

**Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze**  
**Katedra anorganické chemie**



**Tomáš Vitha**

**Syntéza 1,4-disubstituovaných derivátů  
cyklamu**

Diplomová práce

Praha 2004

Děkuji rodičům za všestrannou pomoc, podporu a trpělivost, děkuji za vědomí domova...

Děkuji Blance za její shovívavost, za světlo, kterým prozářila můj život...

Děkuji Ivanu Lukešovi za celkovou záštitu mé práce. Školitelům Petru Hermannovi a Honzovi Kotkovi za přátelské a obětavé vedení. Miroslavu Lorencovi za ochotu práci oponovat. Ivaně Císařové za změření krystalových struktur. Honzovi Kotkovi za zpracování dat RTG analýzy a pomoc při interpretaci NMR spekter. Jakubu Rudovskému a Petře Lebduškové za změření NMR spekter a pomoc s jejich interpretací. Silvii Fůzerové a Vojtovi Kubíčkoví za změření hmotnostních spekter. Jaroslavu Kahovcovi za systematické pojmenování složitých organických molekul. A všem ostatním za přátelskou atmosféru a pracovní pohodu.

Prohlašuji, že předloženou diplomovou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením svých školitelů a všechny použité prameny jsem řádně citoval. Práce byla vykonána v rámci řešení projektů GAČR 203 / 02 / 0493 a 203 / 03 / 0169, MŠMT CZE 07 / 98: 1491000111 a EU COST D18.

Praha, srpen 2004

Tomáš Vitha

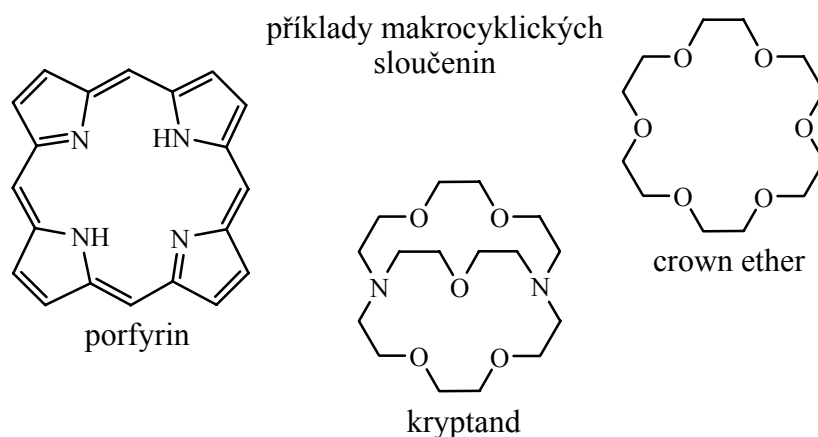
# 1. Obsah

1. Obsah.....	4
2. Úvod.....	6
2.1 Využití tetraazacykloalkanů a jejich derivátů.....	6
2.2 Příprava <i>N</i> -substituovaných derivátů tetraazacykloalkanů.....	7
2.2.1 Mono- <i>N</i> -substituované tetraazacykloalkany.....	8
2.2.2 Tri- <i>N</i> -substituované tetraazacykloalkany.....	12
2.2.3 Selektivně di- <i>N</i> -substituované tetraazacykloalkany.....	13
2.3 Cíl práce.....	18
3. Výsledky a diskuze.....	20
3.1 1,4-chránění cyklamů – zavedení fenylothiofosfonové skupiny.....	20
3.1.1 Dichlorid kyseliny fenylothiofosfonové.....	20
3.1.2 Pokusy o 1,4-chránění cyklamů.....	20
3.1.3 Cesta k cíli.....	22
3.1.4 Charakterizace stereoizomerů 1,4-chráněného cyklamů.....	23
3.1.5 Charakterizace vedlejšího produktu.....	26
3.2 Možnosti odstranění chránicí skupiny.....	27
3.2.1 Kyselá hydrolyza.....	27
3.2.2 Bazická hydrolyza.....	28
3.2.3 Vliv silného kationtového iontoměničce na odchránění.....	29
3.3 Syntéza modelových 1,4-derivátů cyklamů.....	29
3.3.1 1,4-dibenzylcyklam – syntéza a charakterizace.....	29
3.3.2 Úskalí syntézy 1,4-H <sub>4</sub> TE <sub>2</sub> P.....	30
3.3.3 Charakterizace 1,4-H <sub>4</sub> TE <sub>2</sub> P.....	32
3.3.4 Charakterizace vedlejších produktů.....	34

3.3.5	Rentgenová struktura 1,4,8,11-H <sub>8</sub> TE4P.....	34
<b>3.4</b>	<b>Pokusy o analogické 1,4-chránění cyklu.....</b>	<b>35</b>
3.4.1	Pokusy o syntézu.....	35
3.4.2	Charakterizace 1,4-chráněného cyklu a vedlejších produktů.....	36
<b>4.</b>	<b>Experimentální část.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Seznam chemikálií.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Metody charakterizace.....</b>	<b>40</b>
<b>4.3</b>	<b>Syntetická část.....</b>	<b>42</b>
4.3.1	Dichlorid kyseliny fenylothiofosfonové – PhP(S)Cl <sub>2</sub> .....	42
4.3.2	1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan (cyklam).....	43
4.3.3	1,4-chráněný cyklam pomocí PhP(S)Cl <sub>2</sub> .....	44
4.3.4	Kvalitativní důkaz síranů v silikagelu MERCK.....	46
4.3.5	1,4-dibenzyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan.....	47
4.3.6	1,4-H <sub>4</sub> TE2P.....	49
4.3.7	Pokus o syntézu chráněného cyklu pomocí PhP(S)Cl <sub>2</sub> .....	52
<b>5.</b>	<b>Závěr.....</b>	<b>54</b>
<b>6.</b>	<b>Přílohy.....</b>	<b>55</b>
<b>6.1</b>	<b>Tabulky vybraných parametrů rentgenostrukturní analýzy.....</b>	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Seznam zkratk.....</b>	<b>59</b>
<b>8.</b>	<b>Seznam použité literatury.....</b>	<b>60</b>

## 2. Úvod

Makrocyclické sloučeniny jsou na vrcholu zájmu současné koordinační chemie. Nepřeberné množství látek rozmanitých vlastností v sobě stále ukrývá obrovský potenciál možných aplikací. Z definice makrocyclických sloučenin vyplývá, že se jedná o devíti- a vícečlenné cyklické sloučeniny s nejméně třemi donorovými atomy.<sup>[1]</sup> Těmi jsou nejčastěji dusík, kyslík nebo síra. Život byl s makrocycly úzce spojen již dávno před vlastní existencí člověka. Dostatečně výmluvným příkladem jsou porfyrinové makrocyclické komplexy chlorofylu či hemoglobinu. Zájem člověka o makrocyclické ligandy se začal rychle rozvíjet od roku 1960 v souvislosti s objevem makrocyclického efektu,<sup>[2]</sup> který vysvětluje jejich obdivuhodné komplexační vlastnosti. Mezi makrocyclické sloučeniny se řadí například tyto skupiny látek: porfyrinové a tetrapyrrolové makrocycly, crown ethery, azacrowny a kryptandy (**Obrázek 1 a 2**).



**Obrázek 1**

### 2.1 Využití tetraazacykloalkanů a jejich derivátů

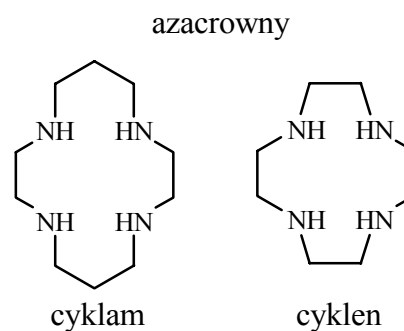
Mezi nejznámější a nejvíce prostudované tetraazacykloalkany patří cyklam\* a cyklen† (**Obrázek 2**). Rozdílná velikost makrocyclu a přítomnost čtyř sekundárních aminoskupin doslova vybízí k syntézám bezpočetné řady *N*-substituovaných derivátů a

\* 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan

† 1,4,7,10-tetraazacyklododekan

ke studiu jejich komplexotvorných vlastností. Výsledné koordinační schopnosti mohou být značně rozmanité v závislosti na velikosti dutiny makrocyclického ligandu a na povaze substituentů.

Značný zájem o tetraazamakrocyclické komplexy přechodných kovů a lanthanoidů je dán jejich termodynamickou a kinetickou inertností (vysoké konstanty stability, pomalá disociace vzniklého komplexu). Praktické využití našly některé deriváty tetraazacykloalkanů například v medicíně či analytické chemii. Z medicínských aplikací se jedná především o kontrastní látky pro MRI<sup>[3]</sup> (s využitím  $Gd^{3+}$  jako centrálního iontu) a dále o radiodiagnostika a terapeutika<sup>[4]</sup> (v nichž se nejčastěji můžeme setkat například s radionuklidy  $^{64}Cu$ ,  $^{67}Ga$ ,  $^{90}Y$ ,  $^{m99}Tc$  a  $^{111}In$ ). V oblasti aplikované analytické chemie je zajímavou, nicméně nákladnou, možností čištění odpadních vod.<sup>[5]</sup>



**Obrázek 2**

## 2.2 Příprava *N*-substituovaných derivátů tetraazacykloalkanů

V praxi použitelná syntetická cesta musí brát v úvahu dostupnost a cenu reagensů, celkový výtěžek, počet reakčních kroků a v neposlední řadě povahu a možnost využití cílové látky. Příprava *N*-substituovaných derivátů tetraazacykloalkanů se s výše uvedenými požadavky potýká již několik desetiletí a ne vždy úspěšně.

Nejsnáze připravitelné jsou *N*-tetrasubstituované deriváty, v nichž je použit jeden typ substituentu. Příprava mono- až tri-*N*-funkcionalizovaných derivátů je výrazně náročnější, a to i v případě, že použijeme jediný typ substituentu. Do současné doby bylo navrženo několik přístupů k syntéze *N*-substituovaných tetraazamakrocyclů.<sup>[6]</sup>

- a) přímá substituce
- b) cyklizace *N*-substituovaných prekurzorů
- c) *N*-substituce selektivně chráněných makrocyclů

Je třeba zdůraznit, že uvedené přístupy nejsou obecné a záleží na konkrétním *N*-substituovaném derivátu, který z uvedených přístupů bude synteticky nejvýhodnější. V mnoha případech se postupy vzájemně kombinují a doplňují. Cíle syntézy je pak často

dosaženo za cenu řady reakčních kroků.

V následujících podkapitolách budou podrobněji rozebrány do současné doby publikované syntézy mono- až tri-*N*-substituovaných derivátů cyklamu a cykvenu s ohledem na výše uvedené syntetické přístupy a jejich praktickou použitelnost.

### 2.2.1 Mono-*N*-substituované tetraazacykloalkany

**a) Přímá substituce** (monoalkylace) je nejstarší a zároveň nejjednodušší metoda k přípravě mono-*N*-substituovaných tetraazacykloalkanů. Ve své původní podobě<sup>[7]</sup> jde o metodu nevhodnou vzhledem k drahému makrocyklu. Poměr látkových množství tetraazacykloalkanu k alkylačnímu činidlu bývá 5 : 1. Výtěžky se pohybují v rozmezí 16–70 % (vztaženo na alkylační činidlo). Přebytečný makrocyklus však lze částečně regenerovat.

Zajímavější výsledky nalezneme v pracích *Krupera*<sup>[8]</sup> nebo *Li a Wonga*.<sup>[9]</sup> Poslední výše jmenovaní metodu přímé substituce na cyklamu a cykvenu vylepšili. Nadbytek makrocyklu poklesl na 2–2,5 ekvivalentu vzhledem k alkylačnímu činidlu. Zároveň byl studován vliv rozpouštědla na průběh reakce. *Li a Wong* získali nejlepší výsledky při použití acetonitrilu (což vysvětluje nízkou rozpustností halogenidu *N*-substituovaného derivátu v acetonitrilu, která je zřejmě hnací silou reakce). Výtěžky se pohybují v rozmezí 80–90 % pro cyklam a 70–85 % pro cykven (vztaženo na alkylační činidlo). Je však potřeba dodat, že v omezené míře 1–5 % vznikají i di- a tri-*N*-substituované deriváty, které je třeba oddělit sloupcovou chromatografií.

**b) Cyklizace *N*-substituovaných prekurzorů tetraazacykloalkanů** se na první pohled zásadně odlišuje od ostatních přístupů, neboť vychází z lineárních aminů a nikoli přímo z tetraazamakrocyklu. Problém vysoké ceny tetraazacykloalkanů je tak vyřešen. Metoda však vyžaduje řadu reakčních kroků a výchozí *N*-substituovaný lineární amin se musí často připravovat, neboť není vždy komerčně dostupný.

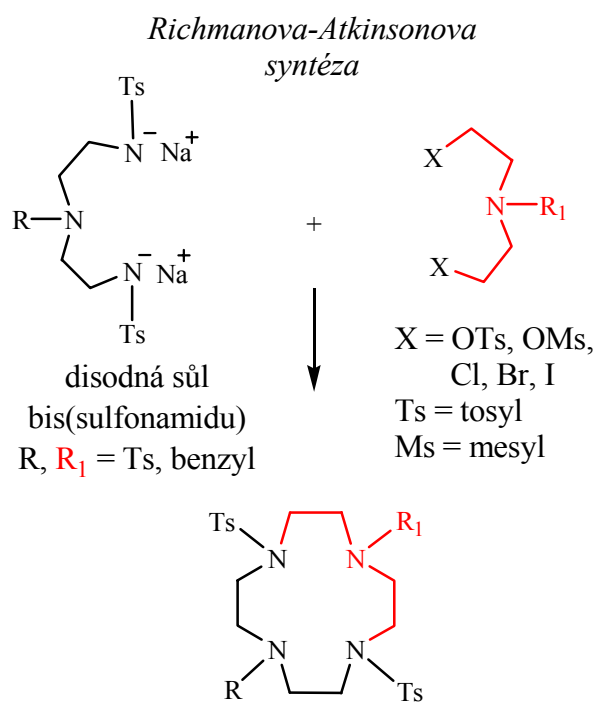
Existují tři cesty vedoucí k *N*-funkcionalizovaným makrocyklům přes cyklizaci jejich *N*-substituovaných prekurzorů.

První *Barefieldova* metoda a její modifikace<sup>[10]</sup> vycházejí z mono-*N*-alkylovaného derivátu 1,5,8,12-tetraazadodekanu templátově komplexovaného nikelnatým iontem. Vlastní cyklizace se provádí glyoxalem. Postup je analogický přípravě cyklamu.<sup>[11]</sup> Takto byla získána řada mono-*N*-substituovaných cyklamů. Výtěžky se pohybují kolem 60 %.



Druhým dlouho známým způsobem je *Richmanova-Atkinsonova* syntéza.<sup>[12]</sup> Slouží k přípravě devíti- až jednadvacetičlenných makrocyclů a jejich *N*-substituovaných derivátů s třemi až sedmi heteroatomy. Svě nenahraditelné místo nachází v syntéze asymetrických částečně substituovaných azamacrocyclů,<sup>[13]</sup> kde není možná přímá selektivní alkylace. K přípravě mono-*N*-funkcionalizovaných symetrických makrocyclů (cyklen, cyklam) jsou však navrženy vhodnější postupy (viz dále). V některých případech mohou být nevýhodou tvrdé podmínky detosylace. Konkrétní příklad *Richmanovy-Atkinsonovy* syntézy spočívá v reakci disodné soli bis(sulfonamidu) s ditosylovaným (resp. dimesylovaným či dihalogenovaným) **lineárním aminoderivátem** v DMF (**Obrázek 3**).

Posledním přístupem je tzv. *crab-like* cyklizace. Používá se převážně k syntéze tri-*N*-substituovaných derivátů tetraazacykloalkanů (viz podkapitola 2.2.2).



**Obrázek 3**

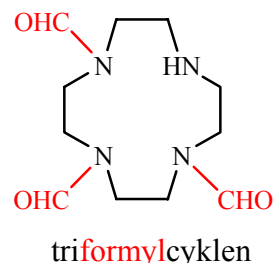
**c) *N*-substituce selektivně chráněných tetraazacykloalkanů** je další syntetickou cestou k mono-*N*-substituovaným derivátům. Její podstata spočívá:

- 1) v ochranění tří aminoskupin vhodnými chránícími činidly
- 2) v *N*-alkylaci volné aminoskupiny
- 3) v následném odbourání chránících skupin

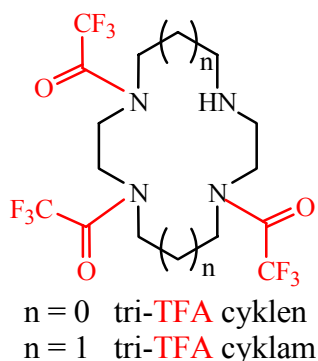
Z posloupnosti reakčních kroků vyplývá, že příprava mono- a tri-*N*-funkcionalizovaných tetraazamacrocyclů je vzájemně úzce spjata. Abychom mohli připravit mono-*N*-substituovaný derivát, musíme nejprve získat tri-*N*-substituovaný a obráceně.

Velkou výhodou uvedené metody je její všeobecná použitelnost pro daný typ makrocyclu. Limitující je pouze citlivost nově zavedené funkční skupiny k podmínkám ochrání.

Velice elegantní metodu vhodnou k syntéze mono-*N*-alkylovaných cyklenu publikovali *Boldrini et al.*<sup>[14]</sup> Klíčovým krokem je triformylace cyklenu v ethanolu s využitím chloralhydrátu jako formylačního činidla. Při reakci vzniká pouze triformylcyklen navzdory velkému nadbytku použitého chloralhydrátu (6–10 ekv.) (**Obrázek 4**). Pokud je použito jiné formylační činidlo (methylformiát, kyselina mravenčí), značně klesá výtěžek triformylcyklenu. K vlastní mono-*N*-substituci byla vyzkoušena běžná alkylační činidla (PhCH<sub>2</sub>Br, EtBr, *n*BuBr). Odstranění formylových skupin se nejčastěji provádí bazickou hydrolyzou (0,2 M NaOH, 80 °C, 4 h). Lze použít též kyselou hydrolyzu (2 M HCl, 60 °C, několik hodin).<sup>[15]</sup> Výtěžek mono-*N*-alkylovaných cyklenu se pohybuje mezi 70–90 % podle typu použitého alkylačního činidla. Metoda je šetrná k množství použitého cyklenu a využívá levné a komerčně dostupné formylační činidlo.



**Obrázek 4**



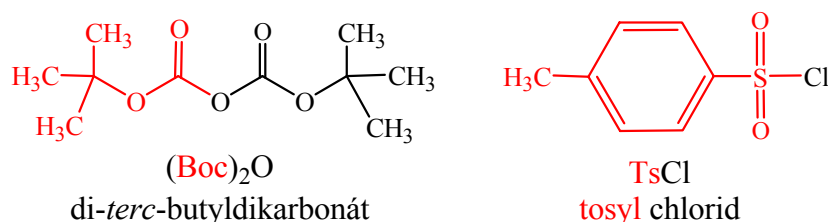
**Obrázek 5**

Podobně jako chloralhydrát se chová také ethyltrifluoacetát – EtOTFA.<sup>[16]</sup> Reakcí nadbytku činidla (4 ekv.) s makrocylem vzniká pouze tri-*N*-substituovaný derivát cyklamu či cyklenu (**Obrázek 5**). Výtěžky této vysoce selektivní reakce jsou značné. Pro cyklam i cyklen překračují hranici 90 %. Výrazně mírnější oproti předešlé metodě je též odbourání chránících skupin. Provádí se bazickou hydrolyzou (NaOH v MeOH / H<sub>2</sub>O, RT). Metoda je

efektivní, jednoduchá a ekonomická.

Další používanou chránicí skupinou je *tert*-butyloxykarbonylová – Boc – skupina.<sup>[17]</sup> S akceptovatelným výtěžkem byla využita k syntéze tri-*N*-chráněného derivátu cyklamu (67 %) a cyklenu (70 %). Zablokování tří sekundárních aminoskupin spočívá v reakci di-*tert*-butyldikarbonátu – (Boc)<sub>2</sub>O (**Obrázek 6**) (3 ekv.) s tetraazacykloalkanem v dichlormethanu. Velkou výhodou je snadné odchránění kyselou hydrolyzou (3 M HCl v MeOH, RT, přes noc). Stinnou stránkou reakce je výrazně nižší selektivita oproti chloralhydrátu či EtOTFA. Vznikají též další *N*-substituované deriváty, které je nutno odstranit sloupcovou chromatografií.

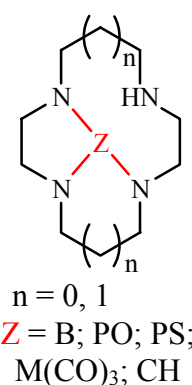
Do uvedeného výčtu látek sloužících k ochraně tří sekundárních aminoskupin se řadí ještě **tosyl** chlorid – **TsCl** (**Obrázek 6**). *Helps et al.*<sup>[18]</sup> získali tritosylovaný cyklam s výtěžkem 51 % reakcí TsCl (2,1 ekv.) s cyklamem v dichlormethanu za laboratorní teploty. *Dischino et al.*<sup>[19]</sup> optimalizovali postup tritosylace cyklenu s výtěžkem 80 %. Použili větší množství TsCl (3 ekv.), reakce probíhala při 0 °C za přítomnosti velkého nadbytku triethylaminu. Značnou nevýhodou jsou však tvrdé podmínky odbourání chránících tosylových skupin (konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 °C, několik dní; nebo 48% HBr v AcOH, reflux, několik dní).<sup>[6a]</sup> Hodí se proto spíše k *N*-funkcionalizaci odolnými skupinami (benzyl). Zajímavé alternativní řešení ochrany nabízejí někteří autoři použitím mikrovlnného záření.<sup>[20]</sup>



**Obrázek 6**

Další cestou vedoucí k zablokování tří aminoskupin je zavedení **boru**,<sup>[21]</sup> skupiny obsahující fosfor (**fosforyl**, **thiofosforyl**),<sup>[22]</sup> skupiny **metalatrikarbonylu**<sup>[23]</sup> či v případě cyklenu zavedení **methinové** skupiny<sup>[24]</sup> (**Obrázek 7**).

Při využití boru (resp. skupin obsahujících fosfor) se vychází z tris(dimethylamino)boranu – B(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (resp. z tris(dimethylamino)fosfanu – P(NMe<sub>2</sub>)<sub>3</sub>). Klíčovým krokem vedoucím k zavedení chránící skupiny je transaminace. Chceme-li použít metalatrikarbonylovou skupinu, vychází se z M(CO)<sub>6</sub> (kde M = Cr, Mo, W). Zavedení methinové skupiny se uskutečňuje reakcí DMFDMA s cyklenem v suchém benzenu (produkt se z reakční směsi odděluje destilací s výtěžkem 95 %).



**Obrázek 7**

Společným znakem všech těchto skupin je snadná odstěpitelnost chránění, což umožňuje mono-*N*-substituci senzitivními skupinami. Tetraazaboracykloalkany jsou extrémně citlivé vůči hydrolyze či alkoholýze. Této zdánlivé nepříjemnosti lze využít k velice snadnému odstranění chránící skupiny přidávkem vody

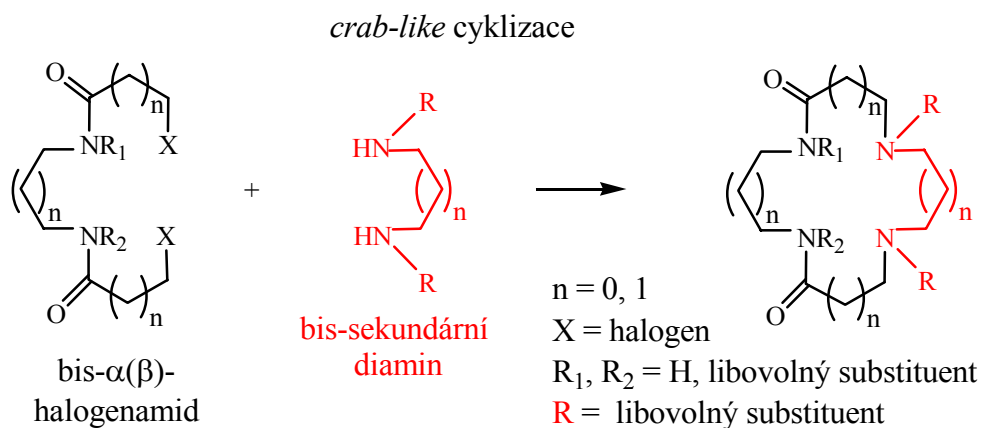
či methanolu. Skupiny obsahující fosfor se odbourávají kyselou hydrolyzou za poněkud tvrdších podmínek (10% HCl, reflux, 12 h). Chránění pomocí metalatrikarbonylu se odstraní vzdušnou oxidací v přítomnosti 10% HCl přes noc. Methinovou skupinu mono-*N*-substituovaného cyklenu lze výhodně odchránit ve dvou krocích.<sup>[25]</sup> V prvním kroku je methinová chránící skupina převedena jemnou hydrolyzou (EtOH / H<sub>2</sub>O, RT, 24 h) na formylovou skupinu. Vzniká jediný difunkcionalizovaný produkt se substituenty v *trans* poloze (zde se otevírá možnost další selektivní alkylace – produktem je pak tri- či tetra-*N*-substituovaný derivát cyklenu). Druhým krokem je odštěpení formylové skupiny kyselou hydrolyzou (6 M HCl, reflux, 14 h).

Dalším společným znakem uvedených chránících skupin jsou vysoké výtěžky mono-*N*-substituovaných derivátů tetraazacykloalkanů, které se pohybují v rozmezí 80–95 %. Metoda není příliš vhodná při použití méně symetrických azamakrocyclů, kde vzniká směs obtížně dělitelných regioizomerů.

### 2.2.2 Tri-*N*-substituované tetraazacykloalkany

**a) Přímá substituce** alkylačními činidly (alkylhalogenidy) není vhodnou metodou, neboť poskytuje směs di-, tri- i tetra-*N*-substituovaných derivátů.<sup>[6a]</sup>

**b) Cyklizace *N*-substituovaných prekurzorů tetraazacykloalkanů** v podobě tzv. *crab-like* cyklizace je vhodná k syntéze tri- a di-*N*-alkylovaných tetraazamakrocyclů. Velmi elegantně lze s její pomocí získat makrocyclus s několika typy funkčních skupin. Bradshaw *et al.*<sup>[26]</sup> takto připravili sadu tri- a di-*N*-alkylovaných derivátů cyklamů s různými funkčními skupinami. Postranní funkční skupinou může být alkyl, hydroxyalkyl, alkylamin či karboxyalkyl. Hlavním přínosem je nízká cena výchozích reagentů. Počet reakčních kroků je srovnatelný s jinými metodami. Základem *crab-like* cyklizace je reakce **bis-sekundárních diaminů** s bis- $\alpha$ - či  $\beta$ -halogenamidy v acetonitrilu (**Obrázek 8**). Výtěžky makrocyclických diamidů se pohybují v rozmezí 50–60 % (při velkém zředění až 80 %). Redukce amidových funkcí lze provést adukty boranu (typicky BH<sub>3</sub>·THF, reflux, několik dní). Konečný výtěžek tri- a di-*N*-substituovaných tetraazamakrocyclů bývá 60–70 %. *Crab-like* cyklizaci lze zároveň využít k syntéze *N*-substituovaného cyklenu<sup>[27]</sup> a dalších makrocyclů.



**Obrázek 8**

c) ***N*-substituce selektivně chráněných tetraazacykloalkanů** spojuje syntézu mono- a tri-*N*-funkcionalizovaných derivátů, jak již bylo uvedeno. Cenným prekurzorem vhodným k přípravě řady tri-*N*-substituovaných tetraazamacrocyklů je jejich *N*-monobenzylovaný derivát. Benzyl je běžná chránicí skupina v chemii polyaminů, která má řadu výhod. Snadno se naváže (reakcí  $\text{PhCH}_2\text{Br}$  v MeCN za přítomnosti báze), je stálá i za drastických hydrolytických podmínek a lze ji snadno odstranit (katalyzovanou redukcí vodíkem na Pd/C). Tento přístup lze ilustrovat např. na syntéze monobenzylycyklamu z tris-Boc cyklamového derivátu, kterou publikovali Dong a Lindoy.<sup>[28]</sup> Vlastní benzylace a odstranění chránicích skupin probíhá s výtěžkem kolem 90 %.

### 2.2.3 Selektivně di-*N*-substituované tetraazacykloalkany

Příprava selektivně di-*N*-funkcionalizovaných tetraazamacrocyklů je tím náročnější, čím nižší je symetrie daného macrocyklu. Syntéza se musí vypořádat s možným vznikem různých di-*N*-substituovaných regioizomerů a to i v případě, že použijeme jediný typ substituentu. Symetrický cyklen (2222 tetraamin)\* poskytuje izomery dva – *cis* a *trans*. U cyklamů (2323 tetraamin)\* nalézáme regioizomery tři. A v případě 1,4,7,11-tetraazacyklotetradekanu (2233 tetraamin)\* můžeme získat čtyři di-*N*-substituované deriváty.

a) **Přímá substituce**, jak z výše uvedeného vyplývá, není ve většině případů vhodnou cestou. Poskytuje obtížně dělitelnou směs různě zastoupených di-*N*-

\* číslovky 2 a 3 značí počet uhlíkových atomů spojujících sousední aminoskupiny

substituovaných stereoizomerů s nepříliš lákavými výtěžky. V některých případech mohou vznikat i tri-*N*-funkcionalizované deriváty.<sup>[29]</sup>

Elegantní řešení vhodné k syntéze *trans* disubstituovaných derivátů cyklu předkládají Kovacz a Sherry.<sup>[30]</sup> Základem je pH závislost selektivní *trans* diprotonizace cyklu (optimální pH bylo stanoveno na 2–3). Z rozložení náboje vyplývá, že preferováno bude *trans* uspořádání. Protonizované sekundární aminoskupiny nemohou být elektrofilně substituovány. Acylace selektivně probíhá do *trans* poloh. Výtěžky *trans* disubstituovaných derivátů cyklu se pohybují v rozmezí 90–98 %. Analogické reakce na cyklu však poskytují obtížně dělitelnou směs produktů.<sup>[31]</sup>

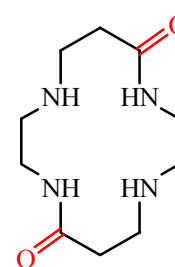
**b) Cyklizace *N*-substituovaných prekurzorů tetraazacykloalkanů** je úspěšná a efektivní metoda. Opět se nabízí několik možností cyklizace.

*Barefieldova* metoda a její modifikace pro přípravu 1,4-disubstituovaných derivátů cyklu.<sup>[10]</sup>

*Richmanova-Atkinsonova* syntéza<sup>[13, 32]</sup> umožňující připravit *trans* disubstituované deriváty cyklu a cyklu (**Obrázek 3** – podkapitola 2.2.1). Nelze však takto získat *cis* regioizomery.

Třetí možností je *crab-like* cyklizace. *Bradshaw et al.*<sup>[26]</sup> takto získali 1,11-dimethylcyklam s výtěžkem 86 %. *Crab-like* cyklizaci lze využít k přípravě *cis* regioizomerů (**Obrázek 8** – podkapitola 2.2.2). (První dvě metody byly podrobněji popsány v podkapitole 2.2.1; třetí v podkapitole 2.2.2.)

Další cesta směřuje k difunkcionalizovaným derivátům cyklu přes dioxocyklam. Amidoskupiny dioxocyklu nejsou za běžných podmínek substituovatelné. Elektrofilní částice proto selektivně reagují s dusíky aminoskupin. V současné době je znám 5,7-*cis*- a *trans*-dioxocyklam. *Tabushi et al.*<sup>[33]</sup> připravili reakcí 1,4,8,11-tetraazaundekanu s diethyl malonátem v ethanolu 5,7-*cis*-dioxocyklam,\* který je prekurzorem 1,11-disubstituovaných derivátů cyklu. *Tomalia et al.*<sup>[34]</sup> získali cyklizací methyl akrylátu s ethylendiaminem *trans*-dioxocyklam vhodný k syntéze *trans* disubstituovaných derivátů cyklu (**Obrázek 9**). Výtěžky obou dioxocyklamů jsou pouze 30 %. Vychází se však z levných a snadno dostupných chemikálií. Jemná redukce



*trans*-dioxocyklam

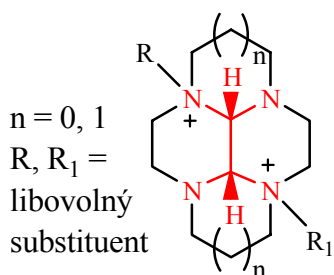
**Obrázek 9**

\* 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-2,4-dion

amidových skupin (typicky  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , reflux, několik dní) umožňuje zavedení citlivějších funkčních skupin.

c) ***N*-substituce selektivně chráněných tetraazacykloalkanů** je z výše uvedených postupů nejvýhodnější k přípravě disubstituovaných derivátů s jediným typem postranního řetězce. Z dostupných publikací můžeme vysledovat, že běžné chránící postupy vedou převážně k syntéze *trans* derivátů. Chránění vhodná k přípravě *cis* disubstituovaných tetraazamacrocyklů stále zůstávají panensky nedotčenou krajinou. (Denat *et al.*<sup>[6a]</sup> uvádí, že dosud jedinou cestou k syntéze 1,4-dibenzylcyclamu je *barefieldovská* cyklizace dibenzylovaného tetraaminu glyoxalem za účasti nikelnatých iontů.<sup>[10b]</sup>)

Tetraazamacrocykly obsahující aminal jako chránící skupinu jsou významným



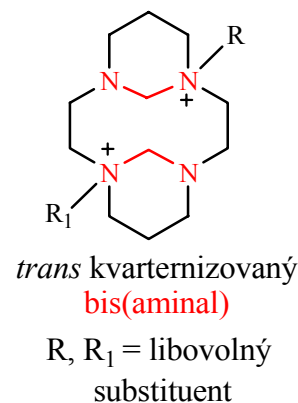
*trans* kvarternizovaný  
*cis*-bis(aminal)  
 s glyoxalovým můstkem

**Obrázek 10**

(**Obrázek 10**). Postupnou alkylací lze získat *trans* disubstituované deriváty s odlišným postranním řetězcem.<sup>[6b]</sup> Alkylaci je zároveň možné provést pouze do prvního stupně za vzniku monosubstituovaných derivátů. Odštěpení glyoxal-bis(aminalového) můstku se provádí odlišně u mono- (hydroxylamin v bezvodém EtOH, reflux, několik hodin) a disubstituovaných derivátů (10% NaOH, RT, několik hodin).<sup>[6b, 36]</sup>

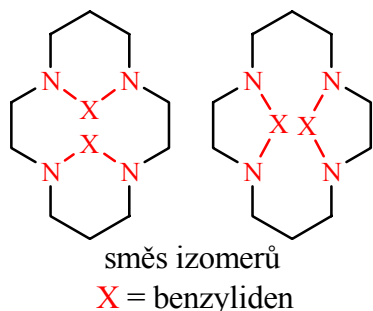
*Trans*-bis(aminal) (lišící se od *cis*-bis(aminalu) polohou vodíkových atomů glyoxal-aminalového můstku) neumožňuje přípravu *N*-funkcionalizovaných derivátů.<sup>[6b]</sup> Důvodem je značná stabilita *trans*-bis(aminalového) skeletu, neumožňující odbourání glyoxal-aminalového můstku ani za tvrdých hydrolytických podmínek.<sup>[6b]</sup>

Obdobou výše uvedeného glyoxalovaného aminalu je **bis(aminal)** se dvěma formaldehydovými můstky. S výtěžkem 95 % vzniká reakcí cyklamu s 30% roztokem hydroxidu sodného v dichlormethanu za refluxu<sup>[37]</sup> či reakcí cyklamu s vodným roztokem formaldehydu při laboratorní teplotě.<sup>[38]</sup> S vhodnými alkylačními činidly poskytuje *trans* disubstituované deriváty (**Obrázek 11**). Odbourání aminal-formaldehydových můstků je analogické jako u glyoxalovaných derivátů (10% NaOH, RT, několik hodin). Reduktivním štěpením *trans* kvarternizovaného bis(aminalu) (nadbytek NaBH<sub>4</sub> v EtOH) lze získat plně substituovaný cyklam s methyly v *trans* poloze.<sup>[37a]</sup>



**Obrázek 11**

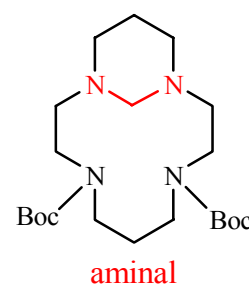
Pokud je reductivnímu štěpení podroben výchozí (nefunkcionalizovaný) bis(aminal), vzniká směs *cis*- a *trans*-dimethylecyclamu.<sup>[39]</sup>



**Obrázek 12**

*Tripier et al.*<sup>[40]</sup> sledovali reakce cyklamu s aldehydy. Zajímavé výsledky získali reakcí cyklamu s nadbytkem benzaldehydu v THF za refluxu. Produktem byla směs dvou bis(aminalů) s benzaldehydovým můstkem (**Obrázek 12**). Reduktivním štěpením této směsi byl získán pouze *trans*-dibenzylcyclam s celkovým výtěžkem 31 %.

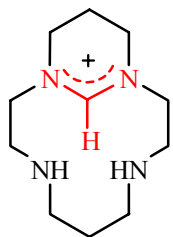
*Guilard et al.*<sup>[41]</sup> otevřeli cestu vedoucí přes aminal k *cis*-disubstituovaným derivátům cyklamu v poloze 1,11. Cyklam reakcí (diethylamino)trialkylstannanů – R<sub>3</sub>SnNEt<sub>2</sub> – v dichlormethanu poskytuje selektivně produkt, který má jediný aminal-formaldehydový můstek v poloze 1,11. Vzniká s výtěžkem 77 %. Autoři vzniklý aminal využili k syntéze mono- a 1,11-disubstituovaných derivátů cyklamu s mezikrokem Boc derivátů (**Obrázek 13**). Přímá reakce aminalu s elektrofilu není možná.



**Obrázek 13**

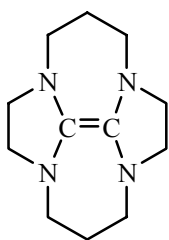
*Davies et al.*<sup>[42]</sup> vytvořili elegantní postup syntézy 1,11-difunkcionalizovaných derivátů cyklamu. Reakcí cyklamu s ekvimolárním množstvím DMFDMA v chloroformu za refluxu





formamidinium

**Obrázek 14**



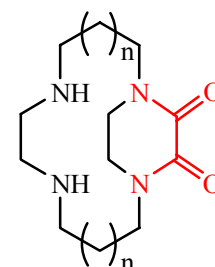
**Obrázek 15**

vzniká snadno krystalovatelná stálá sůl **formamidinia** s výtěžkem 75 % (**Obrázek 14**). Analogická reakce provedená v EtOH poskytuje zcela odlišný produkt – tetracyklický derivát cyklamu (**Obrázek 15**). Tato reakce je ukázkou, jak obrovský vliv může mít použité rozpouštědlo na výsledek reakce. Výhodou oproti předešlé metodě je možnost přímé alkylace elektrofilními činidly. Odštěpení chránicí skupiny se provádí bazickou hydrolyzou (KOH v EtOH / H<sub>2</sub>O, reflux, 12 h).

Cest, které vedou k 1,4-disubstituovaným derivátům cyklamu a cyklenu, je v současné době známo jen velmi málo. Jednou z nich je využití diethyl oxalátu jako chránicího činidla.<sup>[43]</sup> Reakcí cyklamu (resp. cyklenu) s diethyl oxalátem za refluxu v bezvodém ethanolu vzniká **cyklamoxamid** s výtěžkem 82 % (resp. **cyklenoxamid** s výtěžkem 96 %)

(**Obrázek 16**). Alkylací běžnými elektrofilními činidly (PhCH<sub>2</sub>Br, PrBr, PyCH<sub>2</sub>Cl·HCl) a následným odbouráním oxamidové chránicí skupiny vznikají 1,4-disubstituované deriváty cyklamu a cyklenu. Výtěžky se pohybují v rozmezí 70–96 %. K odstranění chránicí skupiny se využívá bazická (5 M NaOH, 90 °C, přes noc) či kyselá (6 M HCl, 90 °C, jeden až dva dny) hydrolyza. Nepříliš jemné podmínky ochrání nedovolují přímé zavedení senzitivnějších skupin.

Jiný typ reakcí poskytující 1,4-difunkcionalizované deriváty cyklenu vychází z monosubstituovaného cyklenu s methinovým můstkem<sup>[24]</sup> (viz podkapitola 2.2.1). Jeho následnou alkylací vzniká formamidiniová sůl se selektivně vázanými postranními skupinami v poloze 1,4. Selektivita disubstituce je dána stabilizací pětičlenného kruhu nově vznikající formamidiniové skupiny. Odstranění formamidiniové skupiny se provádí ve dvou krocích analogicky odbourání methinového můstku (viz podkapitola 2.2.1). V prvním kroku se jemnou hydrolyzou převede formamidiniová skupina na formylovou skupinu. Ve druhém kroku se kyselou hydrolyzou odštěpí formylová skupina. Celkový výtěžek 1,4-disubstituovaných derivátů cyklenu se pohybuje kolem 45 %.



n = 0 **cyklenoxamid**  
n = 1 **cyklamoxamid**

**Obrázek 16**

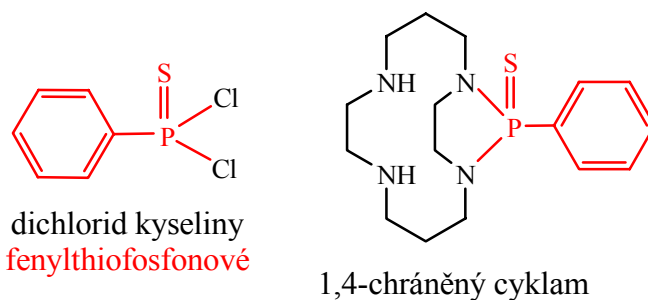
## 2.3 Cíl práce

Předložená diplomová práce má vytyčeny tři základní cíle:

- 1) použít **fenylthiofosfonovou** skupinu jako nové selektivní 1,4-chránění cyklamů (**Obrázek 17**)
- 2) studovat podmínky odstranění této chránící skupiny
- 3) aplikovat nové chránění k syntéze modelových derivátů – 1,4-**dibenzyl**cyklamů a dosud nepopsaného ligandu 1,4-H<sub>4</sub>TE2P (**Obrázek 18**)

Možnost selektivního vázání fenylthiofosfonové skupiny na cyklam v poloze 1,4 vychází z analogie nalezené pro thiofosforhydrazon<sup>[44]</sup> (viz podkapitola 3.1.2 – autoři se nezabývají 1,4-chráněním cyklamů, poukazují však na potenciálně možné využití k syntéze 1,4-disubstituovaných derivátů cyklamů).

Na tomto základě byla navržena fenylthiofosfonová skupina jako potenciálně vhodné 1,4-chránění cyklamů (**Obrázek 17**). Vlastním chránícím činidlem byl zvolen snadno připravitelný dichlorid kyseliny fenylthiofosfonové.



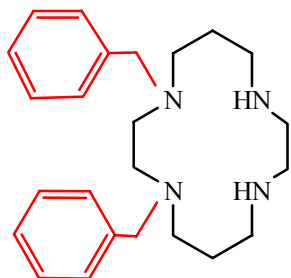
**Obrázek 17**

Odštěpitelnost fenylthiofosfonové skupiny se očekává snažší či analogická skupinám obsahujícím fosfor (thiofosforyl, fosforyl)<sup>[22]</sup> využívaným k tri-*N*-chránění tetraazamakrocyclů (viz podkapitola 2.2.1).

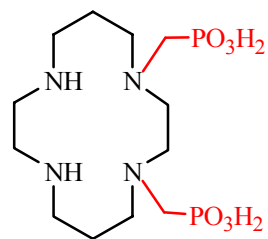
1,4-dibenzylcyklam byl zvolen jako vhodný prekurzor k syntéze dalších 1,4-disubstituovaných derivátů cyklamů (důvodem jsou ideální vlastnosti benzylových chránících skupin – viz podkapitola 2.2.2).

Dosud nepopsaný ligand 1,4-H<sub>4</sub>TE2P byl vybrán jako poslední kamínek do mozaiky jeho známých regioizomerů (1,8-H<sub>4</sub>TE2P<sup>[45]</sup> a 1,11-H<sub>4</sub>TE2P<sup>[46]</sup>). Očekávají se zde dobré koordinační schopnosti vůči iontům přechodných kovů. Vzhledem

ke stereochemii vznikajících chelátových kruhů při komplexaci by ligand mohl vykazovat výbornou selektivitu pro různé ionty – zvláště pak  $\text{Cu}^{2+}$  (studium komplexotvorných vlastností 1,4- $\text{H}_4\text{TE2P}$  však není předmětem diplomové práce).



1,4-dibenzylcyklam



**1,4- $\text{H}_4\text{TE2P}$**

1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-  
1,4-bis(methylfosfonová kyselina)

**Obrázek 18**

### 3. Výsledky a diskuze

#### 3.1 1,4-chránění cyklamů – zavedení fenylthiofosfonové skupiny

##### 3.1.1 Dichlorid kyseliny fenylthiofosfonové

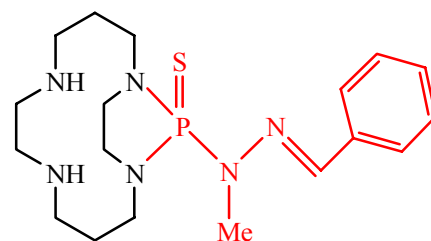
Dichlorid kyseliny fenylthiofosfonové –  $\text{PhP(S)Cl}_2$  – je snadno připravitelná látka z relativně levných komerčně dostupných chemikálií. Existují dva syntetické přístupy. První vychází z oxidace dichlorfenylfosfinu sírou. Druhý (využitý k syntéze) z rovnovážné reakce dichlorfenylfosfinu s nadbytkem sulfid-trichloridu fosforečného<sup>[47]</sup> (viz podkapitola 4.3.1). Výsledný produkt se odděluje vakuovou destilací. Produkt byl získán s výtěžkem 95 %. Látka byla charakterizována  $^{31}\text{P}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopií. Dichlorid kyseliny fenylthiofosfonové v přítomnosti vody snadno hydrolyzuje, jeho další použití vyžaduje sušená rozpouštědla. Není však nutná inertní atmosféra. V porovnání s analogickým dichloridem kyseliny fenylfosfonové –  $\text{PhP(O)Cl}_2$  – je uvedená látka méně reaktivní.

V dalších reakcích byl produkt využit k zavedení fenylthiofosfonové chránicí skupiny.

##### 3.1.2 Pokusy o 1,4-chránění cyklamů

Bylo uvedeno, že možnost selektivního vázání fenylthiofosfonové skupiny na cyklam v poloze 1,4 vychází z analogie nalezené pro **thiofosforhydrazon**<sup>[44]</sup> (**Obrázek 19**). Další klíčovou informací je skutečnost, že reakce za daných podmínek neprobíhá do druhého stupně. Autoři se však nezabývají 1,4-chráněním cyklamů, zmiňují ale, že uvedená látka by mohla být prekurzorem 1,4-disubstituovaných derivátů cyklamů.

Na tomto základě byla provedena reakce cyklamů s  $\text{PhP(S)Cl}_2$  (3 ekv.) v suchém dichlormethanu za účasti vyžíhaného uhličitanu draselného (2 ekv.) při laboratorní teplotě. Po pěti dnech stále zůstal v reakční směsi nedoreagovaný cyklam (zřejmě ve formě nerozpustného uhličitanu). Reakce probíhala zároveň i do druhého stupně (zjištěno na základě  $^1\text{H}$  NMR) (**Obrázek 23** – podkapitola 3.1.5). Výtěžek chráněného cyklamů byl zcela



cyklam s navázaným  
1,4-**thiofosforhydrazonem**

**Obrázek 19**

tristní, pouze 12 %.

Optimalizování reakce bylo zaměřeno dvěma směry. Na minimalizování podílu nezreagovaného cyklamu a na omezení průběhu reakce do druhého stupně.

1) Množství nezreagovaného cyklamu může být omezeno:

- a) změnou použité báze
- b) změnou rozpouštědla
- c) zvýšením množství použitého chránícího činidla – PhP(S)Cl<sub>2</sub> (tuto možnost nemá smysl dále uvažovat vzhledem k nežádoucímu průběhu reakce do druhého stupně)

Bylo zjištěno, že největší vliv na podíl nezreagovaného cyklamu má použitá báze. Nízké výtěžky heterogenního provedení reakce s uhličitánem draselným jsou zřejmě způsobeny vznikem nerozpustného uhličitanu cyklamu. Jeho nerozpustnost v nepolárních rozpouštědlech a nízká reaktivita způsobená dvojnásobnou protonizací má za následek další neúčast v reakcích s elektrofilními činidly. Proto byla v mikroměřítku provedena řada homogenních reakcí s několika typy bází s odlišnými hodnotami pK<sub>A</sub> (pyridin, 2,6-lutidin, triethylamin).<sup>\*</sup> Průběh reakcí byl sledován TLC (detekce Cu<sup>2+</sup> na přítomnost cyklamu). Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití 2 ekv. triethylaminu. Nižší bazicita pyridinu a 2,6-lutidinu nepostačuje k deprotonaci cyklamu.

V mnoha případech má použité rozpouštědlo zásadní vliv na výsledek reakce. Proto bylo vyzkoušeno několik rozpouštědel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, toluen, dioxan, THF, MeCN). Ukázalo se, že acetonitril a ethery jsou kvůli velice nízké rozpustnosti cyklamu nevhodné. Nejlepších výsledků bylo docíleno v chlorovaných rozpouštědlech, ve kterých je cyklam dobře rozpustný a množství zbytkového cyklamu po reakci je nízké.

2) Průběh reakce do druhého stupně může být potlačen:

- a) snížením množství použitého chránícího činidla – PhP(S)Cl<sub>2</sub>
- b) pomalým přidáváním chránícího činidla do reakční směsi
- c) zředovacím efektem
- d) teplotou

Omezit průběh reakce do druhého stupně se podařilo jen částečně, přestože bylo

---

<sup>\*</sup> podmínky reakce byly zvoleny takto – CHCl<sub>3</sub>, báze (2 ekv.) / (10 ekv.), PhP(S)Cl<sub>2</sub> (1,1 ekv.), RT

množství použitého chránicího činidla sníženo na 1 ekv., doba přidavku vzrostla na několik hodin a reakce byla prováděna ve velkém zředění (70 ml CHCl<sub>3</sub> na 1 g cyklamů).

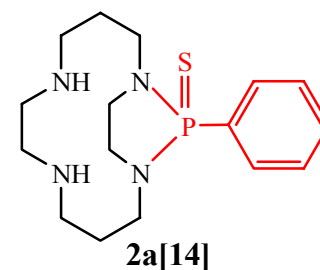
Současně byl zkoumán vliv teploty na výsledek reakce (reflux v CHCl<sub>3</sub> / chlazení na -50 °C; průběh sledován TLC). V obou případech začal velmi záhy vznikat kromě hledaného produktu i dvakrát substituovaný derivát cyklamů. Teplota tedy nemá vliv na omezení průběhu reakce do druhého stupně.

Zdá se, že navázání první chránicí skupiny usnadňuje zavedení druhé fenylothiofosfonové skupiny. Jev může být popsán stericnými změnami usnadňujícími průběh reakce do druhého stupně. Zároveň se může uplatňovat efekt narušení systému intramolekulárních vodíkových vazeb cyklamů po první substituci.

### 3.1.3 Cesta k cíli

Na základě výše uvedených pokusů byla provedena reakce cyklamů s PhP(S)Cl<sub>2</sub> (1 ekv.) za účasti triethylaminu (2 ekv.) v suchém chloroformu při laboratorní teplotě. Reakce byla provedena ve velkém zředění (70 ml CHCl<sub>3</sub> na 1 g cyklamů) s pomalým přidavkem chránicího činidla (12 h). Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC. Produkt byl získán sloupcovou chromatografií. Výtěžek chráněného cyklamů vzrostl na 50–60 %, výtěžek dvakrát substituovaného derivátu se pohyboval kolem 12 % (viz podkapitoly 3.1.5 a 4.3.3).

Produkt **2a[14]**<sup>\*,†</sup> (**Obrázek 20**) byl získán v podobě viskózního oleje, který stáním přes noc při laboratorní teplotě z velké části vykristaloval. Látka byla charakterizována <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>31</sup>P NMR. Součástí NMR charakterizace je i 2D spektroskopické měření HSQC.



**Obrázek 20**

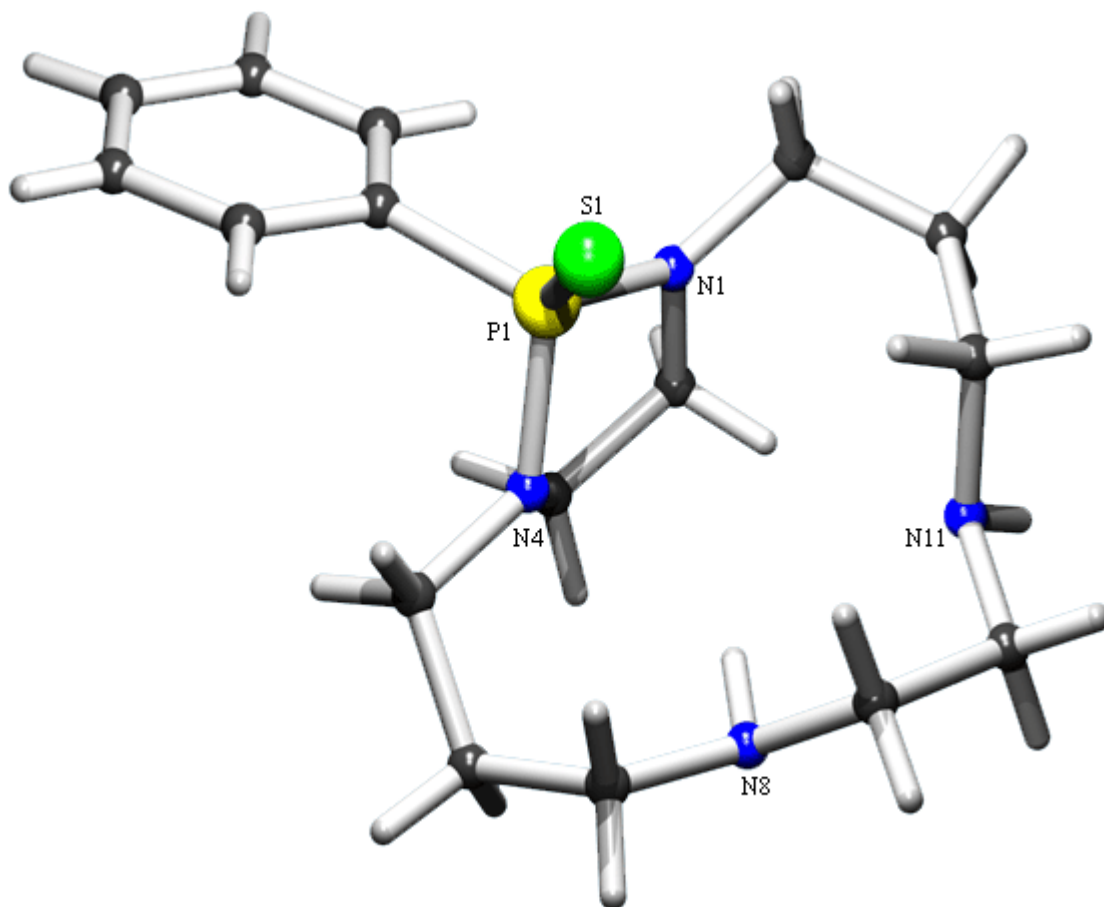
Pomocí hmotnostní spektroskopie byla stanovena relativní molekulová hmotnost. Byla stanovena teplota tání. Na základě elementární analýzy látka odpovídá sumárnímu vzorci C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>PS. Jednou z klíčových metod charakterizace celé této práce byla rentgenová difrakční analýza. Pouze s její pomocí se podařilo odpovědět na řadu otázek. Stanovením krystalové struktury bylo zjištěno, že produkt **2a[14]** byl získán v podobě volné báze<sup>‡</sup> neobsahující žádné solváty (**Obrázek 21**). Elementární analýza odpovídá stanovené krystalové struktuře. Podrobnější údaje rentgenové difrakční analýzy jsou k dispozici

\* 15-fenyl-1,5,8,12-tetraaza-15λ<sup>5</sup>-fosfacyklo[10.2.1]pentadekan-15-thion

† písmena **a**, **b** značí orientaci fenylové skupiny vzhledem k makrocyklu (viz podkapitola 3.1.4)

‡ látka **2a[14]** byla též získána jako síran – (C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>PS)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·2,75H<sub>2</sub>O (sumární vzorec vychází ze stanovené krystalové struktury – viz podkapitola 3.1.4)

v příloze (viz kapitola 6.1 – Tabulka 1). Data získaná z ostatních metod charakterizace jsou uvedeny v podkapitole 4.3.3.



**molekulární struktura 1,4-chráněného cyklamů 2a[14]**  
krystalová struktura odpovídá sumárnímu vzorci  $C_{16}H_{27}N_4PS$

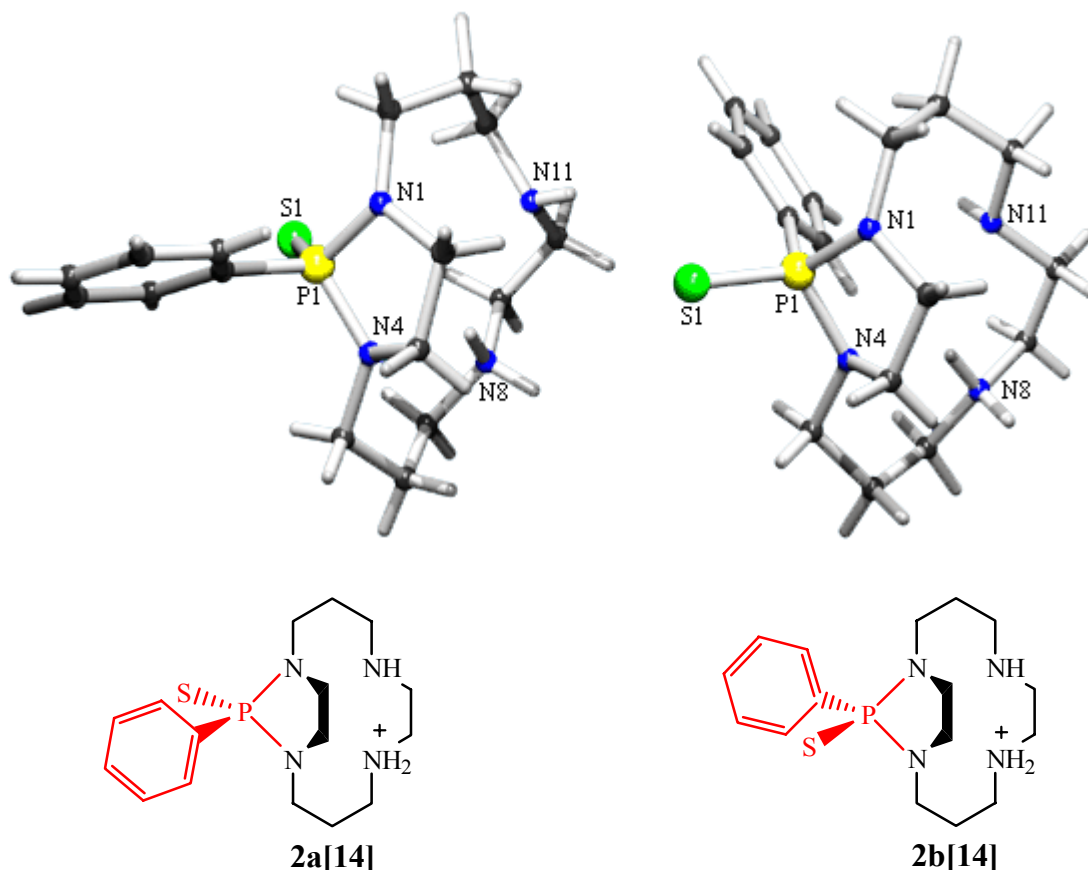
**Obrázek 21**

### 3.1.4 Charakterizace stereoizomerů 1,4-chráněného cyklamů

Bylo pozorováno, že v průběhu sloupcové chromatografie (silikagel,  $NH_3 : MeOH$  1 : 6) dochází v minoritním množství ke vzniku dvou nových látek s nápadně ostře ohraničenou skvrnou na TLC (viz podkapitola 4.3.3) (TLC reakční směsi před chromatografií tyto skvrny nerozlišuje). Jako jediné logické vysvětlení se nabízí možnost izomerace nebo částečné výměny atomu síry fenylthiofosfonové skupiny za kyslík během chromatografie. Možnost částečné nebo úplné hydrolýzy P–N vazeb chránící skupiny bazickou hydrolýzou je vyloučena (viz podkapitola 3.2.2).

Odpověď byla nalezena až ve chvíli, když se dočišťováním zbytků z několika chromatografií podařilo jednu z neznámých látek izolovat ve větším množství (řádově

stovky mg).<sup>\*</sup> Neznámá látka **2b[14]**<sup>†</sup> přes noc vykristalovala z dichlormethanu. Rentgenová difrakční analýza potvrdila, že se jedná o druhý stereoizomer produktu lišící se orientací fenylové skupiny vzhledem k makrocyklu (**Obrázek 22**).



### srovnání molekulárních struktur stereoizomerů 1,4-chráněného cyklamů

síranový anion a solváty nejsou zakresleny, pro větší názornost jsou doplněny strukturální vzorce získaných stereoizomerů

**Obrázek 22**

Jedna záhada byla vysvětlena a druhá čekala na odpověď. V žádném z reakčních kroků (viz podkapitola 4.3.3) nebyla totiž látka **2a[14]** a **2b[14]** vystavena síranům (např. v podobě sušidel) či kyselině sírové. Přesto byly získány monokrystaly obou stereoizomerů jako sírany.<sup>‡</sup>

Bylo dokázáno, že síranové anionty pocházejí z používaného silikagelu MERCK,

<sup>\*</sup> druhou neznámou látku se izolovat nepodařilo

<sup>†</sup> písmena **a**, **b** značí orientaci fenylové skupiny vzhledem k makrocyklu

<sup>‡</sup> látka **2a[14]** byla též získána jako volná báze – C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>PS (viz podkapitola 3.1.3)



odkud jsou během chromatografie vyplavovány čpavkovou soustavou (NH<sub>3</sub> : MeOH 1 : 6). Kvalitativní důkaz síranů byl proveden barnatými kationty (viz podkapitola 4.3.4).

Látka **2a[14]** vykristalovala z deuterovaného chloroformu v NMR kyvetě. Na základě rentgenostrukturní analýzy byl látce přidělen sumární vzorec s nestechiometrickým počtem krystalové vody (C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>PS)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·2,75H<sub>2</sub>O. Látka krystalizuje v monoklinické krystalové soustavě. Bylo nalezeno několik intermolekulárních vodíkových vazeb mezi vodíky na atomech N8, N11 a síranovým aniontem (resp. molekulami krystalové vody). Podrobnější údaje získané z rentgenové difrakční analýzy jsou uvedeny v příloze (viz kapitola 6.1 – Tabulka 2) (**Obrázek 22**).

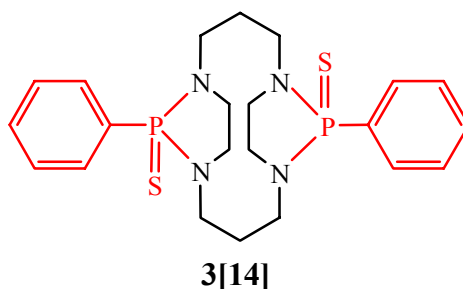
Krystalům druhého stereoizomeru **2b[14]** na základě rentgenostrukturní analýzy náleží sumární vzorec (C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>PS)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O. Narozdíl od předešlého izomeru látka krystalizuje v romboické krystalové soustavě. Z intermolekulárních vodíkových vazeb jsou nejzajímavější vazby mezi vodíkovým atomem protonizovaného dusíku N8 a síranovým aniontem. Podrobnější údaje získané z rentgenové difrakční analýzy jsou uvedeny v příloze (viz kapitola 6.1 – Tabulka 2) (**Obrázek 22**). Z dalších metod charakterizace bylo provedeno <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>31</sup>P NMR měření. Součástí NMR charakterizace je i 2D spektroskopické měření HSQC. Pomocí hmotnostní spektroskopie byla stanovena relativní molekulová hmotnost. Byla stanovena teplota tání. Podrobnější údaje jsou k dispozici v podkapitole 4.3.3. Elementární analýza nebyla provedena vzhledem k nedostatečnému množství látky. Všechny charakterizace jsou v souladu se strukturním vzorcem získaným z rentgenové difrakční analýzy.

Bylo řečeno, že reakcí cyklamů s PhP(S)Cl<sub>2</sub> přednostně vzniká látka **2a[14]**. Látka **2b[14]** vzniká v minoritním množství až v průběhu chromatografie (NH<sub>3</sub> : MeOH 1 : 6). Při pokusu o bazickou hydrolyzu látky **2a[14]** došlo za daných podmínek téměř kvantitativně k velmi rychlé izomeraci (viz podkapitola 3.2.2). Dále bylo pozorováno, že čistý vzorek látky **2b[14]** rozpuštěný v roztoku ethanolu při teplotě kolem 25 °C částečně přechází na stereoizomer **2a[14]** za dobu řádově týdnů (sledováno pomocí TLC). Analogické chování látky **2a[14]** nebylo pozorováno. Z těchto pozorování vyplývá, že oba stereoizomery jsou ve vzájemné rovnováze, která vykazuje výraznou pH závislost (v silně bazickém prostředí je preferován stereoizomer **2b[14]**). Vliv teploty na izomeraci nebyl studován.

### 3.1.5 Charakterizace vedlejšího produktu

Produktem nežádoucího průběhu výchozí reakce je látka **3[14]**<sup>\*</sup> substituovaná do druhého stupně (**Obrázek 23**).

Veškerá charakterizace látky se v podstatě omezuje na rentgenovou difrakční analýzu. NMR charakterizaci se podařilo naměřit pouze pro <sup>1</sup>H, kde poměr integrálních intenzit aromatických a alifatických vodíků 1 : 2 odpovídá látce **3[14]**. Výsledkem <sup>31</sup>P NMR je však změť píků v rozsahu 78–84 ppm. Nečitelnost NMR spekter by mohla být dána množstvím stereoizomerů, kterých teoreticky může být až šest.<sup>†</sup> Neúspěšně provedená elementární analýza a hmotnostní spektroskopie však potvrzuje, že látku se nepodařilo získat v čistém stavu. Krystalizací v NMR kyvetě z deuteriochloroformu byl získán monokrystal nejvíce symetrického izomeru *trans*-**3aa[14]**. Látka odpovídá sumárnímu vzorci C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Podrobnější údaje rentgenové difrakční analýzy jsou uvedeny v příloze (viz kapitola 6.1 – Tabulka 1) (**Obrázek 24**). Údaje NMR spektroskopie jsou k dispozici v podkapitole 4.3.3.



**Obrázek 23**

<sup>\*</sup> 15,16-difenyl-1,5,8,12-tetraaza-15 $\lambda^5$ ,16 $\lambda^5$ -difosfatricyklo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>]hexadekan-15,16-dithion

<sup>†</sup> *cis*-**3aa[14]**

*trans*-**3aa[14]**

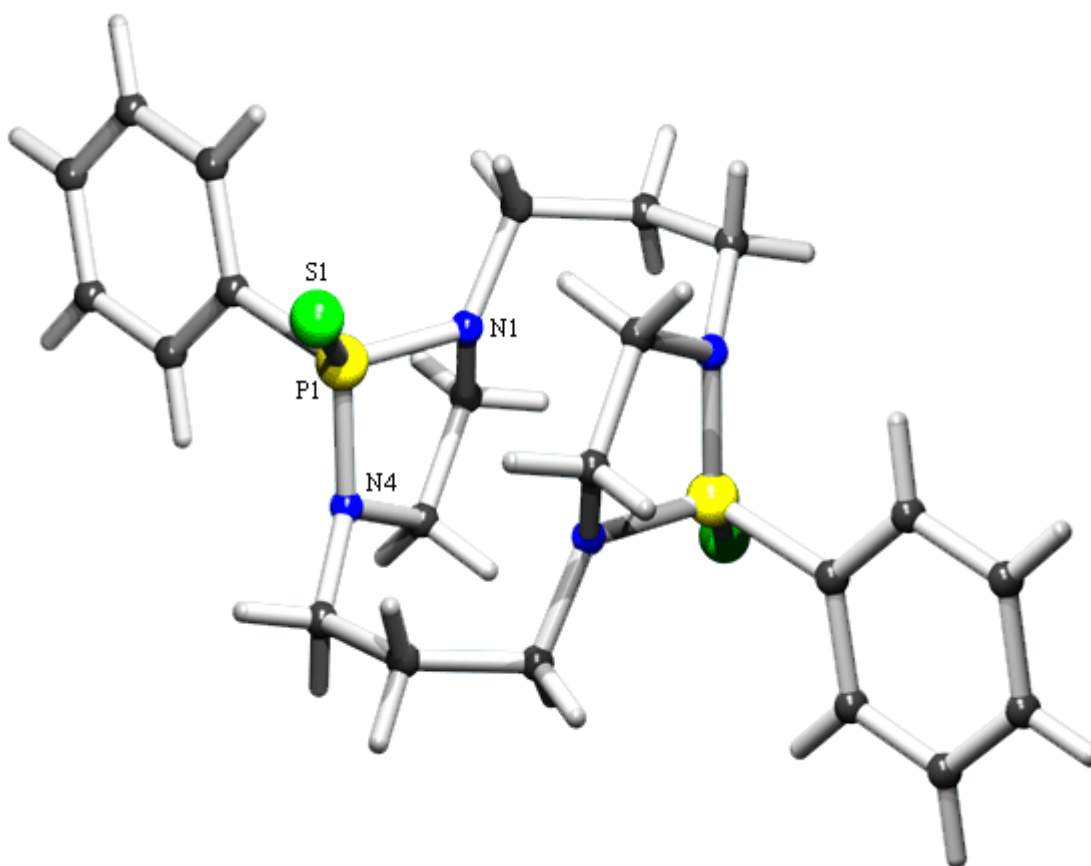
*cis*-**3ab[14]**

*trans*-**3ab[14]**

*cis*-**3bb[14]**

*trans*-**3bb[14]**

*cis*- a *trans*- označuje vzájemnou polohu fosforů (na stejnou / různou stranu) vzhledem k rovině makrocyklu písmena **a**, **b** značí orientaci fenylové skupiny vzhledem k makrocyklu



**molekulární struktura vedlejšího produktu *trans*-3aa[14]**  
 krystalová struktura odpovídá sumárnímu vzorci  $C_{22}H_{30}N_4P_2S_2$

**Obrázek 24**

### 3.2 Možnosti odstranění chránící skupiny

Odstranitelnost fenylthiofosfonové skupiny se očekávala snažší či analogická skupinám obsahujícím fosfor (thiofosforyl, fosforyl)<sup>[22]</sup> využívaným k tri-*N*-chránění tetraazamakrocyclů. Skupiny se odbourávají kyselou hydrolyzou (10% HCl, reflux, 12 h) (viz podkapitola 2.2.1). Jiné způsoby odchránění nebyly v literatuře nalezeny.

Cílem několika následujících experimentů bylo nalézt co možná nejjemnější podmínky odbourání fenylthiofosfonové skupiny z 1,4-chráněného cyklamů.

#### 3.2.1 Kyselá hydrolyza

Podmínky kyselé hydrolyzy byly studovány jednoduchým  $^{31}P$  NMR kinetickým experimentem. Látka **2a**[14] byla rozpuštěna v 18% roztoku kyseliny chlorovodíkové (rozpuštěnost při RT není příliš vysoká). Za konstantní teploty 70 °C bylo v určitých

časových intervalech měřeno  $^{31}\text{P}$  NMR. Ve spektru byly pozorovány pouze dva signály. Signál výchozí látky **2a[14]** s chemickým posunem 76 ppm a signál produktu hydrolyzy –  $\text{PhP(O)(OH)}_2$  s chemickým posunem 21 ppm (signál  $\text{PhP(S)(OH)}_2$  v oblasti kolem 72 ppm nebyl nalezen). Na základě experimentálních dat byla sestavena kinetická rovnice hydrolyzy

$$A_t = A_0 \times \exp(-t / \tau)$$

a byl stanoven její poločas

$$\tau = 46,7 \pm 3,3 \text{ min,}$$

kde  $A_t$  je okamžitá relativní koncentrace výchozí látky,  $A_0$  je předexponenciální faktor,  $t$  je doba reakce [s],  $\tau$  je poločas hydrolyzy [s].

Poločas reakce  $\tau$  je poměrně dlouhý. Celková doba nutná k hydrolyze za daných podmínek se pohybuje kolem osmi hodin ( $10 \tau$ ). Podmínky štěpení fenylthiofosfonové skupiny jsou srovnatelné se skupinami obsahujícími fosfor uváděnými v literatuře.<sup>[22]</sup>

Analogický pokus provedený za laboratorní teploty nepřinesl pozitivní výsledek – hydrolyza za daných podmínek neprobíhá.

### 3.2.2 Bazická hydrolyza

Možnost bazického štěpení fenylthiofosfonové chránicí skupiny byla studována  $^{31}\text{P}$  NMR kinetickým experimentem analogickým studiu kyselé hydrolyzy (viz podkapitola 3.2.1). Byla volena konstantní teplota  $70^\circ\text{C}$  a časové intervaly měření byly shodné s předešlým experimentem. Jelikož je produktem hydrolyzy kyselina, byla látka **2a[14]** rozpuštěna v borátovém pufru podle *Sørensen-Walburna* s přidavkem několika kapek ethanolu z důvodu rozpustnosti výchozí látky (příprava pufru je uvedena v kapitole 4.1). Hodnota pH pufru při  $20^\circ\text{C}$  byla 11,1.

V  $^{31}\text{P}$  NMR spektru byly tentokrát pozorovány tři signály. Dva patří stereoizomerům výchozí látky **2[14]**. Významně zastoupen byl však jen izomer **2b[14]** s chemickým posunem 81 ppm a to již od počátku měření. Výchozí izomer **2a[14]** s chemickým posunem 77 ppm byl zastoupen jen minoritně ( $\approx 1\%$ ). Během přípravy a temperování vzorku muselo za daných podmínek dojít k rychlé, takřka kvantitativní izomeraci. Třetí signál odpovídal produktu hydrolyzy – tentokrát jím však byla  $\text{PhP(S)(OH)}_2$  s chemickým posunem 71 ppm (signál  $\text{PhP(O)(OH)}_2$  s chemickým posunem 21 ppm nebyl nalezen).

Oproti kyselému provedení byla rychlost hydrolyzy za těchto podmínek výrazně nižší (stupeň konverze po 12 h měření dosáhl přibližně 10 %). Bazická hydrolyza proto není použitelnou metodou k odstranění chránicí skupiny.

### 3.2.3 Vliv silného kationtového iontoměniče na odchránění

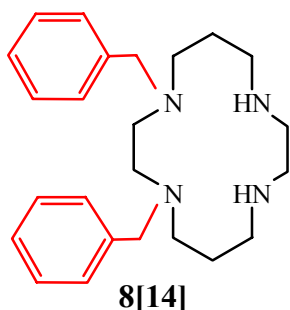
Novou cestou k odchránění za velmi mírných podmínek je zajímavý alternativní způsob štěpení fenylthiofosfonových skupin na silném kationtovém iontoměniči Dowex 50. K vlastní hydrolyze dochází po promytí vodou či vodným ethanolem.

Vliv kationtového iontoměniče na odchránění byl prokázán následujícím pokusem. Látka **2a[14]** byla rozpuštěna v minimálním množství ethanolu a vzorek byl nanesen na sloupec silného kationtového iontoměniče (Dowex 50, 100 / 50 mesh). Sloupec byl promyt nadbytkem vody. Bylo změřeno  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR eluátu. Signály odpovídaly fenylfosfonovým kyselinám.  $^1\text{H}$  NMR spektrum poskytovalo signály pouze v aromatické oblasti 7,6–8,1 ppm.  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum obsahovalo majoritní signál  $\text{PhP(S)(OH)}_2$  63 ppm\* a minoritní signál  $\text{PhP(O)(OH)}_2$  14 ppm (signál výchozí látky **2a[14]** kolem 76 ppm nebyl nalezen). V dalším kroku byl sloupec promyt nadbytkem 5% amoniaku ve směsi voda : ethanol 1 : 1. Opět bylo změřeno  $^1\text{H}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR. Žádný signál však nebyl nalezen. V posledním kroku byl iontoměnič promyt roztokem 18% kyseliny chlorovodíkové. Pomocí TLC (detekce  $\text{Cu}^{2+}$ ) byl dokázán cyklam jako další produkt hydrolyzy, výchozí látka nebyla detekována. Důkazem kompletně proběhlé hydrolyzy bylo  $^{31}\text{P}$  NMR spektrum, které v tomto kroku neobsahovalo žádný signál.

Podobný způsob odchránění byl poprvé pozorován na látce **6[14]** (viz podkapitola 3.3.2).

## 3.3 Syntéza modelových 1,4-derivátů cyklamů

### 3.3.1 1,4-dibenzylcyklam – syntéza a charakterizace



**Obrázek 25**

1,4-**dibenzyl**cyklam **8[14]** (Obrázek 25) je díky ideálním vlastnostem benzylových chránících skupin (viz podkapitola 2.2.1) vhodným prekurzorem k syntéze dalších 1,4-disubstituovaných derivátů cyklamů. V současné době existují pouze dvě pohodlné cesty k látce **8[14]** (*barefieldovská* cyklizace dibenzylovaného tetraaminu glyoxalem za účasti nikelnatých iontů<sup>[10a]</sup> a benzylace cyklamoxamidu<sup>[43]</sup> – viz podkapitola 2.2.3). Z těchto důvodů byl 1,4-

\* rozdíly hodnot  $\delta$  oproti předešlým experimentům jsou dány pH závislostí chemického posunu

dibenzylcyklam vybrán jako vhodná modelová látka k aplikaci nového 1,4-chránění cyklamů.

1,4-dibenzylcyklam **8[14]** byl připraven benzylací chráněného cyklamů **2[14]** nadbytkem benzylbromidu (2,5 ekv.) v suchém acetonitrilu za přítomnosti vyžíhaného uhlíčitanu draselného. Odbourání fenylthiofosfonové chránicí skupiny bylo provedeno kyselou hydrolyzou (konc. HCl, reflux, 12 h). Výsledný produkt **8[14]**·4HCl·2H<sub>2</sub>O byl získán sloupcovou chromatografií s výtěžkem 80 %. Jako vedlejší produkt byl získán monobenzylcyklam v množství 5 % (viz podkapitola 4.3.5).

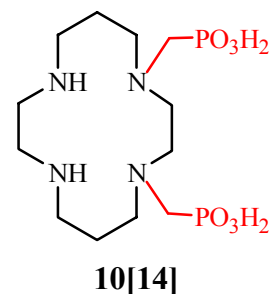
Celkový výtěžek látky **8[14]**·4HCl·2H<sub>2</sub>O (vztažený na výchozí cyklam) je 44 %.

Hledaný produkt byl charakterizován <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR. Pomocí hmotnostní spektroskopie byla stanovena relativní molekulová hmotnost. Byla stanovena teplota rozkladu. Všechny charakterizace jsou v souladu se stanovenou elementární analýzou. Vedlejší produkt byl identifikován na základě TLC (porovnání se standardem) a poměru integrálních intenzit <sup>1</sup>H NMR aromatických a alifatických vodíků. Údaje hmotnostní a NMR spektroskopie jsou k dispozici v podkapitole 4.3.5. Elementární analýza nebyla provedena.

### 3.3.2 Úskalí syntézy 1,4-H<sub>4</sub>TE2P

Druhým modelovým derivátem je dosud neznámý ligand 1,4-H<sub>4</sub>TE2P\* **10[14]** potenciálně vhodný ke komplexaci iontů přechodných kovů, zvláště Cu<sup>2+</sup> (**Obrázek 26**).

K přípravě látky **10[14]** byla navržena přímá syntetická cesta vycházející z chráněného cyklamů **2[14]**, který byl Mannichovou reakcí v modifikaci podle Sherryho *et al.*<sup>[48]</sup> převeden na difosfonátový derivát chráněného cyklamů **6[14]** (**Obrázek 27**) (meziprodukt nebyl izolován). Kyselou hydrolyzou (konc. HCl, reflux, čtyři dny) byla odstraněna fenylthiofosfonová chránicí skupina a esterové funkce. Příčinou výrazně tvrdších podmínek hydrolyzy oproti uvedeným v podkapitole 3.2.1 jsou neochotně se hydrolyzující esterové funkce. Průběh hydrolyzy byl sledován <sup>1</sup>H NMR na vymizení esterových funkcí. Reakcí byla získána směs produktů 1,4-H<sub>4</sub>TE2P, 1,4,8-H<sub>6</sub>TE3P<sup>†</sup> a



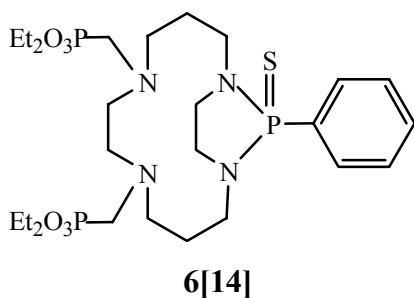
**Obrázek 26**

\* 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4-bis(methylfosfonová kyselina)

† 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4,8-tris(methylfosfonová kyselina)

H<sub>2</sub>TEP.\* Izolace a dočištění látek bylo provedeno na silném kationtovém iontoměniči Dowex 50 a na slabém kationtovém iontoměniči Amberlite CG 50. Výsledný produkt **10[14]** byl vysrážen z vodného roztoku acetonem. Látka **10[14]**·4H<sub>2</sub>O byla získána s výtěžkem 25 % (vztaženo na chráněný cyklam). Výtěžky vedlejších produktů byly 14 % (1,4,8-H<sub>6</sub>TE3P·3HCl·2H<sub>2</sub>O) a 10% (H<sub>2</sub>TEP) (viz podkapitola 4.3.6).

Celkový výtěžek látky **10[14]**·4H<sub>2</sub>O (vztažený na výchozí cyklam) je 14 %.



**Obrázek 27**

Po tomto neúspěchu byla vyzkoušena alternativní cesta s cílem nahradit tvrdé podmínky hydrolýzy ethylesterových funkcí jemnou hydrolýzou trimethylsilylesterových skupin (které se ve styku s vodou okamžitě hydrolyzují). Důvodem byla domněnka, že tvrdé podmínky hydrolýzy umožňují průběh *retro-Mannichovy reakce*, která dává vznik

nechtěným vedlejším produktům.

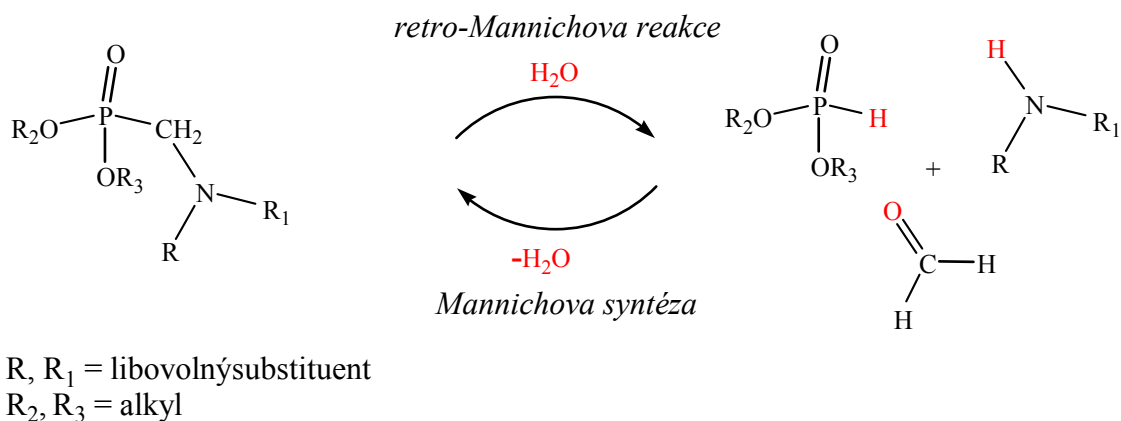
Vlastní reakce vycházela z látky **6[14]** připravené analogicky předchozímu experimentu (viz podkapitola 4.3.6). Po odstranění triethylfosfitu (provedeno na silném kationtovém iontoměniči převedením na diethylfosfit) a odbourání fenylthiofosfonové chránící skupiny byla látka převedena na trimethylsilylester nadbytkem trimethylsilylbromidu – Me<sub>3</sub>SiBr. Výsledek hydrolýzy byl však více než tristní. Byla získána směs hledaného produktu **10[14]** spolu s dalšími dvěma izomery 1,8- a 1,11-H<sub>4</sub>TE2P a látkou 1,4,8-H<sub>6</sub>TE3P (zjištěno pomocí TLC porovnáním se standardy).

Přes veškerá negativa přinesla reakce jedno překvapení. Poprvé zde bylo pozorováno štěpení fenylthiofosfonové chránící skupiny na silném kationtovém iontoměniči. Otevřela se tak nová možnost ochrání za velmi mírných podmínek.

Jediným vysvětlením vzniku nežádoucích vedlejších produktů může být *retro-Mannichova reakce*. Její podstata tkví v rovnovážném průběhu *Mannichovy syntézy*. Zpětnou reakcí dochází za vhodných podmínek k hydrolýze cílového produktu na výchozí látky. Pokud je již v tomto kroku odstraněna chránící skupina, může následně *Mannichovou syntézou* vznikat směs produktů s redistribuovanými esterovými pendanty do všech ostatních poloh. Skutečný průběh reakce je však složitý a dosud nebyl probádán.

\* 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylfosfonová kyselina

Velmi zjednodušené schéma předkládá **Obrázek 28**. Tato reakce byla již několikrát pozorována, výhradně však na esterech methylfosfonátových kyselin. Podobné chování bylo pozorováno během syntézy regioizomeru 1,11-H<sub>4</sub>TE2P. Reakce zde končila také na směsi všech regioizomerů H<sub>4</sub>TE2P.<sup>[46]</sup>



**Obrázek 28**

V první neúspěšné syntéze látky **10[14]** mohlo docházet k *retro-Mannichově reakci* během tvrdých podmínek kyselé hydrolyzy. V době, kdy fenylothiofosfonová chránicí skupina byla již odstraněna, zůstávala ještě část nehydrolyzovaných fosfonátových esterových funkcí. Ve druhém případě také došlo k odchránění před vlastní hydrolyzou esterů. *Retro-Mannichova reakce* zde proběhla na silném kationtovém iontoměničiči. Pokud vezmeme v úvahu možnost intermolekulárního průběhu *retro-Mannichovy reakce*, snadno vysvětlíme vznik všech produktů redistribucí esterových pendantů.

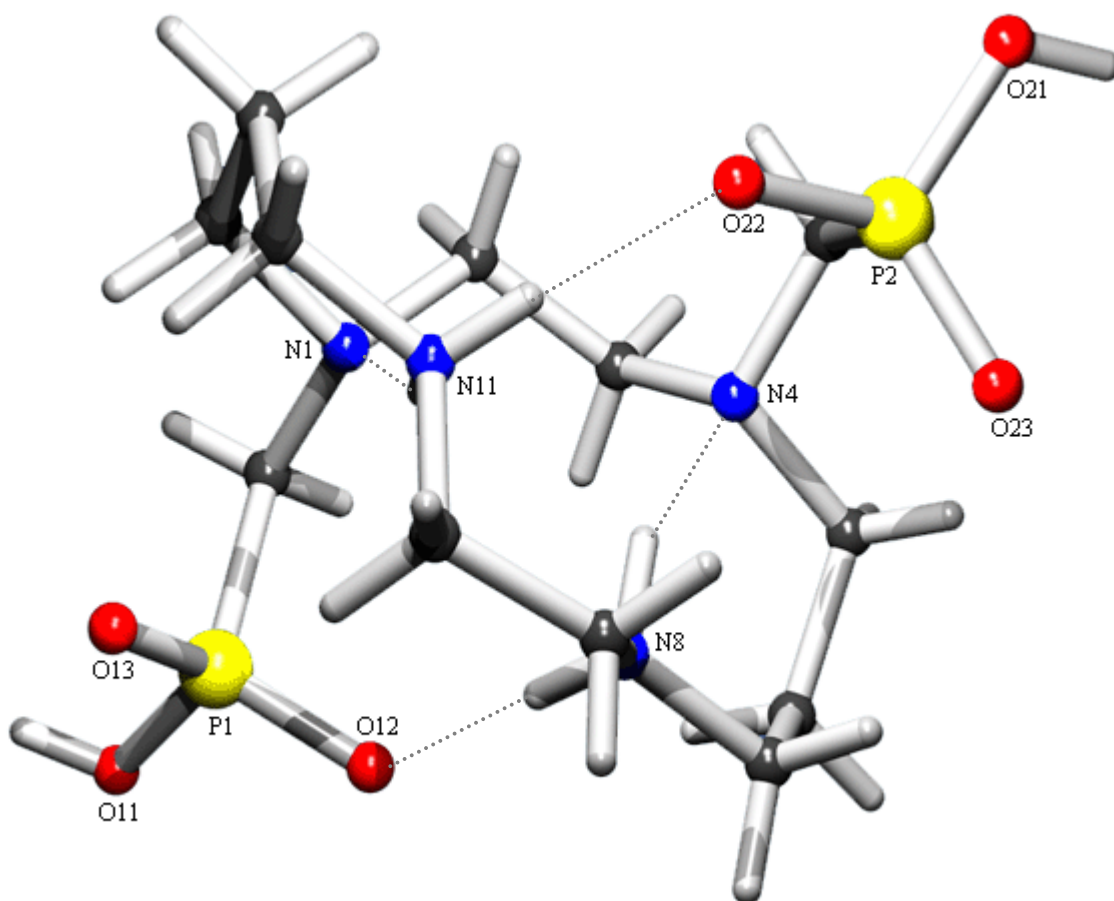
### 3.3.3 Charakterizace 1,4-H<sub>4</sub>TE2P

Látka **10[14]** velmi ochotně krystalizuje. Volnou krystalizací z vody byly získány krystaly vhodné pro rentgenovou difrakční analýzu. Běžněji byl produkt rekrystalován srážením vodného roztoku acetonem. Stanovením rentgenové difrakční analýzy látka odpovídá sumárnímu vzorci C<sub>12</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O. Krystalizuje v triklinické soustavě. Konformace makrocyklu je stabilizována čtyřmi intramolekulárními vodíkovými vazbami. Dvě z nich se nacházejí mezi vodíkovými atomy protonizovaných atomů dusíku sekundárních aminoskupin N8 (resp. N11) a dusíky nesoucími methylfosfonové pendantní skupiny N4 (resp. N1). Další dvě vedou z vodíkových atomů protonizovaných atomů dusíku sekundárních aminoskupin N8 (resp. N11) ke kyslíkovým atomům O12 (resp. O22)



methylofosfonové skupiny (**Obrázek 29**). Intermolekulárními vodíkovými vazbami jsou propojeny methylofosfonové skupiny sousedních molekul makrocyklu. Podrobnější údaje rentgenové difrakční analýzy jsou uvedeny v příloze (viz kapitola 6.1 – Tabulka 3).

Z dalších metod charakterizace bylo provedeno  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR měření. Pomocí hmotnostní spektroskopie byla stanovena relativní molekulová hmotnost. Látka byla podrobena elementární analýze. Dále bylo zjištěno, že zahříváním na teplotu  $100\text{ }^\circ\text{C}$  ztratí látka během 2 h čtyři molekuly krystalové vody, dlouhodobým stáním na vzduchu (týden) jsou všechny čtyři molekuly vody zpětně navázány. Byla stanovena teplota rozkladu. Všechny získané údaje se shodují s prezentovanou strukturou. Podrobnější informace jsou uvedeny v podkapitole 4.3.6.



**molekulová struktura ligandu 10[14]**

krystalová struktura odpovídá sumárnímu vzorci  $\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{P}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , intramolekulární vodíkové vazby jsou naznačeny tečkovaně

**Obrázek 29**

### 3.3.4 Charakterizace vedlejších produktů

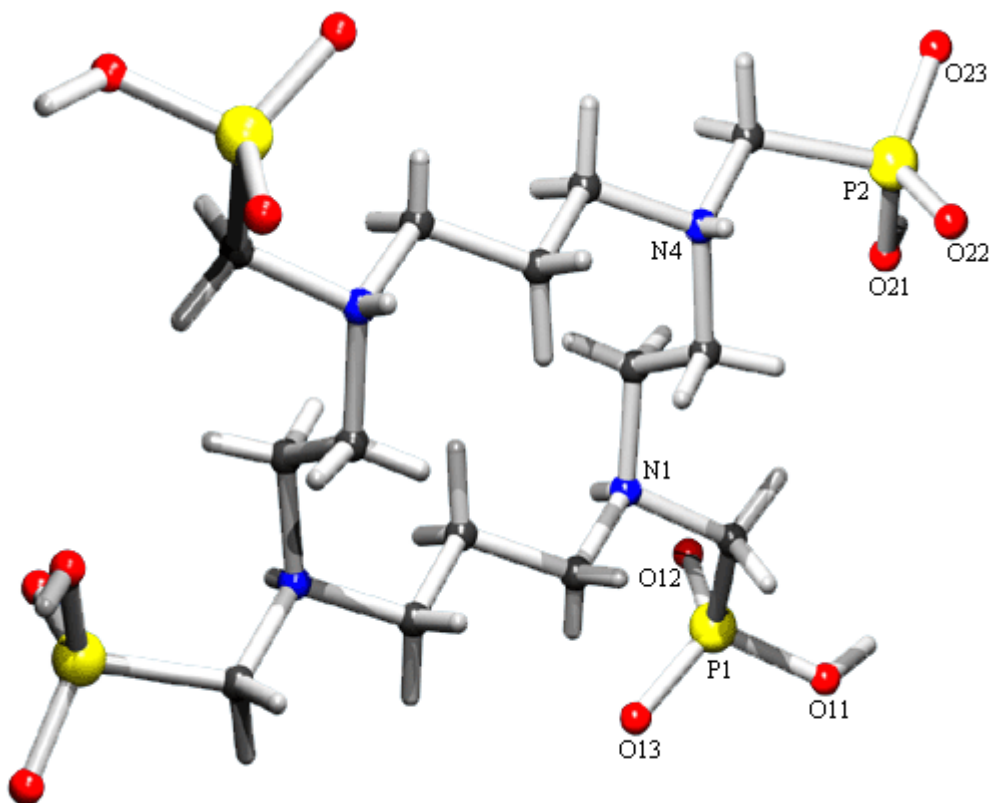
Vedlejšími produkty syntézy ligandu **10[14]** byly látky 1,4,8-H<sub>6</sub>TE3P **11[14]** a H<sub>2</sub>TEP **9[14]**.

Vedlejší produkt **11[14]** vykristaloval z roztoku kyseliny chlorovodíkové po iniciaci ultrazvukem jako hydrochlorid. Na základě elementární analýzy látky přísluší přibližný sumární vzorec C<sub>13</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>P<sub>3</sub>·3HCl·2H<sub>2</sub>O. Bylo provedeno <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>31</sup>P NMR měření. Pomocí hmotnostní spektroskopie byla stanovena relativní molekulová hmotnost. Byla stanovena teplota rozkladu.

Látka **9[14]** byla detekována pomocí TLC po srovnání se standardem.<sup>[46]</sup> Produktu odpovídá též relativní molekulová hmotnost stanovená pomocí hmotnostní spektroskopie. Podrobnější údaje předkládá podkapitola 4.3.6.

### 3.3.5 Rentgenová struktura 1,4,8,11-H<sub>8</sub>TE4P

Látka 1,4,8,11-H<sub>8</sub>TE4P **12[14]** je známým ligandem.<sup>[49]</sup> Krystalovou strukturu se však dosud nepodařilo stanovit. Paradoxně byly monokrystaly této látky nalezeny v NMR kyvetě jednoho z neúspěšných pokusů přípravy ligandu **10[14]**. Monokrystaly byly získány volnou krystalizací z těžké vody. Stanovením rentgenové difrakční analýzy látka odpovídá sumárnímu vzorci C<sub>14</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>P<sub>4</sub>O<sub>12</sub>·10H<sub>2</sub>O (**Obrázek 30**). Látka krystalizuje v triklinické krystalové soustavě. Struktura je stabilizována intermolekulárními vodíkovými vazbami. Stanovení krystalové struktury je zatíženo relativně vysokou hodnotou *R*-faktoru (0,0624). Všechny atomy vodíku proto nebyly nalezeny. Podrobnější údaje rentgenové difrakční analýzy jsou uvedeny v příloze (viz kapitola 6.1 – Tabulka 3).



**molekulární struktura ligandu 12[14]**

krystalová struktura odpovídá sumárnímu vzorci  $C_{14}H_{36}N_4P_4O_{12} \cdot 10H_2O$

**Obrázek 30**

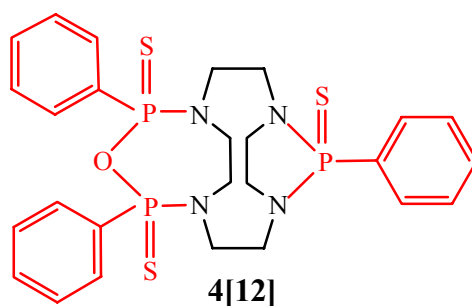
### 3.4 Pokusy o analogické 1,4-chránění cyklenu

Po předchozích částečně úspěšných pokusech na cyklamtu byla fenylthiofosfonová skupina vyzkoušena jako potenciálně vhodné 1,4-chránění cyklenu.

#### 3.4.1 Pokusy o syntézu

Podrobný postup syntézy je uveden v podkapitole 4.3.7. Výsledek nebyl úspěšný. Bylo potvrzeno, že 1,4-chráněný cyklen **2[12]** vzniká (viz podkapitola 3.4.2), avšak nepodařilo se najít vhodný způsob čištění. Reakci se nepodařilo optimalizovat. Stejně jako u cyklamtu reakce probíhala zároveň do druhého stupně. Dalším nežádoucím produktem byla látka **4[12]**\* (**Obrázek 31**).

\* 11,13,16-trifenyloxy-1,4,7,10-tetraaza-11 $\lambda^5$ ,13 $\lambda^5$ ,16 $\lambda^5$ -trifosfatricyklo[8.3.2.1<sup>4,7</sup>]hexadekan-11,13,16-trithion



**Obrázek 31**

### 3.4.2 Charakterizace 1,4-chráněného cyklenu a vedlejších produktů

Látka **2a[12]**<sup>\*,†</sup> vykristalovala v NMR kyvetě z deuterovaného chloroformu. Stanovením rentgenové difrakční analýzy látka odpovídá zajímavému sumárnímu vzorci  $(C_{14}H_{23}N_4PS)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot CHCl_3$  (vykristalovala jako síran<sup>‡</sup> s molekulou chloroformu). Látka krystalizuje v triklinické krystalové soustavě. Intermolekulární vodíkové vazby byly nalezeny mezi atomem vodíku protonizovaného dusíku N7 a atomy síranového aniontu. Podrobnější údaje rentgenové difrakční analýzy jsou uvedeny v příloze (viz kapitola 6.1 – Tabulka 3) (**Obrázek 32**). Látka byla dále charakterizována <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C a <sup>31</sup>P NMR. Součástí NMR charakterizace je i 2D spektroskopické měření HSQC. Pomocí hmotnostní spektroskopie byla stanovena relativní molekulová hmotnost. Podrobnější informace jsou k dispozici v podkapitole 4.3.7.

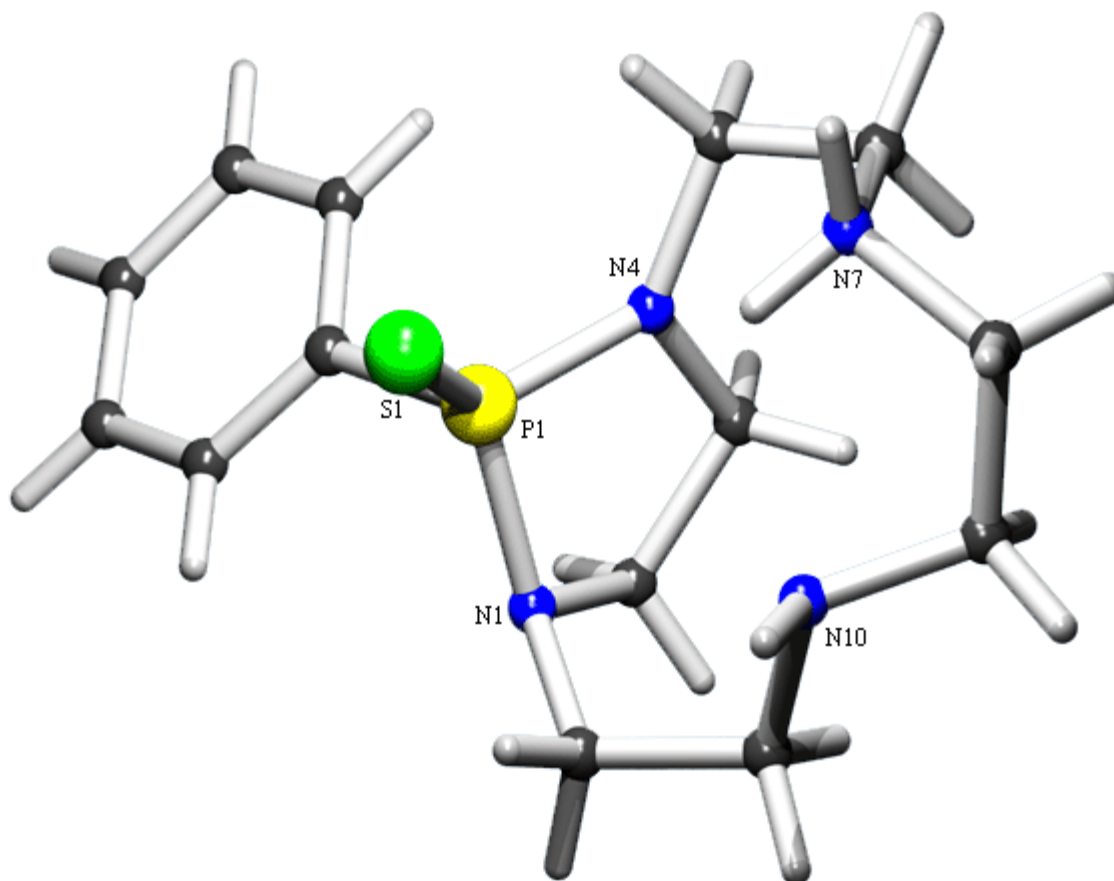
Disubstituovaný cyklen **3[12]**<sup>§</sup> se nepodařilo izolovat. Identifikován byl pouze z poměru integrálních intenzit <sup>1</sup>H NMR aromatických a alifatických vodíků 5 : 8. Nečitelnost NMR spekter může být dána množstvím stereoizomerů podobně jako u cyklamů (viz podkapitola 3.1.5).

\* 13-fenyl-1,4,7,10-tetraaza-13λ<sup>5</sup>-fosfabicyklo[8.2.1]tridekan-13-thion

† písmena **a**, **b** značí orientaci fenylové skupiny vzhledem k makrocyklu (viz podkapitola 3.1.4)

‡ síranové anionty pocházejí z používaného silikagelu MERCK (viz podkapitola 3.1.4)

§ 13,14-difenyl-1,4,7,11-tetraaza-13λ<sup>5</sup>,14λ<sup>5</sup>-difosfatricyklo[8.2.1.1<sup>4,7</sup>]tetradekan-13,14-dithion



**molekulová struktura 1,4-chráněného cyklu 2a[12]**

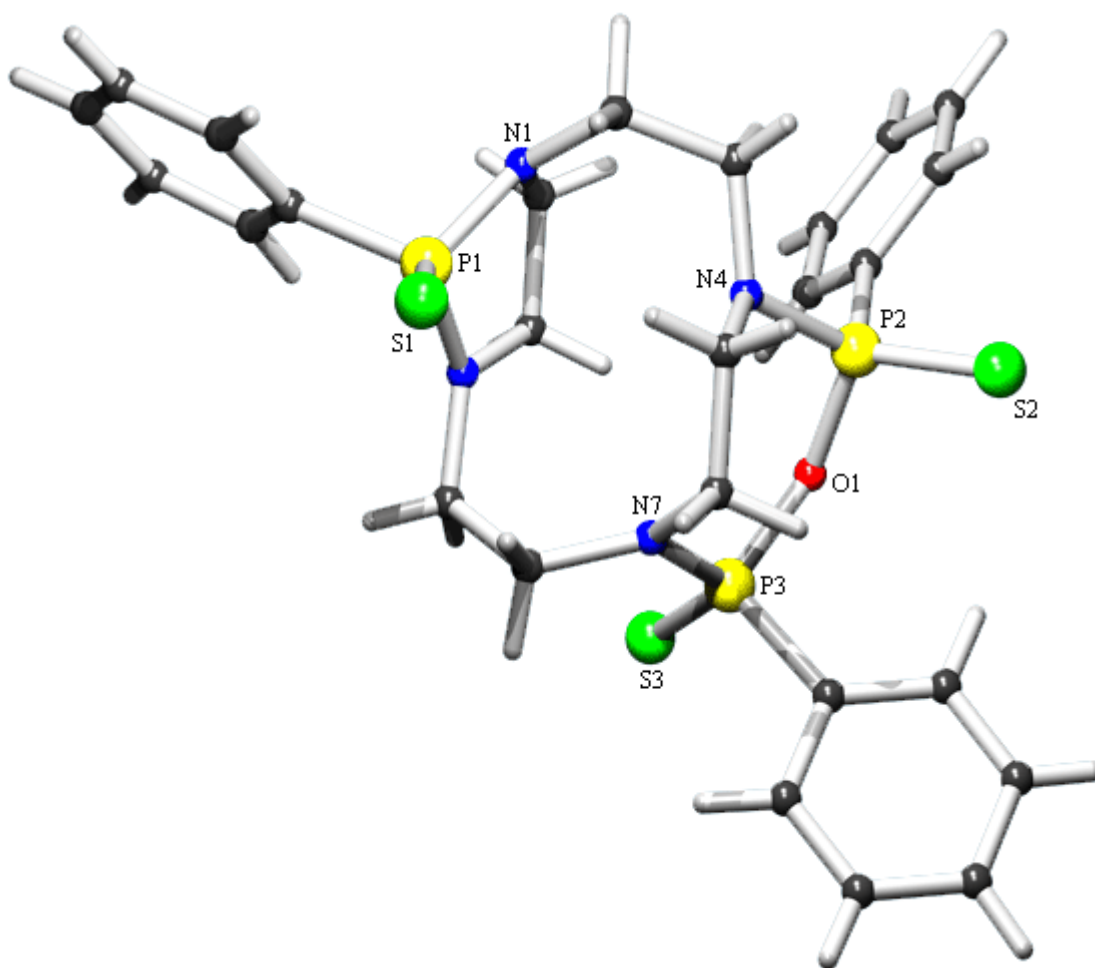
krystalová struktura odpovídá sumárnímu vzorci  $(C_{14}H_{23}N_4PS)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot CHCl_3$

**Obrázek 32**

Kuriózní látku **4[12]**, která je spíše omylem přírody než vedlejším produktem, se podařilo charakterizovat jen díky rentgenové difrakční analýze. Důvodem byla naprostá nerozpustnost látky v běžných rozpouštědlech (EtOH, aceton, MeCN, toluen,  $CHCl_3$ , DMSO, DMF). Z dalších metod charakterizace byla provedena elementární analýza, hmotnostní spektroskopie a byla stanovena teplota tání (viz podkapitola 4.3.7). Stanovením rentgenové difrakční analýzy látky náleží sumární vzorec  $C_{26}H_{31}N_4OP_3S_3$ . Krystalizuje v monoklinické krystalové soustavě. Kuriózní je zvláště spojení sousedních fenylthiofosfonových skupin na atomech dusíku N4 a N7 kyslíkovým můstkem. Vzniká tak zřídka se vyskytující sedmičlenný kruh se čtyřmi typy atomů (běžné jsou kruhy pěti- a šestičlenné) (**Obrázek 33**).

Vznik látky **4[12]** lze snadno vysvětlit. Substituční reakce cyklu s  $PhP(S)Cl_2$  je díky značné reaktivitě elektrofilního činidla velmi rychlá. Dochází k navázání tří fenylthiofosfonových skupin. Pouze jedna z nich však může být stabilizována vznikem

pětičlenného kruhu. Další dvě jsou vázány jen částečně a vzhledem k použití bezvodých rozpouštědel zůstávají v průběhu substituční reakce ve formě chloridů. Během extrakce koncentrovaným vodným roztokem  $K_2CO_3$  či stání v ethanolu dochází k hydrolyze. Následně jsou fenylthiofosfonové skupiny spojeny tvorbou zřídka se vyskytujícího sedmičlenného kruhu přes kyslíkový můstek za vzniku neobvyklé tricyklické sloučeniny.



**omyl přírody 4[12]**

krystalová struktura odpovídá sumárnímu vzorci  $C_{26}H_{31}N_4OP_3S_3$

**Obrázek 33**

## 4. Experimentální část

### 4.1 Seznam použitých chemikálií

Není-li uvedeno jinak, chemikálie jsou produktem firmy LACHEMA v čistotě p.a.

aceton

acetonitril (sušený destilací z  $P_2O_5$ )

amoniak, 26% vodný roztok

aktivní uhlí, FLUKA

argon 5.6, LINDE,  $\geq 99,9996$  %

benzylbromid, FLUKA

dichlormethan

dichlorofenylfosfin, FLUKA

Dragendorffovo činidlo (směs  $Bi(NO_3)_3$  a KI ve zředěné AcOH)

dusičnan barnatý

ethanol

glyoxal, 40% vodný roztok, FLUKA

hexan

hydroxid sodný

chlorid nikelnatý hexahydrát

chlorid sodný

chloroform (sušený nad  $P_2O_5$ , destilovaný z bezvodého  $K_2CO_3$ )

iontoměnič kationtový silný (Dowex 50, 100 / 50 mesh), FLUKA

iontoměnič kationtový slabý (Amberlite CG 50), FLUKA

kyanid sodný

kyselina chlorovodíková, 36% vodný roztok

methanol

oxid fosforečný

paraformaldehyd (získán filtrací starých roztoků formaldehydu)

2-propanol

Raneyova slitina, FLUKA

silikagel chromatografický (60–230 mesh), MERCK  
síran hořečnatý bezvodý, ACROS  
síran měďnatý pentahydrát  
sulfid-trichlorid fosforečný, ALDRICH  
1,4,7,10-tetraazacyklododekan (cyklen), BRACCO s.r.o.  
1,5,8,12-tetraazadodekan, FLUKA  
tetraboritan disodný dekahydrát  
toluen  
triethylfosfit, FLUKA  
triethylamin (sušený destilací z Na)  
trimethylsilylbromid, ACROS  
uhličitan draselný bezvodý  
voda destilovaná

Deuterovaná rozpouštědla:

$\text{CDCl}_3$  (99,8%), ALDRICH  
 $\text{CD}_3\text{OD}$  (99,5%), CHEMOTRADE  
 $\text{D}_2\text{O}$  ( $\approx$  99,5%), SSSR  
 $\text{D}_2\text{O}$  (99,95%), CHEMOTRADE

Příprava borátového pufru podle *Sørensen-Walburna*:

Smícháním 0,1 M roztoku hydroxidu sodného s roztokem dekahydrátu tetraboritanu disodného (1,911 g  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  na 100 ml roztoku) v poměru 1 : 1 byl získán borátový pufr s hodnotou pH 11,1 při 20 °C (měřeno pH metrem).

## 4.2 Metody charakterizace

### NMR spektroskopie

Měření spekter  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  a  $^{31}\text{P}$  bylo provedeno na spektrometru Varian <sup>UNITY</sup> *INOVA* 400. Rezonanční frekvence byly 399,95 MHz pro  $^1\text{H}$ , 100,58 MHz pro  $^{13}\text{C}$  a 161,9 pro  $^{31}\text{P}$ .



Není-li uvedeno jinak, probíhalo měření při 25 °C. Všechny uváděné hodnoty chemických posunů jsou v jednotkách ppm, interakční konstanty v Hz. Chemické posuny signálů  $^1\text{H}$  jsou uváděny s přesností na dvě desetinná místa, signály  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  s přesností na jedno desetinné místo.  $^1\text{H}$  spektra byla referencována interně TMS ( $\delta = 0,00$  ppm) – při měření v  $\text{CDCl}_3$ ; *t*BuOH ( $\delta = 1,25$  ppm) – při měření v  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\text{CHD}_2\text{OD}$  ( $\delta = 3,31$  ppm) – při měření v  $\text{CD}_3\text{OD}$ .  $^{13}\text{C}$  spektra byla referencována interně  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77,0$  ppm) – při měření v  $\text{CDCl}_3$ ; *t*BuOH ( $\delta = 32,8$  ppm) – při měření v  $\text{D}_2\text{O}$ ;  $\text{CHD}_2\text{OD}$  ( $\delta = 39,3$  ppm) – při měření v  $\text{CD}_3\text{OD}$ .  $^{31}\text{P}$  spektra byla referencována externě  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $\delta = 0,0$  ppm).

### Hmotnostní spektroskopie

Pro měření hmotnostních spekter byl použit spektrometr Bruker ESQUIRE 3000 ES-iontrap. Všechna spektra byla měřena v pozitivním modu. Uvedeny jsou pouze signály, jež se podařilo interpretovat. Při popisu je zachováno toto uspořádání: hodnota  $m/z$  (intenzita v % nejintenzivnějšího signálu, typ iontu).

### Tenkvrstvá chromatografie

Byla provedena na destičkách typu: *Merck TLC aluminium sheets silica gel 60 F<sub>254</sub>*. Příslušné mobilní fáze a způsoby detekce jsou uvedeny u jednotlivých látek. Hodnoty  $R_F$  jsou uváděny s přesností na jedno desetinné místo.

### Rentgenostrukturní analýza

Struktury monokrystalů byly změřeny na přístroji NONIUS KAPPA CCD se zářením  $\text{Mo-K}\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$  Å). Zpracování naměřených dat bylo provedeno v programu SIR92,<sup>[50]</sup> vypřesnění parametrů bylo provedeno v programu SHELXL97.<sup>[51]</sup> Obrázky struktur byly vytvořeny v programu PLATON98<sup>[52]</sup> a POVRAY.<sup>[53]</sup>

### Elementární analýza

Byla provedena na Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v Praze. Stanoveny byly hmotnostní obsahy prvků C, H, N, S a Cl. Výsledky jsou uváděny na dvě desetinná místa. Hodnoty jsou v hmotnostních procentech. Data jsou uváděna v tomto pořadí: prvek: zjištěný obsah v % (vypočtený teoretický obsah v %).

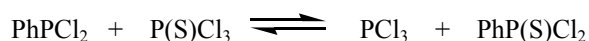
## Teploty tání a rozkladu

Byly stanoveny na mikrovýhřevném stolku (bodotávku) Botius firmy VEB Kombinat Nagma, DDR. Uváděné hodnoty teplot tání a rozkladu nejsou korigované.

## 4.3 Syntetická část

### 4.3.1 Dichlorid kyseliny fenylthiofosfonové – PhP(S)Cl<sub>2</sub>

Reakční schéma:



Dichlorid kyseliny fenylthiofosfonové byl připraven podle literatury.<sup>[47]</sup>

V baňce bylo mícháno 89,5 g (0,5 mol) dichlorofenylfosfinu s přebytkem sulfid-trichloridu fosforečného 169,6 g (1 mol, 2,0 ekv.). Reakční směs byla 2 h zahřívána na olejové lázni pod zpětným chladičem (teplota lázně 120 °C).

Poté byl destilací během 3 h odstraňován vznikající chlorid fosforitý a nadbytek sulfid-trichloridu fosforečného (teplota varu 80–100 °C). Rovnováha uvedené reakce tak byla posunuta ve prospěch cílové látky.

Produkt byl následně získán vakuovou destilací (tlak 100 Pa (0,75 Torr), teplota varu 83–86 °C). Čistota frakcí byla kontrolována <sup>31</sup>P NMR. Produkt byl získán jako bezbarvá kapalina s intenzívní těžkou vůní.

Výtěžek: 100,8 g (95 %)

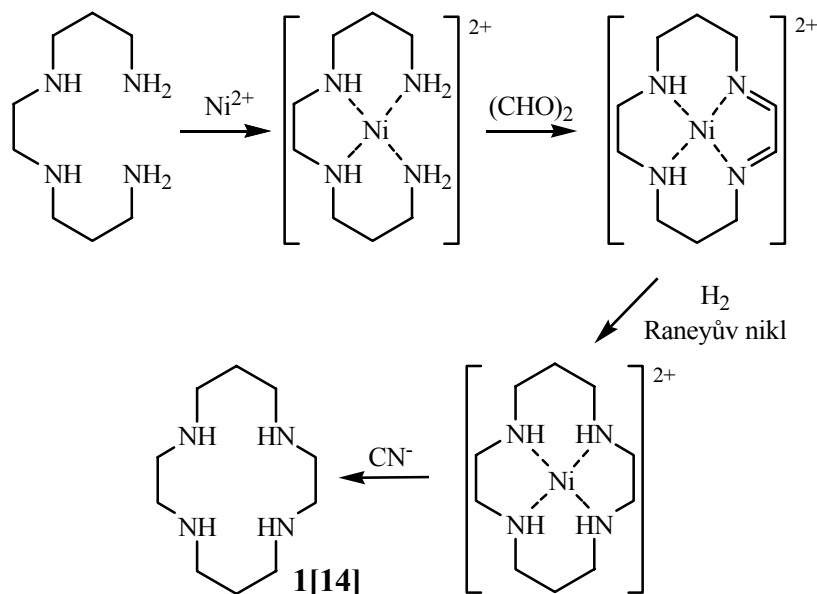
NMR: <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,54–7,70 (m, 3 H); 8,10–8,18 (m, 2 H)

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 128,8 (d, 2 C, arom. -PCCHCH-, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 18 Hz); 130,2 (d, 2 C, arom. -PCHCH-, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 14,5 Hz); 133,8 (d, 1 C, arom. -PC(CH)<sub>2</sub>CH-, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> = 3,8 Hz); 138,4 (d, 1 C, arom. kvartérní, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 117,9 Hz)

<sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>): 76,3 (t, 1 P, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 19,1 Hz)

### 4.3.2 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan (cyklam) **1[14]**

Reakční schéma:



1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan (cyklam) **1[14]** byl připraven podle literatury.<sup>[11]</sup>

V 700 ml vody bylo rozpuštěno 30 g (172 mmol) 1,5,8,12-tetraazadodekanu a 40,8 g (172 mmol, 1,0 ekv.)  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Vznikl hnědočervený roztok. Roztok byl ochlazen na cca 5 °C (lázeň NaCl / led). Za stálého míchání bylo během 1,5 h přikapáno 29 ml 40% vodného roztoku glyoxalu (253 mmol, 1,5 ekv.). Směs byla míchána při RT 12 h.

Poté byl přidán roztok NaOH (62 g NaOH v 750 ml vody). Za stálého míchání bylo během 1 h po malých dávkách přidáno 38,4 g Raneyovy slitiny (směs pěníla a zahřívala se). Směs byla míchána 2,5 h. Raneyův nikl byl odstraněn filtrací (frita S3 pokrytá natrhaným filtračním papírem).

Po předchozí kontrole pH ( $\approx 14$ ) bylo k filtrátu přidáno 56,4 g (1,15 mol, 6,7 ekv.) NaCN. Směs byla 2 h refluxována. Vznikla světlá sraženina cyklamů.

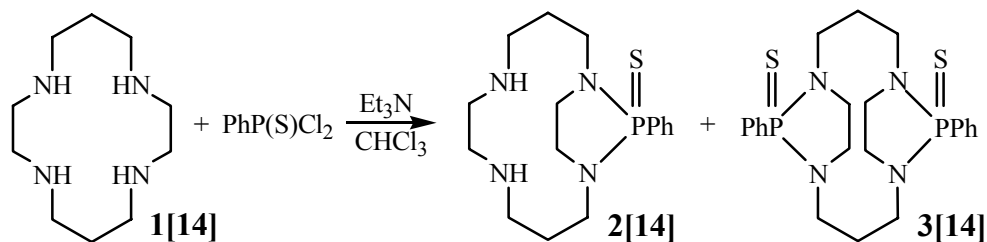
Produkt **1[14]** byl extrahován  $\text{CHCl}_3$  (8  $\times$  150 ml). Organické frakce byly spojeny a vysušeny nad bezvodým  $\text{MgSO}_4$ . Chloroform byl odpařen na RVO. Produkt byl rekrystalován z 1,5 l vroucího MeCN. Po ochlazení byl produkt **1[14]** odfiltrován. Postupným zahušťováním byly z filtrátu získány další frakce. Cyklam byl sušen ve vakuovém exsikátoru nad KOH.

Výtěžek: 17 g (54 %)

Výsledky provedených charakterizací látky **1[14]** se shodují s publikovanými.<sup>[11]</sup>

### 4.3.3 1,4-chráněný cyklam pomocí PhP(S)Cl<sub>2</sub> **2[14]**\*

Reakční schéma:



Ve 180 ml suchého chloroformu bylo rozpuštěno 2,5 g (125 mmol) cyklamů **1[14]**. Poté bylo přidáno 2,53 g (250 mmol, 2,0 ekv.) suchého triethylaminu. Roztok byl míchán při RT.

Během dvanácti hodin bylo přikapáno 2,64 g (125 mmol, 1 ekv.) dichloridu kyseliny fenylthiofosfonové –  $\text{PhP(S)Cl}_2$  – ve 2 ml suchého chloroformu. Reakční směs byla míchána 3 dny při RT. Průběh reakce byl kontrolován TLC (silikagel,  $\text{NH}_3$ : *i*PrOH 1 : 6, detekce  $\text{Cu}^{2+}$ , cyklam **1[14]** – nařialovělá skvrna na startu,  $R_F$  **2a[14]** = 0,2 – tmavě modrá skvrna, **3[14]** – velmi slabě viditelná skvrna v čele).

Směs byla extrahována koncentrovaným vodným roztokem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( $3 \times 100$  ml) (pH 12). Chloroformová fáze byla odpařena na RVO do sucha. Odparek byl několikrát rozpuštěn v toluenu a znovu odpařen do sucha (odstranění triethylaminu).

Produkt **2[14]** byl dočištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, 250 ml,  $\text{NH}_3$ : MeOH 1 : 6). Vzhledem k nižší rozpustnosti v uvedené směsi rozpouštědel byl vzorek nanesen na kolonu v malém množství chloroformu (15 ml). Celkem bylo použito přibližně 1,5 l mobilní fáze. Frakce byly jímány po 100 ml. Průběh chromatografie byl kontrolován TLC (silikagel,  $\text{NH}_3$ : *i*PrOH 1 : 6, detekce Dragendorffovým činidlem,  $R_F$  **2a[14]** = 0,2,  $R_F$  **2b[14]** = 0,4 – dva stereoizomery produktu, **3[14]** – slabě viditelná skvrna v čele; během chromatografie byla pozorována další látka, která nebyla identifikována ( $R_F < 0,1$ ). Frakce obsahující hledaný produkt **2a[14]** byly po odpaření a rozpuštění v chloroformu spojeny. Produkty byly zbaveny zbytků silikagelu filtrací s aktivním uhlím (frita S4). Čistá látka **2a[14]** odpařená na RVO byla získána v podobě nažloutlého oleje, který do druhého dne z velké části vykristaloval.

Dočišťováním zbytků z několika syntéz byla ve vážitelném množství izolována látka **2b[14]**, která přes noc vykristalovala z  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  v podobě čirých sloupečkovitých krystalů.

\* 15-fenyl-1,5,8,12-tetraaza-15 $\lambda^5$ -fosfabicyklo[10.2.1]pentadekan-15-thion

**Produkt 2a[14]:**

Výtěžek: 2,54 g (60%)

$t_t = 101\text{--}107\text{ }^\circ\text{C}$

Elementární analýza:  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{PS}$  ( $M_r = 338,46$ );

C: 54,55 (56,78); H: 7,69 (8,04); N: 15,53 (16,55); S: 11,09 (9,47)

NMR:  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,60–1,74 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 1,81–1,95 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 2,64–2,70 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 2,74–2,77 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 2,80–2,86 (m, 4 H); 3,00–3,05 (m, 4 H); 3,51–3,62 (m, 2 H,  $-\text{PNCH}_2-$ ); 3,77–3,84 (m, 2 H,  $-\text{PNCH}_2-$ ); 7,34–7,44 (m, 4 H, arom.); 7,57–7,63 (m, 1 H, arom.  $-\text{PCCH}-$ )

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 25,8 (d, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $^3J_{\text{PC}} = 3,0\text{ Hz}$ ); 42,8 (d, 2 C,  $-\text{PNCH}_2-$ ,  $^2J_{\text{PC}} = 7,6\text{ Hz}$ ); 43,3 (d, 2 C,  $-\text{PNCH}_2-$ ,  $^2J_{\text{PC}} = 6,4\text{ Hz}$ ); 47,6 (s, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 48,4 (s, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 128,1 (d, 2 C, arom.  $-\text{PCCHCH}-$ ,  $^3J_{\text{PC}} = 13,3\text{ Hz}$ ); 129,6 (d, 2 C, arom.  $-\text{PCCH}-$ ,  $^2J_{\text{PC}} = 11,5\text{ Hz}$ ); 130,5 (d, 1 C, arom.  $-\text{PC}(\text{CH})_2\text{CH}-$ ,  $^4J_{\text{PC}} = 3,0\text{ Hz}$ ); 138,1 (d, 1 C, arom. kvartérní,  $^1J_{\text{PC}} = 112,5\text{ Hz}$ )

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 76,6 (s, 1 P)

ES-MS: 339,3 (100,  $\text{MH}^+$ )

Pomocí rentgenové difrakce byla stanovena krystalová struktura (viz podkapitola 3.1.3; kapitola 6.1 – Tabulka 1).\*

**Produkt 2b[14]:**

$t_t = 144\text{--}146\text{ }^\circ\text{C}$

$(\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{PS})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ( $M_r = 883,06$ )<sup>†</sup>

NMR:  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1,40–1,52 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 1,96–2,12 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 2,73 (t, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $J_{\text{HH}} = 11,4\text{ Hz}$ ); 2,85–3,06 (m, 4 H,  $-\text{PNCH}_2-$ ); 2,96–3,00 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 3,06–3,16 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 3,16–3,28 (m, 4 H); 3,73–3,90 (m, 2 H,  $-\text{PNCH}_2-$ ); 7,68–7,76 (m, 2 H, arom.  $-\text{PCCHCH}-$ ); 7,71–7,76 (m, 1 H, arom.  $-\text{PC}(\text{CH})_2\text{CH}-$ ); 8,06–8,18 (m, 2 H, arom.  $-\text{PCCH}-$ );

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 26,0 (d, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $^3J_{\text{PC}} = 6,0\text{ Hz}$ ); 43,9 (d, 2 C,  $-\text{PNCH}_2-$ ,  $^2J_{\text{PC}} = 6,5\text{ Hz}$ ); 44,8 (s, 2 C,  $-\text{PNCH}_2-$ ); 47,4 (s, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 49,4 (s, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ); 130,0 (d, 2 C, arom.  $-\text{PCCHCH}-$ ,  $^3J_{\text{PC}} = 13,7\text{ Hz}$ ); 130,8 (d, 1 C, arom. kvartérní,

\* látka **2a[14]** byla též získána jako síran –  $(\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{PS})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$  (sumární vzorec vychází ze stanovené krystalové struktury – viz podkapitola 3.1.4)

<sup>†</sup> sumární vzorec a  $M_r$  vychází ze stanovené rentgenové difrakční analýzy

$^1J_{PC} = 117,9$  Hz); 134,1 (d, 2 C, arom. -PCHCH-,  $^2J_{PC} = 11,5$  Hz); 134,5 (s, 1 C, arom. -PC(CH)<sub>2</sub>CH-);

$^{31}P$  { $^1H$ } (CD<sub>3</sub>OD): 81,0 (s, 1 P)

ES-MS: 339,3 (100, MH<sup>+</sup>)

Pomocí rentgenové difrakce byla stanovena krystalová struktura (viz podkapitola 3.1.4; kapitola 6.1 – Tabulka 2).

Vedlejší produkt **3[14]**\*:

Výtěžek: 0,70 g (12 %)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (*Mr* = 476,56)<sup>†</sup>

NMR:  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>): 0,70–1,90 (8 H, cyklus); 2,50–4,40 (12 H, cyklus); 7,10–8,15 (10 H, arom.);

$^{31}P$  { $^1H$ } (CDCl<sub>3</sub>): osm signálů v rozmezí 63,0–88,4

Pomocí rentgenové difrakce byla stanovena krystalová struktura izomeru **trans-3aa[14]** (viz podkapitola 3.1.5; kapitola 6.1 – Tabulka 1).

#### 4.3.4 Kvalitativní důkaz síranů v silikagelu MERCK

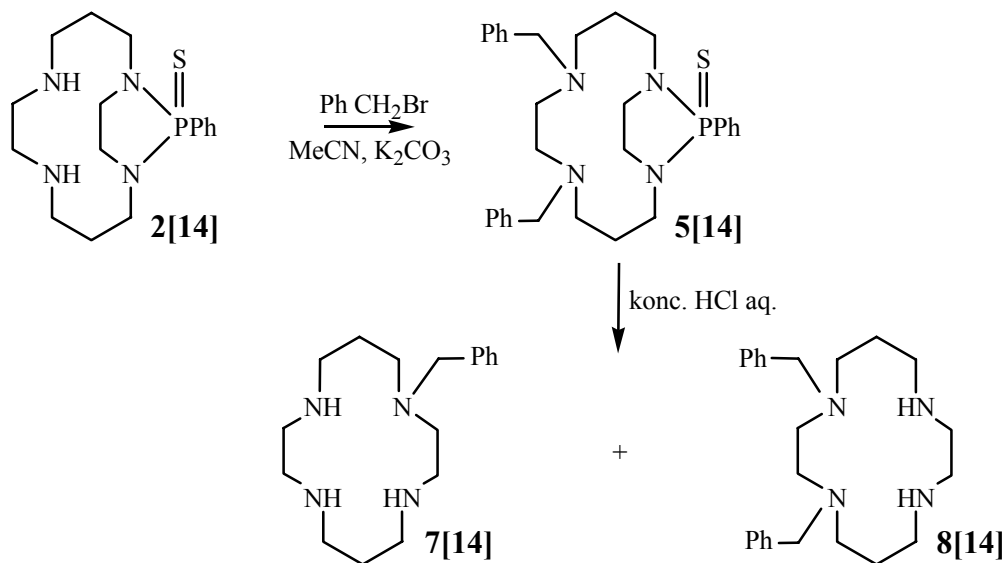
K silikagelu MERCK byl přidán roztok NH<sub>3</sub> : MeOH 1 : 6 (mobilní fáze používaná při sloupcové chromatografii). Směs stála za občasného zamíchání přibližně 2 h. Kapalná fáze byla dekantována a odpařena na RVO do sucha. Odparek byl extrahován malým množstvím destilované vody (15 ml). Roztok byl zfiltrován. Do čirého filtrátu bylo přidáno několik kapek vodného roztoku Ba(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Vznik těžké bílé sraženiny BaSO<sub>4</sub> potvrdil přítomnost síranů v silikagelu.

\* 15,16-difenyl-1,5,8,12-tetraaza-15 $\lambda^5$ ,16 $\lambda^5$ -difosfatricyklo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>]hexadekan-15,16-dithion

<sup>†</sup> sumární vzorec a *Mr* vycházejí ze stanovené rentgenové difrakční analýzy

#### 4.3.5 1,4-dibenzyl-1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan 8[14]

Reakční schéma:



K 15 ml suchého MeCN bylo přidáno 0,57 g (1,7 mmol) látky **2[14]** a 2,33 g (16,8 mmol, 10 ekv.) vyžíhaného K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Při RT bylo ke směsi přikapáno 0,72 g (4,3 mmol, 2,5 ekv.) benzylbromidu. Reakční směs byla míchána 3 dny. Průběh reakce byl kontrolován TLC (silikagel, NH<sub>3</sub> : *i*PrOH 1 : 6, detekce Dragendorffovým činidlem na vymizení látky **2[14]**,  $R_F$  **2[14]** = 0,2).

Následně byl odfiltrován K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Z důvodu snažšího čištění reakční směsi byl zbylý benzylbromid přidavkem malého množství NH<sub>3</sub> převeden na benzylamin. Roztok byl odpařen na RVO do sucha. Odparek byl několikrát extrahován mezi CHCl<sub>3</sub> a koncentrovaný roztok K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH 12). Chloroformová fáze obsahující produkt byla odpařena na RVO do sucha.

Látka **5[14]** nebyla izolována, odparek byl přímo použit k hydrolyze.

Výsledný produkt **8[14]** byl připraven kyselou hydrolyzou.\* K odparku bylo přidáno asi 80 ml konc. HCl. Směs byla refluxována přes noc. Průběh hydrolyzy byl kontrolován <sup>31</sup>P NMR. Směs byla odpařena na RVO do konzistence oleje a následně odpařena s vodou (odstranění přebytku HCl). Odparek byl několikrát extrahován mezi CHCl<sub>3</sub> a koncentrovaný roztok K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH 12). Chloroformová fáze obsahující produkt byla odpařena na RVO do sucha. TLC chloroformové fáze (silikagel, NH<sub>3</sub> : EtOH 1 : 10,

\* vzhledem k nerozpustnosti látky **5[14]** v protických rozpouštědlech typu H<sub>2</sub>O, EtOH není vhodná hydrolyza pomocí silného kationtového iontoměniče

detekce  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $R_F$  **7[14]** = 0,2 – nafialovělá skvrna,  $R_F$  **8[14]** = 0,7 – tmavě modrá skvrna).

Cílový produkt **8[14]** byl dočištěn sloupcovou chromatografií (silikagel, 60 ml, 5%  $\text{NH}_3$  ve směsi  $\text{H}_2\text{O} : \text{EtOH}$  1 : 1). Vzorek byl rozpuštěn a nanesen na chromatografickou kolonu v malém množství  $\text{EtOH}$ . Frakce byly jímány po 25 ml. Celkový objem použité mobilní fáze byl asi 250 ml. Průběh chromatografie byl kontrolován TLC (silikagel, 5%  $\text{NH}_3$  ve směsi  $\text{H}_2\text{O} : \text{EtOH}$  1 : 1, detekce  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $R_F$  **7[14]** = 0,3 – nafialovělá skvrna,  $R_F$  **8[14]** = 0,9 – tmavě modrá skvrna).

Čistý produkt **8[14]** byl získán v podobě hustého žlutého oleje. Tento vykristaloval ze směsi  $\text{HCl} : \text{H}_2\text{O}$  1 : 1 jako hydrochlorid.

Produkt **8[14]**·4HCl·2H<sub>2</sub>O:

Výtěžek: 0,76 g (80 %) (vztaženo na **2[14]**)

$t_f$  = 169 °C (rozkl.)

Elementární analýza:  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4 \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $M_r$  = 562,45);

C: 51,63 (51,25); H: 8,01 (7,88); N: 10,38 (9,96); Cl: 24,52 (25,21)

NMR:  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 2,23 (p, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 11,6$  Hz); 3,44 (p, 8 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 7,9$  Hz); 3,54 (s, 4 H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 3,65 (s, 4 H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 4,37 (s, 4 H,  $\text{PhCH}_2-$ ); 7,40–7,59 (m, 10 H, arom.);

$^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 21,3 (s, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 40,3 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 44,0 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 46,0 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 51,6 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 62,3 (s, 2 C,  $\text{PhCH}_2-$ ); 131,8–133,7 (m, 12 C, arom.)

ES-MS: 381,4 (100,  $\text{MH}^+$ )

Vedlejší produkt **7[14]**:

Výtěžek: 0,02 g (5 %) (vztaženo na **2[14]**)

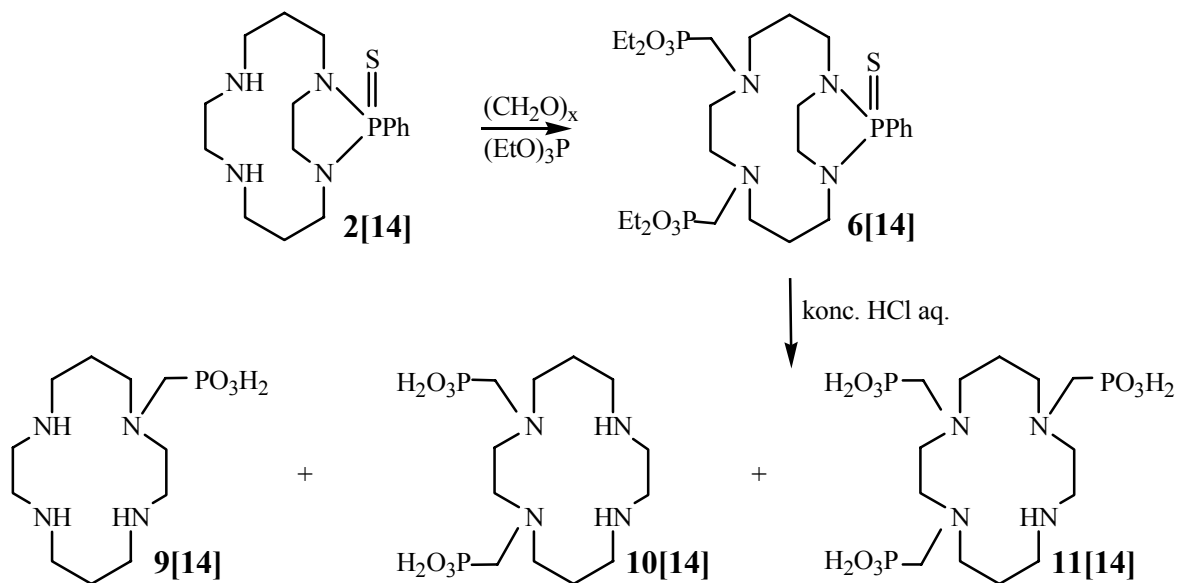
NMR:  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,78 (p, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,3$  Hz); 1,92 (p, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz); 2,62 (t, 2 H,  $-\text{NCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,0$  Hz); 2,67 (t, 2 H,  $-\text{NCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,6$  Hz); 2,83–3,00 (m, 12 H,  $-\text{NCH}_2-$ ); 3,67 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2-$ ); 7,28–7,43 (m, 5 H, arom.)

ES-MS: 291,3 (100,  $\text{MH}^+$ ); 329,3 (7,  $\text{MK}^+$ )



#### 4.3.6 1,4-H<sub>4</sub>TE2P 10[14]<sup>\*</sup>

Reakční schéma:



Látka **6[14]** byla připravena *Mannichovou reakcí* v modifikaci podle *Sherryho et al.*<sup>[48]</sup>

Do baňky bylo předloženo 8,75 g (25,9 mmol) výchozí látky **2[14]** a 270 ml (1,57 mol, 30,0 ekv. na jednu aminoskupinu) triethylfosfitu. Po rozpuštění většiny látky bylo přidáno 1,551 g (51,7 mmol, 2,0 ekv.) paraformaldehydu (CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>. Směs byla míchána přes noc při RT. Druhý den bylo opět přidáno 1,551 g (51,7 mmol, 2,0 ekv.) paraformaldehydu (CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub> a směs byla míchána přes noc při RT. Třetí den bylo přidáno 1,551 g (51,7 mmol, 2,0 ekv.) paraformaldehydu (CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>. Směs byla zahřáta v olejové lázni na 40 °C (teplota lázně) a míchána 5 dní. Průběh reakce byl kontrolován TLC (silikagel, EtOH : NH<sub>3</sub> 100 : 1, detekce Dragendorffovým činidlem na vymizení látky **2[14]** – oranžová skvrna na startu, *R<sub>F</sub>* **6[14]** = 0,8).

Zbylý paraformaldehyd byl odstraněn filtrací (frita S4). Směs byla několikrát odpařena do hustého oleje na RVO s přidavkem toluenu (odstranění většiny triethylfosfitu).

Produkt **6[14]** nebyl izolován, odparek byl přímo použit k hydrolyze.

Výsledný produkt **10[14]** byl připraven kyselou hydrolyzou. K odpařené směsi bylo přidáno asi 250 ml konc. HCl. Směs byla refluxována přes noc. Následně byla odpařena

<sup>\*</sup> 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4-bis(methylfosfonová kyselina)

do konzistence oleje na RVO. Tento postup byl proveden celkem čtyřikrát. Průběh hydrolyzy byl kontrolován  $^1\text{H}$  NMR (do vymizení esterových funkcí).

Směs byla několikrát odpařena s vodou (odstranění přebytku HCl), filtrací byly odstraněny ve vodě nerozpustné nečistoty vzniklé v průběhu hydrolyzy.

Hledaný produkt **10[14]** byl čištěn na silném kationtovém iontoměnič (Dowex 50, 100 / 50 mesh, 600 ml). Vzorek byl nanesen na kolonu v 250 ml vodného roztoku. Nečistoty byly eluovány velkým množstvím vody (asi 2 l). Produkt byl vymyt 5%  $\text{NH}_3$  (asi 2 l). Nebyly jímány frakce. Roztok byl odpařen na RVO do sucha. Byla získána nažloutlá pevná látka. Pomocí TLC (silikagel, EtOH :  $\text{NH}_3$  1 : 1, detekce  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $R_F$  **10[14]** = 0,5 – tmavě modrá skvrna,  $R_F$  **11[14]** = 0,2 – světle modrá skvrna) bylo zjištěno, že hledaný produkt musí být dočištěn.

Při regeneraci silného kationtového iontoměniče pomocí HCl :  $\text{H}_2\text{O}$  1 : 1 byl eluován hydrochlorid vedlejšího produktu **9[14]**. TLC (silikagel, EtOH :  $\text{NH}_3$  1 : 1, detekce  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $R_F$  **9[14]** = 0,1 – tmavě modrá skvrna).

Další čištění cílové látky **10[14]** bylo provedeno chromatografií na slabém kationtovém iontoměnič (Amberlite CG 50, 600 ml,  $\text{H}_2\text{O}$ ). Vzorek byl nanesen na kolonu v 50 ml vodného roztoku. Byly jímány 200–250 ml frakce. Celkové množství použité vody bylo asi 2,5–3 l. Průběh chromatografie byl kontrolován TLC (silikagel, EtOH :  $\text{NH}_3$  1 : 1, detekce  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $R_F$  **10[14]** = 0,5 – tmavě modrá skvrna,  $R_F$  **11[14]** = 0,2 – světle modrá skvrna). Nejprve byl eluován vedlejší produkt **11[14]**. Frakce obsahující cílový produkt **10[14]** byly spojeny a odpařeny na RVO do sucha. Čistota látky **10[14]** podle  $^{31}\text{P}$  NMR byla cca 95 %.

Produkt **10[14]**·4 $\text{H}_2\text{O}$  byl vysrážen acetonem z koncentrovaného vodného roztoku v podobě bílých jehličkovitých krystalů.

Vedlejší produkt **11[14]** byl získán v podobě hustého žlutého oleje. Tento vykristaloval ze směsi HCl :  $\text{H}_2\text{O}$  1 : 1 po iniciaci ultrazvukem jako hydrochlorid.

Produkt **10[14]**·4 $\text{H}_2\text{O}$ :

Výtěžek: 3,00 g (25 %) (vztaženo na **2[14]**)

$t_f$  = 262 °C (rozkl.)

Zahříváním na teplotu 100 °C ztratí látka během 2 h čtyři molekuly krystalové vody, dlouhodobým stáním na vzduchu (týden) se zpětně čtyři molekuly vody naváží.

Elementární analýza:  $\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{P}_2\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( $M_r$  = 460,40);

C: 31,48 (31,31); H: 7,80 (8,32); N: 12,05 (12,17)

NMR:  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) při 90 °C: 1,95 (p, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,4$  Hz); 2,87 (d, 4 H,  $-\text{PCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 12,4$  Hz); 2,92 (s, 4 H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ); 3,11 (t, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,4$  Hz); 3,24 (t, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,4$  Hz); 3,28 (s, 4 H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ );

$^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 25,0 (s, 2 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 46,8 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 51,5 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 55,4 (d, 2 C,  $-\text{PCH}_2-$ ,  $^1J_{\text{PC}} = 158,3$  Hz); 56,1 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 61,3 (s, 2 C,  $-\text{NCH}_2-$ );

$^{31}\text{P}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 16,6 (t, 2 P,  $J_{\text{PH}} = 12,6$  Hz)

ES-MS: 389,2 (100,  $\text{MH}^+$ ); 411,2 (88,  $\text{MNa}^+$ ); 427,2 (22,  $\text{MK}^+$ )

Označení: 1,4- $\text{H}_4\text{TE2P}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Pomocí rentgenové difrakce byla stanovena krystalová struktura (viz podkapitola 3.3.3; kapitola 6.1 – Tabulka 3).

Vedlejší produkt **11[14]** $\cdot 3\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  :

Výtěžek: 2,3 g (14 %) (vztaženo na **2[14]**)

$t_t = 189$  °C (rozklad)

Elementární analýza:  $\text{C}_{13}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{P}_3\text{O}_9\cdot 3\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $M_r = 627,76$ );

C: 25,00 (24,87); H: 6,23 (6,42); N: 8,77 (8,92); Cl: 15,31 (16,94)

NMR:  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) při 80 °C: 2,57–2,59 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 3,46 (d, 2 H,  $-\text{PCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 11,6$  Hz); 3,05 (t, 2 H,  $-\text{NCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 6,0$  Hz ); 3,54 (d, 2 H,  $-\text{PCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 11,6$  Hz); 3,56 (t, 2 H,  $-\text{NCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 6,8$  Hz ); 3,62–3,76 (m, 6 H,  $-\text{NCH}_2-$ ); 3,79 (d, 2 H,  $-\text{PCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 12,4$  Hz); 3,83 (t, 2 H,  $-\text{NCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 5,8$  Hz ); 3,90 (t, 2 H,  $-\text{NCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 8,0$  Hz ); 4,05 (t, 2 H,  $-\text{NCH}_2-$ ,  $J_{\text{HH}} = 6,0$  Hz );

$^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 24,8 (s, 1 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 25,1 (s, 1 C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); 45,5 (s, 1 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 47,3 (s, 1 C,  $-\text{NCH}_2-$ ); 52,0–57,5 (m, 9 C);

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 13,4 (s, 1 P); 20,8 (s, 1 P); 21,7 (s, 1 P)

ES-MS: 483,2 (100,  $\text{MH}^+$ ); 521,2 (35,  $\text{MK}^+$ ); 505,2 (19,  $\text{MNa}^+$ )

Označení: 1,4,8- $\text{H}_6\text{TE3P}\cdot 3\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Vedlejší produkt **9[14]**:

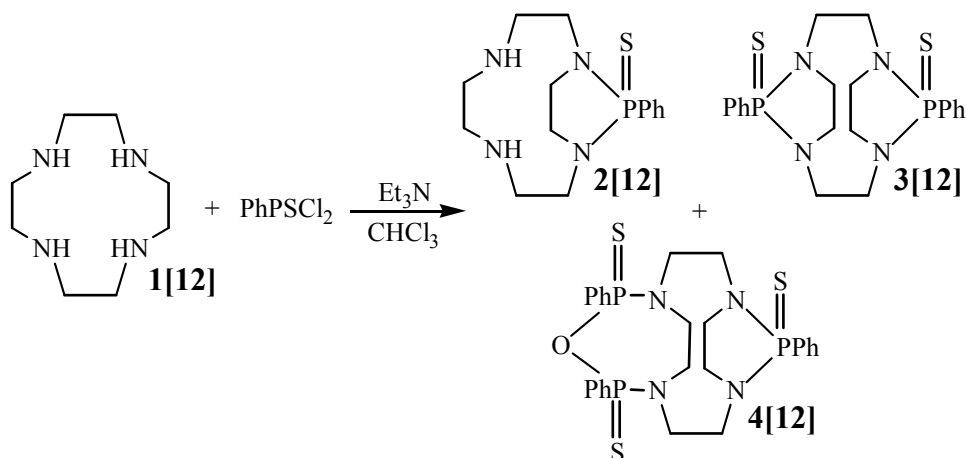
Výtěžek: 0,76 g (10%) (vztaženo na **2[14]**)

ES-MS: 295,2 (100,  $\text{MH}^+$ ); 317,2 (27,  $\text{MNa}^+$ )

Označení:  $\text{H}_2\text{TE1P}$

#### 4.3.7 Pokus o syntézu chráněného cyklu pomocí PhP(S)Cl<sub>2</sub> 3[12]

Reakční schéma:



K 250 ml suchého chloroformu bylo přidáno 2,5 g (14,5 mmol) 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (cyklu) **1[12]**. Cyklen se v chloroformu jen velmi neochotně rozpouští. Směs byla míchána při RT.

Po rozpuštění většiny cyklu bylo přidáno 2,94 g (29,0 mmol, 2,0 ekv.) triethylaminu. Poté bylo naráz přidáno 3,06 g (14,5 mmol, 1,0 ekv.) dichloridu kyseliny fenylthiofosfonové – PhP(S)Cl<sub>2</sub>. Směs byla míchána 4 hodiny při RT. Průběh reakce byl kontrolován TLC (silikagel, NH<sub>3</sub> : MeOH 1 : 6, detekce Dragendorffovým činidlem,  $R_F$  **2[12]** = 0,4; **3[12]** – slabě viditelná skvrna v čele).

Na stěnách nádoby se objevily olejovité kapénky nemísitelné s reakční směsí (zřejmě se jednalo o nerozpustný dihydrochlorid cyklu).

Směs byla extrahována koncentrovaným vodným roztokem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 × 150 ml) (pH 12). Chloroformová fáze byla odpařena na RVO do sucha. Vzorek byl několikrát odpařen s toluenem (odstranění triethylaminu).

Byly provedeny pokusy o izolaci produktu **2[12]**\* sloupcovou chromatografií (silikagel, 250 ml, NH<sub>3</sub> : MeOH 1 : 6). Vzorek se úplně nerozpustil v žádném dostupném rozpouštědle (NH<sub>3</sub> : MeOH 1 : 6, EtOH, aceton, MeCN, toluen, CHCl<sub>3</sub>, DMSO, DMF), vždy vznikla pouze suspenze. Směs byla ponechána asi 14 dní v 500 ml EtOH. Po této době se v nádobě objevily krystaly vedlejšího produktu **4[12]** (látka byla identifikována rentgenovou difrakční analýzou). Vedlejší produkt **4[12]** byl odfiltrován a zbylá směs byla rozpuštěna v EtOH. Takto připravený vzorek byl nanesen na chromatografickou kolonu. Byly jímány frakce po 150 ml. Celkem bylo použito asi 1,5 l mobilní fáze. Průběh

\* 13-fenyl-1,4,7,10-tetraaza-13λ<sup>5</sup>-fosfacyklo[8.2.1]tridekan-13-thion

chromatografie byl kontrolován TLC (silikagel, NH<sub>3</sub> : MeOH 1 : 6, detekce Dragendorffovým činidlem,  $R_F$  **2[12]** = 0,4; **3[12]** – slabě viditelná skvrna v čele). Frakce obsahující cílový produkt **2[12]** byly spojeny. Filtrací s aktivním uhlím (frita S4) byl odstraněn silikagel. Odpařením na RVO byl produkt **2[12]** získán v podobě červenohnědého oleje. Spektrum <sup>31</sup>P NMR bylo zcela nepřehledné (změť píků). Dlouhodobým stáním vzorku v kyvetě vykrystalovala z oleje čistá látka **2a[12]**·0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·0,5CHCl<sub>3</sub>, která posloužila k charakterizaci.

Spektrum <sup>31</sup>P NMR látky **3[12]** opět poskytlo pouze změť píků. Látka byla identifikována jen na základě poměru integrálních intenzit v <sup>1</sup>H NMR spektru.

Produkt **2a[12]**·0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·0,5CHCl<sub>3</sub>

(C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>PS)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·CHCl<sub>3</sub> ( $M_r = 838,26$ )\*

NMR: <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 2,78–2,93 (m, 4 H, -NHCH<sub>2</sub>-); 3,02–3,13 (m, 2 H, -PNCH<sub>2</sub>-); 3,14–3,36 (m, 6 H, -NCH<sub>2</sub>-); 3,36–3,48 (m, 2 H, -PNCH<sub>2</sub>-); 3,77–3,90 (m, 2 H, -PNCH<sub>2</sub>-); 7,37–7,47 (m, 3 H, arom.); 7,55–7,63 (m, 2 H, arom. -PCCH-);

<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD): 45,2 (d, 2 C, -PNCH<sub>2</sub>-, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 10,7 Hz); 45,5 (s, 2 C, -NHCH<sub>2</sub>-); 46,3 (s, 2 C, -NHCH<sub>2</sub>-); 46,7 (s, 2 C, -PNCH<sub>2</sub>-); 129,4 (d, 2 C, arom. -PCCHCH-, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> = 14,2 Hz); 130,4 (d, 2 C, arom. -PCCH-, <sup>2</sup>J<sub>PC</sub> = 11,5 Hz); 131,9 (d, 1 C, arom. -PC(CH)<sub>2</sub>CH-, <sup>4</sup>J<sub>PC</sub> = 3,0 Hz); 140,8 (d, 1 C, arom. kvartérní, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> = 133,5 Hz);

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (CD<sub>3</sub>OD): 89,3 (s, 1 P)

ES-MS: 311,2 (100, MH<sup>+</sup>)

Pomocí rentgenové difrakce byla stanovena krystalová struktura (viz podkapitola 3.4.2; kapitola 6.1 – Tabulka 4).

Produkt **4[12]**<sup>†</sup>:

$t_f = 224–227$  °C

Elementární analýza: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>P<sub>3</sub>S<sub>3</sub>O ( $M_r = 604,92$ );

C: 51,14 (51,65); H: 5,73 (5,17); N: 11,93 (9,27); S: 16,88 (15,91)

ES-MS: 606,1 (2, MH<sup>+</sup>)

Pomocí rentgenové difrakce byla stanovena krystalová struktura (viz podkapitola 3.4.2; kapitola 6.1 – Tabulka 4).

\* sumární vzorec a  $M_r$  vychází ze stanovené rentgenové difrakční analýzy

<sup>†</sup> 11,13,16-trifenyloxa-1,4,7,10-tetraaza-11 $\lambda^5$ ,13 $\lambda^5$ ,16 $\lambda^5$ -trifosfatricyklo[8.3.2.1<sup>4,7</sup>]hexadekan-11,13,16-trithion

## 5. Závěr

Diplomová práce měla vytyčeny tři základní cíle. Všech bylo s větším či menším úspěchem dosaženo.

Podařilo se najít nové selektivní 1,4-chránění cyklamů s využitím fenylthiofosfonové chránicí skupiny. Úspěšně byly izolovány oba stereoizomery 1,4-chráněného cyklamů. Výtěžky chráněného cyklamů jsou v porovnání s jediným dosud známým 1,4-chráněním diethyl oxalátem o 20–30 % nižší. Byly však nalezeny nesrovnatelně jemnější podmínky odbourání fenylthiofosfonové skupiny v přítomnosti silného kationtového iontoměniče. Nabízí se tak možnost přímého zavedení senzitivnějších skupin.

Nové chránění bylo úspěšně aplikováno k syntéze modelových 1,4-derivátů cyklamů. Byl připraven 1,4-dibenzylcyklam s celkovým výtěžkem 44 % (vztaženo na cyklam). Jako druhý modelový derivát byl připraven nový ligand 1,4-H<sub>4</sub>TE<sub>2</sub>P, poslední v řadě jeho známých stereoizomerů (1,8-H<sub>4</sub>TE<sub>2</sub>P<sup>[45]</sup> a 1,11-H<sub>4</sub>TE<sub>2</sub>P<sup>[46]</sup>). Látka je potenciálně vhodným ligandem ke komplexaci iontů přechodných kovů, zvláště pak Cu<sup>2+</sup>. Celkový výtěžek ligandu byl 14 % (vztaženo na cyklam). Řešením nízkého výtěžku způsobeného *retro-Mannichovou reakcí* by mohla být cesta vycházející z 1,4-dibenzylcyklamů.

Diplomová práce přinesla též řadu nových krystalografických poznatků, z nichž jsou uvedeny jen nejpodstatnější. Byly stanoveny krystalové struktury obou stereoizomerů 1,4-chráněného cyklamů a nového ligandu 1,4-H<sub>4</sub>TE<sub>2</sub>P. Byla odhalena dosud neznámá krystalová struktura látky 1,4,8,11-H<sub>8</sub>TE<sub>4</sub>P.<sup>[49]</sup> Pomocí rentgenové difrakční analýzy byla stanovena krystalová struktura jednoho z izomerů 1,4-chráněného cyklenu.

Byl učiněn pokus o využití fenylthiofosfonové skupiny jako selektivní 1,4-chránění cyklenu. Vznik hledané látky byl potvrzen, reakci se však nepodařilo optimalizovat.

Využitím fenylthiofosfonové chránicí skupiny byla otevřena nová cesta k syntéze 1,4-disubstituovaných derivátů cyklamů. Zároveň se nabízí možnost analogického použití fenylfosfonové skupiny s komerčně dostupným prekurzorem – PhP(O)(OH)<sub>2</sub>. Nezodpovězenou otázkou zůstává aplikace nové chránicí skupiny na cyklen.

## 6. Přílohy

### 6.1 Tabulky vybraných parametrů rentgenostrukturní analýzy

Tabulka 1 – Vybrané RTG parametry **2a**[14] a *trans-3aa*[14].

	2a[14]	<i>trans-3aa</i> [14]
Vzorec	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> PS	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> P <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<i>Mr</i>	338,45	476,56
<i>T</i> / K	150(2)	150(2)
Rozměry / mm	0,5 × 0,35 × 0,3	0,33 × 0,23 × 0,15
Barva a tvar	bezbarvé prizma	bezbarvá destička
Soustava	monoklinická	monoklinická
Prostorová grupa	<i>P2<sub>1</sub>/n</i> (No. 14)	<i>P2<sub>1</sub>/c</i> (No. 14)
<i>a</i> / Å	20,5734(4)	9,4400(3)
<i>b</i> / Å	8,23130(10)	7,9670(2)
<i>c</i> / Å	22,9507(5)	15,2020(6)
$\alpha$ / °	90	90
$\beta$ / °	114,7186(9)	95,3590(14)
$\gamma$ / °	90	90
<i>V</i> / Å <sup>3</sup>	3530,48(11)	1138,32(6)
<i>Z</i>	8	2
$\rho$ / gcm <sup>3</sup>	1,273	1,390
$\lambda$ / Å	0,71073	0,71073
$\mu$ / mm <sup>-1</sup>	0,277	0,393
F(000)	1456	504
Rozsah $\theta$ / °	1,74-27,59	3,29-27,48
Rozsah indexů hkl	-26 → 26 -10 → 10 -29 → 29	-12 → 12 -10 → 10 -19 → 19
Data; omezení; parametry	8117; 0, 613	2604; 0; 190
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1,032	1,059
<i>R</i> ; <i>WR</i> (všechna data)	0,0531; 0,0973	0,0558; 0,1006
<i>R</i> -faktor [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )] <sup>b</sup>	0,0367; 0,0882	0,0380; 0,0916
Maximum shift / e.s.d.	0,001	0,000
Největší diferenční maxima a minima / eÅ <sup>3</sup>	0,320; -0,419	0,370; -0,359

**Tabulka 2** – Vybrané RTG parametry stereoizomerů **2a[14]**·0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·1,375H<sub>2</sub>O a **2b[14]**·0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O.

	<b>2a[14]</b> ·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·1,375H <sub>2</sub> O	<b>2b[14]</b> ·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O
Vzorec	(C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> PS) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·2,75H <sub>2</sub> O	(C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> PS) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·6H <sub>2</sub> O
<i>M</i> <sub>r</sub>	824,52	883,06
<i>T</i> / K	150(2)	150(2)
Rozměry / mm	0,4 × 0,1 × 0,05	0,55 × 0,38 × 0,35
Barva a tvar	bezbarvá jehlice	bezbarvé prizma
Soustava	monoklinická	rombická
Prostorová grupa	<i>C2/c</i> (No. 15)	<i>Pnma</i> (No. 62)
<i>a</i> / Å	40,3040(4)	15,5700(2)
<i>b</i> / Å	7,16700(10)	36,6720(4)
<i>c</i> / Å	30,1560(4)	7,7610(10)
<i>α</i> / °	90	90
<i>β</i> / °	108,1610(5)	90
<i>γ</i> / °	90	90
<i>V</i> / Å <sup>3</sup>	8276,89(18)	4431,4(6)
<i>Z</i>	8	4
<i>ρ</i> / gcm <sup>3</sup>	1,323	1,324
<i>λ</i> / Å	0,71073	0,71073
<i>μ</i> / mm <sup>-1</sup>	0,309	0,299
F(000)	3532	1896
Rozsah <i>θ</i> / °	2,89-25,04	2,68-27,47
Rozsah indexů hkl	-47 → 47 -8 → 8 -35 → 35	-20 → 20 -47 → 47 -10 → 10
Data; omezení; parametry	7318; 0; 714	5132; 0; 397
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1,019	1,032
<i>R</i> ; <i>WR</i> (všechna data)	0,0686; 0,1005	0,0597; 0,1010
<i>R</i> -faktor [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )] <sup>b</sup>	0,0390; 0,0887	0,0370; 0,0893
Maximum shift / e.s.d.	0,016	0,000
Největší diferenční maxima a minima / eÅ <sup>3</sup>	0,289; -0,433	0,309; -0,374



**Tabulka 3** – Vybrané RTG parametry **10[14]·4H<sub>2</sub>O** a **12[14]·10H<sub>2</sub>O**.

	<b>10[14]·4H<sub>2</sub>O</b>	<b>12[14]·10H<sub>2</sub>O</b>
Vzorec	C <sub>12</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	C <sub>14</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> P <sub>4</sub> O <sub>12</sub> ·10H <sub>2</sub> O
<i>Mr</i>	460,40	756,51
<i>T</i> / K	150(2)	150(2)
Rozměry / mm	0,45 × 0,45 × 0,35	0,30 × 0,18 × 0,10
Barva a tvar	bezbarvé prizma	bezbarvé prizma
Soustava	triklinická	triklinická
Prostorová grupa	<i>P</i> -1 (No. 2)	<i>P</i> -1 (No. 2)
<i>a</i> / Å	8,5740(2)	7,9570(4)
<i>b</i> / Å	9,3370(2)	9,9510(3)
<i>c</i> / Å	15,0660(3)	10,7530(5)
<i>α</i> / °	98,0850(13)	85,266(3)
<i>β</i> / °	100,0040(11)	71,0240(17)
<i>γ</i> / °	110,9830(11)	80,769 (3)
<i>V</i> / Å <sup>3</sup>	1081,69(4)	794,31(6)
<i>Z</i>	2	1
<i>ρ</i> / gcm <sup>3</sup>	1,414	1,582
<i>λ</i> / Å	0,71073	0,71073
<i>μ</i> / mm <sup>-1</sup>	0,256	0,331
F(000)	496	404
Rozsah <i>θ</i> / °	3,06-27,54	2,00-27,50
Rozsah indexů hkl	-11 → 11 -12 → 12 -19 → 19	-10 → 10 -12 → 12 -13 → 13
Data; omezení; parametry	4933; 0; 389	3629; 0; 305
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1,032	1,038
<i>R</i> ; <i>WR</i> (všechna data)	0,0352; 0,0860	0,0747; 0,1777
<i>R</i> -faktor [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )] <sup>b</sup>	0,0318; 0,0836	0,0624; 0,1682
Maximum shift / e.s.d.	0,002	0,000
Největší diferenční maxima a minima / eÅ <sup>3</sup>	0,397; -0,341	1,218; -0,683

**Tabulka 4** – Vybrané RTG parametry **2a[12]**·0,5H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·0,5CHCl<sub>3</sub> a **4[12]**.

	<b>2a[12]</b> ·0,5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·0,5CHCl <sub>3</sub>	<b>4[12]</b>
Vzorec	(C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> N <sub>4</sub> PS) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·CHCl <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> OP <sub>3</sub> S <sub>3</sub>
<i>Mr</i>	838,26	604,64
<i>T</i> / K	150(2)	150(2)
Rozměry / mm	0,15 × 0,25 × 0,45	0,35 × 0,20 × 0,18
Barva a tvar	bezbarvé prizma	bezbarvá destička
Soustava	triklinická	monoklinická
Prostorová grupa	<i>P</i> -1 (No. 2)	<i>C2/c</i> (No. 15)
<i>a</i> / Å	11,7190(3)	34,5540(8)
<i>b</i> / Å	12,4380(3)	10,9740(2)
<i>c</i> / Å	14,0100(4)	14,8070(4)
<i>α</i> / °	88,7550(14)	90
<i>β</i> / °	80,0430(14)	97,6490(10)
<i>γ</i> / °	71,2390(13)	90
<i>V</i> / Å <sup>3</sup>	1903,23(9)	5564,8(2)
<i>Z</i>	2	8
<i>ρ</i> / gcm <sup>3</sup>	1,463	1,443
<i>λ</i> / Å	0,71073	0,71073
<i>μ</i> / mm <sup>-1</sup>	0,536	0,468
F(000)	880	2528
Rozsah <i>θ</i> / °	1,48–27,56	1,95–27,51
Rozsah indexů hkl	–14 → 15 –16 → 16 –17 → 18	–44 → 44 –14 → 14 –19 → 19
Data; omezení; parametry	8750; 0; 685	6386; 0; 458
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1,032	1,023
<i>R</i> ; <i>WR</i> (všechna data)	0,0481; 0,0938	0,0526; 0,0894
<i>R</i> -faktor [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )] <sup>b</sup>	0,0359; 0,0867	0,0351; 0,0814
Maximum shift / e.s.d.	0,002	0,001
Největší diferenční maxima a minima / eÅ <sup>3</sup>	0,996; –0,826	0,395; –0,371

## 7. Seznam použitých zkratek

Ac	acetyl
AcOH	kyselina octová
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
$\delta$	chemický posun
DMF	dimethylformamid
DMFDMA	dimethylformamid dimethyl acetal
DMSO	dimethylsulfoxid
Et	ethyl
EtOTFA	ethyltrifluoracetat
H <sub>2</sub> TEP	1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1-methylfosfonová kyselina
1,4-H <sub>4</sub> TE2P	1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4-bis(methylfosfonová kyselina)
1,4,8-H <sub>6</sub> TE3P	1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4,8-tris(methylfosfonová kyselina)
1,4,8,11-H <sub>8</sub> TE4P	1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan-1,4,8,11-tetrakis(methylfosfonová kyselina)
ES-MS	hmotnostní spektroskopie
Me	methyl
MRI	„Magnetic Resonance Imaging“
Ms	mesyl, methylsulfonyl, CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
<i>i</i> Pr	2-propyl
<b>R<sub>F</sub></b>	retenční faktor
RT	laboratorní teplota
RTG	rentgenová difrakční analýza
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan
Ts	tosyl, 4-(methyl)fenylsulfonyl, <i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -

## 8. *Seznam použité literatury*

- [1] G. A. Melson, *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds* (Ed.: G. A. Melson), Plenum Press, New York **1979**
- [2] D. K. Cabiness, D. W. Margerum *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6540
- [3] A. E. Merbach, E. Tóth *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* (Eds.: A. E. Merbach, E. Tóth), Wiley, Chichester **2001**
- [4] a) X. Sun, M. Wuest, G. R. Weisman, E. H. Wong, D. P. Reed, C. A. Boswell, R. Motekaitis, A. E. Martell, M. J. Welch, C. J. Anderson *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 496; b) S. Prakash, M. J. Went, P. J. Blower *Nucl. Med. Biol.* **1996**, *23*, 543; c) D. Parker *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 271
- [5] R. Guillard, H. Choillet, P. Guiberteau, P. Cocolios PCT. Int. Appl. WO 96 11056, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 43608
- [6] a) F. Denat, S. Brandès, R. Guillard *Synlett* **2000**, *5*, 561; b) J. Kotek, P. Hermann, P. Vojtíšek, J. Rohovec, I. Lukeš *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 243
- [7] M. Studer, T. A. Kaden *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2081
- [8] W. J. Jr. Kruper, P. R. Rudolf, C. A. Langhoff *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3869
- [9] C. Li, W.-T. Wong *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3217
- [10] a) E. K. Barefield, F. Wagner, K. D. Hodges *Inorg. Chem.* **1976**, *151*, 1370; b) R. Guillard, I. Meunier, C. Jean, B. Boisselier-Cocolios Eur. Pat. Appl. EP 427595, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 136130
- [11] a) E. K. Barefield, F. Wagner, A. W. Herbinger, A. R. Dahl *Inorg. Synth.* **1976**, *17*, 220; b) I. Meunier, A. K. Mishra, B. Hanquet, P. Cocolis, R. Guillard *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 685
- [12] J. E. Richman, T. J. Atkins *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *96*, 2268
- [13] M. Hediger, T. A. Kaden *J. C. S. Chem. Commun.* **1978**, 14
- [14] V. Boldrini, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, G. Palmisano, M. Sisti *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6527
- [15] J. Yoo, D. E. Reichert, M. J. Welch *Chem. Commun.* **2003**, 766
- [16] W. Yang, Ch. M. Giandomenico, M. Sartori, D. A. Moore *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2481
- [17] a) L. Fabbrizzi, F. Foti, M. Licchelli, P. M. Maccarini, D. Sacchi, M. Zema *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4965; b) S. Brandès, C. Gros, F. Denat, P. Pullumbi, R. Guillard

- Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 65
- [18] I. M. Helps, D. Parker, J. R. Morphy, J. Chapman *Tetrahedron Lett.* **1989**, 45, 219
- [19] D. D. Dischino, E. J. Delaney, J. E. Emswiler, G. T. Prasad, S. K. Srivastava, M. F. Tweedle *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 1265
- [20] a) I. V. Kubrakovova, A. A. Formanovsky, I. V. Mikhura *Mendeleev Commun.* **1999**, 65; b) J. F. Wei, X. Y. Shi, D. P. He, B. H. Ma *Pol. J. Chem.* **2003**, 77, 485
- [21] a) H. Bernard, J.- J. Yaouanc, J.-C. Clément, H. des Abbayes, H. Handel *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 639; b) F. Chuburu, M. Le Baccon, H. Handel *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 2385
- [22] a) A. Filali, J.-J. Yaouanc, H. Handel *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 560; b) I. Gardinier, A. Roignant, N. Oget, H. Bernard, J.- J. Yaouanc, H. Handel *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7711; c) N. Oget, F. Chuburu, J.- J. Yaouanc, H. Handel *Tetrahedron Lett.* **1996**, 8, 2995
- [23] a) J.-J. Yaouanc, N. Le Bris, G. Le Gall, J.-C. Clément, H. Handel, H. des Abbayes *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 206; b) V. Patinec, J.- J. Yaouanc, J.-C. Clément, H. Handel, H. des Abbayes *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 79
- [24] T. J. Atkins *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6364
- [25] Z. Li, K. Undheim *Acta Chem. Scand.* **1998**, 52, 1247
- [26] J. S. Bradshaw, K. E. Krakowiak, R. M. Izatt, D. J. Zamecka-Krakowiak *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1077
- [27] L. Schulze, A. R. Bulls PCT. Int. Appl. WO 96 28433, 1996
- [28] Y. Dong, L. F. Lindoy *Aust. J. Chem.* **2001**, 54, 291
- [29] B. Boitrel, B. Andrioletti, M. Lachkar, R. Guillard *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4995
- [30] a) Z. Kovacz, A. D. Sherry *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 185; b) Z. Kovacz, A. D. Sherry *Synthesis* **1997**, 759
- [31] J. Kotek (nepublikované výsledky)
- [32] M. Ciampolini, M. Micheloni, N. Nardi, P. Paoletti *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1357
- [33] I. Tabushi, Y. Taniguchi, H. Kato *Tetrahedron Lett.* **1977**, 12, 1049
- [34] D. A. Tomalia, L. R. Wilson *U. S. Patent* **1985**, 4, 517, 122
- [35] G. R. Weisman, S. C. H. Ho, V. Johnson *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 335
- [36] J. Rohovec, R. Gyepes, I. Císařová, J. Rudovský, I. Lukeš *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1249

- [37] a) G. Royal, V. Dahaoui-Gindrey, S. Dahaoui, A. Tabard, R. Guillard, P. Pullumbi, C. Lecomte *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1971; b) C. Bucher, G. Royal, J.-M. Barbe, R. Guillard *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2315
- [38] a) E. J. Gabe, Y. Le Page, L. Prasad, G. R. Weisman *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1982**, B38, 2752; b) R. W. Alder, E. Heilbronner, E. Honegger, A. B. McEwen, R. E. Moss, E. Olefirowicz, P. A. Petillo, R. B. Sessions, G. R. Weisman, J. M. White, Z.-Z. Yang *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6580
- [39] A. Comparone, T. A. Kaden *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1765
- [40] R. Tripier, J.-M. Lagrange, E. Espinosa, F. Denat, R. Guillard *Chem. Commun.* **2001**, 2728
- [41] R. Guillard, A. G. Bessmertnykh, I. P. Beletskaya *Synlett Lett.* **1997**, 1190
- [42] P. J. Davies, M. R. Taylor, K. P. Wainwright *Chem. Commun.* **1998**, 827
- [43] F. Bellouard, F. Chuburu, N. Kervarec, L. Toupet, S. Triki *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3499
- [44] D. Prévôté, B. Donnadiou, M. Moreno-Mañas, A. M. Caminade, J. P. Majoral *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1701
- [45] J. Kotek, P. Vojtíšek, I. Cisařová, P. Hermann, P. Jurečka, J. Rohovec, I. Lukeš *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 1289
- [46] Silvia Fúzerová (nepublikované výsledky)
- [47] N. K. Patel, H. J. Harwood *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2999
- [48] X. Sun, M. Wuest, Z. Kovacz, A. D. Sherry, R. Motekaitis, Z. Wang, A. E. Martell, M. J. Welch, C. J. Anderson *J. Biol. Inorg. Chem.* **2003**, 8, 217
- [49] S. A. Pisareva, F. I. Belskii, T. Ya. Medved, M. I. Kabachnik *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1987**, 413
- [50] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Carnalli, *SIR92, J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435
- [51] G. M. Sheldrick, *SHLELXL97, Program for Crystal Structure Refinement from Diffraction Data*, University of Göttingen, Göttingen 1997
- [52] A. L. Spek, *PLATON*, Version 1999, Utrecht University, The Netherlands
- [53] <http://www.povray.org/>, Ch. J. Cason, 1996–2002