nadbytku nikelnatých iontů byla provedena kolegy z Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v Praze ve spolupráci s kolegy z německého institutu (Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research). Experimentální část je uvedena v publikovaném článku.^[136]

Obecně je rychlost adsorpce iontů na polymerní nosič závislá na rychlosti komplexace přítomného ligandu a na transportních jevech, jako je rychlost difúze a přístupnost chelatačních skupin. Proto byl zvolen jako polymerní hydrofilní nosič poly(glycidylmethakrylát-*co*-ethylen dimethakrylát) – **GMA**, který obsahuje reaktivní epoxidovou skupinu. Tato skupina je vhodná pro další syntetickou modifikaci.^[15,137] Na epoxidové skupiny byla navázána sodná sůl resorcinu (sodná sůl byla použita ke zvýšení nukleofility) za vzniku aktivního polymerního nosiče obsahujícího

1-hydroxy-3-alkoxybenzen (**GMA-resorcin**).^[138] **GMA-resorcin** byl následně použit k pasivnímu azo-couplingu s diazoniovou solí připravených ligandů za vzniku **GMA-resorcin-H₂L¹** nebo **GMA-resorcin-H₄L²**. Potvrzení úspěšné reakce bylo detekováno vizuálně podle změny barvy (oranžové zabarvení reakční směsi díky chromoforním azo skupinám), dále pomocí IR (zvýšení signálu OH skupiny) a ³¹P CP-MAS NMR (přítomnost fosforového signálu z molekul ligandů). Přítomnost ligandů byla také ověřena vysokou chelatační kapacitou měďnatých iontů (**H₂L¹**: 65 μmol·g⁻¹ a **H₄L²**: 44 μmol·g⁻¹).

Připravené polymerní chelatající pryskyřice byly studovány při separacích malého množství Cu²⁺ iontů v přítomnosti velkých nadbytků (cca 400–500 molární nadbytek) konkurenčních iontů Ni²⁺ a Zn²⁺ (které jsou v roztocích cíleného nuklidu často přítomny ve velkém množství, neboť se jedná o zdrojový materiál; cílený nuklid mědi je přítomen pouze ve stopových množstvích). Hodnoty pH (3,0 a 5,0) byly zvoleny na základě simulací určených z distribučních diagramů, kdy při nižším pH = 3,0 je kompletně (termodynamicky) zakomplexován pouze měďnatý ion. Při vyšším pH = 5,0 začíná docházet ke komplexaci iontů nikelnatých a zinečnatých (Obrázek 14).

Obrázek 14. Součtové distribuční diagramy studovaných komplexů ligandů **H₂L¹** a **H₄L²**.



Všechny volné ionty přítomné v získaných supernatantech byly analyzovány pomocí AAS. Při obou hodnotách pH a v obou případech pryskyřic došlo k naadsorbování jen zcela zanedbatelného množství konkurenčních iontů. Obě připravené modifikované pryskyřice vykazují také velmi podobnou adsorpci měďnatých iontů. Při pH = 3 bylo z roztoku imobilizováno přibližně 20–30 % Cu²⁺ a při pH = 5 bylo zakomplexováno přibližně 80 % Cu²⁺. V obou sledovaných systémech koeficient selektivity měďnatých iontů vzrostl při přechodu z pH = 3 na pH = 5 více než o jeden řád, viz Tabulka 15. Desorpce (dekomplexace) byla prováděna v prostředí 1M kyseliny chlorovodíkové a uvolnění iontu Cu²⁺ bylo téměř kvantitativní.

Tabulka 15. Relativní množství vázaného kovu na pryskyřici a koeficient selektivity^a (koncentrace nikelnatých a zinečnatých iontů při adsorpci byla 10 mg·cm⁻³ a koncentrace měďnatých iontů při adsorpci byla 0,02 mg·cm⁻³).

	pH = 3		pH = 5	
	Cu/Ni c(Cu)	Cu/Zn c(Cu)	Cu/Ni c(Cu)	Cu/Zn c(Cu)
	pryskyřice–H ₂ L ¹			
relativní množství naadsorbované Cu (%)	24,8	20,6	81,3	80,9
koeficient selektivity Cu/M ^a	1,7·10 ³	1,2·10 ³	4,4·10 ⁴	5,4·10 ⁴
	pryskyřice–H ₄ L ²			
relativní množství naadsorbované Cu (%)	33,2	28,0	77,6	75,6
koeficient selektivity Cu/M ^a	1,9·10 ³	1,8·10 ³	3,2·10 ⁴	4,7·10 ⁴

^a koeficient selektivity $\{[Cu^{2+}]_{adsorb}/[Cu^{2+}]_{roztok}\}/\{[M^{2+}]_{adsorb}/[M^{2+}]_{roztok}\}$

Separace radionuklidů ⁶⁴Cu pomocí iontově selektivních pryskyřic se studovanými ligandy

Z předchozích experimentů na neradioaktivních materiálech bylo zjištěno, že připravené iontově selektivní pryskyřice vykazují požadované vlastnosti. Experiment byl zopakován za radiochemických podmínek s nuklidem mědi ⁶⁴Cu (separace ⁶⁴Cu v přítomnosti 900 molárním nadbytku Ni²⁺). Radiochemické studie byly prováděny při pH = 5,5. Radionuklid mědi [⁶⁴Cu]CuCl₂ byl připraven v beznosičové podobě pomocí standardních procedur cyklotronovou reakcí ⁶⁴Ni(p,n)⁶⁴Cu.^[27] Sorpce a desorpce byla studována pomocí detekce množství radioaktivity a kontrolována po vyhasnutí radioaktivity pomocí ICP-MS (měření bylo pouze kvalitativní, koncentrace byly na hranici detekovatelnosti přístroje).

Adsorpční experimenty byly provedeny tak, že připravené roztoky ⁶⁴Cu obsahující nadbytek přírodního Ni²⁺ byly přidány k vodné suspenzi připravených pryskyřic a pryskyřice byly následně promývány pufrům MES o pH = 5,5. Desorpce byla provedena 1M kyselinou chlorovodíkovou. V každém kroku byla měřena radioaktivita pryskyřice a supernatantů. Souhrnná data jsou uvedena v Tabulce 16.

Z balance celkových aktivit získaných během experimentů bylo zjištěno, že obě pryskyřice vykazují velmi dobrou afinitu k měďnatým iontům. Aktivita pryskyřic po konečném promytí pufrům dosahovala poměrně uspokojivých výsledků. Hodnoty byly stanoveny na 64 % (pryskyřice–H₂L¹), respektive 72 % (pryskyřice–H₄L²). Desorpce měďnatých iontů byla u obou pryskyřic téměř kvantitativní (pryskyřice–H₂L¹ 93 %; pryskyřice–H₄L² 98 %). V konkurenci nikelnatých iontů jsou obě pryskyřice za radiopodmínek vysoce selektivní vůči mědi a vykazují vhodné separační vlastnosti.

Tabulka 16. Celková balance aktivity ^{64}Cu během adsorpčních a desorpčních experimentů s iontově selektivními pryskyřicemi s nadbytkem Ni^{2+} .

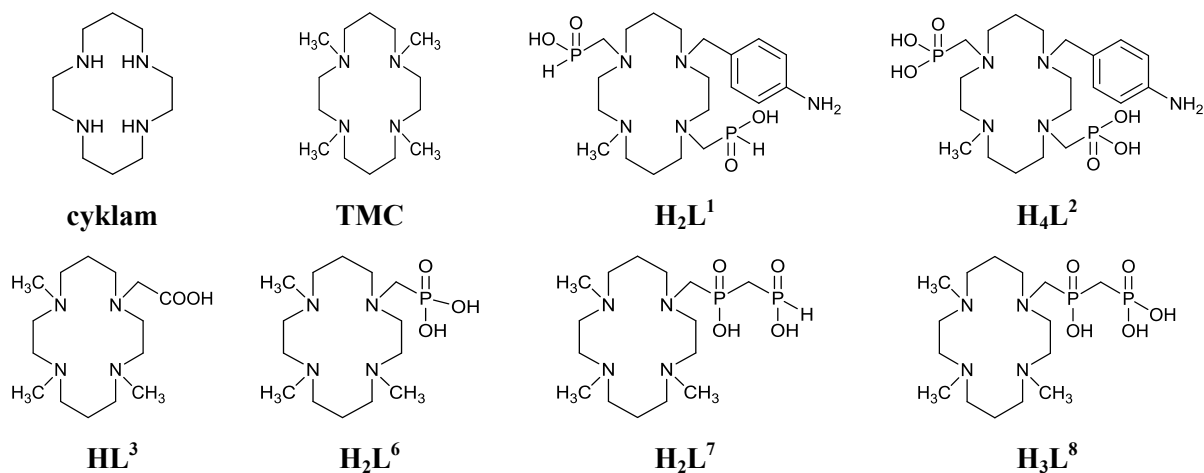
Adsorpce [MBq]	pryskyřice– H_2L^1	pryskyřice– H_4L^2
přidaná celková aktivita [MBq]	51,53	52,18
aktivita zachycená pryskyřicí [MBq]	33,10 (64 %)	37,67 (72 %)
Desorpce [MBq]	pryskyřice– H_2L^1	pryskyřice– H_4L^2
začínající aktivita	33,10	37,67
celková uvolněná aktivita z pryskyřice	30,91 (93 %) ^a	36,80 (98 %) ^b

^a vztaženo na aktivitu zachovanou na pryskyřici

Studium rychlosti komplexace série nových ligandů za radiopodmínek

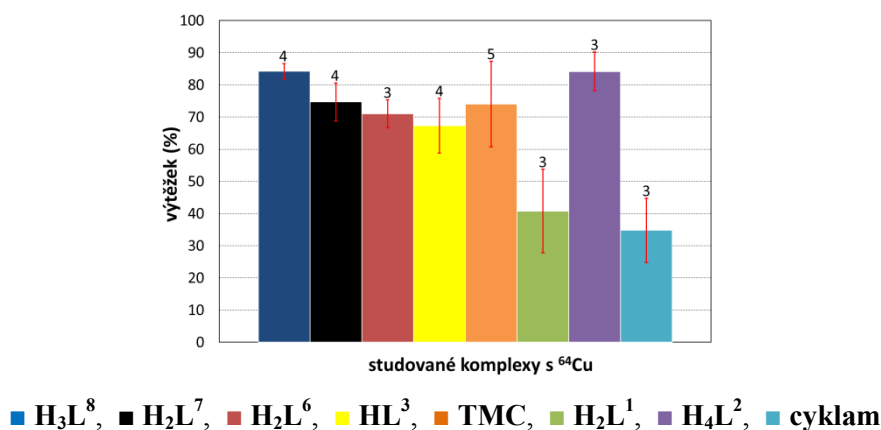
Na základě předchozích studií formačních kinetik připravených ligandů byly vybrány vhodné ligandy pro další studie s radioaktivní měď ^{64}Cu . Ligandy zvolené pro studium s radionuklidem ^{64}Cu jsou uvedeny na Obrázku 15. Tato studie byla provedena ve spolupráci s kolegou Mgr. Tomášem Davidem, Ph.D. Měření probíhalo v Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research a autorka dizertační práce se na těchto experimentech přímo podílela.

Obrázek 15. Ligandy zvolené pro studium radiokomplexace.



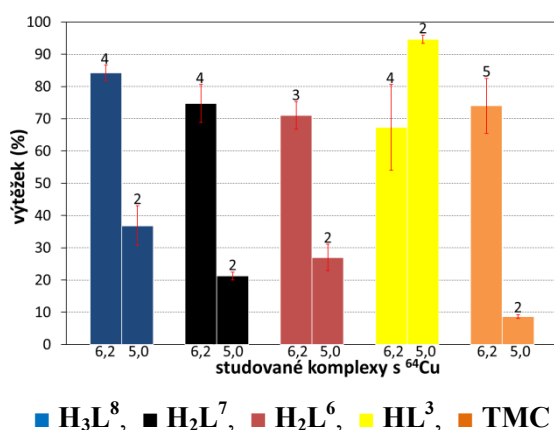
Stanovení rychlosti komplexace vybraných ligandů s ^{64}Cu bylo provedeno při $\text{pH} = 6,2$ (pufr MES) a při $\text{pH} = 5,0$ (acetátový pufr). Experimenty byly prováděny s několika různými šaržemi připravené radiomědi (beznosičový radionuklid mědi ^{64}Cu) byl připraven v cyklotronu a izolován pomocí standardních procedur.^[27] Experimenty byly s jedním ligandem opakovány podle potřeby 3–5×. Pomocí radio-TLC scanneru byla sledována aktivita volné a zakomplexované mědi a byl stanoven radiologický výtěžek komplexace. Grafické znázornění výtěžků radiochemických reakcí provedených při $\text{pH} = 6,2$ je uvedeno na Obrázku 16.

Obrázek 16. Grafické znázornění radiochemických výtěžků reakcí vybraných studovaných ligandů s $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ za radiopodmínek při pH = 6,2 (MES/NaOH); chybové úsečky vyznačují směrodatné odchylky, číslo nad chybovou úsečkou udává počet nezávislých experimentů.



Je patrné, že rychlost komplexace měďnatých iontů je u všech studovaných ligandů při pH = 6,2 velice podobná a radiochemický výtěžek se pohybuje mezi 70–80 %. Pouze ligandy H_2L^1 a **cyklam** vykazují při této hodnotě pH poněkud pomalejší komplexaci vedoucí k nižšímu výtěžku (~40%). Pro zjištění selektivity mezi ligandy byl komplexační experiment proveden ještě při pH = 5,0. Grafické znázornění výtěžků radiochemických reakcí je uvedeno na Obrázku 17 spolu s porovnáním s daty získanými při hodnotách pH = 6,2.

Obrázek 17. Grafické porovnání radiochemických výtěžků reakcí vybraných studovaných ligandů s $[^{64}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ za radiopodmínek při pH = 6,2 (MES/NaOH) a pH = 5,0 (kyselina octová/NaOH); chybové úsečky vyznačují směrodatné odchylky, číslo nad chybovou úsečkou udává počet nezávislých experimentů.



Získané hodnoty radiochemického výtěžku při pH = 5,0 jsou ve většině případů očekávatelně nižší než při pH = 6,2. Snížením pH reakční směsi dochází k vyšší průměrné protonizaci ligandů a tím ke snížení koncentrace rychle komplexujících částic (s nižším stupněm protonizace) a ke zpomalení

celkové reakce. Tento očekávaný trend se projevil u všech studovaných ligandů s výjimkou ligandu **HL**³. Nejvíce se zpomalila komplexace ligandu bez pendantních ramen **TMC**.

Ligand s pendantní acetátovou skupinou **HL**³ vykazuje při nižší hodnotě pH významně nejrychlejší komplexaci, což je konzistentní s výsledky získanými z kinetických experimentů s neradioaktivní mědí.

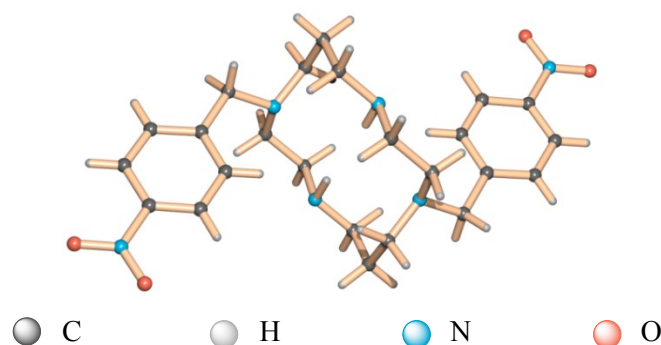
3.1.5. Studium cyklamových derivátů v pevné fázi

Stanovený cíl 1/I

V rámci řešení cíle 1/I byly rentgenovou difrakcí stanoveny krystalové struktury bočního produktu **8** a nesymetrických intermediátů **7** a **12**.

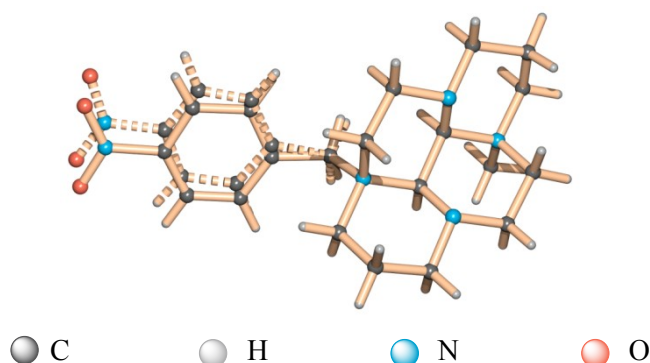
Látka 1,8-bis(*p*-nitrobenzyl)cyklam **8** krystalizuje v triklinické soustavě v prostorové grupě *P* $\bar{1}$ jako žluté krystalky. V jedné elementární buňce jsou přítomny dvě centrosymetrické molekuly, přičemž jedna z nich má makrocyclickou část disorderovanou ve dvou pozicích v poměru 90:10. U obou nezávislých jednotek, včetně obou disorderovaných pozic, zaujímá makrocyclická část obdélníkovou konformaci (3,4,3,4)-C^[81] s nitrobenzylovým substituentem navázaných na atomu dusíku v kratší straně obdélníku. Konformace je stabilizována intramolekulovou vodíkovou vazbou ($d_{N\cdots N} = 2,97$ Å, úhel N–H \cdots N = 111°). Molekulová struktura nedisorderované molekuly je uvedena na Obrázku 18.

Obrázek 18. Molekulová struktura studovaného bočního produktu **8** z jeho krystalové struktury.



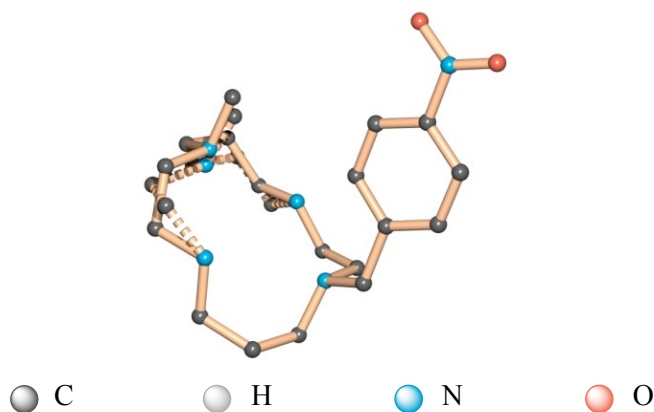
Kvartérní sůl **12** krystalizuje v podobě **12**·4EtOH v monoklinické soustavě v prostorové grupě *P*2₁/*c* jako žluté krystalky. Nezávislá buňka obsahuje jednu vzorovou jednotku (bis(kvartérní) kation se dvěma jodidovými anionty a čtyřmi molekulami ethanolu). Nitrobenzylová skupina je disorderovaná ve dvou polohách s vypřesněným poměrem 52:48 (v obou případech má společnou methylovou skupinu benzylového substituentu, viz Obrázek 19). Stanovená RTG struktura potvrdila vzájemnou *cis*-geometrii aminových skupin (vodíkové substituenty na glyoxalovém můstku směřují vůči dusíkovým atomům makrocyclu na stejnou stranu).

Obrázek 19. Molekulová struktura kationtu bis(kvartérní) sole **12** z krystalové struktury **12**·4EtOH. Je ukázán disorder nitrobenzylové skupiny.



Látka **7** krystalizuje v kosočtverečné soustavě v prostorové grupě $P2_12_12_1$ jako žluté krystaly. V nezávislé jednotce je jedna molekula. Část makrocyclu je disorderovaná ve dvou pozicích s obsazovacími faktory v poměru 80:20, viz Obrázek 20.

Obrázek 20. Molekulová struktura studované látky **7** z její krystalové struktury. Je ukázán disorder části makrocyclu. Vodíkové atomy nejsou pro zachování přehlednosti zobrazeny.

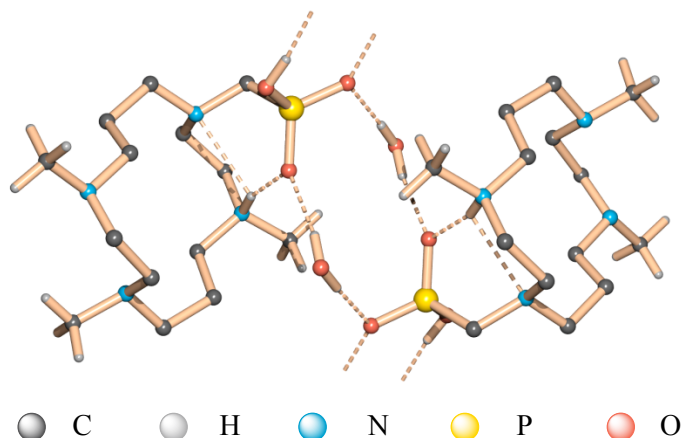


Stanovený cíl 1/II

V rámci řešení cíle **1/II** byly rentgenovou difrakcí stanoveny krystalové struktury ligandu $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$ a měďnaté komplexy $\text{Cu}-\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$, $\text{Cu}-\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{11}$ a $\text{Cu}-\mathbf{H}_2\mathbf{L}^{12}$.

Ligand $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$ byl izolován v podobě $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ v triklinické soustavě v prostorové grupě $P\bar{1}$ jako bezbarvé krystaly. Velmi překvapivě je makrocyclická část pouze monoprotionizována a druhý proton je navázán na fosfonátové skupině. Protonizace fosfonátové pendantní skupiny je stabilizována tvorbou osmičlenných cyklů s krátkými intermolekulárními vodíkovými vazbami $\text{P}(-\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-)_2\text{P}$ ($d_{\text{O}\cdots\text{O}} = 2,54 \text{ \AA}$, úhel $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O} = 174^\circ$), typickými pro oxofosforové kyseliny v pevném stavu. Další vodíkové vazby jsou tvořeny mezi protonizovaným atomem dusíku makrocyclu a kyslíkem pendantního ramene, a mezi deprotonizovanými atomy kyslíku pendantního ramene ze dvou molekul ligandů přes molekulu vody, viz Obrázek 21.

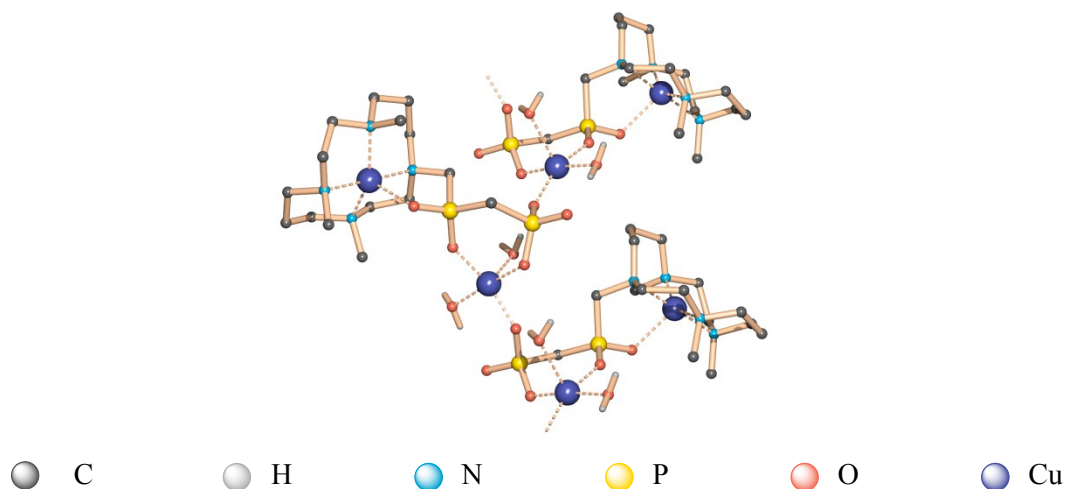
Obrázek 21. Molekulová struktura studovaného ligandu H_2L^6 z krystalové struktury $\text{H}_2\text{L}^6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Vodíkové atomy vázané na uhlíkové atomy nejsou s výjimkou methylových skupin pro zachování přehlednosti zobrazeny.



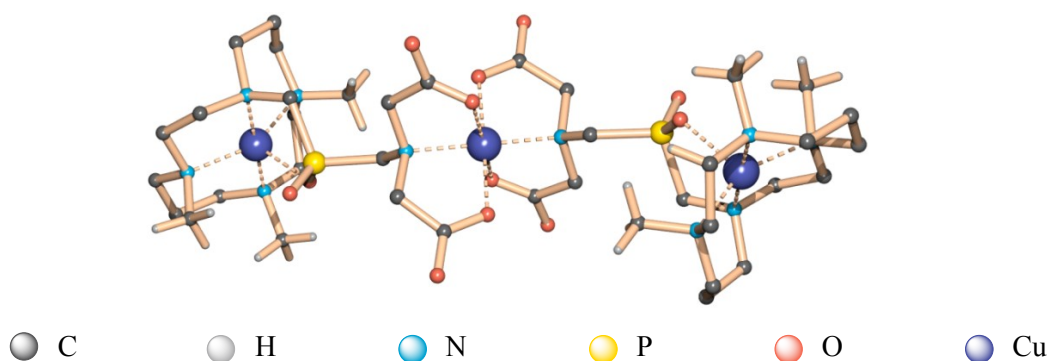
Měďnatý komplex ligandu H_3L^8 byl izolován v podobě měďnaté soli $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^8)](\text{ClO}_4) \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ v monoklinické prostorové grupě $P2_1/c$ jako tmavě modré krystaly. Cyklamový skelet je kolem centrálního měďnatého iontu koordinován podle předpokladů v konformaci $\text{I}^{[80]}$ a koordinační sféra je doplněna kyslíkovým atomem pendantního ramene z bližšího atomu fosforu. Koordinační okolí je podle geometrického parametru $\tau = 0,452$ na pomezí trigonální bipyramidy ($\tau = 1$) a tetragonální pyramidy ($\tau = 0$).^[139] Geometrické parametry koordinační sféry jsou uvedeny v Tabulce 17. Další měďnatý ion je koordinován dvěma kyslíkovými atomy pendantního ramene jedné molekuly ligandu a jedním kyslíkovým atomem pendantního ramene druhé molekuly a jeho koordinační sféra je doplněna dvěma molekulami vody, viz Obrázek 22.

Měďnatý komplex ligandu H_3L^{11} krystaluje v podobě $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^{11})]_2 \cdot 19\text{H}_2\text{O}$ v monoklinické prostorové grupě $P2_1/c$ jako tmavě modré krystaly. Cyklamový skelet je koordinován v konformaci $\text{I}^{[80]}$ a koordinační sféra centrálního iontu je doplněna kyslíkovým atomem pendantního ramene. Dvě makrocyclické komplexní jednotky $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^{11})]_2$ jsou propojeny koordinací iminodiacetátové pendantní skupiny přes další atom mědi, viz Obrázek 23. Koordinační okolí je (podle geometrického parametru $\tau = 0,498$ a $0,432$) pro obě nezávislé makrocyclické jednotky na pomezí trigonální bipyramidy ($\tau = 1$) a tetragonální pyramidy ($\tau = 0$).^[139] Geometrické parametry koordinační sféry jsou uvedeny v Tabulce 17.

Obrázek 22. Část polymerní struktury komplexu $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^8)]$ z krystalové struktury $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^8)](\text{ClO}_4) \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5(\text{CH}_3)_2\text{CO}$. Vodíkové atomy vázané na uhlíkové atomy nejsou pro zachování přehlednosti zobrazeny.

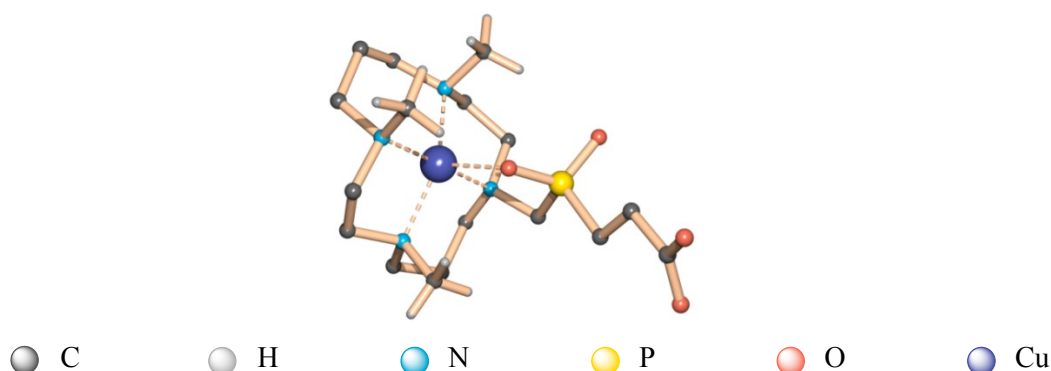


Obrázek 23. Molekulová struktura studovaného komplexu $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^{11})]_2$ z krystalové struktury $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^{11})]_2 \cdot 19\text{H}_2\text{O}$. Vodíkové atomy nejsou s výjimkou methylových skupin pro zachování přehlednosti zobrazeny.



Měďnatý komplex ligandu H_2L^{12} krystaluje v podobě $\text{Li}[\text{Cu}(\text{L}^{12})](\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ v triklinické v prostorové grupě $P\bar{1}$ jako tmavě modré krystaly. Stejně jako v předchozích případech, cyklamový skelet zaujímá předpokládanou konformaci $\text{I}^{[80]}$ a koordinační sféra centrálního iontu je doplněna kyslíkovým atomem fosfinové skupiny pendantního ramene. Geometrie koordinační sféry centrálního atomu ($\tau = 0,448$) leží na pomezí trigonální bipyramidy ($\tau = 1$) a tetragonální pyramidy ($\tau = 0$)^[139] pomocí dusíkatých atomů makrocyklu a kyslíkovým atomem pendantu, viz Obrázek 24. Geometrické parametry koordinační sféry jsou uvedeny v Tabulce 17.

Obrázek 24. Molekulová struktura studovaného komplexu $[\text{Cu}(\text{L}^{12})]$ z krystalové struktury $\text{Li}[\text{Cu}(\text{L}^{12})](\text{NO}_3)\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Vodíkové atomy nejsou s výjimkou methylových skupin pro zachování přehlednosti zobrazeny.



U všech studovaných komplexů byla pozorována předpokládaná konformace $\mathbf{I}^{[80]}$ s velmi podobnými vazebnými vzdálenostmi mezi centrálním kovem a dusíkovými atomy makrocyclu (v rozmezí 2,07–2,12 Å). Koordináční sféra je doplněna atomem kyslíku, jehož vazebná vzdálenost je poněkud delší (v rozmezí 2,12–2,24 Å). Vazebné úhly v koordinačním okolí mají ve všech komplexech také velmi podobnou hodnotu a odpovídají koordinačnímu polyedru ležícímu na pomezí mezi trigonální bipyramidou a tetragonální pyramidou.^[139]

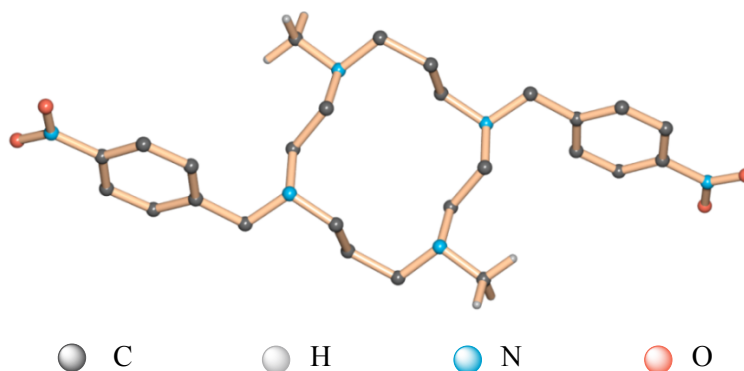
Tabulka 17. Vybrané geometrické parametry koordinační sféry měďnatých komplexů.

	$[\text{Cu}(\text{L}^8)](\text{ClO}_4)\cdot 4\text{H}_2\text{O}\cdot 0,5(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	$\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^{11})]_2\cdot 19\text{H}_2\text{O}$	$\text{Li}[\text{Cu}(\text{L}^{12})](\text{NO}_3)\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	
	vzdálenost (Å)			
Cu–N1	2,107(3)	2,105(3)	2,121(3)	2,105(1)
Cu–N4	2,075(3)	2,070(3)	2,072(3)	2,096(1)
Cu–N8	2,068(3)	2,074(3)	2,076(3)	2,075(1)
Cu–N11	2,082(3)	2,076(3)	2,067(3)	2,090(1)
Cu–O1	2,237(2)	2,120(2)	2,175(2)	2,146(1)
	úhel (°)			
N1–Cu–N4	86,1(1)	86,6(1)	86,1(1)	86,0(1)
N1–Cu–N8	179,1(1)	179,7(1)	177,9(1)	178,9(1)
N1–Cu–N11	93,0(1)	92,6(1)	93,1(1)	92,9(1)
N1–Cu–O1	84,2(1)	86,5(1)	84,0(1)	86,1(1)
N4–Cu–N8	93,8(1)	93,5(1)	94,0(1)	94,0(1)
N4–Cu–N11	152,0(1)	149,8(1)	152,0(1)	152,0(1)
N4–Cu–O1	109,0(1)	107,8(1)	104,9(1)	104,2(1)
N8–Cu–N11	86,7(1)	87,1(1)	85,8(1)	86,5(1)
N8–Cu–O1	96,7(1)	93,8(1)	98,0(1)	95,0(1)
N11–Cu–O1	98,8(1)	102,3(1)	102,9(10)	103,6(1)
$\tau^{[139]}$	0,452	0,498	0,432	0,448

Stanovený cíl 1/III

V rámci tohoto cíle byly připraveny monokrystaly vedlejšího produktu **23** a krystalová struktura potvrdila jeho identifikaci. Látka **23** krystaluje v triklinické soustavě v prostorové grupě $P\bar{1}$ v podobě žlutých krystalů. Makrocyclická část ligandu zaujímá obdélníkovou konformaci (3,4,3,4)-D^[81] s nitrobenzylovými skupinami navázaných na atomech dusíku v rozích obdélníku, viz Obrázek 25.

Obrázek 25. Molekulová struktura vedlejšího produktu 1,8-dimethyl-4,11-bis(*p*-nitrobenzyl)cyclamu **23** z jeho krystalové struktury. Vodíkové atomy nejsou s výjimkou methylových skupin pro zachování přehlednosti zobrazeny.

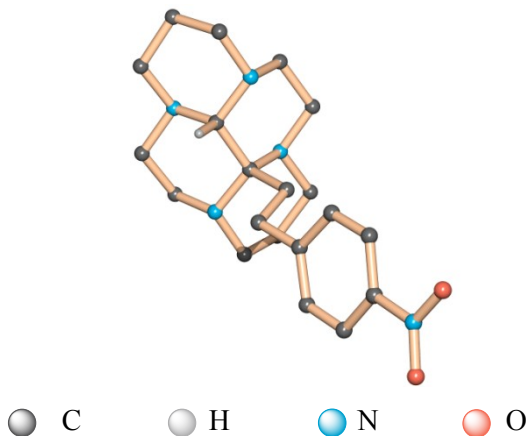


Stanovený cíl 1/IV

V rámci tohoto cíle byly připraveny monokrystaly látek **39**, **40** a **41** vhodné kvality pro studium krystalové struktury pomocí difrakční analýzy.

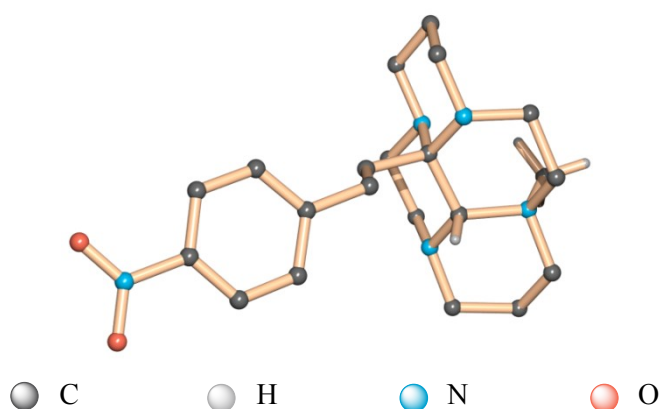
Látka **39** krystaluje v monoklinické soustavě v prostorové grupě $C2/c$ jako žluté krystaly. Stanovená RTG struktura potvrdila vzájemnou *cis*-orientaci substituentů na aminalových skupinách, viz Obrázek 26.

Obrázek 26. Molekulová struktura kationtu **39** z krystalové struktury **39**·0,5EtOH. Vodíkové atomy nejsou s výjimkou vodíku *cis*-aminalové skupiny pro zachování přehlednosti zobrazeny.



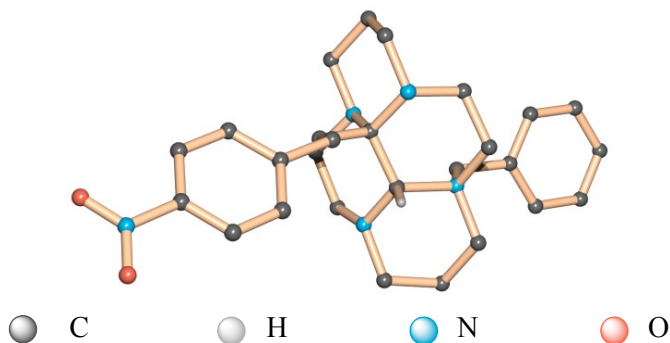
Látka **40** (jodid monokvartérní sole $40 \cdot H_2O$) krystaluje v monoklinické prostorové grupě $P2_1/n$ jako žluté krystaly. Jak ukazuje Obrázek 27, rentgenovou difrakcí je potvrzeno, že alkylace methylové skupinu probíhá do pozice *endo*, což je jiná pozice, než je běžné u glyoxalového aminalu,^[68] kde dochází ke vzniku *exo* produktů. V případě látky **40** je tak ze sterických důvodů omezený prostor pro další alkylici v poloze *trans* (poloha *trans* je také v poloze *endo*) a další kvarternizace je tak znemožněna. Vznik monokvartérních solí se stereochemií *endo* byl dříve popsán u derivátů s pyruvátovým bis(aminalem).^[131]

Obrázek 27. Molekulová struktura kationtu monokvartérní sole **40** z krystalové struktury $40 \cdot H_2O$. Vodíkové atomy nejsou s výjimkou vodíků *cis*-aminalové skupiny a methylové skupiny pro zachování přehlednosti zobrazeny.



Látka **41** (resp. trijodid monokvartérní sole $41 \cdot 0,5Et_2O$) krystaluje v triklinické soustavě v prostorové grupě $P\bar{1}$ jako fialové jehličky. RTG difrakcí je potvrzeno, že alkylace benzylové skupinu stejně jako v případě látky **40** proběhla do *endo* polohy (Obrázek 28) a proto je vznik bis(kvartérních) solí znemožněn.^[68]

Obrázek 28. Molekulová struktura kationtu monokvartérní sole **41** z krystalové struktury $41 \cdot 0,5Et_2O$. Vodíkové atomy nejsou s výjimkou vodíků *cis*-aminalové skupiny pro zachování přehlednosti zobrazeny.

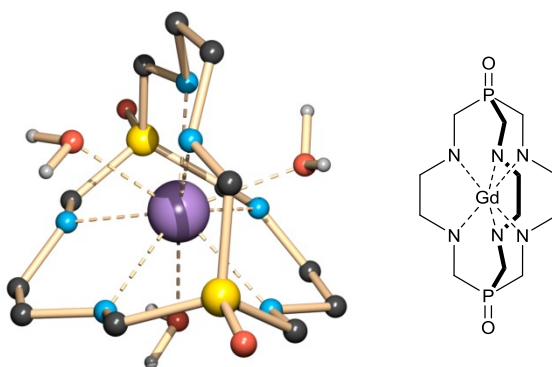


3.2. Deriváty fosfinoxidů

3.2.1. Příprava fosfinoxidových derivátů

Motivací v této oblasti výzkumu bylo připravit templátové prekurzory s tripodálními fosfinoxidovými ligandy komplexující ionty přechodných kovů. Připravené templáty měly být poté použity jako výchozí látky v syntézách vedoucích k přípravě fosfinoxidových kryptandových systémů, vhodných pro komplexaci iontů přechodných kovů nebo lanthanoidů (zde by kromě radiomedicínského využití radioizotopů lanthanoidů mohly mít komplexy s iontem Gd^{3+} též potenciál využití jako kontrastní látky pro tomografii magnetické rezonance, MRI, viz Obrázek 29).

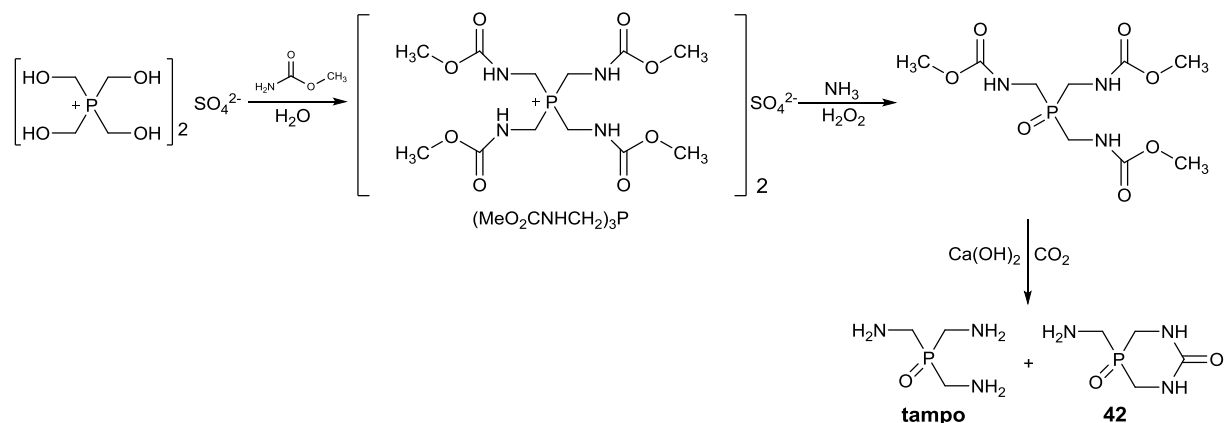
Obrázek 29. Předpokládaná struktura kryptandového systému s tripodálními fosfinoxidovými ligandy získaná simulací z molekulární dynamiky pomocí programu HyperChem Professional 7.51.^[140] (Označení atomů: C – černá, H – šedá, N – modrá, P – žlutá, O – červená, Gd – fialová.)



Stanovený cíl 2/I

Ligand tris(aminomethyl)fosfinoxid (**tampo**) byl připraven mírně modifikovaným postupem uvedeným v literatuře.^[150] Prvním krokem syntézy je reakce síranu tetrakis(hydroxymethyl)fosfonia s methylkarbamátem. Dalším krokem byla reakce s bází a následovala oxidace fosfinu na fosfinoxid pomocí peroxidu vodíku při teplotě reakční směsi 5 °C (teplota reakční směsi nesmí přesáhnout 25 °C; nad touto teplotou dochází k rozkladu fosfinoxidů). Posledním krokem reakce bylo odstranění karbamátové chránící skupiny pomocí hydroxidu vápenatého (nadbytek hydroxidu vápenatého byl pomocí CO_2 převeden na nerozpustný $CaCO_3$, který byl poté odfiltrován). Nerozpustný vedlejší produkt **42** byl od ligandu **tampo** izolován filtrací, nicméně i vedlejší produkt **42** lze převést na ligand **tampo** zahříváním k varu v 6M HCl, viz Schéma 10.

Schéma 10. Schéma syntézy tris(aminomethyl)fosfinoxidu (**tampo**) v rámci řešení stanoveného cíle **2/I**.



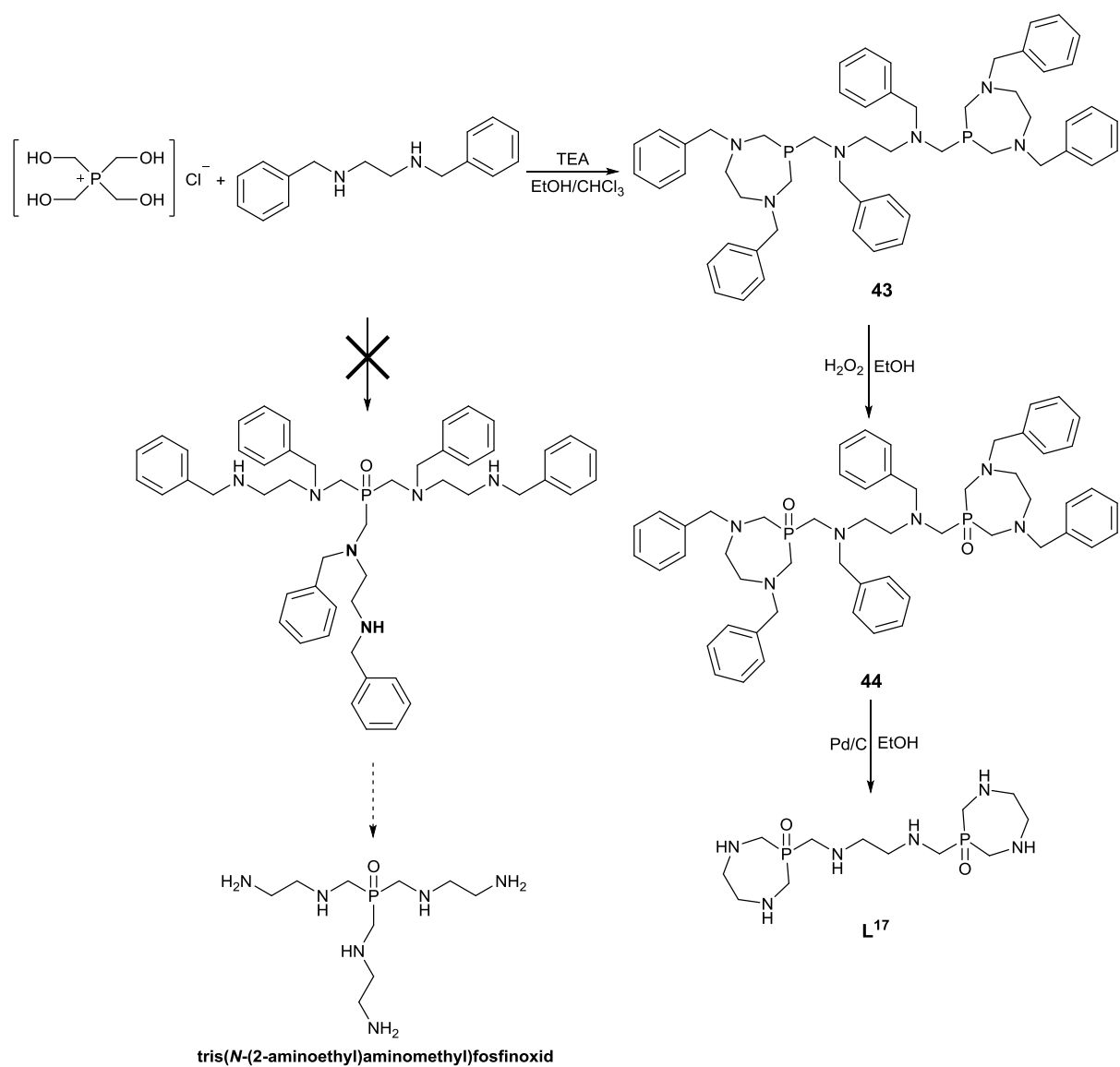
Byly připraveny měďnaté, nikelnaté a kobaltité komplexy ligandu **tampo**. Ligand byl smíchán v roztoku s ionty kovů v poměru 2:1 (ligand:kov). Reakce s měďnatými a nikelnatými ionty probíhaly ihned (okamžitý vznik intenzivně modrých, respektive fialových roztoků). Kobaltitý komplex byl získán oxidací roztoku **tampo** s chloridem kobaltnatým probubláváním proudem vzduchu v kyselém prostředí v přítomnosti aktivního uhlí. Během reakce (celkový čas cca 4 h) byla pozorovatelná postupná změna barvy ze světle růžové na intenzivně červenou. Ligand **tampo** a jeho komplexy s přechodnými kovy byly charakterizovány pomocí rentgenové difrakce (viz kapitoly 3.2.3 a 4.6).

Stanovený cíl 2/II

Byl učiněn pokus o přípravu tripodního hexadentátního ligandu reakcí chloridu tetrakis(hydroxymethyl)fosfonia s *N,N'*-dibenzylethylendiaminem v organických rozpouštědlech (EtOH a CHCl_3 , reakce měla být analogická jako u ligandu **tampo**) v bazickém prostředí. Reakce překvapivě vedla jiným směrem, než bylo očekáváno, a to za tvorby sedmičlenného fosfinového kruhu a vzniku látky **43**, viz Schéma 11. Pokus o hydrogenaci benzylové skupiny **43** vodíkem s použitím Pd/C katalyzátoru nebyl úspěšný, neboť patrně docházelo k otravě katalyzátoru. Dalším krokem tedy byla oxidace fosfinu **43** na fosfinoxid **44**. Oxidace probíhala ve směsi peroxidu vodíku a ethanolu za snížené teploty ($-50\text{ }^\circ\text{C}$, lázeň suchý led/EtOH). Při vyšších teplotách reakční směsi docházelo k rozkladu látky **43**. Obě látky **43** a **44** byly vysráženy z ethanolového roztoku přidávkem destilované vody. Hydrogenací vodíkem v přítomnosti katalyzátoru Pd/C byly odstraněny chránící benzylové skupiny látky **44** za vzniku sloučeniny **L**¹⁷.

Struktura připravených látek **43**, **44** a nikelnatého komplexu ligandu **L**¹⁷ byla potvrzena pomocí rentgenové difrakce (viz kapitoly 3.2.3 a 4.6).

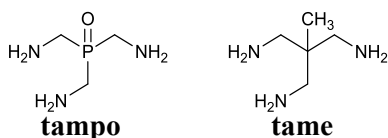
Schéma 11. Schéma syntézy relevantní pro řešení stanoveného cíle 2/II.



3.2.2. Termodynamická stabilita komplexů ligandu **tampo**

Z potenciometrických studií volného ligandu tris(aminomethyl)fosfinoxydu (**tampo**) byly stanoveny protonizační konstanty. Jejich hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 18 (spolu se srovnáním se strukturně příbuzným ligandem 1,1,1-tris(aminomethyl)ethan (**tame**), viz Obrázek 30). Pro lepší představu je na Obrázku 31 uveden distribuční diagram volného ligandu **tampo**. Dále byly potenciometricky studovány též komplexační vlastnosti ligandu **tampo** s ionty přechodných kovů. Konstanty stability jsou uvedeny v Tabulce 19 spolu s konstantami příbuzného ligandu **tame**.

Obrázek 30. Strukturní vzorec studovaného ligandu **tampo** a strukturně příbuzného tripodálního ligandu **tame**.

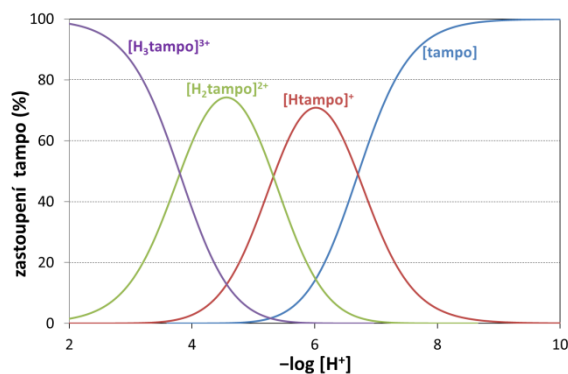


Tabulka 18. Celkové protonizační konstanty $\log\beta_h^a$ a konsektivní protonizační konstanty $\log K_h^b$ studovaného ligandu **tampo** ($I = 0,1 \text{ M KNO}_3$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) a jejich porovnání s příbuzným ligandem **tame**.^[141,142]

h	tampo			tame	
	$\log\beta_h^a$	$\log K_h^b$	$\log\beta_h^{a,c}$	$\log K_h^{b,c}$	$\log K_h^b$
1	6,70(2)	6,70	6,81(3)	6,81	10,16
2	12,03(2)	5,33	12,23(6)	5,42	8,25
3	15,83(2)	3,80	16,10(8)	3,87	5,85

^a $\beta_h = [\text{H}_h\text{L}]/\{[\text{H}]^h \cdot [\text{L}]\}$. ^b $\log K_h = [\text{H}_h\text{L}]/\{[\text{H}] \cdot [\text{H}_{h-1}\text{L}]\}$. ^c hodnoty získány z ^{31}P NMR^[143]

Obrázek 31. Distribuční diagram volného ligandu **tampo** ($c_L = 0,004 \text{ M}$, $I = 0,1 \text{ M KNO}_3$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$).



Nižší hodnoty konsektivních konstant ligandu **tampo** oproti ligandu **tame** (o 2–3,5 řády) jsou způsobeny přítomností elektrony-odtahující fosfinoxydové skupiny. Tím je celková bazicita ligandu **tampo** celkově mnohem nižší než u **tame**.

Pomocí potenciometrických titrací byly také studovány komplexy ligandu **tampo** s ionty přechodných kovů (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}). Rovnováha se ustanovuje ve studovaných systémech velmi rychle a titrace byly proto prováděny standardní potenciometrickou technikou. Byly studovány poměry **tampo**:ion 1:1 a 2:1. Byly stanoveny konstanty stability komplexů přechodných kovů, které ukazují na relativně slabé komplexy držící trend Irvingovy-Williamsovy řady. Dílčí konstanty stability $\log K_{hlm}$ komplexních částic jsou uvedeny v Tabulce 19 a celkové konstanty stability $\log \beta_{hlm}$ jsou uvedeny v Příloze 16.

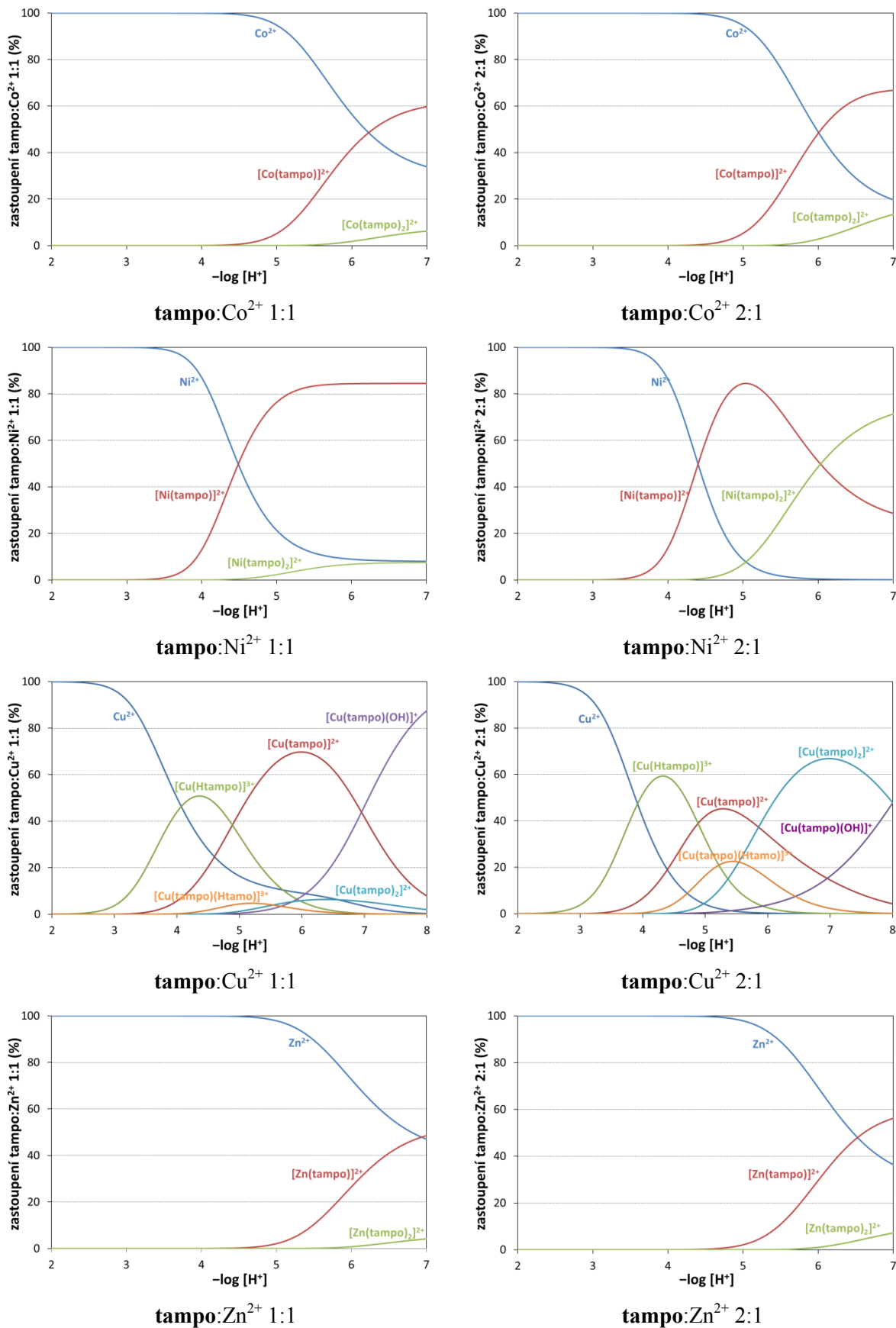
Tabulka 19. Rovnovážné konstanty ($\log K_{hlm}$) studovaných komplexů **tampo** s vybranými ionty přechodných kovů ($I = 0,1 \text{ M KNO}_3$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) a porovnání s konstantami stability komplexů ligandu **tame**.^[141,142]

rovnováha ^a	tampo				tame		
	Co^{2+}	Ni^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}	Ni^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}
$\text{M} + \text{L} = [\text{M}(\text{L})]$	3,38(1)	5,89(1)	6,01(1)	2,96(2)	10,10	10,97	6,62
$[\text{M}(\text{L})] + \text{L} = [\text{M}(\text{L})_2]$	2,16(7)	3,82(3)	4,06(2)	1,87(17)	7,21	7,72	4,26
$[\text{M}(\text{L})] + \text{H} = [\text{M}(\text{HL})]$	–	–	4,89(1)	–	5,40	7,42	6,92
$[\text{M}(\text{L})_2] + \text{H} = [\text{M}(\text{L})(\text{HL})]$	–	–	5,53(5)	–	6,88	8,37	–
$[\text{M}(\text{L})(\text{HL})] + \text{H} = [\text{M}(\text{HL})_2]$	–	–	–	–	6,87	7,31	–
$[\text{ML}(\text{OH})] + \text{H} = [\text{M}(\text{L})]$	–	–	6,95(2)	–	–	8,22	8,75

^a náboje jsou pro přehlednost vynechány

Distribuční diagramy ukazující zastoupení jednotlivých komplexních částic ve studovaných systémech při dvou různých poměrech **tampo**:kov 1:1 a 2:1 jsou uvedeny na Obrázku 32.

Obrázek 32. Distribuční diagramy komplexů M^{2+} -tampo (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Zn^{2+}) v poměru tampo:kov 1:1 a 2:1 ($c_L = 0,004$ M, $I = 0,1$ M KNO_3 , $t = 25$ °C).



Při fitování potenciometrických dat bylo zapotřebí pro získání lepšího výsledného fitu kromě komplexů 1:1 také započítat částice typu $[M(\mathbf{tampo})]^{2+}$ a $[M(\mathbf{tampo})_2]^{2+}$. A to i přes to, že například u systémů s Co^{2+} a Zn^{2+} mají částice typu $[M(\mathbf{tampo})_2]^{2+}$ jen velice nízké zastoupení ~10–15 %, což je při potenciometrických titracích bráno jako hranice detekovatelnosti/důvěryhodnosti. V systémech s ionty Co^{2+} , Ni^{2+} a Zn^{2+} nebyly nalezeny protonizované částice (ligand se koordinuje všemi třemi amino skupinami, žádná aminoskupina není protonizována). Tento jev může být vysvětlen mnohem menší bazicitou donorových aminoskupin studovaného ligandu **tampo**. Komplexy s Ni^{2+} vznikají při $\text{pH} > 4$, a s Co^{2+} a Zn^{2+} při $\text{pH} > 5$. Za těchto podmínek je volný ligand **tampo** přítomen ve své mono- a diprotonizované formě (Htampo^+ a $\text{H}_2\mathbf{tampo}^{2+}$). Tyto protony jsou snadno odštěpitelné, neboť odpovídající protonizační konstanty volného ligandu jsou jen o něco málo vyšší než pH , při kterém začíná komplexace ($\log K_1 = 6,70$ a $\log K_2 = 5,33$). Naopak studovaný systém s Cu^{2+} vykazuje mnohem větší zastoupení částic $[M(\mathbf{tampo})]^{2+}$ a $[M(\mathbf{tampo})_2]^{2+}$ (~70%). Dále se v těchto systémech objevují i protonizované částice, neboť komplexace začíná při mnohem nižším pH ~2,5. Vzhledem k posunu inflexního bodu titrační křivky k vyšším objemům titračního činidla (v porovnání s volným ligandem) byla do fitu systému Cu^{2+} -**tampo** zahrnuta také hydroxido částice.

Hodnoty konstant stability komplexů s **tampo** jsou přibližně o ~3–5 řádů nižší než pro komplexy ligandu **tame**. Ligand **tampo** však komplexuje kovy již při nižších hodnotách pH než ligand **tame**, což lze vysvětlit jeho nižší bazicitou díky přítomnosti fosfinoxidové skupiny (Co^{2+} -**tampo** a Zn^{2+} -**tampo** komplexují už při pH ~4,5, v případě **tame** začíná komplexace při pH ~5,5; Ni^{2+} -**tampo** pH ~3,5, respektive ~4,5 pro **tame**; Cu^{2+} -**tampo** pH 2,5, respektive ~3,2 pro **tame**; data pro ligand **tame** byla získána simulací ekvimolárního roztoku ligand:kov 1:1 za analogických podmínek jako byly podmínky titrace ligandu **tampo**, tj. $c_L = c_M = 0,004 \text{ M}$).

Komplexační vlastnosti Zn^{2+} iontů byly sledovány kromě potenciometrických titrací také pomocí ^{31}P NMR titrací. Vypočítané hodnoty rovnovážných konstant jsou při použití obou metod ve velmi dobré shodě (Příloha 16).

Výše zmíněné termodynamické vlastnosti studovaných komplexů **tampo** by mohly být slibným odrazovým můstkem při studiu templátových prekurzorů určených pro syntézu a studium kryptandových systémů.

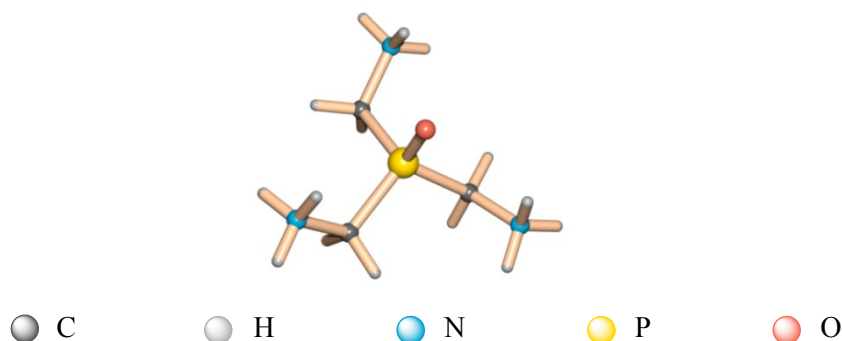
3.2.3. Studium komplexů fosfinoxidových derivátů v pevné fázi

Stanovený cíl 2/I

Ligand **tampo** a krystalové struktury jeho 2:1 komplexů s ionty přechodných kovů (Co^{3+} , Ni^{2+} a Cu^{2+}) v pevné fázi byly studovány pomocí rentgenostrukturní analýzy. Dále byl také charakterizován komplex ligandu **tampo** s Cu^{2+} v poměru 1:1.

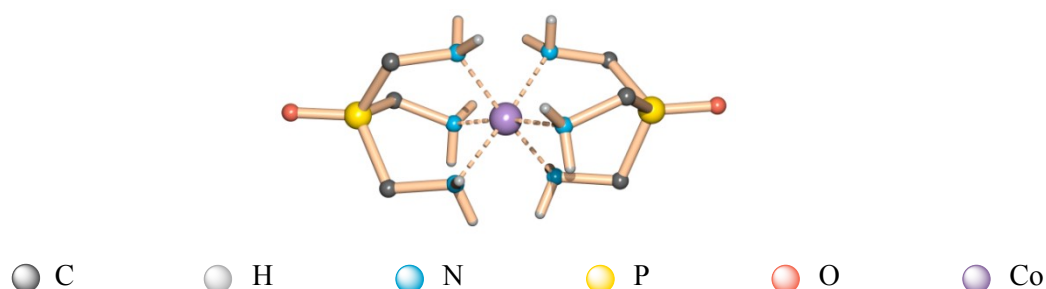
Ligand **tampo** krystalizuje ve formě hydrochloridu v méně běžné trigonální necentrosymetrické prostorové grupě $R3c$ v podobě bílých jehliček. Asymetrická jednotka je tvořena třetinou molekuly a jedním chloridovým aniontem. Aminové skupiny jsou plně protonizovány a všechny vodíkové atomy se podílejí na systému vodíkových vazeb, a to jak intramolekulárních ($d_{\text{N}\cdots\text{O}} = 3,06 \text{ \AA}$, úhel $\text{N-H-O} = 115^\circ$), tak i intermolekulárních ($d_{\text{N}\cdots\text{Cl}}$ v rozsahu $3,09\text{--}3,22 \text{ \AA}$). Molekulová struktura protonizovaného iontu $\text{H}_3\text{tampo}^{3+}$ je ukázána na Obrázku 33.

Obrázek 33. Molekulová struktura kationtu $\text{H}_3\text{tampo}^{3+}$ nalezená v krystalové struktuře $(\text{H}_3\text{tampo})\text{Cl}_3$.



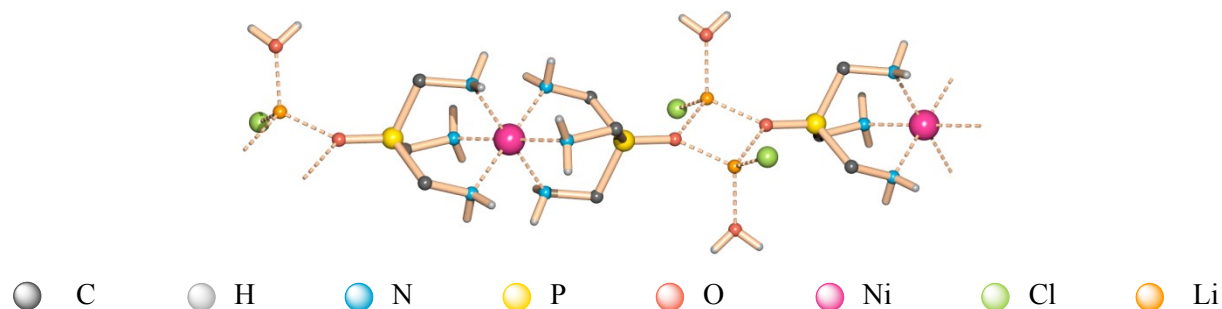
Kobaltitý komplex krystaluje v monoklinické soustavě $P2_1/c$ v podobě drobných červeno-fialových krystalků. Centrální kov Co^{3+} je koordinován dvěma strukturálně nezávislými molekulami ligandu **tampo** v tripodálním faciálním (*fac*) uspořádání (Obrázek 34). Koordinační vzdálenosti $d_{\text{Co-N}}$ jsou v rozsahu $1,98\text{--}2,00 \text{ \AA}$, což je typická vzdálenost pro trojmocenství kobaltu. Úhly *cis* N-Co-N a $\text{N}^{\prime}\text{-Co-N}^{\prime}$ náležející jedné molekule koordinovaného ligandu jsou poněkud pravidelnější ($88\text{--}94^\circ$) než úhly *cis* N-Co-N^{\prime} , kde každý z atomů dusíku patří jiné molekule **tampo** ($84\text{--}94^\circ$), viz Tabulka 20. Molekuly komplexu vytvářejí středně silnou síť vodíkových vazeb mezi chloridovými ionty a molekulami krystalové vody.

Obrázek 34. Molekulová struktura kationtu $[\text{Co}(\text{tampo})_2]^{3+}$ nalezená v krystalové struktuře $[\text{Co}(\text{tampo})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$. Vodíkové atomy vázané na uhlíkové atomy nejsou pro zachování přehlednosti zobrazeny.



Nikelnatý komplex krystalizuje v monoklinické soustavě $P2_1/c$ jako světle fialové destičkovité krystalky. Centrální kov Ni^{2+} je koordinován dvěma molekulami ligandu **tampo** v tripodálním centrosymetrickém oktaedrickém uspořádání se vzdálenostmi $d_{\text{Ni-N}}$ v rozsahu 2,12–2,15 Å a *cis* valenčními úhly v rozmezí 88–92°, viz Tabulka 20. Methylenové skupiny ligandu jsou disorderovány ve dvou polohách s relativním obsazením 80:20 %, podobně jako v případě izostrukturního měďnatého komplexu, viz níže (Obrázek 36). Molekuly komplexu jsou spojeny do nekonečného řetězce pomocí koordinace fosfinoxidové skupiny na ionty Li^+ za tvorby centrosymetrického kosodélníku Li_2O_2 . Koordinační tetraedrické okolí Li^+ je doplněno jedním chloridovým iontem a jednou molekulou vody na tetraedr (Obrázek 35). Řetězce komplexu jsou mezi sebou propojeny sítí vodíkových vazeb mezi chloridovými ionty a molekulami krystalové vody.

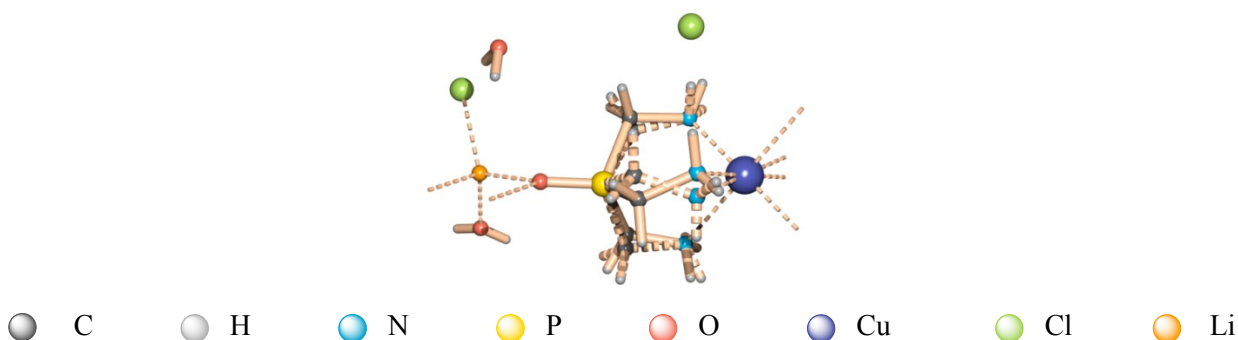
Obrázek 35. Část nekonečného řetězce $\{[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]-[\text{Ni}(\text{tampo})_2]^{2+}-[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]\}_n$ nalezeného v krystalové struktuře $[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Ni}(\text{tampo})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (zobrazena pouze pozice s vyšší obsazeností disorderovaných methylových skupin). Vodíkové atomy vázané na uhlíkové atomy nejsou pro zachování přehlednosti zobrazeny.



V případě Cu^{2+} iontu byly v pevné fázi izolovány dva typy krystalů. Krystalizací z roztoku v poměru **tampo**: Cu^{2+} 2:1 při pH 7 byla nejprve izolována sloučenina $[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\text{tampo})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ v podobě světle modrých destiček. Další krystalizací matečného louhu byly izolovány krystaly o složení $\text{Li}_{1,375}\text{Na}_{0,125}[\text{Cu}(\text{tampo})\text{Cl}_2]\text{Cl}_{1,5} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$.

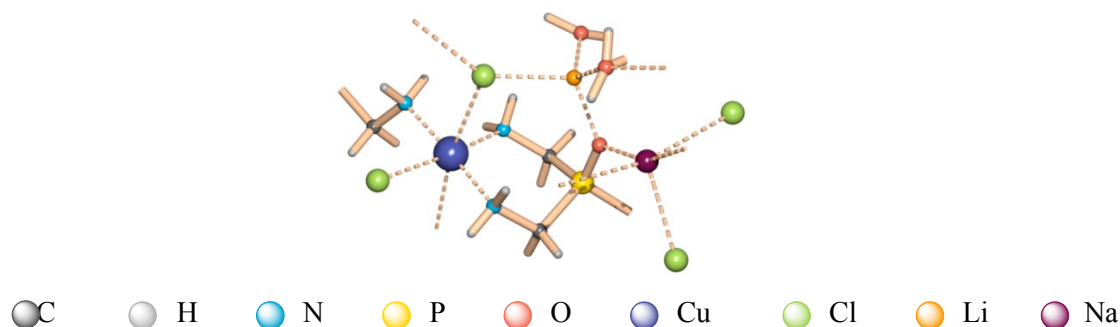
Látka $[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\mathbf{tampo})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ je izostrukturální s výše popsaným nikelnatým komplexem, a dokonce byl nalezen analogický disorder methylenových skupin (v tomto případě byl vypřesněn s relativním obsazením 72:28). Také jedna aminoskupina byla nalezena disorderována mezi dvěma pozicemi, viz Obrázek 36. Na rozdíl od výše popsaného nikelnatého komplexu je v koordinačním okolí mědi jedna z vazeb významně delší (2,44 Å) než je délka ostatních (2,05–2,09 Å, včetně vazby k disorderované aminoskupině). Vazebné úhly jsou celkově více odchýlené od pravidelného oktaedru (Tabulka 20).

Obrázek 36. Asymetrická jednotka $[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]_2[\text{Cu}(\mathbf{tampo})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ukazující disorder koordinované molekuly.



Další krystalizací matečného louhu byly získány tmavě modré krystalky látky $\text{Li}_{1,375}\text{Na}_{0,125}[\text{Cu}(\mathbf{tampo})\text{Cl}_2]\text{Cl}_{1,5} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ krystalizující v tetragonální prostorové grupě $I4_1cd$. Koordinační okolí měďnatého iontu je *mer*- N_3Cl_3 , viz Obrázek 37. Ligand **tampo** je k měďnatému iontu koordinován bidentátně ($d_{\text{Cu-N}} = 1,99$ a $2,06$ Å) a tvoří šestičlenný chelátový kruh. Třetí *mer* pozice je obsazena aminoskupinou sousední molekuly ($d_{\text{Cu-N}} = 2,00$ Å). Zbývající tři koordinační místa jsou obsazeny chloridovými ionty. Vybrané geometrické parametry jsou uvedeny v Tabulce 20. Sloučenina tvoří supramolekulární porézní strukturu $[\text{Cu}(\mathbf{tampo})\text{Cl}_2]_n$ spojenou přes koordinační vazby Cu–N a Cu–Cl. V dutinách tohoto základního skeletu jsou ionty Li^+/Na^+ (jeden ion Li^+ koordinovaný kyslíkovým atomem fosfinoxidové skupiny, jedním z chloridových atomů koordinovaných na měďnatý ion, a dvěma molekulami vody; druhý atom Li^+ obsazuje sdílenou pozici s částečně obsazeným iontem Na^+ , a k těmto iontům jsou koordinovány kyslíkový atom fosfinoxidu a chloridové protionty, viz Obrázek 37). Motiv supramolekulární mřížky $[\text{Cu}(\mathbf{tampo})\text{Cl}_2]_n$ je ukázán na Obrázku 38.

Obrázek 37. Asymetrická jednotka $\text{Li}_{1,375}\text{Na}_{0,125}[\text{Cu}(\text{tampo})\text{Cl}_2]\text{Cl}_{1,5}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ ukazující spojení sousedních jednotek.

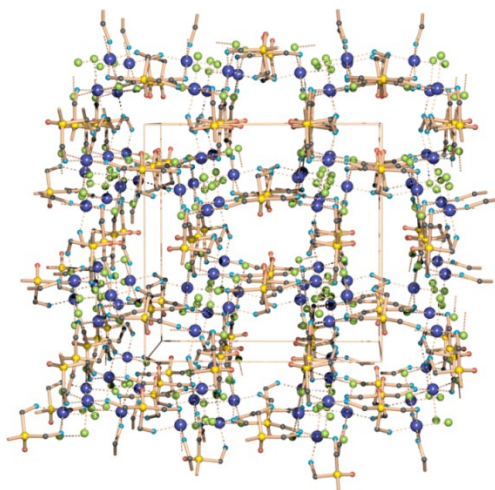


Tabulka 20. Vybrané geometrické parametry koordinační sféry komplexů ligandu **tampo**.

	$[\text{Co}(\text{tampo})_2]\text{Cl}_3 \cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$	$[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]_2 [\text{Ni}(\text{tampo})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{LiCl}(\text{H}_2\text{O})]_2 [\text{Cu}(\text{tampo})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Li}_{1,375}\text{Na}_{0,125} [\text{Cu}(\text{tampo})\text{Cl}_2]\text{Cl}_{1,5} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$
vzdálenost (Å)				
M–N2	1,999(2) ^a	2,153(2)	2,439(1)	Cu–N2 2,056(2)
M–N4	1,998(2) ^a	2,140(2)	2,077(1)	Cu–N4 1,994(2)
M–N6	1,974(2) ^a	2,125(2)	2,050(3)	Cu–N6 ^{#c} 1,999(2)
M–N2′	1,999(2) ^a	2,153(2) ^b	2,439(1) ^b	Cu–Cl1 2,7832(7)
M–N4′	1,997(2) ^a	2,140(2) ^b	2,077(1) ^b	Cu–Cl1 ^{#d} 2,9152(7)
M–N6′	1,981(2) ^a	2,125(2) ^b	2,050(3) ^b	Cu–Cl2 2,3776(6)
úhel (°)				
N2–M–N4	90,85(9) ^a	88,52(7)	86,49(5)	N2–Cu–N4 99,20(8)
N2–M–N6	88,49(9) ^a	90,01(8)	92,43(8)	N2–Cu–N6 ^{#c} 86,04(9)
N2–M–N2′	175,12(9) ^a	180 ^b	180 ^b	N2–Cu–Cl1 90,10(7)
N2–M–N4′	93,51(9) ^a	91,48(7) ^b	93,51(5) ^b	N2–Cu–Cl1 ^{#d} 86,36(7)
N2–M–N6′	87,05(9) ^a	89,99(8) ^b	87,57(8) ^b	N2–Cu–Cl2 172,24(6)
N4–M–N6	94,21(9) ^a	88,47(7)	86,47(8)	N4–Cu–N6 ^{#c} 174,50(8)
N4–M–N2′	84,27(9) ^a	91,48(7) ^b	93,51(5) ^b	N4–Cu–Cl1 89,65(6)
N4–M–N4′	175,64(9) ^a	180 ^b	180 ^b	N4–Cu–Cl1 ^{#d} 82,58(6)
N4–M–N6′	92,15(9) ^a	91,53(7) ^b	93,53(8) ^b	N4–Cu–Cl2 87,55(6)
N6–M–N2′	91,65(9) ^a	89,99(8) ^b	87,57(8) ^b	N6 [#] –Cu–Cl1 ^c 88,66(6)
N6–M–N4′	85,66(9) ^a	91,53(7) ^b	93,53(8) ^b	N6 [#] –Cu–Cl1 ^{#c,d} 99,52(6)
N6–M–N6′	172,29(9) ^a	180 ^b	180 ^b	N6 [#] –Cu–Cl2 ^c 87,34(6)
N2′–M–N4′	91,37(9) ^a	88,52(7) ^b	86,49(5) ^b	Cl1–Cu–Cl1 ^{#d} 170,83(2)
N2′–M–N6′	93,33(9) ^a	90,01(8) ^b	92,43(8) ^b	Cl1–Cu–Cl2 93,80(2)
N4′–M–N6′	88,34(9) ^a	88,47(7) ^b	86,47(8) ^b	Cl1 [#] –Cu–Cl2 ^d 90,74(2)

^a molekula A, molekula B, ^b centrosymetrická molekula ($-x, -y+1, -z$), ^c N6[#] je symetricky sdružený atom ze sousední molekuly ($y, x+1/2, z-1/4$), ^d Cl1[#] symetricky sdružené chloridové ionty ($y, -x+3/2, z+1/4$)

Obrázek 38. Supramolekulární mřížka $[\text{Cu}(\text{tampo})\text{Cl}_2]_n$ spojená přes vazby Cu–N a Cu–Cl nalezená v látce $\text{Li}_{1,375}\text{Na}_{0,125}[\text{Cu}(\text{tampo})\text{Cl}_2]\text{Cl}_{1,5} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. Pohled ze směru osy z.

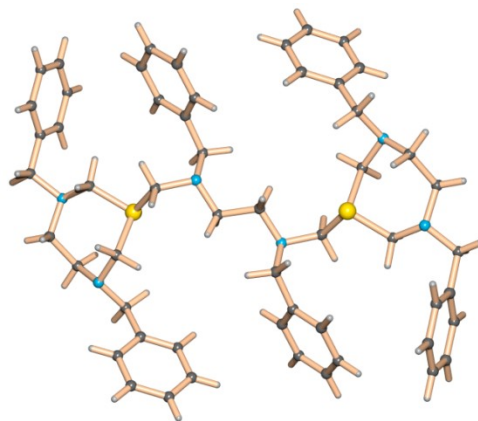


Stanovený cíl 2/II

V rámci tohoto cíle byly připraveny monokrystaly vhodné pro studium pomocí RTG difrakce v případě látek **43**, **44** a nikelnatého komplexu ligandu **L**¹⁷.

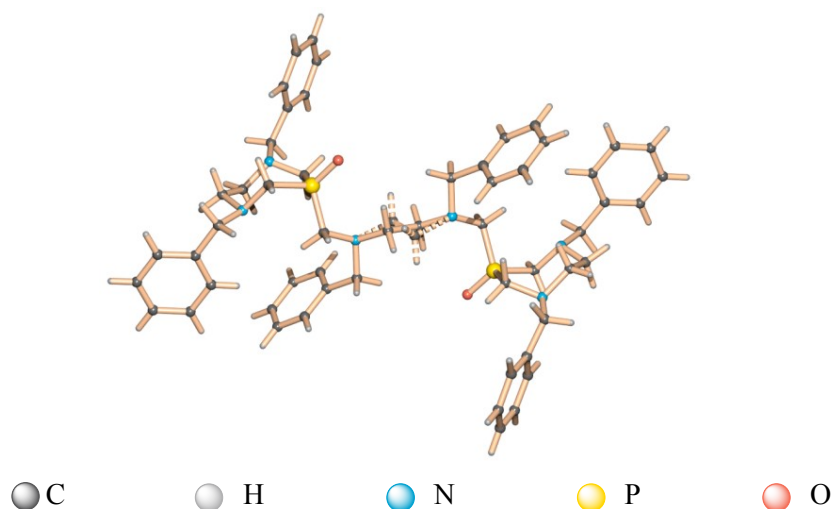
Látka **43** krystalizuje v monoklinické soustavě v prostorové grupě $P2_1/n$ jako bezbarvé krystalky (Obrázek 39).

Obrázek 39. Molekulová struktura látky **43** z její krystalové struktury.



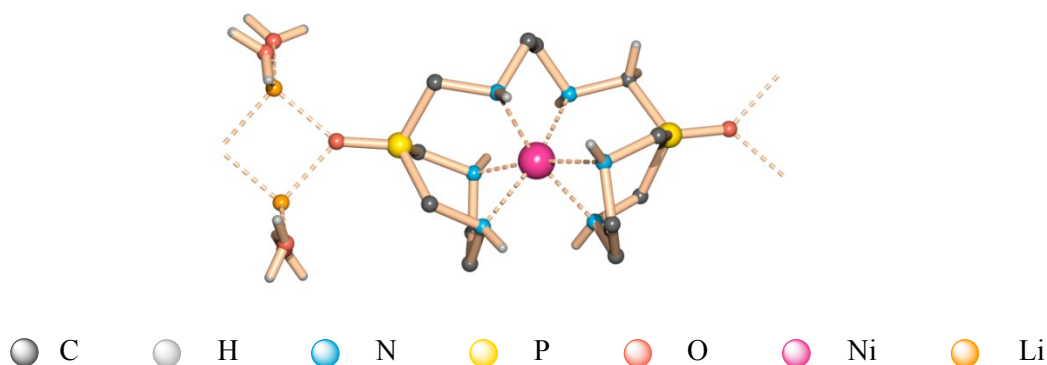
Hydrogenace benzylových skupin látky **43** byla neúspěšná, neboť fosfinová skupina patrně trávila palladnatý katalyzátor. Proto byla zvolena strategie oxidace fosfinové skupiny na fosfinoxid **44**, jehož struktura byla také potvrzena RTG difrakcí. Látka **44** krystalizuje v triklinické soustavě v prostorové grupě $P\bar{1}$ jako bezbarvé krystalky (Obrázek 40).

Obrázek 40. Molekulová struktura látky **44** z její krystalové struktury (ukázána disorderovaná část můstku N–C–C–N s okupancí 83:13).



V případě látky **44** již byla hydrogenace benzylových skupin úspěšná a poskytla ligand **L¹⁷**. Nikelnatý komplex ligandu **L¹⁷** byl vykrystalizován jako $\text{Li}_2[\text{Ni}(\text{L}^{17})]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ v triklinické soustavě v prostorové grupě *P* $\bar{1}$ v podobě tmavě modrých krystalů. Nikelnatý ion je koordinován bis(tripodálně) pomocí dusíkových atomů (Obrázek 41), podobně jako bylo pozorováno u komplexu Ni^{2+} –**tampo**. Koordináční sféra je deformovaně oktaedrická, viz Tabulka 21. Molekuly komplexu jsou spojeny do nekonečného řetězce pomocí koordinace fosfinoxidové skupiny na ionty Li^+ za tvorby centrosymetrického kosodélníku Li_2O_2 , podobně jak bylo pozorováno ve strukturách Cu/Ni–**tampo**, viz výše. Koordináční okolí iontu Li^+ je doplněno dvěma molekulami vody na tetraedr (Obrázek 41).

Obrázek 41. Část nekonečného řetězce nalezeného v krystalové struktuře $\text{Li}_2[\text{Ni}(\text{L}^{17})]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Vodíkové atomy methylenové skupiny nejsou pro zachování přehlednosti zobrazeny.



Tabulka 21. Vybrané geometrické parametry koordinační sféry nikelnatého kationtu v $\text{Li}_2[\text{Ni}(\text{L}^{17})]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

$\text{Li}_2[\text{Ni}(\text{L}^{17})]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$			
vzdálenost (Å)		úhel (°)	
Ni–N3	2,178(1)	N3–Ni–N6	74,5(1)
Ni–N6	2,179(1)	N3–Ni–N9	95,6(1)
Ni–N9	2,145(1)	N3–Ni–N12	163,8(1)
Ni–N12	2,176(1)	N3–Ni–N19	90,7(1)
Ni–N16	2,183(1)	N3–Ni–N16	98,7(1)
Ni–N19	2,165(1)	N6–Ni–N9	98,3(1)
		N6–Ni–N12	89,7(1)
		N6–Ni–N16	170,7(1)
		N6–Ni–N19	98,4(1)
		N9–Ni–N12	82,7(1)
		N9–Ni–N16	88,6(1)
		N9–Ni–N19	163,2(1)
		N12–Ni–N16	97,4(1)
		N12–Ni–N19	95,5(1)
		N16–Ni–N19	75,0(1)

4. Experimentální část

4.1. Použité přístroje

Při syntéze byly použity komerčně dostupné chemikálie převážně od firem Lachner, Lachema, Sigma-Aldrich, Acros, CheMatech a Fluka.

NMR spektra byla měřena na spektrometrech Varian NMR System 300MHz, Bruker Avance III 400MHz a Bruker Avance III 600MHz (přístroje jsou dostupné na PŘF UK). Měřená jádra a příslušné rezonanční frekvence jsou uvedeny v Tabulce 22.

Tabulka 22. Měřená jádra a jejich rezonanční frekvence.

Jádro	rezonanční frekvence [MHz]		
	VNMRS 300	BAIII 400	BAIII 600
¹ H	299,9	400,1	600,2
¹³ C	75,4	100,6	150,9
³¹ P	121,4	161,9	–

Všechny hodnoty chemických posunů δ jsou uváděny v jednotkách ppm a s přesností na dvě desetinná místa pro ¹H a na jedno desetinné místo pro ¹³C a ³¹P. Chemické posuny v ¹H a ¹³C NMR spektrech byly referencovány na vnitřní standardy *terc.* butanol ($\delta_H = 1,24$, $\delta_C = 30,29$ ppm) a tetramethylsilan ($\delta_H = \delta_C = 0,00$ ppm). Chemické posuny v ³¹P spektrech byly referencovány na externí standard 85% vodného roztoku H₃PO₄ ($\delta_P = 0$ ppm). Hodnoty interakčních konstant *J* jsou uváděny v Hz. Pro charakterizace byla použita následující deuterovaná rozpouštědla: CDCl₃ (99,8 %, Sigma-Aldrich), [D₆]DMSO (99,8 %, Chemotrade), CD₂Cl₂ (99,5 %, Sigma-Aldrich), CD₃OD (99,8 %, Armar Chemicals), D₂O (99,95 %, Chemotrade). Roztok NaOD byl připraven reakcí D₂O s kovovým Na. Symboly použité v popisu NMR spekter mají význam: s (singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), td (triplet dubletu), dtd (dublet tripletu dubletu), kvart (kvartet), hept (heptet) a m (multiplet). V některých případech byly pro přiřazení použity dvoudimenzionální NMR experimenty (¹H COSY, HSQC a HMBC).

Hmotnostní spektra byla naměřena na spektrometru Bruker ESQUIRE 3000 (přístroj je dostupný na PŘF UK). Vzorky byly ionizovány elektrosprejovou technikou ESI a ionty byly analyzovány pomocí iontové pasti IT. Byla získána spektra kladných i záporných iontů.

Elementární analýzy byly provedeny servisním pracovištěm na Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v Praze nebo na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v Praze na automatickém analyzátoru Perkin Elmer CHNS/O Elemental analyser 2400 II. Hodnoty jsou uvedeny v hmotnostních procentech u příslušných látek v syntetické části.

Difrakční data byla získána na přístrojích Enraf-Nonius KappaCCD a ApexIICCD. Krystalové struktury byly vyřešeny RNDr. Ivanou Císařovou, CSc. (PŘF UK). Závěrečné vypřesnění krystalových struktur provedl školitel doc. RNDr. Jan Kotek, Ph.D.

Radiochemické experimenty byly prováděny v Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf. Experimenty byly prováděny s radionuklidem ^{64}Cu . Intenzita radioaktivity byla stanovována pomocí přístroje Isomed 2000 aktivimetr (MED, Nuclear-Medizintechnik GmbH, Německo). Stanovování koncentrací iontů kovů metodou ICP-MS bylo prováděno na přístroji Sektorfeld-ICP-Mass spectrometer Element2 (ThermoFisher Scientific).

Měření formačních a disociačních kinetik bylo prováděno na UV-Vis spektrofotometru Shimadzu UV-2401PC a Specord[®] 50 Plus Analytik Jena s teplotou regulovanou Peltierovým článkem při teplotě 25–55 °C ($\pm 0,05$ °C). Přístroje jsou dostupné na katedře anorganické chemie PřF UK. Měření rychlých formačních kinetik bylo prováděno na stopped-flow reakčním analyzátoru SX18MV v Ústavu anorganické chemie AV ČR v Řeži a na stopped-flow reakčním analyzátoru SFM-300/kombinovaný MOS-200 na PřF MU v Brně.

Tenkvrstvá chromatografie (TLC) byla provedena na destičkách Merck TLC (silikagel 60 F254 plates). Mobilní fáze a retenční faktory jsou uvedeny u příslušných látek v syntetické části práce. Detekce byla realizována vizuální detekcí UV lampou – MINERALIGHT[®] LAMP, sprejováním 0,5% ethanolickým roztokem ninhydrinu a následných zahřátím nad horkovzdušnou pistolí, ponořením do 5% vodného roztoku $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ nebo do roztoku 2,4-dinitrofenylhydrazinu (1,0 g 2,4-dinitrofenylhydrazinu, 5 mL H_2SO_4 , 10 mL H_2O , 35 mL EtOH). Sloupcová chromatografie byla provedena na silikagelových kolonách (Silica gel 60 Merck). Použité mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých syntéz. Iontoměničová chromatografie byla provedena na silném/slabém kationtovém iontoměniči (Dowex 50, 50–100 mesh, Amberlite CG 50/H AR, 200–400 mesh) a na silném aniontovém iontoměniči (Dowex 1, 200–400 mesh). Eluční směsi jsou uvedeny u jednotlivých purifikačních kroků v syntetické části.

Flash chromatografie (katedra anorganické chemie, PřF UK) byla prováděna na přístroji Sepacore[®] flash systems X10/X50 pomocí programu SepacoreControl-32 Software.

Analytická a semi-preparativní HPLC (katedra anorganické chemie, PřF UK) byla prováděna na kolonách: kolona C8, ReproSil Gold, 5 μm , 120 Å, 150×4,60 mm, mrtvý objem kolony ~2 min, respektive kolona C8(2), Luna, 10 μm , 100 Å, 250×21,20 mm, mrtvý objem kolony ~4 min. Obě HPLC sestavy byly obsluhovány pomocí programu Clarity.

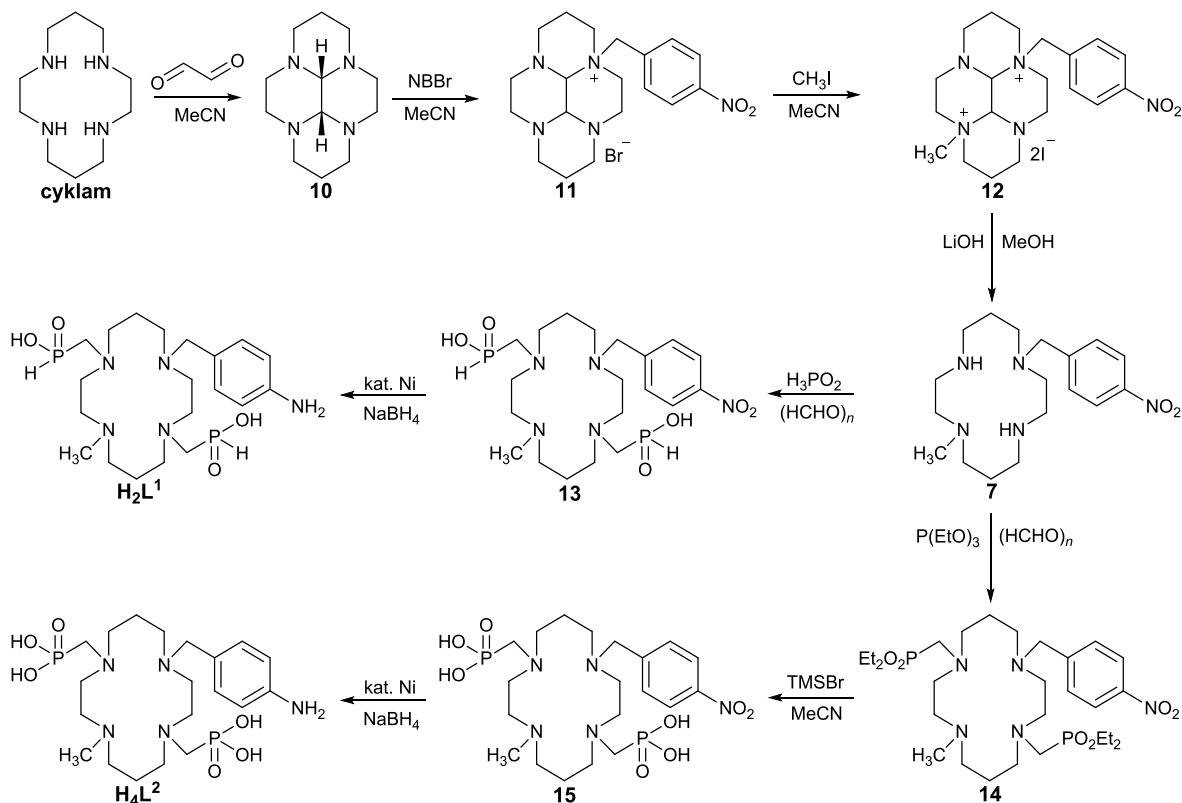
Potenciometrické titrace (katedra anorganické chemie, PřF UK) byly prováděny v nádobách termostatovaných na $25,0 \pm 0,1$ °C s elektrolytem KNO_3 o iontové síle 0,1 M. Titrace volných ligandů a s ionty Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} a Ni^{2+} byla prováděna z kyselého prostředí (upraveno cca 0,031M HNO_3) do bazického prostředí (titrováno cca 0,214M KOH). Titrace byly prováděny pomocí 2mL automatické byrety ABU 900 Radiometer obsahující odměrný roztok KOH. Koncentrace H^+ iontů byla měřena kombinovanou elektrodou GK 2401B Radiometer (skleněná elektroda s referentní argentchloridovou elektrodou) připojenou k pH metru 240 PHM Radiometer.

4.2. Syntetická část

Deriváty cyklamů – stanovený cíl 1/I

V rámci dizertační práce byla optimalizována syntéza ligandů připravených dříve během řešení práce diplomové.^[124] Syntetický postup je shrnut ve Schématu 12.

Schéma 12. Schéma syntézy ligandů (stanovený cíl 1/I).



Glyoxalový aminal cyklamů **10** byl připraven podle literatury.^[67] Látka **11** byla připravena optimalizací návodu publikovaného v literatuře.^[67]

Perhydro-3a-(*p*-nitrobenzyl)-3a,5a,8a,10a-tetraazapyrenium bromid, **11**

Bis(aminal)cyklamů s glyoxalovým můstkem **10** (5,5 g, 25,7 mmol) byl rozpuštěn ve 250 mL kulaté baňky ve 100 mL bezvodého acetonitrilu. K tomuto roztoku byl za stálého míchání přisypán *p*-nitrobenzylbromid (NBBr, 7,3 g, 39,0 mmol, 1,5 ekv.). Reakční směs byla míchána 2 dny při laboratorní teplotě. Poté byla vzniklá sraženina odfiltrována přes fritu S4, několikrát promyta bezvodým acetonitrem a usušena ve vakuovém exsikátoru nad KOH. Bylo získáno 10,0 g (93 %) světle žlutého prášku **11**·H₂O.

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₁₉H₂₈BrN₅O₂·H₂O, M_r = 455,15): C 50,43 (50,00), H 6,25 (6,44), N 15,02 (15,35), Br 19,48 (17,86).

ESI-MS (+): 358,0 ([M-Br]⁺, teor. 358,2).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (1:1), $R_f = 0,65$ (ninhydrin: fialová skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 1,25-1,67$ (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,03-3,16 (m, 8H, CH₂-CH₂-CH₂); 3,33 (s, 2H, N-CH₂-arom.); 3,47-4,24 (m, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 4,96 (d, 1H, N-CH-N, ³ $J_{\text{HH}} = 12,0$); 5,40 (d, 1H, N-CH-N, ³ $J_{\text{HH}} = 13,2$); 7,86 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,4$); 8,34 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,4$).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 18,6, 18,7$ (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 42,1, 46,0, 48,3, 51,8 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 52,5, 53,6, 53,7, 59,1 (s, po 1C, N-CH₂-CH₂-N); 59,2 (s, 1C, N-CH₂-arom.); 69,1 (s, 1C, N-CH-N); 82,2 (s, 1C, N-CH-N); 123,8 (s, 2C, arom.); 134,4 (s, 2C, arom.); 134,9 (s, 1C, arom.); 148,6 (s, 1C, arom.).

Perhydro-3a-(p-nitrobenzyl)-8a-methyl-3a,5a,8a,10a-tetraazapyrenium dihidrid, 12

Do 250mL kulaté baňky byla navážena látka **11** (10,0 g, 21,9 mmol). Dále bylo přilito 100 mL bezvodého acetonitrilu. Vzniklá suspenze byla intenzivně míchána a po chvíli míchání byl přilít nadbytek methyljodidu (CH₃I, 10,4 g, 70,3 mmol, 3,2 ekv.). Reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě po dobu 7 dní. Poté byl opět přilít nadbytek methyljodidu (CH₃I, 10,4 g, 73,3 mmol, 3,2 ekv.) a směs byla opět ponechána míchat při laboratorní teplotě dalších 7 dní. Vzniklá žlutá suspenze byla přefiltrována přes fritu S4, produkt byl několikrát promyt bezvodým acetonitrilem a vysušen ve vakuovém exsikátoru nad KOH. Suchý produkt byl poté převeden do vyšší Erlenmeyerovy baňky a rozpuštěn za horka v co nejmenším množství vody. Takto připravený horký roztok byl umístěn do velké kádinky, která byla přiklopena Petriho miskou, a produkt byl ponechán krystalizovat difúzí ethanolu přes plynnou fázi. Vzniklé krystaly látky **12** byly odfiltrovány na fritě S4 a vysušeny ve vakuovém exsikátoru nad KOH. Bylo získáno 12,04 g tmavě žlutých krystalů látky **12**·H₂O (87 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₂₀H₃₁I₂N₅O₂·H₂O, $M_r = 645,3$): C 37,43 (37,22), H 4,83 (5,15), N 10,76 (10,85), I 38,65 (39,33).

ESI-MS (+): 372,8 ([M-2I-H]⁺, teor. 372,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), $R_f = 0,05$ (ninhydrin: tmavě fialová skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 1,75-1,89$ (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,86-3,64 (m, 12H, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-N); 3,68 (s, 3H, N-CH₃); 4,29-4,37 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 4,91 (s, 2H, N-CH₂-arom.); 4,91 (d, 1H, N-CH-N, ³ $J_{\text{HH}} = 13,8$); 5,06 (d, 1H, N-CH-N, ³ $J_{\text{HH}} = 13,2$); 7,86 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,4$); 8,34 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,4$).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 18,5, 18,7$ (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 39,2, 46,2, 46,4, 49,2 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 50,7 (s, 1C, N-CH₃); 50,9, 59,6, 60,1, 63,7 (s, po 1C, N-CH₂-CH₂-N); 63,8 (s, 1C, N-CH₂-arom.); 74,9 (s, 1C, N-CH-N); 75,1 (s, 1C, N-CH-N); 123,8 (s, 2C, arom.); 132,9 (s, 2C, arom.); 135,0 (s, 1C, arom.); 148,7 (s, 1C, arom.).

1-methyl-8-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, 7

Do 500 mL kulaté baňky byla navážena bis(kvartérní) sůl **12** (7,0 g, 10,8 mmol) a monohydrát hydroxidu lithného (5,0 g, 0,11 mol, 10,0 ekv.). K naváženým látkám bylo přilito 200 mL methanolu. Vzniklá reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 dny. Po uplynutí této doby byl nažloutlý roztok odpařen na rotační vakuové odparce (RVO). Suchý odparek byl naředěn destilovanou vodou (cca 200 mL) a vzniklá olejová emulze byla extrahována dichlormethanem (4× 300 mL). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄ a odpařeny na RVO dosucha. Lehce načervenalý olej byl nakonec dosušen a dokrystalován ve vakuovém exsikátu nad P₂O₅ přes noc. Bylo připraveno 3,8 g červenohnědých krystalů látky 7·0,4H₂O (98 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₁₈H₃₁N₅O₂·0,4H₂O, M_r = 356,7): C 60,88 (60,61), H 9,34 (8,99), N 19,29 (19,63).

ESI-MS (+): 350,0 ([M+H]⁺, teor. 350,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,65 (ninhydrin: tmavě fialová skvrna, CuSO₄·5H₂O: světle fialová skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, CDCl₃): δ = 1,19–1,24 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 1,69 (s, 1H, CH₂–NH–CH₂); 1,85 (s, 1H, CH₂–NH–CH₂); 2,31 (s, 3H, N–CH₃); 2,40–2,50 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,54–2,60 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,61–2,65 (m, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,68–2,76 (m, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 3,59 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 7,49 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,4); 8,11 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,4).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, CDCl₃): δ = 25,9, 26,0 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 29,8 (s, 1C, N–CH₃); 43,1, 47,5, 47,6, 49,7 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 51,5, 53,3, 54,6, 58,0 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 58,4 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 123,5 (s, 2C, *arom.*); 129,4 (s, 2C, *arom.*); 147,0 (s, 1C, *arom.*); 147,2 (s, 1C, *arom.*).

4-methyl-11-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,8-bis(methylenfosfinová kyselina), 13

Do 100 mL kulaté baňky byla navážena látka **7** (2,0 g, 5,56 mmol) a 50 % vodný roztok kyseliny fosforné (7,5 g, 0,11 mol, 20,0 ekv.). Do reakční směsi bylo přidáno 50 mL destilované vody a paraformaldehyd (0,60 g, 3,0 ekv.). Baňka byla uzavřena skleněnou zátkou a směs byla ponechána míchat při 40 °C po dobu 5 dnů. Poté byla reakční směs zahuštěna na RVO a nanesena na kationtový iontoměnič (Dowex 50, H⁺-cyklus, 300 mL). Nezreagovaná kyselina fosforná a formaldehyd byly vymyty velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt **13** byl z kolony eluován 6M HCl (konc. HCl/H₂O, 1/1 v/v). Frakce byly spojeny a odpařeny na RVO. Nažloutlý olej byl následně purifikován na sloupci silikagelu (300 mL). Kolona byla vyplachována velkým množstvím eluční směsi EtOH:NH₃ (10/1 v/v) a postupně byly jímány frakce o objemu 100 mL. Frakce obsahující produkt (kontrola pomocí TLC, mobilní fáze EtOH:NH₃ (10:1), produkt **13** světle zelená skvrna R_f = 0,45, vedlejší produkt 1,4,-dimethyl-11-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-8-

(methylenfosfinová) kyselina, modrá skvrna, $R_f = 0,55$). Bylo připraveno 2,5 g látky **13** ve formě žlutého oleje (látko byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~86 %).

ESI-MS (+): 506,9 ($[M+H]^+$, teor. 506,2), (-): 504,7 ($[M-H]^-$, teor. 504,2).

TLC: mobilní fáze: IPA/V (5:1:1), $R_f = 0,45$ (ninhydrin: světle fialová skvrna, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$: světle zelená skvrna).

1H NMR (600,2 MHz, D_2O , pD = 1,1): $\delta = 1,72-1,76$ (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 2,28 (s, 3H, N- CH_3); 2,56-2,89 (m, 16H, N- CH_2-CH_2-N , $CH_2-CH_2-CH_2$); 3,80 (s, 2H, N- CH_2 -arom.); 7,00 (d, 1H, N- CH_2-PO_2H , $^1J_{PH} = 510$); 7,05 (d, 1H, N- CH_2-PO_2H , $^1J_{PH} = 510$); 7,61 (d, 2H, arom., $^3J_{HH} = 7,8$); 8,26 (d, 2H, arom., $^3J_{HH} = 7,8$).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (150,9 MHz, D_2O , pD = 1,1): $\delta = 18,9, 19,4$ (s, po 1C, $CH_2-CH_2-CH_2$); 43,3 (s, 1C, N- CH_3); 46,0, 47,6, 48,1, 48,5 (s, po 1C, $CH_2-CH_2-CH_2$); 49,8, 51,3, 51,5, 52,6 (s, po 1C, N- CH_2-CH_2-N); 56,5 (d, 1C, N- CH_2-PO_2H , $^1J_{CP} = 103$); 56,9 (d, 1C, N- CH_2-PO_2H ; $^1J_{CP} = 104$); 58,7 (s, 1C, N- CH_2 -arom.); 123,4 (s, 2C, arom.); 130,8 (s, 2C, arom.); 145,9 (s, 1C, arom.); 147,1 (s, 1C, arom.).

$^{31}P\{^1H\}$ NMR (121,4 MHz, D_2O , pD = 1,1): $\delta = 21,2$ (s); 21,7 (s).

4-methyl-11-(*p*-aminobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,8-bis(methylenfosfinová kyselina), H_2L^1

Do 100mL trojhrdlé baňky byl navážen hexahydrát chloridu nikelnatého (117 mg, 0,49 mmol, 0,1 ekv.) a následně byl rozpuštěn v 15 mL destilované vody pod argonovou atmosférou. Po několika minutách míchání byl přisypán $NaBH_4$ (188 mg, 0,49 mmol, 1,0 ekv.). Ihned vznikla černá suspenze kovového niklu, do které byl okamžitě přilít bazický roztok látky **13** (2,5 g, 5,0 mmol, pH = 8, NaOH) ve směsi EtOH/ H_2O (1/1 v/v, 50 mL). Po 2 hodinách intenzivního míchání byl do reakční směsi přidán další podíl $NaBH_4$ (0,95 g, 5,0 ekv.). Vzniklá reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě pod argonovou atmosférou přes noc. Druhého dne byla heterogenní směs přefiltrována přes fritu S4 opatřenou filtračním papírem a malou vrstvou silikagelu. Frita byla několikrát promyta směsí EtOH/ H_2O (1/1 v/v). Filtrát byl zahuštěn na RVO na malý objem a poté nanesen na silný kationtový iontoměnič (Dowex 50, H^+ -cyklus, 300 mL). Nečistoty byly vypláchnuty z kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL) a výsledný ligand H_2L^1 byl z kolony eluován 10% pyridinem. Frakce byly smíchány a odpařeny na RVO dosucha. Byl získán světle žlutý olej látky H_2L^1 , který byl lyofilizován. Bylo získáno 1,0 g světle žlutého prášku $H_2L^1 \cdot 2,5H_2O$ (40 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro $C_{20}H_{39}N_5O_4P_2 \cdot 2,5H_2O$, $M_r = 520,5$): C 46,52 (46,15), H 8,82 (8,52), N 13,43 (13,45), P 12,18 (11,90).

ESI-MS (-): 474,3 ($[M-H]^-$, teor. 474,5).

TLC: mobilní fáze: IPA/V (7:3:3), $R_f = 0,35$ (ninhydrin: světle fialová skvrna, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$: světle zelená skvrna).

1H NMR (600,2 MHz, D_2O , pD = 7,5): $\delta = 1,94-2,82$ (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 2,86 (s, 3H, N- CH_3); 2,99-3,58 (m, 16H, N- CH_2-CH_2-N , $CH_2-CH_2-CH_2$); 4,28 (dd, 2H, N- CH_2 -arom.); 6,47 (d, 1H, N-

CH₂-PO₂H, ¹J_{PH} = 512); 6,89 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,4); 7,31 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,4); 7,32 (d, 1H, N-CH₂-PO₂H, ¹J_{PH} = 512).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 7,5): δ = 22,8, 22,9 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 41,8, 42,4 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 47,5 (d, 1C, N-CH₂-PO₂H, ¹J_{CP} = 42); 47,8 (s, 1C, N-CH₃); 50,5 (d, 1C, N-CH₂-PO₂H, ¹J_{CP} = 42); 52,3, 53,5 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 54,2, 54,6, 55,9, 56,6 (s, po 1C, N-CH₂-CH₂-N); 57,0 (s, 1C, N-CH₂-*arom.*); 117,1 (s, 2C, *arom.*); 118,5 (s, 2C, *arom.*); 133,9 (s, 1C, *arom.*); 148,9 (s, 1C, *arom.*).

³¹P NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 7,5): δ = 22,4 (dt, ¹J_{PH} = 512); 26,6 (dt, ¹J_{PH} = 512).

Tetraethyl-4-methyl-11-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,8-bis(methylenfosfonát), 14

Do 250mL odměrné baňky byla navážena látka **7** (1,95 g, 5,5 mmol) a k ní byl přilít triethylfosfit (10,0 g, 60,5 mmol, 11,0 ekv.). Reakční směs byla umístěna do olejové lázně. Po chvíli míchání byl do reakční směsi přisypán paraformaldehyd (0,8 g, 3,2 ekv.), baňka byla zavřena zátkou a míchána při teplotě 65 °C po dobu 5 dní. Poté byla směs nanášena na silný kationtový iontoměnič (Dowex 50, H⁺-cyklus, 500 mL) a promývána velkým objemem směsi EtOH/H₂O (1/1 v/v, 1000 mL). Produkt byl z kolony eluován velkým množstvím 10% pyridinu. Frakce byly spojeny a odpařeny na RVO. Bylo získáno 2,94 g výsledného žlutého oleje **14** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~85 %).

ESI-MS (+): 651,0 ([M+H]⁺, teor. 651,3).

TLC: mobilní fáze: MeCN:MeOH:NH₃ (10:5:1), R_f = 0,35 (ninhydrin: světle hnědá skvrna, CuSO₄·5H₂O: zelená skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1,13–1,25 (m, 12H, PO-CH₂-CH₃); 1,53–1,57 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,14 (s, 3H, N-CH₃); 2,32–2,68 (m, 16H, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-N); 2,75–2,84 (m, 4H, N-CH₂-P); 3,63 (s, 2H, N-CH₂-*arom.*); 3,89–4,02 (m, 8H, PO-CH₂-CH₃); 7,62 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,4); 8,17 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,4).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, [D₆]DMSO): δ = 16,8 (d, 4C, PO-CH₂-CH₃, ³J_{CP} = 6); 24,0, 24,3 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 43,1 (s, 1C, N-CH₃); 49,5 (d, 1C, N-CH₂-P, ¹J_{CP} = 59); 50,6 (d, 1C, N-CH₂-P, ¹J_{CP} = 60); 51,0, 51,7, 52,1, 52,2 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 52,4, 52,5, 54,6, 55,1 (s, po 1C, N-CH₂-CH₂-N); 57,8 (s, 1C, N-CH₂-*arom.*); 61,6 (d, 4C, PO-CH₂-CH₃, ²J_{CP} = 10); 123,5 (s, 2C, *arom.*); 130,2 (s, 2C, *arom.*); 146,8 (s, 1C, *arom.*); 149,2 (s, 1C, *arom.*).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, [D₆]DMSO): δ = 21,4 (s), 22,6 (s).

4-methyl-11-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,8-bis(methylenfosfonová kyselina), **15**

Světle žlutý olej **14** (2,94 g, ~4,7 mmol, 250mL kulatá baňka) byl rozpuštěn ve 100 mL bezvodého acetonitrilu. Baňka byla opatřena míchadlem a byla obalena alobalovou fólií. K intenzivně míchanému roztoku byl přilít trimethylsilylbromid (TMSBr, 13,7 g, 94,0 mmol, 20,0 ekv.). Baňka byla ihned zazátkována a směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě ve tmě po dobu 24 h. Směs byla poté odpařena na RVO dosucha, k odparku bylo přilito 50 mL bezvodého acetonitrilu a takto připravený roztok byl nalit do připravené kádinky s destilovanou vodou (400 mL). Hydrolyzovaný roztok látky **15** byl odpařen na RVO dosucha. Poté byla přilita koncentrovaná kyselina bromovodíková (3× 20 mL) a směs byla odpařena na RVO dosucha. K hydrobromidu látky **15** bylo přilito 5 mL koncentrované HBr a bezvodý ethanol (300 mL). Vysrážená látka **15** byla přefiltrována na fritě S4 a dosušena ve vakuovaném exsikátoru nad P₂O₅. Bylo získáno 2,8 g hnědého prášku **15**·3HBr·2H₂O (77 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₂₀H₃₇N₅O₈P₂·3HBr·2H₂O, M_r = 816,3): C 29,62 (29,43), H 5,62 (5,43), N 8,08 (8,58), P 7,59 (7,48), Br 27,39 (29,37).

ESI-MS (+): 538,2 ([M+H]⁺, teor. 538,2), **(-):** 536,7 ([M-H]⁻, teor. 536,2).

TLC: mobilní fáze: IPA/V (10:3:3), R_f = 0,15 (ninhydrin: světle hnědá skvrna, CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 1,1): δ = 1,70–1,73 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,27 (s, 3H, N–CH₃); 2,53–2,92 (m, 16H, N–CH₂–CH₂–N, CH₂–CH₂–CH₂); 3,70 (d, 4H, N–CH₂–P, ²J_{PH} = 9,1); 3,81 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 7,61 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 7,8); 8,24 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 7,8).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 1,1): δ = 18,7, 19,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 43,1 (s, 1C, N–CH₃); 46,3, 47,6, 47,7, 47,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 49,2, 50,1, 51,0, 52,6 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 54,3 (d, 2C, N–CH₂–P, ¹J_{CP} = 140); 54,7 (d, 2C, N–CH₂–P, ¹J_{CP} = 142); 58,4 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 123,6 (s, 2C, arom.); 130,7 (s, 2C, arom.); 145,6 (s, 1C, arom.); 146,8 (s, 1C, arom.).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 1,1): δ = 12,9 (s).

4-methyl-11-(*p*-aminobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,8-bis(methylenfosfonová kyselina), H₄L²

Do 100mL trojhrdlé baňky byl navážen hexahydrát chloridu nikelnatého (66 mg, 0,28 mmol, 0,1 ekv.) a následně byl rozpuštěn v 10 mL destilované vody pod argonovou atmosférou. Po několika minutách míchání byl přisypán NaBH₄ (88 mg, 1,0 ekv.). Ihned vznikla černá suspenze kovového niklu, do které byl okamžitě přilít bazický roztok látky **15** (2,0 g, 2,5 mmol, pH = 8, NaOH) ve směsi EtOH/H₂O (1/1 v/v, 40 mL). Po 2 hodinách intenzivního míchání byl do reakční směsi přidán další podíl NaBH₄ (0,46 g, 5,0 ekv.). Vzniklá reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě pod argonovou atmosférou přes noc. Druhého dne byla heterogenní směs přefiltrována přes fritu S4 opatřenou filtračním papírem a malou vrstvou silikagelu. Frita byla několikrát promyta směsí EtOH/H₂O (1/1

v/v). Filtrát byl zahuštěn na RVO na malý objem a poté nanesen na silný kationtový iontoměnič (Dowex 50, H⁺-cyklus, 300 mL). Nečistoty byly vypláchnuty z kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL) a výsledný ligand **H₄L²** byl z kolony eluován 10% pyridinem. Frakce byly smíchány a odpařeny na RVO dosucha. Byl získán světle žlutý olej látky **H₄L²**, který byl lyofilizován. Bylo získáno 900 mg tmavě žlutého prášku **H₄L²·3H₂O** (65 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₂₀H₃₉N₅O₆P₂·3H₂O, M_r = 561,6): C 42,74 (42,78), H 8,08 (8,08), N 12,58 (12,47), P 11,57 (11,03).

EIS-MS (-): 506,2 ([M-H]⁺, teor. 506,2).

TLC: mobilní fáze: IPA_V (7:3:3), R_f = 0,30 (ninhydrin: světle oranžová skvrna, CuSO₄·5H₂O: světle zelená skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 5,3): δ = 1,75–2,50 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂), 2,60 (s, 3H, N–CH₃); 2,67–3,30 (m, 16H, N–CH₂–CH₂–N, CH₂–CH₂–CH₂); 3,44 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 4,10 (s, 2H, N–CH₂–PO₃H₂); 4,17 (s, 2H, N–CH₂–PO₃H₂); 6,80 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,4), 7,21 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,4).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 5,3): δ = 22,2, 22,3 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 41,1 (s, 1C, N–CH₃); 47,0, 47,1, 47,3, 49,5 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 49,8 (d, 1C, N–CH₂–PO₃H₂, ¹J_{CP} = 88); 50,8 (d, 1C, N–CH₂–PO₃H₂, ¹J_{CP} = 97); 50,3, 54,0, 54,8, 55,3 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 56,2 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 116,8 (s, 2C, arom.); 118,7 (s, 2C, arom.); 133,1 (s, 1C, arom.); 146,8 (s, 1C, arom.).

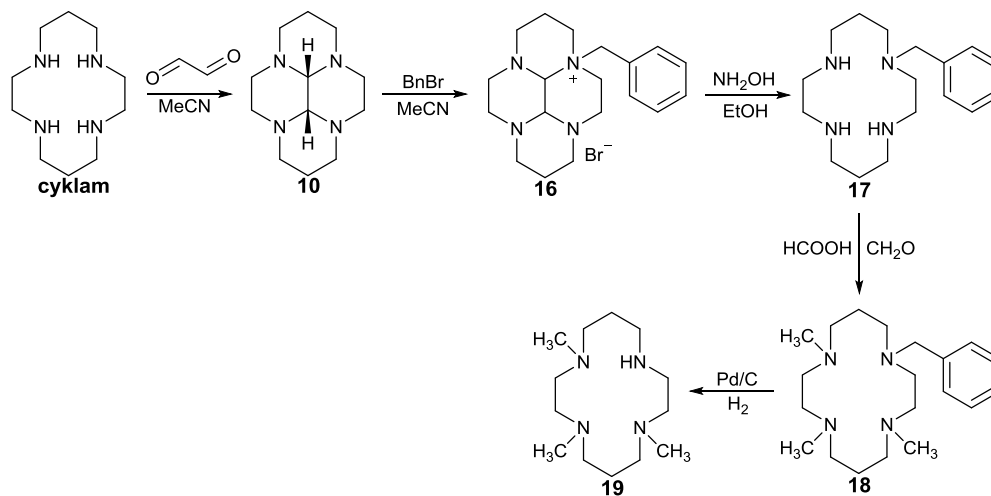
³¹P NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 5,3): δ = 20,9 (s), 21,2 (s).

Deriváty cyklamu – stanovený cíl I/II

Bylo připraveno a charakterizováno 9 nových modelových derivátů cyklamu s fosforovými pendantními rameny a ligandy sloužící ke srovnání vlivu druhu koordinující skupiny – s karboxylátovou pendantní skupinou (**HL**³) a bez koordinující pendantní skupiny (**TMC**). Syntéza výchozího prekursoru trimethylcyklamu **19** je uvedena ve Schématu 13.

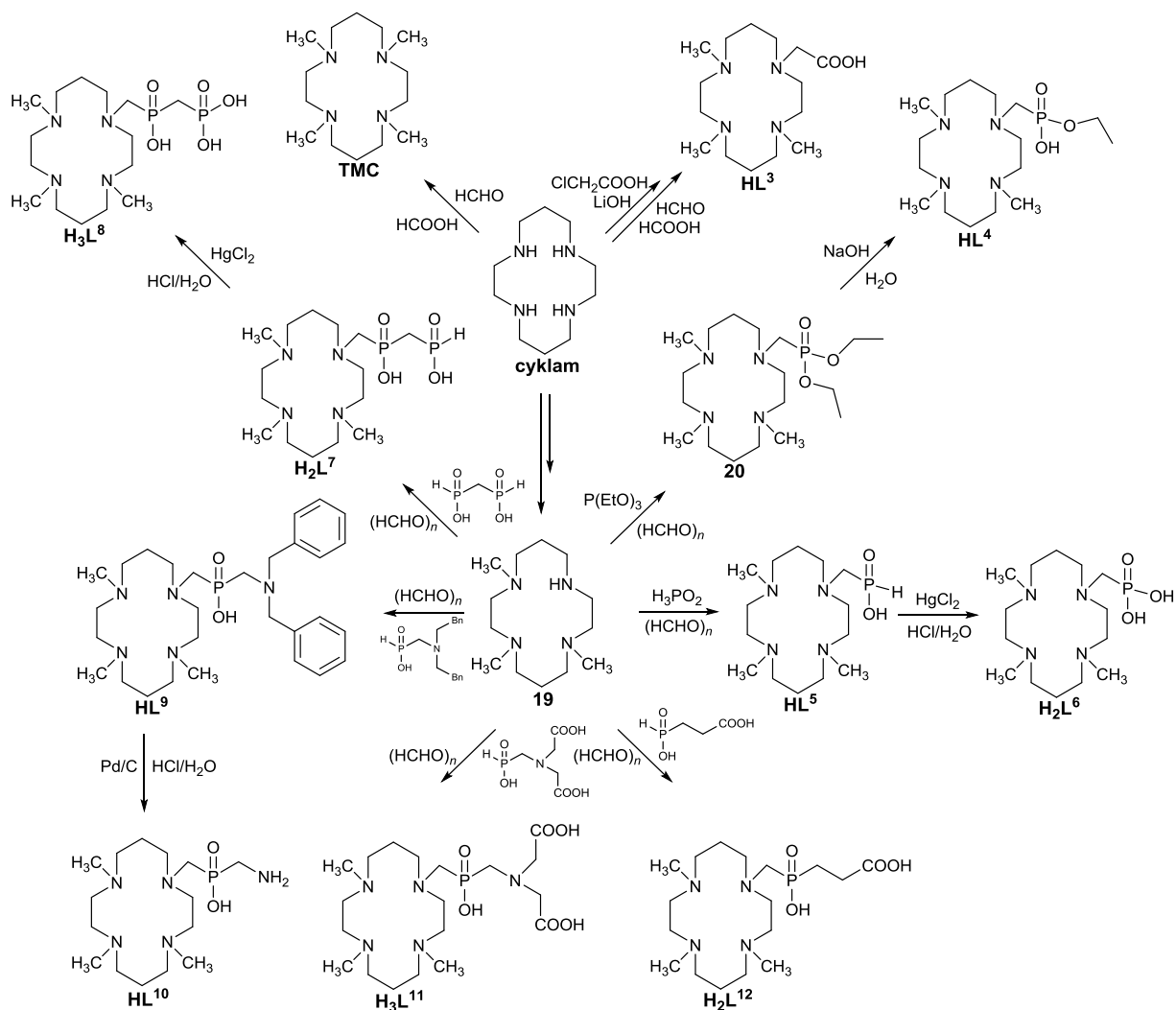
Glyoxalový aminorál cyklamu **10** byl připraven podle literatury.^[67] Monokvartérní sůl **16**, látky **17** a **18** a prekursor **19** byly připraveny podle návodů uvedených v literatuře.^[125–127]

Schéma 13. Schéma syntézy výchozího prekursoru **19** (stanovený cíl I/II).



Syntéza studovaných ligandů je shrnuta ve Schématu 14.

Schéma 14. Schéma syntézy ligandů (stanovený cíl **1/II**).



4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenkarboxylová kyselina, HL³

Cyklam (1,00 g, 5,00 mmol, 4,7 ekv.) byl navážen do 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěn v 80 mL směsi EtOH/H₂O (1/1 v/v). K intenzivně míchanému roztoku bylo přikapáno 10 mL vodného roztoku hydroxidu lithného (LiOH·H₂O, 84 mg, 3,5 mmol) a kyseliny chloroctové (ClCH₂COOH, 100 mg, 1,06 mmol). Směs byla zahřívána k varu po dobu 4,5 h. Poté byla reakční směs odpařena na RVO a odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody. Nezareagovaný **cyklam** byl extrahován do chloroformu (5× 50 mL). Organické fáze byly spojeny, vysušeny přidáním bezvodého Na₂SO₄ a odpařeny na RVO. Vodná fáze byla odpařena na RVO dosucha a k odpárku byla přilita koncentrovaná kyselina chlorovodíková (37 % HCl, 2 mL). Produkt byl vysrážen bezvodým ethanolem (200 mL) a přefiltrován přes fritu S4. Výsledná čistota vzniklého intermediátu byla kontrolována ¹H NMR a ¹³C NMR spektroskopii. Čistý intermediát byl navážen do 250mL kulaté baňky, rozpuštěn v 10 mL vodného roztoku formaldehydu a 20 mL koncentrované kyseliny mravenčí (HCOOH). Reakční směs byla zahřívána při teplotě lázně 100 °C přes noc. Poté byla směs odpařena na RVO dosucha a vzniklý odparek byl rozpuštěn ve 2 mL koncentrované kyseliny chlorovodíkové

(37% HCl) a vysrážen pomocí 200 mL bezvodého ethanolu. Výsledný produkt **HL**³ byl odsát na fritě S4, několikrát promyt bezvodým ethanolom a usušen na vzduchu. Bylo získáno 450 mg bílého prášku produktu **HL**³·4HCl·H₂O (90 %, vztaženo na ClCH₂COOH, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

Charakterizace intermediátu

¹H NMR (400,1 MHz, D₂O, pD = 11,5): δ = 1,59–1,64 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,50 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,52–2,60 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,63 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,98 (s, 2H, N–CH₂–COOH).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 11,5): δ = 25,1, 26,6 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 43,9, 44,9, 45,1, 45,2 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 45,6, 46,6, 52,6, 54,0 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N), 57,2 (s, 1C, N–CH₂–COOH); 180,0 (s, 1C, N–CH₂–COOH).

Charakterizace produktu **HL**³

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₁₅H₃₂N₄O₂·4HCl·H₂O, M_r = 468,2): C 38,58 (38,80), H 7,97 (8,25), N 11,74 (12,07).

ESI–MS (+): 301,0 ([M+H]⁺, teor. 301,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,65 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 11,5): δ = 1,66–1,71 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,21 (s, 3H, N–CH₃); 2,23 (s, 3H, N–CH₃); 2,24 (s, 3H, N–CH₃); 2,46–2,49 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,53–2,57 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,68–2,71 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 3,11 (s, 2H, N–CH₂–COOH).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 11,5): δ = 21,1, 21,2 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 43,5, 43,6, 43,7 (s, po 1C, N–CH₃); 48,9, 49,4, 49,5, 50,3 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 51,2, 52,6, 53,0, 53,4 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 60,0 (s, 1C, N–CH₂–COOH); 179,62 (s, 1C, N–CH₂–COOH).

Diethyl-4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenfosfonát, **20**

Výchozí prekurzor **19** (2,39 g, 9,86 mmol) byl jako volná báze navážen do 250mL baňky. K výchozí látce byl přilít triethylfosfit (8,20 g, 49,4 mmol, 5,0 ekv.). Reakční směs byla míchána na olejové lázni vyhřáté na 65 °C. Po chvíli míchání byl přisypán paraformaldehyd (0,59 g, 2,0 ekv.) a směs byla zahřívána přes noc. Poté byla reakční směs nalita na sloupec silného kationtového iontoměničce (Dowex 50, H⁺-forma, 400 mL). Nadbytek triethylfosfitu byl eluován velkým množstvím směsi EtOH/H₂O (1000 mL, 1/1 v/v) a výsledný produkt **20** byl z kolony eluován směsí EtOH/NH₃ (5/1 v/v, 900 mL). Jednotlivé frakce byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 3,15 g žlutého oleje **20** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~81 %).

ESI–MS (+): 393,0 ([M+H]⁺, teor. 393,3).

TLC: mobilní fáze: MeCN:MeOH:NH₃ (10:5:1), R_f = 0,25 (ninhydrin: nažloutlá skvrna, CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, CD₃OD): δ = 1,34 (t, 6H, P–O–CH₂–CH₃); 1,67–1,70 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,23 (s, 6H, N–CH₃); 2,25 (s, 3H, N–CH₃); 2,53–2,58 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,69 (t, 4H, N–

CH_2-CH_2-N); 2,77 (t, 4H, $N-CH_2-CH_2-N$); 3,07 (d, 2H, $N-CH_2-P$, $^2J_{PH} = 10,8$); 4,14–4,20 (m, 4H, $P-O-CH_2-CH_3$).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (150,9 MHz, CD_3OD): $\delta = 15,8$ (d, 2C, $P-O-CH_2-CH_3$, $^3J_{CP} = 6$); 20,4, 20,4 (s, po 1C, $CH_2-CH_2-CH_2$); 43,07, 43,09, 43,2 (s, po 1C, $N-CH_3$); 48,9, 49,2, 49,3, 49,5 (s, po 1C, $CH_2-CH_2-CH_2$); 49,6, 49,7, 50,3, 50,3 (s, po 1C, $N-CH_2-CH_2-N$); 52,3 (d, 1C, $N-CH_2-P$, $^1J_{CP} = 79$); 63,7 (d, 2C, $P-O-CH_2-CH_3$, $^2J_{CP} = 7$).

$^{31}P\{^1H\}$ NMR (121,4 MHz, CD_3OD): $\delta = 30,4$ (s).

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3OD): $\delta = 27,8$ (s).

Ethyl-4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenfosfonát, **HL**⁴

Látka **20** byla (1,0 g, 2,55 mmol) spolu s vodným roztokem NaOH (10%, 50 mL) smíchána v 100mL kulaté baňce. Reakční směs byla zahřívána přes noc při teplotě 50 °C. Poté byla reakční směs nanesena na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H^+ -forma, 650 mL). Kolona byla proplachována velkým množstvím destilované vody (1000 mL) a produkt **HL**⁴ byl eluován směsí EtOH/ NH_3 (5/1 v/v, 600 mL). Jednotlivé frakce byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 840 mg světle žlutého oleje **HL**⁴ (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~91 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí 1H NMR).

ESI-MS (+): 365,0 ($[M+H]^+$, teor. 365,3).

TLC: mobilní fáze: MeCN:MeOH: NH_3 (10:5:1), $R_f = 0,15$ (ninhydrin: fialová skvrna, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$: světle modrá skvrna).

1H NMR (600,2 MHz, D_2O , **pD = 13,1**): $\delta = 1,22-1,26$ (m, 3H, $P-O-CH_2-CH_3$); 1,65–1,71 (m, 4H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 2,21 (s, 6H, $N-CH_3$); 2,22 (s, 3H, $N-CH_3$); 2,50–2,55 (m, 8H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 2,69–2,79 (m, 8H, $N-CH_2-CH_2-N$); 2,74 (d, 2H, $N-CH_2-P$, $^2J_{PH} = 12,0$); 3,89–3,93 (m, 2H, $P-O-CH_2-CH_3$).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (150,9 MHz, D_2O , **pD = 13,1**): $\delta = 16,8$ (d, 1C, $P-O-CH_2-CH_3$, $^3J_{CP} = 4$); 20,6, 20,8 (s, po 1C, $CH_2-CH_2-CH_2$); 43,48, 43,66, 43,73 (s, po 1C, $N-CH_3$); 49,2, 59,6, 49,7, 51,5 (s, po 1C, $CH_2-CH_2-CH_2$); 52,2 (d, 1C, $N-CH_2-P$, $^1J_{CP} = 86$); 51,9, 52,4, 53,2, 53,3 (s, po 1C, $N-CH_2-CH_2-N$); 63,2 (d, 1C, $P-O-CH_2-CH_3$, $^2J_{CP} = 5$).

$^{31}P\{^1H\}$ NMR (121,4 MHz, D_2O , **pD = 13,1**): $\delta = 21,3$ (s).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenfosfinová kyselina, HL⁵

Hydrochlorid látky **19** (1,00 g, 2,52 mmol) byl navážen do 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěn v 6M HCl (80 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Ke vzniklému roztoku byl přilít 50% vodný roztok kyseliny fosforené (0,83 g, 12,60 mmol, 5,0 ekv.) a přisypán paraformaldehyd (0,15 g, 2,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána na 40 °C po dobu 2 dnů. Poté byla směs zahuštěna na RVO na malý objem a nanášena na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 450 mL). Nadbytek kyseliny fosforené a formaldehydu byl odstraněn promýváním kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt **HL⁵** byl z kolony eluován směsí HCl/H₂O (1/1 v/v, 600 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 980 mg světle zeleného oleje **HL⁵** (látko byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~82 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 321,0 ([M+H]⁺, teor. 321,2), **(-):** 318,8 ([M-H]⁻, teor. 319,2).

TLC: mobilní fáze: MeCN:MeOH:NH₃ (10:5:1), R_f = 0,20 (ninhydrin: fialová skvrna, CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 12,6): δ = 1,67–1,71 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,23 (s, 6H, N-CH₃); 2,26 (s, 3H, N-CH₃); 2,42–2,59 (m, 8H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,67–2,71 (m, 8H, N-CH₂-CH₂-N); 2,81 (d, 2H, N-CH₂-PO₂H₂, ²J_{PH} = 12,0); 7,04 (d, 1H, N-CH₂-PO₂H₂, ¹J_{PH} = 510).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 12,6): δ = 19,5, 19,9 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 42,9, 43,0, 43,1 (s, po 1C, N-CH₃); 48,3, 48,3, 49,0, 49,0 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 51,4 (d, 1C, N-CH₂-PO₂H₂, ¹J_{CP} = 103); 51,3, 51,5, 52,6, 52,7 (s, po 1C, N-CH₂-CH₂-N).

³¹P NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 12,6): δ = 22,3, 26,5 (dt, ¹J_{PH} = 511, ²J_{PH} = 11).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenfosfonová kyselina, H₂L⁶

Látka **HL⁵** (400 mg, 1,27 mmol) byla navážena do 250mL kulaté baňky a následně rozpuštěna ve 2M kyselině chlorovodíkové (2M HCl, 50 mL). K vzniklému roztoku bylo přidáno 100 mL vodného roztoku HgCl₂ (1,38 g, 5,08 mmol, 4,0 ekv.). Reakční směs byla míchána při 60 °C v olejové lázni přes noc. Poté byla reakční směs probublávána 20 min plynným H₂S. Vzniklá sraženina HgS byla odfiltrována na fritě S4 a matečný louh byl odpařen na RVO dosucha. Odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a nanášen na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 350 mL). Sírné nečistoty byly odstraněny promytím velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt **H₂L⁶** byl z kolony eluován směsí EtOH/NH₃ (5/1 v/v, 600 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 400 mg světle žlutého produktu **H₂L⁶** (látko byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~95 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 358,3 ([M+Na]⁺, teor. 359,2).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,35 (CuSO₄·5H₂O: tmavě modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 13,3): δ = 1,67–1,71 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,23 (s, 6H, N–CH₃); 2,26 (s, 3H, N–CH₃); 2,47–2,56 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,60 (d, 2H, N–CH₂–PO₃H₂, ²J_{PH} = 11,8); 2,74–2,77 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,82–2,85 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 13,3): δ = 19,9, 19,9 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 42,8, 43,1, 43,1 (s, po 1C, N–CH₃); 48,4, 48,6, 48,7, 48,9 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 50,7 (d, 1C, N–CH₂–PO₃H₂, ¹J_{CP} = 141); 50,7, 51,6, 52,8, 52,9 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 13,3): δ = 15,9 (s).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(fosfinomethyl)fosfinová kyselina, H₂L⁷

Hydrochlorid látky **19** (1,00 g, 2,52 mmol) byl navážen do 250mL kulaté baňky a následně rozpuštěn v 6M HCl (80 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Ke vzniklému roztoku byla přidána kyselina methylen-bis(fosfinová)^[82,144] (0,47 g, 3,26 mmol, 1,3 ekv.) a přisypán paraformaldehyd (150 mg, 2,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána na 50 °C přes noc. Poté byla směs zahuštěna na malý objem a nanesena na sloupec silného kationtového iontoměničce (Dowex 50, H⁺-forma, 400 mL). Nadbytek kyseliny methylen-bis(fosfinové) a formaldehydu byl odstraněn promýváním kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt **H₂L⁷** byl z kolony eluován 10% pyridinem (800 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 960 mg bezbarvého oleje **H₂L⁷** (látko byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~96 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 399,5 ([M+H]⁺, teor. 399,2), (–): 397,3 ([M–H][–], teor. 397,2).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,55 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 13,1): δ = 1,68–1,71 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 1,94 (t, 2H, P–CH₂–P, ²J_{HP} = 13,8); 2,23 (s, 3H, N–CH₃); 2,26 (s, 3H, N–CH₃); 2,31 (s, 3H, N–CH₃); 2,48–2,62 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,74 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,83 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,94 (d, 2H, N–CH₂–P, ²J_{PH} = 8,9); 7,13 (d, P–CH₂–PO₂H₂, ¹J_{PH} = 531).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 13,1): δ = 20,1, 20,5 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 34,4 (dd, 1C, P–CH₂–P, ¹J_{CP} = 131, ¹J_{CP} = 68); 43,4, 43,6, 43,7 (s, po 1C, N–CH₃); 48,8, 49,1 49,5, 49,9 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 52,0, 52,2, 53,2, 53,3 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 55,8 (d, 1C, N–CH₂–P, ¹J_{CP} = 109, ¹J_{PH} = 531).

³¹P NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 13,1): δ = 17,6 (dtd, 1P, P–CH₂–PO₂H₂, ²J_{PP} = 19); 32,1 (m, 1P, N–CH₂–P).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(fosfonomethyl)fosfinová kyselina, H₃L⁸

Látka **H₂L⁷** (300 mg, 0,75 mmol) byla navážena do 250mL kulaté baňky a následně rozpuštěna ve 2M kyselině chlorovodíkové (50 mL). K vzniklému roztoku bylo přidáno 100 mL vodného roztoku HgCl₂ (0,60 g, 2,21 mmol, 3,0 ekv.). Vzniklá reakční směs byla míchána při 60 °C v olejové lázni přes noc. Poté byla vzniklá reakční směs probublávána 20 min plynným H₂S. Vzniklá sraženina HgS byla odfiltrována na fritě S4 a matečný louh byl odpařen na RVO dosucha. Odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a nanesen na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 250 mL). Sirné nečistoty byly odstraněny promytím velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt **H₃L⁸** byl z kolony eluován 10% pyridinem (500 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 300 mg bezbarvého produktu **H₃L⁸** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~96 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 437,5 ([M+H+Na]⁺, teor. 437,2), **(-):** 413,3 ([M-H]⁻, teor. 413,2).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,25 (CuSO₄·5H₂O: tmavě modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 12,7): δ = 1,71–1,75 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 1,94 (t, 2H, P-CH₂-P, ²J_{HP} = 18,0); 2,24 (s, 3H, N-CH₃); 2,25 (s, 3H, N-CH₃); 2,31 (s, 3H, N-CH₃); 2,52–2,60 (m, 8H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,68 (t, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 2,81 (t, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 2,94 (d, 2H, N-CH₂-P, ²J_{PH} = 8,4).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 12,7): δ = 20,4, 20,6 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 34,4 (dd, 1C, P-CH₂-P, ¹J_{CP} = 117, ¹J_{CP} = 80); 43,4, 43,5, 43,7 (s, po 1C, N-CH₃); 49,3, 49,4, 49,6, 49,7 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 52,2, 52,3, 53,2, 53,3 (s, po 1C, N-CH₂-CH₂-N); 55,8 (d, 1C, N-CH₂-P, ¹J_{CP} = 103).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 12,7): δ = 12,4 (d, 1P, P-CH₂-PO₃H₂, ²J_{PP} = 7); 34,5 (m, 1P, N-CH₂-P).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(N,N-dibenzylaminomethyl)fosfinová kyselina, HL⁹

Hydrochlorid látky **19** (750 mg, 1,89 mmol) byl navážen do 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěn v 6M HCl (60 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Ke vzniklému roztoku byla přidána kyselina *N,N*-dibenzylaminomethylfosfinová^[145] (0,78 g, 2,84 mmol, 1,5 ekv.) a přisypán paraformaldehyd (110 mg, 2,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána na 40 °C po dobu 3 dnů. Poté byla směs zahuštěna na malý objem a nanesen na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 400 mL). Nadbytek paraformaldehydu byl odstraněn promýváním kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Nadbytek kyseliny *N,N*-dibenzylaminomethylfosfinové byl odstraněn promýváním kolony 10% vodným roztokem pyridinu (700 mL). Produkt **HL⁹** byl z kolony eluován směsí EtOH/NH₃ (5/1 v/v, 1000 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 880

mg světle žlutého oleje **HL**⁹ (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~88 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 530,1 ([M+H]⁺, teor. 530,4); **(-):** 527,9 ([M-H]⁻, teor. 528,4).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), *R_f* = 0,70 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 12,5): δ = 1,53–1,70 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,26 (s, 3H, N–CH₃); 2,28 (s, 6H, N–CH₃); 2,46–2,53 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,56–2,64 (m, 10H, N–CH₂–CH₂–N, P–CH₂–N); 2,70 (d, 2H, N–CH₂–P, ²*J*_{PH} = 8,3); 3,77 (s, 4H, CH₂–arom.); 7,40–7,48 (m, 10H, CH₂–arom.).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 12,5): δ = 19,8, 20,1 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 42,8, 42,9, 42,9 (s, po 1C, N–CH₃); 48,5, 48,5, 49,0, 49,1 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 51,6, 51,9, 52,1, 52,1 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 52,6 (d, 1C, N–CH₂–P, ¹*J*_{CP} = 105); 53,8 (d, po 1C, P–CH₂, ¹*J*_{CP} = 103); 59,1, 59,0 (s, po 2C, CH₂–arom.); 127,4, 128,5, 129,8, 138,9 (s, po 1C, arom.).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 12,5): δ = 36,8 (s).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(aminomethyl)fosfinová kyselina, HL¹⁰

Látka **HL**⁹ byla navážena (440 mg, 1,89 mmol) a následně rozpuštěna v 6M HCl (100 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v) v 250mL kulaté baňce. Ke vzniklému roztoku byl přidán katalyzátor Pd/C (60 mg). Na baňku byl nasazen balónek s H₂. Látka **HL**⁹ byla ponechána hydrogenovat po dobu 2 dnů při laboratorní teplotě. Poté byl katalyzátor Pd/C odfiltrován přes filtrační papír, několikrát promyt destilovanou vodou a filtrát byl odpařen na RVO dosucha. Bylo připraveno 380 mg světle žlutého oleje **HL**¹⁰ (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~92 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 350,1 ([M+H]⁺, teor. 350,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), *R_f* = 0,45 (CuSO₄·5H₂O: tmavě modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 12,7): δ = 1,67–1,70 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,22 (s, 3H, N–CH₃); 2,23 (s, 3H, N–CH₃); 2,25 (s, 3H, N–CH₃); 2,48–2,56 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,70–2,79 (m, 10H, N–CH₂–CH₂–N, P–CH₂–NH₂); 2,72 (d, 2H, N–CH₂–P, ²*J*_{PH} = 2,0).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 12,7): δ = 20,3, 20,6 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 41,8 (d, po 1C, P–CH₂–N, ¹*J*_{CP} = 95); 43,5, 43,6, 43,6 (s, po 1C, N–CH₃); 49,3, 49,5, 49,9, 50,0 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 52,2, 52,3, 53,1, 53,3 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 53,8 (d, 1C, N–CH₂–P, ¹*J*_{CP} = 102).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 12,7): δ = 36,8 (s).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen-[*N,N*-bis(karboxymethyl)-aminomethyl]fosfinová kyselina, H₃L¹¹

Hydrochlorid látky **19** (850 mg, 2,14 mmol) byl navážen do 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěn v 6M HCl (85 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Ke vzniklému roztoku byla přidána kyselina *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinová^[146] (0,68 g, 3,21 mmol, 1,5 ekv.) a přisypán paraformaldehyd (385 mg, 6,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána na 40 °C po dobu 2 dnů. Poté byla směs zahuštěna na malý objem a nanesena na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 350 mL). Nadbytek kyseliny *N,N*-bis(karboxymethyl)aminomethylfosfinové a formaldehydu byl odstraněn promýváním kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt H₃L¹¹ byl z kolony eluován směsí EtOH/NH₃ (5/1 v/v, 800 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 900 mg světle žlutého oleje H₃L¹¹ (látko byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~90 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 466,0 ([M+H]⁺, teor. 466,3); **(-):** 463,8 ([M-H]⁻, teor. 464,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,15 (ninhydrin: fialová skvrna, CuSO₄·5H₂O: tmavě modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 13,3): δ = 1,73–1,78 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,30 (s, 6H, N–CH₃); 2,32 (s, 3H, N–CH₃); 2,57–2,65 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,78 (d, 2H, P–CH₂–N, ²J_{PH} = 5,0); 2,84–2,87 (m, 8H, N–CH₂–CH₂–N); 3,39 (s, 4H, CH₂–COOH); 3,71 (d, 2H, N–CH₂–P, ²J_{PH} = 5,3).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 13,3): δ = 20,2, 20,5 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 43,5, 43,7, 43,7 (s, po 1C, N–CH₃); 49,0, 49,3, 49,5, 49,9 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 52,3, 52,3, 53,3, 53,3 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 52,2 (d, 1C, CH₂–COOH, ¹J_{CP} = 108); 54,9 (d, 1C, N–CH₂–P, ¹J_{CP} = 103); 60,4 (s, 2C, CH₂–COOH); 180,2 (s, 2C, COOH).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 13,3): δ = 37,7 (s).

4,8,11-trimethyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(2-karboxyethyl)fosfinová kyselina, H₂L¹²

Hydrochlorid látky **19** (500 mg, 1,26 mmol) byl navážen do 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěn v 6M HCl (50 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Ke vzniklému roztoku byla přidána kyselina 2-karboxyethylfosfinová^[62,147] (0,35 g, 2,52 mmol, 2,0 ekv.) a přisypán paraformaldehyd (0,76 g, 2,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána na 40 °C po dobu 4 dnů. Poté byla směs zahuštěna na malý objem a nanesena na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 300 mL). Nadbytek kyseliny 2-karboxyethylfosfinové a paraformaldehydu byl odstraněn promýváním kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt H₂L¹² byl z kolony eluován směsí EtOH/NH₃ (5/1 v/v, 600 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Produkt H₂L¹² byl dočištěn chromatografií na sloupci silného aniontového iontoměniče (Dowex 1, OH⁻-forma, 300 mL). Nečistoty byly odstraněny promytím 600 mL destilované vody a čistý produkt H₂L¹² byl eluován 20%

kyselinou octovou (600 mL) a eluát byl odpařen na RVO dosucha. Bylo získáno 420 mg světle žlutého oleje **H₂L**¹² (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~86 %, přesná koncentrace zásobního roztoku pro kinetické studie byla stanovena pomocí ¹H NMR).

ESI-MS (+): 392,8 ([M+H]⁺, teor. 393,3); **(-):** 390,8 ([M-H]⁻, teor. 391,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,45 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 13,2): δ = 1,67–1,71 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 1,77–1,83 (m, 2H, CH₂–CH₂–COOH); 2,23 (s, 6H, N–CH₃); 2,25 (s, 3H, N–CH₃); 2,31–2,35 (m, 2H, P–CH₂–CH₂–COOH); 2,50–2,60 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,67 (d, 2H, N–CH₂–P, ²J_{PH} = 8,1); 2,71 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,79 (t, 4H, N–CH₂–CH₂–N).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 13,2): δ = 19,4, 19,7 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 26,2, 26,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–COOH); 42,7, 42,8, 42,9 (s, po 1C, N–CH₃); 48,2, 48,4, 48,7, 51,4 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 51,3, 51,4, 52,4, 52,4 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 54,4 (d, 1C, N–CH₂–P, ¹J_{CP} = 104); 182,2 (s, 2C, COOH).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 13,2): δ = 40,6 (s).

Deriváty cyklamu – stanovený cíl I/III

Byly připraveny a charakterizovány nové bifunkční deriváty cyklamu s různými pendantními rameny jako potenciální ligandy vhodné pro syntézu chelatujících pryskyřic určených pro separaci radionuklidů mědi nebo pro přípravu konjugátů s biologicky aktivními látkami pro použití v nukleární medicíně. Syntéza výchozího prekursoru **22** byla prováděna podle Schématu 15.

Formaldehydový aminal cyklamu **1**, bis(kvartérní) sůl **5** a 1,8-dimethylcyklam **21** byly připraveny podle literatury.^[129] Podle Schématu 16 byly připraveny ligandy **H₃L**¹³ a **HL**¹⁴.

Schéma 15. Schéma syntézy výchozího prekursoru **22** (stanovený cíl I/III).

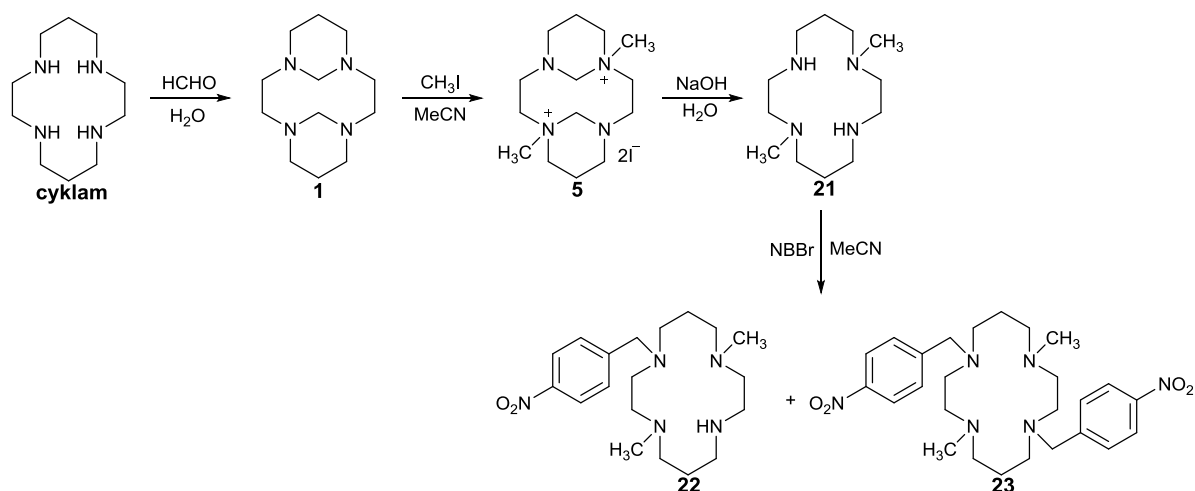
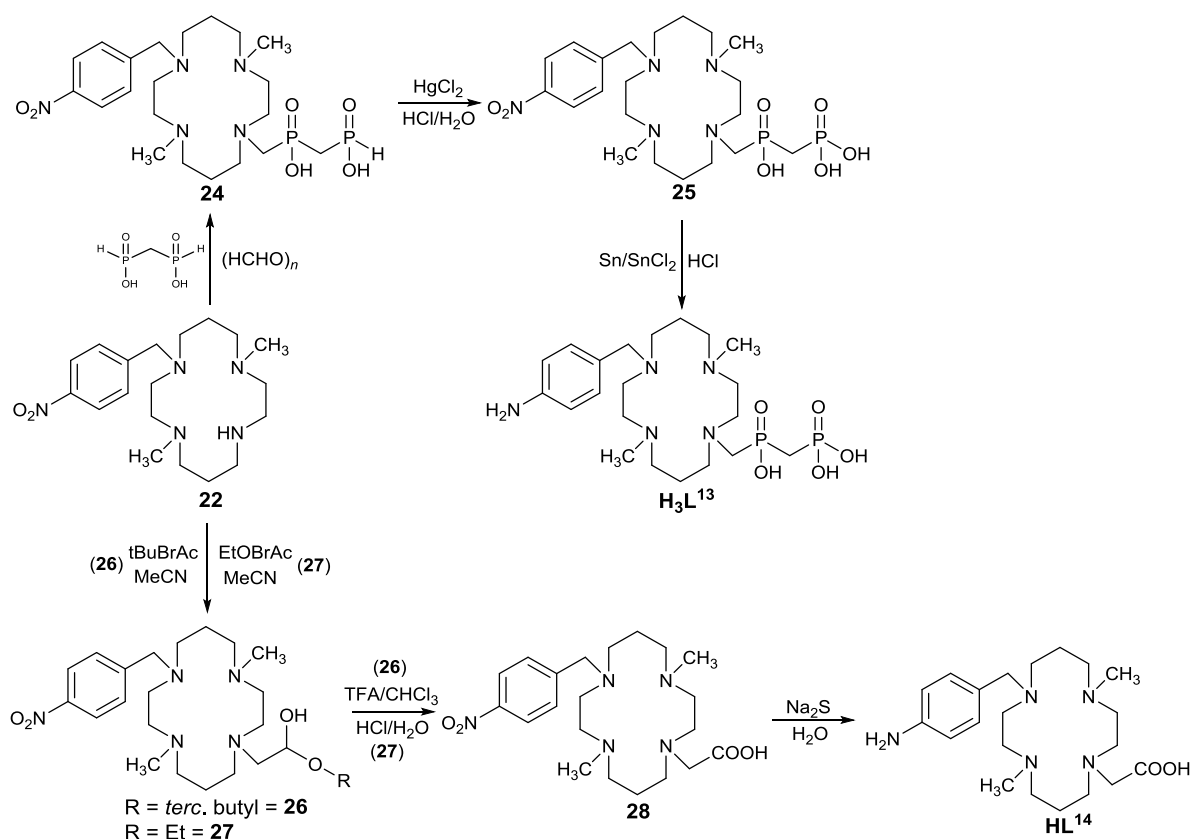


Schéma 16. Schéma syntézy ligandů (stanovený cíl 1/III).



1,8-dimethyl-4-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, 22

Do 500 mL kulaté baňky byla navážena volná báze **21** (5,0 g, 21,9 mmol) a následně rozpuštěna v 200 mL bezvodého acetonitrilu. Ke vzniklému roztoku byl přidán hydrogen uhličitán sodný (5,5 g, 65,7 mmol, 3 ekv.) a *p*-nitrobenzylbromid (4,7 g, 21,9 mmol, 1 ekv.). Vzniklá suspenze byla intenzivně míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 dnů. Poté byla suspenze odpařena na RVO dosucha. K odparku byl přilít nasycený roztok NaHCO₃ a směs byla extrahována do dichlormethanu (4 × 200 mL). Organické fáze byly spojeny, vysušeny pomocí bezvodého Na₂SO₄ a odpařeny na RVO. K odparku byl přilít bezvodý ethanol a vedlejší produkt **23** byl vysrážen a následně odfiltrován fritě S4. Filtrát byl znovu odpařen na RVO. Bylo získáno 4,0 g hnědožlutého oleje **22** (látko byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~50 %).

ESI-MS (+): 364,1 ([M+H]⁺, teor. 364,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (20:1), R_f = 0,50 (CuSO₄·5H₂O: tmavě modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, CDCl₃): δ = 1,59–1,77 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,02 (s, 3H, N–CH₃); 2,18 (s, 3H, N–CH₃); 2,25–2,36 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,38–2,45 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,47–2,64 (m, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 2,66–2,76 (m, 4H, N–CH₂–CH₂–N); 3,57 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 7,58 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,0); 8,15 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ = 25,4, 25,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 41,7, 43,3 (s, po 1C, N–CH₃); 47,1, 48,3, 51,6, 51,9 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 52,9, 55,8, 56,9, 57,2 (s, po 1C, N–CH₂–

CH₂-N); 58,1 (s, 1C, N-CH₂-arom.); 123,4 (s, 2C, arom.); 129,3 (s, 2C, arom.); 146,9 (s, 1C, arom.); 148,7 (s, 1C, arom.).

4,11-dimethyl-8-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(fosfinomethyl)fosfinová kyselina, 24

Volná báze látky **22** (0,8 g, 2,23 mmol) byla navážena do 250mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v 6M HCl (80 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1, v/v). Ke vzniklému roztoku byla přidána kyselina methylen-bis(fosfinová)^[82,144] (0,385 g, 2,67 mmol, 1,2 ekv.) a přisypán paraformaldehyd (134 mg, 2 ekv.). Reakční směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 2 dnů. Poté byla směs zahuštěna na malý objem na RVO a nanesena na sloupec silného kationtového iontoměníče (Dowex 50, H⁺-forma, 400 mL). Nadbytek kyseliny methylen-bis(fosfinové) a paraformaldehydu byl odstraněn promýváním kolony velkým množstvím destilované vody (500 mL). Produkt **24** byl z kolony eluován 10% vodným roztokem pyridinu (600 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Látka **24** byla následně dočištěna na sloupci slabého kationtového iontoměníče (Amberlite CG 50, H⁺-forma, 400 mL). Kolona byla vyplachována velkým množstvím destilované vody (500 mL) a následně 20% vodným roztokem kyseliny octové (600 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Ligand **24** byl dočištěn na koloně se silikagelem (100 mL). Produkt byl z kolony eluován směsí EtOH:NH₃ (5/1 v/v). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO. Bylo získáno 400 mg látky **24** v podobě světle žlutého oleje (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~34 %).

ESI-MS (+): 520,1 ([M+H]⁺, teor. 520,2); **(-):** 518,0 ([M-H]⁻, teor. 518,2).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), *R_f* = 0,45 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, D₂O, pD = 9,1): δ = 1,82–1,87 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 1,91 (t, 2H, P-CH₂-P, ²*J*_{HP} = 16,0); 2,63 (s, 3H, N-CH₃); 2,69 (s, 3H, N-CH₃); 2,37–3,27 (m, 18H, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-N, N-CH₂-P); 3,64 (s, 2H, N-CH₂-arom.); 6,98 (d, P-CH₂-PO₂H₂, ¹*J*_{PH} = 536); 7,33 (d, 2H, arom., ³*J*_{HH} = 8,0); 7,98 (d, 2H, arom., ³*J*_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 9,1): δ = 21,5, 22,1 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 34,0 (dd, 1C, P-CH₂-P, ¹*J*_{CP} = 117, ¹*J*_{CP} = 75); 40,4, 40,9 (s, po 1C, N-CH₃); 49,4, 49,6, 49,7, 50,5 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 52,9 (d, 1C, N-CH₂-P, ¹*J*_{CP} = 115); 51,8, 54,1, 54,4, 55,3 (s, po 1C, N-CH₂-CH₂-N); 55,4 (s, 1C, N-CH₂-arom.); 123,5 (s, 2C, arom.); 130,2 (s, 2C, arom.); 145,0 (s, 1C, arom.); 146,6 (s, 1C, arom.).

³¹P NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 9,1): δ = 18,3 (dtd, 1P, P-CH₂-PO₂H₂, ²*J*_{PP} = 18, ¹*J*_{PH} = 533); 31,8 (m, 1P, N-CH₂-P).

³¹P{¹H} NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 9,1): δ = 18,3 (s, 1P, P-CH₂-PO₂H₂); 31,18 (s, 1P, N-CH₂-P).

4,11-dimethyl-8-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(fosfonomethyl)fosfinová kyselina, **25**

Látka **24** (400 mg, 0,77 mmol) byla navážena do 250mL kulaté baňky a následně rozpuštěna ve 2M kyselině chlorovodíkové (50 mL). Ke vzniklému roztoku bylo přidáno 60 mL vodného roztoku HgCl₂ (0,62 g, 2,40 mmol, 3,0 ekv.). Vzniklá reakční směs byla míchána při 60 °C v olejové lázni přes noc. Poté byla vzniklá reakční směs probublávána 30 min plynným H₂S. Vzniklá sraženina HgS byla odfiltrována na fritě S4 a matečný louh byl odpařen na RVO dosucha. Odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a nanesen na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 200 mL). Sirné nečistoty byly odstraněny promytím velkým množstvím destilované vody (500 mL). Produkt **25** byl z kolony eluován 10% pyridinem (500 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Vzniklý olej byl rozpuštěn v malém množství směsi EtOH:NH₃ (5/1 v/v) a následně nanesen na sloupec silikagelu (100 mL). Kolona byla promývána 200 mL směsi EtOH:NH₃ (5/1 v/v). Produkt **25** byl následně z kolony eluován 400 mL směsi iPrOH/NH₃/H₂O (7/3/3 v/v/v). Byly jímány jednotlivé frakce. Frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a následně odpařeny na RVO. Bylo získáno 300 mg žlutého oleje **25** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~75 %).

ESI-MS (+): 536,0 ([M+H]⁺, teor. 536,2); 533,8 ([M-H]⁻, teor. 534,2).

TLC: mobilní fáze: IPAV (7:3:3), R_f = 0,55 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, D₂O, pD = 7,4): δ = 1,81–1,90 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 1,92 (t, 2H, P–CH₂–P, ²J_{HP} = 20,0); 2,63 (s, 3H, N–CH₃); 2,71 (s, 3H, N–CH₃); 2,38–3,29 (m, 18H, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N, N–CH₂–P); 3,76 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 7,33 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0); 7,99 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 9,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 7,4): δ = 21,5, 22,0 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 30,6 (dd, 1C, P–CH₂–P, ¹J_{CP} = 121, ¹J_{CP} = 77); 40,5, 40,9 (s, po 1C, N–CH₃); 49,5, 50,6, 51,7, 51,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 53,0 (d, 1C, N–CH₂–P, ¹J_{CP} = 122); 54,1, 54,2, 54,4, 55,3 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 55,7 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 123,5 (s, 2C, arom.); 130,2 (s, 2C, arom.); 145,1 (s, 1C, arom.); 146,7 (s, 1C, arom.).

³¹P NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 7,4): δ = 13,8 (t, 1P, P–CH₂–PO₂H₂, ²J_{PP} = 19); 33,6 (m, 1P, N–CH₂–P).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 7,4): δ = 16,3 (s, 1P, P–CH₂–PO₂H₂); 36,1 (s, 1P, N–CH₂–P).

4,11-dimethyl-8-(*p*-aminobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(fosfonomethyl)fosfinová kyselina, **H₃L¹³**

Látka **25** (100 mg, 0,19 mmol) byla navážena do malé 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v 5 mL destilované vody. K takto připravenému roztoku bylo přilito 20 mL koncentrované kyseliny chlorovodíkové (36% HCl) a vzniklá reakční směs byla ponechána intenzivně míchat. Po chvíli byl do reakční směsi přidán kovový cín (2 malé pecičky), baňka byla opatřena zátkou a ponechána míchat

přes noc při laboratorní teplotě. Druhého dne byl nezreagovaný kovový cín odfiltrován na fritě S4 a filtrát byl odpařen na RVO dosucha. K bílému odparku bylo přidáno 10 mL EtOH:NH₃ (5/1 v/v) a vzniklá suspenze byla opět přefiltrována přes fritu S4 a nakonec promyta malým množstvím destilované vody. Matečný louh byl zahuštěn na RVO a následně nanesen na malý sloupec silikagelu (50 mL). Nečistoty byly vypláchnuty z kolony 100 mL EtOH:NH₃ (5/1 v/v). Látka **H₃L¹³** byla z kolony eluována soustavou iPrOH/NH₃/H₂O (5/1/4 v/v/v, 150mL) a následně dočištěna na sloupci silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 100 mL). Nečistoty byly vymyty destilovanou vodou (200 mL) a látka **H₃L¹³** byla z kolony eluována 10% pyridinem (300 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo připraveno 94 mg nažloutlého oleje **H₃L¹³** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~95 %).

ESI-MS (+): 506,1 ([M+H]⁺, teor. 506,3); **(-):** 503,9 ([M-H]⁻, teor. 504,2).

TLC: mobilní fáze: IPA:V (5:1:4), R_f = 0,50 (CuSO₄·5H₂O: zelená skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, D₂O, pD = 8,1): δ = 1,81–1,89 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 1,94 (t, 2H, P–CH₂–P, ²J_{HP} = 20,0); 2,66 (s, 6H, N–CH₃); 2,45–2,72 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,84–3,17 (m, 8H, N–CH₂–CH₂–N); 3,26 (s, 2H, N–CH₂–P); 3,49 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 6,74 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0); 7,03 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 8,1): δ = 21,6, 22,1 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 30,9 (dd, 1C, P–CH₂–P, ¹J_{CP} = 120, ¹J_{CP} = 52); 40,4, 40,7, (s, po 1C, N–CH₃); 49,6, 49,7, 49,9, 50,3 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 51,9, 52,0, 53,0, 53,2, 54,3 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 54,4 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 55,8 (s, 1C, N–CH₂–P, ¹J_{CP} = 154); 116,2 (s, 2C, arom.); 127,2 (s, 1C, arom.); 130,9 (s, 2C, arom.); 145,6 (s, 1C, arom.).

³¹P NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 8,1): δ = 13,5 (dtd, 1P, P–CH₂–PO₂H₂, ²J_{PP} = 18); 33,8 (s, 1P, N–CH₂–P).

***Terc.*-butyl-4,11-dimethyl-8-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenkarboxylát, 26**

Látka **22** (200 mg, 0,55 mmol) byla navážena do malé 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v 30 mL bezvodého acetonitrilu. K roztoku byl přisypán vyžiháný uhličitan draselný (228 mg, 1,65 mmol, 3 ekv.). K reakční směsi byl přidán *terc.* butyl-bromacetát (0,11 g, 0,55 mmol, 1 ekv.) a směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě po dobu 2 dnů. Poté byla reakční směs odpařena na RVO dosucha a následně extrahována z nasyceného roztoku NaHCO₃ do dichlormethanu (3× 50 mL). Organické fáze byly spojeny a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Vzniklý olej byl rozpuštěn v malém množství methanolu a následně nanesen na sloupec silikagelu (50 mL). Kolona byla promyta 150 mL methanolu. Produkt **26** byl následně z kolony eluován 200 mL EtOH:NH₃ (20/1 v/v). Frakce obsahující produkt **26** byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo připraveno 200 mg žlutého oleje **26** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~76 %).

ESI-MS (+): 478,2 ([M+H]⁺, teor. 478,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (20:1), $R_f = 0,35$ (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,43$ (s, 9H, O–C(CH₃)₃); 1,57–1,63 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,05 (s, 3H, N–CH₃); 2,15 (s, 3H, N–CH₃); 2,36–2,44 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,49–2,76 (m, 8H, N–CH₂–CH₂–N); 3,24 (s, 2H, CH₂–CO); 3,58 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 7,52 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,0$); 8,11 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,0$).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃): $\delta = 24,6, 24,9$ (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 28,2 (s, 3C, O–C(CH₃)₃); 43,1, 43,3 (s, po 1C, N–CH₃); 51,0, 51,4, 51,5, 51,7 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 54,3, 54,4, 54,5, 54,7 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 56,4 (s, 1C, CH₂–CO); 58,7 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 80,7 (s, 1C, O–C(CH₃)₃); 123,3 (s, 2C, arom.); 129,3 (s, 2C, arom.); 146,9 (s, 1C, arom.); 148,6 (s, 1C, arom.); 170,9 (s, 1C, O=C–O).

Ethyl-4,11-dimethyl-8-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenkarboxylát, 27

Látka **22** (200 mg, 0,55 mmol) byla navážena do malé 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v 30 mL bezvodého acetonitrilu. K roztoku byl přisypán vyžiháný uhličitán draselný (228 mg, 1,65 mmol, 3 ekv.). K reakční směsi byl přidán ethyl-bromacetát (0,11 g, 0,55 mmol, 1 ekv.) a směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě po dobu 2 dnů. Poté byla reakční směs odpařena na RVO dosucha a následně extrahována z nasyceného roztoku NaHCO₃ do dichlormethanu (3× 50 mL). Organické fáze byly spojeny a vysušeny bezvodým Na₂SO₄. Vzniklý olej byl rozpuštěn v malém množství methanolu a následně nanesen na sloupec silikagelu (50 mL). Kolona byla promývána 150 mL methanolu. Produkt **27** byl následně z kolony eluován 200 mL EtOH:NH₃ (20/1 v/v). Frakce obsahující produkt **27** byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo připraveno 200 mg žlutého oleje **27** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~80 %).

ESI-MS (+): 450,2 ([M+H]⁺, teor. 450,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (20:1), $R_f = 0,30$ (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,29$ (t, 3H, O–CH₂–CH₃); 1,63–1,69 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,11 (s, 3H, N–CH₃); 2,21 (s, 3H, N–CH₃); 2,42–2,58 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,77–2,82 (m, 8H, N–CH₂–CH₂–N); 3,40 (s, 2H, CH₂–CO); 3,63 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 4,17 (kvart., 2H, O–CH₂–CH₃); 7,58 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,0$); 8,17 (d, 2H, arom., ³ $J_{\text{HH}} = 8,0$).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃): $\delta = 14,3$ (s, 1C, O–CH₂–CH₃); 24,6, 24,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 43,1, 43,2 (s, po 1C, N–CH₃); 50,9, 51,3, 51,4, 51,6 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 54,3, 54,4, 54,5, 54,6 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 55,4 (s, 1C, O–CH₂–CH₃); 58,7 (s, 1C, CH₂–CO); 60,1 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 123,3 (s, 2C, arom.); 129,2 (s, 2C, arom.); 146,9 (s, 1C, arom.); 148,5 (s, 1C, arom.); 171,5 (s, 1C, CO).

4,11-dimethyl-8-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenkarboxylová kyselina, 28

Odstranění *terc.* butylesteru

Látka **26** (200 mg, 0,42 mmol) byla navážena do 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěna ve směsi CHCl₃/kyselina trifluoroctová (50 mL, CHCl₃/TFA 1/1 v/v). Reakční směs byla zahřívána přes noc k varu. Poté byla směs několikrát odpařena s destilovanou vodou na RVO dosucha. Nakonec byl odparek rozpuštěn v malém množství kyseliny chlorovodíkové (20 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v) a opět odpařen na RVO dosucha. Látka **28** byla následně dočištěna na sloupci slabého kationtového iontoměniče (Amberlite CG 50, H⁺-forma, 150 mL). Kolona byla vyplachována destilovanou vodou (200 mL), ethanolem (200 mL) následně 20% vodným roztokem kyseliny octové (200 mL). Frakce 20% kyseliny octové byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Odparek byl 2× odpařen s toluenem a následně 2× s destilovanou vodou. Vodný roztok byl poté přefiltrován přes mikrofiltr a odpařen na RVO dosucha. Bylo získáno 100 mg látky **28** jako světle žlutého oleje (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~68 %).

Odstranění ethylesteru

Látka **27** (200 mg, 0,44 mmol) byla navážena do 100mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v kyselině chlorovodíkové (50 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Reakční směs byla zahřívána k varu přes noc. Poté byla směs několikrát odpařena s destilovanou vodou na RVO dosucha. Látka **28** byla následně dočištěna na sloupci slabého kationtového iontoměniče (Amberlite CG 50, H⁺-forma, 150 mL). Kolona byla vyplachována destilovanou vodou (200 mL), ethanolem (200 mL), následně 20% vodným roztokem kyseliny octové (200 mL). Frakce promyté destilovanou vodou a 20% kyselinou octovou byly analyzovány (¹H NMR), spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Odparek byl 2× odpařen s toluenem a následně 2× s destilovanou vodou. Vodný roztok byl poté přefiltrován přes mikrofiltr a odpařen na RVO dosucha. Bylo získáno 100 mg látky **28** jako světle žlutého oleje (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~53 %).

ESI-MS (+): 422,2 ([M+H]⁺, teor. 422,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,75 (CuSO₄·5H₂O: tmavě modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, D₂O, pD = 10,1): δ = 1,73–1,87 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,53 (s, 3H, N–CH₃); 2,63 (s, 3H, N–CH₃); 2,42–2,61 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,70–2,78 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,97–3,06 (m, 8H, N–CH₂–CH₂–N); 3,08 (s, 2H, CH₂–COOH); 3,65 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 7,47 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0); 8,13 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 10,1): δ = 22,0, 22,6 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 41,7, 41,0 (s, 1C, N–CH₃); 48,6, 50,1, 51,4, 52,7 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 53,4, 53,6, 54,5, 55,2 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 56,8 (s, 1C, CH₂–COOH); 57,4 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 123,5 (s, 2C, arom.); 130,4 (s, 2C, arom.); 145,9 (s, 1C, arom.); 146,9 (s, 1C, arom.); 180,3 (s, 1C, COOH).

4,11-dimethyl-8-(*p*-aminobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylenkarboxylová kyselina, HL¹⁴

Látka **28** (100 mg, 0,24 mmol) byla navážena do malé 50mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v 10 mL destilované vody. K takto připravenému roztoku byl přidán Na₂S·9H₂O (0,57 g, 2,37 mmol, 10 ekv.). Ihned po přidání se vytvořil žlutozelený zákal, který se později rozpustil. Následně bylo upraveno pH vzniklé reakční směsi HCl:H₂O (1/1 v/v) na pH 6. Reakční směs byla umístěna do olejové lázně vyhřáté na 50 °C a míchána přes noc. Poté byla směs odpařena na RVO a následně purifikována na sloupci silikagelu (100 mL). Kolona byla vypláchnuta velkým množstvím eluční směsi EtOH:NH₃ (5/1 v/v). Frakce byly spojeny, odpařeny na RVO a následně byla látka nanášena na silný kationtový iontoměnič (Dowex 50, H⁺-forma, 150 mL). Sírné nečistoty byly vyplachovány velkým množstvím destilované vody (500 mL). Látka **HL¹⁴** byla z kolony eluována směsí konc. HCl/H₂O (1/1 v/v). Frakce byly spojeny a odpařeny na RVO. Produkt **HL¹⁴** byl následně nanášen na silný aniontový iontoměnič (Dowex 1, OH⁻-forma, 150 mL). Nečistoty byly vypláchnuty velkým množstvím destilované vody (500 mL). Ligand **HL¹⁴** byl z kolony eluován 200 mL směsí konc. HCl/H₂O (1/1 v/v). Bylo připraveno 75 mg nažloutlého oleje **HL¹⁴** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~81 %).

ESI-MS (+): 391,8 ([M+H]⁺, teor. 392,3).

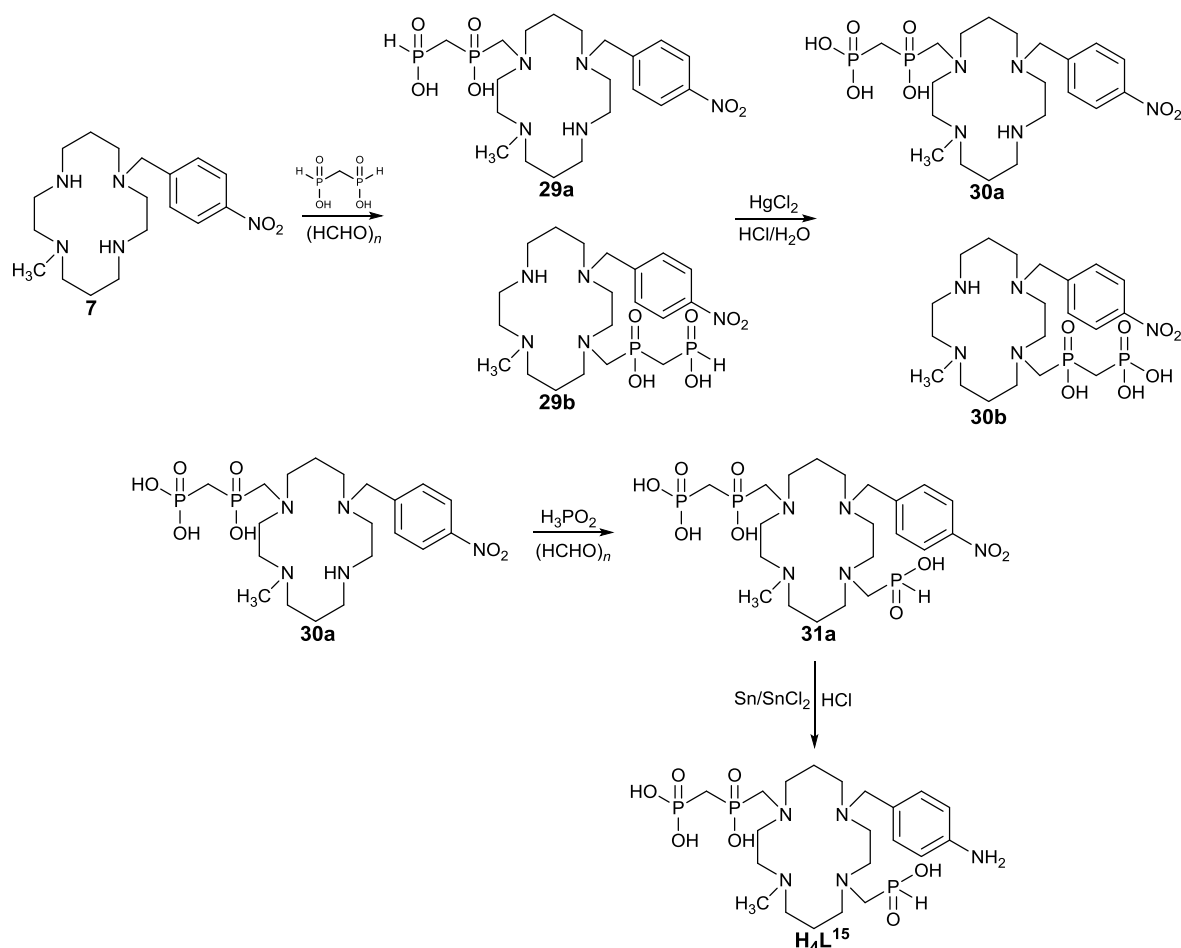
TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (10:1), R_f = 0,65 (CuSO₄·5H₂O: světle zelená skvrna).

¹H NMR (600,2 MHz, D₂O, pD = 4,7): δ = 1,85–1,97 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,70 (s, 3H, N–CH₃); 2,75 (s, 3H, N–CH₃); 2,78–3,15 (m, 16H, CH₂–CH₂–CH₂, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N); 3,31 (s, 2H, N–CH₂–COOH); 3,61 (s, 2H, N–CH₂–arom.); 6,97 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 12,0); 7,21 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 12,0).

¹³C{¹H} NMR (150,9 MHz, D₂O, pD = 4,7): δ = 21,6, 21,7 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 40,7 (s, 1C, N–CH₃); 41,0 (s, 1C, N–CH₃); 50,4, 50,7, 52,0, 52,6 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 50,0, 54,7, 55,1, 55,7 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N); 56,0 (s, 1C, N–CH₂–COOH); 57,1 (s, 1C, N–CH₂–arom.); 118,3 (s, 2C, arom.); 131,5 (s, 2C, arom.); 134,0 (s, 1C, arom.); 141,2 (s, 1C, arom.); 180,0 (s, 1C, COOH).

Příprava druhého prekurzoru **7** je uvedena v části Syntetická část – cíl **1/I** (Schéma 12). Ligand **H₄L¹⁵** byl připraven podle Schématu 17.

Schéma 17. Schéma syntézy ligandů (stanovený cíl **1/III**).



4/11-methyl-11/4-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-1-methylen(fosfinomethyl)fosfinová kyselina, směs izomerů 29a a 29b

Volná báze látky **7** (2,0 g, 5,73 mmol) byla navážena do 500mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v 6M HCl (120 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Ke vzniklému roztoku byla přidána kyselina methylen-bis(fosfinová)^[82,144] (0,74 g, 5,16 mmol, 0,9 ekv.) a přisypán paraformaldehyd (257 mg, 1,5 ekv.). Reakční směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 2 dnů. Poté byla směs zahuštěna na malý objem a nanesa na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 600 mL). Nadbytek kyseliny methylen-bis(fosfinové) a formaldehydu byl odstraněn promýváním kolony velkým množstvím destilované vody (1000 mL). Produkt **29a,b** byl z kolony eluován 10% vodným roztokem pyridinu (1000 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Látka **29a,b** byla následně dočištěna na sloupci slabého kationtového iontoměniče (Amberlite CG 50, H⁺-forma, 500 mL). Kolona byla vyplachována velkým množstvím destilované vody (1000 mL) a následně 20% vodným roztokem kyseliny octové (500 mL). Produkt **29a,b** byl z kolony eluován 6M HCl (500 mL, konc. aq. HCl/H₂O 1/1 v/v). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 2,1 g směsi dvou izomerů látky **29a,b** jako světle žlutý olej (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~73 %).

Směs dvou izomerů 29a/29b

ESI-MS (+): 506,1 ($[M+H]^+$, teor. 506,2); (-): 504,0 ($[M-H]^-$, teor. 504,2).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), $R_f = 0,50$ (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

³¹P NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 9,1): $\delta = 19,6\text{--}23,8$ (m, 1P, P-CH₂-PO₂H₂); 28,9–29,9 (m, 1P, N-CH₂-P).

³¹P{¹H} NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 9,1): $\delta = 24,4\text{--}28,4$ (s, 1P, P-CH₂-PO₂H₂); 31,1–32,4 (s, 1P, N-CH₂-P).

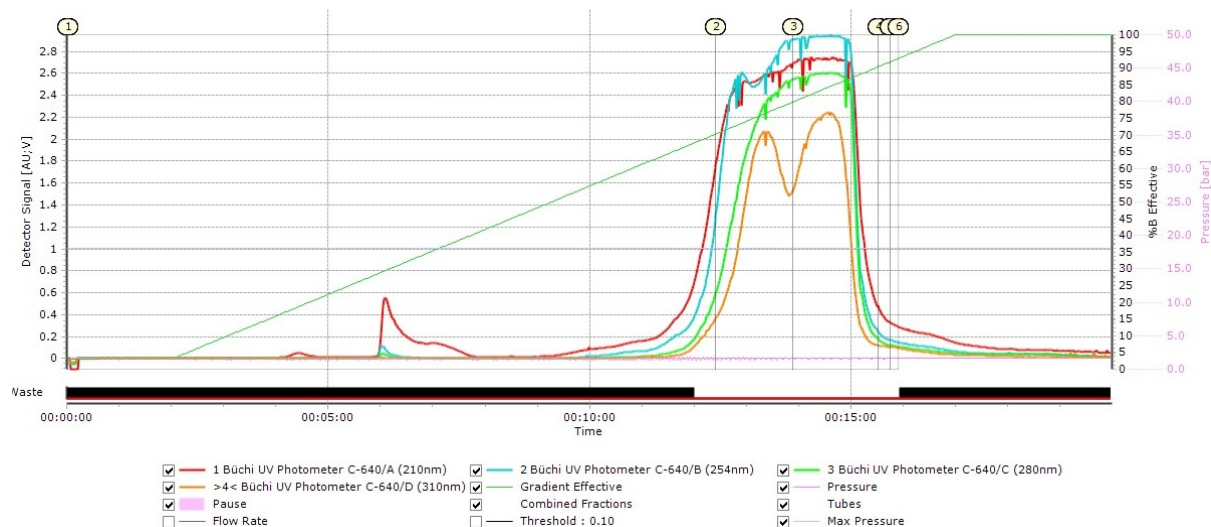
4/11-methyl-11/4-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylen(fosfonomethyl)fosfinová kyselina, směs izomerů 30a a 30b

Směs izomerů 29a,b (2,1 g, 3,96 mmol) byla navážena do 500mL kulaté baňky a následně rozpuštěna ve 2M kyselině chlorovodíkové (2M HCl, 150 mL). Ke vzniklému roztoku bylo přidáno 100 mL vodného roztoku HgCl₂ (2,14 g, 7,90 mmol, 2,0 ekv.). Vzniklá reakční směs byla míchána při 60 °C v olejové lázni přes noc. Poté byla vzniklá reakční směs probublávána 30 min plynným H₂S. Vzniklá sraženina HgS byla odfiltrována na fritě S4 a matečný louh byl odpařen na RVO dosucha. Odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a nanesen na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H⁺-forma, 500 mL). Sírné nečistoty byly odstraněny promytím velkým množstvím destilované vody (2000 mL). Produkt 30a,b byl z kolony eluován 10% pyridinem (1000 mL). Frakce obsahující produkt byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 1,8 g žlutého oleje směsi dvou izomerů látky 30a,b (látky byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~87 %).

Flash chromatografie

Odpařený žlutý olej 30a,b (1,8 g) byl čištěn pomocí flash chromatografie (surový produkt byl rozdělen na dvě části, tj. navážka 900 mg na jednu chromatografii, kolona C18 (~4,5×20 cm, objem kolony ~200 mL, mobilní fáze A:B 95:5 → 95:5 → 0:100 → 0:100 po dobu 2+15+3 min; průtok 40 mL/min, detekce Büchi UV Photometer C-640/D 254, 210, 280 a 310 nm, rozpouštědla A: H₂O + 0,2 % TFA, rozpouštědlo B: 40 % MeCN + 59,8 % H₂O + 0,2 % TFA). Chromatogram z flash chromatografie je uveden na Obrázku 42. Z obou provedených chromatografií byly frakce č. 2, respektive frakce č. 3, spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Spojené frakce č. 3 byly naneseny na silný kationtový iontoměnič (Dowex 50, H⁺-forma, 250 mL). Kolona byla promývána 500 mL destilované vody a produkt byl z kolony eluován 10% pyridinem. Bylo získáno ~0,80 g žlutého odparku. Ten byl následně rozpuštěn v 25 mL deionizované vody. Takto připravený zásobní roztok byl dělen na semipreparativní HPLC.

Obrázek 42. Chromatogram získaný při flash chromatografii (– 210 nm, – 254 nm, – 280 nm, – 310 nm). Frakce č. 2 obsahuje více izomeru **30b**, frakce č. 3 obsahuje více izomeru **30a**.



HPLC

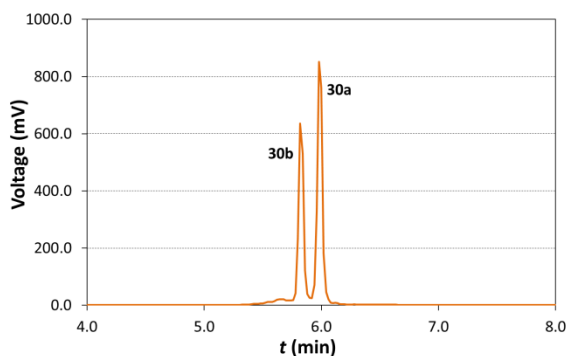
Pomocí analytické HPLC byla provedena kontrola získaných frakcí (kolona C8, ReproSil Gold, 5 μm , 120 \AA , 150 \times 4,60 mm, mrtvý objem kolony \sim 2 min). Složení mobilní fáze je uvedeno v Tabulce 23. Záznam analytického HPLC chromatogramu spojených frakcí č. 3 z předchozí separace je uveden na Obrázku 43.

Tabulka 23. Chromatografická metoda použitá pro kontrolu čistoty látek **30a,b** pomocí HPLC.

t [min]	zásobní rozpouštědla [%]		
	A [H_2O]	B [TFA] ^a	C [MeCN]
0	85	10	5
5	0	10	90
10	0	10	90
11	85	10	5
21	85	10	5

^a zásobní 0,1 % roztok TFA v H_2O

Obrázek 43. Chromatogram získaný z analytické HPLC spojených frakcí č. 3 (směs látek **30a** a **30b**).



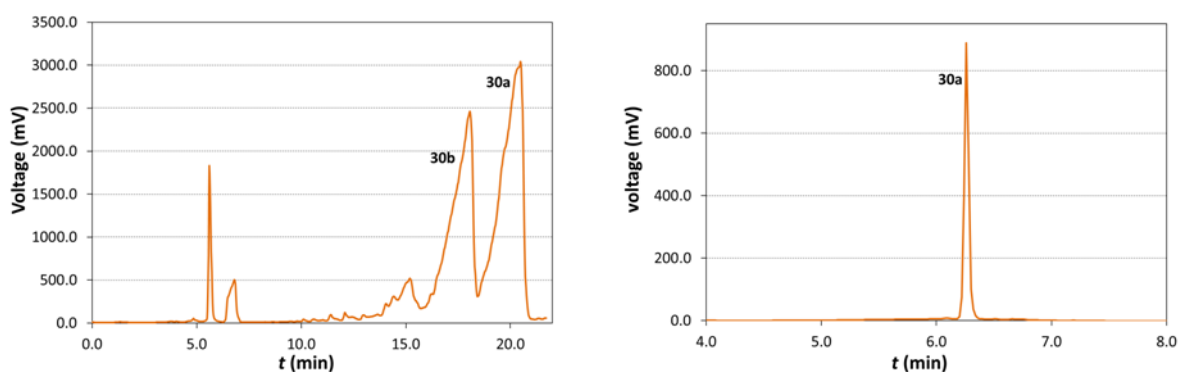
Izomery byly od sebe odděleny pomocí semi-preparativní HPLC (kolona C8(2), Luna, 10 μm , 100 \AA , 250 \times 21,20 mm, mrtvý objem kolony \sim 4 min, 210 nm). Bylo dávkováno vždy 1 mL připraveného zásobního roztoku (\sim 0,80 g v 25 mL deionizované vody) na jednu separaci. Složení mobilní fáze je uvedeno v Tabulce 24 (mode = Gradient, průtok $F = 15 \text{ mL/min}$, min. tlak 0,5 MPa, max. tlak 19,0 MPa). Záznam chromatogramu ze semi-preparativní HPLC je uveden na Obrázku 44. Jednotlivé frakce byly následně kontrolovány pomocí analytické HPLC (Obrázek 44; složení mobilní fáze je uvedeno v Tabulce 23). Frakce odpovídající izomeru **30a** byly spojeny a odpařeny na RVO. Izomer **30a** byl charakterizován pomocí dvoudimenzionálních NMR technik.

Tabulka 24. Chromatografická metoda použitá pro separaci látek **30a,b** pomocí semi-preparativní HPLC.

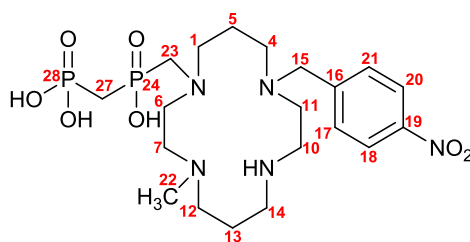
t [min]	zásobní rozpouštědla [%]	
	A [H_2O] ^a	B [MeCN] ^b
0	95	5
2	95	5
15	80	20
25	60	40

^{a,b} zásobní roztok A: 1 L H_2O + 100 μL TFA; B: 1 L MeCN + 100 μL TFA

Obrázek 44. Vlevo: chromatogram spojených frakcí č. 3 při semi-preparativní HPLC (rozdělení izomerů **30a** a **30b**); vpravo: chromatogram z analytické HPLC pro kontrolu čistoty látky **30a** izolované pomocí semi-preparativní HPLC.



Charakterizace izomeru 30a



30a

ESI-MS (+): 522,1 ($[M+H]^+$, teor. 522,2); **(-):** 519,9 ($[M-H]^-$, teor. 520,2).

TLC: mobilní fáze: IPA V (5:1:4), $R_f = 0,50$ ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$: modro-fialová skvrna).

1H NMR (600,1 MHz, D_2O , pD = 11,7): $\delta = 1,86$ (m, 2H, H-13); 1,87 (m, 2H, H-5); 2,04 (t, 2H, H-27, $^2J_{HP} = 18,0$); 2,41 (s, 3H, H-22); 2,54 (s, 2H, H-14); 2,66 (s, 4H, H-1, H-10); 2,82 (s, 2H, H-7); 2,86 (s, 2H, H-11); 2,91 (s, 2H, H-4); 2,99 (d, 2H, H-23, $^2J_{PH} = 6,0$); 3,00 (s, 2H, H-12); 3,18 (s, 2H, H-6); 3,71 (s, 2H, H-15); 7,55 (d, 2H, H-17,21, $^3J_{HH} = 12,0$); 8,15 (d, 2H, H-18,20, $^3J_{HH} = 12,0$).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (150,9 MHz, D_2O , pD = 11,7): $\delta = 23,7$ (s, 1C, C-5); 23,7 (s, 1C, C-13); 34,7 (dd, 1C, C-27, $^1J_{CP} = 115$, $^1J_{CP} = 81$); 43,2 (s, 1C, C-22); 45,3 (s, 1C, C-11); 48,2 (s, 1C, C-4); 50,5 (s, 1C, C-14); 51,1 (s, 1C, C-10); 52,7 (s, 1C, C-6); 54,0 (d, 1C, C-23, $^1J_{CP} = 97$); 54,5 (s, 2C, C-7, C-12); 56,4 (s, 1C, C-1); 58,9 (s, 1C, C-15); 124,2 (s, 2C, C-17,21); 130,8 (s, 2C, C-18,20); 147,7 (s, 1C, C-16); 147,9 (s, 1C, C-19).

^{31}P NMR (121,4 MHz, D_2O , pD = 11,7): $\delta = 15,1$ (t, 1P, P-24, $^2J_{PP} = 18$); 24,7–26,8 (m, 1P, P-28).

$^{31}P\{^1H\}$ NMR (121,4 MHz, D_2O , pD = 11,7): $\delta = 17,7$ (s, 1P, P-24); 27,1–29,6 (m, 1P, P-28).

4-methyl-11-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradekan-1-(metylen-bis(fosfonová))-8-(metylenfosfinová) kyselina, 31a

Látka 30a (100 mg, 0,19 mmol) byla navážena do 25mL kulaté baňky a následně rozpuštěna v 5 mL destilované vody a 5 mL konc. kyseliny chlorovodíkové. Ke vzniklému roztoku byla přidána kyselina fosforená (50% vodný roztok, 500 μ L, 4,65 mmol, 25 ekv.) a paraformaldehyd (25 mg, 4 ekv.). Vzniklá reakční směs byla míchána při 35 °C v olejové lázni po dobu 2 dnů. Poté byla reakční směs nanášena na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, H^+ -forma, 50 mL). Nadbytek kyseliny fosforené a nezreagovaný paraformaldehyd byly odstraněny promytím destilovanou vodou (500 mL). Produkt 31a byl z kolony eluován 10% pyridinem (250 mL). Frakce byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. Bylo získáno 65 mg světle žlutého oleje 31a (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~57 %).

ESI-MS (+): 600,0 ($[M+H]^+$, teor. 600,2); **(-):** 597,8 ($[M-H]^-$, teor. 598,2).

TLC: mobilní fáze: IPA V (5:1:4), $R_f = 0,75$ ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$: zelená skvrna).

1H NMR (400,1 MHz, D_2O , pD = 11,7): $\delta = 1,56$ –1,68 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$); 1,81 (t, 2H, P- CH_2 -P, $^2J_{HP} = 16,0$); 2,14 (s, 3H, N- CH_3); 2,40–2,55 (m, 12H, $CH_2-CH_2-CH_2$, N- CH_2-CH_2-N); 2,63 (d,

2H, N-CH₂-PO₂H₂, ²J_{PH} = 8,0); 2,74–2,77 (s, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 3,18 (s, 2H, N-CH₂-CH₂-N); 2,79 (d, 2H, N-CH₂-P, ²J_{PH} = 8,0); 3,68 (s, 2H, N-CH₂-arom.); 6,85 (d, 1H, N-CH₂-PO₂H₂, ¹J_{PH} = 512); 7,48 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0); 8,15 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 11,7): δ = 18,5, 19,0 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 33,1 (dd, 1C, P-CH₂-P, ¹J_{CP} = 117, ¹J_{CP} = 79); 43,2 (s, 1C, N-CH₃); 45,5 (s, 1C, N-CH₂-CH₂-N); 47,2 (s, 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 47,5 (s, 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 48,3 (s, 1C, N-CH₂-CH₂-N); 49,6 (s, 1C, N-CH₂-CH₂-N); 51,0, 51,4 (s, 2C, N-CH₂-CH₂-N, CH₂-CH₂-CH₂); 52,4 (s, 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 56,0 (d, 1C, N-CH₂-PO₂H₂, ¹J_{CP} = 105); 56,3 (d, 1C, N-CH₂-P, ¹J_{CP} = 104); 58,5 (s, 1C, N-CH₂-arom.); 123,6 (s, 2C, arom.); 130,6 (s, 2C, arom.); 145,6 (s, 1C, arom.); 146,9 (s, 1C, arom.).

³¹P NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 11,7): δ = 11,9 (td, 1P, P-CH₂-PO₂H₂, ²J_{PP} = 20, ²J_{PH} = 7); 23,7 (dt, 1P, N-CH₂-PO₂H₂, ¹J_{PH} = 511, ²J_{PH} = 10); 34,5 (m, 1P, N-CH₂-P-CH₂-P).

³¹P{¹H} NMR (121,4 MHz, D₂O, pD = 11,7): δ = 14,4 (d, 1P, P-CH₂-PO₂H₂, ²J_{PP} = 7); 26,3 (s, 1P, N-CH₂-PO₂H₂); 37,0 (d, 1P, N-CH₂-P-CH₂-P, ²J_{PP} = 7).

4-methyl-11-(*p*-nitrobenzyl)-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-

[methylen(fosfonomethyl)fosfinová kyselina]-8-(methylenfosfinová kyselina), H₄L¹⁵

Látka **31a** (60 mg, 0,10 mmol) byla navážena do malé 25mL kulaté baňky a následně rozpuštěna ve 2 mL destilované vody. K takto připravenému roztoku bylo přilito 5 mL koncentrované kyseliny chlorovodíkové a vzniklá reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po chvíli byl do reakční směsi přidán kovový cín (1 malá pecička) a SnCl₂ (69 mg, 0,30 mmol, 3 ekv.). Baňka byla opatřena zátkou a ponechána míchat dva dny při laboratorní teplotě. Nezareagovaný kovový cín byl odstraněn pinzetou a matečný loup byl odpařen na RVO dosucha. K bílému odparku bylo přidáno 10 mL EtOH:NH₃ (EtOH/NH₃ 5/1 v/v) a vzniklá suspenze byla přefiltrována přes fritu S4. Filtrát byl zahuštěn na RVO a následně nanesen na malý sloupec silikagelu (50 mL). Nečistoty byly vypláchnuty z kolony 100 mL EtOH:NH₃ (5/1 v/v). Látka **H₄L¹⁵** byla z kolony eluována směsí iPrOH/NH₃/H₂O (5/1/4 v/v/v, 150 mL) a odpařena na RVO dosucha. Odparek byl následně purifikován na sloupci silného kationtového iontoměničce (Dowex 50, H⁺-forma, 25 mL). Zbytky nečistot a silikagelu byly odstraněny z kolony promytím destilovanou vodou (50 mL). Produkt **H₄L¹⁵** byl z kolony eluován 10% pyridinem (50 mL). Bylo připraveno 29 mg nažloutlého oleje **H₄L¹⁵** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~53 %).

ESI-MS (+): 568,9 ([M+H]⁺, teor. 569,2); (-): 567,6 ([M-H]⁻, teor. 568,2).

TLC: mobilní fáze: IPA V (5:1:4), R_f = 0,20 (CuSO₄·5H₂O: světle zelená skvrna).

¹H NMR (299,9 MHz, D₂O, pD = 7,3): δ = 1,80–2,11 (m, 6H, CH₂-CH₂-CH₂, P-CH₂-P); 2,74 (s, 3H, N-CH₃); 2,29–3,57 (m, 20H, N-CH₂-CH₂-N, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-PO₂H₂, N-CH₂-P); 4,18 (dd, 2H, N-CH₂-arom.); 6,82 (d, 1H, N-CH₂-PO₂H₂, ¹J_{PH} = 510); 6,80 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 9,0); 7,24 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, D_2O , $\text{pD} = 7,3$): $\delta = 22,0, 22,2$ (s, po 1C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 30,1 (dd, 1C, $\text{P-CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{CP}} = 119$, $^1J_{\text{CP}} = 72$); 41,1 (s, 1C, N-CH_3); 46,7, 47,0, 47,5, 49,3, 49,6, 52,4, 53,5, 55,4 (s, po 1C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 52,7 (d, 1C, $\text{N-CH}_2\text{-PO}_2\text{H}_2$, $^1J_{\text{CP}} = 106$); 54,5 (d, 1C, $\text{N-CH}_2\text{-P}$, $^1J_{\text{CP}} = 135$); 56,4 (s, 1C, $\text{N-CH}_2\text{-arom.}$); 116,3 (s, 2C, *arom.*); 118,0 (s, 1C, *arom.*); 133,1 (s, 2C, *arom.*); 148,0 (s, 1C, *arom.*).

^{31}P NMR (161,9 MHz, D_2O , $\text{pD} = 7,3$): $\delta = 14,3$ (m, 1P, $\text{P-CH}_2\text{-PO}_2\text{H}_2$); 23,5 (dd, 1P, $\text{N-CH}_2\text{-PO}_2\text{H}_2$, $^1J_{\text{PH}} = 510$, $^2J_{\text{PH}} = 15$); 32,9 (m, 1P, $\text{N-CH}_2\text{-P-CH}_2\text{-P}$).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (161,9 MHz, D_2O , $\text{pD} = 7,3$): $\delta = 14,3$ (s, 1P, $\text{P-CH}_2\text{-PO}_2\text{H}_2$); 23,5 (s, 1P, $\text{N-CH}_2\text{-PO}_2\text{H}_2$); 32,9 (s, 1P, $\text{N-CH}_2\text{-P-CH}_2\text{-P}$).

Deriváty cyklamů – stanovený cíl 1/IV

Byly připraveny a studovány C-substituované deriváty cyklamů jako potenciální prekurzory určené pro přípravu kineticky inertních komplexů pro medicínské aplikace. Syntéza klíčového ketoaldehydového prekurzoru **38** je uvedena ve Schématu 18. Ve Schématu 19 je uvedena syntetická cesta kýženého prekurzoru **NO₂Bn-cb-cyklam** a připraveného „side-bridged“ cyklamů **L¹⁶**.

Schéma 18. Schéma syntézy prekurzoru **38** (stanovený cíl 1/IV).

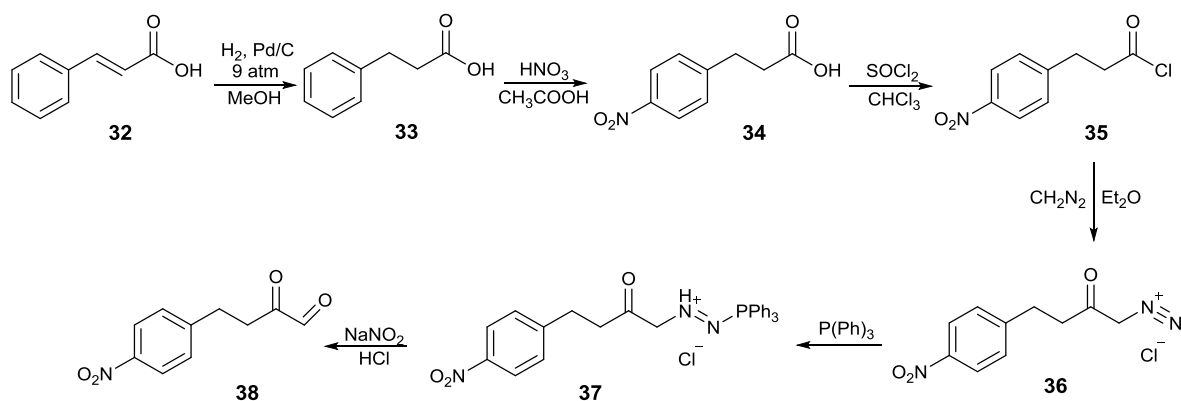
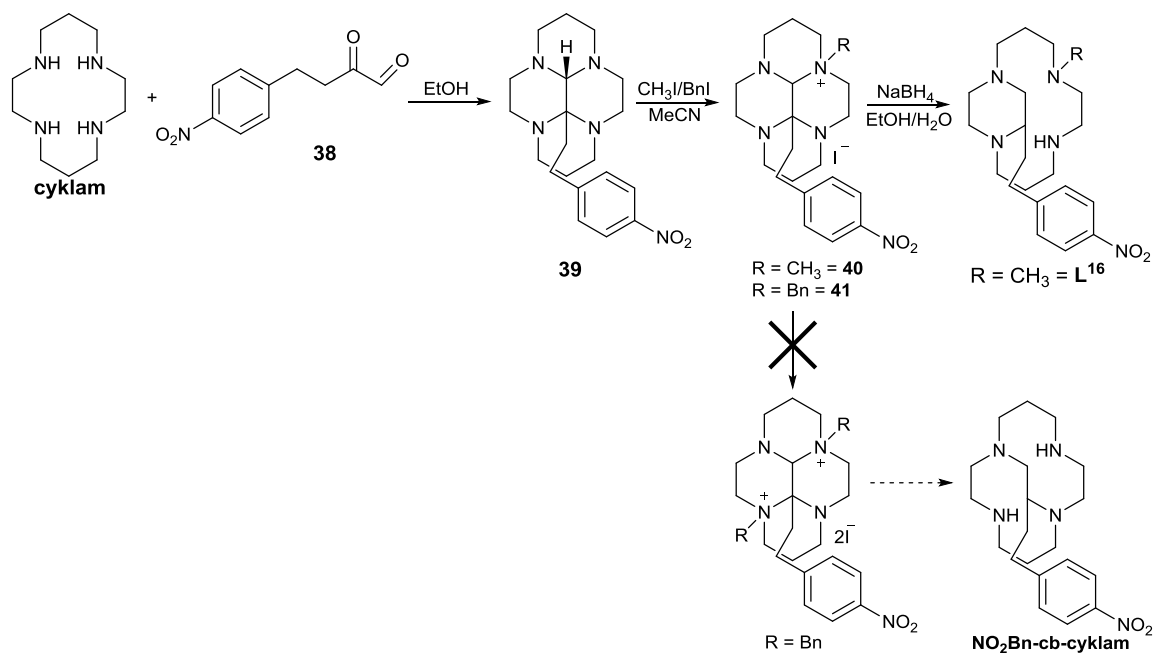


Schéma 19. Schéma syntézy ligandů (stanovený cíl 1/IV).



3-fenylpropanová kyselina, 33

Kyselina skořicová (**32**, 16,0 g, 0,11 mol) byla navážena a následně rozpuštěna v autoklávu ve 250 mL methanolu. Dále bylo do vzniklého roztoku přisypán katalyzátor Pd/C (350 mg, 3,29 mmol) a autokláv byl uzavřen a natlakován plynným vodíkem. Vzniklá suspenze byla míchána pod tlakem 9 atm při 50 °C po dobu 3 h. Poté byla suspenze přefiltrována přes sloupec křemeliny a několikrát promyta MeOH. Vzniklá látka **33** byla odpařena na RVO dosucha. Bylo připraveno 16,0 g nažloutlé pevné látky **33** (99 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₉H₁₀O₂, M_r = 150,2): C 71,85 (71,98), H 6,41 (6,71).

ESI-MS (-): 148,7 ([M-H]⁻, teor. 149,1).

TLC: mobilní fáze: MeOH, R_f = 0,70 (UV lampa: 254 nm).

¹H NMR (400,1 MHz, CD₃OD): δ = 2,53 (t, 2H, CH₂-COOH, ³J_{HH} = 8,0); 2,85 (t, 2H, arom-CH₂, ³J_{HH} = 8,0); 7,09–7,22 (m, 5H, arom.).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CD₃OD): δ = 32,0 (s, 1C, arom-CH₂); 36,8 (s, 1C, arom-CH₂-CH₂-COOH); 127,2 (s, 1C, arom.); 129,3 (s, 2C, arom.); 129,5 (s, 2C, arom.); 142,2 (s, 1C, arom.); 176,5 (s, 1C, COOH).

3-(4-nitrofenyl)propanová kyselina, 34

Látka **33** (6,0 g, 40,9 mmol) byla spolu s 10 mL ledové kyseliny octové navážena do 100mL kulaté baňky.^[130] Vzniklý roztok byl míchán v ledové lázni při teplotě 0 °C. Po ochlazení reakční směsi byla po kapkách během 1 h přikapávána dýmavá kyselina dusičná (12,0 mL, 0,34 mmol). Poté byla vzniklá hnědá kapalina ponechána míchat 3 h při laboratorní teplotě a následně nalita na 60 g ledu. Vysrážená

žlutá sraženina byla přefiltrována přes fritu S4, promyta studenou destilovanou vodou (3× 100 mL), vysušena v proudu vzduchu a ponechána doschnout ve vakuovém exsikátoru nad P₂O₅ přes noc. Vysušený produkt **34** byl rekrystalizován z bezvodého ethanolu. Bylo získáno 3,9 g světle žlutého krystalického produktu **34** (45 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₉H₉NO₄, M_r = 195,2): C 55,23 (55,39), H 4,49 (4,65), N 6,97 (7,18).

ESI-MS (-): 193,6 ([M-H]⁻, teor. 194,1).

TLC: mobilní fáze: MeOH:CHCl₃ (1:1), R_f = 0,80 (UV lampa: 254 nm).

¹H NMR (400,1 MHz, CD₂Cl₂): δ = 2,63 (t, 2H, arom-CH₂-CH₂-COOH, ³J_{HH} = 8,0); 3,00 (t, 2H, arom-CH₂-CH₂-COOH, ³J_{HH} = 12,0); 7,38 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 12,0); 8,10 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 12,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CD₂Cl₂): δ = 32,4 (s, 1C, arom-CH₂-CH₂-COOH); 36,5 (s, 1C, arom-CH₂-CH₂-COOH); 125,4 (s, 2C, arom.); 131,2 (s, 2C, arom.); 150,8 (s, 1C, arom.); 152,9 (s, 1C, arom.); 176,3 (s, 1C, COOH).

3-(4-nitrofenyl)propanoyl chlorid, 35

Látka **34** (2,5 g, 12,8 mmol) byla rozpuštěna ve 100 mL bezvodého chloroformu v 250mL kulaté baňce. Do vzniklého roztoku byl přidán thionyl chlorid (4,6 mL, 38,4 mmol, 3 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k varu v olejové lázni vyhřáté na 100 °C po dobu 3 h. Poté byla reakční směs odpařena na RVO dosucha. Bylo získáno 2,7 g světle žlutého oleje **35** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~97 %).

ESI-MS(-): byla pozorována hydrolyza na látku **34**.

TLC: mobilní fáze: MeOH:CHCl₃ (1:1), R_f = 0,80 (UV lampa: 254 nm).

¹H NMR (400,1 MHz, CDCl₃): δ = 3,12 (t, 2H, CH₂-COCl, ³J_{HH} = 5,0); 3,27 (t, 2H, arom-CH₂, ³J_{HH} = 4,0); 7,38 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0); 8,16 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ = 31,0 (s, 1C, arom-CH₂); 47,8 (s, 1C, arom-CH₂-CH₂); 124,3 (s, 2C, arom.); 129,6 (s, 2C, arom.); 146,5 (s, 1C, arom.); 147,3(s, 1C, arom.); 173,0 (s, 1C, COCl).

Chlorid 4-(4-nitrofenyl)-2-oxobutyl-trifenylfosfanyl-1-diazenia, 37

Látka **35** (2,6 g, 12,4 mmol) byla rozpuštěna v bezvodém diethyletheru ve 250mL kulaté baňce, která byla opatřena septem a chlazená v lázni na 0 °C (lázeň byla chlazená směsí suchého ledu a ethanolu). Do zaváděcí baňky s míchadlem byl navážen *N*-methyl-*N*-(*p*-tolylsulfonylnitrosamid (Diazald, 8,0 g, 37,2 mmol, 3 ekv.) a rozpuštěn v 20 mL diethylenglykolmonomethyl etheru. Do promývací baňky byl nalit 20% vodný roztok kyseliny octové. Aparatura byla spojena pomocí hadiček a byla promývána proudem argonu (skleněné zátka byla nahrazena plastovou a bylo použito septum, ostré hrany byly uhlazeny tavením nad kahanem, před celou aparaturou byla umístěna ochranná plastová deska). Do

zaváděcí baňky s rozpuštěným Diazaldem bylo pomalu přikapáváno 20 mL 20% NaOH. Po chvíli míchání byl v uzavřené zaváděcí baňce vidět vznikající diazomethan, který byl unášen proudem argonu do chlazeného a míchajícího se roztoku látky **35** v bezvodém diethyletheru (sklo digestoře bylo po celou dobu přidávání hydroxidu sesunutě co nejvíce dolů). Aparatura pro vývoj diazomethanu je uvedena na Obrázku 45. Žlutý roztok látky **35** se postupně měnil na světle zelený roztok látky **36**. Po ukončení vývoje diazomethanu byla reakční směs ohřata na laboratorní teplotu a probublávána argonem po dobu 1 h. Poté byl roztok látky **36** opět ochlazen na 0 °C a k intenzivně míchanému roztoku byl pomalu přisypán trifenyfosfín (4,5 g, 17,1 mmol, 1,5 ekv.) během 15 min. Obsah baňky byl ponechán stát přes noc při laboratorní teplotě. Druhého dne byly světle žluté krystaly látky **37** přefiltrovány přes fritu S4, promyty malým množstvím diethyletheru a vysušeny na vzduchu. Bylo získáno 4,6 g světle žlutých krystalů látky **37** (75 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro $C_{28}H_{26}N_3O_3P$, $M_r = 483,2$): C 64,32 (64,68), H 4,93 (5,23), N 7,93 (8,08).

ESI-MS (+): 482,0 ($[M]^+$, teor. 482,2).

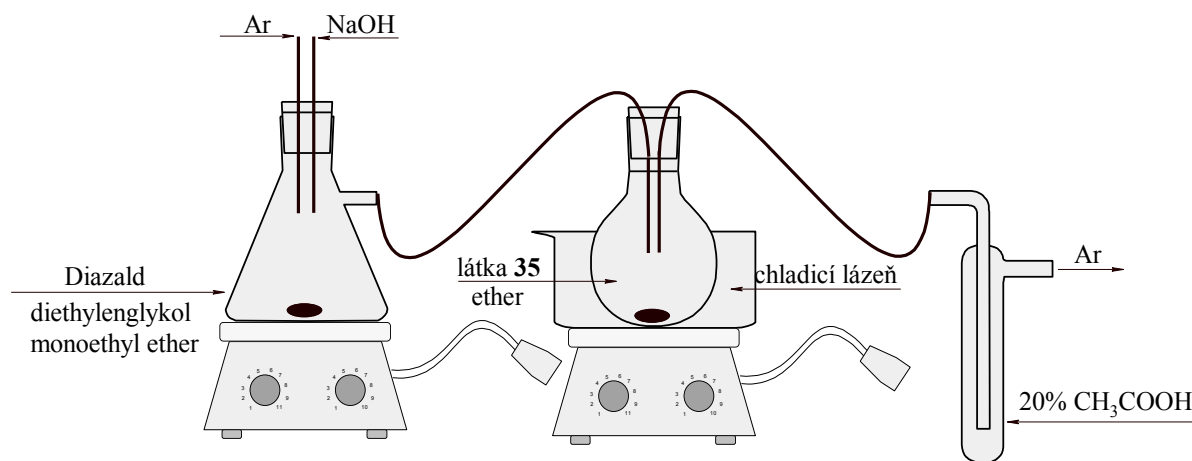
TLC: mobilní fáze: EtOAc, $R_f = 0,65$ (ninhydrin: světle hnědá skvrna).

1H NMR (400,1 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2,75-2,81$ (m, 4H, arom- CH_2-CH_2); 3,02 (s, 2H, arom- CH_2-CH_2); 7,21-7,76 (m, 15H, $P(Ph)_3$); 7,79 (d, 2H, arom., $^3J_{HH} = 8,0$); 8,11 (d, 2H, arom., $^3J_{HH} = 8,0$).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100,6 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 31,4$ (s, 1C, arom- CH_2); 38,2 (s, 1C, arom- CH_2-CH_2); 77,6 (s, 1C, CO- CH_2-N); 123,8 (s, 2C, arom.); 129,4 (s, 2C, arom.); 129,2, 129,3, 133,2, 133,3, 133,7, 133,8, 146,5, 147,4 (s, po 1C, $P(Ph)_3$); 147,4 (s, 1C, arom.); 147,8 (s, 1C, arom.); 199,2 (s, 1C, CO).

$^{31}P\{^1H\}$ NMR (121,4 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23,9$ (s, 1P, $(Ph)_3P-N$).

Obrázek 45. Schématické znázornění aparatury pro práci s diazomethanem. Pro přívod argonu a 20% roztoku NaOH byla použita plastová kanyla, která byla prostrčena přes gumové septum; zaváděcí baňka, kulatá baňka (baňka byla opatřena plastovou zátkou s dvěma otvory) a promývací baňka byly spojeny hadicí TYGON®. Všechny skleněné části byly otaveny nad kahanem do hladka. Před celou aparaturou byla umístěná průhledná plastová deska.



4-(4-nitrofenyl)-2-oxobutanal, **38**

Látka **37** (4,6 g, 9,1 mmol) byla rozpuštěna ve 100 mL bezvodého tetrahydrofuranu ve 250mL kulaté baňce. K míchajícímu se roztoku byl přisypán dusitan sodný (NaNO_2 , 1,24 g, 18,3 mmol, 2 ekv.). Takto vzniklá suspenze byla ochlazena v ledové lázni na 0 °C a ponechána 15 min míchat při této teplotě. Po 15 minutách byla teplota reakční směsi zvýšena na 10 °C a k míchajícímu se roztoku bylo přidáno 10 mL 2M kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě do doby, než se přestal uvolňovat plynný dusík z reakční směsi. Pak byla směs odpařena na RVO dosucha a odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody. Směs produktu **38** a trifenyfosfinoxidu byla extrahována do dichlormethanu (3× 100 mL). Organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a odpařeny na RVO dosucha. Vzniklý nažloutlý olej byl nanesen na silikagelovou kolonu (450 g silikagelu). Nečistoty byly postupně odstraňovány z kolony pomocí gradientu hexan/EtOAc (3/1, 2/1, 1/1 v/v). Produkt **38** byl z kolony eluován EtOAc (jedním objemem kolony) a odpařen na RVO dosucha. Bylo získáno 1,0 g žlutého oleje **38** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~53 %).

ESI-MS (-): 205,7 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, teor. 206,1).

TLC: mobilní fáze: EtOAc, $R_f = 0,60$ (2,4-dinitrofenylhydrazin: intenzivně oranžová skvrna).

^1H NMR (400,1 MHz, CD_3OD): $\delta = 2,96\text{--}3,04$ (m, 4H, arom- $\text{CH}_2\text{--CH}_2$); 7,45 (d, 2H, arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,0$); 8,11 (d, 2H, arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,0$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100,6 MHz, CD_3OD): $\delta = 30,6$ (s, 1C, arom- $\text{CH}_2\text{--CH}_2$); 39,4 (s, 1C, arom- $\text{CH}_2\text{--CH}_2$); 25,3 (s, 2C, arom.); 131,1 (s, 2C, arom.); 148,7 (s, 1C, arom.); 151,7 (s, 1C, arom.); 207,3 (s, 1C, CO-CHO); 208,9 (s, 1C, CO-CHO).

10b-(4-nitrofenylethyl)-3a,5a,8a,10a-tetraazaperhydropyren, 39

Cyklam (1,8 g, 9,0 mmol, 1 ekv.) byl navážen do 250mL kulaté baňky a následně rozpuštěn v 80 mL bezvodého ethanolu. Ke vzniklému roztoku byl po chvíli míchání přikapán roztok látky **38** (1,9 g, 9,2 mmol, 1 ekv.) ve 20 mL bezvodého ethanolu během 1 h (rozpuštědlo bylo zvoleno analogicky podle literatury).^[148] Vzniklá reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě přes noc. Druhého dne byla vzniklá černá suspenze přefiltrována přes fritu S4 a filtrát byl odpařen na RVO dosucha. Látky **39** byla za horka přeextrahována do hexanu (5× 100 mL). Organické fáze byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha. K odparku bylo přidáno 20 mL bezvodého diethyletheru. Vzniklá sraženina nezreagovaného cyklamu byla odfiltrována přes mikrofiltr (PVDR 0,22 μm) a filtrát byl odpařen na RVO dosucha. Vzniklý nažloutlý olej byl rozpuštěn za horka v malém množství bezvodého ethanolu a rekrystalizován. Bylo získáno 800 mg světle žlutých krystalů látky **39**·0,25H₂O (24 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₂₀H₂₉N₅O₂·0,25H₂O, M_r = 376,0): C 63,87 (63,89), H 7,98 (7,91), N 18,60 (18,63).

ESI-MS (+): 372,0 ([M+H]⁺, teor. 372,2).

TLC: mobilní fáze: IPA:V (20:1:1), R_f = 0,50 (CuSO₄·5H₂O: světle hnědá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, CDCl₃): δ = 1,13–1,19 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 1,20–1,21 (m, 2H, arom–CH₂–CH₂); 2,14–2,70 (m, 8H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,79 (s, 1H, N₂–CH–C–N₂); 2,83–2,95 (m, 10H, N–CH₂–CH₂–N, arom–CH₂–CH₂–C); 7,37 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0); 8,13 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 9,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ = 19,2, 19,4 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 23,3 (s, 1C, arom–CH₂–CH₂); 31,0 (s, 1C, arom–CH₂–CH₂); 45,1, 45,4, 47,0, 48,5, 53,7, 54,5, 54,7 57,4 (s, po 1C, N–CH₂–CH₂–N, CH₂–CH₂–CH₂); 72,4 (s, 1C, N₂–CH–C–N₂); 78,5 (s, 1C, N₂–CH–C–N₂); 123,9 (s, 2C, arom.); 129,6 (s, 2C, arom.); 146,5 (s, 1C, arom.); 152,2 (s, 1C, arom.).

10c-(4-nitrofenylethyl)-3a-methyl-3a,5a,8a,10a-tetraazaperhydropyrenium jodid, 40

Látka **39** (100 mg, 0,27 mmol) byla navážena do 100mL kulaté baňky. Byl přilít bezvodý acetonitril (50 mL) a vzniklá suspenze byla intenzivně míchána při laboratorní teplotě. K suspenzi byl přilít nadbytek methyljodidu (0,38 g, 2,7 mmol, 10 ekv.) a vzniklá reakční směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě. Druhého dne byl žlutý roztok odpařen na RVO dosucha. K odparku bylo přilito malé množství horké destilované vody. Po ochlazení byly vzniklé světle žluté krystaly odfiltrovány na fritě S4 a usušeny na vzduchu. Bylo připraveno 130 mg světle žlutých jehliček látky **40**·H₂O (94 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₂₁H₃₂IN₅O₂·H₂O, M_r = 531,4): C 47,63 (47,46), H 6,23 (6,45), N 12,94 (13,18), I (22,69) (23,88).

ESI-MS (+): 386,2 ([M–I]⁺, teor. 386,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,10 (CuSO₄·5H₂O: hnědá skvrna).

¹H NMR (400,2 MHz, CD₃CN): δ = 1,29–1,61 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,17–2,43 (m, 2H, arom–CH₂–CH₂–C); 2,46–2,99 (m, 14H, arom–CH₂–CH₂–C, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N); 3,18–3,85 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N); 3,59 (s, 3H, N–CH₃); 4,39 (s, 1H, N₂–CH–C–N₂); 7,51 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,0); 8,12 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CD₃CN): δ = 17,1, 19,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 25,8 (s, 1C, arom–CH₂–CH₂–C); 30,7 (s, 1C, arom–CH₂–CH₂–C); 41,4, 44,9, 47,0, 48,0, 48,9, 50,6 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N); 46,7 (s, 1C, N–CH₃); 64,7, 62,8 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N); 73,7 (s, 1C, N₂–CH–C–N₂); 84,6 (s, 1C, N₂–CH–C–N₂); 124,4 (s, 2C, *arom.*); 130,6 (s, 2C, *arom.*); 147,3 (s, 1C, *arom.*); 152,1 (s, 1C, *arom.*).

5-methyl-13-(4-nitrofenylethyl)-1,5,8,12-tetraazabicyklo[10,2,2]hexadekan, L¹⁶

Látka **40** (30 mg, 0,078 mmol) byla rozpuštěna ve směsi EtOH/H₂O (2 mL bezvodý EtOH + 330 μ L destilované vody). K roztoku byl po chvíli přisypán NaBH₄ (5,8 mg, 0,15 mmol, 2 ekv.) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Druhého dne bylo přidáno další množství NaBH₄ (5,8 mg, 0,15 mmol, 2 ekv.) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Poté byla bílá suspenze přefiltrována a filtrát byl okyselen přidavkem 0,5 mL 10% vodného roztoku HCl a následně zahuštěn na RVO. Odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a pomocí KOH bylo upraveno pH roztoku na hodnotu ~13. Ligand byl extrahován do dichlormethanu (3 \times 10 mL), organické fáze byly spojeny, vysušeny bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a odpařeny na RVO. Bylo připraveno 20 mg světle žlutého oleje směsi dvou izomerů látky **L¹⁶** (patrně směs dvou diastereoizomerů, při reakci vzniká optické centrum na C, a makrocyklus má axiální chiralitu). Produkt byl nanesen na sloupec silikagelu (úzká kolona, 2 cm). Nečistoty byly vyplachovány velkým množstvím směsi EtOH:NH₃ (10:1 v/v). Následně byla kolona vyplachována směsí EtOH:NH₃ (5:1 v/v). Postupně byly jímány frakce a kontrolovány na TLC. Frakce obsahující jeden izomer (neidentifikováno, který) byly spojeny a odpařeny na RVO dosucha (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~66 %).

ESI-MS (+): 389,5 ([M+H]⁺, teor. 389,3).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,40 (CuSO₄·5H₂O: fialová skvrna, směs dvou izomerů).

¹H NMR (400,2 MHz, MeOD): δ = 1,44–1,75 (m, 4H, CH₂–CH₂–CH₂); 2,03–2,50 (m, 15H, arom–CH₂–CH₂–C, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N, N–CH–CH₂–N); 2,22 (s, 3H, N–CH₃); 2,64–3,23 (m, 8H, arom–CH₂–CH₂–C, N–CH₂–CH₂–N, N–CH–CH₂–N); 7,50 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,0); 8,16 (d, 2H, *arom.*, ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, MeOD): δ = 24,1, 24,3 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂); 32,6 (s, 1C, arom–CH₂–CH₂–C); 34,2 (s, 1C, arom–CH₂–CH₂–C); 40,2 (s, 1C, N–CH₃); 46,8, 50,2, 50,3, 50,4, 50,6 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N); 53,9, 57,1, 58,3 (s, po 1C, CH₂–CH₂–CH₂, N–CH₂–CH₂–N); 60,3 (s, 1C, N–CH–CH₂–N); 60,4 (s, 1C, N–CH–CH₂–N); 124,6 (s, 2C, *arom.*); 130,6 (s, 2C, *arom.*); 147,8 (s, 1C, *arom.*); 151,3 (s, 1C, *arom.*).

10c-(4-nitrofenylethyl)-3a-benzyl-3a,5a,8a,10a-tetraazaperhydropyrenium jodid, 41

Látka **39** (100 mg, 0,27 mmol) byla navážena do 100mL kulaté baňky. Byl přilít bezvodý acetonitril (50 mL) a vzniklá suspenze byla intenzivně míchána při laboratorní teplotě. K suspenzi byl přilít nadbytek benzyljodidu^[149] (0,58 g, 2,7 mmol, 10 ekv.) a vzniklá reakční směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě. Druhého dne byl tmavě červený roztok odpařen na RVO dosucha. K odparku bylo přilito malé množství acetonitrilu a směs byla převrstvena diethyletherem. Druhého dne byl vzniklý olej na stěnách baňky dekantován a zbaven rozpouštědel na RVO. Bylo připraveno 140 mg červeného oleje **41** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~88 %).

ESI-MS (+): 462,2 ($[M-Br]^+$, teor. 462,3).

TLC: mobilní fáze: IPAV (10:2:1), $R_f = 0,35$ (CuSO₄·5H₂O: hnědá skvrna).

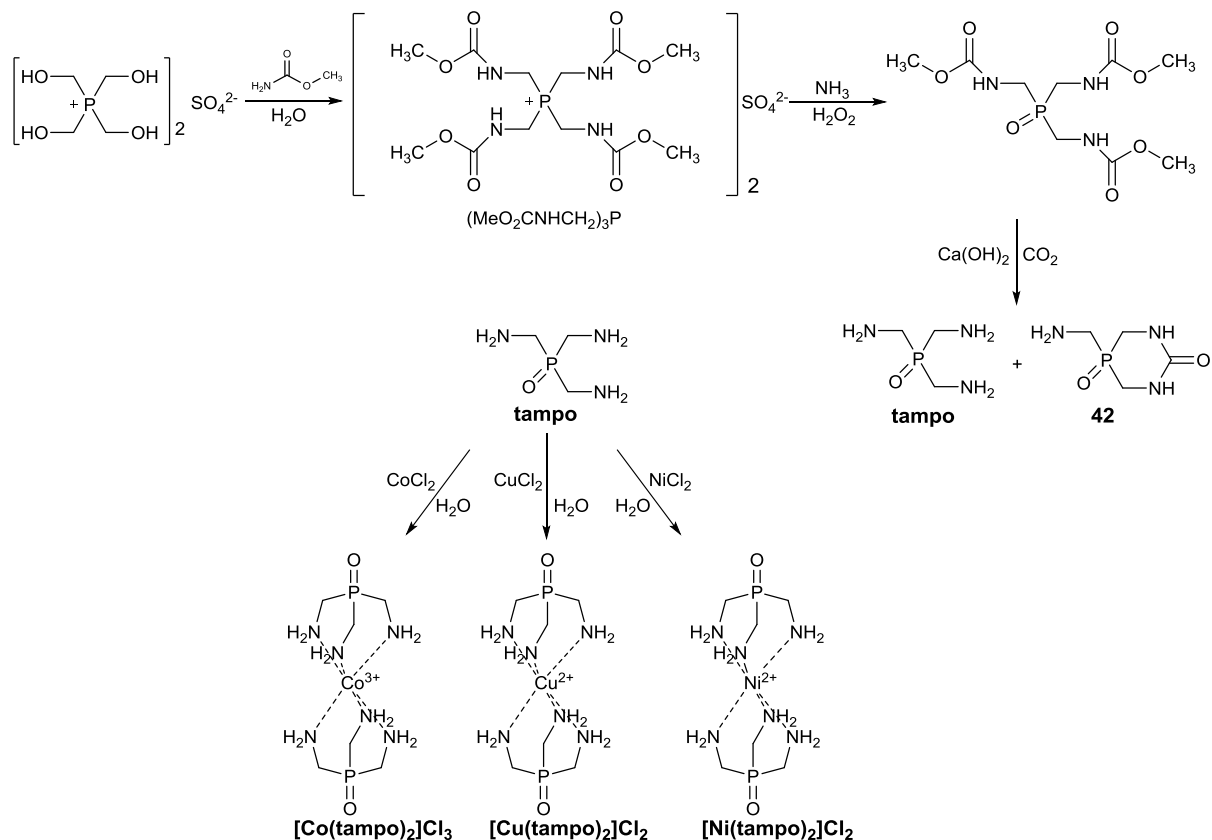
¹H NMR (400,2 MHz, CD₃CN): $\delta = 1,38-1,73$ (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 2,33-2,53 (m, 2H, arom-CH₂-CH₂-C); 2,58-3,56 (m, 14H, arom-CH₂-CH₂-C, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-N); 3,68-4,22 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-N); 4,36 (s, 1H, N₂-CH-C-N₂); 4,76 a 5,94 (dd, neekv. 2H, N-CH₂-Bn); 7,49-7,52 (m, 5H, Bn); 7,54 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0); 8,18 (d, 2H, arom., ³J_{HH} = 8,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CD₃CN): $\delta = 17,7, 19,6$ (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂); 26,3 (s, 1C, arom-CH₂-CH₂-C); 30,8 (s, 1C, arom-CH₂-CH₂-C); 41,7, 45,9, 47,0, 47,8, 49,0 50,5 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-N); 55,5, 59,5 (s, po 1C, CH₂-CH₂-CH₂, N-CH₂-CH₂-N); 56,7 (s, 1C, N-CH₂-Bn); 73,8 (s, 1C, N₂-CH-C-N₂); 88,6 (s, 1C, N₂-CH-C-N₂); 124,3 (s, 2C, arom.); 128,8 (s, 1C, Bn); 130,0 (s, 2C, Bn); 130,6 (s, 2C, arom.); 131,0 (s, 1C, Bn); 133,6 (s, 2C, Bn); 147,2 (s, 1C, arom.); 152,1 (s, 1C, arom.).

Deriváty fosfinoxidů – stanovený cíl 2/I

Byly připraveny a studovány komplexy přechodných kovů (Co^{3+} , Cu^{2+} a Ni^{2+}) s fosfinoxidovým ligandem **tampo**, jehož v literatuře publikovaná syntéza byla optimalizována.^[150] Jeho komplexy byly studovány jako potenciální templátové prekurzory pro syntézu fosfinoxidových kryptandových ligandů. Ligand **tampo** a templátové prekurzory byly připraveny sledem reakcí uvedených ve Schématu 20.

Schéma 20. Schéma syntézy ligandu **tampo** a jeho komplexů s přechodnými kovy (stanovený cíl 2/I).



Tris(aminomethyl)fosfinoxid, **tampo**

V 500mL kulaté baňce byly smíchány roztok síranu tetrakis(hydroxymethyl) fosfonia (54,0 g 75% vodného roztoku, 0,10 mol) a methylkarbamát (60,0 g, 0,80 mol, 6 ekv.) a směs byla zahřívána při teplotě 100–110 °C po dobu 2 h. Po ochlazení byla reakční směs zahuštěna na RVO. Bezbarvý olej ($\text{MeO}_2\text{CNHCH}_2)_3\text{P}$) byl navážen do 500mL trojhrdlé baňky a rozpuštěn ve 130 mL destilované vody (hrdla byla opatřena zaváděcí skleněnou trubičkou ponořenou do roztoku, septem a bublačkou). Vzniklý roztok byl probubláván argonem po celou dobu reakce. Po 15 min probublávání argonem byl po kapkách (během 5 minut) při laboratorní teplotě přidán koncentrovaný amoniak (50 mL). Reakční směs byla ponechána míchat po dobu 2 h. Reakční baňka byla umístěna do ledové lázně a obsah byl chlazen na teplotu cca 5 °C. Přes septum byl prostrčen teploměr (teplota reakční směsi nesmí přesáhnout 25 °C) a postupně byl během 2 h přikapán koncentrovaný roztok peroxid vodíku (30%

H₂O₂, 24,0 g). Následně byla reakční směs ponechána míchat přes noc. Druhého dne byla vzniklá sraženina odfiltrována na fritě S4, promyta malým množstvím bezvodého ethanolu a umístěna do vakuového exsikatoru nad P₂O₅. Filtrát byl zahuštěn na RVO (po 14 dnech stání vykristalizoval další podíl produktu (výtěžek 20 %). Do 250mL kulaté baňky byl navážen (MeO₂CNHCH₂)₃PO (8,0 g, 26 mmol) a hydroxid vápenatý (6,1 g, 41,0 mmol, 3,2 ekv.). K reakční směsi bylo přilito 80 mL destilované vody a baňka byla umístěna do olejové lázně a spojena s Dean-Starkovým nástavcem. Aparatura byla zahřívána tak, aby teplota par byla ~98 °C (aparatura byla obalena buničinou a alobalem). Během 5 h míchání a zahřívání byl postupně odpouštěn vznikající methanol. Teploměr byl nahrazen zaváděcí trubičkou, která byla opatřena na konci hadičkou. Hádčička byla ponořena do míchající se suspenze. Zaváděcí trubička byla zvenku opatřena další trubičkou, která byla spojena s Erlenmeyerovou baňkou, ve které byl nadrcený suchý led. Směs byla sycena 2 h oxidem uhličitým (došlo k vysrážení CaCO₃). Poté byla Erlenmeyerova baňka nahrazena argonem. Zahřívání bylo vypnuto a argon byl zaváděn, dokud reakční směs nezchladla na laboratorní teplotu. Druhého dne byl uhličitán vápenatý odfiltrován na fritě S4. Filtrát byl následně odpařen na RVO a rozpuštěn v bezvodém ethanolu. Další den byl na fritě S4 odfiltrován meziprodukt **42**. Filtrát byl odpařen na RVO dosucha za vzniku 2,5 g bezbarvého oleje **tampo**. Připravený ligand byl několikrát odpařen s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a odparek byl rozpuštěn v malém množství destilované vody a v uzavřené baňce byl ponechán difundovat ethanol. Bylo připraveno 3,1 g **tampo**·3HCl (70 %). **Elementární analýza:** nalezeno (vypočteno pro C₃H₁₅Cl₃N₃OP, M_r = 246,50): C 14,81 (14,62), H 6,07 (6,13), N 16,68 (17,05), Cl 42,01 (43,14).

ESI-MS (+): 137,8 ([M+H]⁺, teor. 138,0).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), R_f = 0,40 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, D₂O, pD = 2,5): δ = 3,84 (dd, 6H, O=P-CH₂-NH₂, ²J_{PH} = 8,0, ²J_{HH(gem.)} = 4,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 2,5): δ = 35,9 (d, 3C, O=P-CH₂-NH₂, ¹J_{CP} = 71).

³¹P{¹H} NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 2,5): δ = 36,9 (s).

³¹P NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 2,5): δ = 36,9 (hept, ²J_{PH} = 8).

Chlorid bis{tris(aminomethyl)fosfin oxid}kobaltitý, [Co(tampo)₂]Cl₃

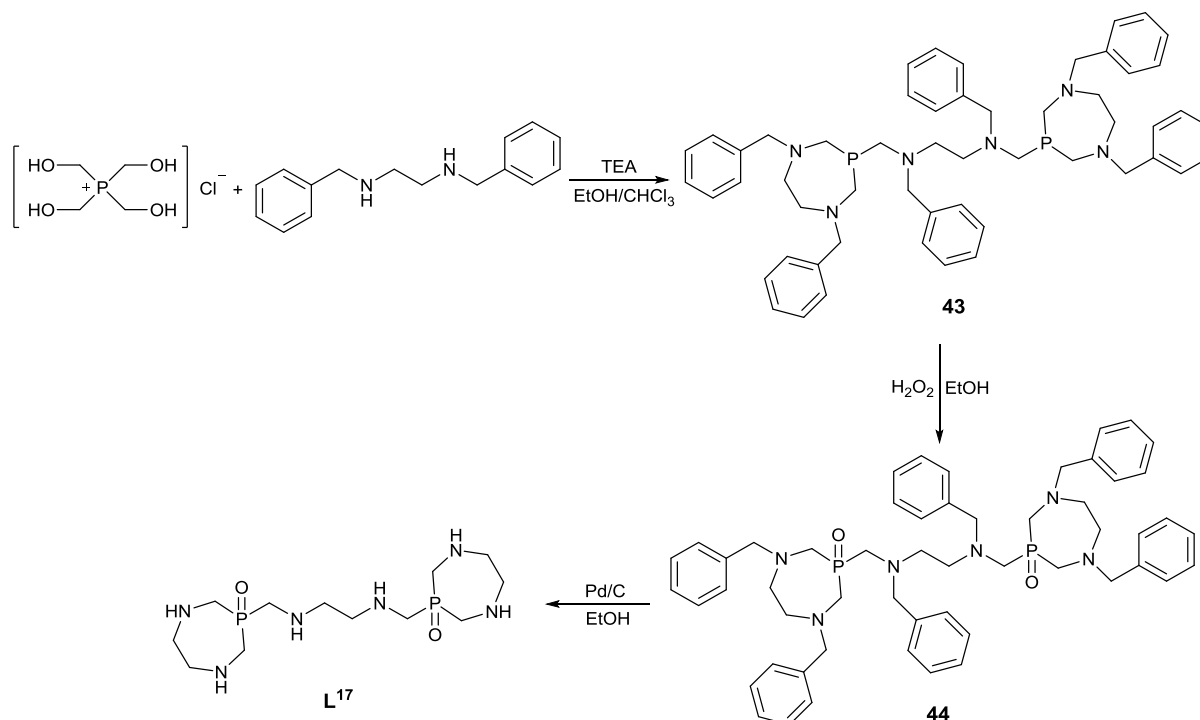
Chlorid kobaltnatý (CoCl₂·2H₂O, 1,30 g, 5,47 mmol) byl rozpuštěn ve 2 mL destilované vody. K roztoku byla následně přikapána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,6 mL) a bylo přidáno aktivní uhlí (0,20 mg).^[151] K takto připravené suspenzi byl přidán roztok **tampo** (1,50 g, 11,0 mmol, 2,0 ekv.) ve 3 mL destilované vody. Následně byla suspenze probublávána při laboratorní teplotě proudem vzduchu po dobu 4 h. Tmavě červený roztok byl přefiltrován přes skládaný filtrační papír do 3 mL 1M HCl (zabránění rozkladu komplexu). Roztok byl zahuštěn na malý objem na RVO a následně ochlazen v ledové lázni. Po chvíli se vyloučily tmavě červené krystaly látky [Co(**tampo**)₂]Cl₃, které byly přefiltrovány na fritě S4, promyty ethanolem a vysušeny na vzduchu. Bylo získáno 800 mg tmavě červených krystalů látky [Co(**tampo**)₂]Cl₃·2H₂O (31 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro $C_6H_{28}Cl_3CoN_6O_4P_2$, $M_r = 475,56$): C 15,63 (15,15), H 6,26 (5,93), N 17,82 (17,67), Cl 22,52 (22,36).

Deriváty fosfinoxidů – stanovený cíl 2/II

Byly připraveny a studovány komplexy přechodných kovů (Cu^{2+} a Ni^{2+}) s fosfinoxidovým ligadem **L¹⁷**. Ligand byl připraven sledem reakcí uvedených ve Schématu 21.

Schéma 21. Schéma syntézy ligandu **L¹⁷** (stanovený cíl 2/II).



N,N'-bis[(*N*³,*N*⁶-dibenzyl-cyklo-1-fosfa-3,6-diazaheptan-1-yl)methyl]-*N,N'*-dibenzylethylenediamin, **43**

Do 250mL kulaté baňky byl navážen chlorid tetrakis(hydroxymethyl)fosfonia (70% vodný roztok, 4,0 g, 3,7 mL, 21 mmol) a rozpuštěn ve 20 mL směsi EtOH/CHCl₃ (1/1 v/v). Ke vzniklému roztoku byl přilít triethylamin (**TEA**, 8,5 g, 84 mmol, 4 ekv.) a vzniklá reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě. V další 100mL kulaté baňce byl navážen *N,N'*-dibenzylethylenediamin (20,2 g, 84 mmol, 4 ekv.) a rozpuštěn ve 40 mL směsi EtOH/CHCl₃ (1/1 v/v). Takto připravený roztok byl po kapkách přidán do intenzivně míchaného roztoku chlorid tetrakis(hydroxymethyl)fosfonia a triethylaminu. Vzniklá suspenze byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě. Druhého dne byla reakční směs zahuštěna na RVO a odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu (450 mL silikagelu, CHCl₃/EtOAc (1/2 v/v). Produkt byl vyplachován velkým množstvím eluční směsi (1000 mL). Vzniklý olej **43** byl rozpuštěn v malém množství ethanolu a do prvního zákalu byla přidána destilovaná voda. Vzniklá suspenze byla ponechána přes noc při laboratorní teplotě. Druhého dne byla

vzniklá sraženina látky **43** odfiltrována na fritě S4 a promyta malým množstvím destilované vody a vysušena ve vakuovém exsikátoru nad P₂O₅. Bylo připraveno 13,2 g bílého prášku **43** (73 %).

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₅₄H₆₆N₆P₂, M_r = 861,1): C 75,19 (75,32), H 7,84 (7,73), N 9,86 (9,76), P 6,99 (7,19).

ESI-MS(+): 883,4 ([M+Na]⁺, teor. 883,5).

TLC: mobilní fáze: CHCl₃:EtOAc (1:2), R_f = 0,50 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, CD₃Cl): δ = 2,59 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 2,64–2,76 (m, 8H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 2,78–2,83 (m, 4H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-P); 2,88–3,02 (m, 8H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 3,53–3,64 (m, 12H, N-CH₂-arom.); 7,15–7,36 (m, 24H, arom.).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CD₃Cl): δ = 46,4, 47,0 (s, po 2C, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-P); 54,0, 54,1 (m, 4C, cyklus: P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 56,8 (s, po 4C, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 59,7, 59,8 (s, po 2C, N-CH₂-CH₂-N, ³J_{CP} = 8); 63,4, 64,3 (s, po 6C, N-CH₂-arom., ³J_{CP} = 5); 128,2 (s, 6C, arom.); 128,6 (s, 12C, arom.); 128,9 (s, 12C, arom.); 129,2 (s, 6C, arom.).

³¹P{¹H} NMR (161,9 MHz, CD₃Cl): δ = -55,1 (s).

³¹P NMR (161,9 MHz, CD₃Cl): δ = -55,1 (s).

N,N'*-bis[(*N*³,*N*⁶-dibenzyl-*P*¹-oxo-cyklo-1-fosfa-3,6-diazaheptan-1-yl)methyl]-*N,N'*-dibenzylethylendiamin, **44*

Do 250mL kulaté baňky byla navážena látka **43** (13,0 g, 15,1 mmol). Byl přidán ethanol (150 mL) a vzniklá suspenze byla intenzivně míchána. Na baňku bylo nasazeno septum, přes které byl prostrčen teploměr tak, aby byl ponořen do míchající se suspenze. Takto připravená baňka byla ponořena do ethanolu, který byl chlazen suchým ledem na teplotu cca -60 °C. Přes septum s teploměrem byl po částech přidáván peroxid vodíku (H₂O₂, 30% vodný roztok, 50 mL) tak, aby teplota reakční směsi byla v rozmezí -50–(-40) °C. Po cca 2 h přidávání peroxidu vodíku byla směs ponechána míchat při laboratorní teplotě přes noc. Poté byla reakční směs zahuštěna na RVO (teplota vodní lázně u RVO byla nastavena na teplotu 25 °C). Zahuštěná reakční směs byla extrahována ze směsi CH₂Cl₂/H₂O. Organické fáze byly spojeny, vysušeny přídatkem NaSO₄ a odpařeny na RVO dosucha. Vzniklý bezbarvý olej **44** byl rozpuštěn v malém množství ethanolu a k roztoku byla následně přilita destilovaná voda do vzniku zákalu. Druhého dne byla vzniklá sraženina odfiltrována přes fritu S4, promyta malým množstvím bezvodého ethanolu a vysušena ve vakuovém exsikátoru nad P₂O₅ přes noc. Bylo připraveno 13,2 g bílého prášku **44**.

Elementární analýza: nalezeno (vypočteno pro C₅₄H₆₆N₆O₂P₂·0,5H₂O, M_r = 902,1): C 72,03(71,90), H 7,50 (7,49), N 9,25 (9,32), P 9,74 (9,87).

ESI-MS(+): 915,4 ([M+Na]⁺, teor. 915,5).

TLC: mobilní fáze: CHCl₃:EtOAc (1:2), R_f = 0,45 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, CD₃Cl): δ = 2,42 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 2,52–2,54 (m, 8H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 2,90–2,93 (m, 4H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-P); 3,03–3,16 (m, 8H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 3,50–3,64 (m, 12H, N-CH₂-arom.); 7,17–7,28 (m, 24H, arom.).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, CD₃Cl): δ = 50,2, 50,9 (s, po 2C, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-P); 54,9, 55,7 (s, 4C, cyklus: P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-), ¹J_{CP} = 79); 57,8 (s, po 4C, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 60,7, 60,7 (s, po 2C, N-CH₂-CH₂-N, ³J_{CP} = 7); 64,2, 64,3 (s, po 6C, N-CH₂-arom., ³J_{CP} = 14); 127,3 (s, 6C, arom.); 128,3 (s, 12C, arom.); 128,9 (s, 12C, arom.); 129,4 (s, 6C, arom.).

³¹P{¹H} NMR (161,9 MHz, CD₃Cl): δ = 48,0 (s).

³¹P NMR (161,9 MHz, CD₃Cl): δ = 48,0 (s).

N,N'-bis[(*P*¹-oxo-cyklo-1-fosfa-3,6-diazaheptan-1-yl)methyl]ethylendiamin, **L¹⁷**

Do 250mL kulaté baňky byla navážena látka **44** (13,0 g, 14,6 mmol) a následně rozpuštěna ve 150 mL ethanolu. K takto vzniklému roztoku byl přidán katalyzátor Pd/C (1,7 g). Na baňku byl nasazen balónek s H₂ a reakční směs byla míchána 2 dny při laboratorní teplotě. Poté byla suspenze přefiltrována přes skládaný filtrační papír a filtrát byl odpařen několikrát s přidavkem destilované vody na RVO dosucha. Bylo připraveno 5,0 g nažloutlého oleje **L¹⁷** (látka byla zbavena rozpouštědel pod vysokým vakuem, ~97 %).

ESI-MS(+): 375,1 ([M+Na]⁺, teor. 375,2).

TLC: mobilní fáze: EtOH:NH₃ (5:1), *R_f* = 0,35 (CuSO₄·5H₂O: světle modrá skvrna).

¹H NMR (400,1 MHz, D₂O, pD = 8,6): δ = 2,75 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N); 2,78–2,90 (m, 8H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-); 3,11 (d, 4H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-P, ²J_{PH} = 8,0); 3,16–3,38 (m, 8H, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-), ²J_{PH} = 12,0).

¹³C{¹H} NMR (100,6 MHz, D₂O, pD = 8,6): δ = 44,2, 44,8 (s, po 2C, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-P); 47,2, 47,9 (s, 4C, cyklus: P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-), ¹J_{CP} = 70); 49,3, 49,4 (s, po 2C, N-CH₂-CH₂-N, ³J_{CP} = 10); 52,7 (s, po 4C, P-CH₂-N-CH₂-CH₂-N-CH₂-).

³¹P{¹H} NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 8,6): δ = 58,4 (s).

³¹P NMR (161,9 MHz, D₂O, pD = 8,6): δ = 58,4 (s).

4.3. Termodynamické studie

Potenciometrické titrace a zpracování dat bylo prováděno analogickým způsobem, jako je uvedeno v literatuře.^[152–154] Zásobní roztoky nitrátů kovů byly získány rekrystalizací z deionizované vody, a byly standardizovány titrací pomocí Na₂H₂edta.^[155,156] Roztok KOH, zbavený uhličitánů (~0,2 M) byl standardizován na hydrogenftalát draselný. Zásobní roztok kyseliny dusičné (~0,03 M) byl připraven z rekrystalizovaného KNO₃ iontovou výměnou na silném kationtovém iontoměniči (Dowex 50). Roztok HNO₃ byl ofaktorován pomocí roztoku KOH. Titrace byly prováděny v termostatovaných nádobách při teplotě 25±0,1 °C pod argonovou atmosférou při iontové síle $I = 0,1$ M KNO₃. Hodnota $pK_w = 13,78$ vody a konstanty stability hydroxido částic kovů $M^{2+}-OH^-$ byly převzaty z literatury.^[157] Protonizační konstanty a konstanty stability byly vypočítány pomocí programového balíku OPIUM.^[110]

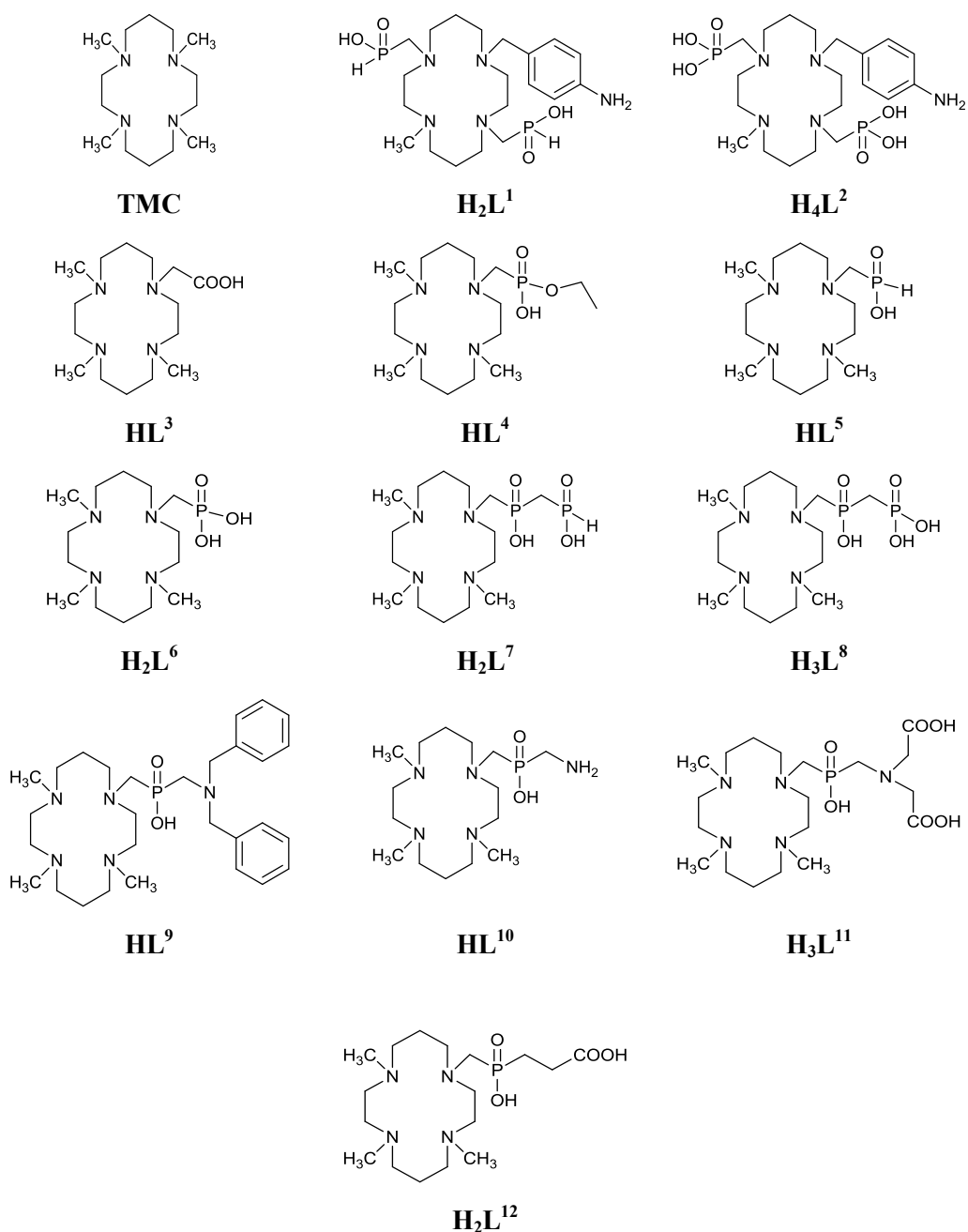
¹H a ³¹P NMR titrace byly měřeny na přístroji Varian NMR System 300 MHz. Titrace byly prováděny z bazického prostředí do kyselého postupným upravováním pH pomocí naředěných roztoků KOH a HCl. Celkové protonizační konstanty $\log\beta_h$ byly vypočítány z chemických posunů jednotlivých signálů získaných z NMR spekter pomocí balíku programu OPIUM.^[110]

Stanovené cíle 1/I a 1/II

U vybraných ligandů byly studovány protonizační konstanty a konstanty stability pomocí potenciometrické a ¹H a ³¹P NMR titrace, Tabulka 25.

Při potenciometrických studiích byly koncentrace všech studovaných ligandů a titrovaných kovů (Cu²⁺, Ni²⁺ a Zn²⁺) v titrované směsi $c_L = c_M = 4$ mM. Všechny volné ligandy a některé systémy ligand–kov byly titrovány klasickou potenciometrickou titrací. V takovém případě je jako časový údaj v Tabulce 26 s čekacími dobami uvedeno „ihned“ (čekací časy před ustálením a odečtením potenciálu byly 30 s). Díky relativně pomalým kinetikám vzniku některých komplexů byly tyto systémy studovány tzv. out-of-cell metodou. Do zkumavek byly namíchaný jednotlivé směsi a po ustanovení rovnováhy byly naměřeny hodnoty $-\log[H^+]$. Čekací doby použité pro jednotlivé systémy jsou uvedeny v Tabulce 26. Volné ligandy byly titrovány v rozmezí pH 1,9–12,0. Systémy ligand–kov byly titrovány v případě standardní potenciometrické titrace v rozmezí pH 1,8–11,9, v případě out-of-cell titrace v rozmezí pH 1,7–7. Potenciometrické titrace byly prováděny vždy alespoň 3×. Titrace volných ligandů sestávaly z cca 60 bodů, standardní titrace systémů ligand:kov 1:1 ze 40 bodů a titrace měřené out-of-cell metodou z 25 bodů.

Tabulka 25. Ligandy studované pomocí potenciometrických a ^1H a ^{31}P NMR titrací.



Tabulka 26. Doba čekání před odečtem potenciálu elektrody po namíchání komplexů out-of-cell/standardní metodou.

	H₂L¹	H₄L²	HL³	HL⁵	H₂L⁶	H₃L⁸
Cu²⁺	5 dní	5 dní	ihned	ihned	ihned	ihned
Ni²⁺	6 týdnů	6 týdnů	3 týdny	3 týdny	3 týdny	3 týdny
Zn²⁺	5 dní	ihned	4 dny	4 dny	4 dny	4 dny

NMR titrace byly titrovány v rozsahu pH 2,0–13,5. Iontová síla byla udržována pomocí 0,1 M KCl. Spektra byla referencována na externí standard *tert.* butanol v D₂O ($\delta_{\text{H}} = 1,24$ ppm) a na 85% vodný roztok H₃PO₄ ($\delta_{\text{P}} = 0$ ppm).

Stanovený cíl 2/I

Ligand **tampo** byl potenciometricky titrován v rozmezí pH 1,7–12,0 a při koncentraci $c_{\text{L}} = 4$ mM. Systémy s ionty přechodných kovů (Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ a Zn²⁺) byly titrovány v rozmezí pH 2,0–7,5 (do vysrážení hydroxidu studovaného kovu). Byly zkoumány dva poměry **tampo**:kov v poměru 1:1 a 2:1. Rovnováha u všech studovaných systémů byla ustanovena v podstatě okamžitě, a proto bylo měření prováděno konvenční metodou, s čekacími časy před odečtem potenciálu 30 s. Potenciometrické titrace byly prováděny vždy alespoň 3× a sestávaly z cca 60 bodů v případě titrací volného ligandu a 40 bodů v systémech ligand:kov 1:1 a 2:1.

Pro NMR studie komplexace zinečnatého iontu byly připraveny vzorky volného ligandu o objemu $V = 0,5$ mL a pH v rozmezí 2–11 (pH bylo upravováno KOH nebo HCl). Dále byly připraveny NMR vzorky směsi ZnCl₂–**tampo** v poměrech 1:1, 1:2 a 1:4 o koncentraci ligandu 0,1 M ($V = 0,5$ mL, pH v rozmezí 2–7 nebo do vysrážení hydroxidu zinečnatého, pH bylo upravováno KOH nebo HCl). Všechny experimenty byly provedeny v H₂O. ³¹P NMR spektra byla měřena s externím standardem (0,1 M H₃PO₄ v H₂O).

4.4. Kinetické studie

Deriváty cyklamu – stanovené cíle 1/I a 1/II

Formační kinetiky

Kinetiky vzniku komplexů studovaných ligandů byly studovány pomocí UV-Vis spektroskopie (klasickou nebo stopped-flow metodou) v rozmezí pH 2,4–7,2 v chloracetátovém, acetátovém, fosfonátovém a MES (kyselina 2-*N*-morfolino-ethansulfonová) pufru. pH roztoků pufrů o koncentraci 33 mM bylo upravováno na požadovanou hodnotu pomocí 5 % roztoku KOH. Výsledná koncentrace pufrů během experimentů byla vždy 10 mM. Iontová síla výsledných roztoků ($I = 100$ mM) byla udržována pomocí KCl. Přesná koncentrace zásobních roztoků studovaných ligandů byla stanovena pomocí NMR spektroskopie na externí standard kyseliny maleinové. Byly připraveny přibližně 0,01 M roztoky, které byly následně ředěny na požadovanou koncentraci ($c_L = 1$ mM, respektive 10 mM). Pro formační kinetiky byl použit roztok $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ o požadovaných koncentracích. Všechny experimenty byly provedeny při $25,0 \pm 0,1$ °C.

Studie byly provedeny za podmínek pseudoprvního řádu s nadbytkem Cu^{2+} , respektive s nadbytkem ligandu. Obě sady experimentů byly provedeny při pH = 3 v chloracetátovém pufru. Hodnoty pozorovaných konstant k_{obs} a lineární průběhy jejich závislostí na různých koncentracích Cu^{2+} , respektive ligandů, jsou uvedeny v Přílohách 6 a 7, respektive v Přílohách 8 a 9. Složení jednotlivých roztoků pro experimenty s různými koncentracemi mědi je uvedeno v Tabulce 27. Složení jednotlivých roztoků pro experimenty s různými koncentracemi ligandu je uvedeno v Tabulce 28.

Tabulka 27. Složení roztoků pro měření závislosti konstanty pseudoprvního řádu k_{obs} na analytické koncentraci mědi $c(\text{Cu,anal})$ [složení zásobních roztoků: $c(\text{L}) = 1$ mM, $c(\text{Cu}) = 50$ mM, $c(\text{KCl}) = 0,2$ M, $c(\text{pufr}) = 33$ mM, pH = 3 (chloracetátový pufr); $t = 25$ °C].

$c(\text{Cu,anal})$ [M]	$c(\text{L,anal})$ [mM]	$V(\text{L})$ [μL]	$V(\text{Cu})$ [μL]	$V(\text{H}_2\text{O})$ [μL]	$V(\text{KCl})$ [μL]	$V(\text{pufr})$ [μL]
0,001	0,1	100	20	80	500	300
0,002	0,1	100	40	60	500	300
0,003	0,1	100	60	40	500	300
0,004	0,1	100	80	20	500	300
0,005	0,1	100	100	0	500	300

výsledná koncentrace v kvěťě: $c(\text{KCl}) = 100$ mM, $c(\text{pufru}) = 10$ mM

Tabulka 28. Složení roztoků pro měření závislosti konstanty pseudoprvního řádu $^f k_{\text{obs}}$ na analytické koncentraci studovaných ligandů $c(\text{Cu,anal})$ [složení zásobních roztoků: $c(\text{L}) = 1 \text{ mM}$, $c(\text{Cu}) = 0,5 \text{ mM}$, $c(\text{KCl}) = 0,4 \text{ M}$, $c(\text{pufr}) = 33 \text{ mM}$, $\text{pH} = 3$ (chloracetátový pufr); $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$].

$c(\text{Cu,anal})$ [mM]	$c(\text{L,anal})$ [mM]	$V(\text{L})$ [μL]	$V(\text{Cu})$ [μL]	$V(\text{H}_2\text{O})$ [μL]	$V(\text{KCl})$ [μL]	$V(\text{pufr})$ [μL]
0,005	0,05	50	10	390	250	300
0,005	0,1	100	10	340	250	300
0,005	0,15	150	10	290	250	300
0,005	0,2	200	10	240	250	300
0,005	0,25	250	10	190	250	300

výsledná koncentrace v kyvetě: $c(\text{KCl}) = 100 \text{ mM}$, $c(\text{pufru}) = 10 \text{ mM}$

Vliv pufrů na formační kinetiky v přítomnosti měďnatých iontů byl studován při různých koncentracích pufrů (fosfátový a acetátový pufr, 0,006–0,03 M, $\text{pH} = 4,3, 4,2$ a 4,0). Graf závislosti k_{obs} na koncentraci pufrů je uveden v Příloha 5. Fosfonátový i acetátový pufr při stejné hodnotě pH vykazovaly stejné výsledky.

UV-Vis – klasická metoda

Touto metodou byly naměřeny závislosti konstanty pseudoprvního řádu $^f k_{\text{obs}}$ na analytické koncentraci mědi, respektive ligandu. Dále byly proměřeny formační kinetiky u ligandů H_2L^1 a H_4L^2 v rozmezí $\text{pH} 2,4\text{--}4,1$.

Do 1cm křemenné kyvety byly postupně pipetovány příslušné objemy zásobních roztoků. Kyveta s reakční směsí byla temperována na laboratorní teplotu v karuselu spektrofotometru. Nakonec byl přidán příslušný objem zásobního roztoku $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Obsah kyvety byl promíchán otočením a ihned bylo spuštěno kinetické měření. Doba měření experimentů se pohybovala v řádu sekund až hodin. Byly měřeny závislosti absorbance na čase při vlnových délkách maxima CT-pásu λ_{max} (Tabulka 29). Výsledky měření byly následně zpracovány pomocí programu Gnuplot^[158] (fitováním pomocí monoexponenciálního modelu $A(t) = A_\infty [1 - \exp(-^f k_{\text{obs}} \cdot t)]$ byly získány pozorované konstanty $^f k_{\text{obs}}$).

Tabulka 29. Vlnová délka maxima λ_{max} CT pásu, při které byly měřeny komplexace měďnatého kationtu studovanými ligandy.

Ligand	TMC	H_2L^1	H_4L^2	HL^3	HL^4	HL^5	H_2L^6
λ_{max} [nm]	301	310	310	301	301	301	295
Ligand	H_2L^7	H_3L^8	HL^9	HL^{10}	H_3L^{11}	H_2L^{12}	
λ_{max} [nm]	296	296	295	290	294	301	

UV-Vis – stopped-flow metoda

Touto metodou byly měřeny formační kinetiky ligandů H_2L^1 a H_4L^2 v rozmezí pH 5,0–7,2 a ligandů TMC, HL^3 , H_2L^6 , H_2L^7 a H_3L^8 v celém studovaném rozmezí pH 2,5–7,0.

Dva válce byly naplněny měřicími roztoky (1. válec: roztok studovaného ligandu, 2. válec: roztok měďnatých iontů). Složení připravených roztoků je uvedeno v Tabulce 30. Oba roztoky byly automaticky smíchány přístrojem v poměru 1:1. Ihned po smíchání bylo zahájeno měření. Výsledné koncentrace smíchaných roztoků metodou stopped-flow jsou uvedeny v Tabulce 31. Výsledky měření byly následně zpracovány pomocí programu Gnuplot^[158] (fitováním pomocí monoexponenciálního modelu $A(t) = A_\infty[1 - \exp(-^f k_{\text{obs}} \cdot t)]$ byly získány pozorované konstanty $^f k_{\text{obs}}$). Proložení vypočítaných konstant druhého řádu $^f k_2$ na pH bylo provedeno pomocí programu MicroMath Scientist s použitou vahou $1/y^2$ (data k formačním kinetikám jsou uvedena v Příloze 10, grafické znázornění fitu je ukázáno na Obrázku 12, viz kapitola 3.1.3).^[159]

Tabulka 30. Složení roztoků pro měření formačních kinetik s měďnatými ionty (složení zásobních roztoků: $c(\text{L}) = 1,0$ nebo 10 mM, $c(\text{KCl}) = 2,0$ M, $c(\text{pufr}) = 1,0$ M; $t = 25$ °C).

systém	1. válec ^a celkový objem 20 mL ^b				2. válec ^a zásobní roztok Cu^{2+}
	$V(\text{L})$ [μL]	$V(\text{KCl})$ [mL]	$V(\text{pufr})$ [μL]	$V(\text{H}_2\text{O})$ [mL]	$c(\text{Cu})$ [mM]
Cu– H_2L^1	400	2,00	400	17,20	1,0
Cu– H_4L^2	400	2,00	400	17,20	1,0
Cu–TMC	400	2,00	400	17,20	2,0
Cu– HL^3	400	2,00	400	17,20	0,2
Cu– H_2L^6	400	2,00	400	17,20	2,0
Cu– H_2L^7	400	2,00	400	17,20	2,0
Cu– H_3L^8	400	2,00	400	17,20	2,0

^a roztoky byly míchány v objemovém poměru 1:1, ^b výsledná koncentrace ve 20 mL (před měřením): $c(\text{L}) = 0,02$ (H_2L^1 , H_2L^4 a HL^3), respektive 0,2 mM (TMC, H_2L^6 , H_2L^7 a H_3L^8)

Tabulka 31. Výsledné koncentrace složek v roztocích při komplexačních reakcích sledovaných pomocí stopped-flow metody ($t = 25$ °C).

systém	$c(\text{L,anal})$ [mM]	nadbytek Cu^{2+}	$c(\text{Cu,anal})$ [mM]	$c(\text{pufru})$ [mM]	$c(\text{KCl})$ [mM]
Cu– H_2L^1	0,01	50×	0,5	10	100
Cu– H_4L^2	0,01	50×	0,5	10	100
Cu–TMC	0,1	10×	1,0	10	100
Cu– HL^3	0,01	10×	0,1	10	100
Cu– H_2L^6	0,1	10×	1,0	10	100
Cu– H_2L^7	0,1	10×	1,0	10	100
Cu– H_3L^8	0,1	10×	1,0	10	100

Disociační kinetiky

Disociační kinetiky měďnatých komplexů studovaných ligandů byly měřeny pomocí UV-Vis spektrofotometru v prostředí silné minerální kyseliny HClO_4 (0,025–4,89 M) a v $(\text{H},\text{Na})\text{ClO}_4$ o iontové síle $I = 5,0$ M při laboratorní teplotě a zvýšených teplotách (25 °C, 35 °C, 45 °C, 55 °C). Složení roztoků pro měření disociačních kinetik je uvedeno v Tabulce 32. Komplexy byly připraveny smícháním příslušného ligandu s jedním ekvivalentem $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ v malém množství destilované vody. pH reakčních směsí bylo upraveno pomocí 5% KOH na hodnotu pH ~5. Vzniklé komplexy byly ponechány míchat při laboratorní teplotě přes noc.

Tabulka 32. Složení roztoků pro měření disociačních kinetik studovaných komplexů

$c(\text{HClO}_4)^a$ [M]	$V(\text{HClO}_4)$ [μL]	$V(\text{NaClO}_4)$ [μL]	$V(\text{komplex})$ [μL]
4,89	900	0	100
3,99	735	165	100
3,01	555	345	100
2,01	370	530	100
1,00	185	715	100
0,75	140	760	100
0,50	92	808	100
0,25	46	854	100
0,10	18	882	100
0,05	92	808	100
0,025	46	854	100

^a přesná koncentrace zásobního roztoku kyseliny chloristé byla stanovena titrací pomocí odměrného roztoku NaOH (přesná koncentrace NaOH byla stanovena titrací na standard kyseliny šťavelové)

Do 1cm křemenné kyvety byl napipetován příslušný objem kyseliny chloristé a roztok chloristanu sodného a kyveta byla vytemperována na požadovanou teplotu v karuselu spektrofotometru. Poté byla kyveta vyjmuta a rychle bylo přidáno 100 μL roztoku komplexu. Kyveta byla opatřena zátkou a obsah byl promíchán otočením kyvety. Kyveta byla co nejrychleji vrácena do karuselu spektrofotometru a bylo spuštěno kinetické měření. Doba sledování experimentů se pohybovala v rozmezí sekund až minut. Byly měřeny závislosti absorbance na čase při různých vlnových délkách (Tabulka 29). Výsledky měření byly následně zpracovány pomocí programu GnuPlot^[158] (fitováním pomocí monoexponenciálního modelu $A(t) = A_0 \cdot \exp(-^d k_{\text{obs}} \cdot t) + A_\infty$ byly získány pozorované konstanty $^d k_{\text{obs}}$; proložení závislosti $^d k_{\text{obs}}$ na koncentraci kyseliny pomocí vhodně zvolené funkce je uvedeno v Přílohách 13 a 14).

4.5. Radiochemické studie (chelataující pryskyřice, komplexace ^{64}Cu)

Deriváty cyklamu – stanovený cíl I/I

Syntéza polymerního nosiče, separace mědi ze směsi s nadbytkem nikelnatých a zinečnatých iontů a separace radionuklidu ^{64}Cu ze směsi s nadbytkem nikelnatých iontů byla provedena kolegy z Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v Praze a ve spolupráci s kolegy z německého institutu (Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research), a proto není odpovídající experimentální část součástí této práce a je uvedena v příložené publikaci.

Studium rychlosti komplexace ligandů (H_2L^1 , H_4L^2 , **TMC**, HL^3 , H_2L^6 , H_2L^7 a H_3L^8) za radiopodmínek bylo provedeno ve spolupráci s kolegou Mgr. Tomášem Davidem, Ph.D. Měření probíhalo v Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf Institute of Radiopharmaceutical Cancer Research. Autorka dizertační práce se na těchto experimentech přímo podílela.

Deriváty cyklamu – stanovený cíl I/II

V rámci řešení tohoto cíle byla studována rychlost komplexace vybraných připravených ligandů s radionuklidem ^{64}Cu . Byly připraveny přibližně 1,0 mM zásobní roztoky zkoumaných ligandů. Přesná koncentrace všech ligandů byla stanovena pomocí ^1H NMR spektroskopie integrací na externí standard kyseliny maleinové, a zásobní roztoky ligandů byly zředěny na 0,1 mM. Byly použity 0,1 M pufrů o pH = 6,2 (MES/NaOH) a pH = 5,5 (acetátový pufr, (AA)/NaOH). Pufr (10 μL) byl smíchán s roztokem ligandu (1 μL) a takto připravené roztoky byly protřepány na shakeru po dobu 15 min při 1000 RPM a 25 °C. Čerstvě připravený roztok [^{64}Cu]CuCl₂^[27] (starý méně než hodinu od přípravy) ve vodném roztoku kyseliny HCl byl naředěn tak, aby vzniklo 6 μL roztoku s aktivitou 9–11 MBq, a tento roztok byl také protřepán v shakeru 15 min při otáčkách 1000 RPM při 25 °C. Oba připravené roztoky byly smíchány ve finální vzorky (17 μL , Cu:L v molárním poměru 1:85–1:95) a ponechány protřepávat v shakeru 10 min při otáčkách 1000 RPM při 25 °C. Experimenty prováděné při pH = 6,2 byly provedeny 3–5× s různou šarží mědi. Experimenty, které byly prováděny za účelem porovnání dvou pH (pH = 6,2 a pH = 5,0), byly provedeny se dvěma nezávislými šaržemi ^{64}Cu . Připravené komplexy byly nanášeny na TLC destičky (0,5 μL připraveného komplexu) spolu s 0,5 μL zásobního roztoku [^{64}Cu]CuCl₂ jako standardem. Pro srovnání byly jako standardy ligandů použity **cyklam** a **TMC**. TLC destičky byly vyvolávány ve vodném roztoku EDTA (0,1 M, upraveno na pH ~5 pomocí NaOH). Byla detekována aktivita volné a zakomplexované mědi [R_f (volné mědi) = 0,8–0,9, R_f (komplex) = 0,0 (start)].

4.6. Rentgenostrukturní analýza

Vybrané krystaly vhodné pro RTG difrakci byly v náhodné orientaci upevněny na skleněné vlákno. Difrakční data byla získána při teplotě 150(1) K (Cryostream Cooler Oxford Cryosystem) za použití Mo- $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å). Měření bylo provedeno na difraktometru Nonius Kappa CCD (Enraf-Nonius) s použitím detektoru ApexII CCD. Data byla analyzována pomocí programu HKL Denzo,^[160] nebo pomocí programu SAINT V8.27B Bruker AXS Inc., 2012. Struktury byly řešeny přímými metodami programem SHELXS97^[161] a vypřesněny pomocí programu SHELXL97.^[162] Korekce na absorpci byla provedena programem SADABS.

Obecně, všechny nevodíkové atomy byly vypřesněny anizotropně, pokud se nejednalo o atomy disorderované ve více polohách, kde bylo v některých případech použito izotropní vypřesnění. Vodíkové atomy byly zafixovány v teoretických pozicích (C–H) nebo v původní pozici z mapy zbytkové elektronové hustoty. Data byla naměřena Dr. Ivanou Císařovou a vypřesnění struktur bylo provedeno školitelem.

Stanovený cíl 1/I

Monokrystal vedlejšího produktu **8** byl získán pomalým odpařováním ethanolického roztoku. Krystaly látek **7** a **12**·4EtOH byly připraveny pomalou difúzí ethanolu do horkého nasyceného vodního roztoku.

Experimentální krystalografická data měřených krystalů jsou uvedena v Tabulce 33.

Tabulka 33. Experimentální krystalografická data látek studovaných v rámci řešení cíle 1/I.

sloučenina	8	12·4EtOH	7
vzorec	C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O ₄	C ₂₂ H ₃₇ I ₂ N ₅ O ₃	C ₁₈ H ₃₁ N ₅ O ₂
<i>M_r</i>	470,57	673,37	349,48
barva	žlutá	žlutá	žlutá
tvar	prisma	prisma	prisma
krystalová soustava	triklinická	monoklinická	kosočtverečná
prostorová grupa	<i>P</i> 1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> [Å]	7,4190(3)	12,2995(4)	9,0984(7)
<i>b</i> [Å]	7,7962(3)	19,2331(6)	9,7822(6)
<i>c</i> [Å]	21,2206(6)	10,9595(3)	21,921(2)
<i>α</i> [°]	93,533(2)	90	90
<i>β</i> [°]	90,674(2)	96,969(1)	90
<i>γ</i> [°]	99,092(2)	90	90
<i>V</i> [Å ³]	1209,39(8)	2573,4(1)	1951,0(2)
<i>Z</i>	2	4	4
<i>ρ</i> [g·cm ⁻³]	1,292	1,738	1,190
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	0,090	2,476	0,080
difr. celkem	5482	5910	3819
intenz. difr. [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	3957	5304	3230
<i>R</i>	0,0649	0,0320	0,0788
<i>R</i> ^o [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0425	0,0273	0,0655
<i>wR</i>	0,1208	0,0585	0,1366
<i>wR</i> ^o [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,1109	0,0569	0,1314
CCDC	1019313	1019312	1019311

Stanovený cíl 1/II

Ligand **H₂L⁶** byl ze silného kationtového iontoměníče eluován směsí EtOH/NH₃ (5/1 v/v) a eluát byl následně odpařen na RVO. Po týdnu stání vykristalovaly ze žlutého oleje vhodné krystaly pro měření krystalové struktury o složení **H₂L⁶·H₂O**. Monokrystal látky [Cu(**L⁸**)](ClO₄)·4H₂O·0,5(CH₃)₂CO byl připraven následujícím způsobem: 16,4 mg Cu(ClO₄)₂·6H₂O a ligand **H₃L⁸** (20 mg, 1 ekv.) byly rozpuštěny v 1 mL destilované vody. pH bylo upraveno pomocí LiOH na hodnotu 4 a vzniklý roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Roztok komplexu byl poté odpařen na RVO dosucha a následně rozpuštěn v 0,5 mL destilované vody. Krystaly vznikly pomalou difúzí acetonu. Monokrystal látky Cu[Cu(**L¹¹**)]₂·19H₂O byl připraven následujícím způsobem: 14,6 mg Cu(ClO₄)₂·6H₂O a ligand **H₃L¹¹** (20 mg, 1 ekv.) byly rozpuštěny v 1 mL destilované vody. pH bylo upraveno pomocí LiOH na hodnotu 6 a vzniklý roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Roztok komplexu byl poté odpařen na RVO dosucha a následně

rozpuštěn v 0,5 mL destilované vody. Krystaly vznikly pomalou difúzí ethanolu. Monokrystal látky $\text{Li}[\text{Cu}(\text{L}^{12})](\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$ byl připraven následujícím způsobem: 17,4 mg $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a ligand H_2L^{12} (20 mg, 1 ekv.) byly rozpuštěny v 1 mL destilované vody. pH bylo upraveno pomocí LiOH na hodnotu 5 a vzniklý roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Roztok komplexu byl poté odpařen na RVO dosucha a následně rozpuštěn v 0,5 mL destilované vody. Krystaly vznikly pomalou difúzí ethanolu.

Experimentální krystalografická data jsou uvedena Tabulce 34.

Tabulka 34. Experimentální krystalografická data látek studovaných v rámci řešení cíle 1/II.

sloučenina	$\text{H}_2\text{L}^6\cdot\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cu}(\text{L}^8)](\text{ClO}_4)\cdot 4\text{H}_2\text{O}\cdot 0,5(\text{CH}_3)_2\text{CO}$	$\text{Cu}[\text{Cu}(\text{L}^{11})]_2\cdot 19\text{H}_2\text{O}$	$\text{Li}[\text{Cu}(\text{L}^{12})](\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$
vzorec	$\text{C}_{14}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$	$\text{C}_{33}\text{H}_{88}\text{C}_{12}\text{Cu}_4\text{N}_8\text{O}_{27}\text{P}_4$	$\text{C}_{38}\text{H}_{112}\text{Cu}_3\text{N}_{10}\text{O}_{31}\text{P}_2$	$\text{C}_{17}\text{H}_{41}\text{CuLiN}_5\text{O}_{10}\text{P}$
M_r	354,43	1478,05	1457,94	577,00
barva	bezbarvé	tmavě modrá	tmavě modrá	tmavě modrá
tvar	jehličky	prisma	prisma	prisma
krystalová soustava	triklinická	monoklinická	monoklinická	triklinická
prostorová grupa	$P\bar{1}$	$P2_1/c$	$P2_1$	$P\bar{1}$
a [Å]	7,3030(3)	20,991(1)	16,4181(6)	8,0138(2)
b [Å]	8,5648(4)	8,5375(5)	12,7243(4)	8,3802(2)
c [Å]	16,4814(7)	15,9311(9)	16,7191(5)	19,8594(5)
α [°]	91,471(1)	90,00	90	92,912(1)
β [°]	96,520(1)	93,605(2)	110,964(1)	101,060(1)
γ [°]	112,988(1)	90,00	90	102,543(1)
V [Å ³]	940,12(7)	2849,4(3)	3261,56(19)	1271,73(5)
Z	2	2	2	2
ρ [g·cm ⁻³]	1,252	1,723	1,485	1,507
μ [mm ⁻¹]	1,504	1,768	1,108	0,981
difr. celkem	3668	5609	12800	5844
intenz. difr.				
$[I > 2\sigma(I)]$	3420	4891	11245	5386
R	0,0336	0,0479	0,0441	0,0281
R'	0,0316	0,0398	0,0357	0,0255
$[I > 2\sigma(I)]$				
wR	0,0980	0,0922	0,0830	0,0699
wR'	0,0964	0,0889	0,0798	0,0684
$[I > 2\sigma(I)]$				

Stanovený cíl 1/III

Monokrystal látky **23** byl připraven pomalým ochlazováním jejího horkého nasyceného ethanolickeho roztoku.

Experimentální krystalografická data jsou uvedena v Tabulce 35.

Stanovený cíl 1/IV

Monokrystal látky **39** byl připraven pomalým ochlazováním jejího horkého nasyceného ethanolickeho roztoku. Krystal látky **40**·H₂O byl připraven pomalým ochlazováním horkého nasyceného vodného roztoku. Krystal látky **41**·0,5Et₂O byl připraven stáním matečného louhu (po odfiltrování produktu po reakci) naředěného diethyletherem, kterým byl promyt izolovaný produkt.

Experimentální krystalografická data měřených krystalů jsou uvedena v Tabulce 35.

Tabulka 35. Experimentální krystalografická data látek studovaných v rámci řešení cílů **1/III** a **1/IV**.

sloučenina	23	39 ·0,5EtOH	40 ·H ₂ O	41 ·0,5Et ₂ O ^a
vzorec	C ₂₆ H ₃₈ N ₆ O ₄	C ₂₁ H ₃₂ N ₅ O _{2,5}	C ₂₁ H ₃₄ IN ₅ O ₃	C ₂₉ H ₄₁ I ₃ N ₅ O _{2,5}
M_r	498,62	394,52	531,42	880,37
barva	žlutá	žlutá	žlutá	fialová
tvar	prisma	prisma	prisma	jehličky
krystalová soustava	triklinická	monoklinická	monoklinická	triklinická
prostorová grupa	<i>P</i> 1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 1
a [Å]	7,7251(4)	31,314(1)	9,2873(4)	9,0011(4)
b [Å]	9,5304(5)	7,3897(2)	13,8445(5)	9,9254(5)
c [Å]	9,9131(5)	17,3744(6)	18,2688(7)	20,6069(9)
α [°]	109,220(2)	90	90	101,050(2)
β [°]	98,289(2)	91,336(1)	101,775(1)	92,456(2)
γ [°]	104,113(2)	90	90	116,791(1)
V [Å³]	647,97(6)	4019,4(2)	2299,5(2)	1595,3(1)
Z	1	8	4	2
ρ [g·cm⁻³]	1,278	1,304	1,535	1,833
μ [mm⁻¹]	0,088	0,703	1,424	2,975
difr. celkem	2963	4096	5266	7307
intenz. difr. [I > 2σ(I)]	2430	3748	4250	6011
R	0,0532	0,0385	0,0421	0,0402
R² [I > 2σ(I)]	0,0412	0,0353	0,0269	0,0273
wR	0,1100	0,0930	0,0572	0,0585
wR² [I > 2σ(I)]	0,1037	0,0907	0,0530	0,0547

^a látka **41** byla z reakční směsi izolována v podobě jodidu, nicméně stáním matečného louhu vykristalovaly monokrystal, ve kterých byl přítomen trijodidový anion

Stanovený cíl 2/I

V rámci studovaného cíle 2/I byl připraven krystal hydrochloridu **tampo** a jeho komplexy s přechodnými kovy. Krystal látky $(H_3\mathbf{tampo})Cl_3$ byl připraven difúzí ethanolu do připraveného okyseleného vodného roztoku (kapka konc. HCl) látky **tampo**. Krystal látky $[Co(\mathbf{tampo})_2]Cl_3 \cdot 2,75H_2O$ byl připraven rekrystalizací horkého roztoku látky $[Co(\mathbf{tampo})_2]Cl_3$. Monokrystal komplexu $[LiCl(H_2O)]_2[Ni(\mathbf{tampo})_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ byl připraven následujícím způsobem: 93 mg $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ a ligand $\mathbf{tampo} \cdot 3HCl$ (0,2 g, 2,1 ekv.) byly rozpuštěny v 2 mL destilované vody. Hodnota pH byla upravena pomocí LiOH na hodnotu 7. Ke vzniklému roztoku byl přidán LiCl (30 mg). Krystaly vznikly pomalou difúzí ethanolu. Monokrystal komplexu $[LiCl(H_2O)]_2[Cu(\mathbf{tampo})_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ byl připraven následujícím způsobem: 66 mg $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ a ligand $\mathbf{tampo} \cdot 3HCl$ (0,2 g, 2,1 ekv.) byly rozpuštěny ve 2 mL destilované vody. pH bylo upraveno pomocí LiOH na hodnotu 7. Ke vzniklému roztoku byl přidán LiCl (30 mg). Krystaly vznikly pomalou difúzí ethanolu. Krystal látky $Li_{1,375}Na_{0,125}[Cu(\mathbf{tampo})Cl_2]Cl_{1,5} \cdot 1,5H_2O$ byl získán další krystalizací matečného louhu po izolaci látky $[LiCl(H_2O)]_2[Cu(\mathbf{tampo})_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$. Experimentální krystalografická data ligandu **tampo** a jeho komplexů s přechodnými jsou uvedena v Tabulce 36.

Tabulka 36. Experimentální krystalografická data ligandu **tampo** a jeho komplexů.

sloučenina	(H ₃ tampo)Cl ₃	[Co(tampo) ₂]Cl ₃ ·2,75H ₂ O	[LiCl(H ₂ O)] ₂ [Ni(tampo) ₂]Cl ₂ ·2H ₂ O	[LiCl(H ₂ O)] ₂ [Cu(tampo) ₂]Cl ₂ ·2H ₂ O	Li _{1,375} Na _{0,125} [Cu(tampo)Cl ₂]Cl _{1,5} ·1,5H ₂ O
vzorec	C ₃ H ₁₅ Cl ₃ N ₃ OP	C ₆ H _{29,5} Cl ₃ Co N ₆ O _{4,75} P	C ₆ H ₃₂ Cl ₄ Li ₂ N ₆ NiO ₆ P ₂	C ₆ H ₃₂ Cl ₄ CuLi ₂ N ₆ O ₆ P ₂	C ₃ H ₁₅ Cl _{3,5} CuLi _{1,375} N ₃ Na _{0,125} O _{2,50} P
<i>M_r</i>	246,50	489,08	560,71	565,54	364,18
barva	bezbarvá	červeno-fialová	světle fialová	světle modrá	tmavě modrá
tvar	prisma	prisma	destička	destička	prisma
krystalová soustava	trigonální	monoklinická	monoklinická	monoklinická	tetragonální
prostorová grupa	<i>R3c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>I4₁cd</i>
<i>a</i> [Å]	13,3622(4)	10,1931(2)	10,1898(4)	10,2335(2)	17,4650(3)
<i>b</i> [Å]	13,3622(4)	13,4058(2)	13,5154(5)	13,5235(2)	17,4650(3)
<i>c</i> [Å]	9,8576(3)	14,8663(3)	8,4533(3)	8,3969(2)	16,5350(3)
<i>α</i> [°]	90	90	90	90	90
<i>β</i> [°]	90	109,4273(7)	96,512(2)	96,362(1)	90
<i>γ</i> [°]	120	90	90	90	90
<i>V</i> [Å ³]	1524,25(8)	1915,77(6)	1156,67(7)	1154,91(4)	5043,6(2)
<i>Z</i>	6	4	2	2	16
<i>ρ</i> [g·cm ⁻³]	1,611	1,696	1,610	1,626	1,918
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	1,015	1,508	1,471	1,579	2,590
difr. celkem	780	4388	2649	2642	2895
intenz. difr. [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	773	3904	2179	2461	2814
<i>R</i>	0,0211	0,0360	0,0300	0,0200	0,0213
<i>R'</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0215	0,0414	0,0423	0,0218	0,0224
<i>wR</i>	0,0554	0,0926	0,0636	0,0539	0,0520
<i>wR'</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0,0556	0,0954	0,0683	0,0547	0,0524
CCDC	1498914	1498915	1498918	1498916	1498917

Stanovený cíl 2/II

V rámci řešení cíle 2/II byl připraven monokrystal látky **43** přidáním vody do ethanolického roztoku do zákalu a dalším stáním tohoto roztoku. Monokrystal látky **44** byl připraven stejným způsobem. Monokrystal komplexu $\text{Li}_2[\text{Ni}(\text{L}^{17})]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ byl připraven následujícím způsobem: 13,5 mg $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a ligand L^{17} (20 mg, 1 ekv.) byly rozpuštěny v 1 mL destilované vody. pH bylo upraveno pomocí LiOH na hodnotu 5. Ke vzniklému roztoku byl přidán LiCl (10 mg). Krystaly vznikly pomalou difúzí ethanolu.

Experimentální krystalografická data měřených krystalů jsou uvedeny v Tabulce 37.

Tabulka 37. Experimentální krystalografická data látek studovaných v rámci řešení cíle 2/II.

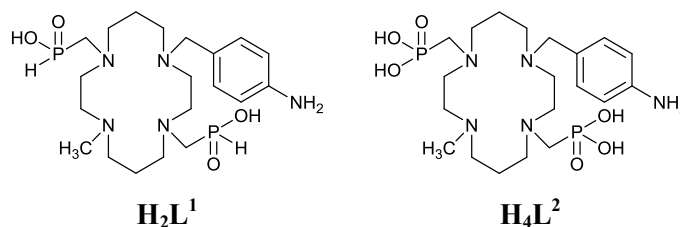
sloučenina	43	44	$\text{Li}_2[\text{Ni}(\text{L}^{17})]\text{Cl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
vzorec	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{P}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{IN}_3\text{OP}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{38}\text{Cl}_4\text{Li}_2\text{N}_6\text{NiO}_6\text{P}_2$
M_r	430,53	446,53	638,81
barva	bezbarvá	bezbarvá	tmavě modrá
tvar	prisma	prisma	prisma
krystalová soustava	monoklinická	triklinická	triklinická
prostorová grupa	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P\bar{1}$
a [Å]	14,7389(14)	9,9062(3)	8,3565(2)
b [Å]	5,7708(5)	10,1663(3)	12,3626(2)
c [Å]	27,610(3)	12,6434(4)	14,8214(3)
α [°]	90	81,512(1)	78,139(1)
β [°]	92,296(3)	74,655(1)	77,238(1)
γ [°]	90	83,917(1)	72,589(1)
V [Å ³]	2346,5(4)	1211,47(6)	1408,84(5)
Z	4	2	2
ρ [g·cm ⁻³]	1,219	1,224	1,506
μ [mm ⁻¹]	0,136	0,137	1,218
difr. celkem	4580	5561	6448
intenz. difr. [$I > 2\sigma(I)$]	2976	4658	6033
R	0,0902	0,0511	0,0236
R^2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,0519	0,0409	0,0218
wR	0,1169	0,1071	0,0567
wR^2 [$I > 2\sigma(I)$]	0,1017	0,1005	0,0558

5. Závěr

Dizertační práce je rozdělena do dvou částí. První část se zabývá studiem derivátů cyklamů a jejich komplexů, jejich syntézou a termodynamickými a kinetickými vlastnostmi. Druhá část práce je zaměřena na syntézu a studium komplexů potenciálních templátových prekurzorů určených pro syntézu kryptandových systémů sepulchrátového typu.

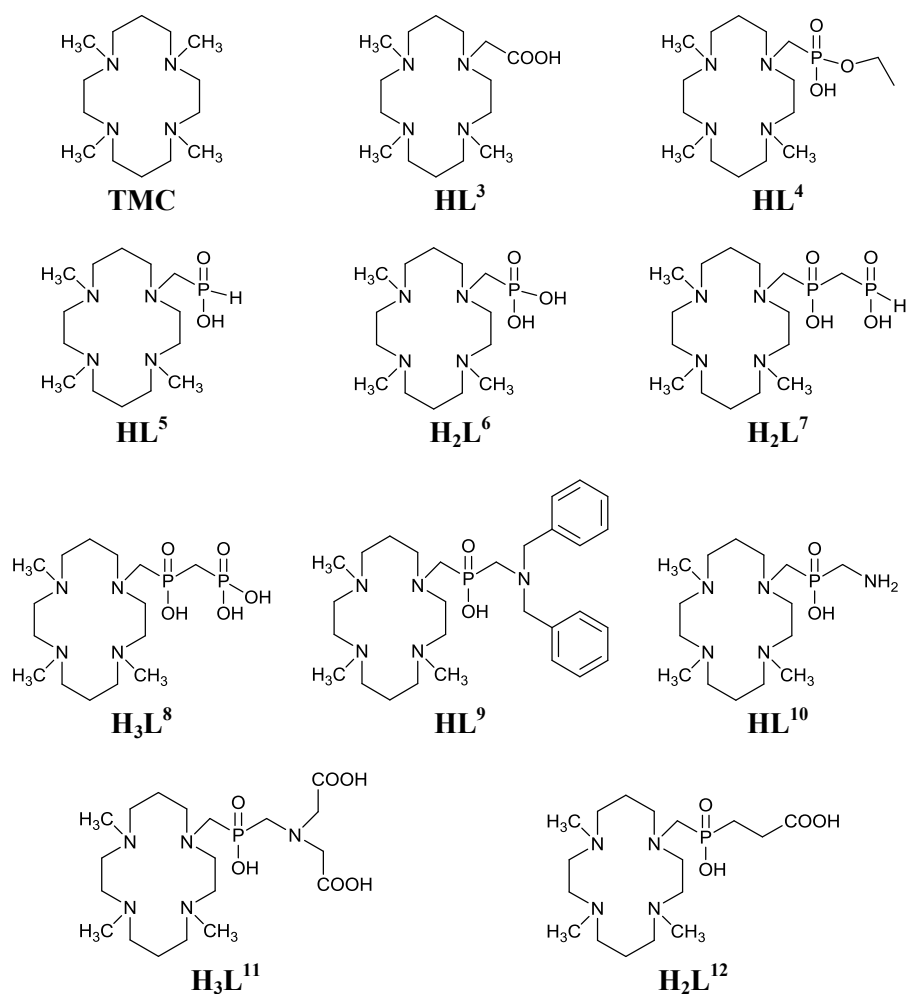
V první části dizertační práce byla optimalizována příprava 2 nových bifunkčních cyklamových derivátů nesoucích dvě fosfinátové nebo fosfonátové pendantní skupiny ($\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ a $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$, Obrázek 46). Připravené ligandy vykazují vysokou selektivitu k Cu^{2+} oproti iontům Ni^{2+} a Zn^{2+} ($\log\beta(\text{CuL}^1) = 18,3$ a $\log\beta(\text{CuL}^2) = 23,3$ v porovnání $\log\beta(\text{Ni/ZnL}^1) \sim 11$, respektive $\log\beta(\text{Ni/ZnL}^2) \sim 16$). Ligand $\mathbf{H}_4\mathbf{L}^2$ při $\text{pH} = 5$ vykazuje o 2 řády rychlejší komplexaci měďnatých iontů než ligand $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^1$ a další cyklamové deriváty bez koordinujících pendantních ramen. Měďnaté komplexy obou ligandů jsou kineticky relativně labilní (v 1M HClO_4 při 25 °C jsou $\tau_{1/2} = 44$ s pro $\text{Cu-H}_2\mathbf{L}^1$ a 42 s pro $\text{Cu-H}_4\mathbf{L}^2$). Ligandy byly imobilizovány na makromolekulárním nosiči (poly(glycidylmethakrylát-*co*-ethylendimethakrylát)) za účelem přípravy iontově selektivních pryskyřic sloužících k separaci radionuklidů mědi. Vlastnosti obou pryskyřic byly testovány v přítomnosti nadbytků konkurujících iontů (Ni^{2+} a Zn^{2+}) a také za radiopodmínek s nuklidem ^{64}Cu . Obě chelatující pryskyřice vykazovaly vysokou selektivitu měďnatým iontům. Desorpce čistého radionuklidu mědi z nosiče pomocí silné kyseliny (1M HCl) byla kvantitativní.

Obrázek 46. Strukturální vzorce ligandů studovaných při řešení stanoveného cíle 1/I.



Dále byly navrženy a syntetizovány další nové cyklamové deriváty založené na strukturálním motivu 1,4,8-trimethylcyklamů, které se lišily navázaným pendantním ramenem. Celkem bylo připraveno 9 nových ligandů s oxofosforovými pendantními skupinami: \mathbf{HL}^4 , \mathbf{HL}^5 , $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^6$, $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^7$, $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^8$, \mathbf{HL}^9 , \mathbf{HL}^{10} , $\mathbf{H}_3\mathbf{L}^{11}$ a $\mathbf{H}_2\mathbf{L}^{12}$, a ligandy sloužící pro porovnání – \mathbf{HL}^3 s karboxylátovým pendantním ramenem a tetramethylcyklam \mathbf{TMC} , viz Obrázek 47.

Obrázek 47. Strukturální vzorce ligandů studovaných při řešení stanoveného cíle **I/II**.



U všech připravených ligandů byly stanoveny protonizační konstanty $\log\beta$, respektive $\log K$, pomocí ^1H a ^{31}P NMR titrací. Hodnoty získaných konstant jsou v souladu s dříve pozorovanými trendy (protonizace makrocyclu $\log\beta_1 = 10\text{--}11$ a $\log\beta_2 = 20\text{--}22$, další protonizace odpovídají strukturálnímu motivu pendantních ramen).^[109]

Dále byla studována rychlost komplexace měďnatých iontů za podmínek pseudoprvního řádu s nadbytkem měďnatých iontů (10–50× nadbytek Cu) a s nadbytkem studovaných ligandů (10–50× nadbytek L) při pH = 3. U všech studovaných systémů byla potvrzena kinetika druhého řádu (lineární závislost pozorované konstanty $^f k_{\text{obs}}$ na různých koncentracích Cu^{2+} , respektive L, a lineární regrese prochází s výjimkou použití nadbytku ligandu **H₃L¹¹** bodem [0,0]). Hodnoty rychlostních konstant druhého řádu $^f k_2$ u všech připravených ligandů při různých nadbytcích měďnatého iontu, respektive ligandu, jsou uvedeny v Tabulce 38. Nejrychleji komplexuje v kyselé oblasti při pH = 3 ligand s acetátovým pendantním ramenem **HL³**. Komplexace ligandů s fosfonátovými a geminálními bis(fosforovými) pendantními rameny jsou v porovnání s **HL³** cca o 2 řády pomalejší.

Rychlost disociace měďnatých komplexů všech připravených ligandů byla studována v přítomnosti silné minerální kyseliny (1M HClO_4) při 25 °C. Poločasy disociace se u všech komplexů

studovaných ligandů pohybují v řádech minut (což je v souladu s trendem pozorovatelným u všech připravených podobných tetrasubstituovaných cyklamových derivátů), viz Tabulka 38. TMC je ze všech studovaných komplexů nejvíce kineticky labilní, neboť neobsahuje pendantní ramena a ve svém komplexu je pouze tetrakoordinován. Ostatní studované systémy jsou středně kineticky inertní, jejich poločas disociace je v řádu minut ($c(\text{HClO}_4) = 1 \text{ M}$, $I = 5 \text{ M}$ (H,Na)ClO₄, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$).

Na základě výše uvedených studií (¹H a ³¹P NMR titrace, formační kinetiky při nadbytcích měďnatých iontů, respektive ligandů, a disociační kinetiky měďnatých komplexů v prostředí silné minerální kyseliny) byl vybrán set ligandů, který byl z hlediska termodynamických a kinetických studií zkoumán detailněji. Nejslibnějšími kandidáty byly vybrány ligandy HL³, HL⁵, H₂L⁶, H₂L⁷ a H₃L⁸ a pro srovnání ligand TMC.

Tabulka 38. Hodnoty získaných rychlostních konstant druhého řádu $^f k_2$ při nadbytcích Cu²⁺ a ligandu (pH = 3, chloracetátový pufr, $I = 0,1 \text{ M}$ KCl, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$) a poločas disociace $\tau_{1/2}$ studovaných měďnatých komplexů ($c(\text{HClO}_4) = 1 \text{ M}$, $I = 5 \text{ M}$ (H,Na)ClO₄, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$).

ligand	$^f k_2$ (nadbytek Cu ²⁺) [s ⁻¹]	$^f k_2$ (nadbytek L) [s ⁻¹]	$\tau_{1/2}$
TMC	0,178(3)	0,206(5)	22 s
HL ³	1134(5)	1232(14)	11,2 min
HL ⁴	1,41(2)	1,58(5)	34,2 min
HL ⁵	2,95(5)	3,2(1)	21,3 min
H ₂ L ⁶	3,07(3)	2,9(1)	14,8 min
H ₂ L ⁷	20,7(4)	24,2(4)	7,0 min
H ₃ L ⁸	37(1)	47(1)	8,8 min
HL ⁹	1,08(1)	0,93(2)	24,7 min
HL ¹⁰	1,378(7)	1,18(3)	20,3 min
H ₃ L ¹¹	0,627(9)	– ^a	35,0 min
H ₂ L ¹²	2,11(2)	2,40(3)	18,8 min

^a významná nelinearita dat, viz Příloha 9

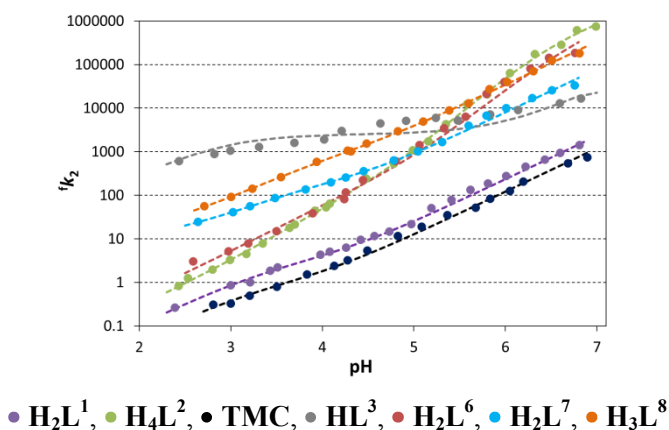
Potenciometrickými titracemi byly pro ligandy HL³, HL⁵, H₂L⁶ a H₃L⁸ stanoveny protonizační konstanty $\log \beta_h$ a konstanty stability $\log \beta_{hlm}$ jejich komplexů s přechodnými kovy (Cu²⁺, Ni²⁺ a Zn²⁺). Ligandy H₂L⁶ a H₃L⁸ s fosfonátovými pendantními skupinami jsou celkově bazičtější ($\log \beta_2 = \sim 21\text{--}23$) oproti karboxylátovému HL³ a fosfinátovému HL⁵ ligandu ($\log \beta_2 = \sim 19\text{--}20$), což je zcela v souladu s očekáváním.^[109] Tato nižší bazicita u ligandu HL³ má za následek zvýšení rychlosti komplexace měďnatých iontů při nízké hodnotě pH (viz dále). Stabilita všech měďnatých komplexů ($\log \beta(\text{CuL}^3) = 22,4$; $\log \beta(\text{CuL}^5) = 19,1$; $\log \beta(\text{CuL}^6) = 22,2$; $\log \beta(\text{CuL}^8) = 23,0$) byla v porovnání s Ni²⁺ a Zn²⁺ ionty ($\log \beta(\text{NiL}) = \sim 11\text{--}16$; $\log \beta(\text{ZnL}) = \sim 11\text{--}17$) o 5–6 řádů vyšší a ligandy tedy vykazují značnou selektivitu pro komplexaci mědi.

Formační kinetiky měďnatých komplexů vybraného setu ligandů (H_2L^1 , H_4L^2 , HL^3 , H_2L^6 , H_2L^7 , H_3L^8 a TMC) byly studovány v rozsahu pH = 2–7 a byly stanoveny rychlostní konstanty druhého řádu ${}^t k_2$.

Ligandy s fosfonátovými/geminálními P–C–P/karboxylátovými pendantními rameny (H_4L^2 , H_2L^6 , H_2L^7 , H_3L^8 a HL^3) mají v bazické oblasti pH až o 2 řády rychlejší komplexaci než ligandy s fosfinátovými pendantními rameny (H_2L^1) nebo ligandy bez pendantních ramen (TMC).

Na druhou stranu, v kyselé oblasti pH (pH = ~3) bylo pozorováno, že ligand HL^3 komplexuje měďnatý ion nejrychleji, a to v porovnání s ostatními ligandy až o 3 řády. Tento fakt lze vysvětlit na základě relativně nízké hodnoty $\log\beta_2$ a zároveň i nízké hodnoty $\log K$ odpovídající karboxylátové skupině (karboxylová skupina je ve studované oblasti pH deprotonizovaná, a v porovnání s methylfosfinátovou/methylfosfonátovou je mnohem menší, má vyšší hustotu záporného náboje a snadno tvoří „out-of-cage“ komplex, který urychluje vznik finálního „in-cage“ produktu). Na Obrázku 48 je uvedena závislost konstanty druhého řádu ${}^t k_2$ vybraných ligandů na pH ($I = 0,1 \text{ M KCl}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$). U ligandu HL^3 lze v porovnání s ostatními ligandy pozorovat nižší směrnicí této závislosti.

Obrázek 48. Závislost rychlostní konstanty druhého řádu ${}^t k_2$ pro vznik Cu^{2+} komplexů vybraných ligandů na pH ($I = 0,1 \text{ M KCl}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$).



Rychlosti disociace měďnatých komplexů u studovaných ligandů jsou v trendu, který je velmi podobný s dříve studovanými ligandy. Všechny studované měďnaté komplexy disociují velmi podobným mechanismem. Komplexy s jedním pendantním ramenem HL^3 , H_2L^6 , H_2L^7 a H_3L^8 disociují v řádu minut (v 1 M HClO_4 , při 25 $^\circ\text{C}$). Ligandy obsahující dvě pendantní ramena (H_2L^1 a H_4L^2) mají poločasy disociace v řádu desítek sekund. Rychlejší disociace komplexů lze v tomto případě vysvětlit přítomností dvou pendantních ramen, která udržují „vyšší koncentraci“ protonů v blízkosti komplexní částice. Tyto protony mohou být přeneseny na aminoskupinu makrocyklu a tím dochází k urychlení disociace. K urychlení disociace také přispívá přítomnost elektrony-odtahující benzylové skupiny, která snižuje koordinační schopnosti dané aminoskupiny makrocyklu.

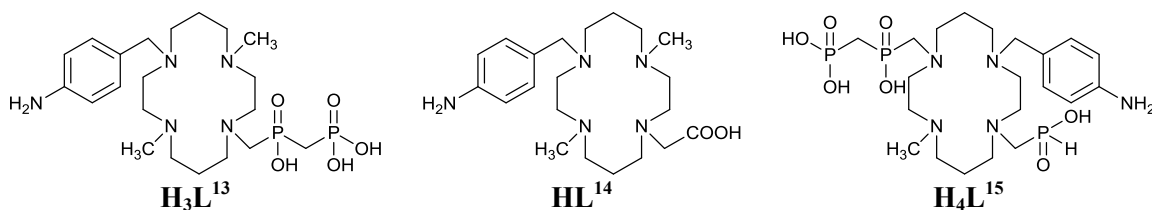
Ligand **TMC** má ze všech studovaných ligandů nejkratší poločas disociace (ligand neobsahuje pendantní skupinu, která by stabilizovala komplex svou koordinací), viz Tabulka 38.

Rychlost vzniku měďnatých komplexů byla následně testována i za radiopodmínek s radionuklidem mědi ^{64}Cu . Experimenty byly prováděny při dvou různých pH (pH = 6,2 a 5,0). Při pH = 6,2 všechny vybrané ligandy (**H₂L¹**, **H₄L²**, **HL³**, **H₂L⁶**, **H₂L⁷**, **H₃L⁸** a standard **TMC**) vykazovaly velmi podobné výsledky. Při pH = 5,0 byly pozorovány podobné trendy jako při studiích provedených za vyšších koncentrací se stabilními izotopy (snížení rychlosti komplexace a rozdíly mezi jednotlivými ligandy). Tyto experimenty potvrdily vysokou rychlost komplexace **HL³** s Cu^{2+} .

Na základě této studie byly dále navrženy další tři nové bifunkční cyklamové deriváty, které by měly najít využití jak v separaci radionuklidů mědi, tak i jako látky vhodné pro aplikace v nukleární medicíně. Byly navrženy ligandy s karboxylátovou a s methylfosfi-fosfonátovou pendantní skupinou (ligandy **H₄L¹⁵**, **H₃L¹³** a **HL¹⁴**, Obrázek 49).

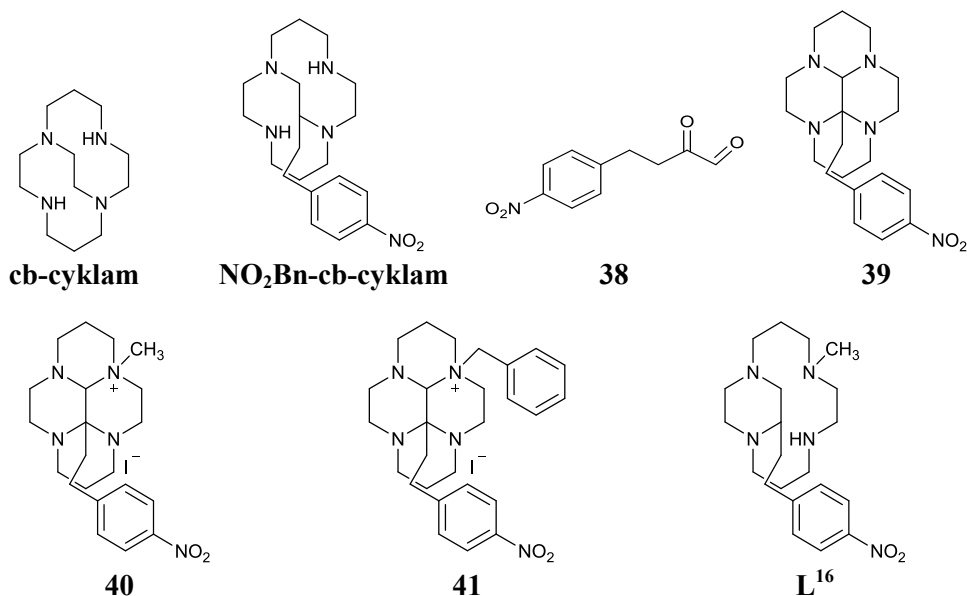
Ligandy byly zvoleny jako další potenciální systémy vhodné pro selektivní komplexaci radionuklidů mědi, avšak v rámci této dizertační práce byla nalezena pouze syntetická cesta jejich přípravy.

Obrázek 49. Strukturální vzorce ligandů syntetizovaných při řešení stanoveného cíle **I/III**.



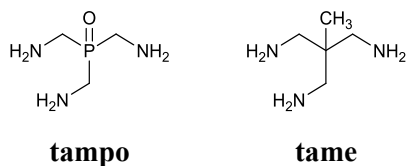
Ligandy strukturálního motivu „cross-bridged“ cyklamu (**cb-cyklam**, Obrázek 50) obecně tvoří nejstálější měďnaté komplexy. Tyto ligandy by mohly potenciálně najít uplatnění hlavně v oblasti PET a SPECT. Proto byl navržen přemostěný cb-cyklam s potenciálně bifunkční *p*-nitrofenylovou skupinou (**NO₂Bn-cb-cyklam**, Obrázek 50). Byla nalezena syntetická cesta vedoucí k látce **39**. Dále byly připraveny monokvartérní sole **40** a **41**. Také byla snaha připravit bis(kvartérní) sole, jejichž redukce by poskytla odpovídající derivát **cb-cyklamu**. Bis(kvartérní) sole však nebyly připraveny, neboť kvarternizace druhé aminoskupiny ze sterických důvodů neprobíhá. Alkylační činidlo totiž při první kvarternizaci atakuje atom dusíku v poloze *endo* a další tvorba bis(kvartérních) solí (a následná redukce za vzniku přemostěných „cross bridged“ cyklamů) tedy není ze sterických důvodů možná. Z monokvartérní sole **40** byl připraven alespoň derivát „side bridged“ cyklamu – látka **L¹⁶**.

Obrázek 50. Strukturální vzorce látek relevantních pro řešení stanoveného cíle 1/VI.



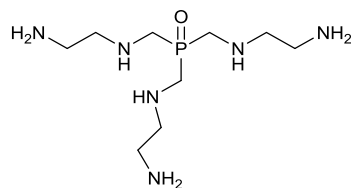
Cílem druhé části dizertační práce byla příprava templátových prekurzorů, které měly být použity jako výchozí látky pro přípravu kryptandových systémů. Byly připraveny a studovány komplexy tris(aminomethyl)fosfinoxydu (**tampo**) s ionty přechodných kovů (Cu^{2+} , Ni^{2+} a Co^{3+}), jak v pevné fázi (rentgenostrukturní analýza), tak v roztoku (potenciometrické titrace). Ligand **tampo** díky nižší bazicitě způsobené přítomností elektronegativní fosfinoxydové skupiny tvoří termodynamicky stálejší komplexy (ve smyslu nižšího pH, při kterém tyto komplexy vznikají, přestože hodnota jejich konstant stability je nižší) s přechodnými kovy než jeho dříve studovaný analog tris(aminomethyl)ethan (**tame**), Obrázek 51.^[141,142] Komplexy byly použity jako templátové systémy pro další reakce, ale žádná z provedených syntetických cest bohužel nevedla k přípravě žádaných kryptandových systémů.

Obrázek 51. Strukturální vzorce látek relevantních pro řešení stanoveného cíle 2/I.

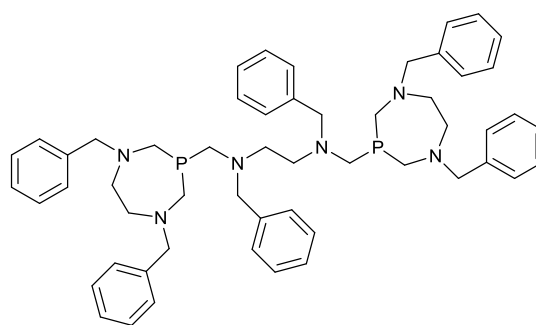


Dále byla navržena jiná syntetická strategie přípravy templátových prekurzorů. Byly provedeny reakce chloridu tetrakis(hydroxymethyl)fosfonia s *N,N'*-dibenzylethyldiaminem v bazickém prostředí. Místo kýženého produktu **tris(*N*-(2-aminomethyl)aminomethyl)fosfinoxydu** byl připraven produkt **43** (zavírání atomu P do sedmičlenného kruhu) a jeho následnou oxidací látka **44**, Obrázek 52. Hydrogenací benzylových skupin byl následně připraven ligand **L¹⁷**. Nikelnatý komplex ligandu **L¹⁷** byl studován rentgenostrukturní analýzou.

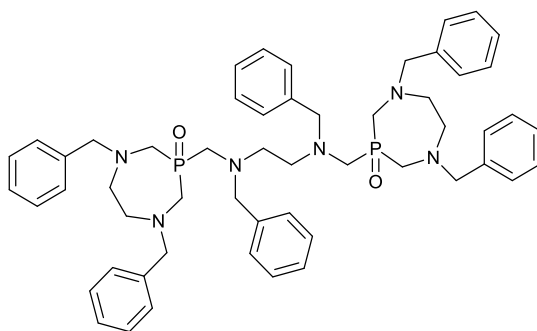
Obrázek 52. Strukturní vzorce látek relevantních pro řešení stanoveného cíle 2/II.



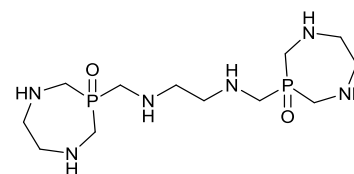
tris(N-(2-aminoethyl)aminomethyl)fosfinoxid



43



44



L¹⁷

6. Použitá literatura

- [1] F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Advanced Inorganic Chemistry*, 6. vydání, Wiley, New York, **1999**.
- [2] A. Okáč, *Analytické reakce*, Nakladatelství ČSAV, Praha, **1965**.
- [3] W. Loveland, D. J. Morrissey, G. T. Seaborg, *Modern Nuclear Chemistry*, Wiley-Interscience, New Jersey, **2006**, pp. 113–121, 617–639.
- [4] Ed. M. J. Welch, C. S. Rendvandly, *Handbook of Radiopharmaceuticals*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2003**.
- [5] C. S. Cutler, H. M. Hemmkens, N. Sisay, S. Huclier-Markai, S. S. Jurisson, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 858–883.
- [6] S. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 445–461.
- [7] C. J. Jones, J. R. Thornback, *Medical Applications of Coordination Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2007**, pp. 101–102, 200–202.
- [8] S. V. Smith, *J. Inor. Bioch.*, **2004**, *98*, 1874–1901.
- [9] C. J. Anderson, M. J. Welch, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2219–2234.
- [10] J. Květina a kolektiv, *Radiofarmaka*, AVICENUM, Zdravotnické nakladatelství, Praha, **1987**, pp. 1–106.
- [11] W. A. Volkert, T. J. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2269–2292.
- [12] G. Crisponi, V. M. Nurchi, D. Funni, C. Gerosa, S. Nemolato, G. Faa, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254*, 876–889.
- [13] M. C. Linder, M. Hazegh-Azam, *Am. J. Clin. Nutr.*, **1996**, *63*, 797–811.
- [14] K. F. Murray, D. Lam, K. V. Kowdley, *Exp. Opin. Pharmacother.*, **2003**, *4*, 2239–2251.
- [15] M. Škodová, J. Kučka, M. Vetrík, J. Skopal, Z. Walterová, O. Sedláček, P. Štěpánek, J. Mattošová, P. Poučková, P. Urbánek, M. Hrubý, *React. Funct. Polym.*, **2013**, *73*, 1426–1431.
- [16] M. Hrubý, J. Kučka, M. Nováková, H. Macková, M. Vetrík, *Appl. Radiat. Isot.*, **2010**, *68*, 334–339.
- [17] Z. Y. A. Yu, R. A. Wu, M. H. Wu, L. Zhao, R. B. Li, H. F. Zou, *Colloids Surf. B*, **2010**, *78*, 22–228.
- [18] S. Makkonen-Craig, Pro Gradu Dissertation, *⁶⁴Cu production, ligands and biomedical applications*, Laboratory of Radiochemistry, University of Helsinki, **2006**.
- [19] P. J. Blower, J. S. Lewis, J. Zweit, *Nucl. Med. Biol.*, **1996**, *23*, 957–980.
- [20] J. Kozempel, Dizertační práce, *Příprava ⁶⁴Cu a jejich perspektivních nosičů pro nukleární medicínu*, PřF UK, Praha, **2010**, pp. 6–12.
- [21] I. Novak-Hofer, P. A. Schubiger, *Eur. J. Nucl. Med.*, **2002**, *29*, 821–830.
- [22] S. S. Watanabe, J. Liang, H. Hanaoka, K. Endo, N. S. Ishioka, *Nucl. Med. Biol.*, **2009**, *36*, 578–590.

- [23] X. Fan, D. J. Parker, M. D. Smith, A. Ingram, Z. Yang, J. P. K. Seville, *Nucl. Med. Biol.*, **2006**, *33*, 939–944.
- [24] V. Majer, *Základy jaderné chemie*, druhé přepracované vydání, SNTL, Praha, **1981**, pp. 419–432.
- [25] R. Schwarzbach, K. Zimmermann, P. Bläuenstein, A. Smith, P. A. Schubiger, *Appl. Radiat. Isot.*, **1995**, *46*, 329–336.
- [26] S. Thieme, M. Walther, S. Preusche, J. Rajander, H. J. Pietzsch, O. Solin, J. Steinbach, *Appl. Radiat. Isot.*, **2013**, *72*, 169–176.
- [27] S. Thieme, M. Walther, H. J. Pietzsch, J. Henniger, S. Preusche, P. Mäding, J. Steinbach, *Appl. Radiat. Isot.*, **2012**, *70*, 602–608.
- [28] S. J. Lincoln, *Coord. Chem. Rev.*, **1997**, *166*, 255–289.
- [29] C. Foerster, J. C. Knight, M. Wuest, B. Rowan, S. E. Lapi, A. J. Amoroso, P. G. Edwards, F. Wuest, *Med. Chem. Commun.*, **2014**, *5*, 958–962.
- [30] S. Liu, D. S. Edwards, *Bioconjug. Chem.*, **2001**, *12*, 7–34.
- [31] S. Liu, D. S. Edwards, *Top. Curr. Chem.*, **2002**, *222*, 259–278.
- [32] J. Rohovec, P. Vojtíšek, I. Císařová, P. Hermann, I. Lukeš, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, *13*, 2685–2691.
- [33] J. Rohovec, M. Kývala, P. Vojtíšek, P. Hermann, I. Lukeš, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, *1*, 195–203.
- [34] G. Park, E. Dadachova, A. Przyborowska, S. J. Lai, D. Ma, G. Broker, R. D. Rogers, R. P. Planalp, M. W. Brechbiel, *Polyhedron*, **2001**, *20*, 3155–3163.
- [35] D. Ma, F. Lu, T. Overstreet, D. E. Milenic, M. W. Brechbiel, *Nucl. Med. Biol.*, **2002**, *29*, 91–105.
- [36] C. J. Mathias, S. R. Bergmann, M. A. Green, *Nucl. Med. Biol.*, **1994**, *36*, 1451–1455.
- [37] A. Obata, E. Yoshimi, A. Waki, J. S. Lewis, N. Oyama, M. J. Welch, H. Saji, Y. Yonekura, Fujibayashi, *Y. Ann. Nucl. Med.*, **2001**, *15*, 499–504.
- [38] A. L. Vavere, J. S. Lewis, *Dalton Trans.*, **2007**, *43*, 4893–4902.
- [39] J. P. Holland, J. A. Hickin, E. Grenville-Mathers, T. N. Nguyen, J. M. Peach, *J. Chem. Res.*, **2008**, *12*, 702–703.
- [40] J. P. Holland, P. J. Barnard, D. Collison, J. R. Dilworth, R. Edge, J. C. Green, J. M. Heslop, E. J. L. McInnes, C. G. Salzmann, A. L. Thompson, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, *22*, 3549–3560.
- [41] J. S. Lewis, D. W. McCarthy, T. J. McCarthy, Y. Fujibayashi, M. J. Welch, *Nucl. Med.*, **1999**, *40*, 177–183.
- [42] T. J. Wadas, E. H. Wong, G. R. Weisman, C. J. Anderson, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 2858–2902.
- [43] R. M. Smith, A. E. Martell, *Critical Stability Constants*, 1–6, Plenum, New York, **1976–1989**.
- [44] A. E. Martell, R. M. Smith, R. J. Motekaitis, *NIST Critically Selected Stability Constants of Metal Complexes*, Version 7, Texas University, **2003**.

- [45] X. Liang, P. J. Sadler, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 246–266.
- [46] A. Bevilacqua, R. I. Gelb, W. B. Hebard, L. J. Zompa, *Inorg. Chem.*, **1987**, *26*, 2699–2706.
- [47] Z. Baranyai, D. Reich, A. Vágner, M. Weineisen, I. Tóth, H.-J. Wester, J. Notni, *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 11137–11146.
- [48] V. Maheshwari, J. L. J. Dearling, S. T. Treves, A. B. Packard, *Inorg. Chim. Acta*, **2012**, *393*, 318–323.
- [49] S. Chaves, R. Delgado, J. J. R. F. da Silva, *Talanta*, **1992**, *39*, 249–254.
- [50] R. Delgado, J. Costa, K. P. Guerra, L. M. P. Lima, *Pure Appl. Chem.*, **2005**, *77*, 569–579.
- [51] B. Dey, J. H. Coates, P. A. Duckworth, S. F. Lincoln, K. P. Wainwright, *Inorg. Chim. Acta*, **1993**, *214*, 77–84.
- [52] R. W. Hay, M. P. Pujari, W. T. Moodie, S. Craig, D. T. Richens, A. Perotti, L. Ungaretti, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1987**, 2605–2613.
- [53] M. L. Turonek, P. A. Duckworth, G. S. Laurence, S. F. Lincoln, K. P. Wainwright, *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, *230*, 51–57.
- [54] R. W. Hay, M. M. Hassan, *Polyhedron*, **1997**, *16*, 2205–2211.
- [55] A. Comparone, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 1765–1772.
- [56] I. M. Helps, D. Parker, J. Chapman, G. Ferguson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1094–1095.
- [57] J. Chapman, G. Ferguson, J. F. Gallagher, M. C. Jennings, D. Parker, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1992**, 345–353.
- [58] J. C. A. Boeyens, L. Cook, P. A. Duckworth, S. B. Rahardjo, M. R. Taylor, K. P. Wainwright, *Inorg. Chim. Acta*, **1996**, *246*, 321–329.
- [59] F. Bellouard, F. Chuburu, N. Kervarec, L. Toupet, S. Triki, Y. Le Mest, H. Handel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3499–3505.
- [60] S. A. Pisareva, F. I. Belskii, T. Ya. Medved, M. I. Kabachnik, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1987**, 413–417.
- [61] P. Lubal, M. Kývala, P. Hermann, J. Holubová, J. Rohovec, J. Havel, I. Lukeš, *Polyhedron*, **2001**, *20*, 47–55.
- [62] J. Kotek, P. Lubal, P. Hermann, I. Císařová, I. Lukeš, T. Godula, I. Svobodová, P. Táborský, J. Havel, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 233–248.
- [63] I. Svobodová, J. Havlíčková, J. Plutnar, P. Lubal, J. Kotek, P. Hermann, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 3577–3592.
- [64] L. A. Bass, M. Wang, M. J. Welch, C. J. Anderson, *Bioconjug. Chem.*, **2000**, *11*, 527–532.
- [65] M. K. Moi, C. F. Meares, M. J. McCall, W. C. Cole, S. J. DeNardo, *Anal. Biochem.*, **1985**, *148*, 249–253.
- [66] B. E. Rogers, C. J. Anderson, J. M. Connett, L. W. Guo, W. B. Edwards, E. L. C. Sherman, K. R. Zinn, M. J. Welch, *Bioconjug. Chem.*, **1996**, *7*, 511–522.

- [67] J. Plutnar, J. Havlíčková, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukeš, *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 496–504.
- [68] E. H. Wong, G. R. Weisman, D. C. Hill, D. P. Reed, M. E. Rogers, J. S. Condon, M. A. Fagan, J. C. Calabrese, K.-C. Lam, I. A. Guzei, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10561–10572.
- [69] T. J. Hubin, J. M. McCormick, N. W. Alcock, D. H. Busch, *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 435–444.
- [70] X. Sun, M. Wuest, G. R. Weisman, E. H. Wong, D. P. Reed, A. Boswell, R. Motekaitis, A. E. Martell, M. J. Welch, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 469–477.
- [71] C. A. Boswell, X. K. Sun, W. J. Niu, G. R. Weisman, E. H. Wong, A. L. Rheingold, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1465–1474.
- [72] E. A. Lewis, C. C. Allan, R. W. Boyle, S. J. Archibald, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3059–3062.
- [73] E. A. Lewis, R. W. Boyle, S. J. Archibald, *Chem. Commun.*, **2004**, 2212–2213.
- [74] A. V. Dale, G. An, D. N. Pandya, Y. Su Ha, N. Bhatt, N. Soni, H- Lee, H. I. Ahn, S. Sarkar, W. Lee, P. Tu Huynh, J. Y. Kim, M. R. Gwon, S. H. Kim, J. G. Park, Y. Yoon, J. Yoo, *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 8177–8186.
- [75] D. N. Pandya, N. Bhatt, G. I. An, Y. Su Ha, N. Soni, H. Lee, Y. J. Lee, J. Y. Kim, W. Lee, H. Ahn, J. Yoo, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 7235–7243.
- [76] T. J. Hubin, J. M. McCormick, S. R. Collison, N. W. Alcock, D. H. Busch, *Chem. Commun.*, **1998**, 1675–1676.
- [77] K. S. Woodin, K. J. Heroux, C. A. Boswell, E. H. Wong, G. R. Weisman, W. Niu, S. A. Tomellini, C. J. Anderson, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 4829–4833.
- [78] M. J. Plater, S. Aiken, G. Bourhill, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *58*, 2415–2422.
- [79] J. Shi, T. W. B. Lui, J. Chen, D. Green, D. Jaffray, B. C. Wilson, F. Wang, G. Zheng, *Theranostics*, **2011**, *1*, 363–370.
- [80] B. Bosnich, C. K. Poon, M. L. Tobe, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 1102–1108.
- [81] M. Meyer, V. Dahaoui-Ginderey, C. Lecomte, R. Guillard, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *178–180*, 1313–1405.
- [82] T. David, V. Kubiček, O. Gutten, P. Lubal, J. Kotek, H. J. Pietzsch, L. Rulišek, P. Hermann, *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 11751–11766.
- [83] P. J. Davies, M. R. Taylor, K. P. Wainwright, *Chem. Commun.*, **1998**, 827–828.
- [84] M. Manzetti, L. Macko, M. Neuburger-Zehnder, T. A. Kaden, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 934–947.
- [85] A. Riesen, M. Zehnder, T. A. Kaden, *Acta Cryst. Sect. C*, **1991**, *47*, 531–533.
- [86] D. C. Ware, D. M. Tonei, L-J. Baker, P. J. Brothers, G. R. Clark, *Chem. Commun.*, **1996**, 1303–1304.
- [87] X. Ji-De, N. Shi-Sheng, L. Yu-Juan, *Inorg. Chim. Acta*, **1986**, *111*, 61–65.

- [88] J. Blahut, P. Hermann, A. Gálisová, V. Herynek, I. Císařová, Z. Tošner, J. Kotek, *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 474–478.
- [89] J. Kotek, P. Vojtíšek, I. Císařová, P. Hermann, I. Lukeš, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2001**, *66*, 363–381.
- [90] J. C. A. Boeyens, L. Cook, P. A. Duckworth, S. B. Rahardjo, R. M. Taylor, K. P. Waiwright, *Inorg. Chim. Acta*, **1996**, *246*, 321–329.
- [91] H. E. Simmons, C. H. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2428–2429.
- [92] B. Dietrich, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, 2885–2888.
- [93] J. C. Knight, R. Prabakaran, B. D. Ward, A. J. Amoroso, P. G. Edwards, B. M. Kariuki, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 10031–10033.
- [94] A. M. Sargeson, *Coord. Chem Rev.*, **1996**, *151*, 89–114.
- [95] S. Liu, D. Li, C. W. Huang, L. P. Yap, R. Park, H. Shan, Z. Li, P. S. Conti, *Theranostics*, **2012**, *2*, 589–596.
- [96] E. Mune, A. Asad, N. M. Di Bartolo, L. Kong, C. Smith, A. M. Sargeson, R. Price, S. V. Smith, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 14402–14410.
- [97] N. M. Di Bartolo, A. M. Sargeson, T. M. Donlevy, S. V. Smith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2303–2309.
- [98] G. C. Yeh, A. M. Beatty, J. K. Bashkin, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 3828–3835.
- [99] R. W. Hay, *Reaction Mechanisms of Metal Complexes*, Harwood, Chichester, **2000**.
- [100] P. Burke, O. Golovko, J. C. Clark, F. I. Aigbirhio, *Inorg. Chim. Acta*, **2010**, *363*, 1316–1319.
- [101] D. W. McCarthy, R. E. Shefer, R. E. Klinkowtein, L. A. Bass, W. H. Margeneau, C. S. Cutler, C. J. Anderson, M. J. Welch, *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, *24*, 35–43.
- [102] C. Alliot, N. Michel, A. C. Bonraisin, V. Bosse, J. Laize, C. Bourdeau, B. M. Mokili, F. Haddad, *Radiochim. Acta*, **2011**, *99*, 627–630.
- [103] M. R. Awual, M. Ismael, T. Yaita, S. A. El-Safty, H. Shiwaku, Y. Okamoto, S. Suzuki, *Chem. Eng. J.*, **2013**, *222*, 67–76.
- [104] B. Shah, T. Chakrabarky, V. K. Shahi, U. Chudasama, *Sep. Sci. Technol.*, **2013**, *48*, 2382–2390.
- [105] P. K. Tapaswi, M. S. Moorthy, S. S. Park, C.-S. Ha, *J. Solid State Chem.*, **2014**, *211*, 191–199.
- [106] Z. Q. Wang, M. Wang, G. H. Wu, D. Y. Wu, A. G. Wu, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 8461–8468.
- [107] M. R. Awual, I. M. M. Rahman, T. Yaita, M. A. Khaleque, M. Ferdows, *Chem. Eng. J.*, **2014**, *236*, 100–109.
- [108] Y. H. Zhai, D. Yang, X. J. Chang, Y. W. Liu, Q. He, *J. Sep. Sci.*, **2008**, *31*, 1195–1200.
- [109] I. Lukeš, J. Kotek, P. Vojtíšek, P. Hermmann, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *216–217*, 287–312.
- [110] M. Kývala and I. Lukeš, *International Conference Chemometrics '95*, pp. 63. Pardubice, Česká Republika, **1995**; plná verze programového balíku *OPIUM* je volně k dispozici na <http://www.natur.cuni.cz/~kyvala/opium.html>.

- [111] T. M. Jones-Wilson, K. A. Deal, C. J. Anderson, D. W. McCarthy, Z. Kovacs, R. J. Motekaitis, A. D. Sherry, A. E. Martell, M. J. Welch, *Nucl. Med. Biol.*, **1998**, *25*, 523–530.
- [112] W. R. Hay, P. M. Pujari, T. W. Moodie, S. Craig, T. D. Richens, T. David, A. Perotti, L. Ungaretti, *Inorg. Chem.*, **1987**, *11*, 2605–2613.
- [113] H. Ozay, Y. Baran, H. Miyamae, *J. Coord. Chem.*, **2011**, *64*, 1469–1480.
- [114] S. Fúzerová, J. Kotek, I. Císařová, P. Hermann, K. Binnemans, I. Lukeš, *Dalton Trans.*, **2005**, 2908–2915.
- [115] I. Svobodová, Dizertační práce, *Studium koordinačních a analytických vlastností makrocyclických ligandů s fosforovými a karboxylovými pendantními skupinami*, PŘF MU, Brno, **2005**.
- [116] I. Svobodová, P. Lubal, J. Plutnar, J. Havlíčková, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukeš, *Dalton Trans.*, **2006**, 5184–5197.
- [117] J. Blahut, Bakalářská práce, *Bifunkční chelatanty dvojmožké mědi*, PŘF UK, Praha, **2011**.
- [118] W. J. Lan, C. S. Chung, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1994**, 191–194.
- [119] L. H. Chen, C. S. Chung, *Inorg. Chem.*, **1988**, *27*, 1880–1883.
- [120] D. N. Pandya, J. Y. Kim, J. C. Park, H. Lee, P. B. Phapale, W. Kwak, T. H. Choi, G. J. Cheon, Y. R. Yoon, J. Yoo, *Chem. Commun.*, **2010**, *20*, 3517–3519.
- [121] K. J. Heroux, K. S. Woodin, D. J. Tranchemontagne, P. C. B. Widger, E. Southwick, E. H. Wong, G. R. Weisman, S. A. Tomellini, T. J. Wadas, C. J. Anderson, S. Kassel, J. A. Golen, A. L. Rheingold, *Dalton Trans.*, **2007**, 2150–2162.
- [122] D. J. Stigers, R. Ferdani, G. R. Weisman, E. H. Wong, C. J. Anderson, J. A. Golen, C. Moore, A. L. Rheingold, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 1699–1701.
- [123] E. Boros, E. Rybak-Akimova, J. P. Holland, T. Rietz, N. Rotile, F. Blasi, H. Day, R. Latifi, P. Caravan, *Mol. Pharm.*, **2014**, *11*, 617–629.
- [124] M. Paúrová, Diplomová práce, *Bifunkční chelatanty pro selektivní komplexaci mědi*, PŘF UK, Praha, **2012**.
- [125] J. Kotek, P. Hermann, P. Vojtíšek, J. Rohovec, I. Lukeš, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 243–266.
- [126] E. K. Barefield, F. Wagner, *Inorg. Chem.*, **1973**, *12*, 2435–2439.
- [127] E. K. Barefield, K. A. Foster, G. M. Freeman, K. D. Hodges, *Inorg. Chem.*, **1986**, *25*, 4663–4668.
- [128] J. F. Berry, E. Bill, E. Bothe, T. Weyhermüller, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11550–11551.
- [129] G. Royal, V. Dahaoui-Gindrey, S. Dahaoui, A. Tabard, R. Guillard, P. Pullumbi, C. Lecomte, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1971–1975.
- [130] O. Pinto, J. Sardinha, P. D. Vaz, F. Piedade, M. J. Calhorda, R. Abramovitch, N. Nazareth, M. Pinto, M. S. J. Nascimento, A. P. Rauter, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3175–3187.

- [131] F. Boschetti, F. Denat, E. Espinosa, R. Guillard, *Chem. Commun.*, **2002**, 312–313.
- [132] G. Anderegg, F. Arnaud-Neu, R. Delgado, J. Felcman, K. Popov, *Pure Appl. Chem.*, **2005**, *77*, 1445–1495.
- [133] J. Kotek, P. Vojtíšek, I. Císařová, P. Hermann, P. Jurečka, J. Rohovec, I. Lukeš, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2000**, *65*, 1289–1316.
- [134] R. M. C. Dawson, *Data for Biochemical Research*, Clarendon Press, Oxford, UK, **1959**.
- [135] N. E. Good, G. D. Winget, W. Winter, T. N. Connolly, S. Izawa, R. M. M. Singh, *Biochemistry*, **1966**, *5*, 467–477.
- [136] M. Paúrová, J. Havlíčková, A. Pospíšilová, M. Vetrík, I. Císařová, H. Stephan, H. J. Pietzsch, M. Hrubý, P. Hermann, J. Kotek, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 4671–4687.
- [137] F. Švec, J. Hradil, J. Čoupek, J. Kálal, *Angew. Makromol. Chem.*, **1975**, *48*, 135–143.
- [138] D. Horák, J. Straka, J. Štokr, B. Schneider, T. B. Tennikova, F. Švec, *Polymer*, **1991**, *32*, 1135–1139.
- [139] A. W. Addison, T. N. Rao, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1984**, 1349–1356.
- [140] HyperChem(TM) Professional, Version 7.51, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.
- [141] A. Sabatini, A. Vacca, *Coord. Chem. Rev.*, **1975**, *16*, 161–169.
- [142] A. Sabatini, A. Vacca, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1980**, 519–525.
- [143] G. Hägele, S. Varbanov, J. Ollig, H.-W. Kropp, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1994**, *620*, 914–920.
- [144] C. King, D. M. Roundhill, F. R. Fronczek, *Inorg. Chem.*, **1986**, *25*, 1290–1292.
- [145] P. Urbanovský, Diplomová práce, *MRI kontrastné látky pre angiografické aplikácie*, PĚF UK, Praha, **2015**.
- [146] T. Krchová, Bakalářská práce, *Design a syntéza selektivních chelatanů trojmočného gallia*, PĚF UK, Praha, **2010**.
- [147] A. E. Wroblewski, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10168–10174.
- [148] R. Tripier, F. Chuburu, M. Le Baccon, H. Handel, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4573–4579.
- [149] S. V. Ley, M. N. Tackett, M. L. Maddess, J. C. Anderson, P. E. Brennan, M. W. Cappi, J. P. Heer, C. Helgen, M. Kori, C. Kouklovsky, S. P. Marsden, J. Nornan, D. P. Osborn, M. A. Palomero, J. B. J. Pavey, C. Pinel, L. A. Robinson, J. Schnaubelt, J. S. Scott, C. D. Spilling, H. Watanabe, K. E. Wesson, M. C. Willis, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 2874–2914.
- [150] A. W. Frank, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 27–33.
- [151] R. J. Geue, M. R. Snow, *Inorg. Chem.*, **1977**, *16*, 231–241.
- [152] P. Táborský, P. Lubal, J. Havel, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukeš, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **2005**, *70*, 1909–1942.
- [153] M. Försterová, I. Svobodová, P. Lubal, P. Táborský, J. Kotek, P. Hermann, I. Lukeš, *Dalton Trans.*, **2007**, 535–549.

- [154] V. Kubíček, J. Havlíčková, J. Kotek, G. Tircsó, P. Hermann, É. Tóth, I. Lukeš, *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 10960–10969.
- [155] R. Přibil, *Analytical Applications of EDTA and Related Compounds*, Pergamin Press, Oxford, **1972**.
- [156] G. Schwarzenbach, H. Flaschka, *Complexometric Titrations*, Methuen, London, **1969**.
- [157] C. F. J. Baes and R. E. Mesmer, *The Hydrolysis of Cations*, Wiley, New York, **1976**.
- [158] T. Williams, C. Kelley, *Gnuplot*, Version 4.4.2., <http://www.gnuplot.info>.
- [159] *Scientist for Windows*, Version 2.01, Micromath Inc., Salt Lake City, **1995**.
- [160] Z. Otwinowski, W. Minor, *HKL Denzo and Scalepack Program Package*, Nonius BV, Delft, **1997**.
- [161] G. M. Sheldrick, SHELXS97, *Program for Crystal Structure Solution from Diffraction Data*: University of Göttingen, Göttingen, **1997**.
- [162] G. M. Sheldrick, SHELXL97, *Program for Crystal Structure Refinement from Diffraction Data*: University of Göttingen, Göttingen, **1997**.

7. Přílohy

Příloha 1. Celkové protonizační konstanty $\log\beta_h^a$ studovaných ligandů (získané z potenciometrických titrací, $I = 0,1$ M KNO_3 , $t = 25$ °C).

	<i>h</i>					
	1	2	3	4	5	6
H_2L^1	10,32(1)	20,19(1)	23,63(1)	–	–	–
H_4L^2	11,43(1)	22,85(1)	30,31(1)	36,56(1)	40,17(1)	41,49(1)
HL^3	10,59(1)	20,44(1)	22,97(1)	24,55(1)	–	–
HL^5	10,13(1)	19,51(1)	22,31(1)	–	–	–
H_2L^6	11,34(1)	22,09(1)	28,13(1)	30,81(2)	–	–
H_3L^8	11,47(1)	21,88(1)	29,50(1)	33,13(2)	34,64(2)	–

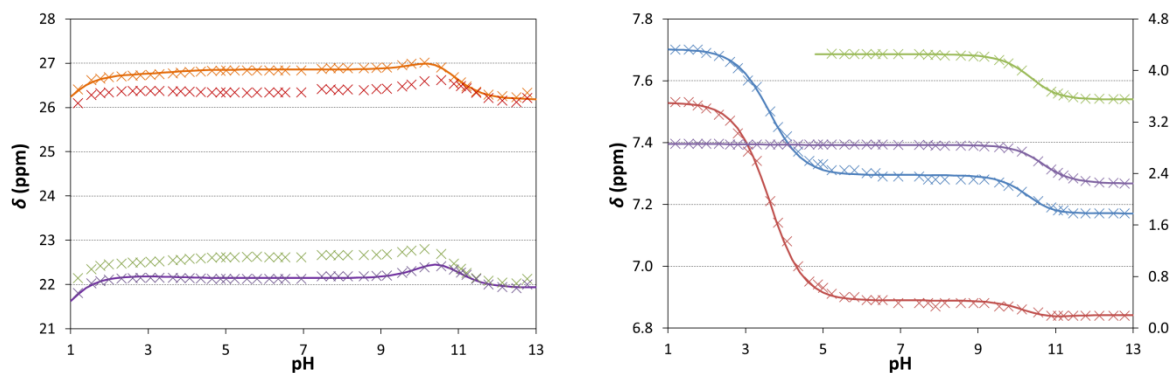
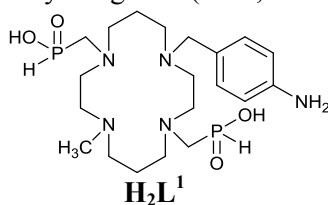
$$^a\beta_h = [\text{H}_h\text{L}]/\{[\text{H}]^h \cdot [\text{L}]\}$$

Příloha 2. Celkové protonizační konstanty $\log\beta_h^a$ studovaných ligandů (získané z ^1H a ^{31}P NMR titrací, $I = 0,1$ M KCl , $t = 25$ °C).

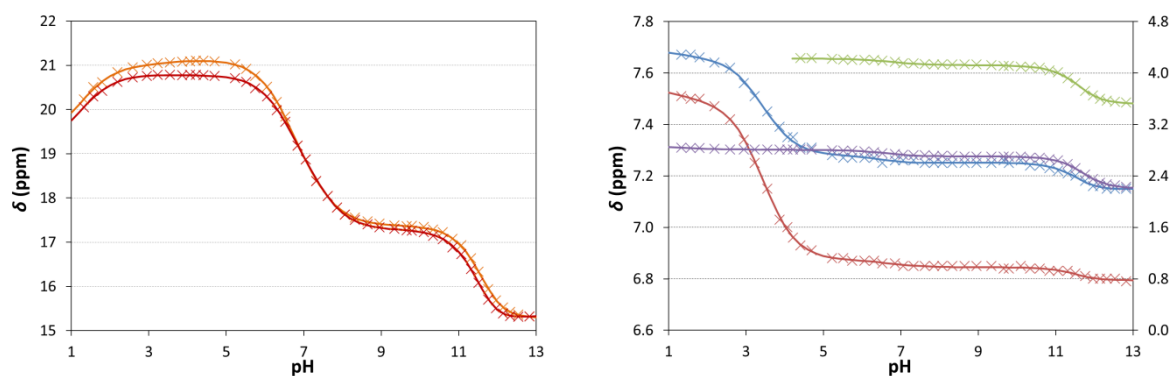
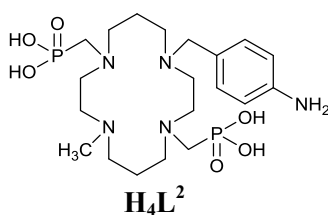
	<i>h</i>					
	1	2	3	4	5	6
H_2L^1	10,72(7)	21,04(7)	24,67(8)	–	–	–
H_4L^2	11,78(4)	23,42(5)	30,90(6)	37,46(7)	40,90(7)	42,15(9)
TMC	10,30(11)	20,14(4)	23,36(7)	26,03(12)	–	–
HL^3	10,60(2)	21,08(3)	23,36(7)	26,03(12)	–	–
HL^4	10,67(1)	20,81(2)	23,83(2)	–	–	–
HL^5	10,82(1)	20,85(2)	24,11(2)	–	–	–
H_2L^6	11,11(4)	22,26(4)	28,59(4)	32,06(4)	–	–
H_2L^7	10,85(7)	21,42(8)	25,15(9)	26,83(8)	–	–
H_3L^8	11,38(4)	22,13(2)	29,88(2)	33,98(3)	35,91(3)	–
HL^9	10,95(2)	20,97(2)	27,01(3)	30,19(3)	–	–
HL^{10}	10,87(6)	20,99(8)	28,22(8)	39,56(8)	–	–
H_3L^{11}	11,03(6)	21,57(6)	29,11(6)	32,66(7)	34,73(4)	35,43(5)
H_2L^{12}	10,63(2)	20,89(2)	25,32(4)	28,61(3)	–	–

$$^a\beta_h = [\text{H}_h\text{L}]/\{[\text{H}]^h \cdot [\text{L}]\}$$

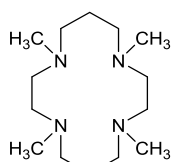
Příloha 3. Experimentální data a fity získané z ^1H a ^{31}P NMR titrací při určování protonizačních konstant a protonizačních míst studovaných ligandů ($I = 0,1 \text{ M KCl}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$).



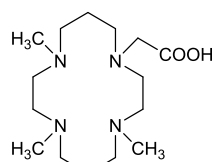
Vlevo: ^{31}P NMR signály; **vpravo:** ^1H NMR signály: \times signál *arom.*, \times signál *arom.*, \times signál $\text{N}-\text{CH}_3$, \times signál $\text{N}-\text{CH}_2$ -*arom.*



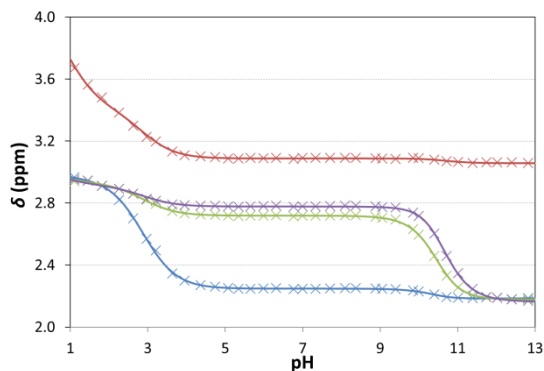
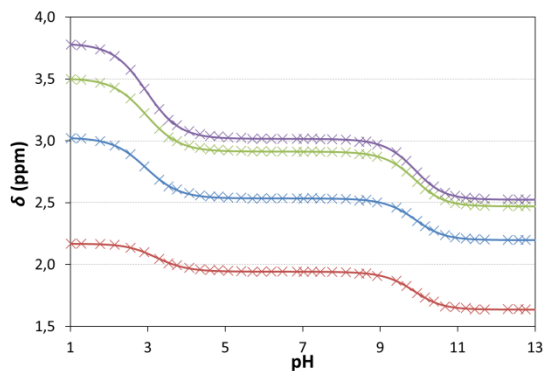
Vlevo: ^{31}P NMR signály; **vpravo:** ^1H NMR signály: \times signál *arom.*, \times signál *arom.*, \times signál $\text{N}-\text{CH}_3$, \times signál $\text{N}-\text{CH}_2$ -*arom.*



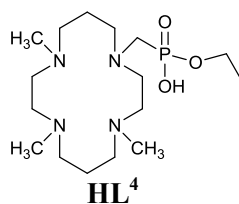
TMC



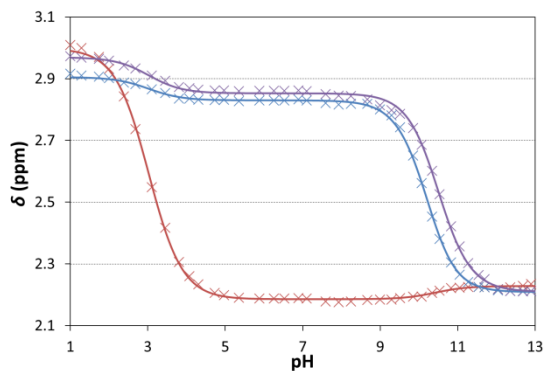
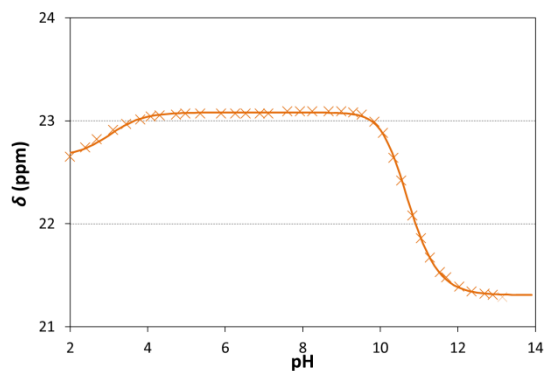
HL³



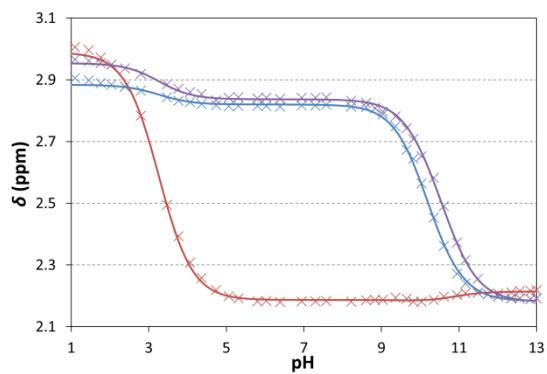
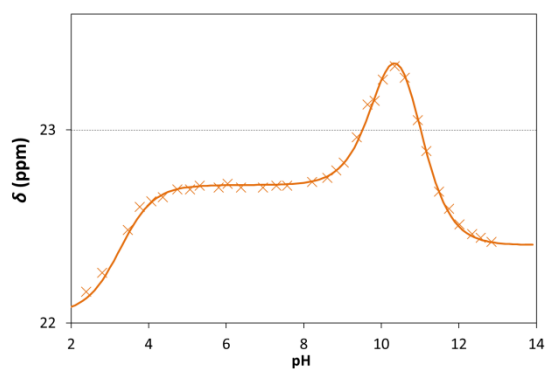
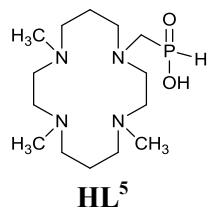
Vlevo: ^1H NMR signály **TMC**: \times signál $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, \times signál N-CH_3 , \times signál $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, \times signál $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$; **vpravo:** ^1H NMR signály **HL³**: \times signál $\text{CH}_2\text{-COOH}$, \times signál N-CH_3 , \times signál N-CH_3 .



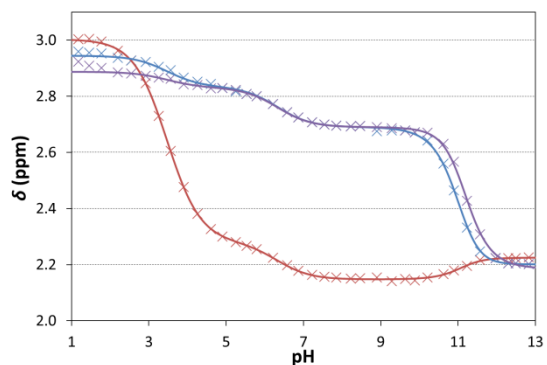
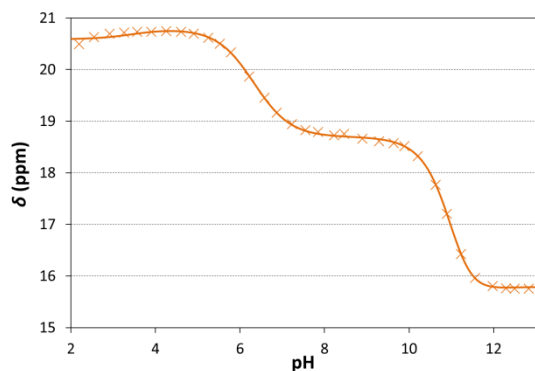
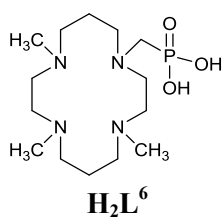
HL⁴



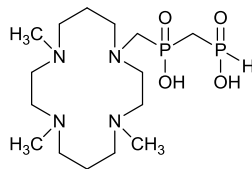
Vlevo: ^{31}P NMR signál; **vpravo:** ^1H NMR signály: \times signál N-CH_3 , \times signál N-CH_3 , \times signál N-CH_3 .



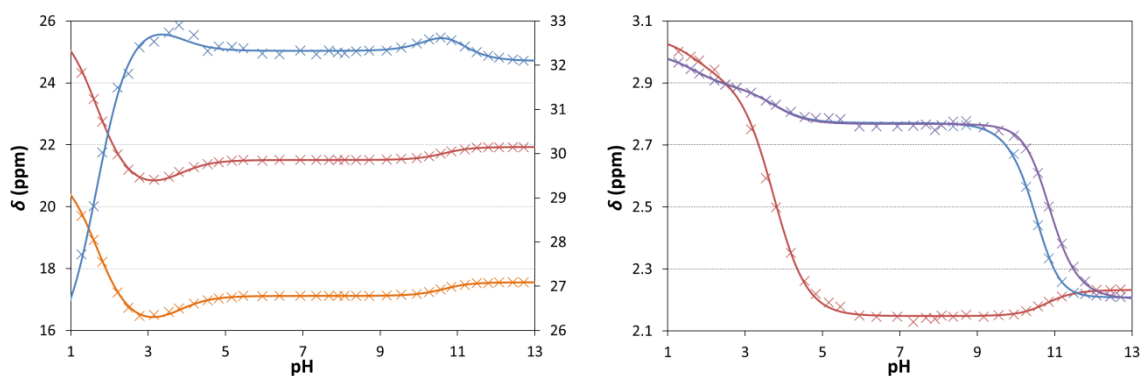
Vlevo: ³¹P NMR signál; **vpravo:** ¹H NMR signály: × signál N-CH₃, × signál N-CH₃, × signál N-CH₃.



Vlevo: ³¹P NMR signál; **vpravo:** ¹H NMR signály: × signál N-CH₃, × signál N-CH₃, × signál N-CH₃.

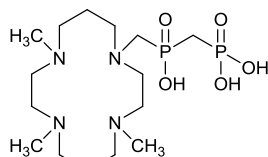


H₂L⁷

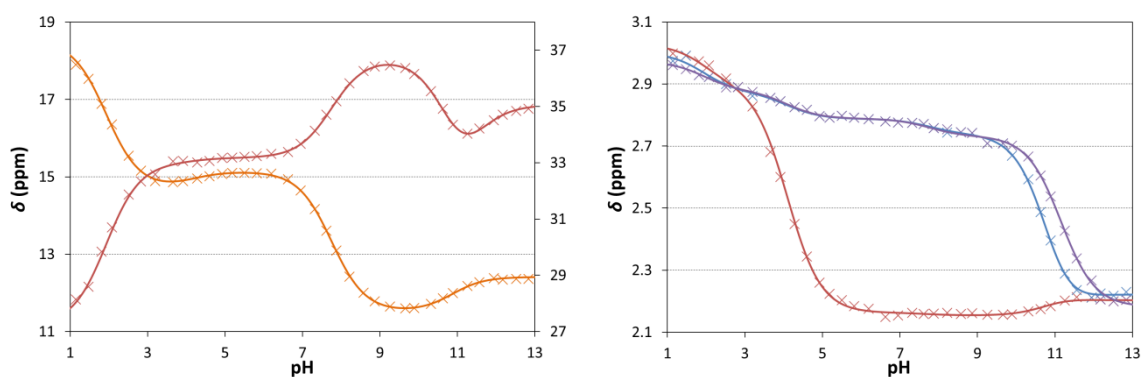


Vlevo: ³¹P NMR signály: × signál P-CH₂-PO₂H₂, × signál P-CH₂-PO₂H₂, × signál P-CH₂-PO₂H₂;

vpravo: ¹H NMR signály: × signál N-CH₃, × signál N-CH₃, × signál N-CH₃.

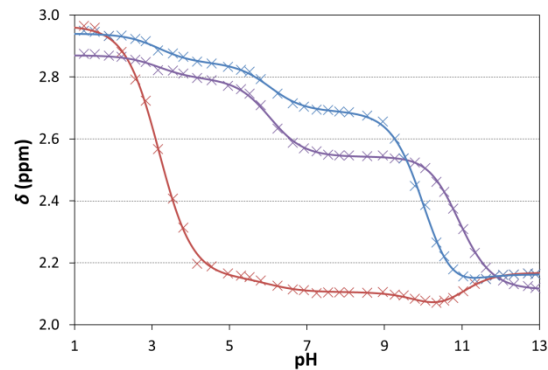
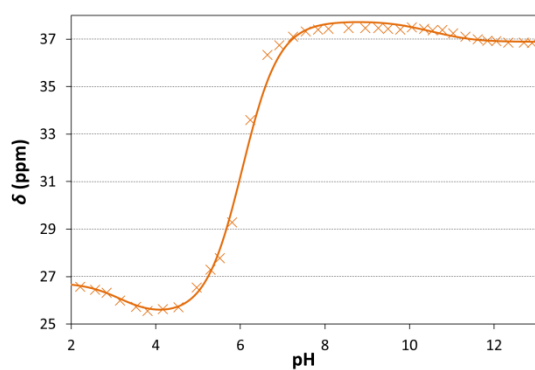
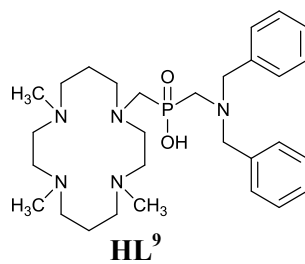


H₃L⁸

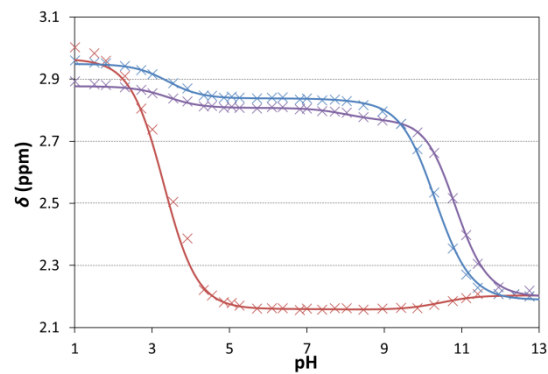
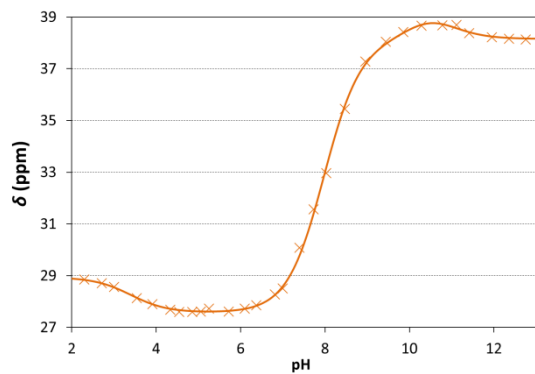
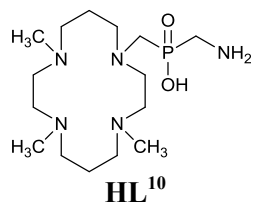


Vlevo: ³¹P NMR signály: × signál P-CH₂-PO₃H₂, × signál P-CH₂-PO₃H₂; **vpravo:** ¹H NMR signály:

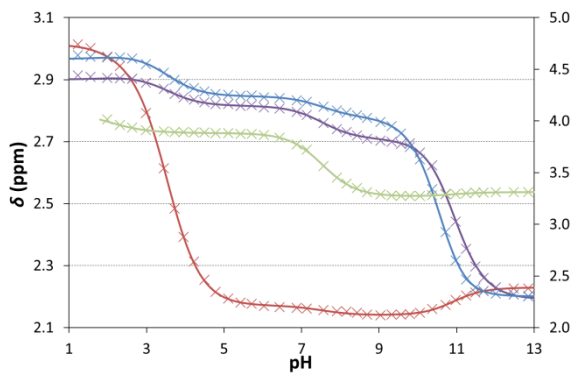
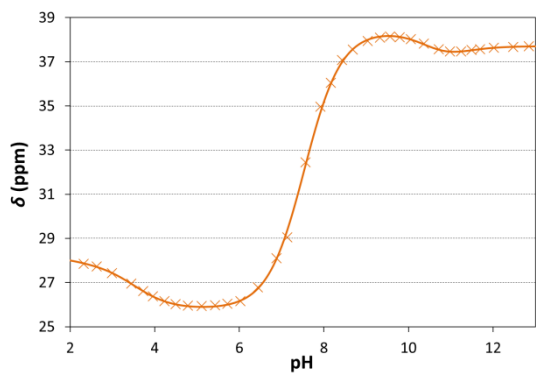
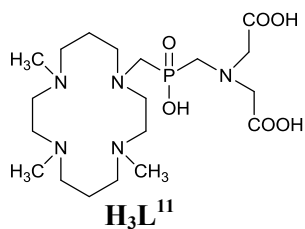
× signál N-CH₃, × signál N-CH₃, × signál N-CH₃.



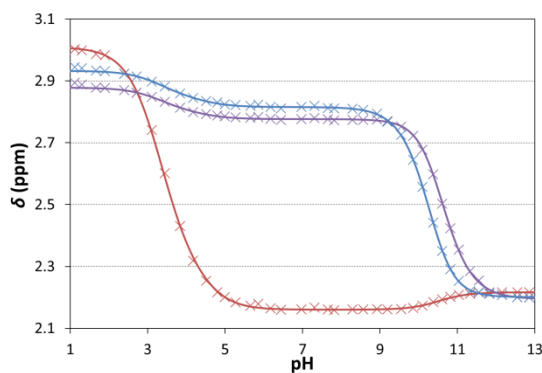
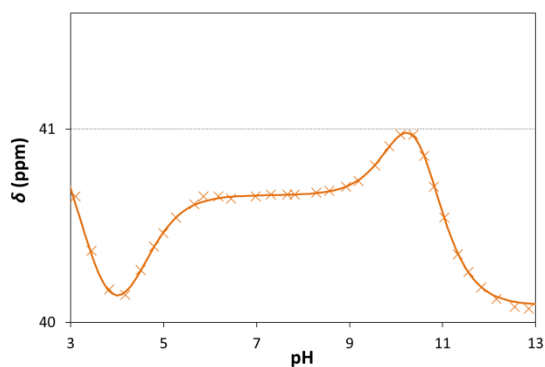
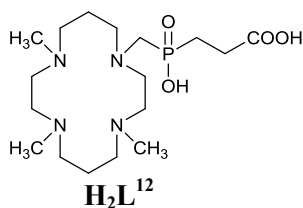
Vlevo: ³¹P NMR signál; **vpravo:** ¹H NMR signály: × signál N-CH₃, × signál N-CH₂, × signál N-CH₃.



Vlevo: ³¹P NMR signál; **vpravo:** ¹H NMR signály: × signál N-CH₃, × signál N-CH₂, × signál N-CH₃.



Vlevo: ³¹P NMR signál; **vpravo:** ¹H NMR signály: × signál N-CH₃, × signál N-CH₃, × signál N-CH₃, × signál N-CH₂-COOH.



Vlevo: ³¹P NMR signál; **vpravo:** ¹H NMR signály: × signál N-CH₃, × signál N-CH₃, × signál N-CH₃.

Příloha 4. Celkové konstanty stability $\log\beta_{hlm}^a$ komplexů studovaných ligandů s vybranými ionty přechodných kovů (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , $I = 0,1 \text{ M KNO}_3$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$).

Cu^{2+}								
h	l	m	H_2L^1	H_4L^2	HL^3	HL^5	H_2L^6	H_3L^8
0	1	1	18,25(5)	23,29(5)	22,42(5)	19,05(1)	22,19(5)	22,96(3)
1	1	1	22,12(2)	30,19(4)	–	21,31(2)	27,96(4)	30,46(2)
2	1	1	–	35,33(4)	–	–	30,54(5)	32,66(3)
3	1	1	–	39,28(2)	–	–	–	–
–1	1	1	–	–	9,65(8)	–	–	–

$$^a \beta_{hlm} = [\text{H}_h\text{L}_l\text{M}_m] / \{[\text{H}]^h \cdot [\text{L}]^l \cdot [\text{M}]^m\}$$

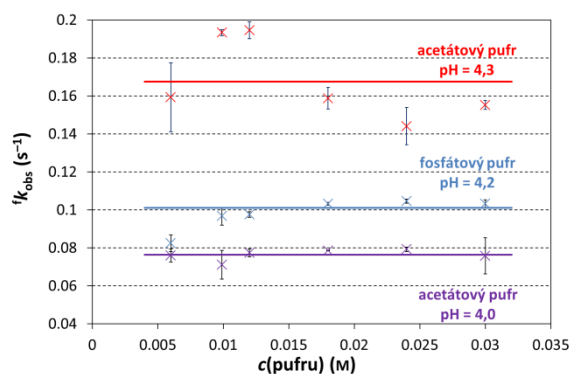
Ni^{2+}								
h	l	m	H_2L^1	H_4L^2	HL^3	HL^5	H_2L^6	H_3L^8
0	1	1	11,09(4)	16,09(8)	15,05(4)	11,73(8)	15,84(5)	14,75(3)
1	1	1	16,50(2)	23,71(4)	–	–	–	21,75(2)
2	1	1	–	28,70(2)	–	–	–	–
3	1	1	–	34,77(6)	–	–	–	–

$$^a \beta_{hlm} = [\text{H}_h\text{L}_l\text{M}_m] / \{[\text{H}]^h \cdot [\text{L}]^l \cdot [\text{M}]^m\}$$

Zn^{2+}								
h	l	m	H_2L^1	H_4L^2	HL^3	HL^5	H_2L^6	H_3L^8
0	1	1	11,02(2)	16,26(3)	15,16(3)	13,03(9)	17,75(3)	16,05(5)
1	1	1	16,50(9)	23,64(2)	–	–	22,41(5)	23,21(2)
2	1	1	–	28,84(3)	–	–	–	–
3	1	1	–	33,89(5)	–	–	–	–

$$^a \beta_{hlm} = [\text{H}_h\text{L}_l\text{M}_m] / \{[\text{H}]^h \cdot [\text{L}]^l \cdot [\text{M}]^m\}$$

Příloha 5. Porovnání rychlosti komplexace pseudoprvního řádu k_{obs} v prostředí s různými koncentracemi použitých pufrů ($I = 0,1 \text{ M KCl}$, $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, hodnoty pH byly získány jako průměrná hodnota před a po reakci).

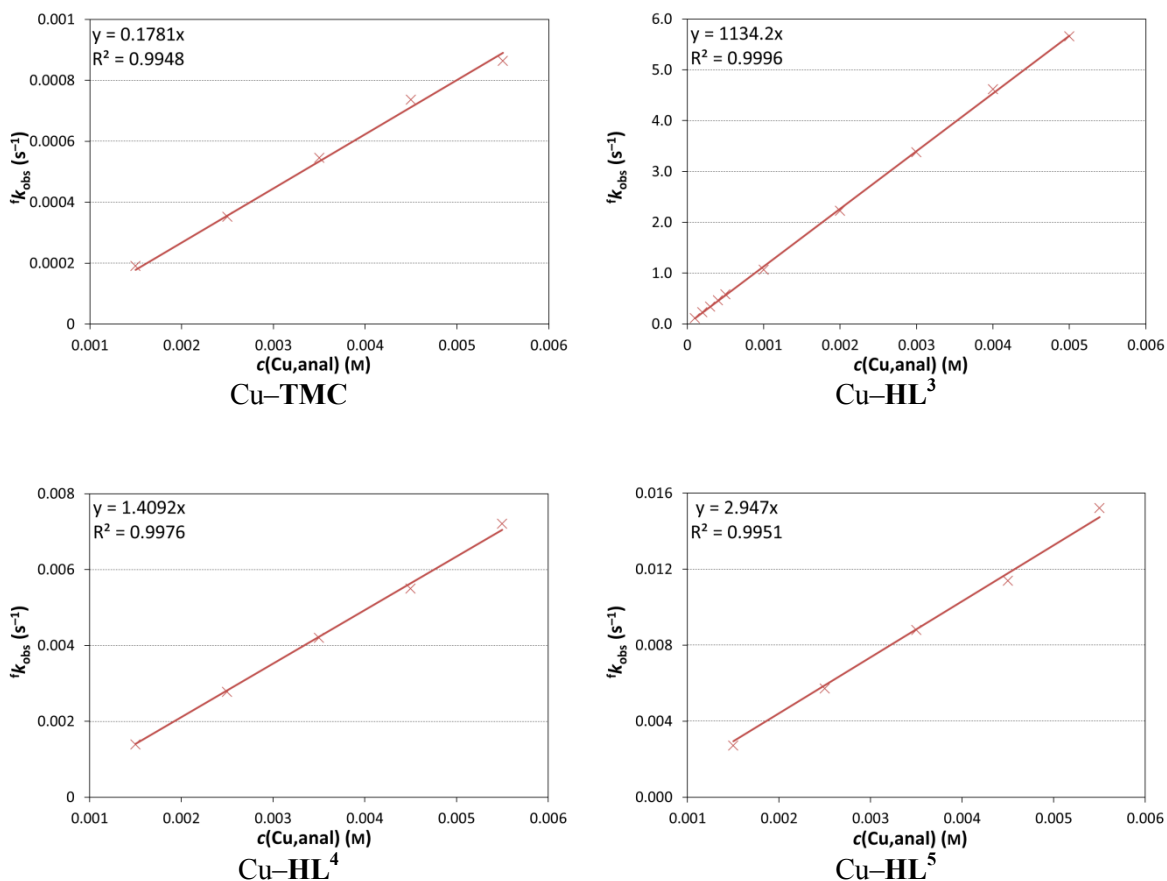


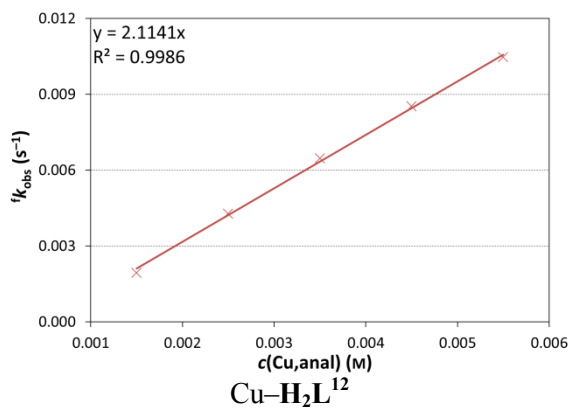
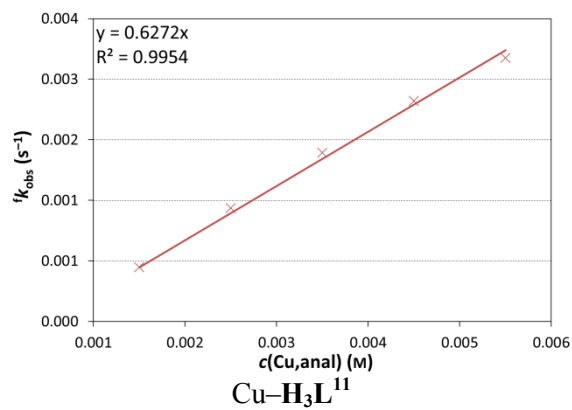
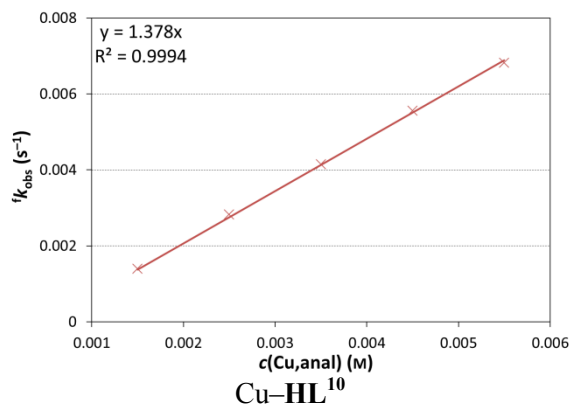
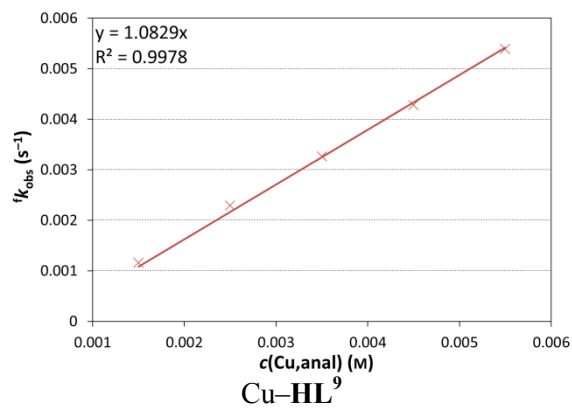
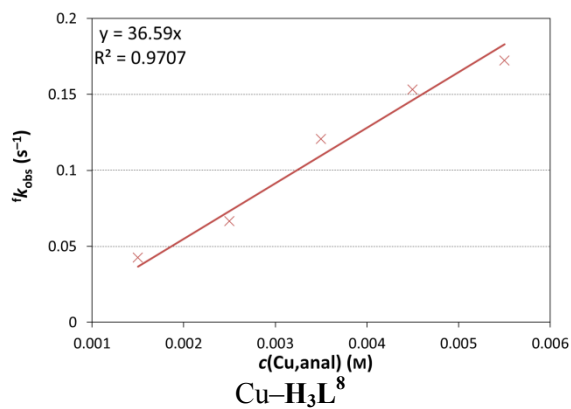
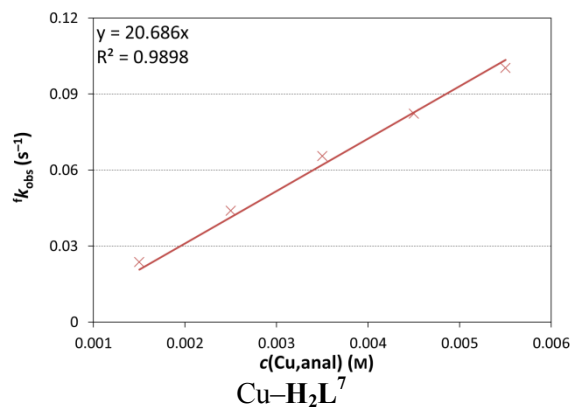
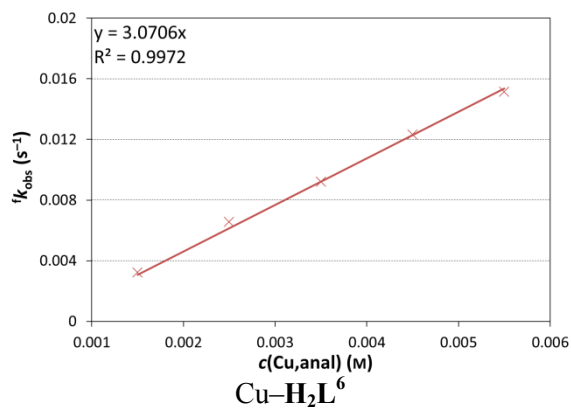
Příloha 6. Hodnoty získaných rychlostních konstant pseudoprvního řádu k_{obs} studovaných ligandů v závislosti na různých nadbytcích měďnatých iontů (pH = 3, chloracetátový pufr, $I = 0,1$ M KCl, $c(\text{L,anal}) = 0,1$ mM, $t = 25$ °C).

$c(\text{Cu})_{\text{anal}}$	Cu-TMC	Cu-HL ³	Cu-HL ⁴	Cu-HL ⁵	Cu-H ₂ L ⁶	Cu-H ₂ L ⁷
0,005	$8,639(5) \cdot 10^{-4}$	5,658(2)	$7,20(1) \cdot 10^{-3}$	$1,520(4) \cdot 10^{-2}$	$1,513(1) \cdot 10^{-2}$	$1,002(3) \cdot 10^{-1}$
0,004	$7,361(2) \cdot 10^{-4}$	4,612(3)	$5,492(4) \cdot 10^{-3}$	$1,140(2) \cdot 10^{-2}$	$1,231(8) \cdot 10^{-2}$	$8,21(3) \cdot 10^{-2}$
0,003	$5,458(2) \cdot 10^{-4}$	3,374(4)	$4,198(3) \cdot 10^{-3}$	$8,79(1) \cdot 10^{-3}$	$9,215(4) \cdot 10^{-3}$	$6,74(5) \cdot 10^{-2}$
0,002	$3,521(1) \cdot 10^{-4}$	2,223(1)	$2,777(2) \cdot 10^{-3}$	$5,711(7) \cdot 10^{-3}$	$6,552(5) \cdot 10^{-3}$	$4,39(1) \cdot 10^{-2}$
0,001	$1,901(1) \cdot 10^{-4}$	1,065(1)	$1,382(1) \cdot 10^{-3}$	$2,714(3) \cdot 10^{-3}$	$3,229(3) \cdot 10^{-3}$	$2,37(4) \cdot 10^{-2}$
0,0005	–	$5,797(2) \cdot 10^{-1}$	–	–	–	–
0,0004	–	$4,614(1) \cdot 10^{-1}$	–	–	–	–
0,0003	–	$3,385(2) \cdot 10^{-1}$	–	–	–	–
0,0002	–	$2,28(1) \cdot 10^{-1}$	–	–	–	–
0,0001	–	$1,900(3) \cdot 10^{-1}$	–	–	–	–

$c(\text{Cu})_{\text{anal}}$	Cu-H ₃ L ⁸	Cu-HL ⁹	Cu-HL ¹⁰	Cu-H ₃ L ¹¹	Cu-H ₂ L ¹²
0,005	$1,72(1) \cdot 10^{-1}$	$5,385(3) \cdot 10^{-3}$	$6,82(6) \cdot 10^{-3}$	$3,045(2) \cdot 10^{-3}$	$1,047(1) \cdot 10^{-2}$
0,004	$1,53(1) \cdot 10^{-1}$	$4,279(2) \cdot 10^{-3}$	$5,555(3) \cdot 10^{-3}$	$2,544(2) \cdot 10^{-3}$	$8,52(1) \cdot 10^{-3}$
0,003	$1,21(3) \cdot 10^{-1}$	$3,261(2) \cdot 10^{-3}$	$4,141(2) \cdot 10^{-3}$	$1,950(1) \cdot 10^{-3}$	$6,46(1) \cdot 10^{-3}$
0,002	$6,7(1) \cdot 10^{-2}$	$2,288(1) \cdot 10^{-3}$	$2,821(1) \cdot 10^{-3}$	$1,308(1) \cdot 10^{-3}$	$4,275(5) \cdot 10^{-3}$
0,001	$4,26(1) \cdot 10^{-2}$	$1,153(1) \cdot 10^{-3}$	$1,392(1) \cdot 10^{-3}$	$6,260(4) \cdot 10^{-4}$	$1,932(2) \cdot 10^{-3}$

Příloha 7. Závislost konstanty pseudoprvního řádu k_{obs} na různých nadbytcích měďnatých iontů (pH = 3, chloracetátový pufr, $I = 0,1$ M KCl, $c(\text{L,anal}) = 0,1$ mM, $t = 25$ °C).

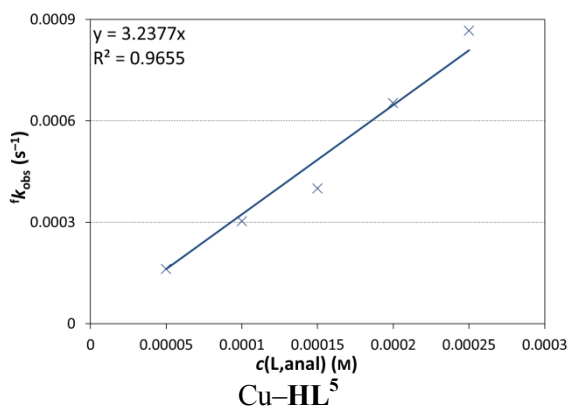
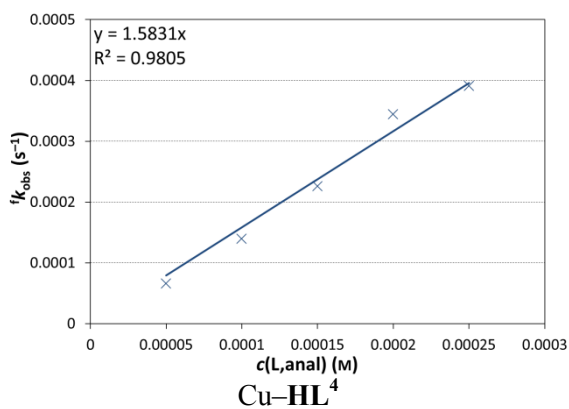
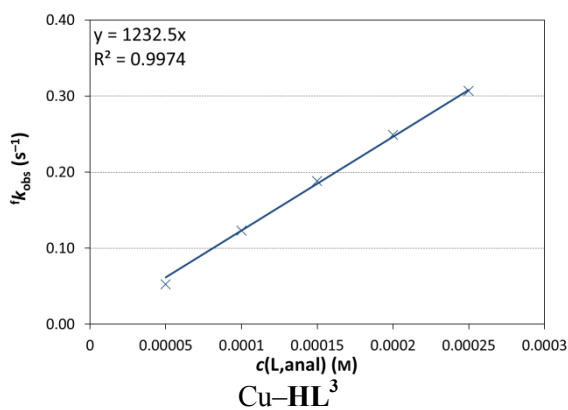
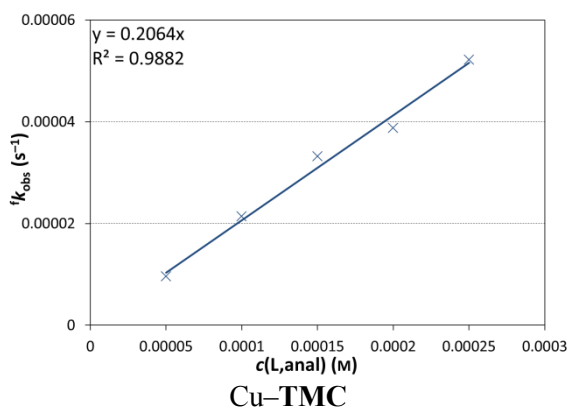


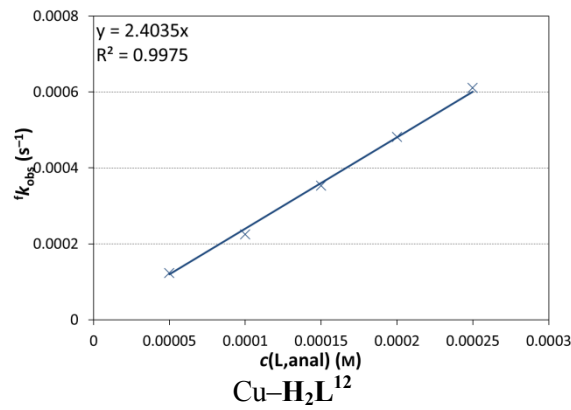
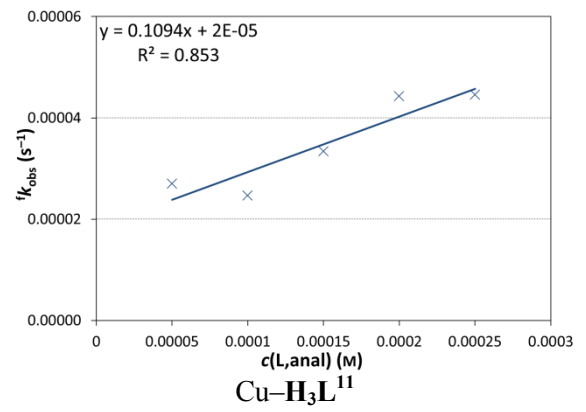
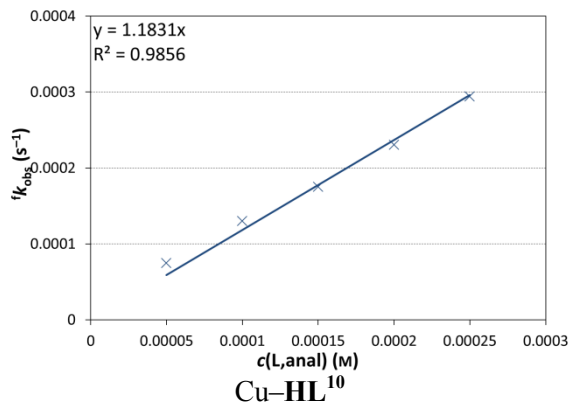
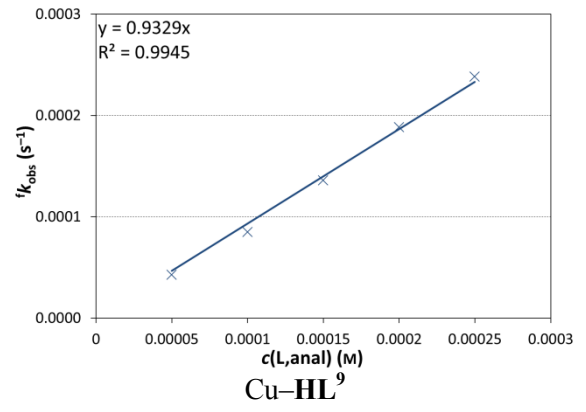
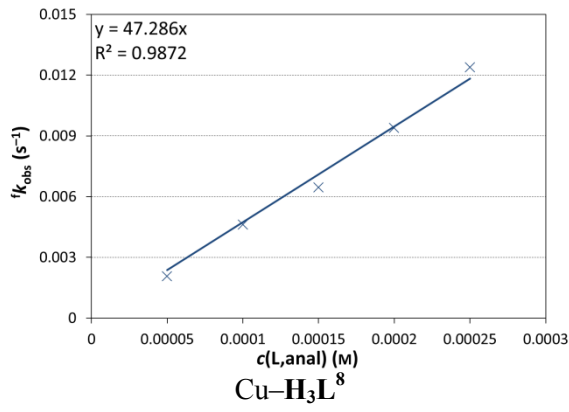
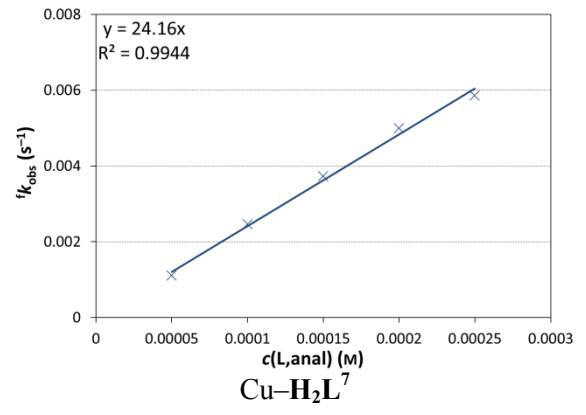
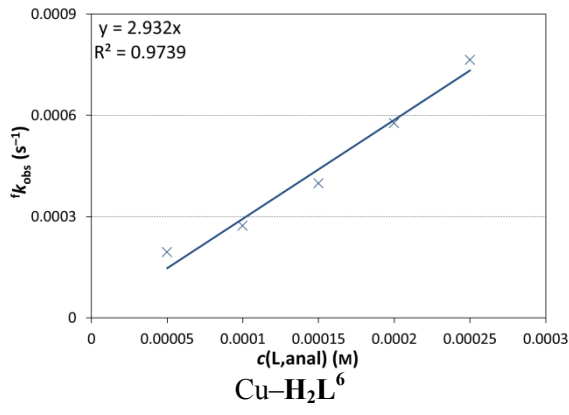


Příloha 8. Hodnoty získaných rychlostních konstant pseudoprvního řádu $f^i k_{\text{obs}}$ studovaných ligandů v závislosti na různých nadbytcích ligandů (pH = 3, chloracetátový pufr, $I = 0,1$ M KCl, $c(\text{Cu,anal}) = 0,005$ mM, $t = 25$ °C).

$c(\text{L})_{\text{anal}}$	Cu–TMC	Cu–HL ³	Cu–HL ⁴	Cu–HL ⁵	Cu–H ₂ L ⁶	Cu–H ₂ L ⁷
0,00025	$5,21(2) \cdot 10^{-5}$	$3,31(1) \cdot 10^{-1}$	$3,91(1) \cdot 10^{-4}$	$8,66(3) \cdot 10^{-4}$	$7,64(2) \cdot 10^{-4}$	$5,86(2) \cdot 10^{-3}$
0,0002	$3,88(2) \cdot 10^{-5}$	$2,49(1) \cdot 10^{-1}$	$3,44(1) \cdot 10^{-4}$	$6,52(2) \cdot 10^{-4}$	$5,77(1) \cdot 10^{-4}$	$4,99(2) \cdot 10^{-3}$
0,00015	$3,32(2) \cdot 10^{-5}$	$1,880(5) \cdot 10^{-1}$	$2,26(1) \cdot 10^{-4}$	$4,00(1) \cdot 10^{-4}$	$3,98(1) \cdot 10^{-4}$	$3,73(1) \cdot 10^{-3}$
0,0001	$2,14(2) \cdot 10^{-5}$	$1,223(4) \cdot 10^{-1}$	$1,394(2) \cdot 10^{-4}$	$3,03(1) \cdot 10^{-4}$	$2,73(1) \cdot 10^{-4}$	$2,46(1) \cdot 10^{-3}$
0,00005	$9,6(3) \cdot 10^{-6}$	$5,22(3) \cdot 10^{-2}$	$6,560(3) \cdot 10^{-5}$	$1,62(1) \cdot 10^{-4}$	$1,95(1) \cdot 10^{-4}$	$1,100(2) \cdot 10^{-3}$
$c(\text{L})_{\text{anal}}$	Cu–H ₃ L ⁸	Cu–HL ⁹	Cu–HL ¹⁰	Cu–H ₃ L ¹¹	Cu–H ₂ L ¹²	
0,00025	$1,24(1) \cdot 10^{-2}$	$2,383(3) \cdot 10^{-4}$	$2,94(2) \cdot 10^{-4}$	$4,45(1) \cdot 10^{-5}$	$6,10(1) \cdot 10^{-4}$	
0,0002	$9,38(6) \cdot 10^{-3}$	$1,88(1) \cdot 10^{-4}$	$2,31(1) \cdot 10^{-4}$	$4,42(1) \cdot 10^{-5}$	$4,82(1) \cdot 10^{-4}$	
0,00015	$6,46(3) \cdot 10^{-3}$	$1,359(4) \cdot 10^{-4}$	$1,751(4) \cdot 10^{-4}$	$3,34(1) \cdot 10^{-5}$	$3,53(1) \cdot 10^{-4}$	
0,0001	$4,61(2) \cdot 10^{-3}$	$8,49(2) \cdot 10^{-5}$	$1,300(3) \cdot 10^{-4}$	$2,46(1) \cdot 10^{-5}$	$2,25(1) \cdot 10^{-4}$	
0,00005	$2,05(1) \cdot 10^{-3}$	$4,24(4) \cdot 10^{-5}$	$7,47(1) \cdot 10^{-5}$	$2,70(1) \cdot 10^{-5}$	$1,22(1) \cdot 10^{-4}$	

Příloha 9. Závislost konstanty pseudoprvního řádu $f^i k_{\text{obs}}$ na různých nadbytcích ligandů (pH = 3, chloracetátový pufr, $I = 0,1$ M KCl, $c(\text{Cu,anal}) = 0,005$ mM, $t = 25$ °C).





Příloha 10. Získané hodnoty rychlostních konstant druhého řádu ${}^f k_2$ pro vznik měďnatých komplexů vybraných ligandů při různých hodnotách pH ($I = 0,1$ M KCl, $t = 25$ °C).

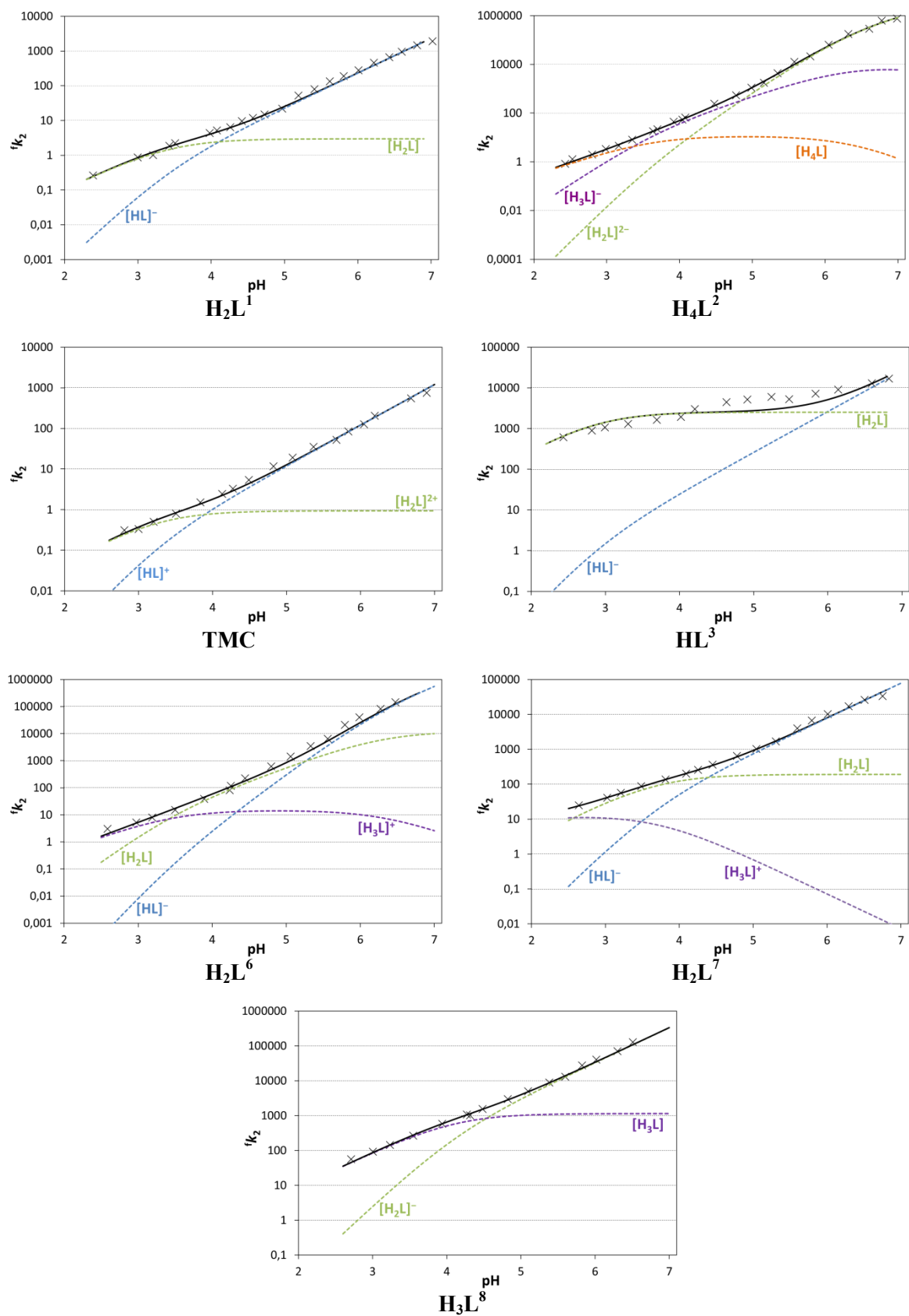
Cu–H ₂ L ¹		Cu–H ₄ L ²		Cu–TMC	
pH	${}^f k_2$ [s ⁻¹]	pH	${}^f k_2$ [s ⁻¹]	pH	${}^f k_2$ [s ⁻¹]
2,39	2,62(1)·10 ^{-1 a}	2,43	8,22(6)·10 ^{-1 a}	2,81	3,10(1)·10 ^{-1 b}
3,00	8,52(2)·10 ^{-1 a}	2,53	1,26(1) ^a	3,00	3,306(2)·10 ^{-1 b}
3,21	9,99(1)·10 ^{-1 a}	2,80	1,96(2) ^a	3,21	5,000(3)·10 ^{-1 b}
3,43	1,87(6) ^a	2,99	3,29(6) ^a	3,51	7,90(1)·10 ^{-1 b}
3,51	2,21(2) ^a	3,17	4,48(1) ^a	3,84	1,518(3) ^b
3,98	4,32(6) ^a	3,35	7,89(1) ^a	4,13	2,41(1) ^b
4,08	5,11(2) ^a	3,64	1,72(2)·10 ^{+1 a}	4,28	3,245(4) ^b
4,26	6,34(2) ^a	3,70	2,15(1)·10 ^{+1 a}	4,49	5,37(1) ^b
4,42	9,55(3) ^a	3,92	4,39(4)·10 ^{+1 a}	4,83	1,167(1)·10 ^{+1 b}
4,57	1,67(5)·10 ^{+1 a}	4,04	5,28(8)·10 ^{+1 a}	5,09	1,898(2)·10 ^{+1 b}
4,73	1,47(1)·10 ^{+1 a}	4,08	6,40(2)·10 ^{+1 a}	5,37	3,49(1)·10 ^{+1 b}
4,97	2,18(3)·10 ^{+1 a}	4,48	4,81(1)·10 ^{+2 b}	5,68	5,2(1)·10 ^{+1 b}
5,19	5,13(1)·10 ^{+1 b}	4,78	1,07(1)·10 ^{+3 b}	5,84	8,32(1)·10 ^{+1 b}
5,41	7,88(2)·10 ^{+1 b}	4,99	2,14(5)·10 ^{+3 b}	6,05	1,257(2)·10 ^{+2 b}
5,62	1,34(2)·10 ^{+2 b}	5,16	1,72(1)·10 ^{+3 b}	6,20	2,05(4)·10 ^{+2 b}
5,81	1,87(2)·10 ^{+2 b}	5,35	4,27(2)·10 ^{+3 b}	6,69	5,5(5)·10 ^{+2 b}
6,01	2,77(1)·10 ^{+2 b}	5,58	1,24(1)·10 ^{+4 b}	6,90	7,5(1)·10 ^{+2 b}
6,22	4,51(2)·10 ^{+2 b}	5,80	2,09(2)·10 ^{+4 b}		
6,43	6,61(1)·10 ^{+2 b}	6,05	6,36(2)·10 ^{+4 b}		
6,60	9,39(2)·10 ^{+2 b}	6,32	1,76(1)·10 ^{+5 b}		
6,81	1,43(1)·10 ^{+3 b}	6,61	2,83(9)·10 ^{+5 b}		
7,02	1,87(1)·10 ^{+3 b}	6,78	6,16(1)·10 ^{+5 b}		
7,25	2,62(1)·10 ^{+3 b}	6,99	7,52(2)·10 ^{+5 b}		

^a data získána UV-Vis – klasickou metodou, ^b data získána UV-Vis – stopped-flow metodou

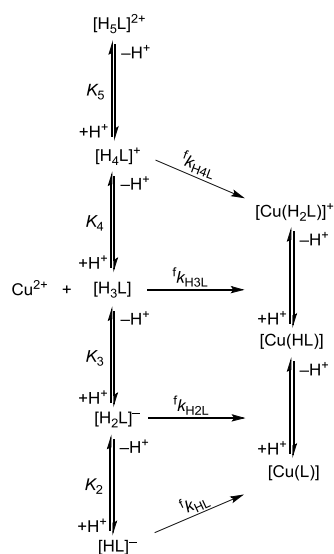
Cu–HL ³		Cu–H ₂ L ⁶		Cu–H ₂ L ⁷		Cu–H ₃ L ⁸	
pH	${}^f k_2$ [s ⁻¹]	pH	${}^f k_2$ [s ⁻¹]	pH	${}^f k_2$ [s ⁻¹]	pH	${}^f k_2$ [s ⁻¹]
2,44	6,03(1)·10 ^{+2 b}	2,59	3,010(5) ^b	2,64	2,455(4)·10 ^{+1 b}	2,71	5,57(1)·10 ^{+1 b}
2,82	8,92(2)·10 ^{+2 b}	2,98	5,15(1) ^b	3,03	4,070(5)·10 ^{+1 b}	3,01	9,19(1)·10 ^{+1 b}
3,00	1,060(2)·10 ^{+2 b}	3,19	7,85(1) ^b	3,21	5,653(9)·10 ^{+1 b}	3,24	1,421(3)·10 ^{+2 b}
3,31	1,30(3)·10 ^{+3 b}	3,50	1,500(4)·10 ^{+1 b}	3,49	8,67(1)·10 ^{+1 b}	3,55	2,63(1)·10 ^{+2 b}
3,70	1,61(3)·10 ^{+3 b}	3,90	3,84(2)·10 ^{+1 b}	3,82	1,351(3)·10 ^{+2 b}	3,94	5,82(2)·10 ^{+2 b}
4,02	1,90(4)·10 ^{+3 b}	4,24	8,1(1)·10 ^{+1 b}	4,10	1,99(1)·10 ^{+2 b}	4,32	1,010(2)·10 ^{+3 b}
4,21	3,01(6)·10 ^{+3 b}	4,26	1,159(3)·10 ^{+2 b}	4,26	2,573(3)·10 ^{+2 b}	4,28	1,056(2)·10 ^{+3 b}
4,64	4,41(1)·10 ^{+3 b}	4,45	2,23(1)·10 ^{+2 b}	4,45	3,596(4)·10 ^{+2 b}	4,49	1,523(2)·10 ^{+3 b}
4,92	5,15(1)·10 ^{+3 b}	4,80	6,07(2)·10 ^{+2 b}	4,78	6,37(1)·10 ^{+2 b}	4,83	2,970(4)·10 ^{+3 b}
5,24	5,96(1)·10 ^{+3 b}	5,06	1,427(4)·10 ^{+3 b}	5,05	1,011(2)·10 ^{+3 b}	5,10	4,94(1)·10 ^{+3 b}
5,48	5,19(1)·10 ^{+3 b}	5,33	3,46(1)·10 ^{+3 b}	5,31	1,679(3)·10 ^{+3 b}	5,39	8,80(2)·10 ^{+3 b}
5,84	7,14(2)·10 ^{+3 b}	5,57	6,40(4)·10 ^{+3 b}	5,60	3,975(3)·10 ^{+3 b}	5,60	1,291(2)·10 ^{+4 b}
6,14	8,99(2)·10 ^{+3 b}	5,80	2,097(5)·10 ^{+4 b}	5,80	6,67(1)·10 ^{+3 b}	5,83	2,710(2)·10 ^{+4 b}
6,60	1,280(3)·10 ^{+4 b}	5,99	3,97(1)·10 ^{+4 b}	6,01	1,001(1)·10 ^{+4 b}	6,02	4,0(1)·10 ^{+4 b}
6,83	1,679(2)·10 ^{+4 b}	6,28	8,09(2)·10 ^{+4 b}	6,30	1,687(2)·10 ^{+4 b}	6,31	7,05(1)·10 ^{+4 b}
		6,48	1,423(5)·10 ^{+5 b}	6,51	2,583(3)·10 ^{+5 b}	6,51	1,255(3)·10 ^{+5 b}
		6,76	1,85(1)·10 ^{+5 b}	6,76	3,305(8)·10 ^{+5 b}	6,81	1,83(1)·10 ^{+5 b}

^a data získána UV-Vis – klasickou metodou, ^b data získána UV-Vis – stopped-flow metodou

Příloha 11. Příspěvky různě protonizovaných částic ligandu reagujících s Cu^{2+} k celkové rychlostní konstantě (závislost konstanty druhého řádu $f^{\text{H}}k_2$ na různých hodnotách pH).



Příloha 12. Obecný mechanismus vzniku měďnatých komplexů makrocyclických ligandů.



Příloha 13. Získané hodnoty rychlostní konstanty $^d k_{\text{obs}}$ vybraných měďnatých komplexů při kyselé katalyzované disociaci při různých teplotách (25 °C, 35 °C, 45 °C a 55 °C) v prostředí silné minerální kyseliny HClO₄ (*I* = 5,0 M (H,Na)ClO₄).

Cu-H ₂ L ¹				
[H ⁺]	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C
4,89	2,14(4)·10 ⁻²	4,65(2)·10 ⁻²	9,49(3)·10 ⁻²	1,64(1)·10 ⁻¹
4,00	1,88(2)·10 ⁻²	4,21(2)·10 ⁻²	9,15(3)·10 ⁻²	1,53(1)·10 ⁻¹
3,00	1,75(2)·10 ⁻²	3,91(2)·10 ⁻²	7,89(2)·10 ⁻²	1,48(1)·10 ⁻¹
2,00	1,66(1)·10 ⁻²	3,65(2)·10 ⁻²	7,15(2)·10 ⁻²	1,44(1)·10 ⁻¹
1,00	1,47(1)·10 ⁻²	3,23(2)·10 ⁻²	7,01(3)·10 ⁻²	1,32(1)·10 ⁻¹
0,75	1,36(1)·10 ⁻²	3,06(1)·10 ⁻²	6,41(3)·10 ⁻²	1,26(1)·10 ⁻¹
0,50	1,26(1)·10 ⁻²	2,92(2)·10 ⁻²	5,72(2)·10 ⁻²	1,18(1)·10 ⁻¹
0,25	1,21(4)·10 ⁻²	2,73(2)·10 ⁻²	5,48(3)·10 ⁻²	0,94(1)·10 ⁻¹
0,10	9,73(5)·10 ⁻³	2,13(1)·10 ⁻²	4,11(3)·10 ⁻²	8,31(8)·10 ⁻²
0,05	7,78(4)·10 ⁻³	1,72(1)·10 ⁻²	3,42(2)·10 ⁻²	6,58(2)·10 ⁻²
0,025	5,29(2)·10 ⁻³	1,11(1)·10 ⁻²	2,16(2)·10 ⁻²	3,51(4)·10 ⁻²

Cu-H ₄ L ²				
[H ⁺]	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C
4,89	1,78(1)·10 ⁻²	4,45(4)·10 ⁻²	0,84(1)·10 ⁻¹	1,57(3)·10 ⁻¹
4,00	1,88(1)·10 ⁻²	4,04(3)·10 ⁻²	6,22(5)·10 ⁻²	1,51(4)·10 ⁻¹
3,00	1,77(1)·10 ⁻²	3,53(2)·10 ⁻²	6,60(7)·10 ⁻²	1,29(3)·10 ⁻¹
2,00	1,74(1)·10 ⁻²	3,23(2)·10 ⁻²	5,11(4)·10 ⁻²	1,15(3)·10 ⁻¹
1,00	1,59(1)·10 ⁻²	2,67(1)·10 ⁻²	5,82(6)·10 ⁻²	1,10(2)·10 ⁻¹
0,75	1,54(1)·10 ⁻²	2,99(2)·10 ⁻²	5,71(6)·10 ⁻²	1,09(3)·10 ⁻¹
0,50	1,479(5)·10 ⁻²	2,97(2)·10 ⁻²	6,84(9)·10 ⁻²	0,95(3)·10 ⁻¹
0,25	1,331(4)·10 ⁻²	2,83(2)·10 ⁻²	4,68(5)·10 ⁻²	0,99(3)·10 ⁻¹
0,10	1,198(4)·10 ⁻²	2,47(1)·10 ⁻²	3,43(3)·10 ⁻²	0,94(3)·10 ⁻¹
0,05	1,124(2)·10 ⁻²	1,85(1)·10 ⁻²	3,98(3)·10 ⁻²	0,86(2)·10 ⁻¹
0,025	8,56(2)·10 ⁻³	1,68(1)·10 ⁻²	3,11(1)·10 ⁻²	5,59(1)·10 ⁻²

Cu-TMC				
[H ⁺]	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C
4,89	4,44(4)·10 ⁻²	1,23(1)·10 ⁻¹	2,63(6)·10 ⁻¹	5,70(2)·10 ⁻¹
4,00	4,25(2)·10 ⁻²	1,12(1)·10 ⁻¹	2,43(6)·10 ⁻¹	5,15(2)·10 ⁻¹
3,00	4,00(2)·10 ⁻²	9,92(1)·10 ⁻²	2,12(3)·10 ⁻¹	4,31(1)·10 ⁻¹
2,00	3,78(2)·10 ⁻²	9,04(1)·10 ⁻²	1,79(2)·10 ⁻¹	3,77(1)·10 ⁻¹
1,00	3,19(2)·10 ⁻²	6,42(4)·10 ⁻²	1,32(1)·10 ⁻¹	2,58(1)·10 ⁻¹
0,50	2,17(1)·10 ⁻²	4,16(2)·10 ⁻²	8,16(5)·10 ⁻²	1,54(2)·10 ⁻¹
0,10	5,03(1)·10 ⁻³	8,61(1)·10 ⁻³	1,61(5)·10 ⁻²	2,77(1)·10 ⁻²
0,05	2,64(1)·10 ⁻³	4,73(1)·10 ⁻³	6,62(1)·10 ⁻³	1,06(1)·10 ⁻²

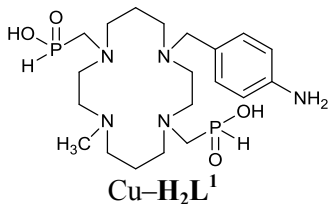
Cu-HL ³				
[H ⁺]	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C
4,89	1,44(3)·10 ⁻³	2,74(5)·10 ⁻³	6,15(3)·10 ⁻³	1,19(4)·10 ⁻²
4,00	1,43(3)·10 ⁻³	2,93(6)·10 ⁻³	6,19(2)·10 ⁻³	1,23(5)·10 ⁻²
3,00	1,30(3)·10 ⁻³	3,13(6)·10 ⁻³	6,30(4)·10 ⁻³	1,22(6)·10 ⁻²
2,00	1,35(2)·10 ⁻³	3,24(6)·10 ⁻³	6,37(3)·10 ⁻³	1,21(5)·10 ⁻²
1,00	1,30(2)·10 ⁻³	3,06(6)·10 ⁻³	6,15(2)·10 ⁻³	1,21(5)·10 ⁻²
0,50	1,20(2)·10 ⁻³	2,87(6)·10 ⁻³	5,27(2)·10 ⁻³	1,02(5)·10 ⁻²
0,10	8,05(1)·10 ⁻⁴	1,97(4)·10 ⁻³	3,79(1)·10 ⁻³	7,02(2)·10 ⁻³
0,05	5,88(1)·10 ⁻⁴	1,53(3)·10 ⁻³	2,88(5)·10 ⁻³	5,48(2)·10 ⁻³

Cu-H ₂ L ⁶				
[H ⁺]	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C
4,89	6,40(3)·10 ⁻⁴	1,89(3)·10 ⁻³	4,57(7)·10 ⁻³	1,43(8)·10 ⁻²
4,00	6,04(1)·10 ⁻⁴	1,89(3)·10 ⁻³	4,33(8)·10 ⁻³	1,28(10)·10 ⁻²
3,00	4,67(5)·10 ⁻⁴	1,94(2)·10 ⁻³	4,36(8)·10 ⁻³	1,22(11)·10 ⁻²
2,00	4,74(7)·10 ⁻⁴	1,89(3)·10 ⁻³	4,43(8)·10 ⁻³	1,19(10)·10 ⁻²
1,00	4,35(4)·10 ⁻⁴	1,78(3)·10 ⁻³	4,18(6)·10 ⁻³	1,27(9)·10 ⁻²
0,50	4,72(6)·10 ⁻⁴	1,76(2)·10 ⁻³	4,09(7)·10 ⁻³	1,14(7)·10 ⁻²
0,10	2,67(3)·10 ⁻⁴	1,14(2)·10 ⁻³	2,71(4)·10 ⁻³	6,80(4)·10 ⁻³
0,05	1,96(2)·10 ⁻⁴	7,35(7)·10 ⁻⁴	2,38(3)·10 ⁻³	5,78(3)·10 ⁻³

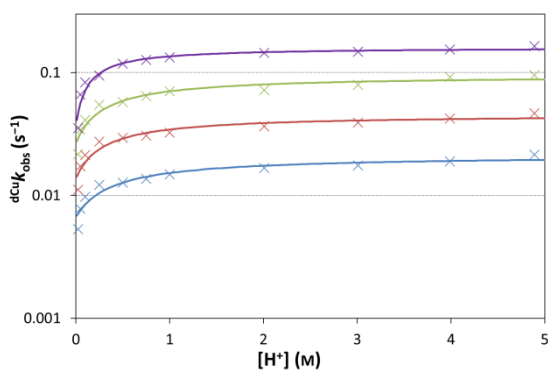
Cu-H ₂ L ⁷				
[H ⁺]	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C
4,89	2,03(3)·10 ⁻³	5,02(1)·10 ⁻³	1,34(1)·10 ⁻²	2,32(2)·10 ⁻²
4,00	1,95(3)·10 ⁻³	5,20(1)·10 ⁻³	1,35(1)·10 ⁻²	2,34(2)·10 ⁻²
3,00	2,00(4)·10 ⁻³	5,23(1)·10 ⁻³	1,30(1)·10 ⁻²	2,15(2)·10 ⁻²
2,00	2,24(4)·10 ⁻³	5,04(1)·10 ⁻³	1,23(1)·10 ⁻²	2,31(2)·10 ⁻²
1,00	2,03(3)·10 ⁻³	4,51(1)·10 ⁻³	1,07(4)·10 ⁻²	2,05(2)·10 ⁻²
0,50	1,71(3)·10 ⁻³	3,86(1)·10 ⁻³	9,13(5)·10 ⁻³	1,76(2)·10 ⁻²
0,10	9,96(1)·10 ⁻⁴	2,37(4)·10 ⁻³	5,76(2)·10 ⁻³	1,38(1)·10 ⁻²
0,05	6,83(5)·10 ⁻⁴	2,06(4)·10 ⁻³	4,90(1)·10 ⁻³	1,22(1)·10 ⁻²

Cu-H ₃ L ⁸				
[H ⁺]	25 °C	35 °C	45 °C	55 °C
4,89	1,57(2)·10 ⁻³	4,79(1)·10 ⁻³	1,11(3)·10 ⁻²	2,18(2)·10 ⁻²
4,00	1,59(4)·10 ⁻³	4,76(1)·10 ⁻³	1,11(4)·10 ⁻²	2,17(2)·10 ⁻²
3,00	1,57(2)·10 ⁻³	4,82(1)·10 ⁻³	1,09(3)·10 ⁻²	2,25(2)·10 ⁻²
2,00	1,55(2)·10 ⁻³	4,78(1)·10 ⁻³	1,15(3)·10 ⁻²	2,21(2)·10 ⁻²
1,00	1,46(2)·10 ⁻³	4,32(1)·10 ⁻³	1,07(3)·10 ⁻²	2,01(2)·10 ⁻²
0,50	1,36(2)·10 ⁻³	4,15(1)·10 ⁻³	9,62(3)·10 ⁻³	2,13(2)·10 ⁻²
0,10	1,04(1)·10 ⁻³	3,39(1)·10 ⁻³	8,31(2)·10 ⁻³	1,68(1)·10 ⁻²
0,05	9,64(1)·10 ⁻⁴	2,65(1)·10 ⁻³	7,40(5)·10 ⁻³	1,58(1)·10 ⁻²

Příloha 14. Závislost rychlostní konstanty $^d k_{\text{obs}}$ měďnatých komplexů pro disociaci na různých koncentracích kyseliny HClO_4 a teplotách (25 °C, 35 °C, 45 °C a 55 °C) a závislosti linearizovaných funkcí.

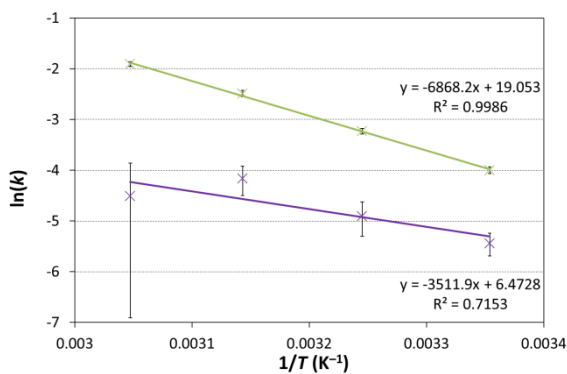


$$k_{\text{obs}}([\text{H}^+]) = (k_0 + k_1 \cdot K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+]) / (1 + K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+])$$



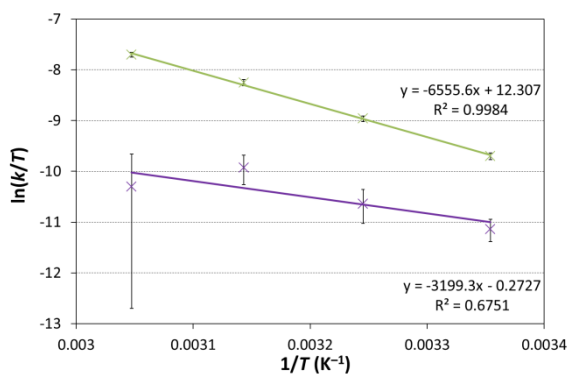
× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

Závislost k_{obs} na koncentraci $[\text{H}^+]$



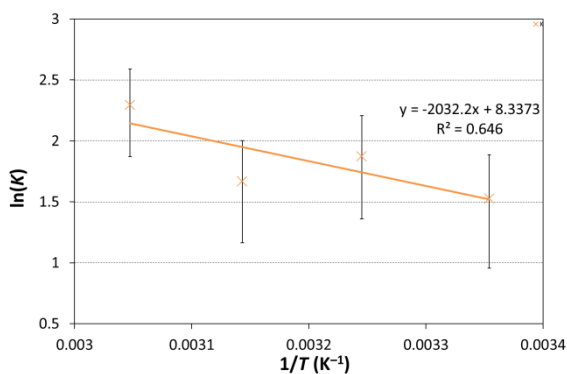
× $^d\text{Cu} k_0$, × $^d\text{Cu} k_1$

Linearizace podle Arrheniovy rovnice



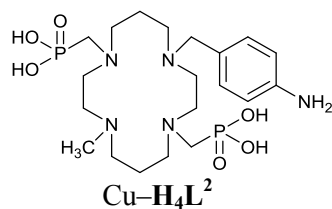
× $^d\text{Cu} k_0$, × $^d\text{Cu} k_1$

Linearizace podle Eyringovy rovnice

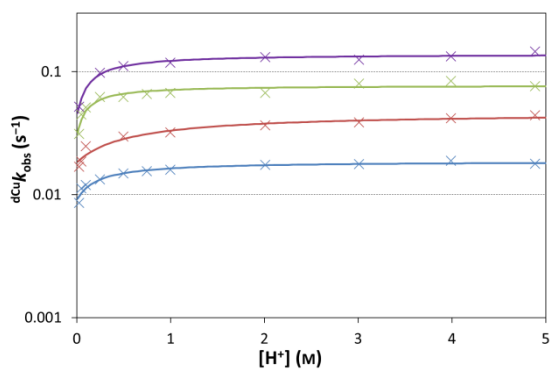


× K

Linearizovaná závislost K_{H} na $1/T$

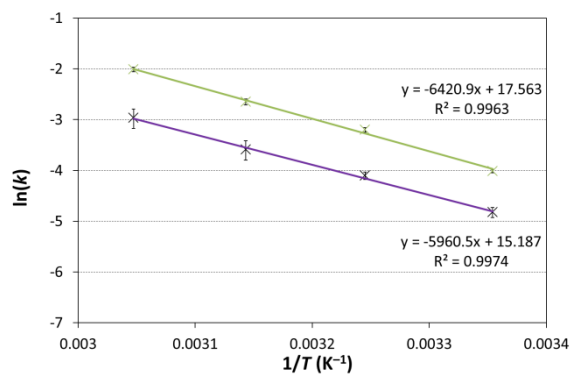


$$k_{\text{obs}}([\text{H}^+]) = (k_0 + k_1 \cdot K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+]) / (1 + K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+])$$



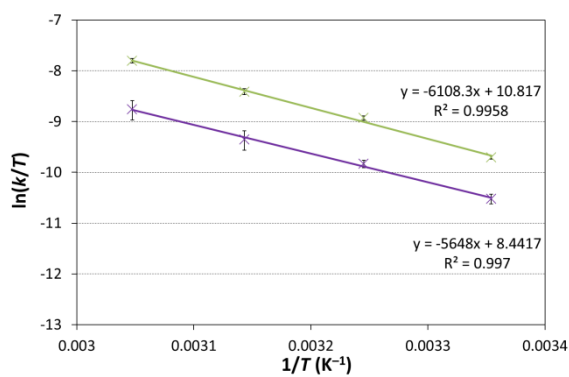
× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

Závislost k_{obs} na koncentraci $[\text{H}^+]$



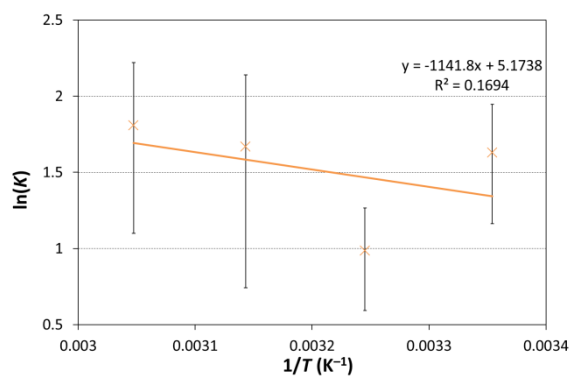
× $d\text{Cu } k_0$, × $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Arrheniovy rovnice



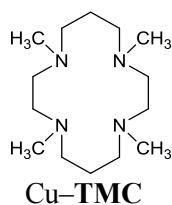
× $d\text{Cu } k_0$, × $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Eyringovy rovnice

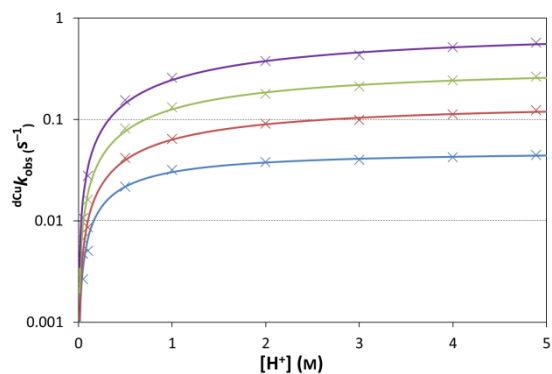


× K

Linearizovaná závislost K_{H} na $1/T$

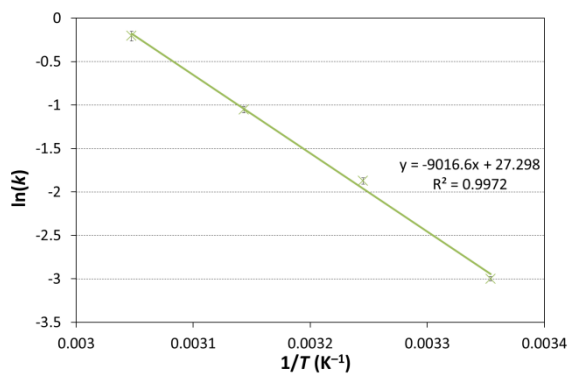


$$k_{\text{obs}}([\text{H}^+]) = (k_1 \cdot K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+]) / (1 + K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+])$$



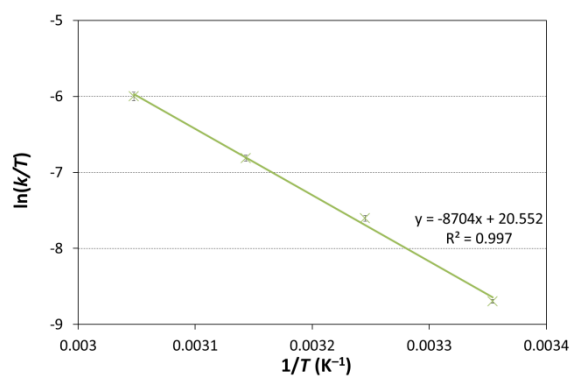
× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

Závislost k_{obs} na koncentraci $[\text{H}^+]$



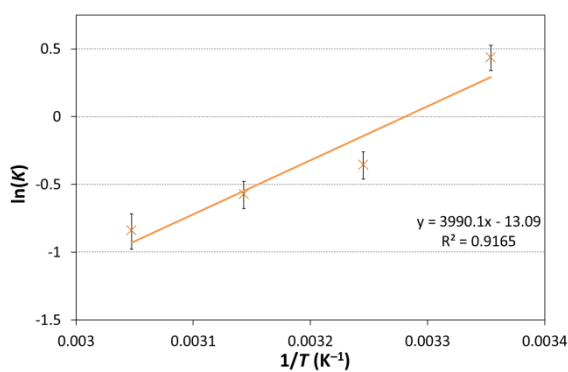
× $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Arrheniovy rovnice



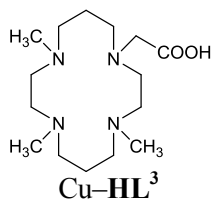
× $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Eyringovy rovnice

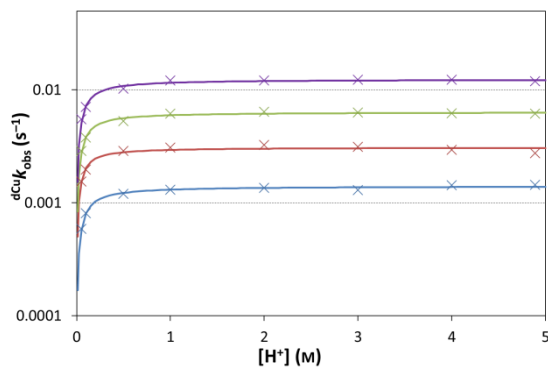


× K

Linearizovaná závislost K_{H} na $1/T$

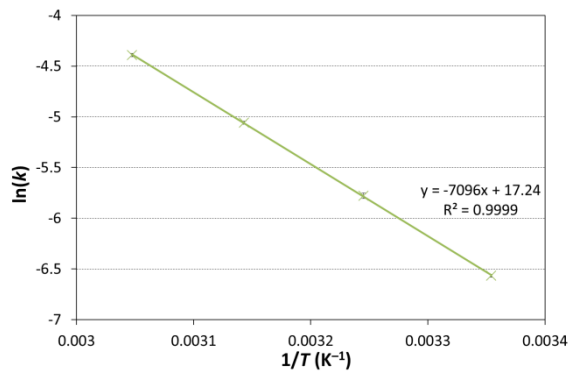


$$k_{\text{obs}}([\text{H}^+]) = (k_1 \cdot K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+]) / (1 + K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+])$$



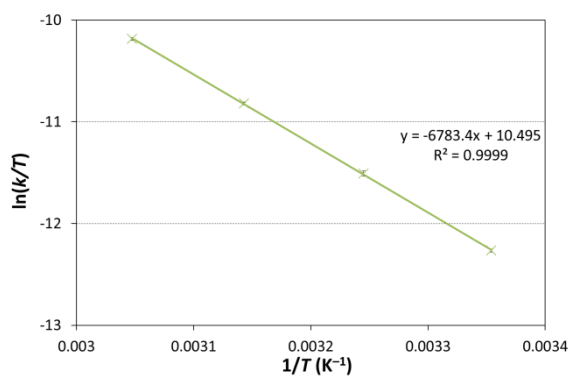
× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

Závislost k_{obs} na koncentraci $[\text{H}^+]$



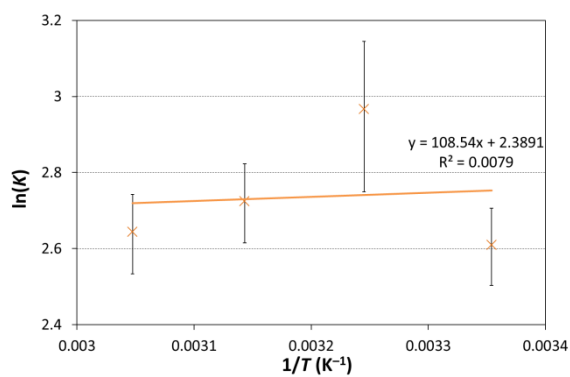
× ^{dCu} k_1

Linearizace podle Arrheniovy rovnice



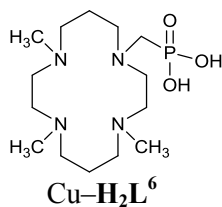
× ^{dCu} k_1

Linearizace podle Eyringovy rovnice

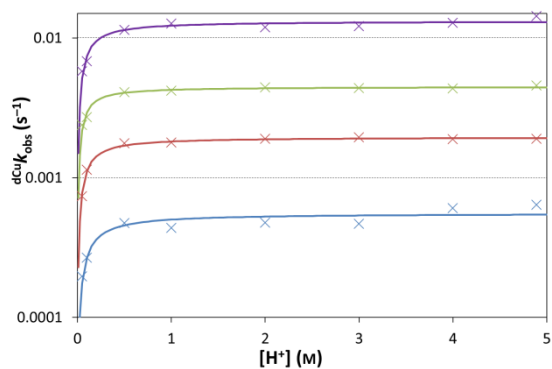


× K

Linearizovaná závislost K_{H} na $1/T$

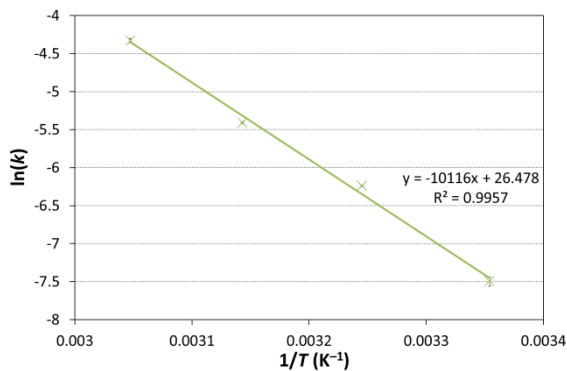


$$k_{\text{obs}}([\text{H}^+]) = (k_1 \cdot K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+]) / (1 + K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+])$$



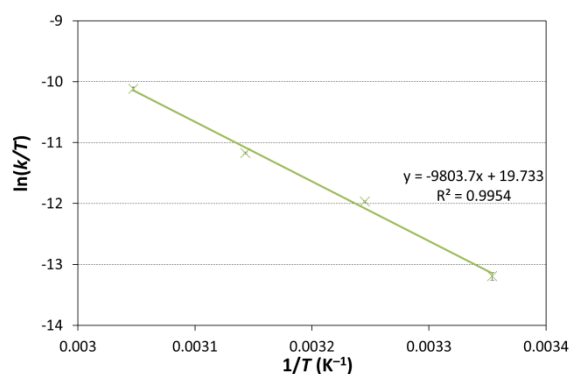
× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

Závislost k_{obs} na koncentraci $[\text{H}^+]$



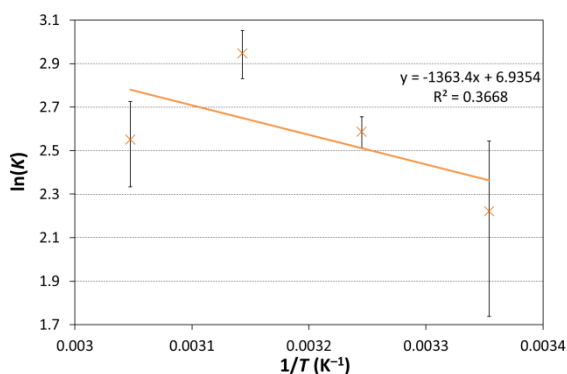
× $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Arrheniovy rovnice



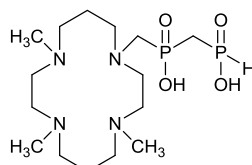
× $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Eyringovy rovnice



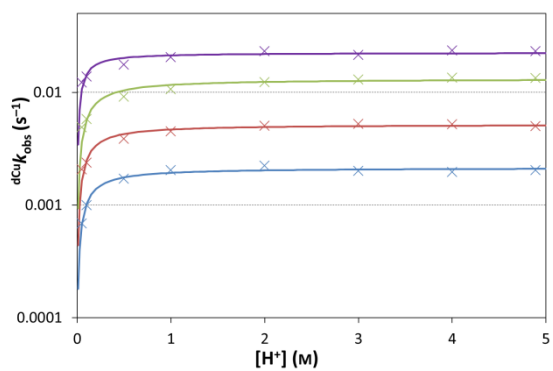
× K

Linearizovaná závislost K_{H} na $1/T$



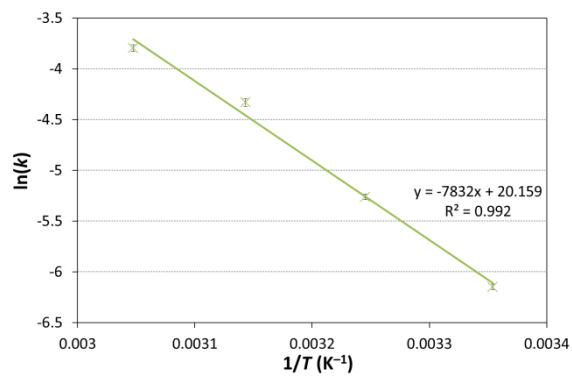
Cu-H₂L⁷

$$k_{\text{obs}}([\text{H}^+]) = (k_1 \cdot K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+]) / (1 + K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+])$$



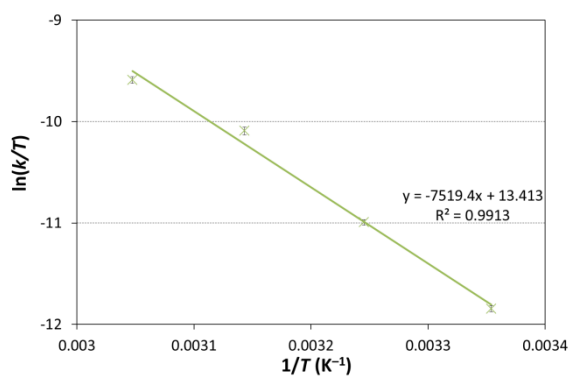
× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

Závislost k_{obs} na koncentraci $[\text{H}^+]$



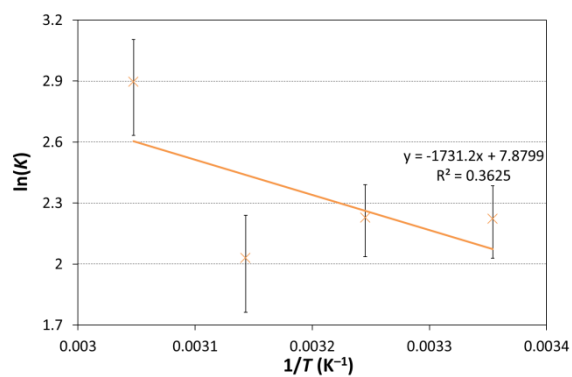
× dCu k_1

Linearizace podle Arrheniovy rovnice



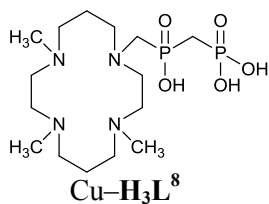
× dCu k_1

Linearizace podle Eyringovy rovnice

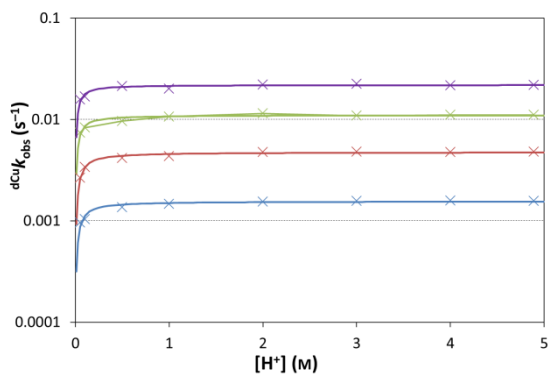


× K

Linearizovaná závislost K_{H} na $1/T$

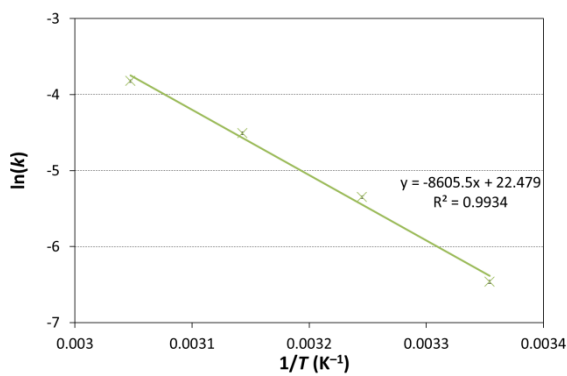


$$k_{\text{obs}}([\text{H}^+]) = (k_1 \cdot K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+]) / (1 + K_{\text{H}} \cdot [\text{H}^+])$$



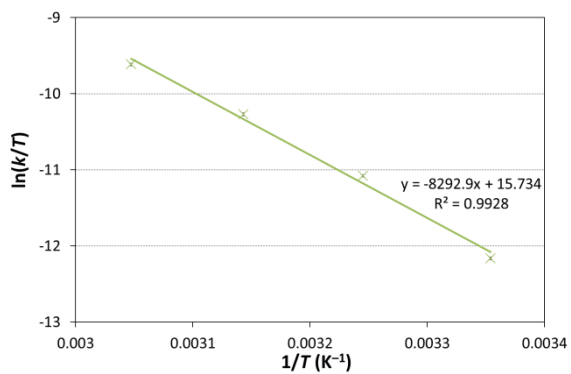
× 25 °C, × 35 °C, × 45 °C, × 55 °C

Závislost k_{obs} na koncentraci $[\text{H}^+]$



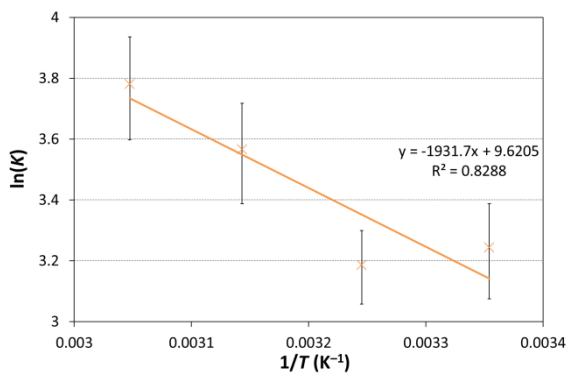
× $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Arrheniovy rovnice



× $d\text{Cu } k_1$

Linearizace podle Eyringovy rovnice



× K

Linearizovaná závislost K_{H} na $1/T$

Příloha 15. Výtěžky komplexačních reakcí při radiochemických experimentech.

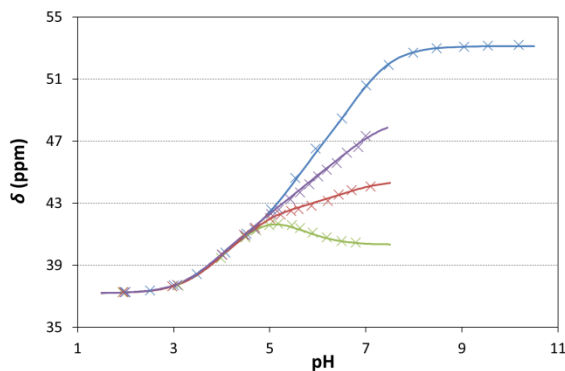
Systém	pH = 6,2 MES/NaOH			pH = 5,0 AA/NaOH		
	Výtěžek (%)	Směrodatná odchylka	Počet experimentů	Výtěžek (%)	Směrodatná odchylka	Počet experimentů
Cu–cyklam	34,8	10,0	3	–	–	–
Cu–H ₂ L ¹	40,8	13,1	3	–	–	–
Cu–H ₄ L ²	84,2	6,7	3	–	–	–
Cu–TMC	74,0	13,3	5	8,7	1,3	3
Cu–HL ³	67,3	8,5	4	94,7	0,6	2
Cu–H ₂ L ⁶	71,0	4,3	3	27,0	4,1	2
Cu–H ₂ L ⁷	74,7	5,9	4	21,3	1,2	2
Cu–H ₃ L ⁸	84,2	2,4	4	36,8	6,2	2

Příloha 16. Celkové konstanty stability $\log\beta_{hlm}^{a,b}$ studovaných komplexů **tampo** s vybranými ionty přechodných kovů ($I = 0,1$ M KNO₃, $t = 25$ °C).

<i>h</i>	<i>l</i>	<i>m</i>	tampo				
			Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Zn ²⁺
0	1	1	3,38(1) ^a	5,89(1) ^a	6,01(1) ^a	2,96(2) ^a	2,96(12) ^b
0	2	1	5,54(7) ^a	9,71(4) ^a	10,07(3) ^a	4,83(17) ^a	4,51(17) ^b
1	1	1	–	–	10,90(1) ^a	–	–
1	2	1	–	–	15,60(5) ^a	–	–
2	2	1	–	–	–	–	–
–1	1	1	–	–	–0,94(2) ^a	–	–

^a $\beta_{hlm} = [H_h L_l M_m] / \{[H]^h \cdot [L]^l \cdot [M]^m\}$. ^b data získána z ³¹P NMR.

Příloha 17. ¹H a ³¹P NMR titrační data acidobazické titrace volného ligandu **tampo** a směsi Zn²⁺–**tampo** při různých poměrech (1:1, 1:2, 1:4, $c_L = 0,1$ M, bez kontroly iontové síly, $t = 25$ °C).



³¹P NMR signály: × **tampo**, × Zn:**tampo** 1:1, × Zn:**tampo** 1:2, × Zn:**tampo** 1:4

8. Apendix I